



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
AKADEMSKE DOKTORSKE STUDIJE
JAVNO ZDRAVLJE

**Značaj primene definicije slučaja za
unapređenje epidemiološkog nadzora nad
hepatitisima B i C**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor : Doc. dr Predrag Đurić

Prof. dr Milotka Fabri

Kandidat: Zoran Dakić

Novi Sad, 2016. godine

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET**

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Zoran Dakić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Doc. dr Predrag Đurić Prof. dr Milotka Fabri
Naslov rada: NR	Značaj primene definicije slučaja za unapređenje epidemiološkog nadzora nad hepatitisima B i C
Jezik publikacije: JP	srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2016.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Hajduka Veljkova 3, Srbija
Fizički opis rada: FO	(7 poglavlja / 133 stranice / 45 tabela / 178 referenci / 1 prilog)

Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Epidemiologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Hepatitis B; hepatitis C; dijagnoza; epidemiologija; javno zdravlje
UDK	616.36-002-036.22
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	

<p>Izvod: IZ</p>	<p>Adekvatni nadzor nad zaraznim bolestima predstavlja aktuelni izazov ne samo kod nas već i u razvijenim zemljama. Savremeni epidemiološki nadzor nad zaraznim bolestima zasniva se na odgovarajućim definicijama slučaja. Njihova osnovna funkcija je olakšavanje prepoznavanja određenih bolesti i njihovo registrovanje na jednoobrazan način. Definisane slučajeve zaraznih bolesti nije jednostavno, jer uključuje kliničke, epidemiološke i laboratorijske parametre, uz istovremeno očekivanje visoke senzitivnosti i specifičnosti. Ciljevi istraživanja su bili da se utvrdi primenljivost definicija slučaja hepatitisa B i C na Klinici za infektivne bolesti Kliničkog centra Vojvodine, te da se utvrdi senzitivnost i specifičnost primenjenih definicija slučaja hepatitisa B i C. Uz postojeći dijagnostički algoritam Klinike za infektivne bolesti Kliničkog centra Vojvodine, uvedena su tri seta definicija hepatitisa B i C: Evropskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC) iz 2008. i 2012. godine kao i američkih Centara za kontrolu bolesti (CDC) iz 2012. godine. Istraživanje je sprovedeno na Klinici za infektivne bolesti Kliničkog centra Vojvodine i tokom 12 meseci, u skladu sa predloženim definicijama slučaja, identifikovano je 150 ispitanika obolelih od hepatitisa B i C. Utvrđene su sledeće činjenice: preporučene definicije slučaja su primenljive u Republici Srbiji za laboratorijske i kliničke kriterijume, dok uključivanje epidemiološke povezanosti u definicije slučaja ima malo praktičnog značaja za prijavljivanje hepatitisa; definicije slučaja koje uključuju i obavezno prisustvo kliničkih kriterijuma (najčešće definicije verovatnog slučaja) imaju nisku senzitivnost, a visoku specifičnost, kao posledica prisustva infekcije i u odsustvu bilo kakvih kliničkih manifestacija; definicije slučaja koje se zasnivaju samo na laboratorijskim kriterijumima imaju maksimalnu senzitivnost i specifičnost.</p>
<p>Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP</p>	<p>10.10.2014.</p>
<p>Datum odbrane: DO</p>	

<p>Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO</p>	<p>predsednik: član: član:</p>
---	--

University of Novi Sad
Faculty of Medicine
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD thesis
Author: AU	Zoran Dakić
Mentor: MN	Prof. dr Predrag Đurić Prof. dr Milotka Fabri
Title: TI	The importance of introducing case definitions for improving epidemiological surveillance of hepatitis B and C
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	Serbian/English
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2016.
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	7 chapters/133 pages/45 tables/178 references
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Epidemiology
Subject, Key words SKW	Hepatitis B; Hepatitis C; Diagnosis; Epidemiology; Public Health
UC	616.36-002-036.22
Holding data: HD	Library of the Faculty of Medicine, Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Note: N	.

<p>Abstract: AB</p>	<p>Adequate surveillance of communicable diseases is the actual challenge, not only in our country but also in developed countries. Modern epidemiological surveillance of communicable diseases is based on the appropriate case definitions. Their main purpose of them is to facilitate the recognition of certain diseases and their registration in a uniform manner. Case definition of communicable diseases is not easy, because it involves clinical, epidemiological and laboratory parameters, along with the expected high sensitivity and specificity. The objectives of the study were to determine the applicability of the case definitions for hepatitis B and C in the Clinic for Infectious Diseases of the Clinical Center of Vojvodina and to determine the sensitivity and specificity of the applied definition of cases of hepatitis B and C. In addition to existing diagnostic algorithm of the Clinic for Infectious Diseases, three sets of hepatitis B and C case definitions were introduced: the European Centre for Disease Prevention and Control in 2008 and 2012 as well as the US Centers for Disease Control in 2012. The study was conducted at the Clinic for Infectious Diseases Clinical Center of Vojvodina over 12 months, and in accordance with the proposed case definitions, 150 patients suffering from hepatitis B and C were identified. We found following facts: recommended case definitions are applicable in the Republic of Serbia for laboratory and clinical criteria, while the inclusion of epidemiological connection between the case definition has little practical significance for reporting hepatitis; case definitions that include the obligatory presence of clinical criteria (most common definition of probable cases) have low sensitivity and high specificity, as a result of the presence of infection in the absence of any clinical manifestations; case definitions that are based solely on laboratory criteria showed maximum sensitivity and specificity.</p>
<p>Accepted on Scientific Board on: AS</p>	<p>10 October 2014.</p>

Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: member: member:

Sadržaj

1. UVOD	15
1.1. EPIDEMIOLOŠKI NADZOR.....	16
1.1.1. Definicija epidemiološkog nadzora	16
1.1.2. Istorijski razvoj epidemiološkog nadzora.....	17
1.1.3. Svrha epidemiološkog nadzora.....	18
1.1.4. Elementi sistema nadzora	19
1.1.5. Strategije epidemiološkog nadzora.....	22
1.1.6. Izvori podataka	24
1.1.7. Analiza podataka dobijenih nadzorom	26
1.1.7.3. Analiza podataka o mestu.....	27
1.1.8. Evaluacija sistema nadzora.....	27
1.1.9. Osobine sistema nadzora	28
1.2. Hepatitis B.....	29
1.2.1. Javljanje bolesti	29
1.2.2. Infektivni agens	30
1.2.3. Rezervoar infekcije.....	31
1.2.4. Osetljivost.....	31
1.2.5. Putevi prenosa	31
1.2.6. Period inkubacije.....	32
1.2.7. Period zaraznosti	33
1.2.8. Klinička slika.....	33
1.2.9. Dijagnoza bolesti	34
1.2.10. Mere sprečavanja širenja infekcije	36
1.2.11. Mere suzbijanja širenja infekcije.....	39
1.2.13. Lečenje	40
1.3. Hepatitis C.....	40
1.3.1. Javljanje bolesti	40
1.3.2. Infektivni agens	41
1.3.3. Rezervoar infekcije.....	42
1.3.4. Osetljivost.....	42

1.3.5. Putevi prenosa	42
1.3.6. Period inkubacije	42
1.3.7. Period zaraznosti	43
1.3.8. Klinička slika.....	43
1.3.9. Dijagnoza.....	43
1.3.10. Mere sprečavanja širenja infekcije	44
1.3.11. Lečenje	44
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE.....	46
3. METODE RADA I MATERIJAL.....	47
3.1. Ispitanici	47
3.2. Metod	47
3.3. Definicije slučaja.....	48
3.3.1. Definicija slučaja hepatitisa B i C Evropskog centra za kontrolu bolesti iz 2008. godine..	48
3.3.2. Definicija slučaja hepatitisa B i C Evropskog centra za kontrolu bolesti iz 2012. godine..	50
3.3.3. Definicija slučaja hepatitisa B i C Centara za prevenciju i kontrolu bolesti (Atlanta, SAD) iz 2012. Godine	52
3.4. Parametri korišćeni u istraživanju	56
3.5 Prikupljanje podataka	57
3.5.1. Upitnik.....	57
3.5.2. Laboratorijska ispitivanja	58
3.6. Osnovne metode statističke obrade podataka.....	59
4. REZULTATI.....	61
4.1. Demografske karakteristike ispitanika	61
4.1.1. Pol.....	61
4.1.2. Uzrast.....	61
4.1.3. Zanimanje	62
4.2. Razlozi upućivanja	62
4.3. Klinička slika i laboratorijski podaci.....	63
4.3.1. Povišena telesna temperatura	63
4.3.2. Glavobolja	64
4.3.3. Malaksalost.....	64
4.3.4. Gubitak apetita	65
4.3.5. Mučnina.....	65
4.3.6. Povraćanje	66

4.3.7. Dijareja	66
4.3.8. Bol u trbuhu.....	67
4.3.9. Žutica.....	67
4.3.10. Aspartat aminotransferaza	67
4.3.11. Alanin aminotransferaza.....	68
4.4. Moguća izloženost ispitanika – faktori rizika	69
4.4.1. Dobrovoljni davaoci krvi.....	69
4.4.2. Oboleli od hepatitisa B/C i upotreba droga u domaćinstvu ispitanika	70
4.4.3. Pacijenti rođeni od HBV / HCV pozitivne majke	70
4.4.4. Testiranje na HIV	71
4.4.5. Transplantacija	71
4.4.6. Transfuzija.....	71
4.4.7. Operativni zahvat.....	72
4.4.8. Endoskopske pretrage.....	72
4.4.9. Akupunktura.....	72
4.4.10. Druge invazivne procedure.....	73
4.4.11. Pirsing.....	73
4.4.12. Tetoviranje.....	74
4.4.13. Parenteralno ubrizgavanje lekova bez predloga lekara	74
4.4.14. Ubrizgavanje droge	75
4.4.15. Korišćenje ne-injekcionih droga.....	75
4.4.16. Istopolni seksualni odnosi	76
4.4.17. Profesionalna izloženost ljudskoj krvi / telesnim tečnostima.....	77
4.4.18. Boravak u kazneno-popravnim ustanovama.....	77
4.5. Serološki markeri i testovi nukleinskih kiselina.....	77
4.5.1. HBsAg.....	77
4.5.2. IgM anti-HBc	77
4.5.3. HBeAg.....	78
4.5.4. HBV DNK.....	78
4.5.5. Anti-HCV	78
4.5.6. HCV core Ag.....	79
4.5.7. HCV RNK	79
4.5.8. IgM anti-HAV	79

4.5.9. IgM anti-HEV.....	80
4.6. Senzitivnost i specifičnost definicija slučajja.....	80
4.6.1. Definicija slučajja akutnog hepatitisa B - ECDC 2008.....	80
4.6.2. Definicija slučajja hepatitisa B - ECDC 2012.....	81
4.6.3. Definicija slučajja akutnog hepatitisa B - CDC 2012.....	83
4.6.4. Definicija slučajja hroničnog hepatitisa B - CDC 2012.....	84
4.6.5. Definicija slučajja hepatitisa C - ECDC 2008.....	86
4.6.6. Definicija slučajja hepatitisa C - ECDC 2012.....	88
4.6.7. Definicija slučajja akutnog hepatitisa C - CDC 2012.....	89
4.6.8. Definicija slučajja hepatitisa C preležanog ili aktivnog - CDC 2012.....	91
5. DISKUSIJA.....	93
6. ZAKLJUČAK.....	109
7. LITERATURA.....	110
PRILOG I.....	130

1. UVOD

Virusni hepatitis B i C i posledice koje oni mogu izazvati predstavljaju i danas aktuelan globalni javnozdravstveni problem (1-3). Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO), dve milijarde ljudi su bili zaraženi virusom hepatitisa B (HBV) tokom života a više od 240 miliona su hronični nosioci hepatitisa B površinskog antigena (HBsAg), tj. 4-6% svetske populacije (4). Kod hronično inficiranih osoba rizik da će umreti od komplikacija hronične HBV infekcije, kao što su ciroza i hepatocelularni karcinom (HCC) iznosi 25%. Približno 780 000 ljudi umre godišnje zbog posledica HBV infekcije (5). Hronična HBV infekcija uzrok je 54,4% svih slučajeva raka jetre u svetu. HBV infekcija se može prevenirati vakcinacijom.

U svetu je, prema procenama SZO, 130-150 miliona ljudi koji su hronično inficirani hepatitis C virusom (HCV). Godišnje, zbog komplikacija izazvanih HCV infekcijom umre 350-500 hiljada ljudi. HCV je značajan uzročnik ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma. Ne postoji vakcina protiv HCV infekcije, ali se u lečenju koriste antivirusni lekovi sa uspešnošću izlečenja 50-90% (6). Otežavajuća okolnost je da otežan pristup dijagnostici i terapiji ovog oboljenja u pojedinim delovima sveta.

Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije (7), u 2012. godini ukupan broj registrovanih obolelih od akutnog hepatitisa B (AHB) u Srbiji bio je 225, sa incidencijom od 3,1/100 000 stanovnika. Analiza broja obolelih od akutnog hepatitisa B u petogodišnjem periodu (2008-2012. godina) pokazala je da je najveći broj obolelih u Centralnoj Srbiji zabeležen 2008. godine - 291, pa je to i povećalo broj prosečno obolelih u posmatranom periodu, na 212 slučajeva.

Na teritoriji AP Vojvodine prosečno se godišnje registruje 60 osoba obolelih od akutnog hepatitisa B, a broj obolelih u periodu od 2008. do 2010. bio je niži od proseka, da

bi u 2011. godini broj obolelih bio najviši u petogodišnjem posmatranom period (8). Na taj način, trend akutnog hepatitisa B pokazuje pad u Centralnoj Srbiji i povećanje na teritoriji AP Vojvodine.

U 2012. godini na teritoriji Srbije ukupno je registrovano 1580 anti-HCV pozitivnih osoba (incidencija 4,73/100 000) tj. 0,53% od ukupnog broja testiranih osoba (7). Istovremeno, u AP Vojvodini je evidentirano 167 anti-HCV pozitivnih osoba (8).

1.1. EPIDEMIOLOŠKI NADZOR

1.1.1. Definicija epidemiološkog nadzora

Pojam nadzora (eng. surveillance) potiče iz francuskog jezika (surveiller) i znači nadzirati, nadgledati, pomno posmatrati (11). Postoji nekoliko definicija epidemiološkog nadzora. Definicije koje su proteklih godina najčešće u upotrebi glase:

1. „Epidemiološki nadzor predstavlja sistematsko i kontinuirano prikupljanje, analizu, i tumačenje podataka, usko povezanih sa njihovim blagovremenim i koherentnim objavljivanjem i procenom te upućivanjem rezultata onima koji imaju pravo da ih znaju da na osnovu tih rezultata mogu planirati i sprovesti određenu aktivnost“ (12).

2. „Kontinuirana analiza, tumačenje i povratne informacije o sistematski prikupljenim podacima, generalno koristeći metode koju karakterišu praktičnost, uniformnost i brzina čak i na uštrb tačnosti i potpunosti“ (12).

3. Prema SZO epidemiološki nadzor je „kontinuirano prikupljanje, analiza i interpretacija podataka u vezi sa zdravljem potrebnih za planiranje, implementaciju i evaluaciju prakse javnog zdravlja“ (13).

Pomenutim definicijama zajednička je završna faza u lancu nadzora - primena informacija dobijenih nadzorom u cilju promocije zdravlja i sprečavanja i suzbijanja bolesti

(12).

1.1.2. Istorijski razvoj epidemiološkog nadzora

Epidemiološki nadzor prvobitno se pojavio u formi registrovanja epidemija. Pronađeni su zapisi o epidemiji kuge u Egiptu koji datiraju još od vremena Prve dinastije faraona, oko 3180. godine p.n.e. (14). U 5. i 4. veku p.n.e. Hipokrat je javljanje bolesti opisao kao sporadično, endemsko i epidemijsko. Smatrao je da se bolesti ne javljaju voljom bogova i natprirodnih sila već su uslovljene karakteristikama pojedinačne osobe, vremena i životne sredine u kojoj boravi, što i danas predstavlja osnov analize podataka prikupljenih u sistemu nadzora (15). Kao jednu od prvih javnozdravstvenih intervencija koju možemo sagledati kao rezultat epidemiološkog nadzora jeste formiranje sanitarnog kordona u Veneciji u 14. veku, za putnike na brodovima koji su dolazili sa područja zahvaćenih kugom (16). Džon Grant (John Graunt) je 1662. godine započeo publikovanje podataka o mortalitetu odojčadi, dece, žena i muškaraca i to je prvi zabeležen numerički metod za monitoring javnog zdravlja (17,18).

Viljem Far (William Farr) 1839. godine uspostavlja sistem rutinskog prijavljivanja uzroka smrti sa ciljem analize zdravstvenog stanja populacije. Smatra se osnivačem modernog epidemiološkog nadzora (19). Velika Britanija 1899. godine uvodi obavezno prijavljivanje određenih zaraznih bolesti a u Sjedinjenim Američkim Državama praksa obaveznog sedmičnog izveštavanja o zaraznim bolestima počinje 1925. godine (18). Sredinom 20. veka Aleksandar Lengmjur (Alexander Langmuir), glavni epidemiolog u američkim Centrima za prevenciju i kontrolu bolesti (CDC) uvodi novu paradigmu nadzora koja je i danas aktuelna. Naime, nadzor nad pojedincima (obolelim licima od zarazne bolesti i njihovim kontaktima) je prerastao u nadzor nad kretanjem bolesti u određenoj populaciji (20). Svetska zdravstvena organizacija je 2005. godine usvojila Međunarodne zdravstvene

propise (IHR 2005) koji su prihvaćeni od svih njenih država članica oni uključuju obaveze na nacionalnom nivou kako bi se uspostavili ključni kapaciteti nadzora i odgovarajuće intervencija s ciljem sprečavanja širenja bolesti na međunarodnom nivou (21). IHR 2005 predstavlja pravni i operativni okvir SZO za aktivnosti u vezi sprečavanja i suzbijanja međunarodnog širenja bolesti, bez obzira na njihovo poreklo ili formu.

1.1.3. Svrha epidemiološkog nadzora

Sistem epidemiološkog nadzora uspostavlja se tako da odgovara potrebama strategija, programa i planova za kontrolu i prevenciju bolesti. Ove potrebe uključuju i sagledavanje prostornih i vremenskim trendova kao i karakteristika posmatranih populacija u celosti ili samo nekih njenih delova. Podaci prikupljeni nadzorom mogu se koristiti (22-24) za:

- otkrivanje epidemija,
- detektovanje novoiskrslih zdravstvenih problema,
- detektovanje promena u zdravstvenoj praksi,
- detektovanjepromena rezistencije na antibiotike,
- sagledavanje značaja i veličine stanja u vezi sa zdravljem kao i njihovih troškova,
- procenu aktivnosti na suzbijanju poremećaja zdravlja,
- uspostavljanje prioriteta za istraživanje,
- utvrđivanje zdravstvenih faktora rizika,
- planiranje mreže zdravstvenih ustanova,
- nadgledanje faktora rizika,
- praćenje distribucije i širenja obolevanja i povređivanja,
- opis prirodnog toka bolesti,
- pojednostavljenje epidemioloških i laboratorijskih istraživanja,

- obezbeđenje podataka za naučna istraživanja, i
- kreiranje javnozdravstvenih politika i donošenje odgovarajućih političkih odluka.

Kao rezultat epidemiološkog nadzora i promene paradigme objekta nadzora (od obolelih pojedinaca i njihovih kontakata ka - kretanju i javljanju bolesti) pedesetih godina prošlog veka u SAD je eliminisana malarija (25). Kroz opis kliničke slike, grupisanje slučajeva i proučavanje životnih navika i ponašanja određenih subpopulacija 80-ih godina 20. veka je otkrivena HIV infekcija. Otkrivanje ove infekcije, praćenje njene incidencije i projekcija prevalencije omogućila je kreiranje javnozdravstvenih programa za prevenciju i kontrolu u SAD i svetu.

1.1.4. Elementi sistema nadzora

Uspostavljanje sistema nadzora određenog događaja/stanja u vezi sa zdravljem uključuje definisanje zdravstvenog problema koji će biti predmet nadzora, populaciju obuhvaćenu nadzorom, ljudske resurse koji će sprovoditi nadzor, načine prikupljanja, izvore podataka, trajanje nadzora, poverljivost podataka i njihovu diseminaciju (22).

Kriterijumi koje zdravstveni događaj treba da ispunjava kako bi postao predmet nadzora su:

- učestalost javljanja bolesti u populaciji,
- posledice koje zdravstveni problem izaziva i opterećenost populacije njenim sekvelama, letalitet,
- kontagioznost,
- epidemijski potencijal,
- odnos javnosti prema oboljenju,
- međunarodne implikacije,
- mogućnost sprečavanja i suzbijanja, i

- ekonomski faktori nadzora.

1.1.4.1. Definicija slučaja

Definicija slučaja je fundamentalni deo sistema nadzora. Ona predstavlja set standardizovanih kriterijuma (anamnestički, klinički i laboratorijski podaci i epidemiološka povezanost) koji se koriste u cilju odlučivanja/procenjivanja da li neka osoba boluje (ili ne) od određene bolesti koja podleže epidemiološkom nadzoru (26-28). Korišćenjem standardizovanih definicija slučaja osiguravamo da su svi registrovani slučajevi istog oboljenja identifikovani na isti način, bez obzira na to ko je prepoznao slučaj.

U oktobru 1990. godine su CDC, u saradnji sa Savetom državnih i teritorijalnih epidemiologa (CSTE) objavili izveštaj Definicije slučaja za javnozdravstveni nadzor (29).

Da bi bila upotrebljiva, definicija slučaja mora biti dovoljno senzitivna, ali da izbegava slučajeve bez bolesti (sprečava prijavljivanje lažno negativne), još i specifična s ciljem uključivanja samo onih koji su zaista oboleli (sprečavanje prijavljivanje lažno pozitivnih). Definicije slučaja se koriste samo u svrhe nadzora (30,31).

Zavisno od oboljenja, definicija slučaja može biti podeljena na simptomatske i asimptomatske slučajeve, ili opisana kao spektar kriterijuma, od mogućeg, preko verovatnog, do potvrđenog slučaja. Ne postoji zauvek postignut i nepromenljiv „zlatni standard” definicije slučaja (32). Kako se menjaju znanja o bolestima, tako se prilagođava i definicija slučaja. Definicije bolesti i dijagnostički kriterijumi treba da su standardizovani kako bi mogli da se koriste u različitim zemljama i kasnije upoređuju.

1.1.4.2. Populacija obuhvaćena nadzorom

Podaci koji su prikupljeni u sistemu nadzora interpretiraju se i odnose samo na konkretnu populaciju obuhvaćenu nadzorom. Veoma je važno adekvatno proceniti da li je

potrebno nadzorom obuhvatiti celu populaciju ili samo neke njene delove. Zbog bolje reprezentativnosti pojave u populaciji pod nadzorom, ali i ekonomičnosti, praktičnosti, naučne verodostojnosti, često je potrebno razmotriti mogućnost nadzora nad subpopulacijama odnosno delovima populacije. Nadzor ovog obima svakako je precizniji, jer za određena stanja i događaje u vezi sa zdravljem nije ili ne može biti cela populacija izložena. Primeri su nadzor nad neželjenim trudnoćama adolescentkinja ili nadzor nad određenim štetnim faktorima u radnoj sredini (22). Izloženost određenim agensima ili faktorima rizika može biti uslovljena i geografskim karakteristikama određenog područja, tradicijom, kulturom, obrascima ponašanja.

1.1.4.3. Ljudski resursi

Osobe koje su zadužene za prijavljivanje slučajeva koji su predmet nadzora mogu biti pružaoci zdravstvenih usluga sa određenog područja, odabrane zdravstvene ustanove (klinike, laboratorije, ambulante). Poželjno je da su osobe koje prijavljuju oboljenje osposobljene i za adekvatno uzimanje uzoraka biološkog materijala i njihovo dostavljanje do referentne laboratorije radi verifikacije bolesti. Neophodno je motivisati osobe u sistemu nadzora i to se najefikasnije postiže pravovremenim slanjem povratnih informacija iz centra gde su podaci prikupljaju i analiziraju ustanovama koje su prijave poslale. Motivacija je moguća i kroz finansijsku stimulaciju učesnika u nadzoru kao i zakonsku obavezu prijavljivanja (22).

1.1.4.4. Poverljivost podataka

Zaštita poverljivosti podataka je etička obaveza svih učesnika u nadzoru, ali i zakonska obaveza. Očuvanje tajnosti podataka veoma je važna ne samo za privatnost lica koja su prijavljena kao slučajevi zarazne bolesti već i za poverenje svih učesnika u nadzoru.

U Republici Srbiji poverljivost podataka u vezi sa zdravljem regulisana je Zakonom o pravima pacijenata (33). Vrsta i obim podataka koji su neophodni za prijavljivanje slučaja zarazne bolesti definisani su obrascem prijave sumnje/oboljenja/smrtni od zarazne bolesti sadržanom u Pravilniku o prijavljivanju zaraznih bolesti i drugih slučajeva utvrđenih zakonom o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti (10).

1.1.5. Strategije epidemiološkog nadzora

Sistemi nadzora treba da budu uspostavljeni tako da omogućavaju dobijanje preciznih, pouzdanih i pravovremenih informacija na jasan i nedvosmislen način. Postoji nekoliko strategija za dobijanje informacija u vezi sa zdravljem koje se koriste u zavisnosti od potreba i zahteva zdravstvenih vlasti.

