

**UNIVERZA V LJUBLJANI
ZDRAVSTVENA FAKULTETA
BABIŠTVO, 1. STOPNJA**

Sonja Gorjup

**ZGODOVINA CEPLJENJA V SLOVENIJI IN
SESTAVINE CEPIV**

diplomsko delo

**HISTORY OF VACCINATION IN SLOVENIA AND
CONSTITUENTS OF VACCINES**

diploma work

Mentorica: viš. pred. Teja Škodič Zakšek

Recenzent: viš. pred. Robert Sotler

Ljubljana, 2018

ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorici viš. pred. Teji Škodič Zakšek za strokovno svetovanje in pomoč pri nastajanju diplomskega dela in recenzentu viš. pred. Robertu Sotlerju za recenzijo diplomskega dela.

Zahvaljujem se mojima najboljšima prijateljicama Valentini in Evi, ki sta mi bili celotno obdobje študija na voljo za pogovor in sta mi vedno nesebično pomagali, kadar sem ju potrebovala.

Posebna zahvala gre mojim staršem, ki so mi vedno stali ob strani, verjeli vame in me v času študija tudi finančno podprli.

Hvala vsem, ki ste kakorkoli pripomogli k mojemu uspehu.

IZVLEČEK

Uvod: Cepljenje naj bi bilo eden največjih medicinskih uspehov. V družbi velja splošno prepričanje, da so cepiva varna in učinkovita, kljub temu da so sestavine cepiv večini nepoznane in tuje. Cepilni urnik se je v Sloveniji spreminjal skladno z nalezljivostjo bolezni, proti katerim cepimo, in stopnjo precepljenosti, zadnjih nekaj let pa ostaja isti. **Namen:** Namen diplomskega dela je skozi pregled literature razložiti in ugotoviti, kako se je cepilni program skozi leta razvijal in dopolnjeval, ter ugotoviti, iz katerih sestavin so cepiva sestavljena. Namen diplomskega dela je ugotoviti tudi, ali obstajajo morebitne škodljivosti sestavin cepiv in ali so se sestavine cepiv z leti spremenile. **Metode dela:** Raziskovanje je temeljilo na deskriptivni ali opisni metodi dela; kombiniran je bil pregled strokovne in znanstvene literature. Literatura je bila omejena na angleški in slovenski jezik, iskana je bila s pomočjo različnih spletnih iskalnikov: Cobiss, Cinahl, Dikul, Pubmed, ScienceDirect in Google Books. **Rezultati:** Na podlagi pregledane literature je bilo ugotovljeno, da se je cepilni urnik v Sloveniji skozi leta spreminjal in dopolnjeval na podlagi nalezljivosti bolezni in stopnje precepljenosti. Večina sestavin, ki jih najdemo v cepivih, je za človeka škodljivih ali celo toksičnih, problematiko pa predstavlja tudi kontaminacija cepiv z virusi in bakterijami, ki jih med sestavinami cepiv ne bi smelo biti. Kljub temu se sestavine cepiv skozi leta niso preveč spremenile in z izjemo odstranitve toksičnega tiomersala iz večine cepiv ostajajo enake. **Razprava in zaključek:** Zgodovina cepljenja v Sloveniji je skladna z nalezljivostjo bolezni in stopnjo precepljenosti, na podlagi katerih cepilni urnik ostaja enak že 13 let. Sestavine cepiv bi morale biti bolj raziskane, njihova toksičnost pa bi morala biti splošno znana. Količine aluminija, ki jih najdemo v današnjih cepivih, so alarmantne, zato bo potreba po kakovostnejših cepivih skozi leta vedno večja, saj so se pritiski družbe, ki se je informirala o sestavi cepiv, že začeli. Če si želimo zdrave družbe, je informiranje ključnega pomena, saj se bo kakovost cepiv izboljšala le s pritiski javnosti.

Ključne besede: cepljenje, adjuvansi, obvezno cepljenje, sestavine cepiv, zgodovina

ABSTRACT

Introduction: Vaccination is thought to be one of the most important medical advances. The public generally believes that vaccines are safe and effective, although the ingredients of vaccines are unknown and foreign to most people. The vaccination schedule has changed in line with the contagiousness of the diseases we are trying to prevent with vaccination and the level of vaccination coverage, which has remained the same in the last years. **Purpose:** The aim of the thesis is to explain and determine how the vaccination programme developed and improved throughout the years, but also to determine the ingredients in vaccines based on the literature overview. The purpose is also to establish whether some ingredients are potentially harmful and whether the components of vaccines have changed over the years. **Methods:** The research was based on a descriptive research method combining a scientific and research literature overview. In addition, the literature was limited to English and Slovenian languages and searched using different search engines, such as COBISS, CINAHL, DiKUL, PubMed, ScienceDirect, and Google Books. **Results:** Based on the reviewed literature, it was found that the vaccination schedule in Slovenia changed and improved throughout the years on the basis of the contagiousness of the diseases and the level of vaccination coverage. Most of the ingredients found in vaccines are harmful or even toxic to humans, and the second problem is contamination of vaccines with viruses and bacteria that should not be among the components of vaccines. Most of the ingredients found in vaccines are harmful or even toxic to humans. The problem is also contamination of vaccines with viruses and bacteria that should not be among the components of vaccines. However, the ingredients in vaccines have not changed significantly throughout the years and remain the same with the exception of the toxic Thiomersal, which was removed. **Discussion and conclusion:** The history of vaccination in Slovenia is consistent with the basis of the contagiousness of the diseases and the level of vaccination coverage on the basis of which the vaccination schedule is remaining the same for 13 years. The ingredients of vaccines should be more thoroughly examined and their toxicity should be generally known. The amounts of aluminum found in today's vaccines are alarming, so there will be an increased need for high quality vaccines as the years go by because the society, which has gained knowledge regarding the vaccine composition, has already started to put pressure over the issue. If we want a healthy society, providing information is crucial because the quality of vaccines will only improve as a result of public pressure.

Keywords: vaccination, adjuvants, mandatory vaccination, vaccine ingredients, history

KAZALO VSEBINE

1	UVOD.....	1
2	NAMEN	3
3	METODE DELA.....	4
4	CEPLJENJE V SLOVENIJI.....	5
4.1	Aktualni koledar cepljenja v Sloveniji	8
5	CEPIVA.....	9
5.1	Tipi cepiv	9
5.1.1	Živa, oslABLJENA (atenuirana) cepiva.....	10
5.1.2	Mrtva (inaktivirana) cepiva	10
5.1.3	Cepiva iz očiščenih delov mikroorganizmov (cepiva »subunit«)	11
5.1.4	Toksoidna cepiva.....	11
5.1.5	Konjugirana cepiva.....	11
5.2	Sestavine cepiv	11
5.2.1	Medij za gojenje	12
5.2.2	Konzervansi.....	12
5.2.3	Stabilizatorji	13
5.2.4	Soli za uravnavanje pH.....	14
5.2.5	Tenzidi.....	14
5.2.6	Adjuvansi.....	15
5.3	Kontaminacija cepiv	16
6	RAZPRAVA.....	17
7	ZAKLJUČEK	20
8	LITERATURAIN DOKUMENTACIJSKI VIRI.....	21

KAZALO TABEL

Tabela 1: Letnice uvedbe in ukinitve obveznih cepljenj proti posameznim nalezljivim boleznim v Sloveniji.....	5
Tabela 2: Uvedba poživitvenih odmerkov cepiv proti davici tetanusu in oslovskemu kašlju.....	6
Tabela 3: Starostna meja za prejem določenega odmerka cepiva proti ošpicam v odvisnosti od leta rojstva.	7
Tabela 4: Aktualni koledar obveznega cepljenja v Sloveniji.	8

