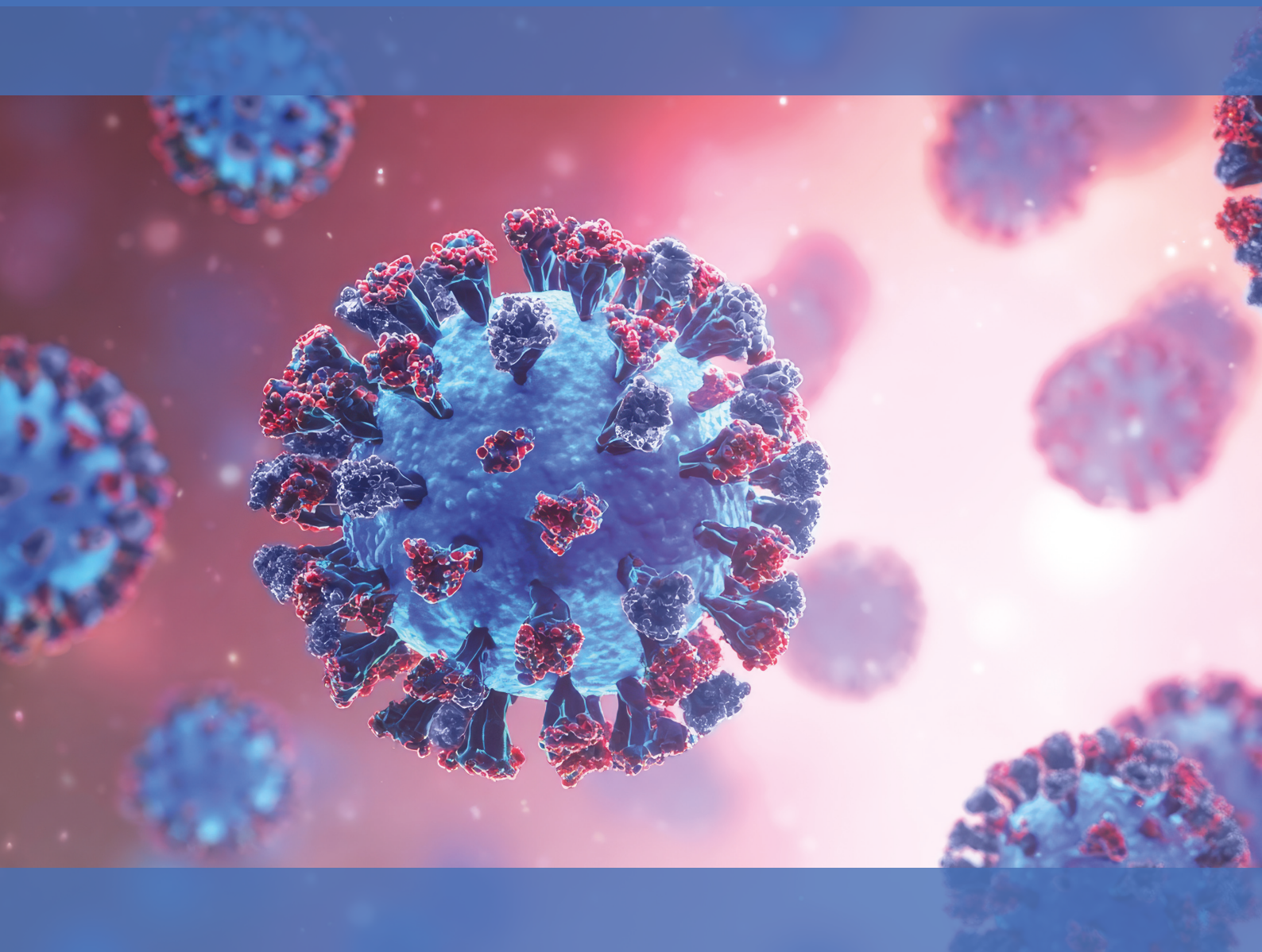




INSTITUT ZA JAVNO ZDRAVLJE SRBIJE
„Dr Milan Jovanović Batut”

Eliminacija morbila i rubele u Evropskom regionu SZO



Integrisani vodič za nadzor nad morbilama/rubelom/kongenitalnim rubela sindromom, odgovor na epidemiju i verifikaciju eliminacije morbila/rubele

Beograd, 2025

Eliminacija morbila i rubele u Evropskom regionu SZO

Integrirani vodič za nadzor nad
morbilama/rubelom/kongenitalnim rubela sindromom,
odgovor na epidemiju i verifikaciju eliminacije morbila/rubele

Ovaj vodič predstavlja prevedeno i adaptirano izdanje SZO *Eliminating measles and rubella in the WHO European Region; Integrated guidance for surveillance, outbreak response and verification of elimination*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO koje je dostupno na <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289060783>. Za sadržaj prevoda i adaptacije odgovorni su isključivo prevodioci i adaptatori i on ne odražava nužno stavove SZO.

Svi izrazi upotrebljeni u muškom gramatičkom rodu u vodiču *Eliminacija morbila i rubele u Evropskom regionu SZO* odnose se bez diskriminacije i na žene, u skladu sa Zakonom o rodnoj ravnopravnosti i upotrebom rodno osetljivog jezika (član 37, stav 3) („Službeni glasnik RS”, br. 52/2021).

Eliminacija morbila i rubele u Evropskom regionu SZO

Integrisani vodič za nadzor nad morbilama/rubelom/kongenitalnim rubela sindromom,
odgovor na epidemiju i verifikaciju eliminacije morbila/rubele

Izdavač:

Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”

Glavna i odgovorna urednica:

Prof. dr Verica Jovanović,

v. d. direktorke Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”

Autorke/autori (prevod i adaptacija):

Prim. dr sc. med. Goranka Lončarević

Prim. dr sc. med. Milena Kanazir

Dr Marko Veljković

Lektura:

Dr sc. Tamara Gruden, spec. knjiž. publicistike

Štampa:

Grid Studio, Beograd

Tiraž:

150

Mesto i godina izdanja:

Beograd, 2025.

ISBN:

ISBN-978-86-7358-147-7

Sadržaj

1	Predgovor
2	Recenzija
3	Uvod
3	Morbili
4	Rubela
5	Kongenitalni rubela sindrom
5	Vakcine protiv morbila i rubele
6	Razlozi za eliminaciju morbila i rubele
6	Strategije eliminacije
7	1. Vodič za nadzor
8	1.1. Opravdanost uvođenja i ciljevi nadzora
8	1.1.1. Morbili
8	1.1.2. Rubela
8	1.1.3. Kongenitalni rubela sindrom
8	1.2. Preporučeni tipovi nadzora
8	1.2.1. Nadzor nad morbilima i rubelom prema standardima neophodnim za eliminaciju
9	1.2.2. Nadzor za KRS
9	Strategije za otkrivanje slučajeva KRS-a
9	Povezivanje nadzora nad KRS-om sa drugim sistemima nadzora
10	1.3. Definicije slučajeva i klasifikacija
10	1.3.1. Definicije slučajeva i finalne klasifikacije
10	1.3.2. Morbili
10	Definicija suspektnog slučaja
10	Finalna klasifikacija slučaja
10	1.3.3. Rubela
10	Definicija suspektnog slučaja
11	Finalna klasifikacija slučaja
12	1.3.4. Kongenitalni rubela sindrom (KRS)
12	Definicija suspektnog slučaja za potrebe nadzora
13	Finalna klasifikacija slučaja
14	1.3.5. Dodatne definicije
16	1.4. Ispitivanje slučaja
16	1.4.1. Morbili i rubela
16	1.4.2. Kongenitalni rubela sindrom
16	1.4.3. Razmatranja u vezi sa nadzorom i potvrdom slučajeva morbila, rubele i KRS
16	1.5. Prikupljanje, obrada i transport uzoraka za laboratorijsku potvrdu dijagnoze
16	1.5.1. Opšte smernice za prikupljanje uzoraka
17	1.5.2. Razmatranja u vezi sa prikupljanjem uzoraka za rubelu
17	1.5.3. Razmatranja u vezi sa prikupljanjem uzoraka slučaja KRS-a
17	1.5.4. Detalji o prikupljanju i obradi uzoraka
17	Puna krv/serum
17	Puna krv/suve krvne mrlje (DBS)
17	Oralna tečnost (pljuvačka)
17	Bris guše (orofarinksa), bris (aspirat) nazofarinksa i bris nosa
18	Urin
18	1.6. Laboratorijsko testiranje
18	1.6.1. Laboratorijske mreže
18	1.6.2. Metodi laboratorijske potvrde
18	Morbili i rubela
21	Kongenitalni rubela sindrom
22	1.6.3. Identifikacija genotipa
22	1.6.4. Posebna razmatranja laboratorijskog testiranja
22	Integrisano laboratorijsko testiranje na morbile i rubelu
22	Vreme prikupljanja uzoraka
22	Laboratorijsko testiranje na druge febrilne bolesti sa ospom
22	Laboratorijsko testiranje u statusu eliminacije
23	Tumačenje laboratorijskih rezultata
23	Brzi dijagnostički testovi
23	1.6.5. Laboratorijsko testiranje trudnica izloženih rubeli
24	1.7. Prikupljanje podataka, izveštavanje i korišćenje podataka iz nadzora
24	1.7.1. Preporučeni podaci
24	Morbili i rubela
28	1.7.2. Zahtevi i preporuke za izveštavanje
28	1.7.2.1. Izveštavanje na nacionalnom nivou
28	Morbili i rubela
29	Kongenitalni rubela sindrom

29	1.7.2.2. Izveštavanje SZO
29	1.7.3. Preporučene analize podataka
29	Morbili i rubela
30	Kongenitalni rubela sindrom
30	1.7.4. Korišćenje podataka iz nadzora za donošenje odluka
30	1.8. Indikatori kvaliteta nadzora
32	1.9. Praćenje kontakata
32	1.9.1. Morbili
32	1.9.2. Rubela
32	Kongenitalni rubela sindrom
33	2. Istraživanje epidemije i odgovor na epidemiju
34	2.1. Istraživanje epidemije
34	2.1.1. Ciljevi istraživanja epidemije
34	2.1.2. Definicija epidemije
34	2.1.3. Potvrda i karakteristike epidemije
35	2.1.4. Intenziviranje nadzora i izveštavanje
35	2.1.5. Istraživanje slučajeva
35	2.1.6. Posebna razmatranja za istraživanje epidemije rubele
36	2.1.7. Deskriptivna analiza podataka u epidemijama
36	2.1.8. Razmena informacija sa susednim zemljama i globalno
36	2.1.9. Prijavljivanje epidemije SZO
36	2.2. Preporuke za odgovor na epidemiju
36	2.2.1. Izolacija slučajeva
36	2.2.2. Postupanje sa kontaktima
37	Vakcinacija i primena imunoglobulina
37	Morbili
37	Rubela
37	2.2.3. Imunizacija kao odgovor na epidemiju
37	2.2.4. Imunizacija osetljivih kontakata
37	Selektivna imunizacija
38	Neselektivna imunizacija
38	2.2.5. Izmena nacionalnih preporuka za imunizaciju
38	2.2.6. Jačanje redovne imunizacije
38	2.3. Završna analiza epidemije
39	2.4. Zagovaranje i komunikacija
40	3. Verifikacija eliminacije morbila i rubele
41	3.1. Dokumentacija potrebna za regionalnu verifikaciju eliminacije morbila i rubele
41	3.1.1. Osnovni principi
41	3.1.2. Osnovni kriterijumi i komponente koje podržavaju eliminaciju
41	3.1.3. Linije dokaza koje podržavaju kriterijume
41	A. Epidemiologija morbila, rubele i KRS
42	B. Molekularna epidemiologija virusa morbila i rubele
42	C. Kvalitet nadzora nad morbilama, rubelom i KRS
43	D. Imunitet populacije na morbile i rubelu
43	E. Održavanje postignutog
43	3.1.4. Posebna razmatranja
43	Zemlje sa malom populacijom
43	Rubela
43	3.2. Struktura i funkcija NVK i RVK
44	3.2.1. Nacionalna verifikaciona komisija (NVK)
44	Misija
44	Članstvo
44	Funkcije
44	3.2.2. Regionalna verifikaciona komisija (RVK)
44	Misija
44	Članstvo
45	Funkcije
45	3.3. Proces dokumentovanja
46	Aneksi
46	Aneks 1. Vrste uzoraka za dijagnostiku morbila
47	Aneks 2. Izveštajni obrazac za epidemiju morbila/rubele
48	Literatura

Predgovor

Posle uspešne eradikacije variole, kao i postignutih rezultata u eradikaciji poliomijelitisa na globalnom nivou, pokrenut je proces eliminacije morbila primenom do tada poznatih strategija.

Strategija dostizanja i održavanja obuhvata sa dve doze vakcine sa komponentom protiv morbila od više od 95% na nacionalnom i subnacionalnom nivou je jedna od važnih u eliminaciji. Primenom jedne doze vakcine sa komponentom protiv morbila postiže se zaštita u 81,5% vakcinisanih, a sa drugom dozom protektivni efekat izostaje u 2 do 10% vakcinisanih. Upotreba bezbedne i efektivne vakcine protiv morbila u nacionalnim programima imunizacije rezultovala je smanjenjem broja smrtnih ishoda bolesti, mada su morbili i dalje jedan od vodećih uzroka smrti dece ispod pet godina u nerazvijenim i zemljama u razvoju.

Vakcinacija protiv morbila uvedena je u Program obaveznih imunizacija u Srbiji 1971. godine, protiv morbila i parotitisa 1981. godine, a protiv morbila, parotitisa i rubele, MMR vakcinom, 1993. godine, ali je zbog prekida u snabdevanju njena kontinuirana primena počela 1994. godine. Ratna zbivanja i sankcije tokom devedesetih godina prošlog veka na području bivše Jugoslavije uticale su na diskontinuitet u snabdevanju, koji je uglavnom rešavan donacijama od strane UNICEF-a ili SZO. U periodu 1990–1996. godine sprovođenje obavezne imunizacije u Srbiji bilo je izuzetno otežano, na šta ukazuje i podatak o obuhvatu imunizacijom vakcinom sa komponentom protiv morbila (uključujući i MMR) koji je iznosio ispod 85% planirane populacije. Nakon toga obuhvat MMR vakcinom dostiže ciljne vrednosti od 95% i više, a od 2010. godine registruju se niže vrednosti obuhvata, koje su se kretale u rasponu od 78,1% do 93,4%. Registrovani pad obuhvata MMR vakcinom imao je za posledicu epidemijsko javljanje morbila u Srbiji.

Nakon početka imunizacije protiv morbila u Srbiji, obolevanje od morbila zadržalo je ciklično javljanje (epidemijski talasi na svakih 3–5 godina), ali sa višestruko manjim brojem obolelih. U periodu 1986–2000. godine registrovana su četiri epidemijska talasa: 1986. godine (stopa incidencije 90,3 na 100.000 stanovnika), 1989. godine (stopa incidencije 96,7 na 100.000 stanovnika), 1993. godine (stopa incidencije 150,5 na 100.000 stanovnika), 1997. godine (stopa incidencije 42,9 na 100.000 stanovnika), sa sedam smrtnih ishoda (poslednji registrovani smrtni ishodi od morbila u Republici Srbiji u 20. veku). Stopa incidencije nakon 1998. godine kontinuirano beleži trend opadanja sa 7,21 do najniže registrovane vrednosti od 0,03 na 100.000 stanovnika u 2005. i 2006. godini, da bi došlo do porasta u 2007. godini zbog epidemije morbila u Vojvodini (stopa incidencije 2,68 na 100.000 stanovnika). Nakon ove epidemije, zbog pada obuhvata i nagomilavanja osetljive populacije, registruju se nove epidemije 2010/2011. (stopa incidencije 4,93 na 100.000 stanovnika), 2014/2015. godine (stopa incidencije 5,35 na 100.000 stanovnika), 2017/2018. (stopa incidencije 70,3 na 100.000 stanovnika) sa 15 smrtnih ishoda (nakon 20 godina od poslednjih registrovanih).

Broj prijavljenih slučajeva morbila na globalnom nivou prema podacima SZO u periodu 2000–2015. godine je redukovao za oko pet puta. Nadzor nad morbilama i u Evropskom regionu SZO uključuje prijavljivanje slučajeva prema definiciji sa kliničkom i laboratorijskom potvrdom, ali kvalitet nadzora varira u različitim delovima regiona. Dominantni genotipovi virusa morbila identifikovani u cirkulaciji u Evropi su D8, B3, H1, D4.

U periodu 2009–2018. godine najniža stopa incidencije morbila u Evropskom regionu SZO registrovana je 2016. godine (5,8 na 1.000.000 stanovnika), a najviša 2018. godine (89,5 na 1.000.000 stanovnika), što je bilo uslovljeno epidemijama morbila u Ukrajini i Srbiji. Redukcija broja obolelih od morbila tokom pandemije kovid-19, u periodu 2020–2022. (oko 14.000 slučajeva od kojih 12.000 tokom 2020. godine) dovodi se u vezu sa neadekvatnim prijavljivanjem, interferencijom respiratornih virusa, kao i primenom opštih mera kontrole pandemije. Za vreme pandemije kovid-19 u skoro četvrtini zemalja sveta je prekidana ili odlagana imunizacija MMR vakcinom, a u mnogim od njih je došlo do značajnog pada obuhvata.

Odlukom zemalja članica Evropskog regiona SZO pokrenut je proces verifikacije eliminacije morbila i rubele 2010. godine, uspostavljanjem Regionalne verifikacione komisije (RVK) 2012. godine. Nakon usvajanja Akcionog plana za eliminaciju morbila 2006. godine u Republici Srbiji uveden je aktivni nadzor nad suspektim slučajevima morbila u 354 nadzorne jedinice. Od uvođenja aktivnog nadzora u Srbiji, osim u godinama kada je dolazilo do epidemijskog javljanja morbila, nisu dostizane ciljne vrednosti indikatora kvaliteta nadzora. Početkom 2013. godine formirana je Nacionalna verifikaciona komisija za eliminaciju morbila i rubele u Srbiji, koja je poslednji izveštaj RVK Evropskog regiona SZO dostavila za 2024. godinu. Srbija se na osnovu vrednosti indikatora svrstava u endemsku zemlju za morbile. Zaključno sa 2023. godinom odsustvo morbila i rubele je verifikovano od strane RVK u 33 od 53 zemlje Evropskog regiona SZO.

Glavni izazovi u procesu eliminacije morbila su dostizanje i održavanje visokog obuhvata imunizacijom, dostizanje i održavanje ciljnih vrednosti indikatora kvaliteta epidemiološkog nadzora, sprovođenje dopunske imunizacije nevakcinisanih i nepotpuno vakcinisanih osoba, rešavanje ozbiljnih problema kao što su pojava epidemija morbila u vulnerabilnim grupama, endemsko održavanje bolesti, ponovno uspostavljanje transmisije virusa, utvrđivanje lanaca transmisije, genotipizacija virusa, uticaj mera kontrole pandemije kovid-19 na obuhvat vakcinacijom, ali i kretanje obolevanja. Imajući u vidu navedene probleme, SZO je donela odluku da se eliminacija morbila u Evropskom regionu sprovede do 2030. godine.

Cilj ovog integrisanog vodiča je da se zdravstveni radnici koji su uključeni u program eliminacije morbila/rubele podsete na osnovne strategije u ovom procesu, a da ga oni koji će biti uključeni u program koriste kao dokument u svakodnevnom radu. Kontinuirana i dosledna primena vodiča u svim njegovim segmentima, a shodno nacionalnoj regulativi u ovoj oblasti, uključujući i nacionalni cilj u skladu sa Uredbom o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti, ključ je za dostizanje i održavanje statusa eliminacije morbila i rubele u našoj zemlji u budućnosti.

Recenzija

Integrirani vodič za nadzor nad morbilama, rubelom, kongenitalnim rubela sindromom, kao i odgovor na epidemiju ovih bolesti i verifikaciju eliminacije morbila i rubele, pod naslovom „Eliminacija morbila i rubele u Evropskom regionu SZO“, predstavlja izuzetno značajnu publikaciju, štampanu 2024. godine, u izdanju Svetske zdravstvene organizacije (SZO). Prevod i adaptacija ovog vodiča na srpski jezik omogućiće široku diseminaciju najnovijih saznanja i preporuka u oblasti epidemiologije morbila i rubele, koja su neophodna imajući u vidu dostignuća i ograničenja u eliminaciji ovih bolesti u Srbiji.

Pored uvodnog dela u kome se razmatraju najznačajnije epidemiološke karakteristike morbila i rubele, uključujući i njihovu prevenciju i strategije eliminacije, u vodiču se detaljno, u posebnom poglavlju, prikazuju sve značajne komponente sistema epidemiološkog nadzora nad ovim bolestima, kao što su definicije i klasifikacije, laboratorijska podrška, prikupljanje, izveštavanje i korišćenje podataka iz nadzora i naglašavaju indikatori kvaliteta nadzora. Posebno poglavlje posvećeno je istraživanju epidemija morbila i rubele i preporukama za odgovor na epidemije, sa posebnim osvrtom na analizu epidemija i komunikaciju tokom epidemije, kao deo ranog odgovora na događaje. Treće poglavlje odnosi se na verifikaciju eliminacije morbila i rubele u kome se pored dokumentacije potrebne za regionalnu verifikaciju eliminacije, detaljno elaborira proces dokumentovanja i uloga odgovarajućih komisija i tela uključenih u taj proces. Posebno značajan deo publikacije predstavljaju izuzetno uspešno dizajnirani prilozi u vidu šablona za različite izveštaje i upitnike, koji su neophodni za praktičan rad u epidemiološkom nadzoru nad morbilima i rubelom, epidemijama i procesu verifikacije eliminacije ovih bolesti, koji su priključeni odgovarajućim poglavljima. Literatura obuhvata spisak od 48 relevantnih referenci sa linkovima, što omogućava njihovo jednostavno pretraživanje i čini ih lako dostupnim čitaocima.

Tekst Integriranog vodiča za nadzor nad morbilama, rubelom, kongenitalnim rubela sindromom, kao i odgovor na epidemiju ovih bolesti i verifikaciju eliminacije morbila i rubele, pod naslovom „Eliminacija morbila i rubele u Evropskom regionu SZO“, na srpskom jeziku, predstavlja izuzetno kvalitetno prevedeno i adaptirano štivo, u duhu srpskog jezika, uz uspešno korišćenu medicinsku terminologiju. Stoga će biti od ogromne koristi za edukaciju i usavršavanje lekara specijalista epidemiologije i drugih grana preventivne medicine koji u institutima i zavodima za javno zdravlje širom Srbije učestvuju u epidemiološkom nadzoru nad morbilima i rubelom i programima eliminacije ovih bolesti u našoj zemlji, kao i lekarima drugih specijalnosti koji rade u nadzornim jedinicama na različitim nivoima zdravstvene zaštite. U situaciji kada je literatura iz ove oblasti na srpskom jeziku oskudna, ovaj vodič će doprineti povećanju kompetentnosti i standarda stručnog rada lekara i drugih zdravstvenih radnika koji se bave epidemiologijom morbila i rubele i učestvuju u njihovoj eliminaciji.

Imajući u vidu sve navedeno, realno je očekivati da će uspešna implementacija Integriranog vodiča za nadzor nad morbilama, rubelom, kongenitalnim rubela sindromom, kao i odgovor na epidemiju ovih bolesti i verifikacija eliminacije morbila i rubele, pod naslovom „Eliminacija morbila i rubele u Evropskom regionu SZO“, doprineti poboljšanju indikatora kvaliteta nadzora nad morbilima i rubelom u Srbiji i biti značajan faktor u dostizanju njihove eliminacije u zemlji i regionu.

U Beogradu,
5.9.2025. godine

Prof. dr Tatjana Pekmezović,
Institut za epidemiologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Uvod

Evropski region SZO posvećen je dostizanju ciljeva eliminacije endemske transmisije virusa morbila i rubele. Uspešna eliminacija rubele ujedno će dovesti i do eliminacije novih slučajeva kongenitalnog rubela sindroma (KRS). Godine 2010. sve 53 zemlje članice Regiona su se ponovo usaglasile oko dostizanja ovih ciljeva (1), koji su uključeni i u prioritete Evropskog akcionog plana za vakcine za period 2015–2020. godine (2, 3) i predstavljaju važnu komponentu Evropske imunizacione agende do 2030. godine (EIA 2030) (4).

Ovaj vodič integriše tri prethodna dokumenta Regionalne kancelarije SZO za Evropu (5–7), uključuje i novine iz globalnog vodiča SZO i razmatra napredak u procesu eliminacije morbila i rubele u Regionu.

Visok obuhvat imunizacijom vakcinama koje sadrže komponente protiv morbila i rubele u zemljama Evropskog regiona doveo je do značajnog napretka ka postizanju ovih ciljeva. Evropska regionalna verifikaciona komisija za eliminaciju morbila i rubele (RVK) osnovana je 2012. godine radi procene statusa eliminacije ovih bolesti u svakoj zemlji članici. Od tada, sve veći broj zemalja dostavlja dokumentaciju kojom se potvrđuje prekid transmisije i konačna eliminacija bolesti (8, 9). Ipak, epidemije morbila se i dalje javljaju širom Regiona, posebno u zemljama u kojima perzistiraju osetljive populacione grupe i gde je odgovor na epidemijско javljanje neadekvatan.

Faktori koji doprinose izbijanju epidemija morbila

- Akumulacija osetljivih osoba, uključujući stariju decu i mlađe odrasle osobe koje nisu bile obuhvaćene Kalendarom imunizacije ili su propustile redovnu vakcinaciju u detinjstvu, a nisu ni preležale bolest zbog smanjene mogućnosti izlaganja virusu usled pada stope incidencije morbila i rubele nakon uvođenja imunizacije.
- Postojanje „džepova“ sa niskim obuhvatom vakcinacijom u nekim populacionim grupama zbog nedostupnosti zdravstvene službe ili odbijanja vakcinacije iz verskih i drugih razloga.
- Smanjenje svesti o neophodnosti imunizacije zbog neadekvatne percepcije ozbiljnosti bolesti koje se mogu prevenirati vakcinacijom, odnosno koristi i rizika vakcinacije.
- Nedostatak jasnih preporuka o vakcinaciji tokom poseta lekaru, što dovodi do propuštenih prilika i suboptimalnog obuhvata u nekim zemljama Regiona.
- Reforme zdravstvenih sistema u zemljama u tranziciji koje utiču na finansiranje, organizaciju i dostupnost usluga imunizacije i nadzorne aktivnosti.

Kvalitet nadzora nad ovim bolestima može biti nedovoljan za rano otkrivanje slučajeva i adekvatan odgovor na epidemijско javljanje. Spremnost i pravovremeni odgovor na epidemije su ključni elementi regionalne strategije za eliminaciju morbila i rubele i sastavni su deo EIA 2030 (4).

Karakteristike bolesti, etiologija, transmisija i vakcine

Morbili i rubela su veoma zarazne akutne virusne bolesti koje se karakterišu makulopapuloznom ospom. Oba virusa se prenose kapljичnim putem ili u direktnom ili indirektnom kontaktu sa sekretom iz nosa i ždrela zaraženih osoba. Virus morbila je veoma zarazan sa stopom sekundarnog javljanja većom od 90% među osetljivim osobama. Zaražene osobe izlučuju virus i zarazne su neposredno pre pojave kliničkih simptoma i nekoliko dana nakon toga. Infekcije virusom rubele su u 20–50% slučajeva asimptomatske ili daju blagu kliničku sliku, ali zaražene osobe mogu preneti virus osetljivim osobama. Karakteristike infekcija virusom morbila i rubele su date u tabeli 1.

U periodu pre uvođenja vakcinacije, u umerenim klimatskim uslovima, stopa incidencije ovih bolesti bila je viša tokom kasne zime i proleća, a epidemije su se javljale periodično na svakih nekoliko godina, uz međuepidemijske intervale sa niskom učestalošću bolesti. Uvođenjem vakcinacije dolazi do pada stope incidencije, a vremenski razmaci između epidemija su postajali duži, uz skoro potpuno nestajanje cikličnog obrasca javljanja. Sa porastom obuhvata vakcinacijom, infekcije su počele da se javljaju u kasnijem životnom dobu, što nije bilo tipično za period pre vakcinacije. Prosečna starost obolelih se povećavala zbog smanjene mogućnosti izlaganja virusu usled opadanja učestalosti bolesti. U uslovima eliminacije, kada je najveći broj slučajeva posledica importovanja, obolevanje se može javiti u bilo kom periodu godine. Veličina i trajanje epidemija je u korelaciji sa brojem i distribucijom osetljivih osoba i efektivnošću protivepidemijskih mera.

Epidemije morbila i rubele mogu nastati u zajednicama i kolektivima, porodici, na radnom mestu, školama, univerzitetima itd. Kako infekcija virusom morbila gotovo uvek daje simptome, uključujući karakterističnu makulopapuloznu ospu, epidemije morbila se lakše prepoznaju od epidemija rubele, jer rubela ima blaži tok bolesti i često je asimptomatska.

Morbili

Morbili su jedno od najzaraznijih virusnih oboljenja i manifestuju se febrilnošću i makulopapuloznom ospom. Uzročnik je virus morbila koji pripada rodu *Morbillivirus*. Inkubacioni period obično iznosi od 10 do 14 dana (raspon od 7 do 23 dana) od izloženosti virusu do početka simptoma (10). Prodromalni simptomi obično uključuju povišenu telesnu temperaturu, malaksalost, kašalj, konjunktivitis i kijavicu. Oni mogu perzistirati 1 do 5 dana pre pojave ospe (tabela 2). Makulopapulozna ospa se javlja 2

do 4 dana nakon početka prodromalnih simptoma. Inficirane osobe su zarazne oko četiri dana pre početka ospe i do četiri dana nakon njene pojave. Izvor infekcije često ostaje nepoznat, imajući u vidu zaraznost u prodromalnoj fazi, pre pojave ospe.

Komplikacije morbila kao što su pneumonija, dijareja i encefalitis mogu se javiti kod do 30% slučajeva, zavisno od uzrasta i predisponirajućih faktora kao što su pothranjenost i stanja oslabljenog imuniteta. One se registruju u periodu od 2 do 3 nedelje nakon početka ospe. Od morbila se može oboleti u bilo kom životnom dobu, ali je globalna opterećenost bolešću i dalje najveća kod dece mlađe od pet godina.

