

Univerzitet u Novom Sadu
Medicinski fakultet

Urednik
Vladimir Petrović

IMUNIZACIJA PROTIV ZARAZNIH BOLESTI

Novi Sad, 2015.

Recenzenti

Prof. dr Branislav Tiodorović
Prof. dr Aleksandra Stojadinović
Prof. dr Dragan Laušević

Izdavač

Medicinski fakultet Novi Sad
© Copyright Medicinski fakultet Novi Sad, 2015.

Glavna i odgovorna urednica

Prof. dr Marija Mihalj

Uređivački odbor

Prof. dr Nikola Grujić, dekan	Prof. dr Larisa Blažić
Prof. dr Biljana Drašković, prodekan	Doc. dr Biljana Božin
Prof. dr Snežana Brkić, prodekan	Asist. dr sc. Branislava Brestovački
Prof. dr Marko Erak, prodekan	Doc. dr Vesna Mijatović Jovanović
Prof. dr Goran Marušić, prodekan	Dr sc. med. Silvija Brkić
Prof. dr Jovan Popović, prodekan	Goran Janjić, student-prodekan

Lektura

Marina Šaponjski

Korektura

Katarina Pišteljić

Štampa

JP Službeni glasnik

Tiraž

7.500

CIP – Каталогизacija y publikaciji
Библиотека Матице српске, Нови Сад

616.9:615.37

ПЕТРОВИЋ, Владимир

Imunizacija protiv zaraznih bolesti / Vladimir Petrović, Zorica Šeguljev, Zoran Radovanović ; urednik Vladimir Petrović. – Novi Sad : Medicinski fakultet, 2015 (Beograd : Službeni glasnik). – 168 str. : ilustr. ; 24 cm. – (Monografije ; 111)

Tiraž 7.500. – Bibliografija uz svako poglavlje.

ISBN 978-86-7197-452-3

1. Шегуљев, Зорица [аутор] 2. Радовановић, Зоран [аутор]
а) Заразне болести – Имунизација

COBISS.SR-ID 299043335

Autori

Prof. dr Vladimir Petrović
Prof. dr Zorica Šeguljev
Prof. dr Zoran Radovanović

SADRŽAJ

OPŠTI DEO

1. Uvod (<i>Vladimir Petrović</i>).....	9
2. Principi imunizacije (<i>Vladimir Petrović</i>).....	19
2.1. Pasivni imunitet i pasivna imunizacija.....	19
2.2. Aktivni imunitet i aktivna imunizacija.....	23
2.3. Vrste i podela vakcina.....	24
2.4. Pravila za primenu vakcina.....	26
2.5. Postvakcinalne reakcije.....	28
2.6. Kontraindikacije za primenu vakcina.....	29
2.7. Pogrešne (lažne) kontraindikacije za vakcinaciju.....	31
2.8. Imunizacija u posebnim kliničkim stanjima.....	34

SPECIJALNI DEO

1. Tuberkuloza (<i>Zoran Radovanović</i>).....	43
2. Hepatitis B (<i>Zorica Šeguljev</i>).....	47
3. Difterija (<i>Vladimir Petrović</i>).....	57
4. Tetanus (<i>Vladimir Petrović</i>).....	65
5. Pertusis (<i>Vladimir Petrović</i>).....	73
6. Poliomijelitis (Polio) (<i>Zoran Radovanović</i>).....	83
7. <i>Hemofilus influenza</i> (<i>Zoran Radovanović</i>).....	89
8. Pneumokokna infekcija (<i>Zoran Radovanović</i>).....	93
9. Meningokokna infekcija (<i>Zoran Radovanović</i>).....	97
10. Male boginje (<i>Zoran Radovanović</i>).....	103
11. Mumps (<i>Zorica Šeguljev</i>).....	109
12. Rubeola (<i>Zorica Šeguljev</i>).....	115
13. Varičela (<i>Zorica Šeguljev</i>).....	121
14. Grip (Influenca) (<i>Vladimir Petrović</i>).....	127
15. Infekcije humanim papilomavirusom (<i>Vladimir Petrović</i>).....	137
16. Rotavirusne infekcije (<i>Zoran Radovanović</i>).....	143
17. Hepatitis A (<i>Zorica Šeguljev</i>).....	147
18. Krpeljski encefalitis (<i>Zorica Šeguljev</i>).....	153

Prilog

Vakcine: Skladištenje, rukovanje i davanje (<i>Zoran Radovanović</i>).....	159
--	-----

OPŠTI DEO

1. UVOD

Među svim merama prevencije zaraznih bolesti, imunizacija predstavlja najbržu, najefektivniju (najdelotvorniju) i ekonomski najopravdaniju meru, koja je direktno uticala na smanjenje incidencije i mortaliteta zaraznih bolesti i izmenu strukture obolevanja zaraznih bolesti u čitavom svetu. Mnoga oboljenja, koja su prema visini incidencije, mortaliteta ili invaliditeta predstavljala prvorazredne zdravstvene probleme, danas su u razvijenom delu sveta eliminisana ili svedena na pojedinačnu pojavu (1). Sa izuzetkom obezbeđenja zdravstveno bezbedne vode za piće, nijedna druga mera nije imala tako dominantan uticaj na pad mortaliteta i porast populacije (2).

Prvi pisani podaci o primeni postupaka koji bi se danas smatrali imunizacijom dolaze iz Kine. Opisi govore o utrljavanju krasta obolelih od velikih boginja, prethodno tretiranih toplotom, u kožu zdravih ljudi. To je opisano u dva različita dokumenta. Prvi, pod nazivom „Pravilan tretman velikih boginja“ napisala je jedna budistička monahinja za vreme vladavine cara Jen Tsunga (1022–1063. pre n. e.), a u drugom ranom kineskom medicinskom zapisu pod nazivom „Zlatno ogledalo medicine“ navode se četiri različita pristupa zaštiti od velikih boginja (3).

Ovo saznanje se vremenom širilo u druge delove Azije i prema Evropi, da bi ga 1721. žena engleskog ambasadora u Carigradu (Mary Wortley Montague) prenela u Veliku Britaniju. Utrljavanjem sasušenog gnoja iz pustula obolelih u kožu osetljivih, smrtnost od velikih boginja je sa preko 20% svedena na 2–3%, što govori da je ovaj postupak ipak bio riskantan. Bendžamin Džesti (Benjamin Jesty), stočar iz Jetminstera u Engleskoj, 1774. godine je, nakon što je i sam preležao kravlje boginje, namerno zarazio svoju ženu i decu kravljim boginjama ne bi li izbegli velike boginje. Eksperiment je uspeo (4).

Krajem XVIII veka Edvard Džener (Edward Jenner), na osnovu lokalnog iskustva žena koje muzu krave i ne obolevaju od velikih boginja, stvorio je prvu vakcinu protiv velikih boginja, koristeći limfu krava koje su болоvale od kravljih boginja. Njome je zarazio kravljim boginjama jednog dečaka koji je nakon toga postao otporan na velike boginje. On je dao i ime samom postupku (vakcinacija), na osnovu latinske reči *vacca* (krava) i time postavio temelje imunizacije (1). Na osnovu stečenog iskustva, do 1810. Džener je utvrdio da veštački stvoren imunitet nije doživotan, ali nije znao uzrok tome. U to doba su počele da se razvijaju ideje o atenuaciji i virulenciji. Započele su i diskusije o revakcinaciji. Takođe, u velikoj meri su prepoznate mogućnosti koncepta pasaže imunizujućeg agensa (5). S vremenom počela je da raste zabrinutost da se druge bolesti, npr. sifilis, mogu preneti vakcinacijom. Oko 1850. nemački naučnici prvi upotrebljavaju glicerol za ubijanje bakterija u vakcini i za

očuvanje same limfe. Time je omogućeno dobijanje vakcine dobre potentnosti, kao i mogućnost njenog pravljenja u većoj količini i za duži period (6).

Na novu vakcinu čekalo se više od 70 godina. Paster (Louis Pasteur) koristeći ideje i koncepte koji su razmatrani prethodnih 40 godina, 1870. je stvorio prvu vakcinu protiv kokošije kolere. To je bila prva atenuisana virusna vakcina. Kulturu atenuisanih mikroorganizama nazvao je u čast Edvarda Dženera – vakcina (7). Nedugo posle vakcine protiv kokošije kolere uspeo je da stvori prvu vakcinu protiv antraksa. Primenom vakcine protiv antraksa za zaštitu ovaca u francuskom gradiću (Pouilly-le-Fort), tokom maja i juna 1881, izveo je prvi kontrolisani eksperiment. Tako su postavljeni temelji naučnog pristupa i započeta je nova era u imunizaciji (8). U toku daljih istraživanja Pasteur je 1884. stvorio prvu atenuisanu vakcinu protiv besnila. Tu vakcinu prvi put je primenio sledeće godine vakcinišući dečaka Jozefa Majstera (Joseph Meister) kojega je ugrizao besan pas. Ovim je, takođe, prvi put jedan atenuisan virus primenjen kao vakcina za ljude (9).

Na kraju XIX veka počeli su da se pokazuju praktični rezultati kreativnog perioda iz sedamdesetih i osamdesetih godina tog veka s razvojem inaktivisanih vakcina protiv trbušnog tifusa, kuge i kolere. Fajfer i Kole (Pfeiffer i Kolle) u Nemačkoj i Rajt (Wright) u Engleskoj, radeći nezavisno jedni od drugih, razvili su inaktivisane vakcine protiv trbušnog tifusa (10, 11). Voldemar Hafkin (Waldemar Haffkine) 1896/1897. razvija prvu vakcinu protiv kuge (12). Kole je 1896. razvio toplotom inaktivisanu vakcinu protiv kolere (13, 14).

Nakon toga, značajan doprinos dao je Erlih (Ehrlich) svojom receptorskom teorijom imuniteta iz 1897, ne bi li objasnio interakcije toksina i antitoksina. Ova teorija je postala kamen temeljac imunologije XX veka (15). On je takođe istakao razliku između aktivnog i pasivnog imuniteta (4, 16).

Primena veštačke pasivne zaštite počinje radovima nemačkog bakteriologa Emila Beringa (Emil von Behring, 1854–1917), koji je otkrio antitoksin protiv difterije inokulisanjem subletalnih doza klostridijum difterije (*Clostridium diphtheriae*) u laboratorijske životinje. Dokazao je da se antitoksinom može sprečiti smrtnost neimunih životinja koje su izložene virulentnim uzročnicima difterije. Tako je počela upotreba veštačkog pasivnog imuniteta u terapiji, a već nakon dve godine primenjen je i u prevenciji zaraznih bolesti. Za ovo otkriće Bering je 1901. dobio Nobelovu nagradu. Bila je to prva Nobelova nagrada za medicinu (4).

Tokom ranog XX veka razvijeni su toksoidi protiv difterije – Ramon (Gaston Ramon) 1923. i protiv tetanusa – Pjer Dekombe (Pierre Descombey) 1924. godine (17, 18). Toksoidi su stvoreni uz pomoć hemijske inaktivacije, metode koju je razvio Smit (Smith) još 1909, a na osnovu radova iz 1907. godine (19). Toksoide su prvi put upotrebili Ramon i Zeler (Christian Zoeller) 1926. (20), a adsorbovanu vakcinu Gleni i Bar (A. T. Glenny, Mollie Barr) 1931. godine (17).

Početkom XX veka, 1909, Kalmet i Gerin (Calmette, Guerin) započeli su razvoj vakcine protiv tuberkuloze, poznate kao be-se-že (BCG) vakcina. Upotrebljena je tek 1927. godine (21). Daljem napretku imunizacije doprineo je Gudpasčer (E. W. Goodpasture) upotrebom horioalantoične membrane pilećeg embriona za razmnožavanje virusa, u periodu od 1931. do 1933. godine. Ova tehnika predstavljala je

značajan napredak kao najjeftiniji i najbezbedniji metod za razmnožavanje virusa, sve do razvoja kultura tkiva (22).

Vakcinu protiv žute groznice napravio je 1935. Tajler (Max Theiler). Sadržavala je francuski soj virusa žute groznice. Kasnije, primenom Gudpasčerove tehnike, Tajler je primenio soj 17D, koji se i danas koristi (23). Horsfal (Horsfall) i saradnici razvijaju prvu vakcinu protiv influence inaktivacijom virusa razmnoženih na embrionisanim kokošijim jajima (24). Madsen (Madsen) je izveo prvi kontrolisani klinički eksperiment s inaktivisanom vakcinom protiv velikog kašlja na Farskim Ostrvima 1926. godine (25).

Nakon Drugog svetskog rata započelo je zlatno doba razvoja vakcina. Ono je omogućeno razvojem tehnike kulture tkiva, koju su uveli Hju i Mejtland (Hugh, Maitland) (4, 26). Na osnovu tog istraživanja Enders, Veler i Robins (J. F. Enders, T. H. Weller, F. S. Robbins) koriste kulturu tkiva fibroblasta za razmnožavanje poliovirusa tipa 2 (Lansing) (27). Prva vakcina razvijena ovom tehnikom bila je Salkova, trivalentna, formalinom inaktivisana poliovakcina (28). Prvu živu vakcinu protiv dečje paralize razvila je Hilari Koprovski (Hillary Koprowski), ali je tek Sabinova (A. B. Sabin) živa vakcina, razvijena na tkivu bubrega majmuna, ušla u širu primenu (29, 30).

Kasnih pedesetih godina XX veka, Kac, Enders (S. L. Katz, J. F. Enders) i saradnici razvili su soj Edmonston (David Edmonston) vakcine protiv malih boginja na kulturi pilećeg embriona (31). Taj soj dalje su atenuisali Švarc, Hileman (A. Schwarz, M. Hilleman) i saradnici (32, 33). Hileman je takođe atenuisao i Džeril-Lin (Jeryl-Lynn) soj mumps virusa (34). Kultura ćelija je korišćena i za atenuaciju virusa rubele i do 1970. sojeve su razvili Parkman (P. D. Parkman) i Mejer (H. M. Meyer), Hijgelen (C. Huygelen) i saradnici, kao i Plotkin (S. A. Plotkin) i saradnici (35, 36, 37). Poslednji soj Wistar-RA 27/3, razvijen na kulturi humanih fibroblasta, danas je glavni soj rubele vakcine u svetu, a koriste se još *Cendihill* i HPV-77 (2, 17). Tokom sedamdesetih godina vakcinu protiv ovčijih boginja razvili su Takahaši (M. Takahashi) i saradnici, koja sadrži atenuisan japanski OKA soj virusa ovčijih boginja (38, 39).

Parenteralna primena inaktivisanih vakcina (toplotom i fenolom, acetonom) protiv trbušnog tifusa bila je praćena visokim stopama postvakcinalnih reakcija i nije se smatrala zadovoljavajućim rešenjem (40). Napredak je usledio s nastankom atenuisane vakcine za oralnu primenu koju su razvili Žermanije i Firer (R. Germanier i E. Fürer). Njihova vakcina je u svojoj osnovi imala atenuisan soj Gal E mutantne Ty21a *Salmonella typhi*. Međutim, i kod primene ove vakcine javljale su se značajne postvakcinalne reakcije (41). Nakon toga su Lendi i Vebster (M. Landy, ME Webster) razvili vakcinu koja za osnovu ima prečišćen Vi antigen. Usavršili su je Vong (Wong) i saradnici, te Robins i Robinsova (42, 43, 44, 45, 46). Kultura diploidnih humanih ćelija poslužila je da Koprovski (W. Koprowski) i saradnici razmnože virus besnila i tako razviju inaktivisanu vakcinu protiv besnila (47).

Prvu inaktivisanu vakcinu protiv hepatitisa A razvili su 1986. Provost i saradnici. Kultura ćelija, korišćena za razmnožavanje virusa hepatitisa A, nije bila pogodna za razvoj vakcine za zaštitu ljudi (48). Kasnije je, na kulturi humanih fibroblasta, razvijena formalinom inaktivisana vakcina protiv hepatitisa A, koja se i danas koristi (49).

Tokom sedamdesetih i osamdesetih godina XX veka razvijene su bakterijske vakcine koje su sadržavale prečišćene proteine ili kapsularne polisaharide, tzv. subunit vakcine. To su bile: vakcina protiv meningokoka Artenštajn (M. S. Artenstein) i saradnici, vakcina protiv pneumokoka Ostrian (R. Austrian) i saradnici i prva generacija vakcine protiv hemofilusa influence (*Haemophilus influenzae*) tipa b Anderson i saradnici i Šneron (Schneerson) i saradnici (50, 51, 52, 53).

Vakcine protiv hemofilusa influence brzo su napredovale u drugu i treću generaciju vakcina. Osnova svega bila su istraživanja iz dvadesetih i tridesetih godina XX veka, kada su Ejveri i Gebel (O. T. Avery i W. F. Goebel) pokazali da se imunogenost polisaharida može pojačati vezivanjem sa proteinom nosačem (54, 55). Na osnovu toga Pitmanova je ustanovila, da od šest različitih polisaharida h. influence, samo inkapsulirani tip b dovodi do ozbiljnog oboljenja kod dece. Utvrdila je da sastav kapsule čini polimer ribozil-ribitol-fosfata, danas poznat kao fosforibozil-ribitol-polifosfat (PRP) (56). Sve to je dovelo do razvoja polisaharidne, PRP vakcine. Međutim, ova vakcina nije bila pogodna za decu mlađu od 18 meseci, koja su izložena najvećem riziku od bakterijskog meningitisa jer je imunitet, indukovano ovom vakcinom, kod više od 50% dece bio neodgovarajući (niži titrovi antitela, kraće trajanje imuniteta) (2). Brzo je zamenjena prvom konjugovanom polisaharidnom vakcinom, gde je PRP bio vezan na difterični toksoid (PRP-D). Ta konjugovana vakcina imala je poboljšanu imunogenost i efikasnost u odnosu na prethodnu i licencirana je 1987. godine za decu stariju od 15 meseci. Međutim, imunitet indukovano vakcinom kod mlađe dece takođe je bio neodgovarajući, te su ona i dalje bila u rizičnoj grupi da obole. Usledio je razvoj dve nove vakcine, prva, gde je kao konjugat korišćen difterični toksoid iz mutantnog soja (HbOC) i druga, gde je korišćen protein spoljne membrane bakterije meningokok (*Neisseria meningitidis*) (PRP-OMP) (57). U četvrtoj i poslednjoj razvijenoj vakcini Šneron i saradnici kao konjugat se koristi tetanusni toksoid (PRP-T) (58). Poslednje tri razvijene vakcine koriste se kod dece mlađe od 15 meseci, ali se za indukovanje odgovarajućeg imunog odgovora moraju administrirati u dve ili tri doze u primarnoj seriji, u zavisnosti od vrste vakcine (2).

U SAD, 1981. godine, Hileman i saradnici razvili su vakcinu protiv hepatitisa B (59). Vakcina je bila sigurna i efikasna, međutim površinski antigen, korišćen za pripremu vakcine, dobijan je iz plazme nosilaca virusa hepatitisa B. Kako je epidemija HIV-a (AIDS) počela u vreme licenciranja vakcine, svi proizvodi poreklom iz derivata ljudske krvi smatrani su potencijalno opasnim, bez obzira na to koliko je rizik bio mali. Uprkos rigoroznom testiranju i brojnim procesima inaktivacije, strah prisutan u javnosti i kod samih lekara od korišćenja ovakvog proizvoda nije se mogao prevazići, (2). Ove prepreke prevaziđene su genetskim inženjeringom i razvojem prve vakcine uz pomoć tehnologije rekombinantne DNA (u daljem tekstu: rDNA). Razvoj vakcine je omogućen insercijom gena i kloniranjem površinskog antigena virusa hepatitisa B u gljivici *Saccharomyces cerevisiae*. Ova vakcina, dobijena adsorpcijom HBsAg, u upotrebi je od 1986. godine (60, 61, 62, 63).

Postvakcinalne reakcije na inaktivisanu korpuskularnu vakcinu protiv velikog kašlja smanjile su obuhvat imunizacijom, što je prouzrokovalo značajan porast

incidencije velikog kašlja (64). Zbog toga je u Japanu proizvedena acelularna vakcina protiv velikog kašlja, čije su glavne komponente toksoid i filamentozni hema-glutinin. U primeni je od 1981. godine (65, 66).

Od 1988. godine sve više se koriste nove tehnologije u razvoju vakcina. Težište je na subunit vakcinama i proizvodima genetskog inženjeringa. Tokom devedesetih godina XX veka utvrđena je veza između infekcije humanim papiloma virusima (u daljem tekstu: HPV) i razvoja karcinoma grlića materice. Utvrđeno je da je u 99% slučajeva karcinoma grlića materice postojala prethodna infekcija nekim od 15 visoko onkogenih tipova HPV, s tim da je u 53,5% slučajeva bio prisutan HPV tip 16, a u 17,2% HPV tip 18 (67, 68). Preliminarnim ispitivanjima utvrđena je mogućnost razvoja imunog odgovora stimulacijom imunološkog sistema domaćina i stvaranja jakog odbrambenog mehanizma protiv virusnog agensa. Dalja istraživanja imunog odgovora na infekciju HPV postavila su temelje razvoja vakcine kao profilaktične mere HPV infekcije, a za konačni cilj postavila smanjenje rizika od razvoja karcinoma grlića materice. Ovi virusi se ne mogu kultivisati na kulturi ćelija, čime je onemogućena proizvodnja atenuisane vakcine. Živa vakcina bi sadržala i virusni onkogen, koji bi inkorporiranjem u genom izazvao suprotan efekat od željenog, odnosno vakcina bi bila infektivna (69, 70, 71). Istraživanja u pravcu subunit vakcine koja su vršili Frejzer i Žou (I. Frazer i J. Zhou) dovela su do razvoja metode produkcije HPV virusu slične kapsidne partikule (engl. HPV Virion Like Particle, u daljem tekstu: HPV VLP), koja se pokazala imunogenom za specifični genotip virusa. Osnova metode produkcije HPV VLP jeste inkorporacija gena za L1 kapsidni protein, tehnologijom rDNA, u ćelije eukariota i prokariota, usled čega dolazi do ekspresije gena i produkcije kapsidnog proteina. Kapsidni L1 protein u citoplazmi ćelije stvara VLP. VLP se ekstrahuju, prečišćavaju i koriste kao vakcinalni antigen koji dovodi do razvoja imunog odgovora, a da ne sadrže virusnu DNA (72, 73). Tokom 2006. godine Svetska zdravstvena organizacija (u daljem tekstu: SZO) objavila je osnovne postulate implementacije vakcine protiv HPV u opštoj populaciji (74).

Početak XXI veka razvijene su dve žive oralne vakcine protiv rotavirusa koje bi mogle smanjiti incidenciju i mortalitet usled rotavirusnih infekcija. Obe vakcine su se pokazale visokoefektivnim u sprečavanju teških dijarealnih oboljenja dece uzrokovanih rotavirusom. U nekim zemljama je započeta vakcinacija. Jedna vakcina dobijena je atenuacijom humanog soja rotavirusa, a u drugoj je kombinovano pet reasortiranih bovinih i humanih sojeva rotavirusa.

Sadašnjost, po pitanju razvoja vakcina, nalik je Pasterovom zlatnom dobu. Zlatno doba se nastavlja (2).

Literatura

1. Vuković B., Šeguljev Z. Značaj imunizacije u sprečavanju i suzbijanju zaraznih bolesti. *Novija saznanja u preventivnoj medicini*. Novi Sad, 1995, 2: 157–181.
2. Plotkin SA, Plotkin S. A short history of vaccination, in: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*, 6th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2013, 1–13.
3. Hume EH. *The Chinese Way in Medicine*. Baltimore, Johns Hopkins Press, 1940.

4. Parish HJ. *A History of Immunization*. London, E & S Livingstone, 1965.
5. DuMesnil O. Necessite de la revaccination des ouvriers venants prendre du travail a Paris. *Ann d'Hyg Paris* 3s, 1879, 1: 444.
6. Copeman SM. *Vaccination, Its Natural History and Pathology*. London, Macmillan, 1899.
7. Pasteur L. De l'attenuation du virus du cholera des poules. *CR Acad Sci Paris*, 1880, 91: 673–680.
8. Pasteur L, Chamberland CE, Roux E. Sur la vaccination charbonneuse. *CR Acad Sci Paris*, 1881, 92: 1378–1383.
9. Pasteur L. Methode pour prevenir la rage apres morsure. *CR Acad Sci Paris*, 1885, 101: 765–72.
10. Kolle W, Hetsch H. *Experimental Bacteriology*. (Trans 7th German ed. by D Erikson) Eyre J, ed. London, Allen and Unwin, 1929.
11. Colebrook I. Almroth Wright. *Provocative Doctor and Thinker*. London, Heinemann, 1954.
12. Haffkine WM. Remarks on the plague prophylactic fluid. *BMJ*, 1897, 1: 1461.
13. Kolle W. Zur aktiven Immunisierung der Menschen gegen Cholera. *Centallbl Fur Bakteriol 1 Abt Jena*, 1896, 19: 97–104.
14. Kolle W. Die aktive immunisierung der Menschen gegen Cholera, nach Haffkine's Verfahren in Indien ausgefuhrt. *1 Abt Jena*, 1896, 19: 217–221.
15. Ehrlich P. Die Werthbemessung des diphtherie Heilserum und deren theoretische Grundlagen. *Klin Jahrb Jena*, 1897, 6: 299–326.
16. Ehrlich P. On immunity with special refernce to cell life. From *Proc R Soc* 1900. In Himmelweit F (ed). *The Collected Papers of Paul Ehrlich*, vol. 2. London, Pergamon Press, 1957.
17. Petrović R. *Imunizacije. Peto prerađeno i dopunjeno izdanje*. Beograd, Velarta, 1996.
18. Glenny AT, Hopkins BE. Diphtheria toxoid as an immunising agentt. *Br J Exp Pathol*, 1923, 4: 283–288.
19. Smith T. Degree and duration of passive immunity to diphtheria toxin transmitted by immunized female guinea-pigs to their immediate offspring. *J Med Res*, 1907, 16: 259–379.
20. Ramon G, Zoeller C. L'anatoxine tetanique et l'immunisation active de l'homme vis-à-vis du tetanos. *Ann Inst Pasteur*, 1927, 41: 803–833.
21. Calmette A. *La vaccination preventive contre la tuberculose par le B.C.G.* Paris, Mas-son, 1927.
22. Woodruff AM, Goodpasteure EW. The susceptibility of the chorio-allantoic membrane of chick embryos to infection with fowl-pox virus. *Am J Path*, 1931, 7: 209–222.
23. Theiler M, Smith HH. The use of yellow fever virus by in vitro cultivation for humman immunization. *J Exp Med*, 1937, 65: 787–800.
24. Horsfall FL Jr, Lennette EH, Rickard ER, Hirst GK. Studies on the efficacy of a complex vaccine against influenza A. *Public Health Rep*, 1941, 56: 1863–1875.
25. Madsen T. Whooping cough: Its bacteriology, diagnosis, prevention and treatment. *Bost Med Surg J*, 1925, 192: 50–60.
26. Chase A. *Magic Shots: A Human and Scientific Account of the Long Continuing Struggle to Eradicate Infectious Diseases by Vaccination*. New York, William Morrow Co, 1982.
27. Enders JF, Weller TH, Robbins FC. Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embrionic tissues. *Science*, 1949, 109: 85–87.

28. Salk JE, Krech U, Youngner JS, Bennet BI, Lewis LJ, Bazeley PL. Formaldehyde treatment and safety testing of experimental poliomyelitis vaccines. *Am J Public Health*, 1954, 44: 563–570.
29. Koprowski H, Jarvis GA, Norton TW. Immune responses in human volunteers upon oral administration of a rodent-adapted strain of poliomyelitis virus. *Am J Hyg*, 1952, 55: 108–126.
30. Sabin AB, Hennesen WA, Winsor J. Studies on variants of poliomyelitis virus. I. Experimental segregation and properties of avirulent variants of three immunological types. *J Exp Med*, 1954, 99: 551–576.
31. Katz SL, Kempe CH, Black FL, Lepow ML, Krugman S, Haggerty J, Enders JF. Studies on an attenuated measles virus vaccine. VIII General summary and evaluation of results of vaccine. *N Engl J Med*, 1960, 206: 587–590.
32. Schwarz AJF. Preliminary tests of a highly attenuated measles vaccine. *Am J Dis Child*, 1962, 103: 386–389.
33. Hilleman MR, Buynak EB, Weibel RE, Stokes J Jr, Whitman JE Jr, Leagus MB. Development and evaluation of the Moraten measles virus vaccine. *JAMA*, 1968, 206: 587–590.
34. Hilleman MR, Buznak EB, Weibel RE, Stokes J Jr. Live attenuated mumps-virus vaccine, 1968, 278: 227–232.
35. Meyer HM, Parkman PD. Rubella vaccination: a review of practical experience. *JAMA*, 1971, 215: 613–619.
36. Prinzie A, Huygelen C, Gold J, Farquhar JD, McKee J. Experimental Live attenuated rubella virus vaccine: clinical evaluation of Cendehill strain. *Am J Dis Child*, 1969, 118: 172–177.
37. Plotkin SA, Farquhar JD, Katz M, Buser F. Attenuation of RA27/3 rubella virus in WI-38 human diploid cells. *Am J Dis Child*, 1969, 118: 178–175.
38. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, et al. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet*, 1974, 2: 1288–1290.
39. Takahashi M, Okuno Y, Otsuka T, et al. Development of a live attenuated varicella vaccine. *Biken J*, 1975, 18: 25–33.
40. Hejfec LB, Samin LV, Lejtman MZ, et al. A controlled field trial and laboratory study of five typhoid vaccines in the USSR. *Bull WHO*, 1966, 34: 321–339.
41. Germanier R, Furer E. Isolation and characterization of Gal E mutant Ty21a of *Salmonella typhi*. A candidate for a live, oral typhoid vaccine. *J Infect Dis*, 1975, 131: 553–558.
42. Landy J. Studies of Vi antigen. VI. Immunization of human beings with purified Vi antigen. *Am J Hyg*, 1954, 50: 52–62.
43. Landy M, Gaines S, Seal JP, et al. Antibody responses of man to three types of antityphoid immunizing agents. *Am J Public Health*, 1954, 44: 1572–1579.
44. Webster ME, Landy M, Freeman ME. Studies on Vi antigen. II. Purification of Vi antigen from *Escherichia coli* 5396/38. *J Immunol*, 1952, 69: 136–142.
45. Wong KH, Feeley JC, Northrup RS, et al. Vi antigen from *Salmonella typhosa* and immunity against typhoid fever. I. Isolation and immunologic properties in animals. *Infect Immun*, 1974, 348: 53.
46. Robbins JD, Robbins JB. Reexamination of the protective role of the capsular polysaccharide Vi antigen of *Salmonella typhi*. *J Infect Dis*, 1984, 150: 436–439.
47. Wiktor TJ, Fernandez MV, Koprowski H. Cultivation of rabies virus in human diploid cell strain WI-38. *J Immunol*, 1964, 93 : 353–366.

48. Provost PJ, Hughes JV, Miller WJ, et al. An inactivated hepatitis A vaccine of cell culture origin. *J Med Virol*, 1986, 19: 23–31.
49. Wiederman M, Ambrosch F, Kollaritsch H, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A candidate vaccine in healthy adult volunteers. *Vaccine*, 1990, 8: 581–584.
50. Artenstein MS, Gold R, Zimmerly JG, et al. Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine. *N Engl J Med*, 1970, 282: 417–420.
51. Austrian R, Douglas RM, Schiffman G, et al. Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans Assoc Am Phys*, 1976, 89: 184–192.
52. Anderson P, Peter G, Johnston RB Jr, et al. Immunization of humans with polyribophosphate, the capsular antigen of *Haemophilus influenzae* type b. *J Clin Invest*, 1972, 51: 39–44.
53. Schneerson R, Rodrigues LP, Parke JC Jr, et al. Immunity to disease caused by *Haemophilus influenzae* type b. II. Specificity and some biologic characteristics of „natural”, infection-acquired, and immunization-induced antibodies to the capsular polysaccharide of *H. influenzae* type b. *J Immunol*, 1971, 107: 1081–1089.
54. Avery OT, Goebel WF. Chemical/immunological studies on conjugated carbohydrate-proteins. II. Immunological specificity of synthetic sugar-protein antigens. *J Exp Med*, 1929, 50: 533–542.
55. Goebel WF. Studies on antibacterial immunity induced by artificial antigens. I. Immunity to experimental pneumococcal infection with an antigen containing cellobiuronic acid. *J Exp Med*, 1939, 69: 353–364.
56. Robbins JB, Schneerson R, Pittman M. *Haemophilus influenzae* type b infections. In Germanier, R (ed), *Bacterial Vaccines*. Orlando, Academic Press, 1984, 289–316.
57. Ward J. Prevention of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease: Lessons from vaccine efficacy trials. *Vaccine* 9 (Suppl), 1991, S17–S19.
58. Schneerson R, Barrera O, Sutton A, et al. Preparation, characterization and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-protein conjugates. *J Exper Med*, 1980, 152: 361–376.
59. Hilleman MR, Bertland VA, Bunyak EB, et al. Clinical and laboratory studies of HBsAg vaccine. In Vyas GN, Schmid R (eds). *Viral Hepatitis*. Philadelphia, Franklin Institute Press, 1978.
60. Valenzuela P, Medina A, Rutter WJ, et al. Synthesis and assembly of hepatitis B virus surface antigen particles in yeast. *Nature*, 1982, 298: 347–350.
61. McAleer WJ, Buynak EB, Maigetter RZ, et al. Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast. *Nature*, 1984, 307: 178–180.
62. Skolnick EM, McLean AA, West DJ, et al. Clinical evaluation in healthy adults of hepatitis B vaccine made by recombinant DNA. *JAMA*, 1984, 251 (21): 2812–2815.
63. Michel M-L, Pontisso P, Sobczak E, et al. Synthesis in animal cells of hepatitis B surface antigen particles carrying a receptor polymerized human serum albumin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1984, 81: 7708–7712.
64. Relyveld E, Oato N, Guerin N, et al. Determination of circulating antibodies directed to pertussis toxin and agglutinogens in children vaccinated with either whole cell or component pertussis vaccine in France, Japan and Senegal. *Vaccine*, 1991, 9: 843–850.
65. Sato Y, Izumiya K, Sato H, et al. Role of antibody to leukocytosis-promoting factor hemagglutinin and to filamentous hemagglutinin in immunity to pertussis. *Infect Immun*, 1981, 31: 1223–1231.

66. Sato Y, Kimura M, Kukimi H. Development of a pertussis component vaccine in Japan. *Lancet*, 1984, 1: 122–126.
67. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Francheschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003, 31: 3–13.
68. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003, 348: 518–527.
69. Kahn JA. Vaccination as a prevention strategy for human papillomavirus-related diseases. *Journal of Adolescent Health* 2005, 37: S10–S16.
70. Gordon A. Vaccine and vaccination. *N Engl J Med* 2001, 345 (14): 1042–1053.
71. Schiller J, Phillip D. Delivering on the promise: HPV vaccines and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002, 55: 244–265.
72. Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ, Frazer IH. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology* 1991, 185: 251–257.
73. Shiller J. Papillomaviruses-like particle vaccines for cervical cancer. *Mol Med Today* 1999, 5: 209–215.
74. WHO. Preparing for introduction of HPV vaccines – Policy and programme guidance for countries. WHO 2006. Available from www.who.int/reproductivehealth/publications/hpvpvaccines/tekst.pdf

2. PRINCIPI IMUNIZACIJE

Poznavanje osnovnih funkcija imunog sistema korisno je kako bi se razumeli način na koji deluju vakcine i osnova za preporuke o korišćenju vakcina.

Imuni sistem je složeni sistem koji čine ćelije u interakciji i čija primarna svrha je identifikacija antigena kao stranih („nesopstvenih“) supstanci. Antigeni mogu biti živi (virusi i bakterije) ili inaktivisani. Imuni sistem razvija odbranu na antigen. Ova odbrana je poznata pod nazivom imuni odgovor i obično uključuje stvaranje proteinskih molekula, antitela ili imunoglobulina i specifičnih ćelija (celularni imunitet ili ćelijama posredovani imunitet), čija je uloga da ubrzaju eliminaciju stranih supstanci. Najdelotvorniji imuni odgovor se generalno stvara kao odgovor na živi antigen. Međutim, antigen ne mora biti živ, kao tokom prirodne infekcije virusom ili bakterijom, da bi se razvio imuni odgovor. Neke proteine, kao što je površinski antigen hepatitis B virusa, imuni sistem lako prepoznaje. Drugi materijali, kao što su polisaharidi (dugi lanci molekula šećera koji čine ćelijski zid nekih bakterija) manje su efikasni antigeni i imuni odgovor ne mora da obezbedi dobru zaštitu.

Imunitet se definiše kao sposobnost ljudskog organizma da eliminiše strane materijale u organizmu, a toleriše „sopstvene“. Ova sposobnost razlikovanja obezbeđuje zaštitu od zaraznih bolesti, jer većinu mikroorganizama u organizmu imuni sistem prepoznaje kao strani materijal. Na imunitet prema mikroorganizmu ukazuje prisustvo antitela na taj mikroorganizam. Imunitet je veoma specifičan prema pojedinom mikroorganizmu ili grupi blisko povezanih mikroorganizama (1, 2).

Postoje dva osnovna mehanizma za sticanje imuniteta – pasivni i aktivni. I pasivni i aktivni imunitet mogu biti stvoreni prirodnim ili veštačkim putem (2, 3).

2.1. PASIVNI IMUNITET I PASIVNA IMUNIZACIJA

Pasivni imunitet je vid specifične otpornosti organizma koji nastaje unošenjem gotovih antitela proizvedenih u organizmu čoveka ili životinje. Zbog toga je ovaj imunitet, posredovan antitelima, samo humoralni, za razliku od aktivnog imuniteta koji ima i humoralnu i celularnu komponentu. Pasivni imunitet često obezbeđuje efikasnu zaštitu, ali ova zaštita slabi i vremenom nestaje, obično u roku od nekoliko nedelja ili meseci (2, 3).

Prirodni pasivni imunitet stiće se transplacentarno prenetim antitelima IgG klase od majke na plod. Antitela IgM i IgA klase ne prolaze kroz placentu. Transplacentarni prenos antitela počinje od 16. nedelje i progresivno raste u toku trudnoće.

Pri kraju trudnoće nivo i „profil” antitela u umbilikalnoj krvi biće proporcionalni antitelima majke. Zbog toga nedonoščad imaju niži nivo antitela u odnosu na novorođenčad koja su rođena u terminu. Transplacentarno preneti antitela se zadržavaju i neko vreme posle rođenja i štite novorođenče od onih bolesti koje je majka preležala ili protiv kojih je vakcinisana (4). Zaštita nije ista prema svim ovim bolestima. Bolja je, recimo, protiv morbila i rubeole nego protiv poliomijelitisa i pertusisa (5, 6, 7).

Zaštitna funkcija pasivno prenetih antitela majke tokom prvih meseci života vrlo je značajna zbog imunološke nezrelosti novorođenčeta i odojčeta. U zavisnosti od količine antitela koja su preneti transplacentarno, različito je i njihovo zadržavanje posle rođenja. Vreme za koje se njihova količina smanji na polovinu ukupne količine (poluvek) iznosi do 28 dana.

Pasivno preneti antitela, naročito ako je njihov titar visok, mogu privremeno da potisnu odgovor imunog sistema novorođenčeta na specifične antigene (4). Ova inhibitorna aktivnost je prolazna, ali značajna za kalendar imunizacije protiv određenih zaraznih bolesti. Zbog toga se imunizacija protiv nekih zaraznih bolesti (morbili) odlaže do vremena kada će pasivno preneti antitela biti razgrađena (5).

Izvesnu pasivnu zaštitu novorođenčeta obezbeđuju i sekretorna antitela IgA klase iz kolostruma i majčinog mleka. Za razliku od nekih životinjskih vrsta kod kojih su ova antitela dominantan vid pasivne zaštite, u majčinom mleku nisu prisutna u visokoj koncentraciji (4).

Veštački pasivni imunitet se postiže davanjem gotovih antitela stvorenih u organizmu druge jedinke, čoveka ili životinje. Koristi se u prevenciji, ali i u terapiji bolesti. Za razliku od aktivne imunizacije gde je zaštita odložena usled latentnog perioda između inicijalnog izlaganja antigenu i stvaranja zaštitnog imuniteta, pasivno preneti antitela obezbeđuju neposrednu zaštitu. Iz tog razloga je pasivna imunizacija indikovana u hitnim slučajevima, kod neposredne opasnosti od infekcije ili u slučaju izloženosti agensu kada nema dovoljno vremena za aktivaciju sopstvenog imunog sistema (5, 8, 9, 10).

Pasivna imunizacija

Postupci ili događaji koji dovode do stvaranja veštačkog pasivnog imuniteta nazivaju se pasivna imunizacija. U cilju prevencije bolesti, pasivna imunizacija se može primeniti preekspoziciono i postekspoziciono (8).

Preekspoziciona pasivna imunizacija se sprovodi u zaštiti pojedinaca koji su izloženi visokom riziku zaraze zbog nedostatka vremena neophodnog za imunizaciju ili zato što imuni sistem nije u stanju da adekvatno odgovori zbog imunodefijencije, ili nekog drugog stanja ili oboljenja (8, 11, 12, 13).

Postekspoziciona pasivna imunizacija se sprovodi kada je agens (mikroorganizam ili toksin) već ušao u organizam, odnosno u slučajevima poznate ili moguće izloženosti agensu. Efektivnost (delotvornost) biće utoliko veća ukoliko je kraći period od ulaska agensa u organizam do njene primene. Koristi se kao pasivna imunizacija ili pasivno-aktivna imunizacija (8, 9).

Pasivna imunizacija sama, bez paralelne primene aktivne imunizacije, primenjuje se u slučaju kada se za aktivnu imunizaciju koriste one žive vakcine čija će replikacija u organizmu prva oca biti ometana pasivno prenetim antitelima (morbili vakcina). Pasivna imunizacija se koristi i u svim onim slučajevima kada nema mogućnosti aktivne imunizacije zato što se ona ne sprovodi, ne postoji ili je kontraindikovana (5, 8, 9).

Pasivno-aktivnom imunizacijom obezbeđuje se neposredna zaštita eksponirane osobe unošenjem gotovih antitela, a paralelno započinjanje aktivne imunizacije obezbediće odloženu, ali dugotrajnu zaštitu (12).

Vrsta i primena preparata za pasivnu imunizaciju

Za pasivnu imunizaciju danas se mogu koristiti četiri vrste preparata:

- heterologni hiperimuni serumi,
- homologni imunoglobulini,
- homologni hiperimuni gamaglobulini i
- monoklonska antitela.

Heterologni hiperimuni serumi

Heterologni hiperimuni serumi su frakcija krvi koja sadrži antitela protiv određenog mikroorganizma (antimikrobni) ili određenog toksina (antitoksični). Dobijaju se hiperimunizacijom životinja, najčešće konja koji obezbeđuju veliku količinu krvi i visok titar antitela protiv onog mikroorganizma ili toksina protiv kojeg je životinja imunizovana. **Antibakterijski serumi** (antistreptokokni, antipneumokokni, antimeningokokni) imali su značaj u preantibiotskoj eri. **Antivirusne serume** danas su uglavnom zamenili imunoglobulini. **Antitoksični serumi** se i dalje koriste u okviru postekspozicione zaštite, kao i u terapijske svrhe u cilju neutralizacije slobodnih toksina u krvi. Pošto antitoksin ne može da neutrališe toksine koji su se već vezali za tkiva, značajno je antitoksin primeniti što pre i u dovoljnoj količini (8).

Homologni imunoglobulini

Humani imunoglobulini su proteinske frakcije seruma. Dobijaju se pulovanjem frakcija antitela IgG klase velikog broja donora (preko hiljadu). Pulirana plazma se fracioniše alkoholom kako bi se povećala koncentracija antitela, a procesom proizvodnje i izborom davalaca eliminiše se mogućnost prenošenja HIV-a, virusa hepatitisa B i C i drugih uzročnika. Finalni proizvod mora da zadovolji standarde u pogledu koncentracije antivirusnih i antibakterijskih antitela.

Pošto se dobijaju od velikog broja različitih osoba, humani imunoglobulini sadrže antitela protiv svih onih bolesti koje su prisutne u populaciji ili protiv kojih se sprovodi aktivna imunizacija. Zbog toga se zovu i standardni ili opšti imunoglobulini. Primenjuju se za individualnu zaštitu (3, 8). Zaštitni efekat zavisi od

vremena primene i količine specifičnih antitela u imunobiološkom preparatu. Humani imunoglobulini se koriste najčešće u profilaksi hepatitisa A, morbila, rubeole i drugih (5, 6, 14).

Homologni hiperimuni gamaglobulini

Homologni hiperimuni gamaglobulini su produkti koji sadrže visoke titrove specifičnih antitela protiv određenog infektivnog agensa ili njegovog toksina, ali u manjoj koncentraciji sadrže i druga antitela. Dobijaju se iz krvi osoba vakcinisanih protiv određene bolesti kada se stvore visoki titrovi zaštitnih antitela. Pošto se u preparatu nalaze pretežno antitela protiv onih bolesti protiv kojih su davaoci vakcinisani, zovu se i specifični imunoglobulini. Danas se najčešće primenjuju u zaštiti od tetanusa, hepatitisa B, varičele i besnila (8–10, 15).

Monoklonska antitela

Monoklonska antitela se primenjuju na širokoj osnovi za dijagnostiku pojedinih tipova karcinoma (kolorektalnog, prostate, jajnika, dojke), tretman karcinoma (hronična B limfocitna leukemija, ne-Hočkins limfomi), prevenciju odbacivanja transplantata i tretman autoimunih bolesti (Kronova bolest, reumatoidni artritis) (2, 8, 11).

Monoklonska antitela našla su primenu i u pasivnoj imunizaciji. Razvojem hibridoma ćelija koje su u stanju da produkuju samo jednu vrstu antitela (antitela jednog specifiteta) i napretkom u DNK tehnologiji omogućena je ekspresija visokih nivoa monoklonskih antitela. Tako je proizveden imunobiološki preparat s apsolutnom standardizacijom i jedinstvenom specifičnošću.

Za razliku od ostalih imunobioloških preparata koji sadrže ne samo željena već i druga antitela (poliklonska antitela), te mogu povremeno da izazovu neželjene reakcije, primenom monoklonskih antitela izbegavaju se drugi izvori antitela, smanjuje sadržaj proteina i količina preparata koja se mora aplikovati. Očekuje se da će u budućnosti monoklonska antitela zameniti gamaglobuline i otvoriti nove mogućnosti za primenu pasivne imunizacije. Za sada su ova antitela našla mesto u prevenciji infekcija izazvanih respiratornim sincicijalnim virusom (RSV). Proizvod dostupan za prevenciju RSV infekcije, palivizumab (Synagis), ne sadrži bilo koja druga antitela osim RSV antitela i stoga ne dolazi do interferencije i umanjenog imunog odgovora ako se žive vakcine daju u bilo kom razmaku u odnosu na ovaj preparat (16).

Palivizumab se preporučuje za profilaksu kod sve prevremeno rođene dece pre 29. gestacijske nedelje i za prevremeno rođenu decu sa hroničnom plućnom bolešću pre 32. gestacijske nedelje koja imaju potrebu za > 21% kiseonika tokom najmanje 28 dana nakon rođenja. Pored toga, može se dati profilaktički i deci koja imaju značajnu hroničnu bolest srca.

Preporučuje se davanje najviše pet mesečnih doza palivizumaba (15 mg/kg/TT po dozi) tokom sezone cirkulacije RSV deci koja imaju indikacije tokom prve godine

života. Deca rođena tokom sezone RSV kod kojih je indikovana primena palivizumaba mogu primiti manji broj doza – npr. deca rođena u januaru primiće poslednju dozu u martu.

Mesečna profilaksa palivizumabom ne preporučuje se u drugoj godini života, izuzev kod dece kojoj je tokom najmanje 28 dana potreban dodatni kiseonik nakon rođenja i kojoj je potrebna kontinuirana medicinska intervencija (suplementni kiseonik, hronična kortikosteroidna terapija ili terapija diureticima). Mesečnu profilaksu treba prekinuti kod svakog deteta u slučaju RSV infekcije i posledične hospitalizacije.

Primenu palivizumaba treba razmotriti u prvoj godini života kod dece sa plućnim anomalijama ili neuromišićnim oboljenjima koja onemogućavaju normalno čišćenje sekreta iz gornjih disajnih puteva i kod dece mlađe od 24 meseca, koja će biti teško imunokompromitovana tokom sezone RSV (17).

2.2. AKTIVNI IMUNITET I AKTIVNA IMUNIZACIJA

Aktivni imunitet je vid specifične otpornosti organizma prema određenom mikroorganizmu koji se stiče aktivnom imunizacijom ili prirodnom infekcijom. Proces stvaranja aktivnog imuniteta u organizmu zasniva se na imunom odgovoru koji uključuje razvoj humoralnog (aktivacijom B limfocita koji proizvode antitela) i celularnog imuniteta (T limfociti, makrofagi). Ovaj tip imuniteta obično traje godinama, a često i doživotno. Postupci ili događaji koji vode ka stvaranju aktivnog imuniteta obično se nazivaju **aktivna imunizacija**. Mada se između terminna vakcinacija i imunizacija često ne pravi razlika, davanje vakcine ne podrazumeva automatski i razvoj odgovarajuće otpornosti. Vakcinacija predstavlja sam postupak davanja vakcine, a aktivna imunizacija obuhvata sve postupke, uključujući i vakcinaciju, kojima se obezbeđuje odgovarajući imuni odgovor (18).

Prirodni aktivni imunitet se stvara kada se čovek inficira. Ovakav imunitet često je doživotan prema vrsti prouzrokovaca koji je doveo do infekcije, bez obzira na to da li ona protekne bez simptoma ili kao manifestna bolest. Postojanje zaštite mnogo godina nakon infekcije zasniva se na aktivaciji imunološke memorije (klona memorijskih ćelija, B-limfocita). Nakon izlaganja imunog sistema nekom antigenu, memorijske ćelije naseljavaju koštanu srž i godinama ostaju da cirkulišu u krvi. Po ponovnom izlaganju istom antigenu, ove ćelije se umnožavaju (replikacija) i veoma brzo proizvode antitela u cilju zaštite (1, 2, 18).

Veštački aktivni imunitet nastaje nakon primene **vakcina**. Vakcine su imunobiološki preparati koji stimulišu imuni sistem dovodeći do imunog odgovora i stvaranja imunološke memorije na sličan način kao prirodna infekcija, ali ne izlažu primaoca oboljenju i njegovim mogućim komplikacijama. Što je način primene vakcinalnog antigena sličniji prirodnom toku infekcije, to je bolji imuni odgovor na vakcinu i solidniji aktivni imunitet. Veštački aktivni imunitet nije toliko solidan i dugotrajan kao prirodni, ali je trajniji od pasivnog imuniteta, kako prirodnog tako i veštačkog.

Veliki broj faktora, vezanih bilo za vakcinu bilo za primaoca vakcine, može uticati na imuni odgovor. U vakcinalne faktore ubrajaju se vrsta i doza antigena, način primene vakcine i prisustvo adjuvansa (supstanci dodatih radi povećanja imunogenosti vakcine). Faktori vezani za primaoca jesu prisustvo pasivno (transplacentarno) prenetih antitela od majke na plod, uzrast, ishrana, nasleđe i postojeće bolesti (11, 12, 13, 18).

2.3. VRSTE I PODELA VAKCINA

Osnovna podela vakcina napravljena je u odnosu na mogućnost replikacije vakcinalnog antigena u organizmu. One se dele na **žive ili atenuisane i mrtve ili inaktivisane** (2, 11, 12, 13).

U odnosu na sastav vakcinalnog antigena, vakcine se preciznije dele (2, 18) na:

1. **žive** (atenuisane) vakcine – sa celim oslabljenim živim uzročnicima
2. **mrtve** (inaktivisane) vakcine:
 - a. **korpuskularne** – sa celim inaktivisanim uzročnicima
 - b. **fragmentarne** (od delova uzročnika):
 - i. **proteinske**:
 1. **toksoidne** – sa detoksikovanim toksinima
 2. **razdrobljene/rascepljene (split)** – sadrže delimično prečišćene delove mikroorganizma
 3. **podjedične** sa antigenima neophodnim za adekvatan imuni odgovor
 - ii. **polisaharidne**:
 1. **čiste polisaharidne**
 2. **konjugovane polisaharidne**

Žive vakcine se najčešće dobijaju klasičnim tehnikama, modifikacijom „divljih“ mikroorganizama (virusa ili bakterija) ponavljanom kultivacijom (pasažom). One sadrže mikroorganizme koji su izgubili virulenciju, a zadržali imunogenost (19). Na primer, be-se-že (BCG) vakcina, koja se koristi preko devet decenija, dobijana je od soja koji je 13 godina presejavan sa kulture na kulturu (20). Vakcinalni mikroorganizmi mogu se proizvesti i genetskim inženjeringom. Ovi proizvodi se ponekad označavaju kao rekombinantne vakcine. Do sada su proizvedene takve vakcine protiv trbušnog tifusa, rotavirusa i gripa (19, 21, 22).

Vakcinacijom se unosi relativno mala doza vakcinalnih virusa ili bakterija, koji se repliciraju i stimulišu imuni sistem. Iz tih razloga žive vakcine su po pravilu efikasne nakon primene **u jednoj dozi**. Imuni odgovor na živu vakcinu gotovo je identičan onom stvorenom prirodnom infekcijom, jer imuni sistem ne pravi razliku između infekcije vakcinalnim i divljim mikroorganizmom. Pored zaštite osobe koja se vakciniše, kod žive vakcine protiv poliomijelitisa, vakcinalni mikroorganizam može se preneti i na nevakcinisane kontakte, čime se **pospešuje kolektivni imunitet** (1, 11, 18, 23).

Iako se živi vakcinalni mikroorganizmi repliciraju, oni najčešće ne dovode do razvoja oboljenja. Kada se, u retkim slučajevima, to i desi, oboljenje je obično mnogo

blaže od prirodne bolesti, traje kraće i ne ostavlja posledice. Takvo oboljenje naziva se **vakcinalna bolest**. Žive virusne vakcine izuzetno retko mogu biti uzrok ozbiljnih ili fatalnih reakcija usled nekontrolisane replikacije vakcinalnog virusa. U sredinama gde je bolest eliminisana, kao i u situacijama kada se vakcinalnim sojem zarazi osoba za koju je vakcinacija bila kontraindikovana (recimo zbog imunodeficijencije usled leukemije, tretmana određenim lekovima ili HIV infekcija), takve reakcije predstavljaju veću opasnost od malo verovatne prirodne infekcije. Teoretski, **može doći i do reverzije vakcinalnog virusa u njegov originalni virulentni oblik** koji uzrokuje bolest (živa vakcina protiv dečje paralize). Ove situacije, iako izuzetno retke, kompromituju program imunizacije (2, 11, 13, 18, 23).

Ukoliko u organizmu već **cirkulišu antitela na živi vakcinalni mikroorganizam, ona mogu ometati njegovo umnožavanje** i dovesti do neadekvatnog imunog odgovora (4, 5, 11, 12). Vakcinalni mikroorganizmi u živim vakcinama **mogu se uništiti toplotom ili svetlošću**, stoga se moraju pažljivo čuvati i njima treba rukovati oprezno (12). Sve ove okolnosti se uzimaju u obzir prilikom formulisanja politike imunizacije u određenoj sredini.

Mrtve vakcine se mogu sastojati od celih virusa ili bakterija (korpuskularne), inaktivisanih toplotom ili formalinom, ili od njihovih proteina ili polisaharida (fragmentarne). **Mrtve vakcine se moraju dati u više doza** (19, 21, 22, 25). Cela doza antigena daje se pomoću injekcije. Prva doza ne dovodi do stvaranja zaštitnog imuniteta, ali „priprema“ imuni sistem. Zaštitni nivo imuniteta razvija se nakon druge ili treće doze (1, 2, 11, 12, 18).

Prednost mrtvih vakcina u odnosu na žive jeste u tome što su **stabilnije** (otpornije na višu temperaturu) i što **ne mogu povratiti virulentnost i dovesti do oboljenja, čak ni kod imunodeficijentne osobe**. Za razliku od živih vakcina, kod mrtvih **ne dolazi do značajnije interferencije sa cirkulišućim antitelima** i vakcina se može dati kada su antitela prisutna u krvi (u uzrastu odojčeta ili nakon primanja proizvoda koji sadrže cirkulišuća antitela) (11, 12).

Vakcine zasnovane na proteinu sadrže kvalitetne vakcinalne antigene koji dovode do razvoja T-limfocitno zavisnog imunog odgovora, odnosno stvaranja IgG klase antitela, pa su u načelu visoko imunogene. Većina vakcina zasnovanih na polisaharidu sastoji se od čistog polisaharida (dugi lanci molekula šećera koji čine kapsulu nekih bakterija). Antitela indukovana čistom polisaharidnom vakcinom manje su funkcionalno aktivna od antitela indukovanih proteinskim antigenom zbog toga što su dominantna antitela koja se stvaraju na čiste polisaharidne vakcine IgM klase, a stvara se mala količina antitela IgG klase. Konjugovane polisaharidne vakcine su one u kojima je polisaharid hemijski vezan za protein. Ovakvo vezivanje čini polisaharide potentnijim vakcinalnim antigenima i dolazi do razvoja boljeg imunog odgovora (T-limfocitno nezavisan postaje T-limfocitno zavisno) (1, 26–28).

Nasuprot živim vakcinama, kod kojih je imuni odgovor sličan onom kod prirodne infekcije, imuni odgovor na mrtvu vakcinu u najvećem delu je humoralni. Zbog toga mrtve vakcine zahtevaju ponovna davanja tokom kasnijeg života (**revakcinacija**) kako bi se povećao titar antitela (11, 12). Jedino ponavljane doze čistih polisaharidnih vakcina ne dovode do dugotrajnog porasta titra antitela, jer

indukuju samo kratkotrajan imunitet (antitela IgM klase) (27). Vakcinalni antigeni mogu se proizvesti i genetskim inženjeringom (vakcina protiv hepatitisa B). Rekombinantna vakcina je proizvedena insercijom plazmida koji sadrži gene za HBsAg u pekarsku kvasnicu (*Saharomyces cerevisiae*). Čelije kvasnice potom proizvode HBsAg u višku, koji se prikuplja i prečišćava (9, 19).

Mrtve vakcine se **ne smeju zamrzavati** (11).

Prema broju u njima sadržanih antigena, vakcine se dele na:

1. **monovalentne** – koje sadrže samo jedan ciljni antigen (npr. protiv tuberkuloze – BCG);
2. **kombinovane** – koje u jednoj dozi sadrže više ciljnih antigena radi zaštite od različitih bolesti, na primer protiv difterije, tetanusa i pertusisa (DTP); protiv malih boginja, zaušaka i rubeole (MMR, od engleskog *measles, mumps, rubella*) ili više sojeva uzročnika iste bolesti (pomešana sva tri tipa virusa protiv dečje paralize).

Kombinovane vakcine imaju više prednosti nad monovakcinama. Udruženost antigena može da ima povoljniji uticaj na stvaranje aktivnog imuniteta nego kada se odgovarajuće komponente daju odvojeno. Manjim brojem aplikacija umanjuje se stres za decu i roditelje, ubrzava se sprovođenje aktivne imunizacije i na vreme se ostvaruje zaštita protiv više bolesti. Osim toga, primena kombinovanih vakcina doprinosi većem obuhvatu aktivnom imunizacijom uz manje troškove, jer se smanjuje višekratno pozivanje i dolaženje na vakcinaciju. Kombinovane vakcine se mogu koristiti kad god je indikovana bilo koja komponenta iz kombinacije, a nisu kontraindikovane ostale komponente (29).

2.4. PRAVILA ZA PRIMENU VAKCINA

Vakcine se uglavnom koriste pre izlaganja infekciji kao preekspoziciona zaštita. Vakcinacija po izlaganju riziku, ili **postekspoziciona** zaštita, može da bude uspešna ukoliko se sprovede što pre po izlaganju. Postekspoziciona pasivno-aktivna imunizacija (hiperimunim globulinima i vakcinom) sprovodi se protiv besnila, hepatitisa B i tetanusa (8, 9).

Da bi vakcine indukovale dobar imuni odgovor, potrebno je poštovati pravila pravovremenog davanja vakcina u odnosu na uzrast deteta, prethodne doze vakcine protiv iste bolesti i prethodno date druge vakcine, primenu proizvoda koji sadrže antitela, kao i uputstva o načinu aplikacije vakcine. U slučaju da se lekar nađe u situaciji da je prekršio određene intervale pravovremenog davanja vakcina u odnosu na uzrast deteta ili na davanje doza iste vakcine, može se primeniti četvorodnevna preporuka, u zavisnosti od poverenja koje lekar ima prema pacijentu (12).

Davanje vakcina u odgovarajućem uzrastu

Imunizacija započinje kod pripadnika najmlađe uzrasne grupe koja je u riziku od oboljenja, a za koje su efikasnost, imunogenost i bezbednost vakcine dokazani. U kojem uzrastu deteta je potrebno započeti i sprovesti aktivnu imunizaciju

određuje se kalendarom imunizacije (25). Aktivna imunizacija pre odgovarajućeg uzrasta može se sprovesti jedino ako se postavi epidemiološka indikacija, kao npr. tokom epidemije malih boginja kada se vakcinišu deca uzrasta od šest do 12 meseci. Međutim, vakcinacija te dece se ponavlja u uzrastu posle navršenih 12 meseci (5, 30). Razlog za to su antitela majke, koja su prisutna kod 5–10% dece i do navršenih 12 meseci (5).

