

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Goranka M. Lončarević

**ISPITIVANJE PREDIKTORA
VAKCINALNOG STATUSA POVEZANOG SA
IMUNIZACIJOM PROTIV MALIH BOGINJA,
ZAUŠAKA I RUBELE NA TERITORIJI
SRBIJE**

doktorska disertacija

Beograd, 2023. godina

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Goranka M. Loncarevic

**INVESTIGATION OF PREDICTORS OF
VACCINATION STATUS ASSOCIATED WITH
MEASLES, MUMPS, RUBELLA IN SERBIA**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2023

Mentor:

Prof. dr Tatjana Pekmezović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije za odbranu doktorske disertacije:

1. Doc. dr Gorica Marić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Doc. dr Ružica Kravljanac, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Jelena Bjelanović, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Datum odbrane:

Zahvaljujem se:

Svom mentoru, ***prof. dr Tatjani Pekmezović***, na neizmernoj pomoći i bezrezervnoj podršci, tokom izrade disertacije, ali i tokom svih faza koje su prethodile.

Članovima komisije:

Doc. dr Gorici Marić,

Doc. dr Ružici Kravljanac,

Prof. dr Jeleni Bjelanović,

na pomoći u realizaciji disertacije.

Svim kolegama iz Instituta za javno zdravlje Srbije i određenih Instituta i zavoda za javno zdravlje i Domova zdravlja na njihovoj teritoriji nadležnosti, na pomoći tokom zajedničkog rada, kao i tokom izrade disertacije.

Porodici, na ljubavi, razumevanju, strpljenju, podršci, osloncu.

Zahvaljujem koautorima rada koji je proistekao kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske disertacije i čiji je autorski doprinos bio sledeći:

Lončarević GS: pisanje prve verzije rukopisa, izbor metodologije, sakupljanje podataka, korekcije rukopisa, finalna evaluacija i odobravanje finalne verzije.

Jovanović AL: statistička analiza, korekcije rukopisa, finalna evaluacija i odobravanje finalne verzije.

Kanazir MS: izbor metodologije, sakupljanje podataka, korekcije rukopisa, finalna evaluacija i odobravanje finalne verzije.

Kisić Tepavčević DB: konceptualizacija istraživanja, izbor metodologije i odobravanje finalne verzije.

Marić GD: statistička analiza, korekcije rukopisa, finalna evaluacija i odobravanje finalne verzije.

Pekmezović TD: konceptualizacija istraživanja, izbor metodologije, korekcije rukopisa, finalna evaluacija i odobravanje finalne verzije.

ISPITIVANJE PREDIKTORA VAKCINALNOG STATUSA POVEZANOG SA IMUNIZACIJOM PROTIV MALIH BOGINJA, ZAUŠAKA I RUBELE NA TERITORIJI SRBIJE

SAŽETAK

Ciljevi sprovedene studije preseka bili su: 1. Ispitivanje znanja, stavova i ponašanja roditelja u vezi sa vakcinacijom njihove dece protiv malih boginja, zaušaka i rubele; 2. Ispitivanje korelacije između nivoa znanja roditelja o vakcinaciji i vakcinalnog statusa njihove dece; 3. Ispitivanje prediktora vakcinalnog statusa povezanog sa imunizacijom protiv malih boginja, zaušaka i rubele.

Materijal i metod: Selekcija ispitanika je sprovedena po principu formiranja višestepenog uzorka. Uzorak je činilo 568 ispitanika, roditelja dece uzrasta do sedam godina koji su posetili izabranog pedijatra na dan sprovedenog ispitivanja u 17 domova zdravlja u Srbiji. Osnovni instrument za prikupljanje podataka je bio strukturirani upitnik, koji je sastavljen na bazi literaturnih podataka.

Rezultati: U istraživanju je učestvovalo ukupno 568 roditelja, od toga 141 (24,8%) roditelj muškog pola i 427 (75,2%) roditelja ženskog pola, prosečnog uzrasta $34,3 \pm 5,7$ godina. Većina roditelja bila je u braku (87,3%). U pogledu radnog statusa, većina roditelja, 78,9% je bila zaposlena, dok je 21,1% bilo van radnog odnosa u trenutku ispitivanja. Najveća proporcija roditelja imala je završenu srednju školu (43,3%), zatim slede roditelji sa visokim obrazovanjem (35,2%). Mala proporcija roditelja imala je završenu osnovnu školu (3,5%), magisterijum (4,8%) ili doktorat (1,4%). U urbanim sredinama živelo je 82,4% roditelja, a 17,6% je živelo u ruralnim područjima. Više od polovine roditelja (53,2%) imalo je dvoje dece, 25,6% roditelja imalo je jedno dete, a 9,5% troje dece. Kada se analiziraju ukupni mesečni prihodi, većina roditelja (37,7%) je izjavila da oni iznose 50-100.000 dinara. Ukupno 76,8% roditelja je izjavilo da su vakcinisani protiv malih boginja, 7,9% je bilo nevakcinisano, a 15,3% nije znalo svoj vakcinalni status. Većina roditelja je izjavila da nije preležala male boginje (53,3%), a podatak o preležanoj infekciji dalo je 22,2% roditelja, dok 24,5% roditelja nije znalo da li su imali nekada ovo oboljenje. Distribucija tačnih odgovora na deo pitanja koja su se odnosila na znanje o vakcinaciji pokazala je da je najviša

proporcija tačnih odgovora (98%) zabeležena za tvrdnje da se vakcinacijom sprečava bolest i da se vakcinacija može privremeno odložiti u slučaju povišene temperature. Niska proporcija tačnih odgovora (37%) je registrovana za tvrdnje da se obolelo dete može vakcinisati da bi se ublažila težina bolesti i da novorođena deca ne smeju da prime vakcinu protiv hepatitisa B. Većina roditelja (95%) saglasila se sa tim da su njihova deca vakcinisana protiv tuberkuloze, difterije, tetanusa i pertusisa, hepatitisa B i poliomijelitisa. Eksploratorna faktorska analiza skala razloga za prihvatanje i odbijanje imunizacije MMR vakcinom izdvojila je pet različitih domena u okviru skale razloga za prihvatanje imunizacije (objašnjavajući 61,733% varijanse) i šest domena u okviru skale razloga za odbijanja imunizacije MMR vakcinom (objašnjavajući 74,816% varijanse). Univarijantna logistička regresiona analiza pokazala je da su prediktori imunizacije MMR vakcinom deteta porodice sa dvoje dece (OR-odds ratio=1.93; p=0,016), prebivalište u urbanoj sredini (OR=0,55; p=0,037), imunizacija roditelja MMR vakcinom (OR=1,45; p=0,019), skor znanja roditelja o vakcinaciji (OR=1,34; p<0,001), prethodna imunizacija deteta vakcinama predviđenim za uzrast (OR=3,65; p<0,001) i dobijanje informacija o imunizaciji od pedijatra (OR=15,74; p<0,001).

Zaključak: Rezultati studije su ukazali na ključnu ulogu pedijatra u formiranju stavova roditelja o imunizaciji MMR vakcinom. Imajući u vidu ostale prediktore donošenja odluke o imunizaciji, neophodne su javno zdravstvene intervencije u zajednici usmerene na podizanje skora znanja o imunizaciji kod roditelja. Osim toga, neophodna je i identifikacija profila roditelja koji su rezistentni za donošenje pozitivnih odluka o imunizaciji svoje dece i preduzimanje intervencija prilagođenih ovakvim populacionim grupama.

Ključne reči: MMR vakcina, studija preseka, KAP studija, reprezentativni uzorak

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Epidemiologija

INVESTIGATION OF PREDICTORS OF VACCINATION STATUS ASSOCIATED WITH MEASLES, MUMPS, RUBELLA IN SERBIA

SUMMARY

The objectives of this cross-sectional study were: 1. Investigation of the knowledge, attitudes and behavior of parents regarding the vaccination of their children against measles, mumps and rubella; 2. Investigation of the correlation between the level of parents' knowledge about vaccination and the vaccination status of their children; 3. Investigation of the predictors of vaccination status associated with measles, mumps, and rubella immunization.

Material and method: The selection of participants was carried out according to the principle of forming a multi-stage sample. The sample consisted of 568 subjects, parents of children up to the age of seven who visited a selected pediatrician on the day of the survey conducted in 17 public health centers in Serbia. The basic instrument for data collection was a structured questionnaire, which was compiled on the basis of literature data.

Results: A total of 568 parents participated in the study, of which 141 (24.8%) were male parents and 427 (75.2%) were female parents, with an average age of 34.3 ± 5.7 years. Most parents were married (87.3%). In terms of employment status, the majority of parents, 78.9%, were employed, while 21.1% were out of employment at the time of the survey. The largest proportion of parents had completed high school (43.3%), followed by parents with higher education (35.2%). A small proportion of parents had completed only primary school (3.5%), master's degree (4.8%) or doctorate (1.4%). 82.4% of parents lived in urban areas, and 17.6% lived in rural areas. More than half of parents (53.2%) had two children, 25.6% of parents had one child, and 9.5% had three children. When analyzing the total monthly income, the majority of parents (37.7%) stated that it amounts to 50-100,000 dinars. A total of 76.8% of parents stated that they were vaccinated against measles, 7.9% were unvaccinated, and 15.3% did not know their vaccination status. The majority of parents stated that they had not had measles (53.3%), and 22.2% of parents provided information about the infection, while 24.5% of parents did not know if they had ever had this disease. The distribution of correct answers to the part of questions related to vaccination knowledge showed that the highest proportion of correct answers (98%) was recorded for the statements that vaccination prevent disease and that vaccination can be temporarily postponed in case of fever. A low proportion of correct responses (37%) was registered for the statements that an infected child

can be vaccinated to reduce the severity of the disease and that newborn children should not receive the hepatitis B vaccine. The majority of parents (95%) agreed that their children vaccinated against tuberculosis, diphtheria, tetanus and pertussis, hepatitis B and poliomyelitis. An exploratory factor analysis of the scales of reasons for accepting and refusing immunization with the MMR vaccine identified five different domains within the scale of reasons for accepting immunization (explaining 61.733% of the variance) and six domains within the scale of reasons for refusing immunization with the MMR vaccine (explaining 74.816% of the variance). Univariate logistic regression analysis showed that the predictors of child immunization with the MMR vaccine are families with two children (OR-odds ratio=1.93; p=0.016), residence in an urban area (OR=0.55; p=0.037), immunization of parents with the MMR vaccine (OR=1.45; p=0.019), value of parents vaccination knowledge score (OR=1.34; p<0.001), previous immunization of the child with age-appropriate vaccines (OR=3.65; p<0.001) and receiving information about immunization from a pediatrician (OR=15.74; p<0.001).

Conclusion: The results of the study indicated the key role of pediatricians in the formation of parents' attitudes about immunization with the MMR vaccine. Bearing in mind other predictors of making a decision on immunization, public health interventions in the community aimed at raising the score of parents' knowledge of immunization are necessary. In addition, it is also necessary to identify the profile of parents who are resistant to making positive decisions about the immunization of their children and undertaking interventions adapted to such population groups.

Key words: MMR vaccine, cross-sectional study, KAP study, representative sample

Scientific field: Medicine

Specific scientific field: Epidemiology

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 .Virusi malih boginja, zaušaka i rubele.....	1
1.2 Klinička slika oboljenja izazvanih virusima malih boginja, zaušaka i rubele.....	4
1.3 Dijagnoza oboljenja izazvanih virusima malih boginja, zaušaka i rubele.....	9
1.4 Lečenje oboljenja izazvanih virusima malih boginja, zaušaka i rubele.....	14
1.5 Učestalost i rasprostranjenost oboljenja izazvanih virusima malih boginja, zaušaka i rubele.....	15
1.6 Rezervoari infekcije i putevi prenošenja virusa malih boginja, zaušaka i rubele.....	21
1.7 Prevencija oboljenja izazvanih virusima malih boginja, zaušaka i rubele.....	22
1.8 Vakcina protiv malih boginja, zaušaka i rubele.....	23
1.9 Eliminacija malih boginja i rubela kongenitalnog sindroma	31
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	35
3. MATERIJAL I METODE.....	36
3.1 Tip studije.....	36
3.2 Selekcija ispitanika i određivanje veličine uzorka.....	36
3.3 Instrumenti merenja.....	37
3.4 Etički aspekti istraživanja.....	37
3.5 Statistička analiza.....	38
4. REZULTATI.....	40
4.1 Demografske karakteristike roditelja.....	40
4.2 Karakteristike dece.....	46
4.3 Znanje roditelja o vakcinaciji.....	49
4.4 Stavovi roditelja o vakcinaciji.....	50
4.5 Faktorska analiza skala razloga za prihvatanje i odbijanje imunizacije.....	52
4.6 Prediktori vakcinacije MMR vakcinom.....	57
5. DISKUSIJA.....	60
6. ZAKLJUČCI.....	65
7. REFERENCE.....	66

UVOD

1.1. Virusi malih boginja, zaušaka i rubele

Male boginje su najzaraznija vakcinama preventabilna bolest virusne etiologije u humanoj populaciji, sa komplikacijama koje se javljaju u oko 30% slučajeva, a najčešće od njih su pneumonija i encefalitis (1). Virus malih boginja je RNK virus koji pripada familiji *Paramyxovirusa*, rodu *Morbilli* virusa, a koji su Enders i Peebles izolovali na kulturi tkiva bubrega majmuna, 1954. godine. Virus čini nesegmentirana, jednolančana RNK polimorfna sfera prečnika jezgra 120-250 nm (grafikon 1) (2). Na osnovu antigena, postoji samo jedan tip virusa, što znači da su površinski proteini odgovorni za zaštitni imunski odgovor zadržali svoju antigensku strukturu. RNK genom virusa se sastoji od približno 16.000 nukleotida i zatvoren je u omotaču koji sadrži lipide koji potiču iz ćelije domaćina. Genom virusa kodira 8 proteina, od kojih su dva (B i C) nestrukturani proteini, a od 6 strukturalnih proteina L i nukleoprotein N formiraju nukleokapsid u kome se nalazi virusna RNK. Protein hemaglutinin (H), fuzioni protein (F) i matriksni protein (M) zajedno sa lipidima ćelije domaćina čine omotač virusa. Hemaglutinin stupa u interakciju sa F proteinom da bi posredovao u fuziji virusnog omotača sa membranom ćelija domaćina, preko receptora (CD46 i CD150-SLAM). CD46 je molekul komplementa prisutan na svim ćelijama sa jezgrom kod ljudi, dok je CD150 izražen na aktiviranim T i B limfocitima. "Divlji" virus se vezuje za ćelije preko receptora CD150, a većina vakcinalnih sojeva virusa za CD46, mada većina sojeva virusa tokom akutne infekcije može da koristi oba receptora. Dodatni, neidentifikovani receptori za virus postoje na humanim endotelnim i epitelnim ćelijama. Proteini virusa P i N su uključeni u replikaciju virusa, a proteini V i C doprinose virulenciji virusa morbila regulacijom transkripcije i osetljivosti na antivirusne efekte interferona (3). Varijabilnost unutar genoma je dovoljna da omogući molekularno epidemiološko istraživanje. Genetska karakterizacija "divljeg" virusa se zasniva na analizi sekvence gena koji kodiraju H i N protein. Najvarijabilnija je sekvenca genoma od 450 nukleotida na terminalu N proteina, sa do 12%, na osnovu čega je Svetska zdravstvena organizacija (SZO), do kraja 2015. godine, definisala 8 grupa virusa morbila (A-H) i 24 genotipa. Ove varijacije nisu biološki značajne, jer se svi genotipovi neutrališu antitelima indukovanim vakcinom (1). Generisanu bazu uzoraka kod kojih je sprovedeno genomsko sekvencioniranje poseduje regionalna referentna laboratorija. Dominantni genotipovi virusa morbila identifikovani u cirkulaciji u Evropi su D8, B3, H1, D4 (4). Unapređenjem nadzora uz molekularnu

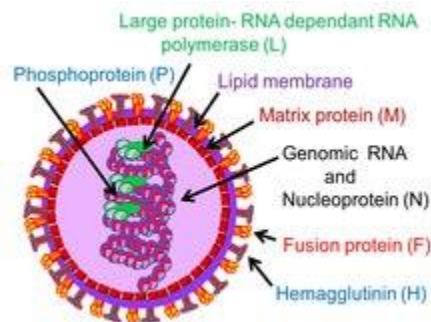
karakterizaciju moguće je identifikovati rezervoar/izvor infekcije i lanac transmisije virusa tokom epidemijskog javljanja, uključujući i dokumentovanje bioterorističkog delovanja genetski modifikovanih sojeva virusa, kao i verifikaciju eliminacije (5).

Male boginje su sistemska infekcija, a mesto primarne infekcije je epitel nazofarinksa. Tokom perioda inkubacije od 10 do 14 dana, a nakon 2-3 dana od replikacije u respiratornom epitelu i regionalnim limfnim čvorovima, razvija se primarna viremija sa pratećom infekcijom retikuloendotelnog sistema, a potom sekundarna viremija, 5-7 dana nakon početka infekcije. Tokom perioda inkubacije, a kao posledica imunog odgovora dolazi do limfopenije. Tokom viremije razvija se infekcija respiratornog trakta, preko receptora nektina 4, ali i drugih organa (kože, konjunktiva, bubrega, gastrointestinalnog trakta, jetre). Virus malih boginja se izlučuje preko nazofarinksa od početka prodromalnog stadijuma, odnosno 4 dana pre do 3 do 4 dana nakon početka ospe. Imunološka reakcija virusa u endotelu dermalnih i mukoznih kapilara dovodi do makulopapularne ospe i Koplikovih mrlja na bukalnoj sluzokoži. Trajanje bolesti kod nekomplikovanih morbila iznosi 17 do 21 dan od početka povišene temperature. Virus se može izolovati iz nazofarinksa i krvi na kraju inkubacionog perioda i unutar prvih 7 dana od pojave ospe. Makulopapularna ospa označava početak uklanjanja virusa iz krvi i tkiva, iako se RNK virusa može otkriti u telesnim tečnostima neke dece najmanje nekoliko meseci primenom RT-PCR testa. Intenzivan imuni odgovor tokom bolesti dovodi do imunološke supresije koja povećava podložnost sekundarnim bakterijskim i virusnim infekcijama koje izazivaju pneumonije, otitise i dijareju, kao posledica oslabljenih ćelijskih i humoralnih odgovora na nove antigene, praćene generalizovanim oštećenjem respiratornog i digestivnog trakta (6). Nastala interakcija između inficiranih ćelija virusom i lokalnih ćelijskih imunoloških faktora za posledicu može imati pojavu encefalitisa. Reaktivacija tuberkuloze i remisija autoimunih bolesti opisane su nakon obolevanja. Takođe, abnormalnosti urođenog i stečenog imunološkog odgovora se registruju, od prolazne limfopenije sa smanjenjem CD4+ i CD8+ limfocita, do smanjenja proliferativnih odgovora limfocita. Imunski odgovor na virus je neophodan za klinički oporavak i nastanak dugotrajnog imuniteta (7). Urođeni imunski odgovor nastaje tokom prodromalne faze bolesti kroz aktivaciju prirodnih ćelija ubica i proizvodnju interferona, koji doprinose kontroli replikacije virusa. Prva antitela specifična za virus nakon infekcije su IgM podtipa, a zatim IgG 1 i IgG 4. IgA antitela se nalaze u sekretu sluzokože respiratornog trakta.

Najzastupljenija i najbrže proizvedena su antitela na N protein virusa, pa je njihovo odsustvo najbolji pokazatelj seronegativnosti na virus malih boginja. Antitela na H i F proteine doprinose neutralizaciji virusa i dovoljna su da obezbede zaštitu od infekcije. CD4+ T limfociti se aktiviraju kao odgovor na infekciju virusom i luče citokine koji su sposobni da moduliraju humoralni i ćelijski imunski odgovor. Smatra se da je zaštitni imunitet nakon preležanih malih boginja doživotan, jer imunološka memorija uključuje kontinuiranu proizvodnju IgG antitela specifičnih za virus i cirkulaciju CD4+ i CD8+ limfocita specifičnih za virus (8).

Novorođenčad u prvim mesecima života mogu biti zaštićena IgG antitelima stečenim od majke nakon aktivnog transporta preko placente iz cirkulacije majke u fetus od 28 nedelje gestacije do rođenja. Tri faktora određuju trajanje zaštite: nivo majčinih antitela na virus malih boginja, efektivnost placentnog transfera, stopa katabolizma kod deteta. Antitela stečena od majke nisu prisutna kod većine dece uzrasta starijeg od 9 meseci, a mogu da ometaju imunski odgovor na atenuisanu vakcinu protiv malih boginja, inhibirajući replikaciju vakcinalnog virusa. Kod vakcinisanih majki titar antitela na male boginje je niži u odnosu na one koje su preležale bolest, pa njihova deca mogu biti osetljiva u ranijem uzrastu.

Grafikon 1. Struktura virusa malih boginja



Modifikovano prema: Manual for the Laboratory-based Surveillance of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome (8)

Mumps (parotitis epidemica) je akutno virusno oboljenje, praćeno febrilnošću, otokom i bolovima jedne ili više pljuvačnih žlezda, obično parotidnih, a nekada sublingvalnih ili submaksilarnih. Trećina eksponiranih osetljivih osoba ima inaparentnu infekciju, a većina infekcija kod dece mlađe od 2 godine je subklinička (9). Parotitis u epidemijskoj formi može da se javi samo kao posledica infekcije virusom mumpsa. Virus mumpsa je RNK virus, pripada

familiji *Paramyxovirusa*, rodu *Rubula* virusa, a izolovan je 1945. godine. On ima jednolančanu RNK, a na viruse humane parainfluenze i New castle virus koji pripadaju istoj grupi, produkuje antitela koja mogu dati ukrštenu reakciju. Nukleoprotein, fosfoprotein i polimeraza, zajedno sa genomskom RNK, repliciraju virus formirajući ribonukleokapsid, koji okružuje lipidni dvoslojni omotač domaćina. Unutar omotača nalaze se virusna neuraminidaza i fuzioni proteini koji omogućavaju vezivanje za ćelije i ulazak virusa. Vezivanjem antitela za fuzioni kompleks virus se neutrališe. Postoji samo jedan serotip virusa koji je stabilan, što bilo kakvu antigenu promenu čini malo verovatnom, pa se stoga vakcinacijom postiže dugotrajan imunitet (10). Do sada je identifikovano 12 genotipova virusa mimpsa koji su označeni slovima od A do N (isključujući E i M), na osnovu sekvenci nukleotida, malih hidrofobnih (SH) i hemaglutinin neuraminidaza (HN) gena. Ove sekvence kod SH pokazuju heterogenost do 20%, a kod HN do 9% među genotipovima (11).

Rubela je blaga sistemska virusna infekcija, koja tokom prvog trimestra trudnoće majke dovodi u 85% dece do kongenitalnih malformacija, odnosno kongenitalnog rubela sindroma (KRS)(12). Virus rubele je jedini član roda *Rubivirusa* u novoklasifikovanoj familiji *Matonaviridae*, a izolovan je 1962. godine (Parkman i Weller). Virus rubele je sferičnog oblika, prečnika jezgra 40 do 80 nm, koje je okruženo lipoproteinskim omotačem, sa šiljastim površinskim izbočinama koje sadrže hemaglutinin. On je jednolančani RNK virus i sadrži tri glavna strukturna polipeptida: dva membranska glikoproteina E1 i E2 i jedan povezano kapsidni protein, unutar viriona. Jedan od proteina omotača, E1, odgovoran je za virusnu hemaglutinaciju i neutralizaciju, dok se E2 registruje u dva oblika, E2a i E2b. Razlike između sojeva virusa rubele su u korelaciji sa razlikama u antigenosti E2. Identifikovan je samo jedan genetski stabilan serotip virusa rubele. Registrovano je 13 genotipova ovog virusa od kojih su najučestaliji 2B, 1E, 1a (13).

1.2. Klinička slika oboljenja izazvanih virusima malih boginja, zaušaka i rubele

Inkubacioni period kod malih boginja je obično 10-14 dana (u rasponu od 7 do 23 dana), od ekspozicije do početka prvih simptoma, kada se javljaju povišena temperatura, malaksalost, kašalj, konjunktivitis i kijavica. Karakteristična makulopapulozna ospa javlja se 2-4 dana nakon prodromalnih simptoma. Pacijenti su obično infektivni 4 dana pre i 4 dana nakon pojave ospe, kada je koncentracija virusa malih boginja u respiratornom traktu najviša (14). Tipična makulopapulozna ospa je često praćena povišenom telesnom temperaturom koja dostiže 39-

40,5°C i traje 5-6 dana. Počinje na prelazu kose ka koži glave, po licu i vratu. U naredna tri dana se spušta nadole zahvatajući šake i stopala. Makulopapularne lezije su diskretne, ali mogu postati i slivene, posebno na gornjoj polovini tela. Na početku javljanja promena, lezije izblede na pritisak prstima. Osipa se povlači kako je i nastala od glave ka ekstremitetima. Fina deskvamacija epitela se javlja na mestima ospe. Drugi simptomi bolesti uključuju dijareju, posebno kod odojčadi, i generalizovanu limfadenopatiju. Pre izbivanja ospe, Kopljkove mrlje koje su patognomonične za male boginje, se javljaju na bukalnoj sluzokoži. Kod nekomplikovanih slučajeva zdravstveno stanje pacijenata se popravlja od trećeg dana nakon početka ospe, a do potpunog oporavka dolazi 7-10 dana od početka bolesti (15). Težina kliničke slike varira i zavisi od više faktora domaćina i faktora sredine. Rizik za razvoj teške kliničke slike i fatalnog ishoda malih boginja veći je kod dece mlađe od 5 godina, osoba koje žive u uslovima prenaseljenosti, neuhranjenih, a posebno onih sa deficitom vitamina A i poremećajima imuniteta, kao što je HIV/AIDS (14).

