

Virus morbila, mumpsa i rubele

Mr ph Stajić Jelena

VIRUS MORBILLA

- ▶ Izaziva infektivnu akutnu bolest sa karakterističnom ospom na koži poznato u narodu kao male boginje, ospice
- ▶ Najčešće se javlja u dečijem uzrastu
- ▶ Virus je izolovan 1954. godine u kulturi ćelija primata
- ▶ Virus ima 6 strukturnih polipeptida
- ▶ Osetljiv je prema fizičkim i hemijskim agensima, povišenoj temperaturi, UV zracima, etru i raznim organskim rastvaračima, deterdžentima i dezinficijensima koji se koriste u virusološkim laboratorijama
- ▶ Veoma je osetljiv u spoljnoj sredini, naročito je neotporan prema sunčevim zracima
- ▶ Inaktiviše se za 30 min na temperaturi od 56°C
- ▶ Antigenost ne gubi lako (virusni antigen –hemaglutinin može se čuvati mesecima na +4°C a da pri tom ne izgubi antigenu aktivnost)
- ▶ Virus morbilla se razmnožava u citoplazmi ćelije domaćina
- ▶ Virus je slabo citocidan
- ▶ Postoji samo jedan antigenski tip virusa morbilla

PATOGENOST

- ▶ Izvor infekcije su obolele osobe
- ▶ Bolest je veoma kontagiozna pa obično obole svi koji su bili u kontaktu sa bolesnikom a ne poseduju imunitet protiv malih boginja
- ▶ Mesto primarnog umnožavanja virusa su gornji delovi respiratornog trakta Dokazano je da se virus morbilla može umnožavati u limfocitima, makrofagima, pa i drugim leukocitima
- ▶ Ulazna vrata predstavlja respiratorni trakt gde se virus lokalno umnožava u epitelijalnim ćelijama odakle dospeva do regionalnih limfnih čvorova u kojima virus nastavlja dalju replikaciju. Primarna viremija omogućava širenje virusa do ćelija retikuloendotelnog sistema gde se i dalje odvija replikacija virusa a zatim sledi sekundarna viremija u toku koje se virus transportuje do ćelija epitela sluznica respiratornog trakta, konjunktive i kože koje predstavljaju ciljne ćelije za replikaciju virusa. Zbog oštećenja endotelnih ćelija sluznice usne duplje, dolazi do pojave mehurića, takozvanih Koplikovih mrlja. Zbog oštećenja površinskih kapilara kože dolazi do pojave tipične makulopapuzne ospe
- ▶ U inficiranim ćelijama virus uzrokuje pojavu džinovskih, multinuklearnih ćelija sa citoplazmatskim i nuklearnim inkluzijama
- ▶ Virus se izlučuje sekrecijom nazofaringsa i mokraćom odakle se može izolovati i posle pojave ospe

KLINIČKE MANIFESTACIJE

- ▶ Morbili su generalizovano oboljenje koje ima cikličan tok
- ▶ Inkubacija traje oko dve nedelje 9-11 dana, bez kliničkih manifestacija, a poslednja trećina je zarazna.
- ▶ Bolest može biti veoma ozbiljna pogotovo kod pothranjene dece koja ne uzimaju dovoljno belančevina u ishrani
- ▶ Najčešća komplikacija morbila je zapaljenje srednjeg uha i plućna komplikacija
- ▶ Prodromalni kataralni stadijum (konjuktivitis, kijavica, kašalj, povišena temperatura) obično prethodi naglom početku bolesti. Koplikove mrlje na bukalnoj sluzokoži i fotofobija prisutni su kod većine obolelih. Temperatura obično pada nakon 2-3 dana ali ponovo raste sa pojavom ospe. Pojačava se suzenje očiju, sekrecija iz nosa, kašalj je češći i naporniji, bolesnik je umoran i malaksao, javljaju se prolivi i povraćanje. Na licu se vidi mrljasta makulozna ospa bledocrvene boje, ispoljen konjuktivitis sa crvenim otečenim kapcima, što daje karakterističan izgled bolesnika nazvan plačna maska.
- ▶ Karakteristična makulopapuzna ospa se najpre javlja na glavi i vratu pa se kasnije širi na celo telo. Posle desetak dana dolazi do perutanja kože na delovima sa ospom.
- ▶ Kod osoba sa defektom ćelijskog imuniteta morbili mogu imati težak tok sa pneumonijom i oštećenjem drugih organa

Najteža komplikacija morbila je encefalitis koji se može manifestovati u 3 forme:

1. Akutni postinfekcioni encefalitis-najverovatnije je posledica autoimune reakcije moždanog tkiva
 2. Akutni progresivni infektivni encefalitis nastaje kao posledica razmnožavanja virusa u mozgu najčešće kod imunosuprimiranih osoba.
 3. Subakutni sklerozirajući panencefalitis se razvija 1-10 godina posle akutnih morbila, a posledica je progresije perzistentne defektivne virusne infekcije u CNS uz postojanje normalnog imunog odgovora. Progresivna neurološka oštećenja za nekoliko godina dovode do letalnog ishoda.
- ▶ Ako se ne jave komplikacije morbili se završavaju ozdravljenjem.
 - ▶ Komplikacije koje nastaju u toku morbila mogu se podeliti:
 1. Prema etiologiji: virusne i bakterijske
 2. Prema vremenu javljanja: rane i kasne
 3. Prema lokalizaciji : komplikacije u respiratornom, digestivnom traktu i CNS-u

Komplikacije respiratornog trakta posledica su dejstva morbili virusa na sluzokožu celog respiratornog trakta:

1. Morbilozni laringitis
2. Pneumonija izazvana virusom morbila nastaje rano na kraju kataralnog ili u osipnom stadijumu bolesti. Dijagnoza je moguća jedino radiološkim pregledom
3. Gigantocelularna pneumonija-javlja se kod osoba sa kompromitovanim ili deficitnim celularnim imunitetom

Bakterijske komplikacije respiratornog trakta su:

1. Purulentni rinitis
 2. Purulentni sinusitis i pansinusitis
 3. Supurativni otitis media
 4. Gnojne angine
 5. Purulentni bronitis
 6. Bronhopneumonija ili lobarna pneumonija
- Održavanje ili ponovni skok temperature u momentu kada ospa blede i povlači se jeste prvi znak da nastaje bakterijska komplikacija. Najopasnija bakterijska komplikacija je tuberkulozna infekcija.