Interval između doza vakcine protiv iste bolesti

Kada se radi o tzv. primovakcinaciji, većinu vakcina potrebno je davati u dve ili više doza. Njihovom primenom u odgovarajućim intervalima obezbeđuje se optimalna zaštita. Skraćenje tog intervala može dovesti do slabijeg imunog odgovora, a njegovo produženje ne umanjuje efektivnost imunizacije. Posledica toga je da nije neophodno ponovo započinjati aktivnu imunizaciju ili davati dodatne doze bilo koje vakcine zbog produženog intervala između doza (11).

Simultana i nesimultana primena različitih vakcina

Simultana vakcinacija podrazumeva istovremeno davanje dve različite žive i/ili mrtve vakcine (npr. protiv besnila i protiv tetanusa) ili više njih na odvojena mesta. Veoma je važna u programima sistematske imunizacije dece jer se tako uvećava verovatnoća da će dete biti potpuno imunizovano u odgovarajućem uzrastu. Prednosti su posebno izražene ako se simultano daju kombinovane vakcine. Simultana vakcinacija se preporučuje kad god postoje odgovarajuće tehničke i organizacione mogućnosti jer ne dovodi do slabijeg imunog odgovora, ni do povećanih stopa neželjenih reakcija (11, 12).

Nesimultanim se označava davanje dve različite vakcine koje se ne sprovodi istog dana. Većina vakcina može se davati nesimultano u bilo kom razmaku. U praksi postoje samo dva ograničenja za nesimultanu vakcinaciju kada je potrebno da između primene dve vakcine prođu bar četiri sedmice (13), i to su:

- a) davanje dve žive parenteralne vakcine,
- b) davanje žive parenteralne vakcine i žive atenuisane vakcine protiv influence koja se aplikuje intranazalno (LAIV).

Davanje vakcina i proizvoda koji sadrže antitela

Ukoliko se živa vakcina (npr. MMR ili varičela) primenjuje parenteralno, pre ili posle datih antitela, vremenski razmak mora biti dovoljan da se spreči ometanje replikacije vakcinalnog mikroorganizma (5, 31).

Ako je prvo data živa vakcina, vremenski razmak pre davanja antitela mora biti najmanje dve nedelje. Ukoliko je kraći, davanje vakcine treba ponoviti u odgovarajućem razmaku od davanja antitela.

Ako su prvo data antitela, neophodno je čekati da se ona razgrade da bi se dala vakcina. Vremenski razmak zavisi od koncentracije antitela u proizvodu i može iznositi od tri do 11 meseci.

Cirkulišuća antitela ne utiču značajno na imuni odgovor nakon primene mrtve vakcine, tako da se ona može dati pre proizvoda koji sadrži antitela, posle njega ili istovremeno s njim (11–13).

Način aplikacije

Način aplikacije vakcina određen je osobinama vakcine i težnjom da se izbegnu nepotrebna dejstva, a obezbedi najveća efektivnost, pa može biti:

- peroralan (živa vakcina protiv dečje paralize),
- pernazalan (živa vakcina protiv gripa),
- perkutan (vakcina protiv velikih boginja),
- intradermalan (vakcina protiv tuberkuloze),
- supkutan (vakcina protiv malih boginja, zaušaka i rubeole),
- intramuskularan (vakcina protiv hepatitisa B i besnila).

Postojeće vakcine se najčešće daju parenteralno (injekcijom). Bezbedna injekciona praksa podrazumeva primenu autodestruktivnih špriceva koji se po korišćenju blokiraju i ne mogu se ponovo upotrebiti, a odlažu se u kutije čvrstih zidova. Vakcine ne treba mešati u isti špic, osim ukoliko nisu proizvedene i odobrene za takvu primenu od strane regulatornih tela za lekove (11, 13).

Četvorodnevna preporuka

Ako se doza vakcine primeni do četiri dana pre isteka minimalnog intervala ili odgovarajućeg uzrasta deteta, ona se može smatrati ispravno primenjenom, odnosno validnom. U protivnom treba je ponoviti. Ponovljena doza mora se dati u razmaku većem od preporučenog u odnosu na pogrešno datu dozu, a da je pri tome dete odgovarajućeg uzrasta. U određenim situacijama propisi mogu isključiti ovu četvorodnevnu preporuku. Četvorodnevna preporuka ne odnosi se na vakcinaciju protiv besnila zbog jedinstvenog kalendara imunizacije (11).

2.5. POSTVAKCINALNE REAKCIJE

Posle primene vakcina moguća je pojava neželjene reakcije ili neželjenog događaja. **Neželjena reakcija** se povezuje sa vakcinom, a **neželjeni događaj** odnosi se na bilo koji koincidentni događaj koji se desi nakon vakcinacije, a ranije nije povezivan sa vakcinom. Potrebno je sprovesti dodatno ispitivanje kako bi se neželjena reakcija na vakcinu razlikovala od neželjenog događaja (2).

Neželjene reakcije na vakcine dele se u tri grupe: **lokalne, sistemske i alergijske**. Lokalne reakcije su najčešće i najmanje teške, a alergijske su najteže i najređe.

Lokalne reakcije, kao što su bol, otok i crvenilo, javljaju se na mestu davanja vakcine. Do njih najčešće dovode mrtve vakcine, posebno one koje sadrže adjuvans, kao što je DTP/DTaP (do 50%) (7, 9, 32). Javljaju se u roku od nekoliko sati od vakcinacije i obično su blage i samoograničavajuće. U retkim slučajevima mogu biti teške i masivne, kada se označavaju kao reakcije hipersenzitivnosti (*Arthusova* reakcija). One nisu alergijske, kao što termin implicuje. Često se sreću nakon davanja difteričnog i tetanusnog toksoida i veruje se da nastaju zbog veoma visokih titrova antitela kao posledice prevelikog broja primljenih doza toksoidnih vakcina (2). Lokalna reakcija može da bude normalna i očekivana pojava, kao što je to po primeni vakcine protiv tuberkuloze (20).

Sistemske neželjene reakcije uključuju opšte i nespecifične simptome, kao što su povišena telesna temperatura, bolovi u mišićima, malaksalost, glavobolja, gubitak apetita i drugo (2). Relativno su česte nakon primene DTP vakcine (do 40% vakcinisanih) (7, 9, 32). Mogu se pojaviti i nakon primene živih vakcina u obliku blage vakcinalne bolesti ili u vidu ozbiljnih, pa čak i fatalnih neželjenih reakcija (5, 6).

Minorne lokalne ili prolazne opšte reakcije nisu razlog za zabrinutost. Opasnost predstavljaju neurološka i druga stanja koja se, mada retko, javljaju posle nekih vakcinacija.

Treća grupa neželjenih reakcija su **alergijske (anafilaktičke) reakcije**. Proizrokovane su samim vakcinalnim antigenom ili nekom drugom komponentom vakcine i mogu ugroziti život. Srećom, veoma su retke i najčešće se dešavaju po stopi manjoj od 1 na 1.000.000 doza. Rizik od anafilaktičke reakcije može se smanjiti uzimanjem anamneze o alergijama i drugim kontraindikacijama pre vakcinacije, a u svakoj ambulanti gde se sprovodi vakcinacija moraju postojati protokol i sredstva za hitan tretman (2, 11, 12, 13, 23).

U većini zemalja uveden je nadzor nad neželjenim reakcijama nakon imunizacije s ciljem da se poveća bezbednost imunizacije. U našoj zemlji obavezno se ispituje svaka teža neželjena reakcija, što znači: apsces na mestu aplikacije (injekcije), limfadenitis posle davanja BCG vakcine, i slučaj smrti, hospitalizacije ili po zdravlje opasne ili neočekivane neželjene reakcije za koje se smatra da su u vezi s imunizacijom.

U svim navedenim slučajevima potrebno je odmah obavestiti nadležnu epidemiološku službu i poslati odgovarajući obrazac prijave. Na osnovu prikupljenih podataka donosi se odluka o postojanju trajne kontraindikacije za imunizaciju određenom vakcinom (31).

2.6. KONTRAINDIKACIJE ZA PRIMENU VAKCINA

Kontraindikacija je stanje koje u velikoj meri povećava šansu za pojavu ozbiljne neželjene reakcije i vezano je za primaoca vakcine, a ne za samu vakcinu. Kontraindikacije mogu biti usmerene prema pojedincu (individualne) ili prema zajednici (tzv. epidemiološke) (12, 13, 18). **Individualne** kontraindikacije se dele na **opšte**, ukoliko se odnose na sve vakcine i **posebne**, kada važe za pojedine vakcine.

Opšte kontraindikacije su:

1. **Akutna bolest.** Podrazumeva se umerena ili teška akutna bolest bez obzira na etiologiju, kao i naglo pogoršanje hronične bolesti.
2. **Febrilno stanje.** Odnosi se na telesnu temperaturu iznad 38°C, koja duže traje bez drugih simptoma. Imunizacija se obično odlaže do postavljanja kliničke dijagnoze ili ozdravljenja.
3. **Preosetljivost (alergija) na neku od komponenata vakcina.** Ovde se radi o osetljivosti na bilo koji sastojak, jer vakcina, osim antigena, može da sadrži animalne proteine, antibiotike, konzervans i slično.
4. Teža neželjena reakcija na prethodno datu dozu određene vakcine.

Opšte kontraindikacije za žive virusne vakcine, osim gore navedenih, jesu i:

1. **Stanja oslabljene otpornosti.** Tu se ubrajaju kako urođena imunodeficijencija, tako i imunodeficijencije stečene u toku drugih bolesti ili usled primene nekih lekova (citostatici, alkilirajuća jedinjenja, antimetabolici, kortikosteroidi) i terapijskih postupaka (zračenje).
2. **Trudnoća.** Predstavlja kontraindikaciju za primenu živih virusnih vakcina zbog mogućeg oštećenja ploda (12, 13, 18).

Posebne kontraindikacije se navode u uputstvu za primenu određene vakcine i utvrđuje ih proizvođač. Primeri su evolutivna neurološka oboljenja za vakcinu protiv velikog kašlja ili HIV infekcija i druga stanja s utvrđenim poremećajem celularnog imuniteta za vakcinu protiv tuberkuloze (7, 20, 31).

Epidemiološke kontraindikacije se odnose na preteću ili tekuću epidemiju zarazne bolesti, u toku koje se obustavljaju sve druge vakcinacije, osim protiv bolesti koja se javila u epidemijskom obliku (18).

U odnosu na trajanje, kontraindikacije mogu biti **privremenog** karaktera, dok postoji određeno stanje ili **trajne** (12, 13, 18).

Dva stanja su **privremene kontraindikacije** za sve vakcine: umerena ili teška akutna bolest i febrilno stanje. Za žive vakcine toj listi pridružuju se trudnoća i stanja oslabljene otpornosti usled određenih bolesti, primene određenih lekova i drugih terapijskih postupaka.

Trajnim kontraindikacijama za sve vakcine smatraju se teška (anafilaktička) reakcija na komponentu vakcine ili teža neželjena reakcija nakon prethodne doze vakcine, kao i encefalopatija nastala unutar sedam dana nakon vakcinacije protiv pertusisa (7, 12). Trajna kontraindikacija za žive vakcine jeste urođena imunodeficijencija (5, 6, 12, 24).

Ukoliko se radi o izlaganju izrazito opasnim bolestima koje mogu da ugroze život, kao što su besnilo ili tetanus, kontraindikacije se sužavaju samo na alergiju na komponente vakcine, i u tom slučaju može se koristiti samo pasivna zaštita (10, 31).

Pregled lica za imunizaciju i utvrđivanje privremenih kontraindikacija isključivo su u nadležnosti lekara. Trajne kontraindikacije utvrđuje tim stručnjaka (u našoj zemlji okružni stručni tim za trajne kontraindikacije instituta/zavoda za javno zdravlje), na zahtev lekara koji sprovodi imunizaciju (31).

Na **predostrožnost** upućuje stanje primaoca koje može da poveća težinu neželjene reakcije ili umanjim imuni odgovor (npr., davanje vakcine protiv malih boginja

osobi koja ima pasivni imunitet na male boginje nakon transfuzije krvi). Vakcinacija se odlaže kada je prisutno stanje koje zahteva predostrožnost, osim u slučaju kada je korist od zaštite vakcinom veća od rizika neželjene reakcije. Na primer, visoka temperatura nakon primene korpuskularne ili acelularne vakcine protiv pertusisa smatra se razlogom za predostrožnost pri davanju sledeće doze iste vakcine. Ukoliko je rizik izloženosti pertusisu visok (epidemija u zajednici, kolektivu), lekar može da izabere da vakciniše dete i da tretira neželjenu reakciju ako do nje dođe (11, 13).

2.7. POGREŠNE (LAŽNE) KONTRAINDIKACIJE ZA VAKCINACIJU

Određena stanja i okolnosti neki lekari pogrešno smatraju kontraindikacijama za vakcinaciju. Takve pogrešne ili lažne kontraindikacije dovode do propuštenih prilika za davanje vakcina (11, 12, 18).

Blaga oboljenja

Deca sa blagim akutnim oboljenjima, kao što su blago povišena temperatura, infekcija gornjih respiratornih puteva (IGRP), prehlade, *otitis media* i blage dijareje, mogu i treba da se vakcinišu. Mala deca sa IGRP, upalom srednjeg uha, dijarejom i/ili temperaturom odgovaraju na vakcinu protiv malih boginja, kao i ona kod kojih nisu prisutna ta stanja. Dalje, nema dokaza da blage dijareje umanjuju uspeh imunizacije dece. Blago povišena telesna temperatura nije kontraindikacija za imunizaciju. Merenje telesne temperature nije neophodno pre imunizacije ukoliko dete ne izgleda bolesno i roditelj ne kaže da je dete trenutno bolesno (13).

Terapija antibioticima

Antibiotici nemaju efekat na imuni odgovor na vakcinu. Nijedan uobičajeno korišćeni antibiotik ili antivirusni lek neće dovesti do inaktivacije živog vakcinalnog virusa. Vakcinacija živom oralnom vakcinom protiv trbušnog tifusa treba da bude odložena najmanje 24 sata nakon administracije bilo kojeg antibiotika (13, 18).

Izloženost bolesti ili rekonvalescencija

Ukoliko dete nije umereno ili teško bolesno, treba da se vakciniše. Nema dokaza da izloženost bolesti ili rekonvalescencija utiču na imuni odgovor na vakcinu ili povećavaju verovatnoću pojave neželjene reakcije (11, 12).

Kućni kontakt trudne žene ili osoba s imunosupresijom

Važno je da zdravi koji su u kućnom kontaktu sa trudnom ženom i imunosuprimiranim osobama budu vakcinisani. Vakcinacija zdravih, koji su u kućnim kontaktima sa trudnom ženom ili imunosuprimiranom osobom, umanjuje šansu od njihovog

izlaganja oboljenju (12). Većina vakcina, uključujući žive vakcine (MMR, varičela i žuta groznica) mogu se dati odojčetu ili deci trudnih ili imunosuprimiranih kućnih kontakata. Vakcina protiv variole (*vaccinia*) nije se preporučivala osobama koje su u kućnim kontaktima s trudnim ili imunosuprimiranim osobama u situacijama koje nisu hitne. Živa atenuisana influenza vakcina (LAIV), kao i živa vakcina protiv dečje paralize koja se daje peroralno (OPV), ne treba da se daju osobama koje su u kontaktu sa ozbiljno imunosuprimiranim osobama koje su hospitalizovane i zahtevaju negu u zaštićenju okolini (koje su u izolaciji zbog imunosupresije), a može se dati osobama koje su u kontaktu sa osobama sa manjim stepenom imunosupresije (5, 6, 11–13, 15, 21).

Vakcinalni virusi malih boginja i zaušaka dovode do inaparentne infekcije, ali se ne prenose kućnim kontaktima. Transmisija vakcinalnog varičela virusa izuzetno je retka, a većina žena i starijih imunosuprimiranih osoba su imuni usled preležane varičele (5, 6, 15, 33).

Dojenje

Dojenje ne umanjuje imuni odgovor na rutinske dečje vakcinacije. Dojenjem se takođe ne poboljšava pasivni imunitet na vakcinom preventabilne bolesti koji je obezbeđen majčinim antitelima (12). Većina vakcina, uključujući žive vakcine (MMR, varičela i žuta groznica) mogu se dati odojčetu koje se doji (5, 6, 13). LAIV se može dati ženi koja doji ukoliko ispunjava sve druge uslove. Ukoliko i postoji, rizik od transmisije vakcinalnog influenza virusa izuzetno je nizak (13). Vakcinalni virus rubeole može se detektovati u humanom mleku, ali je prenos odojčetu dokumentovan u malom broju slučajeva (6, 13).

Prevremeno rođenje

Vakcinacije treba započeti prema kalendaru na osnovu hronološke dobi deteta. Prevremeno rođena odojčad adekvatno odgovaraju na vakcine koje se koriste u uzrastu odojčeta (12).

Umanjene stope serokonverzije mogu se pojaviti kod određene prevremeno rođene odojčadi sa niskom porođajnom težinom (manja od 2.000 gr) nakon administracije hepatitis B vakcine na rođenju. Međutim, do jednog meseca hronološke starosti sva prevremeno rođena odojčad, bez obzira na inicijalnu porođajnu težinu ili gestacionu dob, adekvatno odgovaraju na vakcine, kao i starija i veća odojčad. Sva prevremeno rođena odojčad HBsAg pozitivnih majki i majki sa nepoznatim HBsAg statusom moraju da prime imunoprofilaksu HB vakcinom i hepatitis B imunoglobulinom (HBIG) u roku od 12 sati po rođenju. Ukoliko su ova odojčad manje porođajne težine od 2.000 gr na rođenju, inicijalna doza vakcine ne treba da se računa za kompletiranje serije i treba dati još tri dodatne doze, počevši otkada dete napuni jedan mesec. Prevremeno rođena odojčad koja se otpuštaju iz bolnice pre nego što dete napuni jedan mesec mogu da prime vakcinu na otpustu ukoliko su medicinski stabilna i pokazuju konstantan porast telesne težine (13).

Alergije na razne alergene u prirodi nepovezane sa komponentama vakcine

Odojčad i deca s alergijom na razne alergene u prirodi nepovezane sa komponentama vakcine, alergijom na pačije i antigene perja, alergijom na penicilin, rođake s alergijama i deca koja primaju inekcije protiv alergija mogu i treba da se vakcinišu. Nijedna dostupna vakcina ne sadrži penicilin ili pačije antigene (13).

Neanafilaktičke alergije na komponente vakcine

Anafilaktička alergija na komponentu vakcine (jaje ili neomicin) jeste prava kontraindikacija za vakcinaciju, dok neanafilaktička alergija to **nije** (13).

Porodična anamneza o neželjenim reakcijama nepovezanim sa imunosupresijom ili anamneza o napadima i SIDS (sindrom iznenadne smrti odojčeta)

Jedini podatak iz porodične anamneze koji je od značaja za odluku da li da se dete vakciniše jeste imunosupresija. Vakcinu protiv varičele i BCG vakcinu ne treba dati osobi koja u porodičnoj anamnezi ima podatak o kongenitalnoj ili hereditarnoj imunodeficijenciji kod rođaka iz prvog kolena (roditelji i deca) ukoliko imuna kompetencija primaoca vakcine nije klinički potkrepljena ili laboratorijski potvrđena (13).

Potreba ili zahtev za kožni test na tuberkulozu (PPD)

Odojčad i deca kojima je potreban PPD mogu i treba da se imunizuju. Sve vakcine, uključujući i MMR, mogu da se daju isti dan kada se radi PPD ili u bilo kom vremenu nakon PPD testa. Kod većina vakcina ne postoje restrikcije vremena sa PPD testom. MMR vakcina može umanjiti odgovor na PPD potencijalno dovodeći do lažno negativnog odgovora kod nekog ko u stvari ima tuberkuloznu infekciju. MMR se može dati isti dan kada se radi PPD, ali **ukoliko je MMR dat i prošlo je jedan dan ili više dana, u većini situacija preporučuje se da se sačeka četiri–šest nedelja pre PPD testa**. Nema informacija o efektima varičela vakcine ili žive atenuisane influenza vakcine na PPD test. Dok se takve informacije ne obezbede, pravilno je da se primenjuju pravila o razmaku vakcine protiv malih boginja i PPD testa i na varičela vakcinu i LAIV (12, 13).

Ostale lažne kontraindikacije

Između ostalih, ovde spadaju lokalna reakcija na prethodno datu dozu vakcine u obliku crvenila, otoka ili bola u neposrednoj blizini mesta aplikacije i neuhranjenost (13).

Utvrđivanje kontraindikacije pre vakcinacije

Mada je lekarski pregled pre vakcinacije obavezan, lekar ili medicinska sestra koji sprovode vakcinaciju treba da postave sledeća pitanja pre davanja bilo koje vakcine (11).

1. Kako je vaše dete (ili kako ste vi) danas?

Ovim pitanjem snima se postojanje tekućih umerenih ili akutnih bolesti.

2. Da li je dete alergično na neku hranu ili lek?

Ozbiljna alergija na komponentu vakcine jeste kontraindikacija za vakcinaciju, tako da se ovo pitanje mora uvek postaviti. Bolje je raspitivati se o alergijama uopšte (na bilo koju hranu ili lek) nego o pojedinim komponentama vakcine. Većina roditelja treba da zna da li je dete imalo alergijske reakcije na hranu ili lek ozbiljne u meri da traže medicinsku pomoć.

3. Da li je dete imalo neke tegobe nakon prethodne doze vakcine?

Ovo pitanje otvorenog tipa otkriva alergijske reakcije na prethodne doze i stanja nakon prethodne doze vakcine koje mogu predstavljati predostrožnost za naredne doze.

4. Da li dete boluje od nekog stanja oslabljene otpornosti?

Ovo pitanje pomaže da se identifikuju deca s imunodeficijencijom koja generalno ne treba da primaju žive atenuisane vakcine, posebno OPV.

5. Da li neko u vašem domaćinstvu ima kakvih problema sa sopstvenim imunološkim sistemom?

OPV ne treba davati zdravoj osobi koja je u kućnom kontaktu sa osobom sa imunodeficijencijom.

6. Da li je dete primalo derivate krvi tokom poslednje godine, na primer transfuzije ili imunoglobuline?

Ovo pitanje ukazuje da MMR i vakcine protiv varičele ne treba davati osobama koje su primale antitela pasivno tokom nekoliko prethodnih meseci do isteka propisanog roka. Ovo takođe ukazuje na neprijavljene bolesti koje se nisu mogle otkriti ranije postavljenim pitanjima.

7. Da li ste u drugom stanju ili planirate trudnoću?

Ovo pitanje treba postaviti ženama u generativnom periodu. MMR i vakcina protiv varičele ne treba da se daju ženi koja je u drugom stanju ili planira trudnoću za četiri nedelje. Osobe koje su u kućnom kontaktu sa osobama u drugom stanju ne treba da prime vakcinu protiv velikih boginja osim u hitnoj situaciji.

2.8. IMUNIZACIJA U POSEBNIM KLINIČKIM STANJIMA

Preosetljivost (alergija) na neku od komponenata vakcina

Teška (anafilaktička, reakcija rane preosetljivosti) alergijska reakcija, nakon primanja doze vakcine gotovo uvek predstavlja kontraindikaciju za naredne doze te vakcine. Teške alergijske reakcije su one koje su posredovane IgE antitelima. Javljuju se unutar nekoliko minuta ili sati nakon primanja vakcine i zahtevaju medicinsku brigu. Primeri teških alergijskih reakcija jesu: generalizovana urtikarija

(ospa), otok usta i grla, otežano disanje, „vizing“, hipotenzija i šok. Uz dobro uzetu anamnezu i proveru medicinske dokumentacije ove reakcije nakon vakcinacije izuzetno su retke (12).

Osobe mogu biti alergične na vakcinalni antigen, animalni protein, antibiotike, konzervanse i stabilizatore. Najčešći animalni proteinski alergen je protein jaja koji se može naći u vakcinama proizvedenim upotrebom embrionisanih kokošnjih jaja (npr. vakcina protiv gripa, žute groznice). Osobe koje mogu da jedu jaja ili proizvode od jaja mogu da prime vakcine koje sadrže proteine poreklom od jaja; osobe koje u anamnezi imaju anafilaktičku ili njoj sličnu alergijsku reakciju na proteine jaja ne treba da ih prime. Pitati osobu da li jede jaja razuman je način da se otkriju pojedinci za koje bi bilo opasno da prime vakcine protiv žute groznice ili gripa.

Deca koja imaju anamnestički podatak o ozbiljnoj, teškoj alergijskoj reakciji na jaja retko imaju reakcije na MMR vakcinu. Ovo je verovatno zbog toga što se vakcinalni virusi malih boginja i zaušaka uzgajaju na fibroblastima pilećih embriona, a ne na jajima. Izgleda da je želatin, a ne jaja, ono što uzrokuje alergijske reakcije na MMR (11). Kao rezultat toga, tokom 1998. američki Savetodavni komitet za imunizacionu praksu (ACIP) odstranio je tešku alergijsku reakciju na jaja iz kontraindikacija za vakcine protiv malih boginja i zaušaka (13). Deca alergična na jaja mogu se vakcinisati MMR vakcinom bez prethodnog kožnog testa (11).

Neke vakcine sadrže u tragovima **neomicin ili druge antibiotike**. Osobe koje su iskusile anafilaktičke reakcije na antibiotik ne treba da prime vakcine u čijem se sastavu on nalazi. Najčešće se alergija na antibiotik prikazuje kao kontaktni dermatitis, preosetljivost kasnog tipa (ćelijski posredovana), pre nego anafilaksijom. Anamnestički podaci o reakcijama kasnog tipa nisu kontraindikacija za primenu ovih vakcina (5, 6, 13, 15).

Lateks je biljni sok komercijalnog kaučuka. Lateks sadrži prirodno prisutne nečistoće (proteine i peptide biljaka), za koje se smatra da su odgovorne za alergijske reakcije. Biljni sok se prerađuje kako bi se dobio prirodni gumeni i suvi prirodni lateks. Prirodni gumeni lateks se koristi za proizvodnju medicinskih rukavica, katetera i drugih proizvoda, a suvi prirodni lateks za proizvodnju potiskivača u špricima, zapašača na bočicama i injekcionim ulazima na intravaskularnim tubusima. Sintetička guma i sintetički lateks se takođe koriste u proizvodnji medicinskih rukavica, špriceva, potiskivača i zapašača. Sintetička guma i sintetički lateks ne sadrže prirodne gume ili prirodni lateks i stoga ne sadrže nečistoće koje se povezuju s alergijskim reakcijama.

Najčešći tip senzitivnosti na lateks je kontaktni tip (tip 4) i obično se javlja kao rezultat produženog kontakta sa rukavicama koje sadrže lateks. Međutim, opisane su i alergije na lateks povezane s injekcionim procedurama kod dijabetičara. Alergijske, uključujući i anafilaktičke reakcije nakon vakcinacije su retke. Publikovan je samo jedan izveštaj o alergijskoj reakciji nakon administracije hepatitis B vakcine kod pacijenata sa poznatom teškom alergijskom reakcijom (anafilaksija).

Vakcine koje se pakuju u bočicama ili špricima koje sadrže prirodnu gumu kontraindikovane su ukoliko postoji podatak o anafilaktičkoj ili teškoj alergijskoj reakciji na lateks, osim ukoliko korist od vakcinacije ne prevazilazi rizik od alergijske

reakcije na vakcinu. Kod drugih alergijskih reakcija na lateks (osim anafilaktičkih, anamneza o kontaktnom tipu alergija na rukavice od lateksa), vakcine u bočicama ili špricovima koje sadrže prirodnu suhu gumu ili prirodni gumeni lateks nisu kontraindikovane. (11, 13)

Trudnoća

Zabrinutost oko vakcinacije trudnica živim vakcinama postoji zbog teoretske mogućnosti infekcije ploda. Samo je za vakcinu protiv velikih boginja (*vaccinia virus*) dokazano da može uzrokovati oštećenje ploda. Međutim, s obzirom na to da postoji teoretska mogućnost oštećenja ploda, **žive vakcine ne treba davati trudnim ženama** (12).

Budući da se inaktivisane vakcine (antigeni) ne mogu replicirati, one ne mogu uzrokovati infekciju ploda. **Inaktivisane vakcine treba davati trudnim ženama kada postoji indikacija** (12). Osetljive osobe, u bliskom, kućnom kontaktu sa trudnim ženama treba vakcinisati MMR i varičela vakcinom i oni mogu da prime LAIV ukoliko odgovaraju propisanim indikacijama (5, 16, 13, 15, 33).

Stanja oslabljene otpornosti – imunosupresija

Žive vakcine mogu uzrokovati teške ili fatalne reakcije kod imunosuprimiranih osoba zbog moguće nekontrolisane replikacije virusa sadržanih u OPV (retko virusa malih boginja i vakcinalnog varičela virusa). **Žive vakcine su kontraindikovane kod ozbiljno imunosuprimirane osobe** (11, 12). Osobe sa izolovanim deficijencijom B-limfocita mogu da prime varičela vakcinu (13, 21).

Inaktivisane vakcine ne mogu da se repliciraju tako da su bezbedne kod imunosuprimiranih osoba. Međutim, imuni odgovor na vakcinu može biti umanjen (12). Neka oboljenja mogu dovesti do značajne imunosupresije. Kod osoba sa kongenitalnom imunodeficijencijom, leukemijom, limfomima ili generalizovanim malignitetom postoji kontraindikacija za primenu žive vakcine (12). OPV ne treba davati osobama koje žive u domaćinstvu sa imunosuprimiranom osobom, već ih treba vakcinisati primenom IPV (24). Međutim, MMR, varičela vakcine i LAIV mogu biti dati osobama u bliskom kućnom kontaktu sa imunosuprimiranom osobom (5, 6, 13, 33).

Određeni lekovi mogu dovesti do imunosupresije. Na primer, osobe koje primaju terapiju za maligno oboljenje s alkilirajućim agensima, antimetabolitima ili zračenjem **ne treba da primaju žive vakcine**. Žive vakcine mogu se dati tri meseca posle hemioterapije. Osobe koje primaju visoke doze kortikosteroida ne treba da primaju žive vakcine. Ovo uključuje i osobe koje primaju 20 mg ili više prednizona dnevno ili 2 mg ili više prednizona na kilogram telesne težine dnevno, 14 dana ili duže. Aerosolizovani steroidi, kao što su inhalatori za astmu, na drugi dan, brzog snopa, u kratkim visokodoznim kalendarima (manje od 14 dana), aktuelne formule i sa kalendarom fiziološke zamene nisu kontraindikacija za vakcinaciju (13).

Inaktivisane vakcine nisu kontraindikovane kod imunosuprimiranih osoba. Međutim, imuni odgovor na vakcinaciju može biti neadekvatan. Relativno funkcionalan imuni sistem je neophodan kako bi se razvio imuni odgovor na vakcinu. Imunosuprimirana osoba možda neće biti zaštićena čak iako je data vakcina (1, 2, 11–13).

HIV infekcija

Osobe inficirane HIV-om mogu biti bez simptoma ili mogu biti ozbiljno imunosuprimirane. Generalno, primenjuju se iste preporuke za vakcinaciju kao i kod drugih tipova imunosupresije. **Žive virusne vakcine su obično kontraindikovane, a inaktivisane nisu kontraindikovane** (12, 13). Male boginje i varicela mogu biti veoma ozbiljne bolesti kod HIV inficiranih osoba i često su povezane sa komplikacijama. Stoga se vakcine protiv malih boginja (MMR) i varicela preporučuju kod asimptomatskih i blago imunosuprimiranih ($CD4 > 25\%$) osoba inficiranih HIV-om. Međutim, osobe sa ozbiljnom imunosupresijom ($CD4 \leq 25\%$) zbog HIV infekcije ne treba da primaju vakcinu protiv malih boginja, MMR, ili vakcinu protiv varicela. Osetljive osobe koje su u kućnom kontaktu sa osobama inficiranim HIV-om treba da prime MMR i varicela vakcinu. Osobe sa HIV infekcijom ne treba da primaju živu atenuisanu, već samo inaktivisanu vakcinu protiv gripa (13).

Umerena ili teška akutna bolest

Nema dokaza da tekuća akutna bolest umanjuje efikasnost vakcine ili povećava verovatnoću neželjene reakcije nakon primene bilo koje vakcine. Međutim, neželjeni događaj (posebno povišena telesna temperatura) nakon vakcinacije mogla bi komplikovati tretman ozbiljno obolele osobe. Ukoliko osoba ima umerenu ili tešku akutnu bolest, vakcinacija i živim i inaktivisanim **vakcinama treba da se odloži dok se zdravstveno stanje osobe ne popravi**. Blage, česte infekcije (*otitis media*, infekcije gornjeg respiratornog trakta, prehlade i dijarealne tegobe) **nisu kontraindikacija** za vakcinaciju (12).

Nedavno primanje derivata krvi

Derivati krvi mogu ometati replikaciju živih parenteralno apliciranih (injekcije) vakcinalnih virusa. Nedavno primanje derivata krvi predstavlja privremenu kontraindikaciju za MMR i varicela vakcine. Efekat nedavnog primanja derivata krvi na živu atenuisanu influenza vakcinu nije poznat. Na oralnu vakcinu protiv trbušnog tifusa cirkulišuća antitela nemaju uticaj, a derivati krvi u zemljama u kojima žuta groznica nije prisutna ne sadrže dovoljne količine antitela protiv žute groznice kako bi mogla ometati replikaciju vakcinalnih virusa. Palivizumab (*Synagis*) sadrži samo antitela prema RSV, tako da ne ometa replikaciju drugih vakcinalnih virusa (2, 17).

Varičela i MMR vakcine treba davati 14 dana pre derivata krvi ili ih treba odložiti dok se antitela ne razgrade. Ukoliko je MMR dat pre minimalnog preporučenog intervala, primaoca treba testirati na prisustvo antitela ili ponoviti dozu u odgovarajućem intervalu. Inaktivisane vakcine nisu značajno ometane cirkulišućim antitelima iz derivata krvi i nisu kontraindikovane nakon primanja derivata krvi (13, 18).

Vakcinacija primalaca transplantiranih hematopoetskih matičnih ćelija (THMC)

Titrovi zaštitnih antitela opadaju u intervalu od jedne do četiri godine nakon alogene ili autologne transplantacije ukoliko se primalac ne revakciniše. Primaoci THMC nalaze se u povećanom riziku od određenih vakcinom preventabilnih oboljenja, uključujući ona koje uzrokuju inkapsulirane bakterije (pneumokok, *H. influenzae*). Zbog toga ih treba rutinski revakcinisati nakon THMC, bez obzira na izvor transplantiranih matičnih ćelija (11, 13).

Prema preporukama ACIP, revakcinacija inaktivisanim vakcinama treba da započne šest meseci nakon THMC. Inaktivisanu influenza vakcinu treba dati šest meseci nakon THMC i potom jednom godišnje do kraja života. Meningokokna četvorovalentna konjugovana vakcina (MCV4) treba da se da šest meseci nakon THMC. Za zaštitu od invazivne pneumokokne bolesti, primaoci THMC treba da budu vakcinisani sa tri doze konjugovane pneumokokne vakcine, počevši šest meseci od THMC, nakon čega se daje jedna doza polisaharidne pneumokokne vakcine (PPV23). Sprovodi se ponovna imunizacije sa tri doze DTaP vakcine, nakon kojih se sprovodi revakcinacija Tdap vakcinom (13).

MMR i vakcina protiv varičele treba da se daju 24 meseca nakon THMC ukoliko je recipijent imunološki kompetentan. Osobe u kućnom i druge u bliskom kontaktu sa primaocima THMC, kao i zdravstveni radnici koji neguju primaoce THMC treba da budu vakcinisani, posebno protiv influence, malih boginja, zaušaka, rubele i varičele (11, 13).

Literatura

1. Siegrist CA. Vaccine Immunology, in: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines 6th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2013, 14–32.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine – Preventable Diseases: Principles of vaccination. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington D. C. Public Health Foundation, 2015. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/prinvac.html>
3. Šeguljev Z. Pasivna imunizacija, u: Radovanović Z. urednik. Epidemiologija, treće izmenjeno izdanje. Medicinski fakultet Novi Sad, 2012: 277–284.
4. Crowe J. Influence of Maternal Antibodies on Neonatal Immunization against Respiratory Viruses. Clin Infect Dis 2001; 33: 1720–1727.
5. World Health Organization. Measles vaccines: WHO position paper. Weekly Epidemiological Record. 2009, 84, 349–360.

6. World Health Organization. WHO position paper on Rubella vaccines. *Weekly Epidemiological Records*, 2011 Jul 15; 86 (29): 301–316.
7. World Health Organization. WHO position paper on Pertussis vaccines. *Weekly Epidemiological Records*, 2010; 40 (85): 385–400.
8. Stiehm R, Keller M. Passive immunization, in: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*, 6th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2013, 80–87.
9. World Health Organization. WHO position paper on Hepatitis B vaccines. *Weekly Epidemiological Records*, 2009;84(40):405-420.
10. World Health Organization. WHO position paper on Tetanus vaccine. *Weekly Epidemiological Records*, 2006; 81: 197–208.
11. Centers for Disease Control and Prevention. General Recommendations on Immunization Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2011; 60 (2): 4–13.
12. Kroger A, Atkinson W, Pickering L. General Immunization practices, in: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*, 6th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2013, 88–112.
13. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases: General recommendations on immunization*. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, editors. 13th ed. Washington D. C. Public Health Foundation, 2015. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/genrec.html>
14. World Health Organization. WHO position paper on Hepatitis A vaccines-June 2012. *Wkly Epidemiol Records* 2012; 87 (28–29): 261–276.
15. World Health Organization. WHO position paper on Varicella vaccines. *Weekly Epidemiological Records*, 2014 June 20; 89 (25): 265–288.
16. Karron R. Respiratory syncytial virus and parainfluenza vaccines, in: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines* 6th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2013, 1146–1154.
17. American Academy of Pediatrics. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. Committee On Infectious Diseases And Bronchiolitis Guidelines Committee. *Pediatrics*; originally published online July 28, 2014; DOI: 10.1542/peds. 2014–1665.
18. Petrović V, Radovanović I. Aktivna imunizacija, u: Radovanović Z, urednik. *Epidemiologija*, treće izmenjeno izdanje. Medicinski fakultet Novi Sad, 2012: 255–276.
19. Gomez P, Robinson J, Rogalewicz J. Vaccine manufacturing, in: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines* 6th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2013, 45–57.
20. World Health Organization. WHO Position Paper on BCG Vaccine. *Weekly Epidemiological Records*, 2004; 4 (79): 25–40.
21. World Health Organization. WHO position paper on Vaccines against Influenza. *Weekly Epidemiological Records*, 2012; 47 (87): 461–476.
22. World Health Organization. Rotavirus vaccines. WHO position paper – January 2013. *Weekly epidemiological record* 2013, 88: 5, 49–64.
23. World Health Organization. Global manual on surveillance of adverse events following immunization. Geneva WHO; September 2014, 5–27 Available at: http://www.who.int/vaccine_safety/publications/Global_Manual_on_Surveillance_of_AEFI.pdf
24. World Health Organization. Polio vaccines and polio immunization in the pre-eradication era: WHO position paper. *Weekly epidemiological record*, 2010, 85 (23): 213–228.

25. World Health Organization. WHO recommendations for routine immunization - summary tables. Geneva: WHO; Reviewed February 2015. Available at: http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table1.pdf?ua=1
26. World Health Organization Immunization. Haemophilus influenzae type b (Hib) Vaccination WHO position paper: July 2013 – Recommendations. Vaccine. 2013 Dec 16; 31 (52): 6168–6169.
27. World Health Organization. WHO position paper on pneumococcal vaccines 2012. Weekly Epidemiological Records, 2012, 87(14): 129–144.
28. World Health Organization. WHO Position Paper on Meningococcal Vaccines, Nov 2011. Weekly Epidemiological Records, 2011, 47 (86): 521–540.
29. Decker M, Edwards K, Bogaerts H. Combination Vaccines. in: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines 6th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2013, 981–1007.
30. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Pravilnik o imunizaciji i načinu zaštite lekovima. Beograd: „Službeni glasnik RS“, broj 32/15.
31. World Health Organization. WHO position paper on Varicella vaccines. Weekly Epidemiological Records, 2014 June 20; 89 (25): 265–288.
32. World Health Organization. WHO position paper on Diphtheria vaccines. Weekly Epidemiological Records, 2006; 3 (81): 21–32.
33. World Health Organization. WHO position paper on Mumps virus vaccines. Weekly Epidemiological Records, 2007; 82: 51–60.

SPECIJALNI DEO

1. TUBERKULOZA (TBC)

Bolest. Posle side, tuberkuloza (TBC) je najznačajniji uzrok umiranja od zaraznih bolesti u svetu. Najčešće pogađa pluća, mada svaki organ može da bude ugrožen. Nespecifičnost simptoma (suv kašalj, lako povišena temperatura, malaksalost, gubitak težine, noćno znojenje) čini da se bolest dugo prenosi pre prepoznavanja. Bez lečenja umire polovina (1), odnosno do 2/3 bolesnika s aktivnom tuberkulozom (2). Zahvaćenost CNS-a, ukoliko se ne leči, uvek je fatalna.

Uzročnik. Najvažniji je *M. tuberculosis*, koji s nekoliko srodnih bakterija iz roda *Mycobacterium*, čini *M. tuberculosis* kompleks.

Rezervoar i način prenošenja. Prevahodni rezervoar je čovek, retko goveda, a izuzetno retko drugi sisari. Dominantni put prenosa su kapljična jezgra (kapljice zadržava i izbacuje mukocilijarni aparat).

Inkubacija. Za pojavu vidljive primarne lezije potrebno je da prođu 2–10 sedmica, a za obolevanje od TBC-a inkubacija može biti u rasponu od više nedelja do mnogo godina i decenija nakon zaražavanja.

Zaraznost. Sve dok se virulentne klice nalaze u sputumu. Samo nekoliko njih je dovoljno za infekciju. Latentni oblici ne predstavljaju opasnost. Zaraznost po pravilu prestaje dve–četiri sedmice nakon početka efektivne terapije. Bolesnik zarazi 25–50% osoba u svom bliskom okruženju (1), odnosno 10–15 tokom godine (2).

Otpornost. Genetski sklop može da bude važan za verovatnoću obolevanja, ali mali značaj za zaražavanje imaju nasleđe, opšte stanje i sl., a bitna je infektivna doza. Kod preko 90% zaraženih ne dolazi do kliničkog obolevanja tokom života. Rizik ispoljavanja TBC-a je visok među zaraženim osobama s oslabljenim imunitetom, bilo zato što su na jednom od dva pola uzrasne raspodele ili što su HIV pozitivni, korisnici psihoaktivnih supstanci i sl. (3), ali i ako su dijabetičari, pušači ili neuhranjeni (4). Najviše obolelih je među mladim odraslim osobama (2).

Rasprostranjenost i učestalost. Tuberkuloza je ubikvitarna. Smatra se da je zaražena jedna trećina čovečanstva, mahom u zemljama u razvoju, odakle potiče i preko 95% svih umrlih. Mada je stopa smrtnosti tuberkuloze opala za 45% od 1990. do 2013, u poslednjoj godini tog vremenskog raspona ona je odnela 1,5 miliona života, a broj novozaraženih se procenjuje na devet miliona (2, 4, 5).

U zemljama EU je 2013. prijavljeno prosečno 12,7 obolelih na 100.000 stanovnika, a Srbija (zajedno s KiM), s incidencijom i prevalencijom od po 18, prvi put je došla ispod granice od 20 na 100.000 (6).

Prevenција. Odsustvo dovoljno efektivne vakcine čini da je naglasak na sekundarnoj prevenciji, tj. na ranom otkrivanju i propisnom lečenju obolelih, kao i hemioprofilaksi bliskih kontakata. Kako je tuberkuloza socijalna bolest, potrebno je angažovanje šire zajednice, posebno u odnosu na marginalizovane grupe. Prosečno se danas uspešno izleči 86% novoobolelih, ali je za 3,5% njih sa multirezistentnom tuberkulozom taj procenat niži (48%), uz 20–100 puta veće troškove (4).

Stav prema imunizaciji. Mada postoji već više od 90 godina i mada je do sada primenjena na skoro pet milijardi ljudi, BCG vakcina još uvek predstavlja nepoznanicu. Brojni su uzroci nesaglasja između mnogih do sada sprovedenih istraživanja, a pre svega je to odsustvo pouzdanih pokazatelja kako zaštitnog efekta, tako i zaraženosti i obolelosti.

Tuberkulinski test (najbolja je Mantuova ili PPD proba) počiva na reakciji preosetljivosti, tako da može da ukaže na raniju ili tekuću zaraženost bilo divljim ili vakcinalnim sojem, a samo vrlo posredno i uslovno na otpornost. Sumnja na svežu infekciju nevakcinisanih ne mora odmah da se potvrdi, pa test valja ponoviti 8–10 sedmica kasnije. Moguće su i lažno negativne (anergija na tuberkulin) i lažno pozitivne reakcije (usled prethodnog kontakta sa netuberkuloznim mikobakterijama). Vakcinacija nije kontraindikacija za testiranje, ali interpretacija rezultata mora biti oprezna. Testiranjem krvi novim metodama (interferon gama, PCR) nije moguće ni suditi o otpornosti, ni razlučiti latentnu infekciju od aktivne bolesti.

I kriterijumi dijagnostikovanja bolesti u do sada obavljanim istraživanjima bili su neujednačeni i nepouzdana (pregled sputuma, urina i tkiva kultivacijom ili direktno pod mikroskopom, PCR, rendgenoskopija, fluorografija itd.), saglasnost između ispitivača bila je mala, period posmatranja neminovno dug, obuhvat je s vremenom znatno opadao itd. Uz to, na rezultate su uticali brojni socijalni i sredinski faktori, pre svega uzrast vakcinisanih, uslovi života i prisustvo različitih mikobakterija u životnoj sredini, što sve objašnjava postojanje podeljenih mišljenja o BCG vakcini. Izgleda da je posebno važna izloženost netuberkuloznim mikobakterijama (*M. avium* i dr.), jer otežavanjem razmnožavanja vakcinalnog BCG soja smanjuje imuni odgovor. Moguće je i da vakcinacija prethodno zaraženih osoba provocira bolest aktiviranjem latentnih žarišta.

Tako se došlo do procena da je zaštitni efekat BCG vakcine u rasponu od skoro nikakvog do izuzetno visokog. Mada još uvek važi za najkontroverzniju vakcinu, interes za nju porastao je krajem prošlog veka zbog povezanosti TBC-a sa sidom i pojave multirezistentnih sojeva uzročnika. HIV pozitivni imaju od 26 puta do 31 put veći rizik da obole od TBC-a (2), a dve infekcije jedna drugoj pogoršavaju tok. Trenutno 9% sojeva TBC-a otpornih na lekove čine tzv. ekstenzivno multirezistentni sojevi, što znači da nisu otporni samo na izonijazid i rifampicin, već i na najbolje tuberkulostatike druge linije. Manje od 3% takvih bolesnika dobija terapiju kakvu propisuje SZO (7). To znači da će rezistentnih sojeva biti sve više i da su pretnja celom svetu, a ne samo tropima.

Svetska zdravstvena skupština je 2014. donela strategiju po kojoj u periodu 2015–2035. obolevanje od TBC-a treba smanjiti za 90%, a umiranje za 95%. Uslov da se

taj cilj dostigne ili prevaziđe je pronalazak boljih vakcina. Trenutno ih je 15 podvrgnuto kliničkim ogledima (4).

Vrste i sastav vakcina. Još uvek se koristi postupak Kalmeta i Gerena koji su od 1908, tokom 13 godina, presejavali *M. bovis* u tronedeljnim intervalima. Na taj način je izgubljen region genoma koji kodira devet proteina. Originalni soj BCG (*Bacillus Calmette–Guérin*) nije sačuvan, ali niz zemalja koristi njegovo „potomstvo“. Budući da se te „BCG ćerke“ održavaju na nepodudarne načine, i od njih napravljene vakcine međusobno su različite.

Mada ni atenuisani uzročnici nisu identični, ostali sastojci vakcine se, zavisno od proizvođača, nekada znatno razlikuju. Nijedan proizvođač ne koristi konzervanse, adjuvanse, ni antibiotike, ali se u tragovima mogu naći supstancije sadržane u podlozi. Kontrola kvaliteta je nadležnost svakog od četrdesetak proizvođača, koliko ih ima (1), a nadzor vrše odgovarajuće nacionalne agencije.

Iako je planirana da se sprovede do 2050. (8), eliminacija tuberkuloze nije moguća bez boljih vakcina koje će ne samo uspešno štiti od infekcije već će sprečavati ispoljavanje bolesti kod već zaražene trećine čovečanstva.

Način i vreme davanja. Vakcina se najčešće daje intradermalno, u predeo deltoidnog mišića. SZO preporučuje vakcinaciju za svu novorođenu decu, imajući prevashodno u vidu zemlje s visokom učestalošću TBC-a. Razvijene zemlje su obustavile obaveznu imunizaciju (recimo, Francuska 2007), pa je eventualno sprovede još samo za grupe pod visokim rizikom ili u posebnim situacijama. Obično se zaštita obavlja u porodilištu. Ako izostane u to vreme ili tokom prva dva meseca života, neophodno je prethodno uraditi tuberkulinski test. Preporučena doza je obično 0,05 ml za odojčad, a 0,1 ml za ostale.

BCG se može primeniti istovremeno sa drugim živim vakcinama, ali se bira drugi deo tela. Ukoliko je već data neka druga živa vakcina, besežiranje treba da usledi posle pauze od četiri meseca.

Kontraindikacije i predostrožnosti. Vakcina se ne daje ako postoje ozbiljne alergije na sastojke vakcine, teške imunodeficijencije, aktivna tuberkuloza i potvrđena HIV infekcija. Besežiranje se odlaže u slučaju trudnoće i akutnog oboljenja (ali ne i banalne infekcije).

Neželjene reakcije. Smatra se (1) da je jačina lokalne reakcije srazmerna ukupnoj količini bakterija, a da broj živih mikroorganizama (deo biva uništen tokom liofilizacije) određuje nivo indukovane osetljivosti na tuberkulin. Teške komplikacije su retke. Reaktogeniji sojevi BCG vakcine češće dovode do limfadenitisa, apscesa i osteitisa. Rizik nastanka ovih neželjenih dejstava veći je ukoliko se vakcina da supkutano. Prema navodu Instituta „Torlak“, povremeno (s učestalošću 1:100–1000) javljaju se groznica, regionalna limfadenopatija > 1 cm, induracija, ulceracija i rane reakcije na mestu primene (u roku 0–15 minuta). Retko (1:1000–10.000) nastaju diseminovane BCG komplikacije (osteitis i osteomijelitis), supurativni limfadenitis apsces, keloidni ožiljak, alergijske reakcije poput ospe, urtikarije i svraba, te anafilaktička reakcija. U veoma retke neželjene reakcije (<1:10.000) spadaju diseminovana BCG infekcija i lupoidne kožne promene.

Imunitet posle vakcinacije. Nije poznat mehanizam izazivanja imunog odgovora BCG vakcinom (1). Uz znatne razlike, većina ispitivanja ukazuje na to da je efekat na primoinfekciju zanemarljiv, ali da se postiže zaštita u odnosu na diseminovane oblike bolesti i na meningitis, što bi značilo da vakcina otežava hematogeni prenos uzročnika. Mada je korist od sprečavanja primarnog kompleksa i plućne tuberkuloze sporna, još jedna prednost vakcine je u tome što štiti od lepre. Ne zna se koliko je dugotrajan imunitet posle BCG vakcinacije. Pretpostavlja se da nestaje posle 10–20 godina, ali postoji podatak i da je preko polovine jednokratno vakcinisanih ostalo zaštićeno i posle 50–60 godina (1). Kontrolisane studije pokazuju da je zaštitni efekat od 0% do 80%, a za milijarnu i meningealnu tuberkulozu čak i više.

Od prodora bakterija u organizam do pojave kožne hipersenzitivnosti prođe 2–12 (obično 3–8) sedmica (1).

Zakonske obaveze u Srbiji. U Srbiji se daje domaća BCG vakcina. Proizvođač navodi da je njen zaštitni efekat 40–70%. Daje se novorođenoj deci pre napuštanja porodilišta, a najkasnije do navršenih 12 meseci života. U načelu, vakcina se preporučuje i zdravstvenim radnicima izloženim visokom riziku obolevanja ukoliko nisu (a praktično svi jesu) ranije vakcinisani. Za novorođenčad i odojčad doza je 0,05, a za ostale 0,1 ml/l.

Literatura

1. Smith KC, Orme IM, Starke JR. Tuberculosis vaccines, in: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines 6th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2013, 789–811.
2. World Health Organization (2015). Tuberculosis. Fact sheet N° 104. Reviewed March 2015. WHO: Geneva, 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>
3. Centers for Disease Control and Prevention. (2012) Tuberculosis. Atlanta, GA: CDC. <http://www.cdc.gov/tb/topic/vaccines/default.htm>.
4. World Health Organization (2015). Global tuberculosis report 2014. WHO: Geneva, 2015. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
5. World Health Organization (2015). Global Health Observatory (GHO) data Tuberculosis (TB). WHO: Geneva, 2015. <http://www.who.int/gho/tb/en/>
6. European Centre for Disease Prevention and Control (2015). Tuberculosis in Europe: From passive control to active elimination. Stockholm: ECDC. World TB Day, 24 March 2015.
7. World Health Organization (2009). Prevention and control of multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis, 62nd World Health Assembly, Resolutions and decisions, Resolution WHA 62.15, Geneva, Switzerland, 2009.
8. World Health Organization (2015). The Stop TB Strategy. A TB-Free World. http://www.who.int/tb/strategy/stop_tb_strategy/en/

2. HEPATITIS B

Bolest. Hepatitis B je virusno zapaljenje jetre uzrokovano hepatitis B virusom (HBV). Ovo oboljenje, koje je u prošlosti nazivano „serumski“ ili „inokulacioni“ hepatitis, danas je svrstano u parenteralne hepatitis. Infekcija HBV uzrokuje širok spektar kliničkog ispoljavanja bolesti, uključujući supkliničku infekciju, akutni samooograničavajući hepatitis i fulminantni hepatitis. Infekcija HBV-om može da progredira u hroničnu bolest jetre i da dovede do smrtnog ishoda usled ciroze ili hepatocelularnog karcinoma (1). Hronični hepatitis je utoliko češći ukoliko infekcija nastane u mlađem uzrastu. U hroničnu bolest jetre progredira 80–90% neonatalnih infekcija, 30–50% infekcija u uzrastu < 6 godina i do 5% infekcija kod odraslih (2).

Uzročnik. HBV spada u porodicu *Hepadnaviridae*. Na osnovu genetske strukture identifikovano je osam genetskih tipova, od kojih su neki podeljeni u subgenotipove. Pojedini genotipovi i subgenotipovi mogu imati različit uticaj na tok i težinu bolesti i uspešnost terapije. Pored kliničkog značaja, genotipizacija ima i epidemiološki značaj. Koristi se u istraživanju epidemija i otkrivanju lanca infekcije.

HBV je vrlo otporan u spoljašnjoj sredini. Na sobnoj temperaturi infektivnost je očuvana najmanje nedelju dana (3). Inaktiviju ga uobičajeni postupci sterilizacije i dezinfekcije.

Rezervoar i način prenošenja. Jedini prirodni rezervoar HBV-a jeste čovek. HBsAg je najčešće korišćen marker prisustva infekcije HBV-a. Sve HBsAg pozitivne osobe su potencijalni rezervoari infekcije. Ukoliko je prisutan i HBeAg, koncentracija virusa u telesnim tečnostima je višestruko veća. Najveća koncentracija virusa je u krvi i seroznim tečnostima. Niža je u spermi, vaginalnom sekretu i pljuvački. Prisustvo HBsAg potvrđeno je i u drugim telesnim tečnostima, kao što su majčino mleko, suze, znoj, urin, stolica, ali one nemaju značaja za prenošenje HBV-a jer sadrže malu količinu infektivnih partikula i kada se u njima nalazi visoka koncentracija HBsAg (3, 4).

Infekcija se ostvaruje perkutanom i permukoznom izlaganjem telesnim tečnostima koje sadrže HBV. Glavni načini prenošenja su perinatalni, polni i parenteralni. Zastupljenost pojedinih načina prenošenja različita je u zavisnosti od stepena endemičnosti hepatitisa B. U visokoendemskim područjima najveći značaj ima perinatalna transmisija, dok je u niskoendemskim područjima najzastupljenije seksualno prenošenje, a zatim i prenošenje parenteralnom upotrebom droge.

Inkubacija. Prosečno iznosi 120 dana, sa rasponom od 45 do 160 dana (3).

Zaraznost. Nakon infekcije, osoba postaje zarazna krajem inkubacionog perioda. HBsAg se može dokazati u serumu najčešće 30–60 dana nakon izloženosti (4).

U zavisnosti od senzitivnosti dijagnostičkog testa, HBsAg se može dokazati u serumu najranije jednu nedelju do dve nedelje a najkasnije 11–12 nedelja posle izloženosti HBV (3). U slučaju akutne infekcije, HBsAg perzistira nekoliko nedelja do nekoliko meseci. Ako perzistira duže od šest meseci, radi se o hroničnom nosilaštvu koje može trajati godinama i doživotno. Istovremeno prisustvo i HBeAg pokazatelj je intenzivne replikacije virusa i visokog stepena zaraznosti. Tokom života, u proseku godišnje oko 10% hronično inficiranih osoba postaje HBeAg negativno, a oko 1% gubi i HBsAg (1).

Otpornost. Isčezavanje HBsAg prati pojava anti-HBs antitela, koja su pokazatelj oporavka i marker solidnog i dugotrajnog imuniteta. U odsustvu drugih markera, anti-HBs antitela su pokazatelj uspešne imunizacije.

Rasprostranjenost i učestalost. Hepatitis B je ubikvitarno oboljenje. Procenjuje se da je približno 30% svetske populacije (preko dve milijarde ljudi) bilo inficirano HBV-om, od kojih 360 miliona ima hroničnu infekciju koja može da dovede do teških oblika bolesti i smrtnog ishoda usled ciroze i hepatocelularnog karcinoma (4). Učestalost infekcije i breme bolesti su različiti u pojedinim regionima i u različitim populacijama. Na osnovu prevalencije HBsAg u opštoj populaciji, geografska područja se globalno dele na visoko (> 8% HBsAg pozitivnih), umereno (2–7% HBsAg pozitivnih) i nisko (< 2% HBsAg pozitivnih) endemska. U SAD, zemljama severne i zapadne Evrope i Australiji prevalencija HBsAg iznosi samo 0,1–0,5% (3, 5).

Prevenција. Prevenција hepatitisa B je složena i obuhvata medicinske mere (testiranje davalaca krvi, tkiva i organa na HBsAg i upotrebu bezbednih bioloških preparata), opšte mere u zdravstvenim ustanovama (bezbedan rad sa potencijalno kontaminiranim materijalom, dezinfekcija radnog prostora, sterilizacija medicinskih instrumenata) i edukaciju stanovništva u pogledu upražnjavanja bezbednog seksa i odvikavanja od upotrebe droge. Mada ove mere, zajedničke za sve krvno prenosive infekcije, daju značajne rezultate, imunizacija protiv hepatitisa B unapredila je prevenciju ove bolesti i omogućila da eliminacija hepatitisa B postane dostižan cilj.

Stavovi prema imunizaciji. SZO je 1992. postavila cilj da sve zemlje do 2007. uvedu imunizaciju protiv hepatitisa B, a da se do 2010. godine na nacionalnom nivou dostigne obuhvat $\geq 90\%$ (6).

Pošto infekcija u najmlađem uzrastu u visokom procentu vodi u hronični hepatitis i hronično nosilaštvo virusa, preporuka je da sva novorođenčad treba da prime prvu dozu vakcine protiv hepatitisa B odmah nakon rođenja, odnosno tokom prva 24 sata posle rođenja. Ova preporuka odnosi se na sve zemlje, bez obzira na stepen endemičnosti. U umereno i nisko endemskim zemljama, u kojima je opterećenje hepatitisom B posledica infekcije starije dece, adolescenata i odraslih, pored imunizacije novorođenčadi program može biti proširen i na adolescente ili ciljnu grupu koju čine osobe izložene većem riziku od infekcije (4).

Do kraja 2012. godine, 179 (93%) zemalja članica SZO uvelo je vakcinu protiv hepatitisa B u nacionalne programe imunizacije novorođenčadi ili odojčadi i/ili adolescentne populacije (7). Od 53 zemlje evropskog regiona, do kraja 2012. godine

njih 47 uvelo je univerzalni program, pored selektivne imunizacije grupa izloženih riziku od infekcije HBV-om. Još uvek neke zemlje sa niskom prevalencijom HBsAg, (Danska, Finska, Island, Norveška, Švedska i Velika Britanija) sprovode samo selektivnu imunizaciju (8).