1.1.5.1. Obavezno prijavljivanje bolesti

Prijavljivanje zaraznih bolesti u skladu sa zakonskim i podzakonskim aktima predstavlja najstariji vid tradicionalnog pristupa epidemiološkog nadzora (34). Sistem prijavljivanja počiva na zakonskoj obavezi, predmet prijave najčešće su zarazne bolesti. Prijavljivanje po pravilu vrše lekari iz primarne zdravstvene zaštite, bolnica, laboratorija i drugih zdravstvenih institucija. Prijave oboljenja prikupljaju se na lokalnom nivou i prosleđuju u centralne institucije. Zdravstvene vlasti dobijaju konačne podatke dobijene nadzorom s ciljem planiranja i donošenja programa za prevenciju i kontrolu poremećaja zdravlja (34).

Prikupljanje podataka može biti aktivno i pasivno. Aktivan nadzor podrazumeva angažovanje „centralnih” institucija sa zahtevima ka lokalnom nivou koji generiše prijave bolesti (34). Kontinuirano se telefonskim putem, faksom, internetom upućuju zahtevi

lokalnom nivou za dostavljanje informacije od interesa. Pored navedenih aktivnosti moguće je i direktno angažovanje lica zaposlenih u centralnim institucijama, njihov odlazak na teren (u laboratorije, klinike) i prikupljanje podataka.

Pasivni pristup karakteriše prijavljivanje slučajeva oboljenja na inicijativu osoba koji rade na lokalnom nivou, na terenu. Ovakav pristup nadzoru je najčešći, kod nas i u svetu (34). Česta je praksa neredovnog i nepotpunog prijavljivanja, ali postoje i drukčiji primeri (mladi entuzijastični lekari na novom radnom mestu, koji veoma revnosno prijavljuju slučajeve bolesti, mogu stvoriti sliku da se broj obolelih na istom području naglo povećao, čak i do razmera epidemije).

Postoji i kombinacija aktivnog i pasivnog nadzora (17), tzv. kombinovani nadzor (npr. pasivno prijavljivanje polno prenosive bolesti i aktivno pronalaženje i epidemiološko ispitivanje lica koja su bila u kontaktu sa obolelom osobom).

1.1.5.2. Monitoring životne sredine

Od fundamentalnog je značaja za očuvanje bezbedne i zdrave životne sredine (22). Monitoring uključuje kontrolu kvalitet vazduha, higijenske ispravnosti vode za piće, buke u naseljima, čistoću vode na plažama i bazenima, kontrolu kretanja i brojnosti populacija insekata i dr.

1.1.5.3. Povremena ciljana populaciona istraživanja (eng. survey)

Primenjuju se sa ciljem kvantifikacije podataka o određenoj populaciji kroz sistematsko i strukturisano prikupljanje informacija od zdravstvenog značaja. Po pravilu se sprovodi na reprezentativnom uzorku populacije kako bi se dobijeni podaci mogli odnositi na celu populaciju. Ova istraživanja se mogu vršiti na opštoj populaciji, pacijentima, zdravstvenim radnicima i različitim organizacijama i to samo jednom ili u pravilnim

vremenskim razmacima (34).

1.1.5.4. Predostrožni nadzor

Reprezentativni uzorak zdravstvenih radnika koji su posebno motivisani obavlja prijavljivanje svih slučajeva jednog ili više oboljenja koja su prethodno definisana i odabrana. Uzorak populacije zdravstvenih radnika koji prijavljuju događaje u vezi sa zdravljem nije odabran slučajno, već na teritorijama i u populacijama gde se takvi događaji očekuju. Predostrožni nadzor veoma je efikasna alternativa pasivnom nadzoru (35). Retke bolesti čija je pojava povezana sa specifičnom ekspozicijom i koje mogu biti predznak zdravstvenih događaja od šireg javnozdravstvenog interesa nazivaju se signalni/upozoravajući zdravstveni događaji. Nadzor nad ovim događajima i njime dobijeni podaci mogu poslužiti kao smernice za sprovođenje ciljanih populacionih istraživanja (35).

1.1.5.5. Nadzor nad sindromima

Sindromski nadzor koristi znatno blaže kriterijume u odnosu na tradicionalni nadzor zasnovan na zakonskoj obavezi. Predmet ovog nadzora su kombinacije određenih simptoma i znakova bolesti. U zemljama zapadnog sveta koristi se za rano otkrivanje događaja u vezi sa zdravljem koji npr. po redovnom postupku zahtevaju vreme od najmanje 1 – 2 sedmice, koji su vezi sa bioterorizmom, javljanjem novog patogena ili novoiskrsle bolesti (36).

1.1.6. Izvori podataka

Za potrebe sistema nadzora koriste se različiti izvori podataka koji uključuju prijave zaraznih bolesti, registre, izveštaje laboratorija, zdravstvene informacione sisteme i sl

1.1.6.1. Prijave zaraznih bolesti

Obavezno prijavljivanje određenih zaraznih bolesti u Srbiji u skladu sa zakonom sprovodi se putem prijava zaraznih bolesti. Broj zaraznih bolesti koje podležu obaveznom prijavljivanju ponekad je obrnuto je srazmeran kvalitetu i obuhvatu sistema nadzora. U Republici Srbiji se u skladu sa važećim Zakonom o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti sprovodi obavezno prijavljivanje 70 oboljenja (9).

1.1.6.2. Registri

Vrsta i obim podataka koji se prikupljaju i čuvaju u registrima slični su podacima koji nastaju prijavljivanjem slučajeva oboljenja. Uključuju podatke o preciznoj klasifikaciji bolesti, lečenju i ishodu. Prednost registara u odnosu na pasivno prijavljivanje je što su podaci trajnije prirode, specifičniji i redovno se ili povremeno ažuriraju, za svako oboljenje ili obolelo lice ponaosob (37). U Republici Srbiji trenutno se vodi evidencija 11 različitih registara bolesti. Registri za HIV, maligne tumore, ishemijske bolesti srca, endemsku nefropatiju i diabetes melitus se uglavnom ažuriraju, dok ostali registri, u praksi, postoje samo formalno (7).

1.1.6.3. Izveštaji laboratorija

Osobine rezultata laboratorijskih ispitivanja su visoka specifičnost, mogućnost efikasnog prilagođavanja obima podataka i mikrobioloških analiza te relativno brzo dobijanje podataka i njihovo prosleđivanje. Ograničavajući faktori su problematična reprezentativnost osoba/populacije kod kojih je identifikovano oboljenje i često odsustvo informacija koliki je ukupan broj testiranih osoba (37). Poseban značaj laboratorijska ispitivanja imaju u domenu otkrivanja aktivnosti bioterorizma. U Srbiji je prisutna neujednačena geografska distribucija laboratorija i njihova opremljenost kao i praksa prijavljivanja podataka dobijenih laboratorijskim analizama.

1.1.6.4. Zdravstveni informacijski sistemi (ZIS)

ZIS se formiraju kao sastavni deo postojećeg sistema nadzora ili u funkciji dodatne podrške nadzoru nad specifičnim stanjima i događajima u vezi sa zdravljem (38). Podaci dobijeni iz ZIS-a uglavnom su neprecizni i nepotpuni, mada postoje i drukčiji primeri.

ECDC je razvio sistem za zarazne bolesti zasnovan na indikatorima (39) Evropski sistem nadzora TESSy (The European Surveillance System), (39). Ovaj sistem je koristan alat za unapređenje prikupljanja, provere validnosti, skladištenje i distribuciju podataka nadzora država članica Evropske unije i Evropske ekonomske zone.

ECDC je takođe razvio integrisani informacijski sistem za nadzor nad događajima na nivou EU, Alat za praćenje pretnji TTT (Threat Tracking Tool). TTT beleži sve pretnje koje se odnose na zarazne bolesti ili bolesti nepoznatog porekla koje predstavljaju potencijalnu pretnju zemljama članicama. Alat omogućuje pristup svim podacima u vezi tih pretnji, uključujući i njihovu verifikaciju i procenu statusa (39).

1.1.7. Analiza podataka dobijenih nadzorom

Nakon prikupljanja i obrade podataka o morbiditetu i mortalitetu i drugih relevantnih informacija o zdravstvenom problemu, podatke je neophodno analizirati sa aspekta vremena, mesta i osobe. Različite vrste podataka se koriste u svrhu nadzora i različite vrste analiza mogu biti primenjene.

Na primer, podaci o pojedinačnim slučajevima oboljenja se analiziraju drugačije nego podaci prikupljene iz više evidencija, registara. Podatke dobijene u tekstualnom obliku neophodno je razvrstati, kategorisati i kodirati za statističku analizu. Za analizu većine podataka dobijenih nadzorom, potrebno je primeniti deskriptivne metode. Najvažniji korak pre izračunavanja stopa predstavlja određivanje denominatora iz odgovarajućih podataka o populaciji (36).

1.1.7.1. Analiza podataka o osobi

Najčešće prikupljeni i analizirani podaci o osobama su pol i uzrast. Ostale karakteristike (npr. škola koju osoba pohađa ili radno mesto, nedavne hospitalizacije, a prisutnost faktora rizika za određene bolesti kao što su nedavna putovanja ili pozitivna anamneza o pušenju) takođe mogu biti dostupne i korisne za analizu, zavisno od predmeta nadzora (36).

1.1.7.2. Analiza podataka o vremenu

Analiza podataka dobijenih nadzorom sa aspekta vremena javljanja određenog događaja u vezi sa zdravljem sprovodi se s ciljem opisivanja trendova i promena u incidenciji tih događaja. Kad je reč o zaraznim bolestima, najpre se vrši analiza broja obolelih na sedmičnom nivou kao i poređenje sa podacima o učestalosti obolevanja u prethodnim sedmicama (36). Promene u učestalosti obolevanja mogu biti kratkoročne (u toku nekoliko časova, dana, sedmica), sezonske (u toku nekoliko godina) i sekularne ili dugoročne (nekoliko decenija ili vekova).

1.1.7.3. Analiza podataka o mestu

Razlike u javljanju bolesti mogu se posmatrati na lokalnom, subnacionalnom nacionalnom i internacionalnom nivou. Analiza podataka o mestu uključuje predstavljanje podataka u formi tabela ili na geografskim kartama. Savremena analiza podataka o mestu obolevanja vrši se kroz upotrebu odgovarajućih geografskih informacionih sistema (36).

1.1.8. Evaluacija sistema nadzora

Nadzor nad bolestima ili drugim događajima u vezi sa zdravljem neophodno je povremeno vrednovati kako bi se osiguralo da služi namenjenoj javnozdravstvenoj funkciji i ispunjavanju svojih ciljeva. Evaluacija sistema nadzora (41) trebalo bi da:

- identifikuje elemente sistema koje bi trebalo promeniti i unaprediti,
- proceni da li rezultati dobijeni nadzorom utiču na napore usmerene na sprečavanje i suzbijanje posmatranog događaja u vezi sa zdravljem,
- unapredi interpretaciju i kvalitet podataka dobijenih nadzorom.

Procenom sistema nadzora obuhvaćeni su sledeći elementi: svrha nadzora, ciljevi i mehanizmi sprovođenja nadzora, neophodni resursi, korisnost nadzora, prisustvo ili odsustvo osobina i kvaliteta optimalnog nadzora. Ishod evaluacije je predlaganje preporuka za unapređenje nadzora.

1.1.9. Osobine sistema nadzora

Osobine sistema nadzora (41) su:

- senzitivnost je osobina sistema nadzora da otkriva obolele u populaciji. Sistem je senzitivniji ukoliko je manji broj stvarno obolelih osoba koje su promakle nadzoru. Senzitivnost sistema može se meriti upoređujući podatke dobijene rutinskim prikupljanjem sa podacima proisteklim iz ciljanih istraživanja.
- specifičnost je osobina sistema da zdrave osobe ne označi kao bolesne. Sistem je utoliko specifičniji ukoliko je manje zdravih osoba koje su sistemom nadzora svrstane među obolele.
- predvidljivost pozitivnog nalaza je verovatnoća da je osoba otkrivena nadzorom zaista obolela. Ova osobina sistema zavisi od specifičnosti dijagnostičkog teksta i definicije slučaja kao i prevalencije posmatranog događaja.
- predvidljivost negativnog nalaza predstavlja verovatnoću da osoba koja je skriningom označena kao negativna nema oboljenje.
- reprezentativnost predstavlja stepen do kojeg bolesnici otkriveni nadzorom predstavljaju sve obolele. Sistem je reprezentativan kada odražava uzrasnu, nacionalnu i drugu strukturu svih obolelih.

- pravovremenost se odnosi na ceo ciklus nadzora od trenutka prijavljivanja i dospeća prijave bolesti pa do distribucije izveštaja. Uvođenjem novih elektronskih informacionih tehnologija postiže se znatna redukcija zastoja u nadzoru.
- jednostavnost sistema podrazumeva funkcionisanje kroz jasne, precizne i nekomplikovane procedure. Ovakvim delovanjem sistema smanjuje se broj grešaka i postiže bolji protok informacija.
- fleksibilnost sistema je sposobnost prilagođavanja promenama epidemiološke situacije
- prihvatljivost sistema podrazumeva da se nadzor obavlja u skladu sa verskim, kulturološkim i drugim svojstvima posmatrane populacije.

1.2. Hepatitis B

1.2.1. Javljanje bolesti

Oboljenje je kosmopolitsko, endemsko, sa blagim sezonskim varijacijama. Visoko endemična područja su centralna i jugoistočna Azija, podsaharska Afrika i teritorija Amazonije; srednje endemični su Bliski istok, istočna Evropa i zemlje Mediterana, nisko endemična područja su SAD, severna Evropa i delovi Južne Amerike (42). U zemljama gde je HBV visoko endemičan (HBsAg $\geq 8\%$) infekcija se uglavnom javlja kod odojčadi i male dece. U područjima sa umerenim javljanjem (HBsAg 2%-7%) infekcija nastaje gotovo podjednako u svim uzrastima, iako su hronične infekcije nešto češće kod osoba primarno inficiranih u ranom detinjstvu. U uslovima niske endemičnosti (HBsAg prevalencija niža od 2%) najčešće se javlja kod mlađih odraslih osoba, posebno u grupama sa povećanim rizikom. Čak i u zemljama sa niskom HBsAg endemičnošću, veliki udeo infekcija javlja se u dečjem uzrastu, s obzirom da je nastanak hronične infekcije uzrasno zavisno. Gotovo sve ove infekcije mogle bi se prevenirati rutinskom vakcinacijom novorođenčadi i odojčadi (43).

Izloženost HBV je veća u određenim grupama; osobe koje ubrizgavaju droge, heteroseksualne osobe sa velikim brojem partnera, muškarci koji imaju seks sa muškarcima, članovi domaćinstva i polni partneri osoba inficiranih HBV-om, osobe koja pružaju usluge zdravstvene nege i zdravstveni radnici koji su izloženi krvi na radnom mestu, bolesnici na hemodijalizi i osobe lišena slobode (44). Svi zdravstveni radnici koji obavljaju poslove koji bi mogli dovesti do HBV ekspozicije trebali bi se vakcinisati protiv HBV. U prošlosti su osobe koje su primale transfuzije bile u visokom riziku. U zemljama gde se vrši pretransfuzioni skrining krvi na HBsAg i gde se se krv i krvni derivati tretiraju s ciljem uništenja virusa, rizik inficiranja je skoro u potpunosti eliminisan. Međutim, u zemljama u razvoju ovi rizici još su prisutni (45-47). Kontaminirani i neadekvatno sterilisani špricevi i igle, kao i druga medicinska oprema koja se koristi za invazivne procedure, a koji se koriste za višekratnu upotrebu, mogu dovesti do pojave epidemija hepatitisa B kod pacijenata. Ovakav način prenosa HBV bio je nekada dominantan. Povremeno su epidemije nastajale kao rezultat tetoviranja i akupunkture. Retko se dešavalo da su i HBsAg pozitivni zdravstveni radnici prenosili infekciju pacijentima. Epidemije se javljaju i među bolesnicima na hemodijalizi zbog neadekvatne kontrole infekcija i izloženosti HBV i drugim virusima koji se prenose krvlju (48).

1.2.2. Infektivni agens

HBV je hepadnavirus prečnika 42 nm sa delimično udvostučenom DNK, poseduje 27 nm nukleokapsidno jezgro, spoljni lipoproteinski omotač koji sadrži HBsAg (49). Genom HBV sastoji se od malog cirkularnog molekula DNK koja je delimično dvolančana. Duži DNK lanac sastoji se od 3200 nukleotida. Cirkularni oblik DNK održava se povezivanjem parova baza na 5' kraju lanca. Genom HBV čine 4 regiona – gena i to S, C, P i X. S region sastoji se iz pre-S i S gena (49). S gen kodira HBsAg. C gen kodira 2 polipeptida, duži –

hepatitis B „envelope“ antigen (HBeAg) i kraći – hepatitis B „core“ antigen (HBcAg). X gen kodira x protein koji je sačinjen od 152 aminokiseline. Uloga ovog proteina je stimulacija ekspresije virusnih gena i gena domaćina (49). HBsAg je antigenski heterogen, sa zajedničkim antigenim delom „a“ i dva para međusobno isključujućih antigena (d,y,w,r) i daje četiri glavna podtipa adw, ayw, adr i ayr (50). Geografska distribucija podtipova je veoma različita, no, zbog zajedničke „a“ determinante, imunitet protiv jednog podtipa odnosi se zapravo na sve podtipove (51). Genetskim sekvenciranjem materijala utvrđeno je postojanje osam genotipova HBV (A-H). Postoje jasni dokazi da različiti genotipovi utiču na neujednačen spektar kliničkih manifestacija HBV infekcije (51,52). Genotip A je dominantan u severnoj Evropi i SAD, genotipovi B i C u Aziji i genotip D u južnoj Evropi, Mediteranu, Bliskom istoku i Indiji (53).

1.2.3. Rezervoar infekcije

Rezervoar HBV infekcije je čovek. Šimpanze su osetljive, ali animalni rezervoar u prirodi još nije potvrđen (54). Slični hepadna virusi su identifikovani kod mrmota, veverice, pataka i drugih životinja kao što su snežni leopard i nemačka čaplja ali nijedan ne izaziva bolesti ljudi (55).

1.2.4. Osetljivost

Osetljivost je opšta. HBV infekcija kod dece obično protiče sa blažim simptomima i bez žutice. Kod odojčadi je uglavnom asimptomatska. Infekcija stvara imunitet ukoliko se stvore HBs antitela a HBsAg je negativan. Osobe sa Daunovim sindromom, limfoproliferativnim oboljenjima, HIV-om, imunosupresijom i na hemodijalizi imaju veću verovatnoću razvoja hronične infekcije (42).

1.2.5. Putevi prenosa

Telesne tečnosti koje mogu sadržavati HBV su krv i krvni produkti, pljuvačka,

cerebrospinalna tečnost, peritonealna, pleuralna, perikardijalna i sinovijalna tečnost, amnionska, semena i cervikalna tečnost kao i druga tkiva i tečnosti koja sadrži krv (50). Prisustvo antigena ili HBV DNK u količini većoj od 10^5 kopija/mL ukazuje na visok titar virusa i veliku infektivnost tečnosti (56). Prenos uzročnika se dešava kroz perkutanu – intramuskularnu, intravensku, potkožnu, intradermalnu i ekspoziciju sluzokoža infektivnim telesnim tečnostima. S obzirom da je virus stabilan na predmetima iz okoline bolesnika na sobnoj temperaturi i do sedam dana, infekcija se može preneti i indirektnim kontaktom (57). Prenos HBV putem hrane, vode i vektora nije dokazan. Najčešći način prenosa infekcije je seksualni kontakt ili bliski kontakti članova domaćinstva sa HBsAg pozitivnom osobom, perinatalni prenos sa inficirane majke na novorođenče te ubrizgavanjem droga i nozokomijalna izloženost. Verovatnoća da će muškarac seksualnim putem preneti ženi HBV veća je tri puta od verovatnoće da će inficirana žena preneti virus muškarcu (50). Analni odnos je udružen sa povišenim rizikom infekcije. Perinatalna transmisija je česta, posebno kada su HBV pozitivne majke istovremeno HBeAg pozitivne ili visokoviremične. Stopa transmisije kod HBeAg pozitivnih majki (58) iznosi do 70%, a HBeAg negativnih do 10%. Prenatalni prenos uključuje intraplacentarno krvarenje HBsAg pozitivne majke, placentarna infekcija i transplacentarni prenos HBV, infekcija HBV-om spermatozoida i oocita kao i intrauterina ascendentna infekcija vaginalnim sekretom majke (59). Iako je HBV DNK prisutna u mleku HB inficiranih majki, ne postoji dodatni rizik za nastanak infekcije novorođenčeta (ukoliko se pravovremeno vakciniše protiv HB). Prekidanje dojenja u ovakvim situacijama se ne preporučuje (60).

1.2.6. Period inkubacije

Period inkubacije je 30-180 dana, prosečno 60-90 dana. HBsAg može se javiti već 3-5 sedmica nakon infekcije i prisutan je u krvi narednih 6-9 meseci, u zavisnosti od količine

inokuliranih virusa, načina prenosa i faktora domaćina (52).

1.2.7. Period zaraznosti

Sve HBsAg pozitivne osobe su potencijalno infektivne. Krv eksperimentalno inokuliranih dobrovoljaca pokazala je infektivnost nekoliko sedmica pre pojave simptoma i zadržala svoju infektivnostu toku akutne kliničke faze bolesti (49). Infektivnost hronično inficiranih osoba kretala se u rasponu od visoke (HBeAg pozitivni, HBV DNK preko 10^5 kopija/mL) do umerene (anti-HBe pozitivni) (49).

1.2.8. Klinička slika

HBV infekcija protiče uglavnom bez simptoma. Približno 10% obolele dece i 30%-50% odraslih sa akutnom hepatitis B infekcijom imaju žuticu (49). Kod osoba kod kojih se pojave simptomi, početak bolesti je postepen sa gubitkom apetita, neodređenim bolom u trbuhu, mučninom i povraćanjem, ponekad sa bolovima u zglobovima i osipom po koži. Nakon ovih tegoba javlja se žuta prebojenost kože i beonjača (52). Telesna temperatura ostaje uobičajena ili blago povišena. Klinička slika varira u rasponu od inaparentnih slučajeva, kod kojih se oboljenje otkriva na osnovu funkcionalnih testova jetre, do fulminantnog oblika sa smrtnim ishodom zbog akutne hepatične nekroze. Letalitet iznosi oko 1% (61). Fulminantne forme češće se javljaju u trudnoći i kod novorođenčadi HBsAg pozitivnih majki. Hronična hepatitis B infekcija nastaje kod oko 5% svih HBV inficiranih osoba (50). Nakon akutne HBV infekcije rizik za nastanak hroničnog oboljenja obrnuto je srazmerna uzrastu obolelih, hronična infekcija javlja se kod 90% obolele novorođenčadi, 20%-50% dece uzrasta od 1 do 5 godina i 1-10% inficiranih uzrasta starije dece i odraslih (61). Hronična HBV infekcija česta je kod imunodeficijentnih osoba. Osobe sa hroničnom infekcijom ne moraju imati anamnestičke podatke o preležanom simptomatskom hepatitisu. Oko 1/3 obolelih ima povišene aminotransferaze. Nalazi biopsije mogu biti od sasvim

normalnih pa sve do teške forme nekro-inflamatornog hepatitisa, sa ili bez ciroze (52).

1.2.9. Dijagnoza bolesti

Prisustvo specifičnih antigena i antitela u serumu potvrđuje dijagnozu. Za dokazivanje infekcije značajna su tri antigen/antitelo sistema:

- HBsAg i anti-HBs,
- HBcAg i anti-HBc,
- HBeAg i anti HBe.

Prisustvo HBsAg nam govori da je osoba potencijalno infektivna. HBsAg se može identifikovati u serumu 3-5 sedmica nakon infekcije. Prosečno vreme koje protekne od izloženosti virusu do otkrivanja HBsAg u serumu je 30 dana (3-60 dana), (62). Prisutan je u serumu tokom akutne infekcije i perzistira u hroničnoj infekciji. Pojava anti-HBs u serumu ukazuje sticanje imuniteta protiv HBV. Ova antitela mogu se otkriti i kod osoba koja su prethodno vakcinisana protiv HBV (62). Antitela protiv HBcAg se pojavljuju sa početkom simptoma i traju doživotno. IgM anti-HBc antitela obično iščezavaju do 6 meseci nakon pojave simptoma i znak su akutne infekcije iako se mogu javiti i u slučaju egzacerbacije hronične HBV infekcije kao znak aktivne replikacije HBV (63). Prisustvo HBeAg govori o intenzivnoj replikaciji HBV-a i povezano je sa relativno visokom infektivnošću (62). U tabeli 1 prikazani su mogući ishodi seroloških testova za hepatitis B i njihovo značenje.

Tabela 1. Tumačenje rezultata seroloških testova za hepatitis B

Test	Rezultat	Tumačenje
HBsAg	negativan	Osetljiv/a na HBV infekciju
anti-HBc	negativan	
anti-HBs	negativan	

HBsAg	negativan	Imunitet stečen kao posledica HBV infekcije
anti-HBc	pozitivan	
anti-HBs	pozitivan	
HBsAg	negativan	Imunitet nastao kao posledica HB vakcinacije
anti-HBc	negativan	
anti-HBs	pozitivan	
HBsAg	pozitivan	Aktuelna HB infekcija
anti-HBc	pozitivan	
IgM anti-HBc	pozitivan	
anti-HBs	negativan	
HBsAg	pozitivan	Hronična HB infekcija
anti-HBc	pozitivan	
IgM anti-HBc	negativan	
anti-HBs	negativan	
HBsAg	negativan	Nejasan rezultat, četiri moguća scenarija: Preležana infekcija (najčešći slučaj) Lažno pozitivna anti-HBc (osetljiv/a) “Nizak nivo” hronične infekcije Akutna infekcija koja prolazi
anti-HBc	pozitivan	
anti-HBs	negativan	

1.2.10. Mere sprečavanja širenja infekcije

1.2.10.1. Vakcinacija

Efektivna vakcina protiv HBV dostupna je od 1982. godine (64). Dva različita tipa vakcina su odobrena za korišćenje i pokazale su da su bezbedne za upotrebu i pružaju visok nivo zaštite za sve podtipove HBV. Prva vakcina je pripremljena iz plazme HBsAg pozitivnih osoba i široko je korišćena. Druga, dobijena rekombinantnom DNK tehnologijom gde je HBsAg sintetisan u ćelijskim linijama kvasnica, u koje je ubačen plazmid koji sadrži gene HBsAg (65). Vakcina dobijena ovom tehnologijom je i danas u upotrebi. Kombinacija aktivne i pasivne zaštite, HBV vakcina i imunoglobulina protiv HBV (HBIG) pokazala se delotvornijom od zaštite samo vakcinom, no, ova kombinovana metoda je skupa i nije dostupna u svim državama (66). Danas su u upotrebi kombinacije vakcina sa npr. hepatitis A vakcinom, te u četvorovalentnim i petovalentnim kombinacijama koje su se pokazale efikasnim.