SEZNAM UPORABLJENIH KRATIC IN OKRAJŠAV

DI-TE	Diphtherie – Tetanus (davica – tetanus)
DI-TE-PER	Diphtherie – Tetanus – Pertussis (davica – tetanus – oslovski kašelj)
FDA	Food and Drug Administration (uprava za živila in zdravila)
HIB	Hemofilus influence tipa B
IPV	Inactivated Poliovirus Vaccine (inaktivirano cepivo proti otroški paralizi)
MMR	Morbili, Mumps, Rubella (ošpice, mumps, rdečke)

1 UVOD

Nekateri avtorji trdijo, da cepiva rešujejo življenja in preprečujejo nalezljive bolezni (Smith, 2015; Bope, Kellerman, 2014; Herlihy, Hagoood, 2012). Zasluge za upad pojavnosti nalezljivih bolezni pa pripisujejo cepivom, ki so po njihovem mnenju največji uspeh v zgodovini medicine (Smith, 2015; Kraigher et al., 2011). Avtorica diplomskega dela kljub tem trditvam ugotavlja, da je umrljivost zaradi nalezljivih bolezni drastično upadla že pred uvedbo obveznega cepljenja, vendar se v javnosti o tem ne govori (Černič, 2018; Miller, 2004; Chaitow, 1998). Tomljenovic in Shaw (2012) sta kljub razširjenemu mišljenju, da so cepiva v veliki meri varna, stranski učinki pa izredno redki, po natančnem pregledu znanstvene literature ugotovila, da le-ta tega stališča ne podpira. V današnjih časih naj bi starši cepljenje zavračali ravno zaradi zaskrbljenosti o varnosti cepiv, še posebej sestavin, ki jih najdemo v cepivih. Kot navajajo Burns in sodelavci (2012), pa jih skrbi tudi nezadostna količina varnostnih študij, strah pred učnimi težavami, ki bi se lahko pojavile kot stranski učinek cepljenja in strah pred bolečino. Chaitow (1998) je že leta 1998 opozarjal na obstoječe dokaze o tem, da kratkoročno nekatera cepljenja niso varna, saj nudijo precej manj zaščite, kot si lahko predstavljamo, ter da dolgoročne posledice nekaterih cepilnih oblik lahko predstavljajo veliko tveganje za zdravje. Kljub temu pa je mnenja, da stališče, ki prevladuje v javnosti zagovarja cepljenje, in meni, da je le-ta varen znanstveni postopek, ki varuje in ščiti zdravje.

Med sestavinami cepiv so poleg antigenov (vsaka snov, ki povzroči imunski odziv), ki so namenjeni tvorbi protiteles proti mikroorganizmom določene bolezni, tudi tkiva svinj, opic in goveda, formaldehid, krompir, aluminij, človeška in živalska kri, pljučne celice splavljenih človeških zarodkov, kvas, laktoza, jajca, mononatrijev glutamat, fenol, soja, antibiotiki, amonijev sulfat in živo srebro. Vse te snovi so cepivom dodane z namenom vzdraženja telesa, da nanje začne tvoriti protitelesa (Lydall, 2014).

V nadaljevanju je opisana zgodovina cepljenja v Sloveniji, ki zajema uvedbo prostovoljnih in obveznih cepljenj, vključno s spremembami cepilnega urnika, starostne meje ob prejemu določenega odmerka določenega cepiva, dodajanjem poživitvenih odmerkov in aktualnim koledarjem cepljenja. Ker se v današnjem času srečujemo z vedno večjim zavračanjem cepljenja, je poznavanje tipov cepiv in njihovih sestavin ključnega pomena, zato sta ti dve temi obravnavani v petem poglavju.

Avtorica diplomskega dela se je za temo diplomskega dela odločila, ker jo je zanimalo ali starši cepljenje upravičeno zavračajo. Ker se vedno več govori o neprimernih sestavinah cepiv, je avtorica vse sestavine opisala in jih strnila v smiselno celoto, ki daje jasen vpogled v sestavo in problematiko današnjih cepiv.

2 NAMEN

Namen diplomskega dela je skozi pregled literature razložiti in ugotoviti, kako se je cepilni program skozi leta razvijal in dopolnjeval, ter ugotoviti, iz katerih sestavin so cepiva sestavljena. Namen diplomskega dela je ugotoviti tudi, ali obstajajo morebitne škodljivosti sestavin cepiv.

Cilji diplomskega dela:

- opisati zgodovino cepljenja v Sloveniji;
- predstaviti različne tipe cepiv;
- predstaviti sestavine cepiv in njihove morebitne škodljivosti.

Raziskovalna vprašanja, ki so bila proučevana v tem diplomskem delu:

- Na podlagi česa se je spreminjal in dopolnjeval cepilni urnik v Sloveniji?
- Ali obstajajo morebitne škodljivosti sestavin cepiv?
- Ali so se sestavine cepiv z leti spreminjale?

3 METODE DELA

Pri pisanju diplomskega dela je bila uporabljena deskriptivna ali opisna metoda dela, s pomočjo katere so bili pregledani domači in tuji viri. Pregledana je bila strokovna in znanstvena literatura s področja cepiv, njihovih sestavin in delovanja.

Znanstvena literatura je bila izbrana s pomočjo naslednjih podatkovnih baz: Cobiss, Cinahl, Dikul, Pubmed in ScienceDirect ter s pomočjo spletnega brskalnika Google Učenjak. Za iskanje literature so bile uporabljene naslednje ključne besede in besedne zveze: cepljenje, adjuvansi, obvezno cepljenje, sestavine cepiv, zgodovina; v angleškem jeziku: vaccination, adjuvants, mandatory vaccination, vaccine ingredients, history. Pregledana literatura je bila ovrednotena glede na metodološko kakovost, zaradi pomembnih odkritij in raziskovanja zgodovine pa je avtorica diplomskega dela uporabila literaturo, staro do 50 let.

4 CEPLJENJE V SLOVENIJI

V Sloveniji poleg Zakona o nalezljivih boleznih (ZNB – Zakon o nalezljivih boleznih), ki določa obvezna cepljenja, področje cepljenja natančno opredeljujeta še Program cepljenja in zaščite z zdravili (Pravilnik, 2018) in Navodila za izvajanje programa cepljenja in zaščite z zdravili (Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ), 2018), ki sta objavljena na spletni strani NIJZ– Nacionalni inštitut za javno zdravje (Učakar et al., 2016). Cepljenje v Sloveniji sega v leto 1800, ko je bilo uvedeno prostovoljno cepljenje proti črnim kozam, ki se tudi v času svetovnih vojn ni prenehalo (Kraigher et al., 2011).

Tabela 1: Letnice uvedbe in ukinitve obveznih cepljenj proti posameznim nalezljivim boleznim v Sloveniji (Učakar et al., 2016, Slavec, Slavec, 2013; Kraigher et al., 2011, Lipič, 2007; Kraigher, 1982)

Bolezen proti kateri se cepi	Leto obvezne uvedbe	Leto ukinitve
Črne kozice	1803	1978
Davica	1939	/
Tuberkuloza	1948	2005
Tetanus	1951	/
Oslovski kašelj	1959	/
Otroška paraliza	1961	/
Ošpice	1969	/
Rdečke – deklice	1972	/
Mumps	1979	/
Rdečke – dečki	1990	/
Hepatitis B	1998	/
Hemofilusne influence tipa B	2000	/

Cepljenje proti črnim kozam je bilo v Sloveniji obvezno od leta 1803 (Lipič, 2007) in ukinjeno leta 1978 (Slavec, Slavec, 2013).

