

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Milena S. Kanazir

**ISPITIVANJE PREDIKTORA
VAKCINALNOG STATUSA POVEZANOG
SA IMUNIZACIJOM PROTIV HEPATITISA B
KOD OSOBA ZAPOSLENIH U
ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA**

doktorska disertacija

Beograd, 2016

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Milena S. Kanazir

**INVESTIGATION OF PREDICTORS OF
HEPATITIS B VACCINATION STATUS IN
PERSONS EMPLOYED IN HEALTHCARE
INSTITUTIONS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016

Mentor:

Doc. dr Darija Kisić Tepavčević

Članovi komisije za odbranu doktorske disertacije:

1. Prof. dr Tatjana Pekmezović, redovni profesor na Katedri epidemiologije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Doc. dr Nataša Maksimović, docent na Katedri epidemiologije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Zorana Gledović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, u penziji

Datum odbrane:

ISPITIVANJE PREDIKTORA VAKCINALNOG STATUSA POVEZANOG SA IMUNIZACIJOM PROTIV HEPATITISA B KOD OSOBA ZAPOSLENIH U ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA

REZIME

Uvod: Osobe zaposlene u zdravstvenim ustanovama predstavljaju kohortu visokog rizika za nastanak infekcije izazvane virusom hepatitisa B (HBV). Procenjuje se da se, na globalnom nivou, svake godine 600.000-800.000 osoba zaposlenih u zdravstvenim ustanovama poseće ili ubode iglom na radnom mestu. Takođe, prema ovim procenama, oko 5,9% zdravstvenih radnika biva izloženo HBV što rezultira sa oko 66.000 novoinficiranih. U zemljama u razvoju za 40-60% svih HBV infekcija u grupi zdravstvenih radnika odgovorna je profesionalna ekspozicija. U razvijenim zemljama je nešto manje od 10% slučajeva hepatitisa B u grupi zdravstvenih radnika povezano sa kontaktom sa krvlju i krvnim derivatima na radnom mestu, što se dovodi u vezu sa značajno većim vakcinalnim obuhvatom. Iako je bezbedna i efektivna vakcina dostupna od 1982. godine, veliki broj zdravstvenih radnika na globalnom nivou se ne vakciniše protiv ove bolesti. Istraživanja na nivou svetske populacije su pokazala da je oko 90% zdravstvenih radnika svesno činjenice da je potrebno da se vakcinišu, ali da samo nešto više od 50% to i uradi. Stoga, danas se smatra da se u pozadini prijemčivosti vakcine protiv hepatitisa B u grupi zdravstvenih radnika nalazi čitav niz psiholoških, profesionalnih i bihejvioralnih faktora koji potencijalno utiču na ovu kompleksnu sliku.

Ciljevi: (I) Procena prevalencije vakcinacije protiv hepatitisa B u grupi osoba zaposlenih u ustanovama tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite u Beogradu; (II) Ispitivanje znanja, stavova i ponašanja osoba zaposlenih u zdravstvenim ustanovama u vezi sa vakcinacijom protiv hepatitisa B; (III) Ispitivanje prediktora vakcinalnog statusa povezanog sa imunizacijom protiv hepatitisa B kod osoba zaposlenih u zdravstvenim ustanovama.

Materijal i metod: Istraživanje je dizajnirano po tipu studije preseka. Target grupu činili su svi zaposleni u Kliničkom centru Srbije (KCS) u Beogradu, koji su metodom slučajnog izbora, po principu formiranja višefaznog uzorka, selektovani za uključivanje u studiju tokom decembra 2015. godine. Uzorak je činio 7,1% svih zaposlenih u KCS. Osnovni instrument za prikupljanje podataka bio je strukturirani upitnik, koji je sastavljen na bazi literaturnih podataka. Prvi deo upitnika obuhvatio je socijalno-demografske i profesionalne karakteristike ispitanika: pol, uzrast, bračni status, obrazovanje, zanimanje, tip radnog mesta i ukupan broj godina radnog staža. Drugi deo sadržao je upitnik o znanju o hepatitisu B. Ovaj upitnik se sastojao od 30 pitanja koja su se odnosila na prirodu oboljenja i način prenošenja

HBV, simptome i komplikacije, mogućnosti prevencije i lečenja. Skorovanje upitnika se vršilo na takav način da svaki tačan odgovor nosi 1, a netačan 0 poena. Ukupan skor znanja o hepatitisu B se kretao u rasponu od 0 do 30. Treći deo su činila pitanja koja su u vezi sa vakcinalnim statusom ispitanika povezanog sa imunizacijom protiv hepatitisa B, kao i niz pitanja koja se odnose na mogućnosti i učestalost dolaženja u kontakt sa krvlju i krvnim derivatima na radnom mestu. Četvrti deo instrumenta merenja predstavljale su pojedinačne skale za (13 pitanja) i protiv (15 pitanja) imunizacije u vezi sa HBV. Za svaki potencijalni razlog za i protiv vakcinisanja ponuđeni su odgovori graduisani na sedmo-stepenoj Likertovoj skali, a raspon odgovora se kretao od 1 (navedeni razlog nije bitan za donošenje odluke o vakcinisanju) do 7 (navedeni razlog je jako bitan za donošenje odluke o vakcinisanju). U okviru svih domena raspon mogućih vrednosti se kretao od 1 do 7, a računat je kao aritmetička sredina svih odgovora na pitanja koja ulaze u njihov sastav.

Rezultati: U ispitivanom uzorku osoba zaposlenih u KCS prevalencija vakcinacije protiv hepatitisa B iznosila je 66,2%. Među zdravstvenim radnicima koji su bili vakcinisani, 189 (81,1%) je bilo kompletno vakcinisano sa tri doze, dok je 27 (11,6%) primilo dve, a sedam (3,0%) jednu dozu vakcine. Analiza rezultata poređenja grupa ispitanika koji jesu i koji nisu vakcinisani protiv hepatitisa B pokazala je da su vakcinisani ispitanici bili statistički značajno mlađi ($38,8 \pm 8,8$ vs. $41,5 \pm 9,5$ godina). Takođe, između ove dve grupe ispitanika postojala je statistički značajna razlika i u zanimanju koje su obavljali i u pogledu radnog mesta, sa značajno većim obuhvatom među lekarima i osobama koje su radile u hirurškim salama i jedinicama intenzivne nege. U ukupnom uzorku, 58,5% ispitanika je prijavilo ubodne povrede, a njih 73,5% je imalo izloženost kože i sluzokože krvi u poslednjih godinu dana. Rezultati eksplanatorne faktorske analize upitnika za procenu razloga protiv vakcinisanja protiv hepatitisa B izolovali su pet domena, koji su objasnili 73,9% potencijalnih razloga za ovu odluku. Najveći doprinos u donošenju ove odluke su imala pitanja koja pripadaju domenu „Strah od bolesti“, a koja objašnjavaju 30,4% varijanse. Eksplanatorna faktorska analiza upitnika za procenu razloga za vakcinisanje protiv hepatitisa B identifikovala je tri domena koja objašnjavaju 65,8% razloga za ovu odluku. Najveći doprinos u donošenju odluke o vakcinisanju imala su pitanja koja pripadaju domenu „Socijalni uticaji“, a koja objašnjavaju 47,5% varijanse. Srednja vrednost skora znanja o hepatitisu B iznosila je $22,9 \pm 4,8$ (rang je od 8 do 30). Multivarijantni korigovani model je pokazao da su sledeće varijable imale nezavisnu prediktivnu vrednost u proceni HBV vakcinalnog statusa: zanimanje, dužina radnog staža, izlaganje krvi u poslednjoj godini, korišćenje sigurnosnog pojasa tokom vožnje automobilom i ukupan skor znanja o HBV. Naime, uočeno je da su lekari imali 3,41 puta veću šansu da

budu vakcinisani protiv hepatitisa B u odnosu na administrativne radnike, pomoćno osoblje i ostale (OR=3,41, p=0,026). Takođe, pokazano je da se sa svakom godinom radnog staža za 5% smanjivala verovatnoća da ispitanik bude vakcinisan protiv hepatitisa B (OR=0,95, p=0,001). Nezavisnu prognostičku vrednost pokazala je i varijabla „izlaganje krvi u poslednjoj godini“ i uočeno je da su oni koji su u poslednjih godinu dana bili izloženi krvi i derivatima krvi 6-10 puta, imali 3,67 puta veću šansu da budu vakcinisani, u odnosu na one ispitanike koji u prethodnoj godini nisu imali kontakt sa ovim infektivnim materijalima (OR=3,67, p=0,014). Takođe je pokazano da su ispitanici koji često, odnosno, uvek koriste sigurnosni pojas prilikom vožnje automobilom, imali 8,14, odnosno, 4,79 puta veću šansu da budu vakcinisani protiv virusnog hepatitisa B (OR=8,14, p=0,009; OR=4,79, p=0,031). Logistički regresioni model je pokazao da je sa svakim bodom skora znanja o HBV verovatnoća vakcinisanja protiv ovog oboljenja rasla za 10% (OR=1,10, p=0,008).

Zaključak: Naša studija je ukazala na suboptimalan nivo adherencije i preferencije za HBV obaveznu imunizaciju u okviru epidemioloških indikacija. Ovakva vrsta saznanja imaju veliku praktičnu vrednost u skretanju pažnje na potrebu za unapređenjem kvaliteta edukacije i nadzora nad imunizacijom osoba zaposlenih u zdravstvenim ustanovama, u našoj sredini. Takođe, identifikacijom nezavisnih prediktora odluke o nevakcinisanju protiv hepatitisa se skrenula pažnja na specifičan profil grupe zdravstvenih radnika za koji bi trebalo intenzivirati i/ili adaptirati promotivne i edukativne aktivnosti usmerene ka povećanju obuhvata vakcinacijom protiv hepatitisa B.

Ključne reči: hepatitis B, vakcinacija, obuhvat, zdravstveni radnici.

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Epidemiologija

INVESTIGATION OF PREDICTORS OF HEPATITIS B VACCINATION STATUS IN PERSONS EMPLOYED IN HEALTHCARE INSTITUTIONS

ABSTRACT

Introduction: Hepatitis B infection is a major cause of occupational disease among health-care workers (HCWs) worldwide. It has been estimated that every year approximately 600-800,000 cut and puncture injuries occur in this professional group. Furthermore, the global annual proportion of the HCWs exposed to hepatitis B virus (HBV) has been estimated at 5.9%, corresponding to about 66,000 HBV infections. In developing countries, 40-60% of HBV infections in HCWs was attributed to professional hazard, while in developed countries the attributed fraction was less than 10% due to greater vaccination coverage. In spite of availability of the safe and effective vaccine since 1982, the overall prevalence of hepatitis B vaccination, in this susceptible cohort, has not reached satisfactory level. While approximately 90% of the HCWs are aware of the necessity of the hepatitis B vaccination at workplace, only half of them completed their vaccination program against HBV. Apparently, there are numerous psychological, occupational and behavioral factors that should be taken into consideration when predicting the hepatitis B vaccine acceptance in this susceptible cohort.

Aims: (I) to estimate the prevalence of hepatitis B vaccination among HCWs of a national health care centre in Serbia; (II) to analyze the knowledge, attitudes and behaviors regarding hepatitis B vaccination among HCWs; (III) to assess the independent predictors of hepatitis B vaccination status in this susceptible cohort.

Material and methods: A cross-sectional study design was applied in order to explore predictors of hepatitis B vaccine status among HCWs in the largest clinical centre in Serbia. A random sample of HCWs stratified by occupation was selected from the list of employees during December 2015, with the sample structure reflecting the occupational distribution in the Clinical Centre of Serbia. The sample comprised 7.1% of the employees at the Clinical Centre of Serbia. The relevant data in this study were collected by means of questionnaire, derived and adapted from others surveys. The questionnaire consisted of four parts. First part comprised demographic and professional data comprising gender, age, marital status, occupation, work site and duration of work experience. The second part of the questionnaire consisted of 30 statements (offering yes/no answers), created to explore HCWs' knowledge

levels toward HBV infection, including the nature of disease and its transmission, symptoms and complications, possibility for prevention and treatment (supplementary table). Each correct answer in this set of items was awarded 1 point. Therefore, the total HBV-related knowledge score represented a range between 0 points as minimum and 30 points as maximum. The third part contained the questions related to hepatitis B vaccination status of respondents, as well as a number of issues related to hazardous contact with blood and blood products-at workplace. The last part of the questionnaire consisted of both 13-item vaccine-acceptance and 15-item vaccine-refusal scales. The respondents completed one of these scales depending on their hepatitis B vaccination status. Items in these scales were designed to explain HCWs' hepatitis B vaccination status and their potential reasons for compliance or non-compliance. Therefore, workers were asked to assess the relative contribution of each item on a 7-point Likert scale, with response options ranging from „not important“ (1 point) to „very important“ (7 points). The total score in each domain was calculated as mean Likert point with corresponding standard deviation.

Results: Overall, the prevalence of hepatitis B vaccination acceptance was 66.2%. Additionally, among workers who have been vaccinated, 189 (81.1%) had completed the three dose series, while 27 (11.6%) received two doses, and 7 (3.0%) received one dose. Workers having either initiated or completed vaccination were significantly younger (37.8 ± 8.8 years) than those remaining unvaccinated (41.5 ± 9.5 years). Furthermore, vaccination acceptance varied significantly by occupation and work site, with predominantly higher rates among physicians and those working at surgery rooms and intensive care units. Overall, 58.5% of workers reported sharps injury, and 73.5% stated unprotected blood mucocutaneous exposure in the past year. The model of potential reasons for not receiving the hepatitis B vaccine revealed five factors with eigenvalue of greater than 1, explaining 73.9% of cumulative variance. Items clustered in “Threat of disease” explained the highest proportion of variance (30.4%) among those declining the vaccination. The exploratory factor analysis of the reasons for receiving the hepatitis B vaccine yielded three factors that explained 65.8% of variance among those accepting the vaccination. Items clustered in “Social influence” had the highest contribution (47.5%) in explanation of variance among vaccinated sub-cohort. The mean score of Hepatitis B-related knowledge was 22.9 ± 4.8 (ranged from 8 to 30). The multivariate adjusted models revealed that significant predictive value for vaccine acceptance had the following variables: occupation, duration of work experience, blood exposure in the last year, seat belt use frequency and total hepatitis B-related knowledge score. Namely, this

analysis showed that physicians had more than three times greater chance of being vaccinated against hepatitis B compared to occupational group consisting of administrative staff, sanitary workers and others (OR=3.41, p=0.026). Additionally, this predictive model also demonstrated that with each year of work experience, the chance for vaccine acceptance declined for about 5% (OR=0.95, p=0.011). Furthermore, participants who experienced unprotected blood exposure 6-10 times in the last year had almost 4 times greater chance of being vaccinated compared to those who did not reported any accident in the previous year (OR=3.67, p=0.014). The HCWs who used seat belt frequently or always had 8 and 5 times greater chance of hepatitis B vaccine acceptance compared to those who have never used this driving safety precaution (OR=8.14, p=0.009; OR= 4.79, p=0.031, respectively). An adjusted logistic regression model also has revealed that with each one-unit increase in knowledge score, the chance of hepatitis B vaccine acceptance increased by 10% (OR=1.10, p=0.008).

Conclusion: The findings of our study showed that knowledge gap exists around Serbian HCWs' awareness of hepatitis B vaccination recommendations, leading to its suboptimal coverage. Further vaccine implementation efforts should emphasize the comprehensive involvement of HCWs in continuing education about occupational risk, liability, safety and effectiveness of hepatitis B vaccination. Therefore, there is a need for well-planned and clear national policies and guidelines, supporting mandatory HBV immunization in Serbian health-care environment.

Key words: hepatitis B, vaccination, health-care workers, acceptance

Research area: Medicine

Special topic: Epidemiology

SADRŽAJ

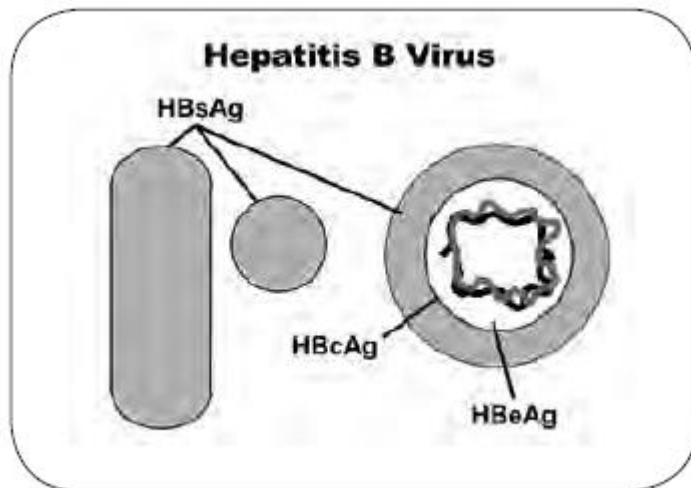
1. UVOD.....	1
1.1 . Virus hepatitisa B.....	1
1.2 . Klinička slika.....	5
1.3 . Patohistološke promene u jetri.....	7
1.4 . Dijagnoza.....	8
1.5 . Lečenje.....	10
1.6 . Učestalost i rasprostranjenost hepatitisa B.....	11
1.7 . Rezervoari i putevi prenošenja virusa hepatitisa B.....	12
1.8 . Prevencija hepatitisa B.....	14
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	22
3. MATERIJAL I METODE.....	23
3.1. Tip studije.....	23
3.2. Selekcija ispitanika.....	23
3.3. Instrumenti merenja.....	23
3.4. Statistička analiza.....	25
4. REZULTATI.....	26
5. DISKUSIJA.....	53
6. ZAKLJUČCI.....	67
7. LITERATURA.....	71

1. UVOD

Hepatitis B je infekcija jetre uzrokovana virusom hepatitisa B (VHB, HBV). Ovaj virus je glavni uzročnik akutne i hronične bolesti jetre uključujući cirozu i hepatocelularni karcinom (HCK), koji je treći karcinom po smrtnosti u svetu. Iako je vakcina dostupna više od tri decenije, ovo oboljenje i dalje predstavlja jedno od vodećih uzroka obolevanja i umiranja širom sveta. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) trećina svetske populacije, oko dve milijarde ljudi, inficirano je VHB, a približno 5% (više od 350 miliona) ima hroničnu, doživotnu infekciju. Svake godine registruje se 10-30 miliona novoinficiranih, a oko milion osoba umre od posledica infekcije izazvane VHB. U oko 50% slučajeva hepatocelularni karcinom je udružen sa hroničnom HBV infekcijom. Procenjeno je da celoživotni rizik za nastanak HCK kod obolelih od hepatitisa B iznosi 10-25%. Prema projekcijama SZO oko 600.000 hronično inficiranih ljudi godišnje umire zbog HCK i hronične bolesti jetre. To istovremeno znači da će od 350 miliona hroničnih nosilaca VHB, 35-87 miliona umreti zbog HCK (1-3).

1.1. Virus hepatitisa B

Virus hepatitisa B je DNK virus otkriven 1965. godine, ima sferan oblik, veličine 42 nm iz familije hepadnavirida. Sastoji se od sferičnog viriona, poznatog kao Daneova čestica. Karakteriše ga izražen tropizam za hepatocite. Samo je kompletan virus, koga čine spoljašnji omotač i unutrašnje jezgro, infektivan. Omotač je širine 7 nm i sastavljen je od proteina, lipida i ugljenih hidrata. Sastavni deo VHB su različiti polipeptidi koji deluju kao antigeni i indukuju sintezu specifičnih antitela u inficiranom organizmu. U pitanju su tri antigena, površinski (HBsAg), antigen jezgra (HBcAg) i solubilni antigen (HBeAg), na koje inficirani domaćin kao odgovor produkuje specifična antitela (anti-HBs, anti-HBc i anti-HBe antitela) (4, 6). Građa virusa prikazana je na slici 1.



Slika 1. Građa virusa hepatitisa B

(Izvor: www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html)

Površinski antigen (HBsAg), nazvan Australija antigen, je antigenski heterogen. Identifikovano je nekoliko podtipova ovog antigena, koji imaju zajednički deo strukture označen sa „a“ i druge subdeterminante označene sa „d, y, w i r“. Na osnovu ovih struktura postoje četiri glavna podtipa antigena: „adw, ayw, adr i ayr“. Između podtipova nema značajnih razlika u virulenciji i efektu na težinu i tok bolesti. Distribucija podtipova geografski varira, a zbog zajedničke „a“ determinante zaštita protiv jednog podtipa predstavlja zaštitu i protiv drugih podtipova i nema razlike među njima u pogledu kliničke slike (6-8). HBsAg se najčešće koristi kao marker infekcije, sintetiše se u inficiranim hepatocitima. Identifikovan je u citoplazmi, endoplazmatskom retikulumu i na ćelijskoj membrani ovih ćelija, kao i u serumu i drugim telesnim tečnostima. Za vreme replikacije VHB stvara više HBsAg nego što je potrebno za produkciju Daneove čestice. Serumi sa visokim nosilaštvom HBsAg sadrže veliku količinu neinfektivnih partikula, dok oni sa niskim nosilaštvom sadrže manju količinu. Samo prisustvo HBsAg nije sinonim za infektivnost, već je neophodno prisustvo DNK virusa (6-10).

Od značaja su i hepatitis B core antigen (HBcAg) i hepatitis B e antigen (HBeAg). HBcAg je nukleokapsidni protein jezgra virusa veličine 27 nm, koji nije detektabilan u serumu konvencionalnim dijagnostičkim testovima, ali se može detektovati u tkivu jetre osoba sa akutnom i hroničnom HBV infekcijom. Osim toga, on je identifikovan u tkivu pankreasa, u zidovima krvnih sudova i limfocitima, što ukazuje da HBV infekcija nije ograničena samo na jetru. HBeAg je solubilni protein jezgra virusa, čije su sekvence podgrupa sekvenci core antigena, ali među njima nema unakrsnih reakcija. On nastaje proteolizom

HBcAg, ne vezuje DNK kao HBcAg i antigeno se razlikuje od njega. Smatra se da se antigene determinante ova dva antigena nalaze na različitim delovima istog polipeptida. HBeAg je identifikovan u jedru inficiranih hepatocita, retko u njihovoj citoplazmi, a može se registrovati gotovo isključivo u HBsAg pozitivnim serumima (8-12).

U akutnoj HBV infekciji, HBsAg je obično prvi marker koji se detektuje već u prvim nedeljama, najranije dve nedelje, a retko šest do devet meseci po izlaganju virusu. Vreme pojave antigena zavisi od broja virusa, načina prenošenja i karakteristika domaćina. HBeAg je prisutan u isto vreme, a potom se gubi u periodu od nekoliko dana do nekoliko nedelja uzrokujući serokonverziju, odnosno stvaranje antitela protiv HBeAg.

HBeAg je dobar, mada ne i najpouzdaniji marker aktivne replikacije HBV. Učestalost vertikalne i horizontalne transmisije HBV koreliše sa prisustvom HBeAg u serumu. U akutnom hepatitisu B, HBeAg je prolazno prisutan u serumu i kraće od HBsAg. Prisustvo duže od deset nedelja od početka ukazuje na razvoj hroniciteta. Anti-HBcAg antitela su takođe prisutna u ranoj fazi infekcije i pripadaju IgM klasi. Titar anti-HBc IgM antitela opada u periodu od šest meseci od izlaganja virusu, ali HBc IgG antitela nastavljaju da perzistiraju i značajan su marker preležane infekcije (6-13).

Činjenica da anti-HBs antitela u pojedinim slučajevima ne neutrališu HBsAg, navela je na zaključak da postoje varijante HBV sa promenama u strukturi HBsAg, koje onemogućavaju neutralizaciju postojećim anti-HBs antitelima. Tačkaste mutacije u S genu dovele su do međusobne zamene i iščezavanja nekih aminokiselina unutar „a“ determinante i nastanka mutantne forme HBV. Kako je „a“ determinanta glavni imunogeni epitop u odgovoru na vakcinu, pretpostavlja se da je ova mutirana virusna varijanta u stanju da izazove infekciju uprkos postojanju anti-HBs antitela (4, 14).

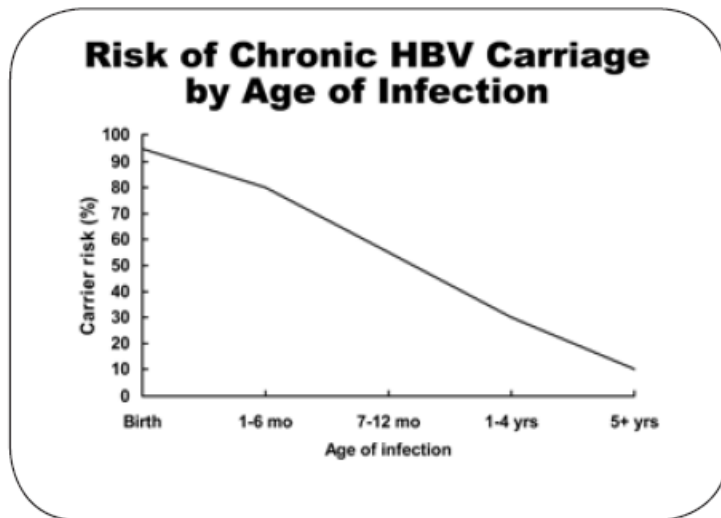
Za hroničnu infekciju VHB karakteristično je da HBsAg zajedno sa anti-HBc antitelima perzistira i ostaje detektabilan, a anti-HBs antitela se ne razvijaju. HBeAg može perzistirati u domaćinu godinama, mada 10-15% hroničnih kliconoša gubi HBeAg u roku od godinu dana, dovodeći do serokonverzije i anti-HBe seropozitivnosti (4, 14). Prikaz markera infekcije izazvane VHB i njihovo tumačenje dati su na tabeli 1.

Tabela 1. Markeri infekcije izazvane virusom hepatitisa B i njihovo tumačenje

Markeri	Tumačenje
HbsAg	Akutni i hronični hepatitis, antigenoštvo
Anti-HBs antitela	Imunitet prema hepatitisu B
Anti-HBc antitela IgM klase - visok titar - nizak titar	Akutni hepatitis Hronični hepatitis
Anti-HBc antitela IgG klase - udružena sa negativnim HBsAg - udružena sa pozitivnim HBsAg	Ranija infekcija Hronični hepatitis
HbeAg	Akutni hepatitis, perzistentni hepatitis, zaraznost
Anti-HBe antitela	Rekonvalescencija
HBV DNK	Zaraznost

Za vreme hronične infekcije, VHB postaje integralni deo genoma domaćina, što predstavlja važnu stepenicu u hepatokancerogenezi. Integrirani virus obično nema sposobnost replikacije, mada se sinteza i ekspresija HBsAg dešavaju na površini inficiranih hepatocita (4, 15).

Verovatnoća hronične infekcije VHB inverzno i čvrsto korelira sa uzrastom u kome dolazi do infekcije. Tako će 80-90% novorođenčadi čije su majke hronični nosioci virusa i sami postati hronični nosioci. Ukoliko dođe do infekcije u uzrastu od 1 do 10 godina, rizik za hronični hepatitis iznosi 20-40%. Infekcija u periodu adolescencije i odraslom životnom dobu predstavlja rizik za razvoj hroničnog hepatitisa kod manje od 10% osoba. Važno je napomenuti da će 30-50% inficiranih adolescenata i odraslih osoba imati izraženu kliničku sliku, dok se klinička ekspresija kod novorođenčadi i male dece javlja u manje od 5% slučajeva (4, 16). Rizik za razvoj hronične infekcije izazvane VHB u odnosu na uzrast prikazan je na slici 2.



