

DETERMINATION OF THE SEROPREVALENCE OF IgG ANTIBODIES AGAINST MEASLES VIRUS AMONG MEDICAL STUDENTS IN BELGRADE

ODREĐIVANJE SEROPREVALENCIJE ANTITELA IMUNOGLOBULINA G PROTIV VIRUSA MORBILA MEĐU STUDENTIMA MEDICINE U BEOGRADU

Nikola Stojaković¹, Ljiljana Lazarević¹, Ana Banko^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: nikola.stojakovic01@gmail.com

Abstract

Introduction: The measles virus is a negative-sense single-stranded RNA virus belonging to the family *Paramyxoviridae*. It causes measles, also known as rubeola or childhood rash fever. Before the introduction of mandatory vaccination, around 2 million people worldwide died from this disease annually. However, with the implementation of the MMR (measles, mumps, and rubella) live attenuated vaccine, that number has dropped to around 100 thousand deaths per year.

Aim: This study aimed to determine the seroprevalence of antibodies against the measles virus in the population of medical students at the University of Belgrade.

Material and methods: In the study, sera of 99 voluntarily enrolled students from the Faculty of Medicine, University of Belgrade, were examined. Commercial ELISA kits were used according to the manufacturer's instructions. Data obtained from an anonymous survey were also analyzed. Normality of distribution was evaluated using mathematical methods (coefficient of variation, Shapiro-Wilk test) and graphical methods (histogram and boxplot).

Results: In this study, 92 out of 99 participants (93%) reported being vaccinated with the MMR vaccine. Thirteen students reported having had measles, while positive antibodies were confirmed in 89% of the participants. The application of statistical tests did not prove a significant difference in the representation of positive findings between genders, or between persons who attended preschool institutions compared to those who did not.

Conclusion: The study's results demonstrated the seroprevalence of antibodies to the Measles virus in medical students aged 19 to 29 years. The lack of seroconversion in 4% of the vaccinated population can be considered an indication for the introduction of an additional dose of measles vaccine in this population.

Keywords:

measles,
mumps,
MMR vaccination,
seroprevalence

Sažetak

Uvod: Virus morbila je negativni jednolančani RNK virus koji pripada porodici *Paramyxoviridae*. Uzročnik je morbila ili malih boginja, dečije osipne groznice. Pre uvođenja obavezne vakcinacije, u svetu je godišnje od ove bolesti umiralo oko 2 miliona ljudi, a po primeni vakcine MMR ta stopa je pala na oko 100.000 smrtnih slučajeva godišnje.

Cilj: Cilj ovog rada je bio da se odredi seroprevalencija antitela protiv virusa morbila u populaciji studenata medicine Univerziteta u Beogradu.

Materijal i metode: U istraživanju su ispitivani serumi 99 dobrovoljno prijavljenih studenata Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Korišćeni su komercijalni ELISA kitovi prema uputstvu proizvođača. Analizirani su i podaci dobijeni iz anonimne ankete. Normalnost raspodele je ispitana matematičkim (koeficijent varijacije, Šapiro-Vilkov test) i grafičkim (histogram i dijagram kutije) metodama.

Rezultati: U našoj studiji je 92 (93%) ispitanika navelo da je vakcinisano MMR vakcinom. Antitela na virus morbila su potvrđena kod 89% ispitanika, dok je trinaestoro studenata navelo da je preležalo morbile. Prosečan titar antitela pozitivnih ispitanika je iznosio 585,8 IU/l (201,4 - 3772,5), dok je prosečan titar antitela pozitivnih studenata muškog pola iznosio 508,0 IU/l (235,2 - 3293,4), a studenata ženskog pola 650,1 IU/l (201,4 - 3772,5).

Primenom statističkih testova nije dokazana značajna razlika u zastupljenosti pozitivnog nalaza među polovima, kao ni među osobama koje su pohađale predškolske ustanove u odnosu na one koje nisu.

Zaključak: Rezultati ove studije pokazuju nalaz antitela na virus morbila u populaciji studenata medicine uzrasta od 19 do 29 godina. Nedostajuća serokonverzija kod 4% vakcinisane populacije se može smatrati indikacijom za uvođenje dodatne doze vakcine protiv morbila kod ove populacije.