Komplikacije na digestivnom traktu su:

1. Stomatitis ulcerosa
2. Appendicitis
3. Dijarealni sindrom

IMUNITET

- ▶ Posle prebolevanja morbilla ostaje dugotrajan praktično doživotan imunitet.
- ▶ Prvih meseci života novorođenče je zaštićeno antitelima od majke dobijenim transplacentarno u toku trudnoće (ukoliko je majka posedovala imunitet protiv malih boginja)
- ▶ Veoma retko zabeleženi su slučajevi ponovnog obolevanja od morbilla.

DIJAGNOZA

- ▶ Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze, epidemioloških podataka, kliničke slike i toka bolesti
- ▶ Virus morbilla se može izolovati iz nazofaringealnog sekreta, brisa guše, mokraće i krvi. Najbolje je bolesnički materijal uzeti do četvrtog dana od početka bolesti.

PROFILAKSA I PREVENCIJA

- ▶ Danas je vakcinacija jedini način prevencije morbilla. Kod nas se koristi ''živa'' vakcina koja se daje potkožno sa pune dve godine zajedno sa ''živom'' vakcinom protiv mumpsa i rubeole.
- ▶ U imunitetu protiv virusa morbilla ključni je ćelijski imuni odgovor. za uspešan program vakcinacije pored obuhvata, značajna je i pravilna primena vakcina (održavanje hladnog lanca u čuvanju). Kontraindikacija za primenu vakcine je trudnoća.

LEČENJE

- ▶ Lečenje je simptomatsko i ima za cilj da ublaži vodeće simptome. Primenuju se **lekovi** za smirivanje kašlja i kapi za nos, a u slučaju bakterijskih komplikacija treba primeniti antibiotike. Kortikosterodi se primenuju u slučajevima gde je disanje otežano, da smanje edem sluzokože larinksa, i u slučajevima encefalitisa.

EPIDEMIOLOGIJA

- ▶ Virus se prenosi direktnim kontaktom, kapljicama nazofaringealnog sekreta i indirektno preko raznih predmeta koje je koristio oboleli a kontaminirani su sekretom nazofaringsa ili eventualno urinom.
- ▶ Ulazna vrata osim gornjih delova respiratornog trakta može biti i konjuktiva.
- ▶ Rezervoar infekcije u prirodi je čovek
- ▶ Izvor infekcije je nazofaringealni sekret osobe u poslednjoj trećini inkubacije, kataralnom stadijumu i osipnom stadijumu do petog dana.
- ▶ Bolest ima sezonski karakter, najčešće se javlja u jesen, zimi i u proleće. Javlja se endemo-epidemijski

► Utvrđeno je da:

1. Morbili u postvakcinalnom periodu zadržavaju sezonski karakter
2. Nastalo je pomeranje bolesti prema starijim dobnim grupama
3. U epidemiji obolevaju nevakcinisane i vakcinisane osobe
4. Obolevanje vakcinisanih je u direktnoj proporciji sa proteklom vremenom od vakcinacije (što je prošlo kraće vreme od vakcinacije, bolest je blaža). Do pete godine od vakcinacije smatra se da je imunitet solidan a zatim slabi.

Virus mumpsa

- Pripada porodici Paramyxoviridae (RNK virus)
- Prvi put je izolovan u pilećem embrionu 1945. godine, a u kulturi ćelija 1955.godine
- Izaziva parotitis, mumps ili zauške- akutno kontagiozno sistemsko oboljenje koje se klinički manifestuje otokom pljuvačnih žlezda (naročito parotidnih)
- Virus je osetljiv na razne fizičke i hemijske agense, UV zrake, etar, deterdžente, formalin i dezinficijense koji se upotrebljavaju u virusološkom radu
- Virus mumpsa gubi infektivnost ako se čuva duže od 4 sata u sredini bez proteina koji imaju zaštitnu ulogu

- ▶ Virus se razmnožava u citoplazmi ćelije domaćina.
- ▶ Postoji samo jedan antigenski tip virusa mumpsu mada novija istraživanja pokazuju da postoje razlike među sojevima virusa.
- ▶ Na spoljašnjoj površini virusnog omotača nalaze se izraštaji građeni od glikoproteina koji su označeni kao H, N i F izraštaji na površini viriona i koji imaju: hemaglutinacionu aktivnost(hemaglutinin), neuraminidazno delovanje(neuraminidaza), sposobnost hemolize(hemolizin) i osobinu da uzrokuju fuziju ćelija.
- ▶ Antitela protiv površinskih glikoproteina neutrališu infektivnost virusa.

