

Nove i preteće bolesti

Importovane bolesti

Nekada...



Kuga u Evropi u XIV veku



Doktor

Sada....

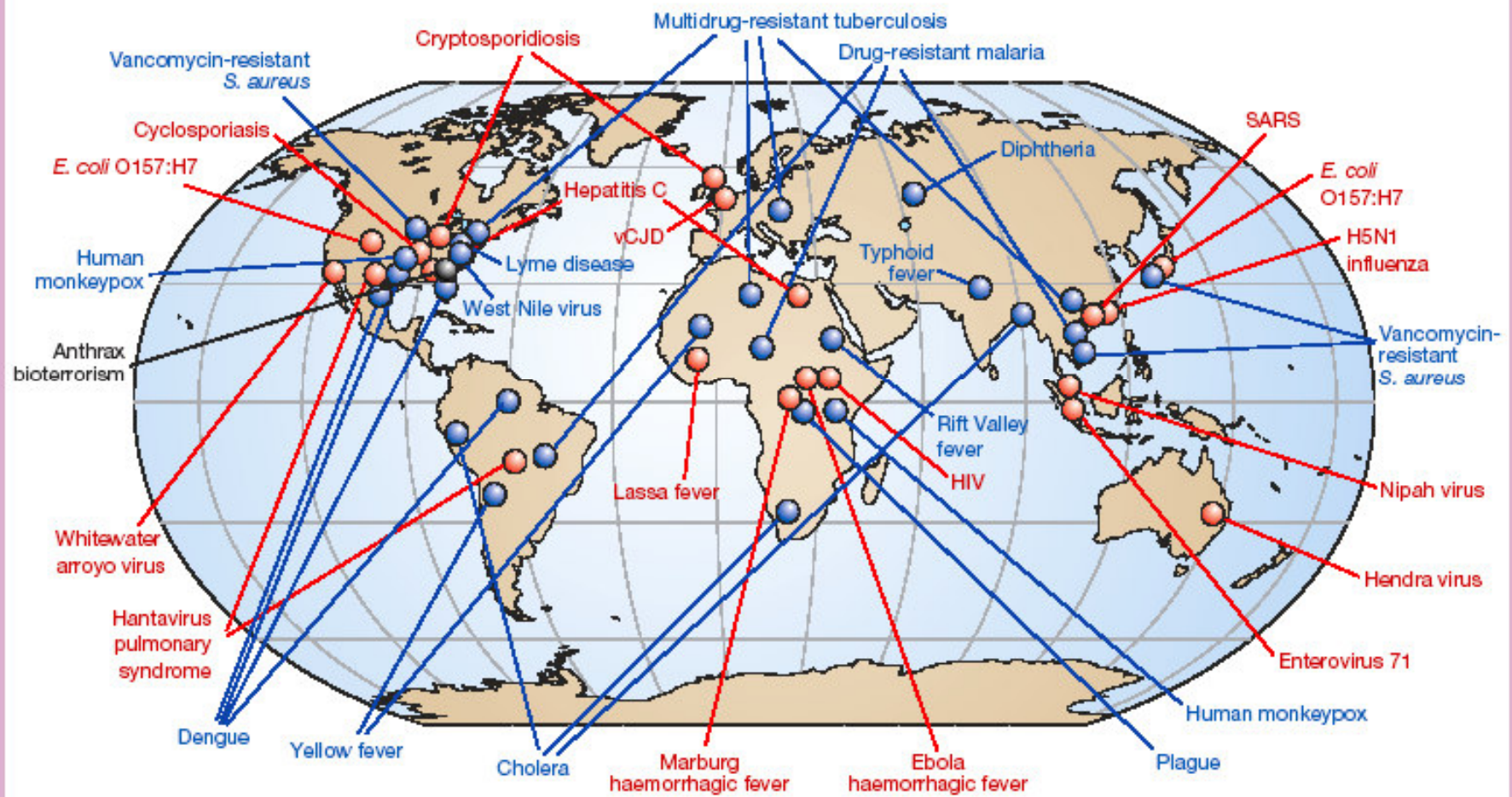


Figure 1 Global examples of emerging and re-emerging infectious diseases, some of which are discussed in the main text. Red represents newly emerging diseases; blue, re-emerging/resurging diseases; black, a 'deliberately emerging' disease. Adapted, with permission, from ref. 23.

Značaj mortaliteta infektivnih bolesti u svetu (SZO)

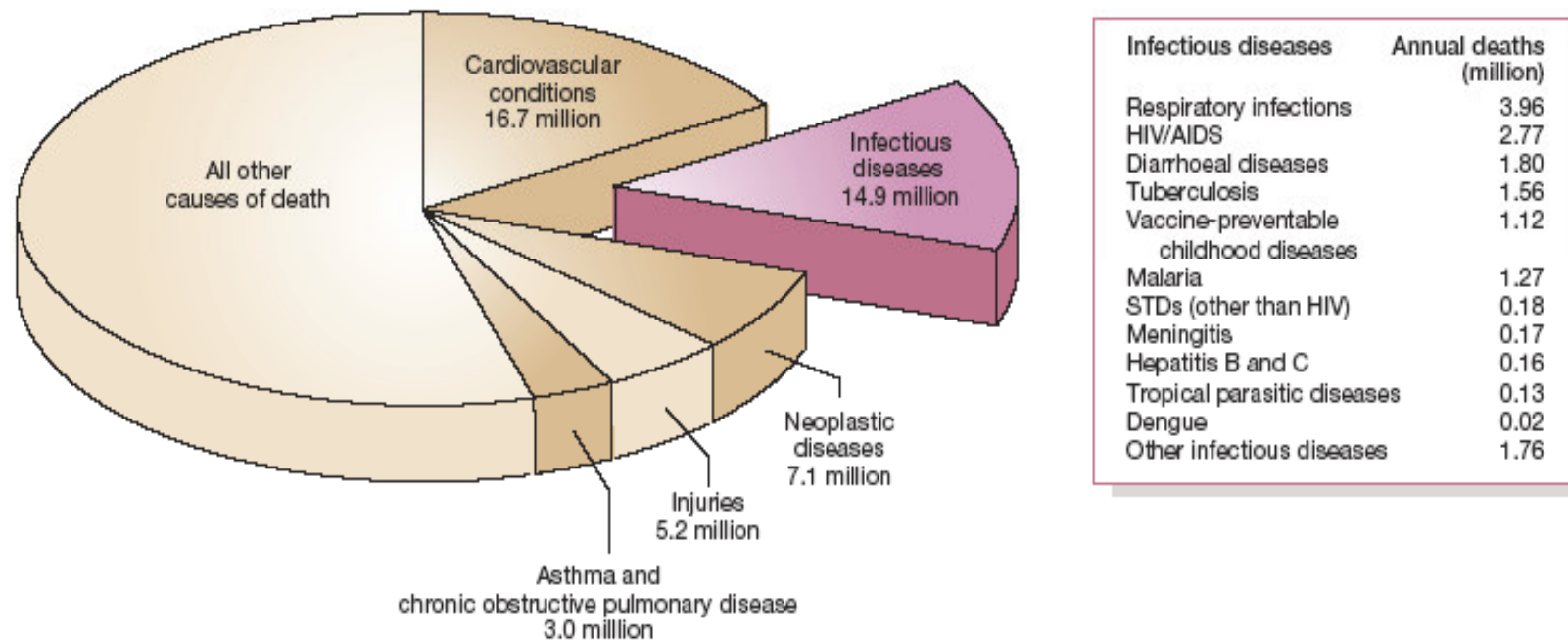


Figure 2 Leading causes of death worldwide. About 15 million (>25%) of 57 million annual deaths worldwide are the direct result of infectious disease. Figures published by the World Health Organization (see <http://www.who.int/whr/en> and ref. 7).

Nove i preteće bolesti

- ***Nove infekcije -“Emerging”***

nove infektivne bolesti, nastaju kao rezultat pojave do sada neidentifikovanih infektivnih agenasa

- ***Preteće infekcije –“Re-emerging”***

preteće infektivne bolesti, rezultat ponovnog ili učestalijeg pojavljivanja već poznatih infektivnih agenasa

Pojam novih infekcija podrazumeva

- Oboljevanje nove populacije domaćina sa poznatim infektivnim agensom
- Potpuno novi infektivni agens i novo oboljenje
- Novi infektivni agens koji prouzrokuje već poznato oboljenje
- Komplikovanja klinička slika oboljenja prouzrokovano poznatim infektivnim agensom

Pojam pretećih infekcija podrazumeva

- Povećana incidenca oboljevanja
- Promena geografske distribucije oboljenja
- Povećanje rezistencije i pojava multirezistentnih infektivnih agenasa

Faktori koji doprinose pojavi novih i pretećih bolesti

1. Demografski i bihevioralni faktori

- Prenaseljenost
- Rizično seksualno ponašanje (HIV, STDs)
- Uživanje narkotika (HIV, hepatitis C)
- Promene u ishrani: internacionalne kuhinje (infekcije koje se prenose hranom)
- Veći broj imunokompromitovanih: stariji, HIV/AIDS, maligniteti, upotreba antibiotika i ostalih lekova

Faktori koji doprinose pojavi novih i pretećih bolesti

2. Tehnološki razvoj i industrijalizacija

- Masovna proizvodnja hrane
- Upotreba antibiotika u proizvodnji hrane
- U medicini: produžavanje ljudskog veka (IK)

3. Ekonomski razvoj, promene u ekosistemima i upotreba zemljišta

- Češće izlaganje divljim životinjama i vektorima bolesti (lajmska bolest....)
- Promene u ekosistemima zbog industrijalizacije

Faktori koji doprinose pojavi novih i pretećih bolesti

4. Međunarodna putovanja i trgovina

- Mogućnost lake transmisije egzotičnih patogeni – avio saobraćaj
- Uvoz hrane i dr.- mogući način prenošenja patogeni

5. Adaptacije i promene mikroorganizama

- Razvoj i širenje rezistencije – posledica prekomerne upotrebe antibiotika
- Povećanje virulencije
- Promena domaćina – (sa životinja na ljude)

Faktori koji doprinose pojavi novih i pretećih bolesti

6. Propusti u prevenciji i merama zaštite zdravlja

- Odsustvo nadzora nad infekcijama
- Neadekvatno prijavljivanje bolesti
- Infrastruktura: vodovod, kanalizacija....
- Neadekvatna ili odsustvo vakcinacije
- Kontrola vektora – insekata npr.