Rubela

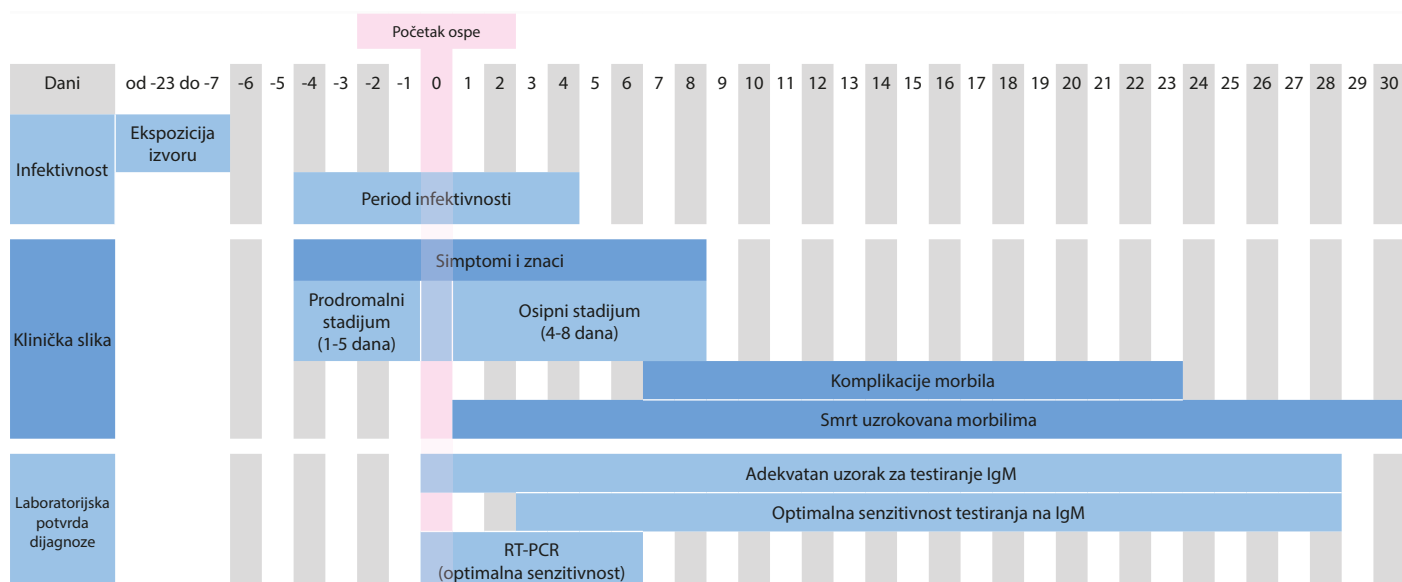
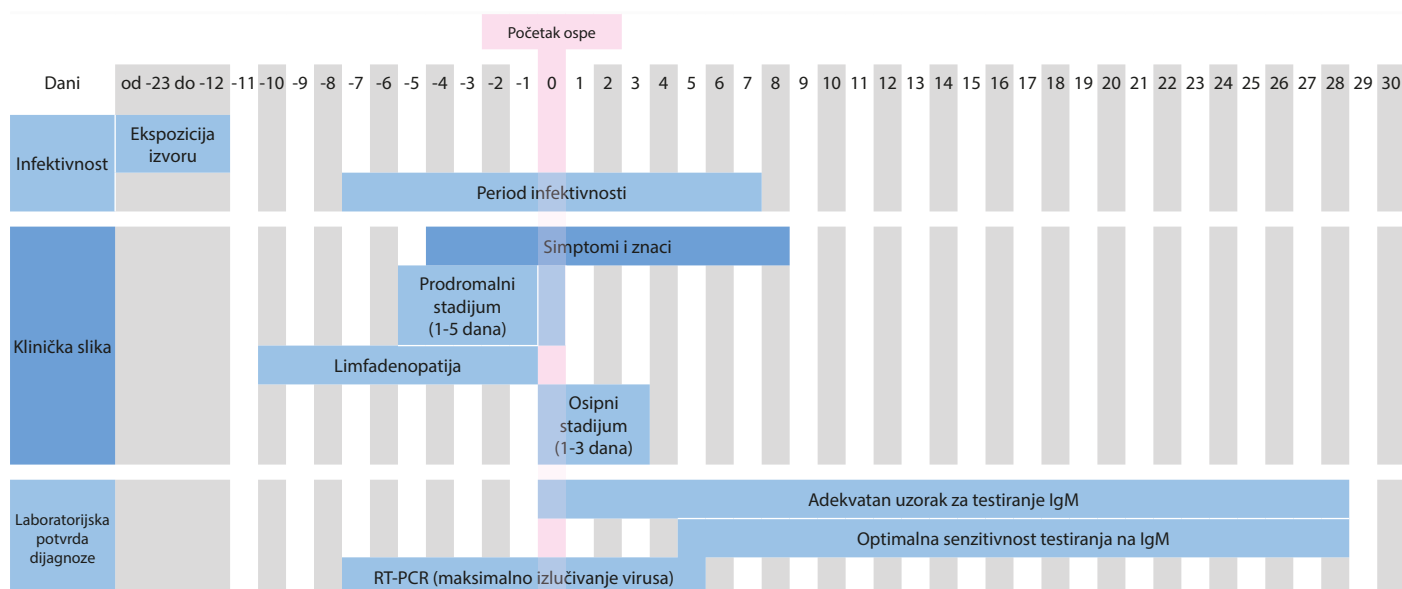
Rubela je akutna zarazna bolest izazvana virusom rubele koji pripada rodu *Rubivirus*. Javnozdravstveni značaj je u teratogenom potencijalu virusa koji može da izazove oštećenja embriona ili fetusa, uključujući kongenitalni rubela sindrom (KRS), kao i spontani pobačaj ili mrtvorođenost (11). Period inkubacije za rubelu iznosi oko 14 dana (raspon od 12 do 23 dana) (tabela 3). Osim u slučajevima kongenitalne infekcije, rubela je u većini slučajeva blaga bolest koja prolazi spontano i najčešće se javlja u detinjstvu. Ipak, kod odojčadi i odraslih bolest može imati i težu kliničku sliku. Tokom druge nedelje nakon izloženosti virusu može se javiti prodromalna faza koja uključuje simptome poput povišene telesne temperature, malaksalosti i blagog konjunktivitisa. Ovi simptomi su češći kod odraslih, nego kod dece. Karakteristično je uvećanje limfnih čvorova iza ušiju, na potiljku i u zadnjem delu vrata, koje se obično javlja 5 do 10 dana pre pojave ospe. Makulopapulozna, eritematozna ospa, često praćena svrabom javlja se kod oko 50–80% zaraženih. Ospa koja obično traje 1 do 3 dana počinje na licu i vratu, a zatim se širi na telo. Artritis i artralgijski obično kratko traju i javljaju se kod do 70% odraslih žena sa rubelom, ali su ređi kod muškaraca i dece. Encefalitis se javlja prosečno u 1 na 6000 slučajeva, iako su u nekim studijama zabeleženi i viši nivoi učestalosti, i do 1 na 500, odnosno i 1 na 1600 slučajeva (12).

Tabela 1. Karakteristike infekcija izazvanih virusima morbila i rubele

KARAKTERISTIKE	MORBILI	RUBELA
Uzročnik	Virus morbila	Virus rubele
Rod/Familija	<i>Morbili virus, Paramyxoviridae</i>	<i>Rubivirus, Matonaviridae</i>
Inkubacioni period	7–23 dana (10–14 dana)	12–23 dana (14 dana)
Period zaraznosti		
Pre početka ospe	4 dana	7 dana
Posle početka ospe	4 dana	7 dana
Sa kongenitalnom infekcijom	–	Do godinu dana
Trajanje ospe	4–8 dana	1–3 dana
Prikupljanje uzorka za detekciju IgM antitela u odnosu na početak ospe (nulti dan) ^a		
Optimalno: najbolja IgM senzitivnost	Optimalno vreme: 4–28 dana	Optimalno vreme: 6–28 dana
Adekvatno: za nadzor	Adekvatno vreme: 0–28 dana	Adekvatno vreme: 0–28 dana
Maksimalno prisustvo virusa u odnosu na početak ospe (nulti dan) ^b	Od početka ospe do petog dana	7 dana pre početka ospe do 5 dana nakon početka

^a Uzorak testiran enzimskim imunoesejom (EIA)

^b Najbolju senzitivnost za detekciju virusa pokazuje RT-PCR test. Adekvatno vreme za uzorkovanje u cilju detekcije virusa zavisi od vrste uzorka (aneks 1)

Tabela 2. Vremenski period infektivnosti, kliničkog ispoljavanja bolesti i laboratorijske potvrde dijagnoze morbila**Tabela 3.** Vremenski period infektivnosti, kliničkog ispoljavanja bolesti i laboratorijske potvrde rubele

Kongenitalni rubela sindrom (KRS)

Infekcija virusom rubele kod trudnica koja se dogodi neposredno pre oplođenja ili tokom prvih 8–10 nedelja trudnoće može dovesti do spontanog pobačaja, mrtvorođenosti ili više vrsta malformacija fetusa, poznatih kao KRS, i to u čak do 90% slučajeva. Rizik od KRS-a nije u korelaciji sa težinom kliničke slike rubele kod majke.

KRS može zahvatiti bilo koji sistem organa, pri čemu se najčešće javljaju sledeći poremećaji: oštećenje sluha i gluvoća, defekti na očima (katarakta, kongenitalni glaukom ili pigmentna retinopatija) i srčane mane. Novorođenčad sa KRS mogu da izlučuju virus putem telesnih ekskreta u periodu i do jedne godine, što može dovesti do širenja infekcije i pojave epidemija. Kod odojčadi koja prežive neonatalni period može doći do ozbiljnih invaliditeta (npr. gluvoća), povećanog rizika od razvojnih poremećaja (npr. autizam), kao i autoimunih bolesti (kao što su dijabetes tipa 1, tireoiditis). U nekim slučajevima rubela infekcija tokom trudnoće, naročito posle 20. nedelje gestacije, može dovesti do infekcije fetusa, ali bez razvoja znakova i simptoma KRS. Ova odojčad se klasifikuju kao slučajevi kongenitalne rubela infekcije (KRI) i mogu izlučivati virus rubele.

Vakcine protiv morbila i rubele

Atenuisane (oslabljene), žive vakcine koje sadrže komponente protiv morbila i rubele su veoma efektivne, sa stopom serokonverzije od 95% i više kod osoba starijih od 12 meseci. Sva deca koja ne razviju imunitet nakon prve doze vakcine odgovoriće na drugu, čime se postiže ukupna stopa serokonverzije od preko 95% nakon dve doze. Zbog velike zaraznosti virusa morbila potreban je veoma visok nivo kolektivnog imuniteta, sa obuhvatom imunizacije od $\geq 95\%$, kako bi se prekinula transmisija virusa. Potreban prag/nivo kolektivnog imuniteta za prekid transmisije rubele je 86%. Dakle, visok obuhvat vakcinama koje sadrže komponente protiv morbila i rubele predstavlja efektivno sredstvo za prekid transmisije oba virusa.

Pre uvođenja široke primene vakcina protiv morbila, gotovo svako dete bi se zarazilo u ranom detinjstvu i sticalo doživotni imunitet. Procenjuje se da je u periodu do 1980. godine oko 2,6 miliona dece godišnje umiralo od malih boginja (13). Uvođenje vakcine sa komponentom protiv morbila u nacionalne programe imunizacije, od uspostavljanja Proširenog programa imunizacije 1974. godine, rezultiralo je značajnim smanjenjem broja prijavljenih slučajeva. Sa porastom obuhvata imunizacijom, procenjeni broj smrtnih slučajeva od morbila globalno je redukovana na 128.000 u 2021. godini, što je pad od 83% u poređenju sa 761.000 procenjenih smrtnih slučajeva u 2000. godini (14).

Vakcine su se pokazale kao visoko efektivne u redukciji opterećenja bolešću i doprinele su eliminaciji morbila i rubele u mnogim zemljama Evropskog, Zapadno-pacifičkog i Američkog regiona SZO. Nedovoljan obuhvat imunizacijom populacije može dovesti do pomeranja u uzrasnoj strukturi obolelih ka mlađim odraslim osobama, što u slučaju rubele može dovesti do povećanja broja slučajeva KRS.

Trenutno sve zemlje u Evropskom regionu SZO u okviru nacionalnih programa imunizacije koriste vakcine koje sadrže komponente protiv morbila i rubele, najčešće u kombinaciji sa komponentom protiv mumpsa (MMR), a ponekada i sa komponentom protiv varicelle (MMRV).

Razlozi za eliminaciju morbila i rubele

Eliminacija, a potom i eventualna globalna eradikacija morbila i rubele su veoma izazovni ciljevi zato što su bolesti ubikvitarnе, pogađaju veliki broj osetljivih osoba i mogu izazvati ozbiljne komplikacije i smrtne ishode. Dostupni podaci ukazuju da obe bolesti ispunjavaju kriterijume za eradikaciju (15).

- Ne postoje ni animalni rezervoari, niti rezervoar virusa u životnoj sredini;
- Postoje pouzdani dijagnostički testovi;
- Vakcine i postojeće strategije vakcinacije za obe bolesti su bezbedne i efektivne (10, 12, 16);
- Transmisija virusa je već prekinuta u velikim geografskim oblastima u dužem vremenskom periodu (17).

Strateška savetodavna grupa eksperata SZO (SAGE) je 2010. godine sprovela sveobuhvatnu procenu dokaza u cilju utvrđivanja izvodljivosti iskorenjivanja malih boginja i zaključila da one mogu i treba da budu iskorenjene. Takođe je istaknuto da primena kombinovane vakcine protiv morbila i rubele, zajedno sa integrisanim sistemom nadzora nad slučajevima sa ospom i povišenom telesnom temperaturom, omogućava kontrolu rubele i prevenciju KRS (18, 19).

Strategije eliminacije

Eliminacija morbila i rubele se definiše kao prekid endemske transmisije ovih bolesti na jasno definisanom geografskom području, kao što je država ili region SZO, tokom perioda od najmanje 12 meseci, uz dostizanje adekvatnih vrednosti indikatora kvaliteta nadzora. Eliminacija na nacionalnom ili regionalnom nivou se proglašava nakon najmanje 36 meseci odsustva endemskih morbila ili rubele u zemlji ili svim zemljama Evropskog regiona. SZO je definisala pet osnovnih strategija za eliminaciju morbila i rubele koje su identifikovane u Globalnom strateškom planu za morbile i rubelu za period 2012–2020. (20).

Ključne strategije za dostizanje eliminacije morbila i rubele u Evropskom regionu SZO

- Dostizanje i održavanje visokog obuhvata vakcinacijom ($\geq 95\%$) sa dve doze vakcine koja sadrži komponente protiv morbila i rubele u skladu sa Kalendarom imunizacije.
- Imunizacija protiv morbila i rubele visoko rizičnim populacijama kroz dodatne imunizacione aktivnosti, kako bi se obuhvatile sve osetljive grupe.
- Unapređenje sistema nadzora kroz detaljno istraživanje slučajeva i laboratorijsku potvrdu sporadičnih slučajeva i epidemije.
- Obezbeđivanje kapaciteta za pravovremen i efektivan odgovor na epidemije.
- Unapređenje dostupnosti i primene kvalitetnih, na dokazima zasnovanih informacija za stručnu i opštu populaciju o koristima i rizicima vakcinacije protiv malih boginja i rubele, kako bi se izgradilo poverenje i povećao obuhvat imunizacijom.

Uspešna implementacija ovih strategija oslanja se na prioritete navedene u Strateškom okviru za morbile i rubelu za period 2021–2030. (21). Ovi prioriteti uključuju:

- preuzimanje odgovornosti za posvećenost dostizanju ciljeva eliminacije,
- imunizaciju populacionih grupa u kojima je identifikovan veliki udeo osetljivih, neimunizovanih osoba,
- ciljne pristupe za imunizaciju populacionih grupa kojima je, iz različitih razloga, otežana dostupnost usluga imunizacije,
- unapređenje prikupljanja i korišćenja podataka iz nadzora,
- obezbeđivanje spremnosti za epidemije u cilju pravovremenog otkrivanja i efektivnog reagovanja.

1. Vodič za nadzor

1.1. Opravdanost uvođenja i ciljevi nadzora

Epidemiološki nadzor je jedna od ključnih strategija za postizanje eliminacije morbila i rubele, s obzirom na to da omogućava identifikaciju osjetljivih populacionih grupa sa niskim stepenom kolektivnog imuniteta i pravovremenu implementaciju mera za sprečavanje transmisije virusa (22). Sve zemlje u Evropskom regionu SZO treba da teže da dostignu i održe standarde nadzora neophodne za eliminaciju koji su prikazani u ovom delu vodiča.

Nadzor nad KRS je značajna dopuna nadzoru nad rubelom. Nadzor nad rubelom ne može da detektuje svaki slučaj rubele, jer bolest često ima blagu kliničku sliku ili je asimptomatska. Stoga je nadzor nad KRS neraskidivo povezan sa nadzorom nad stečenom ili postnatalnom rubelom i praćenjem obuhvata vakcinacijom.

Povezanost nadzora nad KRS i nadzora nad rubelom

Sistemi nadzora nad KRS-om odvojeni su od kliničkog nadzora nad rubelom i zato su obrađeni u posebnom delu ovog dokumenta. Sistemi nadzora za dve manifestacije infekcije virusom rubele (stečena i kongenitalna) znatno se razlikuju u pogledu definicija slučajeva, ciljnih uzrasnih grupa i nadzornih jedinica gde se slučajevi otkrivaju. Ova dva sistema nadzora povezana su u situacijama kada se identifikuje trudnica inficirana virusom rubele, a zatim se prati ishod trudnoće, uključujući procenu da li novorođenče ima KRS. Iako se metodologija i pristupi značajno razlikuju, rezultati ova dva sistema nadzora često se moraju tumačiti zajedno, jer predstavljaju dve manifestacije iste virusne infekcije i povezani su u pogledu značaja za javno zdravlje i sprovođenje vakcinacije.

1.1.1. Morbili

Ciljevi nadzora prema standardima neophodnim za eliminaciju morbila su:

- otkrivanje i potvrđivanje slučajeva morbila kako bi se dokumentovalo opterećenje populacije morbilima;
- praćenje uticaja programa vakcinacije, procena adekvatnosti programa i njegove izmene po potrebi;
- obezbeđivanje adekvatnog postupanja sa slučajevima i sprovođenje odgovarajućih strategija za kontrolu daljeg prenošenja;
- ispitivanje slučajeva radi utvrđivanja izvora infekcije i sprovođenje praćenja kontakata sa ciljem identifikacije svih potencijalnih slučajeva i porekla virusa (tj. klasifikacija slučaja kao importovanog, povezanog sa importovanim ili endemskog);
- identifikovanje populacija i područja sa niskim obuhvatom imunizacijom i većim rizikom od epidemija koje zahtevaju dodatnu imunizaciju;
- obezbeđivanje dokumentacije koja potvrđuje odsustvo endemske transmisije virusa radi nacionalne i regionalne verifikacije eliminacije morbila.

1.1.2. Rubela

Ciljevi nadzora prema standardima neophodnim za eliminaciju rubele usklađeni su sa ciljevima nadzora nad morbilima, uz sledeće dodatne ciljeve:

- otkrivanje i potvrđivanje slučajeva rubele kod trudnica, kako bi se omogućilo adekvatno postupanje sa zaraženim trudnicama i dokumentovanje ishoda trudnoće;
- uspostavljanje odgovarajuće povezanosti sa podacima iz nadzora nad KRS, uključujući laboratorijske podatke (kada je izvodljivo).

1.1.3. Kongenitalni rubela sindrom

Glavni cilj nadzora nad KRS je obezbeđivanje podataka koji podržavaju eliminaciju rubele u regionu. Specifični ciljevi nadzora nad KRS su:

- brzo otkrivanje i izolacija obolele odojčadi i sprovođenje odgovarajućih mera kontrole infekcije kako bi se sprečilo dalje širenje infekcije;
- pravovremeno informisanje zdravstvenih radnika, čime se omogućava rano pružanje adekvatne medicinske nege;
- dokumentovanje odsustva kongenitalnog rubela sindroma uzrokovanog endemskim prenosom rubele radi podrške verifikaciji eliminacije rubele.

1.2. Preporučeni tipovi nadzora

1.2.1. Nadzor nad morbilima i rubelom prema standardima neophodnim za eliminaciju

U okviru nadzora prema standardima neophodnim za eliminaciju, SZO preporučuje integrisani pristup nadzoru nad morbilima i rubelom, koji funkcioniše zajedno u cilju otkrivanja, potvrđivanja ili odbacivanja suspektih slučajeva.

Integracija nadzora nad morbilama i rubelom

Nadzor nad morbilama i rubelom trebalo bi da bude integrisan, kada god je to moguće. Obe bolesti imaju sličnu kliničku sliku sa ospom i za obe postoje regionalni ciljevi eliminacije. Zbog toga bi pristupi nadzoru za obe bolesti trebalo da budu slični, pri čemu laboratorijsko testiranje suspektih slučajeva treba da se sprovodi za obe bolesti, paralelno ili jedno za drugim, u zavisnosti od epidemiološke situacije i javnozdravstvenih prioriteta u zemlji.

Nadzor nad morbilama i rubelom mora biti zasnovan na pojedinačnim slučajevima i mora obuhvatiti sve ključne elemente nadzora nad zaraznim bolestima: pravovremeno otkrivanje, prijavljivanje i ispitivanje suspektih slučajeva i epidemija morbila, odnosno rubele, kao i pravilnu klasifikaciju slučajeva. Informacije prikupljene o slučajevima trebalo bi da sadrže i podatak o vakcinalnom statusu i da ukažu na to da li je do slučaja došlo zbog neuspeha u sprovođenju programa imunizacije (npr. osoba je trebalo da bude vakcinisana, ali nije), neuspeha vakcinacije (izostanak imunog odgovora na vakcinu) ili se radi o osobi za koju vakcinacija nije bila indikovana (uzrast, kontraindikacije).

Nadzor treba da bude organizovan na nacionalnom nivou i da uključuje sve zdravstvene ustanove (na svim nivoima zdravstvene zaštite, i državni i privatni sektor), uz uspostavljen sistem za nulto izveštavanje (prijavljivanje da nije bilo suspektih slučajeva). Aktivni nadzor u zdravstvenim ustanovama, kao što je redovan pregled medicinske dokumentacije radi otkrivanja propuštenih slučajeva od ključnog je značaja kako bi se osiguralo da se nijedan slučaj ne propusti.

1.2.2. Nadzor nad KRS

Sve zemlje treba da imaju sistem nadzora nad KRS koji može da obuhvati većinu odojčadi sa sumnjom na KRS u zemlji. Ciljna uzrasna grupa za nadzor su odojčad mlađa od 12 meseci. Preporučeni minimalni oblik nadzora je sentinel nadzor zasnovan na pojedinačnim slučajevima, uz laboratorijsku potvrdu dijagnoze, s obzirom na to da KRS obuhvata skup kongenitalnih abnormalnosti koji može imati i druge uzroke.

Zemlje takođe mogu implementirati ili unaprediti nadzor nad KRS ukoliko dođe do potvrde slučaja rubele ili tokom epidemije rubele. Preporuka za pojačan nadzor nad slučajevima KRS jeste sprovođenje nadzora zasnovanog na pojedinačnim slučajevima (pasivni, aktivni ili kombinovani) koji uključuje sve nivoe zdravstvenih ustanova u zemlji, uz obaveznu laboratorijsku potvrdu.

Strategije za otkrivanje slučajeva KRS

Za otkrivanje slučajeva KRS može se primeniti više strategija:

- Nadzor u zdravstvenim ustanovama je poželjniji, jer se novorođenčad sa urođenim manama povezanim sa KRS obično javlja u sekundarne, tercijarne ili specijalizovane bolnice/ustanove, a definicija slučaja zahteva kliničku procenu.
- Ako se sprovodi sentinel nadzor nad KRS, trebalo bi da bude uspostavljen u odabranim sentinel bolnicama i drugim ustanovama koje obuhvataju većinu odojčadi sa sumnjom na KRS. Tercijarne i specijalizovane ustanove, u kojima je najveća verovatnoća za prijem odojčadi sa kataraktom, srčanim manama i oštećenjem sluha, treba da budu prioritet za uspostavljanje sentinel nadzora. Kasnije se nadzor može proširiti i na druge zdravstvene ustanove.
- U većini sredina preporučuje se kombinacija pasivnog i aktivnog pristupa, kako bi se povećala verovatnoća da će svi slučajevi KRS biti obuhvaćeni nadzorom u uključenim zdravstvenim ustanovama. Specijalisti oftalmologije, kardiologije, otorinolaringologije i pedijatrije treba da budu upoznati sa postupkom prijavljivanja i ispitivanja slučajeva KRS.
- Tokom poseta nadzornim jedinicama u okviru aktivnog nadzora, potrebno je pregledati medicinsku dokumentaciju (uključujući evidencije o prijemu i otpustu) u odeljenjima u kojima se zbrinjavaju odojčad sa manifestacijama koje odgovaraju KRS (npr. neonatološka odeljenja, pedijatrijska hirurška odeljenja, kao i očne, kardiološke i ORL klinike).
- Kao deo sveobuhvatnog sistema nadzora nad KRS, treba sprovoditi testiranje i praćenje trudnica koje su u okviru nadzora otkrivene, bilo kao suspekti slučajevi morbila/rubele, bilo kao osobe koje su potencijalno bile izložene potvrđenom slučaju rubele, kako bi se identifikovali potencijalni slučajevi KRS.

Više detalja i informacija o drugim vrstama nadzora KRS mogu se pronaći u publikaciji „Uvođenje vakcine protiv rubele u nacionalne programe imunizacije: vodič korak po korak” (23).

Povezivanje nadzora nad KRS sa drugim sistemima nadzora

Nadzor nad KRS, uz laboratorijsku potvrdu, može se integrisati u postojeće sisteme nadzora nad urođenim anomalijama, kao deo pooštrenog nadzora nad navedenim stanjima ili u druge sisteme nadzora (npr. koji obuhvataju kongenitalne katarakte). Postojeći sistem nadzora nad urođenim anomalijama može se proširiti tako da obuhvati decu do 12 meseci života i ključne znakove KRS (npr. urođene srčane mane) (24).

1.3. Definicije slučajeva i klasifikacija

1.3.1. Definicije slučajeva i finalne klasifikacije

Definicije slučajeva omogućavaju standardizovanu identifikaciju i prijavljivanje slučajeva na svim nivoima zdravstvenog sistema – lokalnom, subnacionalnom, nacionalnom i međunarodnom – i posebno su namenjene za potrebe nadzora i istraživanja epidemija. Ovo olakšava identifikaciju epidemija, agregaciju, analizu i tumačenje podataka, kao i poređenje između geografskih područja i kroz vreme. Definicije slučajeva i finalna klasifikacija slučajeva morbila i rubele za Evropski region navedeni su u nastavku.

1.3.2. Morbili

Definicija suspektog slučaja

Osoba sa povišenom telesnom temperaturom i makulopapuloznom (nevezikuloznom) ospom ili pacijent kod koga zdravstveni radnik posumnja na morbile.

Mnoge zemlje u Evropskom regionu koriste sledeću definiciju suspektog slučaja morbila: osoba sa povišenom telesnom temperaturom, makulopapuloznom (nevezikuloznom) ospom i jednim ili više tipičnih simptoma morbila (kašalj, koriza ili konjunktivitis). Ova preciznija definicija je prihvatljiva samo ako sistemi nadzora imaju dovoljnu senzitivnost da otkriju svaki suspektan slučaj morbila.

Finalna klasifikacija slučaja

- **Laboratorijski potvrđen slučaj morbila.** Suspektan slučaj morbila koji je potvrđen kao pozitivan testiranjem u nadležnoj akreditovanoj laboratoriji, pri čemu je isključena mogućnost reakcije povezane sa vakcinom (videti 1.3.5. Dodatne definicije).
- **Epidemiološki povezan slučaj morbila.** Suspektan slučaj morbila koji nije laboratorijski potvrđen, ali je geografski i vremenski povezan sa laboratorijski potvrđenim slučajem ili drugim epidemiološki povezanim slučajem morbila, sa pojavom ospe u razmaku od 7 do 23 dana.
- **Klinički kompatibilan slučaj morbila.** Suspektan slučaj sa povišenom telesnom temperaturom i makulopapuloznom (nevezikuloznom) ospom i jednim ili više tipičnih simptoma morbila (kašalj, koriza ili konjunktivitis), pri čemu nije uzet adekvatan uzorak za laboratorijsko ispitivanje i nije utvrđena epidemiološka povezanost sa laboratorijski potvrđenim slučajem morbila ili sa slučajem neke druge zarazne bolesti. Kako se zemlje približavaju postizanju prekida endemske transmisije, većinu slučajeva morbila trebalo bi potvrditi laboratorijskim testiranjem ili na osnovu epidemiološke povezanosti.
- **Odbačen slučaj morbila.** Suspektan slučaj koji je istražen i odbačen kao slučaj morbila mora da ispunjava jedan ili više sledećih kriterijuma:
 - dobijeni su negativni rezultati nakon laboratorijskog testiranja u nadležnoj laboratoriji adekvatnog uzorka prikupljenog tokom odgovarajućeg vremenskog perioda nakon pojave ospe (videti 1.5. Prikupljanje, obrada i transport uzoraka);
 - utvrđena je epidemiološka povezanost sa laboratorijski potvrđenim slučajem ili epidemijom neke druge zarazne bolesti, koja nije morbili;
 - postoji potvrda druge etiologije, bez obzira na to da li slučaj ispunjava definiciju epidemiološke povezanosti;
 - slučaj ne ispunjava definiciju klinički kompatibilnog slučaja morbila.

Klasifikacija slučajeva morbila u zemljama koje su eliminisale bolest ili su blizu eliminacije

U zemljama koje su eliminisale morbile ili su blizu eliminacije i pozitivne i negativne rezultate IgM treba pažljivo razmotriti za svaki slučaj pre finalne klasifikacije. Kako se prevalencija morbila smanjuje, pozitivna prediktivna vrednost IgM testiranja opada, što znači da se mogu očekivati lažno pozitivni IgM rezultati. Za potvrdu ili odbacivanje slučaja potrebni su dodatni izvori podataka kao što su klinička slika, epidemiološki podaci (uključujući putovanja i istoriju bolesti), vreme i kvalitet prikupljanja uzoraka i dodatna testiranja. Rezultat IgM testa kod slučaja morbila može biti lažno negativan ako je uzorak krvi uzet suviše rano ili suviše kasno tokom bolesti (< 4 dana i > 28 dana). Ovo je posebno važno tokom epidemije kada je potrebno utvrditi da li postoji kontinuirana transmisija i kada je unutar 46 dana (tj. dva perioda maksimalne inkubacije) od poslednjeg potvrđenog slučaja morbila potrebno potvrditi da su odbačeni slučajevi zaista negativni i da je transmisija završena.