Patogenost

- ▶ Virus izaziva kod čoveka epidemijski parotitis (zauške ili mumps) ali može da uzrokuje i meningitis, meningoencefalitis, orchitis, epididymoorchitis, pancreatitis, oophoritis, polyarthritits....
- ▶ Jedini prirodni domaćini virusa su ljudi
- ▶ Virus ima tropizam za pljuvačne žlezde(parotidne žlezde), testise, ovarijume, meninge, pankreas
- ▶ Način prenošenja-kapljičnim putem, direktnim kontaktom ili preko kontaminiranih predmeta
- ▶ Ulazna vrata su usta
- ▶ Izvor infekcije je čovek oboleo manifestno ili subklinički
- ▶ Bolest nije naročito kontagiozna

- ▶ Virus ima veliku neuroinvazivnost ali nizak tropizam, tako da su česte infekcije CNS koje se javljaju kod velikog broja inficiranih osoba
- ▶ Citocidni efekat virusa u zahvaćenim organima indukuje inflamatornu reakciju različitog intenziteta
- ▶ Kod starije muške dece u pubertetu ili posle puberteta infekcija može da dovede do steriliteta.
- ▶ Pored toga što virus inficira jajnike ne dolazi do steriliteta kod žena
- ▶ Postoje dva mišljenja kako virus mumpsa sa ulaznih vrata dospeva do parotidnih žlezda i do ostalih organa i tkiva:
 1. po prvoj teoriji virus iz usne šupljine preko izvodnog kanala direktno dolazi u parotidnu žlezdu, gde se umnožava i odatle se širi putem preko krvi do ostalih organa prema kojima ima tropizam
 2. Prema drugoj teoriji virus se primarno umnožava u ćelijama gornjih delova respiratornog trakta odakle prodire u krv i krvlju dospeva do pljuvačnih žlezda, centralnog nervnog sistema, meninga i drugih organa i tkiva prema kojima virus ima tropizam

Kliničke manifestacije

Parotitis je najčešća klinička manifestacija bolesti.

- ▶ Početak bolesti je postepen, manifestuje se malaksalošću, glavoboljom, umereno povišenom temperaturom, bolovima u mišićima i gubitkom apetita. Nakon toga se manifestuje skokom temperature, otokom parotidnih žlezda, otežanim žvakanje, bolom u uhu i pojavom otoka parotidne žlezde sa jedne strane. Otok se prostire prvo ispred uha, ispod, iza uha i ugla mandibule i proteže se do luka zigomatične kosti. Otok potiskuje usnu školjku prema napred i gore. Otok može da se spusti na vrat. Pokretljivost vrata je znatno ograničena. Uporedo sa spoljašnjim otokom parotidne žlezde javlja se i otok oko njenog izvodnog kanala (Stenonov kanal) praćen umerenim crvenilom cele bukalne sluznice. Pritiskom na parotidnu žlezdu spolja, kroz Stenonov kanal cedi se mala količina bistre serozne tečnosti. Otok je najizraženiji trećeg dana bolesti, potom se smanjuje i povlači sa ostalim simptomima u toku sedam dana. Rekonvalescencija traje 5-7 dana.
- ▶ Inkubacija je prilično duga i iznosi oko tri nedelje (18-21 dan)
- ▶ Virus se izlučuje putem salive jedan dan pre i nedelju dana posle pojave kliničkih manifestacija bolesti. Virurija je prisutna do 14 dana od početka bolesti. Oko jedne trećine inficiranih ima supkliničku infekciju, ali i takve osobe aktivno izlučuju virus i mogu da prenesu oboljenje na zdrave ljude.
- ▶ Ponekad su infekcije asimptomatske.

Serozni meningitis je druga po učestalosti manifestacija mumps infekcije i smatra se najblažom neurološkom manifestacijom mumps infekcije. Kod polovine bolesnika se javlja zajedno sa otokom parotidnih žlezda. Manifestuje se klasičnom kliničkom slikom seroznog meningitisa.

Encefalitis nastaje kada je infekcijom zahvaćen parenhim mozga. Može nastati istovremeno kada i parotitis ili 1-2 nedelje kasnije.

- ▶ Retko se mogu javiti simptomi mijelitisa sa smetnjama pri mokrenju i prolaznim mlitavim oduzetostima ekstremiteta.

Epididimo-orchitis je treća po učestalosti manifestacija mumps infekcije. Javlja se kod 20-40% muškaraca za vreme i nakon puberteta dok je kod dece i starijih veoma redak. Nastaje zbog replikacije virusa mumpsu u seminifernim tubulima a praćen je limfocitnom infiltracijom i edemom. Klinički se manifestuje otokom testisa, crvenilom kože skrotuma, uz jake bolove što je praćeno izuzetno visokom temperaturom, glavoboljom i mukom. Najčešće je zahvaćen jedan testis, ali može da se javi i obostrano. Retko može da nastane sterilitet čak i kod obostrane lokalizacije.

Pankreatitis je ređa manifestacija infekcije mumps virusom. Javlja se u oko 7% slučajeva. Manifestuje se bolom u epigastrijumu, mučninom, povraćanjem i ponekad pojavom proliva. Kao posledica preležanog mumps pankreatitisa može nastati dijabetes.

- ▶ **Ostali klinički oblici mumps infekcije** kao što su ooforitis, mastitis, senzoneuralna gluvoća, tireoiditis, nefritis, miokarditis, artritis, hepatitis i trombocitopenija su znatno ređi.
- ▶ Postoji i mogućnost oštećenja sluha kod dece koja su prebolela mumps.
- ▶ Febrilnost u toku bolesti traje oko nedelju dana. Parotidne žlezde su sve vreme otečene, veoma bolne čime je otežano uzimanje hrane i tečnosti.
- ▶ Virus može zahvatiti i druge pljuvačne žlezde (sublingvalne i submandibularne) a retko su zahvaćeni i jetra, tiroidea, srce i zglobovi.