Dodatni faktori koji doprinose pojavi ovih bolesti u novom milenijumu

7. Klimatske promene

8. Siromaštvo

9. Ratovi i gladovanje

10. Upotreba biološkog oružja

Importovane bolesi



Bolesi koje nisu autohtono prisutne na
određenom geografskom području

i/ili

bolesi izazvane sojevima mikroorganizama
koji nisu autohtono prisutni na određenom
području

Turizam - rizik od oboljevanja



CONFERENCE

- Zavisi od destinacije
- Tropski i subtropski krajevi
 - najčešći izvor infekcija (nerazvijenost, klimatski uslovi i endemska žarišta)
 - **22 - 64%** putnika iz tropa po povratku ima zdravstvene probleme uzrokovane importovanim bolestima (podaci SAD)
- Razvijene zemlje – nekad izvor multirezistentnih patogena, dijarealnih infekcija (ETEC, EHEC....) i ređe ostalih

Faktori rizika za importovane bolesi

INGESTIJA

- ***Neispravna voda***

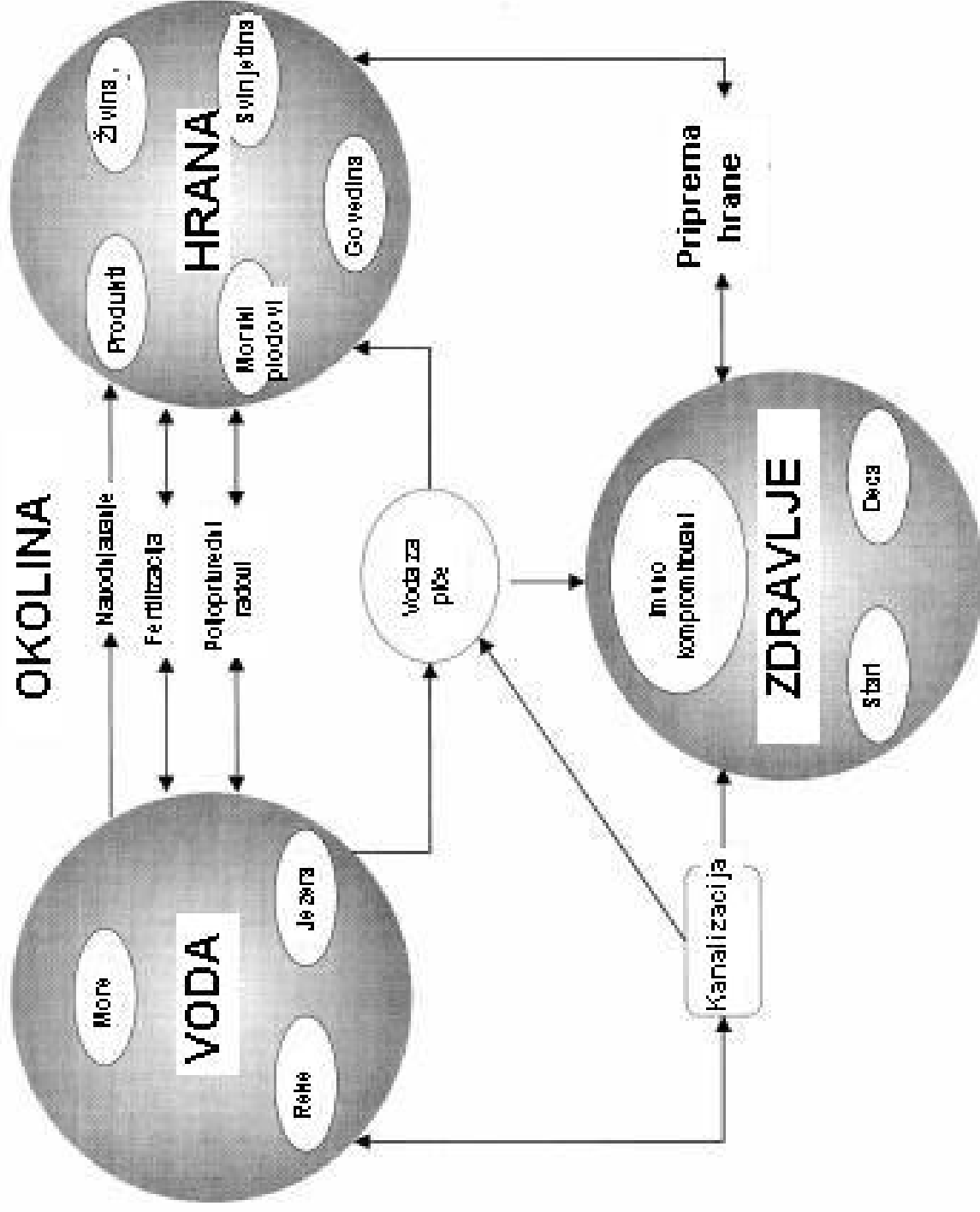
hepatitis A i E, *Salmonella*, *Shigella*, đardija, poliomijelitis, amebijaza, criptosporidioza, kolera, trbušni tifus

- ***Nepasterizovani mlečni proizvodi***

bruceloza, *Salmonella*, *Shigella*, *Listeria monocytogenes*, Q groznica

- ***Termički neobrađena hrana***

Salmonella, *Shigella*, *E.coli*, *Campylobacter*, trihineloz, helmintijaza, amebijaza, toksoplasmoza



OKOLINA

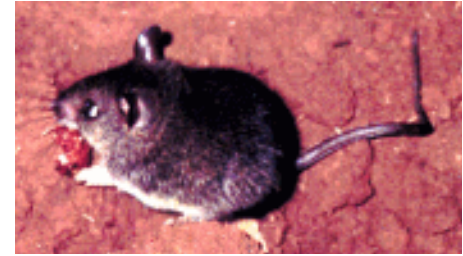
- ***Voda*** – leptospiroza, šistozomijaza, *Acanthamoeba*, *Naegleria* spp.
- ***Zemljište*** – antraks, helmintijaza, kutana larva migrans
- ***Vazduh*** – influenza, morbili, tuberkuloza
- ***Seksualni kontakt*** – HIV, hepatitis B i C, sifilis, gonoreja, herpes
- ***i.v. narkomani/transfuzija*** – HIV, hepatitis B i C, malarija, toksoplazmoza, babezioza
- ***Kontakt sa obolelim*** – TB, EBV, meningitis, lasa, pneumonija

IZLAGANJE VEKTORIMA



- ***Komarci*** – malarija, denga, žuta groznica, encefalitisi, filarijaza
- ***Vaši*** – pegavac, povratna groznica, rogovska groznica
- ***Buve*** – kuga, murini tifus
- ***Krpelji*** – lajmska bolest, babezioza, erlihioza, rikecioze, encefalitisi, Q groznica, tularemija, Krimsko-Kongoanska hemoragična groznica
- ***Grinje*** – tifus šipražja, šuga
- ***Flebotomusi*** – lajšmanijaza, bartoneloza, filarioza
- ***Muve, stenice*** – tripanozomoza, onhocerkoza

KONTAKT SA ŽIVOTINJAMA



- ***Direktan kontakt*** – antraks, rabies, Q groznica, trbušni tifus, tularemija, bruceloza, leptospiroza, ehinokokoza
- ***Kontakt sa sekretima i ekskretima*** – Lasa groznica, hantavirusi, leptospiroza
- ***Kontakt sa životinjskim produktima*** - antraks

Rizik oboljevanja za putnike

- ***Visok:***

- virusne dihareje
- *E.coli* enteritis
- respiratorne infekcije

- ***Umeren:***

- malarija (bez profilakse)
- *Salmonella, Shigella, Campylobacter*
- črta, amebijaza, hepatitis A
- denga, EBV
- gonoreja, *C. trachomatis*, HSV

Rizik oboljevanja za putnike

- ***Nizak:***

- malarija (uz profilaksu)
- TB, rikecioze, leptospiroza, trbušni tifus, kolera, lajmska bolešt
- HIV, HBV, sifilis
- šistozomoze, helmintijaza, borelioze, morbili

- ***Vrlo nizak:***

- antraks, kuga, virusne hemoragične groznice, tularemija
- žuta groznica, rabies, poliomijelitis
- legioneloza, difterija
- tripanozomoza, trihinelozaz, filarioza, toksokarioza, ehinokokoza, gnathostomijaza

Importovane infekcije – Addenbrooke bolnica, Kembridž, period 1998-2002.

