

Karakteristike ospica danas

The Characteristics of Measles Today

Ljiljana Pašić¹
Tatjana Roganović^{1,2}
Antonija Verhaz^{1,2}
Zdravka Kezić¹
Milan Petrović¹
Snežana Ritan¹

¹ Klinika za infektivne bolesti, Univerziteti klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, BiH

² Medicinski fakultet, Univerzitet u Banja Luci, Banja Luka, BiH

Stručni rad/Profesional paper

Adresa za dopisivanje/Correspondence

Ljiljana Pašić
ljiljana.pasic@kc-bl.com

Ključne riječi:

ospice
cijepljenje
klinička slika
komplikacije

Key words:

measles
vaccination
clinical presentation
complications

Primljeno: 2.9.2018.

Received: 2.9.2018.

Prihvaćeno: 28.11.2018.

Accepted: 28.11.2018.

Sažetak

Uvod. Cilj rada je analiza epidemioloških i kliničkih karakteristika morbila kod osoba hospitaliziranih u Univerzitetском kliničkom centru Republike Srpske (dalje u tekstu: UKC-RS) u posljednjih pet godina.

Materijal i metode. Istraživanje je retrospektivno i obuhvaća 145 ispitanika hospitaliziranih zbog morbila u Klinici za infektivne bolesti UKC-RS. Za statističku analizu je korišten software: SPSS 16.0 for Windows; MS Office Word 2010 i MS Office Excel 2010.

Rezultati. U navedenom periodu je zabilježeno 1158 pregledanih bolesnika, od čega je zbog sumnje na razvoj komplikacija i potreba za izolacijom hospitalizirano 145 bolesnika (12,52 %) i to vjerojatnih 61,38% (n=89), mogućih 21,38% (n=31), a potvrđeno je serološkom dijagnostikom 17,24% (n=25). Većinom je oboljevala senzitivna populacija, njih 77,93 % (n=113), od toga je bilo cijepljenih jednom dozom MMR cjepiva 27,59% (n=40), dok je necijepljenih bilo 12,41% (n=18), a nepoznatog statusa cijepljenja 37,93% (n=55). Prosječna životna dob ispitanika je 22,11 godina (od mjesec dana života do 54 godine), nešto više je bilo muškaraca (51,72%, n=75). Većina je imala srednje tešku kliničku sliku (98,62%, n=143) i dolazila je s područja grada Banja Luka (77,93 %, n=113). Klasičnu kliničku sliku je imalo 134 (92,41 %) ispitanika. Osip se prosječno javljao 3,37 dan bolesti (od 1. do 8. dana), kod 92,41 % (n=134) je bio tipičan. Prosječna vrijednost C-reaktivnog proteina je bila 28,49 mg/L, trombocitopenija je uočena kod 44 (30,34 %) ispitanika (min. vrijednost 16 x 10⁹/L), a povišenu aktivnost jetrenih enzima 26,20 % (n=38) ispitanika. Serološka dijagnostika na prisustvo morbila specifičnih IgM i IgG antitijela je rađena ELISA testovima. Od komplikacija, pneumoniju je imalo 28 (19,31%) ispitanika, sinusitis 20% (n=29), meningitis 0,68% (n=1), proljev 22,07% (n=32), laringitis 2,07 % (n=3), pankreatitis 0,68 % (n=1). Antibiotik je korišten kod 66,21 % (n=96) ispitanika, najčešće azitromicin – 64,58 % (n=62). Prosječna dužina hospitalizacije je bila 5,92 dana. Smrtnih ishoda, ni vitalno ugroženih nije bilo.

Zaključak. Morbili u 21. stoljeću nisu izmijenili glavne karakteristike bolesti, s tim da se danas sreću i neuobičajene forme zbog cijepljenja. U prevenciji oboljevanja od morbila najvažniji je dobar obuhvat cijepljenjem, u suprotnom morbili postaju važan zdravstveni problem.

Abstract

Introduction. The aim of the study is the analysis of the epidemiological and clinical characteristics of measles in patients hospitalized in University Clinical Centre of the Republic of Srpska (later in text: UKC-RS) in the last five years.