Ključne reči:

morbili,
male boginje,
MMR vakcinacija,
seroprevalencija

Uvod

Virus morbila je negativni jednolančani RNK virus sa spiralnim nukleokapsidom i omotačem, koji pripada porodici *Paramyxoviridae* (1). To je visoko kontagiozan virus koji se najčešće prenosi putem respiratornih kapljica, aerosola ili kontaktom sa respiratornim sekretima. Na spoljašnjem omotaču, poreklom od citoplazmatske membrane, nalaze se duži, H-izdanci sa funkcijom hemaglutinina, koji učestvuju u adsorpciji, i kraći, fuzioni F-proteini, koji učestvuju u fuziji spoljašnjeg omotača virusa i citoplazmatske membrane ćelije domaćina. Osim toga, fuzioni protein je odgovoran za spajanje membrana susednih ćelija, čime je omogućeno širenje virusa direktno iz jedne u drugu ćeliju (1).

Ciljne ćelije koje virus inficira jesu epitelne ćelije respiratornog trakta, zatim dendritične ćelije, alveolarni makrofagi i T- i B-limfociti, za koje se virus vezuje posredstvom CD150 receptora (CD150 se nalaze na dendritičnim ćelijama, makrofagima i limfocitima). Drugi, izuzetno redak način ulaska virusa u organizam je putem mijeloidnih i limfoidnih ćelija u konjunktivi oka. *Lamina propria* konjunktive je bogata dendritičnim ćelijama, Langerhansovim ćelijama, makrofagima, CD4⁺ i CD 8⁺ T-limfocitima i B-limfocitima, koji obezbeđuju adekvatno mesto za replikaciju virusa morbila. Primarna (koštana srž i timus), sekundarna (slezine, tonzile, limfni čvorovi) i tercijarna (BALT) limfna tkiva su bogata CD150⁺ limfocitima i glavno su mesto replikacije virusa *in vivo*. Virus se najčešće širi direktno, iz ćelije na susednu ćeliju. Inficira dendritične ćelije limfoidnog tkiva, endotelne ćelije malih krvnih sudova, kao i limfocite u koži i epitelnoj submukozi (2). Virus morbila se sistemski širi i u

druge organe i tkiva, poput gastrointestinalnog trakta, bubrega, jetre, kože, putem cirkulišućih CD150⁺ imunskih ćelija. Prilikom infekcije centralnog nervnog sistema, virus se može širiti transsinaptički i tada mu nisu potrebni proteini omotača za formiranje kompletne virusne partikule (7).

Morbili virus izaziva morbile ili male boginje, jednu od 5 poznatih dečijih osipnih groznica. Pre nego što je otpočelo sistemsko vakcinisanje stanovništva, ovu bolest je dobijalo više od 90% mladih osoba do 20. godine života, a male boginje su bile odgovorne za smrt preko 2 miliona ljudi godišnje širom sveta (1, 4).

Incidencija malih boginja je dramatično opala u poslednjih 20 godina, a mortalitet je smanjen na 100 000 godišnje do 2015. godine, zahvaljujući sve široj upotrebi vakcina. Većina novoprijavljenih slučajeva je iz Afrike, i to iz endemskih regiona gde populacija nije vakcinisana (4).

Kliničke manifestacije malih boginja počinju nakon inkubacije od 7 do 13 dana sa tzv. prodromalnim simptomima, nakon kojih se javlja karakteristični makulopapulozni osip na koži (2, 4). Nakon preležanih morbila ostaje doživotan imunitet (1). U toku ove infekcije najveću opasnost predstavljaju komplikacije. One se javljaju kod 10 do 40% pacijenata (4). Podrazumevaju pneumoniju, upalu srednjeg uha, gubitak sluha, tonzilitis, sinuzitis, laringotraheobronhitis, zatim gastrointestinalne, oftalmološke, hematološke i bubrežne komplikacije (glomerulonefritis). Najteža komplikacija je postinfektivni encefalitis, koji je povezan sa demijelinizacijom neurona u centralnom nervnom sistemu (CNS) (1). Vakcina protiv morbila, zauški i rubele (engl. *Measles, Mumps and Rubella* - MMR) je živa atenuisana vakcina koja je 1993. godine svrstana u kalendar obavezne vakcinacije u Srbiji (5). Indukuje humoralni i