Imunitet

- ▶ **Nakon infekcije stiće se solidan imunitet-praktično doživotan**
- ▶ Postoji samo jedan antigenski tip virusa
- ▶ Pasivni imunitet dete stiće od majke (ukoliko ona ima imunitet protiv mumpsa), zbog toga je parotitis izuzetno retka bolest kod dece mlađe od 6 meseci života
- ▶ I pored solidnog imuniteta opisani su veoma retki slučajevi ponovnog obolevanja
- ▶ U sredinama u kojima nije sprovedena vakcinacija, od mumpsa uglavnom obolevaju deca stara od 5-14 godina.

Dijagnoza

- ▶ Dijagnoza zaušnjaka se postavlja na osnovu kliničke slike, epidemioloških podataka i laboratorijskih nalaza. Otok pljuvačnih žlezda uz znake opšteg infektivnog sindroma i pozitivan epidemiološki podatak najčešće su dovoljni za postavljanje dijagnoze.
- ▶ Za izolaciju i identifikaciju virusa se šalje pljuvačka sakupljena blizu izvodnih kanala parotidne žlezde (najdalje do osmog dana od početka bolesti), likvor, u slučaju seroznog meningitisa i mokraća, uzeta najdalje do dve nedelje od pojave prvih simptoma.
- ▶ U krvnoj slici postoji leukopenija sa limfomonocitozom.
- ▶ Kod pacijenata sa parotitisom i pankreatitisom postoje povišene vrednosti amilaza u krvi i urinu.

Profilaksa i prevencija

- ▶ Kod nas se primenjuje „živa“ atenuisana vakcina, koja se daje u obliku potkožne injekcije deci od dve godine. Ona se kombinuje sa „živom“ vakcinom protiv morbila i rubeole (MMR vakcina). Deca se vakcinišu u 2. godini života a revakcinacija je u 7. godini.
- ▶ Neutrališuća antitela se javljaju u preko 90% vakcinisanih i perzistiraju preko 10 godina.

Lečenje

- ▶ Lečenje mumps infekcije je simptomatsko: mirovanje, primena analgetika, antipiretika, oblozi, adekvatna ishrana i rehidracija. Kod pojave orhitisa primenjuje se mirovanje, hladni oblozi, analgetici a u slučaju jačeg otoka testisa i kortikosteroidi.

Epidemiologija

- ▶ Parotitis je oboljenje prisutno u celom svetu, najčešće u dečijoj populaciji, uzrasta 5-15 godina
- ▶ Češći je zimi i u proleće
- ▶ Rezervoar infekcije je samo čovek oboleo manifestno ili subklinički ali ima navoda da rezervoar infekcije mogu biti i zdravi nosioci virusa (kliconoše)
- ▶ Izvor zaraze je pljuvačka, a verovatno i mokraća
- ▶ Virus se prenosi sa osobe na osobu direktnim kontaktom, raznim predmetima sveže kontaminiranim pljuvačkom i kapljicama
- ▶ Bolesnici su zarazni od šestog dana, posle pojave prvih znakova bolesti i ostaju infektivni oko 10 dana posle nestanka svih simptoma
- ▶ Virus mumpsa može dosta često da izazove subkliničke infekcije
- ▶ Infekcija se retko javlja u zemljama koje su uvele aktivnu imunizaciju sa živom atenuisanom vakcinom

VIRUS RUBELLA

- ▶ Pripada porodici Togaviridae
- ▶ Izolovan je 1962. godine
- ▶ Izaziva rubelu, RUBEOLU ili crvenku- blagu akutnu infektivnu kontagioznu bolest
- ▶ Virus je osetljiv na etar, žučne soli, razne organske rastvarače, na sve uticaje spoljašnje sredine, na fizička i hemijska sredstva koja se koriste u virusološkim laboratorijama
- ▶ Virus se razmnožava u citoplazmi zaražene ćelije
- ▶ Ima teratogeno dejstvo-infekcija trudnica u prva tri meseca trudnoće dovodi do teških oštećenja ploda
- ▶ U prirodnim uslovima inficira samo ljude
- ▶ Postoji samo jedan antigenski tip virusa

Patogenost za ljude

- ▶ Virus prodire u organizam udisanjem
- ▶ Primarno se umnožava na sluzokoži gornjih delova respiratornog trakta (nazofaringsu) odakle prodire u limfne žlezde vrata a zatim u krv.
- ▶ Izlučuje se preko sekrecije nazofaringsa.
- ▶ Može se izolovati iz ždrela i iz krvi.

- ▶ Ako virus inficira trudnicu u prva tri meseca trudnoće, infekcija koja pređe kroz placentu na embrion može da dovede do njegove smrti i spontanog pobačaja. Češće se trudnoća iznese do kraja i dete se rađa sa teškim i multiplim oštećenjima na određenim organima i organskim sistemima (srčane mane, slepilo, gluvoća, mentalna retardacija). Najveća opasnost za plod je u slučaju primarne infekcije trudnice u toku prva tri meseca trudnoće-posebno prvog meseca.
- ▶ Dokazano je da virus perzistira u inficiranom plodu tokom cele trudnoće i u prvim mesecima života novorođenčeta (ponekad i duže). Smatra se da na taj način nastavlja da oštećuje neke organe.