Material and methods. The survey was retrospective and encompasses 145 subjects hospitalized for measles in the Clinic for infectious diseases of UKC-RS. For statistical analysis, software was used: SPSS 16.0 for Windows; MS Office Word 2010 and MS Office Excel 2010.

Results. In this period 1158 examined patients were observed, of whom 145 (12,52 %) were hospitalised because of possibility of complications and necessity for isolation. According to case definition possible 61,38 % (n = 89) of cases, probable 21,38 % (n = 31) and 17,24 % (n = 25) were confirmed. Most of them 77,93% (n = 113) were from sensitive populations (including vaccinated

with one dose of MMR vaccine 27,59 % (n = 40), while unvaccinated were 12,41 % (n = 18), and unknown vaccinal status 37,93 % (n = 55). The average lifespan of the subjects was 22,11 years (from a month of age to 54 years). There were more male subjects (51,72 %, n = 75) than female. Most had a moderately severe clinical picture (98,62%, n = 143) and came from the area of the city of Banja Luka (77,93%, n = 113). The classical clinical picture had 134 (92,41 %) subjects. The rash occurred on the average on the 3,37 day of illness (day 1 to 8), with 92,41 % (n = 134) of the cases it was typical. The average value of C-reactive protein was 28,49 mg/L. Thrombocytopenia was observed in 44 (30,34 %) subjects (min. $16 \times 10^9/L$) and elevated liver enzymes in 26,20 % (n = 38). Serological diagnostics of the presence of

measles of specific IgM and IgG antibodies was made by ELISA tests. Pneumonia was reported in 28 (19,31%) subjects, and sinusitis 20% (n = 29), meningitis 0,68 % (n = 1), diarrhea 22,07 % (n = 32), laryngitis 2,07 % (n = 3), pancreatitis 0,68 % (n = 1). The antibiotic was used in 66,21 % (n = 96) subjects, the most common azithromycin – 64,58 % (n = 62). The average length of hospitalization was 5,92 days. Fatal outcomes were not recorded.

Conclusion. The main characteristics of the disease have not been altered nowadays, with the fact that today we can see unusual forms due to vaccinations. In the prevention of morbidity and mortality, the most important is the good vaccination coverage, otherwise measles will become an important health problem.

Uvod

Morbili su virusno, izuzetno zarazno oboljenje koje je moguće spriječiti cijepljenjem. Vjerojatnost da će osjetljiva osoba koja je bila u kontaktu s oboljelim osobom biti inficirana je 99% (1-3). Oboljela osoba zarazna je pet dana prije i četiri dana poslije izbijanja osipa. Inkubacija morbila traje 10 do 12 dana. Čovjek je jedini izvor zaraze, nema životinjskog rezervoara, a ne postoji niti epidemiološki značajna latentna ili perzistentna infekcija. Održavanje virusa u populaciji zahtijeva kontinuirani priljev osjetljivih osoba, što otežava činjenica da se nakon prebolijevanja bolesti stvara doživotan imunitet. Najčešće su starije osobe u populaciji imune na infekciju, pa su endemski bolest dječje dobi, dok u procijepljenim sredinama obolijevaju najmlađi (do pete godine) i stariji od 15 godina. Oboljenje karakterizira prodorni stadij koji traje tri do četiri dana i karakterizira se povišenom temperaturom te značima kataralne upale dišnih puteva i konjunktiva. Trećeg ili četvrtog dana bolesti dolazi do pojave Koplikovih mrlja, a nakon 24 do 48 sati i do karakterističnog makulopapuloznog osipa. S izbijanjem osipa se povlače tegobe kod pacijenta. Manje kompleksni morbili traju između sedam do deset dana (1-3, 5, 23). Karakteristično je da oko 30 % oboljelih ima komplikacije koje obično zahvaćaju respiratorni sistem, pneumonije, česta je pojava otitisa medije, dijareja, a rjeđe meningitisa (2, 3). Dijagnoza se postavlja na osnovnu kliničke slike, epidemioloških podataka, te uz pomoć serološke dijagnostike (2-4). Pozitivan ELISA IgM nalaz je zlatni standard za potvrdu dijagnoze, međutim u novije vrijeme kao dopuna laboratorijske dijagnostike nameće se molekularna dijagnostika (real-time reverse transcription-polymerase chain reaction-RT-PCR) (33). Ovaj oblik dijagnostike se pokazao kao pogodan u slučajevima kada nam je potrebna brza potvrda ili isključenje dijagnoze morbila kao npr. u prva tri dana bolesti kada još nema karakterističnog osipa, kod osoba kod kojih cijepljenje nije bilo uspješno ili nije kompletno sprovedena, zatim u diferencijalno dijagnostičkom rješavanju problema makulopapularnog osipa. Liječenje se zasniva na potporno-simptomatskim mjerama (1, 2, 10). Pronalaskom