celularni imunitet protiv sva tri virusa. Prva doza se prima od 12. do navršene 15. meseca života, kada pruža 93 - 95% zaštitu od infekcije (4). Revakcinacija je u sedmoj godini, pre upisa u prvi razred osnovne škole, kada je efikasnost vakcine približna 100% (4). Istraživanja su takođe pokazala da je efikasnost u prevenciji slučajeva među kontaktima u domaćinstvu ili u prevenciji prenosa na druge sa kojima su deca bila u kontaktu čak 96% nakon primenjene treće doze (6). Vakcina je bezbedna i pacijenti je dobro tolerišu. Povučena studija Vejkfilda (*Wakefield*) i saradnika, koja je nagovestila potencijalnu povezanost MMR vakcinacije sa autizmom, dovela je do otpora i oklevanja vakcinaciji (7). Brojne studije su u decenijama nakon toga opovrgle ovu hipotezu i nisu dokazale nikakvu povezanost MMR sa razvojem ove bolesti (8).

Posle preležane bolesti i virusne eradikacije, i dalje se u uzorcima molekularnim testovima može dokazati virusna RNK, čak i nekoliko meseci po eliminaciji virusa. Ovaj produženi period uklanjanja virusa je jedan od objašnjenja imunosupresije nakon ove infekcije, kao i doživotnog imuniteta koji ostvaruje osoba koja je preležala virus (4).

Cilj ovog rada je bio da se odredi seroprevalencija antitela imunoglobulina G (IgG) protiv virusa morbila u populaciji studenata Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Materijal i metode

Ispitanici i uzorci

Sprovedena je studija preseka u kojoj su ispitivani serumi 99 dobrovoljno prijavljenih studenata Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. U studiju su uključeni studenti svih godina, oba pola, od 19 do 29 godina (u trenutku rođenja ispitanika vakcinacija je bila obavezna u Srbiji), bez obzira na rasnu ili etničku pripadnost. Uzorci su prikupljeni u Laboratoriji za virusologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu tokom oktobra 2023. godine. Svakom studentu je venepunkcijom uzet uzorak krvi u epruvetu (u količini 5 - 10 mL) bez antikoagulansa, koji je dalje bio obrađivan u virusološkoj laboratoriji Instituta za mikrobiologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu po svim standardima dobre laboratorijske prakse. Svaki uzorak je centrifugiran 5 - 10 minuta na 2000 x g. Nakon centrifugiranja, izdvojeni serumi čuvani su na temperaturi -20°C do dalje analize. Studenti su popunjavali anketu i potpisivali informisani pristanak. Podaci su se obrađivali anonimno (**slika 1**).

Serološka analiza

Za određivanje IgG antitela na morbile korišćeni su komercijalni ELISA kitovi (engl. *Enzyme-linked immunosorbent assay*) na analizatoru *Euroimmun Medical Diagnostics* (Libek, Nemačka) prema uputstvu proizvođača. Kompletan set za ispitivanje titra antitela sadrži titracione ploče sa bunarčićima obloženim antigenima virusa malih boginja. U prvom koraku reakcije, razblaženi uzorci pacijenata se inkubiraju u bunarčićima. U slučaju

pozitivnih uzoraka, specifična IgG antitela iz seruma pacijenata će se vezati za antigene. Da bi se otkrila vezana antitela, druga inkubacija se sprovodi korišćenjem enzima obeleženih antihumanih IgG (enzimskog konjugata) koji katalizuju reakciju dodatog supstrata, što dovodi do razvoja boje. Kao izvor antigena u testu se koristi inaktivisani ćelijski lizat Vero ćelija inficiranih *Edmonston* sojem virusa morbila. Izvođenje procedure i očitavanje rezultata vršeno je pomoću automatskog analizatora *Euroimmun EI-2P* (Libek, Nemačka).