1.3.3. Rubela

Definicija suspektog slučaja

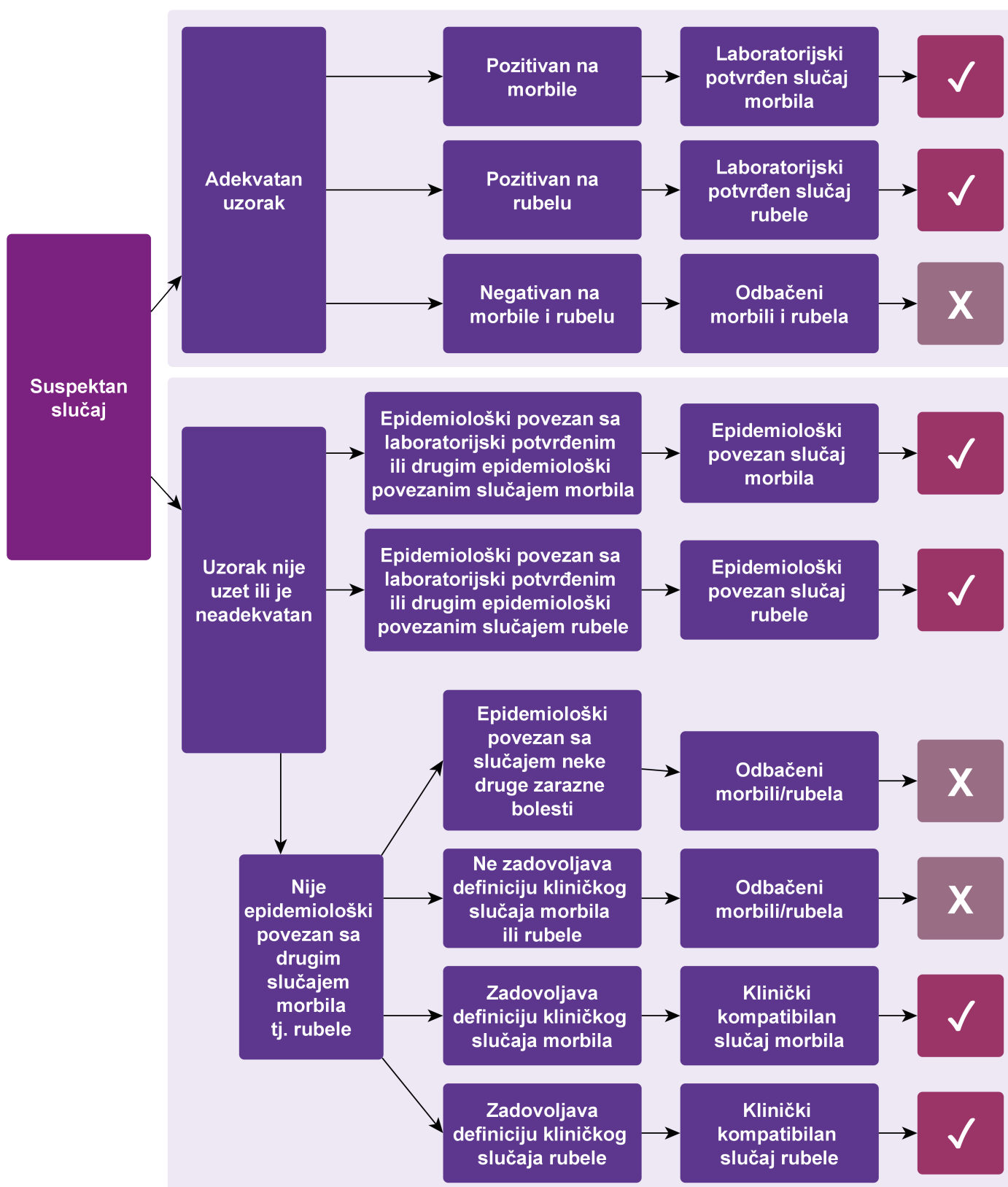
Osoba sa povišenom telesnom temperaturom i makulopapuloznom (nevezikuloznom) ospom ili pacijent kod koga zdravstveni radnik posumnja na rubelu.

Mnoge zemlje u Evropskom regionu koriste sledeću definiciju suspektnog slučaj rubele: osoba sa povišenom telesnom temperaturom, makulopapuloznom (nevezikuloznom) ospom i jednim ili više tipičnih simptoma rubele (artralgija, artritis ili limfadenopatija). Ova preciznija definicija je prihvatljiva samo ako sistemi nadzora imaju dovoljnu senzitivnost da otkriju svaki suspektan slučaj rubele.

Finalna klasifikacija slučajeva

- **Laboratorijski potvrđen slučaj rubele.** Suspektan slučaj rubele koji je potvrđen kao pozitivan laboratorijskim testiranjem u akreditovanoj laboratoriji (videti 1.3.5. Dodatne definicije).
- **Epidemiološki povezan slučaj rubele.** Suspektan slučaj rubele koji nije laboratorijski potvrđen, ali je geografski i vremenski povezan sa laboratorijski potvrđenim slučajem ili drugim epidemiološki povezanim slučajem rubele sa pojavom ospe u razmaku od 12 do 23 dana.
- **Klinički kompatibilan slučaj rubele.** Suspektan slučaj sa makulopapuloznom (nevezikuloznom) ospom i povišenom telesnom temperaturom i simptomima artritisa/artralgije ili limfadenopatije ili oba, pri čemu nije uzet adekvatan uzorak za laboratorijsko ispitivanje i nije utvrđena epidemiološka povezanost sa laboratorijski potvrđenim slučajem rubele ili sa slučajem neke druge zarazne bolesti. U uslovima niske incidencije, većina slučajeva rubele treba da bude potvrđena laboratorijskim ispitivanjem ili na osnovu epidemiološke povezanosti.
- **Odbačen slučaj rubele.** Suspektan slučaj koji je istražen i odbačen kao slučaj koji nije rubela (niti morbili), mora da ispunjava jedan ili više sledećih kriterijuma:
 - dobijeni su negativni rezultati u akreditovanoj laboratoriji na adekvatnom uzorku prikupljenom u odgovarajućem vremenskom periodu nakon pojave ospe (videti 1.5. Prikupljanje, obrada i transport uzoraka);
 - utvrđena je epidemiološka povezanost sa laboratorijski potvrđenim slučajem ili epidemijom druge zarazne bolesti koja nije rubela;
 - potvrđena je druga etiologija, bez obzira na to da li ispunjava definiciju epidemiološke povezanosti;
 - slučaj ne ispunjava definiciju klinički kompatibilnog slučaja rubele.

Na shemi 1 prikazan je algoritam za klasifikaciju suspektnih slučajeva morbila i rubele.

Shema 1. Klasifikacija suspektih slučajeva morbila i rubele

1.3.4. Kongenitalni rubela sindrom (KRS)

Definicija suspektog slučaja za potrebe nadzora:

- Svako novorođenče/odojče (uzrasta 0–12 meseci) koje ima bilo koji od sledećih simptoma:
 - kongenitalna srčana bolest;
 - znaci oštećenja sluha identifikovani rutinskim skriningom;
 - jedan ili više sledećih znakova na očima: katarakta, kongenitalni glaukom (uvećana očna jabučica), pigmentna retinopatija.
- Svako novorođenče/odojče (uzrasta 0–12 meseci) kod koga zdravstveni radnik posumnja na KRS, čak i bez očiglednih znakova KRS i podataka o sumnji na rubelu ili laboratorijski potvrđenu rubelu kod majke tokom trudnoće.

Finalna klasifikacija slučaja

Finalna klasifikacija slučajeva KRS delimično zavisi od identifikacije znakova iz grupe A ili grupe B (sheme 2a i 2b).

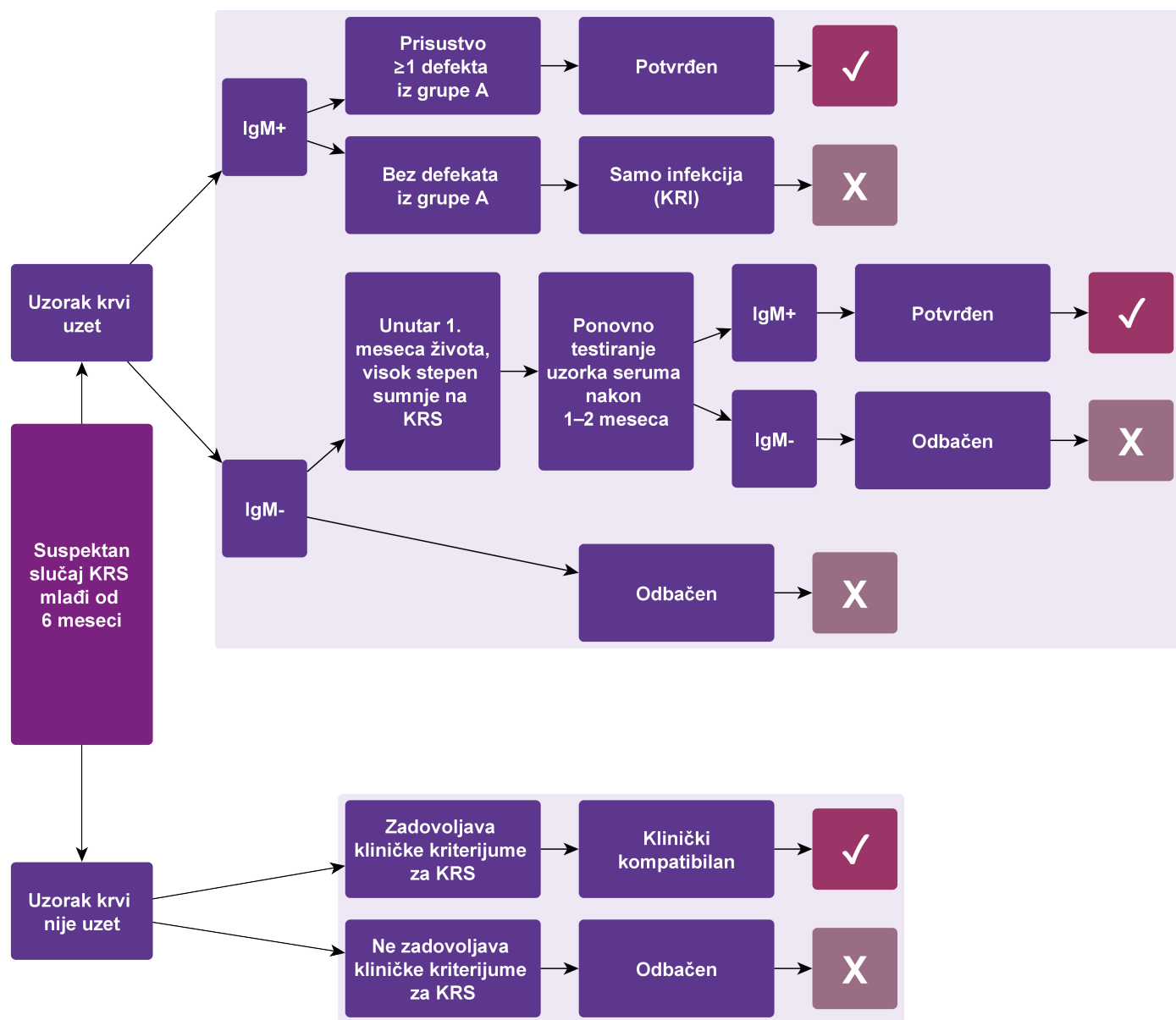
Grupa A: katarakta, kongenitalni glaukom, pigmentna retinopatija, kongenitalna srčana mana (najčešće stenoza plućne arterije, otvoreni duktus arteriosus ili ventrikularni septalni defekt), oštećenje sluha.

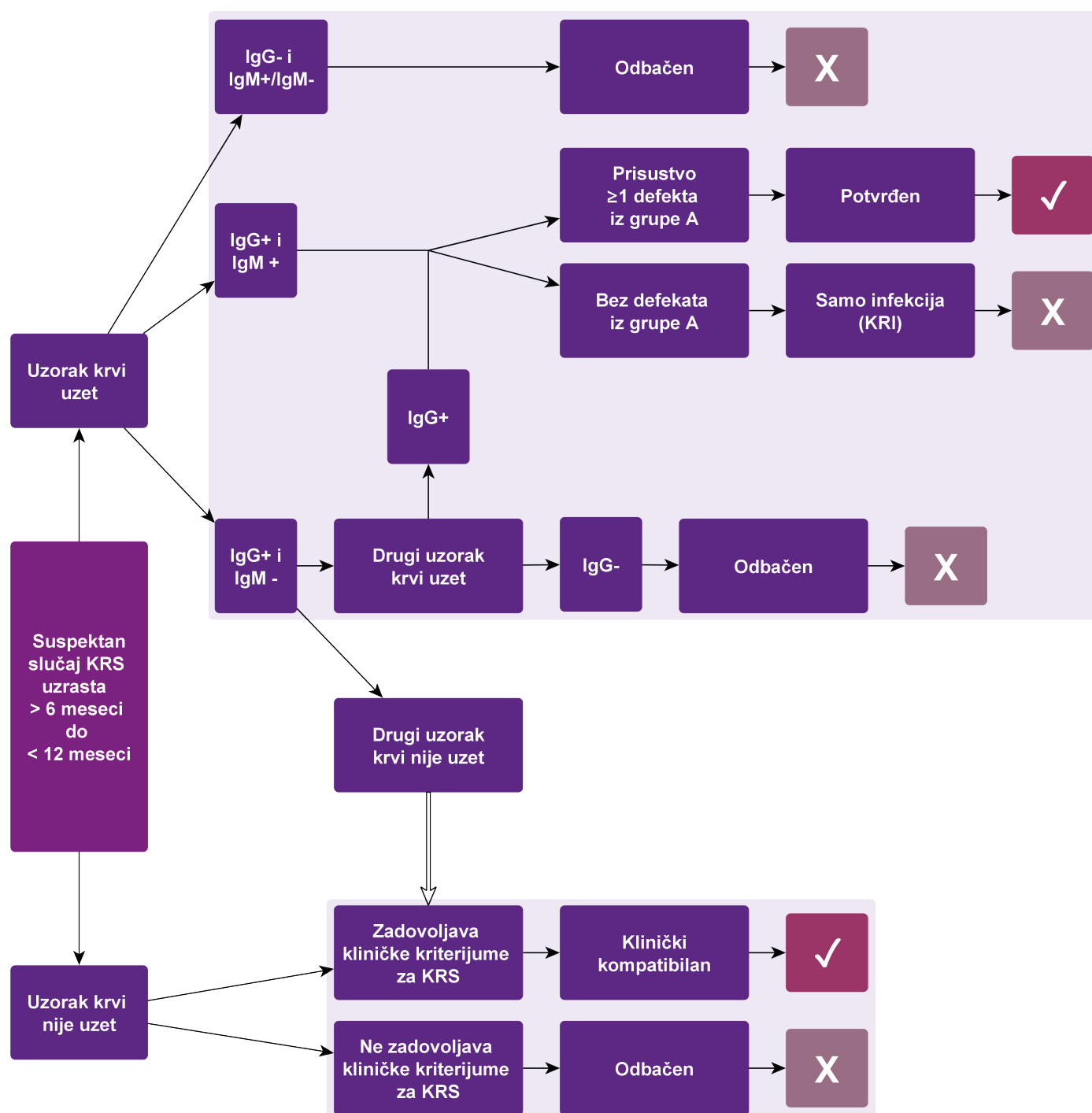
Grupa B: purpura, splenomegalija, mikrocefalija, razvojno kašnjenje, meningoencefalitis, radiolucetna bolest kostiju, žutica koja se javila u prvih 24 sata nakon rođenja.

Koristeći ove kliničke znake, može se sprovesti finalna klasifikacija navedena u nastavku.

- **Laboratorijski potvrđen KRS.** Slučaj sumnje na KRS kod kojeg je prisutan najmanje jedan znak iz grupe A i koji ispunjava laboratorijske kriterijume za potvrdu KRS (videti 1.6. Laboratorijsko testiranje).
- **Klinički kompatibilan KRS.** Slučaj sumnje na KRS kod kojeg nije uzet adekvatan uzorak, a kompetentan kliničar identifikuje najmanje dva znaka iz grupe A, ili jedan iz grupe A i jedan iz grupe B.
- **KRI (kongenitalna infekcija rubelom kod novorođenčeta/odojčeta).** Novorođenče/odojče koje nema nijedan klinički znak KRS iz grupe A, ali ispunjava laboratorijske kriterijume za KRS.
- **Odbačen slučaj KRS.** Slučaj sumnje na KRS kod kojeg je uzet adekvatan uzorak, ali ne ispunjava definiciju laboratorijski potvrđenog slučaja, ili slučaj sumnje bez adekvatnog laboratorijskog uzorka koji ne ispunjava definiciju klinički kompatibilnog slučaja.

Shema 2a. Klasifikacija suspektih slučajeva KRS uzrasta < 6 meseci života



Shema 2b. Klasifikacija suspektih slučajeva KRS uzrasta ≥ 6 meseci života do < 12 meseci života

1.3.5. Dodatne definicije

Endemski slučaj morbila ili rubele. Laboratorijski potvrđen ili epidemiološki povezan slučaj morbila ili rubele koji je rezultat endemske transmisije virusa morbila ili rubele.

Endemski slučaj KRS. Potvrđen slučaj KRS čija je majka imala rubelu ili je bila izložena endemskom slučaju rubele tokom trudnoće, što je potkrepljeno epidemiološkim ili laboratorijskim podacima (genotipizacija).

Endemska transmisija. Lanac transmisije virusa morbila ili rubele koji traje neprekidno ≥ 12 meseci unutar jedne zemlje. U najvećoj mogućoj meri, ovaj lanac treba da bude definisan na osnovu podataka o genotipizaciji, pored podataka dobijenih epidemiološkim istraživanjem. Kod morbila je često teško razlikovati jedan neprekidan lanac transmisije od više odvojenih lanaca, s obzirom na visoku zaraznost i kretanja populacije. Slično tome, kod rubele se često ne otkriju ključni slučajevi koji povezuju lanac transmisije zbog blage kliničke slike.

Ponovno uspostavljanje endemske transmisije. Situacija u kojoj epidemiološki i laboratorijski dokazi ukazuju na prisustvo lanca transmisije soja virusa/varijante koji traje neprekidno 12 meseci ili duže na definisanom geografskom području gde je bolest prethodno bila eliminisana.

Eliminacija bolesti. Prekid endemske transmisije morbila ili rubele na definisanom geografskom području kao što je država ili region SZO, u trajanju od najmanje 12 meseci, uz postojanje sistema nadzora koji adekvatno funkcioniše sa dostignutim i održanim vrednostima indikatora kvaliteta.

Verifikacija eliminacije. Eliminacija na nacionalnom ili regionalnom nivou može se proglasiti nakon što se potvrdi odsustvo endemske transmisije morbila ili rubele tokom najmanje 36 meseci u jednoj zemlji, odnosno u svim zemljama Evropskog regiona.

Iskorenjivanje bolesti. Globalni prekid transmisije virusa morbila ili rubele u prisustvu sistema nadzora koji adekvatno funkcioniše sa dostignutim i održanim vrednostima indikatora kvaliteta.

Genotip. Operativna taksonomska jedinica definisana na osnovu nukleotidnih razlika između virusnih sekvenci. Genotipovi virusa morbila trenutno se definišu na osnovu genetske analize sekvence N-450, koja predstavlja najvarijabilniji kodirajući region genoma virusa morbila (25). Genotipovi virusa rubele trenutno su definisani na osnovu genetske analize sekvence E1-739 (26).

MeaNS DSId (*Distinct Sequence Identifier*). Jedinstvena oznaka za svaku varijantu sekvence virusa morbila u okviru onlajn baze podataka SZO za nadzor nukleotida virusa morbila – *Measles Nucleotide Surveillance* (MeaNS).

Imenovani soj (samo za morbile). DSId zabeležen u bazi MeaNS sa reprezentativnom N-450 sekvencom zbog njegove široko raširene transmisije u više zemalja. Ovaj termin se koristi za opisivanje klastera i omogućava precizniju analizu genetske raznolikosti unutar jednog genotipa (25).

Referentna (akreditovana) laboratorija za morbile i rubelu. Laboratorija koja ispunjava zahteve za akreditaciju SZO i/ili ima uspostavljen program obezbeđenja kvaliteta pod nadzorom laboratorije akreditovane od strane SZO i/ili ispunjava zahteve za potpunu akreditaciju od strane nacionalnog ili međunarodnog tela i ima uspostavljen program obezbeđenja kvaliteta koje priznaju Međunarodna organizacija za standardizaciju (ISO) ili CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Amendments*) (27).

Importovani slučaj morbila ili rubele. Slučaj koji se javlja kod osobe (državljanina koji se vratio iz inostranstva ili stranog posetioca) čiji period boravka van zemlje odgovara vremenu moguće infekcije (7–23 dana pre pojave ospe za morbile; 12–23 dana pre pojave ospe za rubelu), što je potkrepljeno epidemiološkim ili virusološkim dokazima.

Budući da boravak u inostranstvu može obuhvatati samo deo inkubacionog perioda bolesti, važno je ispitati da li je do izlaganja virusu morbila ili rubele zaista došlo tokom boravka u drugoj zemlji, odnosno tokom samog putovanja. Slučajevi se klasifikuju kao importovani na osnovu geografskog mesta gde je osoba bila izložena i zaražena. Kada god je moguće genotipski dokazi treba da dopune epidemiološko ispitivanje radi precizne klasifikacije slučaja ili lanca transmisije.

Slučaj morbila ili rubele povezan sa importovanim slučajem. Infekcija stečena lokalno koja se javlja kao deo lanca transmisije koji potiče od importovanog slučaja, što je potkrepljeno epidemiološkim i/ili virusološkim dokazima. U zemljama sa dobrim genotipskim nadzorom, slučaj koji nema jasnu epidemiološku povezanost sa importovanim slučajem može se ipak klasifikovati kao „povezan sa importovanim” ako genetski dokazi ubedljivo povezuju taj slučaj sa aktuelnim lancem transmisije koji uključuje importovani slučaj. Ako transmisija morbila ili rubele u zemlji povezana sa importovanim virusom potraje ≥ 12 meseci, takvi slučajevi se više ne smatraju kao povezani sa importovanim slučajem, već se klasifikuju kao endemski.

Importovani slučaj KRS. Potvrđen slučaj čija je majka bila izložena virusu rubele van zemlje tokom trudnoće, što je potkrepljeno epidemiološkim ili genotipskim dokazima.

Nepoznato poreklo izvora infekcije slučaja morbila ili rubele. Potvrđen slučaj za koji se nakon temeljnog istraživanja ne može utvrditi epidemiološka ili virusološka povezanost sa importovanim slučajem niti sa endemskom transmisijom.

Nepoznato poreklo izvora infekcije za slučaj KRS-a. Potvrđen slučaj koji ne ispunjava kriterijume definicije endemskog ili importovanog slučaja KRS-a.

Epidemija: videti 2.1.2. Definicija epidemije.

Slučaj povezan sa vakcinom protiv morbila. Suspektan slučaj morbila koji ispunjava svih pet sledećih kriterijuma:

- pacijent je imao ospu, ali nije imao kašalj ili druge respiratorne simptome povezane sa ospom
- ospa je počela 7–14 dana nakon primljene vakcine koja sadrži komponentu protiv morbila
- uzorak krvi, koji je bio pozitivan na IgM antitela na morbile, uzet je 8–56 dana nakon vakcinacije
- detaljnim terenskim istraživanjem nisu identifikovani sekundarni slučajevi
- terenska i laboratorijska ispitivanja nisu otkrila drugi uzrok bolesti.

Kada laboratorijska analiza potvrdi genotip A, slučaj se takođe klasifikuje kao slučaj povezan sa vakcinacijom.

Akutni smrtni ishod povezan sa morbilima. Svaki smrtni ishod koji se dogodi u roku od 30 dana od pojave ospe kod slučaja morbila (laboratorijski potvrđenog, epidemiološki povezanog ili klinički kompatibilnog), a koji je posledica komplikacija izazvanih morbilima (kao što je upala pluća) i nije posledica drugih uzroka, npr. traume. Retki smrtni ishodi izazvani postinfektivnim encefalitisom ili subakutnim sklerozirajućim panencefalitisom (SSPE) javljaju se mesecima ili godinama nakon infekcije virusom morbila i ne bi bili otkriveni u okviru nadzora nad akutnom bolešću.

1.4. Ispitivanje slučaja

1.4.1. Morbili i rubela

U zemljama koje su blizu eliminacije morbila i rubele trebalo bi da se ispituju svi suspektni slučajevi i da se uzmu klinički uzorci za laboratorijsko testiranje. Svi suspektni slučajevi treba da budu prijavljeni nadležnim javnozdravstvenim institucijama u roku od 24 sata od identifikacije, i da budu ispitani u roku od 48 sati od prijave.

Za svaki suspektni slučaj treba sprovesti epidemiološko ispitivanje i na predviđenom obrascu prikupiti sve neophodne podatke (videti 1.7. Prikupljanje podataka, izveštavanje i korišćenje podataka iz nadzora).

Značajno je prikupiti podatke u cilju utvrđivanja izvora infekcije. Izvor infekcije kod morbila je zaražena osoba koja je bila u kontaktu sa slučajem u periodu od 7 do 23 dana pre pojave ospe (za rubelu: kontakt u periodu od 12 do 23 dana pre pojave ospe). Međutim, ponekada se izvor ne može identifikovati, na primer kada je infekcija povezana sa putovanjem ili se dogodila na velikom okupljanju. Takođe je potrebno prikupiti podatke o mogućem riziku od izlaganja i širenja među kontaktima kako bi se identifikovali obrasci prenosa i prekinuli lanci transmisije.

Na osnovu podataka iz epidemiološkog ispitivanja i rezultata laboratorijskog testiranja suspektni slučajevi treba da se klasifikuju prema statusu potvrde (laboratorijski potvrđen, epidemiološki povezan, klinički kompatibilan) ili da se odbace, kao i da se klasifikuju prema izvoru infekcije (importovani, povezan sa importovanim, endemski, nepoznati izvor infekcije). Za nadzor prema standardima neophodnim za eliminaciju, od ključnog je značaja da se svede na minimum broj slučajeva koji su klasifikovani kao klinički kompatibilni, odnosno kao slučajevi sa nepoznatim izvorom, jer ove kategorije sugerišu da je sprovedeno epidemiološko istraživanje neadekvatno, odnosno da je neadekvatan sistem nadzora, jer inicijalni slučaj nije prijavljen.

1.4.2. Kongenitalni rubela sindrom

Slučajevi sumnje na KRS treba da budu ispitani u roku od 48 sati od detekcije i prijavljivanja. Standardizovani obrazac za epidemiološko ispitivanje treba koristiti kako bi se prikupili podaci za svaki suspektni slučaj, uz klinički pregled na znakove povezane sa KRS. Takođe bi trebalo uzeti uzorke radi laboratorijske potvrde svih suspektnih slučajeva KRS.

Kod trudnica sa sumnjom na rubelu ili sa laboratorijski potvrđenom infekcijom virusom rubele treba pratiti ishode trudnoće. Za trudnoće koje rezultiraju živorođenim detetom, novorođenče treba da bude praćeno klinički i laboratorijski, a treba takođe preduzeti mere za sprečavanje širenja infekcije kapljičnim putem i kontaktom. Nakon što neka zemlja postigne eliminaciju rubele, pojava i jednog slučaja KRS kod koga se infekcija majke ne može povezati sa importovanim ili slučajem rubele povezanim sa importovanim, treba da bude okidač za intenziviranje nadzora nad rubelom i KRS i sprovođenje istraživanja kako bi se utvrdilo gde je majka bila izložena virusu i zašto nije imala odgovarajući imunitet.

1.4.3. Razmatranja u vezi sa nadzorom i potvrdom slučajeva morbila, rubele i KRS

Prilikom tumačenja laboratorijskih rezultata, važno je uzeti u obzir faktore koji mogu uticati na rezultate seroloških testova. Na primer, trebalo bi razmotriti nedavnu vakcinaciju, ukrštenu reaktivnost sa drugim infekcijama ili nespecifičnu stimulaciju imunskog sistema usled drugih patogena, posebno u kontekstu sporadičnog slučaja morbila ili rubele. Takve situacije mogu dovesti do neodređenih rezultata testova ili se može dobiti pozitivan rezultat i na morbile i na rubelu. Dodatno, pozitivna prediktivna vrednost IgM testa značajno opada (češće se javljaju lažno pozitivni rezultati) kada se učestalost bolesti smanjuje u uslovima eliminacije. Ove situacije su detaljnije opisane u Priručniku SZO za laboratorijski nadzor nad morbilima, rubelom i kongenitalnim rubela sindromom (27).

1.5. Prikupljanje, obrada i transport uzoraka za laboratorijsku potvrdu dijagnoze

1.5.1. Opšte smernice za prikupljanje uzoraka

Nekoliko različitih vrsta uzoraka može se prikupiti od suspektnih slučajeva morbila ili rubele, u zavisnosti od trenutka započinjanja ispitivanja slučaja (aneks 1). Uzorke treba prikupiti pri prvom kontaktu sa slučajem tj. prikupljanje ne treba odlagati do idealnog vremenskog okvira za detekciju IgM antitela, inače bi slučaj mogao biti izgubljen za praćenje. Zahtevi za transport i skladištenje za uzorke suspektnih slučajeva morbila, rubele i KRS su identični. Adekvatan uzorak za detekciju antitela definiše se kao uzorak krvi prikupljen u roku od 28 dana od pojave ospe, pri čemu je senzitivnost za detekciju IgM antitela najveća ukoliko je uzorak uzet u periodu od 4–28 dana od pojave ospe za morbile, odnosno 6–28 dana za rubelu. Alternativni uzorci za testiranje na antitela, kao što su oralna tečnost (pljuvačka) ili puna krv osušena na filter papiru, mogu se koristiti ukoliko je moguće njihovo uzimanje i obrada (videti 1.5.4. Detalji o prikupljanju i obradi uzoraka).

