Analiza prijavljenih neželjenih događaja nakon primjene nekih cjepiva: preporuke za javno-zdravstvene mjere

Đurić, Vlasta

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:481046

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Vlasta Đurić

Analiza prijavljenih neželjenih događaja nakon primjene nekih cjepiva: preporuke za javno-zdravstvene mjere

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na predmetu Sociologija i zdravstvo, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Živke Juričić.

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof. dr. sc. Juričić Živki na uputama, ljubaznosti, znanju i savjesnosti tijekom izrade ovog diplomskog rada. Zahvaljujem se svojoj obitelji na pomoći, podršci i strpljenju tokom mog studija. Također se zahvaljujem Gabrijeli, Antoneli, Maji, Renati, Mariji i Vesni na pomoći i podršci tokom studija.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Cjepiva 2

1.2. Adjuvansi 4

1.3. Konzervansi 5

1.4. Stabilizatori 6

1.5. Povijest cjepiva 6

2. OBRAZLOŽENJE TEME 13

3. MATERIJALI I METODE 14

4. REZULTATI I RASPRAVA 15

4.1. Afere povezane s cjepivima u Bosni i Hercegovini 15

4.2. *Haemophilus influenzae* 21

4.2.1. Cjepivo protiv *Haemophilus influenzae* 22

4.3. Živa 23

4.3.1. Tiomersal 25

4.4. Hepatitis B 28

4.4.1.Cjepivo protiv hepatitisa B 30

4.5. Difterija, tetanus, pertusis 32

4.5.1. Difterija 32

4.5.2. Tetanus 33

4.5.3. Pertusis 35

4.5.4. Cjepivo protiv difterije, tetanusa i pertusisa 37

4.6. Ospice, zaušnjaci, rubeola 39

4.6.1. Ospice 39

4.6.2. Zaušnjaci 40

4.6.3. Rubeola 41

4.6.4. Morbili-mumps-rubeola cjepivo 42

4.7. Tuberkuloza 44

4.7.1. Cjepivo protiv tuberkuloze 45

4.8. Sustav prijave neželjenih događaja nakon cjepiva (VAERS) 46

4.9. Prijava nuspojava cjepiva u Bosni i Hercegovini 47

4.10. Prijava nuspojava cjepiva u Hrvatskoj 50

5. ZAKLJUČCI 55

6. LITERATURA 57

7. SAŽETAK/SUMMARY 61

1. UVOD

Povijest nastanka cjepiva je duga. Oduvijek su postojale sumnje u njihovu sigurnost i učinkovizost. Valja istaknuti da su te sumnje u posljednje vrijeme iznimno velike, tako da u mnogim zemljama dovode u pitanje zdravstveno-zaštitnu politiku cijepljenja. U svakom slučaju procijepljenost pada, a s njenim padom se povećava i šansa za povratak nekih bolesti čija je prevalencija u ukupnoj populaciji upravo zahvaljujući politici cijepljenja vrlo mala. Valja istaknuti da se i Hrvatska nalazi među zemljama u kojima kontinuirano pada procijepljenost populacije. O tome najbolje govore najnoviji podaci koje na okruglom stolu "Cijepljenje – činjenicama protiv mitova" iznosi voditelj Službe za epidemiju zaraznih bolesti u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo (HZJZ), Bernard Kaić, prema kojemu je procijepljenost u Hrvatskoj pala sa 95 % na 89,7 % (www.youtube.com).

1.1. Cjepiva

Cijepljenje (vakcinacija) je postupak kojim u organizam unosimo uzročnike ili njihove produkte koji su izgubili patogeničnost, ali su zadržali imunogenična svojstva. Time se potiče imunoreakcija; imunološka memorija koja se procesom imunizacije uspostavila, omogućuje poslije eventualnoga dodira s virulentnim uzročnikom snažnu sekundarnu imunoreakciju koja će zaštititi organizam. Po načinu i mehanizmu djelovanja cijepljenje je imunostimulacija specifična za antigen.

Imunost na bakterijske toksine može se postići davanjem toksoida. Toksoidi su toksini koji su poslije obradbe formaldehidom prestali biti toksični, ali su zadržali svoje antigenske determinante. Protutijela potaknuta toksoidom moći će neutralizirati i toksine. Takav postupak se primjenjuje u zaštiti od difterije i tetanusa ,

Davanje ubijenih uzročnika stvara imunost koja je kraća od one nastale nakon dodira sa živim uzročnicima (tifus, kolera, dječja paraliza). Razlog kraćoj imunosti je vjerojatno u tome što se mrtvi uzročnici ne dijele pa je i antigenski poticaj kratkotrajniji.

Imunost se može potaknuti i davanjem živih, nevirulentnih (atenuiranih) uzročnika (tuberkuloza, dječja paraliza, ospice). Neškodljivost se postiže uzgojem u posebnim okolnostima, pri čemu nastaju mutacije zbog kojih mikroorganizam gubi sposobnost rasta u živom organizmu, pa tako i svojstvo virulentnosti. No pritom postoji opasnost da se novim mutacijama opet pojave virulentna svojstva.

S napretkom znanosti započela je proizvodnja cjepiva koja sadrže više različitih antigena. Tako se jednim cijepljenjem može postići zaštita protiv nekoliko bolesti (cjepivo protiv difterije, tetanusa i hripavca). No, prilikom cijepljenja takvim cjepivima postoji mogućnost međusobnog kompetiranja antigena, što bi moglo umanjit vrijednost cjepiva.

Komplikacije cjepiva mogu biti imunološke i neimunološke naravi. Neimunološke komplikacije su intenzivne lokalne reakcije (oteklina, bolna osjetljivost) te opće reakcije poput povišenja tjelesne temperature. Neke komplikacije mogu biti uzrokovane zagađivanjem cjepiva različitim virusima, što se može dogoditi tokom pripreme cjepiva. Moguć je i prelazak atenuiranog virusa u cjepivu u virulentan oblik (tako su objašnjeni neki slučajevi dječje paralize ubrzo nakon cijepljenja protiv te bolesti).

Komplikacije imunološke naravi mogu imati različite uzroke. One mogu biti posebno teške kod cijepljenih osoba kod kojih je imunosni sustav nedostatan. U takvim slučajevima na mjestu unosa cjepiva nastaju nekrotične i gangrenozne promjene koje se proširuju, poprimaju generalizirane oblike te mogu uzrokovati i bolesnikovu smrt. U trudnoći je prilikom cijepljenja nužan oprez zbog činjenice da je kod trudnica smanjena imunoreaktivnost i postoji mogućnost inficiranja ploda pri primjeni cjepiva s živim uzročnicima. Poslije cijepljenja mogu se pojaviti i neki oblici preosjetljivosti. Među njima je najozbiljniji postvakcinalni encefalitis koji nastaje kao posljedica zbivanja karakterističnih za preosjetljivost uzrokovanu stanicama, a može se i pojaviti poslije cijepljenja protiv različitih bolesti (bjesnoća, velike boginje). Anafilaktički oblik preosjetljivosti može neposredno poslije cijepljenja uzrokovati lokalnu urtikariju, a zbog procesa karakterističnih za Arthrusovu reakciju (preosjetljivost uzrokovana imunokompleksima) može nastati lokalizirana nekroza (Andreis, 2004).

U pravilu, u zaštiti od egzotoksina i izvanstaničnih mikroorganizama učinkovitija su protutijela, a za uništavanje unutarstaničnih mikroorganizama nužna je i aktivacija citotoksičnih limfocita T, dok je za uzročnike koji prodiru kroz sluznicu učinkovita lokalna imunost. Tome treba prilagoditi pojedina cjepiva koja moraju zadovoljavati sljedeće uvjete: sigurnost primjene, učinkovitu zaštitu od bolesti, dugotrajni učinak, poticanje neutralizacijskih protutijela (uz pomoć pomagačkih limfocita T), poticanje citotoksičnih limfocita T, nisku cijenu, malo sporednih štetnih učinaka, jednostavnost čuvanja i primjene.

Za jaku imunogeničnost cjepivo mora imati i epitope koje prepoznaju pomagački limfociti T (uz epitope koje prepoznaju citotoksični limfociti T), a to znači da se ti epitopi (peptidi) moraju vezati za antigene MHC-II, i to svih alelnih oblika. Konačnu visoku imunogeničnost cjepiva nastoji se postići njihovim miješanjem s adjuvansima koji pojačavaju neke faze imunoreakcije na antigen, primjerice vezanje za predočne stanice, ulazak u citosol ili vezikularni odjeljak predočnih stanica itd. Danas postoje brojna nova sredstva koja imaju adjuvantna svojstva, nisu štetna za uporabu u ljudi kao klasični adjuvansi, no vrlo su učinkovita u pospješenju specifične imunoreakcije na antigen.

Novi pristup cijepljenju omogućile su suvremene rekombinacijske metode kojima se iz virusa može izbaciti gen odgovoran za patogeni učinak ili se on mutira tako da ne bude opasan za čovjeka. Tako se dobiju savršeno atenuirani virusi za pripravu cjepiva. Alternativno, mogu se izolirati geni koji određuju antigene protiv kojih je usmjerena imunoreakcija i ugraditi ih u atenuirana živa cjepiva ili iz izoliranih gena proizvesti proteine

koje će se prirediti kao mrtvo cjepivo. Jaku imunost na viruse izaziva unošenje plazmida, koji se sastoje od virusnih gena za virusne antigene u primateljeve mišićne stanice. Takva DNA-cjepiva sastoje se od izoliranih ulomaka DNA vezanih za metalne čestice, koje se ubacuju u mišić, a potiču stvaranje protutijela i diferencijaciju citotoksičnih limfocita T (Andreis, 2004).

Osim imunogenične komponente, cjepiva sadrže i aditive poput adjuvansa, konzervansa, stabilizatora, pufere i tvari koje reguliraju izotoničnost. U cjepivima se također mogu naći i ostatci iz proizvodnje cjepiva.

1.2. Adjuvansi

Adjuvansi su tvari koje pojačavaju imunogeničnost antigena ali se s istima ne spajaju. Daju se uz prvi pokušaj imunizacije. Imunosni odgovor pojačavaju zato što od topljivoga antigena stvaraju čestice, a njih predočne stanice bolje fagocitiraju. Adjuvansi pojačavaju imunoreakciju jer: a) olakšavaju fagocitozu antigena fagocitnim stanicama, b) produljuju vrijeme otpuštanja antigena iz mjesta gdje je ušao u organizam i c) predočnim stanicama pojačavaju kostimulacijske signale i reakciju s pomagačkim limfocitima (Andreis, 2004).

Adjuvans je sastavni dio cjepiva i ne licencira se odvojeno. Adjuvansi mogu biti aluminijeve soli, emulzije vode i ulja, virosomi, monofosforil lipid (MPL) i polioksidonij.

Od aluminijevih soli se koriste aluminijev hidroksid, aluminijev oksihidroksid, aluminijev fosfat, alum ($AlK(SO_4)_2$). Prema WHO preporukama dozvoljeno je do 1.25mg aluminija po dozi cjepiva. U živim cjepivima ga nema. Nema konsenzusa oko mehanizma djelovanja aluminijevih soli. Trenutne teorije o mehanizmu aluminijevih soli su: depo mehanizam, mehanizam stvaranja topljivih čestica te mehanizam direktne stimulacije.

Depo mehanizam postulira da aluminijeve soli zadržavaju antigen na mjestu cijepljenja. Antigen se postepeno otpušta i stimulira proizvodnju antitijela.

Po mehanizmu stvaranja topljivih čestica adsorpcijom antigena na aluminijeve soli se stvaraju topljive čestice koje predočne stanice mogu lakše fagocitirati.

Alum ima ulogu u direktnoj stimulaciji imuniteta preko puta Nalp3 inflamasoma. Mehanizam nije u potpunosti razjašnjen, no smatra se da kristali aluma direktno utječu na membranske lipide dendritičkih stanica te da preraspodjela lipida uzrokovana alumom

započinje signalnu kaskadu, neovisnu o inflamasomima, koja promovira aktivaciju CD4+ T-limfocira.

Emulzija voda-u-ulju se temelji na skvalenu. Iako dobro potiče imunološki odgovor, i dalje može izazvati pojavu cisti ili apscesa na mjestu cijepljenja. Također je primijećeno da smanjuje stabilnost antigena, a tu je i problem sa samom reproducibilnošću formulacije.

Emulzija ulje-u-vodi ima manju viskoznost i lakše se injicira od emulzije voda-u-ulju. Također se temelji na skvalenu. Najčešće je dizajnirana tako da skvalen prenosi muramil derivate. Mehanizam djelovanja emulzije ulje-u-vodi se temelji na indukciji proizvodnje PTX3 i JunB, koji pak stimuliraju proizvodnju TNF-α, IL-1B i CCL, što rezultira u aktivaciji predočnih stanica. Sličan mehanizam je primijećen i kod emulzije ulje-u-vodi koja sadrži α-tokoferol, gdje je tokoferol imao imunomodulacijski utjecaj neovisan o emulziji.

Virosomi su liposomi koji sadrže proteine virusa u svojoj membrani. Mogu, ali ne moraju, imati dodatne antigene vezane na membranu. Koriste se u cjepivima protiv gripe i protiv hepatitisa A.

Polioksidonij je kopolimer N-oksi-1,4-etil piperazina i (N-karboksietil)-1,4-etil piperidin bromida. Mehanizam djelovanja mu je sličan djelovanju aluma.

Monofosforil lipid (MPL) je agonist TLR4 receptora te na taj način djeluje imunostimulacijski. (Plotkin 2013)

1.3. Konzervansi

Konzervansi se dodaju u cjepivo radi prevencije rasta bakterija i gljivica kojima cjepivo može biti zagađeno, a u nekim slučajevima se dodaju tijekom procesa proizvodnje. Unapređenja u proizvodnji su smanjila potrebu za konzervansima. Trenutno se koriste četiri konzervansa: fenol, benzetonij klorid, 2-fenoksietanol i tiomersal. Pravilo je da konzervans ne smije denaturirati određenu tvar u cjepivu i na taj način smanjiti njenu potentnost ispod minimalne razine u određenom periodu dok se cjepivo čuva na preporučenoj temperaturi. Neki konzervansi nisu kompatibilni sa određenim antigenima. Na primjer, timerosal ima loš utjecaj na potentnost cjepiva sa inaktiviranim poliomijelitisom, stoga to cjepivo koristi 2-fenoksietanol. Iz istog razloga konzervansi s fenolnom komponentom nisu dozvoljeni u cjepivima koja sadrže toksoide difterije i tetanusa (Plotkin, 2013).

1.4. Stabilizatori

Stabilizatori se dodaju u cjepivo da bi ih zaštitili od ekstremnih uvjeta poput smrzavanja i zagrijavanja. Kao stabilizatori se dodaju šećeri (sukroza i laktoza), aminokiseline (glicin, soli glutaminske kiseline) i proteini (želatina i humani serumski albumin) (Plotkin, 2013).

1.5. Povijest cjepiva

Točno porijeklo cjepiva je nepoznato, ali se smatra da se prvo razvilo negdje u središnjoj Aziji početkom drugog milenija poslije nove ere i onda se raširilo istočno prema Kini i zapadno prema Turskoj, Africi i Europi. Zapisi o prvom korištenju cjepiva sežu u sedmo stoljeće, kada su indijski budisti pili otrov zmije kao način zaštite protiv istog i na taj način stjecali imunitet na toksin zmije. Također postoji medicinski tekst iz Kine, „Zlatno ogledalo medicine“, iz 1742. godine, koji navodi četiri vrste inokulacije protiv boginja koje su se koristile u Kini od 1695. godine. Drugi kineski tekst koji je objavljen stoljeće prije Jennera, koji je službeno započeo cijepljenje, opisuje korištenje praha zdrobljenih kravljih muha kao prevenciju protiv boginja. Variolacija, stavljanje osušenog gnoja iz pustula boginja u kožu pacijenta, se koristila u brahminskoj kasti Hindusa u 16. stoljeću.

Variolaciju, pod nazivom „utiskivanje“, u Englesku je kao mjeru zaštite protiv boginja donijela Mary Wortley Montagu 1721. godine. Prije nje, englesko medicinsko društvo su o variolaciji pismeno obavijestili Emanuel Timoni 1713. i Giacomo Pilarmo 1716. godine. U Americi je variolacija uvedena 1721., na nagovor Cotton Mathera, koji je tehniku naučio od svog roba Onesimusa. Prvotno je naišla na otpor većine američkih liječnika, no George Washington ju je ipak na kraju koristio 1770-ih godina kad je primijetio da njegovi vojnici masovno pobolijevaju od boginja, dok su engleski bili imuni. U Yetminsteru u Engleskoj1774. godine, farmer Benjamin Jetsy je proveo prvo cijepljenje na svojoj ženi i djeci. Inokulirao ih je sa kravljim boginjama da bi spriječio razvoj boginja, i smatra se da je on izveo prvo pravo cijepljenje. Obzirom da je znanje o cijepljenju protiv boginja pomoću kravljih bilo dio lokalnog seoskog folklora, Jenner je doznao za njega dok je radio kao šegrt u apoteci u Chipping Sodburyju 1768. Jenner je o tome pisao tek 1796. godine, no njegov rad je odbačen od strane Kraljevskog društva jer je njegov eksperiment uključivao samo jednu osobu. On je unutar dvije godine proširio studiju i dokazao da se kravlje boginje mogu prenositi od jedne osobe na drugu i tako pružiti zaštitu od velikih boginja. Jenner je taj rad

sam objavio u *Variolae Vaccinae* 1798. i time privukao pozornost cijelog medicinskog društva. Time je cijepljenje zamijenilo variolaciju.

Termin „cjepivo“ je prvi koristio Richard Dunning 1800. godine. Nekoliko desetljeća se koristilo cjepivo „s ruke na ruku“, a posljedica toga je da se osim imuniteta na boginje prenosila i zaraza na sifilis i tuberkulozu, stoga je znanstvenik Troja 1805. godine u Napulju, Italija, prvi puta inokulirao krave sa virusom iz čovjeka i onda koristio limfu iz krava da bi cijepio čovjeka i na taj način izbjegao prijenos ostalih bolesti. Njemački znanstvenici su na Kochov nagovor počeli koristiti glicerin da bi ubili bakterije i sačuvali kravlju limfu. Ovim procesom su osigurali stabilnu limfu konstantne jakosti i postavili je kao standard za cjepivo, tako da je potkraj 1890. godine napušteno cijepljenje „s ruke na ruku“. Louis Pasteur je kasnih 1870-ih godina napravio prvi veliki pomak nakon Jennera svojim radom na bakteriji kolere na pilićima i to pomoću principa atenuacije, modifikacije kroz prolaz, obnove virulencije i traženjem sigurnijeg cijepljenja. Otkrio je da mikrob izgubi na virulentnosti ako se ostavi na kiselom *buillonu* neko vrijeme i da pomoću njega pilići mogu steći otpornost na virulentniji oblik kolere. Ipak, njegovo cjepivo se nije dugo proizvodilo jer često nije davalo imunost protiv kolere. 1873. godine Touissant je razvio cjepivo protiv antraksa pokusima na ovcama, kunićima i psima. Konačno je testirao djelomično živo atenuirano cjepivo tretirano filtracijom i fenolom na ovcama i sve 22 ovce koje su cijepljene su preživjele antraks. Pasteur je također radio na cjepivu protiv antraksa i izveo prvi javni pokus na životinjama gdje je dokazao djelotvornost svog cjepiva. 1885. godine je cjepivo protiv bjesnoće dano dvama dječacima: Josephu Meisteru i Jean Baptiste Jupilleu. Dr Joseph Grancher, koji je radio sa Pasteurom, je primijenio isti princip na virusu bjesnoće kao i Pasteur na antraksu i koleri, i dao cjepivo dječacima koji su došli izgriženi od bijesnih pasa. Oba dječaka su preživjela.

Idući veliki korak u razvoju cjepiva je napravljen u Sjedinjenim Američkim Državama i uključivao je novi princip: mrtvi uzročnik u cjepivu. Daniel Elmer Salmon i Theobald Smith 1886. godine su grijanjem ubili bacil kolere i njime razvili imunost u golubova.

Razvoj cjepiva sa mrtvim uzročnicima kolere, tifoidne groznice i kuge obilježilo je 1870-e i 1880-e godine. Tih godina je i Waldemar Haffkine razvio cjepivo protiv kuge u Mumbaiju, Indiji, i prvo ga testirao na sebi. Osim cjepiva protiv kuge bitan je i njegov doprinos literaturi o pravilnom načinu provođenja kliničkih istraživanja.

Elie Metchnikoff je razvio svoju teoriju stanične imunosti 1884. godine. Nazvao je stanice koje su fagocitirale i uništavale mikroorganizme i druga strana tijela fagocitima.

U Kochovom laboratoriju u Berlinu, von Behring i Kitasato su 1890. godine dokazali prisutnost antitoksina u serumu životinja kojima su dane niske doze toksina difterije ili tetanusa. Antitoksin je neutralizirao njihov toksin u kulturi, i štitio životinje od tetanusa i difterije. Paul Ehrlich, koji je također radio u Kochovom laboratoriju, ih je prvi nazvao antitijelima. Von Behring je koristio serum kunića koji je sadržavao antitoksin i nazvao ga „imuni serum“. Komercijalna proizvodnja cjepiva protiv difterije i tetanusa započela je 1891. godine. Ehrlichova teorija o imunosti, nastalu 1897. godine, koju je on nazvao „teorija postraničnog lanca“, koristila se da bi objasnila vezu toksin-antitoksin i posljedično vezu između antigena i antitijela. Ta teorija je postala jedna od temeljnih u imunologiji 20. stoljeća. Drugi Ehrlichov veliki doprinos je ukazivanje na razliku između pasivne i aktivne imunosti. Von Behring, Koch, Ehrlich i Metchnikoff su dobili Nobelove nagrade zbog svog doprinosa medicini.