Komplikacije se javljaju kod oko 30% prijavljenih slučajeva u zavisnosti od uzrasta i predisponirajućih faktora, a češće kod dece mlađe od 5 godina i odraslih starijih od 20 godina. Relativno česte komplikacije malih boginja su otitis media, laringotraheobronhitis, dijareja i pneumonija. Kod dece u razvijenim zemljama otitis media se javlja u 7-9% slučajeva, dijareja u 8% slučajeva i pneumonija u 1-6% slučajeva (1). Encefalitis kod malih boginja se javlja u oko 0,1% slučajeva, u periodu od 1 do 15 dana nakon pojave ospe, a letalitet je 15%. Različiti oblici rezidualnih neuroloških oštećenja se registruju u oko 25% slučajeva, a najčešće su konvulzije (sa ili bez povišene temperature) i akutni diseminovani encefalomijelitis (ADEM), kao autoimuna demijelinizirajuća bolest koja nastaje unutar nekoliko dana ili nedelja od početka bolesti (16). Subakutni sklerozirajući panencefalitis (SSPE), retka degenerativna bolest centralnog nervnog sistema, se javlja u proseku 7 godina (u rasponu 1 mesec do 27 godina) posle infekcije, kod 1 na 10.000-100.000 slučajeva. Češće se javlja kod obolele dece mlađe od dve godine života kod kojih dolazi do razvoja konvulzija sa progresivnim gubitkom kognitivnih i motornih funkcija (14). Posebno teške komplikacije malih boginja koje se javljaju kod imunokompromitovanih osoba su akutni progresivni encefalitis i karakteristična gigantocelularna pneumonija. Najučestaliji uzrok smrtnog ishoda kod dece je pneumonija, a kod odraslih akutni encefalitis. U zemljama u razvoju, posebno kod odojčadi, može se javiti perzistentna dijareja sa enteropatijom praćenom gubitkom proteina. Tamo gde je česta neuhranjenost praćena deficitom vitamina A, kao i izloženost drugim zaraznim bolestima, letalitet od malih boginja je 3-6%, ali može dostići i vrednosti od 30% u

raseljenim ili izolovanim populacijama, koje nemaju imunitet protiv malih boginja. U razvijenim zemljama, smrtni slučajevi su retki i letalitet je 0,01-0,1% (17). Najveći rizik za smrtni ishod je kod dece mlađe od godinu dana i osoba starijih od 30 godina. Letalitet registrovan kod dece inficirane HIVom je i do 50% (1). Deficit vitamina A doprinosi dužem trajanju oporavka i visokoj stopi komplikacija koje se javljaju posle bolesti, uključujući kseroftalmiju, keratomalaciju, kornealnu ulceraciju, koja može biti značajan uzrok slepila kod dece (procenjeno od 15.000 do 60.000 slučajeva godišnje) (18). Infekcija virusom u trudnoći može da dovede do prevremenog porođaja, spontanog pobačaja, male telesne težine na rođenju i smrtnog ishoda trudnice. Registrovani su i retki defekti ploda, bez potvrde da su uzrokovani virusom morbila (14).

U literaturi su opisane „atipične male boginje”, nakon primene inaktivisane vakcine protiv malih boginja, koja je 1967. godine povučena iz primene, kod vakcinisanih osoba (procenjuje se 600.000-900.000) koje su bile izložene i “divljem” virusu malih boginja. Primaoci virusnog antigena nisu stvorili zaštitu, a infekcija “divljim” virusom malih boginja je dovođila do hipersenzitivnog poliserozitisa. Bolest se karakterisila povišenom temperaturom, pneumonijom, pleuralnim efuzijama i edemima. Ospa je bila obično makulopapularna ili petehijalna, ali i nalik urtikariji sa purpustom ili vezikularnim komponentama i javljala se prvo na zglobovima. Atipične morbile se preveniraju revakcinacijom sa atenuisanom vakcinom sa komponentom protiv virusa morbila (19).

Modifikovane male boginje se mogu javiti i kod pacijenata koji su primili imunoglobuline u postekspozicionoj profilaksi i odojčadi koja imaju rezidualna antitela majke, a bila su izložena virusu. One se karakterišu prolongiranim inkubacionim periodom, blagim prodromalnim stadijumom i diskretnom ospom kratkog trajanja. Slična, tzv. „mala bolest“ se registruje među prethodno vakcinisanim osobama atenuisanim vakcinama i reverzibilnog je karaktera. Male boginje kod imunokompromitovanih osoba mogu biti sa teškom kliničkom slikom i prolongiranim tokom, obično kod osoba sa deficitom T ćelijskog imuniteta (leukemija, limfomi, sida) (20). Hemoragične forme malih boginja sa visokom temperaturom, konvulzijama, delirijumom, respiratornim distresom i hemoragijama u koži i sluzokožama se retko javljaju.

Inkubacioni period kod mumpsa iznosi od 12 do 25 dana, obično 18 dana, nakon čega dolazi do viremije koja traje 3-5 dana. Virus dospeva do različitih organa, uključujući moždanice, pljuvačne žlezde, pankreas, testise i ovarijume. Inflamacija zahvaćenih tkiva uzrokuje karakteristične simptome parotitisa i aseptičkog meningitisa. Tipični znaci parotitisa razvijaju se

od 16 do 18 dana nakon izloženosti virusu mumpsa. Prodromalni simptomi su nespecifični i uključuju mijalgiju, anoreksiju, malaksalost, glavobolju i blago povišenu temperaturu. Parotitis je najučestalija manifestacija u svim uzrasnim grupama koja se javlja kod 31% do 65% inficiranih i zavisi od imuniteta populacije. Parotitis može biti unilateralni i bilateralni sa bolnom osetljivošću u podušnoj jami, a simptomi se obično povlače posle 10 dana. U periodu pre uvođenja vakcina, 15% do 27% infekcija su bile asimptomatske. Ozbiljne komplikacije mogu nastati i u odsustvu parotitisa. Maksimalna zaraznost je unutar 48 sati pre početka bolesti i do 5 dana nakon pojave otoka parotidnih žlezda (21). Orhitis je bio najučestalija komplikacija kod muškaraca nakon puberteta, u periodu pre uvođenja vakcina. Registrovan je u 12-66% muškaraca u periodu posle puberteta koji su inficirani, a kod kojih je u 60-83% bio zahvaćen jedan testis, a u 10-30% oba (22). Nakon uvođenja vakcine, učestalost orhitisa među muškarcima nakon puberteta se kretala od 3,3-10% (23). Ooforitis se javljao sa učešćem od 1% ili manje među ženama u periodu nakon puberteta, a nije dokazan uticaj infekcije na fertilitet. U periodu pre uvođenja vakcina, virus zaušaka je bio uzročnik u oko 10% slučajeva aseptičkog meningitisa u trajanju do 10 dana bez sekvela, a muški pol je tri puta češće obolevao od ženskog. Encefalitis je registrovan sa učešćem od 0,02-0,3%, a pankreatitis sa 3,5% uz tranzitornu hiperglikemiju. Takođe je registrovana i prolazna gluvoća kod 4,1% inficiranih odraslih muškaraca u populaciji vojnika, kao i permanentna jednostrana gluvoća (1/20.000 inficiranih), dok je bilateralno teško oštećenje sluha bilo veoma retko (24).

U periodu nakon uvođenja vakcine, među obolelim osobama od zaušaka, registrovane su neurološke komplikacije kao što su, meningitis, encefalitis, paraliza facijalisa, Guillain-Barre sindrom, transferzalni mijelitis, cerebelarna ataksija i hidrocefalus sa niskom stopom incidencije i mortaliteta i izlečenjem bez sekvela. Retke sistemske komplikacije uključuju tireoiditis, pankreatitis, mastitis, glomerulonefritis, artritis, keratitis, trombocitopeniju u prvom trimestru trudnoće, što može da poveća stopu spontanih pobačaja u 25% slučajeva, a fetalne malformacije koje bi bile posledica infekcije virusom zaušaka nisu detektovane. Bolest se najčešće javljala kod dece u uzrastu 5-9 godina, mada su obolevali i adolescenti i odrasli. Neke studije ukazuju da seroprevalencija u vakcinisanim populacijama u uzrastu 14-15 godina iznosi oko 90%, dok je u odrasloj populaciji niža od 50% (25). Nakon infekcije se postiže dugotrajna zaštita od obolevanja, ali se registruju i rekurentne infekcije parotitisa.

Inkubacioni period kod rubele je oko 14 dana, a kreće se od 12 do 23 dana. Simptomi su blagi, a u do 50% slučajeva infekcije su subkliničke ili inaparentne. Kod dece, ospa je obično prva manifestacija i prodromalni stadijum je redak. Kod starije dece i odraslih, prodromalni stadijum traje 1-5 dana sa povišenom temperaturom, malaksalošću, limfadenopatijom i simptomima zapaljenja gornjih disajnih puteva. Ospa je kod rubele makulopapularna i nastaje 14-17 dana nakon izloženosti virusu, inicijalno na licu, a potom progredira od glave do stopala i traje oko 3 dana, praćena svrabom. Ona je slabijeg intenziteta nego kod malih boginja i nije slivena. Limfadenopatija može da se javi nedelju dana pre početka ospe i da traje nekoliko nedelja (26). Replikacija virusa se odvija u nazofarinksu i regionalnim limfnim čvorovima, a viremija 5-7 dana nakon izloženosti sa daljim širenjem virusa. Transplacentarna infekcija fetusa virusom nastaje tokom viremije i dovodi do oštećenja ploda nakon destrukcije ćelija kao posledica prestanka mitoze. Komplikacije rubele nisu česte, ali se registruju češće kod odraslih nego li kod dece. Poliartralgija i poliartritis se registruju češće kod obolelih odraslih žena i adolescenata u 70% i oni su sastavni deo bolesti, a ne komplikacija i obično su simetrični. Simptomi se javljaju u isto vreme kada i ospa ili neposredno nakon ospe i mogu potrajati najmanje mesec dana, dok se hronični artritis javlja retko. Druge komplikacije, koje su retke, uključuju trombocitopeniju, hemolitičku anemiju, miokarditis, perikarditis, hepatitis, orhitis, retinopatiju, uveitis, Guillain-Barreov sindrom, encefalitis (27). Tokom epidemija rubele u SAD u periodu 1964-1965. godine registrovano je 12,5 miliona slučajeva rubela infekcije i oko 20.000 novorođenčadi sa KRS. Infekcija virusom rubele je sa najtežim posledicama u ranom gestacijskom periodu trudnoće. Virus može zahvatiti sve organe i uzrokovati teške kongenitalne defekte. Infekcija može da dovede do smrti fetusa, spontanog pobačaja ili prevremenog porođaja. Težina oštećenja zavisi od perioda gestacije u kome je došlo do infekcije, a defekti su retki ukoliko se infekcija desi nakon dvadesete nedelje gestacije. Gluvoća je najučestalija i najčešće jedina manifestacija, a potom defekti oka (katarakta, glaukom, retinopatija, mikroftalmija), defekti srca (duktus arteriozus, ventrikularni septalni defekt, pulmonalna stenoza, koartikacija aorte), neurološka oštećenja (mikrocefalija i mentalna retardacija) i druga stanja (splenomegalija, hepatitis, trombocitopenija sa purpustom itd.) (27). Više od 90% fetusa majki koje su inficirane tokom prvih 11 nedelja gestacije razvije teške defekte koji čine KRS. Manifestacije KRS mogu biti tranzitorne (npr. purpura), trajne strukturalne malformacije (npr. gluvoća, defekti CNS, kongenitalne srčane mane, katarakta) ili kasne manifestacije (npr. dijabetes, tireoiditis, autizam). Oštećenje sluha se javlja u 70-90% slučajeva i

u 50% dece to je jedini znak KRS. Čak i u razvijenim zemljama prosečan uzrast kada se identifikuje stepen oštećenja sluha je oko 2 godine. Sumnja na KRS se postavlja kada je kod odojčeta (0-11 meseci) prisutna srčana mana i/ili sumnja na gluvoću i/ili jedan ili više od sledećih poremećaja vida: katarakta, zamagljenje vida, nistagmus, razrokost, mikroftalmus ili kongenitalni glaukom; ili kada majka novorođenčeta ima podatak o suspektnoj ili potvrđenoj rubela infekciji tokom trudnoće, čak i kada se kod deteta ne registruju znaci KRS (28).

1.3. Dijagnoza oboljenja izazvanih virusima malih boginja, zaušaka i rubele

Laboratorijsko testiranje neophodno je za potvrdu dijagnoze malih boginja, s obzirom da mnoge druge bolesti mogu imati sličnu kliničku sliku, kao što su infekcija virusom rubele, parvovirusom B19 (*erythema infectiosum*), humanim herpes virusom 6 i 7 (*roseola infantum*), virusom denge, zika virusom, piogenim streptokokom (*scarlatina*), *coxsackie* virusima, Kawasaki bolest, sepsa, reakcija na lekove i druge (1).

Laboratorijska dijagnoza malih boginja zasnovana je na detekciji IgM antitela na virus morbila, ELISA metodom ili detekcijom virusne RNK metodom RT-PCR, u brisu ždrela ili urinu. IgM antitela se mogu otkriti u serumu već prvog dana od pojave ospe (1- 4 dana) sa maksimalnim titrom na kraju prve nedelje, dok se IgG može detektovati nekoliko dana nakon pojave IgM, sa pikom oko 14 dana od pojave ospe i perzistiraju tokom života (29) (grafikon 2). Primenom osetljivih (*enzyme immunoassay testova- EIA*) za detekciju IgM antitela može se očekivati da će 90% slučajeva malih boginja imati pozitivne rezultate ≥ 3 dana od pojave ospe. Nivo titra IgM antitela dostiže maksimum za oko 7 do 10 dana od pojave ospe, nakon čega brzo pada, a nakon 6 do 8 nedelja IgM antitela su nedetektibilna. Titar IgG antitela postepeno se povećava i dostiže najviši nivo nakon 4 nedelje od početka ospe i ostaje dugo nakon infekcije (8). Testiranjem seropozitivnosti u parnim serumima, kada su IgM antitela pozitivna u drugom serumu, utvrđena je 100% seropozitivnost uzimanjem uzorka u periodu od 4 do 11 dana, odnosno 72h do 4 nedelje od početka ospe. U zavisnosti od senzitivnosti testa, procenat uzoraka seruma uzetih unutar 72h od početka ospe koji je u studiji dao lažno negativne rezultate na IgM antitela je bio 23%, što je rezultiralo ponovnim uzimanjem uzorka $\geq 72h$ od početka ospe (30).

Detekcija IgM antitela na virus malih boginja iz adekvatnih uzoraka seruma (3-28 dana od početka ospe) ili salive suspektnih slučajeva i RT-PCR metoda iz brisa nazofarinksa (unutar 3 do 7 dana od početka ospe) se sprovode kao standardne metode u globalnoj mreži laboratorija (8).

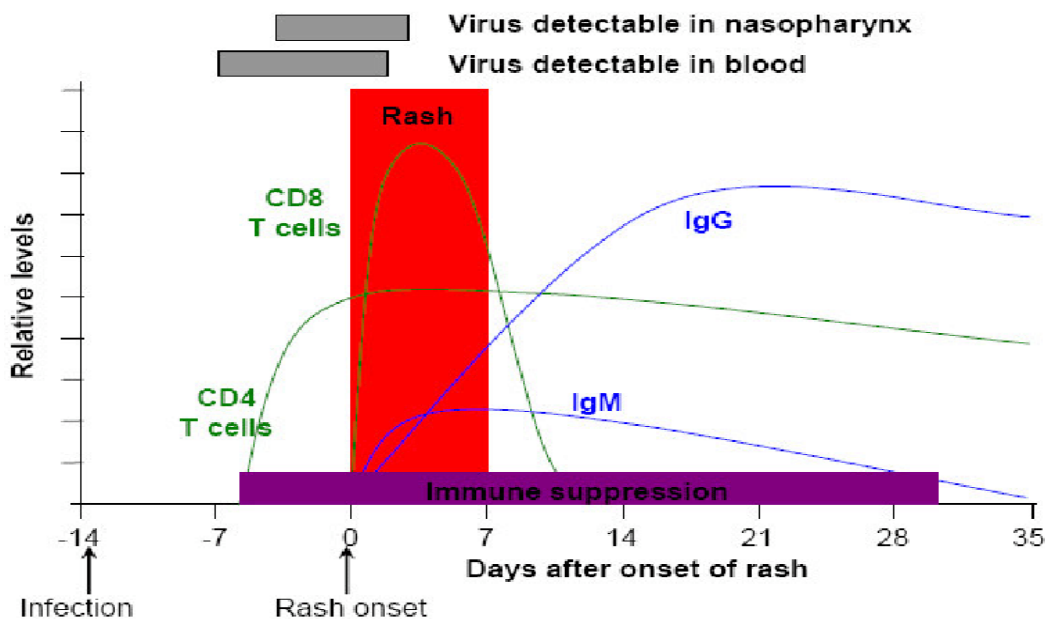
Adekvatan uzorak je uzorak prikupljen u vremenskom periodu kada je mogućnost detekcije specifičnih antitela ili antigena visoka, transportovan na adekvatan način i pristigao u laboratoriju u odgovarajućim uslovima i u količini dovoljnoj za izvođenje testa. Prilikom tumačenja laboratorijskih rezultata mora se uzeti u obzir datum vakcinacije MMR vakcinom, datum početka ospe i datum uzorkovanja. Niska prevalencija morbila u populaciji može u značajnoj meri da smanji pozitivnu prediktivnu vrednost EIA testa. Testiranjem uzorka seruma u prva tri dana od početka ospe postoji mogućnost dobijanja lažno negativnih rezultata ili ekvivokalnih, što u cilju finalne klasifikacije zahteva uzorkovanje drugog seruma u periodu najranije 10-20 dana nakon prvog. Najveći broj EIA testova ima senzitivnost 83-89% i specifičnost 95-100%, u uzorcima seruma uzetih u periodu od 3 do 28 dana od početka ospe. U populaciji gde je prevalencija 50%, ako je senzitivnost 90% i specifičnost 99%, pozitivna prediktivna vrednost testova je ekstremno visoka i iznosi 99%, a ako prevalencija padne za 1% pozitivna prediktivna vrednost pada za 48% (31).

Nakon vakcinacije IgM antitela su detektabilna u serumu nakon 8-14 dana, a IgG antitela tek nakon 3 nedelje (32). Ukoliko je kod suspektnog slučaja malih boginja sprovedena imunizacija od 6 do 45 dana pre početka ospe, ne postoji test na IgM antitela kojim je moguće razlikovati infekciju izazvanu vakcinalnim ili „divljim“ sojem virusa, do postupka genotipizacije. Pozitivan nalaz IgM antitela kod pacijenata sa sumnjom na male boginje uz podatak o prethodnoj vakcinaciji unutar 6 nedelja pre početka ospe, uz odsustvo podataka o transmisiji virusa u populaciji i negativnoj epidemiološkoj anamnezi, prema kriterijumima takav slučaj svrstava u udružen sa vakcinacijom (33).

Ako su imune osobe izložene ponovo virusu malih boginja, cirkulišuća IgG antitela pružaju zaštitu od obolevanja uz povećanje koncentracije neutrališućih antitela. Nekada je moguće detektovati IgM antitela nakon izlaganja virusu malih boginja kod individua koje još nisu ispoljile simptome. Simptomatska reinfekcija uz dokazano prisustvo IgG antitela visokog aviditeta registrovana je među laboratorijski potvrđenim slučajevima zdravstvenih radnika, koji su prethodno bili vakcinisani. Simptomi mogu biti blagi i/ili klinička progresija se može razlikovati od one koja se registruje kod primarnog oboljevanja, ali je nizak rizik od transmisije na osetljive u zdravstvenoj ustanovi (34). Stoga zdravstveni radnici mogu biti izloženi riziku od ponovne infekcije zbog izloženosti slučajevima malih boginja u zdravstvenim ustanovama, koji je od 13 do 19 puta veći od opšte populacije (35). Procena vakcinalnog statusa zaposlenih i sprovođenje

imunizacije sa dve doze vakcine kod osetljivih osoba se smatra merom koja bi rizik od epidemijskog javljanja u zdravstvenim ustanovama svela na minimum (35).

Grafikon 2. Imunski odgovor na akutnu infekciju malim boginjama



Modifikovano prema: Manual for the Laboratory-based Surveillance of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome (8)

Virus malih boginja može da se izoluje iz urina, nazofaringealnog aspirata, heparinizirane krvi ili brisa nazofarinksa, što je od velikog značaja u molekularno epidemiološkom nadzoru u cilju utvrđivanja geografskog porekla virusa i genotipizacije.

Dijagnoza zaušaka se obično zasniva na kliničkoj manifestaciji, kada je prisutan parotitis. Akutna infekcija se može dokazati prisustvom u serumu IgM antitela, značajnim skokom u titru IgG antitela u parnim uzorcima seruma, izolacijom virusa, detekcijom virusa RT-PCR metodom. Kod nevakcinisanih i vakcinisanih osoba, serološki test može biti lažno pozitivan zato što postoji i ukrštena reakcija sa drugim uzročnicima koji uzrokuju parotitis. Kod vakcinisanih osoba sa dve doze ili inficiranih „divljim“ virusom, IgM antitela mogu biti negativna, IgG antitela pozitivna, a test detekcije RT-PCR ili kultura negativni, ukoliko je bris bukalne sluzokože uzet nakon tri dana od početka parotitisa. Virus mumpsa se može izolovati 7 dana pre početka i nakon 11-14 dana od početka bolesti, ali najveći procenat pozitivne izolacije se registruje neposredno po početku parotitisa i potom opada veoma brzo. Može se izolovati iz pljuvačke, cerebrospinalnog likvora,

urina, krvi, mleka dojilja i inficiranih tkiva pacijenata obolelih od zaušaka. Uzorak treba uzeti unutar 3 do 8 dana od početka parotitisa. Molekularna genotipizacija se preporučuje u cilju obezbeđivanja značajnih epidemioloških podataka, uključujući lanac transmisije sojeva virusa koji su u cirkulaciji i radi pravljenja razlike između „divljeg“ i vakcinalnog soja virusa (36).

Serološke reakcije su metod za potvrdu infekcije virusom mumpsa, a EIA je test koji je u širokoj primeni i senzitivniji od drugih seroloških testova. Kod nevakcinisanih osoba, IgM antitela postaju detektabilna u prvih 5 dana bolesti, a njihov titar dostiže vrh nedelju dana nakon početka i održavaju se nekoliko nedelja ili meseci. Negativan serološki test, posebno kod vakcinisanih osoba ne treba da bude razlog za odbacivanje dijagnoze, zato što nije dovoljno senzitivan za detekciju infekcije kod svih osoba sa kliničkom slikom. IgM antitela mogu biti tranzitorna ili se ne registruju kod osoba koje su primile neku dozu vakcine koja sadrži komponentu parotitisa. Parni uzorak seruma za testiranje na IgG treba prikupiti najranije 2 nedelje nakon prvog. Kod osoba sa simptomima zaušaka u jednoj epidemiji u populaciji sa visokim obuhvatom, 83% je imalo pozitivan RT-PCR test, a samo 45% pozitivan ili ekvivokalan IgM, a svi su pripadali genotipu G virusa, što ukazuje na izazove u primeni i tumačenju seroloških testova u epidemijama (37).

Mnoge osipne groznice mogu da zamaskiraju kliničku sliku infekcije izazvanu rubelom (male boginje, infekcija herpes virusima 6 i 7, infektivna mononukleoza, citomegalovirusna infekcija, arbovirusne infekcije, enterovirusne infekcije, šarlah, infekcije izazvane mikoplazmom), koja je i u 50% asimptomatska, pa jedina evidencija o akutnoj infekciji je prisustvo IgM antitela ili prisustvo značajnog porasta titra IgG antitela u parnim serumima, izolacija virusa ili detekcija virusa metodom RT-PCR. Virus se može izolovati iz nosa, krvi, brisa nazofarinksa, urina i likvora od pacijenata sa rubelom ili KRS. Virus se može izolovati iz ždrela nedelju pre i 2 nedelje nakon početka ospe. Serološke reakcije se najčešće primenjuju u potvrdi dijagnoze rubele. Akutna rubela infekcija se serološki dokazuje značajnim skokom titra IgM antitela u parnim serumima. Serum treba prikupiti što je pre moguće (unutar 7-10 dana) od početka bolesti i ponovo nakon 14-21 dan. Nalaz specifičnih IgM antitela ukazuje na akutnu infekciju. Ona se obično javljaju unutar 4 dana od početka ospe i mogu perzistirati od 4 do 12 nedelja. IgG antitela su prisutna u najvećoj koncentraciji 4 nedelje nakon početka ospe i najverovatnije se održavaju tokom života. Serološke reakcije za potvrdu akutne infekcije rubelom podrazumevaju dokazivanje najmanje četvorstrukog porasta titra rubela IgG antitela između akutnog i rekonvalescentnog seruma sa

razmakom 2-3 nedelje, ili dokazivanje prisustva rubela IgM antitela unutar 4-10 dana od početka bolesti (38).

Dijagnostički testovi za potvrdu akutne ili skorašnje infekcije rubelom, ili KRS su serološke reakcije ili izolacija virusa, kao i kod malih boginja i najčešće se vrši testiranje uzoraka na oba virusa. Lažno pozitivni rezultati testa IgM antitela na rubelu mogu biti registrovani kod osoba sa drugim virusnim infekcijama zbog ukrštenih reakcija koje daju (npr. akutna infekcija Epstein-Barrovim virusom, skorašnja citomegalovirusna infekcija i parvo virusna infekcija, ili u prisustvu reumatoidnog faktora). Pacijenti koji imaju laboratorijsku potvrdu o skorašnjoj infekciji morbilama se isključuju. Virus se može izolovati iz nazofarinksa nedelju pre i do 2 nedelje posle pojave ospe, kao i u uzorcima slučajeva rubele i KRS u krvi, urinu i likvoru (39).

Najprimenjiviji dijagnostički testovi za potvrdu rubela infekcije se zasnivaju na detekciji IgM antitela primenom enzimskih imunoeseja. Ova antitela su detektabilna nakon 4 dana od početka ospe (40). Takođe infekciju i reinfekciju rubela virusom je moguće detektovati kroz četvostruki porast titra IgG antitela u parnim serumima. Skorašnju rubela infekciju je moguće potvrditi i testovima na antitela IgG niskog aviditeta (41). Ukoliko je trudnica izložena suspektom slučaju rubele, potrebno je uraditi test na rubela IgG antitela što je moguće pre. Ukoliko je nalaz pozitivan, znači da je imuna. Ukoliko je nalaz negativan potrebno je ponoviti test i na IgM i IgG rubela antitela unutar 3 nedelje, kako bi se isključila asimptomatska rubela infekcija (13).