Kliničke manifestacije kod čoveka

- ▶ Inkubacija traje 2-3 nedelje. Na kraju inkubacije bolesnik je zarazan.
- ▶ Klinički bolest prolazi kroz 3 stadijuma:
 1. Kataralni
 2. Osipni i
 3. Stadijum rekonvalescencije

- ▶ Posle inkubacije dolazi do povišene temperature praćene makuloznom (morbiliformnom-rubeliformnom) ospom koja se javlja prvo na licu a zatim se širi na trup i ekstremitete.
- ▶ Izražena je limfadenopatija naročito subokcipitalnih i postaurikularnih limfnih žlezda. Osip traje 2-3 dana a u izvesnim slučajevima može i da se ne pojavi.
- ▶ Komplikacije su retke: najčešće se javljaju akutna poliartralgija i artritis, veoma retko prolazna trombocitopenija i hemolitična anemija.
- ▶ Najteža komplikacija je postinfektivni encefalomijelitis i encefalopatija.
- ▶ Infekcija rubela virusom može proteći i asimptomatski ili bez ospe.
- ▶ Reinfekcije su moguće i posle prirodno i veštački stečenog imuniteta.

Klinički oblici:

1. **Inaparentna rubela** je oblik gde su svi znaci u svim stadijumima blagi i bolest često prođe nezapaženo
2. **Rubella sine catarrhae** je blag oblik gde izostaje kataralni stadijum
3. **Rubella sine exanthematae**-bolest protiče bez ospe, sa povišenom temperaturom i uvećanim limfnim žlezdama; dijagnoza je vrlo teška
4. **Rubella haemorrhagica** praćena je hemoragijskim sindromom

Komplikacije:

1. Artritis ili poliartritis- javlja se kod odraslih
 2. Trombocitopenična purpura –nastaje 1.-15.dana bolesti, traje oko 2 nedelje
 3. Parainfektivni ili postinfektivni encefalitis
- ▶ Jedna izuzetno retka kasna komplikacija bilo kongenitalne ili postnatalne rubela infekcije je progresivni rubela panencefalitis-PRP. Predstavlja hroničnu formu encefalitisa sa perzistentnom infekcijom virusom rubele. Obolevaju uglavnom muškarci između 8. i 20.godine života.
 - ▶ Oboljenje izazvano rubela virusom javlja se u dva oblika:
 1. Stečena rubela
 2. Kongenitalna rubela

Kongenitalna rubela predstavlja intrauterino stečenu infekciju ploda sa mogućim brojnim oštećenjima ploda. Vezana je za akutnu rubela infekciju majke u ranim mesecima trudnoće.

Kongenitalna rubela se manifestuje slepilom (katarakta, glaukom, retinopatija), gluvoćom (kohlearna degeneracija), srčanim manama i mentalnom retardacijom (mikrocefalija) što je vrlo često udruženo

- ▶ Usporen je rast ploda a može nastati i trombocitopenična purpura, hemolitička anemija, hepatosplenomegalija, intersticijalna pneumonija. 20% takve dece umire već u prvoj godini života. Lokalizacija kongenitalnih anomalija zavisi od vremena u kom je nastala infekcija u odnosu na organogenezu. Novorođenče izlučuje virus oko 4 godine što ima veliki epidemiološki značaj.
- ▶ Rubela trudnica u prvom trimestru može dovesti do spontanog pobačaja. Ako se trudnoća održi, infekcija ploda ima tendenciju da se proširi. Ako je infekcija nastala u kasnijim mesecima trudnoće infekcija ploda ima tendenciju da se lokalizuje. Održana trudnoća može da se završi mrtvorodenim, nedonesenim ili plodom sa kongenitalnim anomalijama.
- ▶ Za kliničke manifestacije kongenitalne rubele karakteristično je da su multiple. Najčešći je trijas anomalija nazvana Gregov sindrom: gluvoća, oštećenje srca i oka
- ▶ Kliničke znake kongenitalne rubele možemo podeliti na prolazna i trajna oštećenja.

Prolazna oštećenja u toku prvih 6 meseci od rođenja su:

- a) Manja porođajna težina i zastoj u razvoju
- b) hemolitičke anemije
- c) Trombocitopenična purpura, protiče dramatično i ukoliko novorođenče preživi prvu nedelju, broj trombocita se postepeno normalizuje
- d) Oštećenje jetre sa progresivnom žuticom, obično se u roku od 6 meseci povuče
- e) Koštane anomalije

Trajna oštećenja su:

1. Oštećenje srca
 2. gluvoća
 3. Oštećenja oka: katarakta, mikroftalmija, glaukom retinopatija
 4. Mikrocefalija
 5. Hronični meningoencefalitis sa spastičnom kvadriplegijom
 6. Poremećaj denticije
 7. Hepatosplenomegalija
 8. Razne vrste anemija
- Neke trajne anomalije utvrđuju se u kasnijem razvoju deteta jer je za njihovo otkrivanje potreban odgovarajući uzrast.

Dijagnoza intrauterine infekcije ploda postavlja se kombinacijom seroloških testova na rubela virus iz krvi pupčanika kordamniocentezom, ili pomoću PCR testa iz plodove vode.

Stečena rubela se najčešće javlja u detinjstvu retko pre četvrte godine života.