Tokom prvih desetljeća 20. stoljeća koristili su se „bakterini“ koji su se sastojali od mrtvih bakterija koje su se davale parenteralno. Nekad su se koristili i „serobakterini“, koji su mješavina imuniziranog seruma, koji je pružao kratkotrajnu zaštitu, i antigena mrtvih bakterija, koji su pružali dugotrajnu zaštitu. Smatraju se da „bakterini“ djeluju zbog opsonina iz antigena, koji kod zaraze priprema bakteriju za fagocitozu. Zbog strože kontrole licenci 1930-ih godina im pada uporaba. Početkom 20. stoljeća također je otkrivena zaštita pomoću toksoida, inaktiviranih toksina bakterija, i to protiv difterije i tetanusa. Živo cjepivo protiv tuberkuloze (bacila *Calmette-Guerin*) je proizvedeno 1927. godine. E.W. Goodpasture je koristio korionsku membranu oplođenog kokošjeg jajeta kao medij za uzgoj virusa1931. godine, a isti će se kasnije koristiti za proizvodnju cjepiva protiv virusnih bolesti. Dva soja virusa žute groznice izolirana su 1927. godine. Asibi soj, 17D soj, uzgojen Goodpasturovom metodom, je bio slabiji ali sigurniji od francuskog soja i koristio se u proizvodnji do 1982. godine, doduše do tad u modificiranom obliku. Humani virus influence tip A izoliran je1933. godine, a cjepiva protiv njega su razvijena 1936. Živo, u embriju jajeta, od strane Wilson Smitha i mrtvo od strane Thomasa Francisa i Thomasa Magilla. Cjepivo sa mrtvim virusom influence će biti standard do 1990.

Cjepivo protiv influence nije djelovalo i tada je potvrđen koncept antigenetskih varijacija soja virusa iz godine u godinu, koji su predstavili Magill i Francis 1947. godine. Burnet je 1936. godine dao termin „antigenetski drift“ za tu pojavu. Cjepivo protiv influence u SAD-u nije licencirano do 1968. a prvi prijedlog za njihovo stavljanje u pedijatrijski raspored cijepljenja je bio tek 2004. godine. Herald Cox je 1938. godine razvio prvo cjepivo

protiv tifusa, koristeći pileći embrio za uzgoj Rikettsije rickettsii. Uzročnika pertussisa su 1900. godine prvi primjetili, a 1906. godineuzgojili Jules Bordet i Octave Gengou. 1930-ih godina su Pearl Kendrick i Grace Eldering unaprijedili proizvodnju virusa u Bordet-Gengou-om mediju i razvili mrtvo cjepivo sa tiomersalom koje je uspješno testirano na 712 djece i uspoređeno sa 880 kontroli. Samo četvero od 712 je razvilo blaži oblik pertusisa, ostala su bila zdrava. Do kasnih 40-ih nekoliko je cjepiva sa cijelim pertusisom bilo u opticaju. Prvo kombinirano cjepivo protiv difterije, tetanusa i pertusisa je proizvedeno 1948. godine.

Razvojem stacionarnih kultura stanica, 1949. godine započinje zlatno doba cjepiva. John Enders, Thomas Weller i Fred Robbins su uzgajali viruse u fibroblastima iz kože i mišića i njihov prvi uspješan uzgoj je bio uzgoj poliovirusa Lansing tip II u jednoslojnoj kulturi humanih stanica. Mogućnost uzgoja humanih virusa in vitro, na relativno lagan i siguran način u jednoslojnim staničnim kulturama dovelo je do ogromnog napretka u području razvoja cjepiva koje i danas traje.

30-ih godina John Kolmer i Maurice Brody su izumili cjepivo protiv poliomijelitisa, no isto je bilo loše napravljeno i uzrokovalo šestero mrtvih i tako zakočilo razvoj cjepiva protiv poliomijelitisa na skoro 15 godina. Razvoj je ponovno započeo nakon što se otkrilo da se Lansingov soj polia može uzgajati u različitim ljudskim tkivima i tkivima drugih primata, stoga je nekoliko laboratorija počelo raditi na cjepivu protiv poliomijelitisa. Prvo licencirano cjepivo protiv poliomijelitisa (IPV) je bilo proizvedeno od strane Jonasa Salka 1955. godine. To je cjepivo bilo trivalentno i inaktivirano sa formalinom. S druge strane, Albert Sabin je u suradnji s ruskim znanstvenicima proizveo živo polio cjepivo (OPV). Oba su se jednako koristila u Americi do 1963. godine, kada je Američka akademija pedijatara preporučila Sabinovo cjepivo. Do kasnih ’90-ih, OPV je bilo glavno cjepivo u SAD-u i većini europskih zemalja. Do tada su jedini rijetki slučajevi poliomijelitisa bili porijeklom od cjepiva, uzrokovani mutacijom virusa. SAD se prebacuje na IPV 2000. godine. Zahvaljujući ovim cjepivima, polio je nestao sa Zapada i Svjetska zdravstvena organizacija smatra da bi mogao biti slijedeća bolest nakon boginja koja će nestati u cijelom svijetu.

Krajem pedesetih godina prošlog stoljeća Katz i suradnici razvili su Edmondsov soj virusa ospica u kulturi stanica u embriju pileta, kojeg je kasnije atenuirao Hilleman. Hilleman je također 1967. godine licencirao cjepivo protiv mumpsa. Do 1970. godine razvijeno je nekoliko atenuiranih sojeva rubeole za cjepivo, od kojeg se izdvojio i danas se koristi Wistar-RA27/3 soj. Rubeola je eliminirana sa Zapadne hemisfere do 2011. godine. Skupina

adenovirusa je identificirana u drugoj polovici 20 stoljeća, i u početku je bilo razvijeno cjepivo od strane Hillemana i suradnika protiv adenovirusa tipa 4 i 7, i to u obliku cijelog virusa inaktiviranog formalinom, no isto je šezdesetih zagađeno virusom majmuna (SV70) kojeg se nije moglo eliminirati te je bilo povučeno. Problem se riješio uzgojem adenovirusa u HEK pa kasnije u humanim diploidnim staničnim linijama. Cjepivo koristi vojska SAD-a i to oralno živo cjepivo protiv tipa 4 i tipa 7.

Michiaki Takahashi proizveo je Oka soj virusa varičele 1970. godine, i to za korištenje u cjepivu. U SAD-u se unutar 10 godina korištenja istog smanjio broj hospitalizacija zbog varičele za 75%, a ambulantne posjete su pale za 59%. Unatoč tomu, kod određenog broja cijepljenih se i dalje pojavljivao blaži oblik herpesa. 2006. godine je odobreno jače cjepivo protiv zoster virusa.

Šezdesetih godina 20. stoljeća je proizvedeno i živo cjepivo protiv influence iz soja Alice, no moglo se koristiti samo kod odraslih. Daje se jednom godišnje jer ne daje trajni imunitet.

Hilleman i Provost su uzgojili virus hepatitisa A u kulturi stanica 1970. godine, a 1986. godine razvili cjepivo koje nije bilo pogodno za ljude. Tek se 1995. godine razvilo cjepivo protiv hepatitisa A pogodno za ljude, a sadržavalo je cijeli virion hepatitis A virusa koji je uzgojen na ljudskim fibroblastima i inaktiviran formaldehidom.

Cjepivo protiv pertusisa, koje sadrži cijeli pertusis, je uzrokovao niz većinom blagih nuspojava, no poneke su bile ozbiljne. Dvoje djece u Japanu je umrlo nedugo nakon primanja tog cjepiva 1975. godine, stoga ga je japansko ministarstvo zdravlja suspendiralo iako se nije direktno dokazala njegova uloga u smrti navedene djece. Zbog te zabrane došlo je do naglog porasta oboljelih od pertusisa, pa ga je ministarstvo ponovno odobrilo, no samo za djecu stariju od 2 godine. Slično se dogodilo u Ujedinjenom Kraljevstvu, pa je procijepljenost protiv pertusisa do 1977. godine pala na manje od 33%., uzrokujući tri velike epidemije. Zbog nuspojava na cijeli pertusis znanstvenici Sato i Sato su u Japanu razvili cjepivo sa acelularnim pertusisom, koje je manje reaktogeno od cijelog. Temelji se na toksinu i filamentoznom hemaglutininu *Bordetelle pertussis*, i licencirano je u Japanu 1981. godine Kasnije su se razvila ostala acelularna cjepiva protiv pertusisa, od kojih neka imaju dodatne antigene.

Sedamdesetih i osamdesetih 20. stoljeća razvijeno je nekoliko bakterijskih cjepiva koja sadržavaju pročišćene polisaharide bakterijske kapsule. Uključivala su meningokokne

polisaharide grupe A i C, kojeg su razvili Artenstein i suradnici. Ipak, cjepivo sa grupom C nije proizvelo imunitet kod djece mlađe od 2 godine, a nije bilo ni poznata duljina trajanja imuniteta.

Austrian i i suradnici su 1977. godine razvili cjepivo sa pneumokoknim polisaharidom koje je u početku sadržavalo 14 antigena a kasnije, 1983. je prošireno na 23 antigena.

U dvadesetim i tridesetim godinama prošlog stoljeća Pitmann je otkrila da je, od šest tipova *H. influenzae*, virus tipa b najčešći uzročnik bolesti. Otkrila je da njegovu kapsulu čini polimer ribozilribitol fosfata, nazvan poliribozil fosfat (PRP).1985. godine je licencirano PRP cjepivo, koje nažalost nije bilo učinkovito kod djece mlađe od 18 mjeseci kod koje postoji najveća vjerojatnost oboljenja od meningitisa, a imalo je i ograničenu učinkovitost kod starije djece. Cjepivo je brzo napredovalo do druge i treće generacije. Kao što su Avery i Geobel pokazali na pneumokoku, i ovdje se imunogeničnost kapsularnog polisaharida mogla povećati vezanjem na protein nosač Schneerson i Robinson su povezali PRP na toksoid difterije i stvorili prvo cjepivo koje sadrži konjugirani polisaharid. Cjepivo je licencirano 1987 za djecu stariju od 15 mjeseci. Mlađa djecu su još bila pod rizikom, no još su tri konjugata uskoro došla, i to konjugat s toksoidom difterije iz mutiranog soja (HbOC), konjugat s proteinom vanjske membrane *Neisserije meningitidis* (PRP-OMP) i konjugat s toksoidom tetanusa. Prvu generaciju cjepiva protiv *Haemophilusa influenzae* tipa b su razvili Anderson, Smith, Schneerson i suradnici.

Razvijeno je nekoliko konjugata meningokokne grupe A ili C s toksoidima tetanusa i difterije koji daju dugotrajniji imunitet i koji omogućavaju imunitet i kod djece mlađe od 2 godine. Konjugat grupe C je licenciran u Ujedinjenom Kraljevstvu 1999. godine i stavljen u raspored cijepljenja. 2005. u SAD-u je licencirano kvadrivalentno cjepivo s konjugatima protiv sojeva A, C, Y i W135. Heptavalentno cjepivo pneumokoka konjugirano sa netoksičnim mutantom difterije je licencirano u SAD-u 2000. godine i pokazalo se sigurnim i učinkovitim kod djece mlađe od 2 godine. U istraživanju nakon licenciranja je primijećen drastičan pad invanzivne pneumokokne bolesti. 2010. godine licencirano je 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo i odobreno je za djecu starosti od 6 tjedana do 71 mjeseca.

Otkriće da su čestice površinskog antigena hepatitisa B iz zaraženih ljudi imunogenične i neinfektivne postalo je baza za pokušaje da se pročiste iz krvi kroničnih nositelja. Hilleman i suradnici su 1981. godine licencirali u SAD-u cjepivo nastalo iz plazme. No obzirom da je epidemija AIDS-a trajala u isto vrijeme, svi proizvodi iz ljudske krvi su se

smatrali potencijalno opasnim, iako je samo cjepivo dokazano sigurnim i nakon strogih provjera. Još jedan od problema je bio i što je proizvodnja seruma ovisila o ljudskom serumu. Zbog toga je nastalo prvo rekombinantno cjepivo, licencirano 1986. godine. Proizveli su ga Valenzuela, Medina, Rutter, Chiron i suradnici kloniranjem gena za površinski antigen hepatitis B virusa (HBsAg) u kvascu (*Saccharomyces cerevisiae*) i u stanicama sisavaca. HBsAg je proizveden u navedenim stanicama i onda se adsorbiran na aluminijeve adjuvanse koristio u cjepivu.

Merck je licencirao rekombinantno, kvadrivalentno cjepivo protiv humanog papiloma virusa (HPV) u SAD-u 2006. godine. Cjepivo se temelji na mogućnosti čestica nalik virusu (VLPs) da se same sastave u L1 (veliki) protein kapside, koji se sintetizira u kvascu. Sam razvoj cjepiva protiv HPV-a je trajao 15 godina. Frazer je 1991. godine objavio rad u kojem je sinteza oba gena L1 i L2 odgovorna za proizvodnju VLPs. Schiller, Lowry i suradnici su dokazali da je potreban samo jedan gen, L1 gen proteina kapside, da bi se sintetizirali VLPs. L1 protein bi tvorio strukturu nalik HPV virionu. Schillerova grupa je dokazala da je HPV L1 iz bakulovirusa učinkovitiji od Frazerovog mutanta. Merck i GlaxoSmithKlein su otkupili patente od svih koji su sudjelovali u razvoju ovog cjepiva.

Većina cjepiva koja se danas razvijaju se temelje na podjedinicama (pročišćeni proteini i polisaharidi), genetskom inženjeringu ili vektorskim antigenima i zbog toga se smatraju sigurnijima. Ipak, i metode poput atenuacije i inaktivacije i dalje daju nova cjepiva, poput zoster cjepiva. Od 2000. godine, 10 novih cjepiva je licencirano u SAD-u. Također su licencirana tri cjepiva protiv kolere,i to dva mrtva i jedno živo. U ovom poglavlju su navedeni neki utjecaji cjepiva na zdravlje svjetske populacije. Taj utjecaj će u 21. stoljeću, zahvaljujući novim tehnologijama i unatoč otporu pojedinih grupa i političara, vrlo vjerojatno rasti (Plotkin, 2013).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Cjepiva su imala, i još uvijek imaju, vrlo važnu ulogu u prevenciji bolesti i unapređenju zdravlja sveukupne populacije. Pomoću cjepiva već sada držimo pod kontrolom najveći dio zaraznih bolesti kao i određeni dio nezaraznih bolesti. Ogromni znanstveno-tehnološki napredak stvara nadu u pronalazak novih cjepiva kojima bi se moglo iskorijeniti i druge bolesti i značajno unaprijediti kvalitetu ljudskog života. Politika cijepljenja koju sustavno provode sve razvijene, ali i nerazvijene zemlje, svijeta ne samo da doprinosi poboljšavanju zdravlja pučanstva već i ima brojne ekonomske benefite. Za razliku, naime, od kurativne medicine čije su metode liječenja sve skuplje, cijepljenje se pokazuje kao najjeftiniji način brige o zdravlju sveukupne populacije.

No kao i svi lijekovi i medicinske intervencije, općenito, i cjepiva imaju različite nuspojave. Nuspojave brojnih cjepiva su već utvrđene i dobro dokumentirane. Praćenje nuspojava već otkrivenih cjepiva kao i praćenje i dokumentiranje nuspojava novo otkrivenih cjepiva jest zadaća znanstvenika i sveukupnog medicinskog sustava i regulative. Valja, naime, znati da sve nuspojave nisu do kraja istražene. Drugim riječima, pitanje sigurnosti i učinkovitosti cjepiva je i dalje pod lupom ne samo znanstvenika i medicinskog sustava već, u posljednje vrijeme posebno, kod samih korisnika. Sumnje u sigurnost i učinkovitost cjepiva u posljednje vrijeme sve više rastu.

Stoga je cilj ovog rada kritički ispitati je li sve veći porast sumnje u sigurnost i učinkovitost cjepiva opravdana. Analizom empirijskih rezultata, kritički će se preispitati neželjeni događaji nakon primjene nekih cjepiva. U radu će se provesti usporedna analizu tri različita sustava prijave neželjenih događaja nakon cijepljenja. Cilj je takve analize dati okvir za optimalan način prikupljanjem podataka o neželjenim događajima nakon cijepljenja kao način njihovog prijavljivanja.

3. MATERIJALI I METODE

Kao osnovna literatura poslužili su znanstveni radovi i udžbenici iz područja biomedicine.

Pretraživanje literature obavljeno je i elektroničkim putem, a pretražena je baza podataka PubMed i Elsevier.

Pri proučavanju znanstvenih radova izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci, koji su kritički prikazani i komentirani ovim radom.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1 Afere povezane s cjepivima u Bosni i Hercegovini

Afere povezane s cjepivima u Bosni i Hercegovini su praćene kroz javne objave Udruženja roditelja teško oboljele djece u Bosni i Hercegovini na portalu roditeljstvo.org.

Udruženje roditelja je 13.04.2011. godine objavilo da je nezadovoljno načinom vođenja istrage o smrti djeteta nakon cijepljenja, jer tužiteljica ne zna jesu li uzeti uzorci krvi za analizu. Dijete E.B. je umrlo osam sati nakon cijepljenja te je imalo gust i crn iscjedak krvi iz nosa te slab dotok krvi u moždano deblo. Kod drugog djeteta M.B. je primijećena komplikacija srčanog zaliska nakon cijepljenja, koja nije uočena prije. Udruženje sumnja da su ove reakcije organizma posljedica „udara“ prevelikog broja antigena koje ne mogu sva djeca podnijet. Udruženje tvrdi da djeca lakše podnose udar od pet antigena iz jednog polivalentnog cjepiva nego udar jednakog broja antigena iz dva različita cjepiva zbog nekompatibilnosti. Spomenuto Udruženje je tražilo i bakteriološku analizu krvi umrlog drugog umrlog djeteta - od B.D. jer sumnjaju da je zaraženo *Haemophilusom influenzae* tip b, koje je, po tvrdnjama Udruženja, uneseno cjepivom. Udruženje roditelja sumnja upravo na tu bakteriju zbog epiglotitisa, zbog koje je B.D. umrlo, a M.B. jedva spašen. Traže i ispitivanje uzoraka jetre jer smatraju da je dijete, zbog loše programiranog kalendara cijepljenja i nezrele jetre, dobilo previše mikrodoza žive koje su dodatno oštetile jetru i doprinijele znatnom pogoršanju zdravlja. Smatraju i da je farmakološki nadzor u Republici Srpskoj loš, te da se smrt djeteta B.D. može pripisati ili pogrešnom davanju cjepiva ili njihovoj lošoj kvaliteti. Dvoje djece iz Lukavca i dijete iz Doboja su primili različita DTP cjepiva, ali je svo troje primilo isto Hib cjepivo koje je donirao UNICEF putem *Global Alliance for Vaccines and Immunization* (GAVI) fonda. Također napominju da se bočice cjepiva koje je B.D. dobilo ne mogu poslati na toksikološku analizu jer im kod davanja nije upisan serijski broj (www.roditeljstvo.com).

Kratko vrijeme nakon prve prijave, 25.04.2011. godine, Udruženje roditelja teško bolesne djece u BiH oglasilo se objavom u kojjoj smatra da nalaz leša ne daje dovoljno elemenata za donošenje zaključka “nije od vakcine” jer objašnjava samo uzrok smrti, ali ne i uzrok bolesti. Nalaz navodi da je dijete B.D. umrlo gušenjem od upale pluća, ali ne otkriva uzročnika upale. Nezadovoljno je i nedostatkom dijagnostičkog diferenciranja s drugim izvorima otežanog disanja, a koji mogu biti povezani sa cijepljenjem koje uzrokuje bakterija iz jednog cjepiva ili, kako Udruženje tvrdi, izloženosti organizma višestrukom udaru antigena

iz cjepiva. Roditelji umrlog djeteta žele znati i vrijeme pojavljivanja upale pluća, jer bi se time moglo odrediti da li je pedijatar prije cijepljenja mogao poslušati pluća stetoskopom i zabraniti cijepljenje ili se radi o upali pluća koja se razvija u roku od 12 sati i izaziva smrt (www.roditeljstvo.com).

U idućem priopćenju, objavljenom 27.05.2011. godine, Udruženje izražava sumnju da pedijatri nakon prijava zdravstvenih komplikacija kod djece nakon cijepljenja često i neosnovano odgovaraju da nije od cjepiva i na taj način onemogućuju roditelje u borbi za odštetu. Stoga Udruženje skreće pažnju na prikaz neželjenih događaja vezanih sa cijepljenjem iz američkog državnog sistema za prijavljivanje post-vakcinacijskih komplikacija *Vaccine Adverse Events Reporting System* (VAERS). U VAERS-u se prijavljuju slučajevi smrti koje nastupaju nakon cijepljenja kao i dolaženje u stanje opasnosti po život, smještaj djeteta na intenzivnu njegu, smještaj u bolnici, produžen boravak u bolnici i trajni invaliditet. VAERS kod pojedinačnih cjepiva precizira pojedinačne antigene koji se djeci daju u svim postojećim kombinacijama sa drugim antigenima iz drugih cjepiva, a koje mogu uzrokovati neželjene posljedice kod djece. Po stavovima Udruženja, VAERS je kvalitetniji od Europske medicinske agencije (EMA) jer ne postavlja „birokratske prepreke“ po kojima samo ovlaštene državne agencije u ovu centralnu europsku bazi mogu prijaviti tešku post-vakcinacijsku komplikaciju. U VAERS-u osoba koja prijavljuje komplikacije može biti sam roditelj ili neka treća osoba. Pri tom prijava ne mora prethodno biti službeno ispitana od strane medicinskih stručnjaka već se može prijaviti i samo sumnja na utjecaj cjepiva ili načina cijepljenja na pogoršanje zdravlja djece. Zbog toga VAERS ima širu bazu podataka prijava od EMA, iz koje tim VAERS-a sam pravi selekciju prijava koje će uvrstiti u razmatranje. Po Udruženju, VAERS je na taj način uklonio lažno prikazivanje trenutnog stanja o broju i težini komplikacija umanjivanjem i ublažavanjem podataka, a koje odgovara „interesima farmaceutskih lobija kada djeluju u sprezi s korumpiranim zdravstvom“ (www.roditeljstvo.com).