Prostovoljno cepljenje proti davici je bilo v Sloveniji uvedeno leta 1937 (Učakar et al., 2016), obvezno pa je postalo leta 1939 (Kraigher, 1982). Obvezno cepljenje proti tetanusu se je izvajalo od leta 1951 z dvema odmerkoma dvovalentnega cepiva proti davici in tetanusu (Di-Te)(Učakar et al., 2016). Leta 1955 so uvedli prostovoljno cepljenje proti oslovskemu kašlju, ki je leta 1959 ob uvedbi trivalentnega cepiva proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju (Di-Te-Per) postalo obvezno (Kraigher, 1982). Od leta 1960 se je cepilo s tremi osnovnimi odmerki cepiva proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju, kasneje so začeli dodajati še pozitivne odmerke (dodatni odmerek, ki sledi prvotnemu cepljenju z namenom ponovnega povečanja odpornosti proti določenemu antigenu)(Učakar et al., 2016):

- prvega in drugega proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju v starosti dve (dodan leta 1961) in štiri leta (dodan leta 1969) (Kraigher et al., 2011);
- tretjega proti davici in tetanusu v starosti 13–14 let (dodan leta 1965) in
- četrtega proti tetanusu v starosti 18 let (dodan leta 1968) (Učakar et al., 2016).

Drugi poživitveni odmerek je bil ukinjen leta 1990. Tako so, kot ugotavljajo Učakar in sodelavci (2016), otroci, rojeni med letoma 1991 in 2000, prejeli tri osnovne odmerke in en poživitveni odmerek cepiva proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju, od leta 2000 pa je ponovno dodan drugi poživitveni odmerek v starosti osmih let, ukine pa se tretji poživitveni odmerek (Učakar et al., 2016).

Tabela 2: Uvedba poživitvenih odmerkov cepiv proti davici tetanusu in oslovskemu kašlju (Učakar et al., 2016, Kraigher et al., 2011)

Vrsta cepiva	Davica – tetanus – oslovski kašelj	Davica – tetanus	Tetanus
Odmerek			
1. poživitveni odmerek	Od leta 1961 v starosti dve leti		
2. poživitveni odmerek	Dodan leta 1969 v starosti štiri leta, ukinjen leta 1990, ponovno uveden leta 2000 v starosti osem let		
3. poživitveni odmerek		Dodan leta 1965 v starosti 13–14 let, ukinjen leta 2000	
4. poživitveni odmerek			Od leta 1968 v starosti 18 let

Od leta 1948 je bilo obvezno cepljenje proti tuberkulozi, ki je leta 2005 postalo neobvezno. Od takrat se selektivno cepi le novorojenčke, katerih družine so se v zadnjih petih letih preselile iz držav z visoko incidenco tuberkuloze (Kraigher et al., 2005). Proti tuberkulozi se cepi novorojenčka v prvih dneh po rojstvu v enkratnem odmerku (Kraigher, 1982).

Prostovoljno cepljenje z mrtvim cepivom proti otroški paralizi se je začelo leta 1957, leta 1961, ko se je pričelo cepljenje z živim cepivom, pa je postalo obvezno (Kraigher, 1982). Od leta 1965 se je cepilo s tremi osnovnimi odmerki enovalentnega cepiva (vsak odmerek je vseboval ločen tip I, tip II in tip III) in enim poživitvenim odmerkom trivalentnega cepiva, ki je vseboval vse tri tipe (Učakar et al., 2016). Kraigher (1982) navaja, da se je leta 1982 cepilo s tremi odmerki enovalentnega cepiva (vsak odmerek je vseboval ločen tip I, tip II in tip III) do dopolnjenega četrtega leta starosti v razmiku šest tednov, nato pa sta sledila dva poživitvena odmerka, ki sta vsebovala vse tri tipe, do dopolnjenega petega leta

starosti. V šestem letu je sledil tretji poživitveni odmerek (Kraigher, 1982). Po letu 1984 so tako osnovni kot poživitveni odmerki vsebovali vse tri tipe. Pred letom 1995 rojene generacije so prejele pet do sedem odmerkov cepiva proti otroški paralizi, poznejše pa le štiri. Do leta 2003 se je cepilo s trivalentnim cepivom (tip I, tip II in tip III), od takrat pa se cepi s sedemvalentnim cepivom proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib (hemophilus influenzae tip b) in otroški paralizi (tip I, II, III)(Kraigher et al., 2004).

Obvezno cepljenje proti ošpicam je bilo predpisano leta 1969, prostovoljno pa se je cepilo že leto poprej (Kraigher, 1982). Med letoma 1962 in 1967 rojene generacije so bile proti ošpicam prvič cepljene v prvem razredu osnovne šole (sedem let), generacije, rojene med 1968 in 1974, pa so bile prvič cepljene v starosti osmih mesecev, prvi poživitveni odmerek pa so prejele med četrtem in sedmim letom starosti. Kot pišejo Učakar in sodelavci (2016), se je od leta 1975 cepilo z enim osnovnim odmerkom po dopoljenem prvem letu starosti otroka in enim poživitvenim odmerkom pred vstopom v prvi razred (šest let), kljub temu pa Kraigher (1982) navaja, da so poživitveni odmerek dodali po izbruhu ošpic leta 1976 in 1977, ko so bili med obolelimi tudi cepljeni. Točna letnica uvedbe poživitvenega odmerka cepiva proti ošpicam tako ni znana.

Tabela 3: Starostna meja za prejem določenega odmerka cepiva proti ošpicam v odvisnosti od leta rojstva (Učakar et al., 2016, Kraigher, 1982)

Leto rojstva	1962–1967	1968–1974	Po 1975
Odmerek			
1. odmerek	V starosti sedem let	V starosti osem mesecev	Po dopoljenem enem letu starosti
1. poživitveni odmerek	/	Med četrtem in sedmim letom	V starosti šest let

Obvezno cepljenje proti rdečkam se je pri deklicah izvajalo od leta 1972 v enkratnem odmerku v starosti 12–14 let. Proti mumpsu se obvezno cepi od leta 1979, ko je bilo uvedeno dvovalentno cepivo proti ošpicam in mumpsu. Cepilo se je v dveh odmerkih, in sicer v starosti 12–24 mesecev in šest let (Kraigher, 1982). Od leta 1990 se cepi s trivalentnim cepivom proti ošpicam, mumpsu in rdečkam, cepljenje proti rdečkam je od takrat obvezno za oba spola (Učakar et al., 2016).

Od leta 1998 je za otroke obvezno cepljenje proti hepatitisu B pred vstopom v prvi razred (šest let), proti hemofilusnim okužbam tipa b (Hib) pa se obvezno cepi od leta 2000 (Kraigher et al., 2011).

4.1 Aktualni koledar cepljenja v Sloveniji

Tabela 4: Aktualni koledar obveznega cepljenja v Sloveniji (NIJZ, 2016).

Starost	Nalezljive bolezni, ki jih preprečujemo s cepljenjem
3 mesece	Davica, tetanus, oslovski kašelj, Hib, otroška paraliza (tip I, tip II, tip III) (1. odmerek)
4–5 mesecev	Davica, tetanus, oslovski kašelj, Hib, otroška paraliza (tip I, tip II, tip III) (2. odmerek)
6 mesecev	Davica, tetanus, oslovski kašelj, Hib, otroška paraliza (tip I, tip II, tip III) (3. odmerek)
12–18 mesecev	Ošpice, mumps, rdečke (1. odmerek)
12–24 mesecev	Davica, tetanus, oslovski kašelj, Hib, otroška paraliza (tip I, tip II, tip III) (4. odmerek/1. poživitveni odmerek)
5–6 let	Ošpice, mumps, rdečke (2. odmerek/1. poživitveni odmerek) Hepatitis B (1. in 2. odmerek)
6 let	Hepatitis B (3. odmerek)
8 let	Davica, tetanus, oslovski kašelj (5. odmerek/2. poživitveni odmerek)
16–18 let	Tetanus (6. odmerek/3. poživitveni odmerek)

Cepilni koledar se je skozi leta spreminjal in prilagajal na podlagi nalezljivosti bolezni, proti katerim cepimo, precepljenosti, pogostosti zapletov, resnosti bolezni, učinkovitosti zdravljenja, trajnih okvar, smrtnosti, dostopnosti varnih in učinkovitih cepiv in številnih drugih dejavnikov (Učakar et al., 2016; Kraigher et al., 2011).