Kao minimum, kod svih suspektnih slučajeva treba uzeti uzorak za detekciju antitela (osim ako se slučaj može epidemiološki povezati sa laboratorijski potvrđenim ili drugim epidemiološki povezanim slučajem). Pored toga, ako slučaj nije povezan sa poznatim lancem transmisije, treba uzeti odgovarajući uzorak za detekciju virusa (RT-PCR/genotipizacija) prilikom prvog kontakta. Odgovarajući uzorci za detekciju virusa uključuju bris guše, nosa ili nazofarinksa, nazofaringealni aspirat, pljuvačku ili urin, i optimalno je uzeti ih unutar prvih pet dana od početka ospe.

U zemljama koje su blizu eliminacije ili gde je eliminacija potvrđena, maksimalni napor treba da budu usmereni na prikupljanje uzorka seruma, kao i uzorka za detekciju virusa prilikom prvog kontakta sa slučajem, kao i na prikupljanje kontrolnog uzorka, ukoliko je potrebno, za svaki pojedinačni slučaj.

1.5.2. Razmatranja u vezi sa prikupljanjem uzoraka za rubelu

Uzorci treba da se prikupe od svakog suspektnog slučaja jer su simptomi rubele nespecifični.

Vrste uzoraka koje se prikupljaju za postnatalnu potvrdu rubele iste su kao i one koje se koriste za testiranje na morbile i prethodno su navedene. Međutim, postoji nekoliko specifičnih razmatranja u vezi sa prikupljanjem uzoraka za laboratorijsku potvrdu infekcije izazvane virusom rubele:

- IgM antitela na rubelu neće biti detektovana metodom EIA u čak 50% slučajeva, ako je uzorak seruma uzet na dan pojave ospe, a određeni broj slučajeva će biti IgM negativan i ako je uzorak uzet u periodu ≤ 5 dana nakon pojave ospe. Ako se dobi rezultat negativan na IgM za rubelu u uzorku uzetom na dan pojave ospe ili pre petog dana nakon pojave ospe, serološko testiranje treba ponoviti na uzorku uzetom 6–28 dana nakon pojave ospe.
- uzorci urina se uspešno koriste za detekciju i izolaciju virusa morbila i rubele. Međutim, bris ždrela može imati veću senzitivnost, posebno kod rubele.
- da bi se testirao suspektni slučaj na encefalitis izazvan rubelom, može se uzeti uzorak cerebrospinalne tečnosti.

1.5.3. Razmatranja u vezi sa prikupljanjem uzoraka slučaja KRS

Za potvrdu dijagnoze KRS kod novorođenčadi i odojčadi najčešće se uzima uzorak seruma za serološko testiranje. Ako je moguće, treba uzeti 1 ml krvi, iako je i uzorak od 0,5 ml prihvatljiv kod novorođenčadi/veoma male odojčadi. Idealno bi bilo da se uzme i uzorak seruma za serološko testiranje i uzorak za detekciju virusa.

Pored toga, kod novorođenčadi (mlađe od jednog meseca) ili odojčadi starije od šest meseci mogu biti potrebni dodatni uzorci.

- Ako je novorođenče (<1 meseca) sa visokom sumnjom na KRS i negativnim IgM nalazom, onda treba uzeti drugi uzorak nakon navršenih mesec dana života radi ponovnog testiranja na IgM (nivoi IgM mogu biti nemerljivi kod novorođenčadi).
- Za odojčad uzrasta ≥ 6 meseci, a mlađih od 12 meseci, kod kojih je prvi nalaz IgG antitela pozitivan, treba prikupiti drugi uzorak seruma za IgG mesec dana kasnije i testirati ga paralelno sa početnim uzorkom, kako bi se utvrdilo da li se održava odgovor IgG antitela na rubelu.

Uzorci za detekciju virusa su takođe korisni za laboratorijsko testiranje suspektnih slučajeva KRS. Najbolji rezultati se dobijaju iz briseva ždrela, ali se mogu koristiti i brisevi nosa, urin, serum ili osušene krvne mrlje (naročito u udaljenim područjima gde transport seruma nije moguć).

1.5.4. Detalji o prikupljanju i obradi uzoraka

Puna krv/serum

Prikupljanje pune krvi vrši se venepunkcijom pomoću sterilne epruvete bez dodataka ili epruvete sa gel separatorom, takođe bez dodataka. Puna krv se može čuvati na temperaturi 4–8 °C (nikada se ne sme zamrzavati) do 24 sata, ili do šest sati na sobnoj temperaturi (20–25 °C). Nakon isteka tog vremena, krv mora biti transportovana do ustanove koja ima mogućnost za odvajanje seruma centrifugiranjem, kako bi se izbegla hemoliza. Serum treba čuvati na temperaturi 4–8 °C do transporta u laboratoriju, ali idealno ne duže od sedam dana. Po pravilu, uzorke seruma treba što pre poslati u laboratoriju, a slanje ne sme biti odloženo zbog prikupljanja dodatnih uzoraka. Za duže vremenske periode, u slučaju kada se očekuje kašnjenje u slanju u laboratoriju ili testiranju, uzorci seruma moraju biti zamrznuti na -20 °C ili nižoj temperaturi i transportovani u laboratoriju za testiranje u dobro izolovanoj posudi sa zaleđenim patronama. Treba izbegavati ponavljano odmrzavanje i zamrzavanje, jer može negativno uticati na integritet IgM antitela.

Puna krv/suve krvne mrlje (DBS)

Krv se može osušiti na filter papiru za izradu DBS (engl. *Dried Blood Spot*) u slučajevima kada venepunkcija nije moguća ili kada nije dostupan hladni lanac za transport uzoraka seruma. Iako se venska krv može koristiti za DBS, uobičajeno se DBS priprema korišćenjem kapilarne krvi. Krv se sakuplja ubodom u jagodicu prsta ili petu pomoću sterilne jednokratne lancete. Takođe se može koristiti kapilarna cev za uzimanje krvi kapilarnim putem (iz prsta ili pete). Potrebno je prikupiti oko 3–5 kapljica pune krvi. Ova količina je dovoljna da se popune 3–4 kružića na filter papiru, pod pretpostavkom da jedna kap sadrži približno 50 µl koliko je potrebno po kružiću. Uzorci krvi na filter papiru treba da se potpuno osuše na vazduhu. Pojedinačne kartice treba umotati u voštani papir i staviti u plastične kese koje se mogu zatvoriti, zajedno sa paketićem sa sredstvom za upijanje vlage (desikantom). DBS uzorci se čuvaju na 4 °C do slanja u laboratoriju. Dozvoljeno je transportovati DBS na sobnoj temperaturi (do 42 °C), pod uslovom da stignu u laboratoriju u roku od tri dana.

Oralna tečnost (pljuvačka)

Adekvatni uzorak oralne tečnosti dobija se blagim trljanjem suđerastim aplikatorom uz bazu zuba i desni u trajanju od najmanje jednog minuta, čime se upije oko 0,5 ml tečnosti (između desni i zuba). Ako je dnevna temperatura ispod 22 °C, uzorci oralne tečnosti mogu se čuvati i na sobnoj temperaturi i treba ih poslati u laboratoriju u roku od 24 sata. Na višim temperaturama, uzorke treba čuvati na 4–8 °C do slanja u laboratoriju u kontejneru sa hladnim patronama.

Bris guše (orofarinksa), bris (aspirat) nazofarinksa i bris nosa

Orofaringealni, kao i nazofaringealni bris su uzorci koji omogućavaju i detekciju i izolaciju virusa kod suspektnih slučajeva, pri

čemu je nazofaringealni bris zahtevniji za uzimanje. Za uzorkovanje se mogu koristiti isključivo brisevi od sintetičkih vlakana na plastičnim drškama. Ne smeju se koristiti brisevi od kalcijum-alginata ili brisevi sa drvenim drškama, jer mogu sadržati supstance koje inaktiviraju viruse i/ili ometaju RT-PCR testiranje. Bris guše se uzima sa zadnjeg zida ždrela, izbegavajući kontakt s jezikom. Za uzimanje uzorka nazofarinksa, glava pacijenta se blago nagne unazad, a bris se uvodi u nozdrvu paralelno sa nepcem, tako da dođe u kontakt sa sluzokožom. Uzorke brisa treba staviti u sterilne epruvete koje sadrže 2–3 ml virusnog transportnog medijuma ili fosfatno puferovanog fiziološkog rastvora. Važno je sprečiti isušivanje briseva. Brisevi orofarinksa i nazofarinksa mogu se čuvati u frižideru na 2–8 °C do 48 sati, a nakon toga transportovati u laboratoriju na suvom ledu ili zamrznutim patronama. Ako nije moguće obezbediti slanje u navedenom vremenskom roku, najbolje je uzorke čuvati na -70 °C. Nakon zamrzavanja na -70 °C, uzorke treba slati na suvom ledu. Treba izbegavati odmrzavanje i ponovno zamrzavanje. Ako skladištenje na -70 °C nije dostupno, uzorke treba čuvati na -20 °C, jer iako formiranje kristala vode može dovesti do gubitka vijabilnosti virusa, integritet virusne RNK se može očuvati i detektovati metodom RT-PCR.

Urin

Urin treba sakupiti u odgovarajuću sterilnu, nepropusnu posudu. Uzorak urina treba čuvati na temperaturi 4–8 °C dok se ne centrifugira. Uzorak urina ne sme se zamrzavati pre centrifugiranja. Neobrađeni uzorak urina može se transportovati u zatvorenoj posudi na 4 °C, ali se preporučuje centrifugiranje u roku od 24 sata od sakupljanja. Urin treba centrifugirati na 500 × g (približno 1500 obrtaja/min) tokom 5–10 minuta, poželjno na 4 °C, nakon čega se supernatant uklanja. U sediment treba dodati sterilni transportni medijum za viruse, medijum za kulturu ćelija ili fosfatno puferovani fiziološki rastvor tako da se dobije ukupna zapremina od 2 ml. Ako se talog ne vidi na dnu epruvete za centrifugiranje, treba ukloniti sav supernatant osim male količine (približno 1 ml) koja se zatim pomeša sa jednakom zapreminom virusnog transportnog medijuma. Obrađeni uzorak urina treba čuvati na 4 °C i transportovati u laboratoriju u roku od 48 sati. Alternativno, obrađeni uzorak urina može se zamrznuti na -70 °C u virusnom transportnom medijumu i transportovati na suvom ledu. Ako skladištenje na -70 °C nije moguće, uzorci se mogu čuvati na -20 °C, jer iako dolazi do gubitka vijabilnosti virusa, integritet virusne RNK se može očuvati i detektovati metodom RT-PCR.

Bez obzira na vrstu prikupljenog uzorka, svi uzorci trebalo bi da stignu u laboratoriju u roku od pet dana od momenta prikupljanja.

1.6. Laboratorijsko testiranje

1.6.1. Laboratorijske mreže

SZO koordinira Globalnu mrežu laboratorija za morbile i rubelu (GMRLN), koja obuhvata više od 700 laboratorija na nacionalnom i subnacionalnom nivou koje ispunjavaju stroge standarde za obezbeđivanje pouzdanih rezultata (29). Regionalna kancelarija SZO za Evropu koordinira Evropsku mrežu laboratorija za morbile i rubelu (30) koja je deo GMRLN-a. Regionalne i globalne referentne laboratorije mogu da pruže specijalizovana serološka testiranja kao što su testiranje aviditeta i testovi neutralizacije, kao i detekciju virusa i molekularnu karakterizaciju za laboratorije koje ne sprovode ova testiranja. Važno je obezbediti da se uzorci testiraju u laboratoriji koja je akreditovana od strane SZO, kako je definisano u odeljku 1.3.5.

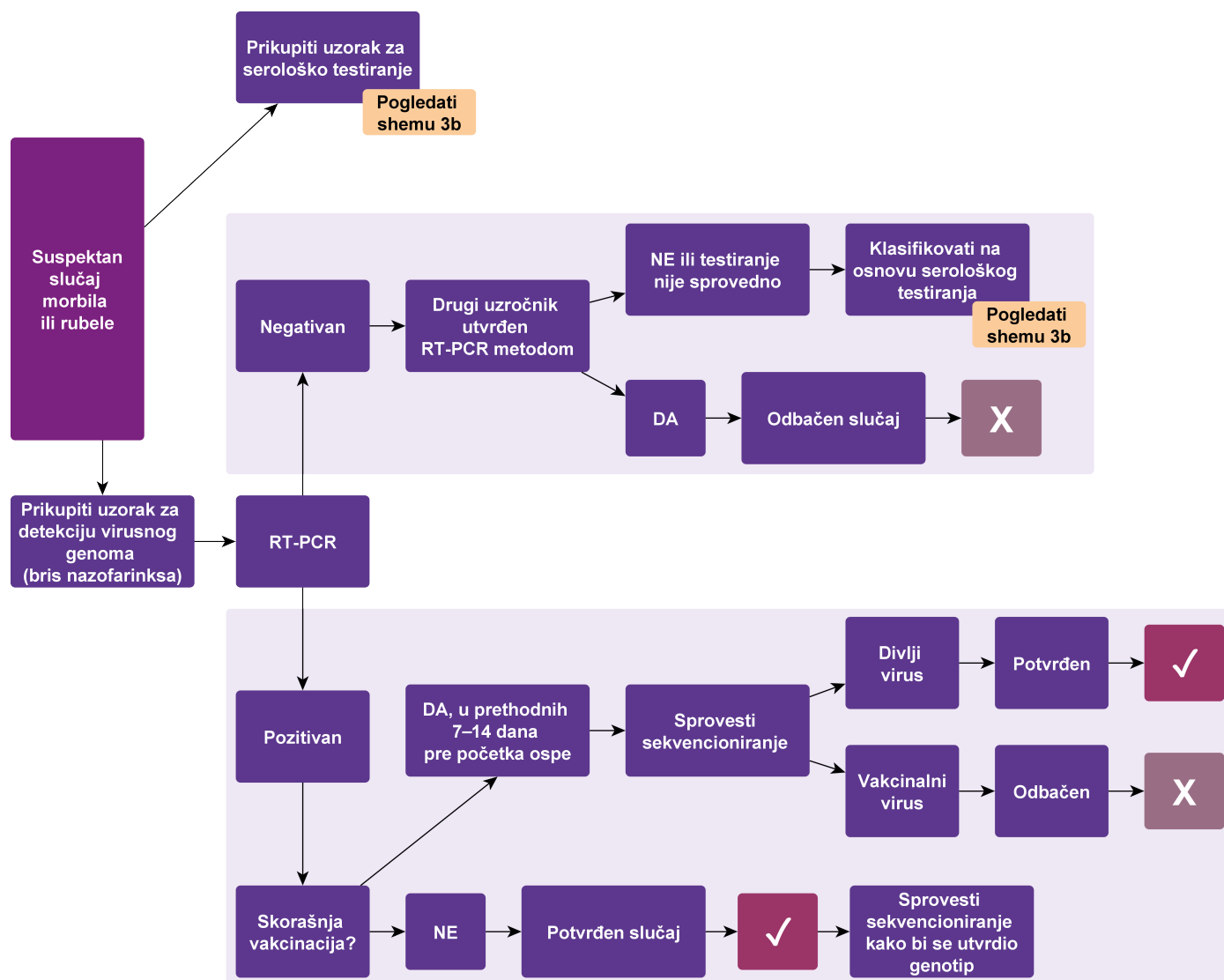
1.6.2. Metodi laboratorijske potvrde

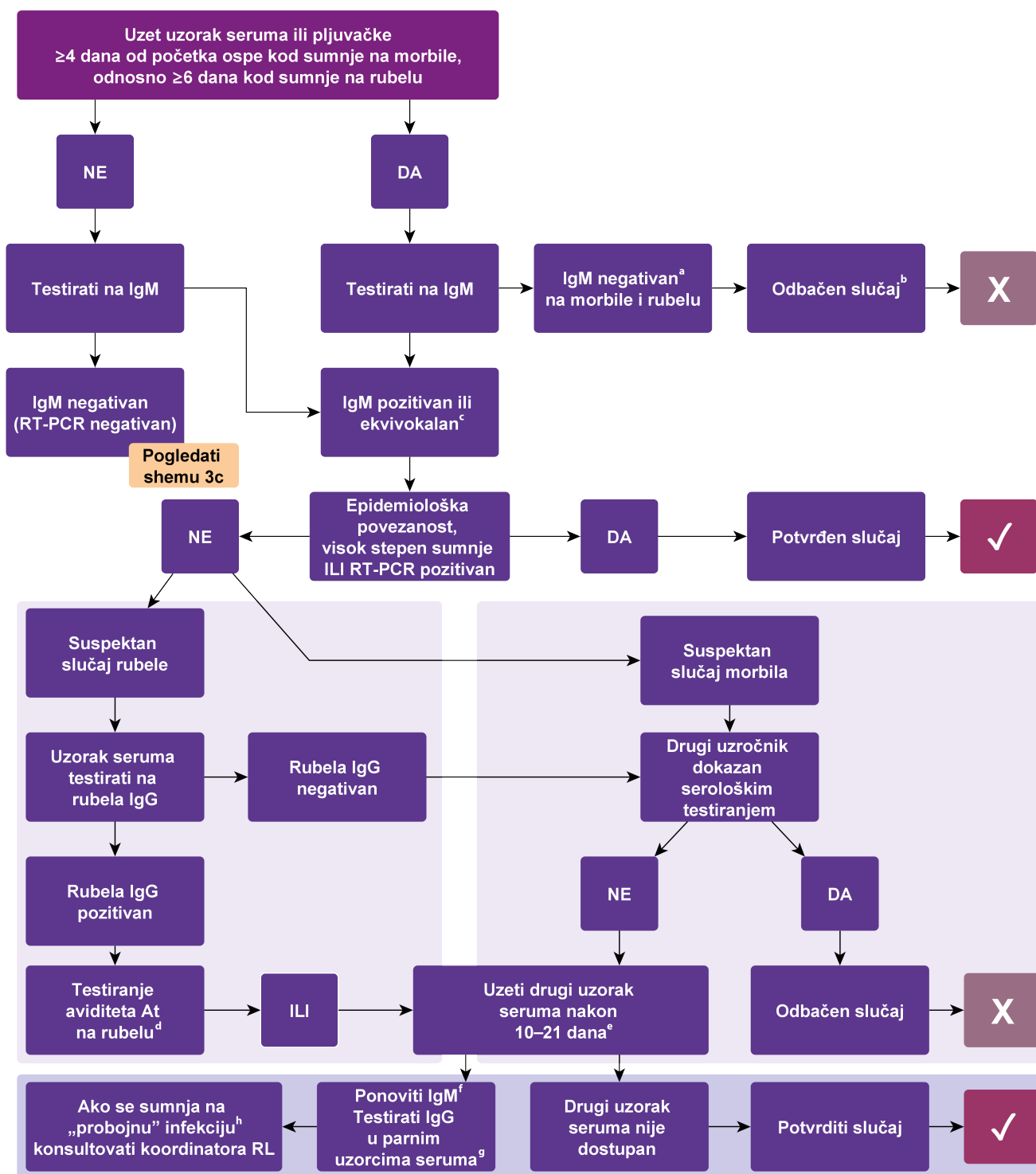
Morbili i rubela

Laboratorijska potvrda suspektnog slučaja morbila, odnosno rubele može se dobiti korišćenjem sledećih metoda:

- primena EIA (enzimski imunoesej) za detekciju IgM antitela na virus morbila/rubele: ovo se istorijski smatralo zlatnim standardom za laboratorijsku dijagnozu. Rezultati testiranja na IgM treba da budu dostupni u roku od četiri dana od prijema uzorka u laboratoriju (shema 3b i 3c).
- dokaz značajnog porasta titra IgG antitela između akutne i kasne akutne faze, ili između akutne i rekonvalescentne faze ili dokumentovana serokonverzija (prelaz sa IgG negativnog na IgG pozitivan status) (shema 3b).
- detekcija virusa pomoću RT-PCR metode ili izolacijom virusa u ćelijskoj kulturi (shema 3a).

Kako je postupak testiranja na rubelu isti kao i za morbile, preporučuje se istovremeno testiranje na obe bolesti.

Shema 3a. Laboratorijsko testiranje suspektih slučajeva morbila i rubele u zemljama koje su pred eliminacijom (prvi deo)

Shema 3b. Laboratorijsko testiranje suspektih slučajeva morbila i rubele u zemljama koje su pred eliminacijom (drugi deo)

^a „Probojni slučaj“ morbila može imati negativan IgM rezultat. Ako se sumnja na slučaj proboja infekcije morbila, potrebno je konsultovati koordinatera regionalne laboratorije. Slučajevi „proboja infekcije“ mogu se potvrditi RT-PCR metodom, porastom titra IgG antitela ili detekcijom visokog nivoa neutrališućih antitela na morbile (≥ 40.000 mIU/ml) testom neutralizacije virusa zasnovanom na redukciji plaka.

^b Paralelno ili sukcesivno testiranje treba sprovoditi u skladu sa raspoloživim resursima i preporukama regionalnog sistema nadzora.

^c Ekvivokalni (granični/neodređeni) IgM rezultat se dobija nakon ponovljenog testiranja. Granični ili pozitivan IgM rezultat je dobijen korišćenjem validirane metode u akreditovanoj laboratoriji.

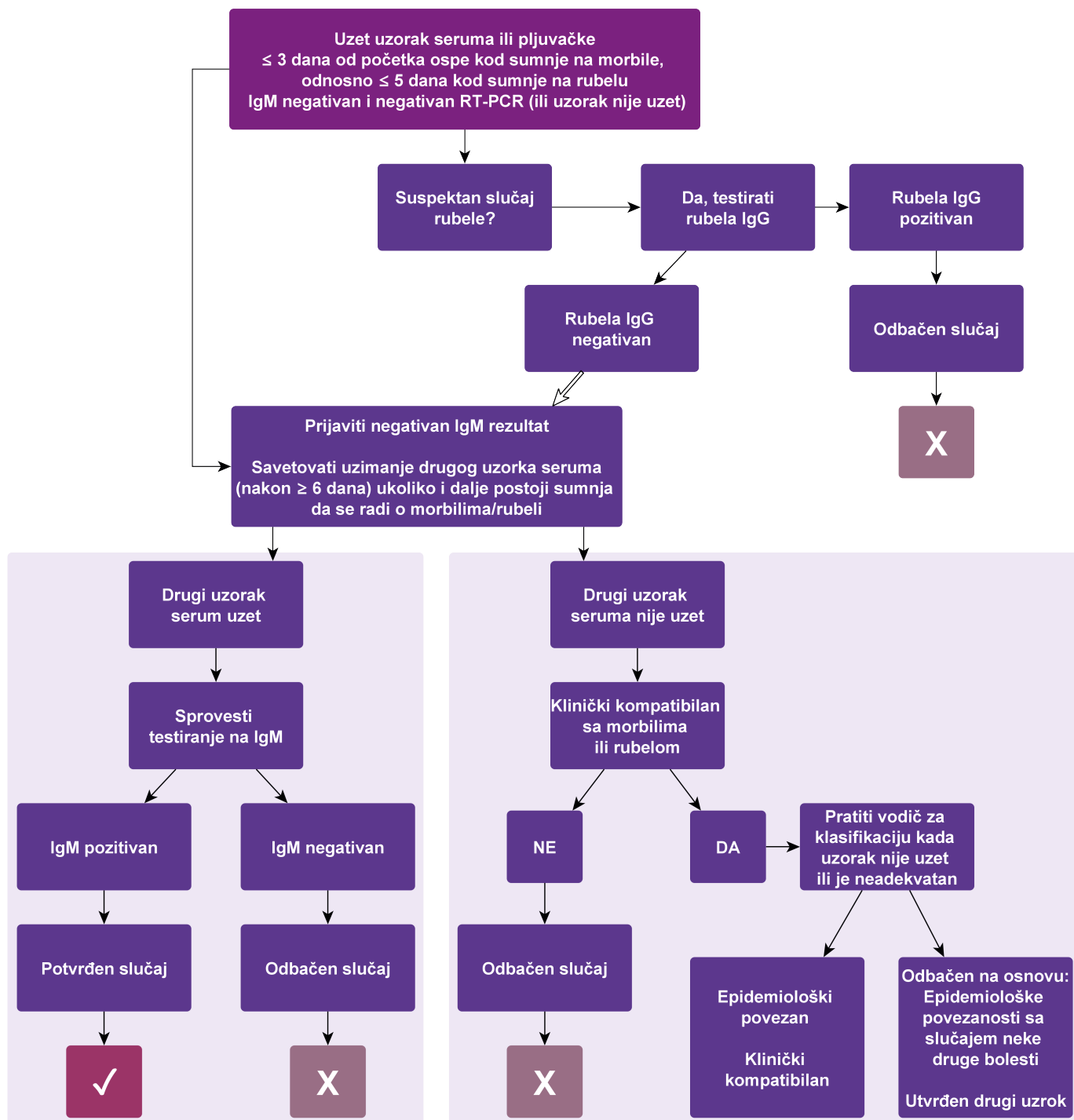
^d Pozitivan rezultat IgG i ekvivokalan IgM za rubelu nisu u skladu sa kriterijumima za slučaj rubele. Ako je akutni serum bio pozitivan na IgM, za rešavanje slučaja može biti potrebno testiranje aviditeta antitela na rubelu ili procena titra IgG antitela u parnim uzorcima.

^e Ako je akutni serum bio IgG negativan, odsustvo serokonverzije može se dokazati drugim uzorkom seruma uzetim ≥ 10 dana nakon ospe.

^f U većini slučajeva, suspekti slučaj sa ekvivokalnim IgM rezultatom dobijenim iz akutnog seruma i pozitivnim IgM iz drugog uzorka seruma klasifikuje se kao potvrđen slučaj. Međutim, procena IgG titara može se smatrati neophodnom radi dodatne potvrde.

^g IgG treba testirati, ako je test dostupan (semi-kvantitativnom EIA analizom), istovremenim testiranjem dva uzorka seruma, pri čemu je drugi uzorak seruma uzet nakon adekvatnog vremenskog perioda. Serokonverzija ili dijagnostički značajan porast titra potvrđuje slučaj. Izostanak serokonverzije (oba IgG negativna) isključuje slučaj. *Napomena:* izostanak dijagnostički značajnog porasta titra mora se tumačiti sa oprezom, jer idealno vreme za detekciju porasta titra može da varira među pojedincima.

^h Porast IgG titra kod probojnih slučajeva morbila je brz, a tipičan je izuzetno visok titar i u akutnom serumu. Preporučuje se konsultacija sa koordinaterom regionalne laboratorije kako bi se utvrdilo da li je dodatno testiranje opravdano i izvodljivo.

Shema 3c. Laboratorijsko testiranje suspektih slučajeva morbila i rubele u zemljama koje su pred eliminacijom (treći deo)

Kongenitalni rubela sindrom

Laboratorijska potvrda KRI ili KRS kod novorođenčeta/odojčeta (obratiti pažnju na odgovarajući uzrast za testiranje) postiže se primenom jedne od sledećih metoda:

- kod odojčadi mlađe od 6 meseci, IgM antitela protiv rubele se detektuju pomoću EIA.
- kod odojčadi ≥ 6 meseci, ali mlađe od 12 meseci, rubela se potvrđuje detekcijom i IgM i IgG antitela ili dokazivanjem postojanog nivoa IgG antitela, uz uporedno testiranje seruma prikupljenog u najmanje dva (ili više, ako je potrebno) vremenska intervala sa razmakom od najmanje mesec dana, bez prethodnog primanja vakcine ili izlaganja divljem soju rubela virusa.
- kod odojčadi bilo kog uzrasta mlađeg od 12 meseci, virus rubele se detektuje izolacijom virusa u ćelijskoj kulturi ili RT-PCR metodom u odgovarajućem kliničkom uzorku (brisevi orofaringsa, nazofarinska ili nosa, uzorci krvi, urina ili cerebrospinalne tečnosti).

Kako se IgM možda neće moći detektovati kod neke odojčadi sa sumnjom na KRS koja su testirana u uzrastu < 1 meseca, odojčad sa negativnim rezultatom na IgM treba ponovo testirati sa navršanih mesec dana ili ubrzo nakon toga.

Iako IgM antitela protiv rubele mogu perzistirati do godinu dana, oko 50% slučajeva KRS-a biće IgM negativno u uzrastu od 6 meseci, u zavisnosti od osetljivosti testa. Zbog toga, u cilju laboratorijske potvrde KRS-a kod odojčadi starije od 6 meseci, u

slučaju da je rezultat IgM negativan, treba prikupiti serijske uzorke za testiranje IgG antitela, sa razmakom od najmanje mesec dana i testirati ih paralelno radi utvrđivanja postojanog nivoa IgG antitela tokom više meseci.

1.6.3. Identifikacija genotipa

Identifikacija genotipova virusa morbila i rubele (kao i imenovanje sojeva virusa morbila) može pomoći u razumevanju karakteristika epidemije ili sporadičnog slučaja. Pored toga, omogućava mapiranje cirkulišućih genotipova kako bi se pratio napredak ka eliminaciji određenih genotipova. Upoređivanjem sekvenci može se potvrditi ili odbaciti pretpostavka o epidemiološkoj povezanosti između novoregistrovanog slučaja i postojećeg lanca transmisije. Preporučuje se da se u $\geq 80\%$ laboratorijski potvrđenih epidemija prikupe odgovarajući uzorci za RT-PCR testiranje i genetsko sekvenciranje kako bi se mogao identifikovati genotip. U nekim situacijama, potrebna je dodatna analiza određenih ciljnih gena („prošireni prozor”) ili sekvenciranje celog genoma kako bi se procenilo da li je epidemija u toku ili je rezultat novog importovanja. Molekularna analiza (genotipizacija) virusa se preporučuje, jer podaci mogu pomoći u praćenju transmisije virusa i doprineti boljem razumevanju epidemiologije morbila ili rubele, naročito kako zemlje napreduju ka eliminaciji ili održavanju eliminacije. Pored toga, nadzor nad genotipovima pruža podatke koji su neophodni za praćenje transmisije virusa na regionalnom i globalnom nivou (25, 26). Rezultati genotipizacije treba da se prijave u SZO baze podataka MeanNS (za morbile) i RubeNS (za rubelu) SZO u roku od dva meseca od prijema uzorka u laboratoriju (videti 3.1.3. B. Molekularna epidemiologija virusa morbila i rubele).