Slika 2. Rizik za razvoj hroničnog hepatitisa B u odnosu na uzrast
(Izvor: www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html)

1.2. Klinička slika

Inkubacioni period kod hepatitisa B se kreće u rasponu 45-180 dana. Akutna hepatitis B virusna infekcija javlja se najčešće nakon 60 do 90 dana od trenutka ekspozicije virusu hepatitisa B, što odgovara prosečnom periodu inkubacije i maksimalno traje šest meseci. Ona može progredirati u hroničnu infekciju. Za razliku od većine odraslih (70%) koji će razviti simptome akutne bolesti, većina dece uzrasta do pet godina neće imati nikakve simptome ili će imati klinički vrlo blago oboljenje. Simptomi i znaci akutnog hepatitisa B su uglavnom nekarakteristični. Među njima najčešći su umereno povišena temperatura, slabost, gubitak apetita, mučnina, povraćanje, tup bol u trbuhu, bol u zglobovima, ospa. Žuta prebojenost kože i/ili beonjača je prisutna kod manje od jedne desetine inficirane dece i kod trećine do polovine odraslih osoba. Izuzetno retko, kod oko 1-2% inficiranih, javlja se fulminantni oblik akutne bolesti, koji je po kliničkom toku veoma težak (akutna nekroza jetre) i u visokom procentu sa smrtnim ishodom (60-90%), te zahteva hitno bolničko lečenje. Letalitet je viši kod osoba uzrasta iznad 40 godina (4, 17).

Hronična hepatitis B virusna infekcija je dugotrajna i ozbiljna bolest koja se javlja kada virus hepatitisa B ostane u organizmu inficirane osobe. Verovatnoća prelaska akutne infekcije u hroničnu formu zavisi prevashodno od uzrasta u kojem je neko inficiran, odnosno što je osoba mlađa, rizik je veći. Tako, oko 90% perinatalno inficirane odojčadi će razviti hroničnu infekciju za razliku od 25% do 50% dece inficirane u uzrastu od godinu dana do pet godina, dok se rizik značajno smanjuje u uzrasnoj grupi iznad 5 godina (6-10%). Verovatnoća

prelaska u hroničnu formu zavisi i od imunog statusa inficirane osobe. Osobe sa Down-ovim sindromom, limfoproliferativnim oboljenjima, HIV infekcijom, kao i oni na hemodijalizi su podložniji nastanku hronične infekcije. Mada neke osobe imaju simptome slične onima koji se javljaju kod akutnog hepatitisa B, većina osoba sa hroničnom formom bolesti nema simptome veoma dugo, čak 20 do 30 godina. Između 70% i 90% hroničnih nosilaca VHB doživotno ostaje bez simptoma. Od 10% do 30% osoba sa hroničnom infekcijom će razviti hronični perzistentni ili hronični aktivni hepatitis, od kojih će 1-2% preći u cirozu jetre (fibrozno ožiljavanje tkiva jetre). I hepatitis i ciroza mogu biti klinički nemi. Od 1% do 6% osoba sa cirozom će razviti HCK posle latentnog perioda za koji se procenjuje da iznosi više desetina godina. Neki ljudi nemaju simptome čak i kad im je funkcija jetre značajno narušena, ali na oboljenje mogu ukazivati abnormalne vrednosti pokazatelja funkcije jetre, koji se otkrivaju pregledom krvi (npr. višestruko povećane jetrine aminotransferaze) (4, 14, 18, 19).

Prve pretpostavke o povezanosti hronične virusne infekcije jetre i HCK zapazilo je nekoliko patologa još 1954. godine (Edmonson, 1954). Oni su konstatovali da se najmanje 80% karcinoma jetre razvija na bazi ciroze.

Danas se zna da su hronične infekcije izazvane virusima hepatitisa B i C gotovo uzročno povezane sa nastankom HCK, odnosno odgovorne su za 80-95% svih slučajeva HCK u svetu. U regionima gde je HCK najčešći, infekcija VHB je udružena sa skoro svim slučajevima ciroze jetre i sa više od 80% slučajeva HCK (18-24).

Dokazi koji podržavaju ovu gotovo uzročnu asocijaciju između VHB i HCK su sledeći:

1. Područja u svetu sa visokim stopama incidencije i mortaliteta od HCK imaju visoku prevalenciju hronične infekcije VHB i obrnuto. Zemlje sa prevalencijom hronične infekcije višom od 2% imaju rastuće stope obolevanja i umiranja od HCK (24).

2. Ciroza je čvrsto povezana sa hroničnom infekcijom VHB u regionima sveta sa visokim stopama mortaliteta od HCK (16).

3. Anamnestičke studije (studije slučajeva i kontrola) u svim regionima sveta konzistentno pokazuju da je hronična infekcija VHB (seropozitivnost za površinski antigen VHB, HBsAg) daleko češća među osobama obolelim od HCK, nego među pripadnicima kontrolne grupe. Relativni rizik se kreće od 5.0 do 65.0 (25).

4. Prospektivne studije koje su uključivale osobe hronično inficirane VHB, pokazale su veoma visok relativni rizik za HCK, od 5 do 103 (26, 27). U studiji Beasley-a koja je obuhvatala muškarce zaposlene u državnoj upravi u Tajvanu, standardizovana godišnja stopa incidencije HCK bila je 474/100.000 kod muškaraca pozitivnih za HBsAg, dok je kod osoba

koje nisu imale markere infekcije VHB iznosila 6/100.000 (26). Studija Evansa i saradnika (2002), u koju je bio uključen neselektovani uzorak opšte populacije, 58.545 muškaraca (15% nosilaca VHB) i 25.340 žena (10,7% nosilaca), započeta je u Hajmenu u Kini, 1992-1993. godine. Posle 8 godina praćenja utvrđeno je da je HCK bio vodeći uzrok smrti u toj kohorti. Među muškarcima, kumulativni rizik od smrti zbog HCK bio je 8% kod nosilaca VHB i 0,5% kod muškaraca koji nisu bili inficirani VHB. Kod žena ovi kumulativni rizici su iznosili 2% i 0,1% (27).

5. U područjima sveta u kojima se registruje i visoka incidencija HCK i hronična infekcija VHB, oko 70% osoba inficiranih VHB zaraženo je u perinatalnom periodu ili tokom ranog detinjstva. Ovakva situacija u endemskim područjima posledica je često prisutne vertikalne transmisije VHB sa majke na dete (28).

6. U isečku tkiva jetre skoro svih bolesnika sa HCK koji su seropozitivni za HBsAg, prisutan je VHB. Sa razvojem senzitivnih i specifičnih tehnika za detekciju DNK VHB utvrđeno je da svi bolesnici koji su seropozitivni za HBsAg imaju detektabilnu DNK VHB. Istraživači su takođe detektovali sekvence DNK VHB u 10-20% bolesnika sa HCK koji su seronegativni na HBsAg, ali pozitivni za core antigen (HBcAg) (29).

7. Virus koji pripadaju familiji hepadnavirida uzrokuju HCK kod njihovih prirodnih domaćina (npr. *woodchuck* hepatitis virus). U eksperimentalnim studijama inokulacija ovih virusa mladuncima rezultuje hroničnom infekcijom i HCK u periodu od 3 godine (14).

8. Prevencija infekcije izazvane VHB konsekventno redukuje rizik za nastanak HCK. Uvođenjem obavezne vakcinacije novorođenčadi u Tajvanu incidencija HCK kod dece opala je od 0,7/100.000 na 0,36/100.000 (14).

1.3. Patohistološke promene u jetri

Kombinacija inflamatorne ćelijske infiltracije i različitih formi hepatocelularne degeneracije i nekroze glavne su patohistološke karakteristike hepatitisa B. Akutni hepatitis karakteriše akutna inflamacija cele jetre praćena nekrozom hepatocita, leukocitnom i histocitnom reakcijom. Obim nekroze parenhima jetre u korelaciji je sa težinom kliničke slike. Na osnovu obima i lokalizacije nekroze akutni hepatitis B se deli u četiri histološka oblika: akutni virusni hepatitis sa fokalnom nekrozom, konfluentnom „bridging“ nekrozom, panacinusnom nekrozom i periportnom nekrozom. U akutnom hepatitisu B markeri se mogu dokazati samo u početnoj fazi (faza replikacije virusa), neposredno pre pojave simptoma bolesti dok se kasnije, tokom razvoja bolesti, ne registruju jer se nekrozom hepatocita eliminiše i virus.

Hronični hepatitis se karakteriše različitim stepenom nekroze hepatocita koja može biti fokalna i zahvatiti pojedine ćelije ili manje grupe ćelija. Slivanjem istovremeno nastalih fokalnih nekroza nastaju veće zone nekroze parenhima nazvane konfluentnom nekrozom. Velike zone konfluentne lobularne nekroze u formi rozete karakteristika su teške forme hepatitisa. „Bridging“ (mostovna) nekroza nastaje kada konfluentna nekroza poveže vaskularne strukture a „peace-meal“ nekroza (nekroza parče po parče) je posledica postepene destrukcije hepatocita, na čijem mestu dolazi do umnožavanja vezivnog tkiva i stvaranja septuma. U daljem toku bolesti preostali hepatociti se umnožavaju i stvaraju parenhimske noduluse i tzv. cirogeni transformaciju jetre. Hronični hepatitis histološki može da liči na akutni, ali traje duže i dominira intralobularno zapaljenje i nekroza (4, 30, 31).

1.4. Dijagnoza

Dijagnoza HBV infekcije bazirana je na kliničkim, laboratorijskim i epidemiološkim podacima. Klinički kriterijumi nisu dovoljni i definitivna dijagnoza se zasniva na rezultatima serološkog testiranja. Od laboratorijskih, odnosno, biohemijskih nalaza, najbitnija je povišena vrednost aminotransferaza. Komercijalno dostupni serološki testovi mogu otkriti prisustvo antigena i/ili specifičnih antitela u krvi, a pravilna interpretacija rezultata testiranja ključna je za postavljanje konačne dijagnoze (akutna ili hronična infekcija, kompletan oporavak nakon kontakta sa virusom, imunitet prema hepatitisu B, potreba za vakcinacijom) (4, 14, 32).

Hepatitis B površinski antigen (HBsAg) je najčešće upotrebljavan marker za dijagnozu akutne HBV infekcije ili potvrdu nosilaštva. On se može detektovati u krvi veoma rano, jednu do dve nedelje nakon ekspozicije virusu, a ponekad je potrebno da prođe 11 do 12 nedelja i izuzetno retko šest do devet meseci od izloženosti virusu do detekcije antigena (33, 34).

Pozitivan test na HBsAg znači da osoba ima akutnu ili hroničnu infekciju i da infekciju može preneti na druge. Prisustvo HBsAg u krvi duže od šest meseci znak je hroničnog nosilaštva.

Pozitivan test na HBeAg ukazuje da osoba ima visoku koncentraciju virusa odnosno infektivnih partikula HBV u krvi, tako da lako može preneti infekciju drugima (izrazito visoka infektivnost).

Organizam produkuje antitela na HBs antigen (anti-HBs At) kao deo normalnog imunološkog odgovora na infekciju ili vakcinu. Pozitivan test na anti-HBs antitela znači da je osoba zaštićena ili imuna na hepatitis B infekciju, zato što je uspešno vakcinisana protiv

hepatitisa B ili je preležala akutnu infekciju. Nivo antitela izražava se u mili-internacionalnim jedinicama/mL (mIU/mL). Deset (10) mIU/mL je granica protektivnosti nivoa imuniteta.

Pozitivan test na anti-HBc antitela IgG klase, udružen sa negativnim HBsAg, ukazuje na raniju infekciju, a udružen sa pozitivnim HBsAg, ukazuje na hroničnu infekciju. Pozitivan test na anti-HBc antitela IgM klase ukazuje da osoba ima akutnu hepatitis B infekciju, tj. inficirana je unutar prethodnih šest meseci (odojčad inficirana perinatalno najčešće nemaju ova antitela). IgM anti-HBc At obično su detektabilna četiri do šest meseci nakon početka bolesti i najbolji su serološki marker akutne HBV infekcije. Pozitivan test na anti-HBe antitela ukazuje da osoba ima hroničnu hepatitis B infekciju, ali je pod manjim rizikom od oštećenja jetre, usled male koncentracije virusa u krvi (manja replikacija virusa) (4, 32-34).

Detekcija hepatitis B virusne DNK (PCR test) ukazuje da se virus aktivno replikuje i da je osoba visoko zarazna po druge, a ukoliko se radi o hroničnoj infekciji osoba je pod povećanim rizikom od oštećenja jetre. Interpretacija seroloških testova na hepatitis B data je na tabeli 2 (35).

Tabela 2. Interpretacija seroloških testova na hepatitis B

Testovi	Rezultati	Interpretacija
HbsAg Anti-HBc At Anti-HBs At	Negativan Negativan Negativan	Osetljiv
HbsAg Anti-HBc At Anti-HBs At	Negativan Negativan Pozitivan $\geq 10\text{mIU/mL}^*$	Imun zbog vakcinacije
HbsAg Anti-HBc At Anti-HBs At	Negativan Pozitivan Pozitivan	Imun zbog prirodne infekcije
HbsAg Anti-HBc At IgM anti-HBc At Anti-HBs At	Pozitivan Pozitivan Pozitivan Negativan	Aktuelna infekcija
HBsAg Anti-HBc At IgM anti-HBc At Anti-HBs At	Pozitivan Pozitivan Negativan Negativan	Hronična infekcija
HBsAg Anti-HBc At Anti-HBs At	Negativan Pozitivan Negativan	Četiri moguće interpretacije**

*Testiranje nakon vakcinacije, kada je preporučeno, treba sprovoditi 1-2 meseca nakon primljene treće doze

** 1. Može biti skrivena akutna infekcija

2. Može biti od ranije stečen imunitet i test nije dovoljno senzitivn da detektuje veoma nizak nivo anti-HBs u serumu

3. Može biti osetljiv sa lažno pozitivnim anti-HBc

4. Može biti hronična infekcija i nedetektabilan nivo prisutnog HBsAg u serumu

1.5. Lečenje

Ne postoji specifična terapija za akutnu HBV infekciju, već je u pitanju suportivno lečenje. Nijedan od do sada primenjenih lekova nije pokazao efikasno delovanje na nekrozu i inflamaciju jetre. Posebna pažnja poklanja se higijensko-dijetetskom režimu.

Dve velike grupe antivirusnih lekova registrovane su za lečenje hronične HBV infekcije u mnogim zemljama. Oni uključuju interferon alfa, nukleozide i analoge nukleotida kao što su lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin i tenofovir. Mnogi drugi lekovi su evaluirani. Odluka o lečenju i izboru odgovarajuće terapije predstavlja veliki izazov. Pacijenti

su kandidati za terapiju kada imaju nivo HBV DNK iznad 2000 IU/ml, nivo alanin aminotransferaze iznad gornje granice i kada nalaz biopsije jetre pokazuje umerenu do tešku aktivnu inflamaciju i/ili umerenu fibrozu na osnovu standardizovanog sistema skorovanja. Većina pacijenata zahteva prolongiran tretman da bi se održavala supresija virusne replikacije. Zbog toga je cena terapije veoma visoka. Mogućnosti primene kombinovane terapije, u cilju smanjenja rezistencije izmenjenih virusa na terapiju i dalje su predmet razmatranja. Medikamenti imaju značajne neželjene efekte tako da pacijenti koji ih primaju zahtevaju pažljivo praćenje (14, 36).

1.6. Učestalost i rasprostranjenost hepatitisa B

HBV infekcija rasprostranjena je širom sveta, endemski sa malim sezonskim varijacijama. Svake godine u svetu oko 4.000.000 ljudi oboli od VHB, a 1.000.000 ljudi umre zbog VHB. Oko 5% svetske populacije hronično je inficirano VHB. Prema procenama SZO, više od pola miliona hronično inficiranih ljudi će godišnje umreti zbog HCK i hronične bolesti jetre (12, 20).

Približno 45% svetske populacije živi u oblastima sa visokom prevalencijom hronične HBV infekcije. Zone visokog rizika za hroničnu infekciju ($\geq 8\%$ populacije HBsAg pozitivno) uključuju Kinu, jugoistočnu Aziju, subsaharsku Afriku i delove Južne Amerike i Aljaske, gde se većina infekcija dešava u periodu odojčeta i u ranom detinjstvu, kada je rizik od nastanka hronične infekcije najviši. Celoživotni rizik za nastanak HBV infekcije je viši od 60%.

Umereni nivo endemičnosti (2-7% HBsAg pozitivnih) registruje se u Mediteranskom basenu, istočnoj i južnoj Evropi, na Srednjem Istoku, u Japanu, u centralnim delovima Azije i u Južnoj Americi. Infekcije u ovoj zoni dešavaju se u svim uzrasnim grupama, mada je najveći broj hroničnih infekcija uzrokovan transmisijom u periodu odojčeta i u ranom detinjstvu. U ovim oblastima živi oko 43% svetske populacije.

Niska prevalencija infekcije VHB ($< 2\%$ HBsAg pozitivnih) registruje se u Severnoj Americi, zapadnoj i severnoj Evropi, u Australiji i na Novom Zelandu, a većina infekcija dešava se među pripadnicima rizičnih grupa, u odraslom dobu. U ovim oblastima niske endemičnosti, 0,1% do 0,5% populacije su hronični nosioci, a celoživotni rizik za nastanak HBV infekcije manji je od 20% (36-39). Prevalencija i transmisija virusa hepatitisa B u različitim delovima sveta prikazani su na tabeli 3.

Tabela 3. Prevalencija i transmisija HBV u različitim delovima sveta

Prevalencija	Visoka	Srednja	Niska
Nosilaštvo HBsAg	≥8%	2-7%	<2%
Regioni	Kina Jugoistočna Azija Pacifička ostrva Subsaharska Afrika Aljaska	Mediterranski basen Istočna Evropa Centralna Azija Japan Latinska i južna Amerika Srednji Istok	SAD Kanada Zapadna Evropa Australija Novi Zeland
Dominantni uzrast inficiranih	Novorođenčad Rano detinjstvo	Rano detinjstvo	Odrasli
Dominantni način sticanja (prenošenja) infekcije	Vertikalni Perkutani	Perkutani Seksualni kontakt	Seksualni kontakt Perkutani

U Republici Srbiji je tokom poslednjih pet godina registrovano od 150 do preko 250 slučajeva akutnog virusnog hepatitisa B na godišnjem nivou (incidencija je iznosila od 2,16 do 3,51/100.000 populacije) i od 350 do nešto manje od 500 slučajeva hroničnog hepatitisa B sa incidencijom od 2,33 do 4,07/100.000 populacije. U ovom periodu ukupno je prijavljeno osam smrtnih slučajeva od akutnog i sedam od hroničnog hepatitisa B. Najviša stopa mortaliteta od akutne HBV infekcije zabeležena je 2012. godine (0,06/100.000), a od hroničnog hepatitisa 2011. i 2013. godine (0,04/100.000). Ne raspolaže se podacima o prevalenciji virusnog hepatitisa B u opštoj populaciji, ali se procenjuje da je ona veća od 2%, što nas svrstava u zemlje sa umerenom endemičnošću.

1.7. Rezervoari i putevi prenošenja virusa hepatitisa B

Virus hepatitisa B je veoma otporan u spoljašnjoj sredini. Može da preživi više od sedam dana van organizma domaćina (čoveka) i tokom tog vremena može uzrokovati infekciju ukoliko dospe u organizam osetljive, neimune osobe.

Rezervoar infekcije je čovek, bolesnik sa tipičnom kliničkom slikom i vironoša. Osetljivost je opšta, a imunitet solidan, verovatno doživotan ukoliko se razviju antitela na HBsAg, a postoji HBsAg negativnost. Kod oko 10% inficiranih se ne razviju antitela, što je najvećim delom posledica genetskih faktora (5, 12).

Svi nosioci HBsAg su potencijalno zarazni. Krv inficiranih osoba zarazna je više nedelja pre pojave prvih simptoma i ostaje zarazna tokom akutne faze bolesti. Mada mnoge

osobe sa hroničnom infekcijom ne znaju da su inficirane, jer se ne osećaju loše i ne izgledaju bolesno, one mogu preneti infekciju drugima, a i same su pod povišenim rizikom od ozbiljnih zdravstvenih problema. Zaraznost lica sa hroničnom infekcijom varira od visoke (HBeAg pozitivni) do niske (anti-HBe pozitivni).

Površinski HBsAg virusa hepatitisa B nađen je u gotovo svim telesnim tečnostima odnosno u sekretima i ekskretima, ali je za krv, pljuvačku, spermu i vaginalni sekret utvrđeno da su zarazni. Putevi prenošenja hepatitisa B uključuju krv i derivate krvi, tkiva i organe za transplantaciju, indirektni kontakt preko predmeta i bioloških materijala, seksualni kontakt i vertikalnu transmisiju. Istim putevima se prenosi i virus humane imunodeficijencije (HIV), ali je HBV 50 do 100 puta zarazniji od HIV-a. HBV se prenosi kada se zaražena krv, sperma, vaginalni sekret ili izuzetno retko pljuvačka unese u organizam neimune, odnosno, osetljive osobe. Do inficiranja može doći unošenjem virusa kroz oštećenu kožu ili sluzokožu na sledeće načine:

- tokom porođaja, kada se virus prenosi sa inficirane majke na novorođenče (perinatalna, odnosno, vertikalna transmisija),
- seksualnim kontaktom sa inficiranom osobom,
- razmenom igala, špriceva i ostalog pribora za intravensko uzimanje droga,
- razmenom pribora za ličnu higijenu (brijač, četkica za zube i sl.) sa inficiranom osobom,
- direktnim kontaktom sa krvlju inficirane osobe,
- ekspozicijom inficiranoj krvi prilikom uboda na iglu ili povrede oštrim instrumentima tokom obavljanja invazivnih medicinskih intervencija ili upotrebe kontaminiranog pribora prilikom tetoviranja, pirsinga, akupunkture, itd.

Rizik od prenošenja infekcije transfuzijom krvi ili krvnih derivata i transplantacijom tkiva ili organa praktično ne postoji, jer se svi davaoci obavezno testiraju na HIV, hepatitis B i hepatitis C. Izuzetak čini kada je davalac krvi, krvnih derivata ili organa bio izložen VHB ali se on u trenutku testiranja ne može detektovati. To je tzv. period prozora, koji kod hepatitisa B može, mada izuzetno retko, da traje i nekoliko meseci, zavisno od veličine infektivne doze, načina transmisije virusa, kao i karakteristika domaćina infekcije. Uzročnik hepatitisa B se ne prenosi hranom ili vodom, priborom za jelo, niti preko vektora (insekti ili životinje), odnosno ne prenosi se uobičajenim socijalnim kontaktima među ljudima (grljenje, ljubljenje, rukovanje), kijanjem, kašljanjem i slično.

Mada svaka neimuna osoba može biti inficirana pod povišenim rizikom od infekcije su sledeće kategorije stanovništva:

- novorođenčad čije su majke HBsAg+,
- osobe koje imaju seksualni kontakt sa inficiranom osobom,
- osobe koje imaju veći broj seksualnih partnera,
- osobe koje imaju neku polno prenosivu bolest,
- muškarci koji imaju nezaštićene seksualne odnose sa muškarcima,
- injektirajući korisnici droga ili osobe koje razmenjuju igle, špriceve ili drugu opremu za uzimanje droga,
- osobe koje žive sa osobom koja ima hroničnu hepatitis B infekciju,
- odojčad inficiranih majki,
- osobe koje su profesionalno izložene inficiranoj krvi,
- pacijenti na hemodijalizi,
- štićenici ustanova za mentalno hendikepirane osobe,
- osobe koje putuju, odnosno, borave u zemljama sa umerenom ili visokom učestalošću hepatitisa B (5, 12, 20).

Globalna distribucija hronične infekcije VHB u funkciji je različitih načina prenošenja infekcije i nivoa endemičnosti. Perinatalna infekcija je značajan put prenošenja u zonama visoke endemičnosti, gde se većina infekcija dešava u periodu odojčeta i u ranom detinjstvu. Ukoliko je majka pozitivna na HBsAg i HBeAg, od 70% do 90% novorođenčadi će biti inficirano (u odsustvu postekspozicione profilakse), a oko 90% inficiranih će postati hronični nosioci virusa. Ukoliko je majka pozitivna samo na HBsAg, oko 10% novorođenčadi će biti inficirano, a njih 90% će postati hronični nosioci. U zonama umerene endemičnosti, infekcije se dešavaju u svim uzrasnim grupama, mada je najveći broj hroničnih infekcija uzrokovan transmisijom u periodu odojčeta i u ranom detinjstvu. Seksualni kontakt i parenteralni put su najznačajniji putevi prenošenja VHB u zonama niske endemičnosti, gde se infekcija uglavnom dešava među pripadnicima rizičnih grupa (39, 40).

1.8. Prevencija hepatitisa B

Infekcija izazvana VHB može biti prevenirana u više od 90% slučajeva. Prva vakcina licencirana je u SAD 1981. godine i počela je da se primenjuje naredne godine. Sastojala se od visoko prečišćenih HBsAg veličine 22-nm, dobijenih iz krvne plazme osoba sa hroničnom HBV infekcijom i inaktivisanih ureom, pepsinom, formaldehidom i toplotom. Vakcina je bila bezbedna i efektivna, ali nije bila dobro prihvaćena zbog neosnovanih strahova od transmisije HBV i drugih patogena koji se prenose putem krvi. Vakcina je povučena iz upotrebe u SAD 1992. godine.

Studije izvedene u Tajvanu, koji je visokoendemsko područje i gde je ova vakcina uvedena u kalendar obavezne imunizacije za novorođenčad 1986. godine, pokazale su da je došlo do redukcije prevalencije HBsAg nosilaštva, sa 9,8% u 1984. godini, na 0,65% koliko je registrovano 2004. godine. Osim toga, nakon 20 godina od početka primene programa vakcinacije rizik od nastanka HCK među adolescentima smanjen je za 70%. Pošto se vakcinisana populacija pomera ka kasnoj adolescenciji i ranim 20-im godinama, biće veoma značajno da se proceni koliko se dugo zaštitni efekat održava (41, 42). Sada je izazov da se pokrivenost vakcinom protiv hepatitisa B proširi na populacije koje su u najvećem riziku za infekciju VHB i sledstveno najtežih komplikacija ove infekcije, kao što je HCK. U Gambiji je prevalencija nosilaštva smanjena sa 10% na 0,6%, posle desetogodišnje primene vakcine.

Prva rekombinantna vakcina protiv HBV infekcije licencirana je u SAD 1986. godine, kloniranjem S gena HBV u ćelijama kvasca i stvaranjem malog S proteina HBV, ali ne i pre-S regiona. Zbog potencijalne neurotoksičnosti tiomersala koji je korišćen kao konzervans, proizvedena je 1989. godine druga slična vakcina, bez tiomersala. Ova vakcina dobijena je tehnologijom rekombinantne DNK, stvaranjem sintetičkog HBsAg uz pomoć *Saccharomyces cerevisiae* (običan pekarski kvasac), insertovanjem plazmida koji sadrži gen za HBsAg u kvaščeve ćelije, koje potom produkuju ovaj antigen. Rekombinantna vakcina sadrži više od 95% HBsAg proteina (5 do 40 mcg/mL), kvaščevi derivirani proteini mogu konstituisati i do 5% finalnog proizvoda. Kvaščeva DNK nije detektibilna u vakcini. HBV infekcija ne može nastati upotrebom vakcine, sve dok se za njenu proizvodnju koristi rekombinantna tehnologija. Antigen u vakcini je adsorbovan na jedinjenja aluminijuma (hidroksid ili hidrosifosfat sulfat) (43-45).

Treću generaciju vakcina protiv infekcije VHB čine rekombinantne vakcine za čiju proizvodnju se koriste ćelije sisara i koje sadrže pre-S region. Ove vakcine pokazale su visoku imunogenost u kontrolisanim eksperimentima ali je za sada njihova dostupnost ograničena.

Imajući u vidu visok stepen efektivnosti (oko 95%) i bezbednosti rekombinantne vakcine, SZO je 1992. godine preporučila da sve zemlje uvedu vakcinu protiv infekcije izazvane VHB u kalendare obavezne imunizacije dece. Iako cilj još uvek nije postignut, učinjen je značajan progres. Godine 2001, 126 od 191 zemlje članice SZO sprovodilo je obaveznu imunizaciju novorođenčadi i dece vakcinom protiv VHB, a 2013. godine 183 zemlje. Zahvaljujući uticaju Globalne alijanse za vakcine i imunizaciju, cena vakcine smanjena je od 100 dolara na 1 dolar po pedijatrijskoj dozi. Studije koje su izvedene u visoko rizičnim područjima, pokazale su da je uvođenje vakcine rezultovalo smanjenjem prevalencije hronične infekcije VHB od 8% do 20%, i da bi u narednim dekadama u tim područjima

trebalo da dođe do smanjenja incidencije HCK (14). Prema procenama, obuhvat ovom vakcinom na globalnom nivou iznosi 81%. Meta analiza randomizovanih kontrolisanih eksperimenata vakcinacije novorođenčadi protiv hepatitisa B, pokazala je da su vakcinisana novorođenčad, čije su majke bile HBsAg+, imala 3,5 puta manju šansu da se inficiraju sa HBV (RR=0,28, 95%CI:0,20-0,40) (46-50).