cjepiva i sistemskom primjenom incidencija javljanja se smanjila krajem prošlog stoljeća; međutim u 21. stoljeću porastom aktivnosti antivakcinacijskog pokreta, propusta u sistemskom cijepljenju, ponovo se javljaju epidemije (1, 3, 6-9, 11-17, 20, 23, 28).

Bolesnici i metode

Ova retrospektivna studija je zasnovana na podacima iz medicinske dokumentacije Klinike za infektivne bolesti Univerzitetsko kliničkog centra Republike Srpske, obuhvatila je period od 01.01.2014. do 31.12.2018. godine. Glavni kriterij za uključivanje u studiju bili su hospitalizacija zbog sumnje na morbile, sumnje na komplikacije, te potreba izolacije i ispunjavanje uvjeta definicije slučaja Europskog centra za kontrolu bolesti, a navedene kriterije je ispunjavalo 145 hospitaliziranih ispitanika (12,5%) od ukupno oboljelih 1158 ispitanika. Hospitalizirane ispitanike smo podijelili u tri grupe: moguće, vjerojatne i potvrđene slučajeve (6). Analizirali smo uzrasnu dob ispitanika, spolnu strukturu, status cijepljenja na osnovu anamnestičkih podataka, epidemiološke podatke u smislu kontakta s oboljelima, profesionalnu izloženost, te prisustvo intrahospitalnih infekcija. Ispitivano je prisustvo karakterističnih simptoma ospica, osnovnih laboratorijskih i biokemijskih obilježja, te prisustvo komplikacija. U obzir smo uzeli dužinu hospitalizacije, upotrebu antibiotika, mogućnost trajnih posljedica i javljanja kasnih komplikacija. Za statističku analizu je korišten software: SPSS 16.0 for Windows; MS Office Word 2010 i MS Office Excel 2010.

Rezultati

Prosječna životna dob ispitanika je bila 22,11 godina (od mjesec dana života do 54 godine - detaljnije u tablici br.1). Nešto više je bilo muškaraca (51,72% n=75). Zabilježena su tri slučaja kod trudnica (2,07%), s nepoznatim cjepnim statusom; sve trudnoće su protekle bez komplikacije i rođena su terminski zdrava djeca. Najveći broj oboljelih je pripadao grupi vjerojatnih 61,38% (n=89).

Mogućih je bilo 21,38% (n=31), a potvrđeno serološkom dijagnostikom 17,24% (n=25) slučajeva. Većinom je oboljevala osjetljiva nedovoljno cjepljivom zaštićena populacija, njih 113 (77,93%), odnosno oboljevali su cijepljeni jednom dozom mumps-morbili-rubeola (MMR) cjepiva njih 27,59% (n=40), osobe s nepoznatim cjepljivim statusom 37,93% (n=55) ili necijepljene osobe 12,41% (n=18) (detaljnije u tablici 2.). Većina je imala srednje tešku kliničku sliku (98,58%, n=143) (klasično izraženu kliničku sliku s ili bez komplikacija, a komplikacije nisu vitalno ugrožavajuće bolesnika) i dolazila je s područja grada Banja Luka (77,93%, n=113). Profesionalna izloženost je zabilježena u sedam slučajeva. Svega 8,96 % (n = 13) ispitanika je imalo komorbiditete i to pet ispitanika epilepsiju, dva ispitanika hipertenziju, dok su po jedan ispitanik imali kronični tireoiditis, idiopatsku trombocitopeniju, astmu, kronični virusni hepatitis C, te nedavnu operaciju transpozicije krvnih sudova srca. Klasičnu kliničku sliku je imalo 92,41% (n=134) ispitanika (detaljnije o kliničkim znacima i bioemijskim karakteristikama u ispitanika u tablici 3.).