Roberts MTM, Lever AML. *Trav Med Infect Dis.* 2003; 1, 227-230.

<i>Plasmodium falciparum</i>	56	Absces jetre	3	Filarijaza	2
<i>Plasmodium vivax</i>	13	Hepatitis A	4	Strongiloidoza	1
<i>Plasmodium ovale</i>	3	Hepatitis B	1	<i>Taenia solium</i>	1
<i>Plasmodium malariae</i>	1	Denga	7	Eozinofilija – uzrok nepoznat	3
Malarija (vrsta nije utvrđena)	12	Tifus	2	Cisticerkoza	2
Febrilnost (uzročnik nije utvrđen)	68	Ehinokokoza	2	Toksoplazmoza	1
Tuberkuloza	17	Amebna dizenterija	1	Lajmska bolest	2
HIV/AIDS	23	Đardioza	1	Virusni meningoencefalitis	1
Legionella pneumonija	1	Šistozomijaza	14	Krpeljski tifus	3
Ospa – uzrok nepoznat	9	Kožna lajšmanioza	4	Ubod krpelja	6
Gastroenteritis	24	Kutana larva migrans	11	Mijaza – Tunga penetrans	4

Importovane infekcije – Hôpital Nord, Marsej, period 1999-2003.

Parola P et al. *Trav Med Infect Dis.* 2006; 4: 61-70.

Malarija 461		<i>Strongyloides</i>	2	MALARIJA	
		Lepra	1	<i>P. falciparum</i>	421
Febrilnost (uzrok nepoznat)	50	Virusni hepatitis (A, B, C, B+C, E)	7	Nekomplikovana	386
Denga	13	Virusni hepatitis (uzrok nepoznat)	1	<i>P.f. + P. vivax</i>	7
Gastroenteritis	9	Amebni apsces jetre	2	<i>P.f. + P. ovale</i>	6
<i>Salmonella typhi</i>	5	<i>Loa loa</i>	3	<i>P.f. + P. vivax</i>	2
<i>Shigella</i>	4	Limfatička filarijaza	3	Teška	17
Dizenterija	3	Šistozomijaza	2	Hiperaktivni malarični sindrom	3
<i>Entamoeba histolytica</i>	1	Mononukleoza (EBV)	2	<i>P. vivax</i>	24
<i>L. pneumophila</i>	1	CMV	1	<i>P. ovale</i>	14
<i>M. pneumoniae</i>	2	Eozinofilija	2	<i>P. malariae</i>	1
Druge resp. infekcije	22	Gnatostomijaza	1	<i>Plasmodium</i> sp.	1

Preteće bakterijske infekcije

- Rezistentni i multirezistentni patogeni

Staphylococcus aureus:

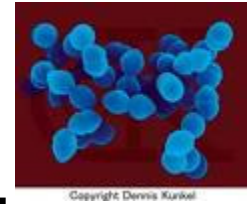


- MRSA
- VISA (vankomicin intermedijaran *S.aureus*)
- VRSA (vankomicin rezistentan *S.aureus*)

Koagulaza negativne stafilokoke

- MRCoNS – meticilin rezistentne koagulaza negativne stafilokoke

***Enterococcus* spp.:**



- VRE – vankomicin rezistentan enetrokok
- HLAR – visok nivo animoglikozidne R
- Rezistencija na penicilin

***Streptococcus pneumoniae*:**



- PRP – penicilin rezistentan pneumokok
- NSPS – penicilin ne osetljiv pneumokok
- MDRP – multi rezistentan (makrolidi, fluorohinoloni.....)

Enterobacteriaceae



- ESBL (beta laktamaze proširenog spektra)

plazmidske beta laktamaze koje dovode do

rezistencije na sve beta laktame osim

karbapenema (terapija izbora) – najčešće

prisutne kod E.coli, K.pneumoniae, P.mirabilis

- Rezistencija na aminoglikozide
- Rezistencija na fluorohinolone

Nefermentijući Gram negativni bacili

- MBL (metalo beta laktamaze)

*rezistencija na sve beta laktame osim
monobaktama*

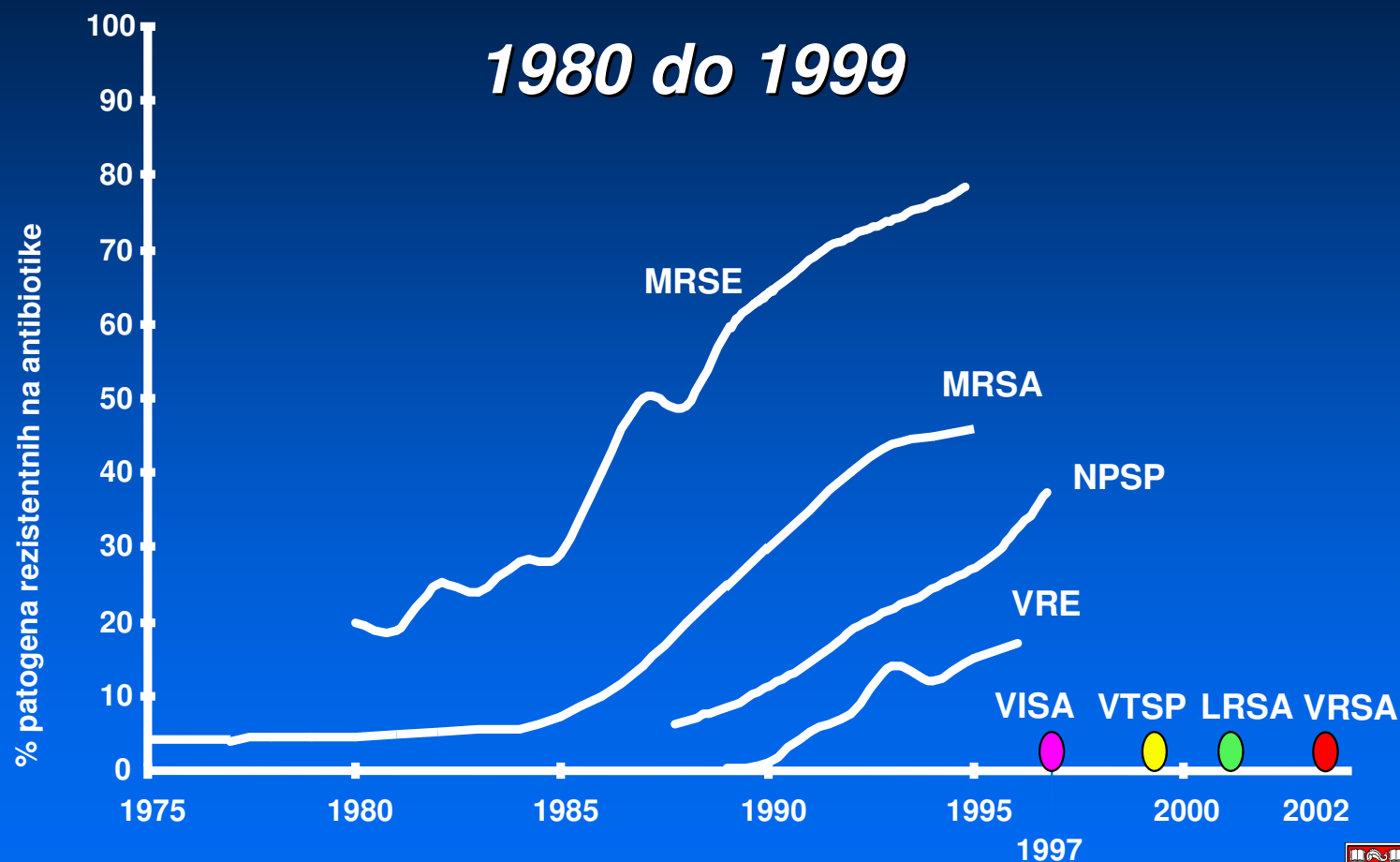
- *Acinetobacter* spp. – multirezistencija
- Panrezistencija



Mnogobrojni ostali rezistentni patogeni.....

- gonokok, meningokok, *H.influenzae*....