5 CEPIVA

Cepiva so biološki pripravki, ki ob vnosu v telo posameznika sprožijo imunski odziv in s tem povzročijo imunost na določeno bolezen (Davidson, 2017). Imunost naj bi povzročila z vsebnostjo določene količine oslabljenih mikrobov bolezni, pred katerimi naj bi nudila zaščito. Delovanje teh bolezenskih mikrobov naj bi telo spodbudilo k tvorbi protiteles – beljakovin, ki telo ščitijo pred vdorom škodljivih mikrobov (Miller, 2004). Cilj cepljenja je razviti dolgoročno imunost proti bolezni, ki jo povzroča določen mikrob, ne da bi posameznik, ki je bil cepljen za to boleznijo, zbolel (Davidson, 2017).

Večina avtorjev (Davidson, 2017; Kraigher et al., 2011; Belhorn, 2009; Link, 2005; Offit, Bell, 2003) trdi, da so dovolj velike koncentracije zaščitnih protiteles IgG v krvi pokazatelj uspešne zaščite z današnjimi cepivi. Poglavitni parameter pri razvoju in dokazovanju učinkovitosti cepiv naj bi bila namreč ravno protitelesa v krvi, saj jih je mogoče razmeroma enostavno izmeriti (Kraigher et al., 2011). Kljub temu so meritve pokazale, da okoli 10 % cepljenih otrok ne razvije ustrezne koncentracije zaščitnih protiteles (Davidson, 2017). Lydall (2014) pa opozarja, da lahko telo tvori protitelesa na vse snovi v naravi (mikrobi, zajčje meso, kvas...) kot tudi na umetne snovi (plastika, neomicin). Posebno pozornost je treba nameniti desetletni raziskavi, katere rezultate so objavili leta 1950 in v kateri so v nasprotju s pričakovanji ugotovili, da se je precejšen del primerov davice pojavil pri cepljenih osebah, ki bi morale biti glede na vsebnost protiteles v svojem serumu zaščitene. Poleg tega, da visoke ravni protiteles davice niso preprečile, je tudi omilile niso. Presenetilo jih je tudi, da so imeli ostali družinski člani in medicinske sestre, ki so bile v tesnem stiku z bolnikom, vrednosti protiteles v krvi zelo nizke, v grlu pa živeče bakterije davice, a se kljub temu bolezni niso našli (Hartley et al., 1950). Tudi Link (2005) navaja, da so leta 1994 starost, primerno za cepljenje otrok proti ošpicam, določili na podlagi ugotovitve, da imajo mame otrok, ki so bile v otroštvu cepljene proti ošpicam, manj protiteles proti tem kot mame, ki niso bile cepljene. Lydall (2014) tako poudarja, da cepljenje povzroča tvorbo protiteles, ne povzroča pa nikakršne imunosti.

5.1 Tipi cepiv

Dobro razumevanje in poznavanje virusov in bakterij, predvsem pa tega, kako povzročajo bolezen, je ključnega pomena pri razvoju cepiv (Belhorn, 2009). Cepilna industrija je

razširila dosegljive tipe cepiv in jih s skrbno izdelavo vsakega cepiva, ki temelji na značilnostih patogena, naredila varnejše in učinkovitejše (Hand, 2013).

5.1.1 Živa, oslabljena (atenuirana) cepiva

Živa cepiva so najuspešnejša od vseh vrst cepiv. Sestavljena so iz živih patogenih delcev, ki so manj virulentni in nesposobni povzročiti bolezni (Belhorn, 2009), a kljub temu zmožni razmnoževanja v gostitelju (Kraigher et al., 2011). To dosežejo tako, da patogenemu mikrobu omogočijo prehajanje skozi vrsto celičnih kultur pri piščančjih zarodkih (Hand, 2013). Živa cepiva zagotavljajo dolgo trajajočo zaščito pred boleznijo, obstaja pa tudi možnost, da prejemnik cepiva zbolí za lažjo obliko bolezni, proti kateri je cepljen. Iz tega razloga so živa cepiva kontraindicirana pri osebah, ki imajo bolezen imunskega sistema, in tistih, ki jemljejo zdravila, katerih stranski učinek je oslabitev imunskega sistema (Belhorn, 2009). Slabosti tega cepiva so, da se mikrob lahko vrne v bolj virulentno obliko, povzroči hudo obliko bolezni pri imunsko ogroženih bolnikih, povzroči preobčutljivostne reakcije na proteine, ki so bili dodani med procesom oslabitve patogena (npr. kokošja jajca), in predstavlja nevarnost za prenos živalskega virusa (Naish, Syndercombe Court, 2014). Primer takšnega cepiva je cepivo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (MMR) (Chetan, Dinesh, 2006).

5.1.2 Mrtva (inaktivirana) cepiva

Mrtva ali inaktivirana cepiva so narejena iz patogenov, ki so bili ubiti (bakterije in glive) ali inaktivirani (virusi) v procesu segrevanja ali pri izpostavitvi kemikalijam (npr. formaldehid). Imunski sistem kljub temu prepozna patogen in začne tvoriti protitelesa nanj (Hand, 2013). Ta cepiva v prejemniku ne morejo povzročiti bolezni (Belhorn, 2009). Ker pa je patogen mrtev oz. inaktiviran, so za dober imunski odziv potrebni poživitevni odmerki, saj je delovanje takega cepiva kratko (Naish, Syndercombe Court, 2014). Primer takšnega cepiva je inaktivirano cepivo proti otroški paralizi (IPV) (Chetan, Dinesh, 2006).

5.1.3 Cepiva iz očiščenih delov mikroorganizmov (cepiva »subunit«)

Ta cepiva vsebujejo samo del patogenega mikroba, navadno specifični protein iz mikrobove zunanje površine. Imunski sistem se do proteina obnaša kot do antigena in ustvari protitelesa za boj proti njemu (Hand, 2013). Slabost tega cepiva je, da stimulira samo celice B in tako izzove primarni odziv, ne pa daljšega antigenskega spomina, ki je rezultat aktivacije celic T (Naish, Syndercombe Court, 2014). Primeri takšnega cepiva so cepivo proti Hib, cepivo proti oslovskemu kašlju in cepivo proti hepatitisu B (Chetan, Dinesh, 2006).

5.1.4 Toksoidna cepiva

Včasih bolezen povzroči toksin, ki ga proizvaja bakterija, in ne bakterija sama. V tem primeru je za proizvodnjo cepiva potreben samo toksin. Toksin s toplotno ali kemično obdelavo postane toksoid (Hand, 2013). Toksoid je inaktiviran toksin ali toksična snov, ki jo proizvaja organizem (Belhorn, 2009). Primer takšnega cepiva je cepivo proti davici in tetanusu (Chetan, Dinesh, 2006).

5.1.5 Konjugirana cepiva

V konjugiranih cepivih je na proteinski nosilec kovalentno vezan polisaharid, ki je tako mnogo bolj imunogen, kot bi bil brez proteinskega nosilca (Kraigher et al., 2011).

5.2 Sestavine cepiv

Poleg zdravilne učinkovine (antigena) je cepivo sestavljeno še iz medija za gojenje, konzervansov in stabilizatorjev ter pomožnih snovi in adjuvansov (Kraigher et al., 2011).

Tomljenovic in Shaw (2012) ugotavljata, da je zanimivo, da tipično cepivo vsebuje vse komponente, ki so pomembne za sprožitev avtoimunskih bolezni, zato niti ni presenetljivo, da lahko sočasno dajanje dveh ali treh adjuvansov ali ponavljajoča se stimulacija

imunskega sistema z istim antigenom premaga genetsko odpornost na avtoimunost (Rose, 2010; Tsumiyama et al., 2009).