Vrste i sastav vakcina. Za imunizaciju protiv hepatitisa B danas se isključivo koriste rekombinantne vakcine, monovalentne ili kombinovane. Kao prvu dozu vakcine protiv hepatitisa B novorođenče dobija isključivo monovalentnu vakcinu. Za ostale doze, u skladu sa nacionalnim kalendarom imunizacije za decu, odnosno u skladu s indikacijama za odrasle, mogu se koristiti monovalentne ili kombinovane vakcine. Do sada je razvijen veliki broj kombinovanih vakcina: DTP-HB, DTP-Hib-HB, DTaP-HB, DTaP-IPV-HB, DTaP-Hib-IPV-HB, HB-Hib, i HB-HA (1). Mada se vakcine različitih proizvođača razlikuju u pogledu količine antigena (zbog različitog načina proizvodnje), mogu se naizmenično koristiti, a u skladu s uputstvom proizvođača i nacionalnim preporukama za imunizaciju.

Način i vreme davanja. Vakcina protiv hepatitisa B daje se intramuskularno, u anterolateralni deo natkolenice novorođenčadi i dece do dve godine, a u deltoidnu regiju starije dece i odraslih. Vakcinu ne treba davati u glutealnu regiju zbog lošijeg imunog odgovora kada se aplikuje u masno tkivo.

Kao i kod drugih „mrtvih“ (inaktivisanih) vakcina, za zaštitu je potrebno više doza. Broj doza i intervali između doza fleksibilni su i zavise od uzrasta, indikacija i proizvođača. Intervali ne mogu biti kraći od preporučenih minimalnih intervala. Imunizaciju ne treba započinjati ispočetka ili dodavati doze ukoliko je razmak između doza duži od preporučenog (3).

Doza vakcine zavisi od uzrasta primaoca i različita je za vakcine pojedinih proizvođača. Najčešće preporučena doza za decu i adolescente jeste polovina doze za odrasle (1). Zbog očekivano lošijeg imunog odgovora pacijenata na hemodijalizi, preporučuju se veće doze i/ili veći broj doza vakcine. Za ove pacijente je licencirana vakcina protiv hepatitisa B sa novim adjuvansom (HBV-AS04) i namenjena je pacijentima starijim od 15 godina sa renalnom insuficijencijom. Mada je vakcina reaktogenija u odnosu na standardne vakcine, u seriji od četiri doze ova vakcina indukuje brži, veći i dugotrajniji titar zaštitnih antitela u odnosu na četiri duple doze standarde vakcine (9).

Novorođenčad. Preporuka je da se prva doza monovalentne vakcine protiv hepatitisa B daje novorođenčetu što ranije, u roku od 24 časa od rođenja. Primarna serija se kompletira, u skladu sa nacionalnim kalendarom imunizacije, do ukupno tri (prva monovalentna i dve monovalentne ili kombinovane) ili četiri doze (prva monovalentna, a sledeće tri kombinovane). Hepatitis B vakcina se može dati simultano sa BCG vakcinom (4).

Prevremeno rođena deca sa porođajnom težinom < 2 kg imaju smanjen imuni odgovor na vakcinu protiv hepatitisa B kada je aplikovana pre prvog meseca života. Preporuka je da preveremeno rođena deca HBsAg negativnih majki prvu dozu vakcine prime u hronološkom uzrastu od mesec dana i da se daje puna pedijatrijska doza. Deljenje ili smanjenje doze se ne preporučuje (3).

Adolescenti. U zemljama s umerenom ili niskom endemičnošću, u kojima je glavni problem prenošenje HBV među adolescentima i adultima koji su rođeni posle uvođenja rutinske imunizacije novorođenčadi, paralelno sprovođenje imunizacije adolescenata dovodi do rapidnog smanjenja incidencije akutnog hepatitisa B. Ciljna grupa se određuje u skladu s epidemiološkom situacijom i davanjem ostalih vakcina iz kalendara. Ova strategija je vremenski ograničena i sprovodi se dok imunizovani na rođenju ne dostignu uzrast obuhvaćen rutinskom imunizacijom. Vakcina se daje najčešće po šemi 0, 1, 6 meseci. Postoji i alternativni režim, koji je odobren za neke vakcine i samo za uzrast od 11 do 15 godina, a sprovodi se sa dve doze u razmaku od četiri do šest meseci (3).

Odrasli. Indikacije za imunizaciju odraslih osoba koje su profesionalno, stilom života ili na drugi način izložene povećanom riziku od infekcije HBV-om razlikuju se od zemlje do zemlje. Pored profesionalno izloženih osoba i pacijenata sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom, selektivna vakcinacija se najčešće predlaže za one koji su u porodičnom kontaktu i za polne partnere HBsAg pozitivnih osoba, intravenske korisnike droge, bolesnike od šećerne bolesti zavisne od insulina, osobe koje često primaju krv i krvne produkte, zaposlene i korisnike socijalnih ustanova, zatvorenike, radnike u sektoru za javnu bezbednost koji dolaze u kontakt sa potencijalno kontaminiranim telesnim tečnostima, putnike u visoko i umereno endemske zemlje (2, 3, 10).

Kontraindikacije i predostrožnosti za vakcinaciju. Jedina trajna kontraindikacija za vakcinu protiv hepatitisa B jeste ozbiljna alergijska reakcija (anafilaksa) na komponente vakcine, odnosno na prethodnu dozu vakcine. Ostale kontraindikacije iste su kao i za druge mrtve vakcine. Pošto vakcina ne sadrži živi virus, imunodeficijencija ne predstavlja kontraindikaciju, ali se može očekivati lošija zaštita imunokompromitovanih osoba. Ukoliko postoji indikacija, hepatitis B vakcina može se dati trudnicama (3, 4).

Neželjene reakcije. Neželjene reakcije nakon primene hepatitis B vakcine nisu česte i obično su blage (1, 4). Ozbiljne sistemske nuspojave i alergijske reakcije registrovane su retko. Procenjena stopa anafilaksije je 1:1,1 milion doza vakcine (3). Nije dokazana povezanost između hepatitis B vakcina i iznenadne smrti novorođenčeta, sindroma hroničnog umora ili multiple skleroze (11).

Nakon masovne vakcinacije, koja je sprovedena sredinom devedesetih godina prošlog veka u Francuskoj, prijavljeni slučajevi ili relapsi multiple skleroze kod vakcinisanih izazvali su veliku medijsku pažnju. To je navelo francuske vlasti da prekinu program vakcinacije školske dece uprkos nedostatku naučnih dokaza koji bi podržali uzročnu povezanost između vakcine protiv hepatitisa B i multiple skleroze. Kada su ovi podaci kasnije analizirani, utvrđeno je da stopa multiple skleroze kod vakcinisanih nije odstupala od očekivane stope u populaciji (12).

Imunitet posle vakcinacije. Anti-HBs antitela, u koncentraciji ≥ 10 mIU/ml (miliinternacionalnih jedinica po mililitru), merena od jednog do tri meseca posle davanja poslednje doze vakcine protiv hepatitisa B iz propisane šeme predstavlja marker zaštite protiv infekcije HBV (1). Primarna imunizacija sa tri doze vakcine indikuje zaštitni titar antitela u $\geq 95\%$ zdrave novorođenčadi, dece i mladih adulta.

Međutim, postoji uzrasno-specifičan pad imunogenosti. Nakon 40. godine života, oko 90% vakcinisanih razvija zaštitni titar antitela, a nakon 60. godine samo 75% vakcinisanih. Kod najvećeg broja onih koji nisu adekvatno imunološki odreagovali na prvu seriju, ponovljena serija od tri doze vakcine indukovaće odgovarajuću zaštitu. Veće doze ili veći broj doza vakcine potrebni su za stvaranje zaštitnog titra antitela kod većeg broja pacijenata na hemodijalizi, a mogu biti potrebni i kod drugih imunokompromitovanih osoba (3).

Dostupni podaci pokazuju da vremenom dolazi do pada titra antitela, ali da zahvaljujući imunološkoj memoriji i dalje postoji zaštita od infekcije HBV-om. Izlaganje HBV indikuje anamnistički imuni odgovor koji sprečava klinički značajnu infekciju. Hronična infekcija je retko dokazana kod osoba koje su imunološki adekvatno odgovorile na vakcinu.

Prema trenutno važećim stavovima, kod odraslih i dece sa normalnim imunim statusom, buster doze nisu potrebne. Eventualna potreba za buster dozama će se procenjivati nakon daljeg praćenja i dodatnih informacija o trajanju postvakalnog imuniteta. Buster doze su indikovane kod pacijenata na hemodijalizi, kada se godišnjim serološkim testiranjem utvrdi da je titar antitela < 10 mIU/ml.

Imunoglobulini. Za pasivnu imunizaciju koriste se hepatitis B imunoglobulini (HBIG). Standardni imunoglobulini, zbog male koncentracije anti-HBs ne preporučuju se (1). Najčešće indikacije za primenu HBIG jesu perinatalna izloženost novorođenčadi HBsAg pozitivnih majki, perkutana ili permukozna izloženost HBsAg pozitivnoj krvi i seksualna izloženost HbsAg pozitivnoj osobi. Zbog razgradnje pasivno prenetih antitela, zaštita traje samo nekoliko meseci. Da bi se odezbedio dugotrajan imunitet, paralelno sa HIGG aplikuje se i vakcina protiv hepatitisa B. Samo HBIG, bez vakcine, indikovano je u slučaju anafilaksije na prethodnu dozu hepatitis B vakcine i u slučaju profesionalne ekspaniranosti osoba za koje je utvrđeno da su „neresponderi“ (nemaju antitela ni nakon ponovljene serije vakcine).

HBIG treba primeniti odmah po utvrđivanju indikacije, a najkasnije do sedmog dana od izloženosti. Standardna doza HBIG za novorođenčad je 0,5 ml, a za ostale 0,06 ml/kg. HBIG se aplikuje intramuskularno, simultano sa hepatitis B vakcinom, ali na različita mesta. Preporučeno mesto za aplikaciju je anterolateralni deo natkolenice za novorođenčad i decu do jedne godine, a deltoidna ili glutealna regija za stariju decu i odrasle.

Prevakcinalno serološko testiranje. Vakcinacija osoba koje već imaju imunitet prema HBV usled ranije infekcije ili imunizacije ne povećava rizik od postvakcinalnih reakcija. Zbog toga se smatra da prevakcinalno testiranje može biti opravdano samo iz ekonomskih razloga, ako se u ciljnoj grupi očekuje visoka prevalencija anti-HBs antitela (migranti iz visokoendemskih područja, muškarci koji imaju seksualne odnose sa muškarcima, intravenski korisnici droge i drugi).

Postvakcinalno serološko testiranje. Rutinsko postvakcinalno testiranje se ne preporučuje (3). Sprovodi se u slučajevima kada je poznavanje imunog statusa značajno za dalji postupak. Predlaže se za profesionalno izložena lica, novorođenčad HbsAg pozitivnih majki, pacijente na hroničnoj hemodijalizi, HIV inficirane i dru-

ge imunokompromitovane osobe, seksualne kontakte HBsAg pozitivnih osoba ili u slučaju razmene igala i brizgalica sa HBsAg pozitivnim korisnicima droge (4). Kada je potrebno, postvakinalno testiranje treba uraditi mesec do dva meseca nakon završene vakcinacije (1, 3).

Odojčad HBsAg pozitivnih majki treba testirati na HBsAg i anti-HBs nakon završene imunizacije. Testiranje ne treba raditi pre devetog meseca života da bi se izbegla mogućnost da test dektetuje anti-HBs iz aplikovanog HBIG, kao i da se ne propusti otkrivanje kasne infekcije HBV (13). Ukoliko je rezultat HBsAg negativan i anti-HBs pozitivan, deca se mogu smatrati zaštićenom.

Zdravstveni radnici koji dolaze u kontakt sa potencijalno infektivnim materijalom treba da se rutinski testiraju na anti-HBs. Testiranje se vrši određivanjem titra antitela mesec do dva meseca nakon treće doze vakcine. Rutinsko serološko testiranje se ne preporučuje za osobe koje nemaju direktan kontakt sa potencijalno infektivnim materijalom (3).

Neadekvatan odgovor na vakcinu. Neadekvatan odgovor na hepatitis B vakcinu može biti posledica grešaka u vakcinaciji (ako nisu ispoštovani preporučene doze, intervali, mesto aplikacije) ili može biti povezan sa karakteristikama primaoaca vakcine. Stariji uzrast (> 40 godina), pol, gojaznost, pušenje i hronične bolesti su faktori za koje je utvrđeno da su nezavisno jedan od drugog povezani sa neadekvatnim odgovorom na vakcinu (3).

Kod 25–50% takvih osoba davanje jedne dodatne doze vakcine dovodi do adekvatnog imunog odgovora. Ponovljena serija od tri doze vakcine kod 44–100% dovodi do adekvatnog imunog odgovora. Druga serija daje se po istoj shemi po mesecima (0, 1, 6), mada se može koristiti i ubrzana shema (0, 1, 4). Serološko retestiranje se vrši mesec do dva meseca po završetku druge serije (1, 3).

Osobe koje ostanu anti-HBs negativne nakon šest doza vakcine treba testirati na HBsAg kako bi se isključilo da izostanak imunog odgovora nije posledica hronične HBV infekcije. Ako je rezultat HBsAg negativan, smatraju se osetljivim prema HBV. U slučaju eksponiranosti, sprovodi se postekspoziciona pasivna zaštita HBIG.

Nije moguće adekvatno tumačiti značenje negativnog anti-HBs nalaza kod osobe koja je potpuno vakcinisana protiv hepatitisa B u prošlosti, a nije testirana na anti-HBs mesec do dva meseca nakon poslednje doze. U takvim slučajevima može da se radi o primarnom neuspehu imunizacije (vakcina nije indukovala imuni odgovor), a verovatnije je da je titar antitela pao ispod dijagnostičkih vrednosti, s obzirom na to da oko 60% vakcinisanih gubi detektabilni nivo antitela (ali ne i zaštitu) devet do 15 godina nakon vakcinacije (3).

Postekspoziciona profilaksa. Vakcina protiv hepatitisa B koristi se i za postekspozicionu profilaksu. U zavisnosti od okolnosti izlaganja, sa prvom dozom vakcine istovremeno se daje HBIG. Postekspoziciona profilaksa je indikovana u slučajevima perinatalne i profesionalne izloženosti, a predlaže se i u drugim slučajevima eksponiranosti osetljivih osoba potencijalnom rezervoaru HBV.

Perinatalna izloženost HBV-u. Za novorođenčad HBsAg pozitivnih majki predlaže se postekspoziciona aktivno-pasivna imunizacija. Ukoliko se sprovede u toku

24 sata posle rođenja, efikasnost postekspozicione profilakse je 85–95% kada se primene i HBIG i vakcina protiv hepatitisa B, a 0–95% ako se primeni samo vakcina (3).

HBIG (0,5 ml) aplikuje se intramuskularno, najbolje u prvih 12 sati po rođenju. Istovremeno sa HBIG, daje se prva doza vakcine protiv hepatitisa B, u suprotni ekstremitet. Broj doza i intervali između doza određeni su nacionalnim programom imunizacije po mesecima (0, 1, 6 ili 0, 1, 2, 12). Međutim, kada je u pitanju novorođenčad HBsAg pozitivnih majki čija je telesna težina < 2 kg, zbog lošijeg imunog odgovora na dozu vakcine datu na rođenju uvek se predlaže četvorodozni režim.

Ukoliko HBsAg status majke nije poznat na porođaju, potrebno je uzeti uzorak krvi i ispitati na HBsAg, a u prvih 12 sati od rođenja započeti imunizaciju novorođenčeta prvom dozom vakcine protiv hepatitisa B. Ukoliko se utvrdi da je majka HBsAg pozitivna, dete treba odmah da dobije i HBIG, ali ne posle sedmog dana od rođenja (3).

HBIG dat na rođenju ne ometa imunizaciju drugim vakcinama koje se daju u drugom mesecu života.

Profesionalna izloženost HBV-u. Nakon perkutane ili permukozne izloženosti, postupak sa izloženom osobom zavisi od HBsAg statusa rezervoara i anti-HBs statusa eksponirane osobe. Preporuke za postekspozicionu profilaksu različite su i prilagođene su nacionalnim programima imunizacije. Preporučena postekspoziciona profilaksa, prilagođena kalendaru imunizacije u našoj zemlji, navedena je u tabeli (14).

Tabela 1. Preporučena postekspoziciona profilaksa za osobe izložene hepatitis B virusu

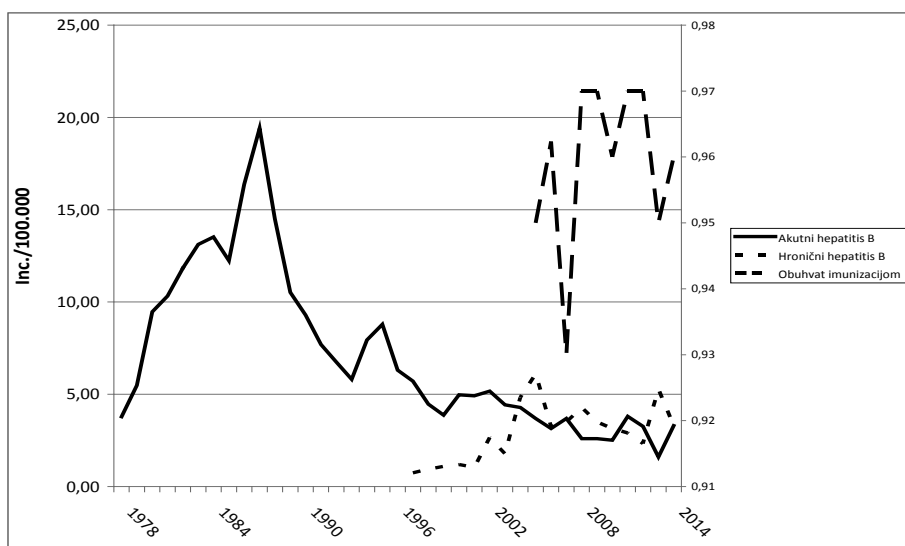
Vakcinalni status zdravstvenog radnika	Status rezervoara		
	HBsAg-pozitivan	HBsAg-negativan	HBV status nepoznat
Nevakcinisan	HBIG 0,06 ml/kg, započeti seriju vakcinacije po shemi 0, 1, 2, 12	Započeti seriju vakcinacije po shemi 0, 1, 6	Započeti seriju vakcinacije po shemi 0, 1, 2, 12
Prethodno vakcinisan			
anti-HBs \geq 10 mIJ/ml	Nije potrebna PEP	Nije potrebna PEP	Nije potrebna PEP
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
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, ako je \geq 10 mIJ/ml nije potrebna PEP, a ako je < 10 mIJ/ml dati booster dozu i ponoviti anti-HBs za 1–2 m

Neprofesionalna izloženost HBV-u. U našoj zemlji ne postoje nacionalne preporuke za zaštitu neprofesionalno izloženih osoba HBV-u. Preporuke CDC-a su da u slučaju neprofesionalne izloženosti poznatom rezervoaru potpuno vakcinisanim osobama, ali koje nisu postvakinalno testirane, treba dati buster dozu vakcine. Nepotpuno vakcinisanim osobama treba dati HBIG i završiti vakcinaciju do kraja. Nevakcinisane osobe treba da dobiju i HBIG i prvu dozu vakcine što je pre moguće nakon izlaganja (najbolje u prva 24 časa) i da se potpuno imunizuju u skladu sa važećim preporukama.

Ako je HBsAg potencijalnog rezervoara nepoznat, nepotpuno vakcinisane osobe treba da završe vakcinaciju, a nevakcinisane osobe treba potpuno imunizovati. Imunizaciju treba započeti što je pre moguće nakon izlaganja (najbolje u prva 24 časa) (3).

Zakonske obaveze u Srbiji. Obavezno prijavljivanje akutnog hepatitisa B, kao posebnog kliničkog entiteta, sprovodi se u našoj zemlji od 1978, a nadzor nad hroničnim hepatitisom B uveden je 1997. godine. Vakcina protiv hepatitisa B primenjuje se od 1988, kada je zakonskim propisima utvrđena obavezna imunizacija novorođenčadi HBsAg pozitivnih majki i osoba izloženih većem riziku od infekcije HBV-om. Zakonom iz 2002, pored postojećih obaveza, uvodi se i obavezna imunizacija sve novorođenčadi i sve nevakcinisane dece u 12. godini života. Vakcinacija novorođenčadi sprovodi se davanjem tri doze hepatitisa B vakcine (0, 1, 6 meseci), pri čemu prvu dozu treba dati do 24 sata po rođenju. Novorođenčad HBsAg pozitivnih majki vakciniše se sa četiri doze (0, 1, 2, 12 meseca), a istovremeno sa prvom dozom vakcine (najkasnije do 12 sati od rođenja), daje se i HBIG. Vakcinacija dece u 12. godini života sprovodi se davanjem tri doze vakcine protiv hepatitisa B (0, 1, 6 meseci).

Grafikon 1. Obuhvat imunizacijom i obolevanje od hepatitisa B u periodu 1978–2014.



Uticaj imunizacije na kretanje hepatitisa B u AP Vojvodini. Sprovedenje selektivne imunizacije protiv hepatitisa B nije dalo zadovoljavajuće rezultate. Zbog nedostatka svesti o ozbiljnosti bolesti i njenim posledicama, negativnog stava zdravstvenih radnika prema prvoj vakcini koja je sadržala HBsAg iz plazme pozitivnih osoba i straha od prenošenja HIV infekcije, kao i nepristupačnosti ciljne populacije, lošeg odaziva i osipanja obveznika, došlo je do niskog obuhvata i velikog broja nekompletno vakcinisanih. Zbog toga se pad stope incidencije akutnog hepatitisa B, koji se registruje od 1988, može smatrati da je većim delom rezultat intenziviranja opštih mera prevencije koje su usledile pojavom HIV infekcije, a da je manjim delom rezultat imunizacije protiv hepatitisa B (15). Mada je sistematska imunizacija uvedena 2002, počela je da se sprovodi tek 2006. godine, ali je prvih godina bila nezadovoljavajuća zbog diskontinuirane nabavke vakcine. Pošto se hepatitis B u Vojvodini najčešće registruje u uzrastu > 20 godina, uticaj sistematske imunizacije na kretanje akutnog hepatitisa B sagledaće se kada imunizovane kohorte uđu u adultno doba. Porast registrovanih slučajeva hroničnog hepatitisa B može se smatrati posledicom nepovoljne epidemiološke situacije iz prethodnog perioda (*grafikon 1*).

Literatura

1. Van Damme P, Ward J, Shouval D, Wiersma S, Zanetti A. Hepatitis B vaccines, in: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012. 205–34.
2. World Health Organization. Hepatitis B. Fact sheet No 204. Geneva: WHO, Mart 2015.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis B, in: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, editors. 13th ed. Washington D. C. Public Health Foundation, 2015, 149–174.
4. WHO. Hepatitis B vaccines. WHO position paper. Weekly epidemiological record 2009; 84 (40): 405–420.
5. Hwang EW, Cheung R. Global Epidemiology of Hepatitis B Virus (HBV) Infection. N A J Med Sci. 2011; 4 (1): 7–13.
6. World Health Organization Expanded programme on immunization. Global advisory group – part I. Wkly Epidemiol Rec. 1992; 67: 11–5.
7. Van Damme P. Hepatitis B vaccination: Europe goes universal! Vacunas. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vacun.2013.09.001>
8. Lernout T, Hendrickx G, Vorsters A, Mosina L, Emiroglu N, Van Damme P. A cohesive European policy for hepatitis B vaccination, are we there yet? Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 5): 19–24.
9. Kong NC, Beran J, Kee SA, Miguel JL, Sánchez C, Bayas JM, Vilella A, Calbo-Torrecillas F, López de Novales E, Srinivasa K, Stoffel M, Hoet B. A new adjuvant improves the immune response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. Kidney Int. 2008 Apr; 73 (7): 856–862.
10. Mereckiene J., Cotter S., Lopalco P., D’Ancona F., Levy-Bruhl D., Giambi C., Johansen K., Dematte L., Salmaso S., Stefanoff P., O’Flanagan D. Hepatitis B immunisation programmes in European Union, Norway and Iceland: Where we were in 2009? Vaccine 2010; 28: 4470–4477.

11. Zuckerman JN. Protective efficacy, immunotherapeutic potential, and safety of hepatitis B vaccines. *J Med Virol*, 2006; 78: 169–177.
12. Monteyne P, Andre FE. Is there a causal link between hepatitis B vaccination and multiple sclerosis? *Vaccine* 2000; 18: 1994–2001.
13. Mast EE, Ward JW. Hepatitis B Vaccines, in: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (Eds). *Vaccines*. 2008, 5th ed., 205–241.
14. Đurić P, Brkić S, Ćosić G, Petrović V, Ilić S. Kontrola i prevencija krvnoprenosivih infekcija u zdravstvenim ustanovama. Institut za javno zdravlje Vojvodine, Centar za kontrolu i prevenciju bolesti; 2007.
15. Šeguljev Z, Ilić S, Đurić P, Petrović V: Epidemiološke karakteristike i mogućnosti prevencije parenteralnih hepatitisa u Vojvodini. Čovek i priroda. Zarazna i parazitarna oboljenja ljudi i životinja u Vojvodini. Zbornik radova naučnog skupa. Matica srpska, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, 2003; 185–192.

3. DIFTERIJA

Bolest. Difterija je akutna, zarazna bolest koju uzrokuje bakterija *Corynebacterium diphtheriae*. Bacil proizvodi toksin koji sprečava sintezu proteina u ćeliji dovodeći do uništavanja lokalnog tkiva i stvaranja nekrotične membrane. Toksin se potom apsorbuje u krvotok i raznosi širom organizma. Poseban afinitet pokazuje prema nervnom i kardiovaskularnom sistemu, pa su i najteže komplikacije neuritis i miokarditis. Pored toga, dovodi do trombocitopenije i proteinurije. Toksigeni sojevi mogu da izazovu ozbiljan oblik bolesti, a netoksigeni sojevi dovode do oboljenja koja imaju najčešće blagi tok (1).

Uzročnik. *Corynebacterium diphtheriae* je aeroban, gram pozitivan bacil. Proizvodnja toksina (toksigenost) nastaje samo kada je sam bacil zaražen (lizogenizovan) specifičnim virusom (bakteriofag) koji nosi gensku informaciju za kodiranje toksina (toks gen). Nakon izolacije na selektivnim podlogama koje sadrže telurit, mikroorganizam se mora razdvojiti od ostalih vrsta *Corynebacteria* koje normalno nastanjuju sluzokožu nazofarinksa i kožu (npr. difteroidi). *Corynebacterium diphtheriae* ima tri biotipa – *gravis*, *intermedius* i *mitis*. Sva tri biotipa mogu stvarati toksin, pa se stoga svaki izolat detaljno ispituje na toksigenost. Najteži oblik bolesti je povezan sa biotipom *gravis* (2, 3).

Rezervoar i način prenošenja. Čovek je jedini rezervoar, kao oboleo ili češće kao kliconoša. Najčešći način prenošenja je sa osobe na osobu, bilo direktnim kontaktom uključujući kapljice ili vazduhom, kapljičnim jezgrima. Prenosenje retko može da nastane i neposrednim kontaktom preko kožnih lezija ili predmeta sveže kontaminiranih nazofaringealnim sekretom (3).

Inkubacija. Oboljenje se javlja nakon isteka perioda inkubacije koji traje najčešće dva do pet dana (raspon jedan dan do 10 dana) (1).

Zaraznost. Prenosenje infekcije je moguće sve dok je virulentni bacil prisutan u kožnim lezijama i u nazofaringealnom sekretu. Bacil, bez primene antibiotika, obično perzistira oko dve nedelje, retko do četiri nedelje. Hronično kliconoštvo može trajati šest meseci i duže. Primenom efikasne antimikrobne terapije zaraznost ubrzo prestaje. U epidemijama deca u visokom procentu predstavljaju kratkotrajne kliconoše (2, 3).

Otpornost. Kako se difterija sve manje registruje, prilike za sticanje prirodnog aktivnog imuniteta sve su ređe. Preležana bolest kod nekih osoba ne dovodi do razvoja prirodnog aktivnog imuniteta. Odmah po oporavku potrebno je započeti i završiti aktivnu imunizaciju difteričnim toksoidom (3).

Rasprostranjenost. Difterija se javlja širom sveta, ali klinički slučajevi su češći u umerenom klimatskom pojasu, gde se bolest najčešće registruje tokom zime i proleća. U velikom delu industrijski razvijenih zemalja difterija se smatra eliminisanom bolešću uz eventualnu pojavu sporadičnih, uglavnom importovanih slučajeva (2, 3).

Prevenција. Imunizacija je ključna mera u prevenciji difterije (2).

Stav prema imunizaciji. Masovni programi imunizacije imali su za rezultat značajnu redukciju incidencije difterije i doveli su do značajnih promena imunog statusa različitih uzrasnih grupa. Zahvaljujući imunizaciji, deca stiču visok nivo imuniteta u najranijem uzrastu koji dovodi do redukcije specifične incidencije difterije (3).

Vrste i sastav vakcina. Za vakcinaciju protiv difterije primenjuje se difterični toksoid koji se proizvodi tako što se toksin *Corynebacterium diphtheriae* inaktiviše formaldehidom. Toksigeni soj bakterije u tečnom medijumu izlučuje toksin. Dobijeni filtrat se potom inkubira u prisustvu formaldehida. Nastali toksoid se potom adsorbuje na aluminijumske soli koje služe kao adjuvans.

Vakcina se ne primenjuje kao monovalentna. Najčešće se primenjuje u kombinovanim vakcinama kao dvovalentna vakcina, sa toksoidom tetanusa kod dečje difterija-tetanus vakcine (DT) ili tetanus-difterija (Td) vakcine za odrasle. Kao trovalentna vakcina za decu primenjuje se kombinovana vakcina sa toksoidom tetanusa i vakcinom protiv pertusisa, acelularnom (DTaP) ili korpuskularnom (DTP). U trovalentnoj formi za odrasle dostupan je u kombinaciji samo s acelularnom pertusis vakcinom (Tdap). Takođe, dostupan je i u drugim kombinovanim vakcinama koje uključuju veći broj antigena protiv različitih bolesti, kao petovalentne vakcine DTaP-HepB-IPV i DTaP-IPV/Hib ili šestovalentne DTaP-IPV-HB-Hib, koje proizvode različiti proizvođači pod svojim zaštićenim imenima. Vakcine za decu (DT i DTaP) sadrže podjednaku količinu tetanusnog toksoida kao i formulacije vakcine za odrasle (Td), ali sadrže tri do četiri puta manju količinu difteričnog toksoida (1, 2).

Način i vreme davanja vakcina. Kombinovane vakcine koje sadrže difterični toksoid, DTaP (s acelularnom pertusis komponentom) ili DTP (sa korpuskularnom pertusis komponentom) predstavljaju vakcine izbora za imunizaciju odojčadi i male dece. Ukoliko je kod deteta utvrđena opravdana medicinska kontraindikacija za komponentu protiv pertusisa, tada za primarnu imunizaciju treba koristiti DT (vakcinu protiv difterije i tetanusa za decu). Vakcina DTaP primenjuje se kod dece uzrasta od šest nedelja do navršениh sedam godina života, dok se vakcina DTP može primenjivati od šest nedelja do navršениh pet godina života. Vakcine se koriste u skladu sa kalendarom imunizacije određene zemlje. Kalendar imunizacije u našoj zemlji podrazumeva davanje tri doze vakcine u primarnoj seriji, gde se prva doza primenjuje sa navršena dva meseca života. Minimalni razmak između doza vakcina u primarnoj seriji, utvrđen u fazi kliničkih istraživanja, jeste četiri nedelje (3, 4). Međutim, minimalni razmak između doza u primarnoj seriji u imunizacionoj praksi određene zemlje zavisi od kalendara imunizacije i vakcine koja se primenjuje protiv poliomijelitisa (4). Ako se primenjuje živa, oralna polio

vakcina (OPV), tada je minimalni razmak šest nedelja kako bi se vakcine dale simultano i smanjio broj poseta lekaru. Ako se primenjuje mrtva, inaktivisana polio vakcina (IPV), minimalni razmak može biti četiri nedelje. Na osnovu navedenog, primarna serija može se dati sa dva, tri i po i pet meseci života ili u minimalnim razmacima sa dva, tri i četiri meseca života. U drugim zemljama postoje i varijacije u kalendaru imunizacije, na primer u SAD se daje sa dva, četiri i šest meseci života, Švedska daje prve dve doze sa dva i četiri meseca života, a treću dozu šest meseci nakon druge (1, 6). Iako proizvođači preporučuju da se primarna serija sprovede vakcinom kojom je započeta, DTP i DTaP mogu se međusobno zamenjivati unutar serije (8). Četvrta doza sledi u razmaku ne kraćem od šest meseci nakon treće doze i ne pre navršenih 12 meseci života (3). Prema kalendaru imunizacije u Srbiji, revakcinacija se sprovodi godinu dana nakon treće doze iz primarne serije. Nakon primene četvrte doze dete se smatra potpuno imunizovanim (5).

Ako je dete bilo mlađe od 12 meseci u vreme primanja prve doze vakcine (DTaP, DTP ili DT), tada treba da primi ukupno četiri doze u primarnoj seriji protiv difterije i tetanusa. Ukoliko je dete bilo starije od dvanaest meseci u vreme primanja prve doze vakcine protiv difterije i tetanusa, tada su potrebne ukupno tri doze da bi se upotpunila primarna serija protiv difterije i tetanusa, s tim da se treća doza daje šest do 12 meseci posle druge. Nakon toga sledi revakcinacija. U SAD, ukoliko je četvrta doza DTaP, DTP ili DT vakcine primljena pre navršene četiri godine, preporučuje se revakcinacija u uzrastu četiri do šest godina. Peta doza nije potrebna ako se četvrta doza primi sa četiri godine ili nakon navršene četvrte godine života. U našoj zemlji peta doza, DT vakcina kao druga revakcina, primenjuje se pre polaska deteta u školu (1).

U SAD revakcinacija Td vakcinom može se sprovoditi u uzrastu 11–12 godina ako je najmanje pet godina prošlo od poslednje doze DTaP, DTP ili DT. Savetodavni komitet za imunizacionu praksu u SAD (Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP) preporučuje da se umesto Td u ovom uzrastu primenjuje Tdap (8). Ukoliko se neka doza da u ranijem uzrastu u okviru zaštite kod povređenih lica, sledeću revakcinaciju treba dati deset godina nakon ranije date doze (7). U našoj zemlji Td vakcina primenjuje se kao treća revakcinacija u uzrastu od 14 godina, odnosno u završnom razredu osnovne škole (8). Češće revakcinacije se ne preporučuju jer mogu da povećaju incidenciju i težinu lokalne (neželjene) reakcije na mestu aplikacije vakcine (1, 2).

Vakcina izbora za primarnu imunizaciju dece nakon navršenih sedam godina života i za odrasle je Td. Primarna imunizacija sastoji se od tri ili četiri doze, u zavisnosti od broja prethodno primljenih doza vakcina koje sadrže difterični toksoid i uzrasta u kojem su primljene (3, 4). Broj doza koji se preporučuje za decu koja su prethodno primila jednu dozu ili dve doze DTP, DTaP ili DT vakcine pre navršenih sedam godina već je objašnjen. Neimunizovane osobe starije od sedam godina života (uključujući i osobe koje ne poseduju dokaz o prethodnoj imunizaciji) treba da prime tri doze u primarnoj seriji. Prve dve doze primaju se u minimalnom razmaku od četiri nedelje, a treća doza daje se šest do 12 meseci nakon druge (1). **Preporuka ACIP-a jeste da jedna od ovih doza bude Tdap, po mogućnosti prva doza.** Revakcinacija Td vakcinom treba da se sprovodi na svakih 10 godina.

Vakcina Tdap je odobrena za upotrebu kao jedna od revakcinacija kod odraslih umesto Td (ne treba potpuno da zameni Td kao revakcina kod prethodno neimunizovanih a starijih od sedam godina) (7). Zbog opadajućeg titra antitoksina većina ljudi deset godina nakon primene poslednje doze vakcine ima nivo antitoksina niži od optimalnog i zbog toga tetanusni toksoid i difterični toksoid kao Td treba primenjivati u intervalu svakih narednih 10 godina (3, 4).

Prekid ili odlaganje narednih doza iz preporučenog kalendara imunizacije ne umanjuje nivo imunog odgovora, do kojeg dolazi posle kompletiranja serije. Nije potrebno započinjati primarnu imunizaciju bez obzira na dužinu vremenskog perioda od poslednje doze (8). Posle potpune imunizacije, a najkasnije deset godina nakon poslednje doze DTaP, DTP, DT ili Td, potrebno je sprovesti revakcinaciju kod većine osoba zbog opadanja nivoa antitoksičnih antitela ispod optimalnog, kako bi se obezbedio i održao odgovarajući zaštitni nivo antitela (1, 3, 4, 7).

Sve vakcine koje sadrže difterični toksoid treba kontinuirano čuvati na temperaturi od 2° do 8°C. Zamrzavanje smanjuje potentnost toksoida, stoga vakcinu koja je bila izložena smrzavanju nikada ne bi trebalo primeniti (1).

Kontraindikacije i predostrožnosti. Osobe koje su alergične na neku od komponenti vakcine ili kod kojih je posle primene prve doze došlo do pojave teške alergijske reakcije (anafilaksija) ne treba dalje da primaju difterični toksoid. Primenu difteričnog toksoida treba odložiti kod osoba koje imaju umerenu ili tešku akutnu infekciju, dok kod onih koji imaju blaže tegobe vakcinaciju treba sprovesti. Imunosupresija i trudnoća nisu kontraindikacije za primenu difteričnog toksoida (1, 2, 5).

Neželjene reakcije – Lokalne reakcije, generalizovano crvenilo i induracija, uobičajene su reakcije koje se javljaju posle primene vakcine koja sadrži difterični toksoid. Ove lokalne reakcije su obično samoograničavajuće i ne zahtevaju primenu terapije. Na mestu uboda se u narednih nekoliko nedelja može opipati čvorčić/otvrdnuće. Prijavljena je i pojava apscesa na mestu uboda vakcine, dok groznica i drugi sistemski simptomi i znaci nisu uobičajeni (1, 9).

Masivne lokalne reakcije (Artusovog tipa) mogu da se jave nakon primene vakcine koja sadrži difterični i tetanusni toksoid. Manifestuju se obimnim bolnim otokom koji često zahvata celu nadlakticu i oba zgloba ramena i lakata. Obično počinju od dva do osam sati nakon ubrizgavanja i prijavljuju se najčešće kod odraslih, naročito onih koji su češće primali doze difteričnog i tetanusnog toksoida. Osobe koje su iskusile ove ozbiljne reakcije obično imaju vrlo visok nivo antitoksina u serumu i njima nije potrebna doza Td u periodu kraćem od deset godina. Manje izražene lokalne reakcije mogu se pojaviti kod osoba koje su prethodno primile višestruke buster doze (2).

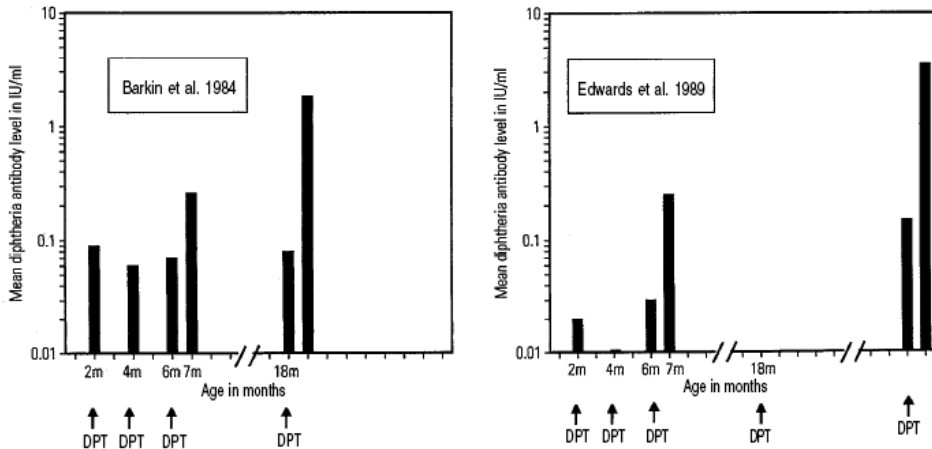
Teške sistemske reakcije kao što su generalizovana urtikarija, anafilaksija i neurološke komplikacije javljaju se retko nakon primene difteričnog toksoida (3, 9).

Imunitet posle vakcinacije – Imuni odgovor nakon primene difteričnog toksoida zavisi od uzrasta deteta. Najznačajniji faktor koji utiče na razvoj imunog odgovora posle primene vakcine jesu pasivno preneti antitela majke. U područjima u

kojima *Corynebacterium diphtheriae* kruži u populaciji, posebno tamo gde su kožni oblici difterije česti, majke i njihova odojčad mogu imati visok titar difteričnih antitela. Ukoliko je u momentu davanja vakcine koncentracija pasivno prenetih antitela majke viša od 0,1 IU/ml, dolazi do privremenog ometanja razvoja imunog odgovora, dok koncentracija antitela ispod 0,02 IU/ml nema takav efekat. Pasivno preneti antitela majke kod odojčadi razgrađuju se po stopi od 14% nedeljno, i u roku od oko 30 dana koncentracija antitela majke u krvi odojčeta se prepolovi. S druge strane, u područjima gde je redukovan broj rezervoara *C. diphtheriae* manje je verovatno da će majke, a posledično i njihova odojčad imati pasivan imunitet. Imuni odgovor kod odojčadi kojoj nisu pasivno preneti antitela majke razvija se kao i kod starije dece (3).

Minimalni zaštitni nivo antitela protiv difterije iznosi 0,1 IU/ml. Nakon primarne serije difteričnim toksoidom, odnosno vakcinacije sprovedene sa tri pravilno raspoređene doze difteričnog toksoida kod odraslih ili četiri doze kod dece, postiže se koncentracija antitela koja značajno prevazilazi minimalni zaštitni nivo. Koncentracija antitela počinje da raste nakon druge doze vakcine, a značajno je viša nakon treće doze (slika 1). Nakon primarne serije vakcinacije, zaštitni nivo antitela se dostiže u više od 95% vakcinisanih s efikasnošću od 97% (10).

Slika 1. Koncentracija antitela protiv difterije kod dece nakon primarne serije DTP vakcine i revakcinacije sa jednom i dve doze



Aktivni imunitet posle primarne serije difteričnog toksoida stečen u uzrastu odojčeta vremenom slabi. Neposredno nakon imunizacije dolazi do pada koncentracije antitela u serumu koji je praćen daljim eksponencijalnim padom. Tokom prve godine posle primarne serije vakcina, može doći do četverostrukog i petostrukog pada srednje koncentracije antitela protiv difterije u značajnom procentu imunizovane dece. Trajanje imuniteta je zavisno i od kvaliteta primenjene vakcine, kalendara imunizacije i nivoa izloženosti *C. diphtheriae* (prirodnom busterizacijom

dovodi do porasta titra antitela, solidnog i dugotrajnog imuniteta). Aktivni imunitet kod dece koja nisu stalno izložena difteriji traje kraće nego kod dece iz zajednica gde je difterija prisutnija (3).

Revakcinacija krajem druge godine života ili u uzrastu od četiri do šest godina dovodi do stvaranja velike količine antitela protiv difterije sa srednjim nivoom koncentracije iznad 1 IU/ml. Ishod revakcinacije kod odraslih zavisi od nekoliko faktora koji uključuju kalendar imunizacije, potentnost toksoida korišćenih za primarnu imunizaciju, vreme proteklo od poslednje doze difteričnog toksoida i uzrast osoba. Imuni odgovor nakon revakcinacije slabiji je što je duže vreme koje prođe od primarne serije, ali čak i nakon 20 godina od primarne serije može se postići odgovarajući imuni odgovor primenom samo jedne buster doze. Vakcina sa smanjenim sadržajem difteričnog toksoida dovodi do razvoja sekundarnog imunog odgovora kod školske dece i odraslih koji su adekvatno imunizovani u uzrastu odojčeta, ali nije dovoljna da stimuliše razvoj efektivnog imunog odgovora kod onih koji nikad nisu bili aktivno imunizovani. Stoga efikasan kalendar imunizacije vakcinom sa smanjenim sadržajem difteričnog toksoida uključuje tri doze, s tim da se prve dve daju u razmaku od četiri do šest nedelja, a treća u razmaku od šest do 12 meseci nakon druge doze.

Nivo imuniteta opada do adolescentnog doba u zavisnosti od kalendara imunizacije. Verovatnoća postojanja zaštitnog imuniteta opada sa uzrastom i u nekim razvijenim zemljama manje od 50% odraslih imuno je na difteriju. Odrasli mogu ponovo postati osetljivi prema difteriji zahvaljujući manjim šansama za busterizaciju imuniteta subkliničkim infekcijama. Veliki broj osetljivih osoba stvara mogućnost za nastanak epidemija. U epidemijama difterije u Evropi najzastupljenije grupe obolelih bili su adolescenti i odrasle osobe (10).

Zakonske obaveze u Srbiji. Imunizacija protiv difterije sprovodi se kao obavezna u našoj zemlji (5). Svaki slučaj sumnje na difteriju, uključujući i kožnu, treba hitno prijaviti nadležnom zavodu za javno zdravlje koji sprovodi epidemiološko ispitivanje u cilju suzbijanja moguće epidemije.

Postupak u slučaju sumnje na difteriju. Kod osobe kod koje se sumnja na difteriju potrebno je odmah započeti lečenje antibiotikom i antitoksinom. Pacijent se izoluje u bolničkim uslovima i ostaje izolovan sve dok najmanje dva uzorka kulture ne budu negativna, 24 sata nakon prekida antibiotske terapije.

Potrebno je identifikovati sve osobe koje su bile u bliskom kontaktu s obolelim, naročito članove domaćinstva i druge osobe koje su direktno izložene nazofaringealnom sekretu bolesnika. Od svih utvrđenih kontakata uzimaju se uzorci biološkog materijala, bez obzira na njihov imunizacioni status, u cilju izolacije uzročnika. U idealnom slučaju bris bi trebalo uzeti iz grla i nosa. Nakon toga svi kontakti primaju hemioprolaksu.

Nepotpuno imunizovane osobe treba odmah revakcinisati odgovarajućom vakcinom za uzrast (DTP, DTaP, DT, Td ili Tdap). Ukoliko je osoba primila manje od tri doze difteričnog toksoida ili je vakcinalni status nepoznat, treba odmah dati dozu difteričnog toksoida i primarnu seriju vakcinacije dovršiti prema odgovarajućoj šemi.

Kod potpuno imunizovane osobe, ako je prošlo više od pet godina od primene vakcine sa difteričnim toksoidom, treba dati revakcinu. Ako je poslednja doza data u roku od pet godina, revakcinacija nije neophodna.

Neimunizovane osobe treba imunizovati u skladu sa uzrastom odgovarajućom vakcinom i pažljivo pratiti da bi se registrovala pojava simptoma difterije unutar perioda od sedam dana.

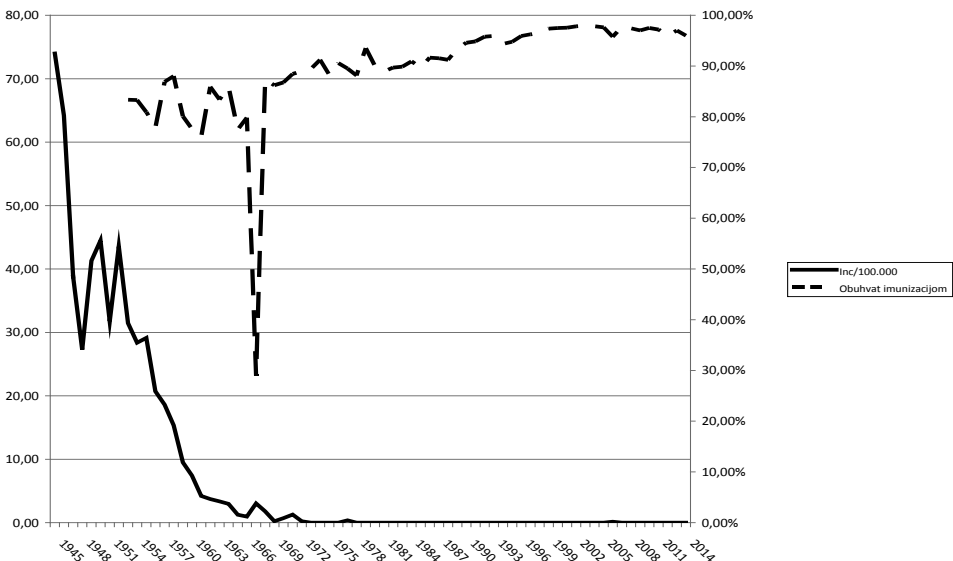
Svako potvrđenog nosioca treba tretirati odgovarajućim antibioticima, potom treba ponoviti izolaciju na kulturi kako bi se utvrdilo obeskličenje.

Kod osobe koja je i nakon dve nedelje terapije penicilinom ili eritromicinom i dalje pozitivna, u narednih deset dana treba nastaviti lečenje eritromicinom i nakon toga ponovo uzeti uzorke biološkog materijala za izolaciju na kulturi.

U slučaju pojave bolesti, kod prvog simptoma ili znaka potrebno je odmah započeti terapiju antitoksinom (1).

Uticao imunizacije na kretanje bolesti u Vojvodini. U prevakcionalnom periodu od difterije je obolevalo preko 5% stanovnika umerenog klimatskog područja sa letalitetom koji se kretao od 2% do 20%. Obavezna imunizacija protiv difterije u našoj zemlji je uvedena 1946. godine. Tokom prvih 13 godina vakcinalnog perioda difterija se još uvek održavala endemoepidemijski, a incidencija se kretala od 43,5/100.000 (1952) do 15,4/100.000 (1958. godine). Od 1959. incidencija je smanjena na ispod 10/100.000. Pojedinačni slučajevi difterije i manje epidemije su se kontinuirano javljali sve do 1972. godine. Poslednja tri slučaja difterije u Vojvodini registrovana su 1977. godine (grafikon 2) (11–13).

Grafikon 2. Obuhvat imunizacijom i obolevanje od difterije u periodu 1945–2014.



Literatura

1. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine – Preventable Diseases: Diphtheria. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington D. C. Public Health Foundation, 2015. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/dip.html>
2. Tiwari t, Wharton M. Diphtheria toxoid, in: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines 6th edition. Philadelphia:WB Saunders; 2013, 153–166.
3. World Health Organization. WHO position paper on Diphtheria vaccines. Weekly Epidemiological Records, 2006; 3(81): 21–32.
4. World Health Organization. WHO recommendations for routine immunization – summary tables. Geneva: WHO; Reviewed February 2015. Available at http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table1.pdf?ua=1
5. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Pravilnik o imunizaciji i načinu zaštite lekovima. Beograd: „Službeni glasnik RS“, broj 32/15.
6. World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2015 global summary. Available at: [http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules?sc\[r\]\[\]=EURO&sc\[c\]\[\]=SWE&sc\[d\]=&sc\[v\]\[\]=DT&sc\[v\]\[\]=DTAP&sc\[v\]\[\]=DTAPHEPBIPV&sc\[v\]\[\]=DTAPHEPIP&sc\[v\]\[\]=DTAPHIB&sc\[v\]\[\]=DTAPHIBHEP&sc\[v\]\[\]=DTAPHIBIPV&sc\[OK\]=OK](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules?sc[r][]=EURO&sc[c][]=SWE&sc[d]=&sc[v][]=DT&sc[v][]=DTAP&sc[v][]=DTAPHEPBIPV&sc[v][]=DTAPHEPIP&sc[v][]=DTAPHIB&sc[v][]=DTAPHIBHEP&sc[v][]=DTAPHIBIPV&sc[OK]=OK)
7. Centers for Disease Control and Prevention. General. FDA Approval of Expanded Age Indication for a Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2011 / 60 (37); 1279–1280.
8. Centers for Disease Control and Prevention. General Recommendations on Immunization Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2011; 60 (2): 4–13.
9. World Health Organization. Global manual on surveillance of adverse events following immunization. Geneva WHO; September 2014; 5–27 Available at: http://www.who.int/vaccine_safety/publications/Global_Manual_on_Surveillance_of_AEFI.pdf
10. World Health Organization. Global Programme for Vaccines and Immunization. Expanded Programme on immunization. The immunological basis for immunization series Module 2: Diphtheria. 1993; 2: 1–12 WHO/EPI/GEN/93.12
11. Vuković B, Šeguljev Z, Stefanović S. Epidemiološke karakteristike zaraznih bolesti u Vojvodini. Čovek i priroda: zdravlje ljudi u Vojvodini. Novi Sad: Matica srpska; Univerzitet u Novom Sadu; 2001: 255–62.
12. Petrović V, Đurić P. Epidemiološke karakteristike i mogućnosti prevencije respiratornih zaraznih bolesti u Vojvodini. Čovek i priroda, Novi Sad: Matica srpska 2003; 49–58.
13. Šeguljev Z, Petrović V, Čosić G, Đurić P, Petrović M, Ilić S. Rezultati izvođenja programa imunizacije u Vojvodini. Med. pregl.) 2007; 11–12: 553–557.

4. TETANUS

Bolest. Tetanus je akutna bolest uzrokovana egzotoksinom koji stvara bakterija *Clostridium tetani*. Karakteriše se bolnim kontrakcijama (spazmima) skeletne muskulature. Spazmi obično počinju ukočenošću mišića vilice i vrata, nakon čega postaju generalizovani. Laringealni spazam može dovesti do ometanja disanja i smrtnog ishoda. Letalitet kod odojčadi iznosi preko 80%, dok kod odraslih može da dostigne 10–20% (1–4).

Uzročnik. *Clostridium tetani* je gram-pozitivna, anaerobna štapičasta bakterija koja se javlja u vegetativnom i u obliku spora koje podsećaju na štapić za doboš. Vegetativni oblici produkuju egzotoksine, tetanolizin i tetanospazmin. Uloga tetanolizina nije sa sigurnošću utvrđena. Tetanospazmin je neurotoksin odgovoran za kliničke manifestacije bolesti i smatra se jednim od najpotentnijih među poznatim toksinima. U svom vegetativnom obliku mikroorganizam je osetljiv na toplotu i ne preživljava u prisustvu kiseonika, dok je u obliku spore vrlo otporan. Spore mogu da prežive autoklaviranje na temperaturi od 121 °C u trajanju od 10 do 15 minuta, a relativno su otporne i na fenol i druge hemijske agense (1).

Rezervoar i način prenošenja. Mikroorganizmi se nalaze u zemljištu i prašini, kao i u intestinalnom traktu ljudi i velikog broja životinja (konji, ovce, goveda, psi, mačke i živina) i izlučuje se fecesom, što ima za posledicu visok stepen kontaminacije zemljišta. Spore mogu biti prisutne na površini kože, a nađene su i u kontaminiranom heroinu. Do zaražavanja i pojave bolesti najčešće dolazi nakon kontaminacije rana sporama tetanusa (2). Nakon ulaska spora klostridijuma u organizam preko oštećenog tkiva u prisustvu anaerobnih uslova (niska koncentracija kiseonika) dolazi do germinacije spora. Povreda može biti jasna ili teško uočljiva, velika ili bezazlena. U poslednje vreme, međutim, sve je veći procenat pacijenata kod kojih su povrede bile bezazlene, verovatno zato što se kod teških povreda neodložno pristupa obradi. Tetanus se može pojaviti nakon elektivnog hirurškog zahvata, opekotina, dubokih ubodnih povreda, *crush* povreda, upale srednjeg uha, infekcije zuba, životinjskog ujeda, hroničnih lezija kože, abortusa i trudnoće (4, 5).

Inkubacija. Nakon inkubacionog perioda, koji traje od jedne do dve nedelje, dolazi do pojave kliničkih manifestacija (1, 4).

Zaraznost. Tetanus se ne prenosi sa čoveka na čoveka (5, 6).

Otpornost. Preležana bolest ne ostavlja zaštitni imunitet zbog veoma male količine toksina potrebne za razvoj bolesti. Osobe koje se oporavljaju treba potpuno imunizovati posle preležane bolesti (1, 5).

Rasprostranjenost. Tetanus je rasprostranjen širom sveta, naročito u oblastima gde je topla, vlažna klima, a zemljište bogato organskim materijama (4).

Prevenција. Najefikasnija mera prevencije tetanusa jeste imunizacija (5).

Stavovi prema imunizaciji. Stav SZO je da su prvenstveni ciljevi u suzbijanju tetanusa eliminacija maternalnog i neonatalnog tetanusa, kao i dostizanje i održavanje visokog obuhvata imunizacijom (tri doze vakcine u primarnoj seriji) i periodičnim revakcinacijama kako bi se sprečila pojava bolesti u svim uzrasnim grupama (7).

Vrste vakcina i način davanja. Za vakcinaciju protiv tetanusa primenjuje se tetanusni toksoid, toksin inaktivisan formaldehidom. Postoje dve vrste toksoida, adsorbovani na aluminijumove soli i tečni. Adsorbovani se češće koristi od tečnog zato što dovodi do stvaranja viših titrova zaštitnih antitela koja su duže prisutna u organizmu.

Tetanusni toksoid je dostupan kao vakcina u monovalentnoj formi (jedan antigen, TT vakcina) i sa vakcinalnim antigenima protiv drugih zaraznih bolesti (vidi: difterija). Iako se u našoj zemlji još uvek primenjuje TT vakcina, upotreba monovalentne vakcine danas se retko preporučuje u drugim zemljama. Tetanusni toksoid treba davati zajedno sa difteričnim jer su periodične revakcinacije potrebne za oba antigena (1, 5, 7, 8).

Način i vreme davanja vakcina (vidi difterija). U mnogim zemljama se revakcinacija odraslih sprovodi Td vakcinom na svakih 10 godina. U našoj zemlji se za revakcinaciju odraslih primenjuje TT vakcina (9, 10).

U prevenciji tetanusa novorođenčadi najvažniju meru predstavlja blagovremena imunizacija trudnica da bi se novorođenče zaštitilo pasivnim imunitetom. U područjima visokog rizika, ciljni programi vakcinacije i revakcinacije trudnica upotpunjuju se obrazovanjem i obezbeđivanjem bezbedne prakse pri porođaju (sve čisto: ruke, porođajna površina, presecanje pupčane vrpce i nega pupčanog patrljka), kao i dobrim nadzorom (11).

ZAŠTITA POVREĐENIH LICA

Primena antibiotika u zaštiti od tetanusa kod povređenih lica nema praktičan značaj. Pravilna imunizacija ima najznačajniju ulogu. Zaštita povređenih lica, aktivna ili pasivno-aktivna, sprovodi se u zavisnosti od vakcinalnog statusa povređenog. Tetanus se kod potpuno imunizovanih, i onih kod kojih je od poslednje doze vakcine do povrede prošlo manje od 10 godina, izuzetno retko registruje, stoga se smatra da kod povrede potpuno imunizovanih gde je prošlo manje od 10 godina od poslednje doze nije potrebno sprovoditi zaštitu, a ako je prošlo više od 10 godina, potrebno je dati jednu dozu vakcine i HTIG. Nevakcinisani, nepotpuno vakcinisani ili povređeni koji nemaju dokaza o prethodno sprovedenoj imunizaciji protiv tetanusa treba da prime hiperimunogamaglobulin protiv tetanusa (HTIG) i vakcinu protiv tetanusa Td ili Tdap (u našoj zemlji još uvek se preporučuje monovalentna TT vakcina). Pasivna zaštita HTIG-om obezbeđuje momentalnu, ali kratkotrajnu zaštitu jer se daju gotova antitoksična antitela. Ovo je od

značaja jer prve doze vakcine pripremaju imuni sistem, a imunizacijom se zaštita obezbeđuje odloženo, ali dugotrajno (12, 13).