Kao što je navedeno, većina zemalja uvela je ovu vakcinu u nacionalne programe obavezne imunizacije za svu decu u prvoj godini života. Broj potrebnih doza može da varira, zavisno od stepena rizika, ali je uobičajena šema vakcinacija sa tri doze, pri čemu preporučeni razmak između prve i druge doze iznosi mesec dana, a između prve i treće, šest meseci (0, 1, 6 meseci). U praksi su česta odstupanja od ove šeme. Posebno treba naglasiti da, u slučaju da dođe do prekida u aplikovanju kompletne serije, ne treba ponavljati doze. Ukoliko se prekid napravi posle date prve doze, drugu dozu treba dati što pre, a treću u razmaku ne kraćem od 8 nedelja od druge doze i ne kraćem od 16 nedelja od prve doze. Minimalan razmak između prve i druge doze iznosi četiri nedelje. Ukoliko je do prekida došlo nakon date druge doze, treću dozu vakcine treba aplikovati što je pre moguće.

Nakon kompletiranja serije od tri doze vakcine datih u odgovarajućem vremenskom intervalu, više od 95% vakcinisanih osoba uzrasta do 40 godina će imati zaštitni titar anti HBs antitela (≥ 10 mIU/mL) koji traje duže od 20 godina. U uzrastu preko 40 godina manje od 90% kompletno vakcinisanih osoba će razviti adekvatan imunitet prema HBV infekciji a kod starijih od 60 godina, samo 75% će biti adekvatno zaštićeno. Osim uzrasta identifikovani su i drugi faktori koji utiču na slabiji imuni odgovor, među kojima su pušenje, gojaznost, genetski faktori i imunosupresivna stanja.

Serološko testiranje imunskog odgovora ne preporučuje se nakon rutinske imunizacije. Ono je od značaja kod rizičnih kategorija, kao što su zdravstveni radnici, pacijenti na hemodijalizi, HIV pozitivne i druge osobe sa imunosupresijom. Osobe kod kojih se registruje titar anti HBs antitela < 10 mIU/mL nakon primarne serije, treba ponovo kompletno vakcinisati i testirati jedan do dva meseca nakon primljene treće doze vakcine. Osobe koje nemaju protektivnu koncentraciju antitela treba testirati na HBsAg. Ukoliko je test negativan radi se o osetljivim osobama koje treba upoznati sa ostalim merama prevencije HBV infekcije i obaveznom profilaksom HBIG za slučaj ekspozicije VHB (47, 50).

Kod osoba koje su na hemodijalizi treba pratiti titar antitela na godišnjem nivou i na osnovu njega procenjivati potrebu za revakcinacijom (booster doza). Revakcinacija se preporučuje i osobama sa imunosupresijom, ukoliko titar antitela padne ispod protektivnog nivoa a postoji rizik od ekspozicije virusu.

Međutim, uprkos vakcinaciji na rođenju, oko 5% novorođenčadi postaju nosioci virusa. Mehanizam nastanka ove pojave nije sasvim jasan, ali je veoma važno da vakcinisana deca, posebno kada su endemske oblasti u pitanju, budu pažljivo praćena na HBV infekciju.

U opštoj populaciji, od 5% do 10% vakcinisanih pokazuje slab imunski odgovor na vakcinu protiv HBV infekcije. Postoji nekoliko hipoteza o mehanizmu izostanka odgovora na vakcinu i one se zasnivaju na uticaju genetskih faktora, odnosno HLA (humani leukocitni antigen) haplotipova, citokina i hemokina. Slab odgovor na HB vakcinu kod HIV+ osoba dovodio se u vezu sa malim brojem CD4 limfocita, ali je pronađena negativna asocijacija nivoa T ćelija i odgovora na vakcinu. Ovo ukazuje na druge mehanizme koji dovode do niske produkcije anti-HBs antitela nakon vakcinacije. Osobe inficirane hepatitis C virusom (HCV), takođe imaju slabiji imunski odgovor na HB vakcinu u odnosu na zdrave osobe, kao i osobe koje su na imunosupresivnoj terapiji, hemodijalizi i, prevremeno rođena deca. Slabiji imunski odgovor može biti i posledica tehničke greške pri samoj aplikaciji vakcine ili primene vakcine koja nije čuvana u odgovarajućim uslovima (43, 49).

Postojanje osoba bez imunskog odgovora na HB vakcinu predstavlja ozbiljan problem. Učinjeno je nekoliko pokušaja u cilju pojačanja efikasnosti vakcine. Novije, vakcine treće generacije, napravljene su da bi pojačale produkciju anti HBs antitela kod osoba kod kojih je izostao imunski odgovor. Jedna od ovih vakcina sadrži pre-S1 i pre-S2 proteine uz S protein i pokazano je da indukuje stvaranje anti-HBs antitela kod 76% pojedinaca koji nisu odgovorili na prethodnu vakcinaciju. Druga je pokazala stvaranje visokog titra antitela kod 20 od 21 osobe. Primena adjuvanasa novije generacije u vakcinama mogao bi biti jedan od načina pojačanja imunog odgovora (43).

Vakcina protiv hepatitisa B se najčešće aplikuje intramuskularno, ali je intradermalna primena superiornija, jer indukuje viši nivo antitela ili sličan nivo kao intramuskularna aplikacija, uz primenu manjeg broja doza vakcine. Ona se tehnički teže izvodi, ali dovodi do boljeg imunskog odgovora kod vakcinisanih osoba kod kojih je on izostao, zdravstvenih radnika, pacijenata na hemodijalizi, HIV-om inficiranih osoba i obolelih od celijakije.

Nekoliko studija je pokazalo da protektivni efekat vakcinacije protiv HBV infekcije traje 10 do 15 ili čak i više od 15 godina, posebno kod osoba sa visokim titrom antitela nakon inicijalne serije vakcinacije. Rutinska revakcinacija se ne preporučuje zbog imunološke memorije koja se razvija nakon kompletne primovakcinacije. Buster doza dovodi do visokog skoka titra antitela kod prethodno vakcinisanih osoba, ali dugotrajni protektivni efekti nisu potpuno istraženi. Stavovi vezani za revakcinaciju variraju među zemljama. Iako vremenom dolazi do pada titra antitela nakon primarne serije vakcinacije, ne postoji standard o

neophodnosti, vremenu i metodu buster vakcinacije. Mutacija S-gena može imati za posledicu slabiju zaštitu koja nastaje nakon primene vakcine koja sadrži samo S-protein. Za prevenciju infekcije i širenja virusa sa S-mutacijom, efektivnost vakcina treće generacije koje sadrže pre-S protein uz S protein mogla bi biti ključna (43, 48, 49).

Imajući u vidu karakteristike VHB i puteve njegovog prenošenja, zdravstveni radnici odnosno osobe zaposlene u zdravstvenim ustanovama predstavljaju kohortu visokog rizika za nastanak HBV infekcije. Rizik je povezan sa učestalošću izloženosti krvi na radnom mestu i brojem kontakta sa pacijentima koji su HBeAg pozitivni (marker visoke replikacije virusa). S druge strane, inficirani zdravstveni radnici predstavljaju izvor infekcije za pacijente. Prema procenama SZO svake godine se između 600.000 i 800.000 zdravstvenih radnika poseće ili ubode iglom na radnom mestu. Takođe, prema ovim procenama oko 66.000 osoba zaposlenih u zdravstvenim ustanovama se inficira HBV (52-56).

Vakcinacija zdravstvenih radnika protiv HBV infekcije u većini zemalja sveta je obavezna s obzirom na profesionalni rizik od obolevanja, ali se sprovodi sa različitim obuhvatom, koji se kreće u rasponu od oko 15% u Africi, do nešto iznad 75% u Australiji, na Novom Zelandu i SAD-u (56).

Prema postojećim Evropskim vodičima za prevenciju transmisije HBV (i HCV) sa pacijenata na zdravstvene radnike, preporučuje se da osobe koje su vakcinisane protiv HBV provere status imunskog odgovora mesec dana nakon aplikacije poslednje doze vakcine. Zdravstveni radnici sa koncentracijom anti-HBs At između 10 i 100 mIU/mL treba da budu testirani na HBsAg, ali ne i da obavezno prime nove doze vakcine u cilju pojačanja imunskog odgovora. Oni koji nemaju imunski odgovor nakon vakcinacije, takođe, treba da budu testirani na HBsAg i HBcAt. Ukoliko su negativni, preporučuje se još jedna serija od tri doze HBV vakcine, a zatim se ponovo proverava nivo antitela. Osobe koje i nakon ponovljenog merenja ostaju negativne, osetljive su na HBV infekciju i trebalo bi da budu testirane periodično, odnosno obavezno nakon ekspozicije (57-59).

Kod prethodno vakcinisanih zdravstvenih radnika sa utvrđenim imunskim odgovorom, nije potrebno primenjivati postekspozicionu profilaksu, niti serološko praćenje. Kod ostalih zdravstvenih radnika, ukoliko se radi o HBsAg pozitivnom pacijentu ili pacijentu koji nije testiran, ili ako je izvor infekcije nepoznat, potrebno je primeniti postekspozicionu zaštitu (vakcina, imunoglobulin ili oboje) što pre, po mogućnosti unutar 24 sata, a ne kasnije od nedelju dana od ekspozicije (tabela 3). Ukoliko se radi o HBsAg negativnom pacijentu, trebalo bi proveriti HBV status zdravstvenog radnika, ukoliko nije poznat i po potrebi sprovesti vakcinaciju. Postekspoziciona zaštita nevakcinisanih, zdravstvenih radnika sa

nepotpunim imunskim odgovorom ili bez njega, nakon izlaganja HBsAg pozitivnom, netestiranom ili nepoznatom izvoru infekcije prikazana je na tabeli 4 (38).

Tabela 4. Evropske preporuke za postekspozicionu profilaksu zdravstvenih radnika

Vakcinalni status protiv HB zdravstvenog radnika	Anti-HBsAt	HB Ig (0,06 ml/kg)	HB vakcina
Nevakcinisan	Odmah izvršiti testiranje na HBV infekciju; ukoliko je nivo anti-HBs >10 mUI/ml ne daje se ni vakcina ni HB Ig	Ukoliko je nivo anti-HBs < 10 mUI/ml dati jednu dozu odmah i jednu dozu posle mesec dana	Prva doza odmah a zatim po šemi 1, 2 i 12 meseci
Nekompletno vakcinisan ili nema podataka o broju primljenih doza vakcine	Kao u prethodnom primeru	Jedna doza odmah	Kompletiranje vakcinalnog statusa u skladu sa dokumentacijom ili ponovna vakcinacija po šemi 0, 1, 2 i 12 meseci
Kompletno vakcinisan, ali nema podataka o nivou antitela	Kao u prethodnom primeru	Kao u prethodnom primeru	Jedna buster doza odmah
Kompletno vakcinisan primarnom serijom ali bez imunskog odgovora		Jedna doza odmah i jedna posle mesec dana	Prva doza odmah, a zatim po šemi 1, 2 i 12 meseci
Vakcinisan sa četiri doze ili sa dve kompletne serije, ali bez imunskog odgovora		Kao u prethodnom primeru	Razmotriti alternativne mogućnosti vakcinacije

Vakcina protiv hepatitisa B je kontraindikovana kod osoba osetljivih na kvasac ili bilo koju drugu komponentu vakcine. Bez obzira na teoretski rizik od alergijske reakcije na vakcinaciju osoba sa alergijom na *Saccharomyces cerevisiae*, do sada nije dokumentovana neželjena reakcija nakon vakcinacije osoba koja u anamnezi imaju alergiju na kvasac. Vakcina je kontraindikovana kod osoba kod kojih je zabeležena alergijska reakcija na ranije primljenu dozu. Kao i kada su u pitanju druge vakcine, vakcinacija je kontraindikovana u slučajevima umerene do teške akutne bolesti sa ili bez febrilnosti, do potpunog oporavka (privremena kontraindikacija). Multipla skleroza, *Guillain Barre-ov* sindrom, autoimune bolesti kao što je sistemski eritematoidni lupus ili reumatoidni artritis i druge hronične bolesti, ne predstavljaju kontraindikaciju za vakcinaciju. Trudnoća nije kontraindikacija za primenu vakcine. Iako su podaci limitirani, smatra se da vakcina ne predstavlja rizik za razvoj ploda, jer HBsAg u dostupnim vakcinama nije infektivan i ne može dovesti do infekcije.

Nema naučnih dokaza o uzročno-posledičnoj povezanosti multiple skleroze, *Guillain Barre-ovog* sindroma, leukoencefalitisa, optičkog neuritisa, transverzalnog mijelitisa, reumatoidnog artritisa, dijabetes melitusa tip 1, autoimunih i drugih hroničnih bolesti i vakcine protiv hepatitisa B. Anafilaktička reakcija nakon primene hepatitis B vakcine kod dece i adolescenata beleži se sa učestalošću od 1 slučaj na 1,1 milion distribuiranih doza (95% CI=0,1-3,9) (35).

U Srbiji se, u skladu s Pravilnikom o imunizaciji i načinu zaštite lekovima (Sl. Glasnik RS 11/06), vrši imunizacija protiv hepatitisa B sve dece tokom prve godine života, sa tri pedijatrijske doze vakcine, s tim da se prva doza vakcine aplikuje unutar 24 sata od rođenja, druga u razmaku koji ne sme biti kraći od mesec dana nakon prve doze i treća u razmaku ne kraćem od 6 meseci nakon prve doze. Sva nevakcinisana deca se obavezno vakcinišu sa tri doze HBV vakcine u 12. godini života, po istoj šemi kao i deca u prvoj godini života (60).

Imajući u vidu činjenicu da je hepatitis B prepoznat kao moguće profesionalno oboljenje zdravstvenih radnika, većina zemalja sveta je obaveznu imunizaciju protiv HBV, u ovoj osetljivoj populaciji, uvrstila u zakonske regulative. U našoj zemlji, od 1989. godine, zdravstveni radnici, odnosno, šire lica, zaposlena u zdravstvenim ustanovama, podležu obaveznoj imunizaciji protiv hepatitisa B prema epidemiološkim indikacijama. Naime, u skladu sa Pravilnikom o imunizaciji i načinu zaštite lekovima, prema članu 34, obavezna imunizacija protiv akutnog virusnog hepatitisa treba da se sprovodi kod svih nevakcinisanih i nepotpuno vakcinisanih lica u zdravstvenim ustanovama uključujući i učenike i studente zdravstveno-obrazovne struke koji dolaze neposredno u dodir sa infektivnim materijalom.

Zatim, obaveznoj imunizaciji podležu hemofiličari, bolesnici na dijalizi, seksualni partneri HBsAg pozitivnih lica, štićenici ustanova socijalne zaštite, injektirajući korisnici droga, insulin zavisni dijabetičari i novorođenčad HBsAg pozitivnih majki. Vakcina se preporučuje i putnicima u endemske zemlje koji će ili duže boraviti ili biti profesionalno eksponirani infekciji.

Imunizacija protiv hepatitisa B uvedena je u Program obaveznih za lica određenog uzrasta 2002. godine, a sprovodi se od 2005. godine, kada je počelo nešto redovnije snabdevanje vakcinalnih punktova ovom vakcinom i postignut obuhvat od 65,1%. U godinama koje su sledile dostignut je obuhvat od 95,2% (2008. god.) odnosno 96,4% (2011. god.). Efekti imunizacije, kao najefikasnije preventivne mere, na učestalost javljanja hepatitisa B, mogu se očekivati i analizirati tek posle njene dugogodišnje kontinuirane primene.

Pored imunizacije, mere prevencije HBV infekcije uključuju:

- 1) obavezno testiranje na HBsAg svih dobrovoljnih davalaca krvi, tkiva i organa,
- 2) testiranje trudnica u poslednjem tromesečju trudnoće,
- 3) testiranje pacijenata pre započinjanja i jedanput godišnje tokom hemodijalize,
- 4) nošenje rukavica i ostale zaštitne opreme prilikom rada sa potencijalno infektivnim materijalom u zdravstvenim, kozmetičkim i drugim službama,
- 5) redovna kontrola sterilizacije opreme za višekratnu upotrebu, odnosno primena jednokratnog/sterilnog pribora za invazivne procedure kad god je to moguće,
- 6) edukacija i sprovođenje programa smanjenja štete među injektirajućim korisnicima droga,
- 7) upotreba kondoma pri svakom seksualnom odnosu sa nepoznatim ili rizičnim partnerom i isključivo upotreba sopstvenog pribora za ličnu higijenu.

Sve mrlje od krvi, uključujući i one koje su sasušene, treba dezinfikovati rastvorom dezinficijensa na bazi hlora (jedan deo dezinficijensa na deset delova vode). Prilikom čišćenja predmeta ili drugih površina kontaminiranih krvlju, čak i u tragovima, treba obavezno koristiti rukavice radi zaštite.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ove studije preseka bili su:

1. Procena prevalencije vakcinacije protiv hepatitisa B u grupi osoba zaposlenih u ustanovama tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite u Beogradu;
2. Ispitivanje znanja, stavova i ponašanja osoba zaposlenih u zdravstvenim ustanovama u vezi sa vakcinacijom protiv hepatitisa B.
3. Ispitivanje prediktora vakcinalnog statusa povezanog sa imunizacijom protiv hepatitisa B kod osoba zaposlenih u zdravstvenim ustanovama.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Tip studije

Studija preseka.

3.2. Selekcija ispitanika

Ciljnu grupu predstavljali su svi zaposleni u Kliničkom centru Srbije (KCS) u Beogradu, a studija je izvedena tokom decembra 2015. godine. Grupa koja je bila obuhvaćena ovim istraživanjem izabrana je po principu formiranja višefaznog uzorka. U prvoj fazi formiranja uzorka sve 23 klinike koje ulaze u sastav KCS predstavljale su klaster. U drugoj fazi metodom slučajnog izbora odabrano je šest klinika (tri koje se bave primarno intrenističkom, a tri koje se bave primarno hirurškom medicinom): Klinika za nefrologiju, Klinika za nuklearnu medicinu, Klinika za neurologiju, Klinika za urologiju, Centar za endokrinu hirurgiju i Urgentni centar. Treću fazu formiranja uzorka činili su svi zaposleni koji su bili prisutni na radnom mestu tokom decembra 2015. godine. Uzorak je obuhvatio medicinsko i nemedicinsko osoblje zaposleno u izabranim klinikama. Izračunavanje potrebne veličine uzorka zasnovano je na potrebi da se dobije intervalna ocena preciznosti od 5%, za nivo poverenja od 95%, uz pretpostavljenu prevalenciju vakcinacije od 50%. Prema navedenim kriterijumima potrebna veličina uzorka je bila 385 ispitanika.

Kriterijum za uključivanje u istraživanje bio je pisana saglasnost ispitanika za učestvovanje u studiji.

Kriterijum za isključivanje iz istraživanja bio je hepatitis B u ličnoj anamnezi.

3.3. Instrumenti merenja

U cilju prikupljanja podataka o osnovnim socijalno-demografskim karakteristikama ispitanika korišćen je strukturirani upitnik koji je sastavljen na bazi literaturnih podataka (59, 61).

Prvi deo upitnika obuhvatao je socijalno-demografske karakteristike ispitanika: pol, uzrast, bračni status, obrazovanje, zanimanje, tip radnog mesta i ukupan broj godina radnog staža.

Drugi deo odnosio se na standardizovani upitnik o znanju o hepatitisu B (59). Ovaj upitnik se sastojao iz 28 pitanja podeljenih u 4 celine: prvi deo (16 pitanja) se odnosio na

prirodu oboljenja i način prenošenja HBV, drugi deo (6 pitanja) na simptome i komplikacije, treći deo (4 pitanja) na prevenciju, a četvrti deo (2 pitanja) na mogućnost lečenja ovog oboljenja. Skorovanje upitnika se vršilo na takav način da je svaki tačan odgovor nosio 1, a netačan 0 poena. Ukupan skor se mogao kretati u rasponu od 0 do 28, a skor veći od 80% tačnih odgovora bio je procenjen kao prihvatljiv (59).

Treći deo upitnika su činila pitanja koja su u vezi sa vakcinalnim statusom ispitanika povezanim sa imunizacijom protiv hepatitisa B, kao i niz pitanja koja su se odnosila na mogućnosti i učestalost dolaženja u kontakt sa krvlju i krvnim derivatima na radnom mestu, učestalost zadobijanja ubodnih rana i/ili posekotina na radnom mestu, kao i subjektivnu percepciju rizika za dobijanje hepatitisa B infekcije.

Četvrti deo instrumenta merenja predstavljale su pojedinačne skale za i protiv imunizacije u vezi sa HBV. Skala kojom su se procenjivali potencijalni razlozi za vakcinisanje protiv hepatitisa B se sastojala od 13, a skala kojom su se procenjivali potencijalni razlozi protiv ove imunizacije se sastojala od 15 pitanja. Za svaki potencijalni razlog za i protiv vakcinisanja ponuđeni su odgovori graduisani na sedmo-stepenoj Likertovoj skali, a raspon odgovora se kretao od 1 (navedeni razlog nije bitan za donošenje odluke o vakcinisanju) do 7 (navedeni razlog je bio jako bitan za donošenje odluke o vakcinisanju). Za svaki od potencijalnih razloga se računala srednja vrednost doprinosa u odluci za i protiv vakcinisanja i određivalo koji od njih je imao najveći značaj u donošenju odluke u posmatranom uzorku ispitanika. Takođe, skorovanje ovih skala se vršilo i po specifičnim domenima. Skala za procenu potencijalnih razloga za vakcinisanje se sastojala od tri domena: socijalno okruženje, mogućnost lečenja oboljenja i znanje o bolesti. Skala za procenu potencijalnih razloga protiv vakcinisanja se sastojala od pet domena: socijalno okruženje, mogućnost lečenja oboljenja, znanje o bolesti, mogućnost zdravstvene nege i procena individualnog rizika. U okviru svih domena raspon mogućih vrednosti se kretao od 1 do 7, a računao se kao aritmetička sredina svih odgovora na pitanja koja ulaze u njihov sastav.

U cilju procene individualne adherentnosti ispitanika prema imunizaciji i pridržavanju zakonskih odredbi, koristila su se i dva dodatna pitanja, koja su se odnosila na to da li se ispitanici vakcinišu protiv gripa i da li tokom vožnje automobilom redovno vežu sigurnosni pojas.

3.4. Statistička analiza

U statističkoj obradi podataka korišćene su metode deskriptivne i analitičke statistike. Nominalne i ordinalne varijable su opisane raspodelom učestalosti njihovih kategorija, a omerne varijable merama centralne tendencije i merama varijabiliteta. U okviru analitičke statistike korišćeni su parametarski i neparametarski testovi u zavisnosti od distribucije varijabli. Od parametarskih testova razlike korišćeni su t-test i ANOVA, a od neparametarskih testova Kruskal-Wolisonov test, Man-Witnijev U test, Fisherov test i χ^2 test. Analiza povezanosti je procenjivana u zavisnosti od prirode posmatranih varijabli na osnovu koeficijenta korelacije Pirsonovog ili Spirmanovog testa korelacije ranga. U cilju ispitivanja stepena interne konzistentnosti upitnika o proceni znanja o hepatitisu B računao se Cronbachov alfa koeficijent, kako za čitav upitnik, tako i za njegove pojedine domene. Za skale o potencijalnim razlozima za i protiv vakcinisanja, urađena je faktorska analiza i određivalo se potencijalno grupisanje pitanja u pojedine domene u našem uzorku ispitanika. Ispitivanje prediktivne vrednosti odabranih varijabli u proceni vakcinalnog statusa koji je u vezi sa imunizacijom protiv hepatitisa B, vršilo se pomoću metoda linearne i logističke regresione analize.

4. REZULTATI

U istraživanju su učestvovala 352 osobe zaposlene u KCS. Osnovne socijalno-demografske karakteristike učesnika u studiji prikazane su na tabeli 5.

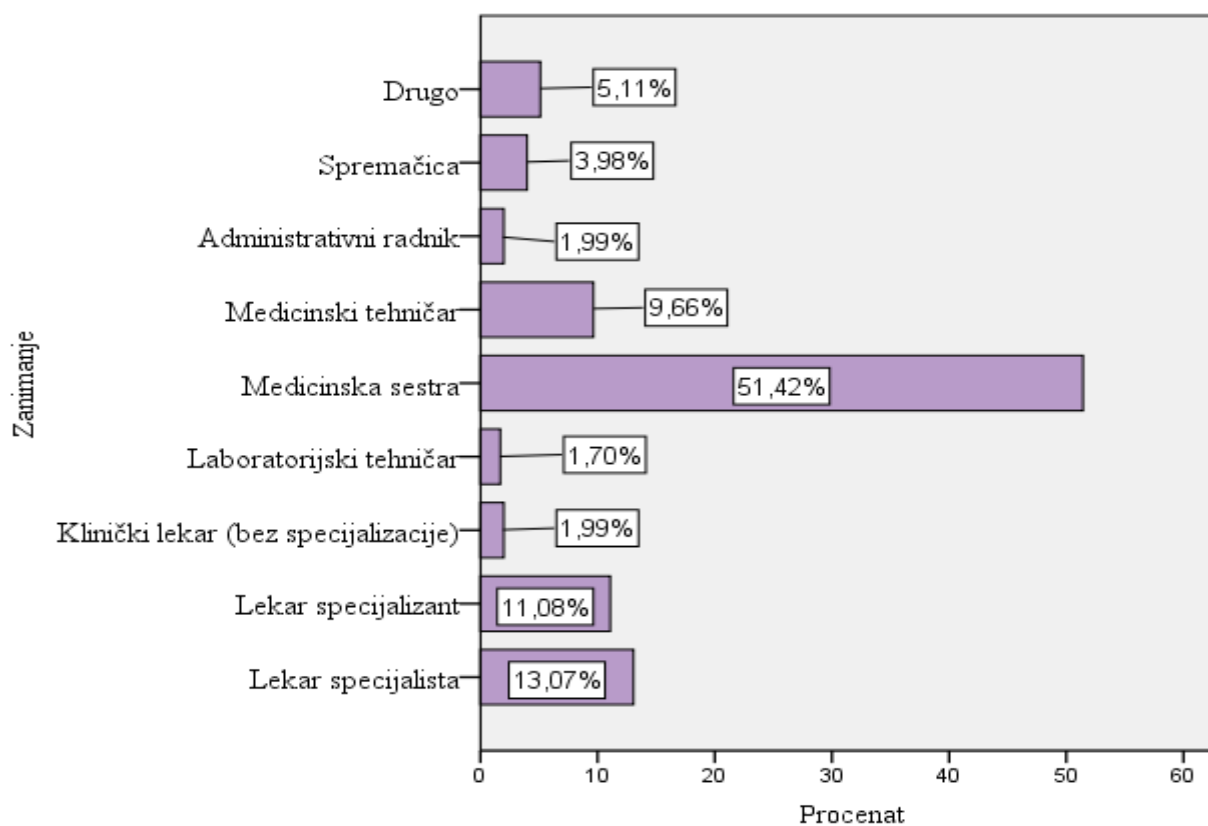
Tabela 5. Socijalno-demografske karakteristike ispitanika

Varijabla	Vrednost
Pol	
-muški	86 (24,4%)
-ženski	266 (75,6%)
Uzrast (godine)*	39,0±9,2 (21-62)
Bračni status	
-neoženjen/neudata	111 (31,5%)
-oženjen/udata	211 (59,9%)
-razveden/razvedena	28 (8,0%)
-udovac/udovica	2 (0,6%)
Obrazovanje	
-osnovna škola	13 (3,7%)
-srednja škola	161 (45,7%)
-viša škola	34 (9,7%)
-visoka škola	73 (20,7%)
-specijalizacija	34 (9,7%)
-specijalizacija+magisterijum	18 (5,1%)
-specijalizacija+doktorat	19 (5,4%)

*srednja vrednost±standardna devijacija (raspon vrednosti)

Oko 2/3 svih ispitanika u istraživanju činile su pripadnice ženskog pola. Prosečan uzrast učesnika u studiji bio je 39,0±9,2 godine, pri čemu je najmlađi učesnik imao 21, a najstariji 62 godine. Većina ispitanika živela je u bračnoj zajednici i imala srednji stepen školske sprema (tabela 5).

