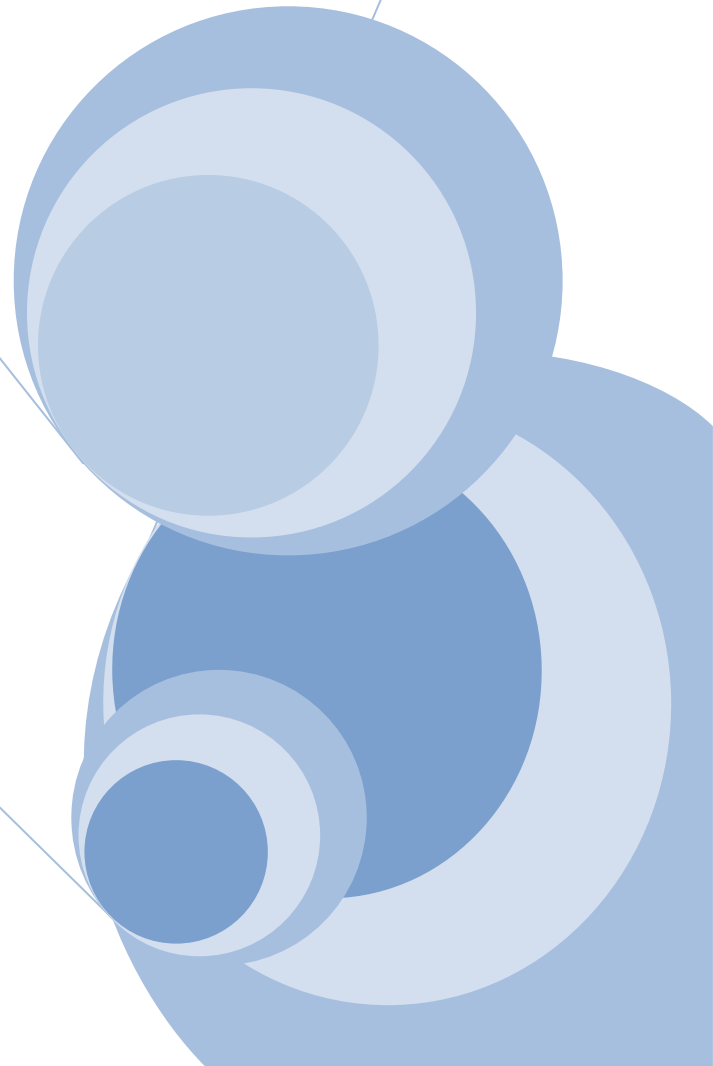


# **KONTROLA I PREVENCIJA KRVNOPRENOSIVIH INFEKCIJA U ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA**

**Predrag Đurić, Snežana Brkić, Gorana Ćosić,  
Vladimir Petrović, Svetlana Ilić**

**Institut za javno zdravlje Vojvodine  
Centar za kontrolu i prevenciju bolesti**



## KONTROLA I PREVENCIJA KRVNOPRENOSIVIH INFEKCIJA U ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA

Izdavač: Institut za javno zdravlje Vojvodine, Centar za kontrolu i prevenciju bolesti

Urednik: Predrag Đurić

### Autori:

Asist. dr Predrag Đurić, Medicinski fakultet Novi Sad

Prof. dr Snežana Brkić, Medicinski fakultet, Novi Sad

Asist. dr Gorana Ćosić, Medicinski fakultet, Novi Sad

Asist. dr Vladimir Petrović, Medicinski fakultet, Novi Sad

Dr Svetlana Ilić, Institut za javno zdravlje Vojvodine, Centar za kontrolu i prevenciju bolesti

### Recenzenti:

Prof. dr Zorica Šeguljev

Prof. dr Slavica Stefanović

Vizuelni identitet: Josip Mihajlović

### Supported by:

International Trauma and Injury Research and Training Program

The University of Iowa College of Public Health

Fogarty International Center

National Institutes of Health, USA

UVOD.....	4
POSTUPAK NAKON IZLAGANJA POTENCIJALNO INFEKTIVNOM MATERIJALU .....	5
<u>Definicije</u> .....	5
<u>Postupak</u> .....	6
POSTEKSPOZICIONA PROFILAKSA ZA HBV .....	9
VAKCINA I VAKCINACIJA PROTIV HEPATITISA B.....	10
<u>Karakteristike</u> .....	10
<u>Imunogenost i efikasnost vakcine</u> .....	11
<u>Primena vakcine kod radnika u zdravstvu</u> .....	12
<u>Neadekvatan odgovor na vakcinu</u> .....	12
<u>Uzredne pojave posle vakcinacije hepatitis B vakcinom</u> .....	13
<u>Kontraindikacije i predostrožnost za vakcinaciju</u> .....	14
<u>Čuvanje i rukovanje sa vakcinom</u> .....	14
<u>Nuspojave nakon aplikacije humanog hiperimunog gamaglobulina protiv HBV- HBVIG</u> .....	14
POSTEKSPOZICIONA PROFILAKSA ZA HCV .....	15
POSTEKSPOZICIONA PROFILAKSA HIV INFEKCIJE.....	15
<u>Generalne preporuke</u> .....	15
<u>Toksičnost lekova - nuspojave</u> .....	20
<u>Najčešće interakcije sa ART lekovima</u> .....	22
SAVETOVANJE NAKON PROFESIONALNE IZLOŽENOSTI POTENCIJALNO ZARAZNOM MATERIJALU .....	22
PREVENCIJA KRVNOPRENOSIVIH INFEKCIJA U ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA .....	24
<u>Mere za kontrolu krvnoprenosivih infekcija</u> .....	24
<u>Standardne mere predostrožnosti</u> .....	24
Literatura: .....	31

## UVOD

Infekcije krvnopenosivim virusima predstavljaju veoma aktuelan problem u medicini. Iako se primenom opštih i specifičnih mera prevencije i postekspozicione profilakse ove infekcije među radnicima u zdravstvu mogu gotovo u potpunosti sprečiti, što je i slučaj u razvijenim zemljama, u AP Vojvodini su infekcije krvnopenosivim virusima među radnicima u zdravstvu i dalje prisutne. Iako epidemiološke studije u cilju utvrđivanja prevalencije infekcija koje se prenose krvlju u našoj pokrajini nisu rađene, pa tako relevantni podaci o učestalosti na prvom mestu hepatitisa B, hepatitisa C i HIV infekcija među radnicima u zdravstvu ne postoje, slučajevi ovih infekcija registrovani kroz rutinski epidemiološki nadzor ukazuju da se svake godine registruje određen broj posebno hepatitis B infekcija među radnicima u zdravstvu, ali i pojedinačni slučajevi hepatitisa C i HIV infekcija, gde se profesionalna izloženost nije mogla sa sigurnošću isključiti, govore da se radi o perzistirajućem problemu vojvođanskog zdravstva.

Pored radnika u zdravstvu, krvnopenosivim virusima u zdravstvenim ustanovama izloženi su i bolesnici. Za razliku od razvijenih zemalja u kojima je seksualni put vodeći za hepatitis B, u AP Vojvodini je i dalje među novootkrivenim slučajevima najviše onih sa nekom medicinskom intervencijom. Najčešće se radi o osobama kod kojih je sprovedena invazivna dijagnostika, operativni tretman ili se radi o osobama na hemodijalizi, te insulin zavisnim dijabetičarima.

Nedavna istraživanja sprovedena u našoj pokrajini ukazuju da je izloženost krvnopenosivim virusima učestala, odnosno da su ostvareni kontakti sa potencijalno zaraznim bolesničkim materijalom veoma česti. Sa druge strane, značajan je procenat radnika u zdravstvu koji nisu zaštićeni hepatitis B vakcinom, iako su na to zakonski obavezani.

Važno je napomenuti da, i pored učestalih kontakata sa potencijalno zaraznim bolesničkim materijalom, broj radnika u zdravstvu koji se nakon izloženosti javlja nadležnoj epidemiološkoj službi na evaluaciju i praćenje je zanemarljiv.

Cilj nam je da uspostavimo adekvatan odgovor na evidentan problem krvnopenosivih infekcija u zdravstvenim ustanovama AP Vojvodine, uspostavljajući sistem nadzora nad eksponiranim zdravstvenim radnicima, njihovo praćenje i evaluaciju profesionalne izloženosti, kao i sprovođenje postekspozicione profilakse. Uvođenjem koordinatora za profesionalnu eksponiranost krvnopenosivim virusima u svim zdravstvenim ustanovama u AP Vojvodini, njihovim

umrežavanjem sa epidemiološkom i infektološkom službom, kao i promocijom sprovođenja mera prevencije i kontrole, želimo da značajno umanjimo broj krvnopenosivih infekcija nastalih u zdravstvenim ustanovama.

Ovaj priručnik je namenjen radnicima u zdravstvu koji dolaze u kontakt sa potencijalno zaraznim materijalom, a posebno lokalnim koordinatorima zaduženim za profesionalnu ekspanziju krvnopenosivim virusima.

## **POSTUPAK NAKON IZLAGANJA POTENCIJALNO INFEKTIVNOM MATERIJALU**

### **Definicije**

**Radnik u zdravstvu** - u kontekstu ovog protokola, pod radnicima u zdravstvu podrazumevaju se osobe čije aktivnosti ih dovode u kontakt sa pacijentima ili krvlju ili drugim telesnim tečnostima pacijenata u zdravstvenim ustanovama, laboratorijama ili drugim objektima u kojima se sprovode medicinske procedure koje uključuju kontakt sa pacijentima (starački domovi, domovi za decu sa poremećajima u razvoju, zatvori, vojni objekti, kućna nega i drugo). To su zaposleni u zdravstvenim ustanovama (lekari, više i srednje medicinsko osoblje, kao i nemedicinsko osoblje koje ostvaruje navedene kontakte – spremačice, bolničari, negovateljice), studenti medicine i drugih fakulteta, koji obavljaju praktičnu nastavu u navedenim ustanovama, učenici srednje medicinske škole, kao i drugih škola, koji obavljaju praksu u navedenim ustanovama, gostujući stručnjaci, volonteri, kao i svi drugi kod kojih može doći do kontakta sa pacijentima ili krvlju ili drugim telesnim tečnostima pacijenata u navedenim ustanovama.