Tabela 2. Šema za zaštitu povređenih lica od tetanusa u Srbiji (9)

Vakcinalni status povređenih lica	Aktivna imunizacija	Pasivna imunizacija
Potpuno imunizovani za svoj uzrast kod kojih je prošlo manje od deset godina od poslednje doze do povrede	NE	NE
Potpuno imunizovani za svoj uzrast kod kojih je prošlo više od deset godina od poslednje doze do povrede	Jedna doza Td ili Tdap vakcine (u Srbiji TT vakcina)	250 IJ HTIG** što pre po povređivanju
Neimunizovani, nepotpuno imunizovani ili bez dokaza o imunizaciji protiv tetanusa	Prva doza Td ili Tdap (TT u Srbiji) vakcine odmah; Druga doza Td (TT) u razmaku ne kraćem od mesec dana nakon prve; Treća doza Td (TT) šest meseci nakon druge doze. Revakcinacija Td (TT godinu dana nakon treće doze)	250 IJ HTIG što pre po povređivanju

*TT – tetanusni toksoid, vakcina protiv tetanusa

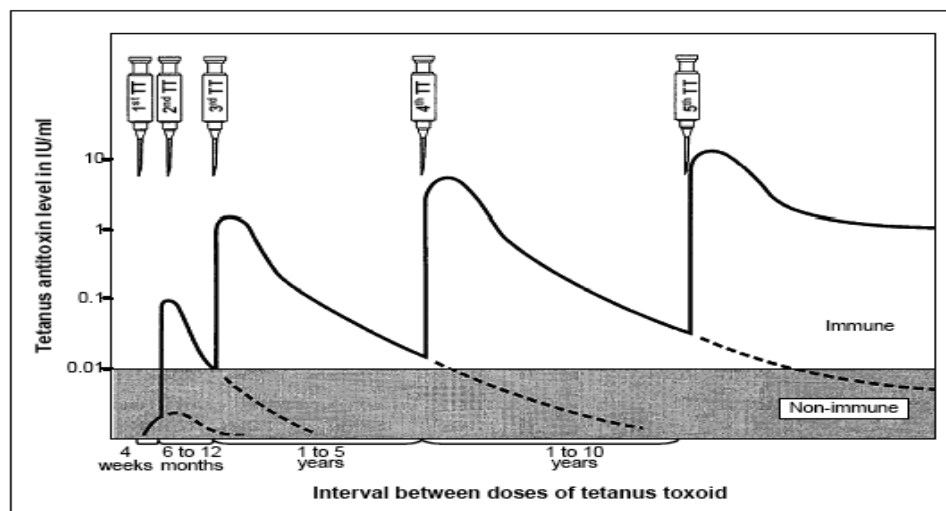
**HTIG – humani antitetanusni imunoglobulin

Imunitet posle vakcinacije. Minimalni zaštitni nivo antitela protiv tetanusa nije precizno utvrđen, ali se navodi nivo od 0,1 IU/ml (1). O njemu se može govoriti u zavisnosti od tehnike kojom je merena koncentracija antitela. Efikasnost toksoidne vakcine nikada nije ispitana terenskim eksperimentom. Na osnovu zaštitnog nivoa antitela zaključeno je da potpuna imunizacija dovodi do kliničke efikasnosti od gotovo 100%. Tetanus se kod potpuno imunizovanih, i kod onih gde je od poslednje doze vakcine do povrede prošlo manje od 10 godina, izuzetno retko registruje.

Stoga, kada se govori o zaštitnom nivou antitela, govori se o održavanju visoke koncentracije antitela tokom života. Nivo i trajanje imuniteta rastu sa brojem primljenih doza tetanusnog toksoida. Jedna doza obezbeđuje nizak nivo imuniteta i kratkotrajnu zaštitu. Dve do četiri nedelje nakon druge doze srednja koncentracija antitela obično prevazilazi minimalni zaštitni nivo antitela, ali je 10% vakcinisanih sa dve doze još uvek slabo zaštićeno. Ukoliko se ne primeni treća doza vakcine, nakon godinu dana procenat slabo zaštićenih raste na 20%. Stoga se treća doza vakcine daje šest do 12 meseci nakon druge. Nivo imuniteta nakon treće doze je visok i dugotrajn. Mali procenat osoba nema odgovarajuću zaštitu mesec dana nakon treće doze. Svaka naredna doza tetanusnog toksoida produžava

trajanje imuniteta. Imunitet traje 10 godina posle četvrte doze (slika 2) i najmanje 20 godina nakon pete doze (5, 13).

Slika 2. Imuni odgovor na tetanusni toksoid



Source: Galazka, 1993

Kvalitet imunog odgovora i porast nivoa antitela posle revakcinacije doza zavisi od vremena koje je prošlo od prethodne doze i koncentracije antitela u krvi. Što je koncentracija antitela u krvi viša, manji je relativni porast koncentracije antitela nakon revakcinacije. Revakcinacija u tom slučaju ne obezbeđuje dodatnu zaštitu. Ukoliko se prekine primarna serija, nije potrebno započinjati je ispočetka jer je vrlo verovatno da će sledeća doza biti dovoljna da obezbedi visoku koncentraciju antitela i odgovarajući nivo imuniteta. Imuni odgovor se obezbeđuje i nakon revakcinacije u intervalu od 25 do 30 godina, što ukazuje na postojanje imunološke memorije (14).

Nivo imuniteta kod muškaraca i žena može biti različit u zavisnosti od kalendara imunizacije u nekoj zemlji. Ukoliko se muškarci vakcinišu prilikom služenja vojnog roka, oni imaju viši nivo imuniteta od žena. Uvođenjem aktivne imunizacije žena tokom trudnoće, nivo imuniteta kod odraslih žena raste i postaje jednak ili veći od nivoa imuniteta kod muškaraca. Potpuna aktivna imunizacija primarnom serijom vakcine u uzrastu odojčeta sa revakcinacijom u detinjstvu i adolescentnom dobu obezbeđuje odgovarajući imunitet do starijeg odraslog doba štiteći žene fertilnog perioda, a posledično i njihovu novorođenčad tokom celog fertilnog perioda (5, 13, 14).

Antitela majke se prenose preko placente na fetus od četvrtog meseca trudnoće, i do kraja trudnoće koncentracija antitela majke i deteta je slična. U zemljama u

razvoju, u kojima se žene vakcinišu tokom trudnoće, u krvi novorođenčeta je sa navršenih mesec dana prisutno oko 80% pasivno prenetih antitela majke. Pasivno preneti antitela mogu imati supresivan efekat na razvoj aktivnog imuniteta nakon primene DTP ili DTaP vakcine u ranom uzrastu. Utvrđeno je da efekat supresije postoji nakon prve doze vakcine, ali ne i nakon narednih doza. U razvijenim zemljama većina žena ima imunitet protiv tetanusa stečen aktivnom imunizacijom u skladu sa kalendarom imunizacije. Nakon mesec dana polovina količine pasivno prenetih antitela majke još uvek je prisutna u krvi novorođenčeta. Efekat supresije i ovde postoji nakon prve doze vakcine, ali ne i posle narednih doza, a treća doza vakcine dovodi do razvoja snažnog imunog odgovor (13).

Kontraindikacije i predostrožnosti. Kontraindikacije i predostrožnosti za primenu tetanusnog toksoida su opšte za sve vakcine. U slučaju povrede jedino anafilaksija ili teža neželjena reakcija na prethodnu dozu vakcine koja sadrži tetanusni toksoid predstavljaju kontraindikaciju i primenjuje se isključivo pasivna imunizacija primenom HTIG-a (1,7,9,12).

Neželjene reakcije. Lokalne neželjene reakcije na mestu aplikacije vakcine (crvenilo, otok, bol) česte su, ali su obično blage, ograničene i ne zahtevaju posebnu terapiju. Na mestu aplikacije adsorbovane vakcine može se pojaviti čvorić koji može biti prisutan nekoliko nedelja. Absces na mestu aplikacije takođe je registrovana reakcija i može biti posledica greške pri aplikaciji vakcine ili kontaminaciji same vakcine. Povišena telesna temperatura i drugi opšti simptomi nisu uobičajeni na tetanusni toksoid (1, 7).

Retko se registruje burnija Artusova reakcija na mestu aplikacije vakcine posle aplikacije vakcina koje sadrže difterični ili tetanusni toksoid. Ova reakcija predstavljena je obimnim bolnim otokom koji zahvata dva susedna zgloba, rameni i lakatni. Obično počinje dva sata do osam sati nakon injekcije i najčešće se registruje kod odraslih, posebno onih koji su često primali vakcine koje sadrže difterični ili tetanusni toksoid. Osobe koje su iskusile ove teže reakcije obično imaju vrlo visok nivo antitoksičnih antitela u serumu i nakon ovakve reakcije one ne bi trebalo da primaju vakcine protiv tetanusa, ni rutinski ni u slučaju povrede, osim ako je prošlo najmanje 10 godina (1, 13). Manje teške lokalne reakcije mogu se pojaviti kod osoba koje su prethodno primile veći broj revakcina.

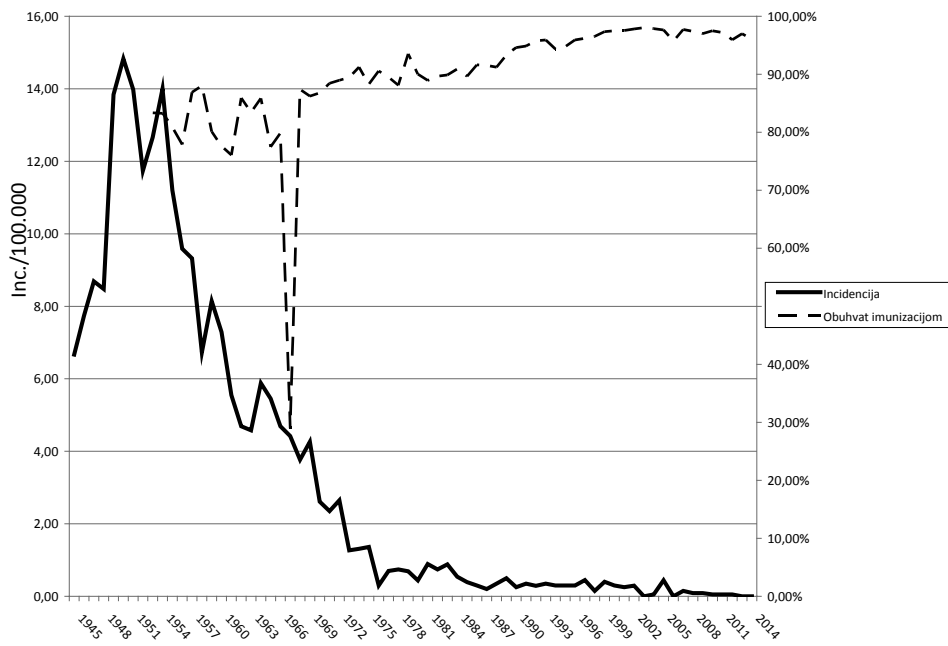
Teže sistemske reakcije poput generalizovane urtikarije (koprivnjača), anafilaktička reakcija ili neurološke komplikacije registrovane su nakon primene tetanusnog toksoida. Nekoliko slučajeva neuropatije i Gijen-Bareovog sindroma (Sy. Guillain-Barré – GBS) prijavljeno je nakon primene tetanusnog toksoida. Institut za medicinu SAD zaključio je da dostupni dokazi ukazuju na uzročnu povezanost tetanusnog toksoida sa brahijalnim neuritisom i GBS-om iako su ove reakcije izuzetno retke (1).

Zakonske obaveze u Srbiji. Obavezna sistematska imunizacija protiv tetanusa uvedena je 1946. godine. Takođe, neposredno nakon II svetskog rata uvedeno je obavezno prijavljivanje ove bolesti. Danas se pored sistematske imunizacije dece i odraslih sprovodi i obavezna antitetanusna zaštita kod povreda na ranije opisan način (9).

UTICAJ IMUNIZACIJE NA KRETANJE BOLESTI U VOJVODINI

Vojvodinu, kao izrazito „tetanogeno“ područje, karakteriše stalno prisustvo ovog oboljenja. Učestalost obolevanja od tetanusa uslovljena je prisustvom *Clostridium tetani* u zemljištu, učestalošću tetanogenih povreda i imunim statusom populacije. U prvim posleratnim godinama tetanus je bio često oboljenje u Vojvodini. Porast incidencije povezan je sa naseljavanjem ovih izrazito tetanogenih područja stanovništvom iz južnih, planinskih predela. Incidencija je bila najviša 1950. kada je prijavljeno 245 slučajeva tetanusa, od kojih je 109 bilo sa smrtnim ishodom (15). Uvođenje i porast obuhvata lica imunizacijom praćen je padom incidencije tetanusa u narednoj deceniji (grafikon 3).

Grafikon 3. Obuhvat imunizacijom i obolevanje od tetanusa u periodu 1945–2004.



U uslovima sprovođenja imunizacije sa izrazito visokim obuhvatom, koji se kreće od 97% do 98,2%, tetanus je praktično eliminisan u uzrastu koji je zaštićen vakcinalnim imunitetom (do 29 godina). Neonatalni tetanus i tetanus u uzrastu od 30 do 59 godina svedeni su na pojedinačno javljanje. Tetanus je danas postao problem osoba najstarije životne dobi. Prosečna starost obolelih od tetanusa je iznad 66 godina, a prosečna starost obolelih sa smrtnim ishodom je 70 godina. Oboljenje ima značajno češće nepovoljan ishod kod osoba starijih od 66 godina.

Imuni status kod najvećeg broja obolelih osoba nepoznat je ili oni nikada nisu imunizovani jer se uglavnom radi o osobama najstarije životne dobi. Manji broj obolelih bio je vakcinisan u periodu kraćem od 10 godina od povrede.

Tetanus se danas najčešće javlja posle akutnih, bezazlenih povreda zbog kojih se ne traži lekarska pomoć (oderotine, ogrebotine, ubodne rane na trn ruže, bagrema, kontaminacija hroničnih lezija kože). Ovo oboljenje je izgubilo profesionalan karakter. Do obolevanja je dolazilo nakon povreda na svim delovima tela, a najviše kao posledica povrede ekstremiteta (16).

Literatura

- Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases: Tetanus. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington D. C. Public Health Foundation, 2015. Available from <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/tetanus.pdf>
- Klaus K. Tetanus Disease. *Bull Menniger Clin* 2000; 64 (2): 164–180.
- Primeteus HL, Loutan M, Philipus F. Neurological complications in tetanus. *Eur Neurol* 1999; 41 (2): 114–119.
- American Public Health Association. Tetanus, in: *Control of Communicable Diseases Manual*, 19th edition. Ed. DL Heymann. Washington: APHA Press, 2008, 602–609.
- Roper M, Wassilak S, Tiwari T, Orenstein WA. Tetanus toxoid, in: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines 6th edition*. Philadelphia: WB Saunders; 2013, 746–772.
- Lazarus W, Gilbert E R, Moor T. Epidemiology of Tetanus. *Am Fam Physician* 2001; 64 (1): 91–98.
- World Health Organization. WHO position paper on Tetanus vaccine. *Weekly Epidemiological Records*, 2006; 81: 197–208.
- Scientific advisory group of experts (SAGE). Replacing tetanus toxoid (TT) and diphtheriatetanus toxoid (DT) with tetanus diphtheria (Td). GVP-CVI/SAGE.98/WP. 04, 1998.
- Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Pravilnik o imunizaciji i načinu zaštite lekovima. Beograd: „Službeni glasnik RS“, broj 32/15.
- World Health Organization. WHO recommendations for routine immunization – summary tables. Geneva: WHO; Reviewed February 2015. Available at: http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table1.pdf?ua=1
- Maternal and neonatal tetanus elimination by 2005. Strategies for achieving and maintaining elimination. UNFPA/UNICEF/ WHO. Geneva Nov 2000. Unpublished document WHO/V&B/02.09; available from Vaccines and Biologicals, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland and on the internet at: <http://www.who.int/vaccinesdocuments/DocsPDF02/www692.pdf/www9563.pdf>
- CDC. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis (Tdap) Vaccine from the Advisory Committee on Immunization Practices, 2011. *MMWR* 2011; 60 (No. 1): 13–15.
- World Health Organization. Global Programme for Vaccines and Immunization. Expanded Programme on immunization. The immunological basis for immunization series Module 3: Tetanus Update 2006. 2007; 3: 1–35 Reprinted WHO/EPI/GEN/93.13
- Simonsen O, Badsberg JH, Kjeldsen K, Moller-Madsen B, Heron I. The fall-off in serum concentration of tetanus antitoxin after primary and booster vaccination. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [C]*. 1986 Apr; 94 (2): 77–82.

15. Šeguljev Z, Vuković B, Ićurup D. Zooantroponoze u Vojvodini I. Epidemiološke karakteristike tetanusa u Vojvodini. *Med. pregl.*, 1994; 3-4: 91-95.
16. Petrović V, Šeguljev Z, Petrović M, Ilić S. Epidemiološke karakteristike tetanusa u Vojvodini. *Med. pregl.*, 2006; 59 (11-12): 551-555.

5. PERTUSIS

Bolest. Pertusis ili veliki kašalj je akutno zarazno oboljenje izazvano bakterijom *Bordetella pertussis* (1). U tipičnoj kliničkoj slici velikog kašlja prepoznaju se tri stadijuma oboljenja. U kataralnom stadijumu su dominantni simptomi i znaci slični prehladi (kijanje, curenje iz nosa, blago povišena telesna temperatura ili odsutnost njenog porasta, blag kašalj), koji traju jednu nedelju do dve nedelje. U drugom, paroksizmalnom stadijumu, sa pojačavanjem simptoma i znakova oboljenja iz prvog stadijuma dolazi do značajnog pogoršanja tegoba u smislu intenziteta i učestalosti kašlja sa paroksizmima, naročito tokom noći. Trajanje drugog stadijuma infekcije je jedna do šest nedelja. U poslednjem, rekonvalescentom stadijumu, koji traje nedeljama i mesecima nakon početka bolesti, postepeno dolazi do povlačenja tegoba i potpunog oporavka obolelih (2–4).

Uzročnik. *B. pertussis* je mali, aerobni, gram-negativni štapić. Izolacija *B. pertussis* prvi put je izvedena 1906. godine (*Bordet and Gengou*) (5). Ona stvara veći broj biološki aktivnih produkata koji predstavljaju antigene, kao što su pertusis toksin, filamentozni hemaglutinin, aglutinogeni, adenilat ciklaza, pertaktin i trahealni citotoksin. Pertusis je oboljenje primarno izazvano toksinom. Ovi produkti su odgovorni za kliničku sliku oboljenja i imunološki odgovor posle infekcije. Bakterija se pričvrsti za cilije respiratornog epitela i luči toksin koji ih paralizuje izazivajući inflamaciju respiratornog trakta i otežano izbacivanje respiratornog sekreta. Antigeni *B. pertussis* izgleda da izbegavaju imuni odgovor domaćina oštećujući limfocite, što dovodi do hemotaksije i limfocitoze (2).

Rezervoar i način prenošenja. Pertusis je bolest ljudi i nije utvrđeno postojanje drugog rezervoara infekcije. Adolescenti i odrasli su značajan rezervoar *B. pertussis* za odojčad. Najznačajniji rezervoari za odojčad su majke, sa učešćem od preko 30%. U slučaju kada je, osim majke, infekcija prisutna kod još jednog člana porodice, oboleva 43% izložene odojčadi (6). Iako su najteže kliničke forme oboljenja i smrtni ishodi registrovani kod novorođenčadi i nevakcinisane dece, smatra se da je infekcija, neprepoznata, češća kod adolescenata i odraslih. Prema rezultatima dostupnih studija, 12–26% odraslih osoba sa produženim kašljem serološki je pozitivno na pertusis i stoga oni predstavljaju značajne rezervoare za dalji prenos infekcije (7, 8). Prenos infekcije se vrši direktnim kontaktom, kapljicama respiratornog sekreta, ređe indirektno preko sveže kontaminiranih predmeta iz okoline obolelog.

Inkubacija. Nakon inkubacije u trajanju od najmanje četiri dana, a najduže 42 dana (prosečno sedam do 10 dana), dolazi do pojave prvih simptoma (2).

Zaraznost. Pertusis je visoko kontagiozno oboljenje. Obolele osobe su najzaraznije za vreme kataralnog stadijuma, kada su simptomi oboljenja blagi ili nekarakteristični, i u prve dve nedelje posle početka kašlja (oko 21 dan). Stope prenosa infekcije s obolelog na osetljivu populaciju najviše su među porodičnim kontaktima (30–87%) i u kolektivima obolelih (50–80%) (9, 10).

Otpornost. Stečeni imunitet posle preležane bolesti nije trajan, odnosno traje od pet do 10 godina. Pored toga, ni vakcinom indukovani imunitet ne traje dugo. Osoba može bolovati od pertusisa tri do pet puta tokom života (11).

Rasprostranjenost. Uprkos rezultatima postignutim imunizacijom, veliki kašalj je i danas vodeći uzrok smrti među zaraznim bolestima protiv kojih se sprovodi imunizacija. Prema procenama SZO, godišnje u svetu od pertusisa oboli 20 do 40 miliona ljudi, a umre između 200.000 i 400.000 osoba. Prema podacima SZO, tokom 2008. u zemljama u razvoju registrovano je 195.000 smrtnih ishoda kod dece (3).

Od 2011. godine registruje se porast obolevanja od velikog kašlja u različitim delovima sveta, uključujući i razvijene zemlje. Porast broja obolelih tumači se posledicom dostupnije dijagnostike oboljenja, ograničenog trajanja vakcinom indukovanih imuniteta, ali i aktuelnim antigenskim promenama registrovanim u epidemijama (4, 12). Pored toga, aktivnosti antivakcinalnih pokreta u razvijenim zemljama dovode do pada obuhvata imunizacijom, čime se stvaraju uslovi za nastanak epidemije velikog kašlja (13–17).

U zemljama sa visokim obuhvatima imunizacijom (Australija, Kanada, Nemačka, Italija, Novi Zeland i SAD) oboljenje se najčešće registruje kod odojčadi koja, prema važećim zakonskim propisima, nisu mogla biti vakcinisana ili su nepotpuno vakcinisana protiv velikog kašlja. Međutim, oboljenje se registruje i među starijom decom, adolescentima i odraslima kod kojih zbog nekarakteristične kliničke slike bolest često ostaje neprepoznata. U zemljama sa visokim obuhvatima imunizacijom smrtni ishodi usled obolevanja od pertusisa najčešći su kod odojčadi, dok se u zemljama sa niskim obuhvatima imunizacijom smrtni ishodi registruju kako kod odojčadi, tako i kod dece starije od jedne godine života (18–26).

U prevakcinalnoj i ranoj vakcinalnoj eri nisu uočene razlike u sezonosti epidemija velikog kašlja. Nakon uvođenja vakcinacije veći broj slučajeva velikog kašlja registruje se u drugoj nego u prvoj polovini godine, najmanje u mesecu januaru, a najviše tokom meseca avgusta, septembra i oktobra (27). U opisanim epidemijama velikog kašlja najčešće obolevaju neimunizovana deca mlađa od šest meseci, a najveći letalitet je kod dece mlađe od tri meseca života. Zbog opadanja vakcinom indukovanih imuniteta, visoke stope incidencije velikog kašlja u epidemijama registruju se već u uzrastu od 10 godina života. Zahvaljujući kruženju uzročnika među starijom populacijom, veliki kašalj je oboljenje s epidemijskim potencijalom i registruje se ciklično na svake dve do pet godina (28). Pojavom epidemija sezonost nema značajnu ulogu, pa se oboleli registruju tokom cele godine (29).

Prevenција. Ubrzo nakon otkrića uzročnika oboljenja, počeo je razvoj vakcine. Prijava vakcine opisana je u epidemijama velikog kašlja u SAD četrdesetih i pedesetih godina XX veka (2). Porast obuhvata imunizacijom pedesetih i šezdesetih godina

XX veka doveo je do značajnog smanjenja obolevanja i umiranja od velikog kašlja u razvijenim zemljama (3).

Stav prema imunizaciji. Vakcina protiv velikog kašlja uključena je u Prošireni program imunizacije Svetske zdravstvene organizacije (SZO) od 1974. godine. Preporučuje se sistematska imunizacija odojčadi i revakcinacija u dečijem uzrastu (3).

Vrste vakcina. Za aktivnu imunizaciju protiv pertusisa primenjuju se dve mrtve vakcine, korpuskularna i fragmentarna zasnovana na proteinskim antigenima (acelularna).

Korpuskularna vakcina je suspenzija ćelija *Bordetella pertussis* inaktivisanih formalinom. Proizvedena je tridesetih godina, a široko se koristi u kliničkoj praksi od sredine četrdesetih godina XX veka. Vakcina je bila dostupna kao monovalentna, ali se najčešće primenjuje kao kombinovana (DTP) sa toksoidima difterije i tetanusa. Kombinovana DTP vakcina je adsorbovana na aluminijum fosfat. Vakcina se sastoji od prečišćenih toksoida difterije (30 I.U), tetanusa (40 I.U) i mertiolatom ubijenih i konzervisanih (0,01%) 15–20 milijardi bakterija *B. pertussis*. Nosač je aluminijum-fosfat (nešto manje od 2 mg). Sve to je u puferskom rastvoru od 0,5 ml po dozi. Vakcina sadrži serološke tipove izolovane prethodnih godina, koji se nalaze u cirkulaciji u odgovarajućoj srazmeri. Obično je dostupna u desetodoznom pakovanju. Vakcina se primenjuje od navršenih šest nedelja do navršenih pet godina života (5, 30).

Zabrinutost zbog neželjenih reakcija posle primene korpuskularne vakcine, sredinom osamdesetih godina XX veka, dovela je do razvoja prečišćene (acelularne) pertusis vakcine, koja ređe dovodi do neželjene reakcije. Acelularna vakcina sadrži prečišćene inaktivisane antigene *B. pertussis*. Nekoliko tipova vakcina razvijeno je za različite uzrasne grupe i sa različitom koncentracijom antigena. Acelularna pertusis vakcina je dostupna u kombinaciji sa toksoidima tetanusa i difterije. Acelularna vakcina je u upotrebi u uzrastu od šest nedelja do navršenih sedam godina života (DTaP) za primarnu seriju i revakcinaciju, i u uzrastu od 11 godina do 64 godine (Tdap) za revakcinaciju. Smatra se da kod odraslih jedna doza pruža zaštitu do 10 godina ukoliko su kao deca bili uredno imunizovani (30).

U pedijatrijskim formulacijama primenjuju se vakcine koje sadrže od dva do pet antigena *B. pertussis*, bilo različitog ili istog proizvođača. Antigeni koji se prečišćavaju, inaktivišu i koriste jesu pertusis toksin (PT), filamentozni hemaglutinin (FHA), pertaktin (PN) i fimbrijalni antigen tip 2 i tip 3 (FA) i aglutinogen (AGG). Idealni sadržaj antigena u vakcinama još uvek nije određen. Sadržaj PT može biti veći ili jednak sadržaju FHA, odnosno ostalih antigena.

Acelularna vakcina za dolescente i odrasle, Tdap, odobrena je za upotrebu 2005. godine. Dve vakcine su trenutno dostupne. Obe vakcine su kombinovane sa toksoidom tetanusa i smanjenom količinom toksoida difterije u poređenju sa vakcinom za decu DTaP, odnosno imaju istu koncentraciju tetanusnog i difteričnog toksoida kao Td – vakcina za odrasle. *Boostrix* (GlaxoSmithKline) odobren je za osobe sa navršenih deset godina i starije i sadrži tri pertusis antigena (PT, FHA i PN) u smanjenoj količini u poređenju sa vakcinom za decu istog proizvođača.

Vakcina sadrži aluminijum-hidroksid kao adjuvans i ne sadrži konzervans. *Adacel* (Sanofi pasteur) odobren je za osobe od 11 do 64 godine starosti. Sadrži pet antigena, ali sa smanjenom količinom PT. *Adacel* sadrži aluminijum-fosfat kao adjuvans i ne sadrži konzervans. Snabdevanje se vrši u pojedinačnim dozama i špricovima (5, 30).

Način i vreme davanja vakcina. U skladu sa preporukama Savetodavnog tela za imunizaciju SZO iz 2006. usvojena je strategija za imunizaciju protiv velikog kašlja U najvećem broju zemalja, prema važećim preporukama, započinjanje imunizacije protiv velikog kašlja sprovodi se u intervalu od šest do 12 nedelja života za prvu dozu vakcine, a primarna serija vakcinacije nastavlja se sa još dve doze vakcine, sa minimalnim razmacima od najmanje četiri nedelje u primarnoj seriji. Nakon primarne serije od tri doze vakcine, godinu dana od treće date doze vakcine, aplikuje se četvrta (*buster*) doza vakcine, revakcinacija protiv velikog kašlja (3). Preporuke za revakcinaciju protiv velikog kašlja u starijem uzrastu zavise od epidemiološke situacije i ekonomske razvijenosti i različite su od zemlje do zemlje. Neke razvijene zemlje uvele su revakcinaciju u predškolskom uzrastu, u školskom uzrastu, a neke i sistematsku revakcinaciju starijih od 30 godina života ili određenih kategorija kod odraslih (zdravstveni radnici, zaposleni u ustanovama za brigu o deci (31–35)).

Imunizacija protiv velikog kašlja u Srbiji sprovodi se u uzrastu od dva meseca do pet godina života, sa tri doze vakcine u prvoj godini života i revakcinacijom jednom dozom vakcine godinu dana nakon primarne serije vakcina (36).

Na neophodnost uvođenja imunizacije osoba u kontaktima s obolelima ukazuje činjenica da je kod 60% dece mlađe od pet meseci, koja su zbog komplikacija obolevanja hospitalizovana u jedinicama intenzivne nege, rezervoar infekcije velikog kašlja utvrđen u porodici deteta (37). U cilju prevencije obolevanja novorođenčadi, koja u skladu sa uzrastom nisu imunizovana protiv velikog kašlja, u razvijenim zemljama se primenjuje tzv. strategija konzervacije (*engl. cocooning strategy*), po kojoj se vakcinacija protiv velikog kašlja sprovodi među bliskim kontaktima novorođenčeta (članovi porodice, najbliži rođaci, osobe koje se bave negom i čuvanjem dece i zdravstveni radnici u kontaktu sa decom najmlađeg uzrasta) odgovarajućom vakcinom protiv velikog kašlja (DTaP, Tdap) (38). Zbog posebnog rizika od obolevanja i potencijalne transmisije infekcije na novorođenčad, u nekim zemljama se vakcinacija protiv velikog kašlja sprovodi i kod trudnica u poslednjem trimestru trudnoće (39).

Kontraindikacije i predostrožnosti. Pored opštih kontraindikacija koje važe za sve vakcine, posebna kontraindikacija za sve vakcine protiv velikog kašlja jesu progresivni neurološki poremećaj (kao što je nekontrolisana epilepsija ili progresivna encefalopatija) (30, 36).

Određene retke neželjene reakcije nastale nakon primene DTP ili DTaP vakcine, kao što su povišena telesna temperatura (40,5 °C) ili viša u roku od 48 sati a koja nije izazvana drugim uzrokom; kolaps ili stanje slično šoku (hipotonična hiporesponzivna epizoda) u roku od 48 sati; uporan, neutešan plač, koji traje tri sata i duže, pojavljuje se nakon 48 sati; konvulzije sa temperaturom ili bez nje u roku

od tri dana od vakcinacije smatraju se situacijama u kojima je potreban oprez pri davanju sledeće doze vakcine velikog kašlja (5). Ukoliko se ove situacije registruju nakon DTP vakcine, u našoj zemlji se ona zamenjuje DTaP vakcinom u narednim dozama. Ukoliko se pojave na DTaP vakcini, ona se zamenjuje DT vakcinom (36). Međutim, pojavljivanje jedne od ovih neželjenih reakcija nakon primene DTaP vakcine u detinjstvu nije kontraindikacija ili mera opreza kod davanja Tdap vakcine adolescentu ili odrasloj osobi. Postoje okolnosti (u toku epidemije velikog kašlja u okruženju) u kojoj korist od vakcinacije nadmašuje rizik čak i ako se jedna od četiri navedene predostrožnosti neželjenih reakcija dogodila nakon prethodne doze. U takvim okolnostima treba razmotriti jednu ili više dodatnih doza vakcina protiv velikog kašlja. U ovim situacijama treba koristiti DTaP.

Podatak o Gijen-Bare sindromu u roku od šest nedelja nakon prethodne doze vakcine koja sadrži tetanus toksoid i progresivni neurološki poremećaj (kao što je nekontrolisana epilepsija ili progresivna encefalopatija) dok se stanje ne stabilizuje jesu situacije u kojima se razmatra primena Tdap vakcine s oprezom. Osobe koje su imale ozbiljnu lokalnu reakciju (Artusova reakcija) posle prethodne doze vakcine koja sadrži tetanus i/ili difterija toksoid treba osloboditi primanja Tdap ili Td vakcine dok ne prođe najmanje 10 godina od poslednje vakcine koja sadrži Td.

Podatak o oticanju ekstremiteta u koji je aplikovan DTaP nije kontraindikacija za Tdap vakcinu, stabilni neurološki poremećaji (kao što su kontrolisani napadi ili cerebralna paraliza) trudnoća, dojenje, imunosupresija nisu kontraindikacija ili mera opreza za primenu Tdap vakcine (5).

Neželjene reakcije. Primena DTP i DTaP može izazvati lokalnu reakciju kao što su bol, crvenilo ili oticanje. Lokalne reakcije su registrovane kod 50% dece nakon primene DTP i kod oko 20% do 40% dece nakon primene DTaP posle neke od doza iz primarne serije. Lokalne reakcije su češće posle primene četvrte i pete doze vakcine kada se DTaP koristi za revakcinaciju dece umesto DT vakcine, ali je verovatnije da predstavljaju reakcije na toksoide difterije i tetanusa. Retko se registruje oticanje cele butine ili nadlaktice (Artusova reakcija). Otok ekstremiteta može biti praćen eritemom, bolom i groznicom. Otok može ometati hod, ali većina dece ipak nema ograničenje aktivnosti. Ova stanja su samoograničavajuća i prolaze bez sekvela (5, 7, 30).

Moguća je pojava blažih sistemskih reakcija u vidu pospanosti, razdražljivosti i blago povišene temperature. Povišena telesna temperatura se registruje kod oko 40% primalaca DTP vakcine, a registruje se u nižem procentu ako se primenjuje DtaP (30). Ove reakcije su samoograničavajuće i mogu se ukloniti simptomatskom terapijom antipiretikom. Umerene ili teže sistemske reakcije (temperatura od 40,5°C i viša unutar 48 sati od vakcinacije, febrilne konvulzije unutar 72 sata od vakcinacije, uporni plač u trajanju od tri sata i duže unutar 48 sati od vakcinacije i hipotonične hiporesponsivne epizode unutar 48 sati od vakcinacije) prijavljene su nakon primene DTaP (3–5% primalaca), ali se javljaju ređe nego kod dece koja su dobila korpuskularnu DTP (5).

Najčešća neželjena reakcija posle primene Tdap vakcine jeste lokalna reakcija, kao što su bol (66%), crvenilo (25%) i oticanje (21%) na mestu uboda. Visoka telesna

temperatura, 40,5 °C ili viša, registrovana je u oko 1,4% Tdap i 1,1% Td primalaca. Takođe, registrovane su različite nespecifične systemske reakcije kao što su glavobolja, umor i simptomi u gastrointestinalnom traktu. Stope registrovanih neželjenih reakcija slične su za Tdap i Td vakcinu. Najteža neželjena reakcija nakon DTP/DTaP/Tdap vakcine jeste encefalopatija, koja se izuzetno retko javlja unutar sedam dana nakon vakcinacije, pod uslovom da se ne može pripisati drugom uzroku. Ova neželjena reakcija predstavlja trajnu kontraindikaciju za nastavak imunizacije protiv velikog kašlja (5, 36).

Imunitet posle vakcinacije. Antitela majke, IgG klase, protiv antigena *B. pertussis*, i to aglutinogena (AGG), pertusisnog toksina (PT) i filamentoznog hemaglutinina (FHA), detektovana su u umbilikalnoj krvi. Ranije se smatralo da predstavljaju zaštitna antitela jer je koncentracija antitela protiv PT i FHA u krvi deteta odgovarala koncentraciji antitela u krvi majke. Stoga je bilo pokušaja da se novorođenčad štite imunizacijom majki u trudnoći (šest doza vakcine sa 150 miliona mikroorganizama). Iako je dolazilo do transplacentarnog prenosa, novorođenčad su bila slabo zaštićena tokom prvih meseci života i incidencija velikog kašlja u prvih šest meseci života bila je visoka, za razliku od malih boginja kod kojih su novorođenčad potpuno zaštićena transplacentarno prenetim antitelima. Koncentracija antitela majke u krvi odojčeta prepolovi se u periodu od 36 do 55 dana.

Vakcinaciju protiv velikog kašlja treba sprovesti pre moguće izloženosti mikroorganizmu, ali u uzrastu u kojem postoji sposobnost razvoja odgovarajućeg imunog odgovora. Nakon imunizacije korpuskularnom vakcinom protiv velikog kašlja (DTP) dolazi do porasta titra antitela na sve poznate antigene *B. pertussis*. Uzrast je značajan faktor za razvoj imunog odgovora na korpuskularnu vakcinu. Što je dete starije, imuni odgovor nakon aktivne imunizacije korpuskularnom vakcinom je bolji. Iako pasivno preneti antitela majke mogu umanjiti ili čak sprečiti razvoj imunog odgovora tokom prvih nekoliko nedelja života, aktivna imunizacija, primenom tri doze korpuskularne vakcine, započeta nakon četvrte nedelje života može dovesti do razvoja odogovarajuće zaštite. Ranija primena korpuskularne vakcine ne dovodi do razvoja imunog odgovora ukoliko je koncentracija pasivno prenetih antitela visoka. Nivo imunog odgovora proporcionalan je broju primljenih doza vakcine. Da bi se razvio optimalni imuni odgovor, potrebne su tri doze korpuskularne vakcine protiv velikog kašlja, dok se takav odgovor protiv difterije i tetanusa postiže posle dve doze vakcine. Imuni odgovor, sa dve doze date u dužem razmaku između doza (dva meseca do šest meseci) sličan je imunom odgovoru nakon tri doze, sa kraćim razmakom (jedan mesec), ali imunitet nakon dve doze traje kraće. Razlika je očigledna posle dve godine od kompletiranja serije sa dve ili tri doze. Efikasnost u sprečavanju težih oblika bolesti nakon primarne serije od četiri doze korpuskularne DTP vakcine iznosi 70–90%. Delotvornost (efektivnost) korpuskularne vakcine i nivo imuniteta koji se stvara visoki su samo za ograničeno vreme jer već unutar godinu dana nakon primarne serije dolazi do značajnog pada nivoa imuniteta. Revakcinacija u uzrastu od 18 meseci do 24 meseca obezbeđuje zaštitu u naredne dve do tri godine (40). Delotvornost acelularne i korpuskularne vakcine slična je premda postoje istraživanja koja ukazuju da je acelularna vakcina

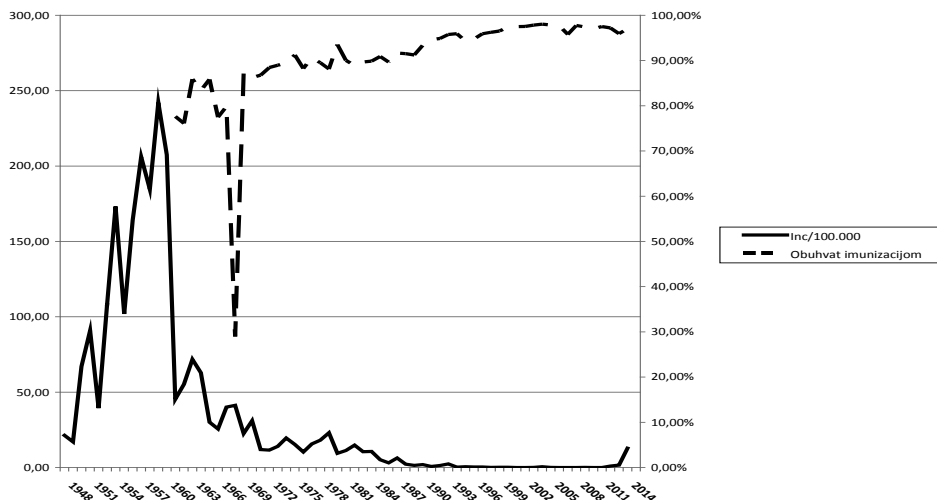
značajno efikasnija od korpuskularne. Acelularna vakcina sadrži ekstrahovane antigene *B. pertussis* PT, FHA i AGG, a nema lipopolisharida koji nije imunogena komponenta već samo reaktogena komponenta korpuskularne vakcine. Za razliku od korpuskularne, primena acelularne vakcine dovodi do razvoja imunog odgovora bez obzira na koncentraciju pasivno prenetih antitela majke (40, 41). Efikasnosti acelularnih vakcina koje se trenutno koriste kreće se od 80% do 85%. Efikasnost acelularnih vakcina slična je kada se porede jedna sa drugom. Nakon primene Tdap vakcine serološki odgovor nakon jedne doze sličan je serološkom odgovoru koji se registruje nakon tri doze DTaP kod odojčadi. Ovaj rezultat dobijen je na osnovu studija imunološke uporedivosti (*immunobridging*). Nove vakcine imaju sličnu efikasnost kao DTaP vakcina jer dostižu sličan nivo koncentracije antitela u krvi (30).

Aktivni imunitet koji se stvara nakon korpuskularne ili acelularne vakcine opada sa vremenom, tako da je nakon pet do deset godina od poslednje doze vakcine slab ili ga uopšte nema.

Zakonske obaveze u Srbiji. Nadzor nad pertusisom u našoj zemlji uveden je 1948. godine. Do 2012. prijavljivani su pacijenti tek nakon prijema na bolničko lečenje, kod kojih je dijagnoza postavljana isključivo na osnovu kliničke slike, bez laboratorijske potvrde. Obavezna imunizacija protiv pertusisa uvedena je 1960. godine (42, 43).

Uticaj imunizacije na kretanje bolesti u Vojvodini. Pre uvođenja vakcinacije veliki kašalj u Vojvodini bio je jedno od najčešćih respiratornih oboljenja, sa stopom incidencije koja je dostizala 242,1 na 100.000 stanovnika i sa 125 smrtnih ishoda tokom prevakcinalnog perioda. Mada je uvođenje imunizacije pratila značajna redukcija incidencije, pertusis je više od dve decenije vakcinalnog perioda

Grafikon 4. Obuhvat imunizacijom i obolevanje od pertusisa u periodu 1945–2014.



zadržao cikličan tok i endemoepidemijsko javljanje. Povećanjem kolektivnog imuniteta dolazi do dalje redukcije incidencije ispod 0,5/100.000 (grafikon 4). Tokom 2001. u Vojvodini, prvi put od uvođenja nadzora, nije registrovan nijedan slučaj oboljenja. U postvakcinalnom periodu registrovano je 13 smrtnih slučajeva, a poslednji 1970. godine (44).

Obezbeđenjem kvalitetnog nadzora od 2012. ponovo se registruje porast incidencije pertusisa, bez registrovanih smrtnih slučajeva.

Literatura

1. WHO. The immunological basis for immunization series Module 4: Pertussis Update 2009.
2. Cherry JD, Heininger U. Pertussis and other Bordetella infections, in: D. Feigin, J. D. Cherry, G. J. Demmler, and S. Kaplan (ed.), Textbook of pediatric infectious diseases, 5th ed. The W. B. Saunders Co, Philadelphia, Pa. 2004; 1588–1608.
3. WHO. Pertussis vaccines. WHO position paper. Weekly Epidemiol Record. 2010; 85(40): 385–400.
4. Galiza EP, Heath PT. Pertussis. *Medicine* 2009; 37 (12): 635–637.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases: Pertussis. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington D. C. Public Health Foundation, 2015. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/pert.pdf>
6. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, Miller CA, Cianfrini C, Jennings CE, et al. Infant pertussis: who was the source? *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23 (11): 985–989.
7. Wright SW, Edwards KM, Decker MD, Zeldin MH. Pertussis infection in adults with persistent cough. *JAMA* 1995; 273 (13): 1044–1046.
8. Miller E, Fleming DM, Ashworth LAE, Mabbett DA, Vurdien JE, Elliott TSJ. Serologic evidence of pertussis in-patients presenting with cough in general practice in Birmingham. *Commun Dis Public Health.* 2000; 3 (2): 132–134.
9. Edwards KM, Decker MD. Pertussis vaccine, in: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines.* 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. 471–528.
10. Finger H, von Koenig CHW. Bordetella (Chapter 31), in: *Medical Microbiology.* Baron S. editor, 4th ed. University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
11. Cherry, JD. The epidemiology of pertussis: a comparison of the epidemiology of the disease pertussis with the epidemiology of Bordetella pertussis infection. *Pediatrics.* 2005; 115(5): 1422–1427.
12. WHO. Centralized information system for infectious diseases (CISID). Available at: <http://www.data.euro.who.int/cisid/>
13. Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR, Phillips LM, Gangarosa RE, Miller E, et al. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet* 1998; 351 (9099): 356–361.
14. Sintchenko VNSW. The re-emergence of pertussis: implications for diagnosis and surveillance. *Public Health Bull* 2008; 19 (7–8): 143–145.
15. Chistiakova GG, Borisova OI, Lytkina IN, Mazurova IK, Kombarova SI, Petrova MS, et al. Epidemic process of pertussis in Moscow. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2005; 5: 35–40.

16. Litt DJ, Neal SE, Fry NK. Changes in genetic diversity of the UK *Bordetella pertussis* population between 1920 and 2006 reflect vaccination coverage and the emergence of a single dominant clonal type. *J Clin Microbiol* 2009; 47 (3): 680–688.
17. He Q, Mertsola J. Factors contributing to pertussis resurgence. *Future Microbiol* 2008; 3 (3): 329–339.
18. Mertsola J, Ruuskanen O, Eerola E, Viljanen MK. Intrafamilial spread of pertussis. *J Pediatr*. 1983; 103 (3): 359–363.
19. Wirsing von König CH, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis*. 2002; 2 (12): 744–750.
20. Gilberg S, Njamkepo E, Chatelet IP, Partouche H, Gueirard P, Ghasarossian C, et al. Evidence of *Bordetella pertussis* infection in adults presenting with persistent cough in a French area with very high whole-cell vaccine coverage. *The Journal of Infectious Diseases*. 2002; 186 (3): 415–418.
21. Strebelt P, Nordin J, Edwards K, Hunt J, Besser J, Burns S, et al. Population-based incidence of pertussis among adolescents and adults, Minnesota, 1995–1996. *J Infect Dis*. 2001; 183 (9): 1353–1359.
22. Herwaldt LA. Pertussis in adults: what physicians need to know. *Arch Intern Med*. 1991; 151 (8): 1510–1572.
23. CDC. Pertussis Outbreaks: Massachusetts and Maryland, 1992. *MMWR*. 1993; 42 (11): 197–200.
24. Edwards KM. Pertussis in older children and adults. *Adv Pediatr Infect Dis*. 1997; 13: 49–77.
25. WHO. Department of Vaccines and Biologicals. Pertussis surveillance: a global meeting. WH/V&B/01.19. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001.
26. Bamberger ES, Srugo I. What is new in pertussis? *European Journal of Pediatrics*. 2008; 167 (2): 133–139.
27. Cherry JD. The epidemiology of pertussis and pertussis immunization in the United Kingdom and the United States: a comparative study. *Curr. Probl. Pediatr*. 1984; 14 (2): 1–78.
28. Cherry JD. The present and future control of pertussis. *Clin Infect Dis*. 2010; 51 (6): 663–667.
29. California Department of Public Health. Pertussis Report 10-6-2010. Available from: <http://www.cdph.ca.gov/programs/immunize/Documents/PertussisReport10-6-2010.pdf>.
30. Edwards K, Decker M. Pertussis vaccines, in: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines 6th edition*. Philadelphia: WB Saunders; 2013, 447–492.
31. Guiso N, Wirsing von König CH, Forsyth K, Tan T, Plotkin SA. The Global Pertussis Initiative: report from a round table meeting to discuss the epidemiology and detection of pertussis, Paris, France, 11–12 January 2010. *Vaccine*. 2011; 29 (6): 1115–1121.
32. Lasserre A, Laurent E, Turbelin C, Hanslik T, Blanchon T, Guiso N. Pertussis incidence among adolescents and adults surveyed in general practices in the Paris area, France, May 2008 to March 2009. *Euro Surveill*. 2011; 16 (5): pii=19783. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19783>.
33. Institut de veille sanitaire. Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2010 selon l'avis du Haut conseil de la santé publique. *Bull Epidemiol Heb*. 2010; 123: 14–15.
34. Gustafsson L, Hessel L, Storsaeter J, Olin P. Long-term follow-up of Swedish children vaccinated with acellular pertussis vaccines at 3, 5, and 12 months of age indicates the need for a booster dose at 5 to 7 years of age. *Pediatrics*. 2006; 118 (3): 978–984.

35. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *Morb Mortal Wkly Rep*. Available from: <http://wonder.cdc.gov/wonder/prevguid/m0047449/m0047449.asp>.
36. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Pravilnik o imunizaciji i načinu zaštite lekovima. Beograd: „Službeni glasnik RS“, broj 32/15.
37. Yeh SH, Mink CM. Shift in the epidemiology of pertussis infection. An indication for pertussis vaccine boosters for adults? *Drugs*, 2006; 66 (6): 731–741.
38. Wendelboe AM, Njamkep E, Bourillon A, Floret D, Gaudelus J, Gerber M, et al. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26 (4): 293–299.
39. Swamy GK, Garcia-Putnam R. Maternal Immunization to Benefit the Mother, Fetus, and Infant. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014; 41 (4): 521–534.
40. World Health Organization. Global Programme for Vaccines and Immunization. Expanded Programme on immunization. The immunological basis for immunization series Module 4: Pertussis 1993; 4: 1–16 WHO/EPI/GEN/93.14
41. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S, eds. 10th ed. 2nd printing, Washington D. C: Public Health Foundation, 2008; 7: 81–100.
42. Vuković B, Šeguljev Z, Stefanović S. Epidemiološke karakteristike zaraznih bolesti u Vojvodini. Čovek i priroda: zdravlje ljudi u Vojvodini. Novi Sad: Matica srpska; Univerzitet u Novom Sadu; 2001: 255–262.
43. Institut za javno zdravlje Vojvodine (2014). Zarazne bolesti u AP Vojvodini 2013. godina, Novi Sad.
44. Petrović V, Đurić P, Stefanović S. Epidemiološke karakteristike pertusisa u Vojvodini. *Med. pregl.* 2006; 59 (1–2): 19–23.

6. POLIOMIJELITIS (POLIO)

Bolest. Odnos zaraženih osetljivih osoba sa simptomima i bez njih kreće se u rasponu 1 : 15–20. Oko 4–8% zaraženih ima kliničku sliku sličnu običnoj virusnoj infekciji, bez vidljivih oštećenja CNS-a, s dominacijom simptoma koji liče bilo na tonzilofaringealni, gastrointestinalni ili gripozni sindrom. Svaka pedeseta ili stota infekcija ispoljava se kao neparalitički aseptični meningitis, a asimetričnim mlitavim paralizama završava se tek svaka 200. infekcija.

U slučaju paralitičnog polija letalitet je 5–10% (1, 2), odnosno 2–5% za decu i 15–30% za odrasle, ali u relativno retkom slučaju zahvaćenosti bulbarnih struktura dostiže 25–75% (3).

Uzročnici. Tri serotipa poliovirusa, malih jednolančanih RNA virusa iz roda *Enterovirus* i porodice *Enteroviridae*. Između njih postoje izvesne antigenske razlike vezane za kapsidni omotač. Virus je otporan na alkohol, eter i hloroform, opstaje nedeljama na 4 °C i danima na 30 °C, a vrlo brzo biva uništen na 55 °C. Osetljiv je na formaldehid i hlor, kao i na isušivanje, nisku vlažnost i sunčevu svetlost (4).

Među divljim virusima najčešći i najneurotropniji je tip 1, dok je tip 2 poslednji put izolovan 1999. godine. Kada je reč o (inače izuzetno retkoj) pojavi bolesti izazvanoj vakcinalnim sojevima, najčešći su tipovi 2 i 3.

Rezervoar i način prenošenja. Polio je antroponoza koja sezonski vrh dostiže krajem leta. Najveći epidemiološki značaj imaju inaparentne infekcije u dečjem uzrastu. Dugotrajno hronično kliconoštvo se ne javlja među imunokompetentnim osobama.

Virus se duže i češće nalazi u stolici nego u guši. Otuda su prljave ruke najvažniji put prenosa, a relativni značaj kapljica i nukleusa raste u sredinama sa visokim higijenskim navikama. Zagađena hrana i voda imaju manji značaj.

Inkubacija. Maksimalni mogući raspon iznosi 3–35 dana, a očekivane granice su 3–6 dana do pojave prvih simptoma (4), a 6–20 (3), 7–14 (1), odnosno 7–10 dana (5) do pojave paraliza.

Zaraznost. Divlji virus počinje da se izlučuje iz guše 36 sati, a iz stolice 72 sata nakon zaražavanja. Iz guše se može izolovati tokom jedne do dve sedmice, a iz stolice tri do šest sedmica (1, 4). Vakcinalni sojevi se izlučuju do tri sedmice nakon davanja OPV-a i tako pomažu prokužavanju u zajednici. U slučaju imunodeficijencije, međutim, moguće je višegodišnje kliconoštvo i divljih i vakcinalnih sojeva.

Otpornost. Osetljivost prema infekciji je opšta. Higijenski uslovi čine da su u tropima najugroženija odojčad i mala deca, a u razvijenim delovima sveta školska

deca. Paraliza nastaje češće ako se pred zaražavanje, u inkubaciji ili prodromalnom stadijumu čovek izlaže povredama, velikom fizičkom naporu ili intervencijama (injekcije, operacije). Tonzilektomija povećava verovatnoću bulbarne paralize. Ponovno obolevanje je retko jer između tri tipa virusa postoji znatan stepen sličnosti.

Rasprostranjenost i učestalost. Pre pronalaska vakcine malo ko je izbegao da bude zaražen poliovirusima tokom života. U 2014. endemskim su označene još samo tri zemlje – Avganistan, Nigerija i Pakistan, a 1988, kada je SZO usvojila rezoluciju o eradikaciji polija u svetu, bilo ih je više od 125. U istom periodu je broj obolelih smanjen za više od 99%, sa procenjenih 350.000 na manje od 400 (2).

Prevenција. Do pronalaska vakcine nije bilo efikasnog načina sprečavanja polija. Čovek nije mogao celog života da se drži striktnih opštih higijenskih mera, a lečenje je i danas isključivo simptomatsko. Otuda proističe značaj vakcinacije. Prestankom sprovođenja programa globalne eradikacije, zaraza bi se proširila iz preostalih žarišta, pa bi svake godine oboležalo po 200.000 (2) ili čak 600.000 osoba u svetu (4).

Kada se radi o imunodeficijenciji, pasivna veštačka zaštita ostvaruje se redovnim mesečnim intravenskim injekcijama imunoglobulina.

Stav prema imunizaciji. Pronalazak mrtve (Salkove) i potom žive (Sejbinove) vakcine potpuno je potisnuo do tada najznačajniji uzrok trajne nesposobnosti u svetu. Nastali optimizam doveo je do pokretanja programa globalne eradikacije polija budući da, kao i kada je variola bila u pitanju, okolnosti to dopuštaju – antroponoza (skoro da) nema hroničnog kliconoštva, postoji kvalitetna i jeftina vakcina. Program nije ostvaren do 2000, kako je bilo određeno, jer su ga ometale finansijske nevolje, nedostatak političke volje i ratni sukobi, a svaki zastoj je vodio ponovnom prenošenju zaraze u područja u kojima je prestala da postoji. Tako se iz Nigerije 2006. polio preneo u 18 zemalja kada su verske vođe poverovale da vakcina služi sterilizaciji dece, kao i 2012–2013. kada su plemenske starešine na avganistansko-pakistanskoj granici dozvolu za vakcinaciju uslovile prestankom nadletanja bespilotnih letilica. Tada su zabeležena i ubistva članova vakcinalnih timova u Pakistanu i Nigeriji.

Uporedo sa smanjenim rizikom od zaražavanja divljim virusom, sve veći relativni značaj dobijalo je cirkulisanje vakcinalnih sojeva u životnoj sredini. Zato je donet Završni strateški plan eradikacije polija za period 2013–2018, s ciljem da se iskoreni divlji virus i eliminišu vakcinalni sojevi (6). Nije ostvarena namera da se cirkulacija divljeg virusa okonča do kraja 2014. (mada je teoretski još uvek moguće da se zvanično potvrdi prestanak njegovog prenošenja do 2018), a nastoji se da se, kako je predviđeno, svaka epidemija izazvana cirkulišućim sojem vakcinalnog virusa suzbije u okviru 120 dana od potvrde postojanja indeksnog slučaja.

Najautoritativniji odgovarajući skup stručnjaka SZO, Strateška savetodavna ekspertska grupa za imunizaciju (engl. akronim SAGE), predložio je 2012. davanje bar jedne doze inaktivisane vakcine (IPV) i izbacivanje tipa dva iz žive vakcine, tj. uvođenje bivalentne oralne vakcine (bOPV). Razlog za takvu odluku bio je u tome što je divlji tip 2 iskorenjen još 1999, a cirkulišući vakcinalni soj u preko 90% pripada tipu 2. Kako je opstanak vakcinalnog soja uslovljen davanjem žive vakcine,

planira se da se aprila 2016. (7) potpuno povuče tip 2 iz OPV, da se do 2019–2020. ukinu i bOPV, a da se IPV zadrži do zvaničnog proglašenja globalne eradikacije (6).

Za sagledavanje epidemiološke situacije i pravovremene intervencije u žarištu važni su strog nadzor nad akutnim mlitavim paralizama i nad prisustvom divljih i vakcinalnih sojeva virusa polija u kanalizaciji.

Vrste i sastav vakcina. Na raspolaganju je pet vakcina: inaktivisana (IPV) i četiri žive oralne – trovalentna (OPV), bivalentna (bOPV) i dve monovalentne (mOPV1 i mOPV3). Zaštita posle davanja IPV prevashodno počiva na postojanju cirkulirajućih neutrališućih antitela koja sprečavaju viremiju, dok OPV u većoj meri nego IPV dovodi do stvaranja sekretornih IgA antitela u crevima (u farinksu praktično nema razlike), pa se na tom nivou efikasnije sprečava replikacija virusa.

IPV treba čuvati na 2–8 °C, mada je relativno stabilna i na sobnoj temperaturi može se držati do četiri dana (3), ali i duže (8). OPV mora da bude zamrznuta. Nakon otapanja se čuva na temperaturi 2–8 °C do šest meseci. Vakcinalnu dozu čine dve kapi (oko 0,1 mL), a može se davati istovremeno s drugim vakcinama ili suplementima (5).

IPV i OPV se gaje na Vero ćeliskoj kulturi, a neki proizvođači koriste kulturu humanih diploidnih ćelija. Vakcine protiv polija ne sadrže ni tiomersal, ni adjuvanse, a OPV ni konzervanse.

Prednost OPV-a je u tome što stvaranjem i humoralnog i intestinalnog imuniteta sprečava cirkulaciju divljeg virusa. Dodatne pogodnosti su što je jeftina, lako se daje i prenosi na nevakcinisane, čineći ih zaštićenim, a mana je rizik od nastanka paraliza.

Način i vreme davanja. Zavisno od uzrasta, IPV se daje intramuskularno (bolje nego supkutano) u butinu ili nadlakticu. U sredinama s visokim rizikom zaražavanja opravdana je zaštita OPV-om odmah po rođenju. Razmak između doza treba da bude bar četiri sedmice.

Primovakcinacija se, po pravilu, sastoji od tri doze, a revakcinacija u razvijenim zemljama obuhvata još jednu dozu do tri doze (8).

Kontraindikacije i predostrožnosti. OPV se ne daje osobama koje (9):

- dugo primaju steroide ili slične lekove s dejstvom na imuni sistem;
- imaju rak ili primaju hemioterapiju;
- boluju od side, pozitivan im je test na HIV ili imaju drugo stanje značajno za imuni odgovor;
- pruže podatak da su ispoljile ozbiljnu alergijsku reakciju na prethodnu dozu OPV-a.

Detetu se ne daje OPV ni ako je u bliskom kontaktu sa osobom iz prve tri navedene grupe.

Kontraindikacije za IPV su teške alergijske reakcije na prethodnu dozu vakcine ili na neki njen sastojak (neomicin, streptomycin, polimiksin B ili, eventualno, fenoksietanol). Dojenje i proliv ne predstavljaju prepreku za primenu IPV-a (3).

Vakcinacija protiv polija se odlaže u slučaju umereno teške ili teške bolesti (ali ne i ako su u pitanju banalne infekcije poput nazeba). (9)

Neželjene reakcije. Čim se za to stvore uslovi, OPV se potiskuje jer može dovesti do paraliza kako među vakcinisanima, tako i među njihovim bližnjima. Učestalost takvog ishoda najveća je posle prve doze (bar 10 puta je veća nego kasnije), posebno za tip 3, i procenjuje se da je četiri na milion tokom godine za kohortu rođenih (što znači prosečno jedan na milion primljenih vakcina ukoliko se daju četiri doze) (5). Prema drugim izvorima, prosečan rizik je 1 : 2,4 miliona doza (8), odnosno 1 : 1,4 miliona posle prve i 1 : 27,2 miliona posle ostalih doza (3).

Posle IPV-a mogući su crvenilo (0,5–1%), induracija (3–11%) i bol na mestu davanja (14–29%), a izuzetno retko, kao kada je u pitanju i OPV ili neka druga medicinska mera, nastaje teška alergijska reakcija (5, 8).

Postvakcinalne paralize češće su među odraslima, a skoro 7000 puta su češće među osobama sa agamaglobulinemijama i sličnim stanjima (3).

Imunitet posle vakcinacije. U razvijenim zemljama tri doze trovalentnog OPV-a dovode do serokonverzije za sva tri tipa u skoro 100%, ali je rezultat skromniji u zemljama u razvoju (5), što se objašnjava nizom razloga (česti proliivi, interferencija sa drugim crevnim virusima, produženo dojenje itd.). Efekat je mnogo veći ako se, umesto trovalentne, daju jedno- i dvovalentne oralne vakcine (bez tipa 2).