Serološka dijagnostika na prisustvo morbili specifičnih IgM i IgG antitijela je rađena ELISA testovima. Potvrđeno je 25 slučajeva, RT-PCR dijagnostika, genotipizacija nije bila dostupna.

Od zabilježenih komplikacija, laringitis je imalo 2,07% (n=3), meningitis 0,68% (n=1), kao i pankreatitis 0,68 % (n=1) ispitanika (detaljnije u tablici 4.). Uočena su dva pika javljanja komplikacija u uzrastu od prve do četvrte godine (dijareja sedam ispitanika, pneumonija devet ispitanika), te preko 25 godina (trinaest dijareja, pet pneumonija i jedanaest sinusitisa), dok je povećana aktivnost jetrenih enzima i trombocitopenija uočena dominantnije kod

osoba starijih od 15 godina. Zabilježen je jedan parainfekativni meningitis bez sekvela kod ispitanika koji je primio jednu dozu morbili-mumps-rubeola (MMR) cjepiva. U likvorskom nalazu je zabilježena blaga pleocitoza (Le 39/ μ l, s dominacijom mononukleara) i umjerena poteinorahija 0,65g/L. Uočen je i jedan pankreatitis kod necijepljene pacijentice, studentice medicine. Također, zabilježen je jedan laringitis kod necijepljene djevojčice (detaljnije o komplikacijama u tablici broj 3 i 4). Antibiotik je korišten kod 65,75 % (n=96) ispitanika (najčešće azitromicin (64,58 %, n=62) uz simptomatsku terapiju. Antibiotička terapija je propisivana u bolničkim uvjetima kod 43,75% (n=42) ispitanika zbog respiratornih komplikacija, a kod 20,83% (n=20) ispitanika je bila nastavak ambulantno započete antibiotske terapije; dok je kod 21,86% (n=21) korišten antibiotik iako nije dokazana bakterijska komplikacija. Prosječna dužina hospitalizacije je bila 5,92 dana. Zabilježena su tri intrahospitalna slučaja zbog kontakta s drugim pacijentima (kod trudnice liječene zbog alimentarne intoksikacije – ambulantno tretirana i nije uključena u studiju, mlađeg muškarca liječenog zbog bakterijskog meningitisa, te mlađe žene liječene zbog sepse). Smrtnih ishoda nije bilo, niti je i jedan ispitanik liječen u jedinici za intenzivnu njegu. Rane sekvele, kao ni kasne komplikacije do sada nisu zabilježene.

U epidemiji 2018. godine, izdvojio se jedan klaster u smislu profesionalne izloženosti koja je zabilježena u 14 slučajeva, 10 potvrđenih, četiri vjerojatna, a od čega je hospitalno liječeno sedam potvrđenih slučajeva. Većina je ili primila jednu dozu cjepiva ili je bila necijepljena, a od komplikacija zabilježene su dijareja i pankreatitis. Nije zabilježen intrahospitalni prijenos na pacijente.

Tablica 1: Starosna dob ispitanika

Table 1: Patient's age

| Starosna dob ispitanika | Broj oboljelih | Broj pacijenata s komplikacijama | Broj pacijenata s više od 1 komplikacije |
|-------------------------|----------------|----------------------------------|--|
| 0-8 mjeseci | 3 | 0 | 0 |
| 9-11 mjeseci | 1 | 1 | 0 |
| 1-4 godine | 20 | 14 | 4 |
| 5-9 godina | 1 | 0 | 0 |
| 10-14 godina | 4 | 3 | 2 |
| 15-19 godina | 27 | 18 | 5 |
| 20-24 godine | 28 | 10 | 1 |
| > 25 godina | 61 | 29 | 1 |