**Izloženost** – izloženost koja može nositi rizik od infekcije sa HIV-om, HBV i HCV predstavlja perkutanu povredu (ubod na iglu ili posekotina na oštar predmet) ili kontakt sluzokože ili ozleđene kože (napukla, abradirana ili zahvaćena dermatitisom) sa krvlju, tkivima ili telesnim tečnostima koje su potencijalno infektivne.

**Potencijalno infektivni materijal** – podrazumeva krv, spermu, vaginalni sekret, kao i druge telesne tečnosti koje sadrže krv. Potencijalno infektivnim materijalom smatra se i: likvor, sinovijalna tečnost, pleuralna tečnost, perikardijalna tečnost i amnijska tečnost. Rizik od ovih tečnosti je nepoznat. Feces, nazalni sekret, pljuvačka, sputum, znoj, suze, urin i povraćene mase se ne smatraju potencijalno infektivnim, osim ako sadrže krv. Rizik za transmisiju putem ovih tečnosti je ekstremno nizak. Kao potencijalno infektivan smatra se i direktan kontakt sa tkivima. Svaki direktni kontakt sa koncentrovanim virusom u

laboratoriji ili proizvodnoj jedinici smatra se izloženošću koja zahteva dalju evaluaciju. Za ujed od strane čoveka, evaluacija rizika mora podrazumevati da su obe osobe (ujedena i ona koja je ujela) bile potencijalno izložene.

**Rizik za transmisiju** – podrazumeva mogućnost inficiranja sa virusima imunodeficijencije čoveka (HIV), hepatitisa B (HBV) i hepatitisa C (HCV) usled izloženosti infektivnim telesnim tečnostima.

**Rezervoar** – osoba od koje potiče potencijalno infektivan materijal, najčešće hospitalizovani bolesnik, ambulantni pacijent, štićenik neke od navedenih institucija, povređeno lice, klijent savetovališta i drugi.

**Lokalni koordinator** – osoba koja je na nivou zdravstvene ustanove ili druge navedene ustanove zadužena za nadzor nad izloženostima, kao i za upućivanje izložene osobe na dalju evaluaciju izloženosti. Po pravilu to je glavna sestra/tehničar doma zdravlja, glavna odeljenska sestra ili druga zadužena osoba, koja ima svog zamenika.

**Rukovodilac službe** – predstavlja osobu koja rukovodi zdravstvenom stanicom, ambulantom, bolničkim odeljenjem ili drugom ustanovom u kojoj je došlo do izloženosti.

**Nadležna epidemiološka služba** – epidemiološka služba u okružnom zavodu za javno zdravlje ili za pojedine domove zdravlja epidemiološka služba doma zdravlja.

**Centar za kontrolu i prevenciju bolesti** – Centar za kontrolu i prevenciju bolesti Instituta za javno zdravlje Vojvodine

**Infektivna klinika** – Klinika za infektivne bolesti Kliničkog centra Vojvodine

### **Postupak**

**Tretiranje mesta izlaganja** – Prvi postupak nakon izlaganja krvi ili telesnim tečnostima je detaljno pranje izloženog dela tela vodom i sapunom, kao i ispiranje izloženih sluzokoža velikom količinom vode. Ne postoje dokazi da upotreba antiseptika ili istiskanje tečnosti iz rane može da smanji rizik od HIV, HBV i HCV, mada upotreba antiseptika nije kontraindikovana. Primena kaustičnih sredstava ili injiciranje antiseptika ili dezinfekcionih sredstava u ranu se ne preporučuje.

**Prijava profesionalne izloženosti** – Izloženi zdravstveni radnik odmah nakon izloženosti usmeno prijavljuje izloženost lokalnom koordinatoru ili njegovom zameniku.

Lokalni koordinator odmah po dobijanju informacije o izloženosti zdravstvenog radnika sprovodi postupke koji su ovde navedeni, a sa ciljem da se evaluiira rizik od infekcije i spreči njeno eventualno nastajanje. Nakon sprovedenih postupaka na nivou zdravstvene ustanove, lokalni koordinator popunjava prijavu izloženosti i dostavlja je u roku od 24 h nadležnoj epidemiološkoj službi. Podaci o izloženom zdravstvenom radniku su poverljivi i treba da ih poznaju samo lokalni koordinator (ili njegov zamenik) i rukovodilac službe.

**Evaluacija rezervoara zaraze** – Osoba čija je krv ili druga telesna tečnost izvor izloženosti, treba da se podvrgne pregledu kako bi se utvrdio njen HIV, HBV i HCV status. Lokalni koordinator informiše rukovodioca službe u kojoj radi izloženi zdravstveni radnik o neophodnosti da se izvrši uzorkovanje krvi rezervoara. Ukoliko je rezervoar u momentu registrovanja izloženosti i dalje prisutan u zdravstvenoj ustanovi, objašnjavaju mu se okolnosti koje su dovele do izloženosti i predlaže se da mu se uzorkuje krv na analizu, uz njegovu informisanu saglasnost. **Ukoliko rezervoar prihvati uzorkovanje krvi**, krv se odmah dostavlja nadležnoj epidemiološkoj službi. Ukoliko nadležna epidemiološka služba nije u mogućnosti da sprovede dijagnostiku, dostavlja uzorak seruma Centru za kontrolu i prevenciju bolesti. Ukoliko je izloženost prijavljena van radnog vremena epidemiološke službe, krv se dostavlja odmah Infektivnoj klinici.

Krv se dostavlja propisno obeležena i na propisan način, a ako nije moguće drugačije, onda u pratnji izloženog zdravstvenog radnika koji se javlja nadležnoj epidemiološkoj službi radi procene rizika. Ukoliko je nalaz reaktivan, pacijent se upućuje u Savetovalište za HIV/AIDS i hepatitise. Za razmatranje potrebe za PEP za HIV kod izloženog zdravstvenog radnika, dovoljan je jedan reaktivan rezultat testa rezervoara. Međutim, radi potvrde statusa rezervoara i njegovog informisanja o rezultatu, neophodno je uraditi i potvrdni test. Ukoliko se za rezervoar zna da ima HIV infekciju, potrebno je dostaviti nadležnom infektologu informacije o broju CD4 limfocita, nalaz viremije, o trenutnoj i ranijoj antiretroviralnoj terapiji, kao i rezultate testova rezistencije. Nepostojanje ovih podataka ne treba da utiče na započinjanje PEP, koja se može modifikovati po dobijanju ovih podataka. U slučajevima kada se za rezervoar zna da je inficiran HIV-om, izloženi zdravstveni radnik se odmah upućuje infektologu.

**Ukoliko rezervoar odbije testiranje, ili rezervoar nije dostupan**, a o njemu postoji medicinska dokumentacija, rukovodilac službe ili njegov zamenik vrše uvid u medicinsku dokumentaciju sa ciljem prikupljanja podataka od značaja za procenu rizika za HIV, HBV i HCV i o tome obaveštavaju lokalnog koordinatora, koji o tome odmah telefonom obaveštava nadležnu

epidemiološku službu ili Infektivnu kliniku (u slučajevima ranije pomenutim). Podaci značajni za procenu rizika, dobijeni iz medicinske dokumentacije ili drugog izvora podataka su: rizično ponašanje rezervoara (seksualni kontakt sa pozitivnim partnerom, intravenska i/ili intranazalna upotreba droga, homoseksualni odnosi, promiskuitet, seksualni rad, nedavno prisustvo seksualno prenosivih infekcija, rekurentne pneumonije ili tuberkuloza ili drugi klinički znaci, rezultati testiranja na HIV, HbsAg, anti-HCV (navesti i datum poslednjeg testiranja), kao i drugi laboratorijski nalazi od mogućeg značaja (ALT; AST i dr.). U slučajevima kada nadležni lekar, na osnovu kliničkih i epidemioloških podataka proceni da postoji značajan rizik da je rezervoar zaražen HIV-om, izloženi zdravstveni radnik se odmah upućuje infektologu.

**Ukoliko je rezervoar nepoznat**, rukovodilac službe ili njegov zamenik informišu lokalnog koordinatora o podacima značajnim za procenu rizika za HIV, HBV i HCV na njihovom odeljenju/zdravstvenoj stanici. Podaci od značaja su: učestalost HIV, HBV i HCV na odeljenju/zdravstvenoj stanici, učestalost pacijenata koji koriste droge intravenski/intranazalno, učestalost muških pacijenata koji imaju seksualne odnose sa drugim muškarcima, učestalost pacijenta koji se bave seksualnim radom, učestalost pacijenata sa tuberkulozom ili rekurentnim pneumonijama. Lokalni koordinatorski o ovome obaveštava nadležnu epidemiološku službu.

**Procena rizika** – Nakon što je zdravstveni radnik prijavio izloženost lokalnom koordinatorski, a ovaj prikupio potrebne podatke od rukovodioca službe i nakon što je izvršeno uzorkovanje krvi rezervoara (kad je to moguće), lokalni koordinatorski upućuje izloženog zdravstvenog radnika nadležnoj epidemiološkoj službi. Ukoliko nadležna epidemiološka služba ne raspolaze mogućnošću brze dijagnostike, izloženi zdravstveni radnik se upućuje Centru za prevenciju i kontrolu bolesti. Ukoliko je izloženost prijavljena van radnog vremena epidemiološke službe, izloženi zdravstveni radni se odmah upućuje Infektivnoj klinici.