U svim državama rutinska imunizacija novorođenčadi i odojčadi od primarnog je značaja za prevenciju HBV (50). U državama sa visokom HBV endemičnošću rutinska imunizacija novorođenčadi veoma brzo eliminiše prenos, s obzirom da se skoro sve hronične infekcije stiču u tom uzrastu, među malom decom. U uslovima niske ili srednje endemičnosti vakcinacija samo novorođenčadi neće smanjiti incidenciju bolesti jer većina infekcija se razvija u uzrastu adolescenata i mladih odraslih ljudi. Zbog toga je potrebno osmisliti strategije za vakcinaciju starije dece, adolescenata i odraslih osoba (67).

Imunitet nastao nakon HBV vakcinacije traje najmanje 15 godina i prema CDC dodatna vakcinacija se preporučuje samo za osobe na hemodijalizi i druge imunodeficientne osobe (osobe koje žive sa HIV-om, osobe kojima su transplantirana hematopoetska tkiva i osobe koje primaju hemoterapiju) isključivo nakon provere titra anti-HBsAg (minimalni bezbedni nivo je 10 mIU-mL), (62).

Vakcinacija protiv hepatitisa B u Republici Srbiji obavezna je i sprovodi se u tri doze vaccine: na rođenju deteta, u 2. i 5. mesecu života. U uzrastu od 12 godina (šesti razred osnovne škole) sprovodi se vakcinacija dece protiv hepatitisa B koja nisu prethodno vakcinisana i to po shemi 0, 1, 6 meseci (68). Trudnoća ne predstavlja kontraindikaciju za prijem HBV vaccine.

Aktuelna strategija SZO na prevenciji hepatitisa B (69) zasniva se na obaveznoj vakcinaciji novorođenčadi i odojčadi. Najveći pad incidencije i prevalencije zabeležen je u zemljama sa visokim obuhvatom vakcinacije na rođenju i u uzrastu dojenčeta. Veoma je značajna i vakcinacija adolescenata jer štiti od prenosa HBV seksualnim putem.

Aktuelna strategija u borbi protiv hepatitisa B (69) uključuje sledeće aspekte:

- skrining svih trudnica na prisustvo HBsAg, obezbeđenje imunoglobulina protiv hepatitisa B (HBIG) i hepatitisa B vaccine deci HBsAg+ majki i osetljivim članovima domaćinstva. Trudnice kod kojih je identifikovan rizik od HBV infekcije (više od jednog polnog partnera u prethodnih šest meseci, podaci o prethodnom lečenju polno prenosivih infekcija, ubrizgavanje droga, ili polni odnos sa HBsAg pozitivnom osobom) trebaju se vakcinisati,
- obezbeđenje rutinske imunizacije protiv hepatitisa B za svu novorođenčad,
- sprovođenje kampanjske imunizacije za prethodno neimunizovanu decu, sa akcentom na decu uzrasta 11-12 godina, kao i u grupama sa visokim stopama hronične HBV infekcije, intenziviranje napora za imunizaciju adolescenata i odraslih u pomenutim rizičnim grupama

Osobe u visokom riziku koji bi trebalo da se rutinski imunizuju (70):

- polni partneri i članovi domaćinstva HBsAg pozitivnih osoba,
- osobe kod kojih su otkrivene sveže infekcije polno prenosivih infekcija i osobe sa istorijom polnih odnosa sa više partnera u proteklih 6 meseci,
- muškarci koji imaju polni odnos sa muškarcima (MSM),
- zdravstveni radnici i zaposleni u javnim službama koji po prirodi posla mogu biti izloženi

krvlju ili krvlju kontaminiranim telesnim tečnostima,

- štíćenici ustanova za prevaspitavanje dece, osobe u pritvoru i na odsluženju zatvorske kazne,
- pacijenti na hemodijalizi,
- osoblje i štíćenici ustanova za osobe ometene u razvoju,
- putnici u međunarodnom saobraćaju koji planiraju provesti više od šest meseci u područjima sa umerenim do visokim endemičnošću hronične HBV infekcije (više od 2%) i koji će imati bliske kontakte sa lokalnom populacijom, i
- pacijenti sa poremećajima koagulacije koji primaju derivate krvi.

1.2.10.2. Aseptične procedure

Neophodna je adekvatna sterilizacija svih špriceva, igala (uključujući igle za akupunkturu), lanceta za punkciju prsta, kao i jednokratna upotreba pribora za parenteralno ubrizgavanje lekova kad god je to moguće (71). Posebnu pažnju treba posvetiti adekvatnoj dezinfekciji i sterilizaciji uređaja za hemodijalizu. U tu svrhu koriste se: per-sirćetna kiselina, formaldehid, glutaraldehid i preparati na bazi hlora (71).

1.2.10.3. Skrining dobrovoljnih davalaca krvi (DDK) na HBsAg

Osobe sa istorijom virusnog hepatitisa, osobe koje izjavljuju da koriste ili su koristili droge i.v. ubrizgavanjem ili pokazuju dokaze o narkomaniji, te lica koja su primila transfuziju krvi ili se se tetovirali u prethodnih 12 meseci ne mogu biti kandidati za donore krvi (72). Neophodno je uredno vođenje evidencije o post-transfuzijskim hepatitisima.

1.2.10.4. Redukcija rizika u zdravstvenim ustanovama

U svetu postoje različiti vodiči i smernice za adekvatno sprovođenje mera predostrožnosti HBsAg pozitivnih osoba zaposlenih u zdravstvenim ustanovama (zdravstveni radnici). Tako npr. vodič Udruženja za epidemiologiju zdravstvene nege Amerike (SHEA) iz 2010. godine ne preporučuje zdravstvenim radnicima sa nivoom HBV

DNK u krvi >2000 IU/mL da izvode hirurške zahvate (73). Slične preporuke su objavljeni u vodičima nekih evropskih zemalja (74-76) i u Kanadi (77). Dozvoljene maksimalne vrednosti HBV DNK zdravstvenih radnika koji mogu obavljati invazivne procedure u Velikoj Britaniji su ≤ 200 mIU/mL (78).

1.2.11. Mere suzbijanja širenja infekcije

Mere za suzbijanje širenja infekcije uključuju :

- prijavu zarazne bolesti nadležnoj zdravstvenoj službi,
- standardne mere predostrožnosti za prevenciju izlaganja krvi i telesnim tečnostima,
- tekuću dezinfekciju uređaja i opreme kontaminirane krvlju,
- epidemiološko istraživanje,
- imunizaciju kontakata (66): odojčad rođena od HBsAg pozitivnih majki treba da dobiju jednu dozu vakcine roku od 12 sati od rođenja i HBIG. Prva doza vakcine se aplikuje istovremeno sa HBIG ali na različitoj lokaciji; druga i treća doze vakcine (bez HBIG) aplikuju se 1, 2 i 6 meseci kasnije. CDC preporučuje testiranje prethodno vakcinisane dece na prisustvo HBsAg i anti-HBs uzrasta 9-15 meseci s ciljem praćenja efikasnosti imunizacije (67). Deca koja su anti-HBs pozitivna i HBsAg negativna su zaštićena. Odojčad za koju se ustanovi da su anti-HBs negativna i HBsAg negativna treba ponovo vakcinisati. Nakon perkutane ili mukozne izloženosti krvi koje bi mogla sadržavati HBsAg, odluka o profilaksi morala bi uvažiti sledeće okolnosti: da li je rezervoar dostupan, HBsAg status potencijalnog izvora infekcije; i (c) hepatitis B vakcinalni status izložene osobe (70). Za prethodno neimunizovana lica koja su bila izložena krvi HBsAg pozitivne osobe, treba dati što je pre moguće jednu dozu HBIG (0,06 ml / kg, ili 5 ml za odrasle). Ako iz bilo kojeg razloga aktivna imunizacija nije primenjiva, potrebno je nakon mesec dana ponoviti jednu dozu HBIG. Za prethodno vakcinisane osobe izložene HBsAg pozitivnom izvoru, profilaksa nakon izlaganja nije

potrebna u slučajevima kada postoji pouzdan zaštitni nivo antitela protiv HBs (10 mIU /ml i više), (70). Za osobe čiji je odgovor na imunizaciju nepoznat, treba primeniti vakcinu protiv hepatitisa B i/ili HBIG. Nakon seksualnog kontakta sa HBsAg pozitivnom osobom, preporučuje se aplikovanje hepatitis B vakcine sa jednom dozom HBIG (0,06 ml/kg) unutar 14 dana od poslednjeg seksualnog kontakta (66).

1.2.13. Lečenje

Dve su glavne grupe antivirusnih lekova protiv hroničnog hepatitisa B koji su registrovani u SAD i Evropi. Oni uključuju interferon alfa (PEG-IFN ili rekombinantni IFN) i nukleozidne (lamivudin, entekavir, telbivudin) ili nukleotidne analoge (adefovir dipivoksil i tenofovir disoproksil fumarat), (66).

1.3. Hepatitis C

1.3.1. Javljanje bolesti

Pojavljuje se širom sveta. Prevalencija HCV je direktno povezana sa distribucijom osoba koje redovno koriste i razmenjuju injezioni pribor, kao i od rasprostranjenosti nesigurne parenteralne prakse u zdravstvenim ustanovama (80). SZO procenjuje da su oko 130-170 miliona ljudi (2%-3% svetske populacije) hronično inficirani sa HCV, koji predstavlja jedan od najčešćih uzroka hroničnog hepatitisa, ciroze i raka jetre (81). Većina stanovnika u Africi, Južnoj Americi, Evropi i jugoistočnoj Aziji imaju anti-HCV prevalenciju ispod 2,5%. Prevalencija za zapadni Pacifik regiona u proseku 2.5-4.9%. Na Bliskom istoku, prevalencija anti-HCV kreće od 1% do više od 12%. Broj obolelih od HCV infekcije u Evropi procenjen je na 8,9 miliona, odnosno 12,6 miliona u Americi; većina inficiranih osoba živi u Aziji (60 miliona u istočnoj Aziji, 32 miliona u jugoistočnoj Aziji) i u Africi 28 miliona (82).

1.3.2. Infektivni agens

Genom HCV je jednostruka pozitivna RNK dužine 9400 nukleotida. RNK sadrži gene koji kodiraju sintezu različitih strukturalnih i nestrukturalnih virusnih proteina. Strukturalni proteini su core, E1, and E2 a nestrukturalni p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, and NS5B (83). Genom HCV kodira sintezu velikog poliproteina od 3011 aminokiselina, koji se posle translacije otepljuje, a sadrži strukturalni protein C i glikoproteine. Strukturalni C protein HCV ostaje na citoplazmatskoj strani endoplazmatskog retikuluma hepatocita. Glikoproteini E1 i E2 se translociraju u endoplazmatski retikulum, obogaćuju su glikozom i smeštaju u lipidni omotač HCV viriona. Ostatak virusnog poliproteina sadrži niz nestrukturalnih (NS) virusnih proteina koji učestvuju u replikaciji HCV. Nestrukturalni proteini proizvode neke virusne enzime (proteaze, helikaze, polimeraze). Nekodirajuće regije 5' i 3' na oba kraja HCV genoma predstavljaju, zajedno sa C regijom, najnestabilnije delove HCV genoma. Najnestabilniji segment je E2NS1. Iz te regije potiče i proteinski antigen omotača HCV, značajan u formiranju imuniteta u HCV infekciji (84).

Kao što je slučaj i kod drugih RNK virusa, replikacija genoma HCV se odvija preko negativne jednostruke HCV RNK koja služi kao primer za novu, pozitivnu jednostruku HCV RNK. Promene u nukleotidnim sekvencama najintezivnije su u E1, E2 i NS2 regiji dok su C, NS3, NS4 i NS5 segmenti najstabilniji, iako se manje razlike mogu naći duž čitavog HCV genoma (85). Na osnovu ovih razlika danas je opisano najmanje šest genotipova koji se međusobno razlikuju u 25-35% nukleotidnih sekvenci, najviše u E1 i E2 regijama glikoproteinskog omotača (86).

Genotipovi se mogu dijagnostikovati testovima koji identifikuju pojedine segmente HCV genoma (npr. RT-PCR i dr.) ili serotipizacijom. Unutar pojedinih genotipova postoje manje razlike (15-25%) u nukleotidnim sekvencama RNK lanca- što daje oko 100 do sada definisanih subtipova (87).

Genotipizacija HCV može biti korisna u praćenju širenja HCV infekcije, prognozi toka i ishoda bolesti, određivanju terapije i eventualnoj izradi vakcine protiv HCV infekcije (84).

U različitim krajevima sveta različita je distribucija HCV genotipova, što zavisi i od preovlađujućeg načina prenošenja infekcije. Genotipovi 1, 2, 4, 5 preovlađuju u Africi a genotipovi 3 i 6 u Aziji. U Evropi su najviše zastupljeni genotipovi 1 i 3 (84).

1.3.3. Rezervoar infekcije

Rezervoar infekcije je čovek. U eksperimentalnim uslovima virus je bio prenet i na šimpanze (80).

1.3.4. Osetljivost

Osetljivost je opšta. Step en imuniteta posle infekcije nije poznat; evidentirane su ponovljene HCV infekcije (88).

1.3.5. Putevi prenosa

HCV se prvenstveno prenosi parenteralno (88). Primarni putevi prenošenja HCV su transfuzije krvi i/ili krvnih proizvoda donora koji nisu testirani na HCV, transfuzija krvi i krvnih proizvoda koji nisu podvrgnuti virusnoj inaktivaciji, parenteralno izlaganje krvi kroz upotrebu kontaminiranih ili neadekvatno sterilisanih instrumenta i igala koje se koriste u medicinskim i stomatološkim intervencijama, ili drugim aktivnostima koji narušavaju integritet kože (npr tetoviranje, pirsing) i intravensko ubizgavanje droga. Prenosenje virusa seksualnim kontaktom i vertikalno sa majke na dete je dokumentovano, ali je retko (88).

1.3.6. Period inkubacije

Period inkubacije traje od 2 sedmice do 6 meseci; obično 6-9 sedmica. Hronična infekcija može potrajati i do 20 godina pre pojave ciroze ili HCC (89).

1.3.7. Period zaraznosti

Osoba je infektivna jednu ili više sedmica pre početka prvih simptoma; kod većine inficiranih osoba zaraznost je doživotna (90).

1.3.8. Klinička slika

Bolest je najčešće asimptomatska, 25% inficiranih osoba ima blage gastroestimalne smetnje ili i blag ikterus. Početak je obično podmukao, sa anoreksijom, trbušnom nelagodnošću, mučninom i povraćanjem; progresija do žutice ređa je nego kod hepatitisa B. Iako početna infekcija može biti bez simptoma (više od 90% slučajeva) ili blaga, visok procenat slučajeva (50%-80%) razvija hroničnu infekciju (80). Hronična hepatitis C je prvih 10-15 godina bez sumptoma ili se manifestuje ekstrahepatičnim manifestacijama (krioglobulinemija, vaskulitis, glomerulonefritis, tireoiditis i dr).

1.3.9. Dijagnoza

Dijagnoza HC infekcije zavisi od otkrivanja antitela hepatitisa C virusa (anti-HCV). Različiti testovi su dostupni za dijagnozu i praćenje HCV infekcije. Testovi koji otkrivaju antitela protiv virusa uključuju enzimski imunoesej (EIA) i rekombinantne imunoblot analize (91). Isti HCV antigeni se koriste kod oba testa (i EIA i imunoblot). Ovi testovi ne prave razliku između akutne, hronične ili protekle infekcije (92). Jednostavni za izvođenje i jeftini EIA testovi za dijagnozu HCV su pogodni za skrining rizičnih populacija i preporučeni za početno testiranje za pacijente sa kliničkom slikom bolesti jetre (93). Imunoblot testovi su korisni kao dodatni testovi za skrining lica u ne-kliničkim uslovima i kod osoba sa pozitivnim EIA koji su na testu HCV RNK bili negativni (91).

Akutnu ili hroničnu HCV infekciju kod pacijenta sa pozitivnim EIA testom treba potvrditi detekcijom prisustva HCV RNK u serumu pomoću testa visoke osetljivosti (94). Tehnike ciljane amplifikacije koje uključuju lančane reakcije polimeraze (PCR),

transkripcijom posredovano amplifikovanje (TMA) i signal amplifikacione tehnike (razgranate DNA) mogu se koristiti za merenje nivoa HCV RNK. Jedan pozitivan rezultat kvalitativnog test za HCV RNK potvrđuje aktivnu HCV replikaciju, ali jedan negativan rezultat testa ne isključuje viremiju i može odražavati prolazno smanjenje virusnog nivoa ispod nivoa detekcije testa (94). Kvantitativno određivanje nivoa HCV RNK i HCV genotipa pruža informacije o verovatnoći odgovora pacijenata na primenjenu antivirusnu terapiju (95).

1.3.10. Mere sprečavanja širenja infekcije

S ciljem sprečavanja širenja HCV infekcije preduzimaju se sledeće mere:

A. Preventivne mere

Profilaktička primena imunoglobulina nije efikasna. Svi davaoci krvi trebaju proći rutinski skrining za anti-HCV i sve jedinice dobijene krvi sa povišenim nivoima enzima jetre treba odbaciti. Rutinska inaktivacija virusa u derivatima krvi i plazme, savetovanje o smanjenju rizika za neinficirane osobe, kao i za osobe u visokom riziku (npr zdravstveni radnici) i kontrola bolničkih infekcija moraju se kontinuirano sprovoditi (96).

B. Kontrola pacijenta, kontakata i neposrednom okruženju:

Primenjuju se standardne mere predostrožnosti za infekcije koje se mogu preneti krvlju. Post-ekspoziciona profilaksa imunoglobulinom nije efikasna u sprečavanju infekcije (96).

1.3.11. Lečenje

Za lečenje hroničnog hepatitisa C u SAD i u nekim od zemalja EU registrovani su sledeći antivirusni lekovi – ribavirin, telaprevir, boceprevir, sofosbuvir i simeprevir, koji se primenjuju samostalno ili u različitim kombinacijama sa PEG-IFNa (97).

Terapija hepatitisa C se sprovodi u odnosu na genotip virusa kombinacijom:

- inhibitora proteaze II generacije (inhibitori NS3/4A proteaze: simeprevir, paritaprevir);

boceprevir i telaprevir su proteazni inhibitori prve generacije koji se povlače iz upotrebe,

- nukleotidnim inhibitorima polimeraze (nukleotidni NS5B inhibitor polimeraze: sofosbuvir),
- nenukleozidnim inhibitorima polimeraze (ne-nukleozidni NS5B inhibitor polimeraze: dasabuvir), inhibitorima NS5A (ledipasfir, daclastavir, ombitasvir) i ribavirinom (97).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE

Ciljevi istraživanja:

1. Da se utvrdi primenljivost definicija slučaja hepatitisa B i C;
2. Da se utvrdi senzitivnost i specifičnost primenjenih definicija slučaja hepatitisa B i C.

Hipoteze:

1. Prijavljivanje hepatitisa B i C na osnovu definicija slučaja omogućava razlikovanje akutnog i hroničnog oblika hepatitisa B i C kod najmanje 80% bolesnika;
2. Specifičnost i senzitivnost definicija slučaja hepatitisa B i C je veća od 80%.

3. METODE RADA I MATERIJAL

3.1. Ispitanici

Studijsku grupu činile su osobe oba pola, svih uzrasta, sa prebivalištem na teritoriji AP Vojvodine koji su se javili na Kliniku za infektivne bolesti KCV tokom perioda istraživanja i kod kojih je infektolog posumnjao na postojanje virusnih hepatitisa B i C.

Istraživanjem je obuhvaćeno 150 ispitanika - pacijenata Klinike za infektivne bolesti KCV kod kojih je laboratorijski potvrđeno prisustvo hepatitis B ili hepatitis C infekcije. U istraživanje nisu uključene osobe koje su znale da su ranije preležale hepatitis B i C i koje su posedovale medicinsku dokumentaciju o tome, kao i osobe koje nisu postupale po predloženom dijagnostičkom algoritmu, te osobe kod kojih hepatitis B ili C nije laboratorijski potvrđen.

3.2. Metod

Kod pacijenata koji su se javili na Kliniku za infektivne bolesti KCV i kod kojih je infektolog posumnjao, na osnovu kliničkih simptoma i znakova, laboratorijskih nalaza i epidemioloških podataka na infekciju virusom hepatitisa B ili hepatitisa C, sproveden je dijagnostički protokol, koji se i inače sprovodi na Klinici za infektivne bolesti KCV, a koji uključuje određivanje laboratorijskih markera na hepatitis.

Po dobijanju rezultata, infektolog je popunjavao upitnik (u prilogu), koji je sadržao demografske podatke o pacijentu, kliničke i epidemiološke podatke, kao i rezultate testiranja.

Podaci dobijeni upitnikom unošeni su u bazu podataka i analizirani, odnosno analizirane su primenljivost testiranih definicija slučaja, njihova senzitivnost, specifičnost, pozitivni i negativni odnos verovatnoće i pozitivna i negativna prediktivna vrednost.

Za određivanje senzitivnosti (SN), specifičnosti (SP), pozitivnog odnosa verovatnoće (PLR), negativnog odnosa verovatnoće (NLR), pozitivne prediktivne vrednosti (PPV) i negativne prediktivne vrednosti (NPV) definicija slučaja, ispitanici su podeljeni u četiri grupe:

- a) TP – „stvarno (true) pozitivni“ – oni kod kojih je laboratorijski potvrđeno prisustvo infekcije i koji su ispunjavali kriterijume definicije slučaja;
- b) FP – „lažno (false) pozitivni“ - oni kod kojih je laboratorijski potvrđeno odsustvo infekcije, a koji su ispunjavali kriterijume definicije slučaja;
- c) TN – „stvarno (true) negativni“ - oni kod kojih je laboratorijski potvrđeno odsustvo infekcije i koji nisu ispunjavali kriterijume definicije slučaja;
- d) FN – „lažno (false) negativni“ - oni kod kojih je laboratorijski potvrđeno prisustvo infekcije, a koji nisu ispunjavali kriterijume definicije slučaja.

3.3. Definicije slučaja

Za potrebe istraživanja primenjene su nove definicije slučajeva ECDC 2008 (99), ECDC 2012 (100) i CDC 2012 (101) i merena je njihova primenljivost, senzitivnost i specifičnost.

3.3.1. Definicija slučaja hepatitisa B i C Evropskog centra za kontrolu bolesti iz 2008. godine

3.3.1.1. Definicija slučaja akutnog hepatitisa B

(Virusni hepatitis B)

3.3.1.1.1. Klinički kriterijumi

Svaka osoba sa diskretnom pojavom simptoma (npr. malaksalost, bol u stomaku, gubitak

apetita, mučnina i povremeno povraćanje) i najmanje jedan od sledeća tri pokazatelja:

- povišena telesna temperature,
- žutica,
- povišen nivo aminotransferaza u serumu.

3.3.1.1.2. Laboratorijski kriterijumi

IgM anti-HBs antitela prisutna u serumu i laboratorijski rezultati treba da se tumače u skladu sa vakcinalnim statusom.

3.3.1.1.3. Epidemiološki kriterijumi

Epidemiološka povezanost sa prenosom sa čoveka na čoveka (npr. seksualni kontakt, vertikalni prenos ili transfuzija krvi).

3.3.1.1.4. Klasifikacija slučaja

Moguć: nije primenjivo.

Verovatan: svako lice koje ispunjava kliničke kriterijume i sa epidemiološkom povezanošću.

Potvrđen slučaj: svako lice koje ispunjava kliničke i laboratorijske kriterijume.

3.3.1.2. Definicija slučaja hepatitisa C

3.3.1.2.1. Klinički kriterijumi

Nije relevantno za potrebe nadzora.

3.3.1.2.2. Laboratorijski kriterijumi

Najmanje jedan od sledeća dva kriterijuma:

- detekcija HCV RNK u serumu,
- detekcija hepatitis C virus specifičnih antitela (anti-HCV) potvrđena sa drugim testom sa određivanjem prisustva antitela.

3.3.1.2.3. Epidemiološki kriterijumi

Nije primenjivo.

3.3.1.2.4. Klasifikacija slučaja

Moguć: nije primenjivo.

Verovatan: nije primenjivo.

Potvrđen: svako lice koje ispunjava laboratorijske kriterijume.

3.3.2. Definicija slučaja hepatitisa B i C Evropskog centra za kontrolu bolesti iz 2012. godine

3.3.2.1. Definicija slučaja hepatitisa B

3.3.2.1.1. Klinički kriterijumi

Nisu relevantni za potrebe nadzora.

3.3.2.1.2. Laboratorijski kriterijumi

Pozitivni rezultati najmanje jednog ili više sledećih testova ili kombinacija testova:

- IgM anti-HBc;
- HBsAg;
- HBeAg;
- HBV DNK.