Preporuka protokola proizvođača komercijalnog kita za interpretaciju kvantitativne analize za IgG antitela je da titar manji od 200 IU/I predstavlja negativan rezultat, vrednosti veće ili jednake od 200 i manje od 275 IU/I predstavljaju granično pozitivan, a veće ili jednake od 275 IU/I pozitivan rezultat.

Statističke analize

Kategorijski podaci su prikazani apsolutnim i relativnim brojevima u formi procenta. Numerički podaci su prikazani aritmetičkom sredinom sa standardnom devijacijom ili medijanom sa opsegom vrednosti, u zavisnosti od raspodele podataka. Normalnost raspodele je ispitivana matematičkim (koeficijent varijacije, Šapiro-Vilkov test) i grafičkim (histogram i dijagram kutije) metodama. Nezavisne grupe su, prema kategorijskim podacima, poredene Hi-kvadrat testom ili Fišerovim testom tačne verovatnoće, ukoliko uslovi za primenu prvo navedenog nisu bili ispunjeni. Za poređenje uzoraka prema numeričkim podacima primenjen je ili Studentov t-test ili test sume rangova, u zavisnosti od raspodele podataka.

Statistička analiza urađena je u SPSS programu v.21 (SPSS Inc., Chicago, IL). U svim testovima statistički značajan nivo verovatnoće bio je $p < 0,05$.

Rezultati

U studiji je učestvovalo ukupno 99 studenata Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, prosečne starosti $23,0 \pm 1,8$ godina, pri čemu je najmlađi student imao 20, a najstariji 29 godina (**grafikon 1**).

Odnos muškog i ženskog pola je bio 1:3 u korist ženskog pola.

Najveći broj studenata je pohađao II i III godinu studija, a najmanje studenata je sa V godine studija.

Većina studenata je pohađala predškolsku ustanovu i to 83 (84%) i u gradu 75 (91%).

Na osnovu podataka iz ankete bilo je 92 (93%) vakcinisanih MMR vakcinom. Trinaestoro studenata je navelo da je preležalo morbile.

Antitela na virus morbila su dokazana kod 88 (89%) ispitanika (**grafikon 2**).

Srednja vrednost titra antitela pozitivnih ispitanika je iznosio 585,8 IU/l (201,4 - 3772,5).

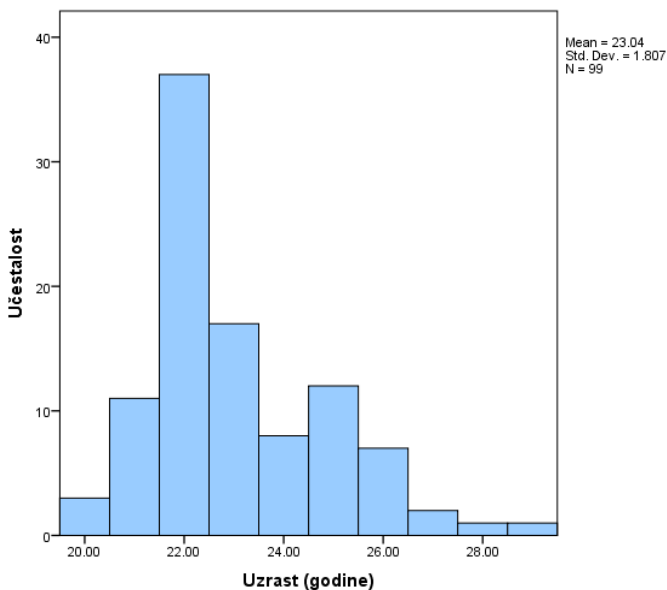
Pozitivan nalaz antitela na virus morbila je bio prisutan kod 20 (83%) studenata muškog i 68 (91%) ženskog pola (**tabela 1**).