Nadležni epidemiolog (ili u određenim slučajevima epidemiolog Centra za kontrolu i prevenciju bolesti ili dežurni infektolog Infektivne klinike) procenjuje rizik za HIV, HBV i HCV na osnovu raspoloživih podataka dobijenih od izloženog zdravstvenog radnika (vrsta telesne tečnosti, način i vreme izloženosti, osetljivost-vakcinalni status na HB vakcinu, imuni status na HIV, HBV i HCV i drugo) i lokalnog koordinatorski, odnosno rukovodioca službe (prisutni rizici za HIV, HBV i HCV kod rezervoara, odnosno na odeljenju/zdravstvenoj stanici). Vršiti se testiranje krvi rezervoara (ukoliko je moguće) i izloženog zdravstvenog radnika. Krv rezervoara se testira na HIV, HbsAg i anti-HCV, a krv izloženog zdravstvenog radnika na HIV, HbsAg i anti-HCV (ukoliko nije



ranije vakcinisan protiv HBV), odnosno na HIV, anti-HBs i anti-HCV (ukoliko je ranije vakcinisan protiv HBV). Testiranje igala ili drugih oštih predmeta nije potrebno. Nakon dobijanja rezultata, razmotriti primenu PEP.

Infektivna klinika u navedenim okolnostima sprovodi samo procenu rizika za HIV, dok se procena rizika za HBV i HCV odlaže za prvi radni dan epidemiološke službe, koja nastavlja praćenje izloženog zdravstvenog radnika. Infektivna klinika informiše prvog radnog dana epidemiološku službu o rezultatima testova na HIV rezervoara i izloženog zdravstvenog radnika i dostavlja epidemiološkoj službi serume rezervoara i izloženog zdravstvenog radnika.

**TABELA 1. SHEMA PRAĆENJA OSOBE IZLOŽENO POTENCIJALNOJ INFEKCIJI HBV, HCV I HIV**

Agens		Period praćenja
<b>a</b>	<b>HBV</b>	1. nulto testiranje (HBsAg, anti-HBs prema indikacijama), 2. nakon 4-6 meseci
<b>b</b>	<b>HCV</b>	1. nulto testiranje, 2. nakon 4-6 meseci (HCV RNK prema indikacijama)
<b>c</b>	<b>HIV</b>	1. nulto testiranje, 2. nakon 6 nedelja, 3. nakon 12 nedelja, 4. nakon 6 meseci, 5. nakon 12 meseci (prema indikacijama)

## **POSTEKSPOZICIONA PROFILAKSA ZA HBV**

PEP je potrebno započeti u što kraćem vremenu nakon ekspozicije (u roku od 24 časa, a najduže do 7 dana). Za PEP se primenjuju vakcina protiv hepatitisa B imunoglobulin (HBIG). Efekat HBIG, ukoliko se primeni nakon 7 dana od izloženosti, je nepoznat. U slučaju potrebe primene i vakcine i HBIG, oni se primenjuju simultano, uz aplikaciju u različite strane tela (vakcina se uvek mora aplikovati u deltoidn mišić, iglom dužine 2,5-3 cm). Kod izloženih zdravstvenih radnika, kod kojih je vakcinacija započeta pre izlaganja, potrebno je nastaviti vakcinaciju prema ranije određenom rasporedu, a primenu HBIG treba razmotriti prema tabeli. Kod osoba koje ne stvore imuni odgovor na vakcinu, vakcinacija se ponavlja serijom od 3, odnosno 4 doze, u zavisnosti od statusa rezervoara. Trudnoća i laktacija se ne smatraju kontraindikacijama za PEP. Serološko testiranje pre vakcinacije nije indikovano kod osoba koje se testiraju zbog profesionalnog rizika. Osobe za koje se utvrdi da su HBsAg pozitivne, treba savetovati o mogućnosti transmisije HBV. PEP se primenjuje prema navedenoj tabeli.

**TABELA 2. PREPORUČENA POSTEKSPOZICIONA PROFILAKSA ZA OSOBE IZLOŽENE HEPATITIS B VIRUSU**

Vakcinalni status zdravstvenog randika		Status rezervoara		
		HBsAg-pozitivan	HBsAg-negativan	HBV status nepoznat
Nevakcinisan		HBIG 0,06 ml/kg, započeti seriju vakcinacije po shemi 0,1,2,12	Započeti seriju vakcinacije po shemi 0,1,6	Započeti seriju vakcinacije po shemi 0,1,2,12
Prethodno vakcinisan				
a	anti-HBs $\geq 10$ mIJ/ml	Nije potrebna PEP	Nije potrebna PEP	Nije potrebna PEP
b	anti-HBs $< 10$ mIJ/ml	HBIG 0,06 ml/kg, započeti seriju vakcinacije po shemi 0,1,2,12	Započeti seriju vakcinacije po shemi 0,1,6	Započeti seriju vakcinacije po shemi 0,1,6
c	anti HBs status nepoznat	Uraditi anti-HBs, pa postupiti u skladu sa nalazom	Uraditi anti-HBs, pa postupiti u skladu sa nalazom	Uraditi anti-HBs, pa ukoliko je $\geq 10$ mIJ/ml nije potrebna PEP, a ako je $< 10$ mIJ/ml dati buster dozu i ponoviti anti-HBs nakon 1-2 meseca

## VAKCINA I VAKCINACIJA PROTIV HEPATITISA B

### Karakteristike

**Rekombinantna hepatitis B vakcina** je licencirana u SAD 1986. godine i bila je prva vakcina licencirana u SAD proizvedena rekombinantnom DNA tehnologijom. Druga, slična vakcina licencirana je u avgustu 1989. godine.

Rekombinantna vakcina je proizvedena insercijom plazmida koji sadrži gene za HBsAg u pekarsku kvasnicu (*Saccharomyces cerevisiae*). Čelije kvasnice potom proizvode HBsAg koji se prikuplja i prečišćava. Rekombinantna vakcina sadrži 95% proteina HBsAg (5-40 mcg/ml); proteini poreklom od kvasnice mogu činiti do 5% finalnog proizvoda, ali nije detektovana DNA kvasnice u samoj vakcini. HBV infekcija ne može biti rezultat upotrebe rekombinantne vakcine, jer ne sadrži

potencijalno infektivnu virusnu DNA, a ni kompletne virusne partikule se ne proizvode u rekombinantnom sistemu. Vakcinalni HBsAg je adsorbovan na aluminijum hidroksid.

Iako se sadržaj antigena u vakcinama razlikuje, vakcine različitih proizvođača **moгу jedna drugu zamenjivati**. Izvođači imunizacije moraju uvek poštovati preporuke za doziranje koje daje proizvođač.

### **Imunogenost i efikasnost vakcine**

Nakon tri intramuskularne doze hepatitis B vakcine, preko 90% zdravih odraslih osoba i preko 95% odojčadi, dece i adolescenata (od rođenja do 19 godine) razvijaju adekvatan imuni odgovor. Međutim postoji uzrasno-specifičan pad imunogenosti. Nakon 40. godine života, približno 90% recipijenata odgovara na seriju od 3 doze, a nakon 60. godine samo 75% vakcinisanih razvija zaštitni titar antitela.

**TABELA 3. ZAŠTITA\* U ODNOSU NA UZRASST I DOZE**

Doza	Odojčad**	Tinejdžeri i odrasli***
1	16-40%	20-30%
2	80-95%	75-80%
3	98-100%	90-95%

*\*anti-HBs titar od 10 mIU/ml ili više*

*\*\* Prevremeno rođena odojčad sa manje od 2kg ređe reaguju na vakcinaciju odgovarajuće*

*\*\*\* faktori koji umanjuju stopu vakcinalnog odgovora su: uzrast iznad 10g, muški pol, pušenje, gojaznost i imuni deficit*

Vakcina je od 80% do 100% efikasna u prevenciji infekcije ili kliničkog hepatitisa kod onih koji primaju kompletnu seriju vakcine. Veće doze vakcina (2-4 puta od normalne doze za odrasle) ili veći broj doza je potreban za indukciju zaštitnih antitela u velikom procentu pacijenata na hemodijalizi i može biti neophodan kod dugih imunokompromitovanih osoba.

Deltoidni mišić je preporučeno mesto za administraciju hepatitis B vakcine kod odraslih i dece, dok je anterolateralni deo natkolenice preporučeno mesto za aplikaciju kod novorođenčadi i odojčadi. Imunogenost vakcine kod odraslih je niža kada se vakcina aplicira u glutealnu regiju.

Dostupni podaci pokazuju da vakcinom indukovani nivoi antitela opadaju sa vremenom. Ipak, imunološka memorija je intaktna više od 15 godina nakon imunizacije, te su i odrasli i deca sa opadajućim nivoom antitela još uvek zaštićeni od značajnije HBV infekcije (klinička bolest, HBsAg antigenemija ili značajno povećanje enzima jetre). Ekspozicija HBV rezultira anamnestičkim anti-HBs odgovorom koji sprečava klinički značajnu HBV infekciju. Hronična HBV infekcija je samo u retkim slučajevima dokumentovana kod osoba kod kojih se razvija imuni odgovor na vakcinu.

Kod odraslih i dece sa normalnim imunim statusom, buster doze vakcine nisu preporučene, niti je indikovano rutinsko serološko testiranje u cilju procene imunog statusa kod vakcinisanih. Potreba za buster dozama će se procenjivati nakon dužeg vremenskog perioda kada budu dostupne dodatne informacije.