Kongenitalna rubela infekcija može se dijagnostikovati prenatalno detekcijom rubela IgM antitela u krvi fetusa ili detekcijom RNK virusa u amnionskoj tečnosti, krvi fetusa ili bioptatu horionskih čupica primenom (RT-PCR). U periodu nakon rođenja, serološkom dijagnostikom kongenitalna rubela se može detektovati nalazom rubela IgM antitela u prvih 6 meseci života. Takođe, infekcija se može potvrditi porastom ili prisustvom rubela IgG antitela kod odojčadi u periodu od 6 do 12 meseci života. Detekcijom virusne RNK u nazofaringealnom brisu, urinu ili pljuvački odojčeta, RT-PCR metodom laboratorijski se potvrđuje KRS (27). Na rođenju, serum odojčeta sa KRS sadrži pasivno prenetu maternalna rubela IgG antitela, ukoliko je majka bila vakcinisana ili je preležala bolest, ali i IgG i IgM antitela koja je sintetisao fetus. Specifična rubela IgM antitela se koriste za dijagnozu KRS kod odojčadi. Ona se mogu detektovati u blizu 100% slučajeva u uzrastu od 0 do 5 meseci, u uzrastu od 6 do 12 meseci u oko 60%, u uzrastu od 12 do 18 meseci u oko 40%, a izuzetno se retko detektuju posle 18 meseci. Klinički potvrđen slučaj KRS se klasifikuje kada su kod odojčeta prisutne dve komplikacije od sledećih: katarakta, kongenitalni

glaukom, kongenitalna srčana mana, gubitak sluha, pigmentna retinopatija ili jedna od prethodno navedenih i jedan od sledećih znakova purpura, splenomegalija, mikrocefalija, mentalna retardacija, meningoencefalitis, radiolucentna bolest kostiju, žutica unutar 24h od rođenja. Ovi slučajevi se podvrgavaju laboratorijskom testiranju radi finalne klasifikacije KRS. Kada majka ima suspektnu ili potvrđenu infekciju virusom rubele u trudnoći, njeno odojče će imati pozitivan serološki test na IgM. Ako odojče nema kliničke znake KRS, ali ima pozitivan serološki test na IgM antitela klasifikuje se da ima kongenitalnu rubela infekciju (28). Izolacija virusa ili njegovog nukleinskog materijala je značajna za dijagnozu rubele kod trudnica, a dopunska serološka dijagnostika pravi razliku između reinfekcije ili skorašnje infekcije virusom, testom IgG antitela visokog ili niskog aviditeta (42).

1.4. Lečenje oboljenja izazvanih virusima malih boginja, zaušaka i rubele

Male boginje su visoko zarazna, potencijalno smrtonosna, vakcinom preventabilna bolest uzrokovana virusom. Simptomi uključuju povišenu temperaturu, makulopapularnu ospu i najmanje jedan od tri simptoma, kašalj, kijavicu ili konjunktivitis, a i prethodno vakcinisane osobe mogu imati blage simptome ili čak i izostanak simptoma (43). Ne postoji specifična terapija za obolele od malih boginja već se sprovodi suportivna terapija, kao i lečenje komplikacija i sekundarnih infekcija. Ona obuhvata ublažavanje simptoma kao što su povišena temperatura, kašalj, zapušenost i curenje iz nosa i bol u grlu. Adekvatna ishrana je važna u cilju prevencije malnutricije koja se javlja zbog dijareje, povraćanja i oslabljenog apetita. Preporučuje se dojenje kod obolele odojčadi, ukoliko je moguće. Iako su studije pokazale da su pacijenti koji su profilaktički dobijali antibiotike ređe imali pneumoniju i konjunktivitis, antibiotici se ne preporučuju u terapiji, izuzev u slučaju sekundarnih bakterijskih infekcija, kao što su pneumonija ili otitis media (44). Lečenje komplikovanih slučajeva malih boginja se sprovodi u slučaju postojanja i najmanje jednog od akutnih znakova ili simptoma dijareje, pneumonije, laringotraheobronhitisa, otitis media, ulceracija kornee, malnutricije, stomatitisa, akutnog encefalitisa, ili kasnih komplikacija, kao što su povećana osetljivost na druge infekcije, SSPE i drugo. Potrebno je dati prema uzrastu propisane doze vitamina A prvog i narednog dana, lečiti konjunktivitis i lezije korneje antibioticima tokom 7 dana, slučajeve encefalitisa i pneumonije hospitalizovati, malnutriciju i dijareju korigovati odgovarajućim higijensko-dijetetskim režimom. U oblastima sa

deficitom vitamina A, a posebno pri pojavi epidemija, treba dati vitamin A svoj deci koja su u riziku, bez obzira na vakcinalni status (45).

Zauške su blaga bolest koja se završava oporavkom. Suportivna terapija se primenjuje za ublažavanje simptoma primenom analgetika i stavljanjem hladnih ili toplih obloga na parotidne žlezde, uključujući i tretiranje otečenih i bolnih testisa elevacijom i kompresijom hladnim oblogama (46). U slučajevima parotitisa i orhitisa nije registrovan benefit od primene glukokortikoida i hiruške drenaže. U slučajevima glavobolje kod aseptičkog meningitisa moguća je primena intramuskularnih injekcija (47). Specifični imunoglobulini nisu efektivni u prevenciji zaušaka i ne preporučuju se u postekspozicionoj profilaksi (48).

Lečenje slučajeva postnatalno stečene rubele predviđa primenu antiinflamatornih lekova za povišenu temperaturu, artralgiiju i/ili artritise, ukoliko obolele osobe ženskog pola nisu trudne. Postupanje sa trudnicama zavisi od gestacione starosti na početku trudnoće. Kod osetljivih trudnica, ukoliko se infekcija desila pre 18 nedelja gestacije, fetus je u visokom riziku od infekcije i posledičnih malformacija i prekid trudnoće je indikovano u skladu sa etičkim normama i zakonskim procedurama. Ukoliko je infekcija potvrđena nakon 18 nedelja gestacije, trudnoću je potrebno kontinuirano pratiti ultrazvučnim pregledima i u skladu sa protokolima (49). Postupak sa decom sa KRS podrazumeva kontinuirani multidisciplinarni pristup lekara različitih specijalnosti, pedijataru, kardiologu, oftalmologu, neurologu, uključujući dugoročno i praćenje kasnih manifestacija bolesti.

1.5. Učestalost i rasprostranjenost oboljenja izazvanih virusima malih boginja, zaušaka i rubele

Pre uvođenja vakcine protiv malih boginja 1963. godine, velike epidemije su se javljale na svake 2-3 godine i procenjeno je da je godišnje u svetu oko 30 miliona ljudi obolevalo, a više od 2 miliona umiralo, kao i da je do petnaeste godine života više od 95% osoba bilo inficirano virusom morbila. Uvođenjem dvodoznog režima imunizacije vakcinom sa komponentom malih boginja došlo je do značajne redukcije stope incidencije i mortaliteta (1).

Na globalnom nivou u periodu 1990-2019. godine, registruje se značajna redukcija broja obolelih (84,18%) i standardizovane uzrasno specifične stope incidencije malih boginja (6.13%, 95% CI 5.41-6.89%). Više od 80% slučajeva se registruje u uzrastu ispod 5 godina sa najvećim učešćem u regionima sa najnižim socio-demografskim indeksom (50). U periodu od 2000. do

2018. godine, stopa incidencije malih boginja u svetu redukovana je za 66% (sa 145 na 49 slučajeva malih boginja na milion stanovnika), a broj smrtnih ishoda za 73%, primenom MMR vakcine u dvodoznom režimu, pri čemu je 2016. godine prvu put u istoriji zabeležen broj smrtnih ishoda ispod 100.000 (89.780) (51). U periodu 2009-2018.godine, u Evropskom regionu SZO najniža stopa incidencije se beleži 2016. godine (5,8/milion), a najviša od 89,5/milion tokom 2018. godine, kao posledica epidemija morbila u Ukrajini i Srbiji (52). U periodu 2010-2019. godine registrovano je oko 150.000 slučajeva morbila u Evropskom region SZO, sa epidemijским talasima 2010-2012.godine i 2017-2019. godine. U periodu od 2017-2019. godine na teritoriji Ukrajine registrovano je preko 100.000 obolelih sa 31 smrtnim ishodom, što je najveća epidemija u Evropi registrovana u poslednjih 20 godina. Razlog je pad obuhvata vakcinom sa morbili komponentom, prvom i drugom dozom, u periodu 2008-2016. godine sa 96% na 45%, kao posledica problema u nabavci vakcine, ali i antivakcinalne kampanje (53). Tokom pandemije kovid-19 (2020-2022) u Evropskom regionu SZO, prijavljeno je 14.000 obolelih od kojih 12.000 tokom 2020. godine. Ova redukcija broja obolelih se dovodi u vezu sa lošijim prijavljivanjem zbog potreba laboratorijskog nadzora nad kovid-19 bolešću, interferencijom respiratornih virusa, kao i primenom posebnih mera prevencije tokom pandemije kovid-19 (54). Prema podacima SZO, u poslednjih 20 godina stopa incidencije na globalnom nivou je redukovana za 78%, a broj smrtnih ishoda za 75%, ali se u 2021. godini registruje oko 9 miliona slučajeva sa 128.000 smrtnih ishoda, najviše kod nevakcinisane dece ispod 5 godina života u nerazvijenim zemljama Azije i Afrike (54). U 2020. godini, u Evropskom regionu SZO prijavljeno je oko 12.200 slučajeva malih boginja iz 37 od 52 zemlje, a oko 88% je bilo iz 6 zemalja. Registrovano je 10 smrtnih ishoda u 4 zemlje (Kazahstan 5, Bugarska i Turska sa po 2 i Kirgistan 1) (55).

Pre uvođenja vakcine 1963. godine, u SAD godišnje se prijavljivalo oko 500.000 obolelih i 500 umrlih od malih boginja, sa epidemijским talasima svake 2-3 godine, sa oko 48.000 hospitalizacija i 1000 slučajeva encefalitisa sa sekvelama. Međutim, procenjeni broj slučajeva je iznosio 3-4 miliona godišnje, sa najvišom stopom incidencije u uzrastu 5-9 godina i sa preko 90% obolelih u uzrastu ispod 15 godina. U godinama nakon uvođenja vakcine, stopa incidencije malih boginja je opadala za više od 95% i epidemijски talasi na 2-3 godine se nisu registrovali, pa je pokrenut program eliminacije. Nakon skoro 20 godina od uvođenja vakcine registrovano je obolevanje među vakcinisanim osobama u uzrastu 5-19 godina, sa učešćem oko 70%, tokom dvogodišnjeg perioda. Registrovanje slučajeva među prethodno vakcinisanom decom bio je razlog

za uvođenje druge doze vakcine. Veličina i karakteristike epidemija morbila u SAD su se menjale od 80-ih godina prošlog veka. Pre 1989. godine epidemije su se dešavale u populaciji dece u osnovnim i srednjim školama i u studentskoj populaciji, a više od 95% obolelih u epidemijama je bilo vakcinisano jednom dozom vakcine. Druga doza vakcine protiv malih boginja je uvedena za školsku populaciju 1989. godine, što je vremenom dovelo do redukovanja epidemija u toj populaciji. Tokom devedesetih godina prošlog veka, menja se uzrasna struktura obolelih kada 45% čine deca ispod 5 godina. Razlog je bio u padu obuhvata vakcinacijom predškolske dece na 50%. Dostizanjem visokih vrednosti obuhvata sa dve doze vakcine tokom i krajem devedesetih godina prošlog veka, došlo je do značajnog pada broja obolelih na oko 200, a početkom 21. veka dostignuta je eliminacija malih boginja na prostorima oba regiona Amerike. Od tada se registruju importovani i slučajevi povezani sa importovanim, među osetljivom domicilnom populacijom, najčešće školske dece čiji roditelji odbijaju imunizaciju, odnosno mlađih od 20 godina koji čine 60% slučajeva i od kojih je 91% nevakcinisano ili sa nepoznatim vakcinalnim statusom (2).

Epidemijski se male boginje javljaju u Evropskom regionu SZO među adolescentima i mlađim odraslim osobama koje nisu vakcinisane ili imaju nekompletan vakcinalni status (56). Do epidemija tokom vremena je došlo zbog pada obuhvata vakcinom u opštoj i specijalnim populacionim grupama, prekida u snabdevanju vakcinama, neuspeha u sprovođenju dopunske imunizacije u zemljama istočne Evrope, nedovoljno osetljivog sistema nadzora. Sporadični slučajevi malih boginja se prijavljuju svake godine, kao i epidemije različitog obima. Slučajevi se registruju u različitim uzrasnim grupama, različitim profesionalno izloženim kategorijama, marginalizovanim populacionim grupama (Romi, migranti), a vakcinalni status je nepotpun ili nepoznat (57).

Nakon početka imunizacije protiv malih boginja u Srbiji (1971. godine), obolevanje je zadržalo ciklično javljanje (epidemijski talasi svakih 3-5 godina), ali sa višestuko manjim brojem obolelih. U periodu 1986-2000. godine, registruju se 4 epidemijska talasa: 1986. godine (Inc. 90,3/100.000), 1989. godine (Inc. 96,7/100.000), 1993. godine (Inc. 150,5/100.000 stanovnika), 1997. godine (Inc. 42,9/100.000), sa 7 smrtnih ishoda (poslednji registrovani smrtni ishodi od morbila u Republici Srbiji u 20.veku) (58). Nakon uvođenja i druge doze MMR vakcine 1993. godine, stopa incidencije posle 1998. godine kontinuirano beleži trend opadanja sa 7,21 do najniže registrovane vrednosti od 0,03/100.000 u 2005. i 2006. godini, da bi došlo do porasta u 2007. godini, zbog epidemije u Vojvodini u romskoj populaciji (Inc. 2,68/100.000) (59, 60). Nakon ove

epidemije, zbog pada obuhvata i nagomilavanja osetljive populacije, registruju se nove epidemije 2010/2011. godine (Inc. 4,93/100.000), 2014/2015. godine (Inc. 5,35/100.000), 2017/2018. godine (Inc. 70,3/100.000) sa 15 smrtnih ishoda (nakon 20 godina od poslednjih registrovanih) (58, 61, 62).

Dostizanjem i održavanjem visokog obuhvata vakcinacijom sa dve doze vakcine u svim područjima/regionima, uvođenjem i dostizanjem visokokvalitetnog aktivnog nadzora moguća je eliminacija malih boginja, što je do sada jedino postignuto u regionima obe Amerike. Endemsko održavanje bolesti registruje se u nerazvijenim i zemljama u razvoju i pored vakcine koja je dostupna preko 60 godina.

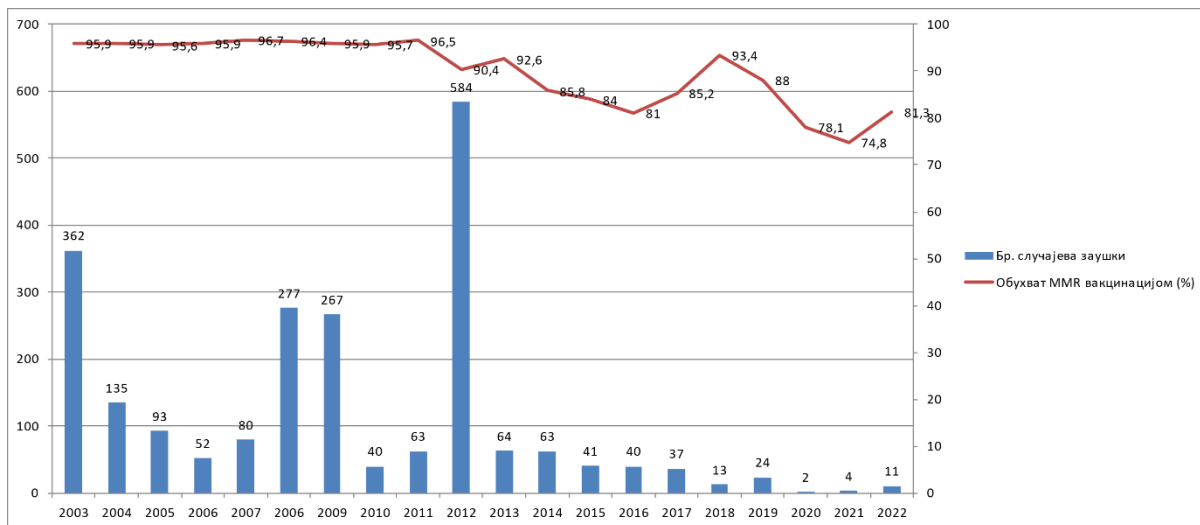
Pre uvođenja vakcine protiv zaušaka 1960. godine, epidemijski talasi su registrovani na 2 do 5 godina sa učestalošću od 40-726/100.000 populacije i među decom uzrasta 5 do 7 godina, dok se danas registruju na 5 do 9 godina među odraslim nevakcinisanim osobama, uglavnom u manjim epidemijama gde je i do 70% uredno vakcinisanih MMR vakcinom. Epidemije se javljaju u kolektivima kao što su obdaništa, vojne kasarne, škole, fakulteti, zatvori, a faktori rizika za nastanak infekcije, pored uzrasta, su pad imuniteta, period godine, putovanje, vakcinalni status. Kod inficiranih u 20% slučajeva bolest se javlja asimptomatski ili u subkliničkoj formi (63).

Procenjeni broj slučajeva u SAD 60-ih godina prošlog veka je iznosio oko 200.000 godišnje. Nakon uvođenja vakcine došlo je do značajnog pada broja obolelih na oko 3000 godišnje, 80-ih godina prošlog veka. Početkom 90-ih dolazi do porasta obolevanja i epidemija kod starije školske dece i studenata koji su rođeni u periodu pre uvođenja vakcine, a obolevanje kod vakcinisanih jednom dozom ukazalo je da vakcina nije sprečila transmisiju virusa. Međutim, kako je od 1989. godine uvedena druga doza za decu školskog uzrasta, a potom pomerena za decu predškolskog uzrasta unapređena je prevencija i kontrola ove bolesti, pa je tako broj slučajeva u 2004. godinu iznosio 258 u SAD (64).

Sličan trend pre i posle uvođenja vakcine se registruje u evropskim zemljama, a poslednjih godina registruju se epidemije u zemljama zapadne Evrope među vakcinisanom populacijom genotipom G virusa zaušaka. Analizom jedne od epidemija među studentima u Norveškoj, kod obolelih vakcinisanih sa dve doze vakcine redukovanih je rizik od hospitalizacije, orbitisa i teških komplikacija u odnosu na nevakcinisane, a treća doza vakcine kod bliskih kontakata je doprinela daljoj redukciji prijavljenih slučajeva. Genotip A u vakcini je davao suboptimalnu zaštitu kada je genotip G virusa u pitanju (65).

Kretanje obolevanja od zaušaka u poslednjih 20 godina u Srbiji i obuhvat MMR vakcinom prikazan je na grafikonu 3, a karakteristike obolelih u epidemiji zabeleženoj u Vojvodini su slične sa opisanim u Evropi (66).

Grafikon 3. Obuhvat MMR1 i kretanje obolevanja od zaušaka u periodu 2003-2022. godine



Izvor: Institut za javno zdravlje Srbije

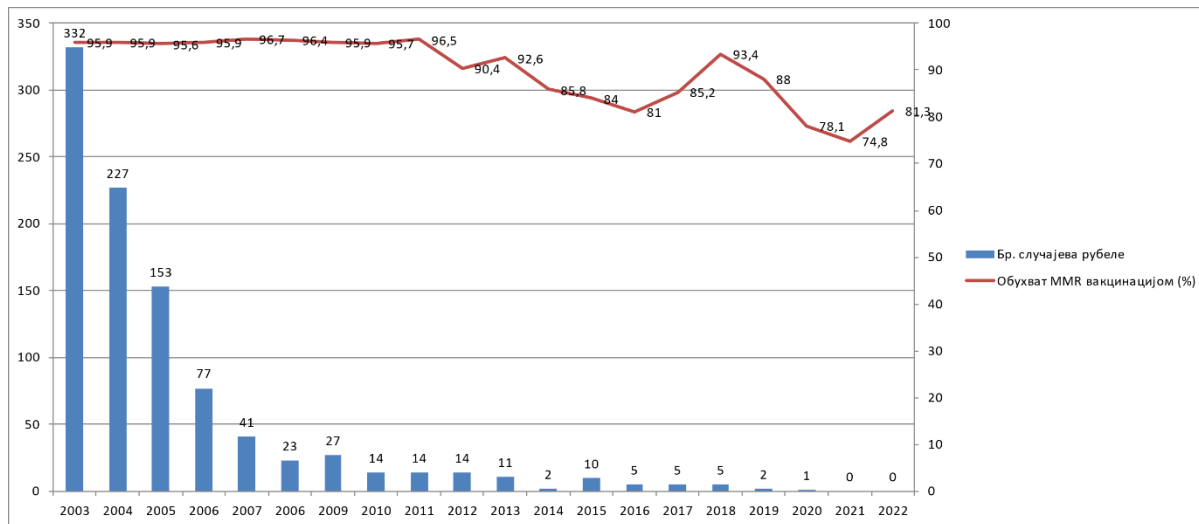
Pre uvođenja vakcine protiv rubele 1969. godine, odnosno MMR vakcine 1971. godine, stopa incidencije KRS se kretala od 0,8-4/1000, a posle toga 0,1-0,2/1000 živorođene dece. Procenjuje se da oko 100.000 slučajeva KRS se registruje svake godine u svetu (67). U periodu 2012-2020. godine, redukovan je broj slučajeva rubele za 48%, a povećano učešće zemalja koje primenjuju vakcinu na 89%. Obuhvat vakcinom je bio 70% u 2020. godini na globalnom nivou. Rubela je bila endemska bolest u Evropi pre uvođenja imunizacije, sa epidemijskim javljanjima na 6 do 9 godina, sa najvećom stopom incidencije u uzrastu 5-9 godina. Primenom visokoefektivne vakcine sa stopom serokonverzije od 95-100% indukovana je dugotrajan imunitet. Analizom podataka u Evropskom regionu SZO za period 2005-2019.godine, registruje se pad stope incidencije za 99%, sa 234,9/milion populacije na 0,67/milion populacije, a u istom periodu procenjeni obuhvat vakcinom je bio 93-95%. Broj slučajeva KRS je redukovan u istom periodu za 50%, sa 16 na 8 (68). U Rumuniji je registrovana jedna od većih epidemija rubele 2002/2003. godine, sa više od 115.000 slučajeva (stopa incidencije 531/100.000), sa najvišom uzrasno specifičnom stopom kod dece školskog uzrasta. Kohorta devojčica u adolescentnom periodu

vakcinisana u periodu 1998-2002. godine, imala je statistički značajno nižu stopu incidencije ($p < 0,001$) u poređenju sa dečacima istih uzrasnih grupa, koji nisu bili vakcinisani. Tokom 2003. godine, 150 suspektnih slučajeva KRS je registrovano, od kojih je 7 (4,6%) imalo pozitivan titar IgM antitela (69).

Od početka prijavljivanja rubele i KRS u SAD, najveći broj slučajeva rubele je registrovan 1969. godine od preko 57.000. Uvođenjem vakcine te iste godine, stopa incidencije je rapidno opala, pa je 1983. godine zabeležena vrednost 0,5/100.000 populacije. U narednih 10 godina registruje se učešće od po 30% obolelih u uzrasnim strukturama ispod 5, od 5 do 14 i 15 do 39 godina. Uspostavljanjem registra slučajeva KRS, najveći broj je zabeležen 1970. godine u SAD (67 slučajeva). Prosečan broj godišnje prijavljenih slučajeva u periodu 1998- 2012. godine, iznosio je 2-3. Sa porastom obuhvata vakcinisanih osetljivih adolescenata i mlađih odraslih, posebno žena u reproduktivnom periodu, došlo je do pada broja slučajeva KRS. Epidemije rubele su uvek praćene porastom broja slučajeva KRS. Epidemije rubele u Kaliforniji i Pensilvaniji, 1990-1991. godine rezultovale su sa 25 slučajeva KRS, 1990. godine i 33 tokom 1991. godine. Eliminacijom autohtone rubele, slučajevi KRS se registruju sporadično kod dece onih majki koje su se zarazile na prostorima Afrike i Azije (70).

Kretanje obolevanja od rubele u poslednjih 20 godina u Srbiji i obuhvat MMR vakcinom prikazano je na grafikonu 4. Od uspostavljanja aktivnog nadzora nad malim boginjama/rubelom 2009. godine, sprovodi se paralelno testiranje uzoraka slučajeva sumnje i poslednjih 10 godina se beleže sporadični laboratorijski potvrđeni slučajevi. Srbija nema registar slučajeva KRS, a mesečni izveštaji u aktivnom nadzoru iz nadzornih jedinica za KRS su nultog karaktera za poslednjih 10 godina (58).

Grafikon 4. Obuhvat MMR1 i kretanje obolevanja od rubele u periodu 2003-2022. godina



Izvor: Institut za javno zdravlje Srbije

1.6. Rezervoari infekcije i putevi prenošenja virusa malih boginja, zaušaka i rubele

Od malih boginja oboleva samo čovek i nisu poznati rezervoari u animalnoj populaciji, a asimptomatski nosioci virusa nisu dokumentovani. Virus se prenosi respiratornim kapljicama, aerosolima i u bliskom kontaktu sa zaraženom osobom. Transmisija aerosolima je dokumentovana u zatvorenom prostoru do dva sata nakon što zaražena osoba napusti prostor (14, 71). Osobe su najzaraznije u periodu od 5 dana pre izbijanja ospe do 4 dana nakon izbijanja, a oni koji su u najvećem riziku od obolevanja su oni koji nisu mogli biti imunizovani zbog uzrasta, kontraindikacija, religijskih ili drugih razloga. Imajući u vidu put prenošenja, bolest ima sezonski karakter i javlja se u kasnu zimu i proleće. Osnovni reproduktivni broj kod morbila se kreće od 7,7 do 15 (35), odnosno 12-18 u potpuno osetljivoj populaciji (72).

