

*Aktuelne teme/  
Current topics*

**Correspondence to:**

**Prof. dr Dušan Lalošević**  
Pasterov zavod Novi Sad,  
Hajduk Veljkova 1.  
Telefon: 021/420-528  
E-mail: pasterov.zavod@gmail.com

**EKSPOZICIJA KOŽE ČOVEKA ORALNOJ  
VAKCINI BESNILA ZA ŽIVOTINJE SA  
ATENUIRANIM SAD BERN SOJEM VIRUSA**

**HUMAN DERMAL EXPOSURE OF AN  
ATTENUATED SAD BERNE ORAL RABIES  
VACCINE**

Dušan Lalošević, Nenad Muškinja, Nenad Vranješ,  
Ljiljana Lazarević-Ivanc, Srđan Stankov,  
Nemanja Obradović, Nemanja Ivanović,

Pasterov zavod Novi Sad, Hajduk Veljkova <sup>1</sup>

*Key words*

rabies, oral vaccine, human exposure

*Ključne reči*

besnilo, oralna vakcina, ekspozicija  
čoveka

*Apstrakt*

U programu oralne vakcinacije lisica u Srbiji koristi se vakcina sa živim atenuisanim sojem virusa besnila SAD Bern, sa dugogodišnjom tradicijom uspešne primene u centralnoj Evropi. Akcidentalno jedna osoba nagazila je na ampulu vakcine i došlo je do direktnog kontakta sa kožom stopala. Zbog postojanja mikrotrauma na koži, pacijent je dobio preventivnu vakcinu besnila za humanu upotrebu. Biološke osobine SAD Bern soja virusa testirane su pri intranazalnoj, intramuskularnoj, intracerebralnoj i oralnoj inokulaciji na miševima i činčilama. Kod obe vrste registrovana je velika patogenost virusa pri intranazalnoj inokulaciji. Iz tog razloga potreban je oprez i kod humane ekspozicije primena konvencionalne vakcine protiv besnila.

Oralna vakcinacija lisica u Srbiji u dva mala terenska ogleda je počela 1999. godine (1, 2, 3), a sistemska akcija pod rukovodstvom Ministarstva poljoprivrede i nadzorom Evropske unije po teritoriji cele Srbije, u jesen 2010. godine. U akciji se koristi vakcina sa atenuisanim živim virusom besnila soja SAD Bern. Mamci sa vakcinom nisu opasni za domaće životinje ali vakcina nije namenjena za vakcinaciju pasa, mačaka i drugih domaćih životinja. Prema propisima, domaće životinje moraju biti vakcinisane inaktivisanom – mrtvom vakcinom pa se ne smeju vakcinisati oralnom vakcinom u čijem sadržaju je živi, atenuirani soj virusa. Ovaj soj virusa može imati i rezidualnu patogenost za životinje, tj. može izazvati vakcinalno besnilo. Ukoliko dođe do akcidentalne ekspozicije čoveka vakcinom, potrebno je pažljivo razmotriti sve okolnosti i eventualno odlučiti se za vakcinaciju standardnim vakcinama za humanu upotrebu.

*Ekspozicija čoveka*

Pacijent star 56 godina, muškarac, javio se u Pasterov zavod jer je u dvorištu svoje vikend-kuće na Fruškoj gori nagazio na oralnu vakcinu za životinje iz

prolećne kampanje 2012. godine. Pri tome plastična ampula sa vakcinom je pukla i tečnost koja predstavlja umnoženi virus besnila razlila se po njegovom stopalu (slika 1). Kako se u vakcini nalazi boja fenol-crveno, stopalo pacijenta je obojeno tako da se ni alkoholom nije moglo očistiti. Drugi vakcinalni mamac pacijent je doneo neoštećen.

Pacijentu je objašnjeno da je crvena boja dodatak u vakcini koji je potpuno netoksičan. Međutim, kako je pacijent dijabetičar, pa se očekuje relativno lošiji imuni sistem, a na stopalu je imao i male punktiformne ozlede (slika 2), data je i uobičajena vakcina protiv besnila po protokolu za preventivnu imunizaciju sa tri doze vakcine.

Iako se dijabetes može smatrati relativnim imunosupresivnim stanjem, postvakcinalni imuni odgovor pacijenta je bio jako dobar, metodom RFFIT (Rapid focus fluorescent inhibition test) imao je 14,6 jedinica (IU), a smatra se da je zaštitni titar 0,5 jedinica.



Slika 1. Stopalo pacijenta obojeno oralnom vakcinom za lisice.



Slika 2. Detalj slike 1, mikrotraume na koži stopala.

### Biološke osobine virusa besnila soja SAD Bern

Soj SAD Bern je atenuisani virus besnila poreklom od besnog psa iz Alabame iz 1935. godine (Street Alabama Dufferin), adaptiran na BHK kulturu ćelija. Prvi put je upotrebljen za oralnu vakcinaciju lisica još sedamdesetih godina u Švajcarskoj. Iako je ovaj soj virusa generalno bezbedan, dokazana je vakcinalna infekcija kod mačke, kune, mlade lisice, ali i kod majmuna babuna pri oralnoj inokulaciji od 2ml<sup>(4)</sup>.

Kako je poznato da soj SAD Bern ima veliku varijabilnost u patogenosti za glodare, a u terenskim uslovima može doći i do njihove ekspozicije, mi smo ispitali patogenost izolata od vakcine koju je doneo pacijent pri raznim metodama inokulacije i na dve vrste laboratorijskih glodara, miševima i činčilama (slika 3).