Kod pacijenata na hemodijalizi, potrebu za buster dozama treba procenjivati putem godišnjeg testiranja vakcinisanih merenjem nivoa antitela i buster doze treba obezbediti kada nivo antitela padne ispod 10 mIU/ml.

### **Primena vakcine kod radnika u zdravstvu**

Rizik od zaražavanja HBV kod zdravstvenih radnika zavisi od toga koliko su često izloženi krvi ili produktima krvi putem perkutane ili permukozne ekspozicije. Bilo koji zdravstveni radnik ili radnik u sektoru javne bezbednosti može biti u riziku od ekspozicije HBV, zavisno od posla koji obavlja. Ukoliko ti poslovi uključuju kontakt sa krvlju ili krvlju kontaminiranim telesnim tečnostima, takvi radnici treba da se vakcinišu. Rizik je obično najveći u periodu obučavanja. Stoga se preporučuje kompletna vakcinacija tokom obuke đaka i studenata medicine, stomatologije, zdravstvene nege, laboratorijskih tehnologija i drugih sa zdravstvom povezanih profesija.

Posebna stanja i medicinski problemi koji se sreću u ustanovama za ometene u razvoju predstavljaju visok rizik za zaražavanje, te stoga osoblje i klijenti treba da se vakcinišu. Rizik od HBV infekcije u ovim institucijama se povezuje kod kontakta sa krvlju i kod ujeda i kontakta lezija kože gde dolazi do kontakta sa drugim telesnim tečnostima koje sadrže HBV. Klijenti i osoblje u grupnim i pojedinačnim hraniteljskim domovima gde se nalazi poznati nosilac HBsAg treba takođe da budu vakcinisani.

### **Neadekvatan odgovor na vakcinu**

Nekoliko faktora se povezuje sa neadekvatnim odgovorom na vakcinu protiv hepatitisa B. Ovi uključuju faktore od strane vakcine (doza, kalendar, mesto aplikacije) i faktore od strane domaćina. Stariji uzrast (40 godina i više), muški pol, gojaznost, pušenje i hronične bolesti su bili nezavisno jedan od drugog povezivani sa neadekvatnim odgovorom na vakcinu. Ponovna vakcinacija, osoba kod kojih postoji neadekvatan odgovor na primarnu vakcinalnu seriju, sa administriranjem

vakcine u deltoidni mišić dovodi do adekvatnog odgovora kod 15% do 25% osoba kod jedne dodatne doze, i 30% do 50% nakon 3 dodatne doze.

Osobe koje ne odgovore na prvu seriju hepatitisa B vakcine treba ponovo vakcinisati sa serijom od tri doze. Druga vakcinalna serija treba da bude izvedena u uobičajenom kalendaru 0,1,6 meseci. Takođe, može se koristiti ubrzana shema 0,1,4 meseca. Revakcinisani, zdravstveni radnici i drugi kod kojih je postvakcinaciono serološko testiranje preporučeno treba da se retestiraju po završetku druge serije vakcine.

Kod manje od 5% osoba, koje prime 6 doza hepatitisa B vakcine administrirane u odgovarajućem kalendaru u deltoidni mišić, ne dolazi do stvaranja zaštitnog nivoa antitela. Neke osobe koje su anti-HBs negativne nakon 6 doza mogu imati nizak nivo antitela koji nije detektabilan rutinskim serološkim testiranjem („hiporesponder“). Jedan razlog perzistentnog neadekvatnog odgovora na hepatitis B vakcinu je hronična infekcija HBV kod osobe. Osobe kod kojih se ne stvori adekvatan odgovor nakon dve ispravno administrirane serije od 3 doze i koje su HBsAg negativne treba smatrati osetljivim na HBV infekciju i treba ih savetovati o merama opreza kako bi se sprečila HBV infekcija i o potrebi HBIG profilakse kod svake poznate ili moguće parenteralne ekspozicije HBsAg pozitivnoj krvi (vidi postekspoziciona profilaksa u tabeli dole).

Teško je interpretirati značaj negativnog anti-HBs serološkog nalaza kod osobe koja je primila hepatitis B vakcinu u prošlosti i nije testirana nakon vakcinacije. Bez postvakcinacionog testiranja, nije moguće utvrditi da li osoba koja je negativna pri testiranju godinama nakon vakcinacije predstavlja stvarno lošeg respondera (ne zna se incijalni odgovor) ili je nivo anti-HBs antitela opao ispod nivoa detekcije testa. Ovo poslednje je verovatnije objašnjenje, jer do oko 60% vakcinisanih osoba gubi detektabilan nivo antitela (ali ne i zaštitu) u periodu od 9-15 godina nakon vakcinacije.

Jedna mogućnost je pretpostaviti da postoji stvarno neadekvatan odgovor i administrirati drugu seriju vakcine ovim osobama. Serološki test na anti-HBs treba ponoviti za 1-2 meseca nakon poslednje doze.

Druga mogućnost je administracija jedne doze hepatitisa B vakcine i testiranje na anti-HBs antitela za 4-6 nedelja. Ukoliko anti-HBs bude pozitivan, to ukazuje na buster odgovor prethodno adekvatnog respondera i nije potrebna dalja vakcinacija (ili serološko testiranje). Ukoliko kod osobe anti-HBs bude negativan nakon ove „buster“ doze, tada treba kompletirati drugu seriju (još dve doze). Ukoliko osoba i dalje bude seronegativna, nakon ukupno 6 doza, on ili ona treba da budu tretirani kao neresponder.

### ***Uzgedne pojave posle vakcinacije hepatitisa B vakcinom***

Najčešća uzgedna pojava nakon primene administracije hepatitisa B vakcine je **bol na mestu aplikacije**, prijavljen u 13%-29% slučajeva kod odraslih i u 3% do 9% kod dece. **Blage sistemske smetnje**, kao što su zamor, glavobolja, i iritabilnost

prijavljeni su u 11% do 17% kod odraslih i u 0% do 20% kod dece. **Subfebrilnost** (37,7°C) je prijavljena u 1% slučajeva kod odraslih i u 0,4% do 6,4 % kod dece. **Ozbiljne sistemske uzgredne pojave i alergijske reakcije** se izuzetno retko prijavljuju nakon primene hepatitis B vakcine.

Nema dokaza da nakon administracije hepatitis B vakcine na ili neposredno nakon porođaja raste broj febrilnih epizoda, pojava sepse ili alergijskih ili neuroloških događaja u uzrastu novorođenčeta.

Hepatitis B vakcina je bila navodan uzrok egzacerbacije multiple skleroze. Velike populacione studije pokazale su da nema povezanosti između primanja hepatitis B vakcine i razvoja MS ili egzacerbacije toka MS u osoba kod kojih već postoji dijagnostikovana MS.

### **Kontraindikacije i predostrožnost za vakcinaciju**

**Ozbiljna alergijska reakcija na komponente vakcine prilikom prethodne doze hepatitis B vakcine** je kontraindikacija za sledeće doze. Takve reakcije su retke.

**Osobe sa umerenom ili teškom akutnom bolešću** ne treba da se vakcinišu sve dok im se zdravstveno stanje ne popravi. Međutim blago obolenje kao što je infekcija gornjih respiratornih puteva nije kontraindikacija za vakcinaciju.

Posebne studije o bezbednosti hepatitis B vakcine kod trudnih žena nisu sprovedene. Međutim, nakon više od 20 godina iskustva pri nepažljivoj, nenamernoj administraciji vakcine trudnim ženama nije identifikovan bezbednosni rizik po ženu ili plod. Nasuprot tome, ukoliko se trudna žena inficira HBV, može doći do teškog oboljenja majke i do hronične infekcije novorođenčeta. Stoga, hepatitis B vakcina može da se administrira trudnoj ženi koja u drugom pogledu podesna za to.

Hepatitis B vakcina ne sadrži živi virus, i stoga se može primenjivati kod imunodeficientnih osoba. Međutim, odgovor na vakcinaciju kod ovih osoba je suboptimalan.

### **Čuvanje i rukovanje sa vakcinom**

Hepatitis B vakcina treba da se čuva u frižideru na 2-8°C, i ne sme da se zamrzne. Izlaganje temperaturi zamrzavanja uništava potentnost vakcine.

### **Nuspojave nakon aplikacije humanog hiperimunog gamaglobulina protiv HBV- HBVIG**

Humani serum sa visokom koncentracijom neutralizirajućih antiHBs antitela. U principu daje se u prvih 24h, ali da se može dati, naravno sa manjom protektivnom efikasnošću, i do 7 dana nakon povrede intramuskularno. Doza je 0,06ml/kgTT i.m. Kao moguće nuspojave beleže se lokalni bol na mestu aplikacije, osetljivost a naravno moguće su i anafilaktičke reakcije

kao i na svaki humani serum. Osobe koje su imale u ličnoj anamnezi anafilaktičke reakcije na humane imunoglobuline ne bi trebalo da dobiju serum.

## **POSTEKSPozICIONA PROFILAKSA ZA HCV**

PEP za HCV u ovom momentu ne postoji. Iako su postojali radovi o tome da primena interferona alfa 2b doprinosi izlječenju od akutnog hepatitisa C, činjenica jeste da oko 25% osoba koje razviju akutni hepatitis C spotano prezdravi, te se postavlja pitanje opravdanosti ovakve intervencije.

Kod izloženih zdravstvenih radnika, potrebno je uraditi test na anti-HCV odmah nakon izlaganja, kao i ponoviti test nakon 4-6 meseci, uključujući i test na ALT. Ukoliko je neophodno sprovesti ranu dijagnostiku HCV infekcije (rezervoar HCV pozitivan), potrebno je uraditi HCV RNA test u 4-6 nedelji. Sve anti-HCV rezultate potrebno je potvrditi dodatnim anti-HCV testom iz drugog uzorka.