Zauške su bolest rasprostranjena širom sveta, koja se javlja sporadično ili u epidemijama. Od zaušaka oboleva samo čovek i osobe koje imaju asimptomatsku infekciju mogu prenositi virus, a kliconoštvo ne postoji. Virus se prenosi respiratornim kapljicama ili u direktnom kontaktu sa zaraženom osobom. Bolest ima sezonski karakter i najveća učestalost je u kasnu zimu i proleće, ali se registruje tokom cele godine. Zaraznost je slična kao i kod influence ili rubele, ali je manja u odnosu na male boginje ili varicelu. Virus zaušaka se može izolovati 7 dana pre početka i 11-14

dana nakon početka parotitisa, ali najveći procenat pozitivne izolacije virusa se registruje neposredno na početku bolesti i potom opada veoma brzo, što uslovljava i period zaraznosti (10).

Rubela se registruje širom sveta sporadično ili u epidemijama. Od rubele oboleva samo čovek i ne postoje poznati animalni rezervoari. Odojčad sa KRS mogu da izlučuju virus duže vreme, a kliconoštvo nije opisano. Rubela se prenosi kapljičnim putem sa osobe koja može biti i asimptomatska, kao i u direktnom kontaktu. Bolest ima sezonski karakter i najveća učestalost je u kasnu zimu i proleće. Obolela osoba je najzaraznija tokom izbijanja ospe, a virus se izlučuje 7 dana pre i 5-7 dana i duže nakon izbijanja ospe. Deca sa KRS izlučuju velike količine virusa telesnim sekretima i do godinu dana, što stvara uslove za infekciju i za posledicu može imati nastanak epidemija u bolničkoj sredini, jer zahtevaju dugotrajnu hospitalizaciju (12,73). Odojčad sa KRS izlučuju dugo vremena virus u nazofaringealnim sekretima (u više od 80% tokom prvog meseca života, u 62% u periodu od 1 do 4 meseca, u 33% u periodu od 5 do 8 meseci, u 11% u periodu od 9 do 12 meseci i samo u 3% tokom druge godine života). Što je ranije došlo do infekcije majke u trudnoći to će odojče duže izlučivati virus (28).

1.7. Prevencija malih boginja, zaušaka i rubele

Virus malih boginja se brzo inaktivira delovanjem toplote, sunčeve svetlosti, kiselina, etra i tripsina. Vreme preživljavanja je kratko (manje od 2h) u vazduhu ili na predmetima i površinama (14). Imunizacija je jedina efektivna mera prevencije, a žive atenuirane vakcine indukuju imunski odgovor koji je sličan prirodno stečenom imunitetu i koji može da se busterizuje „divljim“ ili vakcinalnim sojem virusa. Vakcina je efektivna najmanje 95%, a stopa serokonverzije blizu 100%. Posle prve doze vakcine sa navršenih 12 meseci, oko 5% vakcinisanih ne stvori imunski odgovor, ali se stvara sa drugom dozom u 95% onih koji nisu odgovorili. Sve studije i modeli su pokazali da je dovoljna primena dve doze kombinovane vakcine prema kalendaru imunizacije da se prekine transmisija virusa i obezbedi visok kolektivni imunitet (74). S obzirom na veliku kontagioznost malih boginja značajna mera, u cilju prevencije širenja infekcije je izolacija obolelih u periodu zaraznosti. Najefektivnija mera za prevenciju epidemija je povećanje kolektivnog imuniteta populacije vakcinacijom. Imunizacija u cilju suzbijanja epidemije malih boginja se sprovodi kroz imunizaciju propuštenih godišta nevakcinisanih i nepotpuno vakcinisanih lica određenog uzrasta. Takođe se sprovodi i imunizacija osetljivih kontakata sa obolelim unutar 72h od izlaganja ili postekspoziciona profilaksa specifičnim imunoglobulinima kod onih kod kojih je

kontraindikovano davanje vakcine (trudnice, osobe koje su u imunosupresiji, odojčad ispod 6 meseci), unutar 6 dana od izlaganja, što je moguće pre, doziranjem intravenski 400mg/kg (75).

Virus mumpsa se brzo inaktivira formalinom, etrom, hlороformom, toplotom i ultravioletnim zracima (10). Imunizacija je jedina efektivna mera prevencije koja se sprovodi kombinovanom trovalentnom MMR vakcinom u svim zemljama Evropskog regiona SZO. Komponenta zaušaka u MMR vakcini je efektivna 88% (31%-95%) kada se daje u dve doze, a kada se daje u jednoj 78% (49%-92%). Matematički modeli ukazuju da je potreban obuhvat od 85%-90% da bi se dostigao kolektivni imunitet i prekinula transmisija virusa u populaciji (76). U cilju prevencije širenja virusa u kolektivu sprovodi se izolacija obolelih u periodu zaraznosti. Efektivnost treće doze vakcine protiv zaušaka ipitivana je tokom epidemije ove bolesti u studentskoj populaciji u periodu 2015-2016.godine u SAD. Pre epidemije, 98,1% studenata vakcinisano je sa dve doze MMR vakcine. Za vreme epidemije njih 23,3% je primilo treću dozu. Studenti koji su drugu dozu primili 13 i više godina pre epidemije imali su 9 puta veći rizik od obolevanja. Studenti koji su primili treću dozu MMR vakcine 4 nedelje nakon vakcinacije imali su 78,1% manji rizik od obolevanja od onih koji su primili dve doze. Ovo ukazuje na efektivnost treće doze MMR vakcine u kontroli epidemije mumpsa (77).

Virus rubele je relativno nestabilan i inaktiviraju ga uljni rastvori, tripsin, formalin, ultravioletni zraci, toplota, amantidin (12). Imunizacija je jedina efektivna mera prevencije, a žive atenuirane vakcine indukuju imunski odgovor koji je sličan prirodno stečenom imunitetu. Soj virusa rubele Wistar RA 27/3 u sastavu kombinovane MMR vakcine omogućava stopu serokonverzije od 98% i indukuje sekretorna IgA antitela, prevenirajući i reinfekciju „divljim“ virusom. Seronegativne žene u reproduktivnom periodu i zdravstvene radnike treba imunizovati MMR vakcinom. Ukoliko je trudnica IgG negativna na rubelu potrebno je da se posle porođaja vakciniše MMR vakcinom (78).

1.8. Vakcina protiv malih boginja, zaušaka i rubele

Prve vakcine protiv malih boginja su licencirane 1963. godine, inaktivisana mrtva i živa atenuirana vakcina (od Edmonston B soja virusa malih boginja) za primenu u SAD. Inaktivisana vakcina je 1967. godine povučena iz primene, jer nije štitila od infekcije, a primaoci ove vakcine su češće razvijali sindrom atipičnih morbila, ukoliko bi bili inficirani „divljim“ virusom. Vakcina sa originalnim Edmonston B sojem je povučena iz upotrebe 1975. godine zbog relativno visoke

učestalosti povišene temperature i ospe kod primalaca. Živa atenuirana vakcina sa Švarcovim sojem morbila je uvedena 1965. godine, ali se nije dugo koristila u SAD. Druga vakcina sa živim atenuisanim sojem (Edmonston Enders) je licencirana 1968. godine. Sve ove atenuirane vakcine su češće uzrokovale febrilne reakcije nego ona sa originalnim Edmonston B sojem (2).

Danas je dostupno više živih atenuiranih vakcina protiv malih boginja, uglavnom kombinovanih (MMR-morbili/mumps/rubela, MMRV-morbili/mumps/rubela/varičela), pri čemu je imunski odgovor na pojedinačne komponente prilikom primene kombinovanih vakcina isti kao i kod primene monovalentnih vakcina. Većina živih atenuiranih vakcina protiv malih boginja vodi poreklo od Edmonston soja virusa malih boginja. Sve vakcine, bez obzira na vakcinalni soj koji sadrže, bilo pojedinačne ili kombinovane pružaju podjednaku zaštitu protiv svih genotipova „divljeg“ virusa. Vakcine mogu sadržati malu količinu antibiotika neomicina, kao i stabilizatore uključujući humani albumin, sorbitol i hidrolizovani želatin. Standardna doza vakcine koja sadrži komponentu protiv malih boginja iznosi 0,5ml i obično se daje subkutano, ali je takođe efektivna ako se da intramuskularno. Vakcina se može dati od navršanih 6 meseci života. U zemljama gde su stope incidencije i mortaliteta u prvoj godini života visoke, preporučuje se započinjanje vakcinacije sa navršanih 9 meseci ili neposredno nakon toga. U zemljama u kojima do infekcije virusom dolazi kasnije, vakcinacija se može sprovoditi u uzrastu od navršanih 12 do navršanih 15 meseci, što je praksa u velikom broju zemalja. Za primarnu imunizaciju preporučuje se primena dve doze vakcine. Druga doza vakcine protiv malih boginja se daje pre polaska u školu, ali se može dati i u razmaku koji nije kraći od 4 nedelje nakon prve doze. Druga doza neophodna je u cilju postizanja imuniteta kod dece koja nisu razvila zaštitna antitela nakon prve doze. Vakcina protiv malih boginja indukuje i humoralni i celularni imunski odgovor, sličan infekciji divljim virusom, iako su koncentracije antitela nakon vakcinacije obično niže. Nakon vakcinacije u krvi su kratkotrajno prisutna specifična IgM antitela i IgA antitela u mukoznim sekretima. IgG antitela se stvaraju kasnije i perzistiraju u krvi godinama. Vakcinacijom se takođe aktiviraju specifični CD4+ i CD8+ T limfociti. Antitela na H i F proteine dovode do neutralizacije virusa i najbolji su pokazatelji zaštite od infekcije virusom. Prisustvo neutrališućih antitela, koja se dokazuju metodom *plaque reduction neutralization assay*, se smatraju najpouzdanijim pokazateljem zaštićenosti od malih boginja (zaštitni titar >120 mIU/ml)(1).

Vakcinacija odojčadi sa navršanih 6 meseci često ne indukuje serokonverziju zbog nezrelosti imunskog sistema, kao i zbog prisustva majčinih neutrališućih antitela (79). Primarni

neuspeh vakcinacije (*vaccination failure*) javlja se u 10% do 15% vakcinisane odojčadi uzrasta 9 meseci (80). Pregled studija kojima je evaluirana efektivnost jedne doze vakcine protiv malih boginja pokazao je prosečnu efektivnost vakcine od 84% kada je vakcina data u uzrastu 9-11 meseci, odnosno 92,5% kada je vakcina data u uzrastu starijem od 12 meseci (81). Produkcija antitela visokog aviditeta je kritična za razvoj protektivnog imuniteta na virus malih boginja. Aviditet antitela na virus je generalno manji kod dece vakcinisane u uzrastu sa navršениh 6 odnosno 9 meseci u odnosu na aviditet antitela kod dece vakcinisane sa navršениh 12 meseci (82). Iako se koncentracija antitela nakon vakcinacije smanjuje tokom vremena i može postati nedektabilna, postoji imunološka memorija i nakon ekspozicije virusu malih boginja većina vakcinisanih ljudi postiže imunski odgovor koji pruža zaštitu. S obzirom da pojedine osobe ne postižu adekvatan imunski odgovor nakon jedne doze MMR vakcine, posebno ako je primljena pre navršениh 12 meseci, jedna doza možda neće obezbediti zaštitu. U zemljama gde se prva doza vakcine protiv malih boginja daje u toku druge godine života i gde oko 5% dece nema adekvatan imunski odgovor, u 95% slučajeva dolazi do razvoja zaštitnog imuniteta posle druge doze (79). Iako dužina trajanja zaštite nakon vakcinacije protiv malih boginja varira više nego nakon infekcije „divljim“ virusom, čak i u zemljama u kojima više nisu endemske, antitela na virus perzistiraju decenijama. Studije u kojima je merenje aviditeta IgG antitela korišćeno u cilju razlikovanja primarnog i sekundarnog neuspeha vakcinacije ukazuju da se „sekundarni neuspeh vakcinacije“ (obolevanje od malih boginja kod osoba koje su imale adekvatan imunski odgovor nakon vakcinacije) može povremeno desiti zbog smanjenja imuniteta, što nema značajnu ulogu u transmisiji virusa malih boginja. Primarni neuspeh vakcinacije se odnosi na neadekvatan imunski odgovor nakon vakcinacije, u odnosu na uzrast kada se vakcine aplikuju, kao i prisustvo majčinih antitela. Sekundarni nedostatak vakcinacije je posledica slabljenja primarnog imunskog odgovora nakon vakcinacije tokom vremena. Aviditet (funkcionalni afinitet) IgG antitela ukazuje na razlike između primarnog i sekundarnog imunskog odgovora na mnoge antigene. Visok aviditet virus specifičnih antitela pokazatelj je postojanja B ćelijske memorije, a nizak nivo IgG antitela je pokazatelj primarnog imunskog odgovora. Aviditet IgG antitela može da se koristi u proceni uspešnosti vakcinacije, odnosno utvrđivanju vrste nedostatka vakcine bez prethodnog znanja o statusu antitela. Testiranjem aviditeta IgG antitela u serumu laboratorijski potvrđenih slučajeva malih boginja, posebno u procesu eliminacije, moguće je determinisati slučajeve reinfekcije (sa visokim aviditetom IgG) i slučajeve u primarnoj infekciji (sa niskim aviditetom IgG) (83).

Imunski odgovor na vakcinu protiv malih boginja može biti oslabljen kod dece inficirane HIV-om. U nekoliko sprovedenih studija tokom epidemije HIV-a u SAD, oko 25-33% dece inficirane HIV-om razvilo je imunski odgovor na jednu dozu MMR vakcine. Na Malaviju samo 64% dece inficirane HIV-om postiglo je serokonverziju nakon dve doze vakcine protiv malih boginja u poređenju sa 94% neinficirane dece, koja su razvila adekvatan imunski odgovor nakon dve doze vakcine (84). Nekoliko studija ispitalo je odgovor na vakcinaciju i revakcinaciju protiv malih boginja nakon započinjanja visoko aktivne antiretrovirusne terapije (HAART) i došlo se do zaključka da je imunski odgovor na revakcinaciju dece inficirane HIV-om koja primaju HAART bolji u odnosu na inficiranu decu koja ne primaju navedenu terapiju (85). Dostupni podaci ukazuju da vakcinacija MMR vakcinom nije udružena sa teškom ili neočekivanom neželjenom reakcijom kod HIV pozitivnih osoba, bez podataka o teškoj imunosupresiji, kao i da imunski odgovor varira. MMR vakcina se preporučuje za sve osobe starije od 12 meseci sa HIV infekcijom koje nemaju podatak o teškoj imunodeficijenciji (odsustvo teške imunodeficijencije je definisano kao učešće CD4+ veće ili jednako 15% u periodu 6 meseci ili duže kod osoba uzrasta 5 godina ili mlađe i učešće CD4+ veće ili jednako 15% i CD4+ veće ili jednako 200 ćelija/mm³ tokom 6 meseci ili duže za osobe starije od 5 godina) i druge dokaze o imunitetu na male boginje, zauške i rubelu. Decu sa asimptomatskom infekcijom ne treba testirati na HIV pre vakcinacije MMR vakcinom ili drugim vakcinama koje sadrže komponentu malih boginja. Teorijski rizik od povećanja koncentracije (verovatno prolazne) HIV virusa nakon MMR vakcinacije postoji i sličan je efektu nastalom i nakon drugih vakcina. Klinička značajnost ovog porasta nije poznata (86).

Kontraindikacije za primenu vakcine sa komponentom malih boginja su anafilaktička reakcija na neomicin i na neku od komponenti vakcine, trudnoća i imunosupresija. Podaci ukazuju da anafilaktička reakcija na MMR vakcinu nije u vezi sa reakcijom hipersenzitivnosti na proteine jaja, nego na druge komponentne, kao što je želatin. Rizik od ozbiljnih alergijskih reakcija nakon davanja vakcine kod osoba koje su alergične na proteine jaja je ekstremno nizak. Žene koje znaju da su trudne ne treba da prime MMR vakcinu. Trudnoću treba odložiti 4 nedelje nakon davanja MMR vakcine. Blizak kontakt sa trudnicom nije kontraindikacija za vakcinaciju kontakata. Dojenje nije kontraindikacija za vakcinaciju bilo žene bilo odojčeta. Replikacija vakcinalnog virusa je prolongirana kod osoba koje su imunosuprimirane ili imunodeficientne. Teška imunodeficijencija može biti uzrokovana različitim stanjima, uključujući kongenitalnu imunodeficijenciju, HIV infekciju, leukemiju, limfome, generalizovani malignitet, terapiju

alkilirajućim jedinjenjima, antimetabolitima, radijacijom ili većim dozama kortikosteroida. Zdrave osetljive bliske kontakte imunokompromitovanih osoba treba vakcinisati (87). Anafilaktičke reakcije nakon imunizacije su ekstremno retke i njihova učestalost iznosi 1,3/10 miliona datih doza vakcina (88).

Blage bolesti (otitis media, blage infekcije gornjih disajnih puteva), terapija antibioticima i izloženost ili oporavak od drugih bolesti nisu kontraindikacija za vakcinaciju protiv malih boginja. Osobe sa srednje teškom ili teškom akutnom bolesti ne treba vakcinisati do oporavka. Ova predostrožnost je neophodna u cilju prevencije komplikacija. Kod osoba koje primaju velike dnevne doze kortikosteroida (2mg/kg ili više dnevno, ili 20 mg ili više dnevno prednizolona) tokom 14 dana ili duže, vakcinaciju treba odložiti najmanje mesec dana. Osobe koje primaju niske doze u periodu kraćem od 14 dana mogu biti vakcinisane. Osobe koje primaju visoke doze sistemskih kortikosteroida dnevno ili određenim danima u periodu kraćem od 14 dana, mogu da prime vakcinu odmah po prestanku terapije ili nakon dve nedelje od kompletiranja terapije. Pacijenti sa leukemijom u remisiji koji ne primaju hemioterapiju nakon najmanje 3 meseca mogu da prime MMR vakcinu ili neku njenu komponentu (87).

Kod primalaca krvnih produkata (imunoglobulina, pune krvi ili eritrocita) može doći do interferencije putem serokonverzije sa vakcinom koja sadrži komponentu malih boginja. Vreme tokom kog pasivna antitela perzistiraju zavisi od koncentracije i količine krvnih produkata koje je osoba primila. Tako je preporuka da se vakcinacija odlaže za 3 meseca nakon davanja imunoglobulina protiv hepatitisa A, 7-11 meseci nakon davanja imunoglobulina intravenski, zavisno od doze. Osobe koje imaju podatak o trombocitopeničnoj purpuri ili trombocitopeniji mogu biti u povećanom riziku za razvoj klinički značajne trombocitopenije nakon MMR vakcine. Nijedan smrtni ishod nije prijavljen kao posledica vakcinom indukovane trombocitopenije. Odluka o vakcinaciji MMR vakcinom zavisi od procenjene koristi imuniteta na male boginje, zauške i rubelu i rizika od pogoršanja ili egzacerbacije trombocitopenije nakon vakcinacije ili tokom prirodne infekcije virusima malih boginja ili rubele. Aplikacija naredne doze MMR vakcine mora biti ozbiljno razmatrana ukoliko se trombocitopenija razvila unutar 6 nedelja nakon prethodno date doze vakcine. Učestalost javljanja prolaznih trombocitopenija nakon vakcinacije iznosi 1/30.000-40.000 vakcinisane dece (89). Podatak o febrilnim konvulzijama u ličnoj ili porodičnoj anamnezi bilo koje etiologije je upozorenje/mera opreza za primenu MMR vakcine, jer je njihova učestalost 2-4% kod zdrave dece, najmanje u jednoj epizodi pre pete godine života. Studije ukazuju da deca

koja imaju u ličnoj ili porodičnoj anamnezi podatak o febrilnim konvulzijama ili epilepsiji, su u povećanom riziku od febrilnih konvulzija u poređenju sa decom bez sličnih poremećaja u anamnezi (1/1150-1/2941 datih doza vakcine) (90). Artralgijske su registrovane u oko 25% osetljivih odraslih žena koje su primile MMR vakcinu. Ova neželjena reakcija se dovodi u vezu sa rubela komponentom vakcine. Alergijske reakcije uključuju ospu, svrab i purpuru, koji se odnose na komponentu parotitisa u vakcini, ali nisu uobičajene i obično su blage i kratkog trajanja. Komponenta malih boginja u vakcini može tranzitorno suprimirati odgovor na tuberkulinski test kod osoba koje su inficirane *Mycobacterium tuberculosis*. Simultano davanje ne interferira sa čitanjem tuberkuliskog testa nakon 48-72h od davanja vakcine. Ukoliko je vakcina sa komponentom malih boginja prethodno aplikovana, tuberkulinski test treba odložiti najmanje 4 nedelje nakon vakcinacije. U praksi tuberkulinski test se sprovodi i čita pre davanja vakcine.

Neželjene reakcije nakon imunizacije vakcinom sa komponentom malih boginja (izuzev alergijske reakcije) mogu biti uzrokovane umnožavanjem virusa iz vakcine sa pratećom tzv. „malom bolesti“. To se dešava unutar 5-12 dana nakon vakcinacije kod osoba koje su osetljive na infekciju. Ne postoji podatak o povećanom riziku od neželjenih reakcija na MMR kod osoba koje su već imune na bolest. Vakcine protiv malih boginja i rubele, uključujući MMR vakcinu mogu uzrokovati prolaznu ospu, koja se može javiti 7-10 dana nakon vakcinacije u približno 5% vakcinisanih. Tranzitorna limfadenopatija se ponekad dešava kod primalaca MMR ili vakcine koja sadrži rubela komponentu (87).

Do sada ne postoji dokaz da MMR vakcina može uzrokovati autizam ili spektar autističnih poremećaja. Dve nezavisne institucije, Institut za medicinu i Američka akademija za pedijatriju su pregledom i analizom studija procenjivali potencijalnu povezanost između autizma i MMR vakcine i obe su nezavisno zaključile da povezanost ne postoji, kao i da su dodatna istraživanja o uzrocima autizma neophodna. Nakon publikovanja rada Wakefielda i saradnika u časopisu Lancet, 1998. godine, sprovedena su brojna istraživanja. Imajući u vidu da se radi o neurorazvojnem poremećaju koji ima jake genetičke komponente i koji se razvija pre prve godine kada se i MMR vakcina daje, nizom sprovedenih epidemioloških studija dokazano je da ne postoji povezanost između MMR vakcine i autizma, uključujući i onu koja je dokazala da MMR nije povezana sa povećanim rizikom od autizma među visoko rizičnom decom gde stariji blizanci imaju autizam (91). Studijom je dokazano da MMR vakcina nepovećava rizik od autizma, da nije okidač za autizam kod osetljive dece i da se ne može dovesti u vezu sa klasterom slučajeva autizma posle

vakcinacije (92). Podaci iz spovedenih meta-analiza ukazuju da MMR vakcina nije povezana sa razvojem autizma i poremećaja autističnog spektra, kao ni sastojci vakcine kao što su tiomersal ili živa (93). Iako je prevalencija poremećaja autističnog spektra kod dece u uzrastu 6-11 godina porasla od 3/10.000 u periodu 1991-1992. godine na 52/10.000 u periodu 2001-2002. godine, sprovedene studije nisu utvrdile povezanost sa MMR vakcinom (94). Odbijanje vakcinacije kroz gubitak poverenja roditelja vodi u pad obuhvata MMR vakcinom stvaranjem uslova za epidemijsko javljanje bolesti.

Kod MMRV vakcine studije sprovedene među decom uzrasta 12-23 meseci, ukazuju na prisustvo povišene temperature (oko 39,3°C) u periodu od 5 do 12 dana nakon vakcinacije u 21,5% vakcinisanih u poređenju sa 14,9% vakcinisanih MMR vakcinom i vakcinom protiv varičele posebno. Dve zasebne studije sprovedene nakon licenciranja vakcine kod dece uzrasta 12-23 meseca, pokazale su veću učestalost febrilnih konvulzija od 1/2300-2600 vakcinisane dece koja su primila prvu dozu MMRV vakcine u poređenju sa decom koja su primila odvojeno MMR i vakcinu protiv varičele, u različite ekstremitete tokom iste posete. Podaci iz sprovedenih studija kod dece uzrasta 4-6 godina koja su primila drugu dozu MMRV ne ukazuju na povećan rizik od febrilnih konvulzija nakon vakcinacije, u poređenju sa onom decom koja su primila MMR i vakcinu protiv varičele tokom iste posete. Navedeni rezultati su doveli do preporuke da se kao prva doza daju MMR+V, a MMRV ili MMR+V kao druga doza u kalendaru imunizacije (95).

U sprovedenoj meta-analizi efektivnost MMR vakcine u prevenciji morbila je bila 95% posle jedne doze, a 96% posle dve doze. Efektivnost u prevenciji slučajeva među kućnim kontaktima ili prevenciji transmisije na drugu decu iz kontakta nakon jedne doze je bila 81%, posle dve 85%, a posle tri doze 96%. Efektivnost nakon primene najmanje jedne doze u prevenciji malih boginja kroz postekspozicionu profilaksu je 74%. Efektivnost MMR vakcine sa Jeryl Lynn sojem parotitisa je 72% nakon jedne doze, a 86% nakon dve doze. Efektivnost u prevenciji slučajeva zaušaka među kućnim kontaktima je 74%. Efektivnost vakcine u prevenciji rubele je 89%. Dokazana je povezanost između aseptičkog meningitisa i MMR vakcine koja sadrži Urabe ili Lenjingrad-Zagreb soj virusa zaušaka, ali ne i one sa Jeryl Lynn sojem. Takođe je dokazana povezanost sa trombocitopeničnom purpurom koja je manje učestalosti u odnosu na onu nastalu nakon infekcije "divljim" virusom malih boginja (1/40.000 vakcinisanih odnosno 5/100.000 obolelih). Postojeća evidencija o efektivnosti i bezbednosti vakcine podržava njenu primenu u masovnoj imunizaciji (96).