I IPV, posle treće date doze, proizvodi zadovoljavajući imuni odgovor prema sva tri tipa u preko 99% (3). Daje se kada je smanjen rizik obolevanja, pa prevladaju prednosti njene primene (sprečavanje paraliza izazvanih vakcinalnim sojevima, uključivanje u kombinovane vakcine).

Podaci iz SAD pokazuju da već po dve doze IPV-a i OPV-a vode visokom stepenu serokonverzije, a manje razvijene sredine imaju pozitivna iskustva sa istovremenim davanjem IPV-a i OPV-a (5).

Mada analize koristi i efekata, odnosno efektivnosti ne opravdavaju ekonomsku održivost prelaska na IPV (potrebni su milioni dolara za jedan sprečen slučaj postvakcinalne paralize), ta mera postaje neophodna u vreme okončanja eradikacije kako bi se svet oslobodio i vakcinalnih sojeva polija.

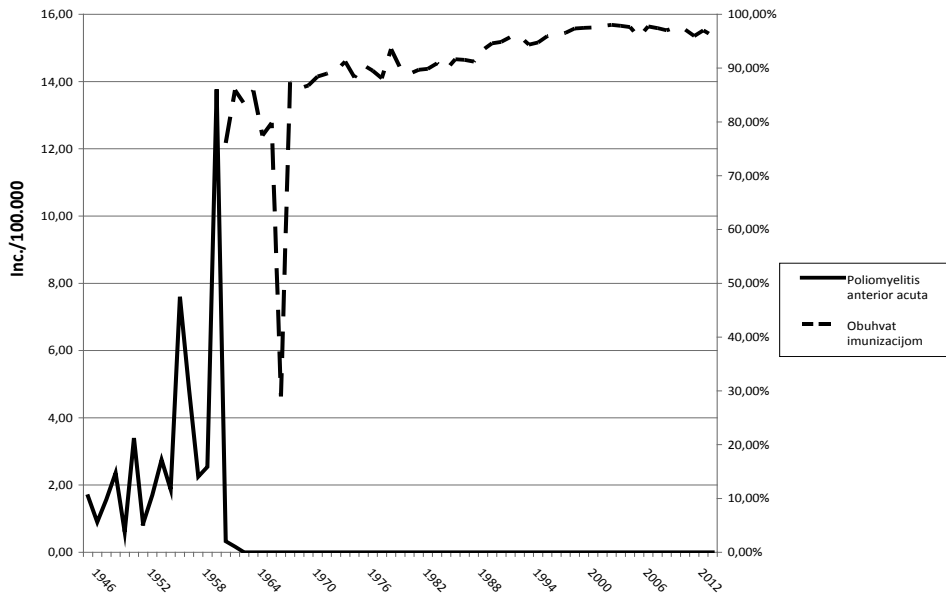
Specifična antitela se vremenom gube, ali se veruje da zaštita od paralize ostaje doživotno posle OPV-a (3, 5), a da je dugogodišnja, ako ne i trajna, posle IPV-a. Efekat je veći ukoliko se produži interval između doza.

Za proveru imunog statusa najlakše je ispitati nivo serumskih neutrališućih antitela, mada zaštita postoji čak i kada su ona (skoro) nemerljiva. Teško je direktno meriti IgA u biološkom materijalu. Češće se pristupa praćenju replikacije i izlučivanja virusa nakon zaražavanja vakcinalnim sojem. Osobe prethodno zaštićene OPV-om izlučuju uneti virus podjednako kratko kao i posle prirodne infekcije, kraće nego posle IPV-a, a mnogo kraće nego osetljivi kontrolni ispitanici (4).

Zakonske obaveze u Srbiji. Kod nas se primovakcinacija sastoji od tri doze (navršena dva, navršena tri i po meseca i u šestom mesecu), a prva revakcinacija je sa navršenih 18 meseci (10). U sva četiri slučaja IPV je sadržan u petovalentnoj vakcini. Za drugu i treću revakcinaciju koristi se OPV, i to pre početka i kraja školovanja (7. i 14. godina).

Uticao imunizacije na kretanje bolesti u Vojvodini. Obavezna imunizacija protiv poliomiijelitisa uvedena je 1961. godine. Primenom oralne poliovaccine u Vojvodini je eliminacija ove bolesti postignuta već nakon dve godine (grafikon 5) (11).

Grafikon 5. Obuhvat imunizacijom i obolevanje od poliomiijelitisa u Vojvodini u periodu 1945–2014.



Literatura

1. American Public Health Association. Poliomyelitis, in: Control of Communicable Diseases Manual, 19th edition. Ed. DL Heymann. Washington: APHA Press, 2008, 484–491.
2. World Health Organization. Poliomyelitis Fact sheet No. 114. Geneva: WHO, Updated October 2014. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs114/en/>.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Poliomyelitis, in: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. 12th ed., 2nd printing. Washington DC: Public Health Foundation, 2012, 249–262.
4. Sutter RW, Kew OM, Cochi SL, Aulward RB. Poliovirus vaccine-live, in: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. Vaccines 6th edition, Philadelphia, WB Saunders, 2013, 598–645.
5. World Health Organization. Polio vaccines and polio immunization in the pre-eradication era: WHO position paper. Weekly epidemiological record, 2010, 85 (23): 213–228.
6. World Health Organization. Polio Eradication and Endgame Strategic Plan 2013–2018. Geneva: WHO; 2013. Available at <http://www.polioeradication.org/resource/library/strategyandwork.aspx>
7. World Health Organization. Development of a resolution on polio eradication for adoption by Sixty-eighth World Health Assembly. March 2015. Available at <http://www.who.int/topics/poliomyelitis/eradication-consultation/en/>

8. Vidor E, Plotkin SA. Poliovirus vaccine-inactivated, in: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*, 6th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2013, 573–597.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Polio vaccination. Last updated: December 17, 2014. Available at <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/polio/>.
10. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Pravilnik o imunizaciji i načinu zaštite lekovima. Beograd: „Službeni glasnik RS“, broj 32/15.
11. Šeguljev Z, Petrović V, Ćosić G, Đurić P, Petrović M, Ilić S. Rezultati izvođenja programa imunizacije u Vojvodini. *Med. pregl.*, 2007; 11–12: 3–7.

7. HEMOFILUS INFLUENCE TIP B

Bolest. Infekcija se iz gornjih disajnih puteva prenosi na dva načina. Direktnim prenosom dovodi do upale sinusa, srednjeg uha, nebakterijemijske pneumonije i konjunktivitisa, a rasejavanjem preko krvi izaziva meningitis i pneumoniju, ali i niz drugih bolesti uključujući septički artritis, osteomijelitis, perikarditis itd. Između 50% i 65% invazivnih hemofilusnih infekcija u svetu čini meningitis (1). Međutim, u Evropi 50% otpada na septikemiju, 25% na pneumoniju, 13% na meningitis i 12% na ostale oblike invazivne hemofilusne bolesti (2).

Čak i uz odgovarajuće lečenje 5% obolelih od hemofilusnog meningitisa umire, a 20–40% preživljava s teškim posledicama, dok u odsustvu potrebne nege letalitet dostiže 20–60% (1).

Uzročnik. Patogenu moć poseduju i inkapsulirani i neinkapsulirani oblici gram-negativnog kokobacila *Haemophilus influenzae*. Prvi oblici se daleko najčešće prenose krvlju i izazivaju invazivne bolesti, uključujući meningitis i pneumoniju, a drugi obično *per continuitatem*, pa nastaju sinuzitisi i upale srednjeg uva.

Kapsularni polisaharid, označen akronimom PRP, odgovoran je za virulenciju i imunitet (3). Od šest tipova inkapsuliranih sojeva, klasifikovanih serotipizacijom kapsularnih polisaharida, ubedljivo najznačajniji je tip b, koji je u prevakcinalnoj eri bio odgovoran za 19 od 20 invazivnih oboljenja (1, 3).

Rezervoar i način prenošenja. Rezervoar je čovek, a najveći potencijalni značaj kao izvori zaraze imaju deca do pet godina. U nevakcinisanoj sredini ona relativno često, recimo u 0,5–3% (3) ili čak u 3–5% (1), nose Hib na sluznici nazofarinksa. Sa takvih, obično asimptomatskih osoba Hib se nekada tokom više meseci prenosi na bližnje bilo kapljicama bilo nosnoždrelnim sekretom (4).

Inkubacija. Za meningitis se procenjuje od dva do četiri dana (4).

Zaraznost. Sve dok su uzročnici prisutni, a to nekada znači i mesecima. Uz antibiotike, obeskličenje nastaje za 24–48 sati.

Otpornost. Bolest se retko zapaža tokom prva dva meseca života, što se objašnjava prirodnim pasivnim imunitetom, a zatim, obično od četvrtog meseca, sledi period najviše učestalosti Hib bolesti, i to utoliko ranije ukoliko je prokužavanje intenzivnije. U takvim sredinama već od druge godine najveći broj dece poseduje visok nivo antitela prema Hibu. Prethodna respiratorna infekcija može da olakša pojavu Hib bolesti.

Rasprostranjenost i učestalost. Infekcija je ubikvitarna. Najčešće se oboleva u uzrastu 4–18 meseci, 90% invazivnih oblika bolesti javlja se u uzrastu do pet

godina, a dve trećine tog procenta pre navršenih godinu dana. U siromašnim zemljama 80% takvih infekcija do 12 meseci života završi se letalno. Na početku veka, kada vakcinacija još nije bila široko zastupljena, od hemofilusa je godišnje umiralo preko 370.000 osoba (1). Hib je bio najčešći uzrok neepidemijskog bakterijskog meningitisa odojčadi, a svako 200. dete obolevalo je od invazivne Hib bolesti (3).

HIV pozitivne osobe imaju šestostruko veći rizik nastanka Hib invazivne bolesti (1).

Prevenција. Konjugovana vakcina je jedini efektivan način borbe protiv bolesti izazvanih Hib-om, a njen značaj raste uporedo sa sve većom otpornošću na antibiotike. Po SZO (1), ova mera treba da bude sastavni deo strategije suzbijanja pneumonija odojčadi i male dece, uporedo s isključivim dojenjem tokom prvih šest meseci, pranjem ruku sapunom, poboljšanim vodosnabdevanjem i sanitacijom, smanjenjem aerozagađenja i boljom negom obolelih u zajednici i u zdravstvenim ustanovama. (Naravno, u naglašavanju značaja tih dodatnih mera prevažno se imaju u vidu zemlje u razvoju.)

Stav prema imunizaciji. SZO preporučuje uključivanje konjugovane Hib vakcine u programe imunizacije odojčadi u celom svetu.

HIV pozitivna deca, ali ne i njihovi parnjaci s imunosupresivnim stanjima druge etiologije, treba da dobiju buster dozu, bez obzira na broj ranije primljenih doza (1).

Vrste i sastav vakcina. U pripremi vakcine pošlo se od kapsularnog polisaharida tipa b, a praksa je pokazala da za uspešan imunski odgovor taj polisaharid, označen skraćenicom PRP, mora da se konjuguje na jedan od četiri načina: sa difteričnim toksoidom (PRP-D), netoksičnom varijantom difteričnog toksina CRM 197 (PRP-CRM197), tetanusnim toksoidom (PRP-T) i proteinskim kompleksom spoljne membrane *N. meningitidis* grupe B (PRP-OMP) (1). Osim PRP-D vakcine, koja se pokazala najslabijom, ostale se mogu naći bilo kao tečne ili liofilizovane, i to kao monovakcine ili u kombinaciji s antigenima protiv difterije, tetanusa, pertusisa, hepatitisa B, meningokoka i poliomijelitisa.

Najbolje je da se vakcina čuva u frižideru na 2–8 °C, bez obzira na to da li je liofilizovana ili tečna (prva može, a druga ne sme da se zamrzava).

Način i vreme davanja. Vakcina se daje intramuskularno u dozi od 0,5 ml. Odojčad je dobijaju na spoju spoljnog i prednjeg dela butine, a mala deca u deltoidni mišić sa spoljne strane. Primovakcinaciju treba završiti do šestog meseca života. Revakcinacija je u uzrastu 12–18 meseci, a moguća je još jedna buster doza u petoj godini.

Hib vakcina se može davati istovremeno s bilo kojom vakcinom iz programa obaveznih imunizacija. Ako nije u sastavu kombinovane vakcine, treba je dati na suprotnu stranu od drugih istovremeno primenjenih vakcina.

SZO dopušta sledeće šeme: a) primovakcinacija s tri doze bez busteru, b) primovakcinacija s dve doze i busterom i c) primovakcinacija s tri doze i busterom, s tim što izbor zavisi od lokalne epidemiološke situacije (1). Prema istom izvoru, imunizacija započinje kada odojče navršši šest sedmica ili odmah potom, razmak između doza treba da je bar četiri sedmice ako primovakcinaciju čine tri, a bar

osam sedmica ako vakcinaciju čine dve doze, a buster se daje najmanje šest meseci nakon primovakcinacije.

U slučaju odstupanja od idealne šeme, predlaže se sledeći postupak: a) iz bilo kog razloga prekinuta ili odlagana imunizacija nastavlja se bez ponavljanja prethodno datih doza; b) kasno započeta vakcinacija odvija se po utvrđenoj šemi ukoliko je dete mlađe od 12 meseci, a ukoliko je navršilo godinu dana, dobija samo jednu dozu vakcine, dok se za zdravo dete starije od pet godina ne traži da bude vakcinisano.

Kontraindikacije i preostrožnosti. Vakcina se ne daje mlađima od šest meseci, kao ni deci koja imaju jaku alergijsku reakciju na bilo koji sastojak vakcine ili su nakon prethodne doze ispoljili alergijske manifestacije opasne po život.

U slučaju teže akutne bolesti imunizacija se odlaže.

Neželjene reakcije. Povišena temperatura se javlja u oko 2%, a 20–25% vakcinisanih tokom 24 sata dobija bolni otok koji prolazi u roku od tri dana (1).

Odsustvo teških neželjenih dejstava čini je jednom od najbezbednijih vakcina. Nema dokaza da bi mogla da bude u vezi s anafilaktičkim reakcijama (1). Ako bi se i desilo da su nastale usled vakcine, njihova učestalost bi bila manja od 1 : 1.000.000, a javile bi se nekoliko minuta do nekoliko sati nakon vakcinacije (5).

Imunitet posle vakcinacije. Imunogeni efekat je izraženiji kod starije u odnosu na mlađu decu, ali je važno, posebno u sredinama gde je rizik od zaražavanja visok, pružiti zaštitu što ranije. U zemljama u kojima se koristi konjugovana vakcina, za preko 90% je smanjena učestalost invazivnih oblika bolesti, a znatno je proređena i nazofaringealna kolonizacija, što se tumači uticajem koji je imunizacija imala na kolektivni imunitet (1).

Mada je imunska memorija bolji pokazatelj dugoročne zaštite od invazivne Hib bolesti nego cirkulišuća antitela, u praksi se kao kriterijum koristi nivo anti-PRP IgG, a granica je 1µg/ml mesec dana nakon primovakcinacije. Između vakcina prisutnih na tržištu male su razlike u pogledu imunogenosti.

Zaštitni efekat se još uvek procenjuje. Zavisi od niza činilaca (šema vakcinacije, uzrast vakcinisanih, cirkulacija uzročnika u populaciji kao prirodni buster itd.). Neka iskustva pokazuju da 10 godina nakon uvođenja imunizacije dolazi do porasta učestalosti Hib invazivne bolesti, mada na mnogo nižem nivou nego u prevakcinalnoj eri.

Pet godina posle uvođenja vakcinacije održava se smanjena učestalost meningitisa, a poređenje trodozne primovakcinacije sa busterom i bez njega pokazuje da šest do 10 godina kasnije nema bitnih razlika (1).

Za merenje imunog statusa mogu se određivati cirkulišuća baktericidna i/ili anti-kapsularna antitela (4).

Zakonske obaveze u Srbiji. Primovakcinacija se sastoji od tri doze i daje se s navršena dva meseca, tri i po meseca i u šestom mesecu, a revakcinacija je sa navršenih 18 meseci. Uobičajeno je da Hib komponenta bude sadržana u petovalentnoj vakcini.

Literatura

1. World Health Organization Immunization. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccination WHO position paper: July 2013 – Recommendations. *Vaccine*. 2013 Dec 16; 31 (52): 6168–6169.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, 2012. Stockholm: ECDC; 2015. Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Report%20Assets/Sruv-IBD/Distribution-confirmed-invasive-H-influenzae-cases-by-presentation-2012-IBD-surveillance>. PNG.
3. Centers for Disease Control and Prevention. *Haemophilus influenzae*, in: *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington D. C. Public Health Foundation, 2015. 119–134.
4. American Public Health Association (2008). *Haemophilus meningitis*, in: *Control of Communicable Diseases Manual*, 19th edition. Ed. DL Heymann. Washington: APHA Press, 2008, 421–423.
5. Centers for Disease Control and Prevention. *Haemophilus Influenzae* Type b (Hib) VIS. Atlanta, GA: CDC; 2015. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/hib.html>.

8. PNEUMOKOKNA INFEKCIJA

Bolest. Pneumokok izaziva lokalizovane infekcije, koje se iz nazofarinksa šire do sinusa i srednjeg uva, ali i invazivnu pneumokoknu bolest (IPB), u koju spadaju septikemija, meningitis i pneumonija, uz neke ređe lokalizacije (recimo septički artritis). U svim uzrasnim grupama ovaj mikroorganizam je glavni uzrok bakterijskih infekcija respiratornog trakta, kao što su pneumonija, zapaljenje srednjeg uva i sinuzitis (1). Procenjuje se (2) da skoro pola miliona od 8,8 miliona umrle dece do pet godina u svetu čine žrtve pneumokoknih infekcija, te da je letalitet odojčadi u zemljama u razvoju 20% za pneumokoknu septikemiju, a 50% za meningitis, uz vrlo visok procenat trajnih sekvela među preživelim. U razvijenom svetu 30–50% svih vanbolničkih pneumonija izazvano je pneumokokom (2), a letalitet je 5–7%, s tim što je među starima još mnogo viši (3). Pneumokokna bakterijemija je fatalna za 30–40% (2) ili čak za do 60% (3) starih ljudi koji je dobiju.

Uzročnik. Pneumokok (*Streptococcus pneumoniae*) je Gram-pozitivan, obično inkapsulirani diplokok, osetljiv u spoljnoj sredini. Opisana su 92 serotipa pneumokoka (3), ali je desetak najprevalentnijih odgovorno za preko 70% obolevanja od IPB dece (2).

Rezervoar i način prenošenja. Čovek, najčešće kliconoša, prenosi uzročnike kapljicama i direktnim dodirom, ali i putem indirektnog kontakta ukoliko je zagađenje sveže.

Inkubacija. Nije tačno utvrđena. Smatra se da je za pneumoniju jedan dan do tri dana (3, 4), a za meningitis jedan dan do četiri dana (5).

Zaraznost. Kolonizacija gornjih respiratornih puteva vrlo je česta i može biti dugotrajna, a za verovatnoću prenošenja zaraze važna je količina klica (veća je u slučaju simptomatskih infekcija). Prenos zaraze mnogo češće ima za posledicu kliconoštvo nego pojavu bolesti. Uzročnik se naročito dugo održava u organizmu osoba s imunskim poremećajima.

Otpornost. Ne postoji prirodna otpornost prema pneumokoku. Ona se stiče transplacentarno, prirodnom infekcijom ili vakcinacijom, a ispoljava se postojanjem cirkulišućih baktericidnih i/ili antikapsularnih antitela (5).

Rasprostranjenost i učestalost. Vrlo česta infekcija u globalnim razmerama, s relativno retkim (u odnosu na učestalost nalaza pneumokoka u guši) manifestnim obolevanjem i još ređim epidemijama. Među malom decom, kao glavnim rezervoarima infekcije, tačka prevalencije je u rasponu od 27% u industrijski razvijenim do 85% u nerazvijenim zemljama (2), odnosno, po drugim podacima, u opštoj

populaciji je u rasponu 5–90% (3). Nejasan je odnos kliconošta i razvoja prirodnog imuniteta. Godišnja incidencija IPB je u Evropi pre vakcinacije bila 0,5/1000, a u nekim delovima Afrike je danas, zbog side, skoro dvadesetostruko viša (2).

Sezonski vrh obolevanja dostiže se krajem hladnog perioda.

Prevenција. Osnovu sprečavanja pneumokokne bolesti predstavlja vakcinacija. Uz nju, naravno, idu i druge mere, poput isključivog dojenja tokom barem šest meseci, izbegavanja duvanskog dima i ostalih izvora aerozagađenja u stanu, razređenja smeštaja itd. Za sprečavanje pneumonije trećeg doba, pored vakcinacije, čistog vazduha i izbegavanja boravka u masi, važni su odgovarajuća ishrana (da ne dođe do malnutricije), fizička aktivnost, visoko uzglavlje itd.

Stav prema imunizaciji. SZO preporučuje da svuda u svetu uključivanje pneumokokne vakcine u program imunizacija ima prioritet.

Vrste i sastav vakcina. Postoje 23-valentna polisaharidna vakcina (PPV23) i dve konjugovane vakcine – sa 10 (PCV10) i 13 serotipova (PCV13), dok treća (PCV7) ima samo istorijski značaj.

U konjugovanim vakcinama polisaharid je hemijski vezan za imunogeni protein. Taj proteinski nosač u istoj vakcini, PCV10 ili PCV13, za neke serotipove je difteričnog, za druge tetanusnog (toksoidnog) porekla, a za treće potiče od *H. influenzae*. U zavisnosti od dela sveta, serotipovi uključeni u dve konjugovane vakcine odgovorni su za 70–88% svih slučajeva IPB-a.

PPV23 sadrži serotipove 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F i 33F. Kao i sve polisaharidne vakcine, ona ima slab ili nikakav efekat na imuni sistem dece mlađe od dve godine. Otuda se za taj uzrast i ne preporučuje. Može da sadrži fenol kao konzervans.

PCV10 obuhvata serotipove 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F i 23F, a u PCV13 sadržani su još 3, 6A i 19A. Konjugovane vakcine nemaju konzervanse, mogu da sadrže alumijum-fosfat kao adjuvans, a u brizgalici PCV10 ima lateksa. I za njih važi pravilo da se čuvaju na temperaturi 2–8 °C i da se ne smeju zamrzavati.

Način i vreme davanja. PPV23 se daje intramuskularno ili supkutano u jednoj dozi, a u razvijenom svetu osnovnom indikacijom se smatra uzrast iznad 65 godina. Daje se i osobama uzrasta 2–65 godina ukoliko imaju jedno od niza za to indikovanih oboljenja ili stanja. Dovoljna je jedna doza, a jedna do dve revakcinacije dolaze u obzir za osobe s oštećenom imunskom funkcijom.

Konjugovane vakcine su indikovane za uzrast od šest sedmica do pet godina za sprečavanje IPB-a i akutnog zapaljenja srednjeg uva, a PCV13 se preporučuje i za starije od 50 godina. Daje se intramuskularno – do 12 meseci života u prednjepoljnu stranu butine, a starijoj deci u deltoidni mišić. Odojčad treba da dobijaju PCV bilo u tri primarne doze, s busterom ili bez njega, bilo u dve doze uz davanje buster. U prvom slučaju, uzrast za vakcinaciju je ili šest, 10 i 14 sedmica ili dva, četiri meseca i šest meseci, a buster bi usledio između 11. i 15. meseca života. U drugom slučaju interval između dve primovakcinalne doze treba da je bar 8 sedmica za mlađu odojčad, s tim da se buster da bar šest meseci kasnije, između 9. i 15. meseca (2).

U SAD važi sledeća šema za PCV13: primovakcinacija je sa dva, četiri meseca i šest meseci, a revakcinacija sa 12–15 meseci. Nevakcinisana deca uzrasta 12–23 meseca dobijaju dve doze u razmaku od bar osam sedmica, dok ostala nevakcinisana deca mlađa od pet godina treba da prime jednu dozu PCV13 (3). Za decu i odrasle sa hroničnim oboljenjima važi poseban postupak (6).

Ako se imunodeficientnim osobama starijim od dve godine daju obe vakcine, prva treba da je PCV13, a PPV23 može da usledi bar dva meseca kasnije (2). Kada je razlog za vakcinaciju uzrast preko 65 godina, PPV23 se daje 6–12 meseci posle PCV13, a ukoliko je prvo primljena PPV23, PCV13 treba da usledi bar nakon godinu dana.

Kontraindikacije i predostrožnosti. Važe opšta pravila kao i za sve druge vakcine – teška alergijska (anafilaktička) reakcija na neki njen sastojak i akutna febrilna bolest $>39^{\circ}\text{C}$ (2). Ne daje se trudnicama, mada nema naznaka da ugrožava plod. Moguće je da oštećena funkcija imunog sistema slabi efekat vakcinacije. Ne raspoložuje se pouzdanim podacima o bezbednosti, efikasnosti i imunogenosti vakcine među osobama izloženim povećanom riziku obolevanja od IPB-a zbog srpaste anemije, asplenije, HIV infekcije, maligniteta ili nefrotskog sindroma (2).

Neželjene reakcije. PPV23 se smatra bezbednom, bilo da su u pitanju neposredni ili dugotrajni neželjeni efekti. Isto važi i za PCV, a reakcije poput povišene temperature, razdražljivosti, smanjenog apetita i poremećaja sna beleže se u oko 10% vakcinisanih i blaže su kod odojčadi u odnosu na malu decu (2). Po jednoj detaljnijoj analizi, temperatura iznad 39°C javlja se s učestalošću 1 : 10 – 1 : 100, slede povraćanje i proliv (1 : 100 – 1 : 1000), a zatim reakcije preosetljivosti, kao što su ospa, otok lica i dispneja, te neurološki poremećaji, poput konvulzija i hipotonije (1 : 1000 – 1 : 10.000). (2).

Imunitet posle vakcinacije. Kada je merilo ishoda vakcinalnim serotipovima izazvan IPB, pokazalo se da je efikasnost trodozne primovakcinacije konjugovanom vakcinom 71% bez busterera, a 93% sa busterom. Slično važi i kada se vakcinišu HIV pozitivne osobe (2).

Kod zdravih osoba, PPV23 dovodi do serokonverzije u preko 80%, dok je među starijima i bolesnima efekat znatno slabiji. Zaštitni nivo antitela se među zdravima održava bar pet godina, dok među obolelima opada brže (3). Ukupno uzev, efektivnost PPV23 je 60–70% kada je reč o invazivnoj bolesti izazvanoj serotipovima uključenim u vakcinu (3). Sporno je da li ova vakcina sprečava nebakterijemijску pneumokoknu pneumoniju. Za razliku od konjugovanih vakcina, PPV23 ne dovodi do značajnog smanjenja kliconoštva, niti do promene odnosa cirkulišućih serotipova. (3, 6).

U zaštiti od IPV-a serotipovima sadržanim u vakcini, PCV je efektivna u preko 90% za decu i u 75% za starije od 65 godina, a kada su u pitanju stariji od 65 godina sa nebakterijemijskom pneumokoknom pneumonijom, efektivnost pada na još uvek značajnih 45% (3). Ima indicija da bi konjugovane vakcine bile korisne za zaštitu nerođene dece imunizacijom trudnica i starih osoba, ali o tome još nema čvrstih podataka.

Istovremeno davanje PPV23 ili PCV sa drugim vakcinama ne utiče na njihovu imunogenost ili reaktogenost. O trajanju zaštite nema sasvim pouzdanih podataka, ali

jedno istraživanje ukazuje na to da se ona u odnosu na pojavu IPB održava i posle više od šest godina. Antitela na neke pneumokokne polisaharide mogu unakrsno da reaguju s polisaharidima drugih serotipova (3).

Vakcinacija bez sumnje dovodi do dramatičnog pada obolevanja od IPB u celini, a posebno od serotipova sadržanih u vakcini. Efekat se proteže i na nevakcinisane, što se objašnjava kolektivnim imunitetom. Nema, međutim, još uvek dovoljno ubedljivih podataka o eventualnom relativnom porastu značaja serotipova kojih nema u vakcini.

Zakonske obaveze u Srbiji. Mada vakcina postoji već oko 35 godina, ona u Srbiji još nije obavezna, već se daje ukoliko postoje kliničke indikacije predviđene Pravilnikom o imunizaciji (7).

Literatura

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Pneumococcal disease. Available at: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/pneumococcal_infection/Pages/index.aspx.
2. World Health Organization. WHO position paper on pneumococcal vaccines 2012. *Weekly Epidemiological Records*, 2012, 87 (14), 129–144.
3. Centers for Disease Control and Prevention. *Pneumococcal Disease*, in: *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington D.C. Public Health Foundation, 2015, 279–296.
4. American Public Health Association. Pneumococcal pneumonia, in: *Control of Communicable Diseases Manual*, 19th edition. Ed. DL Heymann. Washington: APHA Press, 2008, 471–476.
5. American Public Health Association. Pneumococcal meningitis. In: *Control of Communicable Diseases Manual*, 19th edition. Ed. DL Heymann. Washington: APHA Press, 2008, 423–425.
6. Klugman KP, Black S, Dagan R, Malley R, Whitney CG. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. Vaccine, in: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*, 6th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2013, 504–541.
7. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Pravilnik o imunizaciji i načinu zaštite lekovima. Beograd, „Službeni glasnik RS“, broj 32/15.

9. MENINGOKOKNA INFEKCIJA

Bolest. Meningokokni meningitis, kao najčešći oblik invazivne meningokokne bolesti, odlikuje se naglim skokom temperature, jakim glavoboljom, mukom, povraćanjem, ukočenim vratom, fotofobijom i, nekada, petehijama. U preantibiotskoj eri letalitet je bio 50% (1, 2), dok danas za meningitis iznosi 5–10% (2), odnosno 10–15%, a za septikemiju 40%, uz 20% preživelih sa dugotrajnim teškim posledicama (3). I u Evropi je najčešći oblik invazivne meningokokne bolesti meningitis, bilo da je prijavljen kao jedina dijagnoza (43%) ili sa septikemijom (24%), a slede samo septikemija (21%) i ostale lokalizacije (7%) (4). Septikemija, odnosno meningokokna sepsa, predstavlja najteži oblik bolesti, a bolju prognozu imaju pneumonija, purulentni artritis, perikarditis itd.

Uzročnik. Gram-negativni aerobni diplokok, *Neisseria meningitidis* (meningokok). Na osnovu razlika u sastavu kapsularnog polisaharida, izdvaja se 13 serogrupa (3), od kojih šest dovodi do epidemija: A, B, C, W, X i Y (2).

Rezervoar i način prenošenja. Čovek, najčešće kao kliconoša, rasejava uzročnike kapljicama iz nosa i guše i direktnim dodirrom. Rizik obolevanja naglo raste u uslovima gusto zbijenog smeštaja. Zbog osetljivosti meningokoka u spoljnoj sredini, zagađeni predmeti imaju mali značaj.

Inkubacija. Obično tri-četiri dana, a mogući raspon je 2–10 dana (1, 2, 3).

Zaraznost. Traje koliko i kolonizacija meningokokom, što znači da može da se meri i mesecima. Antibiotici dovode do obeskličavanja u roku od 24 sata. Mogućnost prenošenja zaraze sa bolesnika na ukućane je mala 1–2 : 500 bližnjih (3). Najveća opasnost zaražavanja je krajem hladnog perioda.

Otpornost. Najmanje su otporna odojčad i mala deca, a zatim adolescenti. Posebno su ugrožene osobe s urođenim ili stečenim poremećajima imunske funkcije, uključujući metabolizam komplementa, hronični bolesnici, te aktivni i pasivni pušači, naročito u uslovima zbijenog smeštaja. Prodor meningokoka kroz sluznicu i dospevanje u krvotok može da pospeši i akutna respiratorna infekcija. Nakon zaražavanja, kliconoštvo je pravilo, a bolest je izuzetak, s učestalošću manjom od 1% (3, 4). Prokužavanje, čak i bez kliničkog ispoljavanja, dovodi do grupno specifične otpornosti nepoznatog trajanja (1).

Rasprostranjenost i učestalost. U Africi i Aziji dominira serogrupa A, dok u Evropi i Latinskoj Americi prevladavaju B i C. Ove tri serogrupe odgovorne su za bar 90% ukupnog obolevanja (1). Sve serogrupe mogu da dovedu do epidemija, ali najveći

epidemijski potencijal ima serogrupa A. U takozvanom afričkom meningitisnom pojasu, protegnutom u podsaharskom području od jedne do druge morske obale, u epidemijama nastalim u intervalima 8–12 (1), odnosno 7–14 godina (2), incidencija meningitisa je dostizala 1% sve do nedavno šire uvedene imunizacije.

U umerenom pojasu sezonski vrh se dostiže u hladnom periodu. Za samo 10–20 godina učestalost obolevanja izazvana grupom B povećala se u Evropi i drugde 5–10 puta.

Prevalencija faringealnog kliconoštva u opštoj populaciji iznosi 10–20% (2) ili nešto manje (5–10%), a beleži se čak i 25% (1), ali većina takvih sojeva nije patogena (3). S druge strane, u epidemijama se nekada dešava da učestalost nalaza kliconoštva bude mala. Ni svaki stoti zaraženi ne ispoljava invazivnu bolest.

U endemskim uslovima obolevaju prevashodno mala deca (najviše stope pogađaju odojčad uzrasta 3–12 meseci) i adolescenti, a u epidemijama stope rastu i među starijom decom i mladim odraslima (5).

Prevenција. U opšte mere spadaju razvoj svesti o sprečavanju kapljičnih infekcija i izbegavanje gustog smeštaja, posebno u internatskim, vojnim i sličnim kolektivima. Osnovu specifične zaštite predstavlja vakcinacija. Hemioprofilaksa je indikovana za članove domaćinstva obolelog, kontakte u dečjim kolektivima i osobe izložene sekretima obolelog tokom sedam dana pre pojave simptoma (3).

Stav prema imunizaciji. SZO preporučuje sledeće (5):

- da endemske zemlje sa visokim (>10/100.000) ili srednjim (2–10/100.000) godišnjim stopama incidencije, kao i zemlje sa čestim epidemijama, sprovedu obuhvatne programe imunizacije;
- da zemlje s manjom učestalošću meningokokne invazivne bolesti (<2/100.000) uvedu imunizaciju određenih grupa pod visokim rizikom (deca i omladina u zatvorenim kolektivima, laboratorijski radnici izloženi meningokoku, putnici u hiperendemska područja);
- da se vakcinacija ponudi osobama s imunodeficijntnim stanjima, uključujući asplenu, nedostatak komplementa i uznapredovalu HIV infekciju.

Vrste i sastav vakcina. Na raspolaganju su tri vrste vakcina (2): 1. polisaharidne, koje se proizvode kao bivalentne (A i C), trovalentne (A, C i W) i tetravalentne (A, C, Y i W); 2. kombinacija četiri proteinske komponente za grupu B (antigenska mimi-krija je razlog što polisaharidna vakcina za B nije mogla da se napravi); 3. konjugovane vakcine, i to monovalentne (MenA i MenC) i tetravalentna (A, C, Y i W).

Pojedinačne doze polisaharidnih vakcina sadrže laktozu kao stabilizator, a u višedoznim pakovanjima može da se nađe tiomersal kao konzervans. Četvorovalentne vakcine konjugovane na tetanusni ili difterični toksoid u pojedinačnim pakovanjima ne sadrže ni konzervanse, ni adjuvanse.

Način i vreme davanja. Osnovne preporuke SZO (5) sažete su u tabeli 3.

Ukoliko, bilo iz kojih razloga, nema konjugovanih vakcina, valja koristiti njihove polisaharidne pandane. Oni se preporučuju za masovnu vakcinaciju u slučaju epidemija izazvanih serogrupama A i C. Tada se daje bivalentna A + C polisaharidna vakcina, a njena nedovoljna sposobnost da izazove imuni odgovor pre druge

Tabela 3. Preporuke SZO za imunizaciju protiv meningokokne infekcije

Vakcina	Način davanja	Uzrast	Broj doza
Monovalentna A konjugovana MenAfriVac 10 µg	duboko IM	1–29 god.	jedna
Monovalentna A konjugovana MenAfriVac 5 µg	duboko IM	3–9 mes. 9–24 mes.	dve u razmaku od dva meseca jedna
Monovalentna C MenC konjugovana	duboko IM	2–11 meseci ≥12 meseci, tinejdžeri, odrasli	dve u razmaku od dva meseca + buster posle godinu dana jedna
Kvadrivalentna konjugovana A, C, W-135, Y-D	duboko IM	2–55 god. 9–23 mes.	jedna dve u razmaku od tri meseca
kvadrivalentna konjugovana A, C, W-135, Y-CRM	duboko IM	2–55 god.	jedna

godine života razlog je da se za decu uzrasta 2–24 meseca u takvim okolnostima obezbeđuje odgovarajuća monovalentna (A ili C) konjugovana vakcina.

Polisaharidna vakcina se osobama starim ≥ 2 godine daje jednom, obično supkutano, a ukoliko se visok rizik zaražavanja stalno održava, indicovana je buster doza nakon tri do pet godina. Ova vakcina daje se i starijima od 55 godina (3).

U epidemijama izazvanim serogrupama A, C, W i Y primenjuju se četvorovalentne polisaharidne ili konjugovane vakcine. Epidemijom se smatra ako su u periodu ne dužem od tri meseca dijagnostikovana bar tri slučaja potvrđene ili verovatne meningokokne bolesti izazvane istom serogrupom ili ako je primarna stopa javljanja bolesti veća od 10/100.000 (3).

Zabrinjavajućem se smatra odsustvo vakcine protiv serogrupe X koja ponekad doводи do epidemija, a veliko olakšanje je nastalo početkom 2015, kada su licencirane dve rekombinantne vakcine protiv serogrupe B (3).

U slučaju prekida predviđene zaštite pojedinca, vakcinaciju treba nastaviti kada se steknu uslovi, ali bez ponavljanja prethodno datih doza.

Za odojčad i malu decu do 18 meseci najbolje mesto za injekciju je prednje-bočna strana butine.

Kontraindikacije i predostrožnosti. Vakcina se ne sme davati osobama sa izrazitom alergijskom reakcijom na njen bilo koji sastojak. U slučaju ozbiljne akutne bolesti (ne i lakog proliva ili nazeba), čeka se da ona prođe. Dojenje, imunosupresivna stanja ili Gijen–Bareov sindrom nisu kontraindikacije za vakcinaciju (3).

Neželjene reakcije. Po SZO, sve meningokokne vakcine su bezbedne, pa se mogu davati trudnicama, a česte su lake lokalne reakcije, uz moguću pojavu povišene temperature (Pos). U čuvenoj „ružičastoj knjizi“ (3) precizira se da se u toku sedam dana posle davanja polisaharidne vakcine visoka temperatura javlja u 3%, bol i crvenilo na mestu injekcije u 48%, a glavobolja i malaksalost u 60%, mada manje od 3% vakcinisanih takve reakcije označava kao teške. Prema istom izvoru, međutim, neželjena dejstva dve konjugovane četvorovalentne vakcine uključuju sin-kopu u 9–10% i čak smrt u 0,3–0,4% (naravno, reč je o prijavljenim dejstvima koja ne moraju biti u uzročno-posledičnoj vezi s vakcinom).

Imunogenost i efektivnost vakcine. Polisaharidne vakcine pokazuju kratko-trajnu efikasnost između 85% i 100% za decu stariju od dve godine i za odrasle, a visoko su efektivne u zatvorenim i poluotvorenim kolektivima (5). Slabo su imunogene za decu mlađu od dve godine. Konjugovane vakcine su visoko imunogene (recimo, monovalentna za serogrupu C u preko 90%) (5). Njihova prednost je u tome što pokreću mehanizam stvaranja imunske memorije. Određeni imunski odgovor protiv serogrupe A dobija se s navršena tri meseca života, a komponente serogrupe C su slabo imunogene pre uzrasta od 18 meseci do 24 meseca (3).

Imunski odgovor je specifičan za serogrupu, tj. nema unakrsne zaštite. O dužini zaštitnog efekta postoji malo podataka, a posebno je nejasno u kojim intervalima treba ponavljano vakcinisati osobe s imunskim poremećajima. Procene su da kvadrivalentna konjugovana vakcina posle tri do četiri godine štiti u 80–85% (5), odnosno da se cirkulišuća antitela održavaju tri do pet godina posle četvorovalentne konjugovane vakcine (3). Stoga revakcinaciju osoba pod stalno povišenim rizikom zaražavanja treba obavljati na pet godina.

Serumska baktericidna aktivnost (SBA), zasnovana na prisustvu humanog (h) ili zečjeg (r) komplementa, koristi se kao imunološki pokazatelj zaštićenosti ukoliko je granica $\geq 1 : 4$ za hSBA ili $\geq 1 : 8$ in rSBA (5). Povezanost je pokazana za serogrupu C, ali u manjoj meri i za ostale serogrupe.

Zakonske obaveze u Srbiji. Prema postojećim zakonskim propisima (6), kriterijum za vakcinaciju protiv meningokoknog meningitisa predstavljaju postojanje kliničkih indikacija i poštovanje međunarodnih propisa.

Polisaharidna vakcina daje se osobama starijim od dve godine u slučaju: a) anatomske i funkcionalne asplenije i b) imunodeficijencije komplementa (C5-C9). Primenjuje se supkutano u dozi od 0,5 ml u deltoidnu regiju, a revakcinacija se sprovodi u roku ne kraćem od tri godine sve dok postoje indikacije.

Vakcina protiv meningokoknog meningitisa daje se i putnicima u međunarodnom saobraćaju, u skladu sa Međunarodnim zdravstvenim pravilnikom (putovanje u zemlju koja zahteva vakcinaciju, epidemiološke indikacije).

Literatura

1. American Public Health Association. Meningococcal meningitis, in: Control of Communicable Diseases Manual, 19th edition, Ed. DL Heymann, Washington, APHA Press, 2008, 415–421.
2. World Health Organization, Meningococcal meningitis Fact sheet No. 141. Geneva, WHO. Updated February 2015.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Meningococcal disease, in: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington D. C., Public Health Foundation, 2015, 231–246.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, 2012. Stockholm: ECDC; 2015.
5. World Health Organization. WHO Position Paper on Meningococcal Vaccines, Nov 2011. Geneva: WHO.
6. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Pravilnik o imunizaciji i načinu zaštite lekovima. Beograd, „Službeni glasnik RS“, broj 32/15.

10. MALE BOGINJE

Bolest. Morbili su izuzetno lako prenosiva zaraza iz grupe osipnih groznica. Počinju visokom temperaturom, suzenjem, kašljem i zapaljenjem vežnjača, da bi se tri-četiri dana kasnije, uz skok temperature do 40°C i beličaste mrlje na sluznici unutrašnje strane obraza, javila ospa. Prvo se zapaža na licu i prednjoj strani vrata, a na kraju zahvata šake i stopala. Stanje se obično popravlja posle dva-tri dana, a izlečenje usledi nakon nedelju ili malo više dana.

Retko se umire od morbila, a češće od komplikacija (za oko 60% umrlih odgovorna je pneumonija). Njihov nastanak je olakšan smanjenjem otpornosti organizma nastalog usled suprimišućeg dejstva virusa morbila na ćelijski imuni odgovor (do sličnog efekta dovodi i vakcinalni soj virusa, ali je slabije i kratkotrajnije izražen, pa se smatra da nema kliničkog značaja).

U razvijenom svetu bolest se u po oko 8% komplikuje zapaljenjem srednjeg uha i prolivom, a u nešto nižem procentu (1-6%) usledi zapaljenje pluća (1). Poseban značaj malih boginja je u tome što svaki hiljaditi bolesnik dobija zapaljenje mozga. Srećom, verovatnoća je manja, po nekim autorima i 10–20 puta manja (2), da 7–10 godina kasnije nastane subakutni sklerozirajući panencefalitis (SSPE), kao progresivno opustošujuće zapaljenje svih moždanih struktura.

Nepovoljnom ishodu podložna su odojčad i mala deca, posebno ako pate od nedostatka vitamina A (što dovodi, između ostalog, do keratitisa i slepila) i ako su izrazito neuhranjena. Tada su češći i imaju nepovoljniji tok pneumonije i prolivi, pa je smrtnost od morbila u zemljama u razvoju više desetina puta veća od 0,1%, koliko se beleži na zapadu. Među neuhranjenom decom vitamin A ne samo da sprečava slepilo već prepolovljuje rizik od umiranja.

Uzročnik. Izazivač morbila je loptast, jednolančani RNK virus koji pripada rodu *Morbillivirus* iz porodice *Paramyxoviridae*. Mada postoji samo jedan tip ovog virusa, sekvencijalnom analizom njegovih šest proteina moguće je razlučiti i pratiti lance zaražavanja.

Rezervoar i način prenošenja. Čovek je jedini rezervoar virusa, mada postoji mogućnost da se zaraze i majmuni.

Virus se prenosi kapljicama izbačenim kihanjem, kašljanjem i glasnim govorom, kapličnim jezgrima i direktnim dodirrom (rukovanje, poljubac). Ređe je u pitanju stavljanje prsta u usta ili nos (eventualno i trljanje oka) nakon dodirivanja predmeta sveže zagađenih sekretom. Po dospevanju u spoljnu sredinu, virus opstaje do dva sata u obliku sposobnom da izazove bolest.

Inkubacija. Obično iznosi oko 10 dana do pojave simptoma, a oko 14 dana do pojave ospe. Mogući raspon je od sedam do 15 i više dana.

Zaraznost. Počinje poslednjeg dana inkubacije, a obično traje od četiri dana pre do četiri dana posle pojave ospe, računajući kao nulti onaj dan kada se pojavila ospa (2). Mogućnost zaražavanja je najveća na prelazu zime u proleće.

Otpornost. Osetljivost je opšta. Majčina antitela preneti kroz posteljicu čine odojčad otpornom tokom prvih šest do devet meseci života ukoliko izloženost zarazi nije izrazito jaka. U prevakcinalnoj eri, preko 90% populacije se zaražavalo do svoje 10. godine i sticalo doživotnu otpornost, bilo da se infekcija ispoljavala tipično ili je, znatno ređe, proticala nezapaženo.

Rasprostranjenost i učestalost. Mada se smatraju ubikvitarnom zarazom, morbili su novembra 2002. bili eliminisani u zapadnoj hemisferi. Smanjen obuhvat vakcinacijom tokom protekle decenije učinio je da i u tom delu sveta bude olakšana prenošenje bolesti nakon importovanja.

Procenjuje se da je u prevakcinalnoj eri od morbila obolevalo 100 miliona i umiralo šest miliona ljudi (3), a da su 1980. morbili odneli 2,6 miliona života (4). Nedovoljan obuhvat vakcinacijom čini da je ova zaraza još uvek važan narodnozdravstveni problem, mada se dramatično promenila epidemiološka situacija. Samo od početka ovog veka broj umrlih je smanjen za 75%, pa se smatra da je 2013. u svetu bilo 20 miliona obolelih i 145.700 umrlih (4), što znači da je prosečni letalitet iznosio 0,73%. To je niže nego što se obično beleži, jer je u SAD u prevakcinalnoj eri, do 1963, umiralo svako hiljadito dete (2), a slična ili malo niža učestalost umiranja bila je i u nekim zapadnim zemljama početkom ovog veka. Međutim, u zemljama u razvoju letalitet je dostizao 5–10%, a u pojedinim epidemijama bio je i mnogo viši (5).

Prevenција. Za sprečavanje morbila važno je stvaranje svesti u populaciji o potrebi vakcinacije (3). Ključnu meru zaštite predstavlja vakcinacija, a određenu ulogu igra i veštačka pasivna zaštita.

Imunoglobulini uspešno sprečavaju pojavu bolesti ili znatno ublažavaju njen tok ukoliko se daju u roku od šest dana nakon izlaganja izvoru zaraze. Preporučena doza je 0,25 ml/kg (u slučaju imunodeficientnosti može se udvostručiti), ali ne sme da pređe 15 ml. Daje se intramuskularno i štiti tri-četiri sedmice. Decu stariju od 12 meseci, ako u međuvremenu nisu klinički obolela, treba vakcinisati posle šest meseci.

Ova mera se ne primenjuje na ranije vakcinisane, čak i ako su primili samo jednu dozu vakcine posle navršenih 12 meseci života, osim ukoliko nisu imunodeficientni. U tom slučaju uslov je da nisu redovno intravenski dobijali imunoglobuline čija je poslednja doza bila bar 100 mg/kg u okviru prethodna tri meseca. Osobama izloženim posebnom riziku u slučaju obolevanja smatraju se i nevakcinisane trudnice, kao i odojčad starija od šest meseci, dok je ova zaštita indikovana za mlađu odojčad samo ukoliko su im majke dobile morbile, jer to znači da nisu prirodno zaštićena (1).

Stav prema imunizaciji. SZO naglašava da je vakcina protiv morbila bezbedna i efektivna, te da dve doze, date bilo pojedinačno ili u sklopu neke kombinovane

vakcine, treba da budu sastavni deo svakog nacionalnog programa imunizacije. Od 193 zemlje članice SZO, u 192 se primenjuje ova vakcina, a u 132 je uveden dvodozni režim (4,6).

U siromašnim sredinama dešava se da male boginje ne preživi svaki deseti ili dva-deseti bolesnik. Takav ishod je utoliko neopravdaniji što se vakcina uspešno koristi više od 50 godina (od 1963) i što košta manje od jednog dolara. U periodu 2000–2014, 15,6 miliona smrtnih ishoda od morbila sprečeno je vakcinacijom, što ovu meru čini jednim od najkorisnijih narodno zdravstvenih poduhvata (4). Na talasu tog uspeha, pre tri godine je pokrenuta inicijativa pod nazivom Globalni strateški plan za morbile i rubeolu (7), s ciljem da se do kraja 2015. smanji smrtnost od morbila za bar 95% u odnosu na 2000. godinu. Već sada je jasno da taj cilj neće biti dostignut, ali ostaje da se do 2020. eliminišu morbili i rubeola u bar pet od šest regiona SZO. (Po definiciji ove organizacije, eliminacija je dostignuta kada se, u uslovima kvalitetnog nadzora, tokom 12 meseci ne jave endemski morbili.) Nakon toga će se stvoriti uslovi i za iskorenjenje morbila jer za to, epidemiološki gledano, postoje svi uslovi (čovjek je jedini rezervoar, bolest je po pravilu manifestna, nema kliconoštva, postoji bezbedna, jeftina i efikasna vakcina).

Vakcinacija protiv morbila je pokazatelj četvrtog od osam Milenijumskih razvojnih ciljeva Ujedinjenih nacija, smanjenja smrtnosti dece za dve trećine do 2015. u odnosu na 1990. (8).

Vrste i sastav vakcina. Virus je izdvojen iz organizma dečaka Edmonstona 1954, pa se po njemu zove većina vakcina spravljena od tog soja (recimo, Edmonston Zagreb), mada postoje i druge (Lenjingrad-16, Šangaj-191 itd.). Razlike između njih su zanemarljive.

Sve vakcine protiv malih boginja sadrže žive, ali oslabljene viruse, gajene u kulturi pilećih embrionalnih ćelija. Mogu se davati bilo pojedinačno, bilo kombinovano, i to obično tako da zaštitni efekat obuhvati zauške i rubeolu (engl. MMR = measles, mumps, rubella) ili, uz njih, i ovčije boginje (MMRV = MMR + varicella). Pored bar 1000 živih, ali oslabljenih virusnih čestica, svaka doza može da sadrži dve supstancije koje služe kao stabilizatori – sorbitol i hidrolizovani želatin, kao i tragove antibiotika neomicina, dodatog tokom priprema kako bi se sprečilo bakterijsko zagađenje (6). Neosnovane su glasine o prisustvu teških metala, skvalena i drugih dodataka ovoj vakcini.

Kada je liofilizovana, ona se čuva u frižideru ili zamrzivaču. Jednom rekonstituisanoj, potentnost joj se prepolovljuje za samo jedan sat na sobnoj temperaturi. Stoga se mora držati u tamnoj i hladnoj sredini, na temperaturi 2–8 °C i upotrebiti u roku od šest sati (6). MMRV vakcina se baca ukoliko se ne iskoristi u okviru 30 minuta.

U prvim godinama nakon uvođenja vakcine protiv morbila u program obaveznih imunizacija u Jugoslaviji bilo je mnogo primedaba na njenu navodno lošu efektivnost samo zato što nije poštovan hladni lanac.

Način i vreme davanja. Obično se ubrizgava supkutano, mada je efekat isti i ako se da intramuskularno. Optimalno je da dete prvu dozu dobije u uzrastu 12–15 meseci, a drugu pred polazak u školu.

Postekspoziciona profilaksa vakcinom sprečava ili ublažava bolest ukoliko se da u roku od 72 sata od izlaganja izvoru zaraze. To važi i za stariju odojčad (6–11 meseci), ali ona moraju kasnije da budu revakcinisana (1).

Kontraindikacije i preostrožnosti. Vakcinu ne treba davati u sledećim situacijama (6):

- visoka temperatura ili znaci neke ozbiljne bolesti,
- trudnoća,
- anamnestički podatak o anafilaktičkoj reakciji na neki sastojak vakcine (neomicin, želatin i dr.),
- urođena imunodeficijencija ili imunosupresivno terapijsko zračenje,
- teška (ne i početna) HIV infekcija,
- uznapredovala leukemija, limfom ili druga teška maligna bolest,
- lečenje visokim dozama steroida, alkilizujućih agenasa ili antimetabolita.

Bar dve sedmice posle vakcinacije ne treba davati imunoglobuline, a ako su ranije primani, zavisno od doze, tokom narednih 3–11 meseci mogu da smanje efekat vakcinacije (6).

Neželjene reakcije. Po pravilu su blage i prolazne, a ređe se javljaju posle druge doze pojedinačne ili kombinovane MMR vakcine. O verovatnoći njihove pojave najbolje je citirati poslednji zvanični stav (position paper) SZO iz 2009. (6):

- na mestu davanja vakcine tokom prva 24 sata može se očekivati bolna osetljivost, nekada praćena lako povišenom temperaturom i otokom lokalnih limfnih žlezda;
- posle sedam do 12 dana do 5% vakcinisanih dobija temperaturu iznad 39,4 °C koja se održava dan-dva; ona može da izazove febrilne konvulzije čija učestalost je 1/3000.
- prolazna ospa pogađa 2% vakcinisanih, a učestalost trombocitopenijske purpуре je 1/30.000;
- moguće su alergijske reakcije na bilo koji sastojak vakcine (neomicin, želatin, sorbitol);
- anafilaktičke reakcije se beleže jednom na 100.000 datih doza;
- slična je učestalost neželjenih reakcija i ukoliko se daju kombinovane vakcine, MMR i MMRV, s tom razlikom što je tada češća pojava febrilnih konvulzija – 9 na 10.000 u periodu 7–10 dana nakon vakcinacije.

Prema istom izvoru, ne postoji povećan rizik nastanka neuroloških posledica, Gijen–Bareovog sindroma, inflamatorne bolesti kolona ni autizma.

Slični podaci se navode i drugde, s tim što se u poznatoj „ružičastoj knjizi“ (3) kao retki ishodi pominju parotitis i gluvoća, a procenjuje se da je učestalost encefalopatije manja od jedan na milion vakcinisanih. Prema ovoj knjizi, viša je učestalost temperature iznad 39,4 °C (5–15%), a tvrdi se i da učestalost artralgijske kod vakcinisanih odraslih žena dostiže čak do 25%, za šta se otkriva komponenta protiv rubeole.

Imunitet posle vakcinacije. Vakcinacija mlađe odojčadi nema odgovarajuće dejstvo (mada se u epidemijama nekada uzrasna granica spušta do šest meseci), kako zbog nezrelosti imunog sistema tako i zbog održavanja majčinih neutrališućih antitela. U uzrastu 8–9 meseci vakcina dovodi do serokonverzije u oko 90%, a tri meseca kasnije taj procenat se penje na 99% (6). Navodi se i podatak da prva

doza ne dovodi do stvaranja otpornosti u 15% (9), a objašnjenje treba tražiti u načinu merenja efekta (laboratorijski test, obolevanje tokom epidemije), kao i razlici između efektnosti (dejstvo vakcine pod idealnim uslovima) i efektivnosti (njen učinak u praksi). Pri revakcinaciji se serokonverzija javi kod 97 od 100 primovakcinisanih koji nisu reagovali na prvu dozu (6).

Postvakcinalni imunitet traje decenijama, verovatno i doživotno. On tokom vremena nestaje kod 0–5% vakcinisanih (1), ali to nema većeg uticaja na kolektivni imunitet. Naime, i ako opadne titar neutrališućih antitela, ostaje zaštitni efekat memorijskih ćelija.

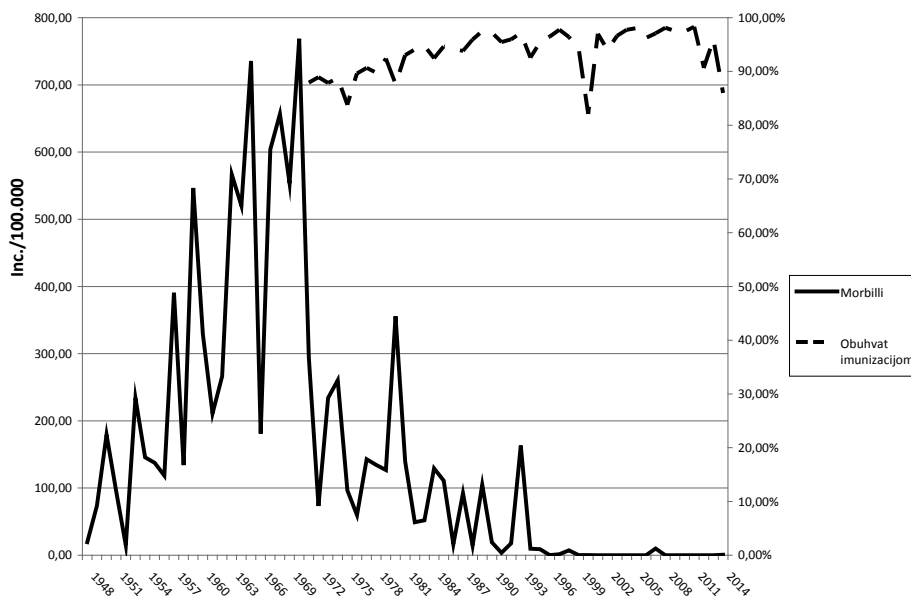
Za eliminaciju morbila u jednoj zemlji obuhvat sa dve doze vakcine treba da bude $\geq 95\%$ u svakoj njenoj teritorijalnoj jedinici.

Što se tiče merenja imunog statusa, bolje je da kriterijum zaštitnog efekta bude test neutralizacije (>120 mIU/ml) nego neki enzimski imunoesej (6).

Mada tokom prirodne infekcije IgM antitela mogu da se jave prvog dana po pojavi ospe, posle vakcinacije treba sačekati 72 sata kako bi se izbegli lažno negativni nalazi (raspon pojave IgM je jedan dan do četiri dana). Ova antitela se održavaju u krvi bar mesec dana. IgG antitela se javljaju 7–10 dana posle pojave ospe i ostaju doživotno (posle izlaganja divljem virusu) ili bar više decenija, ako ne i trajno (posle vakcinacije).

Klinička slika morbila je često izmenjena kod ranije vakcinisanih osoba. Tada i nalaz IgM može da izostane, pa pomaže polimerazna lančana reakcija (RT-PCR).

Grafikon 6. Obuhvat imunizacijom i obolevanje od morbila u Vojvodini u periodu 1948–2014.



S druge strane, moguć je lažno pozitivan nalaz IgM među vakcinisanima sa pojavom ospe neutvrđene etiologije. Tada pomaže prisustvo IgG antitela. Ukoliko ih nema 10 ili više dana nakon pojave ospe, isključuje se dijagnoza morbila, a ukoliko ih je bilo pri prvom testiranju, odlučuje njihov značajan porast u ponovljenom uzorku (3).

Zakonske obaveze u Srbiji. Danas se koristi kombinovana vakcina protiv malih boginja, parotitisa i rubeole. Vakcinacija se sprovodi u uzrastu 12–15 meseci jednom dozom vakcine, a revakcinacija do navršenih sedam godina života, odnosno pre upisa u prvi razred osnovne škole, takođe jednom dozom vakcine. Detalji su sadržani u Pravilniku (10).

Uticaj imunizacije na kretanje bolesti u Vojvodini. Obavezna imunizacija protiv morbila je uvedena 1971. godine. Došlo je naglog pada učestalosti obolavanja, ali je bolest zadržala endemoepidemijski karakter, mada na znatno nižem nivou (11). Poslednji upadljiv epidemijski talas beleži se 1993, a od tada se samo povremeno javljaju male epidemije, kao posledica importovanja (grafikon 6). Revakcinacija je obavezna od 1996. godine.