## **POSTEKSPozICIONA PROFILAKSA HIV INFEKCIJE**

### **Generalne preporuke**

PEP započeti **što je pre moguće** najbolje u roku od par sati, idealno u prvih 24h, najduže za 36h od povrede. U izuzetnim situacijama kada je rizik visok a imamo dodatne informacije ima medicinske logike početi ga do 72h od povrede. Uvek kada smo u nedoumici bolje je započeti bar bazični režim nego odgoditi PEP. U narednim danima PEP se može proširiti ako je potrebno.

PEP se započinje u svakom slučaju kada se ustanovi da je rezervoar HIV pozitivan. Ukoliko je rezervoar HIV negativan (uzeti u obzir period prozora) PEP se ne primenjuje. Ukoliko se HIV status rezervoara nepoznat, PEP se ne primenjuje kod izloženosti kože i sluzokože, dok je kod perkutanih izloženosti potrebno razmotriti rizik od HIV na osnovu podataka o rizičnog ponašanja poznatog rezervoara nepoznatog HIV statusa ili učestalosti HIV infekcija na odeljenju/zdravstvenoj stanici kod nepoznatog rezervoara.

Izbor lekova za PEP se vrši na osnovu vodiča za lečenje koji utvrđuje stručni tim infektologa. U odabiru lekova rukovodi se pre svega načinom ekspozicije prema tabelama 1 i 2, potencijalnom toksičnošću ART lekova i njihovom efikasnošću, posebno ukoliko je u pitanju rezistentan virus. Bazični režimi dovoljni su za najveći deo povreda i lakše se podnose, dok su prošireni režimi veće antiviralne aktivnosti ali i sa više nuspojava.

PEP se sprovodi tokom četiri nedelje od izloženosti, a testiranje na HIV periodično u toku narednih šest meseci.

**TABELA 4. PEP HIV PERKUTANE POVREDE**

TIP IZLAGANJA	Infektivni status izvora povrede-pacijenta				
	HIV + Klasa 1	HIV+ Klasa 2	Nepoznati status	Nepoznati izvor	HIV negativan
	*asimptomatski HIV status * vL < 1500 kopija/ml	*simptomatski HIV *AIDS *akutna serokonverzija * poznat visok vL	*pacijent odbija testiranje * nedostupan pacijent	*igle iz kontejnera	
<b>MANJE TEŠKE POVREDE</b> igla za šivenje *površna povreda	<b>BAZIČNI PEP 2 NIRT</b>	<b>PROŠIRENI PEP 2 NIRT + PI ev.NNIRT</b>	Generalno PEP nije neophodan *razmotriti istoriju pacijenta i ev. BAZIČNI PEP	Generalno PEP nije neophodan razmotriti odjeljenja sa visokim procentom HIV+ bolesnika BAZIČNI PEP	PEP nije potreban
<b>TEŠKE POVREDE</b> *igle sa velikim lumenom *duboke ubodne rane *vidljiva krv na opremi * arterijske ili venske linije	<b>PROŠIRENI PEP 2 NIRT + PI ev.NNIRT</b>	<b>PROŠIRENI PEP 2 NIRT + PI ev.NNIRT</b>	Generalno PEP nije neophodan *razmotriti istoriju pacijenta i ev. BAZIČNI PEP	Generalno PEP nije neophodan razmotriti odjeljenja sa visokim procentom HIV+ bolesnika BAZIČNI PEP	PEP nije potreban



**TABELA 5. PEP HIV POVREDE PREKO SLUZOKOŽE ILI NEINTAKTNE KOŽE**

TIP IZLAGANJA	Infektivni status izvora povrede-pacijenta				
	HIV + Klasa 1	HIV+ Klasa 2	Nepoznati status	Nepoznati izvor	HIV negativan
	*asimptomatski HIV status * vL < 1500 kopija/ml	*simptomatski HIV *AIDS *akutna serokonverzija * poznat visok vL	*pacijent odbija testiranje * nedostupan pacijent	*igle iz kontejnera	
<b>MALI VOLUMEN</b> * nekoliko kapi	<b>BAZIČNI PEP 2 NIRT</b>	<b>BAZIČNI PEP 2 NIRT</b>	Generalno PEP nije neophodan	Generalno PEP nije neophodan	PEP nije potreban
<b>VELIKI VOLUMEN</b> * prskanje velike količine krvi	<b>BAZIČNI PEP 2 NIRT</b>	<b>PROŠIRENI PEP 2 NIRT + PI ev.NNIRT</b>	Generalno PEP nije neophodan *razmotriti istoriju pacijenta i ev. BAZIČNI PEP	Generalno PEP nije neophodan *razmotriti odeljenja sa visokim procentom HIV+ bolesnika BAZIČNI PEP	PEP nije potreban

**TABELA 6. PREPORUČENE KOMBINACIJE LEKOVA ZA PEP**

NIRT BAZIČNI PEP	PI ili NNIRT PROŠIRENI PEP
AZT +3TC (Zidovudin plus lamivudin)	Nelfinavir <b>Viracept</b> 2x 5 tbl a 250mg odnosno 2x1.250mg
1. Combivir 2x1 tbl.- fiksna kombinacija (2x 300mg AZT i 150mg Lamivudina)	Lopinavir/r <b>Kaletra</b> 2x3 caps
2. Retrovir 2x1 tbl. a 250mg plus Epir 2x 150mg ili 1x300mg	Indinavir <b>Crixivan</b> 3x2 caps a 400mg, odnosno 3x800mg
3. Zidosan (AZT –Slaviamed) 2x 3caps. a 100mg plus Epir (Lamivudin) 2x 150mg	Efavirenz <b>Stocrin</b> 1x1 tbl a 600mg
<p>4. Zidovudin+ Lamivudin ili Emtricitabine</p> <p>5. Tenofovir+Lamivudin ili emtricitabine</p> <p>ALTERNATIVE</p> <p>6. Stavudine+Lamivudine ili emtricitabine</p> <p>6. Didanosine+Lamivudine ili emtricitabine</p> <div data-bbox="304 818 836 916" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 20px;"> <p><b>LEKOVI KOJI NISU REGISTROVANI U SRBIJI A TAKODJE SE PREPORUČUJU ZA PEP</b></p> </div>	<p>Lopinavir/r Kaletra</p> <p>PLUS</p> <p>ALTERNATIVE</p> <p>Atanazavir/r</p> <p>Fosaprenavir/r</p> <p>Indinavir/r</p> <p>Saquinavir/r</p> <p>Nelfinavir</p> <p>Efavirenz</p>

**Tabela 7. ANTIRETROVIRALNI LEKOVI REGISTROVANI U SRBIJI NA TERET FONDA ZA ZDRAVSTVENO OSIGURANJE**

NIRT	NNIRT	PI
AZT Zidovudin <b>Zidosan</b> Slaviamed caps. 100mg DOZA 2X3caps.	Nevirapin <b>Viramune</b> Behringer tbl. 200mg DOZA 2x1	Saquinavir <b>Fortovase</b> Roshe caps 200mg DOZA 3x2
ddI Didanozine <b>Videx EC</b> Bristol Myers Squib caps. a 400mg DOZA 2x1 caps a 400mg	Efavirenz <b>Stocrin</b> Merc Sharp tbl 600mg DOZA 1x1 tbl	Lopinavir /Ritonavir <b>Kaletra</b> Abot caps 133,3+33,3mg) DOZA 2x3 caps
D4T Stavudin <b>Zerit</b> Bristol Myers Squib caps. a 40mg DOZA 2x1 a 40mg		Indinavir <b>Crixivan</b> Merck Sharp caps 400mg DOZA 3x2 caps
3TC Lamivudin <b>Epivir</b> Glaxo tbl a 150mg DOZA 2x1 tbl a 150mg		Ritonavir <b>Norvir</b> Abot caps 100mg DOZA 2x6 caps.
Abakavir <b>Ziagen</b> Glaxo tbl 300mg DOZA 2x1 tbl		Nelfinavir <b>Viracept</b> Roshe tbl 250mg DOZA 2x5 tbl
FIKSNE KOMBINACIJE ILI LEKOVI SA PARTICIPACIJOM		
Zidovudin <b>Retrovir</b> caps 250mg Glaxo DOZA 2x1 caps		
Zidovudin plus Lamivudin <b>Combivir</b> Glaxo tbl (300 plus 150mg) DOZA 2x1 tbl		
Abakavir plus zidovudin plus Lamivudin <b>Trizivir</b> Glaxo tbl ( 300+ 300+ 150) DOZA 2x1		

### **Toksičnost lekova - nuspojave**

Zbog potencijalne toksičnosti sledeći lekovi se **NIKADA** ne primenjuju u PEP-u: abakavir, delavirdin, zalcitabine, didanozine zajedno sa stavudinom i nevirapine. Za vreme trudnoće izbegavaju se efavirenz zbog teratogenog učinka kao i ostali tzv. d-drugs: ddl i d4T, odnosno indinavir zbog hiperbilirubinemije novorođenčadi.

Nuspojave antiretroviralnih lekova veoma se često javljaju (17-47%). Najčešće se javljaju relativno bezazlene gastrointestinalne tegobe. Muka i povraćanje, redje dijareja oko 27%, malaksalost i slabost 27%. Iako se najveći deo nuspojava, posebno onih vezanih za prolazne gastrointestinalne tegobe mogu prevazići oko 1/4 zdravstvenog osoblja ne završi PEP zbog nuspojava. Radi praćenja nuspojava neophodan je pažljivi **MONITORING ZDRAVSTVENOG STANJA MEDICINSKOG RADNIKA NAKON UVOĐENJA PEP PROTOKOLA:**

pažljivo uzimanje anamneze, posebno lične anamneze, alergije na pojedine lekove, uzimanje drugih lekova, postojanja drugih hroničnih bolesti, uzimanja alternativnih biljnih medikamenata i drugih potencijalnih interakcija sa ART lekovima, postojanje graviditeta ili laktacije.