Inaktivisana monovalentna vakcina protiv zaušaka proizvedena je 1948. godine. Ona je davala kratkotrajan imunitet. Jeryl Lynn atenuirani soj virusa zaušaka je u primeni u vakcinama od 1967. godine, odnosno u SAD od 1977. godine. Vakcina je danas dostupna u kombinovanom obliku kao MMR i MMRV. Prosečno 94% (89%-97%) primalaca jedne doze vakcine razvije merljiv titar antitela. Stopa serokonverzije je slična kod monovakcina ili kombinovanih vakcina (64). U 2018. godini Centar za prevenciju i kontrolu bolesti u Atlanti preporučio je da se osobe koje su prethodno vakcinisane sa dve doze vakcine sa komponentom zaušaka, a koje su u povećanom riziku od epidemija u kolektivima (npr. studenti) vakcinišu i trećom dozom vakcine (10). U proizvodnji vakcina danas se najčešće koriste sojevi Jeryl Lynn, Urabe Am9, Lenjingrad-Zagreb, Lenjingrad 3, Rubini, kao i soj RIT 4385 koji je deriviran iz Jeryl Lynn soja, kao i neki drugi, zavisno od regiona (25).

Tri vakcine protiv rubele su licencirane u SAD 1969. godine (proizvedene na pačijem embrionu, psećim i zečijim bubrezima). Zbog visoke stope neželjenih reakcija manifestovanim na zglobovima one su povučene i od 1979. godine u primeni je soj RA 27/3 rubele koji je izolovan iz inficiranog fetusa i atenuiran kroz pasaže na humanim diploidnim fibroblastima. Vakcina sa Wistar RA 27/3 sojem rubele je bezbednija i imunogenija od prethodnih rubela vakcina. U kliničkim trajalima, 95% ili više vakcinisanih uzrasta 12 meseci i starijih, razvija serološku evidenciju rubela imuniteta posle jedne doze, koji je dugotrajan (70).

Vakcinacija protiv malih boginja uvedena je u Program obaveznih imunizacija u Srbiji 1971. godine, malih boginja i zaušaka 1981. godine, a malih boginja, zaušaka i rubele, MMR vakcinom 1993. godine, ali je zbog prekida u snabdevanju njena kontinuirana primena počela 1994. godine. Ratna zbivanja i sankcije tokom devedesetih godina prošlog veka su uticale na diskontinuitet u snabdevanju, koji je uglavnom rešavan donacijama od strane UNICEF-a ili SZO. Period 1990-1996. godine se karakteriše kao izuzetno otežan na polju obavezne imunizacije kada su se sve planirane imunizacije prema kalendaru sprovodile sa obuhvatom ispod 85%, uključujući i MMR. Nakon toga beleže se vrednosti obuhvata MMR vakcinom oko ili iznad ciljnih vrednosti od 95%, a od 2010. godine registruju se niže vrednosti obuhvata, koje su se kretale u rasponu od 78,1% do 93,4%. Zabeleženi trend obuhvata MMR vakcinom tokom primene imao je za posledicu epidemijsko javljanje malih boginja u Srbiji (58).

Na kraju perioda 2000-2018. godine, 85% dece u svetu je primilo prvu dozu vakcine protiv malih boginja do navršene dve godine života, u odnosu na 2000. godinu kada je 73% dece primilo

prvu dozu vakcine. Obuhvat prvom dozom vakcine sa komponentom morbila na globalnom nivou je pao na 81% u 2021. godini i najniži je od 2008. godine, a dovodi se u vezu sa prekidima u sprovođenju imunizacije protiv morbila tokom pandemije kovid-19 (97). Tokom perioda 2009-2018. godine procenjeni obuhvat prvom dozom vakcine protiv malih boginja u Evropskom regionu SZO je bio 93-95%, a drugom je porastao sa 73% na 90%.

Za vreme trajanja pandemije kovid-19 u skoro četvrtini zemalja sveta je prekidana ili odlagana imunizacija MMR vakcinom, a u velikom broju je došlo do značajnog pada obuhvata (98).

1.9. Eliminacija malih boginja i rubele

Pokretanje Proširenog programa imunizacije 1974. godine od strane SZO imalo je značajan uticaj na ubrzanje razvoja i unapređenje programa imunizacije na globalnom nivou. Nakon eradikacije velikih boginja u svetu, a pri kraju istog procesa sa dečijom paralizom, posebno posle uvođenja kombinovane MMR vakcine u programe imunizacije, pokrenuti su mehanizmi za eliminaciju malih boginja i rubele u regionima SZO. Definisane su strategije za eliminaciju malih boginja koje su se pokazale efikasnim u regionima obe Amerike. Aktivan epidemiološki nadzor predstavlja najsavremeniju, i za sada najefikasniju strategiju, jer bez njega nije moguće objektivno oceniti postojeće stanje, porediti se sa drugima u okruženju, kontinuirano pratiti napredak, i pripremiti dokumentaciju o eliminaciji/eradikaciji neke zarazne bolesti u nacionalnom/regionalnom/globalnom procesu (28).

Na osnovu globalne politike "Zdravlje za sve" i politike "21 cilj za XXI vek" u cilju 7, definisani su prioriteti Evropskog regiona SZO, koji su uvršćeni u Uredbu o programu zdravstvene zaštite stanovništva od zaraznih bolesti u našoj zemlji: eliminacija autohtonih malih boginja, eliminacija autohtone rubele, odnosno smanjivanje stope KRS na 0,01/1000 živorođene dece. Strategije koje se preporučuju u cilju dostizanja i održavanja prekida u transmisiji autohtonih malih boginja/rubele su:

1. Dostizanje i održavanje visokog obuhvata planirane populacije sa dve doze MMR vakcine (> 95%) na nacionalnom i subnacionalnom nivou,
2. Dopunska imunizacija nevakcinisanih ili nepotpuno vakcinisanih osoba u skladu sa uzrastom prema kalendaru imunizacije u cilju održavanja kolektivnog imuniteta populacije,

3. Dostizanje i održavanje ciljnih vrednosti indikatora kvaliteta aktivnog nadzora uz istraživanje i laboratorijsko testiranje svih suspektih slučajeva malih boginja i rubele (nadzor zasnovan na definiciji slučaja),

4. Primena adekvatnog tretmana u lečenju komplikovanih slučajeva u skladu sa preporukama.

5. Razvijanje planova za intersektorsku saradnju sa vladinim i nevladinim agencijama, organizacijama i drugim relevantnim partnerima, uključujući i privatni zdravstveni sektor.

Glavni izazovi u procesu eliminacije su dostizanje i održavanje visokog obuhvata imunizacijom, dostizanje i održavanje ciljnih vrednosti indikatora kvaliteta u nadzoru, sprovođenje dopunske imunizacije, epidemije malih boginja u vulnerabilim populacionim grupama, endemsko održavanje bolesti, ponovno uspostavljanje transmisije virusa, utvrđivanje lanaca transmisije, genotipizacija virusa malih boginja i rubele, uticaj mera kontrole pandemije kovid-19 i drugi. Navedene okolnosti su doprinele da se proces dostizanja statusa eliminacije malih boginja i rubele u Evropskom regionu SZO otpočeo 2010. godine, pomeri na 2030. godinu (99).

U septembru 2016. godine Internacionalni komitet eksperata za dokumentovanu verifikaciju eliminacije malih boginja, rubele i KRS u regionima obe Amerike proglasio je eliminaciju malih boginja i rubele, tako da je ovaj region postao prvi u svetu koji je dostigao cilj. Endemsko održavanje bolesti registruje se u nerazvijenim i zemljama u razvoju i pored vakcine koja je dostupna preko 60 godina. Zaključno sa 2021. godinom, male boginje su eliminisane u 76 (39%), a rubela u 81 (41%) zemlji u svetu (67).

Nadzor nad malim boginjama/rubelom u Evropskom regionu SZO uključuje prijavljivanje slučajeva prema definiciji sa kliničkom i laboratorijskom potvrdom, ali kvalitet nadzora varira u regionu. Pored mesečnih izveštaja sa agregiranim podacima o slučajevima, uvedeno je izveštavanje kroz linijsku listu svih suspektih slučajeva malih boginja sa finalnom klasifikacijom Regionalnoj kancelariji SZO za Evropu. Od 2015. godine akreditovane su referentne laboratorije na nacionalnom nivou, kao i regionalna referentna laboratorija za male boginje/rubelu. Aktivni nadzor nad suspektim slučajevima malih boginja/rubele nakon usvajanja akcionog plana za eliminaciju 2006. godine, uveden je 2009. godine u 354 nadzorne jedinice u Srbiji. Od uvođenja u godinama van epidemijskog javljanja malih boginja, nikada nije zadovoljio ciljne vrednosti indikatora kvaliteta, pre svih stopu suspektih slučajeva od najmanje 2/100.000 populacije (58).

Odlukom zemalja članica Evropskog regiona SZO pokrenut je proces verifikacije eliminacije 2010. godine uspostavljanjem Regionalne verifikacione komisije (RVK) 2011. godine. Proces je modifikovan 2014. godine tako da procenu na nacionalnom nivou vrše nacionalni, a za region u celini regionalni komitet. Verifikacione aktivnosti eliminacije ocenjuju se od 2011. godine, dostavljanjem nacionalnih verifikacionih dokumenata prema zahtevanom sadržaju u vezi sa podacima iz nadzora nad morbilama/rubelom, obuhvata prvom i drugom dozom vakcine na nacionalnom i subnacionalnom nivou, sprovedenoj dopunskoj imunizaciji, podacima o epidemijama/lancima transmisije, rezultatima rada referentne laboratorije, aktivnostima nacionalne komisije tokom godine. RVK daje preporuke nacionalnim komisijama o daljim aktivnostima po sprovedenoj evaluaciji.

Status eliminacije definisala je SZO kao odsustvo slučajeva u definisanoj geografskoj oblasti u periodu od najmanje 12 meseci, uz dostignute indikatore kvaliteta nadzora i može ga svaka zemlja dostići, ali i izgubiti. Verifikacione komisije ocenjuju zemlju kao endemsku ili u statusu eliminacije ili statusu ponovo uspostavljene cirkulacije virusa. Eliminacija malih boginja/rubele u regionu se definiše kao odsustvo transmisije virusa u periodu od 36 meseci (28). RVK je revidirala strukturu izveštaja od 2014. godine sa više podataka iz laboratorijskog i epidemiološkog nadzora sa ciljem da nacionalna komisija sprovede samoocenjivanje statusa. Zaključno sa 2020. godinom transmisija malih boginja je prekinuta u Evropskom regionu SZO u periodu dužem od 36 meseci u 29 od 53 zemlje, koje imaju status eliminacije, odnosno u 43 kada je u pitanju rubela, a u 29 zemalja su obe bolesti eliminisane. U 6 zemalja koje su prethodno imale status eliminacije tokom epidemija registrovanih 2018. i 2019. godine došlo je do uspostavljanja ponovne transmisije virusa morbila (Albanija, Češka, Velika Britanija, Litvanija, Slovačka, Uzbekistan) (100). Početkom 2013. godine formirana je Nacionalna verifikaciona komisija za eliminaciju malih boginja i rubele u Srbiji, koja je poslednji izveštaj Regionalnoj verifikacionoj komisiji Evropskog regiona SZO dostavila za 2021. godinu. Srbija se na osnovu vrednosti indikatora svrstava u endemsku zemlju za male boginje i rubelu (101).

Proces eliminacije je otežan zbog pada obuhvata sa dve doze vakcine sa komponentom malih boginja zbog odbijanja ili nedostupnosti vakcina, neuspeha u dopunskoj imunizaciji u zemljama istočne Evrope, importovanih slučajeva/epidemija malih boginja/rubele u visoko rizičnim populacijama (migranti, Romi) (102, 103), ali i endemskog održavanja ove bolesti u zemljama Evropskog regiona SZO, kao i primenom mera kontrole tokom pandemije kovid-19,

tako da se dostizanje eliminacije malih boginja/rubele u regionu odlaže na 2030. godinu. Strategija dostizanja i održavanja obuhvata sa dve doze vakcine sa morbili komponentom sa više od 95% na nacionalnom i subnacionalnom nivou je jedna od važnih strategija u eliminaciji. U odustvu cirkulacije virusa u populaciji izostaje busterizacija kod osoba koje su preležale bolest ili su vakcinisane.

Obuhvat prvom dozom vakcine sa komponentom malih boginja na globalnom nivou je pao na 84% u 2020. godini i najniži je od 2010. godine, pa je tako ostalo skoro 40 miliona dece nevakcinisano ili nepotpuno vakcinisano (103), a od 2015. godine u svim zemljama u Evropskom regionu SZO registruje se oko 3,7 miliona dece koja nisu primila prvu dozu vakcine protiv morbila, što zaključno sa 2020. godinom, ukazuje na visok rizik od epidemijskog javljanja.

Svih 6 regiona SZO se saglasilo sa ciljem eliminacije malih boginja/rubele koja se navodi u imunizacionoj agendi za period 2021-2030. godine, dostizanjem i održavanjem obuhvata sa dve doze MMR vakcine od 95% i više u ciljnoj populaciji, dostizanjem i održavanjem indikatora kvaliteta aktivnog nadzora nad malim boginjama/rubelom.

Unapređenje i dostizanje ciljnih vrednosti obuhvata i nadzora, verifikovanje lanaca transmisije virusa u populaciji, genomsko sekvencioniranje virusa, unapređenje znanja i stavova roditelja prema vakcinaciji, tehnološki razvoj vakcina su ključne aktivnosti za dostizanje cilja eliminacije malih boginja/rubele na regionalnom i globalnom nivou. Eliminacija malih boginja/rubele je dostižna, ali zahteva hitnu političku, finansijsku i javno-zdravstvenu podršku svih zemalja.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Ispitivanje znanja, stavova i ponašanja roditelja u vezi sa vakcinacijom njihove dece protiv malih boginja, zaušaka i rubele;
2. Ispitivanje korelacije izmedju nivoa znanja roditelja o vakcinaciji i vakcinalnog statusa njihove dece;
3. Ispitivanje prediktora vakcinalnog statusa povezanog sa imunizacijom protiv malih boginja, zaušaka i rubele.

3. MATERIJAL I METOD

3.1. Tip studije

Istraživanje je sprovedeno po tipu studije preseka u nacionalnom reprezentativnom uzorku roditelja dece uzrasta do sedam godina koji su posetili izabranog pedijatra na dan sprovedenog ispitivanja u domu zdravlja (DZ), na teritoriji Srbije.

3.2. Selekcija ispitanika i određivanje veličine uzorka

Selekcija ispitanika je sprovedena po principu formiranja višestepenog uzorka. Delatnošću primarne zdravstvene zaštite na području Republike Srbije bavi se 160 domova zdravlja na teritoriji 25 upravnih okruga. Formiranje uzorka sprovedeno je kroz četiri faze. Prvu fazu je činio klaster od 160 domova zdravlja, a u drugoj je sprovedena podela na podklustere na osnovu veličine populacije (grad Beograd, Vojvodina, centralna Srbija), pri čemu je svaki od njih činio trećinu populacije uzorka.

U trećoj fazi domovi zdravlja su izabrani metodom slučajnog izbora sa ciljem da čine 10% uzorka svakog selektovanog stratuma. U Beogradu se primarna zdravstvena zaštita sprovodi u 16 domova zdravlja u 16 opština, od kojih su dve selektovane metodom slučajnog izbora. Na teritoriji Vojvodine primarna zdravstvena zaštita se sprovodi u 45 domova zdravlja od kojih su 3 odabrana metodom slučajnog izbora. Na teritoriji centralne Srbije 12 od 115 domova zdravlja je odabrano metodom slučajnog izbora. Izračunavanje potrebne veličine uzorka zasnovano je na potrebi da se dobije intevalna ocena preciznosti od 5%, za nivo poverenja od 95%, uz pretpostavljenu prevalenciju vakcinacije od 50%. Prema navedenim kriterijumima potrebna veličina uzorka je bila 385 ispitanika. Međutim, prema prosečnoj dinamici dnevnih poseta roditelja dece uzrasta do navršanih 7 godina izabranom pedijatra u domovima zdravlja na području Republike Srbije, koji se kreće u rasponu od 30 do 70, ukupna veličina uzorka je procenjena u rasponu od 570 do 1330 ispitanika, što premašuje unapred zahtevanu veličinu uzorka. Ukupan broj izabranih domova zdravlja bio je 17 (Novi Sad, Subotica, Sombor, Čačak, Niš, Vranje, Užice, Valjevo, Kragujevac, Požarevac, Kraljevo, Čuprija, Zaječar, Pirot, Šabac i dva u Beogradu - DZ Palilula, DZ Voždovac).

Četvrta faza je podrazumevala formiranje konzistentnog uzorka svih roditelja dece uzrasta do sedam godina koji su posetili izabranog pedijatra na dan sprovedenog ispitivanja u domu zdravlja. Svaki roditelj je potpisao informativni pristanak za učešće u studiji.

3.3. Instrumenti merenja

Osnovni instrument za prikupljanje podataka je bio strukturirani upitnik, koji je sastavljen na bazi literaturnih podataka. Prvi i drugi deo upitnika obuhvatio je socijalno-demografske karakteristike ispitanika (pol, uzrast, bračni status, obrazovanje, zanimanje, zaposlenost, ukupan broj dece, visinu mesečnih primanja, mesto stanovanja – selo ili grad, vakcinalni status protiv malih boginja, obolevanje od malih boginja) i njihove dece (uzrast, pol, red rođenja, težinu na rođenju, nedelju prevremenog rođenja, utvrđen poremećaj zdravstvenog stanja).

Sledeći odeljak je činilo 20 pitanja o vakcinaciji (efekti vakcinacije, broj doza, uzrast za vakcinaciju, kalendar imunizacije, bolesti koje se mogu prevenirati imunizacijom, uslovi za čuvanje vakcina, kontraindikacije za davanje vakcina, vakcinacija nakon izloženosti itd.). Skorovanje upitnika se vršilo na takav način da svaki tačan odgovor nosi 1, a netačan 0 poena. Ukupan skor znanja o vakcinaciji se kretao u rasponu od 0 do 20.

Odeljak upitnika koji se odnosio na stavove roditelja, podeljen je na 15 izjava u vezi vakcinacije dece vakcinama za obaveznu i preporučenu imunizaciju i njihovih izvora informisanja o imunizaciji, uključujući i vakcinalni status roditelja protiv gripa. Poslednja dva odeljka upitnika su se odnosila na razloge za (18 pitanja) ili protiv imunizacije MMR vakcinom (19 pitanja), primenom Likertove petostepene skale. Roditelji su popunjavali tabelu u zavisnosti od MMR vakcinalnog statusa njihove dece. Za svaki potencijalni razlog za i protiv vakcinacije ponuđeni su odgovori graduisani na petostepenoj Likertovoj skali, a raspon odgovora se kretao od 1 (navedeni razlog nije bitan za donošenje odluke o vakcinaciji) do 5 (navedeni razlog je jako bitan za donošenje odluke o vakcinaciji). U okviru svih domena raspon mogućih vrednosti se kretao od 1 do 5, a računat je kao aritmetička sredina svih odgovora na postavljena pitanja koja ulaze u njihov sastav.

3.4. Etički aspekti istraživanja

Istraživanje je dizajnirano po tipu studije preseka, a sprovedeno u periodu od juna do avgusta 2017. godine. Studiju je odobrio Etički komitet Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (br. 29/XII-9), a svi ispitanici su dali pisani pristanak za učešće u studiji.

Svakom ispitaniku (roditelju) je pre potpisivanja informisanog pristanka detaljno objašnjen cilj studije, imao je dovoljno vremena da razmisli, postavi pitanja u vezi istraživanja i dobije odgovore od istraživača.

3.5. Statistička analiza

U statističkoj obradi podataka korišćene su metode deskriptivne i analitičke statistike. Nominalne i ordinalne varijable su opisane raspodelom učestalosti njihovih kategorija, a omerne varijable merama centralne tendencije i merama varijabiliteta.

U okviru analitičke statistike korišćeni su parametarski i neparametarski testovi u zavisnosti od distribucije varijabli. Od parametarskih testova razlike korišćeni su t-test i ANOVA, a od neparametarskih testova Kruskal-Woliov test, Man-Witnijev U test, Fisherov test i χ^2 test.

Analiza povezanosti je procenjivana u zavisnosti od prirode posmatranih varijabli na osnovu koeficijenta korelacije Pirsonovog ili Spirmanovog testa korelacije ranga.

U cilju ispitivanja stepena interne konzistentnosti upitnika o proceni znanja o vakcini protiv malih boginja, zaušaka i rubele računat je Kronbahov alfa koeficijent, kako za čitav upitnik, tako i za njegove pojedine domene, pri čemu se vrednost preko 0,7 smatrala prihvatljivom. Konstruktivna validnost razloga za i protiv vakcinacije MMR vakcinom evaluirana je primenom faktorske analize sa varimax rotacijom. Cut-off vrednost je postavljena na 1.0.

Na kraju, realtivni uticaj različitih faktora na vakcinalni status MMR vakcinom je ispitivan univarijantnom i multivarijantnom logističkom regresionom analizom. U ovim analizama, zavisna varijabla je bio MMR vakcinalni status deteta. Sve varijable su pokazale statističku značajnost u univarijantnoj analizi, a potom su analizirane zajedno u multivarijantnom modelu sa istom zavisnom varijablom. Za potrebe univarijantne i multivarijantne logističke regresione analize, nova varijabla „prethodna vakcinacija deteta” je izračunata kombinovanjem varijabli „moje dete/deca su vakcinisana protiv tuberkuloze (BCG vakcina)“, „moje dete/deca su vakcinisana protiv difterije, tetanusa i pertusisa vakcinama prema kalendaru vakcinacije”, „moje dete/deca su vakcinisana protiv hepatitisa B“, „moje dete/deca su vakcinisana protiv dečije paralize“ i „moje dete/deca su vakcinisani protiv obolenja izazvanih Haemophilusom influenzae tip b”. Dete je označeno kao prethodno vakcinisano ako je primilo sve prethodne vakcine prema kalendaru imunizacije, a da nije vakcinisano ako nije primilo neku od prethodno navedenih vakcina iz kalendara imunizacije.

Razmatrana je vrednost p manja od 0,05, kao statistički značajna. Sve analize su obavljene korišćenjem SPSS paketa, verzija 17.0.

4.0. REZULTATI

Distribucija ispitanika prema domovima zdravlja u kojima je sprovedeno istraživanje data je na tabeli 1.

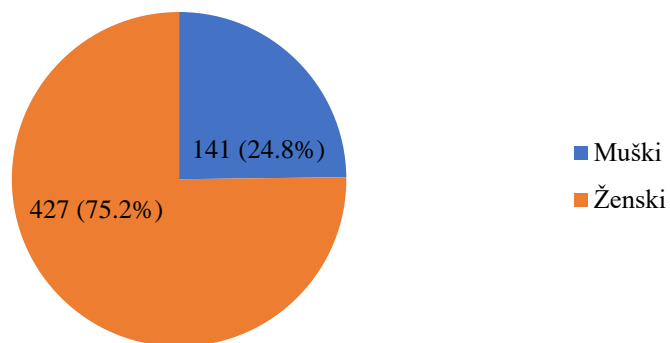
Tabela 1. Distribucija ispitanika prema domovima zdravlja

Dom zdravlja	Broj ispitanika	Procenat
Novi Sad	50	8,8
Subotica	20	3,5
Niš	100	17,6
Sombor	20	3,5
Čačak	24	4,2
Vranje	20	3,5
Užice	19	3,3
Valjevo	30	5,3
Kragujevac	39	6,9
Požarevac	27	4,8
Kraljevo	27	4,8
Čuprija	25	4,4
Zaječar	25	4,4
Pirot	22	3,9
Šabac	18	3,2

4.1. Demografske karakteristike roditelja

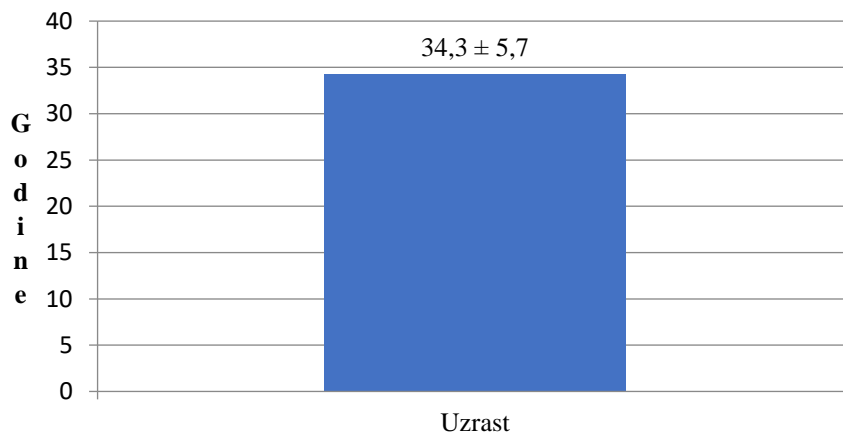
U istraživanju je učestvovalo ukupno 568 roditelja, od toga 141(24,8%) roditelj muškog pola i 427 (75,2%) roditelja ženskog pola (Grafikon 5).

Grafikon 5. Distribucija roditelja prema polu



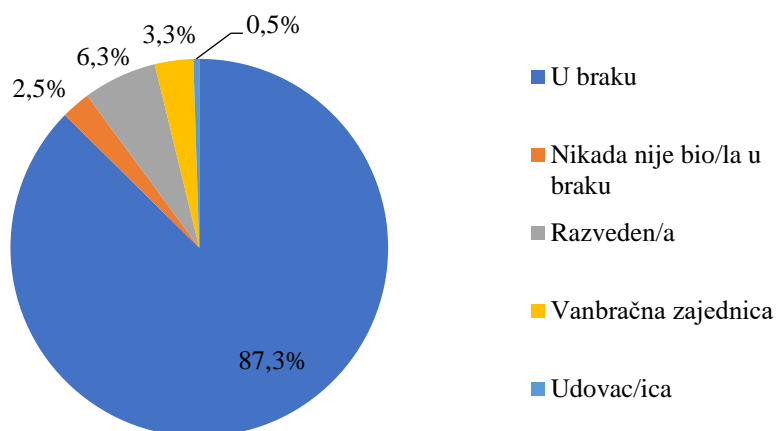
Prosečan uzrast roditelja koji su bili uključeni u istraživanje iznosio je $34,3 \pm 5,7$ godina (Grafikon 6). Najmladji roditelj je imao 18 godina, a najstariji 51 godinu.