3.3.2.1.3. Epidemiološki kriterijumi

Nisu relevantni za potrebe nadzora.

3.3.2.1.4. Klasifikacija slučaja

A. Moguć: nije primenjivo.

B. Verovatan: nije primenjivo.

C. Potvrđen slučaj: osoba koja zadovoljava laboratorijske kriterijume.

3.3.2.2. Definicija slučaja hepatitisa C

3.3.2.2.1. Klinički kriterijumi

Nisu relevantni za potrebe nadzora.

3.3.2.2.2. Laboratorijski kriterijumi

Detekcija najmanje jednog markera od sledećih:

- HCV RNK,
- HCV core Ag,
- anti-HCV sa potvrdnim testom (npr. imunoblot) antitela u osoba starijih od 18 meseci, ali bez potvrde o ozdravljenju od hepatitisa C.

3.3.2.2.3. Klasifikacija slučaja

A. Moguć: nije primenjivo.

B. Verovatan: nije primenjivo.

C. Potvrđen slučaj: osoba koja zadovoljava laboratorijske kriterijume.

3.3.3. Definicija slučaja hepatitisa B i C Centara za prevenciju i kontrolu bolesti (Atlanta, SAD) iz 2012. Godine

3.3.3.1. Definicija akutnog hepatitisa B

3.3.3.1.1. Klinički opis

Akutna bolest s diskretnim početkom i bilo kojim znakom ili simptomom¹ u skladu s akutnim virusnim hepatitisom (npr. povišena temperatura, malaksalost, anoreksija, mučnina, povraćanje, i bol u trbuhu), i najmanje jedno od sledećih: a) žutica, ili b) povišena serumska alanin aminotferaza (ALT) > 100 IJ/mL.

3.3.3.1.2. Laboratorijski kriterijumi za dijagnozu

- HBsAg pozitivan, i

- IgM anti-HBc pozitivan (ukoliko je testiran).

¹ Dokumentovani negativni rezultat HBsAg - izveštaj laboratorijskog testiranja unutar 6 meseci pre pozitivnog testa: ili HBsAg i/ili HBeAg i/ili HBV DNK ne zahteva akutnu kliničku prezentaciju da bi ispunila definiciju slučaja.

3.3.3.1.3. Klasifikacija slučaja

Potvrđen: slučaj koji ispunjava definiciju kliničkog slučaja i laboratorijski je potvrđen te nije od pre poznato da ima hronični hepatitis B.

3.3.3.2. Definicija slučaja hroničnog hepatitisa B

3.3.3.2.1. Klinički opis

Prisustvo simptoma nije neophodno. Kod osoba s hroničnim hepatitisom B može se desiti da nemaju dokaze o bolesti jetre ili mogu imati spektar bolesti u rasponu od hroničnog hepatitisa do ciroze ili raka jetre.

3.3.3.2.2. Laboratorijski kriterijumi za dijagnozu

- IgM anti-HBc negativan i pozitivan rezultat na jednom od sledećih testova: HBsAg, HBeAg, ili HBV DNK (uključujući i kvalitativno, kvantitativno i genotip testiranje), ili
- HBsAg pozitivan ili test HBV DNK pozitivan (uključujući i kvalitativno, kvantitativno i genotip testiranje) ili HBeAg pozitivan najmanje dva puta u proteklih 6 meseci (bilo koja kombinacija ovih testova obavljena u razmaku od 6 meseci je prihvatljiva).

3.3.3.2.3. Klasifikacija slučaja

- verovatan: osoba s jednim HBsAg pozitivnim ili HBV DNK pozitivnim rezultatom (uključujući i kvalitativno, kvantitativno i genotip testiranje) ili HBeAg pozitivnim rezultatom laboratoriju i ne zadovoljavaju definiciju slučaja akutnog hepatitisa B.
- potvrđen: osoba koja ispunjava bilo koji od gore navedenih laboratorijskih kriterijuma za

dijagnozu.

3.3.3.3. Definicija slučaja akutnog hepatitisa C

3.3.3.3.1. Klinički opis

Akutna bolest s diskretnim početkom bilo kojeg znaka ili simptoma² u skladu s akutnim hepatitisom (npr. povišena temperatura, glavobolja, malaksalost, anoreksija, mučnina, povraćanje, proliv i bol u trbuhu), i bilo: a) žutica, ili b) povišene vrednosti serumske alanin aminotransferaze (ALT) > 400 IU / mL.

3.3.3.3.2. Laboratorijski kriterijumi

Pozitivan rezultat za jedan ili više od sledećih tri kriterijuma:

- anti-HCV skrining-test-pozitivnih, ili
- hepatitis C virus rekombinantni immunoblot test (HCV RIBA), ili
- test nukleinske kiseline (NAT) za HCV RNK (uključujući i kvalitativno, kvantitativno ili genotip testiranje);

i ukoliko su izvršena testiranja – ispunjavanje sledeća 2 kriterijuma:

- odsustvo IgM antitela na virus hepatitisa A (IgM anti-HAV) i
- odsustvo IgM anti-HBc.

3.3.3.3.3. Klasifikacija slučaja

- potvrđen: slučaj koji odgovara definiciji kliničkog slučaja i laboratorijski je potvrđen, i zna da nema hronični hepatitis C.

² Dokumentovani negativni rezultat laboratorijskog testa anti-HCV nakon koga je unutar šest sledećih meseci dobijen pozitivan rezultat (kao što je opisano u laboratorijskim kriterijumima za dijagnozu) ne zahteva akutnu kliničku prezentaciju da bi se zadovoljila definicija slučaja.

3.3.3.4. Definicija hepatitisa C, preležanog ili aktivnog

3.3.3.4.1. Klinički opis

Većina osoba zaraženih virusom hepatitisa C su asimptomatski slučajevi, međutim, mnogi imaju hroničnu bolest jetre, koja može biti u rasponu od blage do teške.

3.3.3.4.2. Laboratorijski kriterijumi za dijagnozu

Jedan ili više pozitivnih rezultata od sledećih tri kriterijuma (osim u osoba do 18 meseci starosti, za koga jedini kriterijum naveden pod c):

- anti-HCV skrining-test, ili
- HCV RIBA, ili
- NAT za HCV RNK (uključujući i kvalitativno, kvantitativno ili genotip testiranje).

3.3.3.4.3. Klasifikacija slučaja

- verovatan: slučaj koji ne ispunjava definiciju za akutni hepatitis C, je anti-HCV pozitivan na enzimskom imunoesej testu (EIA), ima povišenu alanin aminotransferazu, ali anti-HCV EIA rezultat nije potvrđen dodatnim, više specifičnim testom ili: signal to cut-off odnos je nepoznat,
- potvrđen: slučaj koji je laboratorijski potvrđen i ne zadovoljava definiciju za slučaj akutnog hepatitisa C.

CDC je 2013. godine izvršio određene izmene u načinu testiranja pacijenata sa pozitivnim anti-HCV rezultatom (98) i u interpretaciji tako dobijenih rezultata. Naime, kod osoba koje su inicijalnim testom označene kao anti-HCV pozitivne, vrši se provera prisustva HCV RNK u krvi/serumu PCR metodom. Pozitivan anti-HCV test može da znači sledeće:

aktivnu HCV infekciju ili preležanu HCV infekciju ili lažno pozitivan rezultat. Nakon dobijanja pozitivnog anti – HCV rezultata obavezan je test nukleinskih kiselina. Potvrđan rezultat PCR testa HCV RNK govori o aktuelnoj viremiji i prisutnoj infektivnosti pacijenta. Navedena promena u algoritmu testiranja hepatitisa C nastala je kao rezultat uvođenja novih potentnih direktno delujućih antivirusnih lekova kao i zbog povlačenja iz upotrebe RIBA testa u SAD.

3.4. Parametri korišćeni u istraživanju

Za analizu strukture ispitanika u odnosu na demografske karakteristike, kliničku sliku, razloge upućivanja i epidemiološke karakteristike, ispitanici su podeljeni u četiri grupe (akutni hepatitis B, hronični hepatitis B, aktivni hepatitis C i preležani hepatitis C (slučajeva akutnog hepatitisa C nije bilo). Primenjeni su sledeći kriterijumi laboratorijski potvrđene infekcije, kao najrigorozniji kriterijumi laboratorijski potvrđene infekcije:

- Akutni hepatitis B: PCR pozitivan + IgM;
- Hronični hepatitis B: PCR pozitivan + IgM negativan;
- Aktivni hepatitis C: PCR pozitivan (unutar kojeg akutni hepatitis C u slučaju da je ALT iznad 400 IU/ml);
- Preležan hepatitis C: anti-HCV pozitivan, PCR negativan.

Izračunavanje pokazatelja validnosti kliničkih i laboratorijskih kriterijuma u okviru definicija slučaja, izvršeno je na osnovu sledećih formula (102):

- senzitivnost kombinacija kliničkih i laboratorijskih kriterijuma (S_n):
 $a/(a+c)*100$;
- specifičnost kombinacija kliničkih i laboratorijskih kriterijuma (S_p):
 $d/(b+d)*100$;

- pozitivan odnos verovatnoće (PLR): $\text{senzitivnost}/(100-\text{specifičnost})$;
- negativan odnos verovatnoće (NLR): $(100-\text{senzitivnost})/\text{specifičnost}$;
- pozitivna prediktivna vrednost (PPV): $a/(a+b)*100$;
- negativna prediktivna vrednost (NPV): $d/(c+d)*100$.

Pod povišenim vrednostima ALT i AST smatrane su one koje prelaze 100 IU/ml, ukoliko definicijom slučaja nije drugačije označeno.

3.5 Prikupljanje podataka

3.5.1. Upitnik

Za potrebe istraživanja kreiran je upitnik koji se sastojao iz sledećih grupa podataka:

- demografske karakteristike ispitanika (pol, uzrast, zaposlenje);
- laboratorijski podaci (serološki markeri virusnih hepatitisa B i C, analize prisustva virusnih nukleinskih kiselina, vrednosti aminotransferaza);
- razlozi javljanja na Kliniku za infektivne bolesti KCV (simptomi akutnog hepatitisa, povišeni enzimi jetre, asimptomatski pacijent sa prijavljenim faktorima rizika, patološki nalazi pri skriningu dobrovoljnih davalaca krvi, tkiva i organa, lični zahtev bez simptoma, praćenje pacijenta sa prethodno pozitivnim markerima za virusne hepatitise, patološki nalazi u okviru prenatalnog skrininga, nepoznato i ostalo);
- klinička slika (povišena telesna temperatura, glavobolja, gubitak apetita, malaksalost, mučnina, bol u truhu, povraćanje, dijareja, žutica);
- moguća izloženost virusima - faktori rizika (prisustvo hepatitisa u porodici, među

- partnerima, invazivne medicinske i nemedicinske procedure, primalaštvo krvi, tkiva i organa, upotreba droga, i drugo);
- primenjene preventivne i terapijske mere.

3.5.2. Laboratorijska ispitivanja

U ovom istraživanju, laboratorijsko ispitivanje ispitanika sprovedeno je u nekoliko faza:

- a) preliminarno ispitivanje: svi ispitanici testirani su na prisustvo anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HCV, anti-HEV IgM, s ciljem preliminarnog determinisanja virusnog hepatitisa;
- b) svim ispitanicima sa pozitivnim rezultatima preliminarnih testova na hepatitis B (73 ispitanika i hepatitis C (77 ispitanika), izvršen je odgovarajući test nukleinskih kiselina;
- c) svim ispitanicima izvršeno je dodatno testiranje na anti-HBc IgM i HBeAg;
- d) zbog ograničenih finansijskih resursa, test na prisustvo HCV core Ag izvršen je kod 50 ispitanika (30 anti-HCV pozitivnih i 20 anti-HBsAg pozitivnih, u svrhu validacije testa);
- e) nakon šest meseci od dijagnoze hepatitisa B registrovano je održavanje HBsAg pozitivnosti.

Testiranje uzoraka obavljeno je u laboratorijama KCV sledećim testovima

- a) serološki markeri VIDAS® Hepatitis panel na uređajima mini VIDAS® - bioMérieux SA, Lyon; i
- b) testovi nukleinskih kiselina pomoću COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative test i COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV Test v2.0 na uređaju COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® System v2.0):

a) hepatitis B:

- HBsAg: VIDAS® Hepatitis panel;
- anti-HBc IgM: VIDAS® Hepatitis panel;
- HBeAg: VIDAS® Hepatitis panel;
- HBV test nukleinskih kiselina: COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV Test v2.0 na uređaju COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® System v2.0.

b) hepatitis C:

- anti-HCV: VIDAS® Hepatitis panel;
- HCV core Ag: VIDAS® Hepatitis panel (103);
- HCV test nukleinskih kiselina: COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative test.

c) ostali hepatitisi:

- anti-HAV IgM: VIDAS® Hepatitis panel;
- anti-HEV IgM: VIDAS® Hepatitis panel.

3.6. Osnovne metode statističke obrade podataka

Prikupljeni podaci su kodirani i izvršen je unos u bazu podataka u Excel-u, posebno kreiranu za potrebe istraživanja. Statistička obrada izvršena je primenom softverskog paketa IBM® SPSS® Statistics 21. Obrada teksta i prezentacija podataka (tabele) obavljene su primenom programa Microsoft Excel 2010 i Microsoft Word.

Prilikom statističke obrade podataka, za određivanje senzitivnosti i specifičnosti definicije slučaja, u odnosu na rezultate laboratorijskog testiranja, računata su frekvencije,

procenti, specifične incidencije, 95% intervali poverenja CI (confidence interval). Poređenje i utvrđivanje postojanja statističke značajnosti za binarne varijable, senzitivosti i specifičnosti izvršene su primenom χ^2 testa i Fišerovog testa, Anova i Kruskal-Wallis testa.

4. REZULTATI

4.1. Demografske karakteristike ispitanika

4.1.1. Pol

Istraživanjem su obuhvaćene 104 osobe muškog pola i 46 osoba ženskog pola. Odnos broja obolelih muškaraca i žena kretao se od 1,4:1 kod hroničnog hepatitisa B do 2,6:1 kod aktivne HCV infekcije (tabela 2).

Tabela 2. Distribucija prema polu

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Muški	22	(75,9)	26	(59,1)	4	(80,0)	52	(72,2)	104	(69,3)
Ženski	7	(24,1)	18	(40,9)	1	(20,0)	20	(27,8)	46	(30,1)
Ukupno	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	150	(100,0)

Osobe muškog pola su značajno češće obolevale od akutnog hepatitisa B ($\chi^2=7,759$, $df=1$, $p<0,01$) i aktivne hepatitis C infekcije ($\chi^2=14,222$, $df=1$, $p<0,01$).

4.1.2. Uzrast

Najmlađi ispitanik imao je 15 godina a najstariji 72 godine. Medijana uzrasta iznosila je 37,7 godina. Uzasna struktura obolelih predstavljena je u tabeli 3.

Tabela 3. Distribucija ispitanika prema uzrastu

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
15-19 god.	0	(0,0)	2	(4,4)	0	(0,0)	1	(1,4)	3	(2,0)
20-29 god.	12	(41,5)	0	(0,0)	2	(40,0)	11	(15,3)	25	(16,7)
30-39 god.	10	(34,5)	13	(28,9)	2	(40,0)	22	(30,6)	47	(31,3)
40-49 god.	5	(17,2)	11	(24,4)	1	(20,0)	17	(23,6)	34	(22,7)
50-59 god.	1	(3,4)	6	(13,3)	0	(0,0)	9	(12,5)	16	(10,7)
≥60 god.	1	(3,4)	12	(24,4)	0	(0,0)	12	(16,7)	25	(16,7)
UKUPNO	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	150	(100,0)

U strukturi obolelih, utvrđen je značajno veći udeo ispitanika uzrasta 20-49 godina ($\chi^2=17.724$, $df=5$, $p<0,01$) u odnosu na druge uzrasne kategorije.

4.1.3. Zanimanje

Od ukupnog broja ispitanika, 32% su zaposlena lica, 50% su nezaposleni, a 18% ispitanika su korisnici penzije (tabela 4).

Tabela 4. Struktura ispitanika prema statusu zaposlenja

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Zaposlen/a	15	(51,7)	14	(32,2)	1	(20,0)	18	(25,0)	48	(32,0)
Nezaposlen/a	13	(44,8)	16	(35,6)	4	(80,0)	42	(58,3)	75	(50,0)
U penziji	1	(3,4)	14	(32,2)	0	(0,0)	12	(16,7)	27	(18,0)
UKUPNO	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	150	(100,0)

Među obolelima od akutnog hepatitisa B ($\chi^2=11,862$, $df=2$, $p<0,01$) i aktivne HCV infekcije ($\chi^2=21,000$, $df=2$, $p<0,001$) utvrđena je značajno veća učestalost osoba koje nisu u radnom odnosu.

4.2. Razlozi upućivanja

Na pitanje o razlozima dolaska na kliniku, ispitanici su odgovorili na jednu od ponuđenih osam opcija (tabela 5).

Tabela 5. Razlozi upućivanja ispitanika na Kliniku za infektivne bolesti KCV

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Klinička sumnja na hepatitis	14	(9,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	3	(2,0)	17	(11,3)

Tabela 5. Razlozi upućivanja ispitanika na Kliniku za infektivne bolesti KCV (nastavak)

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Evaluacija povišenih AST i ALT	4	(2,7)	8	(5,3)	1	(0,7)	18	(12,0)	31	(20,7)
Skrining osoba u riziku, DPST	0	(0,0)	2	(1,3)	1	(0,7)	9	(6,0)	12	(8,0)
Dobrovoljni davaoci krvi	1	(0,7)	5	(3,3)	2	(1,3)	5	(3,3)	13	(8,6)
Na lični zahtev	4	(2,7)	7	(4,7)	0	(0,0)	11	(7,3)	22	(14,7)
Prenatalni test	3	(2,0)	3	(2,0)	0	(0,0)	5	(3,3)	11	(7,3)
Operativni zahvat	0	(0,0)	9	(6,0)	0	(0,0)	12	(8,0)	21	(14,0)
Sistematski pregled	3	(2,0)	10	(6,7)	1	(0,7)	9	(6,0)	23	(15,4)
UKUPNO	29	(19,3)	44	(29,4)	5	(3,3)	72	(48,0)	150	(100,0)

4.3. Klinička slika i laboratorijski podaci

4.3.1. Povišena telesna temperatura

Najveći procenat javljanja povišene temperature zabeležen je kod obolelih iz grupe akutnog hepatitisa B (tabela 6), te u odnosu na ostale grupe ispitanika utvrđena razlika je statistički značajna ($\chi^2=9,3947$, $df=2$, $p=0,0955$).

Tabela 6. Pojava povišene telesne temperature kod obolelih od hepatitisa B i C

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Da	5	(17,2)	0	(0,0)	1	(20,0)	3	(4,2)	9	(6,0)
Ne	24	(82,8)	44	(100,0)	4	(80,0)	69	(95,8)	141	(94,0)
UKUPNO	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(48,0)	150	(100,0)

4.3.2. Glavobolja

Pojava glavobolje najviše je zastupljena kod obolelih iz grupe aktivnog hepatitisa C (tabela 7), te u odnosu na ostale grupe ispitanika utvrđena razlika nije statistički značajna ($\chi^2=2,9191$, $df=2$, $p=0,2323$).

Tabela 7. Pojava glavobolje kod obolelih od hepatitisa B i C i ispitanika iz kontrolnih grupa

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Da	11	(37,9)	9	(20,5)	1	(20,0)	18	(25,0)	39	(26,0)
Ne	18	(62,1)	35	(79,5)	4	(80,0)	54	(75,0)	111	(74,0)
UKUPNO	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	150	(100,0)

4.3.3. Malaksalost

Najviše ispitanika iz grupe obolelih od akutnog hepatitisa B i aktivnog hepatitisa C potvrdili su pojavu zamora (tabela 16) u proteklih šest meseci. Upoređujući ovaj procenat sa pojavom simptoma kod ispitanika iz drugih grupa, utvrđena razlika je statistički značajna ($\chi^2=8,9528$, $df=2$, $p=0,0113$).

Tabela 8. Pojava malaksalosti kod obolelih od hepatitisa B i C i ispitanika iz kontrolnih grupa

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Da	12	(41,4)	6	(13,6)	2	(40,0)	12	(16,7)	32	(21,3)
Ne	17	(58,6)	38	(86,4)	3	(60,0)	60	(83,3)	118	(78,7)
UKUPNO	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	150	(100,0)

4.3.4. Gubitak apetita

Najveći procenat javljanja gubitka apetita zabeležen je kod obolelih iz grupe akutnog hepatitisa B (tabela 9), te je u odnosu na ostale grupe ispitanika utvrđena razlika statistički značajna ($\chi^2=10,1547$, $df=2$, $p=0,0062$).

Tabela 9. Pojava gubitka apetita kod obolelih od hepatitisa B i C

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Da	13	(44,8)	7	(15,9)	2	(40,0)	12	(16,7)	34	(22,7)
Ne	16	(55,2)	37	(84,1)	3	(60,0)	60	(83,3)	116	(77,3)
UKUPNO	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	150	(100,0)

4.3.5. Mučnina

Simptomi mučnine su se javljali sa najvećim učešćem kod obolelih od akutnog hepatitisa B (tabela 10). Utvrđena razlika u učestalosti ovih simptoma među grupama ispitanika je statistički značajna ($\chi^2=10,359$, $df=2$, $p=0,0056$).

Tabela 10. Pojava simptoma mučnine kod obolelih od hepatitisa B i C

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Da	12	(41,4)	9	(20,5)	1	(20,0)	9	(12,5)	31	(20,7)
Ne	17	(58,6)	35	(79,5)	4	(80,0)	63	(87,5)	119	(79,3)
UKUPNO	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	150	(100,0)

4.3.6. Povraćanje

Povraćanje se značajno češće ($\chi^2=14,712$, $df=2$, $p=0,0006$) javljalo kod pacijenata obolelih od akutnog hepatitisa B (tabela 11).

Tabela 11. Pojava povraćanja kod obolelih od hepatitisa B i C i ispitanika iz kontrolnih grupa

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Da	14	(48,3)	8	(18,2)	2	(40,0)	9	(12,5)	33	(22,0)
Ne	15	(51,7)	36	(81,8)	3	(60,0)	63	(87,5)	117	(78,0)
UKUPNO	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	150	(100,0)

4.3.7. Dijareja

Najveći procenat javljanja dijareje zabeležen je kod obolelih iz grupe akutnog hepatitisa B (tabela 12), a u odnosu na ostale grupe ispitanika utvrđena razlika je statistički značajna ($\chi^2=11,7601$, $df=2$, $p=0,0027$).

Tabela 12. Pojava dijareje kod obolelih od hepatitisa B i C

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Da	15	(51,7)	8	(18,2)	1	(20,0)	16	(22,2)	40	(26,7)
Ne	14	(48,3)	36	(81,8)	4	(80,0)	56	(77,8)	110	(73,3)
UKUPNO	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	150	(100,0)

4.3.8. Bol u trbuhu

Udeo ispitanika sa ovom zdravstvenom tegobom najviše je zastupljen kod ispitanika obolelih od akutne forme hepatitisa B (tabela 13). Utvrđene razlike u učestalosti javljanja bola u trbuhu među grupama ispitanika nisu statistički značajne ($\chi^2=2,9851$, $df=2$, $p=0,224797$).

Tabela 13. Pojava bola u trbuhu kod obolelih od hepatitisa B i C

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Da	13	(44,8)	8	(18,2)	2	(40,0)	19	(26,4)	42	(28,0)
Ne	16	(55,2)	36	(81,8)	3	(60,0)	53	(73,6)	108	(72,0)
UKUPNO	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	150	(100,0)

4.3.9. Žutica

Najveća učestalost žutice ($\chi^2=14,3949$, $df=2$, $p=0,0007$), zabeležena je kod ispitanika sa akutnim hepatitisom B a najmanja kod osoba sa aktivnim hepatitisom C (tabela 14).

Tabela 14. Pojava žutice kod obolelih od hepatitisa B i C

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Da	11	(37,9)	6	(13,6)	0	(0,0)	5	(6,9)	22	(14,7)
Ne	18	(62,1)	38	(86,4)	5	(100,0)	67	(93,1)	128	(85,3)
UKUPNO	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	150	(100,0)

4.3.10. Aspartat aminotransferaza

Ispitanici sa akutnim hepatitisom B imali su značajno više vrednosti ($F=36,1$, $df=2$,

$p<0,05$) aspartat aminotransferaze u odnosu na ostale ispitanike (tabela 15).

Tabela 15. Vrednosti serumske AST

	HB akutni	HB hronični	HC preležani	HC aktivni
Aritmetička sredina	1209,9	202,7	50,0	137,7
95% CI aritmetičke sredine	783,4	51,3	39,6	79,2
	1636,3	354,1	60,3	196,2
Medijana	1310,0	40,0	48,0	50,0
Varijansa	1257093,0	248056,3	69,5	61936,3
Standardna devijacija	1121,2	498,0	8,3	248,8
Najniža vrednost	20,0	15,0	41,0	20,0
Najviša vrednost	4000,0	2080,0	61,0	1660,0
Raspon vrednosti	3980,0	2065,0	20,0	1640,0

4.3.11. Alanin aminotransferaza

Kao i u slučaju nivoa serumske AST, ispitanici sa akutnim hepatitisom B imali su značajno više vrednosti ($F=22,55$, $df=2$, $p<0,05$) alanin aminotransferaze (tabela 16).