Literatura

1. Strebel P, Papania MJ, Dayan GH, Halsey NA. Measles Vaccine, in: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines, 5th edition. Philadelphia:WB Saunders; 2008, 353–98.
2. Kutty P, Rota J, Bellini W, Redd SB, Barskey A, Wallace G. Measles, in: VPD Surveillance Manual, 6th Edition, 2013. Atlanta, GA: Centers for Diseases Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt07-measles.pdf>
3. Centers for Disease Control and Prevention. Measles, in: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. 12th ed., 2nd printing. Washington D. C.: Public Health Foundation, 2012, 173–192.
4. World Health Organization. Measles. Fact sheet No. 286. Geneva: WHO; Reviewed February 2015. Available at: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/en/
5. American Public Health Association. Measles, in: Control of Communicable Diseases Manual, 19th edition. Ed. DL Heymann. Washington: APHA Press; 2008, 402–408.
6. World Health Organization. Measles vaccines: WHO position paper. Weekly Epidemiological Record. 2009, 84, 349–360.
7. World Health Organization. Global measles and rubella strategic plan: 2012–2020. Geneva: WHO; 2012.
8. United Nations. The Millennium Development Goals Report. New York: UN; 2014. Available at <http://www.un.org/millenniumgoals/2014%20MDG%20report/MDG%202014%20English%20web.pdf>.
9. World Health Organization. Measles. Fact sheet N° 286. Geneva: WHO; December 2009.
10. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Pravilnik o imunizaciji i načinu zaštite lekovima. Beograd: „Službeni glasnik RS“, broj 32/15.
11. Šeguljev Z, Petrović V, Ćosić G, Đurić P, Petrović M, Ilić S. Rezultati izvođenja programa imunizacije u Vojvodini. Med. pregl., 2007; 11–12: 3–7.

11. MUMPS

Bolest. Mumps je najčešće blago i samoograničavajuće akutno virusno oboljenje. Klinički se manifestuje otokom pljuvačnih žlezda, a mogu se javiti i meningitis, orhitis, pneumonija, kao i drugi klinički znaci u zavisnosti od zahvaćenih organa. Najkarakterističniji znak, parotitis, javlja se u proseku kod 97% manifestno obolelih (1). Učešće supkliničkih i asimptomatskih infekcija iznosi oko 30%, a najveće je kod dece < 2 godine (2).

Uzročnik. Mumps virus je RNK virus koji je klasifikovan u genus *Rubelavirus* familije *Paramyxoviridae* (1). Postoji samo jedan serotip. Identifikovano je 12 genotipova, koji imaju različitu geografsku distribuciju. Istovremena cirkulacija različitih genotipova na jednoj teritoriji, čak i u jednoj epidemiji, nije retka. Faktori koji utiču na distribuciju genotipova, kao i uticaj genotipova na uspeh imunizacije, nisu poznati (3). U praksi se genotipizacija primenjuje u istraživanju epidemija mumpsa, kao i kada je potrebno utvrditi da li je oboljenje, vremenski povezano sa vakcinacijom, uzrokovano vakcinalnim ili divljim virusom (1).

Mumps virus je osetljiv u spoljašnjoj sredini. Brzo ga inaktivišu povišena temperatura, sunčeva svetlost i dezinfekciona sredstva (4).

Rezervoar i način prenošenja. Jedini prirodni rezervoar mumps virusa je čovek. Manifestno i asimptomno inficirane osobe emituju virus u spoljašnju sredinu nazofaringealnim sekretom. Prenosi se respiratorno, ređe kontaktom sa sveže kontaminiranim predmetima. Kontagioznost je visoka, ali je niža u odnosu na morbile i varicelu (1).

Inkubacija. Prosečno iznosu 16–18 dana, a nalazi se u rasponu od dve do četiri nedelje (2).

Zaraznost. Zaraznost traje tri dana pre i četiri dana posle početka bolesti. Međutim, mumps virus se može izolovati iz salive sedam dana pre i devet dana posle početka bolesti (5).

Otpornost. Osetljivost je opšta. Novorođenčad su zaštićena pasivno prenetim antitelima majke, ali neki podaci pokazuju da je zaštita kratkotrajnija u odnosu na morbile i rubeolu i da je manja kod novorođenčadi vakcinisanih majki u odnosu na one koje su preležale infekciju (1).

Asimptomatska i manifestna infekcija ostavljaju solidan i dugotrajan imunitet mada su zabeležene i reinfekcije. Nije poznato koliki uticaj na trajanje imuniteta ima busterizacija cirkulišućim sojevima divljeg virusa.

Rasprostranjenost u učestalost. Do uvođenja imunizacije mumps je predstavljao jednu od najčešćih zaraznih bolesti u svetu, a stopa incidencije se nalazila u rasponu 100–1.000/100.000 stanovnika (2). Najčešće su obolevala deca uzrasta pet do sedam godina. Studijama seroprevalencije utvrđeno je da je 50% dece uzrasta četiri do šest godina i 90% uzrasta 14–15 godina bilo seropozitivno. U umerno klimatskom području oboljenje je imalo sezonski karakter, sa najvećim brojem obolelih tokom zime i proleća (3).

Sprovođenje imunizacije dovelo je do značajne redukcije incidencije. U mnogim evropskim zemljama koje su uvele dve doze vakcine incidencija je smanjena za 97%, i do preko 99%, a u zemljama sa jednodoznim kalendarom incidencija je smanjena za 88–98% (6). Uprkos postignutim rezultatima, širom Evrope, ali i u drugim delovima sveta, dolazi do epidemjskog širenja mumps. Za razliku od pre-vakcinalnog perioda, u epidemijama obolevaju pretežno adolescenti i odrasle osobe. Neki od mogućih uzroka ponovnog javljanja epidemija su nedovoljan kolektivni imunitet u uslovima koji pogoduju lakom širenju epidemija (škole, fakulteti), nepravilno skladištenje vakcine i proboj hladnog lanca, primarni (neadekvatan imuni odgovor) ili sekundarni (gubitak postvakcinalnog imuniteta) neuspeh imunizacije ili reinfekcija heterolognim sojevima virusa (3).

Prevenција. Uspesna prevenција mumps je omogućena tek dobijanjem vakcine. Prve atenuisane vakcine su proizvedene šezdesetih godina prošlog veka, a nakon tri decenije samo mali broj zemalja sprovodio je još uvek rutinsku imunizaciju. Prema podacima SZO, 1996. godine 74 (39%) zemlje članice su uvele vakcinu protiv mumps u nacionalne programe imunizacije, od kojih je preko polovine imalo jednodozni režim. Krajem 2004. godine, 109 (57%) zemalja je uvelo ovu vakcinu, a krajem 2010. imunizaciju je sprovodilo 117 (61%) zemalja, a u većini (110 zemalja) imunizacija se sprovodi sa dve doze vakcine. Imunizaciju i dalje ne sprovode uglavnom siromašne zemlje Afrike i jugoistočne Azije, koje imaju druge zdravstvene prioritete (1, 7).

Stav prema imunizaciji. Rutinska imunizacija se preporučuje zemljama koje su postavile za cilj da značajno redukuju incidenciju mumps, a imaju kapacitete da obezbede obuhvat imunizacijom > 80%. Niži obuhvat može da dovede do pomeranja oboljenja prema starijim dobnim grupama, kod kojih mumps virus češće uzrokuje veće zdravstvene probleme (2).

Vrste i sastav vakcine. Zbog kratkotrajnosti postvakcinalnog imuniteta, upotreba inaktivisanih vakcina je prekinuta sedamdesetih godina prošlog veka (4). Danas se koriste isključivo atenuisane vakcine protiv mumps. Od namanje 11 različitih vakcinalnih sojeva, najširu upotrebu imaju Jeryl Lynn i Urabe Am9 sojevi, a zatim Lenjingrad–Zagreb, Lenjingrad-3 sojevi i RIT 4385 soj koji je izveden iz Jeryl Lynn soja. (3). Vakcina od Rubini soja više se ne preporučuje jer se pokazalo da je manje imunogena u odnosu na ostale vakcine. SZO predlaže da osobe koje su u prošlosti imunizovane vakcinom koja sadrži Rubini soj treba da prime još jednu dozu vakcine kako bi se obezbedio validan imunitet (2).

Vakcine protiv mumps mogu biti monovalentne ili kombinovane sa drugim vakcinama (morbili-mumps, morbili-mumps-rubeola ili morbili-mumps-rubeola-varicela vakcine).

Način i vreme davanja vakcine. Vakcine se aplikuju subkutano, mada je utvrđeno da i intramuskularna aplikacija daje isti imuni odgovor. Kalendar imunizacije su vrlo različiti od zemlje do zemlje. Prva doza vakcine se daje posle 12. meseca života, a druga posle mesec dana, u predškolskom uzrastu tri do šest godina ili u uzrastu 10–12 godina (1).

Kontraindikacije i predostrožnosti. Kontraindikacije za vakcinu protiv mumpsa su kao i za druge žive vakcine. Mada trudnoća predstavlja kontraindikaciju za sve žive virusne vakcine, nisu registrovane negativne posledice na plod ukoliko je vakcina greškom data trudnim ženama. Alergijske reakcije na prethodnu dozu vakcine, odnosno komponente vakcine, kao što su neomicin i želatin, kontraindikacije su za sledeću dozu vakcine (2).

Neželjene reakcije. Neželjene reakcije na vakcinu protiv mumpsa obično su blage. Prijavljene reakcije na MMR vakcinu najčešće se pripisuju morbili ili rubeola komponenti (4). Pored lokalnih reakcija (blag otok i bolnost), najčešće se registruju blago povišena temperatura i parotitis. Pankreatitis, orhitis i senzoneuralno oštećenje sluha retko su registrovani. Prijavljeni slučajevi aseptičnog meningitisa nalaze se u rasponu od 1/400 do 1/1.500.000 vakcinisanih. Ova razlika nije povezana samo sa vakcinalnim sojem i sastavom vakcine već je posledica razlika u primenjenoj metodologiji i korišćenim dijagnostičkim kriterijumima (2). Aseptički meningitis se najčešće javlja dve-tri nedelje (raspon 18–34 dana) posle vakcinacije. Značajno je napomenuti da je postvakcinalni aseptički meningitis najčešće blago i kratkotrajno oboljenje koje ne ostavlja sekvele i retko se javlja u poređenju sa aseptičkim meningitisom koji prati infekciju divljim virusom mumpsa.

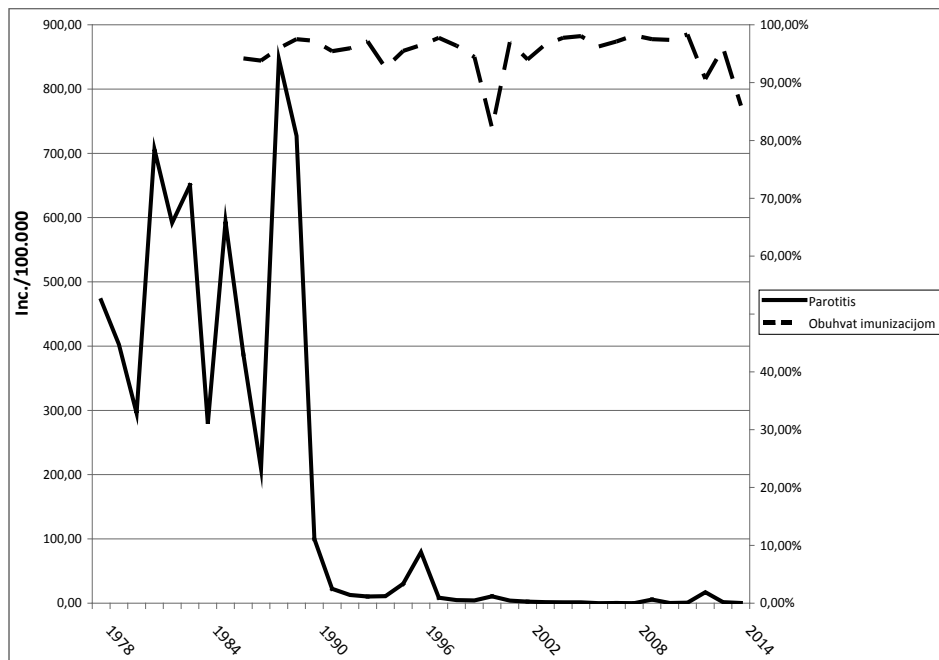
Imunitet posle vakcinacije. Studije sprovedene u SAD (1975–1989) pokazale su da je nakon jedne doze mumps vakcine (Jeryl Lynn soj) stepen serokonverzije > 97% i da vakcina indukuje dugotrajni, možda i doživotni imunitet, a efektivnost jedne doze se nalazila u rasponu 75–91% (8). Međutim, efektivnost vakcine u epidemijama mumpsa bila je niža u odnosu na vrednosti dobijene u kliničkim studijama (1, 3). Prema novijim procenama, stepen serokonverzije prosečno iznosi 94% (89–97%), efektivnost jedne doze vakcine je 78% (49–92%), a efektivnost dve doze prosečno iznosi 88% (4). Izbijanje epidemija u kolektivima sa visokim procentom imunizovanih ne kompromituje ovu vakcinu. Istraživanja pokazuju da su epidemije bile manjih razmera i da je stopa javljanja (*attack rate*) višestruko niža u odnosu na prevakcinalni period (1).

Imunoglobulini. Postekspoziciona profilaksa standardnim imunoglobulinima nije pokazala zadovoljavajuće rezultate u prevenciji mumpsa ili komplikacija. Mada su specifični imunoglobulini dali bolje rezultate, smatra se da ni oni nisu dovoljno efektivni, zbog čega se postekspoziciona pasivna imunizacija ne preporučuje (1, 4).

Zakonske obaveze u Srbiji. Obavezno prijavljivanje mumpsa u našoj zemlji sprovodi se od 1978. godine. Obavezna imunizacija dece protiv ove bolesti postala je deo nacionalnog programa imunizacije 1986. i sprovodila se morbili-mumps vakcinom (MM). Od 1993. godine koristi se MMR vakcina koja sadrži Urabe AM 9 vakcinalni soj virusa mumpsa. Od 1996. MMR vakcina se daje u dve doze u uzrastu od 12 meseci i 12 godina, a od 2006. druga doza je pomerena na uzrast od sedam godina.

Uticaj imunizacije na kretanje mumpsa u Vojvodini. U prevakcinalnom periodu stopa incidencije mumpsa u Vojvodini kretala se u rasponu 300–700/100.000, ali je maksimalna incidencija od 846,7/100.000 registrovana 1988, dve godine posle uvođenja imunizacije, kada je izbila epidemija sa preko 17.000 registrovanih slučajeva. Intenzivno prokužavanje populacije, uz visok obuhvat imunizacijom, doveo je do drastične redukcije incidencije (grafikon 7). Mada je u vakcinalnom periodu incidencija mumpsa niska, registrovane su lokalizovane epidemije u kojima su obolevala i vakcinisana lica. Najveća epidemija u postvakcinalnom periodu bila je 2012. godine. Epidemija je počela među studentima u Novom Sadu i zahvatila je šire područje Vojvodine (9). Najveći broj obolelih bio je u Južnobackom okrugu (10). Epidemijom su najviše pogođeni adolescenti. Oni koji nisu podlegali vakcinaciji u vreme uvođenja vakcine protiv mumpsa, kasnije, u uslovima drastične redukcije incidencije mumpsa, nisu bili u prilici da steknu postinfektivni imunitet. Međutim, u epidemiji su obolevala i potpuno imunizovana lica. Od 57 obolelih, koji su imali validnu zdravstvenu dokumentaciju o vakcinalnom statusu, dve doze vakcine protiv mumpsa primilo je njih 40 (70%) (10). Uprkos epidemijskom širenju, registrovana stopa incidencije mumpsa od 18,6/100.000 u Vojvodini 2012. neuporedivo je niža u odnosu na vrednosti iz prevakcinalnog perioda.

Grafikon 7. Obuhvat imunizacijom i obolevanje od mumpsa u periodu 1978–2014.



Literatura

1. Rubin SA, Plotkin SA. Mumps vaccine, in: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*, 6th ed. Philadelphia PA: Saunders; 2013. 419–446.
2. World Health Organization. Mumps virus vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2007; 82: 51–60.
3. Hviid A, Rubin S, Mühlemann K. Mumps. *Lancet* 2008; 371: 932–944.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Mumps, in: *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington D. C. Public Health Foundation, 2015, 247–260.
5. Ennis FA, Jackson D. Isolation of virus during the incubation period of mumps infection. *J Pediatr* 1968; 72: 536–537.
6. Galazka AM, Robertson SE, Kraigher A. Mumps and mumps vaccine: a global review. *Bull World Health Organ* 1999; 77: 3–14.
7. WHO global status of mumps immunization and surveillance. *Weekly Epidemiol Rec.* 2005; 80: 417–424.
8. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). The Pink Book. Mumps, in: *Epidemiology & Prevention of Vaccine-Preventable Diseases* 2012, 275–290.
9. Rajčević S, Šeguljev Z, Petrovic V, Medić S, Nedeljković J, Milošević V, Turo L, Ristić M. Ongoing mumps outbreak in Novi Sad, the autonomous province of Vojvodina, Serbia, January to April 2012. *Euro Surveill.* 2012; 17 (19): pii=20169. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20169>
10. Petrović M, Šeguljev Z, Rajčević S. Mogući činioci epidemijskog širenja mumpsa u Južnoblaškom okrugu Autonomne Pokrajine Vojvodine (Srbija). *Peti međunarodni kongres „Ekologija, zdravlje, rad, sport“*, Banja Luka, 6–9 septembar, Zbornik radova, 253–257.

12. RUBEOLA

Bolest. Rubeola je infektivna bolest virusne etiologije. Javlja se u akutnom i kongenitalnom obliku. Akutna rubeola je najčešće blaga bolest, kratkog toka i povoljnog ishoda. Kongenitalna rubeola je teška, hronična bolest ploda koja nastaje u sklopu akutne infekcije majke.

Kao posebnu bolest, rubeolu su prepoznali nemački lekari 1814. godine. Zbog toga se u anglosaksonskoj literaturi održao naziv *German measles*. Ovom oboljenju se poklanja posebna pažnja tek od 1941, kada je australijski lekar Greg (Norman McAlister Gregg) upozorio na povezanost kongenitalnih malformacija s epidemijom rubeole.

Uzročnik. Rubeola virus je svrstan u familiju *Togaviridae*, rod *Rubivirus*. Postoji samo jedan antigenski tip ovog virusa, sa više definisanih genotipova, od kojih su tri (1E, 1G, 2B) široko rasprostranjena, a ostali se javljaju retko ili su geografski lokalizovani (1). Između genotipova su male razlike, te imunitet prema jednom genotipu štiti od drugog genotipa. Određivanje genotipova ima epidemiološki značaj, posebno u procesu eliminacije rubeole kada je značajno da se dokaže importovane virusa i prati širenje infekcije.

Virus rubeole ima izrazito teratogeno dejstvo. Pošto je slabo citotoksičan, ne ubija ćeliju već samo izaziva njena oštećenja. U slučaju kongenitalne infekcije, inficirana ćelija nastavlja deobu, a virus se prenosi sa jedne generacije ćelija na sledeću generaciju. Zbog toga infekcija u toku organogeneze dovodi do teških i multiplih malformacija ploda.

Ovaj virus je osetljiv u spolnoj sredini. Inaktivišu ga sunčeva svetlost, ultravioletni zraci, toplota i dezinfekciona sredstva (2).

Rezervoar i način prenošenja. Jedini prirodni rezervoar virusa rubeole je čovek. Obbolele i asimptomno inficirane osobe izlučuju virus nazofaringealnim sekretom. Učešće asimptomatskih infekcija je veliko, naročito u dečjem uzrastu. Studije seroprevalencije pokazuju da u 20–50% slučajeva infekcija prolazi bez ospe ili je asimptomatska (1). Zbog osetljivosti virusa u spolnoj sredini, infekcija se prenosi kapljičnim putem. Zbog toga se ostvaruje u uslovima bliskog kontakta. Infekcija u toku trudnoće može da dovede do transplacentarnog prenošenja virusa i infekcije ploda.

Inkubacija. Prosečno iznosi 14 dana a nalazi se u rasponu 12–23 dana (2).

Zaraznost. Virus se može dokazati u nazofaringealnom sekretu sedam dana pre i 14 dana posle izbijanja ospe, ali je zaraznost najveća jedan dan do pet dana posle

izbijanja ospe (1). Klasičnog hroničnog virusonoštva nema mada novorođenčad sa kongenitalnim rubeola sindromom (KRS) mogu izlučivati velike količine virusa nazofaringealnim sekretom i urinom godinu ili više dana i tako preneti infekciju osobama iz kontakta (2).

Otpornost. Infekciju virusom rubeole prati solidan i dugotrajan, obično doživotan imunitet. U 2–5% slučajeva moguće su reinfekcije. Pošto prodor virusa u krvotok izaziva brz porast titra antitela klase IgG, rizik od KRS izuzetno je mali.

Rasprostranjenost i učestalost. Rubeola je ubikvitarno oboljenje. Do uvođenja imunizacije u evropskim zemljama se održavala endemoepidemijski, sa cikličnim porastom incidencije svakih tri do pet godina (3). Mada je prevashodno bila bolest dečjeg uzrasta, 5–20% mlađih adolescenata ostajalo je osetljivo prema virusu rubeole i bilo u riziku od infekcije (3). U ispitivanju, koje je sprovedeno u Vojvodini u periodu 1978–1984. na uzorku od 1.550 osoba uzrasta od šest meseci do 60 godina, učešće osetljivih osoba \geq 20 godina, nalazilo se u rasponu od 0% do 15% (4). Epidemija rubeole u SAD tokom 1964–1965. sa procenjenih 12,5 miliona slučajeva rubeole, uzrokovala je > 11.250 slučajeva mrtvorodenosti, > 20.000 slučajeva CRS, > 8.000 novorođenčadi je imalo oštećen sluh, 3.580 je imalo oštećen sluh i vid a 1.800 je bilo mentalno retardirano (5).

Prevenција. Pošto je rubeola blago oboljenje, prevenција je usmerena na sprečavanje nastanka kongenitalne infekcije, uključujući i KRS. Postoje dva pristupa (1). Jedan je fokusiran na sprečavanje KRS-a imunizacijom adolescentkinja i žena generativnog perioda. Pošto je baziran na individualnoj zaštiti, ne utiče na cirkulaciju virusa u populaciji. Zbog toga rizik od infekcije ostaje visok za sve seronegativne trudnice. Uspeh ovog pristupa zavisi od mogućnosti da sve osobe ciljne grupe budu pokrivene imunizacijom. Drugi pristup je da se sistematskom imunizacijom dece prekine transmisija virusa i postigne eliminacija rubeole i KRS-a. Ovaj cilj je moguće ostvariti ako je najmanje 80% populacije imunizovano bar jednom dozom rubeola vakcine (6). Visok obuhvat potrebno je dostići ne samo kod dece, već i kod adolescenata i odraslih (1–39 godina), (1). Niži obuhvat nosi rizik da dovede do porasta broja osetljivih žena generativnog perioda, te u slučaju infekcije i većeg rizika od KRS-a u odnosu na prevakcinalni period.

Stav prema imunizaciji. U zemljama, u kojima je vakcina protiv rubeole uključena u nacionalne programe imunizacije, preporuka je da se obezbedi održivo finansiranje kako bi se kontinuirano održavao visok obuhvat imunizacijom, kao i da se uspostavi aktivan nadzor nad rubeolom i KRS-om (1). Pored rutinske imunizacije dece potrebno je sprovoditi i kampanjsku imunizaciju adolescenata i odraslih osoba oba pola koji nisu bili obuhvaćeni imunizacijom u dečjem uzrastu (6). Kada su sve evropske zemlje uključile vakcinu protiv rubeole u nacionalne kalendare imunizacije, postavljen je cilj da se eliminacija rubeole i prevenција KRS-a ostvari do 2015. godine (7). Pošto se u Evropi koristi MMR vakcina, program je integrisan sa programom eliminacije morbila, a zbog visoke kontagioznosti morbila, ciljani obuhvat je > 95%.

Sprovedenjem programa, stopa incidencije rubeole u većini zemalja EU/EEZ drastično je snižena (< 1/milion stanovnika). Međutim, zbog propuštenih imunizacija

u prošlosti i aglomeracije osetljivih lica, poslednjih godina je u više zemalja došlo do epidemijskog širenja rubeole (6). U periodu od 2008. do 2012. u Evropi je registrovano 77 slučajeva KRS-a, mada je realno očekivati da je stvarni broj i veći (8).

U SAD je bio cilj da se postigne eliminacija rubeole i KRS-a do 2010. godine. Visokim obuhvatom dece i odraslih do 49 godina i adekvatnim nadzorom postignuta je eliminacija endemske rubeole i KRS-a. U periodu od 2005. do 2011. godišnja incidencija rubeole bila je < 1/10 miliona stanovnika, a KRS < 1/5 miliona porođaja. Većina slučajeva akutne rubeole je bila importovana (38%), odnosno povećana sa importovanim slučajem (53%) (9).

Vrste i sastav vakcina. Većina licenciranih vakcina bazirana je na atenuisanom soju RA 27/3 koji je propagiran u humanim diploidnim ćelijama. Vakcine mogu biti monovalentne ili kombinovane sa vakcinom protiv morbila (MR), morbila i mumpsa (MMR) ili morbila, mumpsa i varicele (MMRV). U našoj zemlji se primenjuje kombinovana MMR vakcina.

Način i vreme davanja. Vakcina se daje supkutano. Prvu dozu vakcine treba dati odmah nakon prvog rođendana. Ukoliko je greškom vakcina data ranije, ne smatra se validnom i potrebno je ponoviti u uzrastu > 12 meseci. Druga doza vakcine može se dati najranije četiri nedelje posle prve doze, ali se najčešće daje pre stupanja u školski kolektiv. Ova doza se ne smatra buster dozom, a daje se pre svega zbog morbili komponente. Smatra se da će kod onih koji nisu imali adekvatni imuni odgovor na prvu dozu druga doza obezbediti validnu zaštitu.

Vakcina protiv rubeole indikovana je i za žene koje planiraju trudnoću, a nemaju poznat vakcinalni status ili je utvrđeno da su seronegativne, te im se savetuje da 28 dana nakon vakcinacije ne zatrudne. Seronegativnim trudnicama se predlaže da izbegavaju kontakt sa potencijalno inficiranim osobama, koliko je god moguće i da budu pod zdravstvenim nadzorom, a da se neposredno posle porođaja vakcinišu (1, 6).

Zbog rizika od hospitalnih epidemija rubeole, predlaže se vakcinacija zdravstvenih radnika. Vakcinu je potrebno predložiti i osetljivim osobama koje putuju u zemlje u kojima mogu biti izložene riziku od infekcije (1).

Vakcina protiv rubeole može se davati simultano sa drugim vakcinama. Od opšteg pravila koje važi za atenuisane vakcine izuzetak je simultana imunizacija male dece vakcinama koje sadrže rubeolu i vakcinom protiv žute groznice. Zbog nižeg stepena serokonverzije na oba vakcinalna antigena, kada postoji indikacija za imunizaciju dece uzrasta < 2 godine protiv rubeole i žute groznice, predlaže se da se ove vakcine ne daju simultano (1).

Kontraindikacije i predostrožnosti. Kontraindikacije za rubeola vakcinu iste su kao i za druge atenuisane vakcine. Mada trudnoća predstavlja kontraindikaciju, ukoliko je rubeola vakcina greškom data za vreme trudnoće, to ne treba da bude razlog za prekid trudnoće. Iako je serološki dokazana supklinička infekcija fetusa u 1–2% novorođenčadi vakcinisanih majki, nije dokazan KRS (2). Vakcinisanim ženama koje planiraju trudnoću predlaže se da je odlože za četiri nedelje.

Vakcinalni soj rubeola virusa izolovan je iz nazofarinksa vakcinisanih osoba, ali nije dokazano prenošenje virusa na osetljive osobe iz kontakta. Zbog toga deca ili

članovi porodice trudnica mogu primiti vakcinu. Dojenje nije kontraindikacija za vakcinaciju protiv rubeole, mada je u pojedinačnim slučajevima dokazan prenos virusa dojenjem. Novorođenčad koja su inficirana majčinim mlekom razvila su blažu bolest.

Neželjene reakcije. Vakcina protiv rubeole je veoma bezbedna. Najčešće neželjene reakcije su limfadenopatija, temperatura, artralgiya i artritis. Češće su kod odraslih, naročito kod žena u odnosu na decu (1, 2). Simptomi artritisa se javljaju obično nedelju do dve nedelje posle vakcinacije, a traju kratko (jedan dan) ili peristiraju do tri nedelje (2).

Imunitet posle vakcinacije. Kliničke studije pokazuju da 95–100% osetljivih osoba ≥ 12 meseci stvara zaštitni titar antitela posle samo jedne doze vakcine koja sadrži rubeola komponentu (1). Imuni odgovor može biti relativno spor, te za utvrđivanje serokonverzije treba sačekati šest do osam nedelja. Broj nereaktora je mali, najčešće među decom koja su primila vakcinu u vreme dok su imala pasivno prenetu antitela.

Smatra se da jedna doza vakcine obezbeđuje dugotrajan, verovatno doživotan imunitet, a da zaštita postoji i kada titar antitela padne ispod dijagnostičkih vrednosti (1, 2). Klinički manifestna infekcija (reinfekcija) ili infekcija ploda retko se javljaju kod majki kod kojih su dokazana antitela pre trudnoće (2).

Efektivnost vakcine potvrđuje eliminacija rubeole i KRS-a u zemljama koje sprovode imunizaciju sa visokim obuhvatom (6, 9).

Imunoglobulini. Standardni imunoglobulini su se koristili za prevenciju perinatalne infekcije sa različitim uspehom. Proizvedeni su hiperimuni gamaglobulini, ali se pokazalo da ni oni nisu efikasni u postekspozicionoj profilaksi (2, 5).

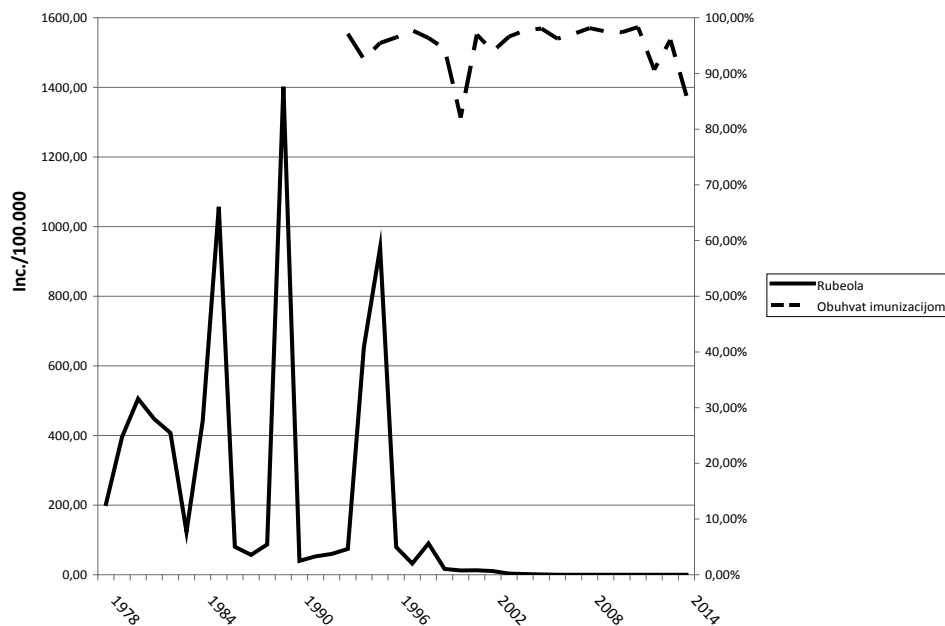
Zakonske obaveze u Srbiji. Rubeola se obavezno prijavljuje u našoj zemlji od 1978. godine. Obavezna imunizacija dece jednom dozom MMR vakcine postala je deo nacionalnog programa imunizacije od 1993. godine. Od 1996. MMR vakcina se daje u dve doze: prva doza vakcine daje se u uzrastu od 12 meseci, druga doza vakcine je davana u uzrastu od 12 godina a od 2006. pomerana je na predškolski uzrast.

Strategija prevencije rubeole u našoj zemlji utvrđena je Programom zdravstvene zaštite stanovništva od zaraznih bolesti od 2002. do 2010. u Republici Srbiji, a cilj je smanjenje stope KRS-a na 0,01/1.000 živorođene dece, dostizanjem i održavanjem visokog nivoa obuhvata ($\geq 95\%$) sa dve doze MMR vakcine, dopunskom imunizacijom populacije osetljive na rubeolu i uspostavljanjem i održavanjem sistema nadzora (10).

Uticao imunizacije na kretanje rubeole u Vojvodini. U prevakcinalnom periodu rubeola je u Vojvodini bila stalno prisutna bolest, a stopa incidencije u epidemijskim godinama je dostizala vrednost od 1.000/100.000 stanovnika (grafikon 8). Početak imunizacije podudara se sa intenzivnim prokužavanjem populacije tokom epidemije 1994–1995, u kojoj je obolelo preko 32.000 osoba, što je zajedno dovelo do nagle redukcije incidencije. Mada u vakcinalnom periodu nije registrovano pomeranje bolesti prema starijim dobnim grupama i nisu

dijagnostikovani slučajevi KRS-a, u uslovima neredovnog snabdevanja MMR vakcinom i propuštenih imunizacija u prošlosti, realno je očekivati da takav rizik postoji.

Grafikon 8. Obuhvat imunizacijom i obolevanje od rubeole u periodu 1978–2014.



Literatura

1. World Health Organization. Rubella vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2011 Jul 15; 86 (29): 301–316. Available from: <http://www.who.int/wer/2011/wer8629.pdf>
2. Centers for Disease Control and Prevention. Rubella, in: *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington D. C. Public Health Foundation, 2015, 325–340.
3. Edmunds WJ, Gay NJ, Kretzschmar M, Pebody RG, Wachmann H; ESEN Project. European Sero-epidemiology Network. The pre-vaccination epidemiology of measles, mumps and rubella in Europe: implications for modelling studies. *Epidemiol Infect.* 2000 Dec; 125 (3): 635–650.
4. Đurišić S, Vuković B, Stefanović S, Šeguljev Z, Milošević V. Rubela u Vojvodini. [Deo] V. Distribucija i vrednost titra HI-antitela za rubela-virus u osoba različitih dobnih grupa. *Med. pregl.* 1988; 41 (7–8): 292–295.
5. Plotkin SA, Reef SE. Rubella vaccine, in: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P, editors. *Vaccines*, 5th ed. Saunders: Elsevier. 2008; 735–771.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. *Measles and rubella elimination: communicating the importance of vaccination*. Stockholm: ECDC; 2014.

7. World Health Organization Regional Office for Europe (WHO). Renewed commitment to measles and rubella elimination and prevention of congenital rubella syndrome in the WHO European Region by 2015. Copenhagen: WHO. 23 Jul 2010. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/119546/RC60_edoc15.pdf
8. World Health Organization. Immunization monitoring: rubella (CRS) reported cases [internet]. Geneva: WHO; 2013. Available from: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidencecrs.html
9. CDC. Documentation and Verification of Measles, Rubella and Congenital Rubella Syndrome Elimination in the Region of the Americas. United States National Report, March 28, 2012. https://www.google.rs/?gws_rd=ssl#q=7.%09CDC.+Documentation+and++Verification+%09of++Measles%2C++Rubella+and+Congenital+Rubella+Syndrome++Elimination+in+the+Region+of++the+Americas.++United+States+National+Report%2C+March+28%2C+2012.%09
10. Lončarević G. Vodič za epidemiološki nadzor nad malim boginjama, rubeolom i kongenitalnom rubeola infekcijom/kongenitalnim rubeola sindromom. Institut za javno zdravlje Srbije, Beograd, 2008.

13. VARIČELA

Bolest. Varičela (Varicella), visoko kontagiozna bolest virusne etiologije, pripada osipnim groznicama. Mada je obično blaga i samoograničavajuća, kod imunokompromitovanih osoba, novorođenčadi i odraslih komplikacije su češće, a moguć je i nepovoljan ishod. Infekcija u toku trudnoće, u zavisnosti od gestacijske starosti, može da uzrokuje kongenitalni varičela sindrom ili neonatalnu varičelu (1).

Sve do kraja XIX veka nije se pravila jasna razlika između varičela i morbila. Tek sredinom XX veka utvrđeno je da herpes zoster (HZ) i varičelu uzrokuje isti virus.

Uzročnik. Varičela-zoster virus (VZV) klasifikovan je u porodicu *Herpesviridae*, rod *Varicellavirus* (2). Poznat je samo jedan serotip VZV. Virus je patogen samo za čoveka. Ima izražen dermatotropizam i neurotropizam. Primarna infekcija ovim virusom uzrokuje varičelu, a kao posledica reaktivacije latentne infekcije javlja se HZ (1).

Virus je osetljiv u spoljašnjoj sredini i brzo ga inaktivišu povišena temperatura, sasušenje, ultravioletni zraci i dezinfekciona sredstva (3).

Rezervoar i način prenošenja. Rezervoar infekcije je čovek oboleo od varičele, retko od herpes zoster. Virus se nalazi u sekretima respiratornog trakta i u sadržaju vezikula, dok u krustama nije dokazan. Infekcija se prvenstveno prenosi putem kapljica nazofaringealnog sekreta, a može se preneti i inhalacijom aerosola ili kontaktom sa sadržajem vezikula. U slučaju infekcije trudnice, može doći do vertikalne transmisije virusa i infekcije ploda.

Inkubacija. Najčešće iznosi 14–16 dana, a nalazi se u rasponu od 10 do 21 dana (4).

Zaraznost. Zaraznost počinje dan-dva pre pojave ospe i traje do pet dana od pojave prvih vezikula, odnosno dok sve vezikule ne pređu u kruste. Period zaraznosti može da bude produžen kod imunokompromitovanih bolesnika (4).

Otpornost. Postinfektivni imunitet je solidan i doživotan. Zbog toga od varičele obolevaju uglavnom deca. Prema starijim dobnim grupama incidencija se naglo smanjuje, ali raste rizik od reaktivacije virusa i pojave herpes zoster. Transplacentarnim prenosom neutrališućih antitela IgG klase, obezbeđena je zaštita novorođenčadi tokom prvih meseci života.

Rasprostranjenost i učestalost. Varičela je ubikvitarno oboljenje. U zemljama umerenog klimatskog područja jedna je od najčešćih dečjih zaraznih bolesti. U evropskim zemljama deca ≤ 6 godina čine 52–78%, a ≤ 12 godina 89–95,9% obolelih (5). U zemljama koje su uvele sistematsku imunizaciju protiv varičele došlo je do značajne redukcije incidencije. U SAD je u periodu od 1995. do 2010. incidencija

opala za 97% (4). U Nemačkoj, koja je prva u Evropi započela sistematsku imunizaciju, incidencija je opala za > 75% (5).

Prevenција. Uspešna prevencija varičele omogućena je tek dobijanjem vakcine protiv ove bolesti. Danas sve veći broj zemalja uvodi vakcinu protiv varičele, bilo kao preporučenu za osetljive grupe stanovništva ili u okviru sistematske imunizacije dece. U zemljama EU/EEZ politika imunizacije je vrlo heterogena. Samo u pet zemalja se sprovodi imunizacija dece na nacionalnom nivou, a u dve zemlje na regionalnom nivou, dok se u još 17 zemalja sprovodi preporučena imunizacija mladih adolescenata koji nisu preležali varičelu i/ili osoba u riziku od infekcije (5).

Stav prema imunizaciji. Za izbor najbolje strategije imunizacije potrebno je uspostaviti adekvatan nadzor kako bi se prikupili podaci o učestalosti bolesti, komplikacija, hospitalizacija i smrtnih ishoda i napravila analiza troškova i koristi (3). SZO se zalaže da rutinsku imunizaciju dece uvedu zemlje u kojima ova bolest predstavlja značajan narodnozdravstveni i socioekonomski problem i koje mogu obezbediti visok obuhvat od $\geq 80\%$. Niži obuhvat u dužem periodu mogao bi da dovede do pomeranja infekcije prema starijim dobnim grupama, kada je bolest teža a komplikacije češće. Broj doza vakcine zavisi od cilja programa imunizacije. Jednom dozom vakcine mogu se smanjiti smrtnost i razvoj teških oblika bolesti, dok dve doze vakcine utiču na cirkulaciju virusa u populaciji i smanjuju broj obolelih i broj, dužinu i trajanje epidemija.

Alternativni pristup je imunizacija adolescenata i odraslih koji nisu preležali varičelu, posebno onih koji su u riziku da prenesu infekciju drugim licima. Zbog toga se predlaže imunizacija osetljivih zdravstvenih radnika (nevakcinisanih i bez podatka o preležanoj bolesti). Prioritet imaju oni zdravstveni radnici koji dolaze u kontakt sa pacijentima izloženim visokom riziku pojave teških formi bolesti (imunokompromitovani, nedonoščad sa < 28 nedelja gestacijske starosti ili < 1.000 g telesne mase).

Postekspoziciona vakcinacija se predlaže u sredinama u kojima je primenjen rutinski program imunizacije (3). Ukoliko se vakcina da do trećeg dana posle izloženosti, u 70–100% može da spreči oboljenje ili umanju težinu bolesti (4). Smatra se da posle petog dana od ekspozicije vakcinu ne vredi davati.

Vrste i sastav vakcina. Vakcine protiv varičele i HZ atenuisane su liofilizirane vakcine. U obe vakcine vakcinalni soj je izveden iz Oka soja VZV, ali je koncentracija virusa u VZ vakcini značajno veća (3).

Vakcina protiv varičele je razvijena i klinički testirana sedamdesetih i osamdesetih godina XX veka. Do sada je licencirano više formulacija monovalentnih vakcina ili kombinovanih sa morbili, mumps i rubeola vakcinama (MMRV vakcina). Vakcine su licencirane za uzrast ≥ 12 meseci (u nekim zemljama i za uzrast ≥ 9 meseci), pri čemu je primena MMRV vakcine ograničena na uzrast ≤ 12 godina (3, 4). Varičela vakcine pružaju zaštitu protiv varičele i nisu indikovana za zaštitu od HZ.

Vakcina protiv HZ prvi put je licencirana 2006. godine. Indikovana je za osobe ≥ 50 godina koje su preležale varičelu, te imaju rizik od reaktivacije VZV.

Način i vreme davanja. Preporuke o broju doza i intervalu između doza zavise od uzrasta pacijenta i nacionalnih preporuka, a različite su za vakcine različitih

proizvođača. Vakcine se daju supkutano, mada neki proizvođači dozvoljavaju i imtramuskularnu aplikaciju. Mogu se davati simultano sa drugim vakcinama iz kalendara (3, 4).

Monovalentne vakcine mogu da se daju u jednoj ili u dve doze. Za uzrast ≥ 13 godina preporučuje se dvodozna šema. Kada se daju u dve doze (u zavisnosti od proizvođača), razmak između doza je šest nedelja ili tri meseca za uzrast od 12 meseci do 12 godina, odnosno četiri ili šest nedelja za uzrast ≥ 13 godina (3).

Minimalni interval između doza MMRV je četiri nedelje, ali se predlaže duži razmak (od šest nedelja do tri meseca) ili se druga doza daje deci u uzrastu od četiri do šest godina (3).

U evropskim zemljama, u kojima se sprovodi sistematska imunizacija dece sa dve doze vakcine, uzrast u kome se daje prva doza vakcine nalazi se u rasponu 11–18 meseci, a druga doza se daje u uzrastu 15–23 meseca (Nemačka, Luksemburg) ili od četiri do šest godina (Grčka, Kipar) (5).

VZ vakcina je licencirana za osobe ≥ 50 godina i daje se supkutano u jednoj dozi.

Kontraindikacije i predostrožnosti. Kontraindikacije za vakcinu protiv varičela iste su kao i za ostale atenuisane vakcine. Mada nije bilo neželjenih ishoda po trudnoću ili fetus kada je vakcina greškom data neposredno pre ili tokom trudnoće, trudnice i žene koje planiraju trudnoću ne treba da prime vakcinu. Preporuke su da se trudnoća ne planira u toku jednog meseca od dana primanja vakcine. Studije ukazuju da deca koja imaju pozitivnu ličnu ili porodičnu anamnezu febrilnih konvulzija ili pozitivnu porodičnu anamnezu epilepsije imaju i povećan rizik da kod njih MMRV vakcina dovede do febrilnih konvulzija u odnosu na decu koja nemaju taj podatak u anamnezi. Zbog toga takvu decu treba vakcinisati MMR vakcinom i varičela vakcinom umesto MMRV vakcinom (4).

Nisu registrovane neželjene reakcije posle vakcinacije protiv varičele u vezi s upotrebom salicilata (npr. aspirina). Ipak, proizvođači savetuju da primaoci vakcine izbegavaju upotrebu salicilata u toku od šest nedelja posle primanja varičele ili MMRV vakcine zbog povezanosti sa Rejovim sindromom posle varičele (4).

Smatra se da se prenošenje vakcinalnog virusa na osetljive osobe iz kontakta dešava retko, i to uglavnom kada vakcinisana osoba dobije osip. Predlaže se da se u takvim slučajevima izbegava kontakt sa osetljivim osobama, posebno onima sa visokim rizikom od komplikacija (imunokompromitivani) sve dok se osip ne povuče. Prenosenje vakcinalnog virusa od osoba koje su primile HZ vakcinu nije registrovano. Za razliku od drugih atenuisanih vakcina, primena produkata krvi koji sadrže antitela nije mera opreza za HZ vakcinu, s obzirom na to da osobe koje su preležale varičelu i koje su kandidati za imunizaciju već imaju antitela.

Neželjene reakcije. Podaci dobijeni iz brojnih postmarketinških studija i miliona distribuiranih doza vakcina pokazuju da monovalentne i kombinovane vakcine protiv varičele imaju solidnu bezbednost (5). Najčešće neželjene reakcije su lokalne reakcije (bol, otok, crvenilo i osip na mestu davanja vakcine). Češće su kod adolescenata i odraslih u odnosu na decu (3, 4). Najčešća sistematska reakcija je povišena temperatura (5). Češće se registruje kod dece u odnosu na adolescente

i odrasle osobe i smatra se da se većina epizoda febrilnosti može pripisati nekoj bolesti, a ne vakcini (4). Učestalost postvakcinalnih reakcija na kombinovanu MMRV vakcinu ne razlikuje se značajno u odnosu na njihovu učestalost posle simultanog davanja MMR i varičela vakcine. Jedino su povišena temperatura i morbiliformna ospa registrovani češće posle MMRV vakcine (4, 6). Postmarketinškim nadzorom u SAD (1995–2005) utvrđeno je da je stopa ozbiljnih neželjenih reakcija iznosila 2,6/100.000 doza (7). Najčešće registrovane ozbiljne reakcije jesu teška diseminovana varičela, konvulzije i HZ (5). Mada podaci iz nadzora ne pokazuju porast učestalosti HZ u vakcinisanoj populaciji, dugotrajni efekat vakcinacije na javljanje HZ za sada nije poznat (5).

Više studija u SAD i Nemačkoj ukazalo je na učestaliju pojavu febrilnih konvulzija kod dece koja su primila prvu dozu MMRV vakcine u uzrastu 12–23 meseca. Nije utvrđeno da postoji povećan rizik posle druge doze MMRV vakcine. U skladu s ovim, revidirane su nacionalne preporuke za primenu MMRV vakcine kod dece sa pozitivnom anamnezom febrilnih konvulzija (5).

Klinička ispitivanja HZ vakcine pokazuju da su najčešće registrovane neželjene reakcije bile lokalnog karaktera (eritem, otok i bol na mestu davanja). Nije bilo ozbiljnih neželjenih reakcija tokom studija (3).

Imunitet posle vakcinacije. Rezultati kontrolisanih terenskih studija pokazuju da su monovalentne i kombinovane vakcine protiv varičele visoko imunogene. Kod većine vakcinisane zdrave dece IgG antitela na varičelu mogu se dokazati u toku mesec dana od vakcinacije. Više studija je pokazalo da dve doze vakcine pružaju bolju zaštitu u odnosu na jednu dozu. Pošto su varičela vakcine manje imunogene kod odraslih osoba u odnosu na decu, potrebne su dve doze vakcine da se dostigne zaštitni nivo antitela od $\geq 90\%$ (2).

U brojnim istraživanjima utvrđena efektivnost jedne doze vakcine protiv varičele nalazila se u rasponu 20–100%, a prosečno je iznosila 83% (3). To znači da u proseku kod 17% vakcinisanih dolazi do proboja imuniteta nakon kontakta sa divljim VZV-om. Efektivnost vakcina je bila veća (90–100%) u prevenciji težih oblika bolesti u odnosu na blaže oblike (3, 4). U slučaju proboja imuniteta razvija se blaga bolest, sa manje od 50 vezikula. Proboj imuniteta može biti posledica primarnog (neadekvatan imuni odgovor) ili sekundarnog (gubitak postvakcinalnog imuniteta) neuspeha imunizacije (5). Dalje praćenje pružiće više podataka o trajanju postvakcinalnog imuniteta, riziku od komplikacija u slučaju proboja imuniteta, potrebi i optimalnom vremenu za uvođenje buster doza vakcine, kao i o dugoročnom efektu imunizacije na učestalost i distribuciju bolesti u populaciji (u pogledu pomeranja oboljenja prema starijim dobnim grupama i stepena pasivne zaštite novorođenčadi vakcinisanih majki) (3, 5).

U zemljama, u kojima su vakcine protiv varičele uključene u nacionalni program imunizacije dece, registrovan je značajan pad incidencije, kako u ciljnoj grupi tako i u ostalim grupama, ukazujući na značaj kolektivnog imuniteta (5).

Klinička ispitivanja HZ vakcine pokazala su da efikasnost vakcine opada sa starošću primaoca, od 64% za dobnu grupu 60–69 godina do 18% za starije od 80 godina.

Vakcinisane osobe, kod kojih se javio HZ, imale su blaži oblik bolesti i manju učestalost postherpetičnih neuralgija (4).

Samo mali broj zemalja je uveo rutinsku imunizaciju HZ vakcinom. Uticaj rutinske imunizacije na kretanje incidencije HZ zahteva dalje praćenje (3).

Imunoglobulini. Varičela-zoster imuni globulin koristi se za postekspozicionu pasivnu zaštitu. Najčešće se predlaže za zaštitu eksponiranih osetljivih imunokompromitovanih osoba, seronegativnih trudnica, novorođenčadi čije su majke razvile varičelu u periodu između pet dana pre i dva dana posle porođaja, nedonoščad (≥ 28 nedelje gestacije) koja su eksponirana tokom neonatalnog perioda i čije majke nemaju dokaz o imunitetu kao i nedonoščad (≤ 28 nedelje gestacije ili porođajne težine $\leq 1.000\text{g}$) koja su bila eksponirana tokom neonatalnog perioda, bez obzira na podatak o preležanoj varičeli ili vakcinaciji majke (4).

Zakonske obaveze u Srbiji. Prijavljivanje varičele u našoj zemlji sprovodi se od 1978. godine. Novim zakonom iz 2005. individualno prijavljivanje zamenjeno je zbirnim prijavama. Postojećim nadzorom prati se samo uzrasno specifična incidenција, hronološka i geografska distribucija bolesti, ali se ne sagledava učestalost hospitalizacija, komplikacija i smrtnih ishoda povezanih sa varičelom. Obavezno prijavljivanje HZ sprovedeno je u periodu od 1997. do 2005, nakon čega je ukinuto.

U našoj zemlji se ne sprovodi obavezna imunizacija protiv varičele i, kao i za neke druge vakcine, nema nacionalnih preporuka. Monovalentna varičela vakcina je odobrena, a indikacije za imunizaciju postavljaju izabrani lekari ili predlaže lekar specijalista (seronegativne žene koje planiraju trudnoću, pacijenti koji se pripremaju za transplantaciju).

Literatura

1. Brkić S, Cvjetković D, Aleksić Đorđević M, Herpes virusne infekcije – klinički značaj. Ortomedics, Novi Sad, 2005.
2. Gershon A, Takashaki M, Seward J. Varicella Vaccine, in: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editors. Vaccines, 5th edition. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2013. 837–869.
3. World Health Organization. WHO position paper varicella vaccines. Weekly Epidemiological Record. 2014 June 20; 89 (25): 265–288.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Varicella, in: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds., 13th ed., Washington D. C., Public Health Foundation, 2015, 353–376.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Varicella vaccine in the European Union Stockholm: ECDC; 2014. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Varicella-guidance-2014-consultation.pdf>
6. Kuter BJ, Brown ML, Hartzel J, Williams WR, EvesiKaren A, Black S, et al. Safety and immunogenicity of a combination measles, mumps, rubella and varicella vaccine (ProQuad). Hum Vaccin. 2006; 2 (5): 205–14.
7. Chaves SS, Haber P, Walton K, Wise RP, Izurieta HS, Schmid DS, et al. Safety of varicella vaccine after 1670 licensure in the United States: experience from reports to the vaccine adverse event reporting system, 1995–1671 2005. J Infect Dis. 2008; 197 Suppl. 2: S170–177.

14. GRIP (INFLUENZA)

Bolest. Influenca (Influenza), akutno zarazno oboljenje respiratornog sistema, izaziva virus influence (1). Oboljenje je kratkotrajno i po pravilu samoizlečivo, ali kod ugroženih kategorija stanovnika može dovesti do povećanja smrtnosti. Javlja se sporadično, epidemijski i pandemijski. Zbog međunarodnog značaja influence, SZO je 1947. osnovala službu za stalno praćenje influence, a od 1971. ovo oboljenje se nalazi u grupi bolesti koje su pod nadzorom SZO. Danas se cirkulišući sojevi virusa prate i izoluju kroz mrežu koju čini više od 100 nacionalnih referentnih laboratorija (2).

Uzročnik. Inflencu izaziva jedan od tri tipa virusa influence. Označeni su kao tip A, tip B i tip C. Virus influence tipa A izolovan je prvo iz svinja, a 1933. i iz čoveka. Otkrivanje tipa B usledilo je 1940, a tipa C 1949. godine.

Ovi virusi su svrstani u porodicu *Orthomyxoviridae*, rod *Influenzavirus* (tip A i tip B) i neimenovan rod (tip C). Genom virusa influence tipa A i B poseduje osam segmenata, dok genom virusa influence tip C poseduje sedam segmenata. Nedostaje mu segment koji kodira neuraminidazu. Antigenski je stabilniji i retko izaziva oboljenje ljudi. Zbog toga je opravdano svrstan u poseban rod.

Nukleokapsid virusa čine segmentirana RNK, polimeraza i nukleoprotein (NP). Na površini virusa je lipidni omotač, a sa njegove unutrašnje strane je matriks protein (MP). Površinu virusa prekrivaju štapičaste formacije, dva glikoproteina: hemaglutinin (H) i neuraminidaza (N), dajući mu igličast izgled. NP i MP su tip specifični antigeni. Na osnovu ovih antigena virus influence je podeljen na tipove A, B i C. Druga dva antigena, H i N su podtip specifični antigeni. Oba ova antigena su podložna antigenским varijacijama. Postoji 17 različitih H (označenih od H1 do H17) i 10 različitih N (označenih od N1 do N10). Samo tri (H1–H3) hemaglutinina i dve (N1 i N2) neuraminidaze identifikovani su kod virusa koji kruže u humanoј populaciji, a svi ostali su izolovani samo iz životinja (3).

Postoje dve vrste antigenских varijacija: antigenско pomeranje (*drift*) i antigenске promene (*shift*). Antigenско pomeranje nastaje kao rezultat promena u nizu aminokiselina koje čine antigenске determinante na podjedinicama H i N. Dešava se pod pritiskom imuniteta populacije, kao rezultat mutacija i selekcije mutanti. Tako nastaju novi sojevi virusa influence. Mada novi soj ostaje u okviru istog podtipa, on ima veću sposobnost preživljavanja u odnosu na prethodni jer imunitet uspostavljen prema jednoј varijanti ima samo delimičnu ili nikakvu zaštitu protiv nove varijante. Rezultat ovih pomeranja je nova epidemija influence.

Veće antigenske promene mogu da nastanu na jednom površinskom antigenu ili na oba, rekombinacijom animalnih i humanih virusa influence. Zbog toga se dešavaju samo kod tipa A virusa influence koji ima i animalne rezervoare. Rezultat ovih promena je nov podtip virusa influence tipa A i nova pandemija influence (4).

Nova saznanja o virusu influence odražavala su se i na njihovu klasifikaciju i nomenkalaturu. SZO je 1980. predložila nov način označavanja virusa influence koji pruža detaljniji opis izolata. Za razliku od prethodnih oznaka koje su vodile računa samo o H (A0, A1, A2), danas oznaka virusa influence daje sledeće podatke:

- tip virusa (A, B, C),
- oznaka H i N (za podtipove tipa A),
- geografsko poreklo,
- laboratorijski broj izolata,
- godina u kojoj je virus prvi put izolovan (poslednja dva broja).

Kad izolat nije iz humanog materijala, oznaka tipa A virusa influence nosi i ime životinjske vrste iz koje je virus izolovan (3).

Nomenklatura virusa influence

A/Singapore/6/86 (H1N1)

Tip A virusa influence, sa H1 i N1 površinskim antigenima humanog porekla, izolovan u Singapuru 1986. i predstavlja 6. izolat

B/Beijing/187/93

Tip B virusa influence, izolovan u Pekingu 1993. i predstavlja 187. izolat

Virus influence je slabo otporan u spoljnoj sredini. Kratko može da boravi van rezervoara. Brzo ga inaktivišu ultravioletni zraci. Osetljiv je na suhu i visoke temperature. Bolje podnosi niže temperature. Na + 4 °C zadržava infektivnost do nedelju dana. Brzo ga inaktivišu sva dezinfekciona sredstva koja razgrađuju masti ili denaturišu belančevine (5).

Rezervoar i način prenošenja. Rezervoar zaraze za virus influence tipa A mogu biti čovek i životinja, dok je za tipove B i C rezervoar isključivo čovek. Izgleda da su ovi tipovi dalje otišli u svojoj evoluciji, za razliku od tipa A koji se još nije adaptirao na posebnog domaćina.

U epidemiologiji influence najznačajniji rezervoar je bolesnik u akutnoj fazi bolesti. Izolacija virusa je uspela iz bolesničkog materijala dva dana pre pojave simptoma do 9. dana nakon početka bolesti. Mada je tokom čitavog ovog perioda bolesnik zarazan, infektivnost izvora zaraze najveća je tokom prva tri dana bolesti.

U širenju epidemije influence veliki značaj imaju asimptomatske infekcije i blagi slučajevi gripa, kako zbog njihove brojnosti tako i činjenice da nisu vezani za

postelju i nesmetano šire virus. Virusonoštvo i hronične latentne infekcije kod čoveka nisu potvrđene.

Virus influence se emituje u spoljnu sredinu preko sekreta respiratornih puteva i prenosi se respiratorno (6).

Inkubacija. Inkubacija traje najčešće od jednog do četiri, retko do sedam dana (6).

Zaraznost. Odrasli mogu biti zarazni dan pre pojave simptoma do približno pet dana nakon što se pojave simptomi. Deca mogu biti zarazna 10 ili više dana (1).

Otpornost. Osetljivost ljudi prema virusu influence jeste opšta. Od influence obolevaju osobe oba pola i svih dobnih grupa. Zbog antigenske promenljivosti virusa influence, ovo oboljenje se javlja više puta u životu. Klinički manifestna bolest ili asimptomatska infekcija ostavljaju solidan imunitet. Formira se prema varijanti virusa koja je uzrokovala infekciju. Infekcija drugom varijantom istog tipa ili podtipa virusa obično izaziva blažu bolest ili protiče asimptomatski (6).

Rasprostranjenost i učestalost. Influenca je kosmopolitsko oboljenje. U predelima s umerenom klimom epidemije se javljaju u zimskom periodu. U tropskim predelima influenza se češće javlja u kišnoj sezoni. Influenca se najčešće javlja epidemijski, u obliku lokalnih i epidemija širih razmera. Jedina je zarazna bolest koja je do danas zadržala pandemijski karakter. Četiri antigenske promene su dovele do velikih pandemija (1889–1891, 1918–1920, 1957–1958. i 1968–1969). Pandemija počinje iz jedne tačke i širi se duž različitih putanja. Uglavnom postoje visoke stope oboljevanja koje obuhvataju sve starosne grupe i smrtnost je obično znatno povećana. Ozbiljnost oboljenja generalno nije povećana kod pojedinca (osim kod varijante iz sezone 1918–1919), već kada je veliki broj osoba zaražen, broj će, a ne odnos oboljenja i smrtnih slučajeva biti veći. Početak pandemije se može dogoditi u bilo koje doba godine (7, 8). Sekundarni i tercijarni talasi se mogu javiti u periodu od godinu-dve godine, obično zimi. U aprilu 2009. novi podtip virusa gripa tipa A (H1N1) pojavio se i brzo proširio u sve delove sveta do maja 2009. godine. Prva pandemija u XXI veku održala se do kraja 2009. godine. Nakon pandemije iz 1918–1919. svaka naredna bila je sve blaža (6,9).

Prevenција. Mada je influenza jedno od najviše izučavanih oboljenja, a virus influence jedan od najbolje istraženih infektivnih agensa, u prevenciji do danas nisu postignuti zadovoljavajući rezultati. Tako influenza već vekovima ostaje „najstariji i najtvrdokorniji“ epidemiološki problem. Glavni razlozi neuspeha su delotvornost respiratornog puta širenja, visoka kontagioznost oboljenja i stalna antigenska promenljivost virusa (6, 9).