Grafikon 1. Distribucija ispitanika u odnosu na zanimanje



Prema podacima prikazanim na grafikonu 1, uočava se da su više od polovine svih ispitanika činile medicinske sestre. Ukupan broj lekara u studiji bio je 92, tj. 26,2%. U studiji je učestvovalo i 39 ispitanika (11,15) koji ne obavljaju zdravstvenu delatnost (administrativni radnici, spremačice, vozači, obezbeđenje).

Na grafikonu 2 prikazana je prosečna vredost dužine radnog staža zaposlenih u KCS koji su učestvovali u istraživanju.

Grafikon 2. Prosečna dužina radnog staža učesnika u studiji (godine)



Prosečna vrednost dužine radnog staža ispitanika u studiji bila je $15,9 \pm 10,1$ godina. Najmanja registrovana dužina radnog staža bila je 0, a najveća 36 godina. Ukupno 135 (38,4%) učesnika u studiji imalo je 20 i više godina radnog staža, dok je njih 49 (13,9%) imalo 30 i više godina radnog staža.

Zaposleni u KCS koji su bili uključeni u istraživanje popunili su i upitnik koji se odnosio na njihovo znanje o HBV (uključujući poznavanje prirode oboljenja i načina njegovog prenošenja, simptome i komplikacije, kao i mogućnosti prevencije i terapije). Deskriptivna analiza proporcije tačnih odgovora prikazana je na tabelama 6, 7, 8 i 9.

Tabela 6. Znanje ispitanika o prirodi oboljenja i načinu prenošenja virusnog hepatitis B

Tvrdnja	Proporcija tačnih odgovora, N (%)
Hepatitis B uzrokuje virus.	334 (94,9)
Hepatitis B može da se prenese ubodom komarca.	274 (77,8)
Hepatitis može da se prenese razgovorom i poljupcem.	307 (87,2)
Hepatitis B može da se prenese putem kontaminiranih injekcionih igala.	337 (95,7)
Hepatitis B može da se prenese sa majke na novorođenče.	307 (87,2)
Hepatitis B može da se prenese putem krvi.	336 (95,5)
Medicinske intervencije (uključujući i stomatološke) povećavaju verovatnoću dobijanja hepatitisa B.	319 (90,6)
Hepatitis B se prenosi putem vazduha.	291 (82,7)
Hepatitis B se može preneti seksualnim kontaktom.	332 (94,3)
Hepatitis B se može preneti tetoviranjem.	322 (91,5)
Hepatitis B se može dobiti transfuzijom krvi.	328 (93,2)
Deljenjem pribora za jelo sa osobom koja je HBV pozitivna može se dobiti hepatitis B.	256 (72,7)
HBV se može širiti sa jedne osobe na drugu unutar jedne porodice.	190 (54,0)
Ko jednom dobije hepatitis B, ne može se ponovo zaraziti ovim virusom.	209 (59,4)
HBV se može preneti putem kolonoskopskih i endoskopskih intervencija.	258 (73,3)
HBV se može preneti putem majčinog mleka.	311 (88,4)

Analiza znanja ispitanika o prirodi oboljenja i načinu prenošenja HBV pokazala je da više od 90% ispitanika zna da hepatitis B prouzrokuje virus, da se HBV može preneti putem kontaminiranih injekcionih igala, preko krvi, transfuzijom, seksualnim kontaktom i tetoviranjem. Takođe, više od 90% učesnika u istraživanju zna da medicinske intervencije (uključujući i stomatološke) povećavaju verovatnoću dobijanja hepatitisa B. S druge strane, skoro četvrtina ispitanika pogrešno misli da se hepatitis B može preneti ubodom komarca, kao i da se putem kolonoskopskih i endoskopskih intrevencija i deljenjem pribora za jelo, sa osobom koja je HBV pozitivna, ne može dobiti hepatitis B. Skoro polovina ispitanika ne zna da se HBV može širiti sa jedne osobe na drugu unutar jedne porodice, kao i da osobe koje jednom obole od hepatitisa B ne mogu ponovo biti zaražene ovim virusom.

Tabela 7. Znanje ispitanika o simptomima infekcije izazvane virusnom hepatitisu B i mogućnostima komplikacija

Tvrđnja	Proporcija tačnih odgovora, N (%)
Nakon ulaska u organizam, simptomi HBV infekcije se pojavljuju za par dana.	301 (85,5)
Hepatitis B može da dovede do ciroze.	144 (40,9)
Osoba može imati antitela protiv HBV iako trenutno nije inficirana ovim virusom.	308 (87,5)
Hepatitis B je povezan sa visokim rizikom za nastanak karcinoma jetre.	251 (71,3)
Osoba koja je inficirana HBV može da nema nikakve simptome.	268 (76,1)
Nakon ulaska HBV u organizam, simptomi infekcije se uvek pojavljuju.	263 (74,7)

Oko četvrtina ispitanika ne zna da osoba koja je inficirana HBV može da ne ispoljava nikakve simptome. Takođe, oko 15% učesnika u istraživanju pogrešno misli da se simptomi pojavljuju nakon par dana od HBV infekcije. Oko 30% ispitanika ne zna da je infekcija HBV povezana sa povišenim rizikom za nastanak karcinoma jetre, a čak 59,1% ne zna da hepatitis B može da dovede do ciroze jetre.

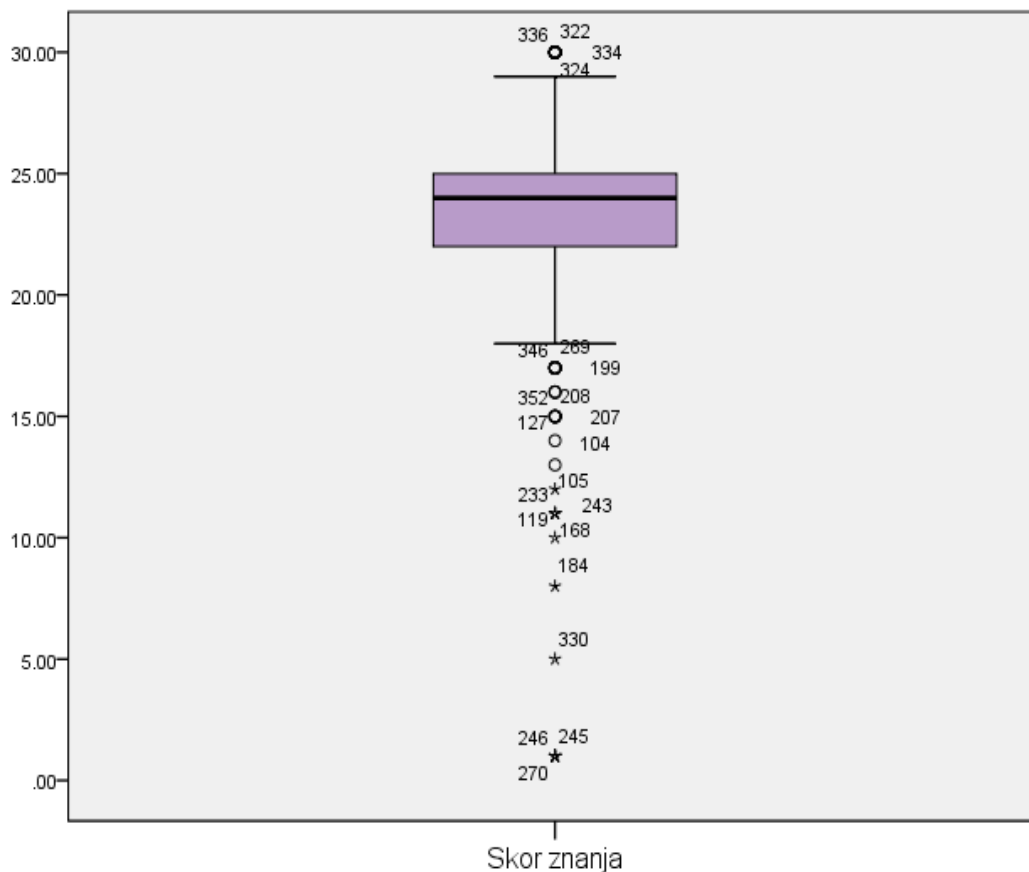
Tabela 8. Znanje ispitanika o mogućnostima prevencije virusnog hepatitisu B

Tvrđnja	Proporcija tačnih odgovora, N (%)
Osobe koje su pozitivne na HBV ne smeju da rade u industriji hrane.	173 (49,1)
Postoji vakcina protiv hepatitisu B.	341 (96,9)
Osobe koje su pozitivne na HBV treba da budu na specijalnom režimu ishrane.	232 (65,9)
Trudnice ne smeju da dobiju vakcinu protiv hepatitisu B.	171 (48,6)
Novorođena deca ne smeju da dobiju vakcinu protiv hepatitisu B.	227 (64,5)
Vakcina protiv hepatitisu B je obavezna za sve zdravstvene radnike koji dolaze u neposredan kontakt sa krvlju i krvnim derivatima.	311 (88,4)

Analiza odgovora ispitanika u istraživanju, koji su u vezi sa znanjem o mogućnostima prevencije infekcije izazvane HBV, pokazala je da 96,9% njih zna da postoji vakcina protiv ovog oboljenja, a njih 88,4% zna da je ona obavezna za sve zdravstvene radnike koji dolaze u neposredan kontakt sa krvlju i krvnim derivatima. Više od polovine učesnika u studiji misli da je ova vakcina kontraindikovana u trudnoći, dok njih 35,5% misli da novorođena deca ne smeju da dobiju vakcinu protiv hepatitisa B.

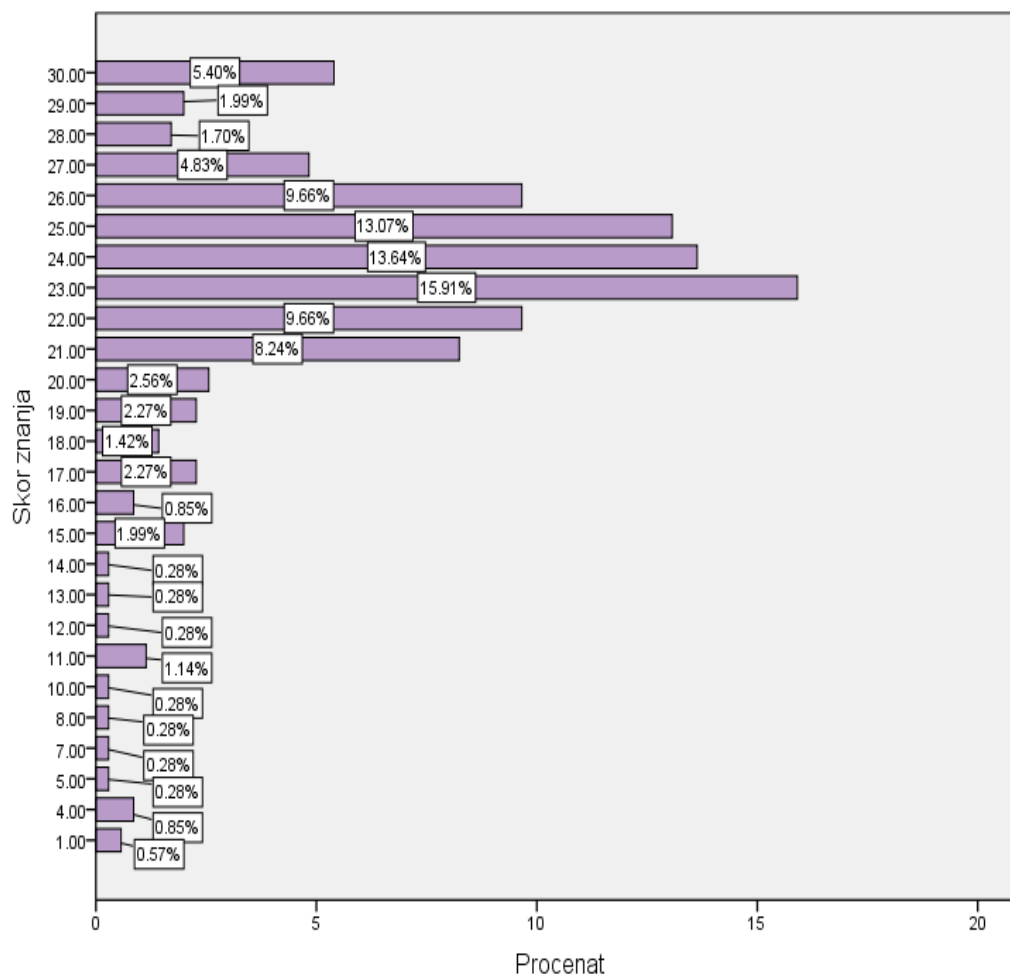
U studiji je računat i ukupan skor znanja o HBV kao zbir tačnih odgovora svih celina ovog upitnika (poznavanje prirode oboljenja i načina njenog prenošenja, simptomi i komplikacije, mogućnosti prevencije i terapije). Prosečna vrednost ovog skora u ispitivanom uzorku zaposlenih u KCS je prikazana na grafikonu 3.

Grafikon 3. Prosečna vrednost skora znanja o virusnom hepatitisu B



Prosečna vrednost skora znanja o HBV u ispitivanom uzorku zaposlenih u KCS bila je $22,9 \pm 4,8$. Minimalna vrednost skora bila je 1, a maksimalna 30 (grafikon 3). Na osnovu prikazanog histograma uočava se disperzija vrednosti skora u posmatranoj grupi ispitanika. Iz tog razloga, analizirana je i distribucija učestalosti učesnika u studiji u odnosu na apsolutne vrednosti skora znanja o HBV (grafikon 4).

Grafikon 4. Distribucija učestalosti vrednosti skora znanja o virusnom hepatitisu B



Najveći broj (59, tj. 15,9%) ispitanika imao je vrednost skora znanja 23. 296 učesnika u istraživanju, tj. njih 84,1% imalo je vrednosti ovog skora ≥ 21 . Tačno je odgovorilo na sva pitanja 19 ispitanika (5,4%) i imalo maksimalnu vrednost skora 30. S druge strane njih dvoje (0,6%) je tačno odgovorilo na samo jedno pitanje. Šest ispitanika (1,7%) je imalo vrednosti skora znanja ≤ 5 , a njih 8 (2,3%) je imalo vrednosti ≤ 10 (grafikon 4).

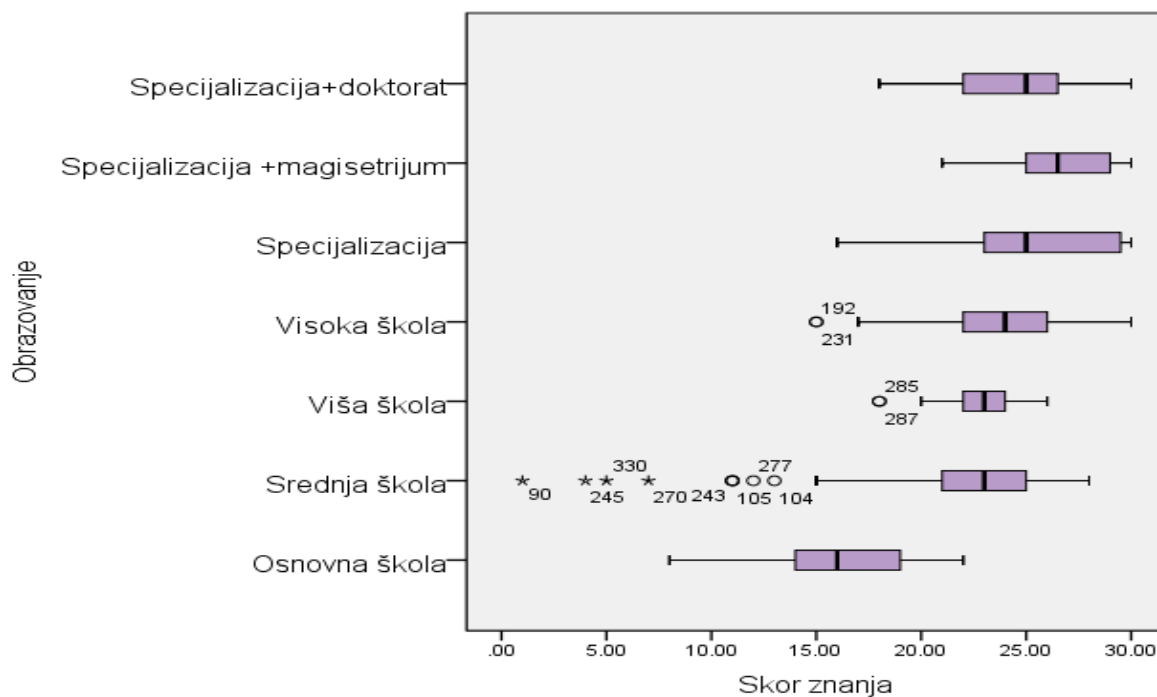
Na tabeli 9 i na grafikonu 5 prikazana je distribucija učestalosti vrednosti skora znanja u odnosu na stepen školske spreme zaposlenih u KCS koji su učestvovali u istraživanju.

Tabela 9. Vrednosti skora znanja o virusnom hepatitisu B u odnosu na stepen školske spreme

Stepen školske spreme	Srednja vrednost \pm SD*	Raspon vrednosti
osnovna škola	15,7 \pm 4,3	8-22
srednja škola	22,4 \pm 4,3	1-28
viša škola	23,0 \pm 1,9	18-26
visoka škola	23,8 \pm 3,1	15-30
Specijalizacija	25,8 \pm 3,8	16-30
specijalizacija+magisterijum	26,4 \pm 2,9	21-30
specijalizacija+doktorat	25,1 \pm 3,4	18-30

*standardna devijacija

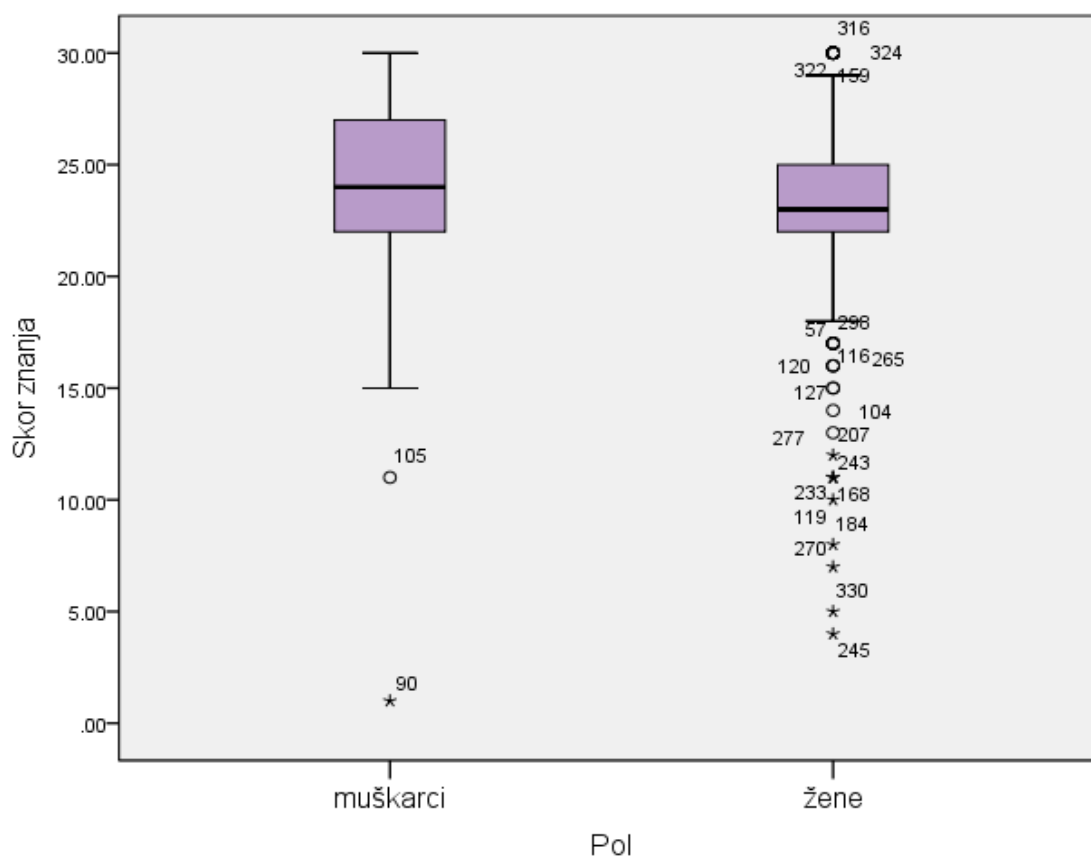
Grafikon 5. Distribucija vrednosti skora znanja o virusnom hepatitisu B u odnosu na stepen školske spreme



Na osnovu podataka prikazanih na tabeli 5 i grafikonu 5 vidi se da prosečna vrednost skora znanja raste sa stepenom školske spreme ispitanika. Ova korelacija je bila statistički visoko značajna ($\rho=0,377$; $p<0,001$). Najviše vrednosti skora znanja o HBV registrovane su u grupi koja ima specijalizaciju i magisterijum. Najveća disperzija odgovora zabeležena je u grupi sa srednjim stepenom školske spreme, gde su se ove vrednosti kretale u rasponu od 1 do 28.

Analiza vrednosti skora znanja u odnosu na pol učesnika u studiji pokazala je da su pripadnici muškog pola ($23,9\pm 4,6$) imali nešto više vrednosti od pripadnica ženskog pola ($22,9\pm 4,0$), ($t=1,202$; $p=0,230$) (grafikon 6).

Grafikon 6. Distribucija vrednosti skora znanja u odnosu na pol ispitanika



Analiza povezanosti između vrednosti skora znanja i uzrasta ispitanika pokazala je statistički značajnu negativnu korelaciju, tj. da je mlađi uzrast bio povezan sa višim skorom ($\rho=-0,113$; $p=0,034$). Isti smer povezanosti sa statističkom značajnošću registrovan je između vrednosti skora i dužine radnog staža ispitanika ($\rho=-0,127$; $p=0,017$).

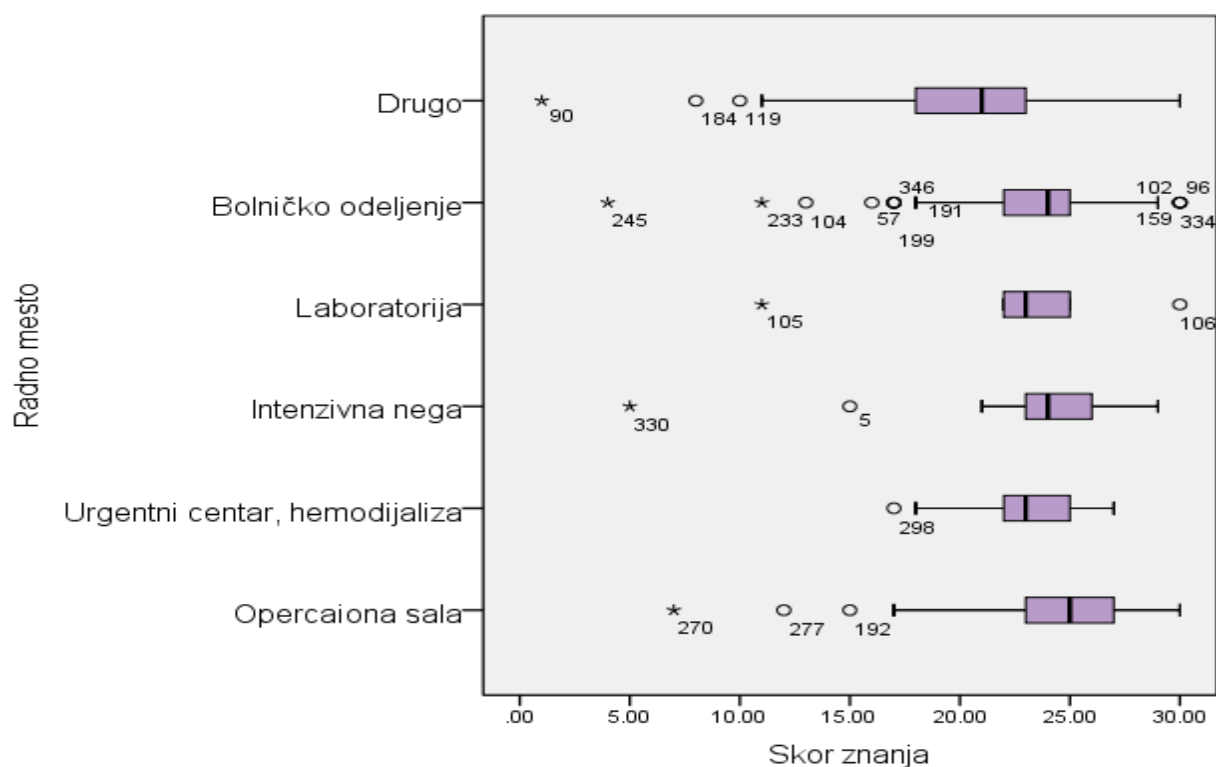
Na tabeli 10 i na grafikonu 7 je prikazana distribucija učestalosti vrednosti skora znanja u odnosu na radno mesto zaposlenih u KCS koji su učestvovali u istraživanju.

Tabela 10. Vrednosti skora znanja o virusnom hepatitisu B u odnosu na radno mesto

Stepen školske spreme	Srednja vrednost \pm SD*	Raspon vrednosti
Operaciona sala	24,7 \pm 3,7	7-30
Urgentni centar, hemodijaliza	23,4 \pm 2,3	17-27
Intenzivna nega	23,6 \pm 4,0	15-29
Laboratorija	22,3 \pm 6,2	11-30
Bolnička odeljenja	23,1 \pm 3,7	4-30
Drugo	20,0 \pm 5,1	1-30

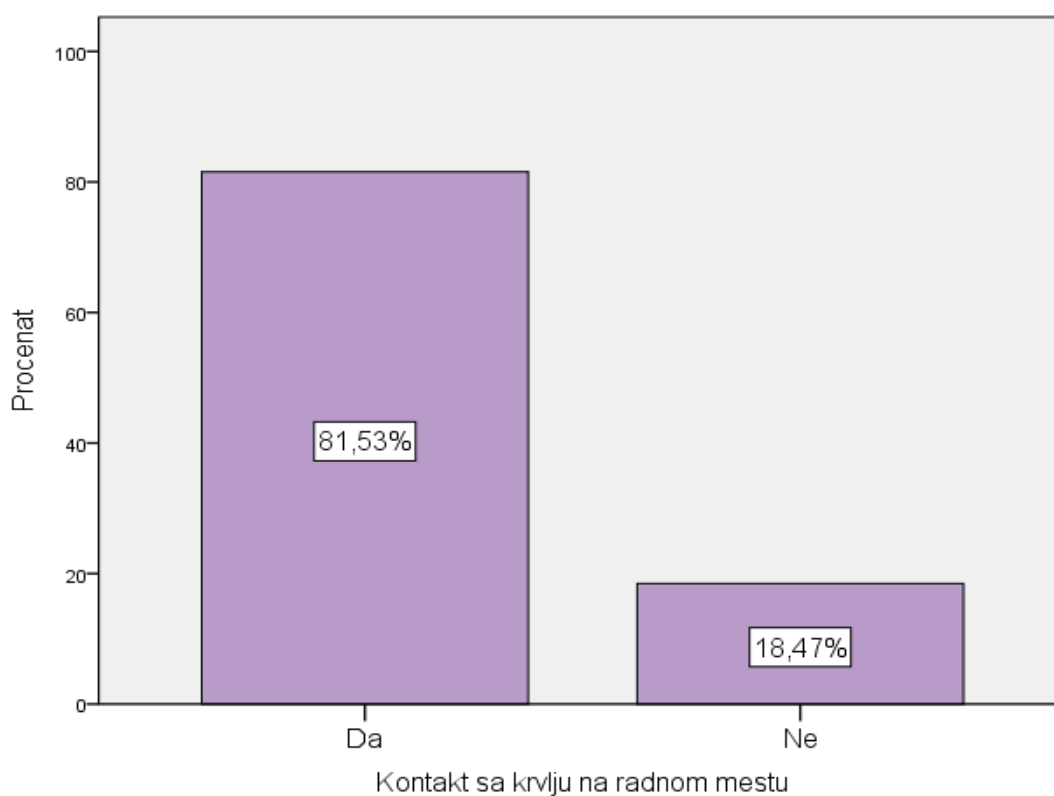
*standardna devijacija

Grafikon 7. Distribucija vrednosti skora znanja o virusnom hepatitisu B u odnosu na radno mesto



Najviše vrednosti skora znanja o HBV registrovane su kod zaposlenih koji rade u operacionim salama.