Genotipizacija ima sličnu ulogu i u slučajevima KRS, kao i u nadzoru nad virusom rubele, jer može pružiti informacije koje ukazuju na moguću epidemiološku povezanost sa ranije importovanim slučajem rubele ili sugerisati vezu sa prethodnom epidemijom koja nije bila prepoznata, a tokom koje je došlo do infekcije kod majke deteta sa KRS. U post-eliminacionom periodu, treba pokušati da se identifikuje genotip za svaki slučaj KRS koji se otkrije kod deteta mlađeg od 12 meseci (kada se dešava izlučivanje virusa).

1.6.4. Posebna razmatranja laboratorijskog testiranja

Integrisano laboratorijsko testiranje na morbile i rubelu

Laboratorije mogu da vrše testiranje uzoraka suspektih slučajeva morbila ili rubele koristeći različite algoritme testiranja, u zavisnosti od početne sumnje zasnovane na epidemiološkim podacima i raspoloživim resursima. Preporučuje se da se obe bolesti isključe integrisanjem testiranja na morbile i rubelu. To se može postići istovremenim testiranjem na obe bolesti (ako su resursi dovoljni za ovaj pristup). Međutim, ako su resursi ograničeni ili je opterećenje slučajevima morbila visoko, najpre se sprovodi testiranje na morbile, a zatim se na rubelu testiraju oni uzorci koji su bili negativni na morbile. Suprotno tome, ako su slučajevi rubele češći, testiranje se najpre vrši na rubelu, a zatim se testiraju na morbile oni uzorci koji su bili negativni na rubelu.

Vreme prikupljanja uzoraka

Uzorke za detekciju antitela i molekularno testiranje, prema potrebi, treba prikupiti pri prvom kontaktu sa suspektim slučajem morbila ili rubele. Kada se krv ili oralna tečnost prikupe na dan pojave ospe (ili u roku od nekoliko dana nakon pojave ospe), a rezultat test na IgM bude negativan, treba prikupiti dodatni uzorak. Veoma je važno imati u vidu da IgM antitela mogu biti nedetektibilna u uzorcima prikupljenim u ranoj fazi bolesti. Nasuprot tome, mogućnost detekcije virusne RNK opada (različitim brzinom u zavisnosti od vrste uzorka) kako se povećava vremenski razmak od pojave simptoma. Stoga je tačno evidentiranje datuma prikupljanja uzoraka i pojave ospe ključno kako bi se pravilno protumačili rezultati laboratorijskog testiranja i klasifikovali suspekti slučajevi morbila i rubele, uključujući i sumnju na infekciju rubelom kod trudnica (27).

Laboratorijsko testiranje na druge febrilne bolesti sa ospom

U zemljama koje koriste definiciju slučaja zasnovanu na prisustvu povišene telesne temperature i ospe, dodatna testiranja specifična za druge bolesti mogu se integrisati u algoritam testiranja na male boginje i rubelu. Prilikom određivanja odgovarajućeg algoritma na nacionalnom nivou, treba uzeti u obzir učestalost drugih febrilnih bolesti sa ospom, rizik od kašnjenja u dijagnostikovanju morbila i rubele, kao i dostupnost resursa. Smernice za određivanje odgovarajućeg algoritma prevazilaze okvire ovog dokumenta.

Laboratorijsko testiranje u statusu eliminacije

U uslovima eliminacije i pozitivni i negativni rezultati IgM testiranja treba da budu pažljivo evaluirani. Kako prevalencija morbila ili rubele opada, pozitivna prediktivna vrednost IgM testa se smanjuje, pa izazov predstavljaju potencijalno lažno pozitivni IgM rezultati. Epidemiološki podaci i dodatna testiranja mogu ojačati argumente za ili protiv toga da suspektan slučaj sa IgM pozitivnim rezultatom bude klasifikovan kao potvrđen slučaj. Na primer, ako je prvobitni uzorak seruma koji je dao negativan rezultat na IgM za morbile, uzet u periodu kraćem od četiri dana nakon pojave ospe (odnosno u periodu kraćem od šest dana nakon pojave ospe u slučaju rubele) potrebno je prikupiti drugi uzorak za IgM testiranje u cilju finalne klasifikacije. Sheme 3a, 3b i 3c prikazuju proces laboratorijskog testiranja suspektih slučajeva morbila i rubele u zemlji koja je blizu eliminacije ili je postigla status eliminacije. Suspekti slučajevi u sredinama sa niskom učestalošću treba da se procene i klasifikuju uzimajući u obzir sve laboratorijske i epidemiološke podatke (27).

Tumačenje laboratorijskih rezultata

Prilikom tumačenja laboratorijskih rezultata, treba imati u vidu sledeće:

- Nakon vakcinacije, posebno kod odraslih osoba, IgM antitela mogu da perzistiraju i do šest meseci nakon datuma vakcinacije. Potreban je oprez pri tumačenju pozitivnog IgM rezultata kod osoba koje su nedavno vakcinisane (28).
- Pozitivan IgM rezultat se može dobiti EIA testovima za morbile ili rubelu zbog prisustva reumatoidnih faktora u serumu (što ukazuje na reumatološku bolest), unakrsne reaktivnosti IgM antitela ili trenutne infekcije drugim virusima (27).
- IgG dostiže vrhunac između treće i pete nedelje nakon pojave ospe, tako da je vreme prikupljanja parnih uzoraka za testiranje na IgG antitela veoma važno kako bi se dokumentovala serokonverzija ili značajan porast titra. Takođe treba isključiti mogućnost nedavne vakcinacije, kao i prisustvo majčinih antitela ukoliko je obolelo odojče (mogu biti prisutna do 9 meseci života).
- Sâm negativan RT-PCR rezultat nije dovoljan da bi se odbacio suspektan slučaj, ali može da podrži druge rezultate testiranja, kliničke pokazatelje i/ili epidemiološke podatke koji nisu u skladu sa definicijom slučaja.
- Testiranje aviditeta IgG antitela i detekcija divljeg tipa virusa rubele mogu se koristiti za razjašnjenje nejasnoća u serološkoj proceni suspektih slučajeva rubele.
- IgG antitela niskog aviditeta povezana su sa nedavnom primarnom infekcijom rubelom (ili morbilima). IgG antitela visokog aviditeta ukazuju na prethodni kontakt imunskog sistema sa virusom, bilo putem prirodne infekcije ili vakcinacije, i nisu u skladu sa kriterijumima za slučaj rubele. Međutim, morbili mogu biti potvrđeni kod simptomatskih osoba sa IgG antitelima visokog aviditeta; takvi slučajevi se opisuju kao „probojne infekcije”¹

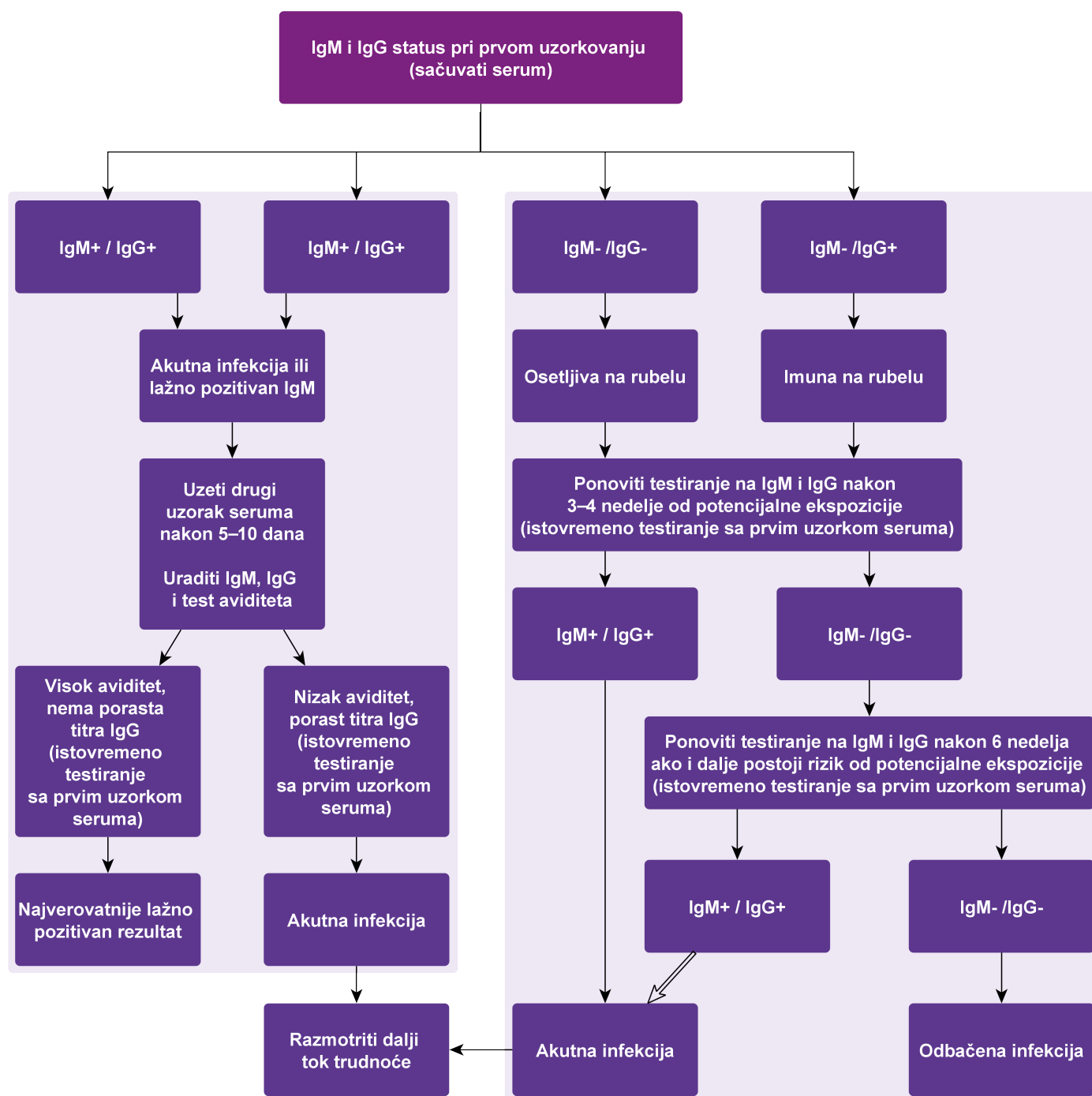
Brzi dijagnostički testovi

Brzi dijagnostički testovi (BDT) za detekciju IgM antitela specifičnih za morbile i rubelu nedavno su razvijeni kao alternativa EIA testovima. BDT koriste tehnologiju lateralnog protoka i mogu se koristiti na uzorcima seruma, kapilarne krvi ili uzorcima oralne tečnosti. Uključivanje ovih testova u programe nadzora se trenutno testira kroz pilot projekte pre nego što se izradi zvanično uputstvo za njihovu primenu (27, 31).

1.6.5. Laboratorijsko testiranje trudnica izloženih rubeli

Iako se ne preporučuje, mnoge trudnice koje nemaju u anamnezi podatak o izloženosti rubeli testiraju se na prisustvo IgM antitela na rubelu. Ako se otkriju IgM antitela na rubelu (pozitivan rezultat testa) iz serološkog uzorka trudnice u odsustvu simptoma rubele i/ili se smatra da je rizik od izloženosti rubeli nizak (u području ili zemlji bez trenutne cirkulacije rubele), treba sprovesti dodatnu laboratorijsku procenu. Shema 4 prikazuje preporučeni algoritam laboratorijskog testiranja u ovom slučaju, odnosno u slučaju ekspozicije trudnice potencijalnom izvoru infekcije.

¹ Pojam „probojna infekcija” koristi se kada je bolest (najčešće morbili) potvrđena iako su prisutna virus-specifična IgG antitela visokog aviditeta – što ukazuje na prethodnu izloženost virusu, bilo kroz prirodnu infekciju ili kao rezultat vakcinacije.

Shema 4. Serološka evaluacija trudnica eksponiranih slučaju rubele

1.7. Prikupljanje podataka, izveštavanje i korišćenje podataka iz nadzora

1.7.1. Preporučeni podaci

Morbili i rubela

Kako se preporučuje integracija nadzora nad morbilama i rubelom, unos potrebnih informacija u baze podataka i izveštavanje se obično vrši zajedno za obe bolesti, pri čemu se neophodni podaci prikupljaju pomoću obrasca za ispitivanje suspektnog slučaja morbila/rubele. Primer navednog obrasca i podaci koje treba prikupiti su prikazani u nastavku.

Obrazac za ispitivanje i izveštavanje o suspektom slučaju morbila/rubele

Datum prijavljivanja:	Okrug:						
Izvor prijavljivanja (zaokružiti): <table border="0"> <tr> <td>▪ zdravstvena ustanova-nadzorna jedinica</td> <td>▪ aktivno istraživanje</td> </tr> <tr> <td>▪ laboratorija</td> <td>▪ zajednica</td> </tr> <tr> <td>▪ kontakt slučaja</td> <td>▪ drugo</td> </tr> </table>		▪ zdravstvena ustanova-nadzorna jedinica	▪ aktivno istraživanje	▪ laboratorija	▪ zajednica	▪ kontakt slučaja	▪ drugo
▪ zdravstvena ustanova-nadzorna jedinica	▪ aktivno istraživanje						
▪ laboratorija	▪ zajednica						
▪ kontakt slučaja	▪ drugo						
Datum istraživanja:	Datum izveštavanja: (slanja obrasca Nacionalnom institutu za javno zdravlje)						
Incijalna dijagnoza: Morbili Rubela Osipna groznica							
Slučaj iz epidemije: Da Ne Nepoznato							
Epidemija (identifikacioni broj):							

A. Lični podaci i vakcinalni status

Ime i prezime	Identifikacioni (epid.) broj:	Pol: muški ženski
Datum rođenja:	Ime majke:	Adresa prebivališta (ulica i broj, mesto, opština)
Za osobe ženskog pola:		
Trudnoća: da ne nepoznato		
Ako je „da”, gestaciona starost u nedeljama:		Termin porođaja:
Vakcinalni status i broj primljenih doza vakcine:		
Za osobe rođene pre 1993. godine M, MM, MMR		0 1 2 >2 nepoznato
Za osobe rođene 1993. godine i kasnije MMR		0 1 2 >2 nepoznato
Datum poslednje doze:		
M, MM, MMR za osobe rođene pre 1993. godine:		nepoznato
MMR, za osobe rođene 1993. godine i kasnije:		nepoznato

B. Klinički podaci

Ospa (makulopapulozna): da ne Ako je da: datum početka		Trajanje (u danima):	
Mesto inicijalne ospe: retroaurikularno, lice, vrat, grudi, drugo (navesti)			
Drugi simptomi:		Prisutne komplikacije: da ne	
temperatura	da ne nepoznato	penumonija	da ne nepoznato
kašalj	da ne nepoznato	malnutricija	da ne nepoznato
curenje iz nosa	da ne nepoznato	dijareja	da ne nepoznato
konjunktivitis	da ne nepoznato	encefalitis	da ne nepoznato
limfadenopatija	da ne nepoznato		
artralgija/artritis	da ne nepoznato		
Ostalo (npr. otitis media i dr.)		da ne nepoznato	
Ako je „da” navesti:			
Ishod:			
Hospitalizovan:		da ne Ako jeste, naziv ustanove:	
Smrtni ishod:		da ne Nepoznat ishod	
Datum smrtnog ishoda:			
Uzrok smrti:			

C. Mogući izvor infekcije

Da li je slučaj koji se prijavljuje bio u kontaktu sa drugim slučajem morbila/rubele unutar 7–23 dana pre početka ospe?	
da ne nepoznato	ako je „da“, sa kim (epid. br.)? Gde i kada je ostvaren kontakt?
Da li je slučaj koji se prijavljuje epidemiološki povezan sa importovanim slučajem morbila/rubele?	
da ne nepoznato	Ako je „da“, sa kim (epid. br.)? Gde i kada je ostvaren kontakt?
Da li je u oblasti pre slučaja koji se prijavljuje registrovan slučaj morbila/rubele?	
da ne nepoznato	
Da li je slučaj koji se prijavljuje putovao unutar 7–23 dana pre početka ospe?	
da ne nepoznato	Ako je „da“, gde? U kom periodu?
Da li je slučaj koji se prijavljuje bio hospitalizovan u nekoj zdravstvenoj ustanovi 7–23 dana pre početka ospe?	
da ne nepoznato	Ako je „da“, naziv ustanove? U kom periodu?

Obrazac za ispitivanje i izveštavanje o suspektom slučaju kongenitalnog rubela sindroma

Datum prijavljivanja:	Okrug:
Zdravstvena ustanova koja je prijavila slučaj:	Identifikacioni (epid.) broj:
Datum istraživanja:	Datum izveštavanja: (slanja obrasca Nacionalnom institutu za javno zdravlje)

Podaci o novorođenčetu/odojčetu

Ime i prezime:		Ime i prezime majke:	
Pol: Muški Ženski		Datum rođenja:	
Uzrast u mesecima (ako je datum rođenja nepoznat):			
Mesto rođenja:		Adresa prebivališta:	

Klinički znaci i simptomi

Gestaciona starost na rođenju (u nedeljama):		Težina na rođenju u gramima:	
Grupa A		Grupa B	
kongenitalna srčana mana da ne nepoznato		purpura da ne nepoznato	
ako je „da”, navesti koja:		mikrocefalija da ne nepoznato	
katarakta da ne nepoznato		meningoencefalitis da ne nepoznato	
kongenitalni glaukom da ne nepoznato		žutica u prva 24 h da ne nepoznato	
pigmentna retinopatija da ne nepoznato		splenomegalija da ne nepoznato	
oštećenje sluha da ne nepoznato		poremećaj razvoja da ne nepoznato	
		radiolucetna bolest kostiju da ne nepoznato	
Druge anomalije: da ne			
Ako je „da”, opisati koje:			
Ime i prezime lekara koji je pregledao dete: Broj telefona:			
Trenutni status deteta: živo umrlo			
Ukoliko je umrlo, datum smrti:			
Autopsija obavljena: da ne nepoznato			
Datum autopsije:		Nalaz autopsije:	

Anamneza majke

Broj prethodnih trudnoća: Starost majke u momentu rađanja deteta sa suspektim KRS:			
Vakcinisana protiv rubele (MMR):	da	ne	nepoznato
Ako je „da”, datum(i) davanja vakcine:			
Konjunktivitis:	da	ne	nepoznato
Ako je „da”, datum početka:			
Curenje iz nosa:	da	ne	nepoznato
Ako je „da”, datum početka:			
Kašalj	da	ne	nepoznato
Ako je „da”, datum početka:			
Makulopapulозна ospa:	da	ne	nepoznato
Ako je „da”, datum početka:			
Uvećane limfne žlezde:	da	ne	nepoznato
Ako je „da”, datum početka:			
Artralgija:	da	ne	nepoznato
Ako je „da”, datum početka:			
Druge komplikacije:	da	ne	nepoznato
Ako je „da”, datum početka:			
Da li je rubela laboratorijski potvrđena kod majke?	da	ne	nepoznato
Ako je „da”, datum potvrde:			
Putovanja tokom trudnoće?	da	ne	nepoznato
Ako je „da”, u kom mesecu trudnoće i navesti gde?			
Izloženost tokom trudnoće nekoj osobi bilo kog uzrasta sa makulopapularnom (nevezikularnom) ospom i temperaturom:	da	ne	nepoznato
Ako je „da”, u kom mesecu trudnoće i navesti gde?			

1.7.2. Zahtevi i preporuke za izveštavanje**1.7.2.1. Izveštavanje na nacionalnom nivou****Morbili i rubela**

Svi suspektni slučajevi morbila i rubele treba da se pravovremeno prijave epidemiološkoj službi nadležnog instituta/zavoda za javno zdravlje od strane zdravstvenih radnika iz nadzornih jedinica. Pored toga, nadzorne jedinice imaju i obavezu nedeljnog nultog izveštavanja (izveštavanje radi potvrde da u toku izveštajne nedelje nisu otkriveni suspektni slučajevi). Epidemiolog treba da ispita prijavljeni suspektni slučaj, popuni odgovarajući obrazac (videti 1.7.1. Preporučeni podaci) i dostavi ga nacionalnom institutu za javno zdravlje. Svaki suspektni slučaj se klasifikuje na osnovu rezultata laboratorijskog, odnosno epidemiološkog ispitivanja.

Nacionalni sistem nadzora trebalo bi dalje da klasifikuje sve potvrđene slučajeve na programski preventabilne, odnosno nepreventabilne, kako bi se utvrdio udeo slučajeva koji se mogu pripisati neuspehu programa tj. slučajeva kod osoba koje nisu bile vakcinisane, a trebalo je da budu prema nacionalnom Kalendaru imunizacije. Programski preventabilan slučaj morbila ili rubele je potvrđen slučaj za koga je vakcina bila indikovana na osnovu nacionalnog Kalendara imunizacije, ali osoba nije primila predviđeni broj doza. Programski nepreventabilan slučaj morbila ili rubele je potvrđen slučaj kod osobe koja je bila uredno vakcinisana prema Kalendaru ili kod koje vakcina nije bila predviđena. Ovi podaci su od značaja kako bi se utvrdila potreba za poboljšanjem sprovođenja vakcinacije ili da bi se promenile nacionalne preporuke, na primer prilagođavanjem uzrasta kada se vakcina daje.

Kongenitalni rubela sindrom

Slučajevi KRS treba da se prijavljuju odvojeno od slučajeva postnatalne rubele. Kliničar treba da prijavi suspektan slučaj KRS epidemiološkoj službi nadležnog instituta/zavoda za javno zdravlje. Epidemiolog treba da ispita prijavljeni suspektan slučaj KRS, popuni odgovarajući obrazac (videti 1.7.1. Preporučeni podaci) i dostavi ga nacionalnom institutu za javno zdravlje.

1.7.2.2. Izveštavanje SZO

Ciljevi izveštavanja SZO su:

- pružanje standardizovanih, potpunih i ažuriranih podataka o epidemiološkoj situaciji morbila i rubele u Regionu u cilju procene opterećenja koje ove bolesti predstavljaju za društvo i zdravstveni sistem, kao i da se omogući reagovanje i mere kontrole kada je takva intervencija SZO potrebna.
- preciznije identifikovanje geografskih područja i populacija gde su potrebne dodatne aktivnosti, npr. oblasti sa niskim obuhvatom vakcinacijom ili rizične grupe.
- omogućavanje blagovremene distribucije ključnih i tačnih informacija o zaraznim bolestima među stručnjacima iz oblasti javnog zdravlja.

Sve zemlje treba da dostavljaju mesečne izveštaje sa podacima o suspektim slučajevima (uključujući i nulte mesečne izveštaje ukoliko nije bilo registrovanih suspektih slučajeva) Regionalnoj kancelariji putem SZO Informacionog sistema o imunizaciji (WIISE) (35), u koji se unose podaci prikupljeni pomoću obrazaca za ispitivanje suspektih slučajeva morbila/rubele, koji su prikazani u odeljku 1.7.1.

Da bi se izbeglo dupliranje izveštavanja, zemlje članice koje pripadaju Evropskoj uniji i Evropskom ekonomskom prostoru dostavljaju podatke Regionalnoj kancelariji SZO putem Evropskog sistema nadzora (TESSy) pri Evropskom centru za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC), (36).

Pored toga, laboratorijski podaci o morbilima i rubeli se mesečno prijavljuju Regionalnoj kancelariji SZO za Evropu, kao deo programa akreditacije laboratorija SZO za morbile i rubelu. U vreme objavljivanja ovog dokumenta, navedeni podaci su se dostavljali uglavnom kao agregirani laboratorijski indikatori, bez povezivanja sa podacima iz epidemiološkog nadzora. Ograničen broj laboratorija prijavljuje podatke zasnovane na pojedinačnim uzorcima putem platforme SZO za laboratorijske podatke o morbilima i rubeli (37). Objedinjavanje izveštavanja, baziranog na pojedinačnim uzorcima, planirano je kao deo implementacije WIISE sistema u Regionu. Podaci o genotipizaciji prijavljuju se u baze podataka SZO MeaNS i RubeNS (38, 39) koje održava Agencija za zdravstvenu bezbednost Ujedinjenog Kraljevstva.

Dodatno, svake godine SZO zahteva od svojih država članica da dostave izveštaje o slučajevima morbila, rubele i KRS, putem elektronskog zajedničkog obrasca za izveštavanje (eJRF).

Morbili i rubela trenutno nisu bolesti koje podležu obaveznom prijavljivanju prema Međunarodnom zdravstvenom pravilniku (engl. IHR) (2005). Međutim, epidemije morbila mogu se smatrati događajima od posebnog nacionalnog ili regionalnog značaja, mogu imati ozbiljan uticaj na javno zdravlje i brzo se širiti na međunarodnom nivou. Kao takve, mogu se prijaviti putem mehanizama IHR-a. KRS takođe nije bolest koja se obavezno prijavljuje u okviru IHR-a.

1.7.3. Preporučene analize podataka

U cilju procene epidemiološke situacije i radi provere dostizanja i održavanja statusa eliminacije morbila i rubele, preporučuju se sledeće analize:

Morbili i rubela

- Broj suspektih i potvrđenih slučajeva po uzrastu, datumu početka (najmanje mesec i godina, a po nedeljama u uslovima epidemije) i geografskom području.
- Stopa incidencije na milion stanovnika, odnosno 100.000 stanovnika za period od 12 meseci i po geografskim oblastima (zbog sezonskih varijacija, nije prikladno računati stopu incidencije za kraće vremenske periode).
- Udeo potvrđenih slučajeva po uzrasnim grupama i vakcinalnom statusu. Predložene uzrasne grupe su < 12 meseci, 1–4 godine, 5–9 godina, 10–14 godina, 15–19 godina, 20–24 godine, 25–29 godina, 30–44 godine, ≥ 45 godina, ali uzrasne grupe treba da budu zasnovane na epidemiološkim karakteristikama bolesti, kalendaru i istoriji programa vakcinacije.
- Stope incidencije specifične za uzrast, pol i okrug.
- Vakcinalni status protiv morbila ili rubele među potvrđenim i odbačenim slučajevima po godini i geografskom području.
- Udeo slučajeva prema finalnoj klasifikaciji i poretku infekcije.
- Udeo komplikacija i smrtnih ishoda, po uzrastu.
- Udeo slučajeva koji su bili preventabilni (npr. uzrast ≥ uzrasta za primovakcinaciju), podeljeni na neuspehe vakcinacije i programske neuspehe; udeo slučajeva koji nisu bili preventabilni vakcinacijom (uzrast ispod uzrasta za primovakcinaciju).
- Za rubelu, broj i udeo slučajeva rubele kod trudnica prema trimestru izloženosti.

Epidemiološki i genotipski podaci mogu se koristiti za kreiranje filogenetskih stabala i vizuelnih ilustracija prostorne i vremenske distribucije slučajeva, kao i lanaca transmisije (25).

Kongenitalni rubela sindrom

- Broj slučajeva prema finalnoj klasifikaciji slučaja, mesecu/godini i geografskom području (pokrajina, okrug, itd).
- Potvrđeni slučajevi prema izvoru infekcije (endemski, importovan, povezan sa importovanjem, nepoznat).
- Incidencija KRS (broj slučajeva KRS na 1000 živorođenih) po godinama.
- Uzrast deteta sa KRS u vreme postavljanja dijagnoze (< 1 mesec, 1–5 meseci, 6–11 meseci).
- Kliničke karakteristike (vrste urođenih mana) i ishod slučajeva KRS.
- Anamnestički podaci majke, uključujući uzrasnu grupu, mesto izloženosti, vakcinacionalni status, broj prethodnih trudnoća.
- Broj slučajeva KRS sa istorijom bolesti sličnih rubeli kod majke u trudnoći (uključujući mesec ili nedelju trudnoće kada se bolest pojavila, da li se radilo o klinički kompatibilnim ili laboratorijski potvrđenim slučajevima rubele).
- Udeo slučajeva grupisanih ili povezanih sa epidemijom rubele.
- Broj novorođenčadi/odojčadi kod kojih je dijagnostikovano KRS, i kod kojih su uzeti kontrolni uzorci za virusološke analize radi potvrde prestanka izlučivanja virusa.
- Podaci iz nadzora nad KRS treba da se ukrštaju sa podacima iz nadzora nad rubelom. Na primer, nakon epidemije rubele među ženama u reproduktivnom dobu, može doći do povećanja broja slučajeva KRS u istom području u narednim mesecima (obično 6–8 meseci kasnije).

1.7.4. Korišćenje podataka iz nadzora za donošenje odluka

Analiza podataka iz epidemiološkog nadzora nad morbilima i rubelom značajna je za:

- preduzimanje mera za sprečavanje dalje transmisije u slučaju pojave sporadičnih slučajeva, odnosno epidemija;
- opis dominantnih obrazaca transmisije (npr. infekcija među odojčadima mlađim od 12 meseci; infekcije i epidemije u zdravstvenim ustanovama ili kolektivima);
- procenu efektivnosti preduzetih mera za prekid transmisije i prevenciju epidemijskog javljanja u budućnosti;
- procenu faktora rizika za infekciju, komplikacije i smrtni ishod i procenu efektivnosti preduzetih mera za eliminisanje ili smanjenje ovih faktora rizika;
- identifikaciju potencijalnih „praznina” u imunitetu na osnovu faktora rizika za infekciju unutar zahvaćene populacije; utvrđivanje da li takve „praznine” postoje među kulturološki različitim grupama ili godištim, radi prilagođavanja poruka o značaju imunizacije, ciljanog sprovođenja vakcinacije i/ili izmene programa vakcinacije;
- evaluaciju održivosti napretka ka eliminaciji bolesti odnosno očuvanja postignute eliminacije, uz dostupne resurse i sistem nadzora.

Podaci iz nadzora nad KRS koriste se za:

- dokumentovanje opterećenja KRS-om pre uvođenja vakcine protiv rubele;
- praćenje uticaja uvođenja vakcine protiv rubele na smanjenje stope incidencije KRS-a;
- procenu epidemioloških karakteristika i faktora rizika za nastanak KRS-a, u cilju primene odgovarajućih strategija imunizacije protiv rubele.