I LIČNI PODACI	
1. Na koji način želite da Vam se uruče rezultati?	A. Email adresa za slanje rezultata testiranja (dopisati): _____ B. Lično preko istraživača
2. Godina i datum rođenja:	
3. Pol:	
4. Univerzitet na kom studirate:	A. Beograd
5. Trenutna godina studija	
**Samo osobe ženskog pola	
6. Broj trudnoća	
7. Broj porođaja	
8. Broj sponatnih pobačaja (prekida trudnoće)	
9. Broj namernih pobačaja (prekida trudnoće)	
II SOCIOEPIDEMIOLOŠKI PODACI	
10. Mesto i država rođenja:	
11. Mesto prebivališta u poslednjih 5 godina:	
12. U vreme rođenja živeli ste u:	A. Gradu B. Selu
13. Da li ste pohađali bilo koji vid predškolske ustanove (jaslice, vrtić)?	A. Da B. Ne
**Ako je odgovor DA, sa koliko godina ste krenuli u predškolsku ustanovu/vrtić: _____	
14. Obavezni predškolski program ste pohađali:	A. Pri školi B. U vrtiću
15. Osnovnu školu završili ste u:	C. Gradu D. Selu E. Oba
16. Do završetka osnovne škole živeli ste:	A. Isključivo sa članovima uže porodice (otac, majka, brat, sestra) B. Sa članovima uže i šire porodice (otac, majka, brat, sestra, baba, deda...) C. U hraniteljskoj porodici D. U nekoliko hraniteljskih porodica E. U sirotištu (domu za decu bez roditelja)
17. Broj članova domaćinstva sa kojima ste živeli do kraja osnovne škole:	
18. Da li ste ikada menjali mesto boravka od rođenja?	A. Da B. Ne
19. Ako DA, koliko puta ste menjali mesto boravka do sada?	
20. Ako DA, koliko godina ste imali kada ste promenili mesto boravka?	Prvo preseljenje : Godine: _____, Mesto: _____ Drugo preseljenje : Godine: _____, Mesto: _____ Treće preseljenje : Godine: _____, Mesto: _____ Četvrto preseljenje : Godine: _____, Mesto: _____
21. Od završetka osnovne do završetka srednje škole živeli ste:	A. Isključivo sa članovima uže porodice (otac, majka, brat, sestra) B. Sa članovima uže i šire porodice (otac, majka, brat, sestra, baba, deda) C. Delom sa članovima porodice, a delom u đaćkom domu D. U đaćkom domu E. Samostalno u iznajmljenom smeštaju F. U hraniteljskoj porodici G. U nekoliko hraniteljskih porodica H. U sirotištu (domu za decu bez roditelja)
22. Broj članova domaćinstva sa kojima ste živeli za vreme srednje škole:	
23. Način stanovanja za vreme studija:	A. Isključivo sa članovima porodice B. Sam u sopstvenom/iznajmljenom smeštaju C. Sa cimerima u iznajmljenom smeštaju D. U studentskom domu

Slika 1 (prvi deo). Upitnik koji su popunjavali studenti

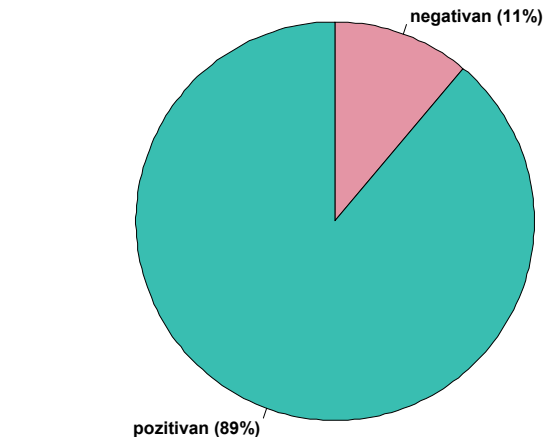
III PODACI O VAKINACIJI	
24. Da li ste vakcinisani MMR vakcinom?	A. Da, imam potvrdu o tome B. Da, nemam potvrdu o tome C. Ne D. Ne znam
IV PODACI O PRELEŽANIM OBOLJENJIMA	
25. Da li ste preležali zauške?	A. Da *Sa koliko godina okvirno? __ B. Ne C. Ne znam
26. Da li ste imali komplikacije zauški poput encefalitisa, meningitisa, oštećenja sluha, zapaljenja testisa, zapaljenja jajnika i/ili dojki, zapaljenja pankreasa i drugih?	A. Da B. Ne C. Ne znam
**Ako je odgovor DA, navedite komplikaciju: _____ **Ako je odgovor DA, sa koliko godina okvirno: _____	
27. Da li ste preležali morbile (male boginje)?	A. Da *Sa koliko godina okvirno? __ B. Ne C. Ne znam
28. Da li ste imali komplikacije morbila (malih boginja) poput oštećenja vida, encefalitisa, teške dijareje, zapaljenja uva, zapaljenja pluća i drugih?	A. Da B. Ne C. Ne znam
**Ako je odgovor DA, navedite komplikaciju: _____ **Ako je odgovor DA, sa koliko godina okvirno: _____	
29. Da li ste preležali rubelu?	A. Da *Sa koliko godina okvirno? __ B. Ne C. Ne znam