U objavi 19.07.2011. godine Udruženje poziva roditelje iz cijele BiH, čija su djeca umrla od 2000. godine, a kojima je kao dijagnoza navedena „novorođenačka smrt bez objašnjenja“ (SIDS), da preispitaju navedenu dijagnozu. To se prvenstveno odnosi na djecu koja su nakon cijepljenja naglo postala mlitava, prestala dizati glavu, izgledala kao da „polako venu“, dobila teške probleme sa disanjem ili neki drugi vrlo upadljiv simptom, nakon čega su umrla. Također se mogu prijaviti i smrti nastale naglo, prebrzo i sa vidljivom patnjom organizma djeteta. Udruženje može takve podatke proslijediti VAERS-u, jer je dobilo uputu

za direktno upisivanje u elektronsku bazu ulaznih podataka tog sistema tako da za upisane podatke mogu znati samo upisivači podataka Udruženja i VAERS-a, tako da je zaštićen identitet roditelja (www.roditeljstvo.com).

Udruženje 05.08.2011. godine navodi nekoliko prijava u svom priopćenju za javnost. Prijava broj jedan: sedam dana nakon prvog Hep B cjepiva u Republici Srpskoj dijete je prestalo koristiti ruku, trideset tri dana kasnije pri kontrolnom pregledu za drugo cjepivo pedijatar je primijetio da je dijete mlitavo, ali usprkos tome je odobrio davanje druge doze Hep B, nakon čega se djetetu stanje znatno pogoršalo, a otkrivena mu je i lezija mozga.

Prijava broj dva: šest dana nakon cijepljenja drugom dozom Hep B cjepiva, u Federaciji Bosne i Hercegovine, dijete je imalo tako jako zatajivanje rada srca da je oživljavano i stavljeno na aparate za disanje. Pri tom mu se javila i sepsa uzrokovana *Staphylococcus aureusom*, nakon čega je postalo mlitavo. Encefalopatiju, koju je dobilo 2007. godine, su mu dijagnosticirali je 2009. godine.

Prijava broj tri: trinaest dana po prijemu DTP cjepiva, u Republici Srpskoj, dijete je imalo prve trzaje ruku i nogu, na što pedijatar nije reagirao. Deset dana kasnije trzaji su postali jači i češći, a četrdeset sedam dana kasnije dijete je dobilo prvi epileptički napad. Magnetna rezonanca je pokazala atrofiju mozga, a u bolnici je nestao izvještaj o teškom pogoršanju zdravstvenog stanja kada je djetetu srce prestalo raditi i kada joj je bio smanjen dotok krvi u mozak, što je moglo uzrokovati asfiksiju.

Prijava broj četiri: jedan dan po primanju treće doze Hep B cjepiva, u Republici Srpskoj, dijete je dobilo vrtoglavicu, mlitavost i tešku iscrpljenost, kojoj doktori nisu željeli objasniti uzrok zbog čega je podvrgnuta operaciji koja mu je trajno oštetila zdravlje. Djetetu je rađeno vađenje uzoraka kralježničke moždine u drugoj državi, koje je loše izvedeno, i uzrokovalo flacidnu paraplegiju.

Prijava broj pet: jedan dan po prijemu treće doze Hep B cjepiva, u Federaciji Bosne i Hercegovine, dijete više ne može stati na noge već kleca i pada iz stojećeg položaja. Sa deset mjeseci je prestalo sjediti i koristiti desnu ruku i desno rame, a poremećen mu je i bioritam pa je po četrdeset osam sati bilo budno, nakon čega je spavalo dvadeset sati. 2005. godine je dobilo mioklonu epilepsiju, ali i pored takvog zdravstvenog stanja je dobilo treću dozu Hep B cjepiva 2009. godine koje mu je znatno pogoršalo zdravstveno stanje.

Prijava broj šest: Sedam dana po prijemu treće doze Hep B cjepiva, dane zajedno sa DTP cjepivom različitih proizvođača istog dana, u Federaciji Bosne i Hercegovine, dijete je postalo mlitavo, dobilo hipoksično-ishemičnu encefalopatiju, tešku atrofiju parenhima i mioklonu epilepsiju.

Prijava broj sedam: sedam dana po prijemu druge doze Hep B cjepiva zajedno sa BCG cjepivom različitih proizvođača istog dana, u Republici Srpskoj, dijete je dobilo tešku mlitavost i ukočenost udova, gubitak apetita. Mjesec dana kasnije počelo je ispuštati autistične krike, a dva mjeseca kasnije u potpunosti je odbijalo hranu i vodu. I pored takvog stanja, od srpnja 2004 do travnja 2005 godine, dijete je dobilo još četiri cjepiva, i to treću dozu Hep B, dvije doze DTP polio i MRP cjepiva nakon kojih je dovedeno u stanje neizlječivosti.

Prijava broj osam: šest dana nakon drugog Hep B cjepiva, u Federaciji Bosne i Hercegovine, dijete više nije slijedilo predmete pogledom i rijetko je i polako pokretalo noge. U devetom mjesecu prilikom pregleda, nakon primanja treće doze Hep B i DTP cjepiva različitih proizvođača istog dana, pedijatar je primijetio da beba ne hoda. I pored takvog zdravstvenog stanja od kolovoza 2006. godine dijete je primilo još tri DTP cjepiva i tri Hep B cjepiva koja su mu još više pogoršala zdravstveno stanje jer je nakon njih postalo mlitavo, dobilo epilepsiju, autizam, oštećenje moždane kore i nerazvijen govor. Dijete upotrebljava samo riječi „mama“ i „baba“, nije u stanju zauzeti vertikalnu poziciju, ima stereotipne pokrete rukama kako da mijesi kruh, ne kontrolira sfinktere i stalno škrguće zubima.

Pedijatri nisu prijavljeni po imenu jer roditelji uglavnom ni ne znaju kako se zovu doktori koji njihovoj djeci daju cjepiva, već su prijavljeni domovi zdravlja u kojima su djeca primala cjepiva (www.roditeljstvo.com).

Udruženje je 16.08.2011. godine objavilo da je upisalo u bazu ulaznih podataka VAERS-a prijave koje se odnose na postvakcinacijske komplikacije nastale nakon upotrebe doniranih cjepiva u Bosni i Hercegovini koje ili pedijatri nikada nisu prijavili ovlaštenim komisijama ili ih komisije nisu službeno registrirale nakon prijema. VAERS-u su prijavljena teška i trajna neurološka oštećenja zdravlja djece iz Bosne i Hercegovine, nastala nakon cijepljenja u prvih dvanaest mjeseci života. Za ta oštećenja doktori su rekli “da nije od vakcine“ iako nije bilo činjenica za takvo zaključivanje. Naime, bebama uzorci krvi, tkiva, moždane tekućine i urina nisu slati na laboratorijske pretrage prije davanja mišljenja o postojanju ili nepostojanju uzročno-posljedične veze između cijepljenja i oštećenja zdravlja, a

upotrjebljene bočice cjepiva nisu poslane na toksikološku analizu. Udruženje je poslalo VAERS-u samo potpuno dokumentirane slučajeve. VAERS-u su do ovog datuma prijavljene samo one bebe kod kojih se ozbiljna reakcija javila samo nekoliko sati nakon cijepljena do najkasnije sedam dana. Kod svih trideset prijava se radi o djeci koje su prošle prvostupanjsku liječničku komisiju koja im je ustanovila stopostotno oštećenje zdravlja i usporen psihomotorni razvoj i koja su već dobila rješenje mjesno nadležnog centra za socijalni rad o kategorizaciji invaliditeta, a petero djece je imalo smrtni ishod. Od tridesetero djece, dvadeset šest ih ima i otpusno pismo iz rodilišta u kom je navedeno da su rođena kao zdrave bebe, a samo četiri su imale težih problema kod poroda. Od dvadeset sedam prijavljene djece, njih dvanaest je primilo dva cjepiva od dva različita proizvođača isti dan, a od ovo dvanaestero djece, njih pet je dva puta primilo po dva cjepiva različitih proizvođača isti dan, dok je za troje djece ovaj podatak na ponovnoj provjeri. Jedanaestero djece je nakon pojave prvih neuroloških oštećenja i dalje nastavilo primati cjepiva jer ih pedijatri nisu uputili na ovlaštenu liječničku komisiju za izuzeće od daljih cijepljenja i ta cjepiva su im znatno pogoršala zdravstveno stanje (www.roditeljstvo.com).

Udruženje je 19.09.2011. godine iznijelo podatak da je od uvođenja GAVI projekta cijepljenja zdrave novorođene djece u Bosni i Hercegovini protiv hepatitisa B u prva 24 sata života, 2002. godine broju umrlih beba starih do 12 mjeseci u Bosni i Hercegovini iznosi 2249. Uzroci smrti se razvrstavaju po 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti, a temelj zdravstvene statistike je prijavni list o smrti koji najčešće popunjavaju matični uredi i zdravstvene ustanove. Prijavni list o smrti bi kod utvrđivanja uzroka smrti trebao raščlaniti slijed patoloških događaja koji su prethodili smrtnom ishodu. Udruženje postavlja pitanje koliko je dijagnostika smrti objektivna kad u rubrikama formulara uopće nisu predviđeni podaci o cijepljenju djece prije smrti. U rubrici broj 24 je čak striktno navedeno „ne upisivati mehanizam smrti (zatajenje srca, zastoj disanja) već bolest ili komplikaciju koja je prouzrokovala smrt“. Udruženju je posebno zabrinjavajući broj od 71 umrle bebe u Federaciji BiH kojima je u prijavnom listu uzrok smrti označen kao “nepoznat ili neobjašnjen“. Uzrok ovoj klasifikacijskoj oznaci može biti i propuštena ili neblagovremena dostava podatka, ali i dijagnoza novorođenačku smrt bez objašnjenja (SIDS). Ovu dijagnozu Udruženje smatra neprihvatljivom u okolnostima opterećivanja organizma beba kemijskim tvarima iz trinaest cjepiva koje bebe prime u prvoj godini života: jedna BCG doza, tri hepatitis B doze, tri DTP doze, tri polio doze, dvije HiB doze i jedna MRP doza. Pored toga Udruženje je zabrinuto i zbog četrdeset dva slučaja smrti uzrokovanog problemima s disanjem, jer, po Udruženju,

doktori ne žele prepoznati postvakcinacijski epiglotitis. Jednako im je zabrinjavajuća smrt dvadeset četiri bebe koje su umrle u prva dvadeset četiri sata života, kada primaju cjepivo protiv Hepatitisa B, a koje bi moglo biti rezultat neprilagođenog kalendara cijepljenja kod bebi rođenih s nezrelom jetrom. Udruženje ne tvrdi da je kod svih beba uzrok smrti cjepivo, već traži da se ispitaju svi bitni pokazatelji i ustanovi koliki utjecaj na smrtnost se može pripisati cijepljenju, a koliki drugim faktorima. Od trideset beba iz BiH koje su prijavljene VAERS-u, njih dvanaest je primilo po dva cjepiva od dva različita proizvođača isti dan. Od njih je pet na taj način cijepljeno dva puta u trideset dana razmaka, a od tih pet tri bebe su umrle. Po Udruženju se cijepljenje kao faktor smrtnosti odbacuje unaprijed i bez argumenata i zagovara se bez odgovarajućeg metodološkog pristupa. Smatraju da se cijepljenje mora koristiti u statistici kao faktor smrtnosti (www.roditeljstvo.com).

Udruženje je 04.10.2011. godine obavijestilo javnost na prestanak doniranja cjepiva iz GAVI fonda te smatra da će odlazak GAVI cjepiva iz Bosne i Hercegovine normalizirati odnos roditelja prema cjepivu kao obliku zaštite jer će se, po njima, znatno smanjiti strah od teških neuroloških postvakcinacijskih komplikacija zdravlja njihove djece. Strah roditelja od cijepljenja je u određenom periodu pratio i pad odaziva cijepljenju, a ovaj strah je bio bitno uzrokovan sa nekoliko zabrana koje su pratile GAVI projekt. To su:

1. zabrana ispitivanja kvalitete cjepiva, što pokazuju primjeri pet bočica DTP cjepiva zaplijenjenih prije devet godina po nalogu kantonalnog tužitelja (10.10.2002), a koje, kako Udruženje tvrdi, nikada nisu poslane u laboratorij na kemijsko-toksikološku analizu, i šest neispitanih bočica cjepiva nedavno umrle i jedva preživjele bebe iz Lukavca i umrle bebe iz Doboja.

2. Zabrana kritiziranja loše medicinske postavke projekta, da je davanje dvije vakcine od dva različita proizvođača isti dan suprotno najboljoj farmakološkoj praksi, ili da se bebama rođenim sa nezrelom jetrom prerano daje cjepivo protiv Hepatitisa B.

3. Zabrana slanja uzoraka krvi, moždane tekućine, urina, kose i noktiju oboljele djece na one laboratorijske analize koje bi potkrijepile postavljenu dijagnozu valjanim laboratorijskim rezultatima, zbog čega je samo devet posto stradale djece u BiH medicinski detaljnije obrađeno.

4. Zabrana upotrebe komentara “jeste od vakcine” i zabrana razgovora o uzrocima porasta teških invaliditeta kod djece pred roditeljima stradale djece (www.roditeljstvo.com).

Udruženje je 13.10.2011. godine od farmaceutske kompanije „Glaxo Smith Kline“ zatražilo pojašnjena vezana uz cjepivo Infanrix IPV. Razlog ovom zahtjevu su, po mišljenju Udruženja, nedovoljno potkrijepljeni podaci o dva pokazatelja ovog DTP cjepiva navedenim u Rješenju broj 05-37- 3636/ 06 od 15. 05. 2006. godine kojim je ovom cjepivu odobrena upotreba za područje Federacije BiH. Radi se o pokazatelju “Interakcije”, koja označava mogućnost upotrebe ovog cjepiva usporedo sa drugim cjepivima. U dokumentaciji ovog cjepiva je navedeno da ga ne bi trebalo miješati sa drugim cjepivima u istoj šprici, ali se može dati uz neko drugo cjepivo pod uvjetom da se dva cjepiva daju na dva različita mjesta. Udruženje želi znati koliko je ova preporuka proizvođača zasnovana na prethodno provjerenim činjenicama. Udruženje traži slijedeće podatke od „Glaxo Smith Kline“:

a) u kojim zemljama je vršeno cijepljenje djece DTP i Hib cjepivima isti dan,

b) o nazivu Hib cjepiva koja je data usporedno sa DTP cjepivom i nazivu njegovog proizvođača,

c) koji dokument ovlaštene medicinske institucije u toj zemlji je bio osnova da se DTP i Hib cjepiva daju isti dan na dva različita mjesta na tijelu beba,

d) da li su tu osnovu pratile i upute da se prethodno zamrznuta cjepiva ne smiju koristiti i da zbog taloženja u mirovanju cjepivo prije upotrebe treba dobro promućkati,

e) koliki je broj djece cijepljen na takav način,

f) koliko dugo je trajalo razdoblje takvog načina cijepljenja beba u tim državama,

g) koliki broj post vakcinacijskih komplikacija je zvanično prijavljen.

Drugo pojašnjenje vezano je za listu pomoćnih tvari u ovom DTPr cjepivu. Udruženje želi znati koje se od navedenih tvari koristi kao konzervans za zaštitu cjepiva od bakterija i gljivica (www.roditeljstvo.com).

4.2. *Haemophilus influenzae*

Bolest uzrokovana *Haemophilusom influenzae* je invazivna bakterijska infekcija koja je nekad bila najčešći uzrok bakterijskog meningitisa kod djece. *Haemophilus influenzae* je obligatni patogen koji za svoj razvoj treba nikotinamid adenin dinukleotid i porfirin, koji se

nalaze u eritrocitima. Širi se od osobe do osobe kašljanjem, kihanjem i kontaktom sa zaraženom slinom ili krvi. Najčešće uzrokuje meningitis, ali može uzrokovati i pneumoniju, epiglotitis, septikemiju, osteomijelitis, celulitis i infekcije zglobova koje mogu uzrokovati artritis. Bakterijski meningitis je ozbiljna infekcija koja uzrokuje vrućicu, smanjenje kognitivnih mogućnosti, komu i smrt. Mnoga preživjela djeca imaju ozbiljne posljedice u obliku teškog oštećenja živaca i mozga koje uzrokuju sljepoću, paralizu i mentalnu retardaciju. Djeca mlađa od 2 godine imaju najveći rizik od obolijevanja od bolesti uzrokovane *H. influenzae*. Ipak, kod djece mlađe od 2 mjeseca učestalost obolijevanja je mala, vjerojatno jer još uvijek imaju antitijela od majke. Osobe sa oslabljenim imunitetom, osobe sa asplenijom i hemoglobinopatijom imaju veći rizik od obolijevanja (Plotkin, 2013).

4.2.1. Cjepivo protiv *Haemophilus influenzae* (Hib cjepivo)

Hib cjepivo u sebi ne sadrži živu bakteriju, već samo polisaharide kapsule koji su vezani na protein nosač koji može biti porijeklom od *Clostridium tetani* (pročišćeni toksoid tetanusa), *Corynebacterium diphtheriae* (CRM protein) ili *Neisseria meningitidis* (proteinski kompleks vanjske membrane) i na taj način pobuđuju imunitet i grade imunost prema *Haemophilus influenzae b*, stoga ne može uzrokovati bolest. Koriste se već dvadeset godina. Cjepivo se ne bi trebalo davati djeci mlađoj od šest tjedana, jer bi davanje istog pobudilo reakciju koja bi kočila tijelo u odgovoru na kasnije doze Hib cjepiva. Cjepivo također smanjuje asimptomatski nazofaringealni prijenos i značajno štiti necijepljene ljude čak i kod pokrivenosti cjepivom od četrdeset do pedeset posto stanovništva.

Osobe koje se ne bi trebale cijepiti cjepivom Hib su osobe koje su imale tešku alergijsku reakciju nakon prethodne doze Hib cjepiva ili tešku alergiju na bilo koji dio cjepiva.

Blaže reakcije nakon Hib cjepiva: crvenilo, toplina ili otok na mjestu davanja cjepiva, vrućica. Reakcije nisu učestale, nastaju ubrzo nakon cijepljenja i povlače se nakon dva ili tri dana.

Reakcije koje se javljaju nakon bilo kojeg cjepiva: teška alergijska reakcija. Događa se rijetko, u jednoj od milijun dozi i nastupa unutar par minuta do par sati nakon cijepljenja. (Plotkin, 2013; Watt, 2009).

Simoes i suradnici su proveli istraživanje kojim su htjeli vidjeti utjecaj Hib cjepiva kod smanjivanja pojave meningitisa kod djece ispod pet godina. Promatrala se učestalost Hib meningitisa prije uvođenja cjepiva (srpanj 1995 – lipanj 1999) i poslije uvođenja cjepiva (srpanj 1999 – svibanj 2001) u državi Gois, Brazil. Učestalost Hib meningitisa nakon cijepljenja se smanjila sa 10.8 na 2.3, što znači smanjenje rizika od 78%. (Simoes, 2004)

Mulholland i suradnici proveli su dvostruko slijepo randomizirano istraživanje u Gambiji da bi provjerili učinkovitost konjugiranog Hib cjepiva. Istraživanje se provodilo od ožujka 1993. do kolovoza 1995. na 42848 novorođenčadi. Novorođenčad je podijeljena u grupu koja je dobila Hib cjepivo konjugirano s tetanus proteinom pomiješano sa DTP cjepivom i u grupu koja je dobila samo DTP cjepivo. Cjepiva su dana u dobi od 2, 3 i 4 mjeseca. Djeci kod koje su bili prisutni simptomi Hib infekcije su vađeni uzorci krvi a po potrebi i lumbarna punkcija, radiografija pluća ili perkutani aspirat pluća. Djeca su se pratila između 5 i 36 mjeseci. Cjepivo se pokazalo učinkovitim u prevenciji većine slučajeva meningitisa i pneumonije uzrokovane Hib-om (Mulholland, 1997).

Sultana i suradnici su proučili utjecaj konjugiranog Hib cjepiva na meningitis u Bangladešu. Promatrala se učestalost Hib meningitisa u području oko dvije bolnice u Dhaki. Učestalost Hib meningitisa se potvrđivala kulturom, lateks aglutinacijom i PCR-om na djeci godinu dana prije i godinu dana nakon uvođenja cjepiva. Učestalost se prilagodila broju djece koja su bila u danim bolnicama. Nakon uvođenja, učestalost meningitisa uzrokovanog Hib-om pala je sa 92 na 16 slučajeva na 100000 djece. Učestalost purulentnog meningitisa je pala sa 1659 na 1159 slučajeva na 100000 djece. Istraživanjem je potvrđen pad učestalosti meningitisa nakon uvođenja cjepiva (Sultana, 2013).

4.3. Živa

Živa postoji u tri različita oblika: elementarna, anorganska i organska (metil-živa i etil-živa). Živa uzrokuje akutno i kronično trovanje već pri niskim dozama. Ona je neuro-, nefro- i imunotoksična. Razvoj djeteta in utero i nedugo nakon rođenja je posebno pod rizikom otrovnosti žive. Živa je sveprisutna i perzistentna, globalni je zagađivač, akumulira se u živim organizmima, poglavito kroz morski hranidbeni lanac i predstavlja ozbiljnu zdravstvenu prijetnju za djecu.