Bazično, a potom na najmanje 1- 2 PUTA nedeljno radi se kontrola: KKS, kompletnih bubrežnih i hepatalnih funkcija, a u slučaju uzimanja PI kontrola glikemije i urina (kristalurija, hematurija, hemolizna anemija-indinavir).

Radnike treba upoznati sa činjenicom da obrate pažnju na neke simptome tipa ospe, temperature, pečenja pri mokrenju, bolova u stomaku ili lumbalnoj regiji, žedjanje ili često mokrenje.

Najveći deo GIT tegoba sanira se ili davanjem antiemetika ili antidijaroika (klometol ili loperamid) ili se administriraju manje doze u češćim doznim intervalima

**POSEBNO UPOZNATI ZDRAVSTVENE RADNIKE SA SIMPTOMIMA AKUTNOG RETROVIRALNOG SINDROMA ODNOSNO AKUTNE HIV INFEKCIJE:** temperatura, otok žlezda na vratu povišena temperatura, ospa, grlobolja i sl. Samo u ovim slučajevima opravdano je raditi PCR HIV RNA test.

**TABELA 8. NAJČEŠĆE NUSPOJAVE ANTIRETROVIRALNIH LEKOVA**

<b>NIRT</b>	<b>NUSPOJAVE</b>
<b>ABC Abacavir: Ziagen, Trizivir, Epzicom</b>	Ospa, teže, nuspojave, hipersenzitivnost, temperatura, muka, povraćanje, malaksalost, umor, gubitak apetita, dispnea, gušobolja
<b>ddI Didanosine: Videx, Videx EC</b>	Pankreatitis, periferna neuropatija, retko ali fatalna laktička acidoza
<b>FTC Emtricitabine: Emtriva, Truvada</b>	Minimalna toksičnost, retko laktička acidoza
<b>3TC Lamivudine: Epivir, Combivir, Epizicom, Trizivir</b>	Minimalna toksičnost, retko laktička acidoza
<b>D4T Stavudine: Zerit</b>	Periferna neuropatija, lipodistrofija, ascendentna neuromišićna slabost, pankreatitis, hiperlipidemija, retko laktička acidoza
<b>TDF Tenofovir :Viread, Truvada</b>	Glavobolja, astenija, muka, povraćanje prolivi retko laktička acidoza i stetatoza jetre, flatulencija, renalna insuficijencija
<b>ddC Zalcitabine: Hivid</b>	Periferna neuropatija, stomatitis, laktička acidoza
<b>AZT Zidovudin: Retrovir, Zidosan, Combivir, Trizivir</b>	Makrocitna anemija, neutropenija, gastrointestinalne tegobe, nesаница retko laktička acidoza
<b>NNIRT</b>	
<b>EFV Efavirenz: Sustiva, Stocrin</b>	Ospa, nervoza nesаница halucinacije, lako povećanje alt i ast, TERATOGEN
<b>NVP Nevirapine: Viramune</b>	Ospa, Stevens Jones sindrom, fulminantni hepatitis
<b>PI</b>	
<b>APV Amprenavir: Agenerase</b>	Hiperlipidemija, maldistribucija masti, dijabetes posle višegodišnje primene kod svih PI, ovde epistakse, oralne parestezije, gastrointestinalni poremećaji

<b>ATV Atanazavir: <i>Reyataz</i></b>	Oprezno zbog potencijalnog AV bloka II stepena ostale nuspojave kao i gore
<b>f- APV Fosaprenavir: <i>Lexiva</i></b>	Ospa, ostalo sve kao gore
<b>INV indinavir: <i>Crixivan</i></b>	Nefrolitijaza, GIT poremećaji, indirektna hiperbilirubinemija, vrtoglavica, muka, metalni ukus u ustima, nejasan vid alopecija
<b>LPV/r Lopinavir+Ritonavir: <i>Kaletra</i></b>	GIT poremećaji, astenija, ostalo isto kao PI
<b>NFV Nelfinavir: <i>Viracept</i></b>	Dijareja ostalo isto kao i svi PI
<b>RTV Ritonavir: <i>Norvir</i></b>	GIT poremećaji, cirkumoralne parestezije, parestezije ekstremiteta, astenija, promjenjen ukus
<b>SQV Saquinavir: <i>Invirase(hard gel tbl) Fortovase (soft gel tbl)</i></b>	GIT tegobe, ostalo kao i svi PI
<b>TPV Tipranavir: <i>Aptivus</i></b>	Hepatitis, ospa ostalo kao i PI
<b>IF</b>	
<b>T20 Envulvirid: <i>Fuseon</i></b>	Lokalna reakcija na mestu aplikacije, povećana učestalost bakt.pneumonija, redje ospa

### **Najčešće interakcije sa ART lekovima**

**NAPOMENA:** najmanje interakcija sa ostalim lekovima imaju lekovi iz grupe NIRT-a

**INTERAKCIJE NNIRT I PI SA OSTALIM LEKOVIMA:** antigljivični lekovi (flukonazol, ketokonazol, vorikonazol), antimikobakterijalni lekovi, hormonski kontraceptivi, statini i antikonvulzivi. Posebna napomena je da efavirenz i nevirapine povećavaju metabolizam metadona te se stoga doze metadona za održavanje moraju povećavati.

### **SAVETOVANJE NAKON PROFESIONALNE IZLOŽENOSTI POTENCIJALNO ZARAZNOM MATERIJALU**

Zdravstveni ranici uglavnom tačno procenjuju rizik od infekcije virusom hepatitisa B, dok rizik od HIV-a i hepatitisa C procenjuju višim nego što stvarno jeste.

Ove dve infekcije su otkrivene kasnije, pa o njima pojedini zdravstveni radnici verovatno imaju manje znanja. Osim toga ni za jednu od njih ne postoji adekvatna zaštita (vakcina) a percepcija krajnje nepovoljnog ishoda, strah od eventualnih

socijalnih posledica odnosno takozvane „društvene kontaminacije“ (mogućnost da se na zdravstvene radnike projektuju karakteristike pacijenata o kojima brinu, tim pre što postoji dovoljno dokaza da se više društvene stigme javlja prema obolelima od AIDS-a i hepatitisa C nego prema obolelima od drugih bolesti), pojačava strah i utiče na to da se rizik procenjuje iznad realnog.

Zbog toga je izuzetno važno da se zdravstveni radnik, nakon akcidenta na radnom mestu javi u Savetovalište za HIV i virusne hepatitise, gde će obaviti razgovor sa epidemiologom i zajedno sa njim izvrši takozvanu procenu rizika, a nakon prijave i dokumentacije akcidenta biti adekvatno posavetovan i zbrinut.

U Savetovalištu će dobiti savete, podršku i ohrabrenje da nastave svoj posao. To je ujedno i prilika da zdravstveni radnik dobije osnovne informacije o HIV-u, hepatitisu B, hepatitisu C, uključujući i informacije kako se analize rade, kada se rade, neophodnosti da se analize ponove nakon određenog vremena i mogućnostima postekspozicione zaštite.

Osobe koje su imale akcident, a naročito osobe koje su na profilaktičkom režimu, su izložene velikom emocionalnom stresu, sa jedne strane zbog mogućeg rizika od infekcije, kao i zbog toga što su primorani da menjaju svoje ponašanje zbog opasnosti od daljeg prenošenja infekcije. Zbog toga im može zatrebati psihosocijalna podrška i pomoć psihologa.

Zdravstvene radnike koji su bili izloženi potencijalno zaraznom materijalu neophodno je savetovati da ne budu davaoci krvi, semene tečnosti i tkiva i organa tokom 6 meseci od ekspozicije, kao i o primeni adekvatne zaštite prilikom seksualnih odnosa. Potrebno ih je informisati o toksičnosti lekova za PEP i mogućim interakcijama. Ženama izloženim u periodu laktacije savetuje se prestanak dojenja zbog mogućnosti transmisije HIV infekcije na plod, kao i štetnog dejstva antiretrovirusnih lekova. Takođe je potrebna i adekvatna psihosocijalna podrška.

Ukoliko je HIV test nultog dana negativan, testiranje treba ponoviti nakon 6 nedelja (ELISA), pa nakon 12 nedelja i nakon 6 meseci od izloženosti. Na isti način se prate i izloženi zdravstveni radnici kod kojih je primenjena PEP, s tim što se period praćenja može produžiti i na 12 meseci, posebno kod izloženih zdravstvenih radnika koji su se inficirali HCV-om kao posledica izloženosti, ili je rezervoar imao koinfekciju sa HCV i HIV. Upotreba testova koji direktno određuju prisustvo virusa (ELISA sa p24 antigenom ili HIV RNK) se ne preporučuje za rutinsku upotrebu.

Osobama koje primaju PEP treba savetovati da se uzdržavaju od seksualnih odnosa, odnosno da koriste kondom, da izbegavaju trudnoću, da ne daju krv, tkiva i organe. Ukoliko je izložena žena koja doji, treba je savetovati o riziku, kao i razmotriti prestanak dojenja u zavisnosti od veličine rizika izloženosti. Potrebno je izloženu osobu upoznati sa toksičnošću antiretroviralne terapije. Izloženu osobu treba savetovati da se obrati lekaru ukoliko se u periodu praćenja pojave povišena temperatura, osip, mijalgije, zamor, limfadenopatija ili bilo koja druga akutna bolest koja bi ukazivala na HIV infekciju.