Slika 1 (nastavak). Upitnik koji su popunjavali studenti



Grafikon 1. Grafički prikaz starosti ispitanika uključenih u istraživanje

Nije utvrđena statistički značajna razlika u zastupljenosti pozitivnog nalaza među polovima ($p = 0,320$). Prosečan titar antitela pozitivnih studenata muškog pola iznosio je 508,0 IU/l (235,2 - 3293,4), a studenata ženskog pola 650,1 IU/l (201,4 - 3772,5). Nije utvrđena statistički značajna razlika u nivoua titra antitela između studenata muškog i ženskog pola ($p = 0,315$). Pozitivan nalaz antitela na virus morbila je bio prisutan kod 74 (89%) studenta koji su pohađali predškolsku ustanovu sa prosečnim titrom antitela 585,8 IU/l (201,4 - 3772,5), dok su 22 studenta (88%) koji nisu pohađali predškolsku ustanovu imala prisustvo antitela sa prosečnim vrednostima 620,6 IU/l



Grafikon 2. Odnos pozitivnih i negativnih ispitanika u odnosu na titar antitela protiv virusa morbila

Tabela 1. Učestalost seropozitivnosti i seronegativnosti na morbile prema polu

	Muški pol	Ženski pol
Seronegativan	4 (16,7%)	7 (9,3%)
Seropozitivan	20 (83,3%)	68 (90,7%)
Ukupno	24 (100%)	75 (100%)

(235,2 - 2646,8). Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti seropozitivnosti između studenata koji su pohađali i onih koji nisu pohađali predškolsku ustanovu ($p = 0,982$). U uzrasnoj kategoriji 24 - 29 godina zabeležen je veći procenat seronegativnih ispitanika (21,7%) u poređenju sa ukupnom seronegativnošću svih ispitanika u studiji (11,1%).

Diskusija

Ova studija je pokazala nedovoljnu seroprevalenciju virusa morbila u populaciji studenata medicine u Beogradu. Kako su u pitanju budući zdravstveni radnici i mlade žene koje planiraju ili će planirati trudnoću, sa posebnim oprezom treba ispitati vakcinalni status seronegativnih ispitanika.

Primarna infekcija virusom morbila u adultnom dobu nosi veći rizik za razvoj raznih komplikacija poput pneumonije, encefalitisa, otitisa, gluvoće, subakutnog sklerozirajućeg panencefalitisa. Podaci iz literature posebno ukazuju na rizik od obolevanja seronegativnih mladih trudnica (9). Komplikacije infekcije obuhvataju teške pneumonije sa neophodnošću primene veštačke ventilacije, hepatitis, pobačaj, prevremeni porođaj i intrauterinu smrt ploda (10).

Godine 2018. u Jerusalimu je izbila epidemija virusa morbila, gde od 135 hospitalizovanih pacijenata koji su imali ozbiljnije komplikacije čak 114 (85%) nije bilo vakcinisano MMR vakcinom (11). Deo populacije koji nema dokazano prisustvo antitela takođe aktivno učestvuje u transmisiji virusa, što povećava mogućnost izbijanja epidemije. Između novembra 2014. i decembra 2015. godine u Srbiji je zabeležen porast obolevanja od malih boginja (420 registrovanih slučajeva). Čak 77,6% pacijenata sa tipičnom kliničkom slikom i potvrđenom bolešću malih boginja nije bilo vakcinisano (12). Takođe, na osnovu dostupnih podataka, u Srbiji je od 2017. do 2019. godine trajala epidemija morbila, tokom koje se razbolelo 5.798 ljudi, od kojih je 15 imalo letalan ishod. U to vreme je obuhvat imunizacije bio ispod neophodnih 95%. Tokom COVID-19 pandemije pad obuhvata došao je i do 74% kod dece uzrasta do dve godine, a 85,8% u predškolskom uzrastu (13).