IMUNITET

- ▶ Posle infekcije imunitet je solidan, dugotrajan i verovatno doživotan.
- ▶ Majka koja poseduje imunitet protiv rubele prenosi trans-placentarno antitela IgG klase na plod pa je prvih nekoliko meseci posle porođaja novorođenče zaštićeno od ove infekcije.
- ▶ Intrauterino inficiran, fetus stvara sopstvena antitela IgM klase čiji nivo na rođenju može biti vrlo visok. Prisustvo IgM antitela je dijagnostički pokazatelj intrauterine infekcije ploda. I pored prisustva značajne količine antitela IgM klase koje plod stvara u slučaju intrauterine infekcije rubela virusom ne dolazi do eliminacije virusa iz ćelija. Dokazano je da dete može da luči virus i više godina nakon rođenja

DIJAGNOZA

- ▶ Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze, epidemioloških podataka i kliničke slike bolesti.
- ▶ Od posebnog je značaja:
 1. postavljanje tačne virusološke dijagnoze rubele u trudnoći (dokazivanjem antitela IgM klase i/ili izolacijom i identifikacijom virusa)
 2. utvrđivanje intrauterine infekcije
 3. utvrđivanje imunog statusa-stepena imunosti protiv rubele (dokazivanjem antitela IgG klase protiv ovog virusa)

- ▶ Za izolaciju virusa uzima se najčešće bris guše, izuzetno retko se izolacija pokušava iz krvi a još ređe iz urina.
- ▶ U sindromu kongenitalne rubele pokušava se izolacija virusa iz urina, likvora, koštane moždanice, oka...

SPECIFIČNA PROFILAKSA I PREVENCIJA

- ▶ U nekim zemljama uvedena je vakcinacija adolescentkinja koje nisu prebolele rubelu.
- ▶ Aktivna imunizacija je najefikasnija zaštita od rubele. Koristi se živa vakcina (MMR). Zaštita se postiže u oko 95%. Jedina opisana komplikacija je prolazni artritis. Jedina kontraindikacija je trudnoća.

Terapija

- ▶ Kako za rubelu ne postoje specifični antivirusni lekovi, ona se uglavom leči primenom simptomatske terapije (primenom [antipiretika](#) kod visokofebrilnih bolesnika, Dobru [hidraciju](#) i nadoknadu [tečnosti](#) i [minerala](#), koje bolesnik može da gubi dijarejama ili [povraćanjem](#), Vitaminsku suplementaciju, posebno kod dece i bolesnika sa kliničkim znacima avitaminoze)

EPIDEMIOLOGIJA

- ▶ Rubela je kosmopolitska bolest. To je bolest kapljičnog puta i prenosi se samo u uslovima bliskog kontakta. Ulazna vrata su sluzokože gornjeg respiratornog trakta.
- ▶ Rubela je bolest dece školskog i predškolskog uzrasta iako obolevaju i odrasli. Javlja se endemo-epidemijski bez pravilnih cikličnih porasta kao kod morbila.
- ▶ U našem podneblju ima sezonski karakter javljanja sa maksimumom oboljevanja u proleće (april-maj-jun)
- ▶ Epidemije rubele su najčešće u proleće. Ponavljaju se u razmacima od nekoliko godina.
- ▶ Virus se prenosi respiratornim putem
- ▶ Izvor infekcije su akutno oboleli ali i odojčad koja su intrauterino inficirana.

Vrste vakcina koje se na globalnom nivou primenjuju u imunizaciji protiv rubele, zaušaka i malih boginja

- ▶ Vakcina protiv rubele danas se retko daje kao posebna vakcina, već se daje u kombinaciji sa vakcinama protiv malih boginja zaušaka, rubele i/ili varičele. Trenutno su dostupne dve vrste kombinovanih vakcina koje u sebi sadrže i vakcinu protiv rubele.
- ▶ **MMR-II** - Kombinovana, ili trovalentna atenuisana, vakcina primenjuje se za imunizaciju protiv zaušaka, malih boginja i rubele. Ova vakcina je živa oslabljena virusna vakcina koja se koristi da indukuje imunitet kod vakcinisane osobe protiv malih boginja, zaušaka i rubele.
- ▶ **ProQuad®** - Ova kombinovana, četvorovalentna, vakcina primenjuje se za imunizaciju protiv zaušaka, malih boginja, rubele i virusa ovčijih boginja. Može se koristiti za aktivnu imunizaciju dece protiv navedenih bolesti starosti od 12 meseci do 12 godina

- ▶ Vakcina koja se koristi u Srbiji Vakcinacija i revakcinacija protiv rubele u Republici Srbiji vrši se kombinovanom živom, atenuisanom MMR vakcinom (morbili, zauške, rubela) kontinuirano u skladu sa *Pravilnikom o imunizaciji i načinu zaštite lekovima Srbije* - dece od navršениh 12 meseci života i revakcinacijom prethodno vakcinisane dece do navršениh sedam godina života.
- ▶ Svu deca uzrasta od navršениh 12 meseci života do navršениh 14 godina života koja su nevakcinisane i nepotpuno vakcinisana moraju se vakcinisati, odnosno revakcinisati.
- ▶ Minimalni razmak između dve doze vakcine može biti četiri nedelje.

MMR VAKCINA

- ▶ **MMR** vakcina je kombinovana živa atenuisana vakcina koja zamenjuje monovakcine protiv morbila, rubeole i parotitisa.
- ▶ Indikacije zaštita dece oba pola
- ▶ Doziranje: do dolasku u školu deca treba da dobiju 2 doze vakcine:
- ▶ 1. doza u periodu 12.-15.meseci
- ▶ A druga od 3-5 godina. Duboko s.c daje se 0,5 ml vakcine
- ▶ Neželjena dejstva: postvakcinalne reakcije počinju posle 7 dana i traju 2-3 dana a liče na blaže forme infekcije
- ▶ Kontraindikacije: trudnoća, maligne bolesti, febrilna stanja, imunosupresivna terapija, alergija na neomicin i kanamicin, hipo- i agamaglobulinemija