Ova 3 glavna oblika žive se razlikuju i po svojoj toksokinetici (apsorpciji, distribuciji i akumulaciji), utjecaju na zdravlje i dužini kruženja u prirodi. Organska živa je najopasniji oblik žive za ljudsko zdravlje. Metil-živa je najčešći oblik, a predstavlja rizik kroz konzumaciju ribe. Bolje se apsorbira od anorganske žive. Drugi oblik je etil-živa (nastao metabolizmom tiomersala) koji se koristi kao konzervans u nekim cjepivima.

Elementarna živa je tekućina na sobnoj temperaturi i manje je toksična nego anorganski i organski spojevi žive. Ako se zagrije, živa isparava i postaje jako toksična. Metalna živa je lipofilna i taloži se u masnom tkivu. Anorganski ioni žive variraju u svojoj topljivosti u vodi. Soli dvovalentne žive su topljive u vodi. Visoka toksičnost živinih iona se objašnjava visokim afinitetom za sulfhidrilne skupine aminokiselina. U organskim spojevima žive, živa se kovalentno veže za ugljik. Organska živa je najopasniji oblik žive po ljudsko zdravlje. Metil-živa, najčešći oblik organske žive, je oblik koji predstavlja rizik kod konzumacije riba. Metil-živa se bolje apsorbira i pokazuje veću mobilnost u ljudskom tijelu od anorganske žive. Drugi oblik organske žive je etil-živa koji je metabolit tiomersala, koji se pak koristi kao konzervans.

Djeca su smatrana posebno osjetljivima na opasnosti iz okoline. Postoje specifični periodu njihovom razvoju kad izloženost kemijskim, fizikalnim i biološkim agensima može uzrokovat teška zdravstvena stanja. Uz to što su posebno osjetljiva zbog svog rasta i razvoja, izloženost je daleko veća zbog njihove tjelesne mase i određenih ponašanja koja ih čine osjetljivijima na izloženost (na primjer, stavljanje ruku u usta).

Fiziološke razlike između djece i odraslih nisu samo u nezrelim metaboličkim putevima. Zbog toga što bitni organski sustavi još uvijek sazrijevaju, djeca imaju jedinstvenu osjetljivost koja se ne vidi kod odraslih – i kritično vremensko razdoblje za tu osjetljivost. Kritična razdoblja vrijeme prije začeća, gestacija i postnatalno vrijeme. Više od jednog sustava može biti ugroženo i različite patologije mogu nastati ovisno o dozi i vremenu izlaganja. Fetus i novorođenče su posebno osjetljivi na izloženost živi. Oštećenja živčanog sustava od strane žive su najvjerojatnije trajna. Neurotoksični učinci mogu biti rezultat prenatalnog ili ranog postnatalnog izlaganja (Bose, 2010; Pichichero, 2008).

4.3.1. Tiomersal

Tiomersal (tiomerosal ili Merthiolate, o-karboksifenil-tio-etil natrijeva sol) je organoživin spoj koji ima antiseptička i antifungalna svojstva. 49,55% tiomersala čini živa. Raspada se na etil-živin hidroksid i etil-živin klorid u vodenim otopinama soli. Koristi se u širokom spektru farmaceutskih proizvoda, uključujući i cjepiva, od 1930. Ako se nalazi u cjepivima preporučenima za djecu, njegova koncentracija u istima iznosi od 12,5 µg Hg do 25 µg Hg po 0,5 ml doze. Ne koristi se kod cjepiva sa živim mikroorganizmima. Kod inaktiviranih cjepiva se može dodati tokom same proizvodnje ili se može naći u tragovima u posljednjoj fazi proizvodnje kao posljedica korištenja kod određenih faza proizvodnje (Golos, 2015).

Poluvrijeme života intramuskularne etil-žive iz tiomersala porijeklom iz cjepiva u novorođenčadi je značajno kraće od oralno unesene metil-žive kod odraslih. Povećane razine žive su detektirane u stolici nakon cijepljenja, ukazujući na to da se etil-živa eliminira putem gastrointestinalnog trakta. Zbog različite farmakokinetike etil- i metil-žive, smjernice o izloženosti žive koje se baziraju na oralno unesenoj metil-živi kod odraslih nisu točne za procjenu rizika kod djece koja primaju cjepiva sa tiomersalom. Rad Pichichero i suradnika dokazuje direktnu vezu između količine žive u krvi i koliko dugo ostaje u krvi sa potencijalom žive da dođe do mozga i uzrokuje probleme u razvoju. Nije dokazano da nema taloženja žive u drugim dijelovima tijela. Dokazano je da je poluvrijeme života etil-žive iz tiomersala nisko, a izlučivanje iste je brzo (Burbacher, 2005).

WHO je napravio provjeru sigurnosti cjepiva sa tiomersalom pregledom relevantnih članaka objavljenih do 2008. godine. Gledao se sigurnosni profil timersala u in vitro pokusima, in vivo na životinjama, ljudima i pregledani su epidemiološki podaci, također je izvršena kvantitativna procjena rizika od strane FDA.

U in vitro istraživanjima utjecaj tiomersala se testirao u nanomolarnim i mikromolarnim količinama. In vitro učinci su primijećeni na staničnom i međustaničnom nivou. Primijećena je razlika u razini glutationa, signalnim putovima i citotoksičnosti promjenom doze timersala. No kod in vitro studija moramo uzeti u obzir da će kinetika spoja u in vivo istraživanjima biti drugačija i da su vjerojatne i toksikološke razlike.

U životinjskim studijama učinci tiomersala u vrlo niskim dozama se nisu uvijek preklapala sa jednakim dozama tiomersala kod novorođenčadi. Doze daleko veće od onih

kojima su izloženi ljudi su bile potrebne da bi se inducirala toksičnost kod životinja (promjene u tjelesnoj težini, neurotoksičnost, nefrotoksičnost i smrt).

U kliničkim studijama neurotoksičnost je primijećena kod slučajnog trovanja sa etil-živom ili pokušaja samoubojstva sa tiomersalom. U tim slučajevima doze su bile 0,5-83 mg/kg tjelesne težine (250 puta veće od koncentracija timerosala u cjepivima koja se koriste u Sjedinjenim Američkim Državama). Alergijske reakcije na mjestima davanja cjepiva su jedine neželjene nuspojave koje su trenutno primijećene kod ljudi u dozama nađenim u cjepivima (doze od 1 do 4 μg/kg tjelesne težine).

U epidemiološkim istraživanjima nije pronađena povezanost između cjepiva sa tiomersalom i autizma. Istraživanja između 2004 i 2008 nisu pronašla povezanost između prenatalne, neonatalne i postnatalne izloženosti tiomersalu iz cjepiva i nizu neuropsiholoških oboljenja, uključujući i autizam.

U istraživanjima farmakokinetike tiomersala je zaključeno da se živa iz tiomersala relativno brzo izlučuje iz krvi u feces kod novorođenčadi i odraslih.

1999. Agencija za hranu i lijekove (FDA) je provela semikvantitativnu provjeru rizika izloženosti živi usporedbom kumulativne izloženosti živi iz tiomersala i žive iz metil-žive porijeklom iz hrane.

Najviše razine žive su slične kod unosa metil-žive i cijepljenjem tiomersalom. No u istraživanjima je primijećeno da se živa iz tiomersala brže izlučuje iz krvi od žive iz metil-žive. U oba slučaja se živa akumulira u mozgu no koncentracije žive u mozgu nakon unosa metil-žive su veće nego od onih iz tiomersala, a sama živa se zadržava dulje u organskom obliku u mozgu ako je porijeklom iz metil-žive. Očekuje se veća toksičnost žive iz jednake doze metil-žive nego iz tiomersala.

Problem kod određivanja semikvnatitativnog rizika izloženosti tiomersala je ta što akutna izloženost novorođenčadi tiomersalom u Sjedinjenim Američkim Državama počinje kod rođenja, a nisu utvrđene sigurne razine izloženosti tiomersalu kao kod metil-žive u prehrani. Činjenicu da izloženost počinje kod rođenja moramo uzeti kao standard s kojim ćemo uspoređivati rezultate iz budućih istraživanja koja uključuju razinu žive u krvi i tkivima, ili procjenu u kumulativnoj toksičnosti žive (www.who.int).

Istraživanje u Danskoj je provedeno analizom podataka autistične djece od 2 do 10 godina iz *Danish Psychiatric Central Research Register*, u periodu od 1971. godine do 2000. godine. Analizom se pokazalo da nije bilo porasta broja oboljelih od autizma u vremenu kad se koristio tiomersal u cjepivima, to jest do 1990. godine. Od 1991. godine do 2000. godine broj autistične djece je porastao i nastavlja rasti i nakon uklanjanja tiomersala iz cjepiva, čak i kod djece koja su se rodila nakon što je on uklonjen iz cjepiva. Istraživanje je provedeno na 956 djece dijagnosticiranih sa autizmom (Madsen, 2003).

Cristofer S. Price i suradnici su proveli istraživanje na 256 djece sa bolešću iz autističnog spektra i 752 zdrava djeteta rođena iste godine, istog spola i koja se nalaze u istoj managed care organization. Izloženost timerosalu iz cjepiva je određena iz elektronskih registara o cijepljenju, medicinskih kartona i ispitivanju roditelja. Nije dokazan utjecaj tiomersala na povećan rizik od autističnog poremećaja (Price, 2010).

Yassa HA pak smatra da su olovo i živa glavni uzročnici autizma. U svom istraživanju on je prikupio uzorke krvi i kose od četrdeset petero djece iz gornjeg Egipta kojima je dijagnosticiran autizam i koja su bila stara između 2 i 10 godina. Kao kontrolna grupa mu je poslužilo četrdeset petero djece istih godišta, nakon što su dala informirani pristanak i ispunili upitnik o faktorima rizika. Usporedili su se podaci dobiveni analizom uzoraka obje grupe, a onda su opet analizirani uzorci autistične djece nakon što su bila tretirana sa kelatima. Rezultati su pokazali visoku razinu žive i olova kod djece sa autizmom, za razliku od zdrave djece. Također, nakon primjene kelata koji su vezali živu i olovo i uklanjali ih iz organizma oboljele djece, primijećeno je smanjenje autističnih simptoma kod oboljele djece (Yassa, 2014).

Iako Yassino istraživanje pokazuje utjecaj žive i olova na simptome autizma, to ipak ne znači da su glavni uzročnici, obzirom da autizam kao bolest postoji i u sredinama gdje je izloženost živi i olovu manja. Također, u njegovom istraživanju nije navedeno u kojem obliku je bila živa kojoj su djeca izložena.

Istraživanje Goldmana, je pokazalo da je izloženost fetusa živi iz tiomersala iz cjepiva protiv influence (25 μg Hg) danog majci tokom trudnoće (ako se pretpostavi da se 50% dane doze akumulira u fetusu) bi uzrokovalo to da bi fetus prosječne težine od te doze dobilo više od 125000 puta veću razinu žive od one određene sigurnom od strane US EPA ako bi se dalo unutar 8 tjedana trudnoće. Ako bi se pak dalo unutar 42 tjedna, fetus bi primio dozu žive koja je 34 puta veća od dozvoljene (Goldman, 2013).

U ovom istraživanju je pak problem što fetus sigurno ne apsorbira 50% unesene koncentracije žive, obzirom na to da je tijelo majke daleko veće od samog fetusa i samom površinom apsorbira daleko više žive.

4.4. Hepatitis B

Hepatitis B je zarazna bolest jetre koju uzrokuje virus hepatitisa B. Može biti blaga i trajati nekoliko tjedana, ali i ozbiljna te prijeći u kronični hepatitis B. Akutni hepatitis B traje do 6 mjeseci i najčešće je blažeg oblika. Ako organizam ne uspije savladati viruse, bolest prelazi u kronični oblik koji može uzrokovati teže posljedice. Rizik od razvoja kronične infekcije je veći u djece nego u odraslih (otprilike 90% zaražene djece obolijeva kronično, dok je kod odraslih postotak od 2 % do 6 %).

Virus hepatitisa B nalazi se kod zaraženih ljudi najviše u krvi, ali i u drugim tjelesnim tekućinama. Osoba se može zaraziti ako dođe u kontakt s tjelesnim tekućinama zaražene osobe. Načini širenja hepatitisa B su: putem krvi, nezaštićenim spolnim odnosom, s majke na dijete tijekom trudnoće i poroda, dijeljenjem igli kod intravenoznih korisnika, kontakt sa krvlju ili otvorenim ranama zaražene osobe, dijeljenjem britvica ili četkica za zube sa zaraženom osobom.

Inkubacija virusa traje između 2 i 6 mjeseci. Kod akutne faze bolesti većinom nema simptoma, ali i ako se pojave, oni uključuju žuticu kože i očiju, urin tamne boje, veliki umor, mučninu, povraćanje i bol u trbuhu, bolove u zglobovima, a traju nekoliko tjedana. Mali dio oboljelih razvije težak akutni oblik hepatitisa koji vodi do zatajenja ili razvija kronični oblik bolesti koji nakon dvadesetak godina može dovesti do ciroze i raka jetre. Bolest je teža kod odraslih starijih od 60 godina, sa smrtnošću od 0.5 % do 1 %.

Kronično oboljeli mogu biti asimptomatski, bez dokaza za bolest jetre ili imati spektar bolesti koje mogu ići od kroničnog hepatitisa do ciroze jetre ili hepatocelularnog karcinoma. Oko 25% pacijenata koji su kronično oboljeli tijekom djetinjstva i 15% pacijenata koji su kronično oboljeli tokom odrasle dobi umiru ranije od ciroze ili karcinoma jetre. Većina je asimptomatska do pojave ciroze jetre. Šanse pojavljivanja kroničnog oboljenja od HBV su 90% ako je zaraženo novorođenče, 25-50% ako je zaraženo dijete. Kod odraslih se u samo 5% slučajeva razvija kronična HBV infekcija.

Virus hepatitisa B detektiramo laboratorijskim testovima krvi na antigene hepatitisa B i njihova antitijela. Serološki markeri hepatitis B virusa su:

Površinski antigen hepatitisa B (HBsAg): protein na površini HBV, detektira se u visokim razinama u serumu tokom akutne ili kronične HBV infekcije. Prisutnost HBsAg je indikator da je osoba zarazna. Tijelo prirodno proizvodi antitijela na HBsAg, stoga se on koristi pri proizvodnji cjepiva. HBsAg se prosječno detektira 4 tjedna nakon zaraze HBV-om (može biti unutar 1 do 9 tjedana).

Antitijelo na površinski antigen hepatitisa B (anti-HBs): njegova prisutnost je znak oporavka i razvoja imuniteta od HBV infekcije. Anti-HBs se također proizvodi u osobi koja je uspješno cijepljena protiv hepatitisa B.

Ukupno antitijelo na hepatitis B jezgru (anti-HBc): pojavljuje se kad se pojave simptomi akutnog hepatitisa B i ostaje tokom života. Prisutnost pokazuje prethodnu ili trenutnu infekciju sa HBV.

IgM antitijelo na hepatitis B jezgrin antigen (IgM anti-HBc): upućuje na nedavnu zarazu sa HBV (unutar 6 mjeseci). Marker je akutne infekcije.

Hepatitis B e antigen (HBeAg): kodira ga gen nukleokapside. Detektira se u serumu akutno i kronično zaraženih. Njegova prisutnost je dokaz da se virus uspješno replicira.

Antitijelo na hepatitis B e (anti-HBe): imunološki sustav ga proizvodi privremeno tijekom akutne infekcije ili stalno tokom ili nakon nagle replikacije virusa kod kronične bolesti. Spontana konverzija iz e antigena u e antitijelo (serokonverzija) je prediktor oporavka i smanjenja replikacije virusa kod pacijenata na antivirusnoj terapiji.

Ne postoji specifično liječenje akutnog hepatitisa B. Potrebno je paziti na dovoljan unos prehrambenih tvari i tekućine, posebice kod povraćanja ili proljeva. Kronični hepatitis B može se liječiti raznim lijekovima, uključujući neke antivirusne lijekove. Međutim, liječenje često ne završava izlječenjem, već samo smanjenjem razmnožavanja virusa, pa je lijekove potrebno stalno uzimati.

Osnovna prevencija hepatitisa B je cijepljenje. Devedesetih godina prošlog stoljeća cjepivo je bilo obavezno samo za zdravstveni radnike, 1999. godine uvedeno je obvezno cijepljenje djece u šestom razredu osnovne škole, a 2007. godine univerzalno cijepljenje u novorođenačkoj dobi. Djeca cijepljena u novorođenačkoj dobi se ne moraju cijepiti u šestom

razredu osnovne škole. Cijepljenje se provodi trima dozama, nakon čega više od 95% cijepljenih razvije zaštitni titar protutijela. U ovom se trenutku smatra da su osobe koje su razvile zaštitni titar doživotno zaštićene. Sigurnost cjepiva protiv hepatitisa B je jako visoka.

Osim cijepljenja, mjere prevencije zaraze hepatitisom B su: edukacija o zaštiti i izbjegavanju rizičnog ponašanja, pravilno steriliziranje medicinske opreme, testiranje donirane krvi, tkiva, organa i sjemena, testiranje trudnica, borba protiv ovisnosti, sprječavanje dijeljenja pribora među intravenskim ovisnicima, te rano otkrivanje i liječenje oboljelih (Plotkin, 2013;www.cdc.gov).

4.4.1 Cjepivo protiv hepatitisa B

Cjepivo se temelji na činjenici da površinski antigen virusa hepatitisa B(HBsAg) pobuđuje imunitet ali ne uzrokuje bolest. Za proizvodnju cjepiva gen odgovoran za proizvodnju antigena HBs, „S“ gen, se ubacuje u ekspresijski vektor koji se daje *Saccharomyces cerevisiae*, koja ugradnjom vektora počinje proizvoditi velike količine HBsAg. Medij na kojem se uzgaja *Saccharomyces cerevisiae* se sastoji od ekstrakta kvasca, peptona soje, dekstroze, aminokiselina i mineralnih soli. HBsAg se potom pročiste i tretiraju sa fosfatnim puferom u formaldehidu, sterilno filtriraju i potop koprecipitiraju sa kalij aluminij sulfatom. Krajnje cjepivo sadrži dotični antigen sa amorfnim aluminij hidroksifosfosulfatom. Ne sadrži DNA kvasca, ali može sadržavat kvasac u tragovima. U drugom načinu proizvodnje antigen se adsorbira na aluminijev hidroksid. U toj vrsti cjepiva može zaostat do 5% proteina kvasca. Daje se intramuskularno. Dolazi u četiri formulacije: pedijatrijska, adolescentna/visokorizična novorođenčad, odrasli i osobe na dijalizi (Plotkin, 2013; www.cdc.gov).

Preporučeni raspored cijepljenja sa hepatitis B cjepivom su 3 intramuskularna cjepiva, s tim da se drugo i treće daju 1 i 6 mjeseci nakon prve doze. Alternativni rasporedi su preporučeni za određena cjepiva i/ili populaciju. Bilo tko tko je imao ozbiljnu alergijsku reakciju na prijašnje doze cjepiva hepatitisa B ili dijela cjepiva hepatitisa B ili kvasac ne bi trebao primiti cjepivo. Cjepiva različitih proizvođača se mogu koristiti pri cijepljenju, jer nisu uočene razlike u imunološkom odgovoru. Također, cjepivo protiv hepatitisa B se može davati zajedno sa drugim cjepivima jer nije primijećena interferencija sa imunološkim odgovorom,

no treba uzeti u obzir da se pri tom koriste različite igle i cijepi na drugo mjesto ako se cjepiva daju istovremeno.

Dosadašnja istraživanja su pokazala da imunitet traje najmanje 20 godina kod zdravih cijepljenih osoba koje su se cijepile sa manje od 6 mjeseci. Stanični imunitet traje i kad su razine antitijela niske ili ispod razine detekcije.

Novorođenčad čije su majke zaražene hepatitisom B trebaju dobiti i cjepivo protiv hepatitisa B i hepatitis B imunoglobulin (HBIG) tijekom 12 sati nakon rođenja radi zaštite od infekcije. Zbog lošeg prijavljivanja, kašnjenja dokumentacije o testiranju majke na HBsAg status, preventivno se svoj novorođenčadi daje cjepivo. Također je primijećeno da se šanse uspješnog završetka rasporeda cijepljenja protiv hepatitisa B povećavaju ako se dijete cijepi po porodu.

Cjepivo ne sadrži živi virus stoga se može dati i tijekom trudnoće i dojenja, čak štoviše, može prevenirati teška oboljenja majke i kroničnu zarazu novorođenčeta.

Može se dati i imunokompromitiranoj osobi, osobama na hemodijalizi ili osobama sa HIV infekcijom, ali je potrebna veća doza da se razvije zaštitini titar. Cjepivo se daje i nakon što je osoba bila izložena HBV, i to što prije, po mogućnosti unutar 24 sata, jer tada prevenira infekciju. Za dodatnu zaštitu se daje i HBIG. Booster doze cjepiva su preporučene samo pacijentima na hemodijalizi i drugim imunokompromitiranim osobama (www.cdc.gov; Plotkin, 2013).

Prema epidemiološkoj studiji DeStefana i suradnika, nije nađen dokaz da cjepivo hepatitisa B povećava rizik nastanka multiple skleroze ili uzrokuje pogoršanje iste (DeStefano, 2002).

Prema istraživanju DiMicelija i suradnika, pregledom VAERS-ove baze podataka o alergiji na cjepivo protiv hepatitisa B zbog alergije na kvasac, moguća alergijska reakcija zbog cjepiva je bila prisutna kod 11 prijava od ukupno 107 prijavljenih slučajeva. Većina su bile žene između 10 i 64 godina i simptomi su nastali između 15 minuta do 5 sati nakon cijepljenja. Nije bilo smrtnih slučajeva (DiMiceli, 2006).

Istraživanje Eriksena i suradnika se provodilo na više od 350. 000 rođene djece između 1993 i 1998 u Kaliforniji, SAD. Promatrali su se podaci o djeci koja su umrla unutar 29 dana od rođenja, jesu li cijepljena protiv hepatitisa B te se proučio uzrok smrti djece.