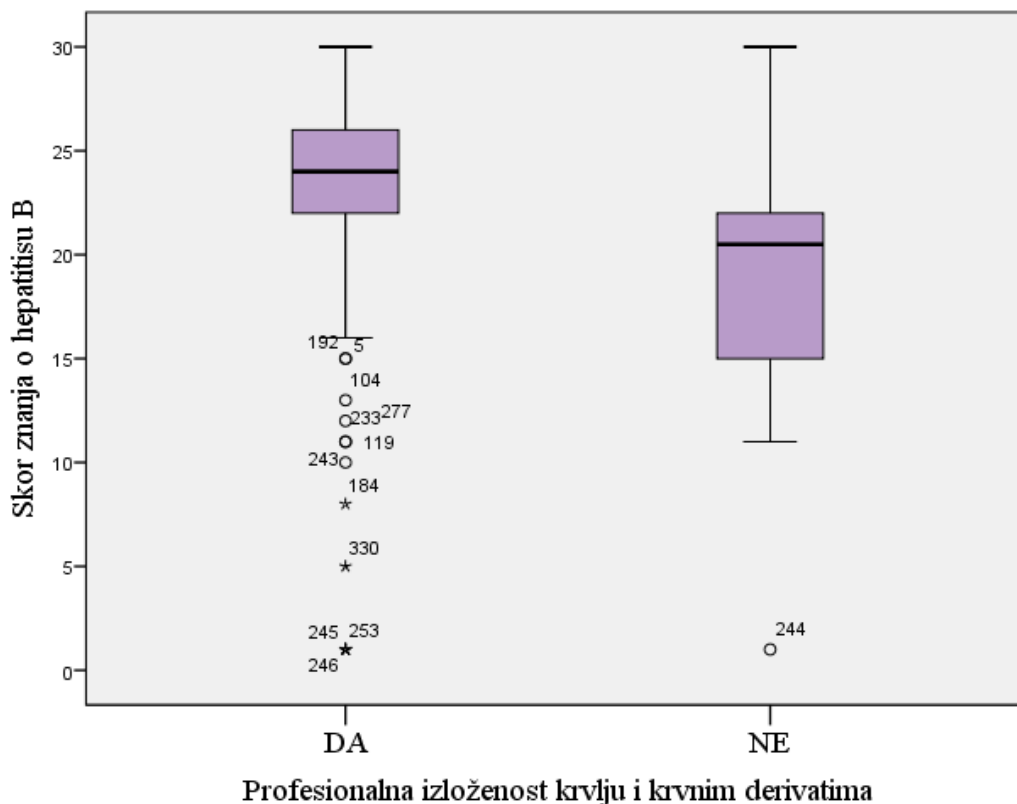
Grafikon 8. Distribucija učestalosti ispitanika u odnosu na mogućnost dolaska u kontakt sa krvlju na radnom mestu



Većina ispitanika (81,5%) je saopštila da dolazi u kontakt sa krvlju na radnom mestu.

Distribucija skora znanja o hepatitisu B u odnosu na mogućnost kontakata sa krvlju ili krvnim derivatima na radnom mestu prikazana je na grafikonu 9.

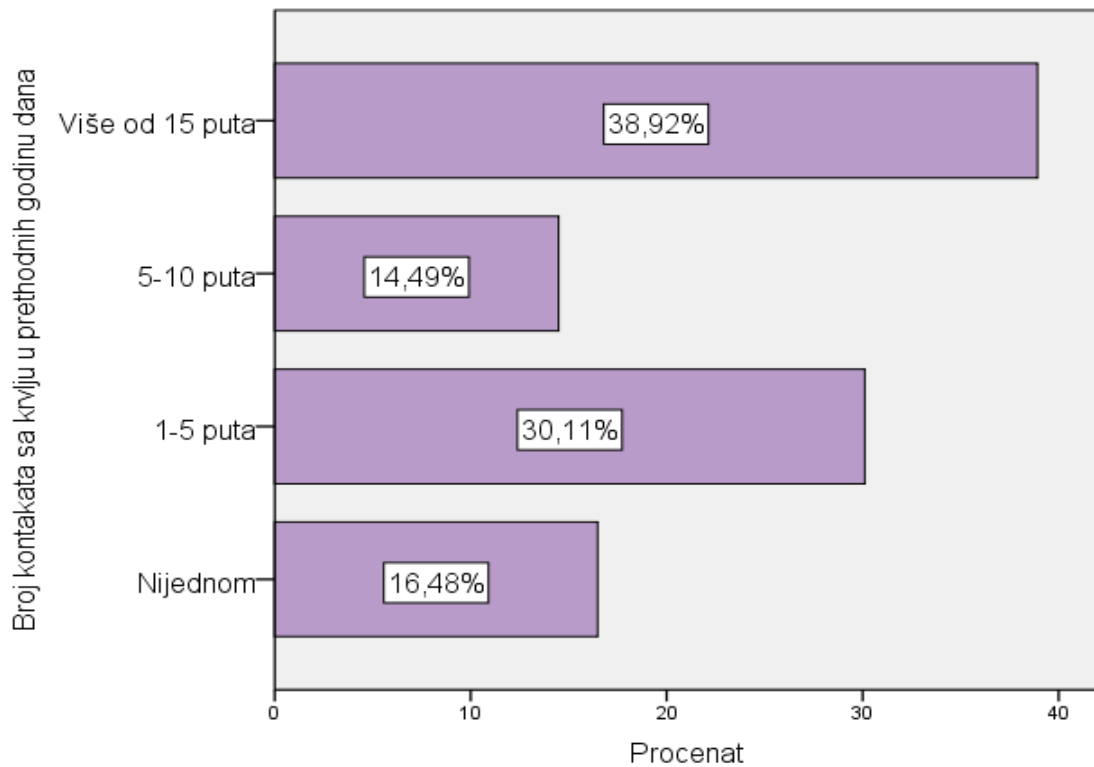
Grafikon 9. Distribucija skora znanja o hepatitisu B u odnosu na mogućnost kontakata sa krvlju ili krvnim derivatima na radnom mestu



Prosečna vrednost skora znanja u grupi ispitanika koji profesionalno dolaze u kontakt sa krvlju i krvnim derivatima bila je $23,3 \pm 4,0$, dok je ova vrednost u subkohorti neizloženih iznosila $19,3 \pm 5,4$. Ova razlika je bila statistički visoko značajna ($t=4,721$, $p<0,001$)

Distribucija učestalosti ispitanika u odnosu na broj kontakata sa krvlju i/ili krvnim derivatima u toku prethodnih godinu dana prikazana je na grafikonu 10.

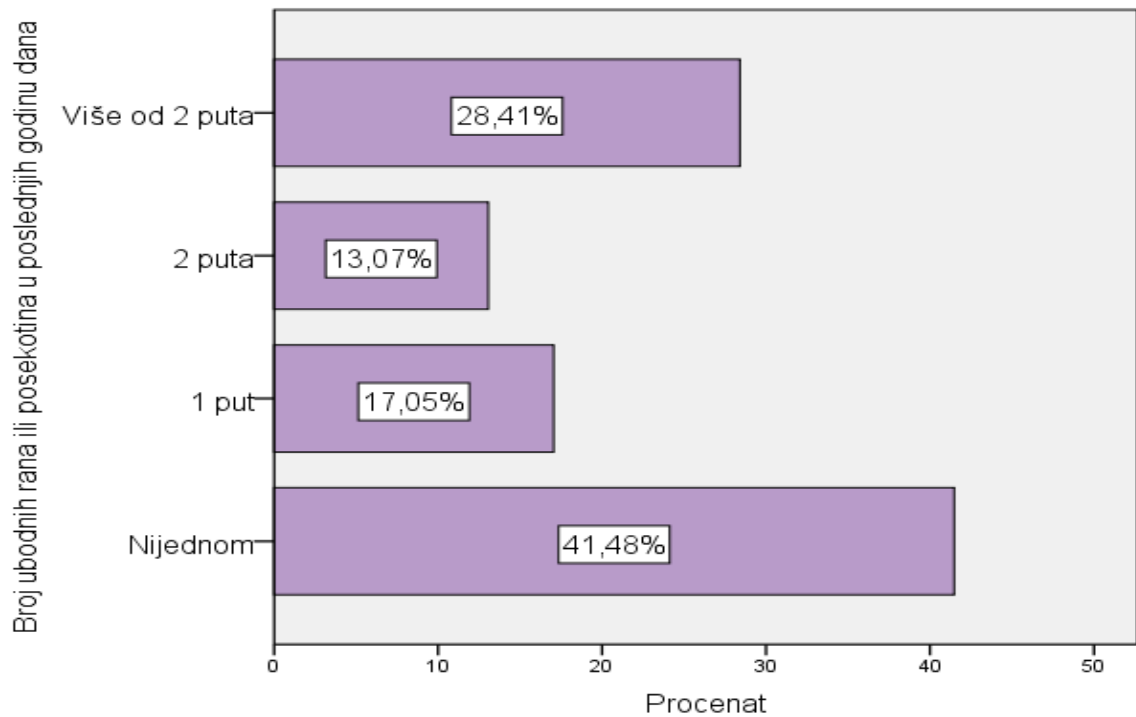
Grafikon 10. Distribucija učestalosti ispitanika u odnosu na broj kontakata sa krvlju i/ili derivatima krvi u toku prethodnih godinu dana



Najveći broj (137) ispitanika je imao više od 15 kontakata sa krvlju i/ili derivatima krvi u poslednjih godinu dana, dok njih 58 tj 16,5% nije imalo konakt sa ovim infektivnim materijalom.

Distribucija učestalosti ispitanika u odnosu na broj ubodnih rana i/ili posekotina zadobijenih na radnom mestu u toku prethodnih godinu dana prikazana je na grafikonu 11.

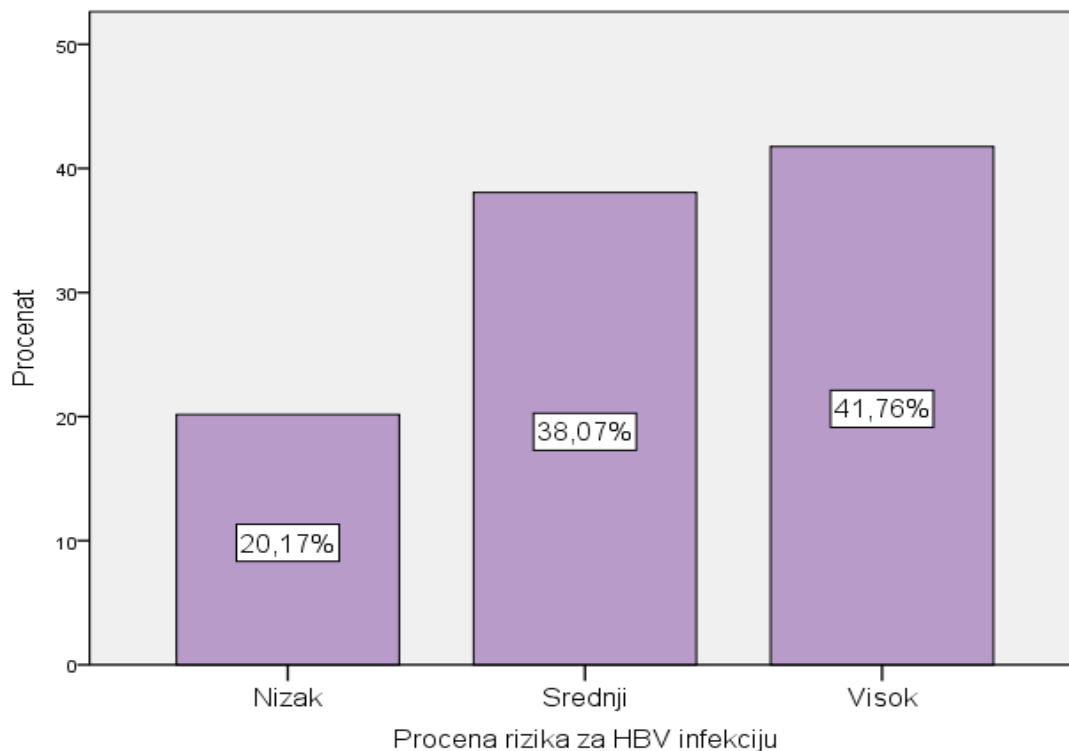
Grafikon 11. Distribucija učestalosti ispitanika u odnosu na broj ubodnih rana i/ili posekotina zadobijenih na radnom mestu u toku prethodnih godinu dana



Najveći broj (146) ispitanika nije imao ubodne rane i/ili posekotine zadobijene na radnom mestu u toku prethodnih godinu dana. Više od četvrtine ispitanika je prijavilo da je imalo više od 2 ovakve povrede u posmatranom vremenskom periodu.

Subjektivna procena individualnog rizika za nastanak HBV infekcije prikazana je na grafikonu 12.

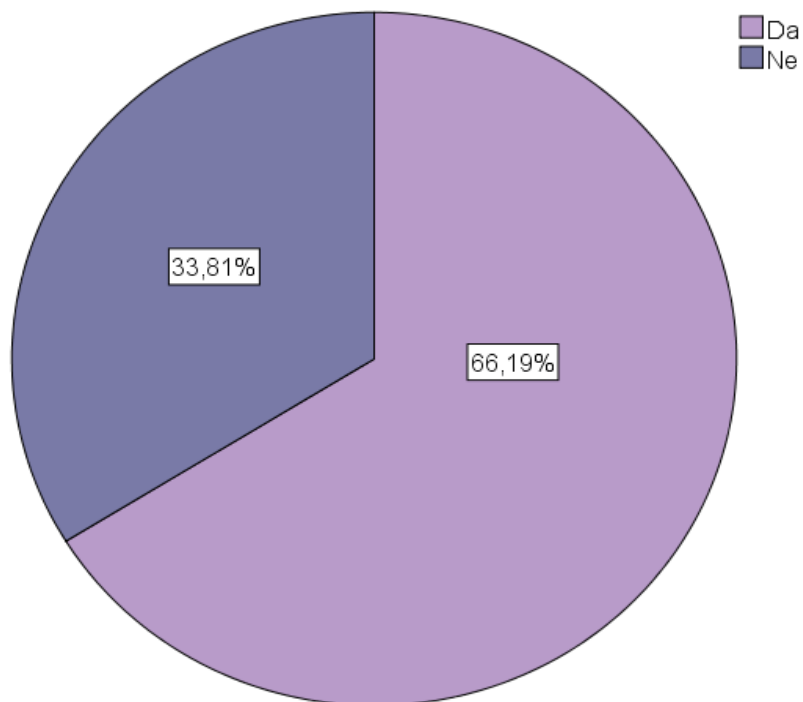
Grafikon 12. Distribucija ispitanika u odnosu na subjektivnu procenu individualnog rizika za nastanak infekcije virusom hepatitisa B



Većina ispitanika (41,76%) je procenila da je njihov rizik za nastanak HBV infekcije visok, dok petina misli da je kod njih ovaj rizik nizak.

Distribucija ispitanika u odnosu na prevalenciju vakcinacije vakcinom protiv hepatitisa B u ispitivanom uzorku zaposlenih u KCS prikazana je na grafikonu 13.

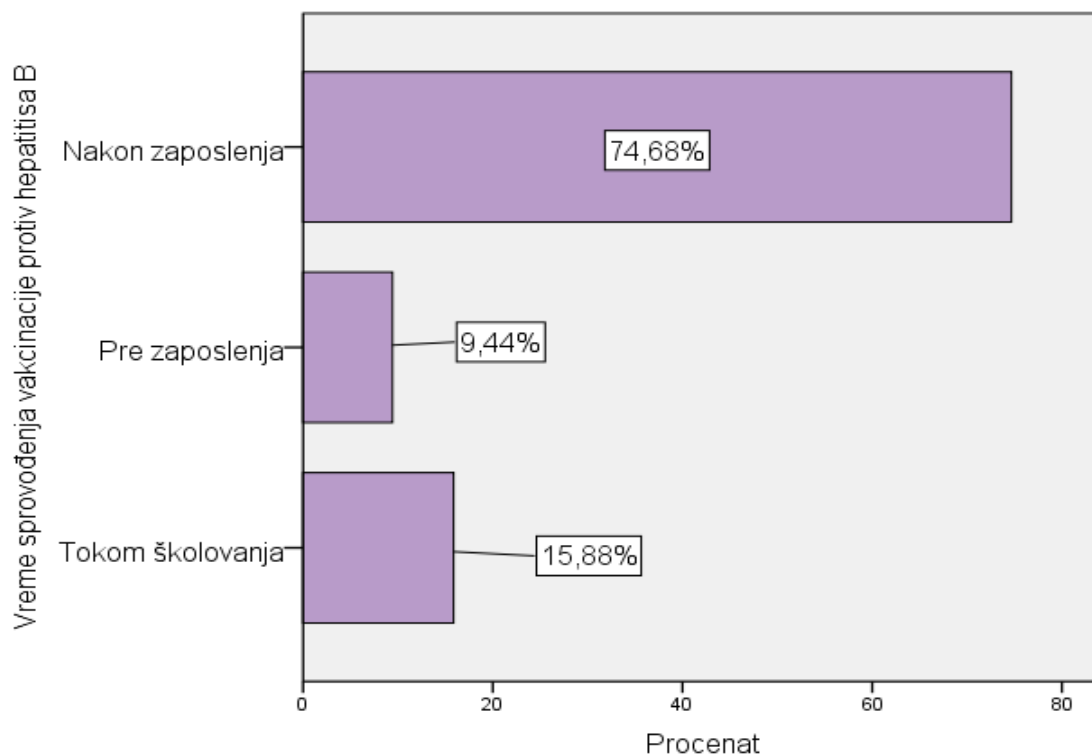
Grafikon 13. Distribucija ispitanika u odnosu na prevalenciju vakcinacije vakcinom protiv hepatitisa B



Na osnovu podataka prikazanih na grafikonu 13, uočava se da u ispitivanom uzorku radnika zaposlenih u KCS prevalencija vakcinacije protiv hepatitisa B iznosi 66,2%.

U grupi ispitanika koja je vakcinisana protiv heptitisa B, ispitivano je i vreme kada je sprovedena vakcinacija. Rezultati ove analize prikazani su na grafikonu 14.

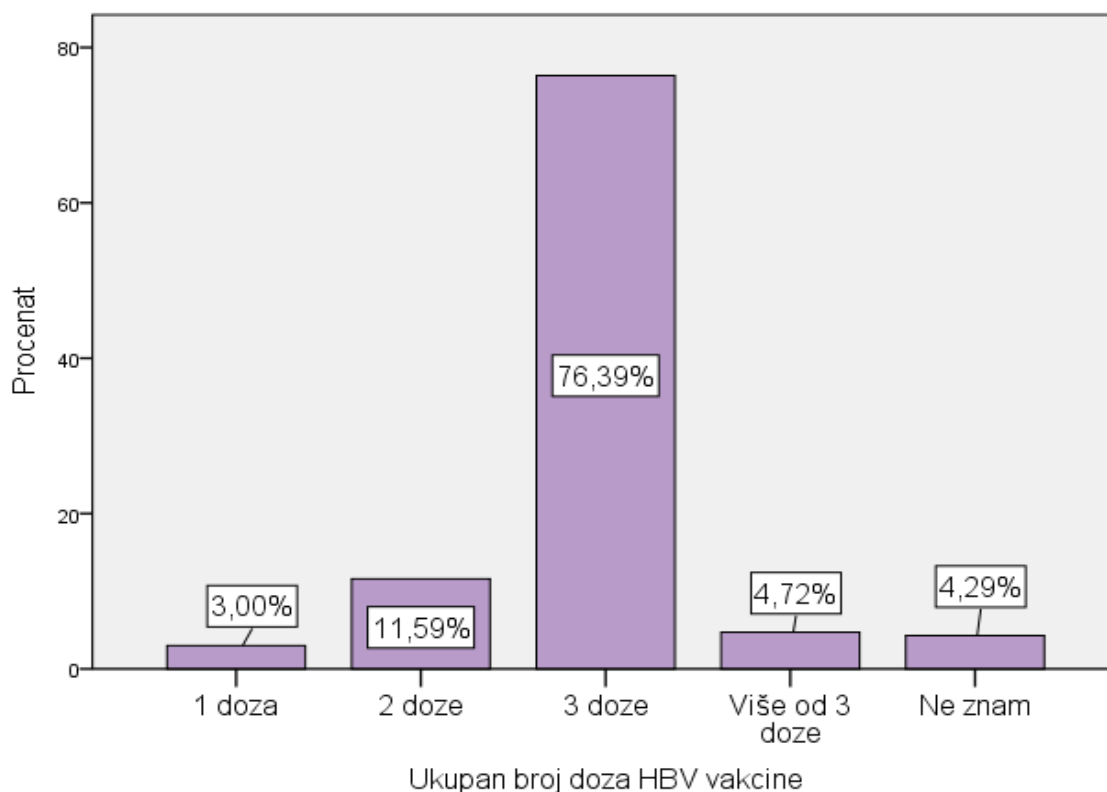
Grafikon 14. Distribucija ispitanika koji su vakcinisani protiv hepatitisa B u odnosu na vreme vakcinacije



Većina ispitanika uključenih u istraživanje se vakcinisala nakon zaposlenja, a njih oko 15% je ovu vakcinu primilo tokom školovanja.

Distribucija ispitanika u odnosu na ukupan broj doza vakcine protiv hepatitisa B prikazana je na grafikonu 15.

Grafikon 15. Distribucija ispitanika u odnosu na ukupan broj doza vakcine protiv hepatitisa B



Najveći broj vakcinisanih radnika (178) zaposlenih u KCS je dobilo tri doze vakcine protiv hepatitisa B. Deset ispitanika (4,3%) nije znalo koliko je doza ove vakcine primilo. 34 učesnika u istraživanju, tj. njih 14,6% je primilo manje od tri doze vakcine protiv hepatitisa B.

Rezultati poredenja grupa ispitanika koji su vakcinisani i koji nisu vakcinisani protiv hepatitisa B prikazani su na tabeli 11.

Tabela 11. Poređenje ispitivanih karakteristika između grupa ispitanika koji su i koji nisu vakcinisani protiv hepatitisa B

Varijable	Nevakcinisani (N=119)	Vakcinisani (N=233)	p vrednost
Pol, broj (%)			
muški	23 (26,7)	63 (73,3)	0,118
ženski	96 (36,1)	170 (63,9)	
Uzrast (godine)			
srednja vrednost ± standardna devijacija	41,5 ± 9,5	37,8 ± 8,8	<0,001
Bračni status, broj (%)			
neoženjen/neudata	33 (29,7)	78 (70,3)	0,663
oženjen/udata	74 (35,1)	137 (64,9)	
razveden/razvedena	11 (39,3)	17 (60,7)	
udovac/udovica	1 (50,0)	1 (50,0)	
Zanimanje, broj (%)			
Lekar specijalista	9 (19,6)	37 (80,4)	<0,001
Lekar na specijalizaciji	7 (17,9)	32 (82,1)	
Lekar bez specijalizacije	3 (42,9)	4 (57,1)	
Medicinska sestra	58 (32,0)	123 (68,0)	
Medicinski teničar	11 (32,4)	23 (67,6)	
Laboratorijski tehničar	3 (50,0)	3 (50,0)	
Administrativni radnik	5 (71,4)	2 (28,6)	
Sanitarni radnik	11 (78,6)	3 (21,4)	
Drugo	12 (66,7)	6 (33,3)	
Radno mesto, broj (%)			
Operaciona sala	24 (22,9)	81 (77,1)	<0,001
Urgentni centar, hemodijaliza	14 (37,8)	23 (62,2)	
Intenzivna nega	8 (22,9)	27 (77,1)	
Laboratorija	2 (33,3)	4 (66,7)	
Bolnička odeljenja	33 (29,5)	79 (70,5)	
Drugo	38 (66,7)	19 (33,3)	
Dužina radnog staža (godine)			
srednja vrednost ± standardna devijacija	19,3±10,8	14,1±9,2	<0,001
Kontakti sa krvlju u prethodnoj godini, broj (%)			
Nijedan	32 (55,2)	26 (44,8)	0,001
1-5 puta	36 (34,0)	70 (66,0)	
6-10 puta	10 (19,6)	41 (80,4)	
Više od 10 puta	41 (29,9)	96 (70,1)	
Ubodne rane i/ili posekotine u prethodnoj godini, broj (%)			
Nijedan	56 (38,4)	90 (61,6)	0,051
1 put	12 (20,0)	48 (80,0)	
2 puta	19 (19,6)	27 (80,4)	
Više od 2 puta	32 (32,0)	68 (68,0)	

Analiza rezultata poređenja grupa ispitanika koji su i koji nisu vakcinisani protiv hepatitisa B pokazala je da su vakcinisani ispitanici bili statistički značajno mlađi, kao i da su imali značajno manje godina ukupnog radnog staža. Takođe, između ove dve grupe ispitanika postojala je statistički značajna razlika i u zanimanju koje su obavljali i u pogledu radnog mesta. Vakcinisana grupa ispitanika je saopštila statistički visoko značajno više kontakata sa krvlju i krvnim derivatima u prethodnoj godini. Takođe, učesnici u istraživanju koji su bili vakcinisani protiv hepatitisa B su prijavili više ubodnih rana i/ili posekotina u posmatranom vremenskom periodu, ali je ova razlika bila na granici statističke značajnosti.

U cilju ispitivanja faktora koji su imali najveći doprinos u donošenju odluke o vakcinisanju ili nevakcinisanju protiv hepatitisa B, u obe grupe ispitanika primenjeni su odgovarajući upitnici. Osnovne psihometrijske karakteristike ovih upitnika i njihovih domena prikazane su na tabeli 12.

Tabela 12. Interna konzistentnost upitnika za procenu razloga za i protiv vakcinisanja protiv hepatitisa B

Upitnik za procenu razloga PROTIV vakcinisanja	
Domeni	Kronbahov alfa koeficijent
Strah od bolesti	0,872
Znanje o bolesti	0,860
Socijalni uticaji	0,805
Dostupnost zdravstvene službe	0,727
Negiranje rizika za infekciju	/ ^a
Ukupno	0,812
Upitnik za procenu razloga ZA vakcinisanje	
Domeni	Kronbahov alfa koeficijent
Strah od bolesti	0,726
Znanje o bolesti	0,767
Socijalni uticaji	0,884
Ukupno	0,881

Na osnovu analize vrednosti Kronbahovih alfa koeficijenata prikazanih u tabeli 12, zaključuje se da je u oba ispitivana upitnika, stepen interne konzistentnosti bio visok, kako za celokupne upitnike, tako i za njihove pojedinačne domene. Najviši stepen interne konzistentnosti u upitniku za procenu razloga protiv vakcinisanja registrovan je u domenu „Strah od bolesti“, dok je ova vrednost u upitniku za procenu razloga za vakcinisanje bila najviša u domenu „Socijalni uticaji“.