- ▶ Alergija na belance nije kontraindikacija za vakcinu MMR i stručna je preporuka da se deca alergična na belance slobodno vakcinišu jer nema unakrsne reakcije
- ▶ U slučaju prethodno zabeležene teže alergijske reakcije na belance (anafilaktički šok, gušenje, generalizovana urtikarija) postoji mogućnost da se vakcina MMR dâ u zdravstvenoj ustanovi uz mere predostrožnosti
- ▶ Takođe je moguće izvesti kožnu probu rane preosetljivosti na samu vakcinu pre vakcinisanja
- ▶ Nedvosmisleno validna kontraindikacija je samo teža alergijska reakcija na prethodnu dozu vakcine

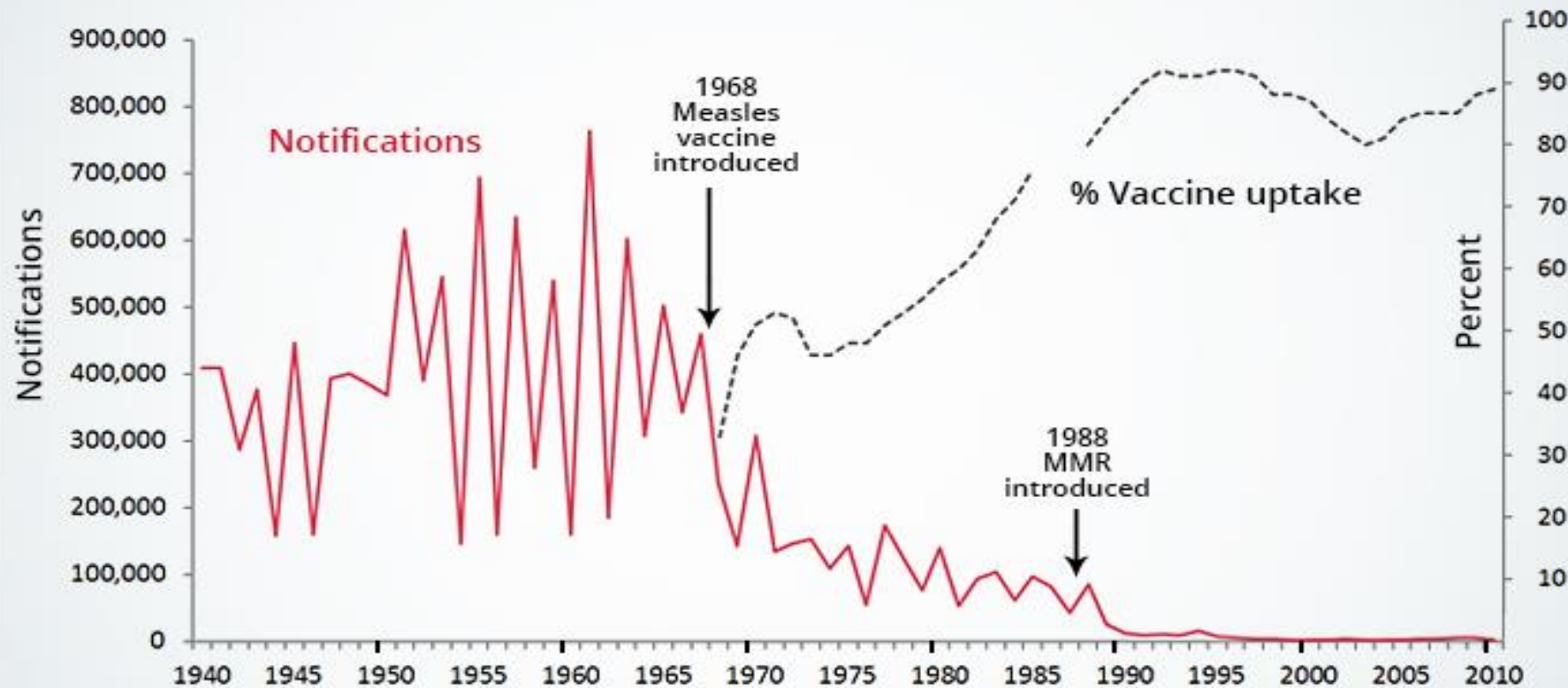
IMUNSKA TROMBOCITOPENIJA I MMR VAKCINA

- ▶ ITP se nakon vakcinacije vakcinom MMR javlja kod 1 : 40.000 do 1 : 35.000 doza
- ▶ ITP se znatno češće javlja kao komplikacija malih boginja
- ▶ ITP indukovana vakcinacijom je najčešće prolazna i bez posledica; ipak, početak hronične ITP nakon vakcinacije takođe je zabeležen