5.2.1 Medij za gojenje

Medij za gojenje je sestavljen iz sterilne vode, fiziološke raztopine ali raztopine, ki vsebuje različne beljakovine tujih organizmov (Link, 2005). V mediju za gojenje lahko tako najdemo telečji serum, celice piščančjih zarodkov (Link, 2005), celice opičjih in pasjih ledvic, pljučne celice splavljenih človeških zarodkov (Davidson, 2017), človeški serumski albumin, aminokisljine (Feder, 2010), prašičjo in konjsko kri, kravje možgane (O'Shea, 2009), kvasovke (Shaw, Wong, 2015).

Medij za gojenje se izbere glede na vrsto mikroba in način izdelave cepiva (Davidson, 2017).

5.2.2 Konzervansi

Konzervansi so snovi, ki so dodane z namenom ubijanja ali preprečevanja rasti mikroorganizmov, predvsem bakterij in gliv (Geier et al., 2010). Najpogostejši konzervansi, ki jih najdemo v cepivih, so:

- antibiotiki (gentamicin, neomicin), ki so prisotni v nekaterih cepivih za preprečevanje bakterijske kontaminacije med procesom izdelave cepiv (Offit, Moser, 2011). Lahko so alergeni (Shaw, Wong, 2015). Stranski učinki ob oralnem zaužitju neomicina so izpuščaji, driska, slabost, bruhanje, kolitis ter poškodbe ledvic in ušes;
- formaldehid, ki deluje antimikrobno. Povzroča opekline, alergijske reakcije in je rakotvoren. Lahko je toksičen za ledvice, obstaja pa tudi sum na povzročitev genetskih okvar (Feder, 2010);
- 2-fenoloksietanol, ki je za človeka lahko toksičen (Shaw, Wong, 2015). Nadomestil je živosrebrni konzervans tiomersal, saj naj bi bil manj škodljiv (Geier et al., 2010);
- glutaraldehid, ki se uporablja za preprečevanje razraščanja mikroorganizmov. Izpostavljenost povzroča glavobol, zaspanost in omotičnost. Povzroča tudi draženje oči, kože in respiratornega sistema (Feder, 2010);

- etilendiamintetraocetna kislina ali EDTA, ki povzroča draženje in je toksična za ledvice, jetra in pljuča (Feder, 2010);
- mononatrijev glutamat, ki lahko povzroči glavobol, vrtoglavico in bolečino v prsih (Feder, 2010);
- polimiksin B, ki deluje antibakterijsko in je toksičen za možgane in ledvice (Feder, 2010);
- timerosal, ki je organska spojina živega srebra in je znan nevrotoksin, ki lahko povzroči ataksijo, osebnostne motnje, mentalno zaostalost, govorne motnje, avtizem in težave s koncentracijo (Feder, 2010).

Geier in Geier (2003) sta v študiji zagotovila dodatne epidemiološke dokaze za povezavo med povečano vsebnostjo živega srebra v cepivih, ki vsebujejo timerosal, in nevrološkimi motnjami. V neki drugi študiji pa Geier in sodelavci (2010) priznavajo, da nobeden od konzervansov, ki se najpogosteje uporabljajo v cepivih (fenol, 2-fenoloksietanol, timerosal), ni idealen, saj so bili vsi znatno toksični za človeške nevrone.

5.2.3 Stabilizatorji

Med najpogosteje uporabljene stabilizatorje sodijo (Feder, 2010):

- človeški serumski albumin, ki lahko povzroči vročino, slabost in bruhanje ter je alergen;
- telečji serum;
- prašičja želatina, ki lahko povzroči hudo alergijsko reakcijo, ki se kaže kot koprivnica, nizek krvni tlak, izcedek iz nosu in omedlevica;
- laktoza, ki je alergena in povzroča bruhanje, drisko, zaprtje, izpuščaje in koprivnico;
- mononatrijev glutamat, ki lahko povzroči glavobol, vrtoglavico in bolečino v prsih;
- natrijev acetat, ki je ob zaužitju ali stiku s kožo škodljiv;
- sorbitol, ki lahko povzroči izpuščaj, srbečico, oteklino, slabost, napenjanje, drisko in krče;
- sukroza, ki jo povezujejo z debelostjo, inzulinsko rezistenco, hipoglikemijo in diabetesom.

Brez prisotnosti stabilizatorjev bi se kakovost antigenov v cepivu v času proizvodnje, transporta in shranjevanja zaradi temperaturnih sprememb poslabšala (Feemster, 2017), hkrati pa stabilizatorji preprečujejo nastanek kemičnih reakcij v cepivu, s čimer preprečijo, da se komponente ločijo druga od druge (Shaw, Wong, 2015).

5.2.4 Soli za uravnavanje pH

Med soli za uravnavanje pH sodijo (Feder, 2010):

- klorovodikova kislina, ki je ekstremno korozivna. Škoduje koži in očem ter je ob zaužitju smrtna;
- fosfatni pufri, ki so ob zaužitju, vdihovanju ali stiku s kožo škodljivi. Povzročijo lahko draženje oči, ušes, respiratornega sistema in kože. Vplivajo tudi na ledvice, srce in možgane;
- natrijev borat, ki je škodljiv ob zaužitju in stiku s kožo. V velikih odmerkih lahko povzroči kašelj, pomanjkanje sape, mišični krč, poškodbe ledvic, šok, komo in smrt;
- natrijev hidroksid, ki je ob zaužitju toksičen in povzroča opekline.

Koncentracija soli, ki se uporabi v določenem cepivu, temelji na izotoničnosti, pH-ju in drugih stabilizatorjih, ki so uporabljeni v cepivu (Katdare, Chaubal, 2006).

5.2.5 Tenzidi

Med najpogosteje uporabljene tenzide sodita:

- polisorbat 20, ki lahko povzroči draženje kože in oči (Feder, 2010);
- polisorbat 80, ki lahko povzroči draženje oči in anafilaktični šok (Shaw, 2011).

Tenzidi v cepivih preprečujejo agregacijo (Kraigher et al., 2011).

5.2.6 Adjuvansi

Adjuvansi so med proizvodnjo cepiv dodane snovi z namenom nespecifičnega povečanja imunskega odziva na antigen (Černič, 2018).

Najpogosteje uporabljeni adjuvansi (Feder, 2010):

- aluminijev hidroksid, ki ga znanstveniki povezujejo z alzheimerjevo boleznijo, demenco, Parkinsonovo boleznijo in amiotrofično lateralno sklerozo. Hkrati ga povezujejo tudi z rdečico, oteklino in vnetjem na mestu vboda;
- aluminijev fosfat, katerega stranski učinki so slabost, bruhanje, driska in šok. Škodljiv je tudi za ledvice in jetra;
- aluminijev sulfat, ki draži kožo, oči in respiratorni sistem. Med stranske učinke pa spadajo tudi slabost, bruhanje in driska.

Kot navajajo Bishop in sodelavci (1997), je aluminij nevrotoksin, ki dokazano zmanjšuje prenatalni in postnatalni razvoj možganov pri ljudeh in poizkusnih živalih. Med prenatalnim in zgodnjim postnatalnim razvojem so možgani izredno ranljivi za nevrotoksične dražljaje, hkrati pa je to zelo občutljivo obdobje hitrega razvoja možganov, ko krvno-možganska bariera še ni v celoti razvita in tako bolj prepustna za toksine (Dorea, Marques, 2010; Zheng, 2001). Ravno zaradi svoje nevrotoksičnosti je potencialni stimulator imunskega sistema, zaradi česar se uporablja kot adjuvans (Batista-Duarte et al., 2011; Tomljenovic, Shaw, 2011; Israeli et al., 2009). Dolgoročna prisotnost aluminija iz cepiv v telesu pri odraslem lahko vodi do kognitivnih disfunkcij in avtoimunih obolenj (Shoenfeld, Agmon-Levin, 2011; Couette et al., 2009). Znano pa je tudi, da se aluminij iz cepiv v telesu lahko zadrži in nalaga do 11 let (Černič, 2018).