Grafikon 6. Prosečan uzrast roditelja u istraživanju



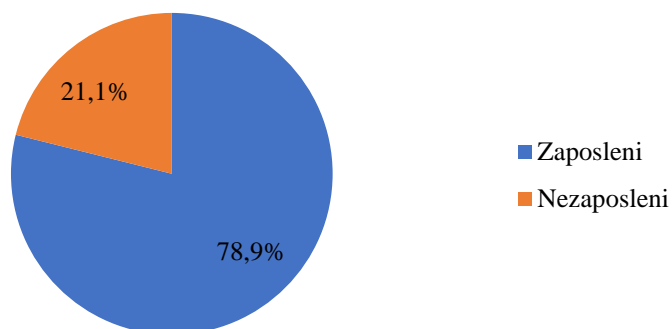
Većina roditelja bila je u braku (496; 87,3%). Ukupno 14 roditelja (2,5%) nikada nije bilo u braku, a 36 roditelja (6,3%) je bilo razvedeno. Osim toga, 19 roditelja (3,3%) je živelo u vanbračnoj zajednici, a ukupno 3 roditelja (0,5%) su činili udovci i udovice (Grafikon 7).

Grafikon 7. Distribucija roditelja prema bračnom statusu



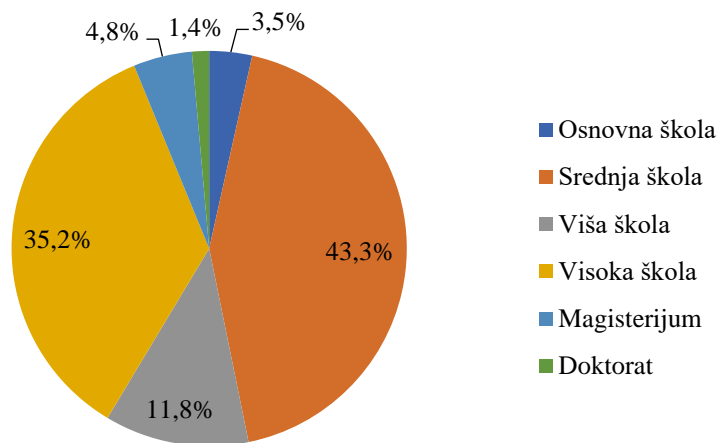
Kada je u pitanju radni status, većina roditelja, njih 448 (78,9%) je bilo zaposleno, dok je 120 roditelja (21,1%) bilo van radnog odnosa u trenutku ispitivanja.

Grafikon 8. Distribucija roditelja prema radnom statusu



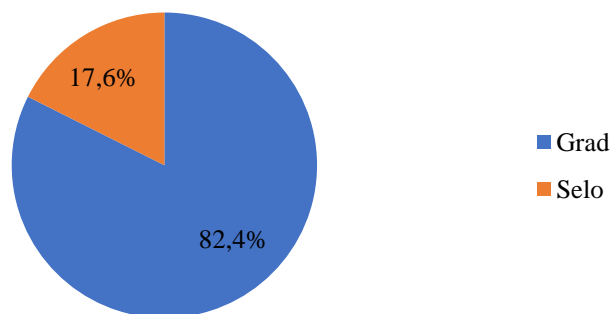
Najveća proporcija roditelja imala je završenu srednju školu (246 roditelja – 43,3%), zatim slede roditelji sa visokim obrazovanjem (200 roditelja - 35,2%), višom školom (67 roditelja – 11,8%). Mali procenat roditelja imao je završenu samo osnovnu školu (20 roditelja – 3,5%), magisterijum (27 roditelja – 4,8%) ili doktorat (8 roditelja – 1,4%) (Grafikon 9).

Grafikon 9. Distribucija roditelja prema stepenu edukacije



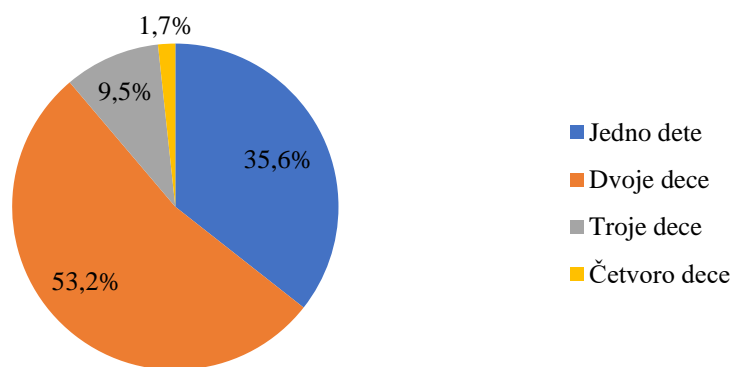
U pogledu mesta prebivališta, 82,4% roditelja (468 roditelja) živelo je u urbanim sredinama, dok je 100 roditelja (17,6%) živelo u ruralnim sredinama.

Grafikon 10. Distribucija roditelja prema mestu prebivališta



Više od polovine roditelja (302 roditelja, 53,2%) imalo je dvoje dece, dok je 202 roditelja imalo jedno dete (25,6%). Ukupno njih 54 (9,5%) imalo je troje dece, a 10 ispitanika imalo je četvoro dece (Grafikon 11).

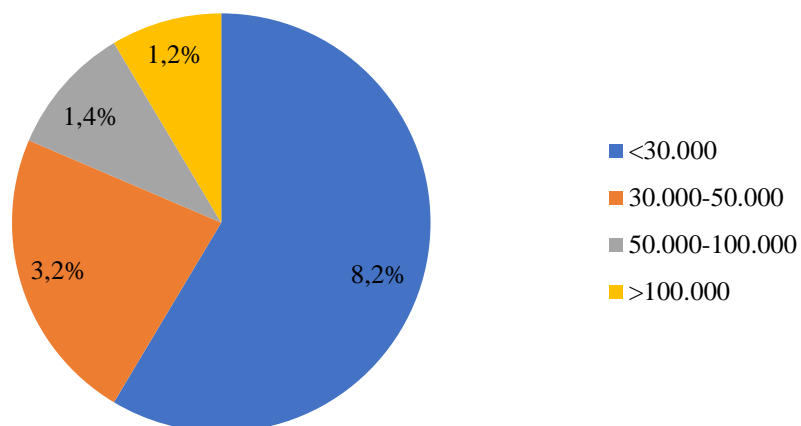
Grafikon 11. Distribucija roditelja prema broju dece



Kada se analiziraju ukupni mesečni prihodi, većina roditelja je izjavila da oni iznose 50.000-100.000 dinara (214 roditelja, 37,7%). Na drugom mestu je visina prihoda od 30.000 do 50.000 dinara koju je prijavilo 197 roditelja (34,7%), dok je 82 ispitanika izjavilo da ukupni

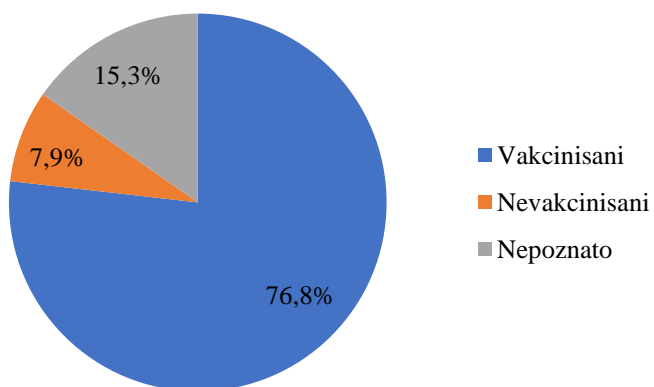
mesečni prihodi iznose manje od 30.000 dinara. S druge strane, 75 ispitanika prijavilo je prihode veće od 100.000 dinara (Grafikon 12).

Grafikon 12. Distribucija roditelja prema visini ukupnih mesečnih prihoda



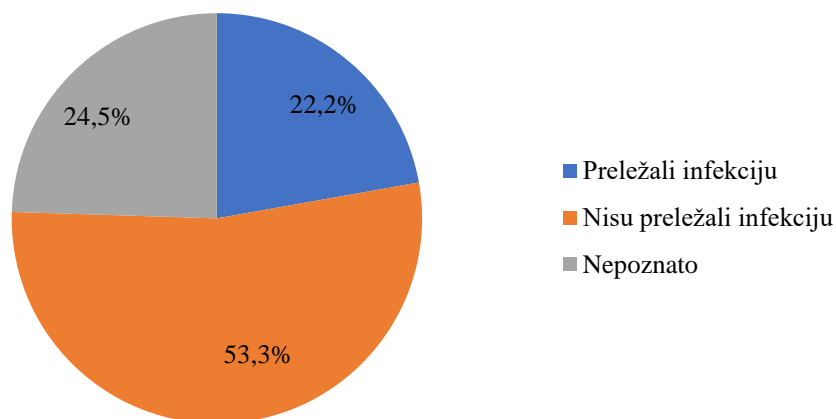
Ukupno 436 roditelja (76,8%) izjavilo je da su vakcinisani protiv malih boginja, 45 (7,9%) je bilo nevakcinisano, a 87 njih (15,3%) nije znalo svoj vakcinalni status.

Grafikon 13. Distribucija roditelja u odnosu na vakcinalni status protiv malih boginja



Kada je u pitanju infekcija virusom malih boginja, većina roditelja je izjavila da nije preležala ovu bolest (303 ispitanika, 53,3%). Podatak o preležanoj infekciji dalo je 126 roditelja (22,2%), dok 139 roditelja (24,5%) nije znalo da li su imali nekada ovo oboljenje (Grafikon 14).

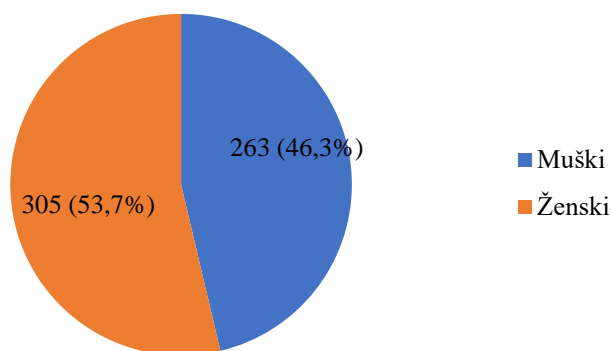
Grafikon 14. Distribucija roditelja u odnosu na prethodnu infekciju virusom morbila



4.2. Karakteristike dece

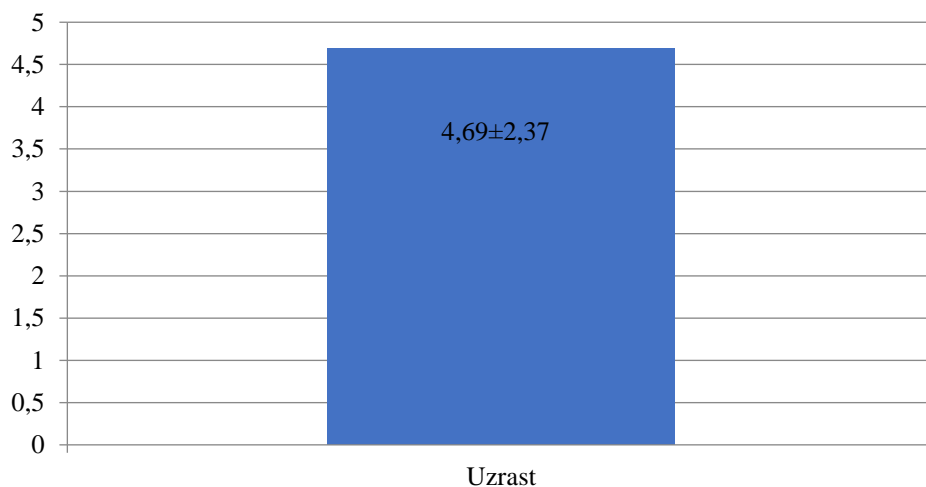
Od ukupno 568 dece čiji su roditelji bili uključeni u istraživanje, njih 263 (46,3%) je bilo muškog pola, a njih 305 (53,7%) ženskog pola (Grafikon 15).

Grafikon 15. Distribucija dece prema polu



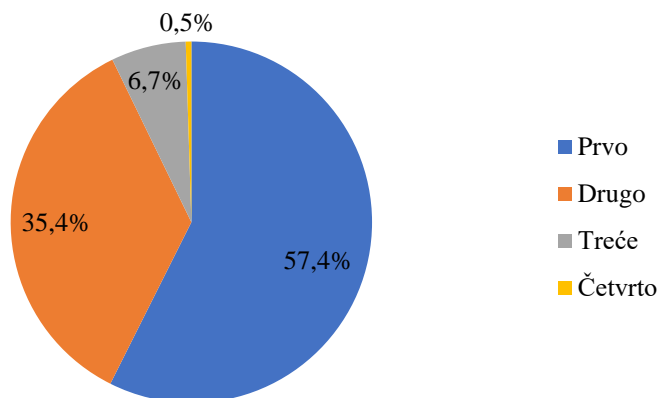
Prosečan uzrast dece bio je $4,69 \pm 2,37$ godina (Grafikon 16). Uzrast dece kretao se u opsegu od 0 do 14 godina.

Grafikon 16. Prosečan uzrast dece čiji su roditelji bili uključeni u istraživanje



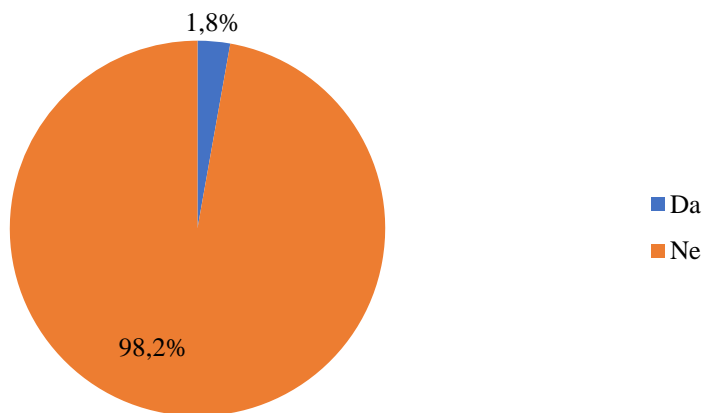
Kada se analizira red rođenja dece uključene u istraživanje, uočava se da je većina dece (326 dece – 57,4%) bila prvo dete u porodici, ili drugo (201 dete – 35,4%) po redu rođenja. Svega 38 dece (6,7%) je bilo treće dete u porodici, dok je troje dece (0,5%) bilo četvrto po redu rođenja (Grafikon 17).

Grafikon 17. Distribucija dece prema redu rođenja



Od ukupnog uzorka dece, njih 16 (2,8%) je bilo prevremeno rođeno, dok je 552 dece (97,2%) bilo terminsko (Grafikon 18). Od 16 prevremeno rođene dece, po jedno dete je bilo rođeno u 29. i 34. nedelji, po dvoje dece u 33. i 36. nedelji, po troje dece u 30. i 31. nedelji, dok je četvoro dece bilo rođeno u 32. nedelji (podaci nisu prikazani). Prosečna telesna masa na rođenju iznosila je $3379,82 \pm 512,41$ grama, a kretala se u opsegu 1200-5170 grama (podaci nisu prikazani).

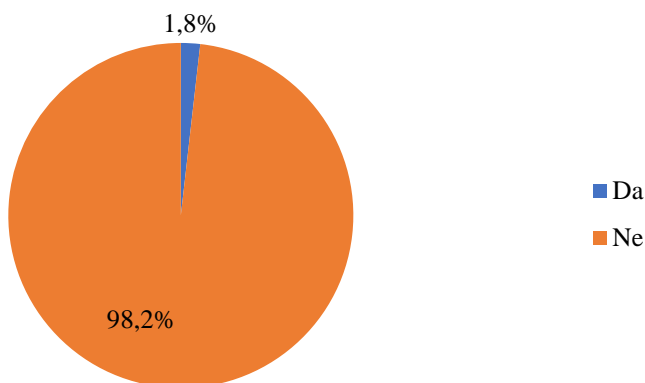
Grafikon 18. Proporcija dece koja su prevremeno rođena



Kod 10 dece (1,8%) u istraživanju je registrovan neki poremećaj zdravlja (Grafikon 19). Najčešće je u pitanju bilo oboljenje respiratornog trakta (kod petoro dece), po jedno dete imalo je

poremećaj kardiovaskularnog sistema i bubrežno oboljenje, a kod troje dece u uzorku je registrovan neki drugi oblik poremećaja zdravlja (podaci nisu prikazani).

Grafikon 19. Distribucija dece u odnosu na prisustvo poremećaja zdravlja



4.3. Znanje roditelja o vakcinaciji

Distribucija tačnih odgovora na deo pitanja koja su ispitivala znanje o vakcinaciji prikazana je u tabeli 2. Najviša proporcija tačnih odgovora zabeležena je za tvrdnje: “Postoji više različitih vakcina” (98,4%), “Vakcinacija se može privremeno odložiti u slučaju povišene temperature” (98,2%) i “Vakcinacijom se sprečavaju bolesti” (97,9%). S druge strane, manje od polovine (47,2%) roditelja znalo je da “Nevakcinisanu decu u kolektivu štite od obolevanja vakcinisana deca”. Niska proporcija tačnih odgovora je registrovana takođe i za tvrdnje “Obolelo dete se može vakcinisati da bi se ublažila težina bolesti” (63,2%) i “Novorođena deca ne smeju da prime vakcinu protiv hepatitisa B” (64,8%).

Tabela 2. Distribucija tačnih odgovora roditelja o vakcinaciji

Tvrdnja	Tačan odgovor	
	N	%
1. Vakcinacijom se sprečavaju bolesti	556	97,9
2. Postoji više različitih vakcina	559	98,4
3. Vakcinacija je bezbedan postupak	532	93,7
4. Vakcinacija se sprovodi u svim uzrastima	475	83,6

5. Vakcine mogu izazvati neželjene reakcije	492	86,6
6. Vakcine se moraju čuvati na određenoj temperaturi i ne smeju se zamrzavati	528	93,0
7. Kalendar imunizacije u Srbiji je jedinstven za decu određenog uzrasta	547	96,3
8. Vakcinacija se može privremeno odložiti u slučaju povišene temperature	558	98,2
9. Trajno odlaganje davanja neke vakcine je izuzetno retko	513	90,3
10. Nevakcinisanu decu u kolektivu štite od obolevanja vakcinisana deca	268	47,2
11. Vakcinacija se započinje u porodilištu	545	96,0
12. Novorođenčad u Srbiji započinju imunizaciju protiv tuberkuloze na rođenju	522	91,9
13. Novorođena deca ne smeju da prime vakcinu protiv hepatitisa B	368	64,8
14. Uzrast deteta u kojem se daju vakcine je izabran tako da na najbolji način i najranije moguće bude zaštićeno od određenih zaraznih bolesti	542	95,4
15. Propisan broj doza vakcina je neophodan da bi dete bilo potpuno zaštićeno	549	96,7
16. Prema kalendaru obavezne imunizacije poslednju dozu vakcine dete prima u završnom razredu osnovne škole	482	84,9
17. Bolesti protiv kojih se sprovodi vakcinacija mogu biti vrlo ozbiljne, praćene komplikacijama i mogu se završiti smrtnim ishodom	544	95,8
18. Ukoliko nevakcinisano dete oboli, može da zarazi ostalu decu i odrasle koji nisu zaštićeni	508	89,4
19. Obolelo dete se može vakcinisati da bi se ublažila težina bolesti	359	63,2
20. Nevakcinisana deca mogu da obole kasnije tokom života i da imaju komplikacije bolesti koje su mogle biti sprečene vakcinacijom	496	87,3

4.4. Stavovi roditelja o vakcinaciji

U tabeli 3 prikazani su stavovi roditelja o vakcinaciji. Većina roditelja saglasila se sa tim da su njihova deca vakcinisana protiv tuberkuloze (BCG vakcina) (96,8%), difterije, tetanusa i pertusisa (95,4%), hepatitisa B (96,1%) i poliomijelitisa (96,8%). Roditelji su se najređe slagali sa stavom “Da li se Vi vakcinišete protiv gripa?” (16,5%) i “O vakcinaciji se infomišem putem medija i interneta” (39,8%) (Tabela 3).

Tabela 3. Stavovi roditelja o vakcinaciji

Stav	Da	Ne
21. Moje dete/deca je vakcinisano protiv tuberkuloze (BCG vakcinom)	550 (96,8%)	16 (2,8%)
22. Moje dete/deca je vakcinisano protiv difterije, tetanusa i velikog kašlja vakcinama predviđenim kalendarom imunizacije	542 (95,4%)	26 (4,6%)
23. Moje dete/deca je vakcinisano protiv hepatitisa B	546 (96,1%)	22 (3,9%)
24. Moje dete/deca je vakcinisano protiv dečije paralize	550 (96,8%)	18 (3,2%)
25. Moje dete/deca je vakcinisano protiv oboljenja izazvanih Hemofilusom influence tip b	502 (88,4%)	66 (11,6%)
26. Moje dete/deca je vakcinisano protiv malih boginja, zaušaka i rubele (MMR vakcinom)	502 (88,4%)	66 (11,6%)
27. O vakcinaciji se informišem kod izabranog pedijatra	545 (96,0%)	23 (4%)
28. Nakon neželjene reakcije, dao bih druge vakcine detetu	429 (75,5%)	139 (24,5%)
29. Vakcinisao bih dete vakcinom protiv varičele (ovčijih boginja) na preporuku izabranog pedijatra	459 (80,8%)	109 (19,2%)
30. Vakcinisao bih dete protiv oboljenja izazvanih rota virusima na preporuku izabranog pedijatra	468 (82,4%)	100 (17,6%)
31. Vakcinisao bih dete protiv oboljenja izazvanih humanim papiloma virusima (HPV) na preporuku izabranog pedijatra	445 (78,3%)	123 (21,7%)
32. Vakcinacija je najefikasnija mera u sprečavanju bolesti	517 (91,0%)	51 (9,0%)
33. Preporučio/motivisao bih druge da vakcinišu svoju decu	503	65

	(88,6%)	(11,4%)
34. O vakcinaciji se informišem putem medija i interneta	226 (39,8%)	342 (60,2%)
35. Da li se Vi vakcinišete protiv gripa?	94 (16,5%)	474 (83,5%)

4.5. Faktorska analiza skala razloga za prihvatanje i odbijanje imunizacije

Eksploratorna faktorska analiza skala razloga za prihvatanje i odbijanje imunizacije MMR vakcinom izdvojila je pet različitih domena u okviru skale razloga za prihvatanje imunizacije (objašnjavajući 61,733% varijanse) i šest domena u okviru skale razloga za odbijanja imunizacije MMR vakcinom (objašnjavajući 74,816% varijanse) (tabele 4-6).

Tabela 4. Faktorska analiza razloga za odbijanje vakcinacije MMR vakcinom

Razlozi	Srednji skor	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Faktor 4	Faktor 5	Faktor 6
Zabrinut sam za obolevanje od malih boginja/ zaušaka/ rubele nakon vakcinacije	3,3±1,2	0,170	0,031	0,007	-0,229	0,137	0,863
Verujem da je imunitet nakon prirodne infekcije bolji od vakcinacije	3,3±1,6	0,831	0,216	0,040	-0,002	0,119	0,125
Zabrinut sam za neželjene efekte nakon vakcinacije	3,6±1,4	0,741	0,128	-0,152	-0,131	-0,177	0,128
Nikada nisam video dete koje je obolelo od malih boginja/zaušaka/rubele	2,9±1,5	0,387	-0,059	-0,070	0,254	-0,542	0,562

Imam strah od reakcije deteta na iglu i/ili bol	2,1±1,3	0,073	0,740	0,230	0,146	-0,152	-0,039
Nemam dovoljno vremena da odvedem dete na vakcinaciju	1,9±1,2	0,401	-0,094	0,165	0,621	0,408	0,045
Verska ubeđenja mi ne dozvoljavaju da vakciniram dete	1,8±1,2	0,006	0,694	0,124	0,597	0,038	0,050
Izabrani pedijatar mi je savetovao da ne vakciniram dete	1,7±1,1	0,008	0,198	0,056	0,833	0,111	-0,166
Smatram da MMR vakcina nije dovoljno bezbedna	3,0±1,5	0,857	-0,016	0,173	0,081	0,076	-0,010
Nemam dovoljno znanja o malim boginjama, zaušcima i rubeli	3,0±1,2	0,050	0,117	0,939	0,134	-0,014	-0,059
Nemam dovoljno znanja o vakcini protiv malih boginja, zaušaka i rubele	2,8±1,2	0,042	0,164	0,930	0,032	0,036	0,026
Smatram da male boginje, zauške i rubela nisu ozbiljne bolesti	2,6±1,3	0,624	-0,103	0,419	0,068	0,229	-0,423
Gužve i čekanje u Domovima zdravlja me odvraćaju da dovedem dete na vakcinaciju	2,4±1,4	0,479	0,404	0,185	-0,008	0,033	-0,050
Osoba koju jako cenim nije vakcinisala svoju decu	2,2±1,6	0,596	0,237	0,154	0,445	-0,253	-0,132

MMR vakcina nije obavezna za decu	2,8±1,7	0,433	0,548	-0,265	-0,065	0,020	0,035
MMR vakcina izaziva autizam i neurološke poremećaje kod deteta	2,9±1,6	0,782	0,096	-0,026	0,197	0,110	0,164
Troškovi putovanja do zdravstvene ustanove me ograničavaju da dovedem dete	1,5±0,8	-0,005	0,711	0,148	0,058	0,516	0,043
MMR vakcina nije bila dostupna u Domu zdravlja, pa zato nisam mogao vakcinisati dete	1,4±1,0	0,176	0,023	-0,031	0,240	0,802	0,088
Vakcine narušavaju otpornost organizma	2,0±1,3	0,698	-0,182	-0,057	0,233	0,092	0,373

Boldovane vrednosti označavaju veličinu koeficijenta korelacije

Tabela 5. Faktorska analiza razloga za prihvatanje vakcinacije MMR vakcinom

Razlozi	Srednji skor	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Faktor 4	Faktor 5
Nisam želeo da dete oboli od ovih bolesti	4,6 ± 1,0	0,733	0,145	0,086	0,078	-0,095
Dete ima hronično oboljenje	1,5 ± 1,2	-0,003	-0,100	0,158	-0,195	0,583
Smatram da su male boginje, zauške i rubela ozbiljne bolesti	4,5 ± 0,9	0,682	0,293	-0,003	0,172	-0,062
Ne želim da dete prenese bolest na drugu decu	4,4 ± 1,0	0,858	0,100	0,104	0,060	0,075
Ne želim da dete prenese bolest na članove porodice	4,3 ± 1,1	0,867	0,079	0,127	0,071	0,035

Podstaknut sam od članova porodice	3,4 ± 1,6	0,223	0,125	0,694	0,082	0,213
Podstaknut sam od strane medija	2,5 ± 1,5	0,034	-0,002	0,866	0,003	0,218
Dobio sam informaciju o značaju vakcinacije protiv ovih bolesti iz medija	2,9 ± 1,5	0,031	0,108	0,815	-0,043	0,082
Smatram da je vakcina bezbedna i efikasna	4,4 ± 0,9	0,360	0,715	0,037	0,016	-0,078
Vakcina je besplatna	4,3 ± 1,3	0,083	0,663	0,219	0,027	0,213
Vakcinacija je obavezna	4,6 ± 0,8	0,094	0,717	0,042	0,211	-0,069
Izabrani lekar mi je savetovao da vakcinišem dete	4,7 ± 0,7	0,073	0,543	0,073	0,328	-0,075
Strah me je da ću odsustvovati sa posla zbog obolevanja deteta	2,5 ± 1,6	-0,032	0,178	0,203	0,031	0,706
Članovi moje porodice su obolevali od ovih bolesti kao deca	2,3 ± 1,4	-0,023	-0,042	0,136	0,235	0,603
Vakcina će unaprediti zdravlje deteta	4,3 ± 1,0	0,361	0,543	-0,179	0,130	0,370
Male boginje mogu izazvati komplikacije kod obolele dece	4,5 ± 0,8	0,410	0,268	-0,190	0,458	0,320
Rubela može izazvati pobačaj u trudnoći	4,4 ± 0,9	0,077	0,092	0,049	0,860	0,061
Zauške mogu izazvati komplikacije u starijem uzrastu	4,6 ± 0,8	0,197	0,313	0,000	0,783	-0,033

Boldovane vrednosti označavaju veličinu koeficijenta korelacije

Tabela 6. Procenat varijanse objašnjen domenima skala razloga za odbijanje i prihvatanje imunizacije MMR vakcinom

Odbijanje imunizacije			Prihvatanje imunizacije		
Faktori	Vrednost faktora	Procenat varijanse koji je objašnjen	Faktori	Vrednost faktora	Procenat varijanse koji je objašnjen
Zabrinutost u vezi efektivnosti i bezbednosti MMR vakcine	5,499	28,943	Zaštita deteta i njegove okoline	4,796	26,643
Uverenja i prihvatljivost	2,906	15,294	Prihvatljivost, efektivnost izvanična preporuka	2,406	13,364
Znanje o bolesti i vakcini	1,755	9,238	Društveni uticaj	1,655	9,197
Izostanak preporuke pedijatra	1,575	8,292	Strah od komplikacija bolesti	1,189	6,606
Nedostupnost MMR vakcine	1,322	6,958	Težina bolesti	1,066	5,923
Nepoverenje u vakcinu	1,157	6,091			
Ukupan procenat objašnjene varijanse	74,816		Ukupan procenat objašnjene varijanse	61,733	

Pouzdanost skala razloga za prihvatanje i odbijanje imunizacije MMR vakcinom prikazana je u tabeli 7. Obe skale demonstrirale su dobru pouzdanost (Kronbahov koeficijent alfa >0,7), kao i njihove podskale.