Unutar tog perioda umrlo je 1363 djece no nije nađena poveznica između cjepiva protiv hepatitisa B i smrti novorođenčeta (Eriksen, 2004).

4.5. Difterija, tetanus, pertusis

4.5.1. Difterija

Difterija je akutna zarazna bolest uzrokovana bakterijom *Corynebacterium diphtheriae* i karakterizirana lokalnim upalnim promjenama (tonzile, ždrijelo, grkljan i nos) te izraženom toksemijom i oštećenjem udaljenih organa.

Inkubacija je od 1 do 5 dana, Simptomi su grlobolja, povišena temperatura, glavobolja, gubitak apetita i umor. Kod djece se kao simptomi mogu pojaviti smanjena aktivnost i razdražljivost. Na mjestu infekcije nastaju debele sivkasto-žute naslage čvrsto vezane za podlogu (pseudomembrane), koje mogu dovesti do gušenje i smetnji disanja. Za difteriju je karakterističan neugodan zadah iz usta. Kao rezultat toksemije javljaju se simptomi vezani uz srce, periferne živce i bubrege. Blagi oblici bolesti su difterija kože, difterija prednjeg nosa i difterija vulve. Od difterije najčešće obolijevaju necijepljena djeca od druge do šeste godine.

Komplikacije su srčani zastoj zbog upale srčanog mišića i zalistaka i začepljenje dišnih putova pseudomembranama, što dovodi do smrti.

Rezervoar i izvor zaraze je bolestan čovjek ili zdravi kliconoša. Bolest se prenosi kapljičnim putem, ali se može prenijeti i kontaktom preko zagađenih predmeta iz okoline. Obolijeva u prosjeku 10-20% izloženih, ali u okolini bolesnika može se naći veći broj kontaktnih kliconoša. Bolesnik je zarazan od kraja inkubacije do nekoliko tjedana nakon završetka bolesti. Osjetljivost na bolest je velika. Imunost nakon preboljene bolesti je dobra, ali ne i doživotna.

Difterija se liječi antibioticima koji djeluju na bakterije, ali ne i na već stvoreni toksin. Kod težih oblika bolesti daje se difterični antitoksin koji neutralizira toksin (Plotkin, 2013).

4.5.2. Tetanus (Zli grč)

Tetanus je akutno otrovanje neurotoksinom kojega stvara *Clostridium tetani*. Simptomi se sastoje od intermitentnih toničkih grčeva voljnih mišića. Grč mišića za žvakanje izaziva trizmus. Dijagnoza se postavlja klinički. Liječi se imunoglobulinom i potpornom terapijom u jedinici intenzivne skrbi.

Bacili tetanusa stvaraju otporne spore koje mogu preživjeti godinama, a nalaze se u tlu i životinjskom fecesu. Procjenjuje se da tetanus diljem svijeta uzrokuje više od pola milijuna smrtnih slučajeva godišnje. Incidencija bolesti izravno je povezana s razinom procijepljenosti populacije, što svjedoči o učinkovitosti preventivnih aktivnosti. Obolijevanju od tetanusa osobito su skloni bolesnici s opekotinama, kirurškim ranama, te intravenski ovisnici. Tetanus može nastati i nakon trivijalnih, pa čak i nevidljivih rana. Nakon poroda može doći do infekcije maternice (ginekološki ili postpartalni tetanus) ili pupka novorođenčeta (tetanus neonatorum).

Manifestacije tetanusa uzrokovane su egzotoksinom (tetanospazminom). Toksin se veže za živčane sinapse i sprječava oslobađanje inhibitornog neurotransmitera i na taj način uzrokuje grčeve. Jednom vezan se ne može neutralizirati

Inkubacija traje 2 do 50 dana (u prosjeku 5 do 10 dana). Najčešći simptom je ukočenost čeljusti. Drugi simptomi su otežano gutanje, nemir, iritabilnost, ukočenost vrata, ruku ili nogu, glavobolja, vrućica, grlobolja, zimice i tonički grčevi. U kasnijem stadiju bolesnik otežano otvara usta. Grč mišića lica izaziva karakterističan izraz lica s fiksiranim smiješkom i podignutim obrvama. Moguća je pojava rigiditeta i spazma trbušnih, vratnih i leđnih mišića. Spazam sfinktera uzrokuje retenciju urina ili opstipaciju. Disfagija može otežati prehranu bolesnika. Karakteristični bolni, generalizirani tonički grčevi s obilnim znojenjem mogu biti potaknuti blagim podražajima kao što su propuh, buka ili pomicanje kreveta. Spazmi mišića mogu izazvati komu. Tijekom generaliziranih grčeva, zbog rigiditeta prsnog koša ili spazma glotisa, bolesnik ne može govoriti niti vikati. To ometa i disanje pa nastaje cijanoza ili fatalna asfiksija. Neposredan uzrok smrti ne mora biti očigledan.

Temperatura je umjereno povišena, disanje i rad srca su ubrzani (može doći i do hipertenzije, tahikardije i iritabilnosti miokarda), refleksi su često pojačani i pojavljuje se umjerena leukocitoza.

Kod generaliziranog tetanusa zahvaćeni su skeletni mišići cijelog tijela. Moguć je i lokalizirani tetanus, s grčevima mišićnih skupina u blizini rane ali bez trizmusa. Grčevi mogu trajati tjednima.

Cefalički tetanus, koji zahvaća mozak i moždane živce, oblik je lokaliziranog tetanusa. Češći je kod djece, a može se pojaviti s kroničnom upalom srednjeg uha te može prijeći u generalizirani.

Novorođenački tetanus je obično generaliziran i često smrtonosan. Često nastaje zbog nehigijenskog postupka s pupčanom vrpcom u djece rođene od neadekvatno imuniziranih majki. Početak bolesti u prva dva tjedna života karakteriziran je ukočenošću, grčevima i problemima s hranjenjem. Kod preživjele novorođenčadi može zaostati obostrana gluhoća.

Najčešći uzrok smrti je respiratorna insuficijencija. Hipoksija može također izazvati srčani arest, a spazam mišića ždrijela može dovesti do aspiracije sekreta s posljedičnom pneumonijom, doprinoseći tako smrti od hipoksemije.

Za dijagnozu je ključan podatak o nedavnoj povredi kod bolesnika s ukočenošću mišića ili spazmima. *Clostridium tetani* se ponekad može izolirati iz rane, no taj nalaz nije odlučujući za dijagnozu.

Na svjetskoj razini ukupna smrtnost iznosi 50%, 15% do 60% kod neliječenih odraslih bolesnika, a 80% do 90% kod novorođenčadi, čak i ako se liječe. Smrtnost je najveća u najmlađoj i najstarijoj dobi, te kod ovisnika. Prognoza je lošija ako je inkubacija kraća, ako simptomi brzo napreduju ili ako se kasno započne liječenje. Tijek bolesti je obično blaži ako nema jasnog vidljivog ulaznog mjesta.

Liječenje se sastoji od održavanja odgovarajuće ventilacije bolesnika. Dodatne mjere su rana i adekvatna primjena humanog antitetanusnog imunoglobulina, kako bi se neutralizirao nevezani toksin; prevencija daljeg stvaranja toksina; sedacija; kontrola mišićnih spazama, hipertonusa, ravnoteže tekućine i interkurentnih infekcija; te stalna medicinska njega.

Antitoksin: Korist od humanog antitoksina ovisi o tome koliko se tetanospazmina već vezalo za sinaptičke membrane jer se može neutralizirati samo slobodni toksin. Primjena antitoksina životinjskoga podrijetla nije poželjna, jer se njime ne postiže dovoljna razina antitoksina u bolesnikovu serumu, a značajan je i rizik od serumske bolesti.

Za kontrolu ukočenosti i grčeva mogu se primjenjivati benzodiazepini (diazepam, midazolam, lorazepam), vekuronij, pipekuronij, rokuronij, baklofen, dantrolen, morfij, esmolol, atropin, klonidin, magnezijev sulfat, piridoksin, natrijev valproat, deksmedetomidin, adenozin.

Antibiotsko liječenje je sporedno u usporedbi s obradom rane i potpornom terapijom. Od antibiotika se može dati penicilin G, doksiciklin ili metronidazol.

Mehanička ventilacija je neophodna kod primjene neuromuskularne blokade, koja je potrebna za kontrolu mišićnih spazama koji ometaju disanje. Parenteralnom prehranom izbjegava se opasnost od aspiracije koja može nastati kod prehrane putem nazogastrične sonde. Zbog česte opstipacije, stolicu treba održavati mekanom. Rektalna cijev može spriječiti meteorizam. Ako dođe do retencije urina, potrebno je postaviti urokateter. Vibriranje i dreniranje prsnog koša, često okretanje bolesnika i forsirano iskašljavanje, važni su za prevenciju pneumonije. Često je potrebna analgezija opijatima (Plotkin 2013).

4.5.3. Pertusis (hripavac, magareći kašalj)

Pertusis je jako zarazna bolest koja pogađa uglavnom djecu i tinejdžere, a uzročnik je *Bordetella pertussis*. U početku su simptomi slični nespecifičnoj infekciji gornjeg dišnog sustava, nakon čega dolazi do paroksizmalnog ili spazmodičnog kašlja koji obično završava dugotrajnim, hripavim, kreštavim udahom. Dijagnoza se postavlja uzgojem uzročnika u kulturi nazofaringealnih briseva, pomoću PCR i serološkim pretragama. Liječi se makrolidnim antibioticima.

Parapertusis, koji uzrokuje *Bordetella parapertussis*, može klinički izgledati jednako kao pertusis, ali je obično blaži i rjeđe je smrtonosan.

Pertusis se pojavljuje u svim dobnim skupinama, no u 71% slučajeva se pojavljuje u djece mlađe od 5 godina, a 38% slučajeva, u koje spadaju i skoro svi smrtni slučajevi se pojavilo u djece mlađe od 6 mjeseci. Također je opasan i u starijih osoba. Većina smrtnih slučajeva je uzrokovana bronhopneumonijom i moždanim komplikacijama. Jedan napad bolesti ne pruža doživotnu otpornost, no kasnije je bolest obično blaga i često prolazi neprepoznata.

Prijenos aerosolima *B. pertussis* od zaraženih osoba, osobito u kataralnom i ranom paroksizmalnom stadiju uzrokuje bolest u 90– 100% osoba koje su s njima bile u dodiru. Prijenos dodirom sa zaraženim predmetima je rijedak. Bolesnici obično nisu više zarazni nakon 3. tjedna paroksizmalnog stadija.

Najčešće komplikacije pojavljuju se u dišnom sustavu (na primjer asfiksija u djece, bronhopneumonija u odraslih), upala srednjeg uha, u dojenčadi su česte konvulzije. Uslijed jakog napinjanja može doći do krvarenja u mozak, oči, kožu i sluznice, kao i do posljedične anoksije. Krvarenje u mozak, edem mozga i toksični encefalitis mogu dovesti do spastične paralize, umne zaostalosti i drugih neuroloških poremećaja. Ponekad može doći do umbilikalne hernije i prolapsa rektuma.

Inkubacija traje prosječno 7–14 dana. Dišna sluznica pojačano izlučuje sluz, koja je u početku tekuća, a kasnije postaje gusta i žilava. Nekomplicirana bolest traje 6 do 10 tjedana a ima 3 stadija: kataralni, paroksizmalni i stadij rekonvalescencije.

Kataralni stadij započinje u pravilu kihanjem, suzenjem, anoreksijom, ravnodušnošću i neugodnim suhim noćnim kašljem koji se postupno širi i na razdoblje dana. Vrućica je rijetka.

Nakon 10–14 dana, započinje paroksizmalni stadij, s pojačanjem kašlja i njegove učestalosti. Tijekom jednog udaha nastaju ponavljani napadi od brzih, uzastopnih iskašljaja, nakon čega uslijedi ubrzani i duboki udah. Tijekom napada ili nakon njega može se iskašljati obilna gusta sluz ili se na nosnicama mogu pojaviti mjehurići. Može doći do povraćanja. U dojenčadi, napadi gušenja (s cijanozom ili bez nje) mogu biti češća pojava od hripanja.

Simptomi se smiruju s početkom stadija rekonvalescencije, obično 4 tjedna nakon početka bolesti. Bolest u prosjeku traje oko 7 tjedana. Paroksizmalni kašalj se može vraćati mjesecima, obično uzrokovan nadražajem još uvijek osjetljive dišne sluznice infekcijom gornjeg dišnog sustava.

U kataralnom i ranom paroksizmalnom stadiju je uzgoj u kulturi uzoraka iz nazofarinksa pozitivan na *B. pertussis* u 80–90% slučajeva. Budući da su za uzgoj potrebne posebne podloge i produljena inkubacija, u slučaju sumnje na pertusis se laboratorij treba obavijestiti. Pertusis se točno dijagnosticira pretragama razmaza nazofarinksa pomoću specifičnih fluorescentnih protutijela, no osjetljivost pretrage je manja od uzgoja u kulturi. Također se može napraviti PCR. Broj leukocita je obično između 15.000 i 20.000/µl ali može

biti normalan ili čak do 60.000/µl, uz obično 60–80% malih limfocita. Parapertusis se razlikuje na osnovi kulture ili metodom fluorescentnih protutijela.

Za teško bolesnu djecu preporučuje se hospitalizacija s dišnom izolacijom. Izolacija se nastavlja sve dok od početka primjene antibiotika ne protekne 5 dana.

U dojenčadi, život može spasiti aspiracija kojom se odstranjuje višak sluzi iz grla. Ponekad je potrebna traheostoma ili nazotrahealna intubacija. Simptome mogu ublažiti teofilin, salbutamol i kortikosteroidi. Teško bolesnu djecu treba držati u zatamnjenoj, tihoj prostoriji, te ih treba što manje uznemirivati.

Antibiotici primijenjeni u kataralnom stadiju mogu dovesti do poboljšanja. Nakon razvoja paroksizama, antibiotici obično nemaju kliničkog učinka, ali se primjena preporučuje kako bi se ograničilo širenje. Prednost ima eritromicin ili azitromicin. Antibiotike također treba primijeniti kod bakterijskih komplikacija, npr. bronhopneumonije i upale srednjeg uha (Plotkin, 2013).

4.5.4. Cjepivo protiv difterije, tetanusa i pertusisa (DiTePer, DTP)

Postoje dvije vrste kombiniranih cjepiva protiv difterije, tetanusa i pertusisa: DTaP, za djecu, s pojačanom komponentom difterije, obzirom da djeca imaju slabiji imunološki odgovor pa im trebaju veće doze antigena za razvoj imunosti; i Tdap, koji se daje odraslima.

Prema CDC-u, djeca trebaju dobiti 5 dozi DTaP i to kad su stara: 2 mjeseca, 4 mjeseca, 6 mjeseci, između 15 i 18 mjeseci te između 4. i 6. godine. DTaP se može dati istovremeno kad i druga cjepiva.

Također, određena djeca prema preporukama istog centra ne bi trebala primiti to cjepivo ili bi trebala pričekati, a to su: bolesna djeca (dok ne ozdrave), djeca koja su imala po život opasnu alergijsku reakciju nakon cijepljenja DTaP i djeca koja su patila od neurološke bolesti 7 dana nakon cijepljenja sa DTaP. Roditelji bi trebali obavijestiti doktora ako im je dijete imalo napad ili se srušilo, plakalo tri sata ili više te imalo vrućicu nakon cijepljenja sa DTaP.

Česte nuspojave DTaP cjepiva su: vrućica, crvenilo ili otok na mjestu cijepljenja, bol na mjestu cijepljenja, razdražljivost, umor ili slabiji apetit, povraćanje (1 od 50 djece). Ove

nuspojave se pojavljuju unutar 3 dana od cijepljenja. Rijetke nuspojave uključuju napadaje (trzaji ili nepomično gledanje u jednu točku, 1/14.000), neutješno plakanje koje traje više od 3 sata (1/1.000), temperatura preko 40 stupnjeva (1/16.000). Vrlo rijetke, za koje se i nije sigurno da su od cjepiva, uključuju ozbiljnu alergijsku reakciju (manje od jednog slučaja u milijun dozi), dugotrajni napadi, koma, smanjena svijest, trajne ozljede mozga. Kontrola temperature je osobito bitna kod djece sa napadajima (www.cdc.gov).

Gale i suradnici su proveli istraživanje o povezanosti ozbiljnih akutnih neuroloških bolesti i cjepiva koje sadrži cijeli pertusis, i to u obliku kombiniranog DTP cjepiva u državi Oregon, SAD. Kroz godinu dana promatralo se 218.000 djece starosti od 1 do 24 mjeseca koja su primila DTP cjepivo. Ukupno su potvrđena 424 slučaja kroz godinu dana. Na svako dijete su išle dvije kontrole, 2 djeteta iste starosti, spola i okruga. Korišteni su kartoni cijepljenja same djece da se utvrdi da li je do bolesti došlo unutar 7 dana. Sama studija nije našla statistički značajan rizik povezanosti ovog cjepiva i ozbiljnih akutnih neuroloških bolesti (Gale, 1994).

U studiji Ray i suradnika koja je pratila pojavu encefalopatije ili encefalitisa nakon primanja cjepiva sa komponentom cijelog pertusisa (wP) i ospica na preko dva milijuna djece pregledom njihovih zdravstvenih kartona od 1981 do 1995 godine, nije otkrivena značajna statistička povezanost tih cjepiva sa navedenim bolestima. Promatrala su se djeca od 0 do 6 godina koja su primljena u bolnicu sa encefalopatijom ili sličnim stanjem. Na svaki slučaj su išle tri kontrole. Gledalo se da li je primljeno cjepivo najviše 90 dana od nastanka bolesti (Ray, 2006).

Black i suradnici su proveli studiju kojom su htjeli provjeriti koliko je učinkovito i sigurno kombinirano DTaP-IPV (Infanrix-IPV) cjepivo u usporedbi sa dva odvojena cjepiva, DTaP i IPV. 400 zdrave djece starosti između 4 i 6 godina, koja su prethodno primila 3 doze cjepiva protiv poliovirusa, 1 doze MMR i 4 doze Infanrixa, su nasumično podijeljena u 2 grupe. Jedna grupa je primila jedno Infanrix-IPV cjepivo, dok je druga primila dva cjepiva, DTaP i IPV. Sva su djeca također primila drugu dozu MMR cjepiva. Imunogeničnost je provjerena u uzorcima seruma uzetim prije cijepljenja i mjesec dana nakon cijepljenja. Sigurnost se nadgledala 42 dana nakon cijepljenja. Imunogeničnost je bila dobra sa sličnim titrom antitijela u obje grupe. Nije primijećena bitna razlika u pojavi neželjenih događaja nakon cijepljenja. Zaključili su da je DTaP-IPV sigurno i imunogenično kad je dano kao

booster doza kod starosti između 4 i 6 godina, i također nije imao negativan učinak na MMR cjepivo, stoga se može davati zajedno (Black, 2006).

4.6. Ospice, zaušnjaci, rubeola

4.6.1. Ospice (morbili)

Ospice su zarazna bolest čiji je uzročnik virus iz porodice paramiksovirusa. Virus se nalazi u sluznici nosa i vrata zaražene osobe. Prenosi se od jedna osobe na drugu kapljičnim putem tijekom govora, kašlja i kihanja. Može živjeti i dva sata u prostoriji gdje je zaražena osoba kašljala ili kihala. Zaražene osobe mogu širiti ospice 4 dana prije pojave osipa i 4 dana nakon što osip nestane. Virus se nalazi samo u čovjeku.

Nakon inkubacije od 7 do 12 dana, javlja se suhi kašalj, konjuktivitis, grlobolja, vrućica, fotofobija. Bijele pjege na sluznici usta se mogu pojaviti dva do tri dana nakon početnih simptoma. Nakon 3 do 5 dana javlja se osip koji prvo zahvaća lice pa se nastavlja širiti prema vratu, trupu, rukama, nogama i stopalima. Bolesnik je izvor zaraze i do 7 dana prije prvih znakova bolesti. Osip traje 5 do 6 dana zatim polako nestaje.

Od komplikacija najčešće pate djeca mlađa od 5 godina i odrasli stariji od 20 godina. Najčešće su upala uha koja može dovesti do trajnog gubitka sluha, dijareja, upala pluća koja je najčešći uzrok smrti od komplikacija ospica kod djece, encefalitis koji može dovesti do trajnog oštećenja sluha, intelekta i konvulzija. Na svakih 1000 djece oboljelih od ospica, 1-2 umire. Kod trudnica ospice mogu uzrokovat preuranjen porod i li novorođenče sa manjom tjelesnom masom.

Subkutani sklerozni panencefalitis je jako rijetka no fatalna bolest središnjeg živčanog sustava koja je uzrokovana virusom ospica ali nastupa kasnije u životu, najčešće 7 do 10 godina nakon što je osoba preboljela ospice. Rizik za razvoj subkutanog skleroznog panencefalitisa je veća ako je osoba oboljela od ospica prije druge godine života.

Bolest spontano prolazi: osip i temperatura nestaju kroz šest dana, ali kašalj potraje znatno duže. Liječenje je simptomatsko: daju se lijekovi za snižavanje temperature (paracetamol), aerosol i sirupi za ublažavanje kašlja (mukolitici), a ako se uz osip javlja i svrbež, mogu se primijeniti i antihistaminici te tekući puder (cink-talk suspenzija). Talk u

prahu treba izbjegavati zbog mogućnosti inhalacije, što može rezultirati upalom pluća (Plotkin, 2013).

4.6.2. Zaušnjaci (mumps, parotitis)

Zaušnjaci su zarazna bolest čiji su simptomi bolno povećanje žlijezda slinovnica. Zaušnjake uzrokuje paramiksovirus srodan virusu ospica. Širi se kapljičnim putem ili preko predmeta zagađenim inficiranom slinom. Bolest može nastati u bilo kojoj dobi, a najčešća je u dobi od 5 do 15 godina.