Opšte mere. Opštim preventivnim merama ne mogu se postići zadovoljavajući rezultati u prevenciji influence pošto se na vazduh, kao put širenja, praktično ne može delovati. Predlažu se mere tzv. socijalnog distanciranja poput izbegavanja skupova, prenaseljenog prostora i upotrebe gradskog saobraćaja, razređenja smeštaja u spavaonicama. Ostale mere su provetravanja i zagrevanje prostorija, izbegavanje zamaranja i izlaganja hladnoći, drugim infekcijama i aerozagađenju. Sušenje sluznice respiratornog trakta usled centralnog grejanja u stanovima ili velikog aerozagađenja u gradovima, kao i prisustvo drugih respiratornih infekcija smanjuje

efikasnost sekretornih antitela u neutralisanju virusa influence. Nošenje zaštitnih maski ima veći značaj u smanjenju rizika od širenja influence nego u zaštiti osetljivih lica.

Tokom aktivnosti virusa tipa A opšte mere se preporučuju nevakcinisanim ili suviše kasno vakcinisanim osobama koje pripadaju kategorijama stanovništva u visokom riziku. Antivirusni lekovi se takođe mogu uzeti u obzir kod nevakcinisanog bolničkog osoblja. Ostale mere uključuju ograničavanje poseta osobama sa respiratornim oboljenjima, smeštanje u sobe sa pacijentima koji imaju grip koji traje već pet dana, i odlaganje prijema bolesnika sa lakšim oboljenjima (1).

Stav prema imunizaciji. Vakcinacija i danas nema značajnijeg uticaja na širenje epidemija influence jer sistematska vakcinacija stanovništva ne bi imala epidemiološko i ekonomsko opravdanje, niti bi bila praktično izvodljiva. Danas se u većini zemalja sprovodi vakcinacija protiv influence iz medicinskih i ekonomskih razloga. Cilj vakcinacije je da se zaštitom ugroženih kategorija stanovništva smanje smrtnost, broj i troškovi lečenja. Mnogi pacijenti u bolnicama su pod visokim rizikom od komplikacija osnovne bolesti izazvanih virusom gripa. Osetljivi hospitalizovani bolesnici mogu oboleti prenošenjem uzročnika od drugih bolesnika, zaposlenih u bolnici ili posetilaca. Najčešće se primenjuje vakcinacija visokorizičnih bolesnika i medicinskog osoblja pre epidemije (6).

Vrste i sastav vakcina. Za aktivnu imunizaciju protiv gripa (influenca) primenjuju se mrtve i živa vakcina (9, 10). Sve mrtve vakcine su trovalentne i sadrže delove (antigene) tri inaktivisana virusa ili ceo virus: tip A (H1N1), tip A (H3N2) i tip B. Sastav vakcine svake godine preporučuje SZO, na osnovu praćenja cirkulišućih sojeva u svetu, u februaru za zemlje severne hemisfere, a u septembru za zemlje južne hemisfere. U primeni su tri različite mrtve vakcine protiv gripa: inaktivisana celovirusna (korpuskularna) vakcina protiv gripa; inaktivisana split (razdobljena/rascepljena) vakcina protiv gripa bez adjuvansa; inaktivisana split ili podjedinčna vakcina protiv gripa sa adjuvansom (adjuvantna).

Prva primenjivana vakcina je bila inaktivisana celovirusna vakcina, koja je bila visoko imunogena, ali i visoko reaktogena i danas se u našoj zemlji ne primenjuje. Nije mogla da se primenjuje kod dece mlađe od sedam godina. Zbog potrebe za manjom reaktogenošću inaktivisane celovirusne vakcine razvijene su split vakcine. Eliminacijom lipida, ove vakcine su postale manje reaktogene, te se mogu davati i deci. Danas se koriste u mnogim evropskim zemljama. U našoj zemlji, pored primene u odrasloj populaciji, namenjena je i deci starijoj od šest meseci koja se vakcinišu prema kliničkim indikacijama.

Postignuta je manja reaktogenost, ali su imale i manju imunogenost. Niska efektivnost do sada primenjivanih inaktivisanih split vakcina – posebno kod najstarijih i osoba koje boluju od hroničnih bolesti i kakarakteristike same bolesti kod HIV pozitivnih osoba kod kojih virus gripa može da se replicira mesecima i tako da produži period zaraznosti i poveća rizik od komplikacija, hospitalizacija i smrtnog ishoda – doveli su do razvoja inaktivisanih podjedinčnih vakcina sa adjuvansom koje imaju višu imunogenost.

TIV se aplikuje intramuskularno ili intradermalno. Virus za vakcine se uzgaja u kokošnjim jajima, a konačni proizvod sadrži rezidualni protein jajeta. Vakcina je dostupna i u dozama za decu (0,25 ml) i odrasle (0,5 ml). U adjuvantnim vakcinama korišćeni su adjuvansi na bazi aluminijuma i skvalena, dok se timerosal koristi kao konzervans. Kao ključni vakcinalni antigen u split i adjuvantnim vakcinama predstavlja se hemaglutinin cirkulišućih sojeva virusa.

Većina proizvođača proizvodi inaktivisane vakcine protiv gripa svake godine. Vakcine su dostupne u različitim oblicima (špric s pojedinačnim dozama i bočice, višedozne bočice). Oznake uzrasta kojem su namenjene se razlikuju u zavisnosti od proizvođača i proizvoda. Od 2011. u upotrebi je trovalentna inaktivisanu vakcina koja se aplikuje intradermalno. Ova formulacija se razlikuje od oblika za intramuskularnu aplikaciju. Doza od 0,1 ml sadrži 27 μ g hemaglutinina. Vakcina se primenjuje sa specijalno dizajniranim špricovima sa 30 razmera od 1,5 milimetar (9).

Živa atenuisana vakcina protiv gripa (LAIV) odobrena je za upotrebu u Sjedinjenim Američkim Državama 2003. godine. Ovakva vrsta vakcine protiv gripa primenjuje se i u Rusiji. Ona sadrži ista tri tipa virusa kao TIV. Vakcinalni virusi se uzgajaju u kokošnjim jajima, a konačni proizvod sadrži rezidualni protein jajeta. Vakcina se daje u jednoj dozi jedinice raspršivača, s tim da se po polovina doze raspršuje u svaku nozdrvu. Virus se efikasno replikuje u sluznici nazofarinksa. LAIV ne sadrži timerosal ili bilo koji drugi konzervans. Primenjuje se kod zdravih osoba uzrasta od dve godine do 49 godina starosti. Vakcinisana deca mogu izbaviti virus kroz sekret do tri nedelje. Zabeležen je jedan primer prenošenja vakcinalnog virusa osobi u bliskom kontaktu (10).

Način i vreme davanja vakcina. Učestalost obolevanja najveća je u oblastima s umerenom klimom, u periodu od decembra do početka marta. Organizovane kampanje vakcinacije ne bi trebalo sprovoditi pre sredine oktobra. Vakcina se može davati pre i u toku epidemije gripa, iako najveći broj vakcinacija treba da se sprovede do decembra (posebno za visokorizične grupe) (1, 6).

Jedna doza TIV se daje osobama uzrasta od devet godina ili starijima svake godine. Deca od šest meseci do osam godina koja primaju vakcinu protiv gripa prvi put treba da prime i dve doze u razmaku \geq mesec dana. Inaktivisana vakcina se aplikuje intramuskularno (IM) ili intradermalno (9, 11).

Kada su količine vakcina ograničene, treba se usredsrediti na vakcinaciju rizičnih kategorija stanovništva (1, 12):

- deca od šest meseci do četiri godine (59 meseci) starosti;
- osobe od 50 godina i starije;
- osobe sa hroničnim plućnim (uključujući astmu), kardiovaskularnim (osim hipertenzije), bubrežnim, neurološkim, hematološkim, metaboličkim (uključujući dijabetes melitus) ili oboljenjima jetre;
- imunosuprimirane osobe (uključujući imunosupresiju uzrokovanu lekovima ili osobe zaražene HIV virusom);
- žene koje su trudne ili će biti trudne u vreme epidemije;

- decu od šest meseci do 18 godina i one koji duže vreme primaju terapiju aspirinom i kod kojih postoji rizik oboljevanja od Rejeovog sindroma nakon infekcije virusom influence;
- osobe smeštene u gerontološke centre i druge ustanove za negu;
- osobe koje su prekomerno gojazne (indeks telesne mase (BMI) 40 ili više);
- zdravstveno osoblje;
- članovi domaćinstva i staratelji dece mlađe od pet godina i odraslih ≥ 50 godina, sa posebnim naglaskom na one koji su u kontaktu sa decom mlađom od šest meseci;
- osobe koje su u kontaktu sa hroničnim bolesnicima.

Na osnovu analiza registrovanih slučajeva, trudnice mogu biti pod povećanim rizikom od ozbiljnih komplikacija izazvanih gripom zbog tahikardije, povećane potrošnje kiseonika, smanjenja vitalnog kapaciteta pluća i promena u imunološkim funkcijama. Rizik od hospitalizacije usled komplikacija uzrokovanih virusom četiri puta je veći u drugom ili trećem trimestru trudnoće nego kod žena koje nisu bile trudne i uporediv je sa rizikom koji postoji kod žena koje su hronični bolesnici.

Vakcinisanje se može sprovesti tokom cele trudnoće. Za vakcinaciju trudnica primenjuje se isključivo TIV (12).

Dostupni podaci ukazuju na to da kod osobe koje žive sa HIV infekcijom bolest može duže da traje i da su one u povećanom riziku od komplikacija. Kod većine osoba koje žive s HIV infekcijom dolazi do razvoja zaštitnih antitela nakon vakcinacije inaktivisanom vakcinom protiv gripa. Međutim, kod osoba kod kojih je uznapredovala bolest izazvana HIV virusom i kod kojih je broj CD4 + T-limfocita, vakcinacija ne dovodi do stvaranja zaštitnih antitela. Druga doza vakcina ne poboljšava imuni odgovor kod ovih osoba.

Potrebno je sprovesti i vakcinaciju osoba koje su u bliskom kontaktu sa osobama za koje postoji visoki rizik, posebno za medicinsko osoblje i zaposlene u centrima za negu starih lica. Vakcinacija se sprovodi jednom dozom inaktivisane vakcine svake godine. Ciljne grupe su lekari, medicinske sestre i ostalo osoblje u bolnicama i ambulantomama, kao i oni koji imaju bilo kakav kontakt sa pacijentima koji su u visokom riziku, zaposleni na poslovima kućne nege (npr. patronažne sestre, volonteri) (12).

LAIV se primenjuje kod zdravih osoba uzrasta od dve do 49 godina. Vakcinacija se može sprovesti pre i u toku epidemije gripa. Osobama uzrasta od devet do 49 godina daje se jedna doza intranazalnim putem. Deca uzrasta od dve godine do osam godina koja primaju vakcinu protiv gripa prvi put treba da prime dve doze u razmaku od najmanje četiri nedelje. Osobe i zdravstveni radnici koji su u bliskom kontaktu sa izrazito imunosuprimiranim osobama, hospitalizovanim ili smeštenim u izolaciju, ne treba da prime LAIV. Zdravo medicinsko osoblje mlađe od 49 godina i koje ne radi na navedenim poslovima može da primi LAIV.

LAIV se može primeniti simultano sa drugim živim i inaktivisanim vakcinama isti dan. Žive vakcine koje se ne daju u istom danu kada i LAIV treba dati u razmaku od najmanje četiri nedelje, pre ili posle LAIV-a (1, 6, 12).

Kontraindikacije i predostrožnosti. Deca mlađa od dve godine, osobe uzrasta ≥ 50 godina, osobe s hroničnim oboljenjima – što uključuje astmu, probleme sa disanjem, reaktivne bolesti disajnih puteva, druge hronične plućne ili kardiovaskularne poremećaje, metaboličke poremećaje poput dijabetesa, bolesti bubrega ili hemoglobinopatiju, kao što je bolest srpastih ćelija – i deca i adolescenti koji primaju dugoročnu terapiju aspirinom ili drugim salicilatima zbog mogućeg Rejevog sindroma, imunospurimirane osobe iz bilo kog razloga i trudnice ne treba da primaju LAIV, već inaktivisanu vakcinu protiv gripa.

Pored opštih kontraindikacija koje važe za sve vakcina, alergija na jaja, perje i živalsko meso posebna je kontraindikacija za primenu TIV-a i LAIV-a. Pored navedenih, za LAIV važe i opšte kontraindikacija za žive vakcine.

Bezbednost i delotvornost LAIV-a kod istovremene primene s antivirusnom terapijom nisu ispitivani. Međutim, s obzirom na to da antivirusni lekovi umanjuju replikaciju virusa gripa, LAIV ne treba davati do 48 sati posle prestanka antivirusne terapije, a antivirusne lekove ne treba uzimati do dve nedelje nakon primanja LAIV-a.

Za većinu osoba koje u ličnoj anamnezi imaju GBS, a kod kojih postoji visok rizik od ozbiljnih komplikacija izazvanih virusom gripa, koristi od vakcinacije prevazilaze rizik i ona se smatra opravdanom. Nije poznato da li bi vakcinacija protiv gripa mogla biti povezana sa rizikom ponovnog pojavljivanja sindroma. Ako se ovaj sindrom pojavi u periodu od šest nedelja posle vakcinacije, dalja vakcinacija protiv gripa se ne preporučuje.

Iako je učestalost GBS u opštoj populaciji vrlo niska, osobe kod kojih se javljao GBS imaju znatno veću verovatnoću ponovnog razvitka GBS-a nego osobe kod kojih nije registrovan. Kao rezultat toga, očekivano je da verovatnoća slučajnog razvoja GBS-a nakon vakcinisanja bude veća kod osoba sa anamnezom GBS nego kod osoba kod kojih on nije ranije registrovan (1, 6, 9, 10, 11).

Neželjene reakcije. Lokalne reakcije su najčešće nakon primene TIV-a, uključuju bol, crvenilo i induraciju na mestu uboda. Ove reakcije su prolazne, uglavnom traju dan-dva. Zabeležene su kod 15–20% vakcinisanih. Nespecifični, opšti simptomi koji uključuju povišenu telesnu temperaturu, drhtanje, slabost, malaksalost i bolove u mišićima pojavljuju se kod manje od 1% primalaca TIV-a. Ti simptomi se obično javljaju kod onih koji nisu bili prethodno izloženi virusnom antigenu koji se nalazi u vakcini. Pojavljuju se u roku od šest do 12 sati nakon vakcinacije i nestaju u narednih dan-dva. Međutim, ovi simptomi se pojavljuju jednako često kao kod osoba kojima je data placebo injekcija.

Alergijska reakcija na komponente vakcine javlja se izuzetno retko (ospa, angioedem, alergijska astma ili anafilaksija) nakon primene TIV-a. Većina njih se verovatno povezuje sa rezidualnim proteinom jajeta. Iako vakcine protiv gripa sadrže samo malu količinu proteina iz jajeta, taj protein može izazvati neposredne alergijske reakcije kod osoba sa teškom alergijom na jaja. Kod osoba kod kojih dođe do pojave ospe i oticanja usana i jezika, akutnih respiratornih tegoba ili kolapsa nakon što pojedju jaja potrebno je prvo sprovesti alergološka ispitivanja, pa tek onda doneti odluku o sprovođenju vakcinacije. Moguća je pojava reakcije preosetljivosti na

bilo koju od komponenti vakcine. Preosetljivost na timerosal najčešće se ispoljava u vidu reakcija preosetljivosti kasnog tipa.

Rizik za pojavu GBS-a kod vakcinisanih kreće se od 1 : 1.000.000 do 1 : 3.000.000 vakcinisanih i znatno je niži od rizika pojave teških oblika gripa ili komplikacija osnovne bolesti koje bi mogle biti sprečene vakcinacijom, posebno kod ≥ 65 godina i hroničnih bolesnika bez obzira na uzrast.

Nakon primene LAIV-a kod dece najčešće se registruju curenje iz nosa i glavobolje. Međutim, u sprovedenim istraživanjima nisu utvrđene značajne razlika u broju registrovanih reakcija u odnosu na primaocce placeba. Povećan rizik od otežanog disanja utvrđen je kod deca uzrasta od šest do 23 meseca, za razliku od starije dece gde ne postoji.

Kod vakcinisanih zdravih odraslih osoba značajno je povećana učestalost kašlja, curenja iz nosa, začepljenost nosa, bolova u grlu i groznice. Ovi simptomi su se pojavili kod 10–40% primalaca vakcine, sa stopom 3–10% višom u odnosu na primaocce placeba. Nije registrovana češća pojava povišene telesne temperature kod vakcinisanih. Ozbiljne neželjene reakcije nisu registrovane nakon primene LAIV-a kod primalaca, ni kod dece ni kod odraslih. GBS nije za sada registrovan kod primalaca LAIV-a (1, 6, 9, 10).

Imunitet posle vakcinacije. Imunitet nakon vakcinacije inaktivisanom vakcinom traje do godinu dana, ali obično kraće zbog niskog nivoa antitela i antigen-skih driftova cirkulišućih virusa gripa. Efikasnost vakcine protiv gripa varira u zavisnosti od sličnosti vakcinalnih sojeva i cirkulišućeg soja, kao i zdravstvenog stanja primaoca. Vakcine su efikasne u zaštiti i do 90% kod primalaca mladih od 65 godina ukoliko postoji podudarnost vakcinalnog i cirkulišućeg soja. Međutim, vakcina je samo 30–40% efikasna u sprečavanju bolesti kod osoba ≥ 65 godina. Iako vakcina nije naročito delotvorna u sprečavanju bolesti kod starijih osoba, veoma je delotvorna u prevenciji komplikacija i smrtnog ishoda. Kod starijih osoba, efikasnost TIV-a je 50–60% u prevenciji hospitalizacije i 80% u sprečavanju smrtnog ishoda.

Adjuvantna vakcina protiv gripa indukuje viši nivo zaštite kod najstarijih kroz viši nivo seroprotekcije (procenat vakcinisanih sa titrom antitela merenih inhibicijom hemaglutinacije $\geq 1 : 40$) i viši nivo serokonverzije (procenat vakcinisanih sa četverostrukim porastom titra antitela merenih inhibicijom hemaglutinacije u odnosu na titar pre vakcinacije ($1 : 10$) ili porast sa $\leq 1 : 10$ na $\geq 1 : 40$). Stvara se viši nivo antitela koja duže traju, posebno protiv gripa tipa A (H3N2) i tipa B. Imunogenija postoji kod najstarijih koji boluju od hroničnih bolesti u odnosu na druge vrste inaktivisanih vakcina. Pored toga, imunogenija je kod osoba uzrasta 18–60 godina koje boluju od hroničnih respiratornih, srčanih bubrežnih oboljenja, imunosuprimiranih, bolesnika od dijabetesa i malignih oboljenja i HIV infekcije. Utvrđeno je da primena adjuvantne vakcine protiv gripa smanjuje rizik od hospitalizacije kod grupa u riziku u toku aktivnosti virusa gripa u populaciji, i to kod: akutnog koronarnog sindroma (87%), cerebrovaskularnih događaja (93%) i pneumonije (69%) (9).

U tri istraživanja sprovedena među decom utvrđena je veća efikasnost LAIV-a u odnosu na TIV. Nema dokaza da je kod odraslih delotvornost LAIV-a veća od TIV-a.

Vakcina je testirana u grupama i zdrave dece i zdravih odraslih osoba. Procena efikasnosti trovalentnog LAIV-a protiv virusa gripa sprovedena je randomiziranom, dvostruko slepom, placebo kontrolisanom studijom kod zdrave dece, uzrasta od 60 meseci do 84 meseca starosti, tokom dve sezone. U prvoj godini, kada su se vakcinalni i soj virusa gripa podudarili, efikasnost vakcine je bila 87%. U drugoj godini, kada nije došlo do podudaranja sojeva virusa, efikasnost je takođe bila 87%. Ostali rezultati ove studije ukazuju na smanjenje stope upala srednjeg uha praćenih povišenom telesnom temperaturom za 27% i smanjenje potreba za tretmanom upale srednjeg uha primenom antibiotika za 28%. Primanje LAIV-a takođe je dovelo do smanjenja stope pojave povišene telesne temperature i upale srednjeg uha kod primalaca vakcine kod kojih je došlo do pojave bolesti. Randomiziranom, dvostruko slepom, placebo kontrolisanom studijom, kojom je obuhvaćeno 3.920 zdravih odraslih osoba u dobi 18–49 godina, utvrđeno je smanjenje incidencije tokom sezone gripa 1997/98, kada se vakcinalni i cirkulišući soj virusa gripa A nisu podudarali (10).

Zakonske obaveze u Srbiji. Imunizacija protiv gripa u Srbiji sprovodi se po kliničkim indikacijama i propisana je kao obavezna Zakonom o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti. Imunizacija se sprovodi u skladu sa Pravilnikom o imunizaciji i načinu zaštite lekovima (13).

Literatura

1. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases: Influenza. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington D. C. Public Health Foundation, 2015. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/flu.pdf>
2. Minor PD. Vaccines against seasonal and pandemic influenza and the implications of changes in substrates for virus production. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 560–565.
3. Fang R., Min Jou W, et al. Complete structure of A/duck/Ukraine/63 influenza hemagglutinin gene: animal virus as progenitor of human H3 Hong Kong 1968 influenza hemagglutinin. *Cell*. 1981; 25: 315–323.
4. Garten RJ, Davis CT, Russell CA., et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science*. 2009; 325: 197–201.
5. Wright PF, Neumann G, Kawaoka Y. Orthomyxoviruses, in: Knipe D. M. Howley P. M. Griffin D. E. et al. *Fields Virology*. 5th ed Lippincott, Williams & Wilkins Philadelphia, PA 2007; 1691–1740.
6. World Health Organization. WHO position paper on Vaccines against Influenza. *Weekly Epidemiological Records*, 2012; 47 (87): 461–476.
7. Petrović V, Šeguljev Z, Ćosić G, Ristić M, Nedeljković J, Dragnić N, Ukropina S. Overview of the winter wave of 2009 pandemic influenza A(H1N1)v in Vojvodina, Serbia. *Croat Med J* 2011; 52 (2): 141–150.
8. Petrović Vladimir, Šeguljev Zorica, Nedeljković Jasminka, Ristić Mioljub. Seroprevalence Study in Vojvodina (Serbia) Following 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) v. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 2012; 140 (11–12): 744–751.

9. Fiore A, Bridges C, Katz J, Cox J. Inactivated influenza vaccines, in: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*, 6th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2013, 257–293.
10. Luke C, Lakdawala S, Subbarao K, Influenza vaccine-live, in: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*, 6th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2013, 294–312.
11. World Health Organization. WHO recommendations for routine immunization – summary tables. Geneva: WHO; Reviewed February 2015. Available at: http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table1.pdf?ua=1
12. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) — United States, 2014–2015 Influenza Season. *MMWR* 2014; 63 (32); 691–697.
13. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Pravilnik o imunizaciji i načinu zaštite lekovima. Beograd: „Službeni glasnik RS“, broj 32/2015.

15. INFEKCIJE HUMANIM PAPILOMA VIRUSIMA

Bolest. Infekcije humanim papiloma virusima (HPV) najčešće su virusne infekcije organa reproduktivnog trakta (1). Infekcija humanim papiloma virusima, koji se prenose seksualnim putem, smatra se glavnim etiološkim faktorom i predstavlja neophodan, mada ne i dovoljan uslov za nastanak genitalnih kondiloma i malignih neoplazmi na nekoliko lokalizacija najčešće na grliću materice, a ređe na vulvu, vagini i anusu. Najveći broj infekcija je samoizlečiv, dok manji progredira do perzistentne infekcije, prekanceroznih stanja i raka (2).

Uzročnik. Humani papiloma virus je DNK virus. Na osnovu identifikacije razlika genetskih sekvenci koje kodiraju spoljašnji kapsidni protein L1, prepoznato je preko 190 tipova ovog virusa. Većina tipova HPV-a dovodi do infekcija kože i razvoja kožnih bradavica. Oko 40 tipova može da dovede do razvoja raka epitela sluzokoža. Ovi tipovi se dalje klasifikuju prema povezanosti sa razvojem raka grlića materice na niskoonkogene (niskorizični) i visookonkogene (visokorizični) (3, 4). Niskoonkogeni tipovi HPV-a, poput tipova 6 i 11, mogu dovesti do razvoja benignih tumora ili abnormalnosti ćelija grlića materice niskog stepena, genitalnih bradavica (kondiloma) i papiloma grkljana. Visookonkogeni HPV tipovi smatraju se kancerogenim i predstavljaju neophodan uzrok raka grlića materice i drugih vrsta anogenitalnih karcinoma. Visokorizični tipovi su 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 73 i 82 (5). Infekcija visokorizičnim tipovima smatra se neophodnom za razvoj raka grlića materice, ali sama po sebi nije dovoljna da izazove rak, jer velika većina od inficiranih žena ne oboli od karcinoma. Ovi tipovi izazivaju abnormalan rast ćelija grlića materice najpre niskog stepena, potom visokog stepena. Promene predstavljaju preteče raka grlića materice i anogenitalne regije. Prethodna infekcija visokorizičnim tipovima HPV-a utvrđena je kod 99% slučajeva raka grlića materice. Pojava perzistentne infekcije visokorizičnim onkogenim tipovima značajno povećava verovatnoću razvoja raka grlića materice. Tip 16 je najrizičniji i smatra se da sam dovodi do pojave raka grlića materice u oko 50% slučajeva u svetu, a zajedno sa tipom 18 to iznosi do oko 70% slučajeva (6, 7).

Rezervoar i način prenošenja. Ljudi su jedini prirodni rezervoar virusa. Virusi se prenose direktnim kontaktom sa zaraženom osobom, najčešće seksualnim. Do zaražavanja najčešće dolazi tokom seksualnog odnosa, ali je ono moguće i nakon nepenetrativne seksualne aktivnosti. Infekcija HPV-om se javlja ubrzo nakon početka seksualne aktivnosti (8–12). Genitalna infekcija HPV-om može da se prenese neseksualnim putevima, sa majke na novorođenče tokom porođaja, ali to nije uobičajeno (13). Faktori rizika za infekciju HPV-om povezani su sa seksualnim

ponašanjem, uključujući broj seksualnih partnera, anamnezu bolesti seksualnih partnera i istoriju seksualnih aktivnosti njihovih partnera. Većina istraživanja sugerišu da je mlađi uzrast (≤ 25 godina) faktor rizika za infekciju. Dokazi su manje čvrsti u vezi sa drugim faktorima rizika, kao što su rano stupanje u seksualne odnose, neadekvatna upotreba kondoma, broj trudnoća, genetski faktori, pušenje, nedostatak obrezivanja muških partnera i upotreba oralnih kontraceptivnih sredstava (14).

Inkubacija. Iako ovde ne govorimo o inkubaciji u pravom smislu reči, treba napomenuti da između infekcije HPV-om i razvoja karcinoma (grlića materice) prođe više od 10 godina (1).

Zaraznost. Zbog nemogućnosti kultivacije virusa, istraživanja zaraznosti su otežana. HPV se verovatno prenosi tokom akutne i perzistentne infekcije. Pretpostavlja se da je zaraznost visoka zbog velikog broja novih infekcija, koje se registruju svake godine (15).

Otpornost. Infekcija HPV-om zahvata bazalni epitel kože ili sluzokože. Iako je incidencija infekcije visoka, većinom dolazi do spontanog izlječenja u periodu godinu-dve. Kod malog procenta, 5–10%, zaraženih osoba razvija se perzistentna infekcija koja je najvažniji faktor rizika za razvoj prekanceroznih lezija raka grlića materice (1). Najčešća, klinički značajna, manifestacija perzistentne genitalne infekcije HPV-om jeste cervikalna intraepitelijalna neoplazija (CIN). Nakon nekoliko godina, perzistentna infekcija može da pređe u CIN niskog stepena, tj. CIN 1, koji takođe može završiti povlačenjem, odnosno spontanom izlečenjem. Perzistentna HPV infekcija može direktno dovesti do CIN-a visokog stepena, tj. do CIN-a 2 ili CIN-a 3, koje predstavljaju prekancerozne promene. Mali procenat prekanceroznih promena se spontano povuče. Ako se ne otkriju na vreme i ne leče, nakon nekoliko godina CIN 2 ili CIN 3 mogu napredovati do raka grlića materice (15).

Rasprostranjenost. Infekcija HPV-om se javlja širom sveta, bez sezonskih varijacija (1, 16).

Prevenција. Ključnu ulogu u smanjenju broja obolelih od HPV-a, što posledično u dužem periodu dovodi i do značajnog smanjenja umiranja od navedenih oboljenja, imaju mere primarne prevencije. Mere primarne prevencije obuhvataju opšte mere i specifičnu meru, imunizaciju. Pored mera primarne prevencije značajno je sprovođenje skrininga raka grlića materice, kao mere sekundarne prevencije kojom se ranom dijagnozom i lečenjem utiče na smanjenje stope mortaliteta u populaciji. Neke zemlje su samo primenom organizovanog skrininga značajno smanjile stopu mortaliteta, a u dužem periodu i incidencije karcinoma grlića materice.

Očuvanje i unapređenje zdravlja stanovništva obezbeđuje se sprovođenjem zdravstveno vaspitnih programa usmerenih na celu populaciju, kao i grupa pod rizikom i pojedinaca. Edukacijom se pojedinci osposobljavaju za usvajanje zdravih stilova života i donošenje pravilnih odluka vezanih za izbegavanje rizičnih ponašanja koja dovode do pojave seksualno prenosivih bolesti.

Mogućnost prenošenja HPV-a može se umanjiti, ali ne i eliminisati upotrebom fizičke barijere kao što je kondom. Uzdržavanje od seksualnih aktivnosti, tj. bilo kog genitalnog kontakta sa drugom osobom najsigurniji je način da se spreči genitalna HPV infekcija. Za one koji biraju da budu seksualno aktivni, monogamni odnos sa

nezaraženim partnerom je strategija koja verovatno ima najveći potencijal za sprečavanje buduće genitalne HPV infekcije. Incidencija infekcija HPV-om značajno se smanjuje kod mladih žena čiji partneri koriste kondom redovno i pravilno (14).

Stav prema imunizaciji. Prema smernicama SZO, imunizacija protiv HPV-a preporučuje se kada je prevencija raka grlića materice narodnozdravstveni prioritet i kada postoji ekonomska održivost imunizacije u dužem periodu (1). Evropski centar za kontrolu bolesti (ECDC) u oktobru 2012. objavio je preporuke za sprovođenje imunizacije protiv HPV-a, kojima se zemlje članice pozivaju da omoguće imunizaciju za devojčice uzrasta 12–14 godina (16). I SZO i ECDC predviđaju da skrining kao mera sekundarne prevencije bolesti treba nesmetano da se odvija paralelno sa procesom imunizacije (1, 16). Devetnaest zemalja Evropske unije uvelo je imunizaciju protiv HPV-a, dok je u preostalim zemljama članicama taj postupak u toku. Svaka od zemalja donela je odluku o imunizaciji dece određenog uzrasta na osnovu svoje epidemiološke situacije. Među zemljama iz okruženja Slovenija je 2009. otpočela imunizaciju devojčica uzrasta 12 godina. Makedonija je otpočela proces HPV imunizacije kao deo obaveznog imunizacionog programa takođe 2009, dok su Hrvatska i Mađarska otpočele imunizaciju na nivou lokalnih samouprava – gradova/opština. U svim zemljama u kojima je proces imunizacije otpočeo nosioci zdravstvene politike istakli su da sekundarna prevencija i dalje ostaje obavezna u vidu skrininga PAPA testom, kod žena od 25 do 60 godina, jednom u tri godine (17).

Vakcine protiv humanih papilomavirusa (HPV). Trenutno se primenjuju dve vakcine protiv HPV-a. Obe sadrže inaktivisane subjedinice. Antigen za obe vakcine je L1 glavni kapsidni protein humanog papiloma virusa, proizveden korišćenjem rekombinantne DNK tehnologije. L1 proteini su neinfektivne, neonkogene virusu slične čestice (*virus like particles* – VLP).

Četvorovalentna HPV (HPV4) vakcina primenjuje se kod žena i muškaraca. U jednoj dozi od 0,5 ml HPV4 ima 20 µg L1 proteina tipa 6, 40 µg L1 proteina a tipa 11, 40 µg L1 proteina tipa 16 i 20 µg L1 proteina tipa 18 HPV. Vakcinalni antigen je adsorbovan na aluminijumski adjuvans. Vakcina takođe sadrži natrijum hlorid, L-histidin, polisorbitat 80 i natrijum borat, a ne sadrži konzervanse ni antibiotike.

Bivalentna HPV (HPV2) vakcina primenjuje se kod žena i nije odobrena za upotrebu kod muškaraca. Antigen, L1 kapsidni protein, adsorbovan je na adjuvantni sistem, AS04. Adjuvantni sistem se sastoji se od 3-O-desacil -4'-monofosforil lipida A (MPL), koji je adsorbovan na aluminijum hidroksid. U jednoj dozi od 0,5 ml ima 20 µg L1 proteina tipa 16 i 20 µg L1 proteina tipa 18 HPV. Bivalentna vakcina ne sadrži konzervanse i antibiotike (2).

Način i vreme davanja vakcina. Prioritetna ciljna grupa za imunizaciju jesu devojčice uzrasta 9–13 godina. Neke od zemalja su uvele i tzv. dodatnu (eng. *catch up*) imunizaciju, sekundarne ciljne grupe, devojčica uzrasta 14–17 godina, i ta se mera preporučuje samo ako je sprovodiva, ekonomski opravdana i ne umanjuje sredstva potrebna za imunizaciju prioritetne ciljne grupe. Uzrast za uvođenje imunizacije određen je činjenicom da je imunizaciju potrebno sprovoditi pre prvih seksualnih odnosa kada ne postoji rizik od infekcije HPV-om, dok se dodatna imunizacija uvodi sa ciljem prevencije bolesti izazvanih HPV-om u generacijama

devojčica kod kojih je mogućnost infekcijom HPV virusom manja. Preporučena je rutinska (sistematska) imunizacija sa dve doze u razmaku od šest meseci, bilo HPV2 ili HPV4 vakcine. Ne postoji maksimalni preporučeni razmak između doza, ali se predlaže da on ne bude duži od 12–15 meseci (1).

Za sada SZO ne preporučuje imunizaciju dečaka jer je prioritet prevencija raka grlića materice, ali neke bogate zemlje sprovode je prvenstveno kod dečaka uzrasta 11–12 godina, a potom i onih u uzrastu 13–26 godina, HPV4 vakcinom, sa dve (Austrija) ili tri doze (SAD) (1, 14, 15).

Imunizacija sa tri doze po mesecima (0, 1–2, 6) može se sprovesti i kod devojaka i žena ≥ 15 godina koje nisu prethodno vakcinisane, kod imunosuprimiranih osoba, uključujući i osobe sa HIV infekcijom. Imuni odgovor i efikasnost vakcine mogu biti slabiji u odnosu na imunokompetentne osobe. Žene koje doje mogu primiti HPV vakcinu. Razmak između prve i treće doze ne bi trebalo da bude manji od 24 nedelje i ubrzana vakcinacija HPV vakcinom se ne preporučuje. Prethodno testiranje na HPV ili HIV nije neophodno (1, 2, 14).

Kad god je izvodljivo, trebalo bi koristiti istu HPV vakcinu za sprovođenje primarne serije. Nisu sprovedena istraživanja međusobne zamenjivosti vakcina različitih proizvođača. Međutim, ako izvođač imunizacije ne zna da li ima ili nema na raspolaganju HPV vakcinu koja je prethodno data osobi, bilo koja vakcina može da se koristi za kompletiranje primarne serije da bi se obezbedila zaštita od HPV tipova 16 i 18 (2, 14, 15).

Vakcine se mogu davati simultano sa drugim živim ili mrtvim vakcinama (Tdap i konjugovana meningokokna četvorovalentna vakcina).

Idealno bi bilo primeniti vakcinu pre potencijalnog izlaganja HPV-u preko seksualnog kontakta. Ipak, i osobe koje su već bile izložene humanom papiloma virusu mogu da se vakcinišu. Seksualno aktivne osobe koje nisu zaražene imaju potpunu korist od vakcinacije. Od vakcinacije će manje koristiti imati osobe koje su već inficirane jednim tipom ili s više tipova HPV-a koje vakcina sadrži. Vakcine nemaju terapijski efekat na postojeće infekcije HPV-om, polne bradavice ili lezije grlića.

Vakcine treba čuvati na temperaturi od 2° do 8 °C i zaštititi od uticaja svetlosti. Vakcinu treba izvaditi iz frižidera neposredno pre davanja. Vakcina se ne sme zamrzavati, a u suprotnom ne treba je primenjivati (2, 14).

Kontraindikacije i preostrožnosti. Ozbiljna alergijska reakcija (anafilaksija) na bilo koju komponentu vakcine ili reakcija na prethodnu dozu HPV vakcine jeste kontraindikacija za primanje ove vakcine, kao i ostale opšte kontraindikacije koje važe za sve druge vakcine (2).

Davanje HPV vakcine ne preporučuje se u trudnoći. Vakcina nije povezana sa nepovoljnim ishodom trudnoće ili sa neželjenim efektima na plod u razvoju. Međutim, podaci o vakcinaciji tokom trudnoće ograničeni su. Vakcinaciju treba odgoditi i primeniti tek po završetku trudnoće. Ako se nakon početka vakcinacije utvrdi da je žena trudna, dalju vakcinaciju treba odgoditi dok traje trudnoća (2, 14).

Ako se pak vakcina da u trudnoći, nije indikovana nikakva intervencija.

Neželjene reakcije. Najčešće neželjene reakcije, registrovane tokom kliničkih ispitivanja HPV vakcina, jesu lokalne reakcije na mestu aplikacije. Lokalne reakcije,

kao što su bol, crvenilo ili otok registrovani su kod 20% do 90% primalaca u različitim ispitivanjima. Povišena telesna temperatura registrovana je kod oko 10% vakcinisanih tokom kliničkih ispitivanja vakcina (1).

Ispitivanjima nisu registrovane ozbiljne neželjene reakcija povezane sa HPV vakcinom. Sinkope su prijavili adolescenti koji su primili HPV vakcinu zajedno sa drugim vakcinama preporučenim za ovu starosnu grupu (Tdap, MCV). Preporučuje se da primaoci uvek sede za vreme davanja vakcine i da budu posmatrani nakon vakcinacije u trajanju 15–20 minuta (2, 15).

Imunitet posle vakcinacije. Obe vakcine su visoko imunogene. Više od 99% primalaca kao imuni odgovor na vakcinu razvije antitela na HPV tipove uključene u vakcine mesec dana nakon završetka serije od tri doze. Međutim, nije poznat minimalan zaštitni titar, jer je njegovo utvrđivanje onemogućeno visokom delotvornošću vakcina. Utvrđeni su stabilni titrovi antitela poređenjem vakcinisanih osoba koji ukazuju na delotvornost vakcina, i to pet godina nakon HPV4 i devet godina nakon primene HPV2. Dalje praćenje kohorte vakcinisanih može dovesti do određivanja parametara koji predstavljaju znak aktivnog imuniteta (1). U poslednje dve godine utvrđeno je postojanje imunološke memorije nakon imunizacije četvorovalentnom vakcinom, što bi umnogome trebalo da olakša razmatranja o potrebi revakcinacije jednom vakcinisanih u budućnosti.

Utvrđeno je da obe vakcine imaju visoku delotvornost u prevenciji perzistentnih infekcija i adenokarcinoma *in situ* (AIS), čiji je nastanak povezan sa tipovima virusa koje sadrži vakcina. Klinička delotvornost HPV4 protiv bolesti grlića materice utvrđena je kod žena starosti 16–26 godina. Delotvornost vakcine za CIN 2/3 (cervikalna intraepitelijalna neoplazija) ili AIS, čiji je nastanak vezan za HPV 16 ili 18, iznosi 97%. Efikasnost protiv bilo koje cervikalne intraepitelijalne neoplazije izazvane tipovima 6, 11, 16 ili 18 humanog papiloma virusa iznosi 95%. Efikasnost HPV4 vakcine u prevenciji kondiloma izazvanih HPV tipovima 6, 11, 16 ili 18 jeste 99%. Efikasnost HPV4 vakcine kod kondiloma, čiji je nastanak vezan za tipove 6 ili 11, iznosi 90%.

Efikasnost HPV2 vakcine procenjena je kod žena u dobi 15–25 godina. Efikasnost protiv CIN-a 2 ili 3 ili AIS, vezanih za tipove 16 ili 18 HPV iznosi 93%. Iako su kliničke studije dokazale visoku efikasnost obe vakcine u sprečavanju infekcije HPV kod žena, nema dokaza o efikasnosti protiv bolesti koje su prouzrokovane tipovima virusa koji su sadržani u vakcinama, kod već zaraženih u vreme vakcinacije (tj. vakcina nema terapijski efekat na postojeće infekcije ili bolesti). HPV infekcija nije umanjila efikasnost vakcine protiv drugih tipova HPV-a koje vakcina sadrži (14, 15).

Zakonske obaveze u Srbiji. Infekcije izazvane HPV-om rutinski se ne prijavljuju u našoj zemlji.

Republika Srbija je, uviđajući socijalno medicinski značaj malignih bolesti, donela Nacionalni program „Srbija protiv raka“, pri čemu je rak grlića materice naveden kao jedan od tri prioritetna problema. Na osnovu toga usvojen je „Nacionalni program za prevenciju raka grlića materice“ („Službeni glasnik RS“, broj 54/08), kojim se uvodi program organizovanog skrininga. Skrining programi su predviđeni za ranu detekciju oboljenja, odnosno predstavljaju meru sekundarne prevencije i ne dovode do sprečavanja bolesti. Na taj način se bolest koja već postoji otkriva

u ranoj fazi i time se povećava incidencija bolesti sa ciljem da se smanji umiranje (mortalitet) od jednog oboljenja do kojeg dovodi infekcija HPV-om (17).

Razmatra se uvođenje preporučene imunizacije djevojčica uzrasta 11–14 godina.

Literatura

1. World Health Organization. WHO position paper on Human papillomavirus vaccines. *Weekly Epidemiological Records*, 2014; 43 (89): 465–492.
2. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases: Human Paillomavirus*. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington D. C. Public Health Foundation, 2015. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/hpv.pdf>
3. International Human Papillomavirus Reference Center. Human papillomavirus reference clones, 2014 <http://www.hpvcenter.se/html/refclones.html>
4. Doorbar J et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, 2012; 30S: F55-F70
5. International Agency for Research on Cancer. Human Papillomaviruses. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: A review of human carcinogens: Biological agents. Vol 100B. Lyon, IARC, 2012 (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B-11.pdf>, accessed September 2014)
6. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 2002; 55 (4): 244–265.
7. De Sanjose S, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncology*, 2010; 11: 1048–1056.
8. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 218–226.
9. Fairley CK, Gay NJ, Forbes A, Abramson M, Garland SM. Hand-genital transmission of genital warts? An analysis of prevalence data. *Epidemiol Infect* 1995; 115: 169–176.
10. Marrazzo JM, Stine K, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in women who have sex with women: a review. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 770–774.
11. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 2012; 30 (Suppl. 5): F24–33.
12. Shew ML, Weaver B, Tu W, Tong Y, Fortenberry JD, Brown DR. High frequency of human papillomavirus detection in the vagina before first vaginal intercourse among females enrolled in a longitudinal cohort study. *J Infect Dis* 2013; 207: 1012–1015.
13. Watts DH, Koutsky LA, Holmes KK, et al. Low risk of perinatal transmission of human papillomavirus: results from a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 365–373.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Human Papillomavirus Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, 2014; 63(RR05): 1–30
15. Schiller J, Lowy D, Markowitz L. Human papillomavirus vaccines, in: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*, 6th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2013, 235–256.
16. European Centre for Disease Prevention and Control. *Introduction of HPV vaccines in EU countries – an update*. Stockholm: ECDC; 2012
17. Ministarstvo zdravlja. Nacionalni program za prevenciju raka grlića materice. („Službeni glasnik. RS“, broj 54/08)

16. ROTAVIRUSNE INFEKCIJE

Bolest. Ispoljava se prolivima koji mogu da dovedu do dehidracije, gubitka elektrolita, acidoze i šoka. Trećina obolelih ima temperaturu preko 39°C. Virus najčešće ostaje samo u epitelu tankog creva. Sve obično prolazi za tri do sedam dana, mada može da se razvuče i na dve-tri sedmice (1).

Komplikacije bolesti su naročito česte kod dece čije opšte stanje je pre zaražavanja loše, bilo zbog nehranjenosti, parazitoza ili imunskih oboljenja, a ispoljava se težom slikom, produženim tokom (uz izraženije prolive, češće povraćanje i povišenu temperaturu) i nepovoljnim ishodom.

Uzročnik. Rotavirusi imaju dvoančanu RNK strukturu i čine poseban rod u familiji *Reoviridae*. Reasortman 11 genskih segmenata koji kodiraju virusne proteine odgovoran je za obilje različitih sojeva. Dva spoljna proteina humanih rotavirusa sadrže bar 27 antigena. Oni određuju serotip ovih virusa i izazivaju stvaranje serotipski specifičnih neutrališućih antitela (1). Rotavirusi mogu da opstanu mesecima u spoljnoj sredini.

Rezervoar i način prenošenja. Rezervoar je čovek, a infekcija se prenosi direktno prljavim rukama ili preko zagađenih predmeta. Značaj hrane i vode je manji nego kod drugih crevnih zaraza, a o ulozi kapljica se nagađa (2, 3). Animalni rezervoari imaju mali značaj jer se čovek retko inficira sojevima koje oni luče. Zarazi su posebno izložena deca u kolektivnom smeštaju, deca s imunskim poremećajima i odrasli koji su s njima u dodiru. Za razliku od drugih fekalno-oralnih infekcija, van tropa se sezonski vrh dostiže u hladnim mesecima (otuda pretpostavke da se „zimski proliv“ prenosi i kapljicama).

Inkubacija. Obično je kraća od dva dana, ali je mogući raspon jedan dan do tri dana (1, 2).

Zaraznost. Dva dana pre i 10 dana nakon početka bolesti (1). Najveća je tokom primoinfekcije. Atenuisani soj se izlučuje 1–15 dana ili i duže nakon vakcinacije, a mogućnost interhumanog prenosa nije utvrđena (4). U slučaju imunodeficijencije izlučivanje se produžava na više meseci.

Otpornost. Opšta. Novorođenčad i mlađa odojčad često imaju blagu kliničku sliku. Prva infekcija, naročito posle trećeg meseca života, po pravilu je najteža. Naredno obolevanje usled reinfekcije istim serotipom objašnjava se kratkotrajnim prisustvom sekretornih IgA (često ni godinu dana), a blaži klinički tok aktivacijom memorijskih rotavirusnih specifičnih ćelija (3). Ponavljane infekcije, koje obično protiču s blažom dijarejom ili bez simptoma, uz eventualno povraćanje i blago povišenu temperaturu, pomažu stvaranje trajnog imuniteta (4).

Rasprostranjenost i učestalost. Rotavirusi su najznačajniji uzroci teških dečjih proliva u svetu. Do svoje pete godine skoro svako dete dođe s njima u kontakt. Odgovorni su za blizu 500.000 smrti u svetu svake godine. U siromašnim zemljama 80%, a u razvijenim sredinama do 65% infekcija dijagnostikuje se među odojčadi-ma. U prvima je medijana zaražavanja u uzrastu od šest do devet meseci, a u drugima prvo zaražavanje može biti odloženo do uzrasta od dve godine do pet godina (1).

Uzrasno specifične stope mortaliteta su manje od 1/100.000 u razvijenom svetu, ali su, recimo, u Avganistanu oko 500 puta više (1).

Prevenција. Iskustvo pokazuje da opšte mere zaštite imaju ograničen značaj, pa ključ primarne prevencije predstavlja vakcinacija. Za povoljan tok i ishod bolesti važni su promptno otkrivanje i lečenje, pre svega nadoknada tečnosti i davanje cinka, ali i nastavak dojenja, odnosno hranjenja. Umiranje je često tamo gde je zdravstvena služba nerazvijena.

Teoretski je moguća pasivna veštačka imunizacija oralno datim specifičnim anti-telima, ali se u praksi ne primenjuje rutinski, mada skraćuje trajanje bolesti.

Stav prema imunizaciji. SZO preporučuje da vakcinacija protiv rotavirusnih infekcija bude uključena u programe imunizacije svih, a posebno nerazvijenih zemalja. Ova mera treba da bude sastavni deo strategije sprečavanja i suzbijanja proliva, uz promovisanje dojenja, normalnu ishranu za nedojenu decu, poboljšanje higijenskih i sanitarnih uslova (pranje ruku, bezbedna pijaća voda), dodavanje cinka, široku dostupnost oralne rehidracije obolelih itd. (1, 5).

Vakcina koja više nije u upotrebi bila je povezana s intestinalnom invaginacijom (relativni rizik je bio iznad 20). Za sadašnje vakcine se računa da takav rizik ili ne postoji (*Cochrane*) ili da je na nivou 1-2 dodatna slučaja obolevanja na 100.000 vakcinisanih (1,6). Po jednom matematičkom modelu, na jedan smrtni ishod izazvan invaginacijom usled vakcinacije dolazi 154 vakcinacijom spasenih života, što uveliko opravdava primenu ove preventivne mere (1).

Godine 2010. zabrinutost je izazvao nalaz svinjskog cirkovirusa (PCV1), koji je inače nepatogen za ljude, u vakcini RV1. Američka Uprava za hranu i lekove, Evropska agencija za lekove i SZO su se složili da to saznanje ne treba da utiče na pozitivan stav prema vakcinaciji (7).

Vrste i sastav vakcina. U širokoj upotrebi su dve vrste ovih vakcina. Za obe se koristi Vero ćelijska kultura. RV5 (RotTeq) je rekombinantna vakcina pet humanih i bovinih sojeva rotavirusa (bovini sojevi služe za ekspresiju humanih serotipova), a isporučuje se u obliku suspenzije u puferskom rastvoru od 2 ml i daje se u tri doze. RV1 (*Rotarix*) se sastoji od jednog atenuisanog soja humanog porekla u obliku liofilizovanog praha (1 ml) ili već pripremljenog rastvora (1,5 ml). Zaštita se postiže s dve doze.

Vakcine se čuvaju u frižideru (2–8°C), ali ne u zamrzivaču. Rastvarač za RV1 može da se drži na sobnoj temperaturi, a vakcina mora da se utroši u roku od 24 sata po rastvaranju. RV5 se daje odmah po vađenju iz frižidera.

Način i vreme davanja. Vakcine se daju oralno, a preporučeni uzrast za prvu dozu je 6–15 nedelja. Zavisno od proizvođača, primenjuju se dve ili tri doze počev

od navršenog drugog meseca života (u područjima gde je rizik visok i posle šeste nedelje) u razmaku mesec do dva meseca (1). Gornja uzrasna granica za prvu dozu je 14 sedmica i šest dana, a za bilo koju dozu – 32 sedmice (5) ili osam meseci (4), odnosno 24 meseca (1). Najveći razmak između doza nije čvrsto određen, a jedino je važno da je uklopljen u naznačene granice. Postupak se ne ponavlja ako dete ispljune ili povрати vakcinu. Praktični razlozi nameću da se vakcina primenjuje istovremeno kada i DTP, a isto pravilo važi i za ostale vakcine iz obaveznog programa. Poželjno je, mada ne i neophodno, da obe, odnosno sve tri doze potiču od istog proizvođača.

Kontraindikacije i preostrožnosti. Podatak o gastroenteritisu nije razlog da se ne započne ili ne dovrši imunizacija. Vakcine ne sadrže ni tiomersal, ni konzer-vanse, pa je osnovna kontraindikacija teška alergija na prethodnu dozu vakcine ili na lateks sadržan u gumenom aplikatoru za RV1.

Potrebna je opreznost u slučaju imunodeficientnih stanja, akutne bolesti ili anamnestičkog podatka o intestinalnoj invaginaciji, pa se tada u svakom pojedinačnom slučaju procenjuju rizici i koristi. HIV infekcija ne predstavlja kontraindikaciju, a izuzetak je teška kombinovana imunodeficientija, kada se detetu ne daje vakcina (4). Invaginacija tankog creva je moguća, mada po nekim podacima nije češća nego među nevakcinisanim (3, 8). Globalni savetodavni komitet za bezbednost vakcina SZO ističe da korist od vakcinacije umnogome preteže nad rizicima invaginacije, utoliko pre što su oni, ako se na vreme prepoznaju i tretiraju, retko fatalni (9). Ne smatra se da je potrebna opreznost ukoliko postoji neki hronični gastrointestinalni poremećaj ili je dat krvni preparat s antitelima.

Boravak trudnice u domaćinstvu nije razlog da odojče ne bude vakcinisano. S jedne strane, velika je verovatnoća da je trudnica imuna, a s druge strane, opasnost od zaražavanja vakcinalnim sojem je mala (1). Isto važi i u slučaju da je član domaćinstva imunodeficientan. Obrazloženje je da je veća korist od zaštite odojčeta nego što je opasnost prenošenja atenuisanog virusa. Ni nedonešenost nije prepreka vakcinaciji ukoliko je hronološka starost bebe bar šest sedmica, njeno stanje je stabilno i ona se otpušta ili je već otpuštena iz ustanove, kako ne bi zaražavala mlađu nedonoščad (1).

Kako je higijena ruku standardna praksa u zdravstvenim ustanovama, trudnoća i imunska bolest zdravstvenog radnika nisu razlog da se poštedi davanja vakcine deci.

Neželjene reakcije. Nema ozbiljnih neželjenih dejstava, ali se tokom sedam-osam dana nakon vakcinacije beleže povraćanje (15–18%), proliv (9–24%), razdražljivost (13–62%) i povišena temperatura (40–43%) (1, 4). Međutim, te pojave imaju sličnu učestalost i među nevakcinisanom odojčadi (4).

Imunitet posle vakcinacije. Serokonverzija za RV1 je 73–96% u razvijenim i 61–65% ili manje u zemljama u razvoju, a efikasnost u odnosu na teške prolive odlikuju nešto viši procenti. Slični rezultati se dobijaju i za PV5 (3). Obe vakcine sprečavaju gastroenteritis u 74–87%, a teški gastroenteritis u 85–98% (1). Za razliku od prirodne infekcije, prisustvo specifičnih sekretornih IgA u stolici nije pokazatelj zaštitnog efekta, za šta postoje različita objašnjenja (3).

Zaštitni efekat je viši u visoko razvijenim nego u nedovoljno razvijenim sredinama, a obrnuto je srazmeran uzrastu vakcinisanih i protoku vremena. U industrijski vodećim zemljama odojčad su u prvoj sezoni skoro apsolutno zaštićena, tokom dve sezone je taj efekat još uvek impresivan, recimo 82–96% za teške prolive (7), a uočava se i godinu dana kasnije. Siromašne zemlje beleže sličan trend, ali na znatno nižem nivou. Međutim, vakcine tamo spasavaju mnogo više života jer je učestalost rotavirusnih infekcija neuporedivo viša.

Ne postoje markeri rotavirusne virulencije, jer ona nije vezana za tipsku pripadnost. Serumaska antirotavirusna antitela koriste se kao pokazatelj vakcinalne imunogenosti.

Zakonske obaveze u Srbiji. Ne spada ni u obavezne, a ni u preporučene vakcine. Odnos prema zaštiti od rotavirusa imunizacijom kod nas se neće menjati u bliskoj budućnosti. Osnovni razlog je što se od tih virusa u Srbiji ne umire, mada i visoka cena vakcine igra određenu ulogu.

Literatura

1. World Health Organization. Rotavirus vaccines. WHO position paper – January 2013. Weekly epidemiological record 2013, 88: 5, 49–64.
2. American Public Health Association. Rotaviral enteritis. In: Control of Communicable Diseases Manual, 19th Edition. Ed. DL Heymann. Washington: APHA Press, 2008, 253–256.
3. Clark HF, Offit PA, Parashar UD. Rotavirus vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines 6th edition. Philadelphia:WB Saunders; 2013, 669–687.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Rotavirus, in: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. 12th ed., 2nd printing. Washington D. C.: Public Health Foundation, 2012, 263–274. Available at: www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/rotavirus.pdf
5. World Health Organization. Rotavirus. Geneva: WHO, Last updated: 12 April 2010. Available at : <http://www.who.int/immunization/topics/rotavirus/en/>
6. Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M et al. Intussusception Risk after Rotavirus Vaccination in U.S. Infants. N Engl J Med 2014; 370: 503–512.
7. World Health Organization. Rotavirus vaccination – WHO does not recommend any change to use of Rotarix vaccine. Geneva: WHO, 2010. Available at: http://www.who.int/immunization/newsroom/news_rotavirus_vaccine_use/en/
8. Soares-Weiser K, MacLehose H, Bergman H, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art. No.: CD008521.
9. World Health Organization. Statement on risks and benefits of rotavirus vaccines Rotarix and RotaTeq. Geneva: WHO, May 2015. Available at: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/rotavirus/rotarix_and_rotateq/statement_May_2015/en/

17. HEPATITIS A

Bolest. Hepatitis A je akutno zapaljenje jetre prouzrokovano hepatitis A virusom (HAV). Ovo oboljenje, koje je u prošlosti nazivano „infektivni” hepatitis, danas je svrstano u enteralne virusne hepatitis. Mada se klinički simptomi hepatitisa A ne razlikuju od onih koji se javljaju kod drugih virusnih hepatitisa, ovo je najčešće blago oboljenje, sa visokim učešćem anikternih oblika, a česte su i asimptomatske infekcije, naročito kod dece.

Uzročnik. HAV je klasifikovan u porodicu *Picornaviridae*, genus *Heparnavirus*. Postoji samo jedan serotip virusa. Na osnovu antigenskih razlika, izolati se razvrstavaju u genotipove, a unutar jednog genotipa u subgenotipove. Zbog unakrsnog imuniteta, vakcine na bazi jednog izolata obezbeđuju zaštitu protiv drugih izolata. Tipizacija virusa se koristi u epidemiološkim istraživanjima za otkrivanje izvora i načina prenošenja infekcije (1).

HAV je vrlo otporan i dugo opstaje u spoljašnjoj sredini (pijaćoj i morskoj vodi, otpadnim vodama, morskom sedimentu, zemljištu i sasušenom fecesu, na kontaminiranim površinama i u hrani). Otporan je u kiseloj sredini, a u odnosu na druge pikorna viruse, manje je osetljiv na dejstvo povišene temperature. Pošto nema lipidni omotač, ne inaktivira ga sredstva koja razgrađuju masti, ali ga inaktivira druga dezinfekciona sredstva (hlor, formalin).

Rezervoar i način prenošenja. U prirodnim uslovima čovek je jedini rezervoar HAV-a. Inficirane osobe izlučuju virus fecesom. U kasnom inkubacionom periodu HAV je prisutan i u krvi, ali je viremija kratkotrajna. Zbog toga je hepatitis A tipična fekalno-oralna infekcija. Prenosi se putem kontakta, uključujući i polni (oro-analni) kontakt, kontaminiranom vodom ili hranom. Parenteralni način prenošenja preko transfuzije krvi, zbog kratkotrajnosti viremije, retko se dešava, ali su među intravenskim korisnicima droge registrovane i epidemije hepatitisa A. Zastupljenost pojedinih načina prenošenja je različita, zavisi od higijenskih prilika i stepena endemičnosti HAV-a na određenom području.

Inkubacija. Prosečno iznosi 28 dana a nalazi se u rasponu od 15 do 50 dana (2).

Zaraznost. Najintenzivnije izlučivanje HAV-a dešava se krajem inkubacionog perioda. Pojavom žutice, zaraznost se naglo smanjuje, a izlučivanje virusa obično ne traje duže od tri nedelje (dve nedelje pre i nedelju dana posle početka bolesti), (2). Hronično virusonoštvo nije dokazano.

Otpornost. Osetljivost prema HAV-u je opšta. Razlike u uzrasno specifičnoj incidenciji posledica su razlika u kliničkom ispoljavanju bolesti i stepenu izloženosti

HAV-a. Infekcija ostavlja solidan i dugotrajan imunitet. Transplacentarno preneti anti-HAV IgG antitela štite novorođenče tokom prvih meseci života.

Rasprostranjenost i učestalost. Hepatitis A je ubikvitaro oboljenje. Registrovana incidencija nije pokazatelj realne epidemiološke situacije na jednom području jer je infekcija HAV u dečjem uzrastu često asimptomatska. Zbog toga je prevalencija anti-HAV antitela realniji pokazatelj učestalosti i rasprostranjenosti hepatitisa A u populaciji. Na osnovu visine uzrasno specifične seroprevalencije utvrđuje se stepen endemičnosti hepatitisa A (visoka, srednja, niska ili vrlo niska endemičnost). Odrasle standarda, higijenskih prilika, uslova života i sanitacije (3). U visoko endemskim područjima (zemlje Afrike i južne i jugoistočne Azije) infekcija se stiče u ranom detinjstvu, kada je najčešće asimptomatska. Zahvaljujući postinfektivnom imunitetu, mali procenat populacije ostaje osetljiv prema HAV-u. Severna Amerika, zemlje severne i zapadne Evrope i Australija pripadaju niskoendemskim područjima sa visokim učešćem osetljivih osoba u svim dobnim grupama. Srednjeendemska područja karakteriše smanjenje prevalencije i pomeranje prokužavanja prema starijim dobnim grupama.