U prevenciji malih boginja se koristi živa atenuisana vakcina (MMR - zauške, morbili, rubela). Zbog izuzetne kontagioznosti virusa morbila, Svetska zdravstvena organizacija (SZO) preporučuje obuhvat vakcinacije od najmanje 95% populacije, što je neophodno za postizanje kolektivnog imuniteta i prevenciju epidemijskog širenja bolesti (14). Jedna od vodećih zemalja po pitanju uspešno sprovedene MMR vakcinacije je Mađarska, sa približno 100% vakcinisane dece, dok je sa najmanjim obuhvatom Poljska sa svega 80,3% vakcinisanih (15). U Sjedinjenim Američkim Državama, na osnovu istraživanja sprovedenog 2019. godine, 91,6% populacije je vakcinisano MMR vakcinom (16).

Prva doza MMR vakcine, prema kalendaru imunizacije u Srbiji, daje se u periodu od 12. do navršenog 15. meseca života, kada pruža 93 - 95% zaštitu od infekcije (4). Primena druge doze, kada je efikasnost vakcine približna 100%, menjala se različitim kalendarima imunizacije u Srbiji. Za ispitanike rođene između 1995. i 1999. godine, ona je primenjena u dobi od 12 godina, dok je za one rođene između 2000. i 2005. godine primenjena u dobi od 7 godina. U periodu prelaska na novi kalendar vakcinacije, između 2006. i 2011. godine, druga doza se primenjivala u 12. godini deci rođenoj između 1995. i 1999. i u 7. godini

onima rođenim između 2000. i 2005. godine.

U nedostatku nacionalnog registra imunizacije, podatke o vakcinaciji analizirali smo iz popunjenih upitnika. U njemu nije bilo pitanja o broju primljenih doza. Na osnovu obrađenih podataka, 93% ispitanika navelo je da je vakcinisano bar jednom dozom MMR vakcine. Kako kod 11% ispitanika nije dokazano prisustvo antitela, seronegativnost može biti posledica propuštene vakcinacije, odsustva serokonverzije nakon vakcinacije ili slabljenje imuniteta. Nedostatak serokonverzije može se tumačiti različitim genetskim varijacijama u regionu humanog genoma 1q32 koje mogu dovesti do kodiranja različitih formi CD46 proteina. Iz tog razloga, kod nekih osoba mogu postojati kraće izoforme ovog proteina, što dovodi do izostanka adekvatne imunske reakcije nakon vakcinacije MMR vakcinom (17). Iako nije dokazana statistički značajna razlika u nivou titra antitela po uzrastima ispitanika, uočili smo da osobe u kategoriji 24 godine i stariji imaju veći procenat seronegativnosti (21,74%) u odnosu na prosečne vrednosti svih naših ispitanika (11,1%). Ovo može ukazivati na pad titra antitela s obzirom na to da on direktno zavisi od vremena proteklog nakon primljene vakcine. Neki od autora navode potrebu za davanjem dodatne doze vakcine kod osoba koje su seronegativne uprkos primenjenoj vakcini (18).

U Hrvatskoj je u februaru 2022. godine rađeno istraživanje na 3919 ispitanika, u kojem je pokazano da 87,34% ispitanika uzrasta 19 - 25 godina ima pozitivno prisustvo antitela na virus morbila (19), što ukazuje na sličnu prokuženost među mladima u dve susedne zemlje.

Ograničenja studije odnose se na nedostatak nacionalnog registra imunizacije, te su ispitanici podatke o vakcinaciji, ali i o preležanoj infekciji popunjavali po sećanju. Nije bilo pitanja vezanog za broj primljenih doza, a primećeno je i da nisu razlikovali obolevanje od morbila u odnosu na varicelu. Kako je studija bila usmerena samo na specifičnu populaciju budućih zdravstvenih radnika, njen nastavak mogao bi da obuhvati širu kohortu zdravstvenih radnika uzrasta i preko 29 godina, koji bi dao širi uvid u procentu osetljive populacije.