Tabela 16. Vrednosti alanin aminotransferaze

	HB akutni	HB hronični	HC preležani	HC aktivni
Aritmetička sredina	1398,3	329,3	50,2	232,2
95%CI	885,5	68,3	35,6	138,1
aritmetičke sredine	1911,0	590,3	64,7	326,3
Medijana	810,0	50,0	50,0	90,0
Varijansa	1816950,5	248056,3	137,2	160265,4
Standardna devijacija	1347,9	858,5	11,7	400,3
Najniža vrednost	40,0	10,0	38,0	20,0
Najviša vrednost	4220,0	3480,0	66,0	2200,0
Raspon vrednosti	4180,0	3470,0	28,0	2190,0

4.4. Moguća izloženost ispitanika – faktori rizika

4.4.1. Dobrovoljni davaoci krvi

Na postavljeno pitanje da li su davaoci krvi, 12 ispitanika (8%) su odgovorili potvrdno (tabela 17).

Tabela 17. Dobrovoljni davaoci krvi

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Da	2	(6,9)	4	(9,1)	0	(0,0)	6	(8,3)	12	(8,0)
Ne	27	(93,1)	40	(90,9)	5	(100,0)	66	(91,7)	138	(92,0)
UKUPNO	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	150	(100,0)

4.4.2. Oboleli od hepatitisa B/C i upotreba droga u domaćinstvu ispitanika

Ukupno 13 ispitanika (8,7%) dali su potvrđan odgovor na pitanje da li je neko od članova njihovog domaćinstva oboleo od hepatitisa B/C ili pak koristi droge (tabela 18).

Tabela 18. Oboleli od hepatitisa B ili C i korisnici droga (u domaćinstvu ispitanika)

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Da	1	(3,4)	5	(11,4)	0	(0,0)	7	(9,7)	13	(8,7)
Ne	28	(94,6)	39	(90,9)	5	(100,0)	65	(90,3)	138	(91,3)
UKUPNO	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	150	(100,0)

4.4.3. Pacijenti rođeni od HBV / HCV pozitivne majke

Ukupno 4 ispitanika (2,7% celog uzorka) izjavila su da su rođeni od majke koja je u momentu njihovog rođenja bila HBV ili HCV pozitivna (tabela 19).

Tabela 19. Ispitanici rođeni od HBV/HCV pozitivne majke

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Da	0	(0,0)	2	(4,5)	0	(0,0)	2	(2,8)	4	(2,7)
Ne	17	(58,6)	20	(45,5)	5	(100,0)	42	(58,3)	84	(56,0)
Nepoznato	12	(41,4)	22	(50,0)	0	(0,0)	28	(28,5)	62	(41,3)
Ukupno	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	100,0%	150	(100,0)

4.4.4. Testiranje na HIV

S obzirom na činjenicu da su putevi prenosa HBV i HCV-a veoma slični načinima prenosa HIV-a, većina ispitanika su testirana i na prisustvo HIV-a (tabela 20).

Tabela 20. Struktura ispitanika u vezi sa HIV testiranjem

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Da	21	(72,4)	34	(77,3)	5	(100,0)	60	(9,7)	120	(80,0)
Ne	8	(27,6)	10	(22,7)	0	(0,0)	12	(90,3)	30	(20,0)
Ukupno	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	100,0)	150	(100,0)

4.4.5. Transplantacija

Ukupno 2 ispitanika (1,3%) su izjavili da im je izvršena transplantacija organa (jedan ispitanik je oboleo od hroničnog hepatitisa B a drugi ima HCV aktivnu infekciju).

4.4.6. Transfuzija

Najveći broj ispitanika nisu bili akseptori transfuzija krvi i derivata krvi (tabela 21)

Tabela 21. Distribucija ispitanika koji su primili transfuziju krvi i/ili derivate krvi

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Da	1	(3,4)	6	(13,6)	0	(0,0)	4	(5,6)	11	(7,3)
Ne	24	(82,8)	38	(86,4)	5	(100,0)	62	(86,1)	84	(56,0)
Nepoznato	4	(13,8)	0	(0,0)	0	(0,0)	6	(8,3)	62	(36,7)
Ukupno	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	100,0)	150	(100,0)

4.4.7. Operativni zahvat

Operativnom zahvatu je ukupno podvrgnuto 34 (22,7%) ispitanika (tabela 22).

Tabela 22. Distribucija ispitanika kojima je izvršen operativni zahvat

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Da	7	(24,1)	8	(18,2)	1	(20,0)	18	(25,0)	34	(22,7)
Ne	22	(75,9)	36	(81,8)	4	(80,0)	54	(75,0)	116	(77,3)
Ukupno	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	150	(100,0)

4.4.8. Endoskopske pretrage

Potvrđan odgovor na pitanje o izvršenim endoskopskim pretragama dali su 9 (6%) ispitanika (tabela 23).

Tabela 23. Distribucija ispitanika nad kojima su sprovedene određene endoskopske procedure

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Da	2	(6,9)	2	(4,5)	0	(0)	5	(6,9)	9	(6,0)
Ne	27	(93,1)	42	(95,5)	5	(100,0)	67	(93,1)	141	(94,0)
Ukupno	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	150	(100,0)

4.4.9. Akupunktura

Akupunkturu kao način lečenja koristila su 4 ispitanika (tabela 24).

Tabela 24. Primena akupunkture

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Da	1	(3,4)	2	(4,5)	0	(0,0)	1	(1,4)	4	(2,7)
Ne	28	(96,6)	42	(95,5)	5	(100,0)	71	(98,6)	146	(97,3)
Ukupno	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	150	(100,0)

4.4.10. Druge invazivne procedure

Potvrđan odgovor na pitanje o izvršenim drugim invazivnim procedurama (koronarografija, pleuralna punkcija, lumbalna punkcija, različite biopsije) dali su 6 (4%) ispitanika (tabela 25).

Tabela 25. Distribucija ispitanika na osnovu primenjene drugih invazivnih medicinskih procedura

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Da	1	(3,4)	3	(6,8)	0	(0,0)	2	(2,8)	6	(4,0)
Ne	28	(96,6)	41	(93,2)	5	(100,0)	70	(97,2)	144	(96,0)
Ukupno	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	150	(100,0)

4.4.11. Pirsing

Ukupno 13 ispitanika (8,7%) su izvršili pirsing kože i /ili vidljivih sluzokoža (tabela 26).

Tabela 26. Pirsing

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Da	2	(6,9)	4	(9,1)	0	(0,0)	7	(9,7)	13	(7,7)
Da, u proteklih 12 meseci	1	(3,4)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(2,8)	3	(2,0)
Ne	26	(89,7)	40	(90,9)	5	(100,0)	63	(87,5)	134	(90,3)
Ukupno	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	150	(100,0)

4.4.12. Tetoviranje

Prisustvo tetovaža prijavili su 34 (22,7%) ispitanika (tabela 27).

Tabela 27. Tetoviranje

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Da	6	(20,7)	9	(20,5)	0	(0,0)	18	(25,0)	33	(22,0)
Da, u proteklih 12 meseci	1	(3,4)	0	(0,0)	1	(20,0)	3	(4,2)	5	(3,3)
Ne	22	(75,9)	35	(79,5)	4	(80,0)	51	(70,8)	112	(74,7)
Ukupno	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	150	(100,0)

4.4.13. Parenteralno ubrizgavanje lekova bez predloga lekara

Lekove bez predloga lekara i izdatog recepta ukupno je ubrizgavalo 6 ispitanika : jedan slučaj sa hepatitisom B i 5 osoba sa aktivnim hepatitisom C.

4.4.14. Ubrizgavanje droge

Potvrđan odgovor u vezi sa intravenskim ubrizgavanjem droga dali su 27 (18%) ispitanika (tabela 28).

Tabela 28. Distribucija osoba koje ubrizgavaju drogu

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Da	1	(3,4)	1	(2,3)	1	(20,0)	11	(15,3)	14	(9,3)
Da, u proteklih 12 meseci	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	13	(18,1)	13	(8,7)
Ne	28	(96,6)	41	(93,2)	4	(80,0)	48	(66,7)	121	(74,7)
Ne želi da odgovori	0	(0,0)	2	(4,5)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(1,3)
Ukupno	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	150	(100,0)

Najveći procenat osoba koju ubrizgavaju droge je među ispitanicima iz grupe aktivne HCV infekcije. Poredeći ovaj podatak sa distribucijom ove pojave među ispitanicima obolelih od drugih hepatitisa, uočena razlika je statistički značajna ($\chi^2= 11,138$, $df= 2$, $p<0,05$).

4.4.15. Korišćenje ne-injekcionih droga

Prema izjavama ispitanika, njih 26 (17,3%) su ušmrkavali droge (tabela 29). Najveći udeo osoba koji koriste ne-injekcione droge je među ispitanicima iz grupe aktivne HCV infekcije.

Tabela 29. Distribucija ispitanika u vezi sa ušmrkavanjem droge

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Da	3	(10,3)	2	(4,5)	2	(40,0)	10	(13,9)	17	(11,3)

Tabela 29. Distribucija ispitanika u vezi sa ušmrkavanjem droge (nastavak)

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Da, u proteklih 12 meseci	1	(3,4)	0	(0,0)	0	(0,0)	8	(11,1)	9	(6,0)
Ne	25	(86,2)	40	(91,0)	3	(60,0)	54	(75,0)	122	(81,3)
Ne želi da odgovori	0	(0,0)	2	(4,5)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(1,4)
Ukupno	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	150	(100,0)

4.4.16. Istopolni seksualni odnosi

Polni kontakt sa pripadnicima istog pola praktikuje 9 (6%) ispitanika (tabela 30).

Tabela 30. Distribucija ispitanika u pogledu praktikovanja seksualnih kontakata sa osobama istog pola

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Da	3	(10,3)	2	(4,5)	0	(0,0)	3	(4,2)	8	(5,3)
Ne	23	(79,3)	39	(88,6)	5	(100,0)	64	(88,9)	131	(87,3)
Ne želi da odgovori	3	(10,3)	3	(4,5)	0	(0,0)	5	(6,9)	11	(7,4)
Ukupno	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	150	(100,0)

Najveći procenat ispitanika koji praktikuju istopolne seksualne odnose je iz grupe obolelih od akutnog hepatitisa B, no, ova razlika nije statistički značajna ($\chi^2= 0,039$, $df= 2$, $p>0,05$).

4.4.17. Profesionalna izloženost ljudskoj krvi / telesnim tečnostima

Potvrđan odgovor dali su šest ispitanika: tri iz grupe hroničnog hepatitisa B i troje obolelih od aktivnog hepatitisa C.

4.4.18. Boravak u kazneno-popravnim ustanovama

U kazneno-popravnim ustanovama ukupno su boravili 5 ispitanika.

4.5. Serološki markeri i testovi nukleinskih kiselina

4.5.1. HBsAg

Od ukupno 150 ispitanika, njih 73 (48,7%) je bilo pozitivno na prisustvo HBsAg u serumu (tabela 31).

Tabela 31. Prisustvo HBs antigena u uzorcima krvi ispitanika

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
pozitivan	29	(100,0)	44	(100,0)	0	(0,0)	4	(5,6)	77	(51,3)
negativan	0	(0,0)	0	(0,0)	5	(100,0)	68	(94,4)	73	(48,7)
UKUPNO	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	150	(100,0)

4.5.2. IgM anti-HBc

Testiranjem 150 uzoraka seruma na prisustvo IgM anti-HBc antitela, utvrđen je pozitivan rezultat kod 29 osoba (tabela 32).

Tabela 32. Prisustvo IgM anti-HBc u uzorcima krvi ispitanika

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Pozitivan	29	(100,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	29	(19,3)
Negativan	0	(0,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	131	(80,7)
UKUPNO	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	150	(100,0)

4.5.3. HBeAg

Prisustvo HBe antigena u serumu potvrđeno je kod 29 (19,3%) ispitanika (tabela 33).

Tabela 33. Prisustvo HBeAg u uzorcima krvi ispitanika

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Pozitivan	18	(62,1)	9	(20,5)	0	(0,0)	0	(0,0)	27	(18,0)
Negativan	11	(37,9)	35	(79,5)	5	(100,0)	72	(100,0)	123	(82,0)
UKUPNO	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	150	(100,0)

4.5.4. HBV DNK

PCR DNK analizom dokazano je prisustvo HBV DNK kod svih 73 ispitanika kod kojih su preliminarni testovi na HBV bili pozitivni (tabela 35).

Tabela 34. Prisustvo HBV DNK u uzorcima krvi ispitanika

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Pozitivan	29	(100,0)	44	(100,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	73	(48,7)
Negativan	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Nije testirano	0	(0,0)	0	(0,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	77	(51,3)
UKUPNO	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	150	(100,0)

4.5.5. Anti-HCV

Od ukupno 150 testiranih ispitanika, njih 77 (51,3%) bilo je pozitivno na prisustvo anti-HCV antitela u serumu (tabela 35).

Tabela 35. Prisustvo anti-HCV u uzorcima krvi ispitanika

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Pozitivan	0	(0,0)	0	(0,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	77	(51,3)
Negativan	29	(100,0)	44	(100,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	73	(48,7)
UKUPNO	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	150	(100,0)

4.5.6. HCV core Ag

Na prisustvo HCV core antigena u serumu, ukupno je testirano 50 ispitanika, među kojima je 29 bilo pozitivno (tabela 36).

Tabela 36. Prisustvo HCV core antigena u uzorcima krvi ispitanika

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Pozitivan	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	72	(100,0)	72	(48,0)
Negativan	0	(0,0)	20	(45,5)	0	(0,0)	0	(0,0)	20	(13,3)
Nije testirano	29	(100,0)	24	(54,5)	5	(100,0)	0	(0,0)	58	(38,7)
UKUPNO	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	150	(100,0)

4.5.7.HCV RNK

PCR RNK analizom dokazano je prisustvo HCV RNK kod 72 od 77 testiranih ispitanika koji su imali pozitivan nalaz na anti-HCV (tabela 37).

Tabela 37. Prisustvo HCV RNK u uzorcima krvi ispitanika

	HB akutni		HB hronični		HC preležani		HC aktivni		Svega	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Pozitivan	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	72	(100,0)	72	(48,0)
Negativan	0	(0,0)	0	(0,0)	5	(100,0)	0	(0,0)	5	(3,3)
Nije testirano	29	(100,0)	44	(100,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	73	(48,7)
UKUPNO	29	(100,0)	44	(100,0)	5	(100,0)	72	(100,0)	150	(100,0)

4.5.8. IgM anti-HAV

Testirano je svih 150 ispitanika na prisustvo anti-HAV IgM. Prisustvo ovog antitela nije potvrđeno ni u jednom uzorku.

4.5.9. IgM anti-HEV

Uzorci svih ispitanika analizirani su na prisustvo IgM anti-HEV. Prisustvo ovog antitela nije potvrđeno ni u jednom uzorku.

4.6. Senzitivnost i specifičnost definicija slučaja

4.6.1. Definicija slučaja akutnog hepatitisa B - ECDC 2008

Prema definiciji ECDC iz 2008. godine, definicija slučaja akutnog hepatitisa B uključuje verovatan i potvrđen slučaj, dok definicijamogućeg slučaja nije primenljiva.

Definicija verovatnog slučaja podrazumeva pojavu simptoma (npr. zamor, bol u stomaku, gubitak apetita, mučnina i povremeno povraćanje) i najmanje jedan od tri pokazatelja (povišena telesna temperature, žutica, povišen nivo aminotransferaza u serumu) uz epidemiološku povezanost sa potvrđenim slučajem hepatitisa B.

Definicija potvrđenog slučaja podrazumeva pojavu simptoma (npr. zamor, bol u stomaku, gubitak apetita, mučnina i povremeno povraćanje) i najmanje jedan od tri pokazatelja (povišena telesna temperature, žutica, povišen nivo aminotransferaza u serumu) uz pozitivan nalaz anti-HBc IgM (tabela 38).

Kako kod nijednog ispitanika nije identifikovana epidemiološka povezanost, senzitivnost, PLR, NLR i PPV nisu mogli da se izračunaju.

Šest ispitanika kod kojih je akutni hepatitis B laboratorijski potvrđen, nisu ispunjavali definiciju slučaja, jer nisu imali ispunjene kliničke kriterijume, čije prisustvo se zahteva definicijom slučaja.

Tabela 38. Senzitivnost (SN), specifičnost (SP), pozitivan odnos verodostojnosti (PLR), negativan odnos verodostojnosti (NLR), pozitivna prediktivna vrednost (PPV) i negativna prediktivna vrednost (NPV) definicije slučaja akutnog hepatitisa B Evropskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (2008)

	moguć	verovatan	potvrđen
TP (a)		0	23
FP (b)		0	0
FN (c)		29	6
TN (d)		121	121
SN% a/(a+c) (95% CI)		Nije primenljivo	79,3 (60,3;92,0)
SP% d/(b+d) (95% CI)	Nije primenljivo	100,0 (97,0;100,0)	100,0 (97,0;100,0)
PLR SN/(100-SP)			Nije primenljivo
NLR (100-SN)/SP		Nije primenljivo	0,207
PPV a/(a+b)*100			100,0
NPV d/(c+d)*100		80,7	95,3

4.6.2. Definicija slučaja hepatitisa B - ECDC 2012.

Prema definiciji ECDC iz 2012. godine, definicija slučaja hepatitisa B uključuje potvrđen slučaj, dok definicije mogućeg i verovatnog slučaja nisu primenljiva.

Definicija potvrđenog slučaja podrazumeva pozitivni rezultat najmanje jednog ili više sledećih testova ili kombinacija testova: IgM anti-HBc, HbsAg, HBeAg, HBV DNK (tabela 39). Svi ispitanici sa hepatitisom B ispunjavali su definiciju potvrđenog slučaja, dok niko od ispitanika bez hepatitisa C nije ispunjavao definiciju.

Tabela 39. Senzitivnost (SN), specifičnost (SP), pozitivan odnos verodostojnosti (PLR), negativan odnos verodostojnosti (NLR), pozitivna prediktivna vrednost (PPV) i negativna prediktivna vrednost (NPV) definicije slučaja akutnog hepatitisa B Evropskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (2012)

	moguć	verovatan	potvrđen
TP (a)			73
FP (b)			0
FN (c)			0
TN (d)			77
SN% a/(a+c) (95% CI)			100,0 (95,1;100,0)
SP% d/(b+d) (95% CI)	Nije primenljivo	Nije primenljivo	100,0 (95,3;100,0)
PLR SN/(100-SP)			Nije primenljivo
NLR (100-SN)/SP			
PPV a/(a+b)*100			100,0
NPV d/(c+d)*100			100,0

4.6.3. Definicija slučaja akutnog hepatitisa B - CDC 2012.

Prema definiciji CDC iz 2012. godine, definicija slučaja akutnog hepatitisa B uključuje potvrđen slučaj, dok definicije mogućeg i verovatnog slučaja nisu primenljive.

Definicija potvrđenog slučaja podrazumeva slučaj koji ispunjava definiciju kliničkog slučaja (akutna bolest s diskretnim početkom i bilo kojim znakom ili simptomom u skladu s akutnim virusnim hepatitisom (npr. povišena temperatura, malaksalost, anoreksija, mučnina, povraćanje, i bol u trbuhu), i najmanje jedno od sledećih: a) žutica, ili b) povišena serumska alanin aminotferaza (ALT) > 100 IU/mL) i laboratorijski je potvrđen (HBsAg pozitivan I IgM anti-HBc pozitivan (ukoliko je testiran)), te nije od pre poznato da ima hronični hepatitis B (tabela 40).

Kao i kod definicije potvrđenog slučaja ECDC, koji uz laboratorijske uključuje i kliničke kriterijume, i kod CDC definicije slučaja javljaju se lažno negativni – osobe koje imaju laboratorijski potvrđen akutni hepatitis B (definisani kao pozitivan nalaz anti-HBc IgM i pozitivan nalaz HBV DNA), što rezultuje u sniženoj senzitivnosti definicije slučaja, uz maksimalnu specifičnost.

Tabela 40. Senzitivnost (SN), specifičnost (SP), pozitivan odnos verodostojnosti (PLR), negativan odnos verodostojnosti (NLR), pozitivna prediktivna vrednost (PPV) i negativna prediktivna vrednost (NPV) definicije slučaja akutnog hepatitisa B Centara za prevenciju i kontrolu bolesti (2012)

	moguć	verovatan	potvrđen
TP (a)	Nije primenljivo	Nije primenljivo	23
FP (b)			0

Tabela 40. Senzitivnost (SN), specifičnost (SP), pozitivan odnos verodostojnosti (PLR), negativan odnos verodostojnosti (NLR), pozitivna prediktivna vrednost (PPV) i negativna prediktivna vrednost (NPV) definicije slučaja akutnog hepatitisa B Centara za prevenciju i kontrolu bolesti (2012) (nastavak)

	moguć	verovatan	potvrđen
FN (c)			6
TN (d)			121
SN% a/(a+c) (95% CI)			79,3 (60,3;92,0)
SP% d/(b+d) (95% CI)	Nije primenljivo	Nije primenljivo	100,0 (97,0;100,0)
PLR SN/(100-SP)			Nije primenljivo
NLR (100-SN)/SP			0,207
PPV a/(a+b)*100			100,0
NPV d/(c+d)*100			95,3

4.6.4. Definicija slučaja hroničnog hepatitisa B - CDC 2012

Prema definiciji CDC iz 2012. godine, definicija slučaja hroničnog hepatitisa B uključuje verovatan i potvrđen slučaj, dok definicija mogućeg slučaja nije primenljiva.

Definicija verovatnog slučaja podrazumeva osobu s jednim HBsAg pozitivnim ili HBV DNK pozitivnim rezultatom (uključujući i kvalitativno, kvantitativno i genotip testiranje) ili

HBeAg pozitivnim rezultatom laboratoriju i koja ne zadovoljava definiciju slučaja akutnog hepatitisa B.

Definicija potvrđenog slučaja podrazumeva osobu koja ispunjava bilo koji od laboratorijskih kriterijuma za dijagnozu (IgM anti-HBc negativan i pozitivan rezultat na jednom od sledećih testova: HBsAg, HBeAg, ili HBV DNK (uključujući i kvalitativno, kvantitativno i genotip testiranje), ili HBsAg pozitivan ili test HBV DNK pozitivan (uključujući i kvalitativno, kvantitativno i genotip testiranje) ili HBeAg pozitivan najmanje dva puta u proteklih 6 meseci (bilo koja kombinacija ovih testova obavljena u razmaku od 6 meseci je prihvatljiva), (tabela 41).

Kako definicija verovatnog slučaja uključuje i one koji ispunjavaju laboratorijske kriterijume, a nisu zadovoljili definiciju slučaja akutnog hepatitisa B zbog odsustva kliničkih kriterijuma i tako svrstani među lažno negativne, oni se kod primene definicije verovatnog slučaja hroničnog javljaju kao lažno pozitivni.

Kod svih ispitanika kod kojih je neki od laboratorijskih parametara bio pozitivan i nakon šest meseci, senzitivnost i specifičnost definicije potvrđenog slučaja bile su maksimalne.

Tabela 41. Senzitivnost (SN), specifičnost (SP), pozitivan odnos verodostojnosti (PLR), negativan odnos verodostojnosti (NLR), pozitivna prediktivna vrednost (PPV) i negativna prediktivna vrednost (NPV) definicije slučaja akutnog hepatitisa B Evropskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (2008)

	moguć	verovatan	potvrđen
TP (a)		44	44
FP (b)	Nije primenljivo	0	0
FN (c)		6	0
TN (d)		100	106

Tabela 41. Senzitivnost (SN), specifičnost (SP), pozitivan odnos verodostojnosti (PLR), negativan odnos verodostojnosti (NLR), pozitivna prediktivna vrednost (PPV) i negativna prediktivna vrednost (NPV) definicije slučaja akutnog hepatitisa B Evropskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (2008) (nastavak)

	moguć	verovatan	potvrđen
SN% a/(a+c) (95% CI)		88,0 (75,7;95,5)	100,0 (92,0;100,0)
SP% d/(b+d) (95% CI)		100,0 (96,4;100,0)	100,0 (96,6;100,0)
PLR SN/(100-SP)	Nije primenljivo	Nije primenljivo	Nije primenljivo
NLR (100-SN)/SP			
PPV a/(a+b)*100		100,0	100,0
NPV d/(c+d)*100		94,3	100,0

4.6.5. Definicija slučaja hepatitisa C - ECDC 2008.

Prema definiciji ECDC iz 2008. godine, definicija slučaja hepatitisa C uključuje potvrđen slučaj, dok definicije mogućeg i verovatnih slučajeva nisu primenljive.

Definicija potvrđenog slučaja podrazumeva svaku osobu koja ispunjava laboratorijske kriterijume (najmanje jedan od sledeća dva kriterijuma: detekcija HCV RNK u serumu ili detekcija hepatitis C virus specifičnih antitela (anti-HCV) potvrđena sa drugim testom sa određivanjem prisustva antitela (tabela 42).

Sve osobe kod kojih je laboratorijski potvrđeno prisustvo HCV infekcije ispunjavale su

kriterijume definicije slučaja. Međutim, kako PCR nije mogao biti urađen kod većine ispitanika koji su bili anti-HCV negativni, podatke o senzitivnosti i specifičnosti treba uzeti sa rezervom. Međutim, očekivana verovatnoća akutne koinfekcije hepatitisom B i C je izuzetno mala.

Tabela 42. Senzitivnost (SN), specifičnost (SP), pozitivan odnos verodostojnosti (PLR), negativan odnos verodostojnosti (NLR), pozitivna prediktivna vrednost (PPV) i negativna prediktivna vrednost (NPV) definicije slučaja hepatitisa C Evropskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (2008)

	moguć	verovatan	potvrđen
TP (a)			72
FP (b)			0
FN (c)			0
TN (d)			78*
SN% a/(a+c) (95% CI)	Nije primenljivo		100,0 (95,0;100,0)
SP% d/(b+d) (95% CI)	Nije primenljivo		100,0 (95,4;100,0)
PLR SN/(100-SP)			
NLR (100-SN)/SP			Nije primenljivo
PPV a/(a+b)*100			100,0
NPV d/(c+d)*100			100,0

*Kod pet ispitanika PCR je bio negativan; kod ostalih PCR na HCV nije rađen, pa je kao kriterijum negativnosti uzeto odsustvo anti-HCV.