Titir virusa u uzorku vakcine koji je doneo pacijent bio je  $1,3 \times 10^4$  FFU/ml (fluorescent focus-forming units). Patogenost soja ispitana je na drugoj berbi ovog virusa sa BHK kulture ćelija titra 1010FFU. Inokulacija virusa bila je intracerebralno, intramuskularno, intranazalno i oralnim putem.

Preživljavanje miševa zavisno od puta inokulacije pokazalo je velike razlike (tabela 1). Ovaj soj virusa patogen je za miševima pri intracerebralnoj inokulaciji, ali i pri intranazalnoj. Kod intramuskularne inokulacije ni jedan miš nije obolio, a kod oralne jedan od pet inokulisanih (20%). Činčile su pokazale sličan rezultat, virus je nepatogen pri oralnoj i pri muskularnoj inoku-

laciji, a visoko patogen pri intranazalnoj. Činčilama koje su preživele vađena je krv i određen titar antitela. Kod oralne inokulacije nije bilo merljivih antitela, a kod intramuskularne nađen je srednji titar 4,5 IU.

Način inokulacije	miševi	činčile
Intraoralno	1/5	0/3
Intramuskularno	0/6	0/3
Intranazalno	5/5	5/5
Intracerebralno	6/6	/
Uginulo/inokulisano		

Tabela 1.

Inokulacija miševa i činčila sojem SAD Bern virusa besnila titra 10/10FFU/ml



Slika 3. Činčila u paralizi posle intranazalne inokulacije virusa besnila soja SAD Bern

### Diskusija

Nazalna inokulacija virusa besnila moguća je u prirodi, opisana je kod čoveka, a laboratorijski se radi i na eksperimentalnim životinjama<sup>(5)</sup>. Do sada nije opisana na činčilama, međutim, mi smo uzeli ove glodare kao model sličan krupnijim glodarima kao što su zečevi koji mogu u prirodi biti izloženi oralnoj vakcini za lisice. Interesantno je da vakcinalni virus SAD Bern ne izaziva besnilo pri oralnoj inokulaciji činčila, ali ni imunitet, dok pri intramuskularnoj kao živi virus, indukuje solidan imunitet, a nije patogen. Međutim, pri intranazalnoj inokulaciji, ovaj soj je visoko patogen i za činčile i za miševima.

Intranazalna inokulacija pokazala se jako uspešnom za infekciju virusa besnila atenuisanog soja SAD Bern. Kako se u sluzokoži nosa nalaze mirisne nerve ćelije čiji je modifikovani dendritski nastavak, receptor za miris, na samoj površini sluzokože, virus besnila se lako vezuje za njihove receptore i najkraće putuje do mozga. Njegova rezidualna patogenost pri ovom načinu inokulacije pokazuje da je potrebna opreznost ukoliko dođe do kontakta čoveka sa oralnom vakcinom besnila, a naročito mogu biti izložena deca koja su po prirodi neoprezna.

## Zaključak

SAD Bern soj virusa besnila ima rezidualnu patogenost, koju smo dokazali i pri intranazalnoj inokulaciji, što do sada nije bilo poznato. Iako je ova patogenost mala, potrebno je u slučaju direktne ekspozicije čoveka primeniti postekspozicionu vakcinaciju, naročito ako se radi o mogućoj imunosupresiji ili postojanju mikrotrauma kože ili ekspoziciji sluzokoža.

## Abstract

In the oral vaccination of foxes in Serbia used with live attenuated vaccine strain of rabies virus SAD Bern, with a long tradition of successful implementation in Central Europe. One person accidentally stepped on the vaccine vial and there was a direct contact with the skin feet. Due to the existence of microtrauma to the skin, the patient received preventive rabies vaccine for human use. Biological characteristics of the SAD Bern virus strain were tested at intranasal, intramuscular, intracerebral and oral inoculation in mice and chinchillas. In both types of animals was registered high pathogenicity of the virus inoculation at the nasal route. For this reason, caution is needed in the human exposure and conventional rabies vaccine must be applied.

## LITERATURA:

<sup>1</sup> Jovanović V., Plavša N., Lalić M., Orlić D., Volarev S. Besnilo u Vojvodini u periodu 1955-2000.godine i opravdanost primene oralne vakcinacije lisica. IV jugoslovenski epizootiološki dani, Mataruška Banja, 3-5.april 2002.godine, Beograd, Veterinarska komora Srbije, 2002, str.141

<sup>2</sup> Šinković M. Mogućnosti upotrebe UL vazduhoplova u vazdušnoj distribuciji mamac vakcina protiv besnila lisica, IV Jugoslovenski epizootiološki dani, Mataruška Banja 2002.

<sup>3</sup> Šinković M, Lalošević D, Kuntić V, i sar. Naša iskustva u suzbijanju besnila vakcinacijom lisica. 5. Epizootiološki dani, Subotica, 2-5. april 2003, Zbornik referata str. 281-286.

<sup>4</sup> 3<sup>rd</sup> Consultation on oral immunization of dogs against rabies. WHO, Geneva 21-22 July 1992, 1-14.

<sup>5</sup> Charlton KM, Casey GA. Experimental oral and nasal transmission of rabies virus in mice. Can J Comp Med. 1979; 43(1):10-15.

■ Rad je primljen 23.07.2012.