1.8. Indikatori kvaliteta nadzora

Funkcionisanje nadzora nad morbilima i rubelom treba redovno procenjivati na nacionalnom i subnacionalnom/lokalnom nivou, pri čemu su ove procene važne za donošenje odluka od strane nacionalnih tela i Regionalne komisije za verifikaciju eliminacije morbila i rubele. Preporučuje se da zemlje godišnje vrše procenu funkcionisanja nacionalnog sistema nadzora nad morbilima i rubelom u fazi kada se približavaju dostizanju statusa eliminacije, kada je postignu, ali i tokom održavanja statusa. Pored toga, procenu funkcionisanja nadzora nad morbilima i rubelom treba razmatrati u okviru sveobuhvatne procene sistema nadzora nad bolestima koje se mogu sprečiti vakcinacijom, koja bi trebalo da se sprovedi najmanje na svakih pet godina.

U tabeli 4 navedeni su indikatori koje je uspostavila SZO, a prema kojima se može oceniti sistem nadzora nad morbilima i rubelom, kako bi se uočili problemi i preduzele neophodne mere u cilju poboljšanja.

Tabela 4. Indikatori kvaliteta nadzora nad morbilama i rubelom

Nadzorna karakteristika	Indikator	Cilj	Izračunavanje indikatora	Napomena
Pravovremenost izveštavanja	Procenat izveštaja iz nadzora ^a nad morbilama/rubelom dostavljenih nacionalnom nivou do definisanog datuma ^b (T)	≥80%	$(A/B)*100=T$ A= broj izveštaja koji su dostavljeni do definisanog datuma B= broj očekivanih izveštaja	Sa svakog nivoa izveštaji treba da budu primljeni do definisanog datuma ili pre toga
Kompletnost izveštavanja	Procenat izveštaja iz nadzora ^a nad morbilama/rubelom koji je dostavljen nacionalnom nivou (C)	100%	$(D/B)*100=C$ D= broj dostavljenih izveštaja B= broj očekivanih izveštaja	
Pravovremenost ispitivanja	Procenat suspektih slučajeva morbila/rubele sa adekvatno sprovedenim ispitivanjem ^c , iniciranim unutar 48 h od prijavljivanja	≥80%	$(F/G)*100=H$ F= broj suspektih slučajeva morbila ili rubele sa adekvatnim ispitivanjem koje je inicirano unutar 48 h od prijavljivanja G= ukupan broj suspektih slučajeva morbila ili rubele	
Poreklo infekcije	Procenat slučajeva morbila ili rubele kod kojih je poreklo infekcije identifikovano (importovan, povezan sa importovanim ili endemski) u % (O)	≥80%	$(J/K)*100=O$ J= broj slučajeva morbila ili rubele kod kojih je dokazano poreklo infekcije K= ukupan broj slučajeva morbila ili rubele	Broj slučajeva sa nepoznatim poreklom treba kontinuirano održavati na minimumu, a posebno po sprovedenom istraživanju. Ovaj cilj nije moguće dostići u slučaju velikih epidemija.
Stopa laboratorijskog ispitivanja	Procenat suspektih slučajeva morbila ili rubele sa adekvatnim uzorcima ^d koji su prikupljeni i testirani u SZO akreditovanoj laboratoriji (N)	≥80%	$M/G*100=N$ M= broj suspektih slučajeva morbila ili rubele sa adekvatnim uzorcima koji su prikupljeni i testirani u akreditovanoj laboratoriji G= ukupan broj suspektih slučajeva morbila/rubele	Isključiti iz denominatora svaki suspektan slučaj koji nije testiran u laboratoriji kod koga: (a) je potvrđena epidemiološka povezanost (b) odbačen slučaj morbila/rubele a da postoji epidemiološka povezanost sa laboratorijski potvrđenim slučajem druge zarazne bolesti ili epidemiološka povezanost sa slučajem koji je IgM negativan na morbile ili rubelu
Karakterizacija virusa	Procenat laboratorijski potvrđenih epidemija (lanaca transmisije) ili sporadičnih slučajeva kod kojih su uzorci obrađeni i sekvencionirani u akreditovanim laboratorijama (u %, V1; V2)	≥ 80 epidemija (lanaca transmisije) ≥80% sporadičnih slučajeva	$(U1/W1)*100=V1$ U1= broj epidemija (lanaca transmisije) kod kojih su uzorci obrađeni i sekvencionirani u akreditovanoj laboratoriji W1= ukupan broj epidemija (lanaca transmisije) $(U2/W2)*100=V2$ U2= ukupan broj sporadičnih slučajeva koji su obrađeni i sekvencionirani u akreditovanoj laboratoriji W2= broj identifikovanih sporadičnih slučajeva	Kada je moguće, uzorke je potrebno prikupiti od najmanje 5 do 10 slučajeva u ranoj fazi lanca transmisije i svaka 2 do 3 meseca dok transmisija virusa traje i od svih sporadičnih slučajeva. Idealno bi bilo da se za svaki sporadični slučaj sprovede genotipizacija u zemljama koje se bliže statusu eliminacije ili su ga već dostigle.
Stopa odbačenih slučajeva	Stopa suspektih slučajeva morbila ili rubele koji su istraženi i odbačeni kao slučajevi morbila ili rubele primenom laboratorijskih testova u akreditovanoj laboratoriji ^e i/ili su epidemiološki povezani sa potvrđenim slučajem neke druge zarazne bolesti (stopa na 100.000 populacije) (D)	≥2/100.000 populacije	$(X/P)*100.000=D$ X= broj suspektih slučajeva koji su istraženi i odbačeni kao slučajevi morbila ili rubele primenom (a) laboratorijskog testiranja u akreditovanoj laboratoriji ili (b) epidemiološkom povezanošću sa laboratorijski potvrđenim slučajem/ epidemijom druge zarazne bolesti, a koja nije ni morbil ni rubela u poslednjih 12 meseci P= nacionalna populacija	
Reprezentativnost prijavljenih odbačenih slučajeva	Procenat subnacionalnih administrativnih jedinica koje su prijavile najmanje 2 odbačena slučaja morbila i rubele na 100.000 populacije na godišnjem nivou (u %, (R)	≥80%	$(Y/Z)*100=R$ Y= broj subnacionalnih administrativnih jedinica koje su dostigle stopu od > 2/100.000 populacije Z= ukupan broj subnacionalnih administrativnih jedinica	Ukoliko administrativna jedinica ima < 100.000 populacije stopa se izračunava kombinovanjem podataka u dužem periodu od godinu dana ili se indikator izračunava za više susednih administrativnih jedinica. Administrativne jedinice treba da prilikom izračunavanja stope odbačenih slučajeva uključe sve slučajeve prijavljene na njihovoj teritoriji, uključujući importovane ili povezane sa importovanim, kao i slučajeve koji su prijavljeni na njihovoj teritoriji a imaju prebivalište u drugim administrativnim jedinicama.

^a Redovno mesečno ili nedeljno izveštavanje, uključujući nulto izveštavanje iz svake nadzorne jedinice nacionalnom nivou. Ovo se ne odnosi na izveštavanje o laboratorijskim podacima.

^b Rokovi za izveštavanje za prethodni mesec/nedelju moraju biti definisani od strane nacionalnih javnozdravstvenih autoriteta.

^c Adekvatno istraživanje uključuje prikupljanje najmanje sledećih esencijalnih podataka za svaki suspektan slučaj morbila ili rubele: uzrast ili datum rođenja, datum početka ospe, datum sakupljanja uzoraka i vakcinalni status. Zemlje mogu prikupljati i druge podatke koje smatraju značajnim u epidemiološkom istraživanju.

^d Pojedinačan uzorak prikupljen u prvom kontaktu sa zdravstvenim sistemom u bilo koje vreme unutar 28 dana od početka ospe se smatra adekvatnim za potrebe nadzora.

^e Laboratorije akreditovane od strane SZO i/ili imaju sistem upravljanja kvalitetom i pod nadzorom su SZO akreditovanih laboratorija (videti 1.3.5. Dodatne definicije).

1.9. Praćenje kontakata

Brzo započinjanje praćenja kontakata je ključno za procenu potencijala za transmisiju, organizovanje odgovarajućih resursa za istraživanje epidemije i preduzimanje mera za njeno suzbijanje. Identifikacija izvora infekcije i mesta transmisije određuje obim istraživanja i često može pružiti važne epidemiološke podatke potrebne za određivanje porekla virusa (endemski, importovan, povezan sa importovanim).

Praćenje kontakata je posebno važno u predškolskim ustanovama i školama, zbog potencijalnog prisustva i izloženosti osetljive dece, kao i u zdravstvenim ustanovama, zbog prisustva osetljivih populacija kod kojih se može očekivati teža klinička slika (mala deca koja još uvek nisu vakcinisana prema Kalendaru imunizacije, imunokompromitovani i pacijenti sa osnovnim oboljenjima ili oni koji primaju terapiju koja može oslabiti imunski odgovor).

Sprovođenje mera za smanjenje težine infekcije, zaštitu osetljivih populacija i ograničavanje transmisije treba predvideti i započeti odmah nakon procene mesta transmisije, kao i identifikacije izloženih i potencijalno izloženih kontakata. Detaljnije informacije o preventivnim merama za osetljive kontakte date su u odeljku 2.2.2. Postupanje sa kontaktima.

1.9.1. Morbili

S obzirom da su morbili veoma zarazno oboljenje, praćenje kontakata je od suštinskog značaja kako bi se što pre utvrdio izvor infekcije za slučaj morbila i identifikovale osobe koje je slučaj mogao naknadno zaraziti. Svaka osoba koja je bila u kontaktu sa slučajem u periodu od četiri dana pre i četiri dana nakon pojave ospe potencijalno je zaražena i treba da bude pod nadzorom nadležnih javnozdravstvenih autoriteta u trajanju od 23 dana od poslednjeg kontakta sa potvrđenim slučajem. Kontakt se definiše kao bilo koja osoba koja je potencijalno bila izložena virusu boravkom sa slučajem u istoj prostoriji tj. u zatvorenom prostoru, uključujući školu, čekaonicu zdravstvene ustanove, kancelariju ili zajednički prevoz itd, u bilo kom vremenskom trajanju tokom perioda zaraznosti slučaja. Pored toga, virus morbila može se održati u vazduhu ili na kontaminiranim površinama do dva sata, tako da se prenos može dogoditi i kod osoba koje nisu bile u direktnom kontaktu sa slučajem. Stoga, kontakti slučaja mogu uključivati i sve one koji su boravili u istom prostoru (obično zatvorenom) u trajanju do dva sata od kada je zaražena osoba bila prisutna u njemu.

1.9.2. Rubela

Osobe koje su bile u kontaktu sa obolelim od rubele tokom infektivnog perioda (od sedam dana pre do sedam dana nakon pojave ospe) treba identifikovati kako bi se utvrdila njihova prethodna izloženost i vakcinalni status. Kontakt slučaja rubele obuhvata sve osobe koje žive u istom domaćinstvu ili su delile druge zatvorene prostore – kao što su učionica ili škola, čekaonica zdravstvene ustanove, kancelarija ili prevoz – u bilo kom trajanju sa slučajem tokom infektivnog perioda. Za svaku ženu iz kontakta treba utvrditi status trudnoće, kako bi se moglo sprovesti odgovarajuće praćenje.

Važno je napomenuti da i slučaj KRS može prenositi virus rubele. Transmisija virusa rubele sa slučaja KRS se razlikuje od stečenog slučaja rubele po tome što slučajevi KRS mogu izlučivati virus rubele do 12 meseci nakon rođenja. Međutim, prenošenje virusa kod slučajeva KRS dešava se isključivo putem fizičkog kontakta sa slučajem (dodirivanjem), dok se kod rubele dešava kapljičnim putem. Stoga, u odsustvu kontakta sa poznatim slučajem rubele, praćenje kontakata može uključivati pitanja u vezi sa bliskim fizičkim kontaktom sa bebama mlađim od 12 meseci. Svaka osoba koja je imala kontakt sa slučajem rubele (ili kontakt sa potvrđenim slučajem KRS) tokom infektivnog perioda može biti potencijalno inficirana i trebalo bi da bude pod nadzorom javnozdravstvenih autoriteta u trajanju od 23 dana od poslednjeg kontakta sa potvrđenim slučajem.

Kongenitalni rubela sindrom

Odojčad sa KRS izlučuju virus rubele tokom dužeg vremenskog perioda (60% slučajeva tokom prva četiri meseca života, a mogu biti infektivna i do 12 meseci života), pa je neophodno primeniti odgovarajuće mere kontrole infekcije. Posebno je važno da trudnice koje su osetljive na rubelu izbegavaju kontakt sa odojčadi sa KRS. Da bi se sprečila dalja infekcija virusom rubele i transmisija, treba osigurati zaštitni imunitet među kontaktima slučajeva KRS, uključujući zdravstvene radnike i članove porodice. Osobe koje su u kontaktu sa obolelom bebom treba da imaju dokaze o imunitetu na rubelu, bilo putem vakcinacije ili nakon preležane bolesti (serološki dokaz imuniteta). Osobe koje nemaju dokumentaciju o imunitetu treba da budu vakcinisane, izuzev trudnica; a trudnice koje su bile u kontaktu treba testirati kao što je navedeno u odeljku 1.6.5.

2. Istraživanje epidemije i odgovor na epidemiju

U ovom poglavlju vodiča date su preporuke za sve zemlje članice Evropskog regiona SZO kako da sprovedu rano otkrivanje, istraživanje i brz i adekvatan odgovor na epidemiju morbila/rubele, sa krajnjim ciljem dostizanja eliminacije morbila/rubele u regionu.

Poglavlje sadrži smernice u vezi sa:

- potvrđivanjem i istraživanjem epidemije, uključujući intenziviranje nadzora;
- odgovorom na epidemije, uključujući imunizacione aktivnosti;
- analizom epidemija i komunikacijom u vezi sa odgovorom na epidemiju.

Sadržaj ovog poglavlja je usklađen sa dokumentima SZO na globalnom nivou: Strateški plan odgovora na epidemiju morbila za period 2021–2023. (40) i Vodičem za epidemiju morbila (41).

Svaka zemlja bi trebalo da ima detaljan plan odgovora na epidemiju pre nego što do nje dođe. Ovaj plan predviđa na koji će način raspoloživi kapaciteti, u pogledu kadra i opreme, biti uključeni u istraživanje epidemije, realizaciju povećanog obima laboratorijskog testiranja i sprovođenje mera kontrole. Svaka epidemija služi za proveru plana i njegovu evaluaciju i izmenu po potrebi.

2.1. Istraživanje epidemije

2.1.1. Ciljevi istraživanje epidemije

Osnovni cilj istraživanja epidemije je da se ustanove faktori koji su doprineli njenom nastanku i širenju, kako bi se, što je pre moguće, primenile mere kontrole, ograničilo širenje bolesti, prekinula transmisija virusa i smanjile stope incidencije i mortaliteta.

Sekundarni ciljevi istraživanja epidemija uključuju:

- praćenje promena u transmisiji i epidemiologiji morbila/rubele;
- identifikaciju visoko rizičnih populacionih grupa i geografskih oblasti sa niskim obuhvatom imunizacijom u kojima treba sprovesti imunizacione aktivnosti;
- identifikaciju i korekciju slabosti u programima imunizacije i sistemima nadzora;
- unapređenje znanja u zajednici i među zdravstvenim radnicima o ovim bolestima i njihovoj prevenciji.

2.1.2. Definicija epidemije

SZO za Evropski region je epidemiju morbila/rubele definisala na sledeći način:

- **Epidemija morbila.** Dva ili više laboratorijski potvrđena slučaja koja su vremenski povezana (datum početka ospe sa razmakom od 7 do 23 dana među slučajevima) i epidemiološki ili virusološki povezana, ili oba.
- **Epidemija rubele.** Dva ili više laboratorijski potvrđena slučaja koja su vremenski povezana (datum početka ospe sa razmakom od 12 do 23 dana među slučajevima) i epidemiološki ili virusološki povezani, ili oba.

Nacionalni zdravstveni autoriteti u zemljama Evropskog regiona trebalo bi da potencijalnom epidemijom smatraju svaku situaciju u kojoj postoji jedan laboratorijski potvrđen slučaj morbila ili rubele sa jednim ili više vremenski povezanih suspektih slučajeva.

U zemljama koje su dostigle status eliminacije, u kojima je prekinuta endemska transmisija, preporučuje se senzitivnija definicija epidemije, prema kojoj pojava samo jednog laboratorijski potvrđenog slučaja morbila (42) ili rubele (43) treba da bude okidač za hitno epidemiološko istraživanje i javnozdravstveni odgovor.

Epidemija morbila ili rubele se odjavljuje ako nema dodatnih epidemiološki ili virusološki povezanih slučajeva tokom dvostrukog perioda inkubacije (46 dana) od datuma početka simptoma kod poslednjeg slučaja.

2.1.3. Potvrda i karakteristike epidemije

S obzirom na to da infekcije virusima morbila i rubele imaju slične simptome, kao i sličnosti s drugim osipnim groznicama, sve suspektne epidemije morbila/rubele treba laboratorijski potvrditi.

Potrebno je sprovesti istraživanje svakog suspektnog slučaja i laboratorijsko testiranje ili utvrditi epidemiološku povezanost sa laboratorijski potvrđenim slučajem. Uzorke slučajeva treba prikupljati ne samo radi laboratorijske potvrde već i radi karakterizacije virusa u cilju identifikacije genotipova i identifikacije porekla virusa (endemski ili importovan) u kombinaciji sa epidemiološkim podacima.

Tokom epidemije neophodna je laboratorijska potvrda za prvih 5 do 10 slučajeva na nivou okruga ili ekvivalentne administrativne jedinice. U potvrđenoj epidemiji morbila/rubele prednost treba dati epidemiološkom istraživanju, sa ciljem da se svaki novi slučaj potvrdi kroz epidemiološku povezanost sa laboratorijski potvrđenim slučajem. Međutim, čak i kada je epidemija potvrđena neophodno je laboratorijsko ispitivanje kod svih suspektih slučajeva morbila/rubele kod trudnica.

U slučaju da su suspekti slučajevi prijavljeni van početno zahvaćene oblasti i kada ne postoji jasna epidemiološka povezanost sa inicijalnom epidemijom, prvih 5 do 10 suspektih slučajeva sa ove teritorije takođe treba testirati u cilju potvrde uzročnika.

Ukoliko se epidemija održava, dodatnih 5 do 10 suspektih slučajeva treba testirati svaka dva do tri meseca, uključujući i karak-

terizaciju virusa da bi se dokazalo održavanje lanca transmisije i pratio genotip virusa.

Donošenje odluke o testiranju suspektnih slučajeva u toku epidemije trebalo bi da bude bazirano i na stopi pozitivnosti suspektnih slučajeva. Ukoliko je stopa pozitivnosti suspektnih slučajeva niska (na primer < 50%) ili u epidemijama kada postoji istovremena cirkulacija virusa morbila i rubele, u slučaju da se ne može utvrditi epidemiološka povezanost, potrebno je laboratorijsko testiranje svih suspektnih slučajeva kako bi se osigurala adekvatna klasifikacija.

U situacijama kada klasteri suspektnih slučajeva ne mogu biti klasifikovani na osnovu laboratorijskog testiranja ili na osnovu epidemiološke povezanosti, a ne mogu biti odbačeni, klasifikuju se kao klinički kompatibilni i treba da budu uključeni u ukupan broj slučajeva u epidemiji i u izračunavanje stope incidencije.

2.1.4. Intenziviranje nadzora i izveštavanje

Nadzor treba intenzivirati kako bi se utvrdila veličina i teritorija zahvaćena epidemijom i detektovali novi slučajevi obolevanja.

To podrazumeva uvođenje aktivnog nadzora, ukoliko već nije uspostavljen, istraživanje svih suspektnih slučajeva, kao i uvođenje dnevnog nultog izveštavanja iz nadzornih jedinica u žarištu epidemije tokom trajanja epidemije i nadalje tokom najmanje dva maksimalna inkubaciona perioda (46 dana) od datuma početka bolesti poslednjeg laboratorijski potvrđenog ili epidemiološki povezanog slučaja.

Takođe, trebalo bi sprovesti i retrospektivno istraživanje u cilju nalaženja inicijalnog slučaja, kako bi se odredio početak epidemije i razlozi nastanka i bolje razumeo tok epidemije u celosti.

Po potvrdi prvog slučaja morbila/rubele javnozdravstvene institucije trebalo bi da dostave zvanično obaveštenje zdravstvenim radnicima u svim nadzornim jedinicama. U obaveštenju treba naglasiti važnost intenziviranja nadzora, hitnog prijavljivanja svakog suspektnog slučaja nadležnoj javnozdravstvenoj ustanovi i sprovođenja protivepidemijskih mera.

Pored hitne prijave suspektnih slučajeva trebalo bi razmotriti i aktivno traganje za slučajevima pregledom protokola u zdravstvenim ustanovama, odnosno praćenjem zdravstvenog stanja identifikovanih kontakata slučajeva morbila/rubele.

Aktuelne izveštaje o epidemiji morbila/rubele nacionalne javnozdravstvene institucije trebalo bi da redovno dostavljaju svim zdravstvenim ustanovama, uključujući i ustanove sekundarnog/tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite u kojima se leče pacijenti oboleli od morbila/rubele u cilju podsećanja na rizik od prenošenja infekcije u bolničkim uslovima, važnost trijaže i sprovođenje mera za sprečavanje širenja infekcije. Primer obrasca za izveštavanje o epidemiji morbila/rubele dat je u aneksu 2.

2.1.5. Istraživanje slučajeva

Tokom epidemije morbila/rubele potrebno je uložiti napore da se sprovede istraživanje svih suspektnih slučajeva i identifikacija njihovih kontakata.

Istraživanje suspektnih slučajeva sprovode nadležne javnozdravstvene institucije i treba ga započeti odmah, a najkasnije unutar 48 sati od prijave. Ono podrazumeva prikupljanje demografskih, epidemioloških, podataka o vakcinalnom statusu, o kliničkoj slici slučaja korišćenjem obrasca za ispitivanje suspektnog slučaja morbila/rubele.

Ukoliko je broj slučajeva veliki, linijska lista slučajeva se koristi za prikupljanje ključnih podataka, koje je nekada potrebno i redukovati za potrebe analize. Minimum podataka čine identifikacioni broj, ime i prezime, uzrast, vakcinalni status, klinički simptomi, datum početka ospe, datum uzimanja uzorka, mesto boravka, podatak o putovanju. Kada je moguće, svakom slučaju treba dodeliti i identifikacioni broj epidemije. Takođe, treba prikupiti detaljnije informacije o mogućim izvorima i mestu na kome je došlo do infekcije (npr. zdravstvena ustanova, škola itd.) kako bi se identifikovali glavni izvori infekcije, odnosno mesta transmisije.

Za sve kontakte obolelih osoba tokom perioda infektivnosti potrebno je utvrditi vakcinalni status, po potrebi sprovesti vakcinaciju ili profilaksu imunoglobulinom i pratiti njihovo zdravstveno stanje. Kod kontakata ženskog pola u reproduktivnom periodu potrebno je utvrditi i status trudnoće, kako bi se obezbedilo odgovarajuće praćenje trudnica izloženih virusu rubele.

U epidemijama do obolevanja može doći i kod osoba koje su nedavno vakcinisane, ako su bile zaražene neposredno pre ili ubrzo nakon vakcinacije. Važno je razlikovati infekcije izazvane divljim virusom od reakcija na vakcinu. Reakcija na vakcinu obično je posledica komponente protiv morbila i manifestuje se ospom/temperaturom bez respiratornih simptoma. Kod suspektnog slučaja morbila ili rubele kod koga se ospa javila u periodu 7–14 dana nakon vakcinacije potrebno je utvrditi da li je potencijalno ostvaren kontakt sa potvrđenim slučajem. Kada je moguće, treba uzeti uzorke za genotipizaciju kako bi se utvrdilo da li je u pitanju divlji virus ili vakcinalni soj.

U slučaju epidemije većih razmera praćenje kontakata ne predstavlja prioritet, već fokus treba da bude na širem javnozdravstvenom odgovoru usmerenom na zaustavljanje dalje transmisije.

2.1.6. Posebna razmatranja za istraživanje epidemije rubele

Povećan broj slučajeva KRS obično se javlja 6–8 meseci nakon epidemije rubele. Otkrivanje porasta broja slučajeva KRS može ukazivati na širu cirkulaciju virusa rubele u populaciji i može biti znak ranijeg epidemijskog javljanja ili trenutne epidemije rubele. U slučaju epidemije rubele, treba uspostaviti ili pojačati aktivni nadzor nad KRS u porodilištima, pedijatrijskim klinikama/odeljenjima, jedinicama intenzivne nege za novorođenčad i odeljenjima gde se leče odojčad sa srčanim smetnjama i oštećenjem vida i sluha.

Ako je uspostavljen pasivni nadzor nad KRS, trebalo bi aktivnim istraživanjem otkriti slučajeve KRS u zdravstvenim ustanovama u području gde se epidemija javila. Ovo može biti od pomoći u otkrivanju odojčadi sa KRS koja izlučuju virus rubele zbog čega se produžava trajanje epidemije. Nadzor nad KRS treba sprovoditi najmanje devet meseci nakon poslednjeg slučaja rubele. Tokom epidemije rubele trebalo bi, ukoliko već ne postoji, uspostaviti registar trudnoća kako bi se dokumentovali svi ishodi trudnoća kod žena koje su bile zaražene ili izložene virusu. Ishodi uključuju spontani pobačaj, intrauterinu smrt ploda, slučajeve KRS, odojčad sa KRI i decu bez posledica.

2.1.7. Deskriptivna analiza podataka u epidemijama

Analiza podataka u epidemijama omogućava da se mere kontrole epidemije, a posebno imunizacija, usmere na populacione grupe u kojima je najveći rizik od obolevanja. Da bi se ostvario maksimalni uticaj, a minimiziralo kašnjenje u sprovođenju protivepidemijskih mera, analiza podataka treba da se sprovodi ne samo na nacionalnom, već i na okružnom/regionalnom nivou. Epidemiološke podatke treba brzo analizirati kako bi se identifikovale najosetljivije populacione grupe i na odgovarajući način usmerile aktivnosti imunizacije. Osnovna analiza obuhvata distribuciju slučajeva u odnosu na uzrast, vreme i mesto obolevanja, vakcinalni status i izračunavanje uzrasno-specifičnih stopa incidencije.

2.1.8. Razmena informacija sa susednim zemljama i globalno

Susedne zemlje treba obavestiti o potvrđenim epidemijama kako bi mogle da procene potrebu za pojačanim nadzorom i sprovedu ciljane aktivnosti imunizacije na svojoj teritoriji. Navedena razmena informacija je važna za prevenciju i odgovor na epidemije koje su prekogranična pretnja. Takođe, međunarodna razmena podataka o značajnim epidemijama u svetu treba da se koristi za jačanje sistema nadzora i komunikaciju sa opštom i stručnom javnošću.

2.1.9. Prijavljivanje epidemije SZO

Sve epidemije malih boginja i rubele trebalo bi prijaviti Regionalnoj kancelariji SZO za Evropu. Kako je eliminacija morbila i rubele regionalni cilj, pravovremena razmena podataka među zemljama Evropskog regiona putem mehanizama SZO je od ključnog značaja za unapređenje nadzora i reagovanje na prekogranično prenošenje.

U određenim situacijama prijava i izveštavanje o epidemiji morbila/rubele sprovodi se prema procedurama Međunarodnog zdravstvenog pravilnika, posebno ako epidemija može predstavljati međunarodnu pretnju po javno zdravlje.

Zemlje članice treba da SZO dostave podatke o pojedinačnim slučajevima iz epidemije prema obrascu za ispitivanje slučajeva morbila i rubele, prikupljene u redovnom nadzoru. Pored toga, zemlje treba da dostave izveštaj o epidemiji koji uključuje podatke o zahvaćenim populacionim grupama, sprovedenim protivepidemijskim merama i druge relevantne informacije koristeći obrazac SZO za prijavu epidemije (aneks 2) ili bilo koji drugi nacionalni obrazac. Prvo obaveštenje se dostavlja na početku epidemije, odmah nakon njenog otkrivanja na osnovu dostupnih informacija. Kada je epidemija završena i analiza podataka kompletirana, treba dostaviti i konačni izveštaj o epidemiji.

2.2. Preporuke za odgovor na epidemiju

Za efektivan odgovor na epidemiju i pravovremenu razmenu informacija, potrebno je formirati tim za odgovor na epidemiju (ili radnu grupu) na odgovarajućem nivou, u zavisnosti od obima epidemije i postojeće strukture zdravstvenog sistema. Ovaj tim treba da uključi stručnjake iz javnozdravstvenih institucija, lekare, predstavnike lokalne samouprave i druge relevantne aktere, sa jasno definisanim ulogama i odgovornostima. Zadatak navedenog tima je da planira i koordiniše sve aktivnosti vezane za istraživanje i suzbijanje epidemije, kao i da obezbedi komunikaciju i povratne informacije. Odgovor mora početi čim se posumnja na epidemiju.

Preporučeni koraci u odgovoru na epidemiju prikazani u nastavku ne moraju se implementirati navedenim hronološkim redosledom, s obzirom na to da se mnoge od ovih aktivnosti preduzimaju istovremeno čim se posumnja na epidemiju ili se ona potvrdi.

2.2.1. Izolacija slučajeva

Slučajeve sumnje treba izolovati odmah nakon identifikacije, kako bi se smanjilo širenje infekcije. Izolacija kod malih boginja traje do četvrtog dana nakon pojave ospe, a kod rubele do sedmog dana nakon pojave ospe ili dok laboratorijske analize ne isključe obe bolesti. Iako su izolacija i fizičko distanciranje važni, sami po sebi nisu dovoljni i moraju se sprovoditi zajedno sa drugim merama, posebno vakcinacijom.

2.2.2. Postupanje sa kontaktima

Osobe koje su bile izložene slučaju morbila ili rubele tokom infektivnog perioda (za morbile, od četiri dana pre do četiri dana nakon pojave ospe; za rubelu, od sedam dana pre do sedam dana nakon pojave ospe) treba identifikovati i pratiti, proceniti osetljivost na morbile i rubelu, zdravstveno stanje i identifikovati faktore rizika za težu formu bolesti. Kod žena u reproduktivnom dobu treba proveriti status trudnoće.

Osobe bez prethodno potvrđene infekcije virusom morbila/rubele, kao i osobe bez evidencije o sprovedenoj imunizaciji koja ukazuje da su vakcinisane potrebnim brojem doza vakcine protiv morbila i rubele u skladu sa uzrastom, odnosno bez dokaza

o imunitetu na osnovu serološkog ispitivanja IgG antitela u serumu treba smatrati osetljivim. U nekim zemljama, osobe rođene pre određenog vremena (verovatno inficirane pre uvođenja vakcine), smatraju se imunim (u Srbiji osobe rođene pre 1971. godine). Ipak, ako se tokom epidemije utvrdi da postoji osetljivost u uzrasnim grupama za koje se očekuje da imaju prirodni imunitet, moraju se razmotriti dodatne intervencije.