## **PREVENCIJA KRVNOPRENOŠIVIH INFEKCIJA U ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA**

Najefikasniji način primarne prevencije hepatitisa B, C ili HIV infekcije u zdravstvenim ustanovama je ne izlagati se krvi i telesnim tečnostima (uključujući semenu tečnost, vaginalni sekret, cerebrospinalnu, sinovijalnu, pleuralnu, peritonealnu, perikardijalnu i amnionsku tečnost) koje sadrže vidljive ili nevidljive količine krvi.

### **Mere za kontrolu krvnoprenosivih infekcija**

Za smanjivanje rizika od prenosa krvlju prenosivih mikroorganizama u zdravstvenim, socijalnim i drugim ustanovama za pružanje usluga nege i lečenja, kao i u različitim laboratorijama, koriste se mere za kontrolu infekcije, koje spadaju u red standardnih i dodatnih mera predostrožnosti, vezanih za kontakt kao put prenosa.

Cilj ovih mera je izolacija infekcije, a samo izuzetno i izolacija pacijenta -rezervoara infekcije. Pošto je najteže kontrolisati faktore vezane za uzročnika i domaćina, sprečavanje prenosa mikroorganizama se bazira pre svega na prekidanju puta prenosa, u ovom slučaju direktnog i indirektnog kontakta.

### **Standardne mere predostrožnosti**

U mnogim slučajevima rizik od nozokomijalnog prenosa infekcija je najviši pre nego što se postavi konačna dijagnoza i pre nego što se mogu sprovesti mere predostrožnosti u skladu sa tom dijagnozom.

Standardne mere predostrožnosti su osmišljene da bi se smanjio rizik od prenošenja mikroorganizama iz prepoznatih i skrivenih izvora infekcije u bolnici. Rutinska primena standardnih mera predostrožnosti na sve pacijente značajno smanjuje rizik od svih nozokomijalnih infekcija, tako i virusnih hepatitisa B, C ili HIV infekcije. Prvobitno, standardne mere predostrožnosti su i osmišljene da bi se sprečilo prenošenje krvnoprenosivih agenasa. Stoga, ne postoji indikacija da se pacijenti pre prijema u hospitalnu ili drugu ustanovu ili na ambulantnu dijagnostiku primenom invazivnih metoda (endoskopije) rutinski testiraju na anti HCV, anti-HIV ili HBsAg.

Dodatne mere predostrožnosti su osmišljene samo za negu određenih pacijenata, u ovom slučaju za pacijente za koje se zna ili se sumnja da su zaraženi epidemiološki važnim patogenima koji se šire direktnim i indirektnim kontaktom. Dodatne mere predostrožnosti se primenjuju samo uz prethodno već primenjene standardne mere predostrožnosti.



## 1. Higijena ruku

Higijena ruku je najvažnija mera za smanjenje rizika od prenosa mikroorganizma sa jedne osobe na drugu, direktnim ili indirektnim kontaktom.

Higijena ruku podrazumeva pranje ruku tečnim sapunom sa ili bez dodatka antiseptika i/ili primenu rastvora dezinficijensa u sol ili gel stanju na suve ruke. U pogledu virusa i to virusa hepatitisa B, C i HIV, najuspešnije deluju dezinficijensi na bazi alkohola.

Higijena ruku se mora vršiti pre i nakon kontakta sa svakim pacijentom i nakon kontakta sa krvlju, telesnim tečnostima, sekretima i ekskretima, kao i kontaminiranom opremom i predmetima. Higijena ruku se mora vršiti i kad su pri nabrojanim akcijama ruke bile zaštićene rukavicama.

## 2. Zaštitna oprema : rukavice

U praksi se rukavice upotrebljavaju iz tri razloga:

- ↳ kao zaštitna barijera za osoblje kako bi se sprečila kontaminacija ruku kod kontakta sa krvlju, telesnim tečnostima, sekretima i ekskretima, mukoznim membranama i povređenom kožom. U pogledu sprečavanja rizika od izloženosti patogenima koji se nalaze u krvi upotreba rukavica je **OBAVEZNA**,
- ↳ kako bi se smanjila verovatnoća da se mikroorganizmi koji se nalaze na rukama osoblja prenesu na površine opreme i predmeta koji se koriste tokom invazivnih procedura ili neinvazivnih procedura koje uključuju kontakt sa sluzokožom ili neintaktnom kožom pacijenta,
- ↳ kako bi se smanjila verovatnoća da se rukama osoblja koje su kontaminirane mikroorganizmima jednog pacijenta ovi mikroorganizmi prenesu na drugog pacijenta (cross-infekcije).

Upotreba rukavica ne isključuje neophodnost pranja ruku nakon skidanja rukavica, pošto na rukavicama fabrički mogu postojati neprimetni defekti ili se oni mogu stvoriti prilikom upotrebe. Takođe, ruke se često kontaminiraju prilikom njihovog skidanja.

Pranje ruku u rukavicama kako bi se ponovo koristile je nedopustivo.

Neskidanje i neodbacivanje rukavica odmah nakon kontakta sa pacijentom **predstavlja rizik** za širenje kontaminacije na površine i predmete i povećanje biološkog opterećenja okoline.

Nemenjanje rukavica pre kontakta sa idućim pacijentom predstavlja stručnu grešku i samim tim je nedopustivo.

Samo prilikom obavljanja invazivnih procedura i previjanja rana je potrebno koristiti **sterilne rukavice**. U svim ostalim slučajevima upotreba hemijski čistih rukavica od lateksa ili polivinila je dovoljna barijera.

### **3. Zaštitna kecelja/mantil, zaštitna obuća i nazuvci**

Zašitni mantili/kecelje se koriste za zaštitu radne uniforme od krvi ili telesnih tečnosti sa vidljivim ili nevidljivim sadržajem krvi u slučajevima kada se ostvaruje blizak kontakt sa pacijentom kome se planiraju neke invazivne i krvave procedure ili previjanje otvorene rane.

Mantili od posebnog materijala koji je vodootporan, zaštita za noge, čizme ili nazuvci za cipele obezbeđuju veći stepen zaštite kože kada se očekuju veće količine ili izlivi potencijalno infektivnog materijala. Kada se mantili upotrebljavaju u ovu svrhu, neophodno ih je skinuti pre odlaska iz bolesničke sobe, odbaciti ih u za to namenjene PVC crne vreće obeležene kao biološki otpad (žuta nalepnica!) i oprati ruke. Mantili dalje podležu konačnoj dispoziciji ili reprocessiranju u zavisnosti od toga da li su za jednokratnu ili višekratnu upotrebu, prema deklaraciji proizvođača.

### **4. Maske, štitnici za oči**

Zaštitne maske i štitnici za oči se pored već navedene zaštitne opreme, koriste ukoliko se planira neka procedura pri kojoj može doći do rasprskavanja krvi ili telesnih tečnosti sa sadržajem krvi (vađenje krvi, plasiranje vaskularnih kanila naročito centralnih, ginekološko-akušerske intervencije, vađenje ili popravka zuba, aspiracija disajnih puteva, hirurške intervencije, prosektura i dr). Naočare ili drugi štitnici za oči od akrila za višekratnu upotrebu moraju se između dva pacijenta dekontaminirati, pranjem u rastvoru tople vode i deterdženta i prebrisavanjem dezinficijensa koga akril trpi bez promene kvaliteta stakla (npr. alkohol zamućuje akrilna stakla).

### **5. Pravilno rukovanje oštrim predmetima**

- ↳ Upotrebu oštih predmeta svesti na najmanju moguću meru.
- ↳ Pri upotrebi oštih predmeta i izvođenju invazivnih procedura, postaviti bolesnika u položaj koji obezbeđuje dobru vidljivost i najmanju mogućnost akcidentalnog povređivanja.
- ↳ Ne dodavati oštre korišćene i potencijalno kontaminirane predmete direktno u ruke drugoj osobi.
- ↳ Neposredno nakon upotrebe oštre predmete odložiti u za to namenjene kontejnere (neprobajnih i nepromoćivih zidova).

- ↳ Na igle za jednokratnu upotrebu nakon korišćenja **ne vraćati zaštitne kapice**. Odbaciti igle zajedno sa špricom u za to namenjene neprobojne i nepropusne kontejnere.
- ↳ Kontejnere za odbacivanje oštih predmeta držati što bliže mestu gde se oštri predmeti koriste, ali nedostupne bolesnicima i posetiocima.
- ↳ Kontejnere za oštre predmete puniti do 2/3, nakon toga ih bezbedno zatvoriti, oblepiti po potrebi, obeležiti kao biološki infektivan otpad i odložiti za bezbedno uklanjanje (spaljivanjem ili incineracijom).
- ↳ Vađenje krvi vršiti na najbezbedniji način, vakutajnerom, ili ako je to nedostupno onda iglu za vađenje krvi pridržavati instrumentom (držač igle). Na pipetirati ustima, koristiti se automatskim pipetama.
- ↳ Pri čišćenju i pranju oštih predmeta i instrumenata, kao i lako lomljivog pribora od stakla koristiti deblje gumene rukavice. Po mogućstvu, obezbediti mašinsko pranje predmeta i instrumenata.

## 6. Predmeti i oprema koji se koriste za lečenje i negu bolesnika

Oprema i predmeti za jednokratnu upotrebu se ne mogu reprocessirati. Oni se odbacuju u nepropusne vreće (ako nisu oštri predmeti) i podležu pravilnoj dispoziciji kao biološki potencijalno infektivni otpad.

Oprema i predmeti za višekratnu upotrebu se reprocessira u skladu sa preporukom proizvođača, pravilima bolnice i Komisije za bolničke infekcije, kao i međunarodno i nacionalno prihvaćenim vodičima. Ukoliko se pravilno vrši reprocessiranje opreme nakon upotrebe, nije potrebno instalirati posebnu opremu za HbsAg pozitivne, anti-HCV ili anti- HIV pozitivne bolesnike.