Offit in Moser (2011) pišeta, da aluminij lahko najdemo v zraku, ki ga dihamo, hrani, ki jo jemo, in vodi, ki jo pijemo. V cepivih naj bi bila manjša količina aluminija od tiste, s katero se dojenček sooča vsakodnevno. Trdita celo, da izključno dojeni otroci do svojega šestega meseca življenja prek materinega mleka zaužijejo 10 mg aluminija, kar verjetno tudi drži, vendar pa se stopnja absorpcije oralno zaužitega aluminija bistveno razlikuje od stopnje absorpcije injiciranega aluminija. Pri oralno zaužitem aluminiju se v krvožilni sistem absorbira le 0,25% aluminija, medtem ko se aluminij iz cepiv absorbira skoraj 100-odstotno (Černič, 2018). Černič (2018) opozarja, da trimesečni dojenček v Sloveniji že ob

prvem cepljenju prejme 500 mcg aluminija, kar je 12,7- do 21,7-krat višja vrednost, kot jo FDA še določa za varno mejo dnevnega vnosa.

5.3 Kontaminacija cepiv

Celične kulture, ki so gojene na živalskih tkivih, se v proizvodnji cepiv okužijo z virusi ali bakterijami, ki ne bi smeli biti med sestavinami cepiv. V obeh znamkah cepiva proti rotavirusu so leta 2010 odkrili delčke prašičjega virusa (Lydall, 2014). V cepivu proti ošpicam, mumpsu in rdečkam so leta 1993 odkrili virus, ki povzroča prašičjo kugo (pri kravah povzroča drisko in sterilnost) (Harasawa, Tomiyama, 1994), raziskovalci pa opozarjajo, da je ta virus povezan z gastroenteritisom in mikrocefalijo pri ljudeh (Yolken et al., 1989; Potts et al., 1987). Virus SV40, ki ga prenašajo azijske opice, so v poznih 50. letih prejšnjega stoletja odkrili v ameriškem cepivu proti otroški paralizi (Sweet, Hilleman, 1960). Virus SV40 pri laboratorijskih živalih povzroča raka (Eddy et al., 1962; Girardi et al., 1962), raziskovalci pa so potrdili, da ga povzroča tudi v človeškem tkivu (Carbone et al., 2003).

6 RAZPRAVA

Zgodovina cepljenja v Sloveniji sega v leto 1800, ko je bilo uvedeno prvo obvezno cepljenje proti črnim kozam. Napredek medicinskega znanja in razvoj proizvodnje cepiv pa sta poskrbela, da so se cepljenju proti kozam pridružila nova cepljenja (Kraigher et al., 2011).

V povezavi s prvim raziskovalnim vprašanjem smo ugotovili, da se je cepilni program v Sloveniji razvijal skladno z nalezljivostjo bolezni in stopnjo precepljenosti, posledično pa so bili tako dodani tudi poživitveni odmerki določenih cepiv. Skladno z nalezljivostjo se je iz cepilnega urnika odstranilo cepljenje proti črnim kozam, zadnje dodano obvezno cepljenje pa je bilo cepljenje proti hemofilnim influencam tipa B, ki je bilo dodano leta 2000. Na podlagi zagotovitev najboljše zaščite s cepivi se je z leti kar nekajkrat spremenila tudi starostna meja za prejem določenega odmerka določenega cepiva. Iz Tabele 3 je razvidno, da se je starostna meja za prejem prvega odmerka cepiva proti ošpicam spremenila kar dvakrat. Zuckerman in sodelavci (2004) tako ugotavljajo, da naj bi se starostna meja za prejem določenega odmerka cepiva spreminjala zaradi slabšega delovanja cepiva ob prisotnosti materinih protiteles (dvig starostne meje na prvo leto starosti), nezadostnega odziva na cepivo (primarna odpoved cepiva) in izgube imunosti (sekundarna odpoved cepiva), hkrati pa priznava, da z aplikacijo živega cepiva proti ošpicam ne dosežemo dosmrtno imunosti.

Omembe vredno je tudi cepljenje proti hepatitisu B, ki se prenaša prek krvi in telesnih tekočin (Willis, 2007) in je bilo v Sloveniji uvedeno leta 1998. Cepljenje poraja mnogo vprašanj o izpostavljenosti mladostnikov kontaminiranim predmetom. Združenje ameriških zdravnikov in kirurgov (Orient, 1999) pa je izjavilo celo, da je možnost, da otrok utрпи resne stranske učinke po cepljenju, stokrat večja od tveganja, da se okuži s hepatitisom B. Zadnja sprememba na cepilnem programu se je zgodila leta 2005, ko je prišlo do ukinitve cepljenja proti tuberkulozi, ki je ostalo obvezno za novorojenčke, katerih vsaj en starš je priseljenc iz države, v kateri tuberkuloza še vedno velja za endemično (Lydall, 2014). Urnik obveznih cepljenj tako ostaja enak že približno 13 let.

Starši cepljenje najpogosteje zavračajo zaradi strahu pred stranskimi učinki, ki so posledica sestavin cepiv. Že hiter pregled seznama sestavin, ki je naveden v navodilih za uporabo, ki so priložena cepivu, nam zasadi dvom o varnosti sestavin, kljub temu pa ni dovolj, da

zaključimo, da so sestavine nevarne. Da odgovorimo na drugo raziskovalno vprašanje o morebitni škodljivosti sestavin cepiv, je potreben podrobnejši pregled literature, ki pa si je nasprotujoča. Navin (2015) trdi, da dokaz o škodljivosti točno določene formulacije in količine sestavin, ki so v cepivih za ljudi, ne obstaja, kljub temu pa je znano, da je količina aluminija v cepivih, ki so prisotna pri nas, večja od še varne količine dnevnega vnosa s strani FDA. Imunski in živčni sistem sta osrednji tarči cepiv oziroma njihovih sestavin, zato so poškodbe možganov in živčnega sistema kot tudi sprožanje avtoimunskih procesov v organizmu osrednje posledice cepljenja (Černič, 2018).

Kljub temu da je znan nevrotoksin, se aluminij v različnih oblikah pojavlja v cepivih kot aluminijev adjuvans. Njegova absorpcija v krvno-žilni sistem je skoraj 100-odstotna, pri tem pa ni zanemarljiv podatek, da je krvno-možganska bariera pri novorojenčkih in malih otrocih še nezrela in tako posledično toliko bolj prepustna za toksine (Černič, 2018). Ponavljajoče stimuliranje imunskega sistema z visokimi dozami aluminijevega adjuvansa pa lahko pripelje tudi do stanja imunske hiperaktivnosti, ki je znan dejavnik tveganja za avtoimuna obolenja (Shoenfeld, Agmon-Levin, 2011; Eskandari et al., 2003; Wilder, 1995). Skoraj polovico tiomersala, ki se uporablja kot konzervans, predstavlja živo srebro. Živo srebro je znan nevro- in nefrotoksin, ki se nalaga v centralnem živčnem sistemu in ledvicah. Leta 2000 je bil tiomersal odstranjen iz večine cepiv, še vedno pa ga lahko najdemo v vseh cepivih proti gripi (Černič, 2018). Svetovna zdravstvena organizacija (WHO – World health organization, 2018) cepljenje proti gripi priporoča vsem nosečnicam in trdi, da je le-to varno, kljub temu da cepivo prehaja tudi v plodov krvni obtok. Tudi ginekologi in porodničarji se v večini strinjajo, da so tveganja za razvijajoči se plod pri cepljenju med nosečnostjo zgolj teoretične narave (Wilson et al., 2010). Aluminijev adjuvans in tiomersal spadata med najbolj zaskrbljujoči sestavini cepiv, po podrobnem pregledu literature pa smo ugotovili, da sta za človeka škodljivi, če ne celo strupeni. Njuna količina v cepivih je prevelika, delovanje na človeške možgane pa premalo raziskano.