Simptomi počinju 14 do 24 dana nakon infekcije. Prvi simptom infekcije slinovnica je bol prilikom žvakanja ili gutanja. Žlijezde su osjetljive na pipanje. U tom stadiju bolesti temperatura raste do 40°. Oko 70-75% ljudi imaju vrućicu, glavobolju, slabi tek, malaksalost i blago povišenje temperature 12 do 24 sata prije otoka jedne ili više slinovnica. Liječnici uzimaju u obzir dijagnozu zaušnjaka u osoba s otečenim slinovnicama. Dijagnoza je vrlo vjerojatna ako osoba ima otečene žlijezde tijekom epidemije zaušnjaka, inače mogu biti nužne pretrage kako bi se isključili drugi uzroci. Laboratorijskim pretragama može se identificirati virus zaušnjaka i njegova protutijela, ali to je malo kada nužno za dijagnozu.

Gotovo sva djeca sa zaušnjacima oporave se bez ikakvih problema, ali se u rijetkim slučajevima simptomi mogu opet pogoršati nakon oko 2 tjedna. Komplikacije mogu zahvatiti organe izvan žlijezda slinovnica, osobito u ljudi koji se razbole nakon puberteta. Komplikacije se javljaju prije, za vrijeme ili nakon otoka slinovnica, ili uopće bez zahvaćanja tih žlijezda.

Virus može uzrokovati encefalitis ili meningitis, pankreatitis, upala bubrega, upala zglobova upala jajnika kod žena (ooforitis), upala testisa kod muškaraca (orhitis). Kod žena ne utječe na plodnost no kod muškaraca može uzrokovat smanjenje testisa ili trajno oštećenje koje dovodi do neplodnosti.

Cijepljenje protiv zaušnjaka (mumpsa) rutinsko je u djetinjstvu. Cjepivo se obično ubrizgava u mišić u kombinaciji s cjepivom protiv ospica i rubeole.

Ako je infekcija već nastala, onda će ona teći svojim tijekom. Kako žvakanje može biti otežano, preporučuje se meka hrana. Kisela hrana i tekućina, kao sokovi od limuna, izazivaju pojačano izlučivanje sline, što stvara bol. Analgetici poput paracetamola i ibuprofena mogu se

primijeniti za glavobolju i opće loše osjećanje. Acetilsalicilna kiselina se ne daje djeci i adolescentima zbog povećanog rizika za nastanak Reyeova sindroma. U slučaju teške mučnine i povraćanja zbog pankreatitisa daje se tekućina intravenski (Plotkin, 2013).

4.6.3 Rubeola (crljenac, crvenka)

Zarazna virusna bolest koja stvara blage simptome kao što su bol u zglobu ili osip.

Virus se širi kapljičnim putem. Osoba je zarazna do 1 tjedan prije pojave osipa do 1 tjedan po nestanku osipa. Dijete inficirano u maternici može ostati zarazno mjesecima nakon poroda. Žena zaražena tijekom prvih 16 tjedana trudnoće (osobito u prvih 8 do 10 tjedana) može pobaciti, roditi mrtvorođenče ili dijete s deformacijama. Preboljela bolest ostavlja trajni imunitet.

Simptomi počinju oko 14 do 21 dan nakon infekcije. U djece bolest počinje blago, s otečenim limfnim čvorovima na vratu i zatiljku i ponekad boli u zglobovima. Rani simptomi mogu biti vrlo blagi ili ih uopće nema u adolescenata i odraslih. Javi se i blagi osip koji traje oko 3 dana. Osip počinje na licu i vratu i brzo se proširi na trup, ruke i noge. Kako se javlja osip, blago crvenilo zahvaća kožu, osobito na licu. Crvene pjegice pojavljuju se na nepcu, stapajući se u crvene mrlje koje pokrivaju stražnju stranu usne šupljine.

Dijagnoza se temelji na tipičnim simptomima. Međutim, mnogi se slučajevi rubeole krivo dijagnosticiraju ili su tako blagi da prođu nezapaženi. Konačna se dijagnoza postavlja određivanjem razine protutijela na virus rubeole u krvi.

Većina djece potpuno se oporavi od rubeole. Muški adolescenti ili odrasli mogu osjetiti privremenu bol u testisima. Do 1/3 žena dobije artritis ili zglobnu bol. Rijetko se razvije upala srednjeg uha. Infekcija mozga (encefalitis) je rijetka, ali katkada smrtna komplikacija. Rubeola u trudnice zna biti vrlo ozbiljan zbog mogućih deformacija djeteta, mrtvorođenosti ili pobačaja.

Bolest se sprječava cjepivom koje spada u rutinska cijepljenja u djetinjstvu. Cjepivo se obično daje u mišić u kombinaciji s cjepivima protiv zaušnjaka i ospica. Simptomi rubeole rijetko su tako teški da je potrebno liječenje. Upala srednjeg uha može se liječiti antibioticima, ali nikakvim se liječenjem ne može izliječiti encefalitis (Plotkin, 2013).

4.6.4. Morbili-mumps-rubeola cjepivo (MMR cjepivo)

Česte nuspojave MMR cjepiva su otok ruke, vrućica, blagi osip, privremena bol ili napetost u zglobovima. Rijetko može uzrokovati febrilne napade (napadi uzrokovani vrućicom). Rizik od istih se povećava sa starošću, pa se preporuča da se djeca što prije cijepe. Također rijetko uzrokuje smanjeni broj trombocita što može dovesti do povećanog krvarenja, no isti se ne smatra opasnim jer sam prolazi. Rijetko, kao i svaki drugi lijek, može uzrokovati alergijsku reakciju. Također svatko tko je imao alergijsku reakciju na antibiotik neomicin se ne bi trebao cijepiti s MMR cjepivom (Plotkin, 2013).

Studije su pokazale da na svakih 10.000 djece koja dobiju MMR cjepivo i cjepivo protiv vodenih kozica odvojeno kada su stara između 12 i 23 mjeseca, otprilike četvero ih dobije febrilne napade unutar 10 dana od cijepljenja. Djeca iste starosti koja dobiju kombinirano MMR+varičela (MMRV) cjepivo kao prvo protiv ovih bolesti, imaju dvostruko veće šanse za nastanak febrilnih napada unutar istog perioda od cijepljenja.

Otprilike jedno dijete od 3.000-4.000 cijepljenih sa MMR unutar 7 godina starosti razvije febrilni napad 6 do 14 dana nakon cijepljenja.

Imunološka trombocitopenična purpura je poremećaj koji povećava mogućnost krvarenja. Može se razviti nakon prirodne zaraze ospicama ili nakon MMR cjepiva. Najčešće nije opasno po život. Rizik od ovog poremećaja je povećan unutar šest tjedana nakon MMR cjepiva, a prema jednoj studiji procjena je da jedno dijete u 40.000 cijepljenih razvije purpuru.

Encefalitis uzrokovan komponentom ospica je komplikacija koja nastane nakon zaraze sa divljim tipom virusa ospica. Iako rijedak, gotovo uvijek se događa u pacijenata sa oslabljenim imunološkim sustavom. Objavljena su tri izvještaja gdje se ova komplikacija dogodila cijepljenim pacijentima te da se razvila između 4 i 9 mjeseci nakon cijepljenja. U jednom slučaju soj ospica iz cjepiva je bio uzrok encefalitisu (www.cdc.gov).

Patja i suradnici su follow-up studijom pokušali pronaći ozbiljne neželjene događaje koji su vezani uz MMR cjepivo. Proučavani su kartoni cijepljenih osoba u Finskoj od 1982. do 1996. godine. Uzorci seruma su analizirani da bi se našle istovremene infekcije. Rezultati su pokazali da se imunizacijom 1.8 milijuna ljudi i potrošnjom 3 milijuna doza cjepiva povećao broj ozbiljnih neželjenih događaja koje je moglo uzrokovat cjepivo na 173. 1 osoba

je umrla. Oko 45% ovih događaja je vrlo vjerojatno uzrokovano ili im je pridonijeo i drugi faktor osim cjepiva, što bi značilo da se na 100.000 cijepljenih pojavi 5,3 s ozbiljnim posljedicama. Obzirom na omjer cijepljenih bez i sa teškim posljedicama, i posljedicama samih bolesti ukoliko se ne bi koristilo cjepivo, autori su zaključili da bi se cijepljenje ipak trebalo provoditi (Patja, 2000).

Schwarzer i suradnici su proveli nasumično istraživanje da bi usporedili sigurnost i učinkovitost 2 MMR cjepiva u zdrave djece starosti 14-24 mjeseca. Triviraten Berna cjepivo je sadržavalo Edmonston Zagreb 19 soj ospica, Rubini soj mumpsa i Wistar 27/3 soj rubeole. Drugo cjepivo, MMR-Vax je sadržavalo Enders atenuiran Edmonson soj ospica, Jeryl Lynn soj mumpsa i Wistar RA 27/3 soj rubeole. Triviraten Berna je imalo daleko manje nuspojava poput oticanja i crvenila na mjestu uboda i smanjen broj prijavljenih vrućica. Serokonverzija ospica i rubele je bila usporediva, no serokonverzija mumpsa je ovisila o cjepivu. Pomoću ELISA testa je otkriveno da je MMR-Vax daleko učinkovitiji od Triviraten Berne. Nasuprot tome, indirektnom imunofluorescencijom su rezultati serokonverzije bili skoro isti. Oba cjepiva su bila učinkovita protiv divljeg tipa mumpsa. Titar antitijela je bio viši kod MMR-Vax za mumps i ospice, dok je Triviraten dao više antitijela za rubeolu (Schwarzer, 1998).

Feiterna-Sperling i suradnici su usporedili novo MMR cjepivo (MMR Berna) koje sadrži novi soj mumpsa, BBM-18, sa M-M-RVax cjepivom koje sadrži Rubini soj mumpsa. Prethodna istraživanja su pokazala da Rubini soj ne daje dovoljno dugo zaštitu protiv mumpsa. Istraživanje je bilo nasumično, otvoreno, provodilo se na 467 djece starosti od 12 do 24 mjeseca. Titar antitijela je određen za svaku komponentu cjepiva sa plaque neutralizacijskim testom i komercijalnim ELISA testom. MMR Berna se pokazala statistički neinferironom prema M-M-RVax, a broj projavljenih nuspojava nakon nje je bio manji (Feiterna-Sperling, 2005).

Schlipköter i suradnici su proveli istraživanje u Njemačkoj kojim bi pronašli bilo koju pojavu aseptičnog meningitisa koji bi se mogao povezati sa novim MMR cjepivom (Priorix). Tijekom 2 godine potrošeno je 1,575.936 doza Priorix i 1,907.875 dozi drugih MMR cjepiva. Nije bilo potvrđenih slučajeva gdje bi se aseptični meningitis povezao s MMR cjepivom, stoga su zaključili da je Priorix sličnog sigurnosnog profila kao i druga MMR cjepiva (Schlipköter, 2002).

4.7. Tuberkuloza (TBC, sušica)

Tuberkuloza je zarazna bolest koja najviše utječe na pluća. Uzročnik, *Mycobacterium tuberculosis*, se širi kapljičnim putem.

Možemo nositi bakteriju bez da se razbolimo, pa s obzirom na to imamo: latentnu infekciju tuberkulozom u kojoj se bakterija nalazi u neaktivnom stanju i ne uzrokuje simptome. Latentna infekcija nije zarazna ali se može razviti u aktivnu pa se bolesnik mora liječiti zato da infekcija ne prijeđe u aktivnu i da se kontrolira zaraza tuberkulozom; Aktivna infekcija je stanje bolesti i u tom stanju bolesnik je zarazan. Može se pojaviti i godinama nakon zaraze bacilom. Oboljeli koji se ispravno liječe od tuberkuloze najmanje dva tjedna nisu zarazni.

Simptomi aktivne tuberkuloze su: kašalj koji traje tri ili više tjedana, kašljanje krvi (hemoptiza), bolovi u prsima ili bolovi kod kašlja i pri disanju, gubitak tjelesne mase, umor, vrućica, noćno znojenje, hladnoća, gubitak apetita. Bolest može zahvatit i druge organe, uključujući bubrege, kralježnicu i mozak. Kada se pojavi van pluća, simptomi mogu varirati ovisno o zahvaćenom organu.

Odlazak doktoru se preporuča ako bolesnik ima vrućicu, neobjašnjiv gubitak težine, noćno znojenje ili učestao kašalj. Također se preporuča pregled na latentnu infekciju tuberkulozom ljudima koji: imaju HIV/AIDS, koriste intravenozne droge, koji su u kontaktu sa oboljelima od tuberkuloze, zdravstvenim radnicima koji liječe ljude visoko rizične na tuberkulozu.

Bilo tko se može zaraziti bacilom, ali određeni faktori pojačavaju rizik od bolesti. Oni su: oslabljen imunitet (oboljeli od HIV-a/AIDS-a, dijabetičari, bubrežni bolesnici, određeni karcinomi, bolesnici na kemoterapiji, bolesnici na lijekovima protiv odbacivanja transplantata, bolesnici na određenim lijekovima za reumatoidni artritis, Crohnovu bolest i psorijazu, oboljeli od malnutricije, djeca i starije osobe.

Komplikacije kod tuberkuloze ovise o zahvaćenim organima. Bolovi u leđima i ukočenost se pojavljuju kad tuberkuloza zahvati kralježnicu. Tuberkulozni artritis se najčešće javlja na kukovima i koljenima. Meningitis uzrokovan tuberkulozom može uzrokovati glavobolje koje traju tjednima i promjene u mentalnom stanju. Tuberkuloza može zahvatiti i jetru i bubrege, pa može doći do smanjenja funkcije istih i pojave krvi u urinu. Rijetko uzrokuje tamponadu srca, koja je smrtonosna.

Najčešće se dijagnosticira preko običnog testa na koži (PPD tuberkulin), ali se može dijagnosticirati i iz krvi. Kod PPD testa, mjesto uboda se pregleda 48 do 72 sata. Ako je došlo do crvenog otoka, najvjerojatnije je prisutna infekcija, no rezultati mogu biti krivi. Lažno pozitivan se javlja ako se osoba nedavno cijepila sa BCG cjepivom. Lažno negativni rezultati se mogu javiti kod djece, starijih ljudi, osobama s AIDS-om i kod osoba koje su nedavno zaražene, ali čiji imunitet još nije reagirao na bakteriju.

Testovi u krvi mogu potvrditi ili odbaciti latentnu ili aktivnu tuberkulozu. Rendgen ili CT se najčešće radi nakon pozitivnog kožnog testa. Na slici se mogu pojaviti bijela područja na plućima osobe na kojima je imunološki sustav zaustavio bakteriju (granulomi), ili mogu pokazati promjene na plućima uzrokovane aktivnom tuberkulozom. Test sputuma se radi ako je rendgen pokazao znakove tuberkuloze. Sputum se testira na bakteriju, a također se uzima i kod testiranja na rezistentne oblike bakterije.

Liječenje tuberkuloze traje puno duže od ostalih bakterijskih infekcija. Kod tuberkuloze se antibiotici moraju koristiti najmanje šest do devet mjeseci. Točno liječenje i trajanje istog ovisi o starosti oboljelog, zdravlju, mogućim rezistencijama, obliku oboljenja i o mjestu infekcije (Plotkin, 2013; www.cdc.gov).

4.7.1. Cjepivo protiv tuberkuloze

Jedino postojeće cjepivo je bacil *Calmette-Guérin* (BCG). Provodi se u zemljama u kojima postoji veći rizik od zaraze tuberkulozom.

Cijepljenje protiv tuberkuloze obavlja se u rodilištu ili najkasnije do navršene godine života te štiti djecu od ozbiljnih oblika tuberkuloze (meningitisa i milijarne tuberkuloze), dok je zaštita od plućnog oblika bolesti oko 50 %.

CDC cjepivo preporuča za djecu koja imaju negativan kožni test na tuberkulin i koja su kontinuirano izložena starijim osobama koje nisu adekvatno liječene od tuberkuloze, ili imaju tuberkulozu uzrokovanu sojem rezistentnim na izoniazid i rifampicin. Zdravstveni radnici bi se trebali cijepiti ako rade sa pacijentima koji su inficirani sa sojem rezistentnim na izoniazid i rifampicin ili nije uvedena dobre zaštitne mjere protiv infekcije tuberkulozom.

Kontraindicirani su ljudi sa oslabljenim imunitetom, trudnice, zdrave osobe koje se trebaju testirati pomoću kožnog testa na tuberkulin (www.cdc.gov; Plotkin 2013).

Prema istraživanju Brewera i Colditza, različiti sojevi BCG korišteni u cjepivu nisu bitne faktori u ukupnoj efikasnosti kod prevencije tuberkuloze (Brewer, 1995).

Colditz, Berkley i suradnici su proučili 1264 članka i sažetka o cijepljenju sa BCG cjepivom u MEDLINE. U člancima su tražili detalje o BCG cijepljenju, postoje li u njima cijepljene i necijepljene grupe te ishod tuberkuloze. U ovim člancima je uključeno 5 istraživanja i 11 case-control studije o cijepljenju tijekom djetinjstva. Zaključeno je da BCG cjepivo novorođenčadi i djece značajno smanjuje rizik od nastanka tuberkuloze, u prosjeku preko 50%, maksimalno 83%. Zaštita je primijećena kod veće populacije, raznih dizajna istraživanja i oblika tuberkuloze (Colditz, 1995).

Obzirom da se trenutna BCG cjepiva sastoje od raznovrsne grupe podsojeva bakterije, Chen, Islam i suradnici su proučili njihov utjecaj na učinkovitost i sigurnost BCG cjepiva. U svom istraživanju su otkrili da 3 podsoja: BCG-Japan,-Moreau i -Glaxo ne proizvode ptiocerol dimikokerozate (PDIMs) i fenolne glikolipide (PGLs), vrste lipida koje su sastavnice staničnog zida i koji su važni u virulenciji *M. tuberculosisa* i *M.bovisa*, što bi značilo da su ti podsojevi više oslabljeni od ostalih. Otkrili su da postoji dobra korelacija između mogućnosti BCG soja da proizvede ove lipide i mogućnosti nastanka komplikacija nakon cijepljenja (Chen, 2007).

4.8. Sustav prijave neželjenih događaja nakon cijepljenja (VAERS)

Sustav prijave neželjenih događaja nakon cijepljenja (*Vaccine Adverse Event Reporting System*, VAERS) je nacionalni program sigurnosnog nadgledanja cjepiva od strane Centra za kontrolu bolesti (*Center for Disease Control*, CDC) i Administracije za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration*, FDA). Služi kao rani sustav za upozoravanje i otkrivanje mogućih sigurnosnih problema sa cjepivima u Sjedinjenim Američkim Državama na način da prikuplja informacije o mogućim nuspojavama koje se pojavljuju nakon cijepljenja. VAERS je osnovan 1990. kao odgovor na *National Childhood Vaccine Injury Act*. Ako se pojavi bilo kakav problem sa zdravljem nakon cijepljenja, doktori, sestre, proizvođači cjepiva i bilo tko iz javnosti može poslati izvještaj u VAERS. Izvještaji se mogu slati preko interneta ili poštom.

Zdravstveni problem koji se pojavio nakon cijepljenja, čak i kad je malo vjerojatno da je isti uzrokovan cjepivom, se može prijaviti u VAERS. Zdravstveni radnici u Americi su

zakonom obvezani prijaviti bilokakvo stanje u Tablicu prijavljenih događaja (*Reportable Events Table*, RET) VAERS-u.

Svaka prijava dobije VAERS identifikacijski broj. Pomoću tog broja se mogu nadopunjavati podaci u prijavi po potrebi. CDC i FDA znanstvenici po prijavi prate određen slučaj ako je prijavljena ozbiljna nuspojava i to na način da odmah pristupaju medicinskom katalogu samog slučaja. Nakon godine dana poslije cijepljenja provjerava se stanje pacijenta ukoliko njegov status nije označen pod „Oporavljen“ u prvom prijavku. Program kompenzacije ozljeda uzrokovanih cjepivom (*Vaccine Injury Compensation Program*, VICP), kojim upravlja Administracija zdravstvenih resursa i usluga (*Health Resources and Services Administration*), obeštećuje ljude čije su ozljede potencijalno uzrokovane određenim cjepivima. VICP je odvojen od VAERS-a, što znači da prijava VAERS-u ne znači automatsku kompenzaciju od VICP-a.

VAERS-u pristigne oko 30.000 prijava godišnje. 85-95% njih uključuje blage nuspojave poput vrućice, otoka ruke, plač i razdražljivost. Ostale prijave su označene kao ozbiljne, što znači da je neželjeni događaj uzrokovao trajni invaliditet, hospitalizaciju, po život opasnu bolest ili smrt. Iako se ovi problemi događaju nakon cijepljenja, rijetko su uzrokovani samim cjepivom.

VAERS-ov formular prikuplja podatke o: vrsti primljenog cjepiva, vremenu cijepljenja, vremenu pojave moguće nuspojave, trenutnu bolest ili lijekove koji se uzimaju, povijest nuspojava nakon cijepljenja, demografske informacije.

Kod procjene VAERS-ovih podataka, koji su objavljeni javno, važno je imati na umu da isti mogu sadržavati i slučajne događaje kojima je prethodilo cijepljenje i stvarne nuspojave cijepljenja (Iskander, 2004; www.cdc.gov).

4.9. Prijava nuspojava cjepiva u Bosni i Hercegovini

Prijava nuspojava cjepiva regulirana je Pravilnikom o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lijekove.

Sumnju na nuspojavu cjepiva se prijavljuje liječniku koji dalje prosljeđuje prijavu proizvođaču, centru za praćenje neželjenih djelovanja i regulatornom tijelu. Proizvođač sam

provodi istražne mjere u vezi prijave te rezultate istrage prosljeđuje centru za praćenje neželjenih djelovanja. Centar prijave od liječnika i proizvođača obrađuje te rezultate svoje istrage prosljeđuje regulatornoj agenciji. Regulatorno tijelo ovisno primljenim informacijama poduzima odgovarajuće mjere i o njima obavještava liječnika koji dalje obavještava pacijenta. Regulatorno tijelo može korigirati predložene indikacije, dodati neželjeno djelovanje cjepiva u upozorenje ili ga povući s tržišta.