Rezistencija kod Gram pozitivnih, SAD



Adapted from Thransberry C. et al. 38th ICAAC, 1998; San Diego, Calif. Abstract E22
 MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1997;46(27):624-636

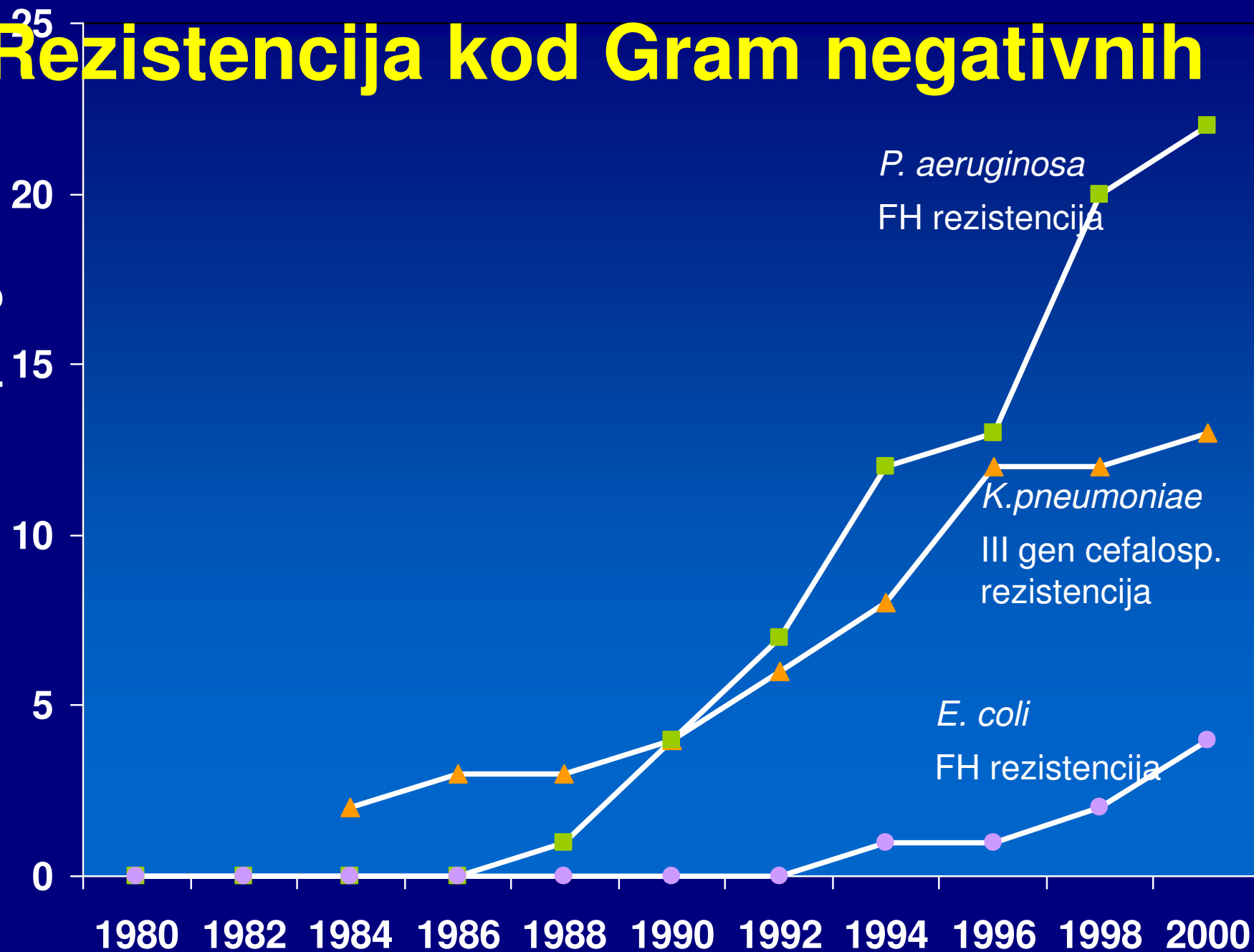


MR – meticilin R SA – *S.aureus*; SE – *S.epidermidis*
 LRSA – linezolid R *S.aureus*
 NPSP – penicilin ne osetljiv *S. pneumoniae*

VISA – vankomicin intermedijaran *S.aureus*
 VRSA – vankomicin R *S.aureus*
 VRE – vankomicin R enterokok

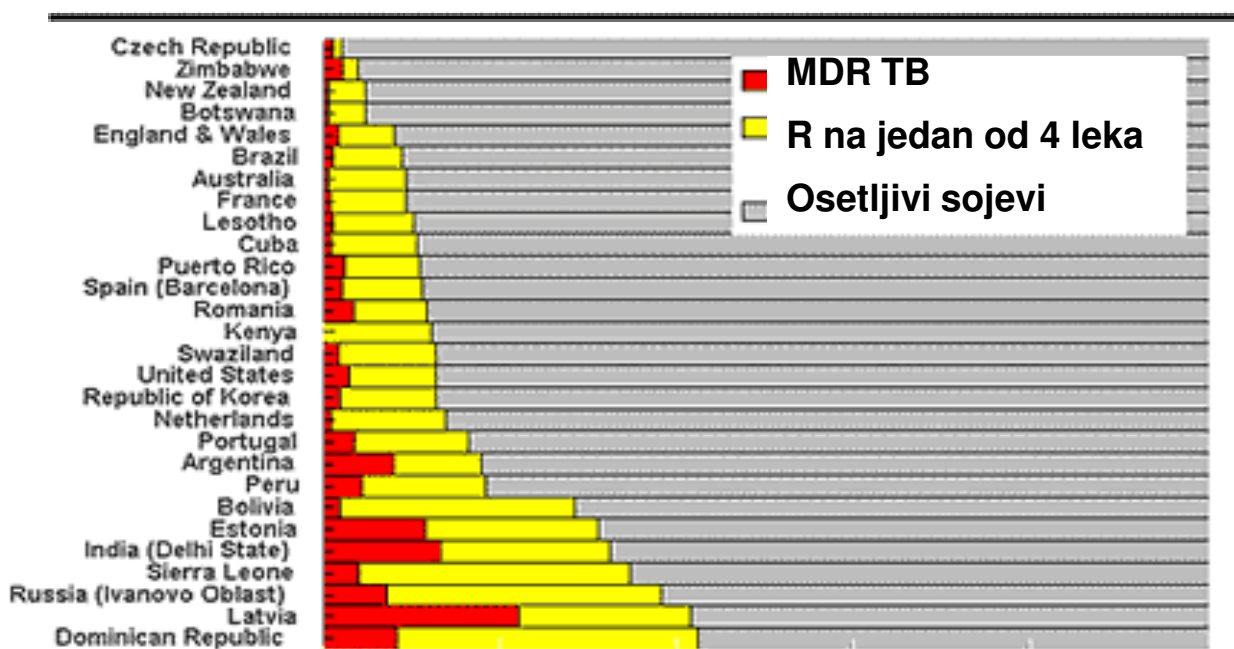
Rezistencija kod Gram negativnih

% rezistentnih patogena

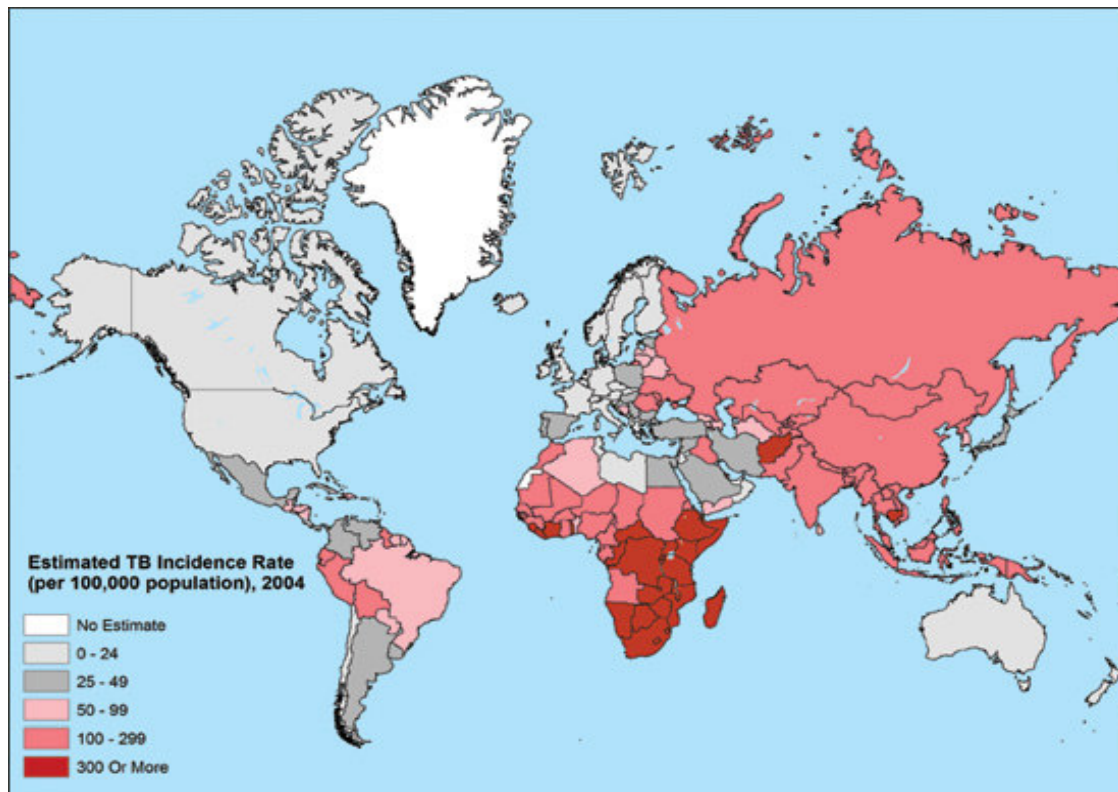


Preteće bakterijske infekcije

- Tuberkuloza
 - ↑ broja slučajeva
 - ↑ rezistencije - MDR TB (multi rezistentna TB)
 - Sinergija sa HIV infekcijom