Tablica 2: Raspodjela cjepnog statusa i spola po starosnim grupama**Table 2:** Vaccination status distribution according to age groups

| Starosna dob ispitanika | Broj oboljelih | Cijepljeno | I doza | II doze | Necijepljen | Nepoznato | Muškarci | Žene |
|-------------------------|----------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 0-8 mjeseci | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 (100%) | 0 | 2 (66,62%) | 1 (33,33%) |
| 9-11 mjeseci | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (100%) | 0 | 1 (100%) | 0 |
| 1-4 godine | 20 | 11 (55%) | 11 (55%) | 0 | 6 (30%) | 3 (15%) | 10 (50%) | 10 (50%) |
| 5-9 godina | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (100%) | 0 | 1 (100%) | 0 |
| 10-14 godina | 4 | 2 (50%) | 2 (50%) | 0 | 2 (50%) | 0 | 1 (25%) | 3 (75%) |
| 15-19 godina | 27 | 17 (62,96%) | 9 (52,94%) | 8 (47,06%) | 1 (3,70%) | 9 (33,33%) | 18 (66,67%) | 9 (33,33%) |
| 20-24 godine | 28 | 17 (60,71%) | 10 (58,72%) | 7 (41,18%) | 0 | 12 (42,86%) | 13 (46,43%) | 15 (53,57%) |
| >25 godina | 61 | 25 (40,98%) | 8 (32%) | 17 (68%) | 4 (6,56%) | 31 (50,82%) | 30 (49,18%) | 30 (58,82%) |

Tablica 3: Klinički znaci i biokemijske karakteristike u ispitanika po prijemu**Table 3:** Clinical signs and biochemical characteristics of patients on admission

| Klinički znaci na prijemu | Broj pacijenata (%) | |
|--------------------------------|---------------------|---|
| Povišena tjelesna temperatura | 144 (99,31) | |
| Kašalj | 127 (87,57) | |
| Konjunktivitis | 69 (47,57) | |
| Koplikove mrlje | 76 (52,41) | |
| Osip-tipičan | 134 (92,41) | |
| Biokemijski pokazatelji | | Minimalna/maksimalna vrijednost biokemijskih karakteristika/- |
| Povišen C-reaktivni protein | 105 (72,41) | 6.0 mg/L - 163mg/L (ref. vrijednost 0-5 mg/L) |
| Leukopenija | 39 (26,90) | 1,82x 10 ⁹ /L - 2.9 x 10 ⁹ /L (ref. vrijednost 3-5x10 ⁹ /L) |
| Trombocitopenija | 44 (30,34) | 16x10 ⁹ /L - 150x10 ⁹ /L, (ref. vrijednosti 158-424x10 ⁹ /L) |
| Povišen AST | 104 (71,72) | 0 U/L - 740 U/L (ref. vrijednost 0-35 U/L) |
| Povišen ALT | 67 (46,21) | 0 U/L - 631U/L (ref. vrijednost 0-35 U/L) |
| ALT viši od 2x | 38 (26,20) | |
| ALT 3-5x povišen | 23 (60,52) | |
| ALT 6-10x povišen | 8 (21,05) | |
| ALT više od 10x povišen | 7 (18,42) | |

ALT-alanin aminotransferaza, AST -aspartat aminotransferaza

Tablica 4: Prikaz cjepnog statusa u ukupnom broju komplikacija**Table 4:** Vaccination status in the total number of complications

| Komplikacije | Komplikacije (%) | Cjepni status ispitanika s komplikacijama (%) | | |
|--------------|------------------|---|----------------|-----------|
| | | necijepljeni | jedna doza MMR | nepoznato |
| Laringitis | 2,07 | 100 | | |
| Pneumonija | 19,31 | 10,7 | 39,28 | 28,57 |
| Sinusitis | 20,0 | 3,44 | 27,58 | 24,31 |
| Dijareja | 22,07 | 6,25 | 28,12 | 40,62 |
| Meningitis | 0,68 | | 100 | |
| Pankreatitis | 0,68 | 100 | | |