Tabela 7. Pouzdanost skala o prihvatanju i odbijanju MMR imunizacije

Odbijanje imunizacije		Prihvatanje imunizacije	
Faktori	Kronbahov koeficijent alfa	Faktori	Kronbahov koeficijent alfa
Zabrinutost u vezi efektivnosti i bezbednosti MMR vakcine	0,874	Zaštita deteta i njegove okoline	0,839
Uverenja i prihvatljivost	0,672	Prihvatljivost, efektivnost izvanična preporuka	0,706
Znanje o bolesti i vakcini	0,945	Društveni uticaj	0,781
Izostanak preporuke pedijatra	0,647	Strah od komplikacija bolesti	0,723
Nedostupnost MMR vakcine	/	Težina bolesti	0,458
Nepoverenje u vakcinu	0,512		
Ukupno	0,851	Ukupno	0,796

4.6. Prediktori vakcinacije MMR vakcinom

Univarijantna logistička regresiona analiza pokazala je da su prediktori imunizacije MMR vakcinom deteta porodice sa dvoje dece (OR-odds ratio=1.93; 95% Interval poverenja (IP) 1,13-3,28; p=0,016), prebivalište u urbanoj sredini (OR=0,55; 95% IP 0,31-0,97; p=0,037), imunizacija roditelja MMR vakcinom (OR=1,45; 95% IP 1,06-2,00; p=0,019), skor znanja roditelja o vakcinaciji (OR=1,34; 95% IP 1,20-1,49; p<0,001), prethodna imunizacija deteta vakcinama predviđenim za uzrast (OR=3,65; 95% IP 1,99-6,71; p<0,001) i dobijanje informacija o imunizaciji od pedijatra (OR=15,74; 95% IP 6,23-39,76; p<0,001) (Tabela 7). Kada su ove varijable analizirane zajedno u multivarijantnom modelu, pokazano je da je dobijanje informacija od

pedijatra bilo povezano sa 7,5 puta većom verovatnoćom vakcinisanja deteta MMR vakcinom (OR=7,52; 95% CI 2,73-20,74; p<0,001), dok je prethodna vakcinacija deteta vakcinama predviđenim za uzrast povećavala ovu verovatnoću dva puta (OR=2,07; 95% CI 1,01-4,27; p=0,048). Osim toga, podatak o dvoje dece u porodici bio je povezan sa porastom od 84% šanse za imunizaciju deteta MMR vakcinom nego prisustvo jednog ili troje dece u porodici (OR=1,84; 95% CI 1,03-3,29; p=0,040). Takođe, viši skor znanja roditelja o imunizaciji je povećavao za 23% šansu da dete primi MMR vakcinu (OR=1,23; 95% IP 1,09-1,39; p<0,001) (Tabela 8).

Tabela 8. Prediktori imunizacije deteta MMR vakcinom

Varijable	Univarijantna analiza			Multivarijantna analiza		
	OR	95% IP	p	OR	95% IP	p
Uzrast roditelja (godine)	1,03	0,98-1,08	0,207			
Pol ženski : muški	1,20	0,68-2,14	0,532			
Bračni status Brak/vanbračna zajednica : ostalo	0,80	0,31-2,09	0,652			
Nivo obrazovanja Srednja škola : visoko obrazovanje	0,87	0,52-1,47	0,601			
Radni status Zaposlen/a : nezaposlen/a	0,60	0,33-1,06	0,080			
Broj dece Dvoje : ostalo	1,93	1,13-3,28	0,016	1,84	1,03-3,29	0,040
Mesečni prihodi 50.000-100.000 RSD : ostalo	1,39	0,79-2,42	0,252			
Prebivalište Selo : grad	0,55	0,31-0,97	0,037	0,72	0,38-1,36	0,312
MMR vakcinalni status roditelja Da : Ne	1,45	1,06-2,00	0,019	0,91	0,63-1,32	0,609
Infekcija virusom morbila roditelja Da : Ne	1,38	0,94-2,04	0,099			

Prevrereno rođenje deteta Da : Ne	1,94	0,25-14,94	0,524			
Prisustvo poremećaja zdravlja deteta Da : Ne	0,50	0,10-2,42	0,390			
Skor znanja o vakcinaciji	1,34	1,20-1,49	<0,001	1,23	1,09-1,39	<0,001
Prethodna vakcinacija deteta Da : Ne	3,65	1,99-6,71	<0,001	2,07	1,01-4,27	0,048
Dobijanje informacija o vakcinaciji od pedijatra Da : Ne	15,74	6,23-39,76	<0,001	7,52	2,73-20,74	<0,001
Dobijanje informacija o vakcinaciji iz medija i sa interneta Da : Ne	0,68	0,40-1,14	0,142			

*Boldovane vrednosti označavaju statističku značajnost

5. DISKUSIJA

U istraživanju koje je sprovedeno po tipu studije preseka u nacionalnom reprezentativnom uzorku roditelja dece uzrasta do sedam godina koji su posetili izabranog pedijatra na dan sprovedenog ispitivanja u DZ, na teritoriji Srbije ispitivana su znanja, stavovi i ponašanja roditelja u vezi sa vakcinacijom njihove dece protiv malih boginja, zaušaka i rubele. Osim toga, ispitivane su i korelacije između nivoa znanja roditelja o vakcinaciji i vakcinalnog statusa njihove dece, kao i prediktori vakcinalnog statusa povezanog sa imunizacijom protiv malih boginja, zaušaka i rubele.

U ovoj studiji, 96% roditelja je navelo pedijatre kao izvor informacija o imunizaciji. Ovo jasno implicira da preporuka pedijatra igra ključnu ulogu u konačnoj odluci roditelja o potpunosti imunizaciji deteta u odnosu na uzrast. Posebno je važan nalaz da su i roditelji koji su oklevali sa vakcinacijom, ali i oni koji nisu, poštovali savete pedijatarata (104).

U prethodnim studijama je pokazano da je poverenje zdravstvenih radnika u korist i bezbednost vakcinacije u korelaciji sa njihovim obrazovnim nivoom (105). Obrazovni nivo zdravstvenih radnika značajno varira u zavisnosti od nastavnog plana i programa osnovnih studija (106, 107). Projekat sproveden na Univerzitetu u Minhenu (Nemačka) identifikovao je da je najefikasniji princip u proučavanju imunizacije kurikulum zasnovan na kompetencijama, koji integriše sve važne ciljeve učenja o imunizaciji u jedan nastavni program, umesto da studenti tradicionalno uče u sklopu različitih predmeta, kao što su mikrobiologija, epidemiologija, imunologija, zarazne bolesti, pedijatrija i javno zdravlje (108). Potreba za edukativnim aktivnostima u medicinskim i paramedicinskim nastavnim planovima i programima o vakcinama i programima vakcinacije u Evropi nedavno je naglašena Evropskom zajedničkom akcijom o vakcinaciji (EU-JAV) (109, 110). Stoga jedna od važnih strategija treba da bude podizanje svesti među pedijatarima povećanjem njihovog znanja zasnovanog na dokazima o efektivnosti, efikasnosti i bezbednosnom profilu MMR vakcine, kao i njihove svesti o profesionalnoj i etičkoj odgovornosti koju imaju kao primarni izvor informacija za roditelje.

Kao i u našoj studiji, i u drugim studijama je pokazano da se preporuka dobijena od pedijatra najčešće navodi kao razlog prihvatanja imunizacije u opštoj populaciji, a što je još važnije, odsustvo preporuke se često navodi kao razlog nevakcinisanja (105, 111, 112). Preciznije, pedijatri koji oklevaju sa vakcinacijom ne usmeravaju roditelje koji oklevaju dok razmatraju imunizaciju u detinjstvu (113).

Drugo važno pitanje je profesionalna i etička odgovornost pedijatar, koja takođe zahteva njihovu dodatnu i kontinuiranu edukaciju u tom pogledu, kako bi se razvila naučno adekvatna svest i uverenja o njihovoj ulozi u održavanju uspešnog programa imunizacije u populaciji.

Roditelji koriste različite izvore informacija o vakcinaciji, od onih koje dobijaju od pedijatar, zvaničnih zdravstvenih institucija i naučnih radova, do knjiga, časopisa, veb stranica, društvenih medija i mišljenja i stavova različitih laika (105, 112). U nedavno objavljenoj studiji u Švajcarskoj, izabrani pedijatar je percipiran kao izvor informacija od najvećeg poverenja (71% roditelja koji oklevaju sa vakcinacijom prema 85% onih koji ne oklevaju) (114).

U prethodnim istraživanjima je pokazano da su roditelji koji oklevaju sa imunizacijom češće navodili druge izvore informacija različite od pedijatra, u poređenju sa roditeljima koji nisu oklevali u imunizaciji svoje dece, kao što su društvene mreže (43% roditelja koji oklevaju sa vakcinom prema 28% roditelja koji ne oklevaju), knjige, časopisi i veb-sajtovi koji kritikuju zvanične preporuke za vakcinaciju (21% prema 0%), zdravstveni radnici osim pedijatar (21% prema 13%) i lični osećaj (3% prema 1%) (114). Važno zapažanje je da roditelji koji oklevaju sa vakcinacijom imaju manje poverenja u pedijatre i organe javnog zdravlja i da su bili manje zadovoljni svojim pružaocima zdravstvenih usluga u poređenju sa roditeljima koji nisu oklevali, što je moglo da dovede do toga da se okrenu alternativnim izvorima informacija (114).

Istraživanja prediktora vakcinacije MMR vakcinom do sada nisu sprovedena u Republici Srbiji. Imajući u vidu činjenicu da je preporučeni obuhvat vakcinacijom MMR vakcinom izuzetno visok i iznosi $\geq 95\%$, jasno je da će čak i manji pad obuhvata uticati na povećanje verovatnoće obolevanja od malih boginja i izbijanja epidemija. Pre 2011. godine, obuhvat vakcinacijom MMR u Srbiji bio je iznad željenog praga imunizacije sa vrednostima od 96 do 97%; nakon toga su vrednosti počele da opadaju sa najnižim obuhvatom prijavljenim u 2016. godini (81%) (58). U našoj studiji je pokazano da je dobijanje informacija od pedijatra bilo povezano sa 7,5 puta većom verovatnoćom vakcinisanja deteta MMR vakcinom (OR=7,52; $p < 0,001$), dok je prethodna vakcinacija deteta vakcinama predviđenim za uzrast povećavala ovu verovatnoću dva puta (OR=2,07; $p = 0,048$). Osim toga, podatak o dvoje dece u porodici bio je povezan sa porastom od 84% šanse za imunizaciju deteta MMR vakcinom nego prisustvo jednog ili troje dece u porodici (OR=1,84; $p = 0,040$). Takođe, viši skor znanja roditelja o imunizaciji je povećavao za 23% šansu da dete primi MMR vakcinu (OR=1,23; $p < 0,001$).

U epidemiološkoj studiji izvedenoj u Atini, Grčka, koja je obuhvatila uzork od 3399 dece koja pohađaju državne vrtiće, obuhvat vakcinacijom MMR bio je 63,7% (kompletno vakcinisani) dok je obuhvat svim ostalim vakcinama iz nacionalnog programa imunizacije, bio iznad 94% (115).

Prema rezultatima dobijenim u našoj studiji, većina roditelja (87,3%) bila je u braku, pripadala kategoriji zaposlenih u pogledu radnog statusa (78,9%) i imala je završenu srednju školu (43,3%), a zatim slede roditelji sa visokim obrazovanjem (35,2%). U urbanim sredinama živelo je 82,4% roditelja, a 17,6% je živelo u ruralnim područjima. Više od polovine roditelja (53,2%) imalo je dvoje dece, 25,6% roditelja imalo je jedno dete, a 9,5% troje dece. Kada se analiziraju ukupni mesečni prihodi, većina roditelja (37,7%) je izjavila da oni iznose 50-100.000 dinara. Ovakav demografski profil ispitanika reprezentuje populaciju roditelja dece uzrasta do 7 godina u Srbiji, što može biti od značaja u proučavanju prediktora vakcinalnog statusa dece, s jedne strane, a istovremeno i skup faktora od značaja za formiranje znanja, stavova i praksi roditelja u pogledu imunizacije dece.

Ukupno 76,8% roditelja je izjavilo da su vakcinisani protiv malih boginja, 7,9% je bilo nevakcinisano, a 15,3% nije znalo svoj vakcinalni status. Većina roditelja je izjavila da nije preležala male boginje (53,3%), a podatak o preležanoj infekciji dalo je 22,2% roditelja, dok 24,5% roditelja nije znalo da li su imali nekada ovo oboljenje. Navedene varijable mogu biti od značaja za praksu imunizacije kod roditelja. Oklevanje roditelja kada je u pitanju vakcinacija može biti prepreka rutinskoj imunizaciji dece i doprinosi većem riziku od bolesti koje se mogu sprečiti vakcinacijom, a takođe, može doprineti da roditelji modifikuju raspored vakcinacije svoje dece tako što odbijaju ili odlažu primenu preporučenih vakcina (116). Procenjuje se da ovaj faktor smanjuje obuhvat imunizacijom i do 25%, kod dece uzrasta 19-35 meseci (116).

Kvalitativno istraživanje nedavno sprovedeno u Izraelu (117) pokazalo je da većina ispitanika priznaje efektivnost vakcina u prevenciji bolesti, ali se protive načinu na koji se vakcine promovišu, na osnovu pružanja delimičnih informacija i ne obazirući se na brige i pitanja roditelja. Stoga zahtevaju transparentnost o efektivnosti i bezbednosti vakcina. Dakle, grupe roditelja koje oklevaju sa imunizacijom ili su protiv nje, izražavaju nepoverenje u akademske institucije i zdravstvene organizacije. Zato bi dijalog između ovih institucija mogao da doprinese boljem razumevanju barijera koje sprečavaju ove grupe da vakcinišu svoju decu i promovišu javno

zdravlje (117). Implementacijom populacionih strategija koje su bazirane na uticaju na determinante neodlučnosti za vakcinaciju može se poboljšati njihova prihvatljivost (118).

Distribucija tačnih odgovora na deo pitanja koja su se odnosila na znanje o vakcinaciji, u našoj studiji, pokazala je da je najviša proporcija tačnih odgovora (98%) zabeležena za tvrdnje da se vakcinacijom sprečava bolest i da se vakcinacija može privremeno odložiti u slučaju povišene temperature. Niska proporcija tačnih odgovora (37%) je registrovana za tvrdnje da se obolelo dete može vakcinisati da bi se ublažila težina bolesti i da novorođena deca ne smeju da prime vakcinu protiv hepatitisa B. Većina roditelja (95%) saglasila se sa tim da su njihova deca vakcinisana protiv tuberkuloze, difterije, tetanusa i pertusisa, hepatitisa B i poliomijelitisa.

U studiji preseka koja je imala za cilj da utvrdi znanje i praksu roditelja u vezi sa MMR vakcinacijom i ispita potencijalne asocijacije, u Maleziji, pokazano je da je 53,5% roditelja imalo nizak nivo znanja o MMR vakcinaciji, 35,1% umeren nivo, a 11,4% visok nivo znanja o MMR vakcinaciji (119). Dobru praksu MMR vakcinacije imalo je 54,5% roditelja, a 45,4% je izjavilo da nije praktikovalo imunizaciju svoje dece MMR vakcinom. Proporcija ispitanika koji su imali viši nivo znanja i dobru praksu MMR vakcinacije iznosio je 20,0%. Detektovana je značajna povezanost između znanja roditelja o MMR vakcinaciji i prakse imunizacije svoje dece MMR vakcinom ($p > 0,001$). Osim toga, postojala je značajna povezanost između nivoa znanja o MMR vakcinaciji sa obrazovanjem roditelja, brojem dece i radnim statusom (119).

Jedna od glavnih prednosti naše studije je sprovođenje istraživanja na reprezentativnom uzorku roditelja dece uzrasta do 7 godina, na nacionalnom nivou. Selekcija ispitanika je sprovedena po principu formiranja višestepenog uzorka, u ukupno 17 izabranih domova zdravlja iz cele Srbije, na osnovu čega je formiran konzistentni uzorak svih roditelja dece uzrasta do sedam godina koji su posetili izabranog pedijatra na dan sprovedenog ispitivanja u domu zdravlja.

Sledeća prednost odnosi se na strukturirani upitnik, koji je u našoj studiji bio osnovni instrument za prikupljanje podataka, i koji je tom prilikom validiran, tako da su definisane njegove psihometrijske karakteristike. Pouzdanost skala razloga za prihvatanje i odbijanje imunizacije MMR vakcinom i njihovih podskala, merena Kronbahovim koeficijentom alfa bila je viša od 0,7, što pokazuje da se upitnik može smatrati pouzdanim instrumentom i kao takav koristiti u drugim sličnim epidemiološkim istraživanjima. Eksploratorna faktorska analiza skala razloga za prihvatanje i odbijanje imunizacije MMR vakcinom izdvojila je pet različitih domena u okviru

skale razloga za prihvatanje imunizacije (objašnjavajući 61,733% varijanse) i šest domena u okviru skale razloga za odbijanje imunizacije MMR vakcinom (objašnjavajući 74,816% varijanse).

Ograničenja naše studije se odnose na dizajn, koji je bio po tipu studije preseka, a za koji je poznato da otežava utvrđivanje uzročno-posledičnih odnosa. Činjenica da su podaci prikupljeni od roditelja putem upitnika, bi moglo da implicuje postojanje informacione pristrasnosti.

U našoj studiji je istaknuta ključna uloga pedijataru u formiranju stava roditelja o MMR vakcinaciji njihovog deteta. Na osnovu rezultata našeg istraživanja, smatramo da su neophodne suštinske promene u politici imunizacije. Ključni elementi unapređenog programa treba da obuhvate unapređenje nastavnog plana i programa dodiplomskih i postdiplomskih studija medicine u oblasti imunizacije i kontinuirane edukacije roditelja u zajednici. Osim toga, identifikovanjem specifičnih prediktora odluke da se deca ne vakcinišu protiv malih boginja, zauški i rubele, mogao bi se napraviti specifičan "profil roditelja". Ako su različiti profili roditelja poznati, zdravstveni radnici mogu da prilagode svoj pristup svakoj pojedinačnoj kategoriji roditelja, kako bi smanjili neodlučnost u vezi sa vakcinacijom i na taj način povećali obuhvat.

Programi eradikacije i eliminacije bolesti pokreću inovacije zasnovane na napretku u odnosu na merljive ciljeve, kroz evaluaciju novih strategija i metoda, programskih iskustava i iskustava sa terena. Prateći napredak u globalnoj eliminaciji malih boginja i rubele, program imunizacije protiv malih boginja i rubele suočen je sa zastojećima u poslednjih nekoliko godina (120). Jedan od načina za ubrzanje je efikasnija i bezbednija isporuka vakcina. Napredak se može ubrzati novim tehnologijama kao što su *microarray patches* (MAP) koji su sada široko prepoznati kao potencijalni novi alati za unapređenje globalnih napora u vezi sa imunizacijom. Klinička ispitivanja MAP vakcine protiv malih boginja i rubele su započeta (121), a nekoliko drugih MAP vakcina je u prekliničkim fazama razvoja (122). Uz jaka partnerstva između agencija za javno zdravlje i biotehnoških kompanija, mogu se razviti translacioni sistemi za isporuku novih vakcina i pomoći u rešavanju problema javnog zdravlja i ostvarivanju globalnih zdravstvenih prioriteta. Jasno se naglašava da je eliminacija morbila i rubele do 2030. godine jedino moguća kroz inoviranje strategija vakcinacije i tehnologija koje povećavaju jednakost u rutinskoj imunizaciji, pored ulaganja u postojeći nadzor i programe odgovora na epidemiju (123).