Sporna je tudi uporaba živalskih tkiv, ki se v proizvodnji cepiv uporabljajo za gojenje celičnih kultur. Med procesom gojenja se lahko celične kulture nenamerno kontaminirajo z bakterijami in virusi, ki ne bi smeli biti med sestavinami cepiv, zato cepilna industrija dela v smeri izdelovanj cepiv iz splavljenih človeških zarodkov (med sestavinami v navodilih jih najdemo kot »diploidne celice«), saj je verjetnost kontaminacije človeškega tkiva z neželenimi mikrobi zelo majhna, hkrati pa je odkup teles splavljenih zarodkov mnogo

cenejši od lova v divjini ali reje živali, ki bi jih drugače uporabili za gojenje celičnih kultur (Lydall, 2014).

Sestavine cepiv z leti tako z izjemo odstranitve strupenega tiomersala iz večine cepiv v večini ostajajo iste, kar je tudi odgovor na tretje raziskovalno vprašanje, ki smo si ga zastavili v diplomskem delu.

Kljub zgornjim ugotovitvam se moramo zavedati, da je zaščita pred zbolevanjem in posledično pred posledicami bolezni glavni cilj cepljenja, ki je za dolgoročno zdravje posameznika dokazano koristno, posledično pa nam omogoča tudi vzpostavitev kolektivne imunosti proti bolezni v vsej populaciji (Kraigher et al., 2011). Quick (2018) piše, da je cepljenje najučinkovitejša zaščita pred nalezljivimi boleznimi, ki preprečuje epidemije bolezni, ki so včasih ubijale ali pohabile ljudi. Wounderberg s sodelavci (2017) pa opozarja, da je izboljššan program cepljenja ključnega pomena za preprečevanje epidemij.

7 ZAKLJUČEK

V diplomskem delu smo s pomočjo literature na podlagi zastavljenih ciljev odgovorili na tri raziskovalna vprašanja, ki smo si jih zastavili na začetku pisanja, tako so bili namen in cilji diplomskega dela doseženi.

Kljub temu da se je cepilni urnik obveznih cepljenj v Sloveniji razvijal skladno z nalezljivostjo bolezni in stopnjo precepljenosti, so nanj še vedno uvrščena nekatera cepljenja (hepatitis B), katerih smiselnost je vprašljiva.

Varna in učinkovita cepiva predstavljajo velik izziv farmacevtski industriji, ki dela v smeri izpolnitve le tega. Avtorici diplomskega dela se zdi edino smiselno in odgovorno, da se izvajalci cepljenja informirajo o snoveh, ki jih vbrizgavajo v ranljive novorojenčke z nezrelim imunskim sistemom, hkrati pa je pomembno, da cepljeni (oz. v primeru novorojenčka, dojenčka ali otroka njegovi starši) od izvajalca zahteva originalna navodila cepiva, kjer je navedenih večina sestavin v cepivu, in le-ta podrobno prouči ter se na podlagi prebranega informirano odloči za naslednji korak. Avtorica meni, da je edini ukrep, ki bi pripomogel k izboljšanju kakovosti sestavin cepiv, pritisk javnosti, ki je z leti in povezovanjem prek družabnih omrežij vedno večji.

Kljub ugotovitvam, da je večina sestavin v cepivih škodljivih se moramo zavedati, da cepljenje pripomore h kolektivni imunosti, ki je ključnega pomena pri preventivi preprečevanja nalezljivih bolezni.

8 LITERATURAIN DOKUMENTACIJSKI VIRI

Batista-Duarte A, Lindblade EB, Oviedo-Orta E (2011). Progress in understanding adjuvant immunotoxicity mechanisms. *Toxicol Lett* 203(2): 97–105. doi: [10.1016/j.toxlet.2011.03.001](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.03.001).

Belhorn HT (2009). 100 questions & answers about childhood immunizations. Sudbury: Jones & Bartlett Learning, 1-48.

Bishop NJ, Morley R, Day JP, Lucas A (1997). Aluminium neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous-feeding solutions. *N Engl J Med* 336(22): 1557–61. doi: 10.1056/NEJM199705293362203.

Bope TE, Kellerman DR (2014). *Conn's current therapy*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 1155.

Burns EC, Dunn MA, Brady AM, Starr BN, Blosser GC (2012). *Pediatric primary Care*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Health Science, 433.

Carbone M, Pass HI, Miele L, Bocchetta M (2003). New developments about the association of SV40 with human mesothelioma. *Oncogene* 22(33): 5173–80. doi: [10.1038/sj.onc.1206552](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206552).

Chaitow L (1998). Cepljenje in imunizacija: Nevarnosti, zablude in alternative: (dejstva, ki bi jih morali poznati vsi starši). Maribor: Iztok Vrhovec, 1–161.

Chetan DM, Dinesh KP (2006). *Health and pharmaceutical biotechnology*. New Delhi: Laxmi Publications, 72.

Couette M, Boisse MF, Maison P et al. (2009). Long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide is associated with chronic cognitive dysfunction. *J Inorg Biochem* 103(11): 1571–8. doi: [10.1016/j.jinorgbio.2009.08.005](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2009.08.005).

Černič M (2018). Ideološki konstrukti o cepljenju. 2. izdaja. Ljubljana: Založba Vega, 136-271.

Davidson T (2017). *Vaccines: history, science, and issues*. Santa Barbara: ABC-CLIO, 1-82.

Dorea JG, Marques RC (2010). Infant's exposure to aluminium from vaccines and breast milk during the first 6 months. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 20(7): 598–601. doi:[10.1038/jes.2009.64](https://doi.org/10.1038/jes.2009.64).

Eddy BE, Borman GS, Grubbs GE, Young RD (1962). Identification of the oncogenic substance in rhesus monkey kidney cell cultures as simian virus 40. *Virology* 17(1): 65–75. doi:[10.1016/0042-6822\(62\)90082-X](https://doi.org/10.1016/0042-6822(62)90082-X).

Eskandari F, Webster JI, Sternberg EM (2003). Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases. *Arthritis Res Ther* 5(6): 251–65. doi:[10.1186/ar1002](https://doi.org/10.1186/ar1002).

Feder L (2010). *The parent's concise guide to childhood vaccinations: from newborns to teens, practical medical and natural ways to protect your child*. New York: Hatherleigh Press.

Feemster AK (2017). *Vaccines: what everyone needs to know*. New York: Oxford university press, 10.

Geier AD, Geier RM (2003). An assessment of the impact of thimerosal on childhood neurodevelopmental disorders. *Pediatr Rehabil* 6(2): 97–102. doi:[10.1080/1363849031000139315](https://doi.org/10.1080/1363849031000139315).

Geier AD, Jordan KS, Geier RM (2010). The relative toxicity of compounds used as preservatives in vaccines and biologics. *Med Sci Monit* 16(5): 21–7.

Girardi AJ, Sweet BH, Slotnick VB et al. (1962). Development of tumors in hamsters inoculated in the neonatal period with vacuolating virus, SV40. *Proc Soc Exp Biol Med* 109(3): 649–60. doi: [org/10.3181/00379727-109-27298](https://doi.org/10.3181/00379727-109-27298).

Hand C (2013). *Vaccines*. Minneapolis: ABDO Publishing Company, 40–5.

Harasawa R, Tomiyama T (1994). Evidence of pestivirus RNA in human virus vaccines. *J Clin Microbiol* 32(6): 1604–5.

Hartley P, Tulloch WJ, Anderson M et al. (1950). A study of diphtheria in two areas of Great Britain. Special report series No 272. London: His Majesty's Stationary Office. doi: [10.1136/pgmj.27.305.147](https://doi.org/10.1136/pgmj.27.305.147)

Herlihy MS, Hagood EA (2012). *Your baby's best shot: why vaccines are safe and save lives*. Maryland: Rowman & Littlefield, 1.

Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y (2009). Adjuvants and autoimmunity. *Lupus* 18(13): 1217–25. doi: [10.1177/0961203309345724](https://doi.org/10.1177/0961203309345724).

Katdare A, Chaubal M (2006). *Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery systems*. New York: CRC Press, 337.

Kraigher A (1982). Imunizacijski program in uspehi vakcinacij v SR Sloveniji. *Obzor Zdrav Neg* 16(3): 134–40.

Kraigher A, Sočan M, Vitek GM et al., eds. (2004). *Analiza izvajanja imunizacijskega programa in drugih ukrepov za varstvo prebivalstva pred nalezljivimi boleznimi v Sloveniji v letu 2004*. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, Center za nalezljive bolezni. Dostopno na: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/analiza_izvajanja_imunizacijskega_programa_2004.pdf<25.3.2018>.

Kraigher A, Vitek GM, Učakar V et al., eds. (2005) *Analiza izvajanja imunizacijskega programa v Sloveniji v letu 2005*. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, Center za nalezljive bolezni. Dostopno na: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/analiza_izvajanja_imunizacijskega_programa_2005.pdf<25.3.2018>.

Kraigher A, Ihan A, Avčin T (2011). *Cepljenje in cepiva – dobre prakse varnega cepljenja*. Ljubljana: Sekcija za preventivno medicino SZD, Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD, Inštitut za varovanje zdravja.

Link K (2005). *The vaccine controversy: the history, use, and safety of vaccinations*. Westport: Praeger Publishers, 1-169.

Lipič FV (2007). Bolezni Ljubljancev. Ljubljana: Založba ZRC, Znanstveno društvo za zgodovino zdravstvene kulture Slovenije, 55.

Lydall W (2014). Otroštvo brez cepiv. Šentjernej: Zavod naravna imunost, 1-281.

Miller ZN (2004). Cepiva: so zares varna in učinkovita?. Ljubljana: Ved, 3-119.

Naish J, Syndercombe Court D, eds. (2014). Medical Sciences. 2nd^{ed}. London: Saunders Elsevier, 232.

Navin M (2015). Values and vaccine refusal: Hard questions in ethics, epidemiology, and health care. New York: Routledge.

NIJZ – Nacionalni inštitut za javno zdravje (2016). Koledar cepljenja predšolskih in šolskih otrok v Sloveniji. Dostopno na: <http://www.nijz.si/sl/koledar-cepljenja-predsolstkih-in-solskih-otrok-v-sloveniji<25.3.2018>>.

NIJZ – Nacionalni inštitut za javno zdravje (2018). Navodila za izvajanje Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2018. Dostopno na: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/navodila_za_izvajanje_ip_2018.pdf<25.3.2018>.

Offit AP, Bell LM (2003). Vaccines: What You Should Know. New Jersey: John Wiley & Sons, 8.

Offit AP, Moser AC (2011). Vaccines and Your Child: Separating Fact from Fiction. 1st ed. New York: Columbia university press, 3-14.

Orient J (1999). Statement of the Association of american physician and surgeons: RE: Hepatitis B vaccine. Tucson: Association of american physician and surgeons. Dostopno na: <https://www.aapsonline.org/testimony/hepbcom.htm<20.8.2018>>.

O'Shea WG (2009). Lifestyle Choices ... Up to You!. Florida: Xulon Press, 249.

Potts BJ, Sever JL, Tzan NR, Huddleston D, Elder GA (1987). Possible role of pestiviruses in microcephaly. Lancet 329(8539): 972–3. doi: [10.1016/S0140-6736\(87\)90311-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(87)90311-4).

Pravilnik o določitvi Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2018 (2018). Ur L RS 24/18.

Quick DJ, Fryer B (2018). The end of epidemics: The looming threat to Humanity and how to stop it. New York: St. Martin's Press, 136.

Rose NR (2010). Autoimmunity, infection and adjuvants. *Lupus* 19(4): 354–8. doi: [10.1177/0961203309360670](https://doi.org/10.1177/0961203309360670).

Shaw B (2011). Many vaccines contain polysorbate 80 which can cause anaphylactic shock. Dostopno na: https://www.naturalnews.com/033406_vaccines_polysorbate_80.html<3.6.2018>.

Shaw M, Wong C, eds. (2015). The Practical Compendium od Immunisations for International Travel. Auckland: Adis, 53–5.

Shoenfeld Y, Agmon-Levin N (2011). 'ASIA' – autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 36(1): 4–8. doi: [10.1016/j.jaut.2010.07.003](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2010.07.003).

Slavec ZZ, Slavec K (2013). Zdravstvo proti nalezljivim boleznim skozi čas. *Med Razgl* 52(2): 271–80.

Smith ER (2015). Medicinal chemistry-fusion of traditional and western medicine. 3rd ed. Sharjah: Bentham Science Publishers, 412.

Sweet BH, Hilleman MR (1960). The vacuolating virus S.V. 40. *Proc Soc Exp Biol Med* 105(2): 420–7. doi: [10.3181/00379727-105-26128](https://doi.org/10.3181/00379727-105-26128).

Tomljenovic L, Shaw CA (2011). Aluminium vaccine adjuvants: are they safe?. *Curr Med Chem* 18(17): 2630–7. doi: [10.2174/092986711795933740](https://doi.org/10.2174/092986711795933740).

Tomljenovic L, Shaw CA (2012). Mechanisms of aluminum adjuvant toxicity and autoimmunity in pediatric populations. *Lupus* 21(2): 223–30. doi: [10.1177/0961203311430221](https://doi.org/10.1177/0961203311430221).

- Tsumiyama K, Miyazaki Y, Shiozawa S (2009). Self-organized criticality theory of autoimmunity. PLoS One 4(12): e8382. doi: [10.1371/journal.pone.0008382](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008382).
- Učakar V, Jeraj I, Vitek GM, eds. (2016). Analiza izvajanja cepljenja v Sloveniji v letu 2016. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, Center za nalezljive bolezni. Dostopno na: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/porocilo_cepljenje2016.pdf<25.3.2018>.
- WHO – World health organization. Gripa je lahko huda bolezen za vas in za vašega otroka. Dostopno na: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/datoteke/who0054_pregnant_factsheet_slo.pdf<20.8.2018>.
- Wilder RL (1995). Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity. Annu Rev Immunol 13(1): 307–38. doi: [10.1146/annurev.iy.13.040195.001515](https://doi.org/10.1146/annurev.iy.13.040195.001515).
- Willis PA, ed.(2007). Hepatitis B reasearch advances. New York: Nova Publishers, 21–3.
- Wilson BC, Nizet V, Remington SJ, Klein OJ, Maldonado Y (2010). Infectious diseases of the fetus and newborn. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 14.
- Woudenberg T, Binnendijk van RS, Sanders EAM et al. (2017). Large measles epidemic in the Netherlands, May 2013 to March2014: changing epidemiology. Euro Surveill 22(3): 30443. doi: [10.2807/1560-7917.ES.2017.22.3.30443](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.3.30443).
- Yolken R, Dubovi EF, Leister F, Reid R, Amneido- Hill J, Santosham M (1989). Infantile gastroenteritis associated with excretion of pestivirus antigen. Lancet 333(8637): 517–20. doi: [10.1016/S0140-6736\(89\)90066-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)90066-4).
- Zheng W (2001). Neurotoxicologyof the brain barrier system: new implications. J Toxicol Clin Toxicol 39(7): 711–9. doi: <https://doi.org/10.1081/CLT-100108512>.
- ZNB - Zakon o nalezljivih boleznih, Ur L RS 33/06.
- Zuckerman JA, Banatvala EJ, Pattison RJ, Griffiths P, Schoub B, eds. (2004). Principles and practice of clinical virology. 5th edition. West Sussex: John Wiley & Sons, 423.