Source: The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance



**Incidencija
tuberkuloze, 2004.**

**Incidencija MDR
tuberkuloze, 2004.**



Preteće bakterijske infekcije

- Dijarealne infekcije

- E. coli* (EHEC)**

- Najvažniji uzročnik krvave dijareje i bubrežnog sindroma u razvijenim zemljama – kod nas nema podataka

- Salmonella***

- Evropa: *Salmonella* serotip Enteritidis dominira

- Campylobacter* spp.**

- Česte infekcije širom sveta

- Vibrio cholerae***

- povećanje incidence u endemskim krajevima, mogućnost importacije

Preteće bakterijske infekcije

- Infekcije izazvane *Streptococcus pyogenes*-om
 - Povećenje incidencije i težine kliničkih oblika bolesti
- Legionarska bolest
- Meningokokne infekcije (vakcina)
- Lajmska bolest
- Difterija
 - Prestanak vakcinacije i ponovna pojava – Rusija
- Mnogobrojne ostale.....

Nove virusne infekcije

- Lassa groznica (1966)
- Marburg i Ebola hemoragične groznice (1967, 1977)
- AIDS (1983)
- Hepatitis C (1989)
- Hantavirusne infekcije (HFRS 1976, HPS 1993)
- Avian Influenca (1997)
- Nipah encefalitis (1998)
- SARS (2003)



Preteće virusne infekcije

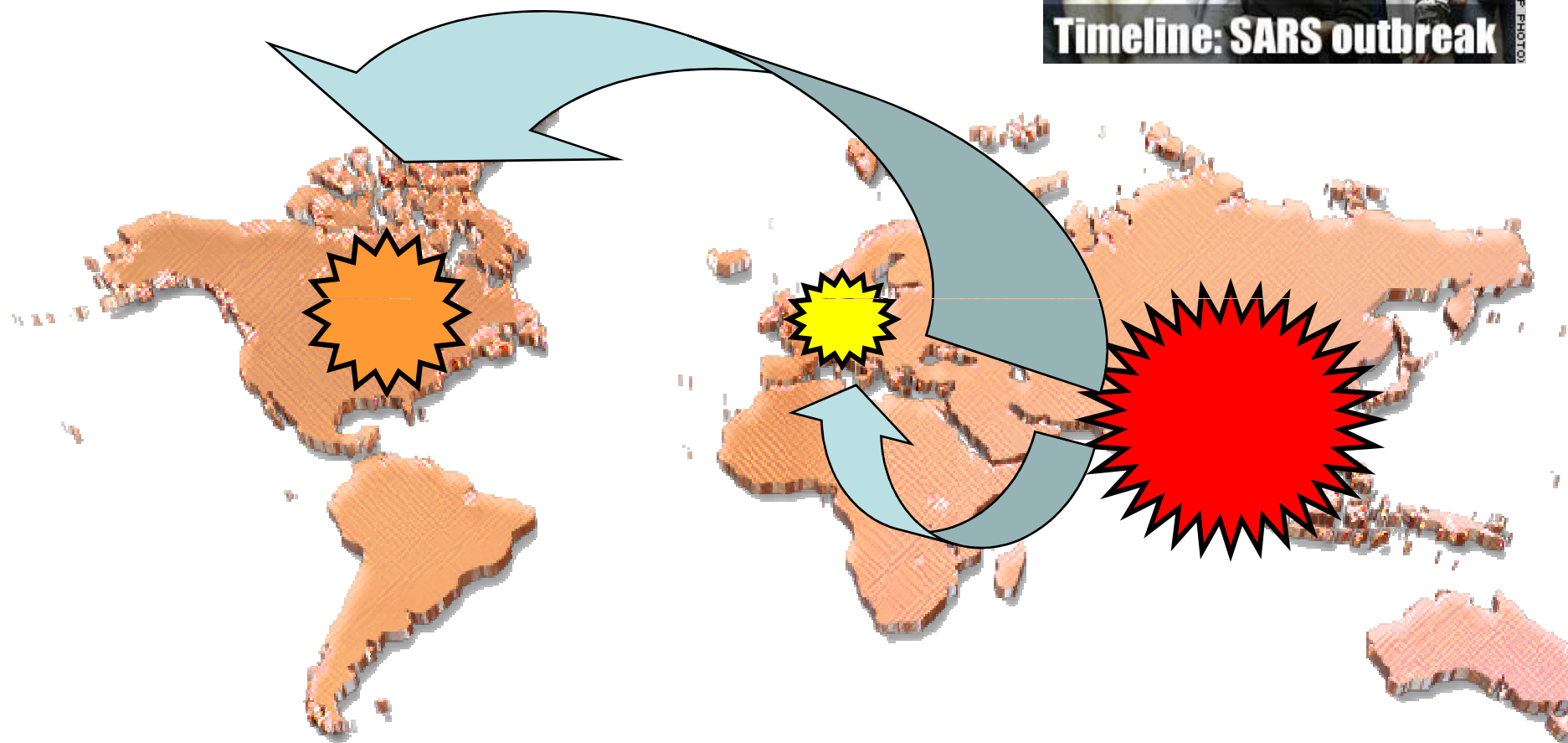
Re-emerging

- Denga
- Žuta groznica
- Rift Valley groznica
- Besnilo
- West Nile encefalitis
- Krimsko-Kongoanska hemoragična groznica
- Krpeljski encefalitis

.



SARS



2003 - Teški Akutni Respiratorni Sindrom (SARS)

SARS

- **SARS Corona virus (*Coronaviridae*)**
- **Smrtnost visoka kod starih (preko 60 godina)**
- **Transmisija:**
 - **direktan kontakt sa obolelim**
 - **kapljični put**
 - **feko-oralni put (!?!)**

Dijagnoza

- **PCR, IF, izolacija u kulturi ćelija**



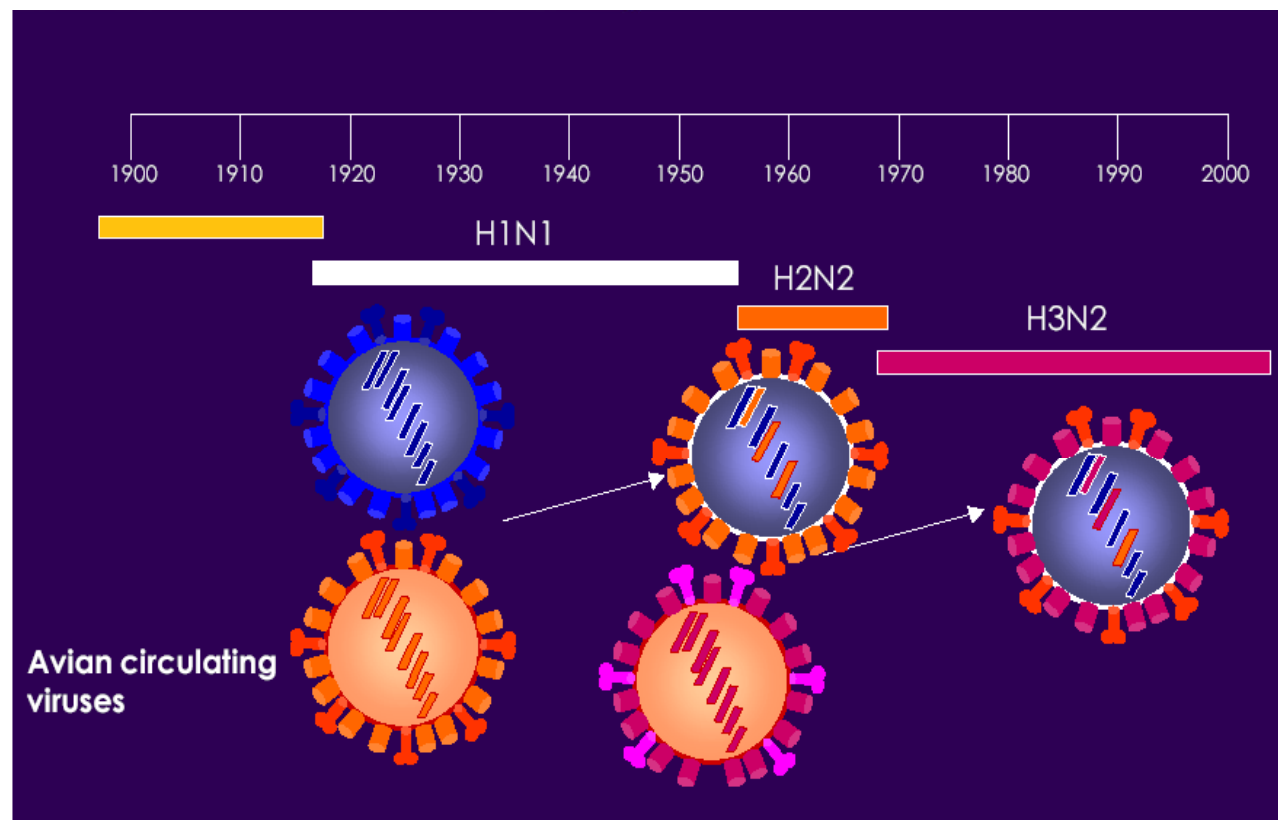
Influenca (grip)