Nositelj dozvole je dužan prijaviti svako neželjeno djelovanje koju dobije od zdravstvenih radnika iz Bosne i Hercegovine Agenciji na obrascu prijave o neželjenom djelovanju lijeka najkasnije 15 dana od podnošenja prijave. Ukoliko dobije prijavu o ozbiljnom neželjenom djelovanju lijeka ili sumnji na njega, dužan ga je prijaviti najkasnije jedan dan od prijave. Ako dobije prijavu o neželjenom djelovanju izvan Bosne i Hercegovine, dužan je prijaviti istu najkasnije 15 dana od podnošenja prijave. Također je dužan obavijestiti Agenciju pismenim putem o svim ostalim neželjenim djelovanjima lijeka, događajima u vezi uzimanja lijeka ili sumnjama na njih, bez obzira na izvor podataka, u okviru periodičnih izvješća o sigurnosti lijeka (www.alambih.gov.ba).

OBRAZAC ZA PRIJAVU NEŽELJENE REAKCIJE NA VAKCINU za zdravstvene radnike

AGENCIJA ZA LIJEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA BOSNE I HERCEGOVINE

Adresa: Veljka Mlađenovića bb
78000 Banja Luka, Bosna i Hercegovina

tel/faks +387 (0 51 450-501
e-pošta: b.tubic@almbih.gov.ba
i.petricusic@almbih.gov.ba

I PODACI O IZVJEŠTAČU

IME I PREZIME*	SPECIJALNOST	USTANOVA	ADRESA*	TEL, FAKS	E-MAIL	DATUM PRIJAVE

II PODACI O PACIJENTU

Inicijali*	Starost*	Pol*	Visina	Težina	Datum rođenja			Br. kartona
					dan	mjesec	godina	
		☐ M ☐ Ž						

III PODACI O VAKCINAMA

Br	Naziv vakcine*+	Nositlac odobrenja	Serijski broj*	Datum isteka roka valjanosti	Način primjene	Mjesto primjene	Doza	Primljena doza**
1.								
2.								
3.								

+ Označiti zvjezdicom vakcinu za koju se sumnja da je izazvala neželjenu reakciju;
** Navesti koja je doza vakcine u slijedu vakcinisanja: prva, druga, treća

Datum vakcinacije*	Datum nastanka neželjene reakcije*	Vremenski interval od vakcinacije do nastanka neželjene reakcije (minute, sati, dani, sedmice)	Datum prestanka neželjene reakcije

IV OPIS NEŽELJENE REAKCIJE

Dijagnoza neželjene reakcije:

OPIS* (simptomi, laboratorijski nalazi i liječenje neželjene reakcije):

V OSTALI VAŽNIJI ANAMNESTIČKI PODACI

Prethodne reakcije na druge imunobiološke preparate ili lijekove, reakcije preosjetljivosti, epidemiološki podaci i sl.

Oboljenja u trenutku vakcinacije:

VI ISHOD NEŽELJENE REAKCIJE I UZROČNO-POSLJEDIČNA POVEZANOST

ISHOD NEŽELJENE REAKCIJE:	OZNAČITE DA LI JE NEŽELJENA REAKCIJA DOVELA DO:	UZROČNO-POSLJEDIČNA POVEZANOST NUSPOJAVE I CJEPIVA:
☐ oporavak bez posljedica ☐ oporavak s trajnim posljedicama ☐ oporavak u toku ☐ smrt ☐ nepoznato	☐ smrti ☐ hospitalizacije ili produžetka hospitalizacije ☐ invalidnosti/nesposobnosti ☐ životne ugroženosti ☐ kongenitalne malformacije	☐ sigurna/vrlo vjerovatna ☐ vjerovatna ☐ moguća ☐ nije vjerovatna

Slika 1: Obrazac za prijavu sumnje na nuspojavu cjepiva za zdravstvenog radnika (www.almbih.gov.ba)

4.10. Prijava nuspojava cjepiva u Hrvatskoj

Sve sumnje na nuspojave cjepiva prijavljuju se u pisanom obliku Agenciji za lijekove i medicinske proizvode te Službi za epidemiologiju zaraznih bolesti pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo prema Pravilniku o farmakovigilanciji i Zakonu o lijekovima.

Nuspojave i sumnju na njih su zakonom obvezani prijaviti zdravstveni radnici koji dolaze u kontakt s korisnikom lijeka, proizvođač lijeka i nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Zdravstveni djelatnik koji sudjeluje u kliničkom istraživanju obvezan je sve ozbiljne nuspojave odmah prijaviti naručitelju kliničkog istraživanja.

Ispunjene obrasce se može poslati poštom, dostaviti osobnom, poslati telefaksom ili na adresu elektroničke pošte. U slučaju pojave grupe nuspojava, teških ili smrtonosnih nuspojava potrebno je iste odmah prijaviti na telefon Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo

Pacijent također može prijaviti sumnju na nuspojavu, i to svom liječniku, ljekarniku ili drugom zdravstvenom radniku s kojim je došao u doticaj. Također može i pisanim putem obavijestiti Agenciju putem online aplikacije za prijavu nuspojava, mobilne aplikacije za prijavu nuspojava ili putem obrasca. Za poslovno nesposobnu osobu, maloljetnika ili osobu s težom duševnom smetnjom prijavu vrše roditelji, zakonski zastupnici i skrbnici (www.halmed.hr).

OBRAZAC ZA PRIJAVU SUMNJE NA NUSPOJAVU CJEPIVA za zdravstvene radnike

IME I PREZIME PRIJAVITELJA*	USTANOVA	ADRESA*	TELEFON/E-mail

I. PODACI O CJEPLJENOJ OSOBI								
Inicijali*	Dob*	Spol*	Visina	Težina	Datum rođenja			Br. kartona
		☐ M ☐ Ž			dan	mjesec	godina	

II. PODACI O CJEPIVIMA								
Br.	Naziv cjepiva*	Nositelj odobrenja	Serijski broj*	Datum isteka roka valjanosti	Način primjene	Mjesto primjene	Doza	Primljena doza**
1.								
2.								
3.								

* Označiti zvjezdicom cjepivo za koje se sumnja da je izazvalo nuspojavu; ** Navesti koja je doza cjepiva u slijedu cijepljenja: prva, druga, treća...

Datum cijepljenja*	Datum nastanka nuspojave*	Vremenski interval od cijepljenja do nastanka nuspojave (minute, sati, dani, tjedni)	Datum prestanka nuspojave

III. OPIS NUSPOJAVE
Dijagnoza nuspojave:
OPIS* (simptomi, laboratorijski nalazi i liječenje nuspojave):

IV. OSTALI VAŽNIJI ANAMNESTIČKI PODACI I STATUS
Prethodne reakcije na druge imunobiološke preparate ili lijekove, reakcije preosjetljivosti, epidemiološki podaci i sl.:
Oboljenja u trenutku cijepljenja:

V. ISHOD NUSPOJAVE I UZROČNO-POSLJEDIČNA POVEZANOST		
ISHOD NUSPOJAVE**:	OZNAČITE DA LI JE NUSPOJAVA DOVELA DO:	UZROČNO-POSLJEDIČNA POVEZANOST NUSPOJAVE I CJEPIVA:
☐ oporavak bez posljedica ☐ oporavak s posljedicama ☐ oporavak u tijeku ☐ nuspojava u tijeku ☐ smrt ☐ nepoznato	☐ smrti ☐ hospitalizacije ili produžetka hospitalizacije ☐ invalidnosti/nesposobnosti ☐ ugrožavanja života ☐ kongenitalne malformacije/prirođene mane	☐ sigurna/vrlo vjerojatna ☐ vjerojatna ☐ moguća ☐ nije vjerojatna

* OBVEZNI PODACI

Datum prijave: Potpis (i faksimil) prijavitelja:

Slika 2: Prvi dio obrasca za prijavu sumnje na nuspojavu za zdravstvenog djelatnika

(www.halmed.hr)

Važne napomene:

Zdravstveni radnik koji dolazi u doticaj s korisnikom cjepiva obvezan je o svim sumnjama na nuspojave cjepiva koja se nalaze u prometu u Republici Hrvatskoj pisano izvijestiti Agenciju te Hrvatski zavod za javno zdravstvo (u daljnjem tekstu: HZJZ). Ako zdravstveni radnik iz objektivnih razloga nije u mogućnosti prijaviti nuspojavu i Agenciji i HZJZ-u, smatrat će se da je ispunio obvezu prijavljivanja ako je pisanim putem poslao prijavu nuspojave jednoj od njih. (Članak 11. Pravilnika o farmakovigilanciji, Narodne novine, br. 83/13).

Individualna prijava nuspojave, štetnog događaja, medikacijske pogreške, predoziranja, ovisnosti ili zlouporaba lijekova smatra se tajnim i stručnim dokumentom i ne može se upotrijebiti u postupku ocjene odgovornosti zdravstvenog radnika koji je propisao lijek ili onog koji ga je izdao (Članak 14. Pravilnika o farmakovigilanciji, Narodne novine, br. 83/13).

Upute za ispunjavanje obrasca:

Polja koja su označena plavim slovima i zvjezdicom su **obvezna polja** koja se trebaju ispuniti da bi se prijava smatrala valjanom.

I. PODACI O CJEPLJENOJ OSOBI
Ako nije poznat točan datum rođenja pacijenta, dovoljno je upisati godinu rođenja ili ispuniti polje „Dob".
Težinu i visinu je dobro upisati kada je poznata za sve pacijente, ali je to posebno važno za djecu.
Pod „Broj kartona" može se upisati broj kartona za cijepljenje osobe za lakše snalaženje u slučaju da će biti potrebno prikupiti dodatne podatke od prijavitelja.

II. PODACI O CJEPIVIMA
Ovdje se upisuju podaci za cjepivo koji je pod sumnjom da je izazvao nuspojavu. Istovremeno se može sumnjati i na više cjepiva koja su mogla izazvati nuspojavu, a koja se u tom slučaju upisuju jedno ispod drugog. Obrazac je predviđen za najviše tri cjepiva pod sumnjom, ali ako ih ima više molimo da koristite pozadinu ovog obrasca za dodatne podatke. Ako sumnjate da je interakcija među cjepivima dovela do nuspojave, ta cjepiva se također upisuju u ova polja.
Obavezno se upisuje zaštićeno (tvorničko) ime cjepiva i serijski broj, a dobro je popuniti i ostala polja (Datum isteka roka valjanosti, Način i Mjesto primjene cjepiva, Doza i Primljena doza u nizu).
Obvezno se upisuje datum cijepljenja i datum nastanka nuspojave.

III. OPIS NUSPOJAVE
U prvi dio polja opisuje se kratka dijagnoza nuspojave npr. anafilaktički šok, a u drugom dijelu se nuspojava detaljnije opisuje (tijek, intenzitet, trajanje, liječenje nuspojave i sl.) Ovdje se upisuju i drugi lijekovi koje je pacijent eventualno uzimao istovremeno s cijepljenjem.

IV. OSTALI VAŽNIJI ANAMNESTIČKI PODACI I STATUS
U ovo polje upisuju se podaci koji su važni za ocjenu nuspojave kao što su rizični faktori, druge bolesti, ranije alergije na cjepiva, druge lijekove, hranu i sl.

STUPANJ UZROČNO-POSLJEDIČNE POVEZANOSTI NUSPOJAVE I PRIMIJENJENOG CJEPIVA (preporuke Svjetske zdravstvene organizacije u ocjeni uzročno-posljedične povezanosti – *AEFI causality assessment*)
Povezanost između cjepiva i nuspojave može biti **sigurna/vrlo vjerojatna** (klinički događaj je vremenski povezan s davanjem cjepiva i ne može biti objašnjen drugom bolesti, drugim lijekovima ili nekim drugim vanjskim uzrokom), **vjerojatna** (klinički događaj je vremenski povezan s davanjem cjepiva i nije vjerojatno da je uzrokovan drugom bolesti, drugim lijekovima ili nekim drugim vanjskim uzrokom), **moguća** (klinički događaj je vremenski povezan s davanjem cjepiva ali može biti objašnjen i drugom bolesti, drugim lijekovima ili nekim drugim vanjskim uzrokom), te **nije vjerojatna** (nema logične vremenske povezanosti, može biti objašnjen i drugom bolesti, drugim lijekovima ili nekim drugim vanjskim uzrokom, ali mala sumnja da je cjepivo izazvalo navedene simptome ipak postoji).
Poželjno je ocijeniti stupanj uzročno-posljedične povezanosti, ali nije obvezno.

Dodatni podaci:

Slika 3: Drugi dio obrasca za prijavu sumnje na nuspojavu za zdravstvenog djelatnika (www.halmed.hr)

OBRAZAC ZA PRIJAVU SUMNJE NA NUSPOJAVU za pacijenta/korisnika lijeka

IME I PREZIME PRIJAVITELJA*	ADRESA*	TELEFON/E-mail

I. PODACI O OSOBI I NUSPOJAVI KOJU JE DOŽIVJELA

INICIJALI* OSOBE	SRODSTVO S PRIJAVITELJEM	DOB*	SPOL*	POČETAK NUSPOJAVE*			KRAJ NUSPOJAVE		
				dan	mjesec	godina	dan	mjesec	godina
			☐ M ☐ Ž						

OPIS NUSPOJAVE*
(molimo vas da opišete nuspojavu u što više detalja i ako je moguće, uključite relevantne rezultate laboratorijskih i/ili drugih nalaza)

ISHOD NUSPOJAVE*:

☐ oporavak bez posljedica

☐ oporavak s posljedicama

☐ oporavak u tijeku

☐ nuspojava u tijeku

☐ smrt

☐ nepoznato

OZNAČITI AKO JE NUSPOJAVA UZROKOVALA:

☐ posjetu liječniku

☐ primitak u bolnicu

II. PODACI O LIJEKU POD SUMNJOM DA JE IZAZVAO NUSPOJAVU

LIJEK / CJEPIVO POD SUMNJOM* (tvorničko ime)	BROJ SERIJE**	DNEVNA DOZA	NAČIN PRIMJENE	RAZLOG ZA PRIMJENU LIJEKA	POČETAK UZIMANJA LIJEKA			KRAJ UZIMANJA LIJEKA		
					dan	mjesec	godina	dan	mjesec	godina

III. DRUGI LIJEKOVI U ISTOVREMENOJ PRIMJENI

Br.	DRUGI LIJEKOVI (tvorničko ime)	BROJ SERIJE**	DNEVNA DOZA	NAČIN PRIMJENE	RAZLOG ZA PRIMJENU LIJEKA	POČETAK UZIMANJA LIJEKA			KRAJ UZIMANJA LIJEKA		
						dan	mjesec	godina	dan	mjesec	godina
1.											
2.											
3.											

IV. OSTALI VAŽNIJI PODACI O OSOBI KOJA JE DOŽIVJELA NUSPOJAVU

(druge bolesti, alergije, pušenje, alkohol, i sl.)

PODACI O IZABRANOM LIJEČNIKU OBITELJSKE MEDICINE

UKOLIKO ŽELITE, MOLIMO VAS DA UPIŠETE KONTAKT PODATKE VAŠEG IZABRANOG LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE

*OBAVEZNI PODACI

** ako broj serije nije poznat potrebno je u polje upisati "NIJE POZNAT" ili NP

Hvala vam što ste našli vremena i ispunili ovaj obrazac.

Datum prijave:

Potpis prijavitelja:

Slika 4: Prvi dio obrasca za prijavu sumnje na nuspojavu za pacijenta (www.halmed.hr)

Važne napomene:

Osobne informacije prikupljene ovim obrascem ostat će tajne i koristit će se JEDINO u svrhu utvrđivanja sigurnosti primjene lijekova.

Svaka prijava nuspojave je izuzetno vrijedna; ona se medicinski obrađuje, unosi u Nacionalnu bazu nuspojava i postaje trajni dio saznanja o sigurnosti primjene pojedinog lijeka.

Moguće je da ćemo vas kontaktirati kako bismo prikupili više informacija o prijavljenoj nuspojavi.

Ako ste upisali kontakt podatke vašeg izabranog liječnika obiteljske medicine, moguće je da ćemo nju/njega kontaktirati kako bismo prikupili više informacija o prijavljenoj nuspojavi.

Što prijaviti:

Prijavljuje se svaka sumnja na bilo koju reakciju uzrokovanu lijekom, bilo da se radi o lijeku koji se izdaje na liječnički recept, lijeku koji se nalazi u slobodnoj prodaji, biljnom ili homeopatskom pripravku ili dodatku prehrani.

Upute za ispunjavanje obrasca:

Polja koja su označena plavim slovima i zvjezdicom su **obvezna polja** koja se trebaju ispuniti da bi se prijava smatrala valjanom.

I. PODACI O OSOBI I NUSPOJAVI KOJU JE DOŽIVJELA
Potrebno je upisati inicijale osobe koja je doživjela nuspojavu te upisati srodstvo osobe koja je doživjela nuspojavu s prijaviteljem nuspojave (npr. majka, otac, kći, sin). Ako je prijavitelj osoba koja je doživjela nuspojavu treba upisati „osobno".
Ako nije poznat točan datum početka nuspojave, dovoljno je upisati mjesec i godinu ili samo godinu početka, što vrijedi i za kraj nuspojave. Ako je nuspojava još u tijeku polje „Kraj nuspojave" ostavlja se prazno.
Pod opis nuspojave treba detaljno opisati simptome koji su se javili, tijek nuspojave i eventualno laboratorijske i druge nalaze koji su bili dio obrade nuspojave.
Označiti ishod nuspojave.
Označiti ako je nuspojava uzrokovala posjetu liječniku ili primitak u bolnicu.

II. PODACI O LIJEKU POD SUMNJOM DA JE IZAZVAO NUSPOJAVU
Ovdje se upisuju podaci za **jedan** lijek koji je pod sumnjom da je izazvao nuspojavu. Ako se sumnja na više lijekova koji su mogli izazvati nuspojavu, molimo da koristite pozadinu ovog obrasca za dodatne podatke.
Obavezno treba upisati **zaštićeno (tvorničko)** ime lijeka.
U polje „Dnevna doza" upisuje se ukupna dnevna doza lijeka pod sumnjom koju je pacijent uzimao (npr. 2x100 mg, 1x 500 mg).
U polje „Način primjene" upisuje se „na usta", „u mišić" ili „u venu". Alternativno, može se napisati i oblik lijeka, npr. tableta, kapsula, granule, injekcija.
U polje „Razlog uzimanja lijeka" upisuje se simptom/bolest/dijagnoza zbog koje se lijek primjenjuje.
U polja „Početak uzimanja lijeka" i „Kraj uzimanja lijeka" mogu se upisati samo mjesec i godina ili samo godina ako točan datum nije poznat. Kada se terapija nastavlja unatoč nuspojavi, **ne** upisuje se datum kraja uzimanja lijeka.
Ako broj serije nije poznat potrebno je u polje upisati „NIJE POZNAT" ili NP.

III. DRUGI LIJEKOVI U ISTOVREMENOJ PRIMJENI
Ovdje se upisuju podaci za druge lijekove koje je pacijent istovremeno uzimao (uključuje druge lijekove koji se izdaju ili ne izdaju na recept, lijekove u samoliječenju, biljne pripravke, homeopatske pripravke, dodatke prehrani i sl.), a za koje se **ne sumnja** da su izazvali nuspojavu. Ako broj serije nije poznat potrebno je u polje upisati „NIJE POZNAT" ili NP.

IV. OSTALI VAŽNIJI PODACI O OSOBI KOJA JE DOŽIVJELA NUSPOJAVU
U ovo polje upisuju se podaci koji bi mogli biti važni za ocjenu nuspojave kao što su rizični faktori, druge bolesti, ranije alergije na lijekove ili hranu i sl.

Dodatni podaci:

Slika 5: Drugi dio obrasca za prijavu sumnje na nuspojavu za pacijenta (www.halmed.hr)

5. ZAKLJUČCI

Cjepiva koja su korištena u Bosni i Hercegovini, ukoliko su pravilno skladištena i primijenjena, nisu uzrokovala navedene neželjene događaje. Za tiomersal je kroz više istraživanja dokazano da ne uzrokuje neurološke ozljede u dozama u kojima se nalazi u cjepivima. Konjugirano Hib cjepivo nije moglo uzrokovati Hib infekciju jer isto ne sadrži živu bakteriju. Iako je više djece imalo neurološka oštećenja nakon cijepljenja hepatitis B cjepivom, neka i ubrzo nakon samog cijepljenja, pretragom PubMeda nisam našla članak koji bi povezao cjepivo sa neurološkim oštećenjima. Cjepivo DTP je kontraindicirano ako je dijete doživjelo neurološko oštećenje unutar 7 dana nakon cijepljenja, a obzirom da je u ovom slučaju prošlo 13 dana od cijepljenja, vrlo vjerojatno nije izazvalo samo oštećenje. Treba doduše imati na umu da se isto treba davati zdravoj djeci, a bolesnoj tek kad ozdrave.

Kod otkrivanja neželjenih nuspojava lijekova, a shodno time i cjepiva, važno je na vrijeme prepoznati, prijaviti, a potom i registrirati nuspojave pravilno ih povezujući s njihovim stvarnim uzrocima. U ovom radu su usporednom analizom obrađena tri sustava prijave nuspojava: američki sustav VAERS, sustav prijave u R BiH te sustav prijave u R Hrvatskoj.