6. ZAKLJUČCI

Zaključci koji proizilaze iz studije preseka izvedene u nacionalnom reprezentativnom uzorku roditelja dece uzrasta do sedam godina koji su posetili izabranog pedijatra na dan sprovedenog ispitivanja u DZ, na teritoriji Srbije su sledeći:

1. Roditelji koriste različite izvore informacija o vakcinaciji, od onih koje dobijaju od pedijataru, zvaničnih zdravstvenih institucija i iz naučnih radova, do knjiga, časopisa, veb stranica, društvenih medija i mišljenja i stavova različitih laika
2. Veoma visoka proporcija roditelja (96%) navela je pedijatre kao izvor informacija o imunizaciji, što jasno implicuje da preporuka pedijatra igra ključnu ulogu u konačnoj odluci roditelja o potpunoj imunizaciji deteta u odnosu na uzrast.
3. Posebno je važan nalaz da su i roditelji koji su oklevali sa vakcinacijom, ali i oni koji nisu, poštovali savete pedijataru.
4. Kao osnovni instrument merenja u ovoj studiji korišćen je strukturisani upitnik, koji se na osnovu psihometrijskih parametara može smatrati validnim i pouzdanim i koristiti u sličnim epidemiološkim istraživanjima.
5. Distribucija tačnih odgovora na deo pitanja koja su se odnosila na znanje o vakcinaciji pokazala je da je najviša proporcija tačnih odgovora (98%) zabeležena za tvrdnje da se vakcinacijom sprečava bolest i da se vakcinacija može privremeno odložiti u slučaju povišene temperature.
6. Niska proporcija tačnih odgovora (37%) je registrovana za tvrdnje da se obolelo dete može vakcinisati da bi se ublažila težina bolesti i da novorođena deca ne smeju da prime vakcinu protiv hepatitisa B.
7. Većina roditelja (95%) saglasila se sa tim da su njihova deca vakcinisana protiv tuberkuloze, difterije, tetanusa i pertusisa, hepatitisa B i poliomijelitisa.
8. Multivarijantna logistička regresiona analiza je pokazala da su nezavisni prediktori vakcinalnog statusa kod MMR vakcine bili: dobijanje informacija o vakcinaciji od pedijatra (OR=7,52; $p<0,001$), prethodna vakcinacija deteta vakcinama predviđenim za uzrast (OR=2,07; $p=0,048$), prisustvo dvoje dece u porodici (OR=1,84; $p=0,040$) i viši skor znanja roditelja o imunizaciji (OR=1,23; $p<0,001$)

6. REFERENCE

1. World Health Organization. Measles vaccines: WHO position paper, April 2017 - Recommendations. *Vaccine*. 2019;37(2):219-222.
2. Measles, Pink Book, CDC, <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/meas.html>
3. Plattet P, Alves L, Herren M, Aguilar HC. Measles Virus Fusion Protein: Structure, Function and Inhibition. *Viruses*. 2016;8(4):112.
4. Brown KE, Rota PA, Goodson JL, Williams D, Abernathy E, Takeda M, Mulders MN. Genetic Characterization of Measles and Rubella Viruses Detected Through Global Measles and Rubella Elimination Surveillance, 2016-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(26):587-591.
5. Moss WJ, Griffin DE, Feinstone WH. Measles. *Vaccines for Biodefense and Emerging and Neglected Diseases*, 2009:551-65.
6. Xerri T, Darmanin N, Zammit MA, Fsadni C. Complications of measles: a case series. *BMJ Case Rep*. 2020;13(2):e232408.
7. Pacenti M, Maione N, Lavezzo E, Franchin E, Dal Bello F, Gottardello L, Barzon L. Measles Virus Infection and Immunity in a Suboptimal Vaccination Coverage Setting. *Vaccines*. 2019;7:199.
8. Manual for the Laboratory-based Surveillance of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome, <https://www.who.int/publications/m/item/chapter-12-manual-for-the-laboratory-based-surveillance-of-measles-rubella-and-congenital-rubella-syndrome>
9. Hviid A, Rubin S, Mühlemann K. Mumps. *Lancet*. 2008;371(9616):932-44.
10. Davison P, Morris J. Mumps. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
11. Jin L, Orvell C, Myers R, Rota PA, Nakayama T, Forcic D, Hiebert J, Brown KE. Genomic diversity of mumps virus and global distribution of the 12 genotypes. *Rev Med Virol*. 2015;25(2):85-101.
12. Camejo Leonor M, Mendez MD. Rubella. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
13. Leung AKC, Hon KL, Leong KF. Rubella (German measles) revisited. *Hong Kong Med J*. 2019;25(2):134-141.
14. Kondamudi NP, Waymack JR. Measles. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

15. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt07-measles.html> Chapter 7: Measles Authors: Gastanaduy PA, Redd SB, Clemmons NS, Lee AD, Hickman CJ, Rota PA, Patel M.
16. Fisher DL, Defres S, Solomon T. Measles-induced encephalitis. *QJM*. 2015;108(3):177-82.
17. Plotkin SA, Orenstein W, Offit PA, Edwards KM (Eds.). Plotkin's vaccines. Measles vaccines. Elsevier, 2018.
18. Semba RD, Bloem MW. Measles blindness. *Surv Ophthalmol*. 2004;49(2):243-55.
19. Measles, Pink Book, CDC, <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/meas.html>
20. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/855154/Greenbook_chapter_21_Measles_December_2019.pdf
21. Mumps virus vaccines: WHO position paper, 2007. *Weekly Epidemiological Record*, 2007.
22. Masarani M, Wazait H, Dinneen M. Mumps orchitis. *J R Soc Med*. 2006;99(11):573-5.
23. Hahne S, Whelan J, van Binnendijk R, Swaan C, Fanoy E, Boot H, de Melker H. Mumps vaccine effectiveness against orchitis. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(1):191-3.
24. Hviid A, Rubin S, Mühlemann K. Mumps. *Lancet*. 2008;371(9616):932-44.
25. Su SB, Chang HL, Chen AK. Current Status of Mumps Virus Infection: Epidemiology, Pathogenesis, and Vaccine. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(5):1686.
26. Lambert N, Strebel P, Orenstein W, Icenogle J, Poland GA. Rubella. *Lancet*. 2015;385(9984):2297-307.
27. Bouthry E, Picone O, Hamdi G, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, Vauloup-Fellous C. Rubella and pregnancy: diagnosis, management and outcomes. *Prenat Diagn*. 2014;34(13):1246-53.
28. Surveillance Guidelines for Measles, Rubella and Congenital Rubella Syndrome in the WHO European Region. Geneva: World Health Organization; 2012.
29. Rota PA, Moss WJ, Takeda M, de Swart RL, Thompson KM, Goodson JL. Measles. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16049.
30. Helfand RF, Heath JL, Anderson LJ, Maes EF, Guris D, Bellini WJ. Diagnosis of measles with an IgM capture EIA: the optimal timing of specimen collection after rash onset. *J Infect Dis*. 1997;175(1):195-9.
31. Bellini WJ, Helfand RF. The Challenges and Strategies for Laboratory Diagnosis of Measles in an International Setting. *J Infect Dis*. 2003;187(Suppl.1):S283-290.

32. Helfand RF, Kebede S, Gary HE Jr, Beyene H, Bellini WJ. Timing of development of measles-specific immunoglobulin M and G after primary measles vaccination. *Clin Diag Lab Immunol*. 1999;6(2):178-80.
33. van Grootveld R, Klitsie LM, van der Kaay DCM, Vossen ACTM, Dijkmans AC. Measles after MMR-vaccination. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2017;161:D1177.
34. Rota JS, Hickman CJ, Sowers SB, Rota PA, Mercader S, Bellini WJ. Two case studies of modified measles in vaccinated physicians exposed to primary measles cases: high risk of infection but low risk of transmission. *J Infect Dis*. 2011;204(Suppl1):S559-63.
35. Torner N, Solano R, Rius C, Domínguez A, Surveillance Network Of Catalonia Spain TM. Implication of health care personnel in measles transmission. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(1):288-92.
36. Hatchette T, Davidson R, Clay S, Pettipas J, Leblanc J, Sarwal S, Smieja M, Forward K. Laboratory diagnosis of mumps in a partially immunized population: The Nova Scotia experience. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2009;20(4):e157-62.
37. Maillet M, Bouvat E, Robert N, Baccard-Longère M, Morel-Baccard C, Morand P, Vabret A, Stahl JP. Mumps outbreak and laboratory diagnosis. *J Clin Virol*. 2015;62:14-9.
38. Rubella vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2011;86(29):301-16.
39. Winter AK, Moss WJ. Rubella. *Lancet*. 2022;399(10332):1336-1346.
40. Hubschen JM, Bork SM, Brown KE, Mankertz A, Santibanez S, Ben Mamou M, Mulders MN, Muller CP. Challenges of measles and rubella laboratory diagnostic in the era of elimination. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(8):511-515.
41. Lambert N, Strebel P, Orenstein W, Icenogle J, Poland GA. Rubella. *Lancet*. 2015;385(9984):2297-307.
42. Agbede OO, Adeyemi OO, Olatinwo AW. Significance of IgG-Avidity in Antenatal Rubella Diagnosis. *J Family Reprod Health*. 2013;7(3):131-7.
43. Hubschen JM, Gouandjika-Vasilache I, Dina J. Measles. *Lancet*. 2022;399(10325):678-690.
44. Khan L. Measles in Children. *Pediatr Ann*. 2018;47(9):e340-e344.
45. Bello S, Meremikwu MM, Ejemot-Nwadiaro RI, Oduwole O. Routine vitamin A supplementation for the prevention of blindness due to measles infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD007719.

46. Trojian TH, Lishnak TS, Heiman D. Epididymitis and orchitis: an overview. *Am Fam Physician*. 2009;79(7):583-7.
47. Mclean DM, Bach RD, Larke RP, Mcnaughton GA. Mumps meningoencephalitis, Toronto, 1963. *Can Med Assoc J*. 1964;90(7):458-62.
48. Glikmann G, Pedersen M, Mordhorst CH. Detection of specific immunoglobulin M to mumps virus in serum and cerebrospinal fluid samples from patients with acute mumps infection, using an antibody-capture enzyme immunoassay. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand C*. 1986;94(4):145-56.
49. Yazigi A, De Pecoulas AE, Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, Picone O. Fetal and neonatal abnormalities due to congenital rubella syndrome: a review of literature. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(3):274-278.
50. Wang R, Jing W, Liu M, Liu J. Trends of the Global, Regional, and National Incidence of Measles, Vaccine Coverage, and Risk Factors in 204 Countries From 1990 to 2019. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:798031.
51. Progress Toward Regional Measles Elimination-Worldwide, 2000-2018, CDC, *MMWR* 2019/68(48);1105–1111.
52. Zimmerman LA, Muscat M, Singh S, Ben Mamou M, Jankovic D, Datta S, Alexander JP, Goodson JL, O'Connor P. Progress Toward Measles Elimination - European Region, 2009-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(17):396-401.
53. R Rodyna, Measles situation in Ukraine during the period 2017-2019, *Eur J Public Health*. 2019;29(Suppl.4):186.496.
54. WHO. Measles 2022. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles?gclid=EAIaIQobChMIItqTLm7qb9wIVtYxoCR2mZwQhEAAAYASAAEgK7ZvD_BwE.
55. WHO Epi Brief A report on the epidemiology of selected vaccine preventable diseases in the European region No 1/2021
56. O'Connor P, Jankovic D, Muscat M, Ben-Mamou M, Reef S, Papania M, Singh S, Kaloumenos T, Butler R, Datta S. Measles and rubella elimination in the WHO Region for Europe: progress and challenges. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(8):504-510.

57. Pacenti M, Maione N, Lavezzo E, Franchin E, Dal Bello F, Gottardello L, Barzon L. Measles Virus Infection and Immunity in a Suboptimal Vaccination Coverage Setting. *Vaccines*. 2019;7:199.
58. Institute of Public Health of Serbia. Immunization implementation reports on the territory of the Republic of Serbia, 1986-2020.
59. Seguliev Z, Duric P, Petrovic V, Stefanovic S, Cosic G, Hrnjakovic IC, Milosevic V, Karagiannis I, Boxall N, Jankovic D. Current measles outbreak in Serbia: a preliminary report. *Euro Surveill*. 2007;12(3):E070315.2.
60. Nedeljković J, Rakić Adrović S, Lazić S, Kovačević V, Lončarević G, Kanazir M, Šeguljev Z, Petrović V, Milošević V, Žakula N, Begović I, Muller CP, Hübschen JM. Measles situation in Serbia in an era of measles elimination (2007-2009). *Arch Biol Sci*. 2013;65(3):1169-1173.
61. Nedeljković J, Rakić Adrović S, Tasić G, Kovačević-Jovanović V, Lončarević G, Hübschen JM, Muller CP. Resurgence of measles in Serbia 2010-2011 highlights the need for supplementary immunization activities. *Epidemiol Infect*. 2016;144(5):1121-8.
62. Medić S, Petrović V, Lončarević G, Kanazir M, Begović Lazarević I, Rakić Adrović S, Bančević M, Muller CP, Hübschen JM. Epidemiological, clinical and laboratory characteristics of the measles resurgence in the Republic of Serbia in 2014-2015. *PLoS One*. 2019;14(10):e0224009.
63. Su S-B, Chang H-L, Chen K-T. Current Status of Mumps Virus Infection: Epidemiology, Pathogenesis, and Vaccine. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(5):1686.
64. Mumps, Pink Book, CDC, <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mumps.html>
65. Veneti L, Borgen K, Borge KS, Danis K, Greve-Isdahl M, Konsmo K, Njolstad G, Nordbo SA, Oystese KS, Rykkvin R, Sagvik E, Riise OR. Large outbreak of mumps virus genotype G among vaccinated students in Norway, 2015 to 2016. *Euro Surveill*. 2018;23(38):1700642.
66. Nedeljković J, Kovačević-Jovanović V, Milošević V, Šeguljev Z, Petrovic V, Muller CP, Hübschen JM. A Mumps Outbreak in Vojvodina, Serbia, in 2012 Underlines the Need for Additional Vaccination Opportunities for Young Adults. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139815.
67. Progress Toward Rubella and Congenital Rubella Syndrome Control and Elimination — Worldwide, 2012-2020. *MMWR*. 2022;71(6):196-201.
68. O'Connor P, Jankovic D, Zimmerman L, Ben Mamou M, Reef S. Progress Toward Rubella Elimination - World Health Organization European Region, 2005-2019. *MMWR*. 2021;70(23):833-839.

69. Rafila A, Marin M, Pistol A, Nicolaiciuc D, Lupulescu E, Uzicanin A, Reef S. A large rubella outbreak, Romania-2003. *Euro Surveill.* 2004;9(4):7-9.
70. Rubella, Pink Book, CDC <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/rubella.html>
71. Hope K, Boyd R, Conaty S, Maywood P. Measles transmission in health care waiting rooms: implications for public health response. *Western Pac Surveill Response J.* 2012;3(4):33-8.
72. Guerra FM, Bolotin S, Lim G, Heffernan J, Deeks SL, Li Y, Crowcroft NS. The basic reproduction number (R0) of measles: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(12):e420-e428.
73. Sugishita Y, Akiba T, Sumitomo M, Hayata N, Hasegawa M, Tsunoda T, Okazaki T, Murauchi K, Hayashi Y, Kai A, Seki N, Kayebeta A, Iwashita Y, Kurita M, Tahara N. Shedding of Rubella Virus among Infants with Congenital Rubella Syndrome Born in Tokyo, Japan, 2013-2014. *Jpn J Infect Dis.* 2016;69(5):418-23.
74. <https://www.ecdc.europa.eu/en/measles/facts>, Factsheets about measles, 2023
75. Hengel H, Littmann M, Terhardt M, Wicker S, Mankertz A, Heininger U. Post-exposure prophylaxis for measles with immunoglobulins revised recommendations of the standing committee on vaccination in Germany. *Vaccine.* 2018;36(52):7916-7922.
76. <https://www.ecdc.europa.eu/en/mumps/facts>, Factsheets about mumps, 2023
77. Cardemil CV, Dahl RM, James L, Wannemuehler K, Gary HE, Shah M, Marin M, Riley J, Feikin DR, Patel M, Quinlisk P. Effectiveness of a Third Dose of MMR Vaccine for Mumps Outbreak Control. *N Engl J Med.* 2017;377(10):947-956.
78. <https://www.ecdc.europa.eu/en/rubella/factsheet>, Factsheets about rubella, 2023.
79. Caceres VM et al. Factors determining prevalence of maternal antibody to MV throughout infancy: a review. *Clin Infect Dis.* 2000;31:110–119.
80. Strebel PM et al. Measles vaccine. In: Offit SA, Plotkin WA, Orenstein PA (eds.), 2017.
81. Uzicanin A and Zimmerman L. Field effectiveness of live attenuated measles-containing vaccines: a review of published literature. *J Infect Dis.* 2011;204(Suppl.1):S133–148.
82. Grading of scientific evidence-table I: Effectiveness of measles vaccine in young children and adolescents. Available http://www.who.int/immunization/documents/measles_grad_effectiveness.pdf?ua=1
83. Distinguishing between primary measles infection and vaccine failure reinfection by IgG avidity assay.

84. Grading of scientific evidence-table II: Safety and immunogenicity in HIV infected children. Available at http://www.who.int/immunization/measles_grad_HIV.pdf?ua=1
85. Seth A, Deepa S, Dutta R, Chandra J. Evaluation of Immune Response to Measles Component of MMR Vaccine in Children with HIV Infection Receiving Antiretroviral Therapy. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(1):e8-11.
86. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS; Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2013;62(RR-04):1-34.
87. Papaevangelou V. Measles vaccination of special risk groups. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(12):5384-5387.
88. Information sheet. Observed rate of vaccine reactions – measles, mumps and rubella vaccines, May 2014. World Health Organization, Geneva, 2014. Available at http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/MMR_vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1.
89. Principi N, Esposito S. Adverse events following immunization: real causality and myths. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15:825–35.
90. DeStefano F, Shimabukuro TT. The MMR Vaccine and Autism. *Annu Rev Virol.* 2019;6(1):585-600.
91. Hviid A, Hansen JV, Frisch M, Melbye M. Measles, Mumps, Rubella Vaccination and Autism: A Nationwide Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2019;170(8):513-520.
92. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine.* 2014;32(29):3623-9.
93. Mohammed SA, Rajashekar S, Giri Ravindran S, Kakarla M, Ausaja Gambo M, Yousri Salama M, Haidar Ismail N, Tavalla P, Uppal P, Hamid P. Does Vaccination Increase the Risk of Autism Spectrum Disorder? *Cureus.* 2022;14(8):e27921.
94. Schafer W, Reinders T, Schink T. Second dose of measles-mumps-rubella-varicella vaccine (MMRV) and the risk of febrile convulsions. *Vaccine.* 2022;40(14):2168-2172.
95. Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;4(4):CD004407.

96. Progress Toward Regional Measles Elimination-Worldwide, 2000-2021, CDC. *MMWR*. 2022;71(47):1489-1495.
97. Centers for Disease Control and Prevention. Global Measles Outbreaks. <https://www.cdc.gov/globalhealth/measles/data/global-measles-outbreaks.htm>
98. Fifty-fifth Regional Committee for Europe: Bucharest, 12–15 September 2005: draft resolution: strengthening national immunization systems through measles and rubella elimination and prevention of congenital rubella infection in WHO's European Region, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/365068>
99. <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2021-4369-44132-62279>
Tenth meeting of the European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination Summary of virtual sessions held on 6 October 2021, 2 November 2021, 8 December 2021 and 16 February 2022,
100. <https://www.who.int/europe/groups/european-regional-verification-commission-for-measles-and-rubella-elimination-rvc>
101. Muscat M, Marinova L, Mankertz A, Gatcheva N, Mihneva Z, Santibanez S, Kunchev A, Filipova R, Kojouharova M. The measles outbreak in Bulgaria, 2009-2011: An epidemiological assessment and lessons learnt. *Euro Surveill*. 2016;21(9):30152.
102. Descale S. Measles Epidemics in Romania: Lessons for Public Health and Future Policy. *Front Public Health*.2019;7:98.
103. Thornton J. Measles cases in Europe tripled from 2017 to 2018. *BMJ*.2019;364:1634.
104. Loncarevic GS, Jovanovic AL, Kanazir MS, Kistic Tepavcevic DB, Maric GD, Pekmezovic TD. Are pediatricians responsible for maintaining high MMR vaccination coverage? Nationwide survey on parental knowledge and attitudes towards MMR vaccine in Serbia. *PLoS One*. 2023;18(2):e0281495.
105. Napolitano F, D'Alessandro A, Angelillo IF. Investigating Italian parents' vaccine hesitancy: A cross-sectional survey. *Hum Vaccines Immunother*. 2018;14:1558-65.
106. Alonso JA, González PJ, Carbonell JC. Analysis of factors influencing vaccine uptake: perspective from Spain. *Vaccine*. 2001;20(Suppl.1):13-5.
107. Dubé E, Gagnon D, Nickels E, Jeram S, Schuster M. Mapping vaccine hesitancy- country-specific characteristics of a global phenomenon. *Vaccine*. 2014;32(49):6649-54.

108. Vogel B, Reuter S, Taverna M, Fischer MR, Schelling J. Vaccination: Developing and implementing a competency-based-curriculum at the Medical Faculty of LMU Munich. *GMS J Med Educ.* 2016;33(1):5.
109. European Joint Action on Vaccination (2018); (cited 2022 Jul 03). Available from: <https://eu-jav.com/>.
110. Jovanovic A, Maricic J, Maric G, Pekmezovic T. Are the final-year medical students competent enough to tackle the immunization challenges in their practice? *Vojnosanit Pregl.* 2023;80(3):208-214.
111. Song Y, Zhang T, Chen L, Yi B, Hao X, Zhou S, et al. Increasing seasonal influenza vaccination among high- risk groups in China: Do community healthcare workers have a role to play? *Vaccine.* 2017;35:4060-3.
112. Smith LE, Amlôt R, Weinman J, Yiend J, Rubin GJ. A systematic review of factors affecting vaccine uptake in young children. *Vaccine* 2017;35:6059-69.
113. Karlsson LC, Lewandowsky S, Antfolk J, Salo P, Lindfelt M, Oksanen T, et al. The association between vaccination confidence, vaccination behavior, and willingness to recommend vaccines among Finnish healthcare workers. *PLoS ONE.* 2019;14(10):e0224330.
114. Jafflin K, Deml MJ, Schwendener CL, Kiener L, Delfino A, Gafner R, et. al. Parental and provider vaccine hesitancy and non-timely childhood vaccination in Switzerland. *Vaccine.* 2022;40(23):3193-202.
115. Pavlopoulou ID, Michail KA, Samoli E, Tsiftis G, Tsoumakas K. Immunization coverage and predictive factors for complete and age-appropriate vaccination among preschoolers in Athens, Greece: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2013;13:908.
116. Nguyen KH, Srivastav A, Lindley MC, Fisher A, Kim D, Greby SM, Lee J, Singleton JA. Parental Vaccine Hesitancy and Association with Childhood Diphtheria, Tetanus Toxoid, and Acellular Pertussis; Measles, Mumps, and Rubella; Rotavirus; and Combined 7-Series Vaccination. *Am J Prev Med.* 2022;62(3):367-376.
117. Hijazi R, Gesser-Edelsburg A, Feder-Bubis P, Mesch GS. Hesitant and anti-vaccination groups: A qualitative study on their perceptions and attitudes regarding vaccinations and their reluctance to participate in academic research- an example during a measles outbreak among a group of Jewish parents in Israel. *Front Public Health.* 2022;10:1012822.

118. Sabahelzain MM, Moukhyer M, van den Borne B, Bosma H. Vaccine Hesitancy among Parents and Its Association with the Uptake of Measles Vaccine in Urban Settings in Khartoum State, Sudan. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(2):205.
119. Hussein SZ, Mardia N, Amirah M, Hashim R, Abu Bakar SH. Knowledge and Practice of Parents Towards Measles, Mumps and Rubella Vaccination. *Malays J Med Sci*. 2022;29(3):90-98.
120. Goodson JL, Rota PA. Innovations in vaccine delivery: increasing access, coverage, and equity and lessons learnt from measles and rubella elimination. *Drug Deliv Transl Res*. 2022;12(5):959-967.
121. Prausnitz MR, Goodson JL, Rota PA, Orenstein WA. A microneedle patch for measles and rubella vaccination: a game changer for achieving elimination. *Curr Opin Virol*. 2020;41:68-76.
122. Jeong SY, Park JH, Lee YS, Kim YS, Park JY, Kim SY. The Current Status of Clinical Research Involving Microneedles: A Systematic Review. *Pharmaceutics*. 2020;12(11):1113.
123. Winter AK, Lambert B, Klein D, Klepac P, Papadopoulos T, Truelove S, Burgess C, Santos H, Knapp JK, Reef SE, Kayembe LK, Shendale S, Kretsinger K, Lessler J, Vynnycky E, McCarthy K, Ferrari M, Jit M. Feasibility of measles and rubella vaccination programmes for disease elimination: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2022;10(10):e1412-e1422.

Publikovani radovi iz doktorske disertacije:

1. Loncarevic GS, Jovanovic AL, Kanazir MS, Kisic Tepavcevic DB, Maric GD, Pekmezovic TD. Are pediatricians responsible for maintaining high MMR vaccination coverage? Nationwide survey on parental knowledge and attitudes towards MMR vaccine in Serbia. PLoS One. 2023;18(2):e0281495. doi: 10.1371/journal.pone.0281495. Kategorija M22; IF=3,752

Biografija autora

Goranka Lončarević je rođena 22.12.1965. godine u Beogradu gde je završila osnovnu i srednju školu. Medicinski fakultet u Beogradu je završila 1990.godine sa srednjom ocenom 8,57. Specijalizaciju iz epidemiologije je završila na Medicinskom fakultetu u Beogradu, a 1999. godine položila specijalistički ispit sa odličnim uspehom.

Član je Epidemiološke sekcije Srpskog lekarskog društva, a 2020.godine je stekla zvanje primarijusa.

Od 1998. godine je bila republički, a od 2000. godine nacionalni koordinator za nadzor nad akutnom flakcidnom paralizom. Član Nacionalnog koordinacionog komiteta za održavanje statusa zemlje bez poliomijelitisa od 2002. godine, a od 2006. godine nacionalni koordinator za dostizanje statusa eliminacije morbila i rubele i nacionalni koordinator za imunizaciju.

Projekti UNICEFa i SZO na kojima je bila koordinator ili saradnik: Imunizacija marginalizovanih populacionih grupa u Srbiji 2004/2005.godine, MICS istraživanje (modul imunizacija), 2015. godine, Implementacija situacione analize u pregledu dostupnih podataka o barijerama i vrednostima obuhvata vakcinama u Srbiji 2017/2018. godine, Znanja, stavovi i ponašanja zdravstvenih radnika u vezi sa imunizacijom protiv gripa 2017/2018.godine, Jačanje sistema imunizacije među migrantima uzrasta do 18 godina 2020/2021.godine, Podrška programu rutinske imunizacije i nadzora nad morbilima 2021/2022. godine, Unapređenje zdravlja migranata uzrasta do 18 godina kroz imunizaciju 2020/2021.godine, Unapređenje nadzora nad morbilama/rubelom 2022.godine, Unapređenje obuhvata MMR vakcinom kroz dopunsku imunizaciju propuštenih godišta 2022/2023.godine.

Učestvovala kao predavač na velikom broju seminara i KME vezanih za oblast imunizacije i nadzora nad vakcinama preventabilnim bolestima.

Zaposlena u Institutu za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut" u Beogradu od 1996. godine. Od 2008. godine je bila šef odseka za imunizaciju, a potom odeljenja za prevenciju i kontrolu zaraznih bolesti od 2009. godine. Od osnivanja odeljenja za nadzor nad vakcinama preventabilnim bolestima i imunizaciju 2016. godine se nalazi na njegovom čelu.

Doktorske akademske studije epidemiologije je upisala školske 2014/2015 godine. ,

Izjava o autorstvu

Ime i prezime autora Goranka Lončarević

Broj indeksa 2014/5055

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Ispitivanje prediktora vakcinalnog statusa povezanog sa imunizacijom protiv malih boginja, zaušaka i rubele na teritoriji Srbije

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada;
- da disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za sticanje druge diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova;
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio/la intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu, 15.7. 2023. godine

Potpis autora



Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Goranka Lončarević

Broj indeksa 2014/5055

Studijski program epidemiologija

Naslov rada: Ispitivanje prediktora vakcinalnog statusa povezanog sa imunizacijom protiv malih boginja, zaušaka i rubele na teritoriji Srbije

Mentor prof.dr Tatjana Pekmezović

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la radi pohranjivanja u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog naziva doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 15.7. 2023. godine

Potpis autora



Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Ispitivanje prediktora vakcinalnog statusa povezanog sa imunizacijom protiv malih boginja, zaušaka i rubele na teritoriji Srbije

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu i dostupnu u otvorenom pristupu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo (CC BY)
2. Autorstvo – nekomercijalno (CC BY-NC)
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada (CC BY-NC-ND)
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima (CC BY-NC-SA)
5. Autorstvo – bez prerada (CC BY-ND)
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima (CC BY-SA)

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci. Kratak opis licenci je sastavni deo ove izjave).

U Beogradu 15.7. 2023. godine

Potpis autora