1918 – H1N1

1957 – H2N2
(Azijski grip)

1968 – H3N2
(Hong Kong)

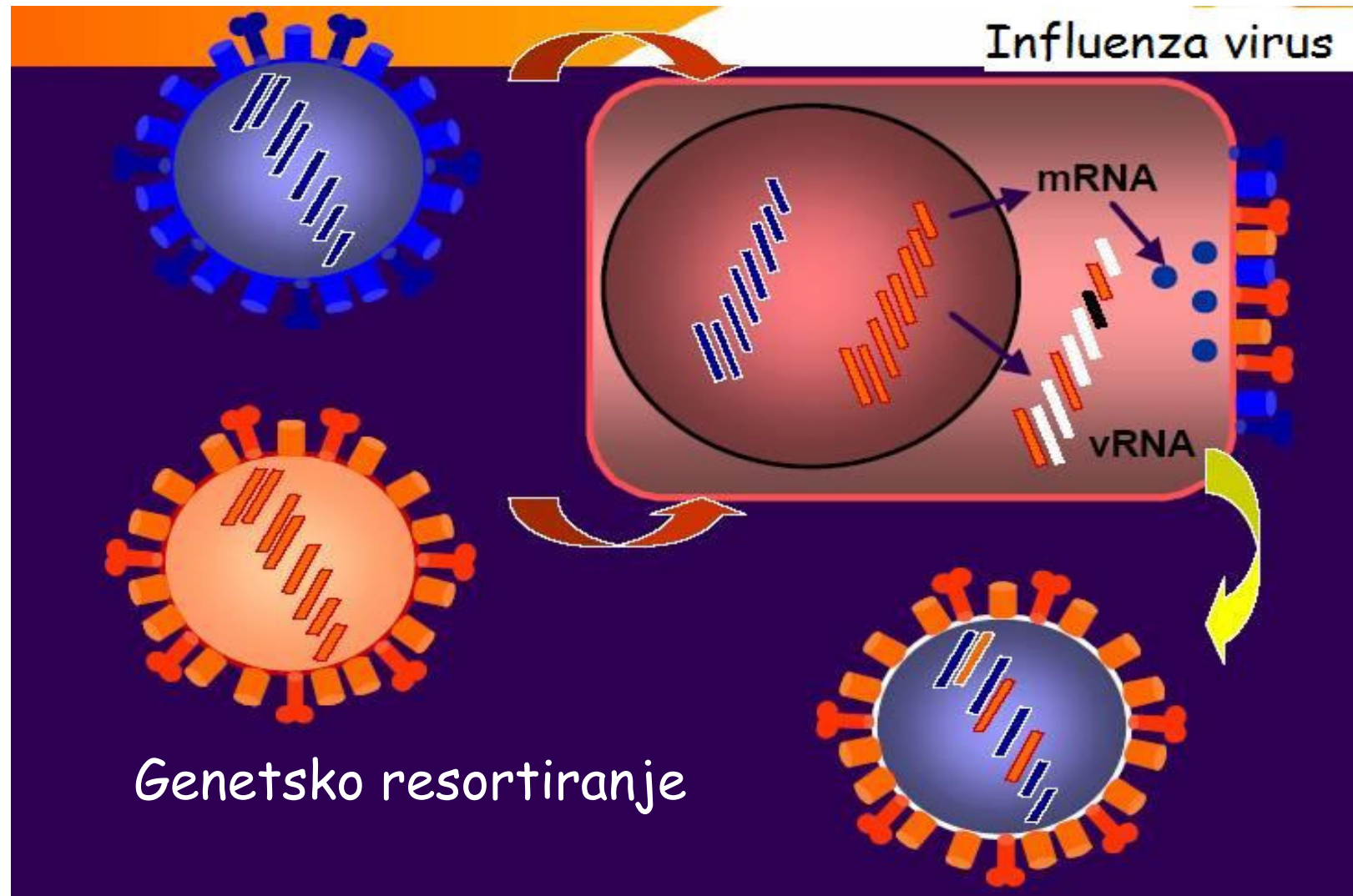
1977 – H1N1
(Ruski grip)



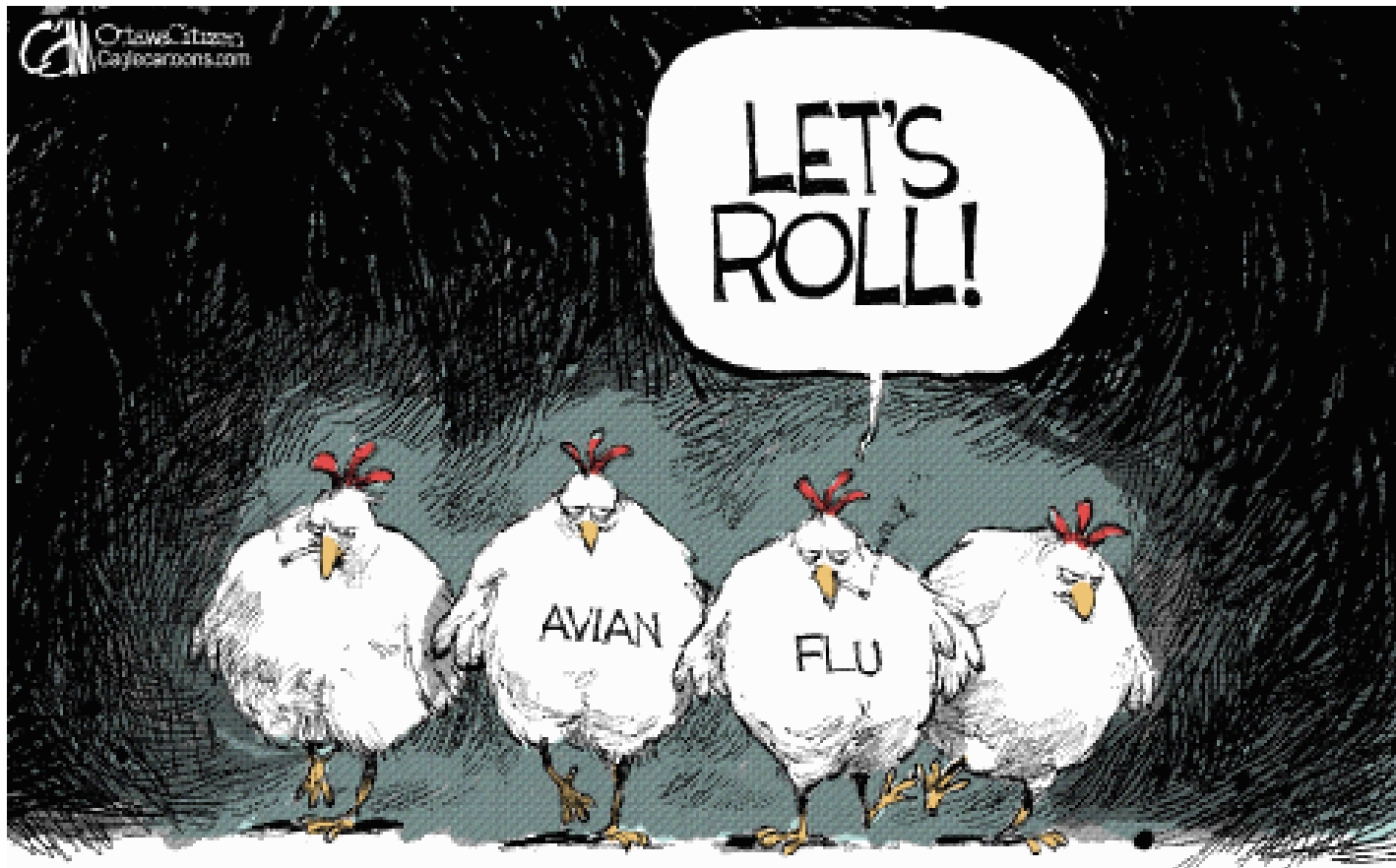
Pandemije gripa u XX veku

rekombinanti ptičijeg virusa gripa i humanog virusa gripa

Influenza (grip)



Influenca (grip)



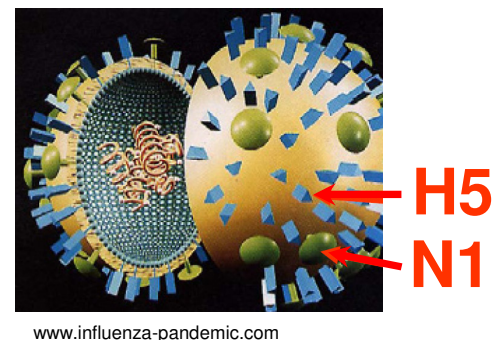
THE FOUR CHICKENS OF THE APOCALYPSE...