Rezultati eksplanatorne faktorske analize upitnika za procenu razloga protiv vakcinisanja protiv hepatitisa B prikazani su na tabeli 13. Ova analiza je izolovala pet domena ovog upitnika: Strah od bolesti, Znanje o bolesti, Socijalni uticaji, Dostupnost zdravstvene službe i Negiranje rizika za infekciju. Analiziranjem skorova pojediničnih potencijalnih razloga protiv vakcinisanja protiv hepatitisa B uočava se da su u posmatranom uzorku ispitanika najveći doprinos donošenju odluke o nevakcinisanju dali „Niska percepcija ličnog rizika za HBV infekciju“, „Zabrinutost za neželjene efekte nakon vakcinisanja“, kao i „Nedostatak vremena“. Takođe je pokazano, da je najniži skor dobijen za potencijalni razlog koji se odnosi na prethodno preležan hepatitis B (tabela 13).

Tabela 13. Eksplanatorna faktorska analiza upitnika za procenu razloga protiv vakcinisanja protiv hepatitisa B

Razlog za NEvakcinisanje	Skor ^a (N=109)	Faktor 1 Strah od bolesti	Faktor 2 Znanje o bolesti	Faktor 3 Socijalni uticaji	Faktor 4 Dostupnost zdravstvene službe	Faktor 5 Negiranje rizika za infekciju
Zabrinutost za nastanak žutice nakon vakcinisanja.	2,9 ± 1,8	0,848	0,041	0,128	0,143	0,040
Zabrinutost za dobijanje SIDE nakon vakcinisanja.	1,8 ± 1,1	0,672	0,212	0,127	0,320	-0,307
Zabrinutost za neželjene efekte nakon vakcinisanja.	3,9 ± 2,1	0,873	-0,004	0,148	0,048	0,205
Nepoverenje u efikasnost vakcine.	3,8 ± 1,9	0,884	-0,020	0,102	-0,023	0,142
Osoba koju jako cenim se NIJE vakcinisala.	1,7 ± 1,0	0,236	0,213	0,783	0,126	0,094
Nisam dobio/dobila poziv za vakcinaciju.	3,5 ± 2,2	-0,029	0,085	0,069	0,811	0,166
Nedovoljno znanje o vakcini.	2,9 ± 1,3	0,051	0,871	0,096	0,090	0,092
Nedovoljno znanje o hepatitisu B.	2,6 ± 1,4	0,060	0,902	0,116	0,164	-0,104
Nedostatak materijalnih sredstava.	2,4 ± 1,5	-0,001	0,806	0,113	0,208	0,168
Nedostatak vremena.	3,9 ± 1,9	-0,095	0,187	0,055	0,699	0,309
Teškoće u nabavci vakcine.	2,5 ± 1,7	0,124	0,329	0,195	0,742	0,222
Strah od igala, vakcine i/ili bola.	2,0 ± 1,5	0,366	0,063	0,017	0,797	-0,080
Niska percepcija ličnog rizika za HBV infekciju.	4,0 ± 2,2	0,320	0,041	-0,109	0,103	0,587
Prethodno preležan hepatitis.	1,4 ± 0,9	0,098	-0,069	0,831	0,069	-0,091
Preporuka lekara.	1,7 ± 1,1	0,076	0,235	0,853	0,025	0,001

^aSrednja vrednost ± standardna devijacija. Skor je izražen na Likertovoj skali i ima raspon od "razlog nije bio od značaja" (1) do „razlog je bio veoma značajan“ (7) za odluku o vakcinisanju

Tabela 14. Eksplanatorna faktorska analiza upitnika za procenu razloga za vakcinisanje protiv hepatitisa B

Razlog ZA vakcinisanje	Skor ^a (N=233)	Faktor 1 Socijalni uticaji	Faktor 2 Znanje o bolesti	Faktor 3 Strah od bolesti
Preporuka prijatelja.	3,2 ± 2,2	0,770	0,156	0,156
Preporuka emotivnog partnera.	2,4 ± 1,3	0,836	0,153	0,228
Preporuka rukovodioca na poslu.	4,3 ± 2,2	0,761	0,237	0,153
Osoba koju jako cenim se vakcinisala.	3,6 ± 2,4	0,821	0,209	0,104
Preporuka lekara.	2,7 ± 1,8	0,636	0,383	0,255
Kontakt sa obolelim od hepatitisa.	4,9 ± 2,3	0,431	0,381	0,549
Prethodne ubodne povrede i posekotine na radnom mestu.	5,3 ± 2,6	0,109	-0,079	0,815
Moguća ograničenja u obavljanju posla u slučaju infekcije.	4,2 ± 2,1	0,229	0,448	0,615
Osećaj profesionalne odgovornosti.	3,7 ± 1,7	0,074	0,436	0,656
Prijatelj i/ili kolega je dobio hepatitis B.	4,4 ± 2,3	0,295	0,425	0,564
Informacije dobijene od strane poslodavca.	4,0 ± 1,9	0,397	0,698	0,041
Informacije dobijene iz stručne literature i/ili profesionalnih edukacija.	5,4 ± 1,8	0,158	0,790	0,087
Informacije dobijene iz sredstava javnog informisanja.	4,0 ± 2,1	0,468	0,597	0,033

^aSrednja vrednost±standardna devijacija. Skor je izražen na Likertovoj skali i ima raspon od "razlog nije bio od značaja" (1) do „razlog je bio veoma značajan“ (7) za odluku o vakcinisanju

Na osnovu rezultata eksplanatorne faktorske analize upitnika za procenu razloga za vakcinisanje protiv hepatitisa B, prikazanih na tabeli 14, uočava se da su identifikovana tri domena ovog upitnika: Strah od bolesti, Znanje o bolesti i Socijalni uticaji. Analiziranjem skorova pojedinih potencijalnih razloga za vakcinisanje protiv hepatitisa B uočava se da su u posmatranom uzorku ispitanika najveći doprinos donošenju odluke o vakcinisanju dali: „Informacije dobijene iz stručne literature i/ili profesionalnih edukacija“, „Prethodne ubodne povrede i posekotine na radnom mestu“, kao i „Kontakt sa obolelim od hepatitisa“. Takođe, na osnovu prikazanih podataka uočava se da su najmanje doprinose u donošenju odluke za vakcinisanje protiv hepatitisa B dali potencijalni razlozi koji se odnose na preporuke emotivnog partnera i lekara.

Procenti varijanse pojedinih domena upitnika za i protiv vakcinisanja protiv hepatitisa B, koji objašnjavaju donošenje odluke o vakcinisanju prikazani su na tabeli 15.

Tabela 15. Procenti varijanse pojedinih domena upitnika za i protiv vakcinisanja protiv hepatitisa B koji objašnjavaju donošenje odluke o vakcinisanju

Upitnik za procenu razloga PROTIV vakcinisanja		
Domeni	Eigen vrednost	Procenat objašnjene varijanse
Strah od bolesti	4,563	30,417
Znanje o bolesti	2,464	16,428
Socijalni uticaji	1,760	11,736
Dostupnost zdravstvene službe	1,267	8,447
Negiranje rizika za infekciju	1,033	6,885
Ukupan procenat objašnjene varijanse		73,913
Upitnik za procenu razloga ZA vakcinisanje		
Domeni	Eigen vrednost	Procenat objašnjene varijanse
Socijalni uticaji	6,178	47,521
Znanje o bolesti	1,346	10,352
Strah od bolesti	1,027	7,897
Ukupan procenat objašnjene varijanse		65,770

Pet domena u okviru upitnika za procenu razloga protiv vakcinisanja protiv hepatitisa B objašnjavaju 73,913% potencijalnih razloga za ovu odluku. Najveći doprinos u donošenju ove odluke imaju pitanja koja pripadaju domenu „Strah od bolesti“, a koja objašnjavaju 30,417% varijanse (tabela 15).

Tri domena koja su identifikovana u okviru pitanja upitnika za procenu razloga za vakcinisanje protiv hepatitisa B objašnjavaju 65,770% potencijalnih razloga za ovu odluku. Najveći doprinos u donošenju odluke o vakcinisanju imaju pitanja koja pripadaju domenu „Socijalni uticaji“, koja objašnjavaju 47,521% varijanse (tabela 15).

Na tabeli 16 su prikazani rezultati logističke regresione analize faktora koji su imali nezavisne doprinose u donošenju odluke o vakcinaciji protiv hepatitisa B.

Tabela 16. Rezultati logističke regresione analize za predikciju hepatitisa B vakcinalnog statusa

	Nekorigovani model			Korigovani model		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Uzrast (godine)	1,05	1,02 – 1,07	<0,001	1,00	0,96-1,04	0,989
Pol						
Ženski		Referentna grupa				
Muški	1,54	0,90-2,65	0,113			
Bračni status						
U braku vs. Ostali	1,15	0,73-1,81	0,540			
Zanimanje						
Administrativni radnici, sanitarni radnici i ostali*		Referentna grupa			Referentna grupa	
Lekari	9,78	4,14-23,1	<0,001	3,41	1,16-10,1	0,026
Medicinske sestre, medicinski i laboratorijski tehničari	5,27	2,48-11,2	<0,001	2,52	0,93-6,84	0,068
Radno mesto						
Bolničko odeljenje		Referentna grupa			Referentna grupa	
Operaciona sala	2,45	1,41-4,23	0,001	1,43	0,73-2,79	0,293
Urgentni centar, hemodijaliza	1,19	0,57-2,47	0,641			
Intenzivna nega	2,45	1,05-5,70	0,038	2,16	0,82-5,71	0,121
Laboratorija	1,45	0,26-8,13	0,675			
Dužina radnog staža (godine)	0,95	0,93- 0,1	<0,001	0,95	0,92-0,99	0,011
Izlaganje krvi u poslednjoj godini						
Nijednom		Referentna grupa			Referentna grupa	
1-5 puta	2,39	1,24-4,61	0,009	1,78	0,78-4,05	0,171
6-10 puta	5,05	2,1-11,97	<0,001	3,67	1,30-10,4	0,014
Više od 10 puta	2,88	1,53-5,43	0,001	1,95	0,86-4,41	0,108
Ubodne rane u poslednjoj godini						
Nijednom	0,76	0,44-1,29	0,308			
1 put	1,88	0,88-4,02	0,103			
2 puta	0,67	0,32-1,38	0,275			
Više od 2 puta						
Vakcinacija protiv gripa						
Nikada		Referentna grupa			Referentna grupa	
1 put	1,56	0,55-4,44	0,406			
Više od 1 put	2,78	1,04-7,49	0,042	2,74	0,93-8,07	0,067
Korišćenje sigurnosnog pojasa tokom vožnje automobilom						
Nikada	6,87	1,89-25,1	0,003	8,14	1,69-39,0	0,009
Često	5,03	1,53-14,5	0,008	4,79	1,15-19,9	0,031
Uvek						
Ukupan skor znanja o hepatitisu B	1,15	1,09-1,22	<0,001	1,10	1,03-1,17	0,008

Rezultati univarijantne regresione analize pokazali su da su sledeće varijable imale značajnu prognostičku vrednost u predikciji vakcinalnog statusa ispitanika uključenih u naše istraživanje: uzrast, zanimanje (lekari, medicinske sestre, medicinski i laboratorijski tehničari, u odnosu na administrativne radnike, sanitarne radnike i ostale), radno mesto (operaciona sala i intenzivna nega, u odnosu na bolničko odeljenje), dužina radnog staža, izlaganje krvi u poslednjih godinu dana, vakcinacija protiv gripa, korišćenje sigurnosnog pojasa tokom vožnje automobilom i ukupan skor znanja o HBV (tabela 16).

Nakon kontrole međusobnog uticaja svih varijabli koje su imale značajnu prognostičku vrednost u nekorigovanom modelu, rezultati multivarijantne logističke regresione analize pokazali su da nezavisnu prediktivnu vrednost vakcinalnog statusa ispitanika imaju sledeće varijable: zanimanje (lekari u odnosu na administrativne radnike, sanitarne radnike i ostale, dužina radnog staža, izlaganje krvi u poslednjoj godini, vakcinacija protiv gripa, korišćenje sigurnosnog pojasa tokom vožnje automobilom i ukupan skor znanja o HBV (tabela 16). Naime, uočeno je da su lekari imali 3,41 puta veću šansu da budu vakcinisani protiv heptaitisa B u odnosu na administrativne radnike, pomoćno osoblje i ostale. Takođe, pokazano je da se sa svakom godinom radnog staža za 5% smanjivala verovatnoća da ispitanik bude vakcinisan protiv hepatitisa B. Nezavisnu prognostičku vrednost pokazala je i varijabla „izlaganje krvi u poslednjih godinu dana“ i uočeno je da su oni koji su u poslednjih godinu dana bili izloženi krvi i krvnim derivatima 6-10 puta, imali 3,67 puta veću šansu da budu vakcinisani, u odnosu na one ispitanike koji u prethodnoj godini nisu imali kontakt sa ovim infektivnim materijalima. Takođe je pokazano da su ispitanici koji često, odnosno, uvek koriste sigurnosni pojas prilikom vožnje automobilom, imali 8,14, odnosno, 4,79 puta veću šansu da budu vakcinisani protiv virusnog hepatitisa B.

Nakon kontrole svih potencijalnih pridruženih varijabli koje mogu uticati na ishodnu varijablu, pokazano je da je ukupan skor znanja o HBV imao nezavisnu prognostičku vrednost u predikciji HBV vakcinalnog statusa zaposlenih u KCS obuhvaćenih našim istraživanjem. Naime, registrovano je da je sa svakim bodom skora znanja o HBV verovatnoća vakcinisanja protiv ovog oboljenja rasla za 10%.

5. DISKUSIJA

Rezultati velikog broja istraživanja, u poslednjih 30 godina, koja su se bavila proučavanjem stepena efektivnosti i bezbednosti rekombinantne vakcine protiv HBV, ukazali su na efektivnost višu od 95%, kao i na nisku učestalost neželjenih reakcija. Takva saznanja, zasnovana na dokazima iz randomizovanih kliničkih eksperimenata, meta analiza i sistematskih pregleda, dovela su do njene široke primene sa jasnim preporukama od strane SZO za uvođenje ove vakcine u sve nacionalne kalendare obavezne sistematske imunizacije. Takođe, imajući u vidu činjenicu da je hepatitis B prepoznat kao moguće profesionalno oboljenje zdravstvenih radnika, većina zemalja sveta je obaveznu imunizaciju protiv HBV, u ovoj osetljivoj populaciji, uvrstila u zakonske regulative.

Međutim, i pored svega navedenog, uočeno je da se značajan broj zdravstvenih radnika na globalnom nivou ne vakciniše protiv ove bolesti (53-56). Istraživanja na nivou svetske populacije su pokazala da je oko 90% zdravstvenih radnika svesno činjenice da je potrebno da se vakcinišu, ali da samo nešto više od 50% to i uradi (61, 62). Vakcinacija protiv HBV trebalo bi da predstavlja moralni imperativ i pokazatelj odgovornosti za svakog zdravstvenog radnika. Naime, zdravstveni radnik imunizacijom protiv hepatitisa B ne štiti samo sebe od ove infekcije, nego stvara uslove za bezbednu zdravstvenu sredinu, u kojoj se rizik za prenos ovog virusa na pacijente i kolege svodi na minimum. Međutim, studije koje su se bavile ovom problematikom pokazale su da hepatitis B i dalje predstavlja najznačajnije i najčešće profesionalno oboljenje u grupi zdravstvenih radnika. Procenjuje se da se svake godine registruje od 600.000 do 800.000 ubodnih rana i posekotina zadobijenih na radnom mestu u zdravstvenim ustanovama (63, 64). Takođe, imajući u vidu da glavnu determinantu u ovim aproksimacijama čine profesionalne povrede, koje su zvanično prijavljene i registrovane, pretpostavlja se da je prijavljeni broj samo „vrh ledenog brega”, a da je stvaran broj ovakvih povreda verovatno višestruko veći. Sve profesionalne povrede zdravstvenih radnika kojima se direktno dolazi u kontakt sa krvlju i krvnim derivatima smatraju se potencijalno rizičnim za infekciju HBV. Procenjuje se da je na godišnjem nivou oko 6% zdravstvenih radnika izloženo ovom virusu, a ta proporcija korespondira sa oko 66.000 novih HBV infekcija (64, 65).

Navedena saznanja su dovela do značajnog javno-zdravstvenog pitanja o pozadini ovakve situacije u grupi zdravstvenih radnika. Naime, s jedne strane postoje jasni dokazi o visokoj efektivnosti i pouzdanosti HBV vakcine, a sa druge strane činjenice da vulnerabilna kohorta koja bi trebalo da ima visok stepen zdravstvenog znanja, svesnosti i savesnosti pokazuje neočekivano nizak nivo akceptabilnosti prema ovoj specifičnoj meri primarne prevencije. To je otvorilo čitav niz istraživačkih pitanja i potencijalnih hipoteza u cilju traženja odgovora na trenutnu javno-zdravstvenu situaciju, kada je u pitanju vakcinacija protiv hepatitisa B u ovoj profesionalno izloženoj grupi. To se, pre svega, odnosi na zemlje u razvoju, gde je uočeno da je za čak 40-60% svih HBV infekcija u grupi zdravstvenih radnika odgovorna profesionalna ekspozicija. Situacija je nešto povoljnija u razvijenim zemljama, gde je uočeno da je nešto manje od 10% slučajeva hepatitisa B u grupi zdravstvenih radnika povezano sa kontaktom sa krvlju i krvnim derivatima na radnom mestu, što se nesumnjivo dovodi u vezu sa značajno većim vakcinalnim obuhvatom. Obuhvat vakcinacijom protiv infekcije izazvane HBV, u grupi zdravstvenih radnika, se kreće u rasponu od oko 15% u Africi, do nešto iznad 75% na području Australije, Novog Zelanda i SAD (56, 57, 61, 62, 66).

Rezultati velikog broja studija iz ove oblasti istakli su činjenicu da je vakcinacija protiv hepatitisa B u grupi zdravstvenih radnika veoma specifično i kompleksno pitanje, a prema mnogim autorima i teško racionalno objašnjivo. U većini ispitivanih subkohorti, kao najčešće razloge odbijanja vakcinacije, zdravstveni radnici su navodili strah od postvakcinalnih neželjenih efekata, nesigurnost u efektivnost vakcine, nedostatak vremena, kao i nisku subjektivnu percepciju rizika za dobijanje ove infekcije na radnom mestu (61, 62, 69, 70). Stoga se danas smatra da se u pozadini prijemčivosti vakcine protiv hepatitisa B u grupi zdravstvenih radnika nalazi čitav niz psiholoških, profesionalnih i bihejvioralnih faktora, koji potencijalno utiču na ovu kompleksnu sliku. Imajući u vidu da zbog prirode svog posla i visokog stepena potencijalne rizične ekspozicije, populacija zdravstvenih radnika predstavlja vulnerabilnu grupu za nastanak infekcije izazvane HBV, istraživanja koja su usmerena ka identifikaciji faktora koji mogu da utiču na njihovu odluku o vakcinaciji, imaju veliki javno-zdravstveni značaj. Naime, ovakva vrsta studija direktno ukazuje na nivo adherencije i preferencije za obaveznu imunizaciju u okviru epidemioloških indikacija i omogućava da se identifikuju faktori

koji imaju najznačajniji doprinos za njenu lošu akceptabilnost. Ovakva vrsta saznanja ima veliku praktičnu vrednost, u smislu unapređenja kvaliteta edukacije i nadzora nad imunizacijom osoba zaposlenih u zdravstvenim ustanovama. Takođe, identifikacija specifičnih prediktora odluke o nevakcinisanju protiv hepatitisa B, omogućava kreiranje specifičnog profila grupe zdravstvenih radnika za koji bi trebalo intenzivirati i/ili adaptirati promotivne i edukativne aktivnosti usmerene ka povećanju obuhvata vakcinacijom protiv hepatitisa B.

U našoj zemlji, od 1989. godine, osobe zaposlene u zdravstvenim ustanovama su uvrštene u rizičnu grupu koja podleže obaveznoj imunizaciji protiv HBV, prema epidemiološkim indikacijama. Naime, u skladu sa Pravilnikom o imunizaciji i načinu zaštite lekovima, obavezna imunizacija protiv akutnog virusnog hepatitisa treba da se sprovodi kod svih nevakcinisanih i nepotpuno vakcinisanih lica u zdravstvenim ustanovama, kao i kod učenika i studenata zdravstveno-obrazovne struke, koji dolaze u neposredan kontakt sa infektivnim materijalom (60). Međutim, prevalencija zdravstvenih radnika koji su vakcinisani protiv HBV do danas nije precizno procenjivana u našoj sredini. Imajući u vidu sve napred navedeno, primarni ciljevi našeg istraživanja bili su fokusirani na sagledavanje aktuelne epidemiološke situacije kada je u pitanju obuhvat ovom vakcinom u grupi osoba zaposlenih u ustanovama tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite u našoj sredini, kao i identifikaciju faktora koji su sa njim povezani.

U našoj studiji su učestvovala 352 osobe, koje čine medicinsko i nemedicinsko osoblje zaposleno u šest klinika KCS u Beogradu, a koje su izabrane za učešće u istraživanju metodom slučajnog izbora. Od ukupno šest ustanova uključenih u analizu, dve su se bavile primarno internističkom, dve primarno hirurškom i dve primarno dijagnostičkom medicinom. Na taj način je selektovana heterogena grupa koja po svojim demografskim i profesionalnim karakteristikama predstavlja reprezentativan uzorak osoba zaposlenih u izabranoj tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi.

U našem istraživanju prevalencija vakcinacije protiv hepatitisa B u posmatranoj kohorti iznosila je 66,2%. Oko dve trećine imunizovanih ispitanika se vakcinisalo nakon zaposlenja, a njih oko 15% je ovu vakcinu primilo tokom školovanja. Većina vakcinisanih radnika zaposlenih u KCS je dobilo tri doze, dok je njih 14,6% primilo manje od tri doze vakcine protiv hepatitisa B. Ovi rezultati ukazuju na činjenicu da je u

ukupnom uzorku prevalencija osoba koje su bile kompletno vakcinisane iznosila 53,7%. Prema procenama SZO, obuhvat vakcinacijom protiv hepatitisa B u grupi zdravstvenih radnika se značajno razlikuje u različitim delovima sveta (64, 69-71). Naime, najniža prevalencija ove vakcinacije se beleži u zemljama u razvoju, kao što su Uganda (5%), Gruzija (12%), Kenija (13%), Egipat (16%) i Nigerija (18%). S druge strane, najviše stope obuhvata ovom vakcinacijom među zdravstvenim radnicima registrovane su u razvijenim zemljama zapadne i severne Evrope, severne Amerike, zatim u Australiji i na Novom Zelandu gde je oko dve trećine zdravstvenih radnika imunizovano protiv ove bolesti (56, 64, 72, 73). Ovi podaci ukazuju na činjenicu da i u najrazvijenijim zemljama sveta obuhvat HBV vakcinom nije optimalan i da čak i u ovim sredinama postoji potreba za ulaganjem napora i preduzimanjem dodatnih mera za povećanju ukupne komplijanse.

Analiza rezultata poređenja grupa ispitanika koji su i koji nisu vakcinisani protiv hepatitisa B pokazala je da su vakcinisani ispitanici bili statistički značajno mlađi, kao i da su imali značajno manje godina ukupnog radnog staža, što je u skladu sa rezultatima drugih istraživanja iz ove oblasti (74, 75). Naime, drugi autori su takođe istakli bolju prijemčivost zdravstvenih radnika u odnosu na vakcinu protiv hepatitisa B u grupi mlađih zdravstvenih radnika (75-77). Kao potencijalno objašnjenje ovakvog nalaza navodi se intenzivnija edukacija zdravstvenih radnika za vreme njihovog školovanja u pogledu značaja specifične prevencije ovog infektivnog oboljenja (74). Smatra se da je akumulacija saznanja iz naučnih istraživanja sa sofisticiranim metodološkim pristupima o visokoj efektivnosti i bezbednosti vakcine protiv HBV infekcije, tokom poslednje dve decenije, dovela i do intenzivnijih edukativnih programa samih zdravstvenih radnika. Ovakva vrsta edukacija imala je za cilj povećanje nivoa njihovog znanja i stepena savesnosti kada je u pitanju ova bolest, kako bi se rizik za nastanak HBV infekcije u bolničkoj sredini sveo na minimum. To je najverovatnije dovelo i do većeg obuhvata vakcinacijom protiv hepatitisa B u grupi mlađih zdravstvenih radnika. Takođe, neki autori ističu i veliki doprinos uvođenja obavezne vakcinacije studenata fakulteta zdravstvenih delatnosti u povećanju stepena akceptabilnosti mlađe populacije zdravstvenih radnika prema ovoj vakcini (78-80).

Profesionalna izloženost koja je povezana sa rizikom od HBV infekcije odnosi se na nastanak perkutane povrede (obično izazvane ubodom na iglu) ili kontakt sluzokože ili

ozleđene kože (najčešće sa prisusutvom mikroragada ili dermatitisa) sa krvlju, tkivima ili telesnim tečnostima koje su potencijalno infektivne (81). Istraživanja su pokazala da se u grupi zdravstvenih radnika koji su imali perkutanu izloženost HBV inficiranoj krvi, rizik za nastanak klinički manifestnog oboljenja kretao od 22% do 31%, ukoliko je inficirana osoba bila i HBsAg i HBeAg pozitivna. S druge strane, rezultati ovih studija su pokazali da ukoliko je inficirana osoba bila HBsAg pozitivna, a HBeAg negativna, rizik za nastanak klinički manifestnog oboljenja se kretao u rasponu od 1% do 6% (74, 82). Analiziranje učestalosti profesionalnih povreda visokog rizika za nastanak HBV infekcije, u našem uzorku ispitanika, pokazalo da je oko 85% ispitanika imalo direktan kontakt nezaštićene kože ili sluzokože sa krvlju i/ili krvnim derivatima u poslednjih godinu dana, dok je njih više od trećine imalo više od 15 ovakvih ekspozicija u posmatranom vremenskom periodu. Takođe, ova analiza je pokazala da je više od polovine ispitanika u našem uzorku imalo ubodne rane i/ili posekotine zadobijene na radnom mestu u toku prethodnih godinu dana, dok je njih više od četvrtine prijavilo više od dve ovakve povrede. Visoka učestalost rizičnog povređivanja na radnom mestu je zabeležena i u drugim studijama (83, 84). Takođe, pretpostavlja se da je broj ovakvih povređivanja višestruko veći, nego što se to zvanično prijavljuje i registruje. Rezultati studija sprovedenih u SAD, u kojima se prosečno godišnje beleži oko 180.000 perkutanih intrahospitalnih povreda zdravstvenih radnika, procenjuju da se broj neprijavljenih perkutanih izloženosti u ovoj profesionalno eksponiranoj grupi, kreće u rasponu od 40% do 70% (85). Međutim, i pored očigledne visoke ekspozicije zdravstvenih radnika, rezultati nekih studija su istakli da većina HBV inficiranih zdravstvenih radnika nije mogla da se seti da je imala perkutanu povredu (86). Takođe, uočeno je da je samo oko trećina zdravstvenih radnika kod kojih je potvrđena HBV infekcija navela da su tokom svoje profesionalne delatnosti dolazili u kontakt sa HBsAg pozitivnim pacijentima (74). Rezultati ispitivanja značajnosti razlike između subkohorti koje jesu i koje nisu vakcinisane u našem istraživanju, pokazali su da je vakcinisana grupa ispitanika saopštila statistički visoko značajno više kontakata sa krvlju i krvnim derivatima u prethodnoj godini. Ovakvi rezultati se jednim delom mogu objasniti pozitivnom korelacijom između subjektivne percepcije visokog profesionalnog rizika i pozitivnog stava prema HBV vakcini.