MMR I AUTIZAM

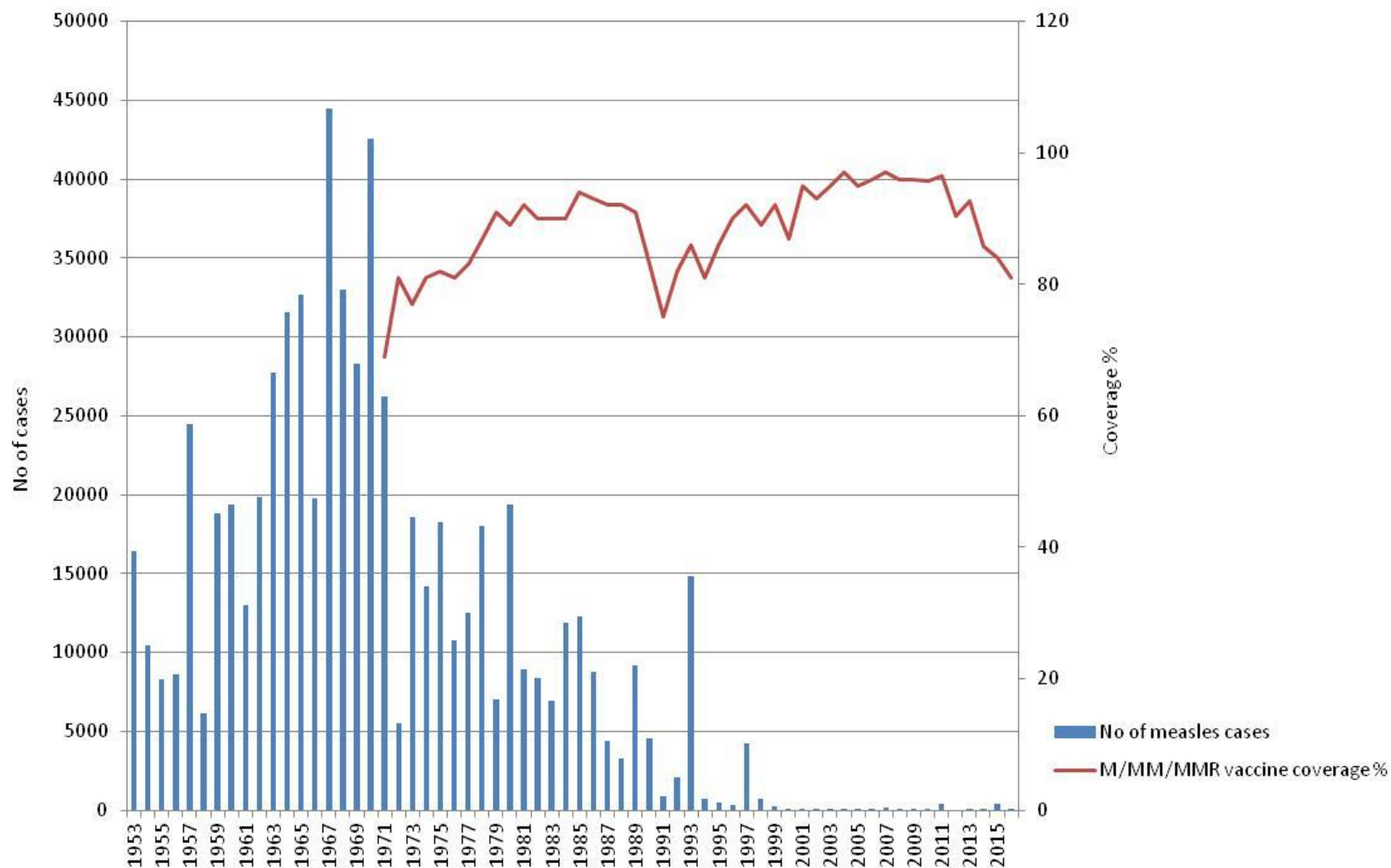
- ▶ 1998 godine, Dr Endrju Uejkfild, lekar Kraljevske Slobodne Bolnice u Londonu saziva konferenciju za štampu na kojoj objavljuje da ima ozbiljnih sumnji da je MMR vakcina povezana sa autizmom.
- ▶ Studija je urađena na 12 pacijenta i objavljena u časopisu Lancet.
- ▶ Objavljeni rad je nakon toga povučen zbog brojnih nepravilnosti, uključujući krivotvorenje rezultata koje je pokazao British Medical Journal.
- ▶ Dodatne studije na stotinama hiljada pacijenata su u potpunosti obezvređili bilo kakvu vezu između vakcine, ili njenog stabilizacionog sastojka, etil-timerozala, i autizma. Ama baš ni jedna studija nije podržala originalne zaključke.
- ▶ Dr Uejkfild je otpusten i od tada ne radi kao lekar
- ▶ Međutim, masovna histerija zbog ozbiljne bolesti kao autizam, čiji se uzrok ne zna, je dovela do opadanja vakcinacije dece i do endemskog “vaskrsa” morbila kroz Evropu i SAD. Srbija je bila druga u Evropi iza Italije po broju obolelih i umrlih.

Broj obolelih od morbila i obuhvat MMR vakcinacijom, Engleska i Vels, 1940-2010.



Data source: Public Health England, Measles notifications and deaths in England and Wales, 1940-2013
(http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20140505192926/http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1195733835814)
Compiled by @visualvaccines

Broj obolelih od morbila i obuhvat vakcinacijom, Republika Srbija 1953-2016.



▶ LITERATURA

- ▶ Vera Jerant-Patić: Medicinska virusologija, Ortomedics, Novi Sad, 2007.
- ▶ Vladislav M. Varagić, Milenko P. Milošević; Farmakologija; XIX, prerađeno i dopunjeno izdanje; Elit medica, Beograd 2004.
- ▶ Emilija Dimić i Jovana Jovanović; Akutne infektivne bolesti, 3. Prerađeno izdanje- Medicinski fakultet, Novi Sad 2006.
- ▶ Tanja Jovanović, Ljubiša Marković; Virusologija, Medicinski fakultet Beograd, 2008.
- ▶ Milena Božić, Ljubiša Dokić, Svetlana Nikolić, Milorad Pavlović, Milan Šašić; Infektivne bolesti, Medicinski fakultet Beograd, CIBID, 2007
- ▶ Vesna Turkulov i Snežana Brkić; Infektivne bolesti, Medicinski fakultet Novi Sad, 2015.
- ▶ Josip Begovac, Dragomir Božinović, Miroslav Lisić, Bruno Baršić, Slavko Schonwald; Infektologija, Zagreb, 2006.
- ▶ Ljubiša Krstić; Medicinska virusologija, Beograd 1995.
- ▶ Tomislav Kažić; Gotovi lekovi; XIII izdanje; Integra 2011