Zaključak

Rezultati ove studije daju značajan uvid u seroprevalenciju virusa morbila u populaciji studenata medicine u Beogradu. Pokazana seroprevalencija od 89% nedovoljna je za održavanje kolektivnog imuniteta. U Srbiji, imunizacija protiv morbila obavezna je kako za decu, tako i za zdravstvene radnike i žene koje planiraju trudnoću, koji do sada nisu vakcinisani ili preležali infekciju. Zato se serološko testiranje može smatrati jednom od mera skrininga osetljivih pojedinaca koji nemaju dokaz o imunizaciji, te poslužiti za identifikaciju onih kojima je vakcinacija neophodna.

Literatura

1. Savić B, Mitrović S, Jovanović T, editors. Paramyxoviridae i Pneumoviridae. Medicinska mikrobiologija: udžbenik za

- studente medicine. Beograd: Medicinski fakultet Beograd; 2022. p. 427–31.
- Laksono B, de Vries R, McQuaid S, Duprex W, de Swart R. Measles virus host invasion and pathogenesis. *Viruses* 2016; 8(8):210.
 - Griffin DE, Lin W-H, Pan C-H. Measles virus, immune control, and persistence. *FEMS Microbiol Rev.* 2012; 36(3):649–62.
 - Leung AKC, Hon KL, Leong KE, Sergi CM. Measles: a disease often forgotten but not gone. *Hong Kong Med J.* 2018; 24(5):512–20.
 - Republički fond za zdravstveno osiguranje. Zvanični sajt [Internet]. Beograd: RFZO; 2025 Feb.
 - Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 11(11):CD004407.
 - Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet.* 1998; 351(9103):637–41.
 - Hviid A, Hansen JV, Frisch M, Melbye M. Measles, mumps, rubella vaccination and autism: A nationwide cohort study. *Ann Intern Med.* 2019; 170(8):513.
 - Marchi S, Monti M, Viviani S, Montomoli E, Trombetta CM. Measles in pregnancy: a threat for Italian women? *Hum Vaccin Immunother.* 2019; 15(12):2851–3.
 - Bansal J, Hameed A. Measles in pregnancy. *BMJ Case Rep.* 2019; 12(5):e228781.
 - Ben-Chetrit E, Oster Y, Jarjou'i A, Megged O, Lachish T, Cohen MJ, et al. Measles-related hospitalizations and associated complications in Jerusalem, 2018–2019. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26(5):637–42.
 - Medić S, Petrović V, Lončarević G, Kanazir M, Begović Lazarević I, Rakić Adrović S, et al. Epidemiological, clinical and laboratory characteristics of the measles resurgence in the Republic of Serbia in 2014–2015. 2019; 14(10):e0224009.
 - Unicef. Available from: <https://www.unicef.org/>
 - World Health Organisation. History of measles vaccination. Available from: <https://www.who.int/news-room/spotlight/history-of-vaccination/history-of-measles-vaccination>.
 - World Health Organisation. Measles vaccination coverage. Available from: <https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/measles-vaccination-coverage>.
 - Hill HA, Chen M, Elam-Evans LD, Yankey D, Singleton JA. Vaccination coverage by age 24 months among children born during 2018–2019 — national immunization survey–child, United States, 2019–2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023; 72(2):33–8.
 - Haralambieva IH, Ovsyannikova IG, Kennedy RB, Larrabee BR, Zimmermann MT, Grill DE, et al. Genome-wide associations of CD46 and IFI44L genetic variants with neutralizing antibody response to measles vaccine. *Hum Genet.* 2017; 136(4):421–35.
 - Cardemil CV, Dahl RM, James L, Wannemuehler K, Gary HE, Shah M, et al. Effectiveness of a third dose of MMR vaccine for mumps outbreak control. *N Engl J Med.* 2017; 377(10):947–56.
 - Böröcz K, Samardžić S, Drenjančević I, Markovics Á, Berki T, Németh P. Dynamic features of herd immunity: Similarities in age-specific anti-measles seroprevalence data between two countries of different epidemiological history. *J Clin Med.* 2022; 11(4):1145.