Rasprava

Morbili su izuzetno zarazno akutno virusno oboljenje koje može dovesti do teških posljedica kao što su pneumonija, encefalitis ili smrt (1-3). Usprkos postojanju cjepiva u posljednjih nekoliko godina svjedoci smo da smo daleko od plana Svjetske zdravstvene organizacije, za eliminaciju ovog oboljenja (3, 6-9, 11-17, 20, 23, 28). Broj prijavljenih slučajeva na području država članica Europske unije raste, isto se bilježi i u zemljama okuženja kao i kod nas (6-9, 11-19, 29, 23, 25-30). Posljedice neadekvatnog cijepljenja (nedostupnosti cjepiva u periodu od 1991. do 1995. godine, te prvih godina nakon rata, prekida u kontinuitetu cijepljenja zbog nestašice istog 2006. i 2008. godine, kao i pada cjepnog titra generacija rođenih u periodu od 1970. do 1990. godine, koji su cijepljeni jednom dozom i prisutva antivakcinacijskih udruženja) dovela je do stvaranja kritične mase osjetljivih osoba i na taj način omogućena je pojava epidemija u našem području (3, 11-13, 15, 29). Da bi se postigla zaštita 95% stanovništva MMR cjepivom potrebno je da bude cijepljeno preko 95% stanovništva. Tako je u jeku epidemije 2014/2015 godine u Banja Luci npr. 2015. godine obuhvat s II doze MMR cjepiva iznosio 86,9%, što je dodatno doprinijelo povećanju broja oboljelih (2, 3, 11-13, 15, 23, 29). Opisani uzroci ne pokazuju na neučinkovitost cjepiva već ukazuju, da je neophodno primiti dvije doze MMR cjepiva kako je predloženo po kalendaru cijepljenja, da bi se u slučaju pojave oboljenja razvila lakša forma bolesti, a komplikacije ne bi bile životno ugrožavajuće. Najveći broj zabilježenih komplikacija kod nas se odnosio na respiratorni i gastrointestinalni trakt (pneumonije (19,3%), sinusitise (20%) i dijareju (22,1%). Distribucija komplikacija varira u zavisnosti od geografskih, demografskih karakteristika, komorbiditeta i cijepljenja ispitanika. Npr. pneumonija se prijavljuje u Italiji u 8,7 %, Španjolskoj 10,9 %, Japanu 8,7 %, Bugarskoj 12,1 %, a u Rumunjskoj 84,1 % slučajeva (11-18, 20, 27, 28, 30-32). Povišena aktivnost jetrenih enzima i trombocitopenija se mogu smatrati kao dio kliničke slike, a pojedinci ih izdvajaju i kao komplikacije (20, 21). Zabilježen je samo jedan meningitis kod osobe starije od 25 godina, a u objavljenim radovima taj broj varira (npr. dva slučaja u Italiji, Japan šest slučajeva) (2, 3, 27, 28). U proteklih par godina, a naročito 2018. godine smo svjedoci većeg broja smrtnih slučajeva zbog kompliciranih morbila u svijetu (6-9, 13). Niti jedan ispitanik koga smo liječili nije bio vitalno ugrožen, a kao razlog smatramo da je ipak veći broj bio zaštićen jednom dozom cjepiva, te nisu pripadali grupama imunodeficientnih osoba. Terapija morbila bi se trebala zasnivati na simptomatskim mjerama uz primjenu vitamina A, međutim svjedoci smo da se većina liječnika odlučivala na primjenu antibiotika. Čak kod 66,21 % ispitanika smo koristili antibiotik, najčešće azitromicin 64,58%, a isto je pravdano protektivnom ulogom antibiotika i strahom od razvijanja sekundarnih bakterijskih infekcija, te nepostojanjem jedinice intenzivnog liječenja u

našoj Klinici. Ovo nisu prave indikacije za primjenu antibiotika npr. azitromicin nema protektivne uloge i ne sprječava sekundarne bakterijske infekcije, te predstavlja primjer zloupotrebe antibiotika u liječenju virusnih infekcija (10). Uočili smo značajnu profesionalnu izloženost vjerojatno iz razloga što MMR cjepivo nije obavezno prilikom zapošljavanja; a upitne su i mjere koje se provode prilikom zbrinjavanja bolesnika (19, 22, 23, 26, 30).