Ukoliko se radi o kritičnoj opremi (koja prodire u primarno sterilna tkiva i telesne duplje) ona podleže sterilizaciji. Ukoliko proizvođač navodi mogućnost različitih metoda sterilizacije, uvek se opredeliti za sterilizaciju vlažnom toplotom kao najpouzdaniji metod. Planirati stoga i svu opremu za takvu vrstu sterilizacije (kadice, četkice/mašine i sredstva za čišćenje i pranje, ispiranje, te papir/folije za pakovanje za sterilizaciju, testove za kontrolu sterilizacije, knjigu evidencije o izvršenoj sterilizaciji, nalepnice o serijskom i lot broju sterilisanog paketa i datumom isteka roka. Sva kritična oprema u medicini, a naročito hirurgiji i stomatologiji, koja je termostabilna steriliše se vlažnom toplotom (autoklaviranjem). Suvi sterilizatori se koriste samo za sterilizaciju staklenog pribora. Termolabilna kritična oprema prema OZNACI proizvođača (optički delovi endoskopa, laringoskopa, oprema u mikrohirurgiji i sl.) podleže takozvanoj "hladnoj" sterilizaciji dezinficijensima visokog nivoa ili nekim drugim metodama sterilizacije (etilen oksid i dr.). I ove vrste sterilizacije zahtevaju određene arhitektonske preuslove i odgovarajuću opremu, pisane protokole u skladu sa preporukama proizvođača i evidenciju o izvršenoj dezinfekciji.

Polukritična medicinska oprema (koja dolazi u dodir sa mukoznim membranama) se sterilizuje ili dezinfikuje sredstvima visokog do intermedijarnog nivoa prema protokolima bolnice i Komisije za bolničke infekcije.

Nekritična oprema (oprema koja dolazi u dodir sa nepovređenom kožom) i nekritične površine (zidovi, podovi, potom površine u najbližoj okolini pacijenta (natkasne, ram kreveta, držači temperaturne liste ili infuzionih rastvora, kvake, slavine lavaboa) podležu vlažnom čišćenju rastvorom vode i deterdženta ili dezinficijensima niskog nivoa, uz pomoć samo za to namenjenog pribora. Ukoliko su ove površine vidljivo kontaminirane krvlju, telesnim tečnostima, sekrecijama i ekskrecijama, ovi tečni sadržaji se prvo pokupe papirnom vatom (pri tome su ruke zaštićene rukavicama), a potom se prebrišu sredstvima za dezinfekciju niskog do intermedijarnog nivoa. Nakon ove procedure moguće je primenjivati uobičajene metode čišćenja.

Transport opreme za višekratnu upotrebu treba da obezbeđuje visok stepen bezbednosti od prosipanja i prolivanja do konačne dispozicije.

## **7. Veš i posteljina**

Korišćena posteljina može biti kontaminirana patogenim mikroorganizmima u sasušanim partikulama krvi i telesnih tečnosti. Međutim, rizik od prenošenja bolesti je zanemarljiv ako se prikuplja u zaštitnim PVC rukavicama, u zaštitnoj odeći i obući, bez rastresanja. Transport prljavog veša se vrši u zatvorenim nepropusnim vrećama, u posebnim kolicima/vozilu u odnosu na čist veš i posteljinu. Pranje se vrši na uobičajen način (temperatura vode 80°C, deterdžent za pranje veša). Ukoliko je veš izrazito zaprljan krvlju i sekretima i ekskretima, potrebno ga je prethodno potopiti u rastvor dezinficijensa (hlorni preparat, varikina) i posle preporučenog kontaktnog vremena isprati, te prati na uobičajen način. Nije neophodno razvrstavati veš i posteljinu po stepenu zaprljanosti niti po poreklu.

Metode rukovanja, transporta i pranja prljave posteljine treba da bude protokolisano od strane bolnice i Komisije za bolničke infekcije.

## **8. Tanjiri, čaše, šolje i escajg**

Kombinacija vrelе vode i deterdženata koji se koriste u bolničkim mašinama za pranje sudja je dovoljna za dekontaminaciju tanjira, čaša, šolja i escajga.

## **9. Rutinsko čišćenje**

Ukoliko se rutinski sprovodi standardno čišćenje svih vertikalnih i horizontalnih površina u okolini pacijenta u stacionarnim delovima bolnica, polikliničkoj službi, ambulantama ili vozilima hitne medicinske pomoći, specijalne vrste čišćenja nisu potrebna. Mimo rutinskog čišćenja primenjuje se dekontaminacija neke površine na koju se akcidentalno prolila krv ili neka druga telesna tečnost sa sadržajem krvi. Protokoli Komisije za bolničke infekcije ustanove određuju metode, temeljitost i učestalost čišćenja kao i vrstu proizvoda za čišćenje koji se koriste u datoj bolnici.

## **10. Smeštaj bolesnika**

Bolesnici sa dokazanom HIV, HCV ili HBV infekcijom ne zahtevaju prostornu izolaciju. Samo na odeljenjima za hemodijalizu osobe sa dokazanim HBsAg se smeštaju u zasebnu sobu. Takođe, uzorci krvi za različite laboratorijske analize od HBsAg pozitivnih osoba na bilo kojim odeljenjima se moraju prikupljati i obrađivati u posebnoj prostoriji gde se ne priprema terapija za parenteralno davanje.

## **11. Mere povezane sa osobljem**

Odgovornost je zdravstvenih i drugih ustanova za pružanje usluga nege i lečenja da imlementira mere za sprečavanje transmisije zaraznih bolesti.

Najefikasnija mera prevencije zarazne bolesti je primena vakcine. Optimalna upotreba vakcina može da spreči prenošenje vakcinabilnih bolesti i eliminiše nepotrebne radne nesposobnosti. Program imunizacije osoblja u navedenim institucijama je daleko jeftinija metoda od ispitivanja slučajeva sa ekspozicijom ili ispitivanje eventualnih nozokomijalnih epidemija. Obavezna vakcinacija osoblja, koja važi i za novoprimitljene i radnike na određeno vreme, je efikasnija mera od vakcinacije na dobrovoljnoj bazi.

Određivanje imunog statusa pre započinjanja imunizacije vakcinom protiv hepatitisa B može da bude korisno, ali uvođenje ove prakse kao rutine zavisi od procene troškova za testiranje u odnosu na vakcinaciju sa tri doze vakcine.

Određivanje imunog statusa na hepatitis C i HIV kod kandidata pre zapošljavanja u ustanove i radno mesto sa profesionalnom ekspozicijom može da bude korisno radi određivanja da li je eventualno buduće oboljenje povezano sa poslom ili ne.

Radne restrikcije kod osoblja sa hepatitisom B i HIV infekcijom su potrebne ukoliko osoblje vrši invazivne procedure. U slučaju hepatitisa B restrikcije važe dokle god je hepatitis Be antigen pozitivan. Ove restrikcije nisu krute i mogu da se

razmotre u odnosu na samu invazivnu proceduru kao i sposobnost i iskustvo samog radnika. Standardne mere predostrožnosti moraju uvek da se primenjuju. Ovaj aspekt svakako treba da bude zakonom uređen.

Kod osoblja sa hepatitis C infekcijom radne restrikcije nisu potrebne. Standardne mere predostrožnosti moraju uvek da se primenjuju.

## Literatura:

1. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Post-exposure Prophylaxis. MMWR 2001;50(No. RR-11)
2. Gerberding JJ. Management of occupational exposures to blood-borne viruses. NEJM:February 1995; 444-51.
3. Madison Clinic and CDC occupational PEP guidelines 2005
4. A Pocket Guide to Adult HIV/AIDS treatment February 2006 ed. HRSA
5. MMWR June 29, 2001/50 (RR11):1-42: updated US Public Health Service Guidelines for the management of occupational Exposures to HBV, HCV and HIV and Recommendations for Postexposure prophylaxis.
6. HIV Post Exposure Prophylaxis. Guidance from the UK Chief Medical Officers. Expert Advisory Group on AIDS. Dept. Of Health, February 2004
7. Surveillance of exposure to blood borne viruses (HIV, HBV, HCV) and its management 1999-2004. Special preventive Programme. Centre for Health Protection. Department of Health, Hong Kong, January 2006
8. Thore Lorenzen and Katrin Graefe. Post Exposure Prophylaxis. HIV medicine 2006; 14:1-825
9. AETC NRC Updated US Public Health Service Guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. October 2005
10. Treatment for Adult HIV infection. 2006 Recommendations of the International AIDS Society USA Panel. JAMA 2006;296 (7): 827-940
11. CDC. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. MMWR Recommendations and Reports 2001;50(No. RR11):1-42.
12. CDC. Special Article Guideline for infection control in health care personnel, 1998. AJIC 1998;26(3):289-354.
13. CDC. Recommendations for Preventing Transmission of Infections Among Chronic Hemodialysis Patients. MMWR Recommendations and Reports 2001;50(No. RR-5):1-46.
14. CDC. Immunization of the health-care workers: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). MMWR 1997;46 (No. RR-18):1-42. Available at <<http://www.cdc.gov/ncidod/hip>>.
15. US Department of Labor, Occupational Health and Safety Administration. Occupational exposure to bloodborne pathogens; final rule. CFR part 1910.1030. Federal Register 1991;56:64004-182.
16. Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines, 3<sup>rd</sup> edition. W.B. Saunders company, Philadelphia: 1999.
17. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S, eds. 10th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2007.
18. Institut za javno zdravlje Srbije. HIV infekcija – priručnik za lekare (ed. Đorđe Jevtović). Beograd:2007.