1997 (Hong Kong)

– Prvi slučajevi infekcije virusom ptičijeg gripa (H5N1) kod ljudi

Influenca (grip)

Avian influenza



- Kliničke manifestacije: pneumonija, akutni respiratorni distres sindrom
- Transmisija:
 - kontakt sa obolelim pticama (živina)
 - kapljični put (bolesnik)

Dijagnoza

- PCR, izolovanje virusa, IF

Prevenција

- kontrola, rana dijagnoza, vakcina



Arbovirusne infekcije

1. **Togaviridae** (virus istočnog konjskog encefalitisa, virus zapadnog konjskog encefalitisa, virus venecuelanskog konjskog encefalitisa)
2. **Flaviviridae** (Žuta groznica, Denga, West Nile encefalitis, Krpeljski encefalitis)
3. **Bunyaviridae** (Krimsko-Kongoanska hemoragična groznica, Rift Valley groznica)



Arbovirusne infekcije

Kliničke manifestacije

- Groznica i osip - nespecifična klinička slika (slična gripu, rubeli), razvoj hemoragične groznice ili encefalitisa.
- Encefalitis
- Hemoragična groznica

Dijagnoza

- Serološka - nalaz IgM antitela
- Virusološka – PCR, IF, izolovanje u sistemima živih ćelija (BSL 3 i 4)



Arbovirusne infekcije u Evropi i Srbiji

Krimsko – Kongoanska hemoragična groznica

Rezervoar: sisari

Transmisija: krpelji (Ixodes)

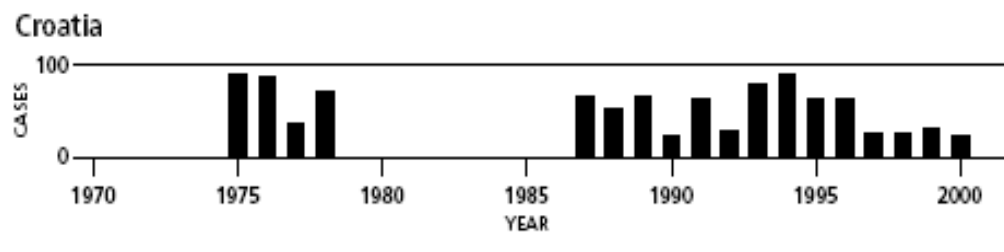
*Kosovo 2001 – 69 obolelih, 5 umrlo
 2002 – 12 obolelih, 3 umrlo

Krpeljski encefalitis

Rezervoar: sisari, ptice

Transmisija: krpelji (Ixodes)

* Podaci za YU (iz 60tih)



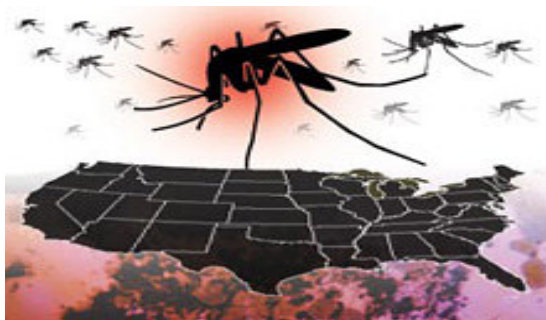
Arbovirusne infekcije u Evropi (Srbiji !?!)

West Nile encefalitis

Rezervoar: ptice

Transmisija: komarci

*Podaci za Srbiju (iz 70tih)



Countries	Reported activity or outbreaks
Albania	1958
Austria	1964-1977 / 1988
Belarus	1972-1973* / 1977
Bosnia	1980s
Bulgaria	1960-1970 / 1978*
Croatia	1978-1980
Czech Republic	1978* / 1980s* / 1990* / 1997
France	1962-65 / 1975-1980 / 2001 / 2003
Germany	1990s*
Greece	1970-1978 / 1980-1981
Hungary	1970s / 1984
Italy	1966-1969 / 1981* / 1998*
Poland	1996*
Portugal	1967 / 1969 / 1973 / 1976-1970
Romania	1966-1970 / 1975 / 1980 / 1984 / 1996-2000
Russia	1962-1976 / 1977* / 1981-1986 / 1989 / 1991 / 1992* / 1999
Serbia	1970s (?)
Spain	1960s / 1979* / 1980 / 1998
Slovakia	1970-1973* / 1984-1987 / 1998
Ukraine	1980s / 1998

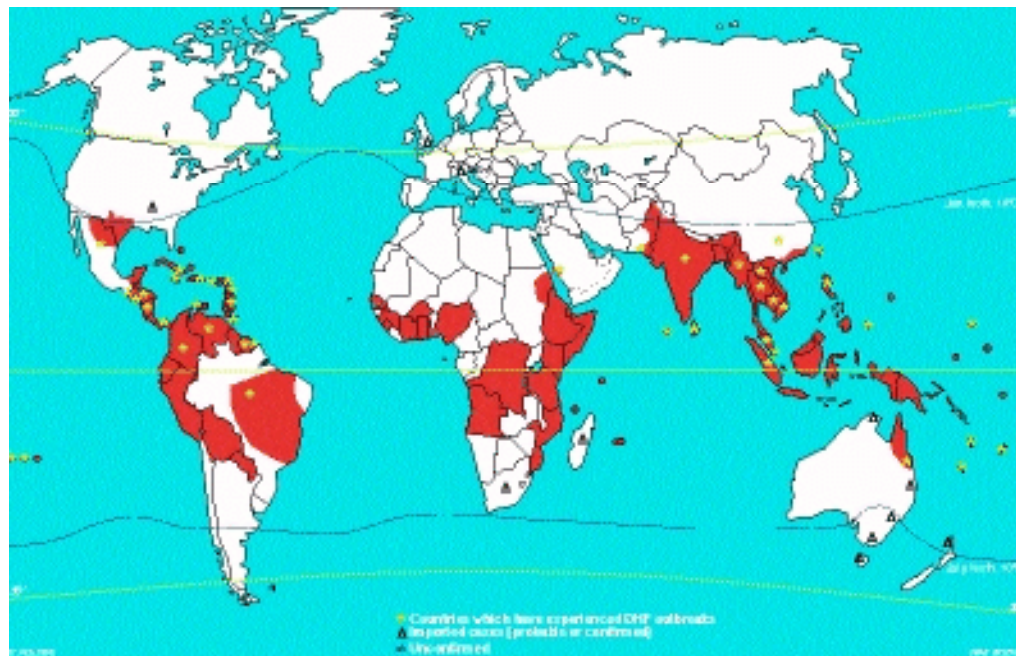
* birds, animals or arthropods only

Arbovirusne infekcije u Evropi (Srbiji !?!)

Denga (Denga hemoragična groznica)

Rezervoar: primati - majmuni
Transmisija: komarci

*Poslednji slučajevi u Evropi
(Grčka, 1927-28)



Virusne zoonoze



Definicija:

Oboljenja životinja koja se mogu preneti na čoveka

Prenošenje:

1. Direktno – rabies, LCMV, lasa, ebola i marburg, hantavirusi
2. Indirektno (preko vektora) - arbovirusi

Besnilo

Rabies virus (*Rhabdoviridae*)

- Akutni fatalni encefalitis
- Rezervoar: slepi miševi, životinje
- Transmisija:
 - ujed besne životinje
 - aerosol
 - transplantacija



Dijagnoza

- Virusološka: PCR, IF, izolovanje u kulturi ćelija
- Serološka: ELISA

Haantan virusne infekcije

Hantaan virusi (*Bunyaviridae*)

- Hemoragična groznica sa bubrežnim sindromom (HFRS) – mišija groznica

* Vojvodina, Bosna, Južna Srbija

- Rezervoar: glodari
- Transmisija: kontakt sa svežim ili sasušenim sekretima i ekskretima inficiranih glodara



Dijagnoza

- Virusološka: PCR, IF, izolovanje u kulturi ćelija
- Serološka: ELISA

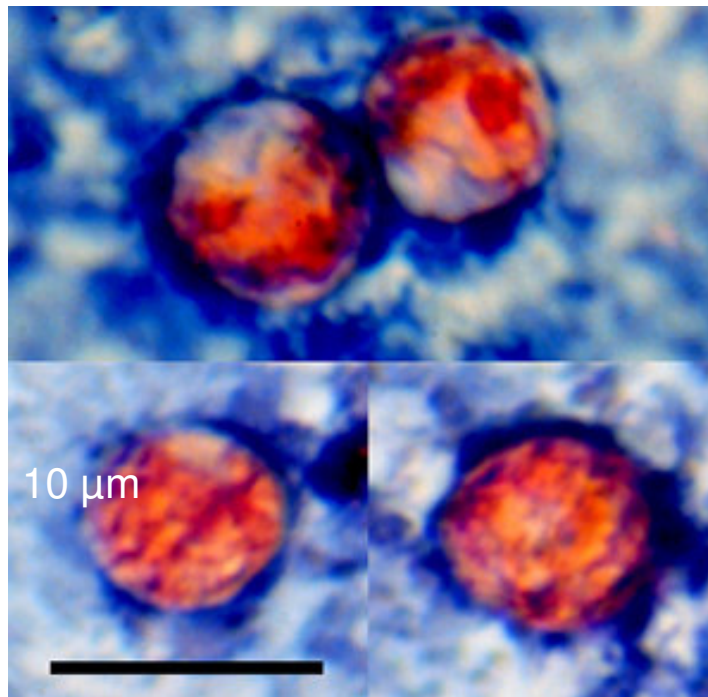
Cyclospora spp.