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da oko polovina ispitanika zaposlenih u zdravstvenim ustanovama tercijatnog tipa u našoj sredini nisu kompletno vakcinisani, a da njih više od trećine nikada nije dobilo nijednu dozu ove vakcine. Ovi alarmantni podaci ukazuju na potrebu ka organizovanim merama i aktivnostima usmerenim ka povećanju obuhvata ovom vakcinom u našoj sredini. Radi sagledavanja pozadine ovakve situacije u grupi zdravstvenih radnika obuhvaćenih našim istraživanjem sprovedeno je ispitivanje faktora koji su imali najveći doprinos u donošenju odluke za ili protiv vakcinisanja protiv hepatitisa B. U tom smislu, primenjeni su, odgovarajući upitnici, čiji su parametri ispitivanih psihometrijskih karakteristika ukazali na visok stepen interne konzistentnosti, i time opravdali primenu u našem uzorku ispitanika. Naime, u upitniku za procenu razloga protiv vakcinisanja, vrednost koeficijenta interne konzistencije je u tri, od ukupno četiri domena u kojima je moguće izračunati ovaj pokazatelj, kao i njegova ukupna vrednost, bila preko 0,8, što ukazuje na visok stepen pouzdanosti ovog instrumenta u našem uzorku ispitanika. Takođe, u upitniku za procenu razloga za vakcinisanje, vrednost koeficijenta interne konzistencije je u jednom, od ukupno tri domena, kao i njegova ukupna vrednost, bila preko granične vrednosti od 0,8. Slični rezultati su dobijeni i u analizi ove psihometrijske karakteristike primenjenih upitnika i njihovih domena od strane njenih konstruktora, koji su u svom istraživanju istakli značaj visokih vrednosti Kronbahih alfa koeficijenata i mogućnost njegove široke primene u ovoj specifičnoj populaciji (59).

Faktorska analiza primenjenih instrumenata merenja potvrdila je petofaktorski model za Upitnik za procenu razloga protiv vakcinisanja, kao i trofaktorski model za Upitnik za procenu razloga za vakcinisanje, koji su prethodno kreirani u drugim istraživanjima (73, 87). Naime, u našem uzorku ispitanika domeni razloga protiv vakcinisanja bili su sledeći: Strah od bolesti, Znanje o bolesti, Socijalni uticaji, Dostupnost zdravstvene službe i Negiranje rizika za infekciju. Takođe, domeni razloga za vakcinisanje su bili sledeći: Strah od bolesti, Znanje o bolesti i Socijalni uticaji. Najveći stepen interne konzistentnosti u upitniku za procenu razloga protiv vakcinisanja registrovan je u domenu „Strah od bolesti“, dok je ova vrednost u upitniku za procenu razloga za vakcinisanje bila najviša u domenu „Socijalni uticaji“, što je takođe registrovano i u inicijalnoj analizi autora ovih upitnika (73).

Rezultati eksplanatorne faktorske analize upitnika za procenu razloga protiv vakcinisanja protiv hepatitisa B su pokazali da navedenih pet domena u okviru upitnika za procenu razloga protiv vakcinisanja protiv hepatitisa B objašnjavaju 73,9% potencijalnih razloga za ovu odluku. Najveći doprinos u donošenju ove odluke su imala pitanja koja pripadaju domenu „Strah od bolesti“ koja objašnjavaju oko trećine ukupne varijanse. Detaljnija analiza pojedinačnih elemenata ovog instrumenta merenja pokazala je da su u posmatranom uzorku ispitanika najveći doprinos donošenju odluke o nevakcinisanju dali „Niska percepcija ličnog rizika za HBV infekciju“, „Zabrinutost za neželjene efekte nakon vakcinisanja“, kao i „Nedostatak vremena“. Dobijeni nalazi su u saglasnosti sa rezultatima sličnih istraživanja koja su pokazala da su strah od potencijalnih neželjenih efekata, kao i niska subjektivna percepcija individualnog rizika, glavni faktori koji su povezani sa niskom komplijansom kada je u pitanju imunizacija protiv hepatitisa B (73, 87-90). Rezultati drugih istraživanja su istakli da, bez bilo kakve naučne osnove i pozadine iz relevantnih istraživanja, oko 30% zdravstvenih radnika sumnja u efikasnost ove vakcine i brine zbog neželjenih efekata (73). Ovakvi alarmantni nalazi o visokom stepenu nepoverljivosti zdravstvenih radnika prema HBV vakcini se bar delimično mogu objasniti činjenicom da je ova specifična populaciona grupa bila svedok rezultata mnogobrojnih prvobitnih istraživanja o efektivnosti ove vakcine. Naime, rezultati početnih istraživanja koja su se bavila ovom oblašću su isticali mogućnost da vakcina protiv hepatitisa B predstavlja potencijalni nezavisni faktor rizika za nastanak nekih autoimunih i neuroloških oboljenja. Naime, rezultati nekih istraživanja su isticali povećanje rizika za nastanak *Guillain Barre*-ovog sindroma i multiple skleroze nakon HBV vakcinacije. Međutim, većina ovih hipoteza je proistekla iz nalaza prikaza slučaja ili serije slučajeva, koje pružaju slab nivo dokaza o uzročno-posledičnoj povezanosti između posmatranih pojava (91-97). Naime, u periodu od 1995. do 1997. godine zabeležene su serije slučajeva multiple skleroze nekoliko nedelja nakon imunizacije protiv hepatitisa B tokom kampanje masovne imunizacije u Francuskoj. Iz ovog razloga je u oktobru 1998. godine ova vakcina privremeno povučena iz upotrebe u ovoj državi (98). U rasvetljavanju povezanosti između ove vakcine i rizika za nastanak multiple skleroze veliku ulogu je imala ugnježdjena studija slučajeva i kontrola koja je izvedena iz dve velike kohortne studije u kojoj su učestvovala populacije medicinskih sestara (99).

Prva kohorta, koju je inicijalno činilo 121.700 medicinskih sestara, praćena je od 1976. godine, a druga u kojoj je učestvovala 115.671 medicinska sestra praćena je od 1989. godine. U cilju praćenja uticaja različitih faktora rizika učesnice u obe kohorte su svake dve godine popunjavale odgovarajuće upitnike, a tokom 1991. i 1992. godine u ove upitnike je uvršteno i pitanje o vakcinaciji protiv hepatitisa B, sa ciljem ispitivanja njene povezanosti sa rizikom za nastanak ovog neurološkog oboljenja. Presek je napravljen u aprilu 1998. godine, do kada su 192 ispitanice u posmatranim kohortama dobile multiplu sklerozu. Za svaku obolelu ženu su metodom slučajnog izbora izabrane po tri zdrave kontrole, kao i jedna medicinska sestra kod koje je tokom perioda praćenja postavljena dijagnoza karcinoma dojke. Takav metodološki pristup imao je za cilj da prevaziđe postojanje informacione pristrasnosti koja može da potiče od žena koje imaju dijagnozu teškog oboljenja. Rezultati ove studije sa sofisticiranim dizajnom i složenom statističkom analizom nedvosmisleno su pokazali da ne postoji nikakva povezanost između HBV vakcine i rizika za nastanak multiple skleroze. Vrednosti unakrsnog odnosa ispod jedan su čak ukazivali na moguće protektivno dejstvo ove imunizacije, ali ovi rezultati nisu bili statistički značajni. Imajući u vidu činjenicu da je 1987. godine uvedena rekombinovana vakcina protiv hepatitisa B, ovo istraživanje je ponovljeno, a u studiju su uključene samo osobe koje su vakcinisane nakon ovog vremenskog perioda. Rezultati i ovog naknadnog ispitivanja ne samo da nisu pokazali da je vakcina protiv hepatitisa B povezana sa rizikom za nastanak multiple skleroze, nego su takođe ukazali na mogućnost njenog protektivnog dejstva (99). Rezultati svih naknadnih ispitivanja doveli su do akumulacije naučnih dokaza o nepostojanju bilo kakve uzročno-posledične povezanosti između ove vakcine i nastanka širokog spektra autoimunih oboljenja. Međutim, i pored toga ispitivanja stavova i ponašanja koja su u vezi sa ovom imunizacijom, pokazuju da oko trećine zdravstvenih radnika i dalje brine o potencijalnim neželjenim efektima nakon vakcinacije HB vakcinom, što su potvrdili i rezultati našeg istraživanja.

Kada se analizirao upitnik za procenu razloga za vakcinisanje protiv hepatitisa B, u našem istraživanju tri domena koja su identifikovana u okviru ovog upitnika su objasnila 65,8% potencijalnih razloga za ovu odluku. Najveći doprinos u donošenju odluke o vakcinisanju su imala pitanja koja pripadaju domenu „Socijalni uticaji“, koja objašnjavaju nešto manje od polovine ukupne varijanse. Rezultati drugih istraživanja su

takođe pokazali da socijalni uticaji, a pre svega, preporuke od strane poslodavaca, šefova, emotivnih partnera ili prijatelja, imaju najveći uticaj o donošenju pozitivne odluke o imunizaciji protiv hepatitisa B (87). Analiziranjem skorova pojedinačnih potencijalnih razloga za vakcinisanje protiv hepatitisa B zabeleženo je da su u posmatranom uzorku ispitanika najveći doprinos donošenju odluke o vakcinisanju dali: „Informacije dobijene iz stručne literature i/ili profesionalnih edukacija“, „Prethodne ubodne povrede i posekotine na radnom mestu“, kao i „Kontakt sa obolelim od hepatitisa B“.

Jedan od ciljeva našeg istraživanja bio je i ispitivanje znanja radnika zaposlenih u tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi o hepatitisu B na osnovu upitnika koji je sadržao pitanja koja se odnose na prirodu oboljenja i način prenošenja HBV, simptome i komplikacije, prevenciju, kao i na mogućnost lečenja ovog oboljenja.

Analiza znanja o uzročniku hepatitisa B pokazala je da više od 95% učesnika u našem istraživanju zna da ovo infektivno oboljenje prouzrokuje virus. Ovakav nalaz je u saglasnosti sa rezultatima drugih sličnih istraživanja, gde je pokazano da je većina ispitanika zaposlenih u zdravstvenim ustanovama pokazala visok nivo znanja o prirodi ovog oboljenja (100-102). Međutim, u istraživanju Mairoa i saradnika (100) je istaknuto da i pored razumljivo visokog nivoa znanja zdravstvenih radnika o uzročniku hepatitisa B, njih 7,3% je mislilo da je uzročnik ove bolesti bakterija, a njih 6,5% da je u pitanju parazit. Kada je u pitanju znanje o načinu prenosa hepatitisa B u uzorku ispitanika uključenih u našu studiju, njih oko 95% znalo je da se HBV može preneti putem kontaminiranih injekcionih igala, preko krvi, transfuzijom, seksualnim kontaktom i tetoviranjem. Takođe, više od 90% učesnika u istraživanju znalo je da medicinske intervencije (uključujući i stomatološke) povećavaju verovatnoću dobijanja hepatitisa B. S druge strane, skoro četvrtina ispitanika pogrešno je mislila da se hepatitis B može preneti putem uboda komarca, kao i da se putem kolonoskopskih i endoskopskih intervencija i deljenjem pribora za jelo sa osobom koja je HBV pozitivna ne može dobiti hepatitis B. Većina drugih istraživanja je takođe potvrdila da više od 90% osoba zaposlenih u zdravstvenim ustanovama zna da direktan kontakt sa krvlju i krvnim derivatima predstavlja ekspoziciju visokog rizika za nastanak ove infekcije (103, 104). Međutim, neke studije su pokazale da u ovoj specifičnoj kohorti postoje zablude o mogućnostima prenošenja ovog virusa. U studiji Afihenea i saradnika (103), uočeno je da

je čak 45,7% zdravstvenih radnika mislilo da se ovo oboljenje može preneti direktnim kontaktom, dok je u istraživanju Abejea i saradnika (104), ova proporcija iznosila 20,9%. Takođe, neke od ovih studija su pokazale da oko 10% ispitanika misli da se HBV može preneti putem kontaminirane vode, a čak oko četvrtine zaposlenih u zdravstvenim ustanovama je smatralo da redovno pranje ruku može dati značajan doprinos u smanjenju rizika za ovu infekciju (103, 104). U našem istraživanju, oko četvrtine ispitanika ne zna da osoba koja je inficirana sa HBV može da ne ispoljava nikakve simptome. Takođe, oko 15% učesnika, obuhvaćenih našom studijom, pogrešno misli da se simptomi pojavljuju nakon par dana od HBV infekcije. U skladu sa našim nalazom, u istraživanju Abejea i saradnika (104) je registrovano da je čak 47% učesnika u istraživanju imalo stav da se simptomi hepatitisa B javljaju ubrzo nakon HBV infekcije. Takođe, dalja analiza stepena znanja o hepatitisu B je pokazala da oko 30% ispitanika u našem uzorku ne zna da je infekcija sa HBV povezana sa povišenim rizikom za nastanak karcinoma jetre, a čak 59,1% ne zna da hepatitis B može da dovede do ciroze jetre, što je u skladu sa saznanjima u drugim studijama (101, 105).

Analiza odgovora ispitanika u istraživanju koja su u vezi sa znanjem o mogućnostima prevencije HBV infekcije, pokazala je da 96,9% njih zna da postoji vakcina protiv ovog oboljenja, a njih 88,4% da je ona obavezna za sve zdravstvene radnike koji dolaze u neposredan kontakt sa krvlju i krvnim derivatima. Visoka proporcija tačnih odgovora u vezi sa mogućnostima primene mere specifične prevencije hepatitisa B u grupi zdravstvenih radnika je zabeležena i u drugim istraživanjima koja su se bavila ovom problematikom (70-73, 100, 101). Ipak, naše istraživanje je pokazalo da oko 3% ispitanika ne zna da postoji vakcina protiv hepatitisa B, što je u skladu sa nalazima u drugim studijama (104). Detaljnija analiza stepena obrazovanja i vrste profesionalne delatnosti koje su obavljale osobe u našem istraživanju, a koje su pogrešno mislilo je da ne postoji vakcina protiv hepatitisa B, pokazala je da se radilo o dva administrativna radnika i pet radnika koji su radili na održavanju higijene u tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi uključenoj u našu studiju. Više od polovine učesnika u našoj studiji misli da je ova vakcina kontraindikovana u trudnoći, dok je njih 35,5% mislilo da novorođena deca ne smeju da dobiju vakcinu protiv hepatitisa B. Imajući u vidu, da je HBV vakcina u Republici Srbiji uvrštena u obavezni kalendar vakcinacije pre više od 10

godina i da se prva doza ove vakcine daje već u porodilištu, posebno zabrinjava činjenica da više od trećine ispitanika misli da je to upravo period kada je vakcina kontraindikovana. Ovakva saznanja ukazuju na potrebe intenzivnije promocije i značaja ove vakcine u našoj sredini.

U našoj studiji je računat i ukupan skor znanja o HBV, kao zbir tačnih odgovora svih celina ovog upitnika. Najveći broj (15,9%) ispitanika imao je vrednost skora znanja 23, dok je 84,1% imalo vrednosti ovog skora ≥ 21 . Nešto više od 5% učesnika u studiji je tačno odgovorilo na sva pitanja i imalo maksimalnu vrednost skora 30. Sa druge strane njih dvoje (0,6%) je tačno odgovorilo na samo jedno pitanje. Oko 2% ispitanika je imalo vrednosti ovog skora ≤ 10 . Rezultati drugih studija koje su kvantitativno ispitivale vrednosti skorova znanja osoba zaposlenih u zdravstvenim ustanovama su pokazali da je u većini posmatranih kohorti više od 80% ispitanika imalo više od polovine tačnih odgovora, a njih oko 50% više od 2/3 tačnih odgovora, ukazujući na visoku prevalenciju osoba sa visokim nivoom znanja kada je u pitanju ovo oboljenje (105, 106). Detaljnija analiza faktora koji mogu da utiču na skor znanja o hepatitisu B u našem uzorku, pokazala je da prosečna vrednost skora znanja raste sa stepenom školske spreme ispitanika, pri čemu su najviše vrednosti skora znanja o HBV registrovane u grupi koja je imala specijalizaciju i magisterijum. Druge studije su takođe pokazale da je nivo znanja o ovoj infektivnoj bolesti statistički značajno korelirao sa stepenom školske spreme što se direktno dovodilo u vezu sa brojem godina medicinskog obrazovanja (103, 107). Analiza vrednosti skora znanja u odnosu na pol učesnika u studiji, pokazala je da su pripadnici muškog pola imali nešto više vrednosti od pripadnica ženskog pola, ali bez statističke razlike u ovim vrednostima. U drugim studijama koje su se bavile ispitivanjem uticaja ove demografske karakteristike, takođe je pokazano da postoji razlika u distribuciji vrednosti skora znanja o hepatitisu B u odnosu na pol ispitanika, ali su u tom smislu dobijeni kontradiktorni nalazi. Naime, neke studije su pokazale da su prosečne vrednosti ovog skora veće kod pripadnika muškog, a neke kod pripadnica ženskog pola (59, 103). Takođe, analiza povezanosti između vrednosti skora znanja i uzrasta ispitanika pokazala je statistički značajnu negativnu korelaciju, tj. da je mlađi uzrast bio povezan sa višim skorom. Isti smer povezanosti sa statističkom značajnošću registrovan je između vrednosti skora i dužine radnog staža ispitanika. Ovakav smer povezanosti je pokazan i u

rezultatima drugih istraživanja (59, 103). Viši nivoi skorova znanja o hepatitisu B kod mlađih zdravstvenih radnika se bar delimično mogu pripisati intenzivnijoj edukaciji kada je u pitanju ovo oboljenje, koja se u medicinskim obrazovnim centrima sprovodi poslednje dve decenije.

Poseban cilj našeg istraživanja bio je identifikovanje faktora koji imaju nezavisnu prediktivnu vrednost u proceni hepatitis B vakcinalnog statusa osoba zaposlenih u KCS. U tom smislu, nakon kontrole međusobnog uticaja svih varijabli koje su imale značajnu prognostičku vrednost u nekorigovanom modelu, rezultati multivarijantne regresione analize pokazali su da su nezavisnu prediktivnu vrednost vakcinalnog statusa ispitanika imale sledeće varijable: zanimanje (lekari u odnosu na administrativne radnike, pomoćno osoblje i ostale), dužina radnog staža, izlaganje krvi u poslednjoj godini, vakcinacija protiv gripa, korišćenje sigurnosnog pojasa tokom vožnje automobilom i ukupan skor znanja o HBV. Naime, uočeno je da su lekari u našoj studiji imali više od tri puta veću verovatnoću da budu vakcinisani protiv hepatitisa B u odnosu na administrativne radnike, pomoćne radnike i ostale, što je u skladu sa nalazima u drugim studijama koje su takođe lekarsku profesiju identifikovali kao nezavistan prognostički faktor pozitivnog HBV vakcinalnog statusa (57, 58, 7, 101, 107). Ovi rezultati ukazuju na viši stepen savesnosti lekara kada je u pitanju ova vakcina, u odnosu na druge osobe zaposlene u zdravstvenim ustanovama. Takođe, naše istraživanje je pokazalo i da su godine radnog staža bile nezavisni prediktori vakcinalnog statusa. Naime, registrovano je da se sa svakom godinom radnog staža za 5% smanjivala verovatnoća da ispitanik bude vakcinisan protiv hepatitisa B. U nekorigovanom regresionom modelu mlađi uzrast i manji broj godina radnog staža su identifikovani kao faktori koji imaju prognostičku vrednost pozitivnog hepatitis B vakcinalnog statusa, ali je u korigovanom modelu samo varijabla broja godina radnog staža ostala statistički značajna. Kao moguće objašnjenje ovakvog inverznog nalaza bolje akceptabilnosti prema ovoj vakcini u odnosu na godine života, koji je zapažen i u drugim istraživanjima, navode se intenzivniji edukativni programi kada je u pitanju prevencija hepatitisa B poslednjih godina (73, 87).

U našem analiziranju prediktivnih faktora vakcinalnog statusa, nezavisnu prognostičku vrednost pokazala je i varijabla „izlaganje krvi u poslednjih godinu dana” i uočeno je da su oni koji su u poslednjih godinu dana bili izloženi krvi i krvnim

derivatima 6-10 puta, imali skoro četiri puta veću šansu da budu vakcinisani, u odnosu na one ispitanike koji u prethodnoj godini nisu imali kontakt sa ovim infektivnim materijalima. Imajući u vidu da je izlaganje nezaštićene kože i/ili sluzokože krvi i krvnim derivatima ekspozicija visokog rizika za nastanak hepatitisa B, razumljivo je da zdravstveni radnici, koji zbog prirode svog posla imaju veću verovatnoću dolaska u kontakt sa infektivnim materijalom, budu i odgovorniji prema poštovanju svih dostupnih mera opšte i specifične prevencije kada je u pitanju ovo oboljenje. Rezultati drugih istraživanja koja su se bavila ovom problematikom takođe su pokazali da je učestalost profesionalnih ekspozicija visokog rizika jedan od najznačajnijih prediktivnih faktora HBV vakcinalnog statusa u ovoj specifičnoj kohorti ispitanika (73, 87).

U cilju vršenja kontrole potencijalnih konfauding faktora, koji podrazumevaju opštu prijemčivost ispitanika ka pridržavanju preventivnih mera, u regresioni model su stavljene i varijable koje su se odnosile na učestalost korišćenja sigurnosnog pojasa tokom vožnje, kao i na ličnu anamnezu vakcinisanja protiv gripa. Obe varijable su pokazale statistički značajnu nezavisnu prediktivnu vrednost u nekorigovanom univarijantnom modelu, dok je varijabla koja se odnosila na učestalost vakcinisanja protiv gripa ostala statistički značajna i u multivarijantnoj regresionoj analizi. Rezultati ove analize su ukazali da ispitanici koji često, odnosno, uvek koriste sigurnosni pojas prilikom vožnje automobilom, imaju 8,14, odnosno, 4,79 puta veću šansu da budu vakcinisani protiv virusnog hepatitisa B, u odnosu na one koji se ne pridržavaju ove preventivne i zakonski regulisane saobraćajne mere. Ovakvi nalazi ukazuju na činjenicu da subpopulacija zdravstvenih radnika koja se vakcinisala protiv hepatitisa B generalno pripada savesnijoj grupi ljudi koja se pridržava preventivnih mera.

Nakon kontrole svih potencijalnih pridruženih varijabli koje mogu uticati na ishodnu varijablu, u našoj studiji je pokazano da je ukupan skor znanja o HBV imao nezavisnu prognostičku vrednost u predikciji skora znanja zaposlenih u KCS obuhvaćenih našim istraživanjem. Naime, registrovano je da je sa svakim bodom skora znanja o HBV verovatnoća vakcinisanja protiv ovog oboljenja rasla za 10%. Rezultati mnogobrojnih studija takođe su ukazali da je veći nivo znanja o HBV i načinu njegovog prenošenja, kao i mogućnosti prevencije infekcije u direktnoj povezanosti sa pozitivnim ličnim stavom o vakcinaciji (73, 87, 109, 110). Ovakva zapažanja skreću pažnju na

činjenicu da su edukativne mere i aktivnosti usmerene ka povećanju nivoa znanja o ovom infektivnom oboljenju, najvažnije komponente u povećanju obuhvata vakcinom protiv hepatitisa B. Istaknuto je da su uzastopne intenzivne edukativne kampanje najefektivni način povećanja stepena znanja, kao podizanja nivoa svesti o značaju prevencije kada je u pitanju ovo oboljenje (87).

Rezultati našeg istraživanja su po prvi put ukazali na obuhvat vakcinacijom protiv hepatitisa B u grupi radnika koji su zaposleni u ustanovama tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite u Beogradu. Takođe, imajući u vidu da ova kohorta predstavlja vulnerabilnu grupu za nastanak infekcije izazvane VHB, saznanja o identifikaciji faktora koji mogu da utiču na odluku o vakcinaciji, a koja su pružili rezultati naše studije, imaju veliki javno-zdravstveni značaj. Naime, zabeležena prevalencija vakcinacije u ispitivanoj kohorti ispitanika od 66,2%, sa proporcijom kompletno vakcinisanih od 53,7%, ukazuje na suboptimalan nivo adherencije i preferencije za ovu obaveznu imunizaciju u okviru epidemioloških indikacija. Ovakva vrsta saznanja imaju veliku praktičnu vrednost u skretanju pažnje na potrebu za unapređenjem kvaliteta edukacije i nadzora nad imunizacijom osoba zaposlenih u zdravstvenim ustanovama, u našoj sredini. Takođe, identifikacijom nezavisnih prediktora odluke o nevakcinisanju protiv hepatitisa B skrenula se pažnja na specifičan profil grupe zdravstvenih radnika za koji bi trebalo intenzivirati i/ili adaptirati promotivne i edukativne aktivnosti usmerene ka povećanju obuhvata vakcinacijom protiv hepatitisa B.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu sprovedene studije preseka u grupi osoba zaposlenih u ustanovi tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite u Beogradu, mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. U kohorti od 352 ispitanika, 75,9% su činile osobe ženskog pola.
2. Prosečan uzrast učesnika u studiji bio je $39,0 \pm 9,2$ godine, pri čemu je najmlađi učesnik imao 21, a najstariji 62 godine. Većina ispitanika živela je u bračnoj zajednici i imala srednji stepen školske spreme.
3. Distribucija ispitanika u odnosu na zanimanje pokazala je da su 51,4% uzorka činile medicinske sestre, a 26,2% lekari. U studiji je učestvovalo i 11,5% ispitanika koji ne obavljaju zdravstvenu delatnost.
4. Prosečna vrednost dužine radnog staža ispitanika u studiji bila je $15,9 \pm 10,1$ godina. Najmanja registrovana dužina radnog staža bila je 0, a najveća 36 godina. Više od trećine učesnika u studiji imalo je 20 i više godina radnog staža.
5. Analiza znanja ispitanika o prirodi oboljenja i načinu prenošenja HBV pokazala je da više od 90% zna da hepatitis B prouzrokuje virus, da se HBV može preneti putem kontaminiranih injekcionih igala, preko krvi, transfuzijom, seksualnim kontaktom i tetoviranjem, kao i da medicinske intervencije povećavaju verovatnoću dobijanja ovog oboljenja. Oko četvrtina ispitanika pogrešno je mislilo da se hepatitis B može preneti ubodom komarca, kao i da se putem kolonoskopskih i endoskopskih intervencija i deljenjem pribora za jelo sa osobom koja je HBV pozitivna ne može dobiti hepatitis B.
6. Analiza znanja ispitanika o simptomima infekcije HBV i o mogućnosti komplikacija pokazala je da oko četvrtina ispitanika ne zna da osoba koja je inficirana VHB može da ne ispoljava nikakve simptome. Takođe, oko 15% učesnika u istraživanju pogrešno je mislilo da se simptomi pojavljuju par dana nakon HBV infekcije. Oko 30% ispitanika nije znalo da je infekcija VHB povezana sa povišenim rizikom za nastanak karcinoma jetre, a oko 60% nije znalo da hepatitis B može da dovede do ciroze jetre.

7. Analiza znanja ispitanika o mogućnostima prevencije HBV infekcije pokazala je da 96,9% njih zna da postoji vakcina protiv ovog oboljenja, a 88,4% da je ona obavezna za sve zdravstvene radnike koji dolaze u neposredan kontakt sa krvlju i krvnim derivatima. Više od polovine učesnika u studiji mislilo je da je ova vakcina kontraindikovana u trudnoći, dok je 35,5% smatralo da novorođena deca ne smeju da dobiju vakcinu protiv hepatitisa B.
8. Prosečna vrednost skora znanja o VHB u ispitivanom uzorku zaposlenih u KCS bila je $22,9 \pm 4,8$. Minimalna vrednost skora bila je 1, a maksimalna 30. Najveći broj (15,9%) ispitanika imao je vrednost skora znanja 23. Nešto više od 5% ispitanika je tačno odgovorilo na sva pitanja i imalo maksimalnu vrednost skora 30.
9. Prosečna vrednost skora znanja o VHB je bila u statistički značajnom direktno proporcionalnom odnosu sa stepenom školske spreme ispitanika. Najviše vrednosti skora znanja o HBV registrovane su u grupi koja ima specijalizaciju i magisterijum.
10. Analiza povezanosti između vrednosti skora znanja i uzrasta ispitanika pokazala je statistički značajnu negativnu korelaciju, tj. da je mlađi uzrast bio povezan sa višim skorom. Isti smer povezanosti sa statističkom značajnošću registrovan je između vrednosti skora i dužine radnog staža ispitanika.
11. Većina ispitanika (81,5%) je saopštila da dolazi u kontakt sa krvlju na radnom mestu. Najveći broj (137) ispitanika je imalo više od 15 kontakata sa krvlju i/ili krvnim derivatima u poslednjih godinu dana, dok njih 16,5% nije imalo kontakt sa ovim infektivnim materijalom.
12. Većina ispitanika (41,76%) je procenila da je njihov rizik za nastanak HBV infekcije visok, dok petina misli da je kod njih ovaj rizik nizak.
13. U ispitivanom uzorku radnika zaposlenih u KCS prevalencija vakcinacije protiv hepatitisa B iznosila je 66,2%. Većina ispitanika uključenih u istraživanje se vakcinisala nakon zaposlenja, a njih oko 15% je ovu vakcinu primilo tokom školovanja.
14. Najveći broj vakcinisanih radnika (178) zaposlenih u KCS je dobilo tri doze vakcine protiv hepatitisa B.