Zaključak

Morbili nisu izmijenili svoje osnovne karakteristike ni u 21. stoljeću, ali zbog prisustva cjepiva mogu poprimiti neuobičajene forme. U razdoblju prije cijepljenja bili su tipično dječje osipno oboljenje, a danas zbog cijepljenja oboljevaju najmlađi i osobe starije od 15 godina. U prezentiranom istraživanju upravo su oboljevale ove dobne skupine koje su bile ili necijepljene (nepoznatog cjepnog statusa) ili su primile jednu dozu MMR cjepiva, te su imale lakše forme komplikacija i nisu bili vitalno ugroženi, a iz čega proističe da je u prevenciji oboljevanja od morbila najvažniji dobar obuhvat cijepljenjem, s II doze, preko 95%, u suprotnom morbili postaju važan zdravstveni problem.

Literatura:

- Moraga-Llop FA. Clinical Manifestations of Measles and Rubella. *Open Vaccine J* 2010; 3: 60-64.
- Ljubin-Sternak S, Vilibić-Čavlek T, Kosanović-Ličina M, Ivančić-Jelečki J, Kaić B. Ospice – javnozdravstveni izazov (Measles – the public health challenge). *Medicina fluminensis* 2017; 53(2): 168-178.
- Analysis of Population Health in Republic of Srpska, 2015, Public Health Institute, Republic of Srpska, http://www.phi.rs.ba/pdf/publikacije/Zdravstveno_stanje_stanovnistva_u_2015_web.pdf
- Bellini JW, Helfand RF. The Challenges and Strategies for Laboratory Diagnosis of Measles in an International Setting, *J Infect Dis* 2003; 187(1):283-90.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Measles case definition. Stockholm: ECDC. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/measles/epidemiological_data/Pages/measles%20case%20definition.aspx
- Number of measles cases in EU and EEA countries, 2014 data <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/number-measles-cases-eu-and-eea-countries-2014-data>
- Number of measles cases in EU and EEA countries, 2015 data <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/number-measles-cases-eu-and-eea-countries-2015-data>
- Number of measles cases in EU and EEA countries, 2016 data <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/number-measles-cases-eu-and-eea-countries-2016-data>
- Measles and rubella surveillance – 2017, <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/annual-measles-and-rubella-monitoring-report-2017>
- Suardi LR, Bartalesi F, Fusco FM, et al. Overuse of antimicrobials and over-hospitalization in an adult measles cluster in the Florence area during the ongoing Italian outbreak. *Infection* 2018;46:891-892.
- Hukic M, Ravlija J, Karakas S, et al. An ongoing measles outbreak in the Federation of Bosnia and Herzegovina, 2014 to 2015. *Euro Surveill* 2015;20(9):21047.
- Veličković Z, Ilić M, Rančić N. Measles outbreak in the Nišava and Toplica districts. *Acta Medica Medianae* 2016;55(2):71-75.