Za kontakte sa visokim rizikom od teške forme morbila kao što su deca mlađa od pet godina, odrasli, osobe sa imunosupresijom, osobe sa neuhranjenošću ili nedostatkom vitamina A, neophodna je posebna procena i odgovarajuće preventivne mere.

Vakcinacija i primena imunoglobulina

Osetljivi kontakti odgovarajućeg uzrasta kod kojih ne postoji kontraindikacija za vakcinaciju protiv morbila i rubele, treba da se vakcinišu što je pre moguće nakon izlaganja izvoru infekcije, kako bi se sprečio razvoj bolesti. Ako je potrebno, drugu dozu vakcine treba dati najranije 28 dana nakon prve doze. Ne postoji gornja uzrasna granica za imunizaciju protiv morbila i rubele.

Morbili

Nevakcinisani kontakti kod kojih ne postoji kontraindikacija za vakcinaciju treba da budu vakcinisani u roku od 72 sata od izlaganja. Ovo može sprečiti ili ublažiti simptome infekcije morbilima. Ako je vakcina primljena u uzrastu od 9 do 12 meseci, računa se kao nulta doza (MCV0), tj. ne računa se kao prva redovna doza (MCV1). U ovom slučaju vakcinaciju treba sprovesti sa još dve doze vakcine, u skladu sa nacionalnim Kalendarom imunizacije.

Za kontakte kod kojih je kontraindikovano davanje vakcine (npr. trudnice, imunokompromitovane osobe, odojčad mlađa od šest meseci) može se primeniti humani imunoglobulin i to najkasnije u roku od šest dana nakon izlaganja. Ako se primeni pravovremeno, ova pasivna imunizacija može sprečiti bolest ili ublažiti težinu kliničke slike.

Rubela

Vakcina se može dati u prvih 48 sati nakon izlaganja, kontaktima koji nemaju dokaze o imunitetu na rubelu. Primena imunoglobulina u roku od 72 sata nakon izlaganja može ublažiti simptome i smanjiti izlučivanje virusa i intenzitet viremije. Međutim, obično ne sprečava infekciju, pa se ne preporučuje za rutinsku postekspozicionu profilaksu. Davanje imunoglobulina se može razmotriti kod trudnica koje su bile izložene infekciji. Međutim, KRS se može javiti i kod novorođenčadi čije su majke primile imunoglobulin nakon izlaganja.

2.2.3. Imunizacija kao odgovor na epidemiju

Imunizacija kao odgovor na epidemiju ima za cilj smanjenje obima i trajanja epidemije, prekidom transmisije uzročnika i povećanjem imuniteta populacije. Prilikom donošenja odluke o imunizacionim aktivnostima koje će biti sprovedene, specifičnim ciljnim grupama i najadekvatnijim strategijama važno je uzeti u obzir procenu rizika od epidemije većih razmera, materijalne i humane resurse, dostupnost vakcina, regulatorni okvir, stav prema imunizaciji i percepciju rizika od bolesti među potencijalnim ciljnim grupama i zdravstvenim radnicima. Uticaj imunizacije kao protivepidemijske mere biće veći ako se sprovede na samom početku epidemije u sredini sa značajnim udelom osetljivih osoba, gde je i rizik od širenja bolesti veliki.

Imunizacija kao odgovor na epidemiju planira se i sporovodi na osnovu procene potencijalnog obima prenošenja uzročnika i populacije koja je u riziku. Osetljivost populacije treba da bude u fokusu ove procene, pri čemu se koriste aktuelni i raniji podaci o programu imunizacije i dostignutom obuhvatu, odnosno dostupni podaci iz studija seroprevalencije. Takođe, treba razmotriti podatke o epidemiološkim karakteristikama bolesti poslednjih godina, karakteristikama populacije (veličina, gustina, kretanje), dostupnosti zdravstvenih usluga, postojanju bilo kakvih posebnih okolnosti (npr. reforma zdravstvenog sistema, promene regulative u imunizaciji i nadzoru, problemi sa odbijanjem vakcinacije). Nakon što je epidemija otkrivena, na osnovu njenih karakteristika (uzrast, pol, vakcinalni status obolelih, teritorijalna distribucija slučajeva) može se proceniti u kojoj populaciji postoji najveći rizik od obolevanja u cilju planiranja imunizacije kao odgovora na epidemiju.

2.2.4. Imunizacija osetljivih kontakata

Imunizacija osetljivih kontakata, bez prethodno stečenog imuniteta, neophodna je protivepidemijska mera, uglavnom ograničenog dejstva. Ona može biti dovoljna za ograničenje širenja virusa u sredinama sa visokim obuhvatom imunizacijom, gde je rizik od naknadnog uspostavljanja transmisije nizak (na primer u slučaju epidemije nakon importovanja virusa u zemlje/oblasti gde je dostignut visok nivo kolektivnog imuniteta populacije, zahvaljujući visokom obuhvatu redovnom imunizacijom tj. dopunskim imunizacionim aktivnostima u prethodnom periodu). Kod sprovođenja ove mere važno je sagledati kapacitete za nadzor i praćenje kontakata, kako bi njena primena bila efektivna.

Međutim, u većini situacija imunizacija osetljivih kontakata nije dovoljna za suzbijanje epidemije, već je neophodno da se sprovede selektivna ili neselektivna imunizacija populacije u riziku.

Selektivna imunizacija

Selektivna imunizacija podrazumeva procenu imuniteta osoba iz populacije u riziku na osnovu istorije preležane bolesti/imunizacije i obezbeđivanje vakcinacije osetljivim osobama (bez istorije preležane bolesti ili podataka o vakcinaciji u određenom uzrastu). Ova strategija treba da se koristi samo ako prethodna procena rizika ne ukazuje na potrebu za širim, neselektivnim odgovorom na epidemiju (npr. male lokalizovane epidemije u školama, na fakultetima, radnim mestima, manjim geografskim

područjima itd) i kada postoje pouzdane i dostupne evidencije o vakcinaciji. Ovaj pristup se ne preporučuje kada epidemija obuhvata šire geografsko područje ili veliku populaciju, jer bi pojedinačna procena osetljivosti svakog pojedinca bila logistički izazovna, vremenski zahtevna i skupa. Takođe, ne preporučuje se serološko testiranje u cilju identifikacije osetljivih osoba koje bi trebalo da budu imunizovane tokom sprovođenja selektivne imunizacije kao odgovora na epidemiju.

Neselektivna imunizacija

Neselektivna imunizacija podrazumeva davanje dodatne doze vakcine svim osobama iz ciljane grupe, bez obzira na prethodni vakcinalni status ili preležanu bolest. Ovaj pristup omogućava imunizaciju velikog broja osoba, bez potrebe da se prethodno izvrši uvid u vakcinalni karton, odnosno provera da li je osoba preležala bolest. Neselektivna imunizacija je brza i efektivna mera koja se može sprovoditi kao dopunska imunizacija ili kao direktan odgovor na epidemiju i preporučuje se za suzbijanje velikih epidemija, jer se pokazalo da može smanjiti njihovo trajanje i obim. Obim i ciljna grupa za ovakvu intervenciju trebalo bi da budu utvrđeni na osnovu procene rizika i epidemioloških podataka, ali i dostupnosti resursa za njeno sprovođenje. Iako je efektivna, neselektivna masovna imunizacija realizovana u kratkom vremenskom roku može biti organizaciono zahtevna i neprihvaćena u svim društvima i zdravstvenim sistemima.

2.2.5. Izmena nacionalnih preporuka za imunizaciju

Odgovor na epidemiju može da podrazumeva i promene u nacionalnim preporukama i Kalendaru imunizacije. U mnogim epidemijama značajan broj obolelih se javlja kod odojčadi koja zbog uzrasta nisu ni mogla biti vakcinisana u skladu sa Kalendarom, a kod kojih postoji visok rizik od teške kliničke slike i smrtnog ishoda. U Evropskom regionu SZO, prva doza vakcine protiv morbila i rubele se daje u uzrastu od 12 do 18 meseci u zavisnosti od zemlje. Kako bi se u toku epidemije omogućila ranija zaštita, preporučeni uzrast za primenu prve doze vakcine može se pomeriti na devet meseci. U nekim okolnostima vakcina se može dati već sa šest meseci života. Doze vakcine koje su primljene pre 12 meseci života ne treba računati kao validne, pa ovoj deci treba dati još dve doze vakcina protiv morbila i rubele (44) u skladu sa nacionalnim Kalendarom imunizacije.

Takođe se može skratiti razmak između davanja prve i druge doze vakcine sa komponentama protiv morbila i rubele, pri čemu minimalni razmak između doza iznosi 28 dana.

Kada je među obolelima u epidemiji veliki udeo odraslih osoba, može se preporučiti davanje doze vakcine nevakcinisanim, odnosno nepotpuno vakcinisanim odraslim osobama, koje prethodno nisu preležale bolest.

2.2.6. Jačanje redovne imunizacije

Ključna komponenta koja treba da bude sastavni deo aktivnosti odgovora na epidemiju jeste jačanje redovne imunizacije. Epidemije pružaju priliku da se identifikuju slabosti u programu imunizacije koje su potencijalno doprinele njenom nastanku. Nakon identifikacije prioritetnih teritorija u okviru epidemijskog žarišta, ali i u susednim okruzima, treba sprovesti reviziju vakcinalne kartoteke, identifikaciju svih nevakcinisanih i nepotpuno vakcinisanih osoba i sprovesti njihovu imunizaciju u skladu sa Kalendarom imunizacije.

Zdravstveni radnici koji nemaju imunitet na morbile ili rubelu treba da budu vakcinisani kako bi se sprečilo moguće prenošenje virusa u zdravstvenim ustanovama na osobe koje su pod povećanim rizikom. Neophodno je uložiti napore da se maksimalno smanji mogućnost prenosa infekcije u zdravstvenim ustanovama obezbeđivanjem imunizacije zdravstvenih radnika, uključujući zaposlene u javnom zdravstvu, laboratorijsko osoblje, studente medicine i učenike zdravstvene struke.

2.3. Završna analiza epidemije

Analiza epidemije može omogućiti identifikaciju faktora koji su doveli do cirkulacije virusa morbila ili rubele i pojave epidemije, kao i unapređenje programa za postizanje ciljeva eliminacije.

Konačna analiza, urađena na kraju epidemije, u skladu sa aktuelnim vodičem SZO o epidemijama morbila (41), treba da sadrži:

- deskriptivnu analizu epidemije, uključujući i informacije o hospitalizaciji, komplikacijama, smrtnim ishodima, dodatnoj klasifikaciji slučajeva;
- karakteristike populacionih grupa sa najvećim rizikom obolevanja, sa eventualnom dodatnom analizom podgrupa;
- istoriju programa imunizacije i nadzora nad morbilima i rubelom, rezultate na nacionalnom nivou i oblastima koje su zahvaćene epidemijom;
- faktore koji su doprineli epidemiji (obuhvat imunizacijom, imunitet populacije, infekcija u bolničkoj sredini itd);
- genotip virusa koji je identifikovan, endemski ili importovani virus;
- opis i evaluaciju mera koje su preduzete tokom epidemije;
- uspešnost sistema nadzora, kako za rutinske tako i za pojačane aktivnosti tokom epidemije (pravovremenost, potpunost, nulto prijavljivanje itd);
- snage i slabosti sistema imunizacije, na osnovu analize podataka o epidemiji i prepoznatih nedostataka u imunitetu populacije;
- troškove epidemije.

Detaljna metodologija za analizu uzroka epidemije nalazi se u vodiču SZO za epidemije morbila (41). Izveštaji koji uključuju preporuke o strategijama za poboljšanje pripremljenosti za epidemiju, nadzora i obuhvata imunizacijom, kao i identifikaciju oblasti i populacionih grupa u visokom riziku, trebalo bi da se distribuiraju svim zainteresovanim stranama i partnerima kako bi se sprečile ili ublažile buduće epidemije. Lekcije naučene iz odgovora na epidemiju mogu pružiti vredne informacije za ažuriranje i poboljšanje planova za odgovor na buduće epidemije morbila i rubele.

2.4. Zagovaranje i komunikacija

Zagovaranje i komunikacija treba da budu deo ranih aktivnosti odgovora na epidemiju u cilju podizanja svesti javnosti i percepcije rizika i podsticanja saradnje sa javnozdravstvenim autoritetima. Fokus treba da bude na zajednicama i sredinama koje su najviše pogođene epidemijom ili u kojima postoji visok rizik od širenja bolesti.

Važno je identifikovati osobe u zajednici koje mogu da budu posrednici na relaciji javnozdravstvenih ustanova i lokalnog stanovništva (npr. članovi grupe u zajednici, zdravstveni radnici koji rade kao medijatori, vođe zajednica, verski lideri itd). Svi treba da budu informisani o karakteristikama epidemije i simptomima morbila i rubele, kao i o merama koje se preduzimaju u okviru odgovora na epidemiju.

Različita sredstva komunikacije mogu se koristiti za prenošenje poruka zajednici, pri čemu bi poruke trebalo da budu jasne i koncizne, prilagođene ciljnim populacionim grupama. One treba da informišu o:

- postojanju epidemije;
- ozbiljnosti bolesti morbila i rubele;
- znacima i simptomima bolesti;
- potrebi da se osobe sa simptomima i znacima morbila ili rubele jave što pre zdravstvenoj službi;
- merama kontrole;
- koristima i značaju vakcinacije;
- tome ko bi trebalo da se vakciniše i gde se vakcinacija sprovodi;
- važnosti procene imunskog statusa i praćenja trudnica koje su bile u kontaktu sa slučajevima rubele.

Saradnja sa medijima je od ključnog značaja za uspešnu javnozdravstvenu kampanju. Mediji mogu da informišu opštu javnost, grade poverenje i povećaju zainteresovanost za vakcinaciju, uz sprečavanja širenja dezinformacija.

3. Verifikacija eliminacije morbila i rubele

Ovo poglavlje detaljno opisuje korake koje je potrebno preduzeti kako bi se dokumentovalo i verifikovalo da je eliminacija morbila i rubele postignuta u Evropskom regionu SZO. Poglavlje se zasniva na najnovijim globalnim smernicama (45) i zamenjuje prethodne regionalne smernice. Proces regionalne verifikacije je zasnovan na mehanizmima koji su prethodno uspostavljeni za sertifikaciju globalne eradikacije velikih boginja (46) i poliomijelitisa (47).

Proces verifikacije eliminacije morbila i rubele u Evropskom regionu dodatno se zasniva na:

- Rezolucijama Regionalnog komiteta o eliminaciji morbila i rubele i prevenciji rubela infekcije: EUR/RC55/R7 (44), EUR/RC60/R12 (1), EUR/RC64/R5 (2);
- Priručniku za laboratorijski zasnovani nadzor nad morbilima, rubelom i kongenitalnim rubela sindromom (27).

3.1. Dokumentacija potrebna za regionalnu verifikaciju eliminacije morbila i rubele

U okviru procesa verifikacije, svaka zemlja je dužna da pripremi odgovarajuću dokumentaciju zasnovanu na standardizovanom prikupljanju i analizi osnovnih podataka. Nacionalna komisija za verifikaciju eliminacije morbila i rubele (NVK) svake zemlje dostavlja svoju dokumentaciju Evropskoj regionalnoj komisiji za verifikaciju eliminacije morbila i rubele (RVK) na uvid i procenu i odgovara na pitanja koja uputi RVK. Sekretarijat SZO posreduje u komunikaciji između ova dva tela. Po potrebi, RVK i nacionalne verifikacione komisije mogu sprovesti terenske posete kako bi se omogućilo bolje razumevanje dostavljene dokumentacije.

RVK će razmatrati verifikaciju eliminacije u čitavom Evropskom regionu na osnovu nacionalne dokumentacije i statusa eliminacije morbila i rubele u zemljama. Verifikacija eliminacije endemske transmisije virusa morbila i rubele se može desiti u različito vreme i stoga se eliminacija ove dve bolesti može verifikovati odvojeno.

3.1.1. Osnovni principi

Kontinuiran proces. Da bi se potvrdila eliminacija endemske transmisije virusa morbila i rubele na regionalnom nivou, sve zemlje moraju da postignu eliminaciju na nacionalnom nivou. Očekuje se da će zemlje nastaviti da dostavljaju neophodne podatke i dokumentaciju u periodu od najmanje tri godine nakon što je proglašena regionalna eliminacija.

Zasnovanost na dokazima. Proces verifikacije zasniva se na dokazima koje svaka zemlja dokumentuje, kako bi pokazala da je došlo do prekida endemske transmisije virusa morbila i /ili rubele. Koristi se standardizovani format za prikupljanje, tumačenje, analizu i vizualizaciju podataka. Format koji je usvojio Evropski region SZO poznat je kao godišnje ažuriranje statusa (ASU). Neke zemlje mogu imati poteškoće da obezbede sve potrebne dokaze, pa se mogu koristiti alternativne i dopunske informacije i podaci kao dokaz eliminacije, prema diskrecionom pravu RVK. Pre nego što donese zaključke i preporuke, RVK može zahtevati dodatna pojašnjenja, podatke ili dokumentaciju.

Detaljne informacije o epidemiologiji morbila i rubele i o imunitetu populacije, potkrepljene podacima o molekularnoj epidemiologiji i kvalitetu nadzora, predstavljaju ključne komponente za standardizovanu verifikaciju prekida endemske transmisije virusa morbila i rubele. Ove komponente su međusobno povezane, stoga je neophodno obezbediti podatke koji su validni, potpuni, reprezentativni i dosledni u okviru različitih izvora informacija.

Merljivost. Skup indikatora kvaliteta sistema nadzora i dva glavna pokazatelja (stopa incidencije bolesti i obuhvat vakcinacijom) koriste se za donošenje pouzdanog zaključka o postignućima. Kada neka zemlja dostigne ciljeve koji ukazuju na eliminaciju, preporučuje se detaljna analiza kako bi se utvrdilo da li je eliminacija zaista postignuta.

Nezavisnost. U formalni proces verifikacije na regionalnom i nacionalnom nivou uključuju se nezavisne spoljne komisije vodećih stručnjaka (videti 3.2. Struktura i funkcija NVK i RVK).

3.1.2. Osnovni kriterijumi i komponente koje podržavaju eliminaciju

Postoje dva osnovna kriterijuma koja moraju biti ispunjena da bi se potvrdila eliminacija:

- Detaljna epidemiološka i laboratorijska dokumentacija o prekidu endemske transmisije virusa morbila ili rubele u trajanju od najmanje 36 meseci nakon poslednjeg registrovanog endemskog slučaja.
- Visokokvalitetan sistem nadzora zasnovan na laboratorijskoj potvrdi slučajeva sa odgovarajućom senzitivnošću i specifičnošću koji omogućava pravovremeno otkrivanje, prijavljivanje, istraživanje suspektih slučajeva i njihovu klasifikaciju i obezbeđuje dovoljno informacija kako bi zemlja mogla da preduzme odgovarajuće mere u cilju suzbijanja transmisije.

Osnovni kriterijumi moraju biti potkrepljeni podacima zasnovanim na dokazima, koji omogućavaju RVK da utvrdi da li je neka zemlja ili čitav region postigao eliminaciju. Ove informacije, predstavljene kroz linije dokaza (takođe nazvane komponentama), treba da budu prikupljene, analizirane i potvrđene od strane NVK i dostavljene RVK na godišnjem nivou.

3.1.3. Linije dokaza koje podržavaju kriterijume za eliminaciju

Prilikom utvrđivanja da li je zemlja ili čitav Evropski region SZO postigao eliminaciju, RVK treba da razmatra sledeće linije dokaza, koje bi trebalo da budu dovoljne za sveobuhvatnu procenu prethodnih rezultata i kapaciteta za održavanje eliminacije.

A. Epidemiologija morbila, rubele i KRS

Analiza epidemioloških podataka iz sistema nadzora može da potvrdi da li je i kada došlo do prekida endemske transmisije virusa. Potrebno je dostaviti sve dostupne aktuelne i prethodne epidemiološke podatke, uz opis načina na koji su navedeni podaci

prikupljani.

- Zemlje treba da dostave definicije slučajeva koje koriste i opis sistema klasifikacije slučajeva. Idealno bi bilo da zemlje primenjuju standardne definicije i sistem klasifikacije slučajeva koje je propisala SZO. Kako se zemlja približava eliminaciji, sve potencijalno lažno negativne i lažno pozitivne slučajeve treba pažljivo preispitati.
- Treba uložiti napore da se identifikuje poreklo svakog slučaja (endemski, importovan, povezan sa importovanim, nepoznat). Klasifikacija „nepoznat izvor“ dodeljuje se samo ako se detaljnim istraživanjem nije došlo do podataka o poreklu infekcije. Utvrđivanje izvora infekcije majki deteta sa KRS je važno za potvrdu eliminacije rubele.
- Analize treba da obuhvate period pre i posle prekida transmisije, kako bi se potvrdilo vreme kada je do prekida došlo. Analiza treba da obuhvati godišnju stopu incidencije bolesti i broj slučajeva prema finalnoj klasifikaciji, vremenske i geografske karakteristike, sezonost, vakcinalni status i demografske karakteristike potvrđenih slučajeva. Za rubelu je potrebno proceniti epidemiološke karakteristike, uraditi analizu po polu i uzrasnim grupama, kako bi se identifikovala eventualna osetljivost u starijim uzrasnim grupama, a posebno među ženama u reproduktivnom periodu.
- U slučaju epidemija treba dostaviti opis epidemioloških karakteristika (npr. prema zahvaćenoj populaciji, mestu i vremenu), kao i detaljne izveštaje o sprovedenom istraživanju.

B. Molekularna epidemiologija virusa morbila i rubele

Molekularna epidemiologija virusa treba da se analizira kako bi se dokumentovali obrasci transmisije i trajanje cirkulacije virusa određenih linija. Ona se, u kombinaciji sa standardnim epidemiološkim podacima, koristi za dokumentovanje prekida endemske transmisije virusa (25, 27). Virusi otkriveni u jednoj zemlji mogu se menjati tokom vremena ukoliko dođe do prekida transmisije određenih genotipova ili linija i unošenja novih genotipova ili linija.

Kako se genetska raznolikost virusa morbila tokom vremena smanjivala, sama identifikacija genotipova nije dovoljna za potvrdu da je endemski virus eliminisan. Zbog toga bi RVK i NVK trebalo da procenjuju cirkulaciju linija virusa morbila unutar jednog genotipa, što omogućava preciznije praćenje obrasca prenosa. Prijavljivanje sekvenci dobijenih od virusa morbila ili rubele u baze podataka MeaNS (za morbile) i RubeNS (za rubelu) omogućava njihovu detaljnu analizu za potrebe molekularne epidemiologije (25).

Svaka varijanta sekvence virusa morbila označava se jedinstvenom oznakom (DSId) u okviru MeaNS baze. Varijante virusa koje su identifikovane kod slučajeva morbila povezanih sa široko rasprostranjenom transmisijom i/ili one koje imaju visok epidemiološki značaj klasifikuju se kao „imenovani sojevi“, a njihova lista dostupna je u MeaNS bazi (25, 48). Dokumentovanje lanaca transmisije i sporadičnih slučajeva morbila pomoću DSId oznaka (i imenovanih sojeva kada je primenljivo) poboljšava razumevanje molekularne epidemiologije virusa morbila i omogućava grafički prikaz u godišnjim izveštajima NVK, kao i korišćenje filogenetskih stabala po potrebi. Baza sekvenci virusa rubele je manje obimna, broj cirkulišućih genotipova virusa se smanjuje i razvijen je sistem za označavanje linije virusa.

Pre eliminacije, genetska karakterizacija virusa morbila i rubele koristi se za identifikaciju endemskih genotipova i linija, praćenje importacija i razlikovanje lanaca transmisije. Eliminacija podrazumeva prekid transmisije endemskih genotipova i linija u trajanju od najmanje 12 meseci. Cirkulacija importovanih linija virusa kraća od 12 meseci je u skladu sa statusom eliminacije.

Idealno bi bilo da se genetske informacije prikupe iz svih lanaca transmisije i da ih akreditovane laboratorije Mreže laboratorija za morbile i rubelu SZO za Evropski region učine dostupnim NVK i RVK (29). Potpunost virusološkog nadzora i dostupnost genetskih informacija o virusima prikupljenim u fazi pre eliminacije razlikuju se od zemlje do zemlje. Ako podaci nisu dostupni, RVK i NVK treba da zahtevaju unapređenje virusološkog nadzora, kako bi se ostvario uvid u karakteristike virusa koji je trenutno u cirkulaciji.

Molekularna epidemiologija je važna komponenta nadzora nad morbilama i rubelom. Iako genetske informacije značajno doprinose razumevanju epidemija i lanaca transmisije, one nisu dovoljne i moraju se pažljivo analizirati zajedno sa kliničkim i epidemiološkim podacima. Nacionalne laboratorije imaju ključnu ulogu u pripremi godišnjeg izveštaja (ASU) pružajući pouzdane podatke o molekularnoj epidemiologiji i dajući smernice NVK za njihovu interpretaciju.

C. Kvalitet nadzora nad morbilama, rubelom i KRS

Epidemiološka analiza zahteva podatke koji se mogu dobiti samo putem sistema nadzora visokog kvaliteta. Minimalno, nadzor mora omogućiti pravovremeno otkrivanje, prijavljivanje i istraživanje suspektih slučajeva i epidemija, uz tačnu klasifikaciju slučajeva. Kvalitet sistema nadzora može se proceniti na osnovu toga da li ispunjava vrednosti indikatora koje je definisala SZO (tabela 4). Podaci iz laboratorijskog nadzora koji se dostavljaju NVK, šalju se dalje RVK i treba da potiču iz referentnih/akreditovanih laboratorija (videti 1.3.5. Dodatne definicije). Laboratorije iz Evropske mreže laboratorija SZO za morbile i rubelu treba da učestvuju u nacionalnom procesu verifikacije kroz izradu godišnjeg izveštaja, pružanje tehničkih smernica i povratnih informacija NVK (27).

Ako sistem nadzora u nekoj zemlji ne može da pruži podatke prema preporučenim indikatorima SZO ili ako oni nisu ispunjeni, treba dostaviti dodatne podatke kako bi se omogućila procena kvaliteta nadzora. Dodatni podaci uključuju srednje vreme koje protekne do prijave slučaja, broj retrogradno utvrđenih slučajeva pre prvog prijavljenog i podatke o njima, uključujući i one iz aktivnog nadzora po otkrivanju slučaja.

Pored toga, treba uzeti u obzir i rezultate aktivnog otkrivanja slučajeva tokom terenskih istraživanja epidemija u zajednicama sa visokim rizikom, područjima sa visokom aktivnosti arbovirusnih infekcija, nemim zonama, kao i područjima u kojima se indika-

tori nadzora ne prate i područjima sa niskim obuhvatom vakcinacijom. Ako se na ovaj način identifikuje mali broj slučajeva potkrepljena je tvrdnja da nadzor dobro funkcioniše. Za zemlje u kojima je razvijen i privatni sektor treba dostaviti dodatne dokaze da su slučajevi koji su identifikovani u privatnom sektoru uključeni u nacionalne podatke. Treba takođe dostaviti podatke svake nedavne evaluacije kvaliteta sistema nadzora, uključujući i procenu kvaliteta laboratorija koje vrše testiranje.

D. Imunitet populacije na morbile i rubelu

Da bi se postigla i održala eliminacija, potreban je visok nivo imuniteta populacije:

- Za morbile, pod pretpostavkom da većina osoba rođenih pre uvođenja vakcine protiv morbila ima prirodno stečen imunitet, dovoljno je dokumentovati imunitet za svaku kohortu rođenu nakon uvođenja vakcine u nacionalni program, analizom karakteristika slučajeva i obuhvata vakcinacijom.
- Za rubelu se za procenu imuniteta populacije mogu koristiti sledeći podaci:
 - učestalost i obim epidemija rubele i zahvaćene populacione grupe, kako pre tako i posle uvođenja vakcine protiv rubele;
 - nacionalni program vakcinacije (uključujući privatni sektor), sa analizom populacionih grupa koje nisu vakcinisane (npr. muškarci, nevakcinisane kohorte);
 - analiza rezultata populacionih reprezentativnih studija seroprevalencije, ako su dostupni.

Da bi se procenio obuhvat vakcinacijom, zemlje treba da analiziraju podatke o redovnoj i dopunskoj imunizaciji i vrednosti obuhvata na svim administrativnim nivoima zavisno od veličine zemlje. Ove informacije omogućavaju procenu imuniteta populacije (obuhvat imunizacijom pomnožen sa efektivnošću vakcine) za svaku kohortu. Potrebno je uzeti u obzir i masovne migracije stanovništva, jer one mogu uticati na kolektivni imunitet. Gde je primenljivo, treba dostaviti dokaze o imunitetu specijalnih populacionih grupa, migranata, izbeglica i zdravstvenih radnika. Zemlje treba da uključe i druge podatke, kao što su rezultati kvalitetno sprovedenih studija seroprevalencije, ako su dostupne.

E. Održavanje postignutog

Kada se postigne, eliminacija endemske transmisije virusa mora se održavati. Ključno je da zemlje imaju političku posvećenost, dobro upravljanje programima i planiranje, kao i povoljan ekonomski i pravni okvir za obezbeđivanje stabilnog nacionalnog programa imunizacije. Ove komponente doprinose očuvanju snažnog sistema nadzora i laboratorijske dijagnostike. Mere i aktivnosti koje su nužne za održavanje statusa eliminacije morbila i rubele uključuju:

- obezbeđivanje adekvatnih sredstava u nacionalnom budžetu;
- sprovođenje procene rizika i periodičnog pregleda planova pripravnosti i odgovora na epidemije;
- donošenje političkih mera radi dostizanja i održavanja visokog obuhvata imunizacijom, uz periodične evaluacije;
- izradu jasnih i detaljnih planova za održivo finansiranje nabavke vakcina i sprovođenja programa.