Američki sustav VAERS prikazuje sve prijavljene neželjene događaje potencijalno prouzrokovane određenim cjepivom. Najveći nedostatak ovog sustava je što navedeni događaji nužno ne moraju biti uzrokovani cjepivom. Prednost ovog sustava je jednostavnost prijave nuspojava od strane korisnika cjepiva. Naime, ukoliko je od strane pacijenata prijavljen veći broj teških neželjenih događaja nakon primjene istog cjepiva/lijeka unutar kratkog vremena, sustav ima alate za brzo povlačenje istog lijeka/cjepiva.

Sustav prijavljivanja nuspojava u Bosni i Hercegovini je daleko slabiji od VAERS-a. Naime, pravo prijavljivanja nuspojava po njihovom zakonu ima isključivo liječnik ili nositelj dozvole za uvoz lijeka na tržište Bosne i Hercegovine. Na liječniku je odluka da li će neželjene događaje nakon cjepiva ili korištenja lijeka prijaviti Agenciji, a i na samom pacijentu je odluka hoće li ići kod liječnika samo da bi prijavio potencijalne nuspojave, stoga postoji mogućnost da takav način prijave smanjuje stvarni broj nuspojava lijekova u Bosni i Hercegovini.

U Republici Hrvatskoj postoji vrlo dobar sustav prijavljivanja nuspojava. Riječ je o sustavu koji vodi brigu o tome da cjepiva, kao i svaki drugi lijek bude ne samo siguran već i

terapeutski učinkovit. Najbolji dokaz kvalitete sustava prijavljivanja nuspojava u našoj zemlji jest činjenica da su u proces prijave nuspojava uključeni ne samo različiti zdravstveni-zaštitni profesionalci već i sami korisnici. Važno je istaknuti da u našem sustavu prijavljivanja nuspojava cjepiva jednako važnu ulogu imaju i liječnici i ljekarnici, ali i svi drugi zdravstveno-zaštitni profesionalci (na primjer, nuspojavu može prijaviti i patronažna sestra). Posebno važna uloga u prijavljivanju nuspojava je namijenjena ljekarnicima. Naime, ljekarnikova je profesionalna obveza i dužnost pratiti učinak svakog lijeka, pa tako i cjepiva, te o tome promptno obavijestiti nadležne institucije.

6. LITERATURA

1. Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Marušić M, Taradi M, Višnjić D. Imunologija. Zagreb, Medicinska naklada (VI izdanje), 2004, str. 267, 351-353.
2. Black S, Friedland LR, Schuind A, Howe B. Immunogenicity and safety of a combined DTaP-IPV vaccine compared with separate DTaP and IPV vaccines when administered as pre-school booster doses with a second dose of MMR vaccine to healthy children aged 4-6 years. *Vaccine*, 2006, 24, 6163-71.
3. Bose-O'Reilly S, McCarty KM, Steckling N, Lettmeier B. Mercury exposure and children's health, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 2010, 40, 186–215.
4. Brewer TF, Colditz GA. Relationship between bacille Calmette-Guérin (BCG) strains and the efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 1995, 20, 126-35.
5. Burbacher TM, Shen DD, Liberato N, Grant KS, Cernichiari E, Clarkson T. Comparison of Blood and Brain Mercury Levels in Infant Monkeys Exposed to Methylmercury or Vaccines Containing Thimerosal. *Environ Health Perspect*, 2005, 113, 1015-1021.
6. Chen JM, Islam ST, Ren H, Liu J. Differential productions of lipid virulence factors among BCG vaccine strains and implications on BCG safety. *Vaccine*, 2007, 25(48):8114-22.
7. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV. The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics*, 1995, 96, 29-35.
8. DeStefano F, Verstraeten T, Chen RT. Hepatitis B vaccine and risk of multiple sclerosis. *Expert Rev Vaccines*, 2002, 1, 461-6.
9. DiMiceli L, Pool V, Kelso JM, Shadomy SV, Iskander J. Vaccination of yeast sensitive individuals: review of safety date in the US vaccine adverse event reporting system (VAERS). *Vaccine*, 2006, 24, 703-7.
10. Eriksen EM, Perlman JA, Miller A, Marcy SM, Lee H i suradnici. Lack of association between hepatitis B birth immunization and neonatal death: a population-based study from the Vaccine Safety Datalink project. *Pediatr Infect Dis J*. 2004, 23, 656-62.
11. Feiterna-Sperling C, Brönnimann R, Tischer A, Stettler P, Durrer P, Gaedicke G. Open randomized trial comparing the immunogenicity and safety of a new measles-

mumps-rubella vaccine and a licensed vaccine in 12- to 24-month-old children. *Pediatr Infect Dis J.* 2005, 24, 1083-8.

12. Gale JL1, Thapa PB, Wassilak SG, Bobo JK, Mendelman PM, Foy HM. Risk of serious acute neurological illness after immunization with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. A population-based case-control study. *JAMA*, 1994, 271, 37-41.
13. Gołoś A, Lutyńska A. Thiomersal-containing vaccines - a review of the current state of knowledge. *Przegl Epidemiol*, 2015, 69, 59-64, 157-61.
14. GS Goldman. Comparison of VAERS fetal-loss reports during three consecutive influenza seasons Was there a synergistic fetal toxicity associated with the two-vaccine 2009/2010 season? *Hum Exp Toxicol*, 2013, 32, 464–475.
15. http://www.almbih.gov.ba/farmakovigilansa pristupljeno 16.9.2017.
16. http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Kako-prijaviti-nuspojavu/Postupak/ pristupljeno 16.9.2017.
17. http://www.roditeljstvo.com/vijesti/saopstenje-za-javnost pristupljeno 23.4.2017.
18. http://www.roditeljstvo.com/vijesti/saopstenje-za-javnost-udruzenja-roditelja-tesko-bolesne-djece-u-bih pristupljeno 23.4.2017.
19. http://www.roditeljstvo.com/vijesti/saopstenje-za-javnost-udruzenja-roditelja-tesko-bolesne-djece-u-bih-0 pristupljeno 23.4.2017.
20. http://www.roditeljstvo.com/vijesti/saopstenje-za-javnost-udruzenja-roditelja-tesko-bolesne-djece-u-bih-1 pristupljeno 23.4.2017.
21. http://www.roditeljstvo.com/vijesti/saopstenje-za-javnost-udruzenja-roditelja-tesko-bolesne-djece-u-bih-2 pristupljeno 23.4.2017.
22. http://www.roditeljstvo.com/vijesti/saopstenje-za-javnost-udruzenja-roditelja-tesko-bolesne-djece-u-bih-3 pristupljeno 23.4.2017.
23. http://www.roditeljstvo.com/vijesti/saopstenje-za-javnost-udruzenja-roditelja-tesko-bolesne-djece-u-bih-4 pristupljeno 23.4.2017.
24. http://www.roditeljstvo.com/vijesti/treci-sakriveni-bakterioloski-nalaz pristupljeno 23.4.2017.
25. http://www.roditeljstvo.com/vijesti/udruzenje-roditelja-tesko-bolesne-djece-u-bih pristupljeno 23.4.2017.
26. http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/WHO_meeting_slides_Mitkus_040312.pdf posjećeno 28.4.2017.
27. https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/index.htm pristupljeno 14.5.2017.

28. https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vaers/index.html pristupljeno 28.7.2017.
29. https://www.youtube.com/watch?v=ORCE_7U5i1k, pristupljeno 25.9.2017.
30. Iskander JK, Miller ER, Chen RT. The role of the Vaccine Adverse Event Reporting system (VAERS) in monitoring vaccine safety. *Pediatr Ann.* 2004, 33, 599-606.
31. Madsen KM, Lauritsen MB, Pedersen CB, Thorsen P, Plesner AM, Andersen PH, Mortensen PB. Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based dana, *Pediatrics*, 2003, 112, 604-6.
32. Mulholland K, Hilton S, Adegbola R, Usen S, Oparaugo A, Omosigho C, Weber M, Palmer A, Schneider G, Jobe K, Lahai G, Jaffar S, Secka O, Lin K, Ethevenaux C, Greenwood B. Randomised trial of Haemophilus influenzae type-b tetanus protein conjugate vaccine for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. *Lancet*, 1997, 349, 1191-7.
33. Patja A, Davidkin I, Kurki T, Kallio MJ, Valle M, Peltola H. Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up. *Pediatr Infect Dis J*. 2000, 9, 1127-34.
34. Pichichero ME, Gentile A, Giglio N, Umido V, Clarkson T, Cernichiari E, Zareba G, Gotelli C, Gotelli M, Yan L, Treanor J. Mercury levels in newborns and infants after receipt of thimerosal-containing vaccines. *Pediatrics*. 2008, 121, 208-14.
35. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Vaccines. Elsevier Saunders, 2013, str. 1-14, 48,58-76, 153-166, 205-217, 352-387, 419-492, 688-717, 746-772, 789-811.
36. Price CS, Thompson WW, Goodson B, Weintraub ES, Croen LA, Hinrichsen VL, Marcy M, Robertson A, Eriksen E, Lewis E, Bernal P, Shay D, Davis RL, DeStefano F. Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism, *Pediatrics*, 2010, 126, 656-64.
37. Ray P, Hayward J, Michelson D, Lewis E, Schwalbe J, Black S, Shinefield H, Marcy M, Huff K, Ward J, Mullooly J, Chen R, Davis R. Encephalopathy after whole-cell pertussis or measles vaccination: lack of evidence for a causal association in a retrospective case-control study. Pediatr Infect Dis J, *2006*, 25, 768-73.
38. Schlipköter U, Mühlberger N, von Kries R, Weil J. Surveillance of measles-mumps-rubella vaccine-associated aseptic meningitis in Germany. *Infection*, 2002, 30, 351-5.
39. Schwarzer S, Reibel S, Lang AB, Struck MM, Finkel B, Gerike E, Tischer A, Gassner M, Glück R, Stück B, Cryz SJ Jr. Safety and characterization of the immune response

engendered by two combined measles, mumps and rubella vaccines. *Vaccine*, 1998, 16, 298-304.

40. Simões LL, Andrade AL, Laval CA, Oliveira RM, Silva SA, Martelli CM, Alves SL, Almeida RM, Andrade JG. Impact of Haemophilus influenzae b (Hib) vaccination on meningitis in Central Brazil, *Rev Saude Publica*, 2004, 38, 664-70.
41. Sultana NK, Saha SK, Al-Emran HM, Modak JK, Sharker MA, El-Arifeen S, Cohen AL, Baqui AH, Luby SP. Impact of introduction of the Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine into childhood immunization on meningitis in Bangladeshi infants. *J Pediatr*, 2013 163, 73-8.
42. Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, Lee E, Levine OS, Hajjeh R, Mulholland K, Cherian T. Burden of disease caused by Haemophilus influenzae type b in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*, 2009, 374, 903–11.
43. Yassa HA. Autism: a form of lead and mercury toxicity. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2014, 38, 1016-24.

7. SAŽETAK/SUMMARY

A. SAŽETAK

U ovom radu navedeno je nekoliko priopćenja Udruge teško oboljele djece u BiH, u kojima su navedena neka cjepiva za koje se sumnjalo da su uzrokovala teške ozljede i smrt nekoliko djece u Bosni i Hercegovini. Udruga je također smatrala da se nemogućnošću prijavljivanja tih događaja umjetno smanjuju nuspojave cjepiva.

U ovom radu su se kritički analizirali članci o sigurnosti i učinkovitosti nekih cjepiva izlistanih u PubMed-u i Elsevieru, a koje je Udruga navela kao uzrok neželjenih događaja. Također su uspoređeni sustavi prijave neželjenih događaja nakon cjepiva i to sustavi prijave u Hrvatskoj, Bosni i Hercegovini te VAERS.

U člancima razmotrenim u ovom radu nije nađena uzročno-posljedična veza između cjepiva koje je Udruga navela kao uzrok neželjenih događa i samih događaja. Uspoređena su tri sustava prijave neželjenih događaja. Kod otkrivanja neželjenih nuspojava lijekova, a shodno time i cjepiva, važno je na vrijeme prepoznati, prijaviti, a potom i registrirati nuspojave pravilno ih povezujući s njihovim stvarnim uzrocima. U ovom radu su usporednom analizom obrađena tri sustava prijave nuspojava: američki sustav VAERS, sustav prijave u BiH te sustav prijave u Republici Hrvatskoj.

Američki sustav VAERS prikazuje sve prijavljene neželjene događaje potencijalno prouzrokovane određenim cjepivom. Najveći nedostatak ovog sustava je što navedeni događaji nužno ne moraju biti uzrokovani cjepivom. Prednost ovog sustava je jednostavnost prijave nuspojava od strane korisnika cjepiva. Naime, ukoliko je od strane pacijenata prijavljen veći broj teških neželjenih događaja nakon primjene istog cjepiva/lijeka unutar kratkog vremena, sustav ima alate za brzo povlačenje istog lijeka/cjepiva.

Sustav prijavljivanja nuspojava u Bosni i Hercegovini je daleko slabiji od VAERS-a. Naime, pravo prijavljivanja nuspojava po njihovom zakonu ima isključivo liječnik ili nositelj dozvole za uvoz lijeka na tržište Bosne i Hercegovine. Na liječniku je odluka da li će neželjene događaje nakon cjepiva ili korištenja lijeka prijaviti Agenciji, a i na samom pacijentu je odluka hoće li ići kod liječnika samo da bi prijavio potencijalne nuspojave, stoga postoji mogućnost da takav način prijave smanjuje stvarni broj nuspojava lijekova u Bosni i Hercegovini.

U Republici Hrvatskoj postoji vrlo dobar sustav prijavljivanja nuspojava. Riječ je o sustavu koji vodi brigu o tome da cjepiva, kao i svaki drugi lijek bude ne samo siguran već i terapeutski učinkovit. Najbolji dokaz kvalitete sustava prijavljivanja nuspojava u našoj zemlji jest činjenica da su u proces prijave nuspojava uključeni ne samo različiti zdravstveni-zaštitni profesionalci već i sami korisnici. Važno je istaknuti da u našem sustavu prijavljivanja nuspojava cjepiva jednako važnu ulogu imaju i liječnici i ljekarnici, ali i svi drugi zdravstveno-zaštitni profesionalci (na primjer, nuspojavu može prijaviti i patronažna sestra). Posebno važna uloga u prijavljivanju nuspojava je namijenjena ljekarnicima. Naime, ljekarnikova je profesionalna obveza i dužnost pratiti učinak svakog lijeka, pa tako i cjepiva, te o prijavljenim neželjenim događajima promptno obavijestiti nadležne institucije.

B. SUMMARY

In this thesis are listed several press releases by Association of parents of seriously ill children in BiH, in which they listed several vaccins that could have caused grevious harm and death of several children in Bosnia and Herzegovina. Association also thinks that vaccine sideeffects are artificially lowered by making harder for parents to report side effects.

This thesis has critically analysed articles about safety and efficiency of vaccince, which are indexed in PubMed and Elsevier, which Association listed as cause of unwanted events. Thesis also compared adverse events report systems in Bosnia and Herzegovina, Croatia and VAERS.

Researches described in articles didn't find any link between vaccines listed by Association and adverse events. When discovering adverse side-effects of drugs, thus vaccines themselves, it is important to recognize, report and then register side-effects on time, linking them adequately to their real sources. In this thesis three report systems were compared by parallel analysis: american VAERS system, report system in Bosnia and Herzegovina and report system in Republic of Croatia. American VAERS system shows all repored adverse events which could have been caused by vaccines. It's weakness is that reported events are not neccessarily caused by vaccines. It's strength is simplicity of report system, which can be used by vaccine recipient.If there are larger amounts of serious adverse events reported in system after application of certain drug/vaccine within short time period, system has tools for quick removal of that drug/vaccine from market.

Adverse event report system in Bosnia and Herzegovina is by far weaker than VAERS. Right to report side-effects is by law only reserved for doctors and drug licence carrier. It is up to doctor to decide whether to report adverse events to Agency, and it is also up to patients themselves to decide whether to report side-effects to doctor or not, which makes it possible for this system of reporting to lower real number of drug side-effects in Bosnia and Herzegovina.

Side-effects report system in Republic of Croatia is very good. System makes sure that vaccines, like other drugs are not just safe but also therapeutically efficient. Best proof of report system quality in our country is that users themselves, not just health professionals, are included in report system It is important to highlight that within our report system important role have not only doctors and pharmacists, but also all other health proffesionals (for

example, nurse can report side-effect). Special role in reporting have pharmacists, since it's their professional obligation and duty to watch over efficiency of every drug, and thus vaccine too, and prompty alert agencies about any reported adverse events.

.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Samostalni kolegij Sociologija i zdravstvo
A.Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

ANALIZA PRIJAVLJENIH NEŽELJENIH DOGAĐAJA NAKON PRIMJENE NEKIH CJEPIVA: PREPORUKE ZA JAVNO-ZDRAVSTVENE MJERE

Vlasta Đurić

SAŽETAK

U ovom radu navedeno je nekoliko priopćenja Udruge teško oboljele djece u BiH, u kojima su navedena neka cjepiva za koje se sumnjalo da su uzrokovala teške ozljede i smrt nekoliko djece u Bosni i Hercegovini. Udruga je također smatrala da se nemogućnošću prijavljivanja tih događaja umjetno smanjuju nuspojave cjepiva.U ovom radu su se kritički analizirali članci o sigurnosti i učinkovitosti nekih cjepiva izlistanih u PubMed-u i Elsevieru, a koje je Udruga navela kao uzrok neželjenih događaja. Također su uspoređeni sustavi prijave neželjenih događaja nakon cjepiva i to sustavi prijave u Hrvatskoj, Bosni i Hercegovini te VAERS.U člancima razmotrenim u ovom radu nije nađena uzročno-posljedična veza između cjepiva koje je Udruga navela kao uzrok neželjenih događa i samih događaja. Uspoređena su tri sustava prijave neželjenih događaja. Kod otkrivanja neželjenih nuspojava lijekova, a shodno time i cjepiva, važno je na vrijeme prepoznati, prijaviti, a potom i registrirati nuspojave pravilno ih povezujući s njihovim stvarnim uzrocima. U ovom radu su usporednom analizom obrađena tri sustava prijave nuspojava: američki sustav VAERS, sustav prijave u BiH te sustav prijave u Hrvatskoj. VAERS javno prikazuje sve prijavljene neželjene događaje potencijalno prouzrokovane određenim cjepivom. Najveći nedostatak ovog sustava je što navedeni događaji nužno ne moraju biti uzrokovani cjepivom. Prednost ovog sustava je jednostavnost prijave nuspojava od strane korisnika cjepiva. Naime, ukoliko je od strane pacijenata prijavljen veći broj teških neželjenih događaja nakon primjene istog cjepiva/lijeka unutar kratkog vremena, sustav ima alate za brzo povlačenje istog lijeka/cjepiva. Sustav prijavljivanja nuspojava u Bosni i Hercegovini je daleko slabiji od VAERS-a. Pravo prijavljivanja nuspojava po njihovom zakonu ima isključivo liječnik ili nositelj dozvole za uvoz lijeka na tržište Bosne i Hercegovine. U Republici Hrvatskoj postoji vrlo dobar sustav prijavljivanja nuspojava. Riječ je o sustavu koji vodi brigu o tome da cjepiva budu sigurna i učinkovit. Najbolji dokaz kvalitete sustava prijavljivanja nuspojava u našoj zemlji jest činjenica da su u proces prijave nuspojava uz zdravstveni-zaštitni profesionalci uključeni i korisnici.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 64 stranica, 5 slika i 43 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: *Cjepivo, hepatitis B, difterija, tetanus, pertusis, Haemophilus influenzae, tuberkuloza, tiomersal, neželjeni događaj, prijava, nuspojava, VAERS*

Mentor: **Dr. sc. Živka Juričić,** redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

Ocjenjivači: **Dr. sc. Živka Juričić,** redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta
Dr.sc. Jasna Jablan, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

Dr.sc. Suzana Inić, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

Rad prihvaćen: rujan 2017.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Independent course of Sociology and Healthcare
A.Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

ANALYSIS OF REPORTED ADVERSE EVENTS AFTER VACCINATION: RECOMMENDATIONS FOR PUBLIC HEALTHCARE MEASURES

Vlasta Đurić

SUMMARY

This thesis lists several reports from the Association of parents of seriously ill children in BiH, which lists some vaccines suspected of causing serious injuries and deaths of several children in Bosnia and Herzegovina. The association also thinks that the inability to report these events artificially reduces the adverse effects of the vaccine. This paper has critically analyzed articles on the safety and efficacy of some of the listed vaccines listed in PubMed and Elsevier. It also compared the systems of reporting adverse events after vaccination in Croatia, Bosnia and Herzegovina and VAERS. Articles reviewed in this paper found no causal relationship between the vaccines listed by the Association as a cause of unwanted events. Three reporting systems have been compared. In detecting adverse side effects of vaccines, it is important to recognize, report, and then register the adverse events correctly by associating them with their actual causes. In this paper three side-effect reporting systems were compiled by a parallel analysis: the American VAERS system, the application system in BiH and the application system in Croatia. VAERS publicly displays all reported unwanted events potentially caused by a particular vaccine. The greatest disadvantage of this system is that these events do not necessarily have to be caused by a vaccine. The advantage of this system is the ease of reporting side effects by vaccine users. The reporting system of side effects in Bosnia and Herzegovina is far worse than VAERS. The right to report side effects according to their law is solely the doctor or holder of the import license for the drug on the market of Bosnia and Herzegovina. There is a very good system of reporting side effects in the Republic of Croatia. It's a system that makes sure the vaccines are being safe and effective. The best evidence of the quality of the adverse reaction reporting system in our country is the fact that adverse events acan be reported by health-care professionals and users.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 64 pages, 5 pictures and 43 literature references. Original is in Croatian language.

Key words: *Vaccine, hepatitis B, diphtheria, tetanus, pertussis, Haemophilus influenzae, tuberculosis, thiomersal, adverse events, report, side-effect, VAERS*

Mentor: **Živka Juričić, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Živka Juričić, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Jasna Jablan, Ph.D. Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Suzana Inić, Ph.D. Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Thesis accepted: September 2017.