13. Werber D, Hoffmann A, Santibanez S, Mankertz A, Sagebiel D. Large measles outbreak introduced by asylum seekers and spread among the insufficiently vaccinated resident population, Berlin, October 2014 to August 2015. *Euro Surveill* 2017;22(34):30599.
14. Vancea G, Stoenescu A, Ianache I, Iordache C, Ungureanu E, Apostol C, et al. Epidemiological, Clinical and progressive spectrum of measles cases admitted to „Dr. Victor Babes” Clinical Hospital for infectious and Tropical diseases, Bucharest the actual outbreak. *Rom J Infect Dis* 2018; 21(3):105-110.
15. Jahić R, Probić-Jahić H, Žepić D. Epidemiological and clinical characteristics of children eight measles hospitalized at the department for infectious disease in Tuzla during the 2014-2015 measles epidemic. *Pedijatrija Danas* 2017;13(1):62-68.
16. Agirova P, Petrova, Vatev N, Atanasova M, Mourdjeva M, Stoycheva M. Epidemic Outbreak of Measles in the Region of Plovdiv, Bulgaria (March-July 2017.). *World J Vaccines* 2018;8:1-7.
17. Grammens T, Schirvel C, Leenen S, Shodu N, Hutse V, Mendes da Costa E, Sabbe Martine. Ongoing measles outbreak in Wallonia, Belgium, December 2016 to March 2017: characteristics and challenges. *Euro Surveill* 2017;22(17):30524.
18. García Comas L, Ordobás Gavín M, Sanz Moreno JC, Ramos Blázquez B, Rodríguez Baena E, Córdoba Deorador E, et al. Community-wide measles outbreak in the region of Madrid, Spain, 10 years after the implementation of the Elimination Plan 2011-2012. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13(5):1078-1083.
19. Porretta A, Quattrone F, Aquino F, Pieve G, Bruni B, Gemignani G, et al. A nosocomial measles outbreak in Italy, February-April 2017. *Euro Surveill* 2017;22(33):30597.
20. Bernadou A, Astrugue C, Méchain M, Le Galliard V, Verdun-Esquer C, Dupuy F, et al. Measles outbreak linked to insufficient vaccination coverage in Nouvelle-Aquitaine Region, France, October 2017 to July 2018. *Euro Surveill* 2018;23(30):1800373.
21. Karagoz E, Savasci U. Assessment of adult measles cases followed at a military hospital during a measles epidemic: does forced migration increase infectious diseases such as measles that may affect public health. *Medicine Science* 2017;6(2):260-3.
22. Dinh A, Fleuret V, Hanslik T. Liver involvement in adults with measles. *Int J Infect Dis* 2013;17:e1243-4.
23. Steffens I, Martin R, Lopalco P L. Spotlight on measles 2010: Measles elimination in Europe – a new commitment to meet the goal by 2015. *Euro Surveill* 2010;15(50):19749.
24. Tannous LK, Barlow G, Metcalfe NH. A short clinical review of vaccination against measles. *JRSM Open* 2014; 5(4) 1–6.
25. Williams GA, Bacci S, Shadwick R, Tillmann T, Rechel B, Noori T, et al. Measles among migrants in the European Union and the European Economic Area. *Scand J Pub Health* 2016; 44:6 –13.
26. Grammens T, Maes V, Hutse V, Laisnez V, Schirvel C, Trémérie JM, Sabbe M. Different measles outbreaks in Belgium, January to June 2016 – a challenge for public health. *Euro Surveill* 2016;21(32):30313.
27. Augusto GF, Cruz D, Silva A, Pereira N, Aguiar B, Leça A, et al. Challenging measles case definition: three measles outbreaks in three Health Regions of Portugal, February to April 2018. *Euro Surveill* 2018;23(28):pii=1800328.
28. Zhang Z, Zhao Y, Yang L, Lu C, Meng Y, Guan X, et al. Measles Outbreak among Previously Immunized Adult Healthcare Workers, China, 2015. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2016; 2016:1742530.
29. Yasunaga H, Shi Y, Takeuchi M, et al. Measles-related Hospitalizations and Complications in Japan, 2007-2008 *Inter Med* 2010; 49: 1965-1970.
30. Filia A, Bella A, Del Manso M, Baggieri M, Magurano F, Rota MC. Ongoing outbreak with well over 4,000 measles cases in Italy from January to end August 2017 – what is making elimination so difficult?. *Euro Surveill* 2017;22(37):30614.
31. Hukic M, Salimovic-Besic I, Mulaomerovic M, Mehinovic N, et al. An outbreak of Rubella in the Federation of Bosnia and Herzegovina between December 2009 and May 2010 indicates failure to vaccinate during war time (1992-1995). *Epidemiol, Infect* 2012;140(3):447-53.
32. Rota JR, Hickman CJ, Sowers SB, Rota PA, Mercader S, Bellini WJ. Two case studies of modified measles in vaccinated physicians exposed to primary measles cases: High risk of infection but low risk of transmission. *J Infect Dis.* 2011;204 Suppl 1:S559-63.
33. Cui A, Mao N, Wang H, Xu S, Zhu Z, Ji Y, et al. Importance of real-time RT-PCR to supplement the laboratory diagnosis in the measles elimination program in China. *PLOS ONE* 2018; 13(11): e0208161.