15. Eksplanatorna faktorska analiza upitnika za procenu razloga protiv vakcinisanja protiv hepatitisa B izolovala je pet domena ovog upitnika: Strah od bolesti, Znanje o bolesti, Socijalni uticaji, Dostupnost zdravstvene-službe i Negiranje rizika za infekciju. Analiziranjem skorova pojediničnih potencijalnih razloga protiv vakcinisanja protiv hepatitisa B uočava se da su u posmatranom uzorku ispitanika najveći doprinos donošenju odluke o nevakcinisanju dali „Niska percepcija ličnog rizika za HBV infekciju“, „Zabrinutost za neželjene efekte nakon vakcinisanja“, kao i „Nedostatak vremena“.
16. Pet domena u okviru upitnika za procenu razloga protiv vakcinisanja protiv hepatitisa B objašnjavaju 73,913% potencijalnih razloga za ovu odluku. Najveći doprinos u donošenju ove odluke imaju pitanja koja pripadaju domenu „Strah od bolesti“ koja objašnjavaju 30,417% varijanse.
17. Eksplanatorna faktorska analiza upitnika za procenu razloga za vakcinisanje protiv hepatitisa B identifikovala je tri domena: „Strah od bolesti“, „Znanje o bolesti“ i „Socijalni uticaji“. Analiziranjem skorova pojediničnih potencijalnih razloga za vakcinisanje protiv hepatitisa B uočava se da su u posmatranom uzorku ispitanika najveći doprinos donošenju odluke o vakcinisanju dali: „Informacije dobijene iz stručne literature i/ili profesionalnih edukacija“, „Prethodne ubodne povrede i posekotine na radnom mestu“, kao i „Kontakt sa obolelim od hepatitisa“.
18. Tri domena koja su identifikovana u okviru pitanja upitnika za procenu razloga za vakcinisanje protiv hepatitisa B objašnjavaju 65,770% potencijalnih razloga za ovu odluku. Najveći doprinos u donošenju odluke o vakcinisanju imaju pitanja koja pripadaju domenu „Socijalni uticaji“, koja objašnjavaju 47,521% varijanse.
19. Rezultati multivarijantne regresione analize pokazali su da nezavisnu prediktivnu vrednost u proceni HBV vakcinalnog statusa osoba zaposlenih u zdravstvenim ustanovama imale sledeće varijable: zanimanje, dužina radnog staža, izlaganje krvi u poslednjoj godini, vakcinacija protiv gripa, korišćenje sigurnosnog pojasa tokom vožnje automobilom i ukupan skor znanja o VHB.
20. Lekari su imali 3,41 puta veću šansu da budu vakcinisani protiv hepatitisa B u odnosu na administrativne radnike, pomoćno osoblje i ostale.

21. Sa svakom godinom radnog staža za 5% smanjivala se verovatnoća da ispitanik bude vakcinisan protiv hepatitisa B.
22. Ispitanici koji su poslednjih godinu dana bili izoženi krvi i derivatima krvi 6-10 puta, imali su 3,67 puta veću šansu da budu vakcinisani, u odnosu na one ispitanike koji u prethodnoj godini nisu imali kontakt sa ovim infektivnim materijalima.
23. Nakon kontrole svih potencijalnih pridruženih varijabli koje mogu uticati na ishodnu varijablu, pokazano je da je ukupan skor znanja o VHB imao nezavisnu prognostičku vrednost u predikciji skora znanja zaposlenih u KCS obuhvaćenih našim istraživanjem. Sa svakim bodom skora znanja o VHB verovatnoća vakcinisanja protiv ovog oboljenja rasla je za 10%.

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: 2095-2128.
2. Yun-Fan Liaw Chia-Ming Chu. Hepatitis B infection. *Lancet* 2009; 373(9663): 582-592.
3. WHO. Hepatitis B. Fact sheet N°204, Updated July 2015.
4. Gerlich W. Structure and molecular virology. In: Zuckerman AJ, Thomas HC, et al. *Viral Hepatitis: Scientific Basis and Clinical Management*. New York, Edinburgh: Churchill Livingstone: 1993:83-113.
5. Heiman DL. *Control of communicable diseases manual*. Washington: American Public Health Association, 2008.
6. Ganem D, Varmus HE. The molecular biology of the hepatitis B viruses. *Annu Rev Biochem* 1987; 56:651-693.
7. Désiré N, Ngo Y, Franetich JF, Dembele L, Mazier D, Vaillant JC, et al. Definition of an HBsAg to DNA international unit conversion factor by enrichment of circulating hepatitis B virus forms. *J Viral Hepat* 2015; 22(9):718-26.
8. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2005; 25 Suppl 1:3-8.
9. Dryden KA, Wieland SF, Whitten-Bauer C, Gerin JL, Chisari FV, Yeager M. Native hepatitis B virions and capsids visualized by electron cryomicroscopy. *Mol Cell* 2006 23; 22(6):843-50.
10. Stefas I, Rucheton M, D'Angeac AD, Morel-Baccard C, Seigneurin JM, Zarski JP, et al. Hepatitis B virus Dane particles bind to human plasma apolipoprotein H. *Hepatology* 2001; 33(1):207-17.
11. Ueda K, Tsurimoto T, Matsubara K. Three envelope proteins of hepatitis B virus: large S, middle S, and major S proteins needed for the formation of Dane particles. *J Virol* 1991; 65(7):3521-9.

12. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; 30(12):2212-9.
13. Xin X, Wang Y, Cheng J, Zhang Y, Peng Z, Xu J, et al. Seroepidemiological survey of hepatitis B virus infection among 764,460 women of childbearing age in rural China: A cross-sectional study. *J Clin Virol* 2016; 81:47-52.
14. London WT, McGlynn KA. Liver cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF. Eds. *Cancer. Epidemiology and Prevention*. Oxford: Oxford University Press, 2006, 763-786.
15. Mueller NE, Birmann BM, Parsonnet J, Schiffman MH, Stuver SO. Infectious agents. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF. Eds. *Cancer. Epidemiology and Prevention*. Oxford: Oxford University Press, 2006, 507-548.
16. Stuver D, Trichopoulos D. Cancer of the liver and biliary tract. In: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D. eds. *Textbook of cancer epidemiology*. Oxford: Oxford University Press, 2002, 212-232.
17. Yuen MF, Ahn SH, Chen DS, Chen PJ, Dusheiko GM, Hou JL, et al. Chronic Hepatitis B Virus Infection: Disease Revisit and Management Recommendations. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50(4):286-94.
18. Bhat M, Ghali P, Deschenes M, Wong P. Prevention and Management of Chronic Hepatitis B. *Int J Prev Med* 2014; 5(Suppl 3):S200-7.
19. Pondé RA. Acute hepatitis B virus infection or acute exacerbation of chronic hepatitis B infection: the differential serological diagnosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35(1):29-40.
20. Blum HE. History and Global Burden of Viral Hepatitis. *Dig Dis* 2016; 34(4):293-302.
21. But DY, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2008; 14:1652–1656.
22. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 2012; 142:1140–1149.

23. Han YF, Zhao J, Ma LY, Yin JH, Chang WJ, Zhang HW, et al. Factors predicting occurrence and prognosis of hepatitis-B-virus-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2011; 17:4258–4270.
24. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001; 37(Suppl.8):4-66.
25. Kanazir M, Boricic I, Delic D, Tepavcevic DK, Knezevic A, Jovanovic T, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: a case-control study in Belgrade (Serbia). *Tumori* 2010; 96(6):911-7.
26. Beasley RP, Lin CC, Hwang LY, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22,707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 2:1129-1133.
27. Evans AA, Chen G, Ross EA, Shen FM, Lin WY, London WT. Eight-year follow-up of the 90,000-person Haimen City Cohort: I Hepatocellular carcinoma mortality, risk factors, and gender differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:369-376.
28. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007;132:2557-2576.
29. Ming L, Thorgeirsson SS, Gail MH, Lu P, Harris CC, Wang N, et al. Dominant role of hepatitis B virus and cofactor role of aflatoxin in hepatocarcinogenesis in Qidong, China. *Hepatology* 2002; 36:1214-1220.
30. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19(6):1513-20.
31. Bae CB, Kim SS, Ahn SJ, Cho HJ, Kim SR, Park SY, et al. Caspase-cleaved fragments of cytokeratin-18 as a marker of inflammatory activity in chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Virol* 2013; 58(4):641-6.
32. Zhang ZQ, Lu W, Wang YB, Weng QC, Zhang ZY, Yang ZQ, et al. Measurement of the hepatitis B core-related antigen is valuable for predicting the pathological status of liver tissues in chronic hepatitis B patients. *J Virol Methods* 2016; 235:92-98.

33. Balkan A, Namiduru M, Balkan Y, Mete AO, Karaoglan I, Bosnak VK. Are serum quantitative hepatitis b surface antigen levels, liver histopathology and viral loads related in chronic hepatitis b-infected patients? *Saudi J Gastroenterol* 2016;22(3):208-14.
34. Li H, Chen LY, Zhang NN, Li ST, Zeng B, Pavesi M, et al. Characteristics, Diagnosis and Prognosis of Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis Associated to Hepatitis B. *Sci Rep* 2016; 6:25487.
35. www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html
36. Shih C, Chou SF, Yang CC, Huang JY, Chojjilsuren G, Jhou RS. Control and Eradication Strategies of Hepatitis B Virus. *Trends Microbiol* 2016. pii: S0966-842X(16)30047-6.
37. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol* 2005; 34 Suppl 1:S1-3.
38. Deuffic-Burban S, Delarocque-Astagneau E, Abiteboul D, Bouvet E, Yazdanpanah Y. Blood-borne viruses in health care workers: prevention and management. *J Clin Virol* 2011; 52(1):4-10.
39. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142(6):1264-1273.
40. Tanaka J. Hepatitis B virus infection, its burden and countermeasures from the epidemiological point of view. *Nihon Rinsho* 2015; 73 Suppl 9:321-9
41. Wild CP, Hall AJ. Primary prevention of hepatocellular carcinoma in developing countries. *Mutation Res* 2000;462:381-393.
42. Lodato F, Mazzella G, Festi D, Azzaroli F, Colecchia A, Roda E. Hepatocellular carcinoma prevention: a worldwide emergence between the opulence of developed countries and the economic constraints of developing nations. *World J Gastroenterol* 2006;12:7239-7249.
43. Tajiri K, Shimizu Y. Unsolved problems and future perspectives of hepatitis B virus vaccination. *World J Gastroenterol* 2015; 21(23):7074-83.
44. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11:97–107.

45. Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lee CM, Lin SM, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:1348–135.
46. Averhoff F, Mahoney F, Coleman P, Schatz G, Hurwitz E, Margolis H. Immunogenicity of hepatitis B Vaccines. Implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. *Am J Prev Med* 1998; 15:1.
47. Vitaliti G, Praticò AD, Cimino C, Di Dio G, Lionetti E, La Rosa M, et al. Hepatitis B vaccine in celiac disease: yesterday, today and tomorrow. *World J Gastroenterol* 2013; 19:838–845.
48. Hellström UB, Madalinski K, Sylvan SP. PreS1 epitope recognition in newborns after vaccination with the third-generation Sci-B-Vac vaccine and their relation to the antibody response to hepatitis B surface antigen. *Virology* 2009; 6:7.
49. Romanò L, Paladini S, Galli C, Raimondo G, Pollicino T, Zanetti AR. Hepatitis B vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11(1):53-7.
50. Ogholikhan S, Schwarz KB. Hepatitis Vaccines. *Vaccines (Basel)* 2016; 4(1). pii: E6.
51. Kao JH. Hepatitis B vaccination and prevention of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29(6):907-17.
52. Prüss-Üstün A, Rapiti E, Hutin Y. Estimation of the global burden of disease from sharps injuries to health-care workers. *Am J Ind Med* 2005; 48: 482-490.
53. Maltezou HC, Poland GA. Immunization of healthcare providers: a critical step toward patient safety. *Vaccine* 2014; 32: 4813.
54. Sydnor E, Perl TM. Healthcare providers as sources of vaccine-preventable diseases. *Vaccine* 2014; 32: 4814-4822.
55. Maltezou HC, Poland GA. Vaccination policies for healthcare workers in Europe. *Vaccine* 2014; 32: 4876-4880.
56. Galanakis E, Jansen A, Lopalco PL, Giesecke J. Ethics of mandatory vaccination for healthcare workers. *Euro Surveill* 2013; 18: 20627.
57. Singhal V, Bora D, Singh S. Prevalence of Hepatitis B virus infection in healthcare workers of a tertiary care centre in India and their vaccination status. *J Vaccines Vaccin* 2011; 2: 2.

58. Galanakis E, D'Ancona F, Jansen A, Lopalco PL; VENICE (Vaccine European New Integrated Collaboration Effort) National Gatekeepers, Contact Points. The issue of mandatory vaccination for healthcare workers in Europe. *Expert Rev Vaccines* 2014; 13(2): 277-283.
59. Mansour-Ghanaei R, Joukar F, Souti F, Atrkar-Roushan Z. Knowledge and attitude of medical science students toward hepatitis B and C infections. *Int J Clin Exp Med* 2013; 6: 197-205.
60. Pravilnik o imunizaciji i načinu zaštite lekovima. Službeni glasnik Republike Srbije, broj 11/2006.
61. Morowatishaifabad MA, Zare Sakhvidi MJ, Gholianavval L, Masoudi Boroujeni D, Alavijeh MM. Predictors of Hepatitis B preventive behavioral intentions in healthcare workers. *Saf Health Work* 2015; 6: 139-142.
62. Maltezou HC, Gargalianos P, Nikolaidis P, Katerelos P, Tedoma N, Maltezos E, et al. Attitudes towards mandatory vaccination and vaccination coverage against vaccine-preventable diseases among health-care workers in tertiary-care hospitals. *J Infect* 2012; 64: 319-324.
63. Sharma R, Rasania SK, Verma A, Saudan. Study of prevalence and response to needle stick injuries among health care workers in a tertiary care hospital in Delhi, India. *Indian J Community Med* 2010; 35(1):74-7.
64. Prüss-Üstün A, Rapiti E, Hutin Y. Estimation of the global burden of disease from sharps injuries to health-care workers. *Am J Ind Med.* 2005; 48:482-90.
65. Singhal V, Bora D, Singh S. Hepatitis B in health care workers: Indian scenario. *J Lab Physicians* 2009; 1(2):41-8.
66. Abiola AO, Omoyeni OE, Akodu BA. Knowledge, attitude and practice of hepatitis B vaccination among health workers at the Lagos State accident and emergency centre, Toll-Gate, Alausa, Lagos State. *West Afr J Med* 2013; 32:257-62.
67. Leung V, Harper S, Slavin M, Thursky K, Worth L. Are they protected? Immunity to vaccine-preventable diseases in healthcare workers at an Australian hospital. *Aust N Z J Public Health* 2014; 38(1):83-6.

68. Duerink DO, Hadi U, Lestari ES, Roeshadi D, Wahyono H, Nagelkerke NJ, et al. A tool to assess knowledge, attitude and behavior of Indonesian health care workers regarding infection control. *Acta Med Indones* 2013; 45(3):206-15.
69. Malewezi B, Omer SB, Mwangomba B, Araru T. Protecting health workers from nosocomial Hepatitis B infections: A review of strategies and challenges for implementation of Hepatitis B vaccination among health workers in Sub-Saharan Africa. *J Epidemiol Glob Health* 2016; pii: S2210-6006(15)30044-7.
70. Conis E. "Do we really need hepatitis B on the second day of life?" vaccination mandates and shifting representations of hepatitis B. *J Med Humanit* 2011; 32(2):155-66.
71. Yang Y, Yan M, Yue M, Wang X, Zhang W, Li J, et al. Prevalence of hepatitis B and knowledge about hepatitis B among migrant workers in shandong province, china: a cross-sectional study. *Iran Red Crescent Med J* 2015; 17(4):e26725.
72. Loulergue P, Moulinb F, Vidal-Trecanc G, Absia Z, Demontpiona C, Menagerb C, et al. Knowledge, attitudes and vaccination coverage of healthcare workers regarding occupational vaccinations. *Vaccine* 2009; 27(31):4240–3.
73. Pathak R, Chaudhary C, Pathania D, Ahluwalia SK, Mishra PK, Kahlon AS. Hepatitis B vaccine: Coverage and factors relating to its acceptance among health care workers of a tertiary care center in North India. *Int J Med Public Health*. 2013; 3(1):55-9.
74. Lewis JD, Enfield KB, Sifri CD. Hepatitis B in healthcare workers: Transmission events and guidance for management. *World J Hepatol* 2015; 7(3):488-97.
75. Sarmast Shooshtari MH, Makvandi M, Rasti M, Neisi N, Rastegarvand N, Pouremamali A, et al. Evaluation of hepatitis B surface antibody and specific gamma interferon response in health care workers after vaccination. *Jundishapur J Microbiol* 2014; 8(1):e13801.
76. Zaffina S, Marcellini V, Santoro AP, Scarsella M, Camisa V, Vinci MR, et al. Repeated vaccinations do not improve specific immune defenses against Hepatitis B in non-responder health care workers. *Vaccine* 2014; 32(51):6902-10.

77. Elzouki AN, Elgamay SM, Zorgani A, Elahmer O. Hepatitis B and C status among health care workers in the five main hospitals in eastern Libya. *J Infect Public Health* 2014; 7(6):534-41.
78. Papagiannis D, Tsimtsiou Z, Chatzichristodoulou I, Adamopoulou M, Kallistratos I, Pournaras S, et al. Hepatitis B Virus Vaccination Coverage in Medical, Nursing, and Paramedical Students: A Cross-Sectional, Multi-Centered Study in Greece. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13(3): pii: E323.
79. Ghomraoui FA, Alfaqeeh FA, Algadheeb AS, Al-Alsheikh AS, Al-Hamoudi WK, Alswat KA. Medical students' awareness of and compliance with the hepatitis B vaccine in a tertiary care academic hospital: An epidemiological study. *J Infect Public Health* 2016; 9(1):60-5.
80. Libby TE, Lindley MC, Ahmed F, Stevenson J, Grabowsky M, Strikas RA. Student vaccination requirements of U.S. health professional schools: a national survey. *J Allied Health* 2014; 43(1):12-21.
81. CDC. Update: universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and other bloodborne pathogens in health-care settings. *MMWR* 1988; 37:377-82.
82. Werner BG, Grady GF. Accidental hepatitis-B-surface-antigen-positive inoculations: use of e antigen to estimate infectivity. *Ann Intern Med* 1982; 97:367-9.
83. Gabriel J. Sharps injuries and their prevention: what the new European legislation may mean for palliative care services. *Int J Palliat Nurs* 2012; 18(5):218, 220, 222-3.
84. Emmanuel JC. Material & equipment, procurement & maintenance: Impact on blood safety. *Biologicals* 2010; 38(1):78-80.
85. Gershon RR, Quereshi KA, Pogorzelska M, Rosen J, Gebbie KM, BrandtRauf PW et al. Non-hospital based registered nurses and the risk of bloodborne pathogen exposure. *Ind Health* 2007; 45(5):695-704.
86. Callender ME, White YS, Williams R. Hepatitis B virus infection in medical and health care personnel. *Br Med J* 1982; 284:324-6.

87. Doebbeling BN, Ferguson KJ, Kohout FJ. Predictors of hepatitis B vaccine acceptance in health care workers. *Med Care* 1996; 34(1):58-72.
88. Murphy E. Hepatitis B, vaccination and healthcare workers. *Occup Med (Lond)* 2000; 50(6):383-6.
89. Lee R. Occupational transmission of bloodborne diseases to healthcare workers in developing countries: meeting the challenges. *J Hosp Infect* 2009; 72(4):285-91.
90. Briggs MJ, Thomas J. Obstacles to hepatitis B vaccine uptake by health care staff. *Public Health* 1994; 108(2):137-48.
91. Mormile R. Hepatitis B virus (HBV) infection and multiple sclerosis: One more reason to undergo vaccination? *Immunol Lett* 2015; 165(1):60-1.
92. Le Houézec D. Evolution of multiple sclerosis in France since the beginning of hepatitis B vaccination. *Immunol Res* 2014; 60(2-3):219-25.
93. Spira A, Bégué P, Aurengo A. Comment on: Evolution of multiple sclerosis in France since the beginning of hepatitis B vaccination. *Immunol Res* 2015; 62(1):1-2.
94. Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY, Brara SM, Jacobsen SJ, Beaber BE, et al. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurol* 2014; 71(12):1506-13.
95. Immunization Safety Review: Hepatitis B Vaccine and Demyelinating Neurological Disorders. Institute of Medicine (US) Immunization Safety Review Committee; Stratton K, Almario D, McCormick MC, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2002.
96. Lièvre M; Members of Epidemiology Working Group of French Pharmacovigilance Commission, Costagliola D, Evans S, Fourrier A, Imbs JL, Levy-Bruhl D, Merle L, Micallef J, Oger E. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology* 2009; 73(17):1426-7.
97. Löbermann M, Winkelmann A, Reisinger EC, Zettl UK. Vaccination and multiple sclerosis. *Nervenarzt* 2010; 81(2):181-93.
98. Marshall E. A shadow falls on hepatitis B vaccination effort. *Science* 1998; 281(5377):630-1.

99. Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344(5):327-32.
100. Mairo H, Awosan, KJ, Nasir S, Tunau K, Burodo A, Yakubu A. Knowledge, risk perception and hepatitis B vaccination status of healthcare workers in Usmanu Danfodiyo University Teaching Hospital, Sokoto, Nigeria. *J Pub Heal Epid* 2016; 8 (4): 53-59.
101. Adekanle O, Ndububa DA, Olowookere SA, Ijarotimi O, Ijadunola KT. Knowledge of Hepatitis B Virus Infection, Immunization with Hepatitis B Vaccine, Risk Perception, and Challenges to Control Hepatitis among Hospital Workers in a Nigerian Tertiary Hospital. *Hepat Res Treat* 2015; 2015:439867.
102. Kesieme EB, Uwakwe K, Irekpita E, Dongo A, Bwala KJ, Alegbeleye BJ. Knowledge of Hepatitis B Vaccine among Operating Room Personnel in Nigeria and Their Vaccination Status. *Hepat Res Treat* 2011; 2011:157089.
103. Afihene MY, Duduyemi BM, Tetteh HL, Khatib M. Knowledge, attitude and practices concerning Hepatitis B infection, among healthcare workers in Bantama, Ghana: a cross sectional study. *Int J Comm Med Pub Health* 2015; 2(39):244-253.
104. Abeje G, Azage M. Hepatitis B vaccine knowledge and vaccination status among health care workers of Bahir Dar City Administration, Northwest Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Infect Dis* 2015 31; 15:30.
105. Homoud AH. Knowledge, attitudes and practice of primary healthcare physicians concerning the occupational risks of hepatitis B virus in Al Jouf Province, Saudi Arabia. *J Infect Public Health* 2014; 7(4):257-70.
106. Foster TM, Lee MG, McGaw CD, Frankson MA. Knowledge and practice of occupational infection control among healthcare workers in Jamaica. *West Indian Med J* 2010; 59(2):147-52.
107. Richmond JA, Dunning TL, Desmond PV. Health professionals' attitudes toward caring for people with hepatitis C. *J Viral Hepat* 2007; 14(9):624-32.
108. Karaivazoglou K, Triantos C, Lagadinou M, Bikas C, Michailidou M, Kalafateli M, et al. Acceptance of hepatitis B vaccination among health care workers in Western Greece. *Arch Environ Occup Health* 2014; 69(2):107-11.

109. Mengal HU, Howteerakul N, Suwannapong N, Rajatanun T. Factors relating to acceptance of hepatitis B virus vaccination by nursing students in a tertiary hospital, Pakistan. *J Health Popul Nutr* 2008; 26(1):46-53.
110. Bradley N, Kristi J. Predictors of hepatitis B vaccine acceptance in health care workers. *Med Care* 1996; 34:58–72.

SPISAK SKRAĆENICA

VHB - Virus hepatitisa B

HBV- Hepatitis B virus

HCK - Hepatocelularni karcinom

SZO - Svetska zdravstvena organizacija

DNK - Dezoksiribonukleinska kiselina

HB - Hepatitis B

Ag - Antigen

At - Antitelo

HBIG - Hepatitis B imunoglobulin (imunoglobulin protiv hepatitisa B)

Biografija

Dr Milena Kanazir je rođena 12.07.1964. godine u Kninu (Hrvatska). Osnovnu školu i gimnaziju je završila u Beogradu. Medicinski fakultet u Beogradu je završila 1996. godine sa srednjom ocenom 8,36. Specijalizaciju iz epidemiologije je završila na Medicinskom fakultetu u Beogradu, a 2004. godine položila specijalistički ispit sa odličnim uspehom. Magisterijum iz epidemiologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu upisala je šk. 2000/2001. godine a magistarsku tezu pod naslovom "Anamnestička studija hepatocelularnog karcinoma" odbranila 2009. godine. Od 2000. godine je zaposlena u Institutu za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut" u Beogradu, Odeljenje za nadzor nad vakcinama preventabilnim bolestima i imunizaciju, kao specijalista epidemiologije. Član je Predsedništva Epidemiološke sekcije SLD. Dr Milena Kanazir je od 2004. godine nacionalni koordinator za nadzor nad akutnom flakcidnom paralizom, osnovne strategije Nacionalnog plana aktivnosti za održavanje statusa zemlje bez poliomijelitisa. Od 2008. godine je predsednik Ekspertske grupe za akutnu flakcidnu paralizu i član Nacionalnog koordinacionog komiteta za održavanje statusa zemlje bez poliomijelitisa. Jedan je od koordinatora Projekta UNICEFa pod nazivom „Imunizacija marginalizovanih populacionih grupa u Srbiji” 2004. i 2005. godine. Učestvovala je kao predavač na više seminara vezanih za oblast imunizacije i nadzora nad bolestima koje se mogu prevenirati imunizacijom. Član je Evropskog udruženja za respiratorne bolesti 2007. godine. Bila je saradnik na projektu UNICEFa-MICS5 istraživanje (modul imunizacija) 2014. godine.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а МИЛЕНА КАНАЗИР

број уписа _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

ИСТИЖИВАЊЕ ПРЕДИКТОРА ВАКЦИНАЛНОГ СТАТУСА ПОВЕЗАНОГ СА
ИМУНИЗАЦИЈОМ ПРОТИВ ЕПАТИТИСА Б КОЈА ОСОБА ЗАПОСЛЕНИХ У
ЗДРАВСТВЕНИМ УСТАНОВАМА

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 30. 6. 2016. г.

Каназир Милена

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора МИЛЕНА КАНАЗИР

Број уписа _____

Студијски програм _____

Наслов рада Имплицитне информације ванучиничног приступа подзајави о
оптимизацији е-портала Универзитета у Београду са циљем побољшања
Ментор Док. Др Дарко Кисич Тешаковић Универзитет

Потписани МИЛЕНА КАНАЗИР

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 30. 6. 2016. г.

Каназир Милица

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

ИСПИТИВАЊЕ ПРЕДИКТОРА ВАКЦИНАЛНОГ СТАТУСА ПОВЕЗАНОГ СА ИМУНИЗАЦИОНИМ ПРОЦЕССОМ ХЕЛПЕРИНА Б КОД ОСОБА ЗАПОСЛЕНИХ У ЗАДРАВСТВЕНИМ УСТАНОВАМА

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 30.6.2016. г.

Светозар Милић

1. Ауторство - Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. Ауторство – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.