3.1.4. Posebna razmatranja

Zemlje sa malom populacijom

Zemlje sa manje od 500.000 stanovnika verovatno neće imati dugotrajni endemski prenos, zbog iscrpljivanja broja osetljivih domaćina (prirodno gašenje virusa). Epidemije se mogu i dalje registrovati, ali je malo verovatno da će transmisija trajati duže od 12 meseci. Pored toga, veličina populacije i kohorte novorođenih su toliko male da i male promene u broju vakcinisane dece mogu značajno uticati na obuhvat. Indikatori kvaliteta nadzora, kao što je stopa odbačenih slučajeva od 2/100.000 populacije, možda neće biti dostignuti svake godine. Zbog toga, da bi se potvrdila eliminacija morbila i rubele, NVK i RVK treba da dobiju dovoljno dokaza da je imunitet populacije visok i da sistem nadzora može brzo da otkrije slučajeve.

Rubela

Iako se gore navedeni kriterijumi i dokazi primenjuju i na morbile i na rubelu, pri potvrđivanju eliminacije rubele neophodno je posebno usmeriti pažnju na imunitet žena reproduktivnog uzrasta. U kontekstu eliminacije, osnovni cilj nadzora nad rubelom jeste da se identifikuje što veći broj slučajeva, uz laboratorijsku potvrdu i da se otkriju epidemije.

SZO dodatno preporučuje integraciju nadzora nad malim boginjama i rubelom, koristeći iste definicije suspektnih slučajeva i istu klasifikaciju slučajeva na osnovu rezultata laboratorijskog testiranja. Dakle, ako neka zemlja ima aktivan nadzor nad morbilima i laboratorijsko testiranje suspektnih slučajeva, onda se i testiranje na rubelu automatski uključuje, jer u tom slučaju praktično već postoji laboratorijski zasnovan sistem nadzora nad rubelom. Za potvrdu eliminacije rubele, laboratorijski zasnovan sistem nadzora nad rubelom, integrisan sa visokokvalitetnim sistemom nadzora nad morbilima (npr. na osnovu simptoma febrilnost/osip), smatra se prihvatljivim.

Nadzor nad KRS predstavlja dopunu nadzoru nad rubelom, jer pruža dodatne dokaze da je rubela eliminisana i ne bi trebalo da bude slučajeva KRS povezanih sa endemskom transmisijom nakon eliminacije rubele.

3.2. Struktura i funkcija NVK i RVK

NVK i RVK imaju zadatak da prate napredak ka eliminaciji, u skladu sa standardnim postupcima koji su prethodno opisani. RVK

blisko sarađuje sa Regionalnom kancelarijom SZO i izveštava Regionalnog direktora SZO za Evropu. Takođe redovno ažurira informacije i koordinira tehnička pitanja sa Evropskom tehničkom grupom eksperata za imunizaciju (ETAGE).

I NVK i RVK su spoljna, nezavisna tela čiji članovi ne smeju biti uključeni u koordinativne ili operativne aspekte programa imunizacije i nadzora u svojim zemljama (ili zemljama za koje procenjuju status eliminacije). Njihovi članovi takođe ne treba da imaju bilo kakvu direktnu odgovornost za postizanje ciljeva eliminacije na nacionalnom ili regionalnom nivou.

Očekuje se da članovi NVK i RVK budu naučni saradnici/savetnici, iskusni lekari ili univerzitetski profesori, posvećeni procesu verifikacije eliminacije. Oni treba da primenjuju rigorozan i naučno utemeljen pristup u proceni dokaza i da svoje zaključke iznose otvoreno i objektivno.

Svi sukobi interesa moraju biti identifikovani i prijavljeni.

3.2.1. Nacionalna verifikaciona komisija (NVK)

NVK treba da se osnuje u svakoj zemlji radi sprovođenja godišnjih procena napretka ka eliminaciji, postizanju eliminacije ili njenog održavanja.

Misija

NVK razvijaju i prate proces dokumentovanja verifikacije eliminacije u svojim zemljama. Odgovorne su za uspostavljanje, pregled i praćenje aktivnosti verifikacije na nacionalnom nivou, prateći standardizovane operativne procedure i pripremajući nacionalne izveštaje za RVK. One treba da se zalažu za jačanje programa eliminacije morbila i rubele promovisanjem procesa dokumentovanja verifikacije, podstičući nacionalne vlasti da sprovedu odgovarajuće strategije i prateći napredak ka postavljenim ciljevima eliminacije.

Članstvo

Članovi NVK treba da budu spoljni, nezavisni stručnjaci koji nisu uključeni u koordinativne ili operativne aspekte nacionalnog programa imunizacije u svojoj zemlji. Takođe, ne smeju biti uključeni u nadzor, uključujući i komponente vezane za laboratoriju, niti imati bilo kakvu direktnu odgovornost za postizanje ciljeva eliminacije na nacionalnom nivou. Predlog je da svaki NVK ima najviše pet članova, predsednika, sekretara i još dva do tri člana. U NVK treba da se uključe priznati stručnjaci iz različitih oblasti (epidemiolozi, kliničari, virusolozi, itd) koji će učestvovati na dobrovoljnoj osnovi. Članove imenuju ministri zdravlja u skladu sa zvaničnim nacionalnim procedurama. Tamo gde je moguće i odobreno od strane ministra zdravlja, NVK može uključiti i članove iz drugih npr. susednih zemalja ili predstavnike međunarodnih organizacija za javno zdravlje.

Funkcije

Funkcije NVK su:

- održavanje i vođenje najmanje dva sastanka godišnje;
- priprema planova aktivnosti za dokumentovanje i verifikaciju eliminacije morbila i rubele u zemlji – definišući odgovornosti, potrebne resurse i vremenske rokove za realizaciju aktivnosti, u saradnji sa nacionalnim koordinatorima za imunizaciju i nadzor, kao i (u tehničkim pitanjima) sa Regionalnom kancelarijom SZO i RVK-om;
- predstavljanje nacionalnih planova aktivnosti nadležnim zdravstvenim vlastima i RVK-u;
- prikupljanje i analiza informacija dobijenih od nacionalnih koordinatora radi verifikacije eliminacije morbila i rubele i prevencije KRS, u skladu sa uspostavljenim kriterijumima i procedurama;
- predlaganje alternativnih rešenja ako su dostupni podaci iz zemlje nedovoljni ili nedosledni,
- savetovanje nacionalnih timova za nadzor, laboratorije i imunizaciju o aktivnostima u vezi sa dokumentovanjem i verifikacijom prekida endemskog prenosa virusa morbila i rubele u zemlji;
- sprovođenje terenskih poseta u odabranim oblastima zemlje, ako je potrebno, radi praćenja napretka i validacije podataka;
- učešće na radnim sednicama RVK-a i u posetama zemljama koje su u različitim fazama procesa dokumentovanja;
- priprema i dostavljanje godišnjih nacionalnih izveštaja nadležnim zdravstvenim vlastima i RVK.

3.2.2. Regionalna verifikaciona komisija (RVK)

RVK jednom godišnje vrši pregledanje i procenu izveštaja zemalja i verifikuje dostizanje statusa eliminacije morbila i/ili rubele u svakoj zemlji, a potom i u celom regionu.

Misija

Evaluacija dokumentacije koju su dostavile nacionalne verifikacione komisije radi verifikacije eliminacije morbila i rubele na regionalnom nivou (tj. da su sve države članice dokumentovale prekid endemske transmisije virusa morbila i rubele najmanje 36 uzastopnih meseci). Članovi RVK mogu sprovesti terenske posete državama u cilju praćenja napretka procesa eliminacije i validacije podataka u saradnji sa Regionalnom kancelarijom SZO koja obavlja ulogu Sekretarijata.

Članstvo

RVK čine stručnjaci koji uključuju epidemiologe, kliničare, virusologe i molekularne biologe. Čine je predsednik, potpredsednik

i najviše osam članova koji treba da budu nezavisni od rukovodećih i operativnih aspekata aktivnosti eliminacije.

Funkcije

Funkcija RVK-a je da:

- održi najmanje jedan sastanak godišnje;
- definiše interne procedure i odgovornosti svojih članova u nadzoru nad procesom dokumentacije i verifikacije eliminacije;
- savetuje NVK o procesu prikupljanja i analize podataka u cilju verifikacije eliminacije u zemljama;
- analizira godišnje izveštaje koje dostavljaju NVK;
- razmatra i primenjuje kriterijume, parametre i procedure za dokumentovanje i verifikaciju postignute eliminacije u Regionu, u saradnji sa državama članicama i ETAGE-om;
- priprema i podnosi godišnje izveštaje Regionalnom direktoru Kancelarije SZO, uz povratne informacije državama članicama;
- po potrebi sprovodi terenske posete zemljama, u cilju praćenja napretka i validacije podataka, u bliskoj saradnji sa Sekretarijatom (Regionalnom kancelarijom)
- kada su kriterijumi ispunjeni, proglašava prekid transmisije morbila i rubele u Regionu.

3.3. Proces dokumentovanja

Regionalna kancelarija obezbeđuje NVK i njihovom sekretarijatu (nacionalnim javnozdravstvenim vlastima) sve potrebne informacije koje se odnose na proces dokumentovanja statusa eliminacije, kao i relevantne kriterijume, praktična uputstva i obrasce.

Proces dokumentovanja obuhvata prikupljanje i validaciju podataka i njihovih izvora, kako zvaničnih tako i nezvaničnih. Ove informacije treba da budu u skladu sa podacima iz mesečnih i godišnjih izveštaja koje dostavljaju nacionalni sistemi nadzora. NVK svake godine analiziraju sve prikupljene podatke iz sistema imunizacije i nadzora i popunjavaju ASU (*Annual Status Update/* Godišnje ažuriranje statusa) pre nego što ga dostave RVK.

Svaka zemlja treba da ima usvojen plan aktivnosti za sprovođenje procesa dokumentovanja statusa, koji odobravaju njene nacionalne zdravstvene vlasti. Plan treba da obuhvati aktivnosti neophodne za prikupljanje i integraciju potrebnih podataka, da definiše odgovorne za realizaciju aktivnosti, očekivane rezultate, potrebne resurse i vremenske okvire. Timovi za epidemiološki nadzor i imunizaciju treba da prikupe i dostave sve potrebne podatke NVK, u skladu sa smernicama Regionalne kancelarije SZO za Evropu. Na svojim godišnjim sastancima RVK preispituje i validira ASU svake zemlje.

Na osnovu dostavljenih dokaza i u skladu sa definicijama iz odeljka 3.1. Dokumentacija potrebna za regionalnu verifikaciju eliminacije morbila i rubele, RVK utvrđuje status svake zemlje kao jednu od sledećih kategorija:

- prekid endemske transmisije (odsustvo endemskih slučajeva tokom najmanje 12 meseci);
- održava se endemska transmisija (dokumentovan endemski prenos ili nedostatak dokaza koji potvrđuju prekid prenosa);
- ponovno uspostavljena endemska transmisija.

Pregled i evaluacija ASU nastaviće se za svaku zemlju sve dok RVK ne potvrdi da je, prema utvrđenim kriterijumima, endemska transmisija morbila i/ili rubele prekinuta u svim državama članicama Regiona najmanje 36 meseci. Tek tada RVK može proglasiti regionalnu eliminaciju morbila odnosno rubele.

Aneksi

Aneks 1. Vrste uzoraka za dijagnostiku morbila

Vrsta uzorka	Vrsta testa	Količina uzorka	Vreme sakupljanja uzorka	Uslovi skladištenja	Prednosti	Nedostaci	Komentari
Puna krv/serum (uzeti ve-nepunkcijom)	Detekcija antitela ^a (IgM antitela na morbile; u parnim serumima dokumentovana IgG serokonverzija ili značajan skok u titru IgG između seruma u akutnoj i rekonvalescentnoj fazi).	4–7 ml krvi za stariju decu i odrasle, 1 ml za mlađu decu, 0,5 ml za bebe.	< 28 dana od početka ospe; Parne serume prikupiti u razmaku od 10 do 20 dana; Interval između dva uzorka seruma može biti kraći ukoliko IgG antitela nisu detektovana u prvom uzorku seruma.	Puna krv na 4–8 °C do 24 h ili 6 sati na 20–25 °C pre nego što se centrifugira radi izdvajanja seruma; Serum na 4–8 °C do slanja u laboratoriju, idealno ne duže od 7 dana.	Najčešća primena za laboratorijsku potvrdu; Tehnički jednostavno i standardizovano; Postoji korelat zaštite SZO.	Senzitivnost testa je niska u periodu < 3 dana od početka ospe; Pozitivna prediktivna vrednost IgM testa u uslovima dostignute eliminacije je niska.	Laboratorije treba da izdaju rezultate testa za IgM antitela unutar 4 dana od prijema uzoraka u laboratoriju.
Alternativni uzorak: suva kap krvi (puna krv)	Detekcija antitela ^a (IgM antitela na morbile, u parnim serumima dokumentovana IgG serokonverzija ili značajan skok u titru IgG);	Najmanje tri puna kruga na filter papiru	< 28 dana od početka ospe;	Ne zahtevaju se uslovi hladnog lanca	Ne zahtevaju se uslovi hladnog lanca za čuvanje i transport; Potencijalno niži troškovi transporta; Može biti prikupljen iz prsta ili pete;	Senzitivnost je redukovana ukoliko kap nije osušena ili adekvatno čuvana; Mogućnost da količina krvi u polju nije dovoljna;	Prednost se daje prikupljanju seruma, ali ovaj metod se primenjuje u situacijama kada je teško prikupiti vensku krv kod beba, kada nije moguće održati hladni lanac ili kada nije moguće sprovesti transport uzoraka.
	Detekcija virusne RNK RT-PCR.		Do 14 dana od početka ospe ukoliko se koristi RT-PCR.	Krv treba da bude isušena pre skladištenja u ulovima niske vlažnosti	I antitela i RNK se detektuju iz istog uzorka.	Niža senzitivnost za RT-PCR.	
Orofaringealni bris, bris nosa, nazofaringealni bris ili aspirat ^b	Izolacija virusa u kulturi ćelija;	Bris ili nazofaringealni aspirat	Unutar 5 dana od početka ospe za izolaciju virusa;	4–8 °C	Superiorniji od pljuvačke za izolaciju virusa;	Zahteva se hladni lanac;	I uzorak nazofaringealnog brisa i pljuvačke mora biti stabilizovan na FTA karticama za transport na ambijentalnoj temperaturi.
	Detekcija virusne RNK RT-PCR ^c		Do 14 dana od početka ospe ukoliko se koristi RT-PCR.		Može biti senzitivniji za potvrdu dijagnoze nego uzorak seruma unutar prva 3 dana od početka ospe.	Uzorak bi u idealnim okolnostima trebalo da stigne u laboratoriju unutar 48 sati.	
Pljuvačka	Detekcija specifičnih IgM antitela ^a na morbile;	Korišćenjem sušera za prikupljanje koji se trlja duž desni više od jednog minuta kako bi se osiguralo da je potpuno vlažan (0,5 ml tečnosti).	Do 28 dana ako se testiraju antitela;	Ne zahteva se hladni lanac ukoliko je ambijentalna temperatura < 22 °C i transport u laboratoriju unutar 24 h od uzorkovanja;	Manje invazivna metoda od uzimanja krvi;	Manje senzitivna za detekciju antitela nego serum kada je prikupljena ranije;	I uzorak nazofaringealnog brisa i pljuvačke mora biti stabilizovan na FTA karticama za transport na ambijentalnoj temperaturi. U ovom slučaju detekcija antitela nije moguća, ali se virusna RNK može detektovati RT-PCR.
	Detekcija virusne RNK RT-PCR.		Do 14 dana od početka ospe ukoliko se koristi za detekciju virusa RT-PCR.	Na višim temperaturama uzorke treba čuvati na 4–8 °C do slanja uzorka na hladnim patronama.	Ne zahteva se hladni lanac; Potencijalno niži troškovi transporta; Detekcija virusa i antitela iz istog uzorka.	Nije pogodna za izolaciju virusa; Mali broj EIA testova je validiran za testiranje pljuvačke; Ukoliko se čuva na sobnoj temperaturi uzorak mora biti poslat u laboratoriju unutar 24 h od sakupljanja.	
Urin	Izolacija virusa; Detekcija RNK, RT PCR.	Minimum 10 ml (prvi jutarnji mlaz); Veći volumeni daju veću šansu za detekciju.	Unutar 5 dana od početka ospe za izolaciju virusa; Do 14 dana od početka ospe za detekciju virusa primenom RT-PCR.	Čuvati na 4–8 °C dok se urin ne centrifugira; Originalni uzorak urina ne treba zamrzavati pre centrifugiranja.		Često teško prikupljajnje, transport i analiza; Manje senzitivna nego bris ždrele; Može da sadrži supstance koje inhibiraju RT-PCR.	

^a Detekcija antitela: adekvatni uzorci su oni prikupljeni u roku od 28 dana nakon pojave ospe. Međutim, detekcija IgM antitela pomoću EIA za morbile je senzitivnija kada se uzorak prikupi 4–28 dana nakon pojave ospe. U prvih 72 sata nakon pojave ospe, negativan rezultat na IgM antitela protiv morbila može se dobiti kod čak 30% slučajeva morbila. Drugi uzorak seruma može biti potreban za dodatno testiranje u sledećim okolnostima: – detekcija virusne RNK pomoću RT-PCR nije dostupna ili su rezultati nejasni; – prvi uzorak seruma je prikupljen ≤ 3 dana nakon pojave ospe i negativan je na IgM antitela protiv morbila pomoću EIA; – ponovljeno testiranje početnog uzorka seruma ne rešava prvobitno dobijen ekvivokalan rezultat za IgM.

^b Pravilno prikupljen uzorak seruma testiran na IgM se u nekim laboratorijama i dalje smatra jedinim adekvatnim uzorkom za odbacivanje morbila. Negativan RT-PCR iz uzorka uzetog iz gornjih disajnih puteva ne smatra se testom za isključivanje morbila i rubele, jer su vreme uzorkovanja i kvalitet uzorka diskutabilni. Međutim, neke zemlje prikupljaju samo uzorke gornjih disajnih puteva kod novorođenčadi i odojčadi zbog teškoće prilikom vađenja krvi

^c Pošto je veća verovatnoća da će virus biti izolovan (stopa detekcije RNK je veća) kada se uzorci prikupe što ranije od početka ospe, prikupljanje uzoraka za detekciju virusa ne treba odlagati do dobijanja laboratorijske potvrde detekcijom antitela kod suspektog slučaja. Uzorke za detekciju antitela i virusa treba prikupiti pri prvom kontaktu sa suspektim slučajem.

Aneks 2. Izveštajni obrazac za epidemiju morbila/rubele
(Sadržaj obrasca može se prilagoditi na nacionalnom nivou)

Identifikacija epidemije	Detalji o slučajevima	Laboratorijski podaci
Identifikacioni broj epidemije:	Broj suspektih slučajeva/ muški pol:	Broj suspektih slučajeva sa uzorcima:
Zemlja:	Broj suspektih slučajeva/ ženski pol:	Broj laboratorijski potvrđenih slučajeva morbila:
Prvi subnacionalni administrativni nivo:	Broj suspektih slučajeva/ ukupno:	Broj laboratorijski potvrđenih slučajeva rubele:
Drugi subnacionalni administrativni nivo:	Broj smrtnih ishoda:	Genotip:
Datum početka ospe za prvi slučaj:	Broj slučajeva encefalitisa:	Dodatne informacije:
Datum početka ospe za poslednji slučaj:	Broj hospitalizovanih slučajeva:	
Datum prijavljivanja epidemije:	Broj trudnica:	
Trenutni status epidemije:	Broj žena u reproduktivnom periodu:	
Datum odjave epidemije:	Izveštavanje: ime i kontakt osobe koja izveštava o epidemiji:	Datum slanja izveštaja sa relevantnim administrativnim informacijama:
Importovana da/ne		
Ako je da, iz koje zemlje?		

Epidemiološki podaci o potvrđenim slučajevima u epidemiji

Uzrasne grupe								
Vakcinalni status	<1 god.	1–4 god.	5–9 god.	10–19 god.	20–29 god.	>30 god.	nepoznato	ukupno
0 doza								
1 doza								
> 2 doze								
Nepoznat vakcinalni status								
Ukupno								

Opis epidemije:

Mere preduzete za prevenciju/kontrolu daljeg širenja epidemije:

Širenje epidemije u druge oblasti zemlje

Teritorija/oblast/grad	Prvi/drugi administrativni nivo	Datum prvog slučaja	Ukupno slučajeva	Epidemiološki podaci i komentari

Literatura

1. Sixtieth Regional Committee for Europe: Moscow, 13–16 September 2010: resolution: renewed commitment to elimination of measles and rubella and prevention of congenital rubella syndrome by 2015 and Sustained support for polio-free status in the WHO European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2010 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/333436>, accessed 29 September 2022).
2. Sixty-fourth Regional Committee for Europe: Copenhagen, 15–18 September 2014: resolution: European Vaccine Action Plan 2015–2020. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/337429>, accessed 1 August 2022).
3. European Vaccine Action Plan 2015–2020. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340400>, accessed 29 September 2022).
4. The European Immunization Agenda 2030 [website]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021 (<https://www.who.int/europe/initiatives/the-european-immunization-agenda-2030>, accessed 24 May 2023).
5. Surveillance Guidelines for Measles, Rubella and Congenital Rubella Syndrome in the WHO European Region. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/260123>, accessed 13 June 2023).
6. Eliminating measles and rubella: framework for the verification process in the WHO European Region. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/350499>, accessed 13 June 2023).
7. Guidelines for measles and rubella outbreak investigation and response in the WHO European Region. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2013 (<https://www.who.int/europe/publications/m/item/guidelines-for-measles-and-rubella-outbreak-investigationand-response-in-the-who-european-region>, accessed 13 June 2023).
8. Progress towards measles elimination in the WHO European Region, 2009–2018. *Weekly Epidemiological Record*. 2001;94(18):213–223. Geneva: World Health Organization (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/312210>, accessed 16 May 2023).
9. Progress towards rubella elimination – WHO European Region, 2005–2019. *Weekly Epidemiological Record*. 2021;96(24):229–238. Geneva: World Health Organization (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/341852>, accessed 16 May 2023).
10. Measles vaccines: WHO position paper – April 2017. In: *Weekly Epidemiological Record*. 2017;92(17):205–227. Geneva: World Health Organization (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255149>, accessed 2 August 2022).
11. Plotkin SA, Reef SE. Rubella vaccine. In: Plotkin SA et al, editors. *Vaccines*, seventh edition. Philadelphia (PA): Elsevier; 2018:970–1000.
12. Rubella vaccines: WHO position paper – July 2020. In: *Weekly Epidemiological Record*. 2020;95(27):306–324. Geneva: World Health Organization (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332950>, accessed 2 August 2022).
13. Lessler J, Metcalf CJ, Grais RF, Luquero FJ, Cummings DA, Grenfell BT. Measuring the performance of vaccination programs using cross-sectional surveys: a likelihood framework and retrospective analysis. *PLoS Med*. 2011;8(10):e1001110. doi:10.1371/journal.pmed.1001110.
14. Progress towards regional measles elimination — worldwide, 2000–2021. In: *Weekly Epidemiological Record*. 2022;97(47):599–620. Geneva: World Health Organization (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/364731>, accessed 16 May 2023).
15. Orenstein WA, Strebel PM, Papania M, Sutter RW, Bellini WJ, Cochi SL. Measles eradication: is it in our future? *AM J Public Health*. 2000;90(10):1521–1525. doi:10.2105/ajph.90.10.1521.
16. The immunological basis for immunization series: module 7: measles: update 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331533>, accessed 2 August 2022).
17. 9th Meeting of the European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination (RVC). Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/350211>, accessed 26 January 2023).
18. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, April 2011 – conclusions and recommendations. *Weekly Epidemiological Record*. 2011;86(21):205–220. Geneva: World Health Organization (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/241759>, accessed 6 February 2023).
19. World Health Assembly, 63. Global eradication of measles: report by the Secretariat. Geneva: World Health Organization; 2010 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/2387>, accessed 2 August 2022).
20. Global measles and rubella strategic plan: 2012–2020. Geneva: World Health Organization; 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44855>, accessed 2 August 2022).
21. Measles and rubella strategic framework: 2021–2030. Geneva: World Health Organization; 2020. (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/339801>, accessed 2 August 2022).
22. Roadmap to elimination standard measles and rubella surveillance. *Weekly Epidemiological Record*. 2017;92(9/10):97–105. Geneva: World Health Organization (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/254754>, accessed 2 August 2022).

23. Introducing rubella vaccine into national immunization programmes: a step-by-step guide. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/184174>, accessed 3 August 2022).
24. Centers for Disease Control and Prevention, International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR), World Health Organization. Birth defects surveillance: a manual for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/110223>, accessed 3 August 2022).
25. Update: circulation of active genotypes of measles virus and recommendations for use of sequence analysis to monitor viral transmission. Weekly Epidemiological Record. 2022;97(39):485–492. Geneva: World Health Organization (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/363332>, accessed 3 January 2023).
26. Rubella virus nomenclature update: 2013. Weekly Epidemiological Record. 2013;88(32):337–343. Geneva: World Health Organization (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/242103>, accessed 3 January 2023).
27. Manual for the Laboratory-based Surveillance of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome [website]. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/immunization-analysis-and-insights/surveillance/surveillance-for-vpds/laboratory-networks/measles-and-rubella-laboratory-network/manual-for-the-laboratory-based-surveillance-of-measles-rubella-and-congenital-rubella-syndrome>, accessed 8 February 2023).
28. Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L. Humoral immune response after primary rubella virus infection and after vaccination. Clinical and Vaccine Immunology. 2017;14(5):644–647. doi:10.1128/CVI.00032-07.
29. Mulders MN, Rota PA, Icenogle JP, Brown KE, Takeda M, Rey GJ, et al. Global measles and rubella laboratory network support for elimination goals, 2010–2015. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). May 6, 2016;65(17):438–442. doi:10.15585/mmwr.mm6517a3.
30. Measles and Rubella Laboratory Network [website]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022 (<https://www.who.int/europe/initiatives/measles-and-rubella-laboratory-network>, accessed 3 January, 2023).
31. Brown DW, Warrenner L, Scobie HM, Donadel M, Waku-Koumou D, Mulders MN, et al. Rapid diagnostic tests to address challenges for global measles surveillance. Current Opinion in Virology. 2020 April;41:77–84 doi.org/10.1016/j.coviro.2020.05.007.
32. Measles Programmatic Risk Assessment Tool [website]. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/immunization-analysis-and-insights/surveillance/measles-programmatic-risk-assessment-tool>, accessed 3 August 2022).
33. Vaccination in acute humanitarian emergencies: a framework for decision making. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255575>, accessed 3 August 2022).
34. 15th meeting of the European Technical Advisory Group of Experts on Immunization (ETAGE): 30 September–1 October 2015, Copenhagen, Denmark. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/366043>, accessed 3 January 2023).
35. Monitoring and reporting of routine immunization-related data [website]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2023. (<https://www.who.int/europe/activities/monitoring-and-reporting-of-routine-immunization-related-data>, accessed 16 June 2023).
36. The European Surveillance System (TESSy): Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2017. (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-surveillance-system-tessy>, accessed 16 June 2023).
37. Online Measles and Rubella Laboratory Data Management System (MRLDMS) [online database]: Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2023. (<https://mrlrms.euro.who.int/Account/LogOn?ReturnUrl=%2f>, accessed 13 June 2023).
38. Measles Nucleotide Surveillance database (MeaNs) [online database]. London: UK Health Security Agency, and Geneva: World Health Organization. (<https://who-gmrln.org/means2>, accessed 23 May 2023).
39. Rubella Nucleotide Surveillance database (RubeNS) [online database]. London: UK Health Security Agency, and Geneva: World Health Organization. (<https://who-gmrln.org/rubens2>, accessed 23 May 2023).
40. Measles outbreaks strategic response plan: 2021–2023: measles outbreak prevention, preparedness, response and recovery. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340657>, accessed 3 January 2023).
41. Measles outbreak guide. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/360891>, accessed 3 January 2023).
42. Measles: Vaccine Preventable Diseases Surveillance Standards. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://www.who.int/publications/m/item/vaccine-preventable-diseases-surveillance-standards-measles>, accessed 3 August 2022).
43. Rubella: Vaccine Preventable Diseases Surveillance Standards. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://www.who.int/publications/m/item/vaccine-preventable-diseases-surveillance-standards-rubella>, accessed 3 August 2022).
44. Fifty-fifth Regional Committee for Europe: Bucharest, 12–15 September 2005: resolution: strengthening national immunization systems through measles and rubella elimination and prevention of congenital rubella infection in WHO's European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2005 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/365940>, accessed 3 January 2023).

45. Guidance for evaluating progress towards elimination of measles and rubella. *Weekly Epidemiological Record*. 2018;93(41):544–552. Geneva: World Health Organization (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/275394>, accessed 3 August 2022).
46. Fenner F, Henderson DA, Arita I, Ježek Z, Ladnyi ID. *Smallpox and its eradication*. Geneva: World Health Organization; 1998 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/39485>, accessed 3 August 2022).
47. Smith J, Leke R, Adams A, Tangermann RH. Certification of polio eradication: process and lessons learned. *Bulletin of the World Health Organization*. 2004; 82(1): 24–30. Geneva: World Health Organization (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/269034>, accessed 3 August 2022).
48. Genetic characterization of measles and rubella viruses detected through surveillance for global measles and rubella elimination, 2016–2018. *Weekly Epidemiological Record*. 2019;94(27):301–307. Geneva: World Health Organization (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/325739>, accessed 3 January 2023).

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

616.915-036.22(035)
616.916.1-036.22(035)

ЛОНЧАРЕВИЋ, Горанка, 1965-

Eliminacija morbila i rubele u Evropskom regionu SZO : integrisani vodič za nadzor nad morbilama/rubelom/kongenitalnim rubela sindromom, odgovor na epidemiju i verifikaciju eliminacije morbila/rubele / [autorke, autori (prevod i adaptacija) Goranka Lončarević, Milena Kanazir, Marko Veljković]. - Beograd : Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut", 2025 (Beograd : Grid studio). - 50 str. : graf. prikazi, tabele ; 30 cm

Podaci o autorima preuzeti iz kolofona. - Tiraž 150. - Str. 1-2: Predgovor / Tatjana Pekmezović. - Bibliografija: str. 48-50.

ISBN 978-86-7358-147-7

1. Каназир, Милена, 1964- [autor] [prevodilac] 2. Вељковић, Марко, 1985- [autor] [prevodilac]
а) Мале богиње -- Епидемиологија -- Приручници б) Рубеоле -- Епидемиологија -- Приручници

COBISS.SR-ID 175761673