Promenom higijenskih i socijalno-ekonomskih uslova menja se i stepen endemičnosti na određenom području. Krajem sedamdesetih godina prošlog veka Vojvodina je bila srednjeendemsko područje, sa 64% imunih osoba ≥ 15 godina (4). Ponovljeno ispitivanje početkom devedesetih godina pokazalo je veće učešće osetljivih lica u ispitivanom uzorku (5). Mada stopa incidencije hepatitisa A ima opadajući trend, u Vojvodini se i dalje javljaju epidemije, a pogađaju stanovništvo nehygijskih naselja i prenaseljenih periurbanih lokaliteta, ali i školske kolektive koje pohađaju deca iz žarišta (6, 7). Porast osetljive populacije tokom poslednjih decenija nosi rizik od izbijanja epidemija većih razmera, kao što je epidemija hepatitisa A u Nišu 2007. sa preko 700 obolelih (8).

Prevenција. Osnovni pravci prevencije HA, kao i drugih crevnih infekcija, usmereni su ka podizanju lične i opšte higijene, regulisanju vodosnabdevanja, higijenskoj proizvodnji i prometu životnih namirnica i pravilnoj dispoziciji otpadnih materija. Dobijanje vakcine protiv hepatitisa A, značajno je unapredilo prevenciju ove bolesti.

Stav prema imunizaciji. Preporuke SZO jesu da se strategija imunizacije donosi na osnovu praćenja epidemiološke situacije i analize troškova i koristi od imunizacije, kao i da se sprovodi u sklopu drugih preventivnih mera (unapređenje higijene i sanitacije).

U hiperendemskim područjima, gde se infekcija stiče rano u detinjstvu i protiče uglavnom asimptomatski, strategija prevencije usmerena je na poboljšanje lične higijene, vodosnabdevanja i uslova stanovanja.

U zemljama, u kojima je unapređenjem socioekonomskog statusa došlo do promene stepena endemičnosti od visokog prema srednjem, očekuje se da je veliki deo odrasle populacije osetljiv prema HAV-u i da bi imunizacija dece ≥ 12 meseci bila ekonomski isplativa.

U niskoendemičnim područjima ciljna grupa za imunizaciju jesu osobe izložene riziku od infekcije HAV-om (putnici u srednje i visoko endemska područja, osobe pod dugotrajnim tretmanom krvnim produktima, muškarci koji imaju seksualne

odnose sa muškarcima, intravenski korisnici droge i radnici koji dolaze u kontakt sa nehumanim primatima), ili su izložene riziku da dobiju teži klinički oblik bolesti (bolesnici sa hroničnim oboljenjem jetre) (2, 9).

Iskustva iz nekih zemalja pokazuju da se imunizacija protiv hepatitisa A može koristiti i kao protivepidemijska mera, s obzirom na to da već posle prve doze vakcine dolazi do brzog porasta titra antitela. Uspeh zavisi od karakteristika epidemije i mogućnosti da se imunizacija blagovremeno započne i sprovede sa visokim obuhvatom (3).

Vrste i sastav vakcina. Danas je u svetu licencirano više inaktivisanih celovirusnih (monovalentnih i kombinovanih) vakcina i atenuisanih vakcina protiv hepatitisa A (9).

Inaktivisane vakcine su proizvedene propagacijom virusa u humanim fibroblastima i inaktivacijom virusa formaldehidom. Vakcine različitih proizvođača razlikuju se u pogledu količine vakcinalnog antigena, vrsti adjuvansa i sadržaju konzervana. Licencirane su za uzrast ≥ 12 meseci. Postoje posebne formulacije za decu i odrasle. Primenjuju se u mnogim zemljama širom sveta.

Kombinovane vakcine protiv hepatitisa A i hepatitisa B i protiv hepatitisa A i trbušnog tifusa, namenjene su za zaštitu odraslih osoba koje će boraviti u srednje i visoko endemskim područjima (2, 9).

Dve atenuisane vakcine su proizvedene u Kini. Razlikuju se u odnosu na vakcinalni soj virusa (H2, odnosno L-A-1 soj) koji je atenuisan multiplom pasažom u kulturi ćelija i daljom propagacijom u ljudskim diploidnim fibroblastima pluća. Licencirane su za uzrast ≥ 12 meseci. Uglavnom se koriste u Kini i Indiji (3, 9).

Način i vreme davanja vakcine. Inaktivisane vakcine protiv hepatitisa A daju se intramuskularno u dve doze. Interval između doza je različit i fleksibilan, najčešće od šest do 18 meseci, a može biti i duži, četiri do pet godina. Mogu se davati simultano sa drugim vakcinama iz kalendara imunizacije. Atenuisane vakcine se daju subkutano u jednoj dozi (3, 9).

Kombinovane vakcine protiv hepatitisa A i hepatitisa B daju se u tri doze po šemi 0, 1 i 6 meseci, ali postoje i alternativne šeme. Kombinovana vakcina protiv hepatitisa A i trbušnog tifusa daje se u jednoj dozi, a za dugotrajnu zaštitu preporučuje se druga doza vakcine protiv hepatitisa A, u periodu ≥ 6 meseci. Započeta imunizacija kombinovanom vakcinom može se nastaviti monovakcinom.

Kontraindikacije i predostrožnosti. Za vakcine protiv hepatitisa A važe opšte kontraindikacije za sve inaktivisane, odnosno atenuisane vakcine. Atenuisane vakcine su kontraindikovane za imunokompromitovane osobe i trudnice. Smatra se da inaktivisane vakcine, mada nisu testirane na trudnicama, imaju mali teoretski rizik za fetus, pa se indikacije određuju prema visini rizika od infekcije HAV-om (2). Imunokompromitovana lica mogu imati lošiji imunološki odgovor na inaktivisanu vakcinu.

Neželjene reakcije. Sprovedene studije pre i posle licenciranja inaktivisanih vakcina protiv hepatitisa A pokazale su da su vakcine bezbedne. Registrovane reakcije su uglavnom blage, samoograničavajuće i najčešće lokalnog karaktera. Javljaju se

češće kod odraslih u odnosu na decu. Teže komplikacije, koje bi mogle biti povezane sa vakcinom, nisu registrovane (2, 3).

Bezbednost atenuisanih vakcina takođe je potvrđena kliničkim ispitivanjima i pasivnim nadzorom. Mada je utvrđeno da se vakcinalni soj H2 izlučuje stolicom, nije dokazana transmisija virusa na osetljiva lica iz kontakta (3).

Imunitet posle vakcinacije. Praćenje postvakcinalnog imuniteta pokazalo je da su i inaktivisane i atenuisane vakcine protiv hepatitisa A visoko imunogene i da indukuju solidan i dugotrajan imunitet (2, 3, 10). Ispitivanjima koja su sprovedena u SAD utvrđeno je da je više od 95% odraslih razvilo zaštitni titar antitela unutar četiri nedelje nakon prve doze i blizu 100% posle druge doze inaktivisane vakcine. Preko 97% dece i adolescenata imalo je zaštitni titar antitela u toku jednog meseca posle prve doze, a kod svih je bio prisutan zaštitni titar antitela posle druge doze vakcine (2). Efektivnost inaktivisanih vakcina u prevenciji klinički manifestne bolesti potvrđuje drastičan pad incidencije hepatitisa A u sredinama u kojima je imunizacija sprovedena sa visokim obuhvatom. Širokim programom imunizacije u područjima Severne Amerike i Italije incidencija hepatitisa A smanjena je za 90–97% (11, 12). Studijama sprovedenim u Kini takođe je potvrđena visoka efektivnost atenuisane vakcine (10).

Dobri rezultati, koji su dobijeni kako u zaštiti putnika tako i u suzbijanju epidemija primenom jedne doze inaktivisane vakcine, dali su osnov da se razmatra mogućnost primene jednodozne šeme imunizacije, koja bi bila jeftinija i lakša za sprovođenje u odnosu na dvodoznu šemu. Do dobijanja potpunijih informacija predlaže se da se kod osoba koje imaju visok rizik od infekcije HAV-om i kod imunokompromitovanih lica i dalje koristi dvodozna šema (9).

Imunoglobulini. Pasivna imunizacija imunoglobulinima može se koristiti za preekspozicionu i postekspozicionu zaštitu (9). Kada se daje postekspoziciono, najbolja zaštita se postiže ako se aplikuje do dve nedelje od izloženosti. U zavisnosti od aplikovane doze imunoglobulina (0,02 ili 0,06 ml/kg telesne mase), zaštita traje od mesec do dva meseca, odnosno tri do pet meseci. Zbog niske koncentracije anti-HAV antitela u standardnim imunoglobulinima, visoke cene specifičnih imunoglobulina i ograničenog trajanja imuniteta, pasivna imunizacija se sve ređe koristi. I dalje se preporučuje za decu do 12 meseci, osobe ≥ 40 godina, imunokompromitovane osobe i bolesnike sa hroničnim oštećenjem jetre (2).

Zakonski propisi u Srbiji. Hepatitis A se u našoj zemlji obavezno prijavljuje od 1978. godine. Ne sprovodi se obavezna imunizacija protiv hepatitisa A. Monovalentna i kombinovana vakcina protiv hepatitisa A i hepatitisa B odobrene su i koriste se za imunizaciju putnika u međunarodnom saobraćaju.

Literatura

1. Nainan OV, Xia G, Vaughan G, Margolis HS. Diagnosis of hepatitis a virus infection: a molecular approach. *Clinical Microbiology Reviews*, 2006; 19: 63–79.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis A. In: *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington D. C. Public Health Foundation, 2015, 135–148.

3. WHO position paper on hepatitis A vaccines-June 2012. *Wkly Epidemiol Rec* 2012; 87 (28–29): 261–276.
4. Vuković B, Rončević N, Borota R, Terzin A. Hepatitis A virus infection in Vojvodina. *J Gyg Camp* 1981; 86: 105–107.
5. Šeguljev Z, Vuković B. Changes of epidemiological characteristics of hepatitis A in Vojvodina. VIII Kongres preventivne medicine Jugoslavije sa međunarodnim učešćem. Beograd: SLD; 1995. Ab. 106.
6. Šeguljev Z, Vuković B, Stefanović S, Stanojević S, Jatić Stojšić M. Epidemiološke karakteristike virusnih hepatitisa. II: hepatitis A u Vojvodini. *Med. pregl.* 1990; 43 (1–2): 9–12.
7. Ristić M, Petrović V, Šeguljev Z. Epidemiološke karakteristike hepatitisa A u Vojvodini u periodu od 1989. do 2008. godine *Med. pregl.* 2011; LXIV (11–12): 570–574.
8. Petrović B, Velicković Z, Todorović B. Ongoing outbreak of hepatitis A in Nis, Serbia: a preliminary report. *Euro Surveill.* 2007; 12 (51): pii=3334. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3334>.
9. WHO: The immunological basis for immunization series: module 18- hepatitis A. Geneva, World Health Organization, 2010. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501422_eng.pdf
10. Mao JS, Chai SA, Xie RY, Chen NL, Jiang Q, Zhu XZ, Zhang SY, Huang HY, Mao HW, Bao XN, Liu CJ. Further evaluation of the safety and protective efficacy of live attenuated hepatitis A vaccine (H2-strain) in humans. *Vaccine*, 1997, 15: 944–947.
11. Lopalco PL, Salleras L, Barbuti S, Germinario C, Bruguera M, Buti M, Domínguez A. Hepatitis A and B in children and adolescents – what can we learn from Puglia (Italy) and Catalonia (Spain)? *Vaccine*, 2000,19: 470–474.
12. Bialek SR, Thoroughman DA, Hu D, Simard EP, Chattin J, Cheek J, Bell BP. Hepatitis A incidence and hepatitis a vaccination among American Indians and Alaska Natives, 1990–2001. *American Journal of Public Health*, 2004, 94: 996–1001.

18. KRPELJSKI ENCEFALITIS

Bolest. Krpeljski encefalitis je prirodnožarišna vektorska infekcija virusne etiologije. Nazivu bolesti, koji odražava dominantnost simptomatologije od strane centralnog nervnog sistema (encefalitis, meningoencefalitis, dvofazni meningoencefalitis) često su pridodati i nazivi zemlje ili područja gde su prirodna žarišta otkrivena. Tako je u literaturi ova bolest opisana i kao srednjeevropski, dalekoistočni, istočni encefalitis ili ruski prolečno-letnji encefalitis. Krpeljski encefalitis karakteriše bifazni tok. Oboljenje počinje simptomima sličnim influenci, a posle afebrilnog perioda javljaju se neurološki simptomi. Težina bolesti se povećava sa uzrastom. U mlađem uzrastu se druga faza retko javlja, a česte su i asimptomatske infekcije (1, 2).

Uzročnik. Virus krpeljskog encefalitisa (VKE) klasifikovan je u rod *Flavivirus*, familije *Flaviviridae*. Razlikuju se tri podtipa: evropski, sibirski i dalekoistočni. Sibirski i dalekoistočni podtipovi su virulentniji, uzrokuju težu kliničku sliku i veći letalitet u odnosu na evropski podtip. Zbog antigenske sličnosti, infekcija jednim podtipom stvara zaštitu prema drugim podtipovima virusa. Postojanje unakrsnog imuniteta značajno je i sa aspekta imunizacije. Vakcina koja sadrži jedan podtip može se koristiti za zaštitu stanovništva u područjima gde je prisutan drugi podtip virusa.

Otpornost ovog virusa nije velika, ali za njegov opstanak u prirodi nije ni potrebna pošto je on u vektoru, odnosno u rezervoaru, zaštićen od uticaja spoljne sredine. Ipak je značajno naglasiti da je otporan u uslovima niskog pH, kao što je sadržaj želuca, što omogućuje i alimentarno prenošenje.

Rezervoari i način prenošenja. Krpeljski encefalitis je zoonoza, čiji su vektori iksodidni krpelji (1). Vektor za evropski podtip je *Ixodes ricinus*, a za sibirski i dalekoistočni *Ixodes persulcatus*. *Ixodes ricinus* je široko rasprostranjen u Evropi, a *Ixodes persulcatus* je prisutan na području istočne Evrope i Azije. Obe vrste krpelja koegzistiraju u severoistočnoj Evropi, gde su, sledstveno tome, prisutna i sva tri podtipa virusa (2).

U prirodnom žarištu virus cirkuliše između iksodidnih krpelja i divljih životinja, kičmenjaka, koje krpelj parazitira. Uzimanjem krvnog obroka, svi razvojni oblici krpelja (larva, nimfa, adulti) mogu biti inficirani i mogu prenositi infekciju na novog domaćina. Kada je krpelj jednom inficiran, ostaće doživotni nosilac virusa, a infekcija se prenosi transstadijalno i transovarijalno na sledeće generacije. Zbog toga su krpelji i rezervoari infekcije.

Najznačajniji rezervoari su divlji glodari zato što je kod njih stadijum viremije duži, a koncentracija virusa u krvi veća u odnosu na divlje životinje i ptice. U ovaj ciklus

moгу biti uključene i domaće životinje: goveda, koze, ovce i tako postati rezervoari infekcije za ljude, jer se tokom viremije virus izlučuje mlekom.

Prenošenje infekcije na ljude najčešće se dešava prilikom uboda, salivom inficiranog krpelja. Mada se količina inokulisanih virusa višestruko povećava u toku hranjenja krpelja, rano otkrivanje i odstranjivanje krpelja ne znači i zaštitu od infekcije. Pošto se virus izlučuje mlekom zaraženih domaćih životinja, infekcija može nastati konzumiranjem sirovog, najčešće kozjeg mleka, a opisani su i slučajevi infekcije nastali konzumiranjem mlečnih proizvoda. Čovek se može inficirati i kontaktom, prilikom vađenja krpelja ili klanja životinje koja je u stadijumu viremije kada su ulazna mesta infekcije vidljive sluznice ili oštećena koža.

Inkubacija. Prosečno iznosi od sedam do 10 dana, a nalazi se u rasponu od četiri do 28 dana (3).

Zaraznost. Krpeljski encefalitis nije kontagiozno oboljenje.

Otpornost. Osetljivost je opšta. Razlike u uzrasno i polno specifičnoj incidenciji posledica su različite eksponiranosti. Infekcija VKE indukuje solidan i dugotrajan imunitet.

Rasprostranjenost i učestalost. Geografska rasprostranjenost iksodidnih krpelja određuje rasprostranjenost žarišta krpeljskog encefalitisa. Endemski pojas se prostire od severoistočnih delova Francuske na zapadu do japanskog ostrva Hokaido na istoku. Međutim, za mnoge zemlje koje pripadaju ovom pojasu, uključujući i našu zemlju, realna epidemiološka situacija nije poznata jer nije uspostavljen nadzor nad oboljenjem, niti su sprovedena šira ispitivanja prevalencije antitela u populaciji i zaraženosti krpelja ovim virusom.

Mada broj godišnje prijavljenih slučajeva, koji iznosi 10.000–12.000, nije velik, u zemljama sa rasprostranjenim žarištima ovo oboljenje predstavlja značajan deo nacionalne patologije (1). U 2009. incidencija na 100.000 stanovnika bila je 10,4 za Estoniju, 9,9 za Sloveniju, 7,5 za Letoniju i 6,9 za Litvaniju (4). Pošto su endemska područja geografski ograničena, razlike postoje ne samo između pojedinih zemalja već i unutar jedne zemlje. Pored lokalnog stanovništva endemskih područja riziku od infekcije su posebno izloženi profesionalno eksponirani (šumarski radnici, drvoseče, stočari), turisti i izletnici. Zbog veće izloženosti, u svim lokalitetima muškarci obolevaju češće od žena.

Krpeljski encefalitis ima sezonski karakter. Porast broja obolelih povezan je sa porastom brojnosti i aktivnosti krpelja i intenzitetom eksponiranosti ljudi žarištima. U Evropi, aktivnost krpelja počinje u proleće, kada temperatura poraste iznad 6°C i traje do novembra. Sezonska distribucija može da bude bifazna, sa vrhom na početku i na kraju leta, ili monofazna sa vrhom sredinom leta (jul–avgust).

Prevenција. Prevenција krpeljskog encefalitisa uključuje mere kojima se smanjuje rizik od uboda krpelja (adekvatno oblačenje, upotreba repelenata), odnosno rizik od infekcije nakon uboda (rano otkrivanje i pravilno odstranjivanje krpelja), kao i rizik od alimentarne infekcije (pasterizacija mleka).

Mada su ove mere pristupačne, u endemskim područjima nisu značajnije uticale na smanjenje incidencije bolesti. Ubod krpelja često ostaje neprimećen. Zbog brze

inokulacije virusa, ranim otkrivanjem i odstranjivanjem krpelja samo se smanjuje rizik, ali se ne sprečava infekcija. Kretanje incidencije u Austriji pokazuje da je tek uvođenje nacionalnog programa imunizacije dovelo do značajne redukcije bolesti u populaciji (5, 6).

Stav za imunizaciju. Preporuke za imunizaciju protiv krpeljskog encefalitisa u evropskim zemljama vrlo su heterogene (3). Samo u Austriji, gde su endemska žarišta široko rasprostranjena, ova vakcina je uključena u nacionalni program imunizacije i sprovodi se sa visokim obuhvatom. U drugim zemljama, u kojima su registrovana žarišta, nacionalni program imunizacije ili ne postoji ili se imunizacija sprovodi kao obavezna ili preporučena mera zaštite za stanovništvo endemskih područja ili samo za profesionalno i/ili rekreativno ekspozirane osobe.

SZO predlaže da strategija imunizacije treba da bude doneta na osnovu pažljive procene rizika i u skladu sa lokalnom epidemiološkom situacijom i analizom troškova i koristi (7).

Za visoko endemska područja, gde je pre započinjanja imunizacije prosečna incidencija bolesti $\geq 5/100.000$, a visokom riziku od infekcije izložena je čitava populacija, SZO predlaže imunizaciju svih dobnih grupa.

Ako je u preimunizacionom periodu incidencija bolesti umerena ili niska ($< 5/100.000$) ili je rizik od infekcije ograničen na određeno geografsko područje ili na određene aktivnosti, ciljna grupa za imunizaciju jesu osobe iz najviše ekspoziranih grupa.

Imunizacijom je značajno obuhvatiti osobe starijih dobnih grupa s obzirom na veće učešće težih oblika bolesti (3, 7).

Ciljnu grupu mogu činiti i putnici koji dolaze u žarište iz neendemskih područja. Rizik za putnike postoji ako tokom letnjih meseci pešače ili kampuju u ruralnim i šumovitim područjima nadmorske visine do oko 1400 metara (8).

Pošto je inkubacija bolesti najčešće kratka, a za postvakcinalni imunitet je potrebno više doza vakcine, postekspoziciona aktivna imunizacija se ne preporučuje.

Vrste i sastav vakcina. Prva vakcina protiv krpeljskog encefalitisa razvijena je u Sovjetskom Savezu 1937. godine. Mada je ova vakcina bila efikasna zbog visoke reaktogenosti, traženi su drugi postupci proizvodnje vakcine. Sada su u Evropi licencirane četiri vakcine: FSME-Immune® proizvedena u Austriji i Encepur® vakcina, proizvedena u Nemačkoj, sadrže sojeve evropskog podtipa virusa, a Moskow-TBE i EnceVir® vakcine proizvedene su u Rusiji od sojeva dalekoistočnog podtipa virusa (3, 7). Postoje i kineske vakcine, ali u dostupnoj literaturi o njima nema podataka.

Sve četiri vakcine su inaktivisane celovirusne vakcine i sadrže aluminijum-hidroksid kao adjuvans. U zapadnim vakcinama vakcinalni soj je proizveden na ćelijama fibroblasta pilećih embriona i inaktivisan je formaldehidom. Ruske vakcine sadrže vakcinalni virus produkovan na primarnim ćelijama pilećih embriona koji je inaktivisan formalinom. U sastavu ove četiri vakcine postoje i druge manje razlike (3).

Zbog učestalijih neželjenih reakcija kod dece u odnosu na odrasle, razvijene su različite formulacije zapadnih vakcina za decu uzrasta od jedne godine do 15 godina (FSME-Immune® Junior), odnosno za uzrast od godinu do 11 godina (i Encepur®

Children). U odnosu na formulacije za odrasle, razlika je samo u količini vakcinalnog antigena i dozi vakcine. Ruske vakcine nemaju posebne formulacije za decu i odrasle, a licencirane su za uzrast > 3 godine.

Način i vreme davanja vakcina. Primoimunizacija se sprovodi sa dve (ruske vakcine), odnosno tri (austrijska i nemačka vakcina) doze, a prva revakcinacija se sprovodi posle godinu dana, odnosno tri godine. Razmak između doza naveden je u uputstvu proizvođača. Smatra se da produženje intervala između doza ne utiče bitno na uspeh imunizacije (9). Ipak se predlaže da se intervali između doza ispoštuju kad god je to moguće, u suprotnom imunizaciju treba nastaviti bez ponavljanja doza. U slučaju kontinuiranog rizika sprovode se periodične revakcinacije, a daljim praćenjem trajanja imuniteta određuje se optimalno vreme za davanje revakcina.

Pored redovne šeme postoji i ubrzana šema imunizacije, sa skraćenim intervalom između prve i druge doze. Primenjuje se u slučajevima kada je zbog neodložnog odlaska u endemsko područje potrebno što pre obezbediti zaštitu. Ova ubrzana šema pruža brži porast titra zaštitnih antitela, ali isto tako i brži gubitak vakcinalnog imuniteta. Zbog toga se prednost daje standardnoj šemi imunizacije.

Vakcine se aplikuju intramuskularno. Ispitivanja pokazuju da se vakcine različitih proizvođača mogu koristiti naizmenično (9). Preporuke su i da se primarna imunizacija kompletira istim preparatom (3).

Kontraindikacije i predostrožnosti. Nisu utvrđene specifične kontraindikacije. Opšte kontraindikacije postoje kao i za druge inaktivisane vakcine. Mada imunosupresija ne predstavlja kontraindikaciju, može se očekivati lošija zaštita imunikompromitovanih osoba (3). Vakcinacija trudnica je indikovana ako postoji visok rizik od infekcije (7).

Neželjene reakcije. Sprovedena ispitivanja su pokazala da su vakcine umereno reaktogene. Najčešće su registrovane lokalne reakcije na mestu aplikacije (7). Postmarketinškim nadzorom takođe nisu registrovane ozbiljnije uzgredne pojave koje bi mogle biti povezane s imunizacijom (10, 11).

Imunitet posle vakcinacije. Za sve četiri vakcine dokazan je visok stepen serokonverzije (85–100%) nakon primoimunizacije (3). Praćenjem serološkog odgovora u periodu ≥ 3 godine dokazana je perzistencija neutrališućih antitela u toku perioda praćenja. Rezultati longitudinalnih studija pokazuju da je trajanje imuniteta posle buster doze duže u odnosu na imunitet posle primoimunizacije (12–14). Do proboja imuniteta dolazi retko, i to najčešće kod starijih osoba (15).

Smatra se da još nisu određeni optimalni intervali između revakcina i potreban broj revakcina. Revakcinacija je predlagana u intervalima od tri godine. Pošto su serološka ispitivanja pokazala dugotrajnije održavanje antitela, u Austriji su promenjene preporuke i za osobe ≤ 60 godina predlaže se da se samo prva revakcina daje posle tri godine od završene primoimunizacije, a sve ostale u intervalima od pet godina. U nekim endemskim područjima, kao što je Švajcarska, revakcinacija se sprovodi u periodu do 10 godina (7).

Efektivnost vakcina potvrđuje kretanje incidencije krpeljskog encefalitisa u endemskim područjima gde se sprovodi imunizacija na širokoj osnovi. U Austriji,

gde se imunizacija sprovodi sa visokim obuhvatom, broj obolelih je 10 puta manji u odnosu na prevakcinalni period (5, 6). Rutinskom imunizacijom dece u periodu 1999–2003. u ruskoj Krasnojarskoj oblasti incidencija krpeljskog encefalitisa smanjena je sa 48,5/100.000 na 6,1/100.000 (10).

Imunoglobulini. Primena hiperimunih gamaglobulina u postekspozicionoj profilaksi pokazala se nedovoljno efikasnom u prevenciji krpeljskog encefalitisa. Mada nema preciznih podataka o obolevanju osoba kod kojih je korektno primenjena pasivna imunoprofilaksa, u zemljama zapadne Evrope ona se ne preporučuje, dok se u Rusiji povremeno koristi (10).

Zakonske obaveze u Srbiji. U našoj zemlji je od 1996. uvedeno obavezno prijavljivanje krpeljskog encefalitisa. Osim pojedinačnih slučajeva navedenih u literaturi, ovo oboljenje se ne registruje (1, 16). Zbog toga ne postoje preporuke za umunizaciju protiv ove bolesti.

Literatura

1. Süß J. Tick-borne encephalitis 2010: Epidemiology, risk areas, and virus strains in Europe and Asia—An overview. *Ticks and Tick-borne Diseases* 2011; 2: 2–15.
2. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet* 2008; 371: 1861–1871.
3. Kollaritsch H, Krasilnikov V, Holzmann H, Karganova G, Barrett A, Süss J, et al. Background document on vaccines and vaccination against tick-borne encephalitis. Geneva, WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, 2011 http://www.who.int/immunization/sage/6_TBE_backgr_18_Mar_net_apr_2011.pdf. accessed May 2011
4. Stefanoff P, Polkowska A, Giambi C, Levy-Bruhl D, O’Flanagan D, Dematte L, et al. Reliable surveillance of tick-borne encephalitis in European countries is necessary to improve the quality of vaccine recommendations. *Vaccine* 2011; 29: 1283–1288.
5. Kunz C. TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine* 2003; 21 Suppl 1, S50–55.
6. Heinz F X, Holzmann H, Essl A, Kundi M. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2007; 25: 7559–7567.
7. WHO. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. *Weekly epidemiological record* 2011; 24 (86): 241–256.
8. WHO. International Travel and Health, chapter 6 <http://www.who.int/ith/ITH2010chapter6.pdf> accessed 0708, 2010.
9. Broker M, Schondorf I. Are tick-borne encephalitis vaccines interchangeable? *Expert Rev Vaccines* 2006; 5: 461–466.
10. Borodina TN, Evtoushok GA, Tevelenok OG, Opeikina NN. Epidemiological effectiveness of vaccination against TBE in Krasnoyarsk region. *Biopreparations* 2004; 2: 30–31.
11. Weinzettel R, Ertl S, Zwiauer K. FSME monitoring: monitoring of adverse events of tick-borne-encephalitis vaccines by selected paediatricians and general practitioners. *Wien Med Wochenschr* 2007; 157: 107–110.
12. Loew-Baselli A, Poellabauer EM, Pavlova BG, Fritsch S, Koska M, Bobrovsky R, Konior R, Ehrlich HJ. Seropersistence of tick-borne encephalitis antibodies, safety and booster response to FSME-IMMUN 0,5 ml in adults aged 18–67 years. *Hum Vaccin* 2009; 5: 551–556.
13. Paulke-Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M, Laaber B, Wiedermann U, Kollaritsch H. Booster vaccinations against tick-borne encephalitis: 6 years follow-up indicates long-term protection. *Vaccine* 2009; 27: 7027–7030.

14. Plentz A, Jilg W, Schwarz TF, Kuhr HB, Zent O. Long-term persistence of tick-borne encephalitis antibodies in adults 5 years after booster vaccination with Encepur Adults. *Vaccine* 2009; 27: 853–856.
15. Andersson CR, Vene S, Insulander M, Lindquist L, Lundkvist A, Gunther G. Vaccine failures after active immunisation against tickborne encephalitis. *Vaccine* 2010; 28: 2827–2831.
16. Amicizia D, Domnich S, Panatto D, Luigi Lai P, Luisa Cristina M Avio U, Gasparini R. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in Europe and its prevention by available vaccines, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2013; 9: 5, 1163–1171, DOI: 10.4161/hv.23802.

Zoran Radovanović

Prilog

VAKCINE: SKLADIŠTENJE, RUKOVANJE I DAVANJE

Uspeh vakcinacije umnogome zavisi od niza činilaca koje zdravstveni radnici shvataju kao tehničke detalje, pa im ne posvećuju uvek dužnu pažnju. Nepoštovanje preporuka u vezi sa skladištenjem, čuvanjem i transportom vakcina, načinom njihove pripreme, uvidom u medicinsku dokumentaciju i lekarskim pregledom pre vakcinacije ne samo da ugrožava uspeh već može da dovede u opasnost i zdravlje vakcinisanih osoba.

U tekstu koji sledi sažeti su saveti iz poslednjeg izdanja poznate „ružičaste knjige“ američkih Centara za suzbijanje i sprečavanje bolesti*. Ti saveti treba da posluže kao podsetnik čitaocu, koji je obavezan da se pridržava uputstava proizvođača, kao i svih važećih propisa u našoj zemlji u trenutku kada se obavlja imunizacija.

* *Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. 12th ed., 2nd printing. Washington DC: Public Health Foundation, 2012.*

1. Plan skladištenja i postupaka sa vakcinom

A. Sačiniti i održavati ažurnim pisani plan postupanja u *rutinskim* uslovima za:

- Naručivanje i prihvatanje isporuka vakcine: moraju da postoje koordinator i bar jedan njegov zamenik koji se stara o nabavci, čuvanju vakcina, održavanju i kontroli hladnog lanca, stručnom usavršavanju osoblja koje daje vakcine itd.
- Smeštanje i rukovanje: prostor mora da bude dovoljno veliki za najveću godišnju isporuku, npr. za sezonsku vakcinu protiv gripa u epidemijskoj godini.
- Upravljanje inventarom: vođenje dnevnika o svakom komadu opreme (datum nabavke, održavanja, popravke), kontrola temperature bar dva puta tokom radnog dana, provera roka važnosti vakcina, premeštanje pakovanja na policama tako da ona sa kraćim rokom budu najdostupnija itd.
- Postupak s potencijalno oštećenim vakcinama: ne bacati ih pre kontakta s nadređenima i proizvođačem.

B. Napraviti i održavati pisani plan postupanja u *vanrednim* uslovima za:

- Rezervnu lokaciju s odgovarajućim rashladnim uređajima, mogućnošću praćenja temperature i rezervnim generatorom dovoljnim da obezbeđuje električnu energiju za ceo smeštajni prostor.
- Obezbeđenje odgovarajućeg materijala za pakovanje, ručnih frižidera i zamrzivača, PVC patrona, kontejnera ili kamiona-hladnjaka/zamrzivača.

2. Hladnjaci (frižideri) i zamrzivači

- Bolje je ako su zasebne jedinice nego ako imaju istovremeno deo za hlađenje i za zamrzavanje; u kombinovanim uređajima nepreciznije se održava temperatura, naročito u zamrzivaču.
- Služe isključivo za vakcine.
- Tokom cele godine održavaju potrebnu temperaturu: 2–8°C u hladnjaku i između –50°C i –15°C u zamrzivaču.
- Dovoljno su prostrani da prime najobimnije pošiljke, uključujući sezonske vakcine, bez pretpavanja.
- Posebno se obezbeđuje prostor za plastične boce s vodom koje služe da duže održavaju nisku temperaturu u slučaju nestanka struje.
- Poželjno je da se automatski odleđuju (*frost-free*); u protivnom moraju se ručno redovno odleđivati, a tokom ovog procesa obavezno je da vakcine budu smeštene u drugom odgovarajućem hladnjaku, odnosno zamrzivaču.
- Rashladni uređaji se drže u dobro provetреноj prostoriji, uz poštovanje svih tehničkih specifikacija (udaljenost od zida najmanje 10 cm, a od poda barem 2,5–5 cm, dovoljno prostora sa svih strana, slobodan pristup motoru).

3. Svojstva i režim rada digitalnog merača temperature

- Ima potvrdu o kalibraciji iz akreditovane laboratorije.
- Kalibracija se proverava u razmaku od godinu-dve dana ili prema uputstvu proizvođača.
- Monitor je van hladnjaka/zamrzivača.
- Postoji alarm za slučaj odstupanja temperature van optimalnog opsega.
- Tačnost merenja je u granicama $\pm 0,5^\circ\text{C}$.
- Ukoliko se temperatura ne meri kontinuirano, poželjno je programirati očitavanje bar za početak i za kraj radnog dana, ili izvršiti optičku proveru na termometru i zabeležiti temperaturu u temperaturnu listu.
- Rezultati očitavanja istaknuti su na vratima svakog uređaja.
- Ako se temperatura meri kontinuirano, rezultati se štampaju i analiziraju sedmično.
- Ukoliko nije drugačije određeno, podaci se čuvaju tri godine.
- Zamrznute vakcine (Varicella, MMRV i Zoster) drže se na temperaturi između –15°C i –50°C, a ostale na $5 \pm 3^\circ\text{C}$.
- Ako su vakcine bile izložene temperaturama van dozvoljenog opsega, odvajaju se od ostalih, obeležavaju etiketom „NE KORISTITI“ i traži se savet od nadležnih državnih ustanova ili od proizvođača.
- Za američke modele merača navodi se i sledeće:
 - a) Odvojiva sonda je u puferu.
 - b) Mere tekuću, minimalnu i maksimalnu dnevnu temperaturu u uređaju.
 - c) Poseduju pokazatelj pražnjenja baterije.
 - d) Kapacitet memorije je bar 4000 očitavanja.
 - e) Interval beleženja podataka je podložan programiranju.

4. Skladištenje i obeležavanje vakcina i rastvarača

- Držati vakcine udaljene od zidova, sijalica, ventilacionih ispusta, vrata, vrha i dna hladnjaka/zamrzivača; ne odlagati ih u fioke za voće i povrće.

- Radi zaštite od svetlosti, čuvati vakcine i rastvarače u originalnom pakovanju.
- Vakcine za decu i odrasle treba da stoje na različitim policama.
- Tekstualno ili različitim bojama označavati vrstu vakcine, kao i uzrast i eventualno pol kojem je namenjena; etikete s ovim podacima treba da se nalaze na polici ili na samom kontejneru u kome se čuvaju vakcine.
- Ne stavljati vakcine sličnog naziva ili izgleda jedne uz druge.
- Rastvarače čuvati u frižideru, nikada ih ne ostavljati u zamrzivaču; najbolje je da, kada je moguće, stoje uz odgovarajuće vakcine.

5. Mere opreza

- Uključiti uređaj direktno u zidnu utičnicu, a ne preko razvodnika s više utičnica.
- Svaki uređaj treba da je uključen u posebnu utičnicu.
- Vidno obeležiti strujne prekidače i utičnice koji se koriste za rashladne uređaje sa napomenom „Ne isključuj“.
- Istaći znake upozorenja, uključujući i informaciju kome se javiti u slučaju opasnosti.
- Svakodnevno proveravati rad rashladnih uređaja.
- Ukoliko drugi biološki preparati moraju da se stave u isti uređaj, položiti ih ISPOD vakcina, kako bi se izbeglo zagađenje (podrazumeva se da hrana i pića ne smeju tu da se nađu).
- Preduzeti hitne mere ukoliko se uoči problem.
- Kao što je već navedeno, držati boce s vodom u hladnjaku i zamrzivaču kako bi se duže zadržala optimalna temperatura.
- Američkim propisima je predviđeno i sledeće:
 - a) Ne koristiti strujne priključke/produživače s ugrađenim prekidačem.
 - b) Ne koristiti priključke koji se aktiviraju preko zidnog prekidača.
 - c) Koristiti utičnike s bezbednosnim osiguranjem ili zaključavanjem.
 - d) Instalirati temperaturni alarm za slučaj pregrevanja sistema napajanja strujom.

6. Rok važenja vakcina

- Bar jednom sedmično proveravati rok važenja vakcina i rastvarača.
- Ako su propisno čuvani i vizuelno nepromenjeni, mogu se koristiti do kraja dana (recimo, 12/31/2015, po šemi mm/dd/gggg), odnosno meseca (npr. 12/2015 po šemi mm/gggg) naznačenog na pakovanju.
- Pod određenim uslovima (igla ubodena u multidozno pakovanje, rekonstituisana vakcina, naknadna odluka proizvođača) kriterijum rok važenja nije fabrički utisnut, već takozvani bad (engl. *BUD = beyond use date*), posle kog roka se vakcina ne sme koristiti.
- Proveriti da li postoji takav podatak i, ako je vakcina rekonstituisana a nije odmah data, upisati na njoj ili na zalepljenoj etiketi novi rok važenja i svoje inicijale.

7. Transport vakcina van ustanove

- U načelu se ne preporučuje.
- Ako se mora i ako je moguće, vakcina se direktno isporučuje lokalnoj zdravstvenoj ustanovi („terenu“).
- Obezbediti propisanu opremu za održavanje hladnog lanca tokom transporta.
- Koristiti originalne kontejnere ili ručne hladnjake/zamrzivače namenjene za transport vakcina.

- Proizvođači ne savetuju ponovnu upotrebu transportnih kontejnera niti sredstava za rutinski transport.
- Ni za jednu vakcinu nije prihvatljivo prepuštanje pacijentu da je sam donese iz apoteke u zdravstvenu ustanovu.
- Rastvarače treba uvek transportovati zajedno s odgovarajućim vakcinama i u istoj količini.
- Vakcine treba da budu sve vreme pod nadzorom i ne smeju se prevoziti u prtljažniku (osim ukoliko se ne radi o namenskom vozilu za transport vakcina).
- Poseban oprez zahteva vakcina protiv varičele; najbolje je ne transportovati je, ali ako se to već radi:
 - a) naći ručni zamrzivač u kome se temperatura održava u rasponu od -15°C do -50°C ;
 - b) ne koristiti suvi led;
 - c) moguć je transport i u hladnjaku, na temperaturi $2-8^{\circ}\text{C}$, ali ne duže od 72 sata u kontinuitetu i samo pre rekonstituisanja.

8. Priprema vakcine za davanje

- Kada se ukloni zaštitni poklopac, ampulu/bočicu s pojedinačno pakovanom vakcinom treba iskoristiti do kraja radnog dana (za nas važi: odmah) ili je baciti.
- Kada se aktivira brizgalica fabrički napunjena vakcinom (ukloni se poklopac za iglu ili se igla namesti), ona više nije sterilna, pa je treba iskoristiti do kraja radnog dana ili je baciti.
- U slučaju aspiracije jedne doze iz višedoznog pakovanja, ne treba prepunjavati brizgalicu iz sledećih razloga:
 - a) povećava se rizik greške u količini date vakcine;
 - b) veći je rastur;
 - c) omogućava se bakterijski rast ukoliko vakcina ne sadrži konzervans;
 - d) brizgalice su predviđene za davanje, a ne za čuvanje vakcina.
- Za masovnu imunizaciju bolje je koristiti fabrički napunjene brizgalice jer one služe i za čuvanje i za davanje vakcine.
- Po obavljenoj imunizaciji, prazne ampule ne predstavljaju biohazardni otpad, ali ih zbog staklene ambalaže treba odlagati u posebne kontejnere u skladu s uputstvima proizvođača i lokalnim propisima; igle i brizgalice sa ulivenim iglama odlažu se u kontejnere namenjene za oštar biohazardni otpad.

9. Šta obuhvata „pravo“ davanje vakcina?

- Pravi pacijent;
- Prava vakcina i pravi rastvarač (ako je potrebno izvršiti rastvaranje);
- Pravo vreme (uključujući uzrast, razmak između doza i rok važenja vakcine);
- Prava doza;
- Pravi način davanja (i.d., s.c., i.m., uključujući dimenzije igle i tehniku davanja);
- Pravo mesto (butina, deltoidni predeo itd.);
- Prava (potpuna) dokumentacija.

10. Postupak s pacijentom pre davanja vakcine

- Imati uvid u celokupnu dokumentaciju o imunizaciji; prihvatati samo pisane podatke s datumima vakcinacije (izuzetak čine vakcina protiv influence i PPSV23, kada je dovoljna i izjava pacijenta).

- Pridržavati se zvaničnih uputstava (u Srbiji je to Pravilnik o imunizaciji) radi određivanja potrebnih vrsta vakcina, u skladu sa uzrastom, zdravstvenim stanjem i faktorima rizika.
- U odsustvu potrebne dokumentacije, postupiti kao da vakcinacija nije obavljena, tj. dati potrebne vakcine.
- Utvrditi postojanje kontraindikacija i potrebe za merama opreza (u nekim zemljama za tu svrhu se koriste standardizovani upitnici, bilo u papirnom ili elektronskom obliku, a pacijent/roditelj može da ih popuni i u čekaonici).
- Objasniti koristi i rizike od vakcinacije, kao i rizike od pojave bolesti protiv kojih se vrši vakcinacija korišćenjem pouzdanih izvora podataka; razgovor s lekarom pomaže da se razjasne nedoumice pacijenta do kojih dolazi traženjem informacija na internetu.
- Pružiti uputstva o nezi nakon vakcinacije dopuštajući postavljanje pitanja; saveti obuhvataju postupak u slučaju eventualnih neželjenih reakcija, uz objašnjenje kada je potrebno obratiti se lekaru, preporuku da se ne uzimaju unapred sredstva protiv povišene temperature itd.

11. Sam čin vakcinacije

- Imati u vidu pacijentov uzrast (za odojče: hronološku i biološku starost);
- Ohrabriti aktivno učešće roditelja/staratelja i pacijenta;
- U cilju olakšanja samog postupka, zdravstveni radnik treba da ima:
 - a) pozitivan odnos ispoljen izrazom lica, govorom tela i komentarima,
 - b) blag, umirujući glas,
 - c) vizuelni kontakt, čak i sa odojčetom,
 - d) objašnjenje o potrebi vakcinacije,
 - e) iskren stav o očekivanom postvakcinalnom toku.
- Izabrati optimalan položaj pacijenta, imajući na umu bezbednost, uzrast pacijenta, njegovu pokretljivost i mesto uboda.
- Predložiti roditelju/staratelju da drži dete, ograničavajući mu pokrete, u sedećem (strah je tada manji) ili, eventualno, ležećem položaju.
- Imati u vidu mogućnost sinkope (iz tog razloga pacijent treba da sedi ili leži); obratiti pažnju na simptome koji prethode onesvešćenju (slabost, vrtoglavica, bledilo); ukoliko pacijent izgubi svest, pružiti potrebnu negu i zaštititi pacijenta od povređivanja.
- Posmatrati pacijenta, koji sedi ili leži bar 15 minuta nakon vakcinacije.

12. Postupci za smanjenje osećaja bola

- Dojenje: blagotvorno deluje kod odojčadi do 12 meseca; smatra se da bol smanjuju držanje deteta u naručju, direktan telesni kontakt s majkom, slatki ukus mleka i sam akt sisanja.
- Slatki napici: nekoliko kapi ili pola kafene kašičice šećernog rastvora pre uboda iglom imaju analgezičan efekat na odojče koje se ne doji.
- Tehnika vakcinacije: prethodna aspiracija, sporo davanje i sporo povlačenje igle povećavaju bol, a ne postoji opasnost da će vakcina biti ubrizgana direktno u krvotok, jer su krvni sudovi u predelima predviđenim za imunizaciju suviše sitni, pa ih igla kida; dakle bolje je vakcinu davati brzo i bez aspiracije.

- Taktilna stimulacija: trljanje ili lupkanje oko mesta vakcinacije pre i, kada je angažovan roditelj/staratelj, tokom uboda.
- Odvlačenje pažnje: imunizacija je najčešći uzrok jatrogenog bola u detinjstvu i adolescenciji, što se odražava na odnos vakcinisanih prema korišćenju zdravstvene zaštite i kasnije u odraslom dobu.
- Primena lokalnih anestetika.

13. Sprečavanje bolničke infekcije

- Održavati higijenu ruku, i to: pre pripreme vakcine, između pacijenata i kadgod se ruke isprljaju; koriste se bezvodni alkoholni preparati, a sapun i voda ako su ruke vidljivo zaprljane.
- Pod normalnim okolnostima nema potrebe za nošenjem zaštitnih rukavica; ukoliko se ipak koriste (pacijent, recimo, ima otvorene rane), treba ih menjati između svakog pacijenta, uz odgovarajuće održavanje higijene ruku.
- Iskorišćene brizgalice i igle ne lomiti, niti poklapati, već ih stavljati u posudu sa čvrstim zidovima za biohazardni otpad.
- Prazne ampule ili vakcine i rastvarače kojima je istekao rok važenja tretirati kao medicinski otpad.

14. Priprema za davanje vakcine

- Koristiti posebnu iglu za svaku injekciju.
- Rizik povređivanja se smanjuje s bezbedno dizajniranim brizgalicama, što je u nekim zemljama obavezujući standard.
- Obratiti pažnju na rok sterilnosti brizgalice i igle.
- Odabrati posebnu sterilnu iglu za svaku injekciju; izbor zavisi od mesta i tehnike davanja vakcine, kao i od telesne mase vakcinisanog.
- Sadržaj brizgalice se daje samo jednom pacijentu (nije dovoljno promeniti iglu).
- Proveriti rok važenja; nikada ne davati vakcinu kojoj je istekao rok.
- Rekonstituisati liofilizovanu vakcinu neposredno pre davanja, i to jedino rastvaračem namenjenim za tu vakcinu (u SAD su u opticaju dve takve vakcine: DTaP-IPV/Hib /Pentacel/ i MCV4 /Menveo/, a u Srbiji DTaP-IPV/Hib, BCG i MMR).
- Poklopac ampule služi kao zaštita od kontaminacije; kada se ukloni, gumu obrišati sterilnim alkoholnim tupferom, pre ubadanja novom, sterilnom iglom.
- Igla kojom je iz ampule izvučena rekonstituisana vakcina koristi se i za njeno davanje, ukoliko nije zagađena ili oštećena (ova preporuka ne važi za nas).
- Temeljno protresti ampule s vakcinom i rastvaračem i pažljivo ih razgledati radi uočavanja oštećenja i zagađenja, čiji su pokazatelji promena boje, postojanje nerastvorljivog taloga i nemogućnost rastapanja suve komponente.

15. Priprema za davanje vakcine: „Nikad“

- Nikad ne mešati različite vakcine u jednoj brizgatici (osim ukoliko pakovanje nije namenjeno za tu svrhu ili ukoliko nadležni nisu to izričito odobrili).
- Nikad ne prebacivati vakcinu iz jedne brizgalice u drugu.
- Nikad ne kombinovati sadržaj iz različitih ampula da bi se nakupila cela doza.

16. Davanje oralnih vakcina

- U načelu, prethode parenteralnim vakcinama i drugim uznemirujućim intervencijama.
- Daju se polako, niz unutrašnju stranu obraza, između obraza i desni odojčeta.

- Ne ići duboko, kako se odojče ne bi zagrcnulo.
- Nikada ne usmeravati vakcinu direktno u gušu.
- Ne ponavljati postupak ukoliko se odojče zagrcnulo ili je povratilo/ispljunulo vakcinu tokom ili posle davanja.
- Ne postoje ograničenja u pogledu dojenja ili unošenja tečnosti pre, odnosno posle davanja ovih vakcina.

17. Vakcinacija intranazalnim putem

- Koristiti poseban raspršivač.
- Postaviti pacijenta u sedeći položaj, sa glavom zabačenom unazad (roditelj/staratelj pomaže pridržavajući detetovu glavu).
- Pacijent treba da diše normalno.
- Uneti vrh raspršivača u jednu nozdrvu, raspršiti polovinu doze, zatim ukloniti štipaljku/graničnik i raspršiti drugu polovinu doze u suprotnu nozdrvu.
- Imunosuprimirani zdravstveni radnici ne treba da daju žive vakcine na ovaj način (mada se nikada nije desilo da se neko od njih na taj način zarazi živom vakcinom protiv gripa, koja se ima u vidu).

18. Supkutana vakcina

- Deci do 12 meseci daje se u butinu, a starijoj deci i odraslima u gornji spoljni deo tricepsa (ukoliko je potrebno, ta lokalizacija dolazi u obzir i za odojčad).
- Cilja se potkožno masno tkivo, između kože i mišića.
- Koristi se igla promera 23–25 i dužine 16 mm (5/8 inča).
- Tehnika davanja:
 - a) držati se standardnih uputstava o izboru i pripremi mesta vakcinacije,
 - b) odići prstima tkivo na tom mestu,
 - c) uvući iglu pod uglom od 45° i ubrizgati vakcinu,
 - d) izvući iglu i mesto uboda tupferom držati pod lakim pritiskom tokom više sekundi.

19. Intramuskularna vakcina

- Skoro sve inaktivisane vakcine daju se ovim putem, a kako mnoge sadrže adjuvanske, jača je lokalna reakcija (crvenilo, otok, bol) ukoliko se ne pogodi mišić.
- Postoje dve standardne lokalizacije za rutinsko davanje ove vakcine: gornje-spoljni deo butine i deltoidni mišić; tu nema većih krvnih sudova, tako da je aspiracija nepotrebna (a sa bezbednosno dizajniranim brizgalicama nije ni moguća).
- Odojčad dobija vakcinu u gornje-spoljni deo butine; promer igle je 22–25, a njena dužina je 16 mm (5/8 inča) za nedonoščad i novorođenčad, a 25 mm (1 inč) za odojčad stariju od mesec dana.
- Deci uzrasta od godinu do dve godine vakcina se daje u gornje-spoljni deo butine, a u deltoidni predeo samo ako postoji odgovarajuća mišićna masa; promer igle je takođe 22–25, a njena dužina je 16 mm ili 25 mm (5/8 inča ili 1 inč).
- Za decu i adolescente u uzrastu od tri godine do 18 godina, poželjno je opredeliti se za deltoidni predeo; igle su promera 22–25, a dužine 16, 25 ili 38 mm (5/8, 1 ili 1,5 inč), s tim što je retko potrebna najkraća igla, a najduža dolazi u obzir za gojazne adolescente.
- I odraslima je poželjno dati vakcinu u deltoidni predeo; promer igle je 23–25, a njena dužina zavisi od telesne težine i preporučuje se da iznosi:

težina muškarca	težina žene	dužina igle
do 60 kg	do 60 kg	16–25 mm (5/8 ili 1 inč)
60–69 kg	60–69 kg	25 mm (1 inč)
70–118 kg	70–90 kg	25–38 mm (1 ili 1,5 inč)
> 118 kg	> 90 kg	38 mm (1,5 inč)

- Igla dužine 16 mm (5/8 inča) zahteva da se palcem i kažiprstom rastegne koža na mestu davanja injekcije; alternativni pristup u pedijatrijskoj i gerijatrijskoj praksi je da se stisne tkivo, tako da se u tom naboru nađe i mišić.
- Injekcija se daje pod uglom od 90°.
- Odluka o mestu uboda i dužini igle donosi se u svakom konkretnom slučaju, a zavisi od mišićne mase, debljine potkožnog masnog tkiva, doze vakcine i tehnike vakcinacije; potrebno je poznavanje anatomije kako bi se izbeglo dospavanje vakcine bilo plitko, u potkožno tkivo, bilo u dublje slojeve, gde igla može da dopre do nerava, krvnih sudova i kostiju.
- Glutealni predeo se izbegava zbog ishijadičnog nerva, a ukoliko nema drugog izbora, bira se gornji spoljni kvadrant, tačnije gornji deo bočno od linije koja povezuje zadnje gornje ilijačno ispupčenje i veliki trohanter.
- Po izvlačenju igle tupfer se tokom više sekundi drži pod lakim pritiskom na mestu uboda.

20. Intradermalna vakcina

- Daje se u predelu deltoidnog mišića (kod nas može da se da i u kožu unutrašnje strane podlaktice).
- U SAD je doza od 0,1 ml intradermalne vakcine protiv gripa, jedine licencirane za i.d. primenu, sadržana u fabrički pripremljenoj brizgalici za mikroinjekcije; kod nas se i.d. daje BCG u dozi od 0,05 ml, a koriste se isključivo tzv. tuberkulinske brizgalice čija je zapremina 0,5 ml (do najviše 1 ml) i igle promera 26 G i dužine 16 mm.
- Brizgalicu lako protresti pre nego što se ukloni poklopac igle.
- Odojčadi i maloj deci se vakcina daje uz pomoć još jedne osobe.
- Odrasli pacijent sedi s rukom savijenom u laktu i šakom na kuku.
- Iz tuberkulinske brizgalice istisnuti eventualno aspirirani vazduh, kožu dezinfikovati tupferom i obavezno sačekati da dezinficijens ispari; igla se ubada u kožu, zategnutu palcem i kažiprstom, pod što oštrijim uglom (gotovo paralelno sa kožom) sa otvorom prema gore u dužini do 5–8 mm; klip brizgalice se bez aspiracije potiskuje prema napred i utiskuje sadržaj; mesto uboda se ni pre ni posle ubadanja ne trlja, ne stavlja se tupfer niti se vrši pritisak.
- Znak da je BCG vakcina uspešno data je pojava papule promera do 8–10 mm, koja ne krvari i ubrzo isčezava, ostavljajući kratkotrajno crvenilo.
- Tehnika davanja i.d. vakcine protiv gripa:
 - a) držati brizgalicu između palca i srednjeg prsta;
 - b) kratkim brzim pokretom zabosti iglu u kožu pod pravim uglom;
 - c) pritisnuti klip kažiprstom bez aspiracije;
 - d) izvući brizgalicu i palcem čvrsto pritisnuti klip dok se ne čuje „klik“, što znači da je aktiviran zaštitnik igle;
 - e) baciti brizgalicu u posudu za oštre predmete.

21. Multipla vakcinacija

- Dati svaku vakcinu na različito mesto.
- Odojčad i mala deca dobijaju vakcinu u gornje-spoljni deo butine, a starija deca i odrasli, ako je dovoljno mišićne mase, u deltoidni predeo.
- Razmak između mesta davanja dve vakcine treba da je bar 2,5 cm kako bi se razlikovale lokalne reakcije.
- Kad god je moguće, najreaktivnije vakcine (npr. tetanusni toksoid i pneumokoknu konjugovanu vakcinu) treba dati u različite udove.
- Ako se istovremeno daju vakcina i imuni globulin, recimo Td/Tdap i tetanusni imunoglobulin ili HB vakcina i HBIG, birati različite delove tela.
- Mesto davanja svake vakcine treba da se zabeleži u zdravstvenom kartonu.
- Ako je moguć izbor, opredeliti se za kombinovane vakcine zbog smanjenja broja uboda.

22. Vakcinacija osoba s poremećajima koagulacije

- Poremećaji koagulacije i primena antikoagulantne terapije mogu da dovedu do pojave hematoma na mestu davanja intramuskularne injekcije.
- Odluku o i. m. vakcinaciji donosi porodični lekar upoznat sa zdravstvenim stanjem pacijenta.
- Vakcinisanu osobu, odnosno roditelja/staraoca upoznati s mogućnošću nastanka hematoma.
- Obaviti vakcinaciju neposredno posle antihemofilicne/antikoagulantne terapije.
- Odabрати tanje igle promera 23, a mesto uboda držati pod čvrstim pritiskom bar dva minuta.
- Ne trljati niti masirati mesto uboda ni pre ni posle davanja.

23. Postupak u slučaju učinjenih propusta

Revakcinacija se preporučuje u sledećim slučajevima:

- Vakcina protiv hepatitisa B nije data intramuskularno ili nije data u deltoideus, odnosno u butinu.
- Antirabična vakcina je data u glutealni predeo.
- HPV vakcina nije data intramuskularno.
- Nije ubrizgana cela standardna doza (izuzetak je ako je serološki odgovor zadovoljavajući).
- Parenteralna vakcina je samo delimično ubrizgana zato što je sadržaj curio iz brizgalice, odnosno igle ili se pacijent trzao.

24. Postupak u slučaju akutnih postvakcinalnih reakcija

- Teške, po život opasne anafilaktičke reakcije su retke, a u znatnom stepenu mogu da se preduprede uzimanjem anamneze i pregledom pre vakcinacije.
- Zdravstveni radnici treba da su upoznati sa znacima i simptomima anafilakse, jer se oni javljaju u roku od nekoliko minuta nakon vakcinacije; to su, između ostalih: crvenilo, otok lica, koprivnjača, svrab, edem usta i guše, „sviranje“ pri disanju i teško disanje.
- Svaki pojedinac mora da zna svoju ulogu u urgentnim situacijama, a svi članovi tima treba da su upoznati s tehnikama kardiopulmonarnog oživljavanja.
- Adrenalin, odnosno antišok terapija i oprema za održavanje prohodnosti respiratornih puteva (intubiranje) treba da su na raspolaganju za hitnu primenu.

- Pošto se stanje pacijenta stabilizuje, treba ga prepustiti urgentnoj službi, odnosno odmah ga prebaciti u neki centar za urgentnu medicinu.

25. Najčešće greške

- Prerano data vakcina (pre nego što je dostignut odgovarajući uzrast ili pre nego što je istekao potrebni razmak između dve doze); kod nas važi tzv. četvorodnevna preporuka.
- Vakcinisanje van dozvoljenog uzrasnog raspona, npr. DT umesto dT.
- Pogrešna vakcina, recimo Tdap umesto DtaP ili Hib umesto HBV.
- Pogrešna doza (npr. pedijatrijska doza HB vakcine data odrasloj osobi).
- Pogrešan način davanja (recimo s.c., umesto i.m.).
- Istekao rok važenja vakcine ili rastvarača.
- Vakcina je nepropisno čuvana (recimo, van dozvoljenog temperaturnog opsega).
- Za pacijenta je data vakcina bila kontraindikovana.
- Uzet je pogrešan rastvarač ili je dat samo rastvarač.

26. Strategije za sprečavanje grešaka

- Pridržavati se preporuka za bezbednu imunizaciju.
- Obezbediti stalnu obuku i stručno obrazovanje kadrova koji sprovode programe imunizacije.
- Koristiti standardne, uobičajene skraćenice.
- Staviti tekući referentni materijal (uputstva, brošure, članke) na raspolaganje osoblju.
- Davati samo lično pripremljene vakcine.
- „Tri puta meriti, jednom seći“, tj. pre davanja vakcine dobro proveriti: kome se daje, šta, kako, u kojoj dozi, čime.
- Ne dozvoliti ometanja tokom izbora i pripreme vakcine.
- Imati trajni/višegodišnji ugovor s proizvođačem/dobavljačem o redovnoj isporuci vakcina.
- Obavestiti roditelje i pacijente o vakcini koja se daje i o potrebi da čuvaju svoj karton imunizacije.
- U kolektivu stvoriti atmosferu vrednovanja izveštavanja i ispitivanja grešaka, u sklopu upravljanja rizikom i podizanja kvaliteta rada.
- Unaprediti „kulturu ispravnosti“ u kojoj osoblje ne skriva, već želi da saopšti greške u uverenju da će se postupati pravedno.
- Prijavljena greška pruža mogućnost otkrivanja uzroka njenog nastanka i razmenu iskustava, kako bi se sprečilo ponavljanje istih ili sličnih grešaka bez straha od kažnjavanja i osude.

Tome se pridružuju i već navedene preporuke:

- Slagati vakcine u frižideru tako da najbliže dohvat ruke budu one s najkraćim rokom važenja.
- Vakcine kojima je istekao rok ukloniti iz rashladnog uređaja.
- Ne stavljati jedne pored drugih vakcine slične po nazivu ili izgledu.
- Obeležiti bojom ili na drugi način različite vakcine prema njihovoj vrsti, kao i, ako je primenljivo, prema uzrastu i polu osoba kojima je vakcina namenjena.
- Na odvojenim policama držati vakcine za decu i za odrasle.

Posebna napomena: obavezno je upisivanje podataka o imunizaciji u zdravstveni karton, karton imunizacije i e-karton sa svim relevantnim podacima (vrsta, naziv, serijski broj, datum imunizacije, količina vakcine, mesto i način aplikacije).