4.6.6. Definicija slučaja hepatitisa C - ECDC 2012

Prema definiciji ECDC iz 2012. godine, definicija slučaja hepatitisa C uključuje potvrđen slučaj, dok definicije mogućeg i verovatnog slučaja nisu primenljive.

Definicija potvrđenog slučaja podrazumeva osobe koje zadovoljavaju laboratorijske kriterijume (detekcija najmanje jednog markera od sledećih: HCV RNK, HCV core Ag, anti-HCV sa potvrdnim testom (npr. imunoblot) antitela u osoba starijih od 18 meseci, ali bez potvrde o ozdravljenju od hepatitisa (tabela 43).

Sve osobe kod kojih je laboratorijski potvrđeno prisustvo HCV infekcije ispunjavale su kriterijume definicije slučaja. Međutim, kako PCR nije mogao biti urađen kod većine ispitanika koji su bili anti-HCV negativni, podatke o senzitivnosti i specifičnosti treba uzeti sa rezervom. Međutim, očekivana verovatnoća akutne koinfekcije hepatitisom B i C je izuzetno mala.

Tabela 43. Senzitivnost (SN), specifičnost (SP), pozitivan odnos verodostojnosti (PLR), negativan odnos verodostojnosti (NLR), pozitivna prediktivna vrednost (PPV) i negativna prediktivna vrednost (NPV) definicije slučaja hepatitisa C Evropskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (2012)

	moguć	verovatan	potvrđen
TP (a)			72
FP (b)			0
FN (c)			0
TN (d)	Nije primenljivo	Nije primenljivo	78*
SN% a/(a+c) (95% CI)			100,0 (95,0;100,0)
SP% d/(b+d) (95% CI)			100,0 (95,4;100,0)

*Kod pet ispitanika PCR je bio negativan; kod ostalih PCR na HCV nije rađen, pa je kao kriterijum negativnosti uzeto odsustvo anti-HCV.

Tabela 43. Senzitivnost (SN), specifičnost (SP), pozitivan odnos verodostojnosti (PLR), negativan odnos verodostojnosti (NLR), pozitivna prediktivna vrednost (PPV) i negativna prediktivna vrednost (NPV) definicije slučaja hepatitisa C Evropskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (2012) (nastavak)

	moguć	verovatan	potvrđen
PLR SN/(100-SP)			
NLR (100-SN)/SP			Nije primenljivo
PPV a/(a+b)*100		Nije primenljivo	100,0
NPV d/(c+d)*100	Nije primenljivo		100,0

4.6.7. Definicija slučaja akutnog hepatitisa C - CDC 2012

Prema definiciji CDC iz 2012. godine, definicija slučaja akutnog hepatitisa C uključuje potvrđen slučaj, dok definicija mogućeg i verovatnog slučaja nisu primenljive.

Definicija potvrđenog slučaja podrazumeva slučaj koji odgovara definiciji kliničkog slučaja (akutna bolest s diskretnim početkom bilo kojeg znaka ili simptoma u skladu s akutnim hepatitisom (npr. povišena temperatura, glavobolja, malaksalost, anoreksija, mučnina, povraćanje, proliv i bol u trbuhu), i bilo: a) žutica, ili b) povišene vrednosti serumske alanin aminotransferaze (ALT) > 400 IU / mL) i laboratorijski je potvrđen (pozitivan rezultat za jedan ili više od sledećih tri kriterijuma: anti-HCV skrining-test-pozitivnih, ili hepatitis C virus rekombinantni immunoblot test (HCV RIBA), ili test nukleinske kiseline (NAT) za HCV RNK (uključujući i kvalitativno, kvantitativno ili genotip testiranje) i ukoliko su izvršena testiranja – ispunjavanje sledeća 2 kriterijuma: odsustvo IgM antitela na virus hepatitisa A (IgM anti-HAV)

i odsustvo IgM anti-HBc), i zna da nema hronični hepatitis C (tabela 44).

Kako je kao „zlatni standard“ za akutni hepatitis C, odnosno potvrđeni slučaj u istraživanju smatran onaj koji ima pozitivan nalaz HCV RNK i ALT iznad 400 IU/ml, svi pacijenti koji su ispunjavali definiciju potvrđenog slučaja označeni su kao pozitivni, a oni koji nisu ispunjavali definiciju slučaja, označeni su kao negativni.

Tabela 44. Senzitivnost (SN), specifičnost (SP), pozitivan odnos verodostojnosti (PLR), negativan odnos verodostojnosti (NLR), pozitivna prediktivna vrednost (PPV) i negativna prediktivna vrednost (NPV) definicije slučaja akutnog hepatitisa C Centara za prevenciju i kontrolu bolesti (2012)

	moguć	verovatan	potvrđen
TP (a)			5
FP (b)			0
FN (c)			0
TN (d)			145
SN% a/(a+c) (95% CI)			100,0 (47,8;100,0)
SP% d/(b+d) (95% CI)	Nije primenljivo		100,0 (97,5;100,0)
PLR SN/(100-SP)		Nije primenljivo	
NLR (100-SN)/SP			Nije primenljivo
PPV a/(a+b)*100			
NPV d/(c+d)*100			

4.6.8. Definicija slučaja hepatitisa C preležanog ili aktivnog - CDC 2012

Prema definiciji CDC iz 2012. godine, definicija slučaja hepatitisa C preležanog ili aktivnog uključuje verovatan i potvrđen slučaj, dok definicijamogućeg slučaja nije primenljiva.

Definicija verovatnog slučaja podrazumeva slučaj koji ne ispunjava definiciju za akutni hepatitis C, koji je anti-HCV pozitivan na enzimskom imunoesej testu (EIA), ima povišenu alanin aminotransferazu, ali anti-HCV EIA rezultat nije potvrđen dodatnim, više specifičnim testom ili „signal to cut-off“ odnos je nepoznat.

Definicija potvrđenog slučaja podrazumeva slučaj koji je laboratorijski potvrđen (jedan ili više pozitivnih rezultata od sledećih tri kriterijuma (osim kod osoba do 18 meseci starosti, za koga jedini kriterijum poslednji naveden: anti-HCV skrining-test, ili HCV RIBA, ili NAT za HCV RNK (uključujući i kvalitativno, kvantitativno ili genotip testiranje) i ne zadovoljava definiciju za slučaj akutnog hepatitisa C (tabela 45).

Tabela 45. Senzitivnost (SN), specifičnost (SP), pozitivan odnos verodostojnosti (PLR), negativan odnos verodostojnosti (NLR), pozitivna prediktivna vrednost (PPV) i negativna prediktivna vrednost (NPV) definicije slučaja hepatitisa C preležanog ili aktivnog Centara za prevenciju i kontrolu bolesti (2012)

	moguć	verovatan	potvrđen
TP (a)		25	67
FP (b)		0	0
FN (c)	Nije primenljivo	43	0
TN (d)		82	83
SN%		36,8	100,0
a/(a+c)		(25,4;49,3)	(94,6;100,0)
(95% CI)			

Tabela 45. Senzitivnost (SN), specifičnost (SP), pozitivan odnos verodostojnosti (PLR), negativan odnos verodostojnosti (NLR), pozitivna prediktivna vrednost (PPV) i negativna prediktivna vrednost (NPV) definicije slučaja hepatitisa C preležanog ili aktivnog Centara za prevenciju i kontrolu bolesti (2012), (nastavak)

	moguć	verovatan	potvrđen
SP% d/(b+d) (95% CI)		Nije primenljivo	100,0 (95,6;100,0)
PLR SN/(100-SP)			
NLR (100-SN)/SP	Nije primenljivo	0,63	Nije primenljivo
PPV a/(a+b)*100		100,0	100,0
NPV d/(c+d)*100		65,6	100,0

5. DISKUSIJA

U globalnoj studiji opterećenosti populacije bolestima sprovedenoj 2010. godine, procenjeno je da je 786 000 ljudi umrlo zbog HBV infekcije, 499 000 zbog HCV. Posmatrajući vodeće uzroke smrtnosti, HBV zauzima 15., a HCV infekcija 25. mesto. Obe infekcije odgovorne su za 1,29 miliona smrtnih ishoda i zajedno zauzimaju 9. mesto svih uzroka smrti (104). Potrebu da se donese uravnotežen i sveobuhvatan program za sprečavanje i suzbijanje virusnih hepatitisa prepoznat je od cele međunarodne zajednice. SZO je 2010. godine usvojila rezoluciju o hepatitisima, a 2012. godine i Globalni okvirni program za globalnu akciju protiv hepatitisa (105, 106).

ECDC je 2010. godine uspostavio mrežu pojačanog nadzora nad hepatitisom B u saradnji sa nacionalnim ekspertima iz zemalja EU/EEA. Nadzor je omogućen kroz Tessy platformu gde se podaci unose, skladište i po potrebi pretražuju putem interneta. Trideset država EU/EEA su u periodu 2006-2012. prijavile ukupno 110 005 slučajeva hepatitisa (107). Devetnaest država su bile u stanju da obezbede podatke u skladu sa definicijama slučaja ECDC iz 2012. godine, njih 14 su to i učinile. Šest država su prijavljivale slučajeve prema prethodnim definicijama iz 2008. i 2002. godine. Samo su Danska, Nemačka, Italija i Luksemburg u skladu sa svojim nacionalnim definicijama slučaja prijavljivale i akutne i hronične forme bolesti (108).

U državama članicama EU/EEA uočeni su određeni problemi u vezi sa nadzorom nad hepatitisom B i C i oni se u prvom redu odnose na nejednako prijavljivanje (različita količina i kvalitet podataka), primenu različitih definicija slučaja i nejasnu diferencijaciju akutnih i hroničnih oblika bolesti (109). Ipak, istraživanja sprovedena u periodu 2006 - 2012. godina su pokazala jasan trend opadanja incidencije akutnog i porast incidencije

hroničnog HB u EU/EAA. Smanjenje broja obolelih od akutnog hepatitis B može se pripisati efikasnoj vakcinaciji protiv HBV a porast broja slučajeva hroničnog hepatitis B povećanom prilivu migranata u Evropu (110).

U Republici Srbiji važeći pravni normativi (Zakon o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti i Pravilnik o prijavljivanju zaraznih bolesti i drugih slučajeva utvrđenih Zakonom o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti) navode termin definicije slučaja (9,10). Član 10. Pravilnika, između ostalog, predviđa prijavljivanje zarazne bolesti u skladu sa definicijom slučaja koja je sadržana u odgovarajućem stručno-metodološkom uputstvu.

Nažalost, stručno-metodološko uputstvo do danas nije usvojeno - pa se dijagnoze zaraznih bolesti u svrhu prijavljivanja postavljaju prema stručnoj proceni svakog lekara posebno. Uz to, na obrascima prijava zaraznih bolesti nisu navedene klasifikacije slučaja na moguć, verovatan i potvrđen kao što je to slučaj u EU, nego opcije klinički i/ili laboratorijski potvrđen.

Procena Instituta za javno zdravlje Srbije je da prevalencija virusnih hepatitisa B i C u Srbiji iznosi 0,14% tj. 11 000 ljudi živi sa ovim infekcijama (111). Otežavajuće okolnosti za efikasniji nadzor i precizniju procenu epidemiološke situacije virusnih hepatitisa predstavljaju prirodni tok bolesti, nespecifična klinička slika ili njeno potpuno odsustvo. Srbija spada u red zemalja sa srednjom vrednosti stopa incidencije hroničnih oblika virusnih hepatitisa i to: 3,1/100.000 za hepatitis B i 7,1/100.000 za hepatitis C (112).

Epidemiološki nadzor nad hepatitisima u Srbiji zasniva se na prijavljivanju obolelih i umrlih od virusnih hepatitisa. Po svom pristupu, epidemiološki nadzor u našoj sredini je, za većinu zaraznih bolesti, pasivnog tipa. Svi podaci o zaraznim bolestima koje podležu obaveznom prijavljivanju, prikupljeni u zdravstvenom sistemu cele zemlje, sabiraju se u u okružnim zavodima za javno zdravlje i institutima za javno zdravlje

Vojvodine i Srbije. IZJZV i IZJZS. Dobijeni podaci se analiziraju na sedmičnom, mesečnom i godišnjem nivou i u dogovoru sa epidemiolozima na terenu rešavaju se određeni problemi u vezi sa tim prijavama-slučajevima obolevanja (113).

U 2014. godini u IZJZS učinjene su određene promene u načinu izveštavanja na godišnjem nivou, kako bi se na taj način izveštaji prilagodili evropskim standardima (111). Pored podataka koje dostavljaju centri za DPST u konačni izeštaj o kretanju hepatitisa od prošle godine ulaze i podaci dobijeni van tih centara, kao i podaci o popunjenim epidemiološkim upitnicima i lečenju virusnih hepatitisa. Poseban problem u sistemu epidemiološkog nadzora u našim uslovima predstavlja problem prijavljivanja nosilaštva HBsAg i anti-HCV (iako je jasno da je reč o osobama kod kojih je prisutan virusni hepatitis i potrebi da se zbog kliničkih i epidemioloških razloga do kraja utvrdi priroda oboljenja).

Na Klinici za infektivne bolesti Kliničkog centra Vojvodine dijagnostikovanje virusnih hepatitisa B i C vrši se na sledeći način:

- Dijagnoza akutnog hepatitisa B postavlja se na osnovu anamnezno - epidemioloških podataka, testova iz biohemijskog sindroma jetre (više od 10x povećana aktivnost ALT i AST, sa ili bez hiperbilirubinemije), i seroloških analiza: prisustvo u serumu HBsAg, i/ ili antitela IgM klase protiv hepatitisa B core antigena (anti-HBc IgM). IgM anti-HBc se ne testira kod većine bolesnika; prvo se radi test na prisustvo HBsAg i samo u slučaju kada je HBsAg negativan, radi se test na prisustvo IgM anti-HBc.

- Dijagnoza akutnog hepatitisa C postavlja se na osnovu anamnezno-epidemioloških podataka, testova iz biohemijskog sindroma jetre (više od 10x povećana aktivnost ALT i AST, sa ili bez hiperbilirubinemije), kao i prisustva anti-HCV. Ukoliko su antitela negativna, na početku bolesti radi se polimerazna lančana reakcija (PCR RNA HCV), ili se prati anti-HCV posle akutne bolesti i, ako se pojave, dijagnoza se postavlja retrogradno.

- Dijagnoza hroničnog hepatitisa B uključuje perzistiranje HBsAg duže od 6 meseci uz aktivnost ALT, prisustvo HBV DNK ili i patohistološki nalaz biopsije jetre.

- Dijagnoza hroničnog hepatitisa C se postavlja ukoliko anti-HCV perzistira duže od 6 meseci, uz prisustvo HCV RNK i/ili patohistološki nalaz biopsije jetre.

Prema SZO „definicija slučaja je set dijagnostičkih kriterijuma koje pojedinac mora ispuniti kako bi ga mogli smatrati obolelim od određene bolesti, isključivo namenjenih za potrebe nadzora i istraživanja epidemije“ (113).

Dobra definicija slučaja predstavlja kompromis između potrebe za otkrivanjem svih slučajeva i mogućnosti da se opiše konkretno oboljenje; niska senzitivnost može da vodi smanjenoj sposobnosti kontrole širenja infekcije, dok manjak specifičnosti može preopteretiti kapacitete zdravstvene službe (114).

Ispitivanja senzitivnosti i specifičnosti definicija slučaja zaraznih bolesti koja su do sada objavljena odnose se uglavnom na HIV infekciju, influencu, SARS i nešto ređe za malariju, dengue, morbile, pertussis i sl. (115-121).

Brojni su izazovi koji mogu uticati na kvalitet definicija slučaja i efikasnost sistema nadzora, i oni nisu odlika samo naše sredine. Prisutni su čak u najrazvijenijim zemljama sveta.

Pretpostavku da razlike između kliničkih definicija slučaja i zvaničnog seta kriterijuma namenjenih za svrhu epidemiološkog nadzora mogu biti ogromne i skoro dovesti u pitanje svrsishodnost nadzora, potvrđuje i istraživanje objavljeno u Masačusetsu 2015. godine (122).

Naime, od ukupno prijavljena 183 slučaja akutnog hepatitisa C u toku jedne godine i epidemiološkog ispitivanja sprovedenog nad 25% prijavljenih slučajeva, kod samo jedne osobe potvrđeno potpuno ispunjavanje kriterijuma definicije slučaja CDC. Kao razloge za

neadekvatan nadzor nad ovom bolešću, autori ovog istraživanja navode „nepotpuno izveštavanje od strane lekara kliničara, problematične definicije slučaja, ograničenost dijagnostičkih testiranja i nepotpuno sabiranje i obrada prikupljenih podataka uprkos postojanju elektronskog sistema prijavljivanja” (122).

U SAD je 2014. godine sprovedeno istraživanje s ciljem procene senzitivnosti i specifičnosti definicije „neusklađenih” slučajeva hepatitisa B (neusklađen slučaj podrazumeva prvobitno pozitivan rezultat HBsAg, a zatim na sledećem testu negativan HBsAg u istoj trudnoći) pri rutinskom skriningu trudnica u 3. trimestru (123). Zaključak ove studije je bio da uvođenje obaveznog skrininga na ukupna anti-HBc nakon pozitivnog rezultata HBsAg smanjuje broj neusklađenih hepatitisa B slučajeva.

Analiza epidemiološke situacije akutnog hepatitisa C u Poljskoj 2013. godine pokazala je da se stope incidencije i mortaliteta HC u porastu (124). U okviru sistema nadzora nad hepatitisom C slučajevi su razvrstani na osnovu dve definicije: a) definicija iz 2005. uključuje simptomatske slučajeve kao i osobe s povišenim nivoom ALT i ispunjavanje laboratorijskog kriterijuma (prisustvo ant-HCV) i b) definicija iz 2009. godine, koja uključuje sve slučajeve koji su laboratorijski potvrđeni (anti-HCV pozitivan uz potvrđni test na antitela ili test nukleinskih kiselina), bez obzira na kliničke manifestacije. Zaključak istraživanja ukazuje da je broj osoba s dijagnozom hepatitisa C, bez obzira na kliničke manifestacije (definicija iz 2009.) vrlo blizu broju simptomatskih HCV slučajeva ili slučajeva s povišenim nivoom aminotransferaze. Povećanje ovog broja može biti indikator veće opterećenosti populacije HC, ili pak rezultat dugoročne posledice neotkrivenih ili netretiranih slučajeva HCV infekcije (124). Takva hipoteza podupire trend porasta mortaliteta i hospitalizacija zbog hepatitisa C.

U istraživanju sprovedenom u Australiji 2012. godine autori su utvrdili izrazitu heterogenost definicija slučaja akutnog hepatitisa C uglavnom zbog širine perioda anti-HCV serokonverzije i praga nivoa ALT (125). Analizirano je i pitanje strukture setova kriterijuma. Najčešće korišćen kriterijum je vreme anti-HCV konverzije. Period prozora ≤ 6 meseci obezbeđuje prepoznavanje slučajeva u akutnoj fazi HC, ali se ovakvim testiranjem propušta veliki deo populacije u riziku. Takođe, favorizuju se slučajevi inficirani prilikom jedne ekspozicije/akcidenta (profesionalna izloženost).

Prag nivoa serumske ALT je drugi najčešći kriterijum. Različiti su nivoi praga pozitivnog rezultata za ovaj parametar, uglavnom je to povećanje vrednosti ALT za 10x. U proteklih 15 godina, u SAD povećanje nivoa praga ALT kao kriterijuma akutnog hepatitisa C desilo se dva puta (126), tako da od 2007. godine pozitivan rezultat ALT iznosi ≥ 400 IU/L. Različite su i klasifikacije slučaja: od „moguć“, „verovatan“, „potvrđen“ kao i njihove različite kombinacije i kombinacije setova kriterijuma za svaku klasifikaciju posebno. Epidemiološke studije, u svrhu nadzora, uglavnom se zasnivaju na produženom periodu prozora (anti-HCV konverzije) s ciljem povećanja senzitivnosti definicije slučaja, dok se kliničke studije s ciljem proučavanja prirodnog toka bolesti baziraju na povećanju specifičnosti i skraćenju „perioda prozora“ (127).

U našem istraživanju, definicije slučaja hepatitisa B i C pokazale su nisku senzitivnost za definicije slučaja koje su uključivale kriterijume kliničke slike, dok su se vrednosti specifičnosti definicija slučaja kliničke slike u kombinaciji sa laboratorijskim kriterijumima pokazale izuzetno visoku specifičnost. Senzitivnost i specifičnost laboratorijskih kriterijuma je maksimalna kao i njihova pozitivna i negativna prediktivna vrednost.

Odnosi verodostojnosti pokazuju u kojoj meri rezultat testa menja verovatnoću dijagnoze bolesti pre testa. Pozitivan odnos pokazuje koliko se verovatnoća povećava a negativan odnos u kojoj meri se smanjuje verovatnoća dijagnoze pre testa. U našem istraživanju odnosi verodostojnosti su pokazali da definicije slučaja ne utiču značajno na promenu verovatnoće dijagnoze bolesti.

Predložene definicije slučaja hepatitisa B i C su veoma heterogene (postoje situacije kada je npr. potvrđivanje prisustva samo jednog serološkog markera neophodno za ispunjavanje kriterijuma, pa sve do zahteva definicije slučaja za ispunjavanjem čitavog niza kliničkih i laboratorijskih kriterijuma).

HBsAg, iako otkriven pre skoro pola veka (127), i danas predstavlja najvažniji marker HBV infekcije. Prisustvo HBsAg je potvrda infektivnosti pacijenta. Metode za određivanje količine HBsAg poznate su više od 25 godina, kontinuirano se unapređuju, ali tek u poslednjoj deceniji pronalaze svoju primenu u praćenju stanja pacijenata, efektima lečenja i prognozi ishoda bolesti (128). Za identifikaciju HBsAg u serumu pacijenata danas se koriste sledeće tehnike: enzimski-povezan imunosorbent esej (ELISA), elektrohemiluminiscentni esej (ECLIA), hemiluminiscentni mikročestični esej (CMIA), zlatni imunohromatografski esej (GICA) i dr. Istraživanje sprovedeno u Kini pokazalo je da je GICA pogodna za preliminarni skrining HBsAg pozitivnih osoba, a ELISA za kvalitativnu dijagnozu HBsAg. Kao veoma korisne tehnike kvantitativnog određivanja HBsAg pokazale su se CMIA i ECLIA (129).

Od ukupno 150 ispitanika sa Klinike za infektivne bolesti KCV, 73 (48,7%) su bili pozitivni na prisustvo HBsAg. Otežavajuću okolnost u dijagnostici hepatitisa B predstavlja mogućnost odsustva HBsAg u serumu udružena sa prisustvom HBV DNK u serumu i/ili tkivu jetre, tzv. okultni hepatitis B – OHB (130-132). Epidemiološki značaj ovog oboljenja

je veoma očigledan. Faktori rizika posebno su naglašeni prilikom skrininga dobrovoljnih davalaca krvi, kod pacijenata na hemodijalizi, prilikom odabira kandidata za transplantaciju tkiva i organa i sl. (133-135). Zlatni standard za dijagnozu OHB je test amplifikacije DNK sa minimalnom vrednošću detekcije <10 kopija/ mL po jednoj reakciji (136).

Postojanje „sivih zona“ pri ELISA testiranju i njihov negativan uticaj na senzitivnost HBsAg skrininga takođe može predstavljati problem za validnu identifikaciju pacijenata (137).

Na prisustvo IgM anti-HBc 29 ispitanika (19,3%) su bili pozitivni. IgM anti-HBc se pojavljuju u serumu 1-2 sedmice nakon HBsAg. Nekoliko sedmica do nekoliko meseci nakon pojave IgM anti-HBc u serumu se mogu identifikovati anti-HBs (kao znak sticanja imuniteta protiv HBV). Tokom ovog „perioda prozora“, IgM anti-HBc mogu biti jedini serološki marker HBV infekcije (49, 138). IgM klasa antitela protiv HBcAg obično se može otkriti u serumu do pola godine od početka bolesti a nakon tog perioda dominiraju antitela klase IgG. No, to ne mora uvek biti slučaj. IgM antiHBc mogu ostati u krvi i do dve godine i kod osoba kod kojih je HBV infekcija prošla (138). Isto tako, IgM anti HBc se mogu javiti tokom egzacerbacije hronične HBV infekcije (49). Istraživanja koja su sprovedena sa ciljem procene mogućnosti razlikovanja pojave IgM antiHBc kod akutne HBV i egzacerbacije hronične HBV infekcije pokazala su da je diferencijacija ovih kliničkih oblika moguća (138). Naime, S/CO (signal-to cut off) odnos IgM anti-HBc bio je značajno viši kod pacijenata sa akutnom HBV infekcijom, dok su pacijenti sa pogoršanjem hronične HBV infekcije imali značajno više vrednosti HBV DNK. Optimalne vrednosti parametra za razlikovanje ova dva oblika HBV infekcije su 8 S/CO za IgM anti-HBc odnosno 5,5 log₁₀ IU/mL za HBV DNK (139).

HBeAg je sekretorni protein koji je važan za uspostavljanje perzistentne HBV infekcije. Pojavljuje se u serumu istovremeno sa HBsAg ili veoma kratko vreme nakon toga. Njegova pojava se podudara sa intenzivnom virusnom replikacijom i pojavom celih viriona i virusne DNK u serumu. HBeAg serokonverzija udružena je sa kliničkim poboljšanjem i usmeravanjem toka bolesti u inaktivno stanje (140). Takođe, smanjuje se fibroza jetre, incidencija ciroze i hepatocelularnog karcinoma, a povećava mogućnost za nastanak HBsAg serokonverzije, odnosno permanentne kliničke remisije. Uspostavljanje i održavanje HBeAg serokonverzije zajedno sa nestankom HBV DNK u serumu, važan je cilj lečenja pacijenata sa hroničnim hepatitisom B (141).

Prirodni tok hronične HBV infekcije prolazi kroz četiri jasno determinisane faze: imuno-tolerantnu, imuno-eliminaciona faza, inaktivnu ili ne-replicirajuću i fazu reaktivacije ili imunog bežanja (142). Ne prolaze svi pacijenti kroz sve faze. Imunotolerantna faza može trajati 20-30 godina i karakteriše se prisustvom HBeAg, kao i visokim koncentracijama HBV DNK u serumu (>20000 IU/mL) i HBsAg, sa normalnim vrednostima ALT i histološkog nalaza. U fazi imune-eliminacije prisutan je HBeAg, vrednosti ALT su povišene, postoji oštećenje jetrinog parenhima, vrednosti HBV DNK su nestabilne, a HBsAg snižene. Tokom inaktivne faze vrednosti HBV DNK su veoma niske ili se ne mogu otkriti, ALT je normalna kao a histološka slika se karakteriše različitim stepenom oštećenja, od najblažih formi do ciroze. Reaktivacija infekcije praćena je nivoom HBV DNK > 2000 IU/mL, HBsAg $3.5 \log$ IU/mL, fluktuirajućom ALT i HBsAg. Najviše obolelih od hroničnog hepatitis B širom sveta se otkriva upravo u ovoj fazi bolesti (143). U novije vreme, HBeAg se koristi uglavnom za identifikaciju kliničke faze u kojoj se pacijent nalazi i odgovora na antivirusnu terapiju (144).

Koncentracija HBV DNK u serumu koja se može meriti pomoću PCR obično se podudara sa napredovanjem bolesti. Koristi se za donošenje odluke o eventualnom lečenju i praćenje pacijentovog odgovora na terapiju (145). Ukoliko je izvodljivo, serijsko merenje koncentracije HBV DNK je poželjno. Međutim, još nisu u potpunosti usaglašeni stavovi koji je prag ispod koga je infekcija inaktivna (146). Ukoliko je bolest u fazi ciroze uključuje se antivirusna terapija bez obzira na nivo viremije. Nivo serumske DNK trebalo bi izražavati u internacionalnim jedinicama u mililitru s ciljem efikasnijeg upoređivanja. Broj kopija u mililitru deli se brojem pet kako bi se dobila vrednost koncentracije u IU/mL. Savremena istraživanja bave se temama unapređenja specifičnosti i senzitivnost uređaja za testiranje HBV DNK (147-149), kao i korelacije nivoa DNK i odgovora na antivirusnu terapiju (150-155).

Serološka dijagnoza hepatitisa C u novije vreme temelji se na otkrivanju anti-HCV, HCV core Ag ili oba markera istovremeno. Identifikacija markera vrši se pomoću enzimskih imunoeseja, hemiluminiscencije i brzih testova (156). Princip ovih tehnika je u biti isti, sa razlikom u krajnjoj tački ishoda testa (ELISA test menja boju, CLIA pozitivan test daje pojave svetlosti, fluorescencije). CLIA test karakteriše viša specifičnost nego ELISA test. Danas su upotrebi tehnike četvrte generacije ELISA testova (ELISA sendvič – antigen/antitelo kombinovani test). Period prozora ovih testova iznosi oko 27 dana. Senzitivnost i specifičnost je visoka, preko 90% (157). Posebno je značajna metoda rekombinantnog imunoblot eseja koja služi kao potvrdni test nakon otkrivanja anti-HCV. Odlikuju ga visoka specifičnost ali i niža senzitivnost, komplikovana i produžena tehnika izvođenja, relativno visoki troškovi eksploatacije.

Savremeni RIBA test sastoji se u detekciji tri antigena: core, NS3 i NS5 proteina (158). Pozitivnim rezultatom smatra se otkrivanje ≥ 2 antigena. Nerazjašnjen rezultat

(utvrđeno prisustvo samo jednog antigena) može biti rezultat sveže infekcije i posledičnog još nedovoljno razvijenog humoralnog odgovora, kao i kod imunokompromitovanih osoba (158). U skladu sa najnovijim smernicama za laboratorijsku dijagnozu HCV infekcije u SAD, CDC je preporučio odustajanje od daljeg korišćenja ove dijagnostičke metode (98). Sada se, nakon dobijanja pozitivnog anti-HCV nalaza (OraQuick® HCV Rapid Antibody Test) vrši PCR RNK analiza. Osobama kojima test ne otkrije prisustvo anti-HCV, preporučuje se „neki drugi potvrdni test za HCV antitela“, ne navodeći o kojim metodama je reč. Prisustvo anti-HCV antitela u serumu ne omogućava razlikovanje preležane i aktivne infekcije. U svakom slučaju, osobe koje posumnjaju da su u proteklih šest meseci mogle biti izložene HCV-u, savetuje se PCR HCV analiza.

Aktivna HCV infekcija podrazumeva laboratorijske kriterijume istovremenog prisustva anti-HCV i HCV RNK u serumu obolelog (98). Brzi testovi za dokazivanje anti-HCV su veoma rasprostranjeni, dostupni i koriste se širom sveta. Senzitivnost i specifičnost brzih testova u SAD odobrenih od FDA (159) iznosile su od 88,3-99,3% (Sn) odnosno 99,5-99,8% (Sp).

Koncentracija HCV RNK u serumu najvažniji je pokazatelj toka i ishoda tretmana pacijenata sa hroničnim C hepatitisom. Međutim, PCR analize su često skupe i komplikovane za izvođenje tako da se istraživanja usmerena na pronalaženje jeftinije i za izvođenje pogodnije dijagnostičke metode. Identifikacija i određivanje količine HCV core antigena smatrana za jednu od mogućih efikasnih alternativa (160). ELISA kvantitativni metod za detekciju HCV antigena u upotrebi je nešto više od 10 godina. U prvo vreme, neposredno nakon uvođenja u upotrebu, pokazivao je nedovoljan nivo senzitivnosti za kliničko korišćenje. Nešto kasnije, uporedo sa početkom korišćenja hemiluminiscentnog eseja, nivo senzitivnosti identifikacije i kvantifikacije HCV Ag su značajno unapređeni

(161). Savremena istraživanja senzitivnosti i specifičnosti pokazala su raspon njihovih vrednosti od 80-90% odnosno 96-99% (162-164). Rezultati istraživanja realizovanog u KCV pokazuju senzitivnost 96,7% a specifičnost 100%. Kombinacija anti-HCV i HCV core Ag testiranja pokazala je senzitivnost od 100% i specifičnost 93,6%. Rezultati i jednih i drugih istraživanja pokazali su izvrsnu podudarnost koncentracija HCV core Ag i HCV RNK, kao i jednostavno korišćenje i primenu u kliničkim uslovima.

Metode amplifikacije HCV RNK možemo podeliti na kvalitativne i kvantitativne. Kvalitativno dokazivanje HCV RNK temelji se na principu ciljanog pojačavanja i uključuje metode lančane reakcije polimeraze u realnom vremenu – RT-PCR i transkripcijom posredovano pojačavanje TMA. Metod se sastoji iz nekoliko etapa. Najpre se RNK ekstrahuje i konvertuje u komplementarnu DNK pomoću reverzne transkriptaze. Komplementarna DNK se zatim obrađuje pomoću cikličnih enzimskih reakcija dovodeći do stvaranja ogromnog broja dvolančanih DNK (PCR eseji) odnosno jednolančane RNK (TMA). S obzirom na pojavu više različitih genotipova virusa, ciljani deo za detekciju je 5'vodeći region genoma virusa (165). Kvantitativno dokazivanje HCV RNK koristi tehnike RT-PCR, TMA i signalne amplifikacije. RT-PCR je metod izbora za kvantifikaciju RNK u kliničkim uslovima (164).

Alanin aminotransferaza je enzim uključen u ciklus alanina i primarno se nalazi u jetri skeletnim i mišićima. Povišene vrednosti AST i ALT ukazuju na oštećenje hepatocita. Pored virusnih hepatitisa, postoje i niz drugih oboljenja koja mogu uzrokovati ovaj poremećaj: metabolička bolest jetre, alkoholizam, ishemija jetre, toksična oštećenje izazvana lekovima i trovanjem, autoimuni hepatitis, maligna infiltracija (166). Izrazito povišena aktivnost ALT javljaju se po pravilu kod akutnih formi virusnih hepatitisa i koreliraju sa koncentracijom virusa u krvi. Takođe, nivo aktivnosti ALT je povišen u toku

egzacerbacija hroničnih hepatitisa B i C (167). No, s obzirom da postoji čitav niz visoko senzitivnih seroloških markera za hepatitise B i C, u definicijama slučaja ECDC iz 2012. godine ALT nije uključen kao jedan od obaveznih kriterijuma.

Cilj antivirusne terapije je da smanji ili uspori nekroinflamatorne promene i hepaticnu fibrozu koja može dalje voditi ka cirozi, dekompenzaciji jetre ili hepatocelularnom karcinomu i smrti. Teško je doneti preciznu ocenu o efektu lečenja svakog pojedinca, međutim, postoje određeni indirektni pokazatelji podesni za evaluaciju izlečenja (168). Nivo serumske ALT govori o stepenu nekroinflamacije jetre; normalizacija nivoa HBV DNK, HBeAg serokonverzija, gubitak HBsAg i pojava anti-HBs znakovi su poboljšanja toka bolesti, prognoze i mogućeg izlečenja.

Najnovije preporuke za lečenje hroničnog hepatitisa B donela je SZO 2015. godine (168). Glavni cilj terapije je smanjenje obolevanja i smrti zbog progresivnih oboljenja jetre izazvanih HBV. Od šest registrovanih lekova – nukleoz(t)idnih analoga (lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin, tenofovir, emtricitabin), lamivudin je pokazao najviše stope razvoja rezistencije, entekavir ima veoma malu rezistenciju, a na tenofovir trenutno virusi nisu razvili rezistenciju. Široka upotreba lamivudina kod hroničnih HBV pacijenata i osoba sa visokim vrednostima HBV DNK dovela je do visoke rezistencije na ovaj lek. Prema SZO, lekovi prve linije za lečenje hroničnog hepatitisa B su tenofovir i entekavir, zbog svoje visoke barijere prema rezistenciji i izvrsnog terapijskog efekta. Dodatne pogodnosti ovih lekova su jednostavna i laka primena, minimalne nuspojave i toksičnost. Negativne strane su neizvesna dužina primene (često doživotna primena i visoki troškovi terapije). Ukoliko se kod pacijenta utvrdi rezistencija na analog nukleozida uvodi se analog nukleozida i obrnuto (lamivudin, entekavir, adefovir ili telbivudin), uvodi se druga linija lekova, odnosno monoterapija tenofovirom (168).

Preporučena terapija za lečenje HCV infekcije prema smernicama SZO iz 2014. godine (169) uključuje sledeće kombinacije lekova: pegilirani interferon + ribavirin (korišćen u terapiji ispitanika u KIB KCV), telaprevir + PEG INF + ribavirin (trajanje terapije 24-48 sedmica, telaprevir se daje 12 sedmica), boceprevir + PEG INF + ribavirin (24-48 sedmica, zavisno od odgovora na terapiju), sofosbuvir + PEG INF + ribavirin (12-24 sedmice), simeprevir + PEG INF + ribavirin (12-24-48 sedmica).

Istraživanja o delotvornosti pojedinih lekova protiv HCV vršena su i u našoj sredini (170-172). Preporuke o lečenju su dali i Američko udruženje za proučavanje bolesti jetre i Evropsko udruženje za proučavanje jetre (173,174). Lečenje se sprovodi prema genotipu HCV virusa i stepenu fibroze jetre, kod ciroze se novi lekovi daju najčešće 24 nedelje, bez ciroze 12. Cena terapije se kreće od 2000\$ u Egiptu do 28 000\$ u Vijetnamu za kombinaciju PEG INF + ribavirin, raste sa svakom sledećom generacijom leka i dostiže 88 000\$ za kombinaciju simeprevir+ PEG INF + ribavirin u SAD (169).

Istraživanje sprovedeno u zemljama Mediterana i Balkana pokazalo je da je teško ustanoviti zajednički dominantan put prenosa virusnih hepatitisa B i C (175). U zavisnosti od kulturnih prilika, tradicije, običaja, skrininga davalaca krvi i organa, prevalencije specifičnih navika kao što je ubrizgavanje droga i obuhvata standardnim merama predostrožnosti protiv virusa koji se prenose putem krvi, različit je dominantan način transmisije hepatitisa.

Na uzorku od 150 ispitanika u našem istraživanju, s obzirom na dug inkubacionog period i različite faktore rizika kod iste osobe, na osnovu anamneze nije bilo moguće utvrditi mesto, vreme i način inficiranja.

Najznačajniju izmenu, nastalu kao rezultat novog pristupa dijagnozi, doživela je definicija slučaja HCV infekcije (98). Za svrhu epidemiološkog nadzora mnogo je važnija informacija dobijena definicijom slučaja da li je pacijent aktuelno infektivan ili ne. Determinisanje kliničke forme i lečenje pacijenta u domenu je rada lekara kliničara.

U vremenu koje sledi možemo očekivati uvođenje definicije slučaja u praksu epidemiološkog nadzora u Srbiji (176-178). Neophodno je da definicije slučaja hepatitisa B i C budu dovoljno senzitivne i specifične da bi podaci o obolevanju i umiranju od hepatitisa bili potpuniji a epidemiološki nadzor efikasniji.

Ograničenja našeg istraživanja ogledaju se u nemogućnosti detekcije rane infekcije, kada se pacijent nalazi u „periodu prozora“, nepostojanjem samo jednog laboratorijskog testa kao „zlatnog standarda“ (npr. za razlikovanje akutnog i hroničnog hepatitisa B neophodno je poznavanje rezultata i anti-HBs IgM i HBV DNK ili poznavanje rezultata i anti-HCV i HCV RNK), nemogućnost tumačenja laboratorijskog rezultata bez kliničke slike (kao što je razlikovanje akutnog hepatitisa C), te sledstveno arteficiono poklapanje potvrđene dijagnoze („zlatnog standarda“) sa laboratorijskim kriterijumima definicije slučaja. Stoga se podaci o senzitivnosti i specifičnosti pojedinih definicija potvrđenog slučaja trebaju uzeti sa rezervom i značajna razlika u senzitivnosti i specifičnosti između definicija slučaja koje uključuju i koje ne uključuju kliničke i epidemiološke kriterijume, pored laboratorijskih, tumačiti u skladu sa navedenim.

Dodatno ograničenje čini ograničeni broj ispitanika koji je mogao biti testiran i na HBV DNK i na HCV RNK, što je vodilo ka tome da se kao pacijent bez HBV infekcije tretira onaj koji ima, u odsustvu testa na HBV DNK, negativan HBsAg i anti-HBs IgM nalaz, dok se kao pacijent bez HCV infekcije tretira onaj koji, u odsustvu testa na HCV RNK, ima negativan anti-HCV nalaz.

Treće ograničenje čini selekcija ispitanika, gde su pacijenti sa HBV infekcijom predstavljali „kontrolnu“ grupu pacijentima sa HCV infekcijom, kao i relativno mali uzorak (koji je bio maksimalan u odnosu na jednogodišnji period istraživanja i pokrivenu teritoriju).

Ponovljeno istraživanje, koje bi uključilo veći broj ispitanika, kao i pripadnike opšte populacije kao kontrolnu grupu, primena HBV DNK i HCV RNK testa kod svih ispitanika, moglo bi doprineti još boljem razumevanju i preciznijem izračunavanju karakteristika definicija slučajeva.

6. ZAKLJUČAK

- Definicije slučaja hepatitisa B i C koje su preporučeni od Evropskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti i američkih Centara za kontrolu bolesti iz 2008. i 2012. godine su primenljive u Republici Srbiji za laboratorijske i kliničke kriterijume, dok uključivanje epidemiološke povezanosti u definicije slučaja ima malo praktičnog značaja za prijavljivanje hepatitisa.
- Definicije slučaja koje uključuju i obavezno prisustvo kliničkih kriterijuma (najčešće definicije verovatnog slučaja) imaju nisku senzitivnost, a visoku specifičnost, kao posledica prisustva infekcije i u odsustvu bilo kakvih kliničkih manifestacija.
- Definicije slučaja koje se zasnivaju samo na laboratorijskim kriterijumima imaju maksimalnu senzitivnost i specifičnost.
- Definicije slučaja imaju visoku pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednost osim definicije potvrđenog slučaja akutnog hepatitisa C preporučene od Centara za kontrolu i prevenciju bolesti 2012.godine
- Definicije slučaja imaju vrednosti pozitivnog i negativnog odnosa verovatnoće u okvirima koji ne utiču značajno na promenu pretest verovatnoće bolesti.

Za unapređenje sistema epidemiološkog nadzora nad hepatitisima B i C neophodno je:

- Definicije slučaja hepatitisa B i C trebaju da se zasnivaju na laboratorijskim kriterijumima.
- Potrebna su dalja istraživanja, koja bi uključila veći broj ispitanika, kao i ispitanike iz opšte populacije, kako bi se senzitivnost i specifičnost definicija slučajeva zasnovanih na laboratorijskim kriterijumima potvrdili.

7. LITERATURA

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095–212.
2. Negro F, Alberti A. The global health burden of hepatitis C virus infection. *Liver Int*. 2011 Jul; 31: Suppl 2:1–3.
3. Komatsu H. Hepatitis B virus: Where do we stand and what is the next step for eradication? *World J Gastroenterol*. 2014; 20(27):8998-9016.
4. World Health Organization. Hepatitis B [homepage on the internet]. Geneva: WHO; c2015 [cited 2015 March 24]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
5. Cowie BC, Carville KS, MacLachlan JH. Mortality due to viral hepatitis in the Global Burden of Disease Study 2010: new evidence of an urgent global public health priority demanding action. *Antivir Ther*. 2013;18(8):953-4.
6. World Health Organization. Hepatitis C [homepage on the internet]. Geneva: WHO; c2015 [cited 2015 March 24]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
7. Institut za javno zdravlje Srbije. Izveštaj o zaraznim bolestima u 2012. godini na teritoriji Republike Srbije. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije; 2013
8. Institut za javno zdravlje Vojvodine. Zdravstveno stanje stanovništva AP Vojvodine 2012.godine. Novi Sad: Institut za javno zdravlje Vojvodine; 2012.
9. Republika Srbija. Zakon o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti. Beograd: Službeni glasnik RS 125/04; 2004.

10. Republika Srbija. Pravilnik o prijavljivanju zaraznih bolesti i drugih slučajeva utvrđenih zakonom o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti. Beograd: Službeni glasnik RS 98/05; 2005.
11. El Allaki F, Bigras-Poulin M, Michel P, Ravel A. A Population Health Surveillance Theory. *Epidemiol Health*. 2012; 34:e2012007.
12. Porta M. *A Dictionary of Epidemiology*. 5th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2008.
13. World Health Organization. Public health surveillance [homepage on the internet]. Geneva:WHO; c2015 [cited 2015 June 29]. Available from: http://www.who.int/topics/public_health_surveillance/en/
14. Marks G, Beatty W. *Epidemics*. New York, NY: Charles Scribner's Sons; 1976.
15. Choi BCK. The Past, Present, and Future of Public Health Surveillance. *Scientifica*. 2012;2012:26.
16. Cliff AD, Smallman-Raynor MR, Stevens PM. Controlling the geographical spread of infectious disease: plague in Italy, 1347-1851. *Acta Med Hist Adriat*. 2009;7(2):197-236.
17. Vlajinac H, Jarebinski M. *Epidemiologija*. Beograd: Medicinski fakultet; 2006.
18. Berkelman RL, Stroup DF, Buehler J. Public health surveillance. In: Detels R, McEwen J, Beaglehole R, Tanaka H (editors). *Oxford textbook of public health*. 4th Edition. Oxford: Oxford University Press; 2002.
19. Langmuir AD. William Farr: founder of modern concepts of surveillance. *Int J Epidemiol* 1976;5:13-18.
20. Thacker SB, Gregg MB. Implementing the concepts of William Farr: the contributions of Alexander D. Langmuir to Public Health Surveillance and Communications. *Am J Epidemiol*. 1996 Oct 15;144(8 Suppl):S23-8.

21. World Health Organization. International Health regulations (2005). 2nd ed. Geneva: WHO; 2008.
22. Centers for Disease Control. Principles of Epidemiology in Public Health Practice. 3rd ed. [homepage on the internet]. Atlanta: CDC; c2012 [cited 2015 June 29]. Available from:
<http://www.cdc.gov/ophss/csels/dsepd/SS1978/SS1978.pdf>
23. Katz D, Wild D, Elmore J, Lucan S. Jekel's Epidemiology, Biostatistics, Preventive Medicine, and Public Health. 4th Edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2014.
24. Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. Basic epidemiology. 2nd ed. Geneva: WHO; 2006.
25. Radovanović Z. Savremena epidemiologija. Beograd: Medicinski fakultet; 2003.
26. Krämer A, Kretzschmar M, Krickeberg K. Modern Infectious Disease Epidemiology. New York: Springer Science+Business Media; 2010.
27. Gregg MB. Field epidemiology. New York: Oxford University Press; 2008.
28. M'ikanatha NM, Lynfield R, Van Beneden C. Infectious Disease Surveillance. 2nd ed. West Sussex, UK: John Wiley & Sons; 2013.
29. Wharton M, Chorba TL, Vogt RL, Morse DL, Buehler JW. Case definitions for public health surveillance. *Morb Mortal Wkly Rep.* 1990;39(RR-13):1-43.
30. Vlajinac H, Jarebinski M (ured.). Epidemiologija (II izdanje). Beograd: Medicinski fakultet; 2009.
31. Kegler S. Reporting incidence from a surveillance system with an operational case definition of unknown predictive value positive. *Epidemiol Perspect Innov.* 2005; 2: 7.

32. Coggon D, Martyn C, Palmer KT, Evanoff B: Assessing case definitions in the absence of a diagnostic gold standard. *Int J Epidemiol* 2005, 34(4):949-52.
33. Republika Srbija. Zakon o pravima pacijenata. Beograd: Službeni glasnik RS 45/13; 2013.
34. Radovanović Z. Terenska epidemiologija, Beograd: Medicinski fakultet; 2000.
35. Nsubuga P, White M, Thacker S, Anderson M, Blount S, Broome C. Public Health Surveillance: A Tool for Targeting and Monitoring Interventions. In: Disease Control Priorities in Developing Countries (Disease Control Priorities Project) 2nd Edition. Jamison D, Breman J, Measham A, editors. Washington, DC: World Bank Publications;2006.
36. Gordis L. *Epidemiology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.
37. Parrish IR, McDonnell GM, McDonnell MS. Sources of Health-Related Information. In: Principles and Practice of Public Health Surveillance. Teutsch SM, Churchill RE, editors. Oxford: Oxford University Press; 2000.
38. Yasnoff WA, O'Carroll PW, Koo D, Linkins RW, Kilbourne EM. Public health informatics: improving and transforming public health in the information age. *J Public Health Management Practice*. 2000;6:63-71.
39. Ammon A, Faensen D. Surveillance of infectious diseases at the EU level. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2009 Feb;52(2):176-82.
40. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the guidelines working group. *MMWR*. 2001;50(No. RR-13):4-25

41. Buehler JW, Kimball AM. Public health surveillance. In: Oxford Textbook of Global Public Health. Detels R, Gulliford M, Abdool Karim Q, editors. Oxford textbook of public health. 6th edition. Oxford: Oxford University Press; 2015.
42. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol* 2005; 34 Suppl 1: S1-S3.
43. Aspinall E, Hawkins G, Fraser A, Hutchinson S, Goldberg D. Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review. *Occup Med (Lond)*. 2011 Dec;61(8):531-40.
44. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B Virus Infection: Epidemiology and Vaccination. *Epidemiol Rev*. 2006;28:112–125.
45. Khan AJ, Luby SP, Fikree F, Karim A, Obaid S, Dellawala S, et al. Unsafe injections and the transmission of hepatitis B and C in a periurban community in Pakistan. *Bull World Health Organ*. 2000;78(8):956-63.
46. Baha W, Foulous A, Dersi N, They-They TP, El Alaoui K, Nourichafi N, et al. Prevalence and risk factors of hepatitis B and C virus infections among the general population and blood donors in Morocco. *BMC Public Health*. 2013 Jan 18;13:50. doi: 10.1186/1471-2458-13-50.
47. Nurgalieva Z, Hollinger B, Graham D, Zhangabylova S, Zhangabylov A. Epidemiology and transmission of hepatitis B and C viruses in Kazakhstan. *World J Gastroenterol*. 2007 Feb 28;13(8):1204–7.
48. Hauri AM, Armstrong GL, Hutin YJF. The global burden of disease attributable to contaminated injections given in healthcare settings. *Int J STD AIDS*. 2004;15:7–16.
49. Dienstag JL. Acute viral hepatitis. In: Harrison's Infectious Diseases. Kasper DL, Fauci AS, editors. New York: The McGraw-Hill Companies; 2010.

50. Heymann DL. Control of communicable diseases manual. 20th ed. Washington: American Public Health Association; 2014.
51. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97-107.
52. Southwick FS. Infectious diseases - A short clinical course. 2nd ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2007.
53. Schaefer S. Hepatitis B virus genotypes in Europe. *Hepatol Res*. 2007 Jul;37(s1):S20-6.
54. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 13th ed. Washington: Public Health Foundation; 2015.
55. Carroll K, Butel J, Morse S. Jawetz, Melnick & Adelbergs Medical Microbiology. 27th ed. New York: McGraw-Hill; 2015.
56. Lewis J, Enfield K, Sifri C. Hepatitis B in healthcare workers: Transmission events and guidance for management. *World J Hepatol*. 2015 Mar 27; 7(3): 488–97.
57. Kwon SY, Lee CH. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Korean J Hepatol* 2011;17:87-95.
58. Gentile I, Borgia G. Vertical transmission of hepatitis B virus: challenges and solutions. *Int J Womens Health*. 2014 Jun 10;6:605-11.
59. Nelson NP, Jamieson DJ, Murphy TV. Prevention of Perinatal Hepatitis B Virus Transmission. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014 Sep;3(Suppl 1):S7-S12.
60. Navabakhsh B, Mehrabi N, Estakhri A, Mohamadnejad M, Poustchi H. Hepatitis B Virus Infection during Pregnancy: Transmission and Prevention. *Middle East J Dig Dis*. 2011 Sep;3(2):92–102.

61. Kim WR. Epidemiology of hepatitis B in the United States. *Hepatology*. 2009 May;49(5 Suppl):S28-34.
62. Centers for Disease Control. Hepatitis B FAQs for Health Professionals. [homepage on the internet]. Atlanta: CDC; c2015 [cited 2015 September 29]. Available from: <http://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/hbvfaq.htm#general>
63. Puri P. Acute exacerbation of chronic hepatitis B: the dilemma of differentiation from acute viral hepatitis B. *J Clin Exp Hepatol*. 2013 Dec;3(4):301-12.
64. Pniewski T. The Twenty-Year Story of a Plant-Based Vaccine Against Hepatitis B: Stagnation or Promising Prospects? *Int J Mol Sci*. 2013 Jan;14(1):1978-98.
65. Michel ML, Tiollais P. Hepatitis B vaccines: protective efficacy and therapeutic potential. *Pathol Biol (Paris)*. 2010 Aug;58(4):288-95.
66. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington DC: Public Health Foundation; 2015.
67. Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Recommendations of The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part 1. *MMWR*. 2005;54(RR-16):1-23.
68. Republika Srbija. Pravilnik o imunizaciji i načinu zaštite lekovima. Beograd: Službeni glasnik RS 11/06; 2006.
69. Sylvan S. WHO spearheads global initiative to eradicate hepatitis B. *Lakartidningen*. 2000 Aug 30;97(35):3738-40.
70. Centers for Disease Control. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Recommendations

of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: Immunization of Adults. *MMWR*. 2006;55(No. RR-16):1–33.

71. Centers for Disease Control. *Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities*, 2008. Atlanta,GA: CDC; 2008.
72. U.S. Food and Drug Administration. *Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)*. Rockville, MD: FDA; 2007.
73. Henderson DK, Dembry L, Fishman NO, Grady C, Lundstrom T, Palmore TN, et al. SHEA guideline for management of healthcare workers who are infected with hepatitis B virus, hepatitis C virus, and/or human immunodeficiency virus. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Mar;31(3):203-32.
74. Gunson RN, Shouval D, Roggendorf M, Zaaijer H, Nicholas H, Holzmann H, et al. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in health care workers (HCWs): guidelines for prevention of transmission of HBV and HCV from HCW to patients. *J Clin Virol* 2003;27:213–30.
75. Van der Eijk AA, de Man RA, Niesters HG, Schalm SW, Zaaijer HL. Hepatitis B virus (HBV) DNA levels and the management of HBV-infected health care providers. *J Viral Hepatitis*. 2006;13:2–4.
76. Fitz Simmons D, Francois G, De Carli G. Hepatitis B virus, hepatitis C virus and other blood-borne infections in healthcare providers: guidelines for prevention and management in industrialized countries. *Occup Environ Med*. 2008;65:446–51.
77. Health Canada. *Proceedings of the Consensus Conference on Infected Health Care Worker Risk for Transmission of Bloodborne Pathogens*. *Can Commun Dis Rep*. 1998;24(Suppl 4):1–28.
78. UK department of Health. *Hepatitis B infected healthcare workers and antiviral*

therapy. London: Department of Health; 2007.

79. Tang CM, Yau TO, Yun J. Management of chronic hepatitis B infection: Current treatment guidelines, challenges, and new developments. *World J Gastroenterol*. 2014 May 28; 20(20):6262-78.
80. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:553–62.
81. Ford N, Kirby C, Singh K, Mills EJ, Cooke G, Kamarulzaman A, et al. Chronic hepatitis C treatment outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*. 2012;90(7):540-50.
82. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013 Apr;57(4):1333–42.
83. Harvey RA, Cornelissen CN, Fisher BD. *Lippincott's Illustrated Reviews: Microbiology*. Third Edition. Philadelphia,PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
84. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet* 2015;385:1124–35.
85. Szabó E, Lotz G, Páska C, Kiss A, Schaff Z. Viral hepatitis: new data on hepatitis C infection. *Pathol Oncol Res*. 2003;9:215–21.
86. Chevaliez S. HCV genotype determination in clinical practice: weaknesses of assays based on the 5' noncoding region and improvement with the core-coding region. *Hepatology*. 2007;46(4 suppl 1):839A.
87. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*.

2015 Jan;61(1):77-87.

88. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2007;13:2436-41.
89. Thomson EC, Fleming VM, Main J, Klenerman P, Weber J, Eliahoo J, et al. Predicting spontaneous clearance of acute hepatitis C virus in a large cohort of HIV-1-infected men. *Gut.* 2011;60:837-45.
90. Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J Hepatol.* 2008;49(4):625-33.
91. de Almeida Ponde RA. Enzyme-linked immunosorbent/chemiluminescence assays, recombinant immunoblot assays and nucleic acid tests in the diagnosis of HCV infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013; 32: 985–88.
92. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. *Int J Med Sci.* 2006;3:35–40.
93. Schnuriger A, Dominguez S, Valantin MA, Tubiana R, Duvivier C, Ghosn J, et al. Early detection of hepatitis C virus infection by use of a new combined antigen-antibody detection assay: potential use for high-risk individuals. *J Clin Microbiol.* 2006;44:1561–63.
94. Uliana CV, Riccardi CS, Yamanaka H. Diagnostic tests for hepatitis C: recent trends in electrochemical immunosensor and genosensor analysis. *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 14;20(42):15476-91.
95. González V, Gomes-Fernandes M, Bascuñana E, Casanovas S, Saludes V, Jordana-Lluch E, et al. Accuracy of a commercially available assay for HCV genotyping and subtyping in the clinical practice. *J Clin Virol* 2013; 58: 249–53.
96. Victorian Government Department of Human Services. *The blue book: Guidelines for the control of infectious diseases*, 2nd ed. Melbourne: State Government of

Victoria; 2005.

97. Afdhal NH, Zeuzem S, Schooley RT, Thomas DL, Ward JW, Litwin AH, et al. The new paradigm of hepatitis C therapy: integration of oral therapies into best practices. *J Viral Hepat.* 2013 Nov;20(11):745-60.
98. Centers for Disease Control and Prevention. Testing for HCV Infection: An Update of Guidance for Clinicians and Laboratorians. *MMWR* 2013;62:362-5.
99. European Commission (EC). 2008/426/EC: Commission Decision of 28 April 2008 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council. *Official Journal L* 159, 18.6.2008. Brussels: EC; 2008.
100. European Commission (EC). 2012/506/EU: Commission Implementing Decision of 8 August 2012 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council *Official Journal L* 262/1, 27.9.2012. Brussels: EC; 2012.
101. Centers for Disease Control and Prevention. 2012 Case Definitions: Nationally Notifiable Conditions Infectious and Non-Infectious Case. Atlanta: CDC; 2012.
102. Kirkwood B, Sterne J. *Essential Medical Statistics*. 2nd ed. West Sussex, UK: John Wiley & Sons; 2013.
103. University of Birmingham. Bio-merieux HCV core assay [homepage on the internet]. Birmingham:University of Birmingham; c2015 [cited 2015 March 24]. Available from:
<http://www.hcvpi.bham.ac.uk/Protocols/Core%20BioMerieux%20EIA.doc>.

104. Horton R. GBD 2010: understanding disease, injury, and risk. *Lancet*. 2012; 380:2053-54.
105. World Health Organization. Viral hepatitis. (WHA63.18). Geneva: WHO; 2010.
106. World Health Organization. Prevention & Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for Global Action. Geneva: WHO; 2012.
107. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C surveillance in Europe. 2012. Stockholm: ECDC; 2014.
108. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B surveillance in Europe – 2013. Stockholm: ECDC; 2015.
109. European Centre for Disease Prevention and Control. Assessing the burden of key infectious diseases affecting migrant populations in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2014.
110. Hahne S, Veldhuijzen IK, Wiessing L, Lim T-A, Salminen M, Van de Laar M. Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening. *BMC Infectious Diseases*. 2013;13:181.
111. Institut za javno zdravlje Srbije. Izveštaj o zaraznim bolestima u Republici Srbiji za 2014.godinu. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije; 2015.
112. Institut za javno zdravlje Srbije. Izveštaj o zaraznim bolestima u Republici Srbiji za 2013.godinu. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije; 2014.
113. World Health Organization. WHO recommended surveillance standards, (2nded.) Geneva: WHO; 1999.
114. Borchert M, Muyembe-tamfum JJ, Colebunders R, Libande M, Sabue M, Van der Stuyft P. Short communication: A cluster of Marburg virus disease involving an infant. *Trop Med Int Health*. 2002;7:902-6.

115. Antoniou T, Zagorski B, Loutfy MR, Strike C, Glazier RH. Validation of case-finding algorithms derived from administrative data for identifying adults living with human immunodeficiency virus infection. *PLoS One*. 2011;6(6):e21748.
116. Jiang L, Lee VJ, Lim WY, Chen MI, Chen Y, Tan L. Performance of case definitions for influenza surveillance. *Euro Surveill*. 2015 Jun 4;20(22):21145.
117. Timen A, van Doornum GJ, Schutten M, Conyn-van Spaendonck MA, van der Meer JW, Osterhaus AD. Public health implications of using various case definitions in The Netherlands during the worldwide SARS outbreak. *Clin Microbiol Infect*. 2006 Dec;12(12):1214-20.
118. Afrane YA, Zhou G, Githeko AK, Yan G. Clinical malaria case definition and malaria attributable fraction in the highlands of western Kenya. *Malar J*. 2014 Oct 15;13:405.
119. Nujum ZT, Thomas A, Vijayakumar K, Nair RR, Pillai MR, Indu PS, et al. Comparative performance of the probable case definitions of dengue by WHO (2009) and the WHO-SEAR expert group (2011). *Pathog Glob Health*. 2014 Mar;108(2):103-10.
120. Choe YJ, Hu JK, Song KM, Cho H, Yoon HS, Kim ST, et al. Evaluation of an expanded case definition for vaccine-modified measles in a school outbreak in South Korea in 2010. *Jpn J Infect Dis*. 2012;65(5):371-5.
121. Ghanaie RM, Karimi A, Sadeghi H, Esteghamti A, Falah F, Armin S, et al. Sensitivity and specificity of the World Health Organization pertussis clinical case definition. *Int J Infect Dis*. 2010 Dec;14(12):e1072-5.
122. Onofrey S, Aneja J, Haney GA, Nagami EH, DeMaria A, Lauer GM, et al. Underascertainment of acute hepatitis C virus infections in the U.S. surveillance

- system: a case series and chart review. *Ann Intern Med.* 2015 Aug 18;163(4):254-61.
123. Veselsky SL, Walker TY, Fenlon N, Teo CG, Murphy TV. Discrepant hepatitis B surface antigen results in pregnant women screened to identify hepatitis B virus infection. *J Pediatr.* 2014 Oct;165(4):773-8.
124. Parda N, Rosinska M, Stepien M. Hepatitis C in Poland 2013. *Przegl Epidemiol.* 2015; 69: 257-61.
125. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Case definitions for acute hepatitis C virus infection: A systematic review. *J Hepatol.* 2012;57:1349-60.
126. Daniels D, Grytdal S, Wasley A. Surveillance for acute viral hepatitis –United States, 2007. *MMWR Surveill Summ* 2009;58:1–27.
127. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A “new” antigen in leukemia sera. *JAMA.* 1965;191:541–6.
128. Brunetto MR. A new role for an old marker, HBsAg. *J Hepatol.* 2010 Apr;52(4):475-7.
129. Liu C, Chen T, Lin J, Chen H, Chen J, Lin S, et al. Evaluation of the performance of four methods for detection of hepatitis B surface antigen and their application for testing 116,455 specimens. *J Virol Methods.* 2014 Feb;196:174-8.
130. Sagnelli E, Pisaturo M, Martini S, Filippini P, Sagnelli C, Coppola N. Clinical impact of occult hepatitis B virus infection in immunosuppressed patients. *World J Hepatol.* 2014 June 27;6(6):384-93.
131. Romero M, Madejón A, Fernández-Rodríguez C, García-Samaniego J. Clinical significance of occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.* 2011 March 28;17(12):1549-52.

132. Alavian SM, Miri SM, Hollinger FB, Jazayeri SM. Occult Hepatitis B (OBH) in Clinical Settings. *Hepat Mon.* 2012 Aug;12(8):e6126.
133. Blaine Hollinger F, Habibollahi P, Daneshmand A, Alavian SM. Occult Hepatitis B Infection in Chronic Hemodialysis Patients: Current Concepts and Strategy. *Hepat Mon* 2010; 10(3): 199-204.
134. Rios-Ocampo WA, Cortes-Mancera F, Olarte JC, Soto A, Navas M. Occult Hepatitis B virus infection Among blood donors in Colombia. *Virol J.* 2014 Nov 29;11:206.
135. Mahboobi N, Tabatabaei SV, Blum HE, Alavian SM. Renal grafts from anti-hepatitis B core-positive donors: a quantitative review of the literature. *Transpl Infect Dis* 2012; 14:445-51.
136. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2008 Oct;49(4):652-7.
137. Peng J, Cheng L, Yin B, Guan Q, Liu Y, Wu S, et al. Development of an economic and efficient strategy to detect HBsAg: application of "gray-zones" in ELISA and combined use of several detection assays. *Clin Chim Acta.* 2011 Nov 20;412(23-24):2046-51.
138. Park JW, Kwak KM, Kim SE, Jang MK, Kim DJ, Lee MS, et al. Differentiation of acute and chronic hepatitis B in IgM anti-HBc positive patients. *World J Gastroenterol.* 2015 April 7; 21(13): 3953-9.
139. Han Y, Tang Q, Zhu W, Zhang X, You L. Clinical, biochemical, immunological and virological profiles of, and differential diagnosis between, patients with acute hepatitis B and chronic hepatitis B with acute flare. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Nov;23(11):1728-33.

140. Lau GK, Wang FS. Uncover the immune biomarkers underlying hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion: a need for more translational study. *J Hepatol.* 2012 Apr;56(4):753-5.
141. Bai H, Liu H, Chen X, Xu C, Dou X. Influence of age and HBeAg status on the correlation between HBV DNA and hepatic inflammation and fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Dig Dis Sci.* 2013 May;58(5):1355-62.
142. Maylin S, Boyd A, Martinot-Peignoux M, Delaugerre C, Bagnard G, Lapalus M, et al. Quantification of hepatitis B e antigen between Elecsys HBeAg and Architect HBeAg assays among patients infected with hepatitis B virus. *J Clin Virol.* 2013 Apr;56(4):306-11.
143. Wi CI, Kim WR, Gross JB, Stadheim LM, Poterucha JJ. Potential Efficacy of Pegylated Interferon- α and a Nucleos(t)ide Analogue as Combination Therapy for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *Gut Liver.* 2015 Jul 21. doi: 10.5009/gnl14256. [Epub ahead of print].
144. Buti M, Casillas R, Riveiro-Barciela M, Homs M, Tabernero D, Salcedo MT, et al. Tenofovir discontinuation after long-term viral suppression in HBeAg negative chronic hepatitis B. Can HBsAg levels be useful? *J Clin Virol.* 2015 Jul;68:61-8.
145. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: WHO; 2015.
146. Kania D, Ottomani L, Meda N, Peries M, Dujols P, Bolloré K, et al. Performance of two real-time PCR assays for hepatitis B virus DNA detection and quantitation. *J Virol Methods.* 2014 Jun;201:24-30.
147. Nyan DC, Ulitzky LE, Cehan N, Williamson P, Winkelman V, Rios M, et al. Rapid detection of hepatitis B virus in blood plasma by a specific and sensitive loop-mediated isothermal amplification assay. *Clin Infect Dis.* 2014 Jul 1;59(1):16-23.

148. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Laperche S, Hézode C, Pawlotsky JM. Performance of version 2.0 of the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan real-time PCR assay for hepatitis B virus DNA quantification. *J Clin Microbiol.* 2010 Oct;48(10):3641-7.
149. Ismail A, Sivakumar J, Anantharam R, Dayalan S, Samuel P, Fletcher GJ et al. Performance characteristics and comparison of Abbott and artus real-time systems for hepatitis B virus DNA quantification. *J Clin Microbiol.* 2011 Sep;49(9):3215-21.
150. Xie QL, Zhu Y, Wu LH, Fu LL, Xiang Y. The Efficacy and Safety of Entecavir and Interferon Combination Therapy for Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 Jul 30;10(7):e0132219.
151. Limothai U, Wasitthankasem R, Poovorawan Y, Tangkijvanich P. Single Nucleotide Polymorphism of Interferon Lambda-4 Gene is not Associated with Treatment Response to Pegylated Interferon in Thai Patients with Chronic Hepatitis B. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(13):5515-9.
152. Jie Y, Li X, Lin G, Wu Y, Li X, Gao Z, et al. Real-life practice of antiviral therapy and disease patterns of patients with chronic hepatitis B: a single-center retrospective observation study. *Hepatol Int.* 2014 Oct;8(4):501-7.
153. Xu Y, Wu XN, Shi YW, Wei W, Yang AT, Sun YM, et al. Baseline hepatitis B virus DNA level is a promising factor for predicting the 3 (rd) month virological response to entecavir therapy: a study of strict defined hepatitis B virus induced cirrhosis. *Chin Med J (Engl).* 2015 Jul 20;128(14):1867-72.
154. Bihl F, Martinetti G, Wandeler G, Weber R, Ledergerber B, Calmy A et al. HBV genotypes and response to tenofovir disoproxil fumarate in HIV/HBV-coinfected persons. *BMC Gastroenterol.* 2015 Jul 8;15:79.

155. Chang TT. On-treatment monitoring of HBV DNA levels: predicting response and resistance to oral antiviral therapy at week 24 versus week 48. *Hepatol Int.* 2009 December; 3(Suppl 1): 16–23.
156. Marvaha N, Sachdev S. Current testing strategies for hepatitis C virus infection in blood donors and the way forward. *World J Gastroenterol.* 2014 March 21;20(11): 2948-54.
157. Rouet F, Deleplancque L, Mboumba BB, Sica J, Mouinga-Ondémé A, Liégeois F, et al. Usefulness of a Fourth Generation ELISA Assay for the Reliable Identification of HCV Infection in HIV-Positive Adults from Gabon (Central Africa). *PLoS ONE* 2015;10(1): e0116975.
158. Kamili SJ, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis.* 2012 Jul;55 Suppl 1:S43-8.
159. Smith B, Drobeniuc J, Jewett A, Branson B, Garfein R, Teshale E, et al. Evaluation of Three Rapid Screening Assays for Detection of Antibodies to Hepatitis C Virus. *J Infect Dis.* (2011) 204(6):825-31.
160. Buti M, Casado MA, Fosbrook L, Esteban R. Financial impact of two different ways of evaluating early virological response to peginterferonalpha-2b plus ribavirin therapy in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1. *Pharmacoeconomics.* 2005;23:1043-55.
161. Dawson GJ. The potential role of HCV core antigen testing diagnosing HCV infection. *Antivir Ther.* 2012;17:1431-5.
162. Ansaldi F, Orsi A, Sticchi L, Bruzzone B, Icardi G. Hepatitis C virus in the new era: Perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. *World J Gastroenterol.* 2014 August 7;20(29): 9633-52.

163. Mixson-Hayden T, Dawson GJ, Teshale E, Le T, Cheng K, Drobeniuc J, et al. Performance of ARCHITECT HCV core antigen test with specimens from US plasma donors and injecting drug users. *J Clin Virol.* 2015 May;66:15-8.
164. Li HC, Lo SY. Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and treatment. *World J Hepatol* 2015 June 8;7(10):1377-89.
165. Saludes V, González V, Planas R, Matas L, Ausina V, Martró E. Tools for the diagnosis of hepatitis C virus infection and hepatic fibrosis staging. *World J Gastroenterol.* 2014;20:343-42.
166. Galvin Z, McDonough A, Ryan J, Stewart S. Blood alanine aminotransferase levels >1,000 IU/l - causes and outcomes. *Clin Med.* 2015 Jun;15(3):244-7.
167. Manns MP, Czaja AJ, Gorham. Diagnosis and management of acute hepatitis. *Hepatology.* 2010;51:2193–213.
168. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: WHO; 2015.
169. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva: WHO; 2014.
170. Babić JS, Bojović K, Fabri M, Kostić V, Jovanović M, Mijailović Z, et al. Boceprevir in genotype 1 chronic hepatitis C: first experiences in Serbia. *Srp Arh Celok Lek.* 2015 Jan-Feb;143(1-2):35-41.
171. Nožić D, Delić D, Božić M, Fabri M, Svorcan P, Konstantinović L. Importance of adherence for efficacy of hepatitis C combined therapy. *Srp Arh Celok Lek.* 2013 Jul-Aug;141(7-8):507-10.
172. Fabri M, Ruzić M, Lendak D, Preveden T, Fabri I, Petrić V. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C and their influence on response to treatment

- with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin. *Srp Arh Celok Lek.* 2013 May-Jun;141(5-6):320-4.
173. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology.* 2015 Jun 25. doi: 10.1002/hep.27950. [Epub ahead of print]
174. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012 Jul;57(1):167-85.
175. Hatzakis A, Van Damme P, Alcorn K, Gore C, Benazzouz M, Berkane S, et al. The state of hepatitis B and C in the Mediterranean and Balkan countries: report from a summit conference. *J Viral Hepat.* 2013 Aug;20 Suppl 2:1-20.
176. Duric P, Ilic S, Rusnak M. Influence of on-job training on quality of infectious disease surveillance. *Journal of Ecology and Health.* 2013;1:33-7.
177. Duric P, Ilic S. Quality of infectious disease surveillance in primary health care. *Sri Lancan Journal of Infectious Diseases.* 2012;2(2):37-46.
178. Duric P, Ilic S. Primary Care Physicians And Infectious Diseases' Notification. *Brazilian Journal of Infected Diseases* 2011; 15(2).

Подаци о пријави

Име и презиме лекара који пријављује _____

Установа _____

Контакт телефон. е-маил _____

Датум пријаве _ / _ / _ _ _ _

Подаци о пацијенту

Име и презиме _____

Улица и број _____ Место _____

Општина/Град _____ телефон _____

мобилни _____

Датум и место рођења. општина рођења. држава _ / _ / _ _ _ _

Пол пацијента _____

Занимање _____

Лабораторијски подаци

Тестирање извршено: датум

Хепатитис Б

HBsAg поз. нег. анализа у току није рађено _ / _ / _ _ _ _.IgM anti-HBc поз. нег. анализа у току није рађено _ / _ / _ _ _ _.anti-HBc укупно поз. нег. анализа у току није рађено _ / _ / _ _ _ _.HBeAg поз. нег. анализа у току није рађено _ / _ / _ _ _ _.HBV DNA поз. нег. анализа у току није рађено _ / _ / _ _ _ _.

Хепатитис Ц

Anti HCV поз. нег. анализа у току није рађено _ / _ / _ _ _ _.HCV RNA поз. нег. анализа у току није рађено _ / _ / _ _ _ _.HCV core Ag поз. нег. анализа у току није рађено _ / _ / _ _ _ _.

Остали хепатитиси

IgM anti-HAV поз. нег. анализа у току није рађено _ / _ / _ _ _ _.anti-HAV укупно поз. нег. анализа у току није рађено _ / _ / _ _ _ _.IgM anti-HDV поз. нег. анализа у току није рађено _ / _ / _ _ _ _.IgG anti-HDV поз. нег. анализа у току није рађено _ / _ / _ _ _ _.IgM anti-HEV поз. нег. анализа у току није рађено _ / _ / _ _ _ _.IgG anti-HEV поз. нег. анализа у току није рађено _ / _ / _ _ _ _.

Ако „ДА“ Датум __/__/____ Резултат <input type="checkbox"/> поз. <input type="checkbox"/> нег. <input type="checkbox"/> анализа у току <input type="checkbox"/> не жели да одговори				
Могућа изложеност	Да. у протеклих 12 месеци	Да. било када	Не	Не жели дати одговор
Трансплантација ткива/органа				
Трансфузије крви/крвних деривата				
Оперативни захват				
Стоматолошка инвазивна интервенција				
Ендоскопска процедура				
Акупунктура				
Друга медицинска процедура (нпр.ЕЕГ)				
Пирсинг				
Тетовирање				
Парентерални унос лекова које није прописао лекар				
Убризгавање дрога – ако да. са колико особа				
Коришћење не-инјекционих дрога (ушмркавање) – ако да. са колико особа				
Сексуални односи - истополни ако да(колико партнера)				
Сексуални односи - хетеросексуални Ако „да“ (колико партнера)				
Посао са изложеношћу људској крви/телесним течностима; ако „да“-који?				
Боравак у казнено-поправним институцијама/или колективима				

Да ли је пацијент вакцинисан против хепатитиса Б?

да не непознато; ако „да“ - број доза ____ . датум последње дозе _____

Да ли је примио Хепатитис Б имуноглобулин?

да не непознато ; ако „да“ датум _____

Да ли је пацијент било када узимао терапију за хепатитис Б/Ц ?

да не непознато