Epidemiologija: kontaminirano voće (maline) i povrće, voda

Klinička slika: **dijareja**

Dijagnoza: nalaz oocisti u stolici

Terapija: Bactrim® (trimetoprim-sulfametoksazol)



CDC

Cryptosporidium parvum

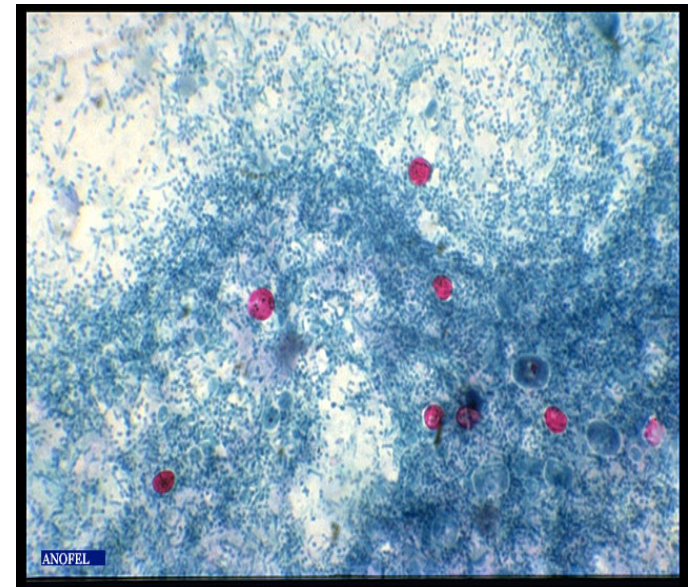
Rezervoar infekcije: ljudi, sisari, gmizavci, ptice, ribe

Epidemiologija: unos oocisti iz izmeta ljudi ili životinja – voda, hrana, prljave ruke

- u izmetu opstaju i do 6 meseci, osetljive na +60°C, ubija ih smrzavanje tokom 30 min

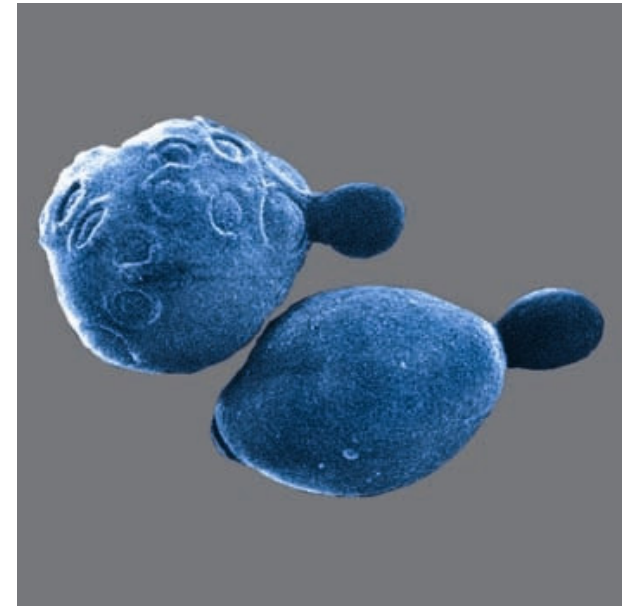
Klinička slika: dijareja

Terapija: simptomatska



Gljivične infekcije

- *Candida* spp.
- *Aspergillus* spp.
- *Penicillium* spp.
- *Pneumocystis jiroveci*
- zygomycosis
- aflatoksin
- rezistencija na antimikotike

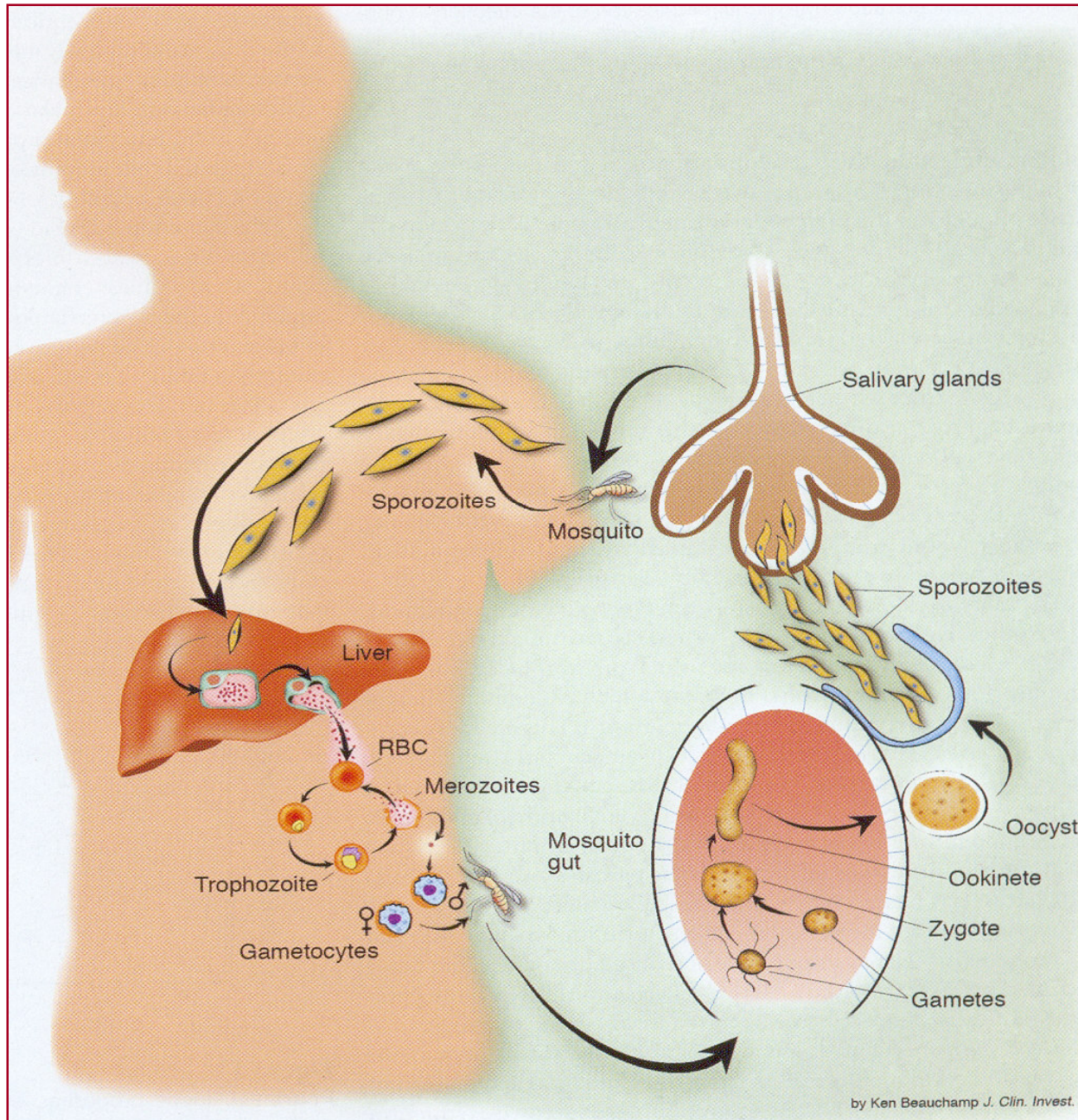


PLASMODIUM SPP.

- *Plasmodium falciparum*
- *Plasmodium vivax*
- *Plasmodium malariae*
- *Plasmodium ovale*
- MALARIJA (*paludismus* – latinski: palus = močvara, močvarna groznica)
- Vektor – *Anopheles spp.*
- OKO 270 MILIONA LJUDI U SVETU BOLUJE OD MALARIJE, A OKO 2.5 MILIONA GODIŠNJE UMIRE, 3.2 milijarde ljudi živi pod rizikom
- *P. falciparum* i *P. vivax* - 95% INFEKCIJA

Malarija – Životni ciklus

(Iz: White NJ. Antimalarial drug resistance. Journal of Clinical Investigation 2004, 113:1084-1092., by Ken Beauchamp.)



MALARIJA – PUTEVI PRENOŠENJA

- ✓ Preko vektora
- ✓ Transfuzija krvi
- ✓ Kontaminirane igle
- ✓ Sa majke na plod

MALARIJA

- PREKO 80 VRSTA ANOFELESA SU MOGUĆI VEKTORI PLASMODIJUMA
- U BIVŠOJ JUGOSLAVIJI PRISUTNO JE 7 VRSTA
A. maculipenis, *A. superpictus*, *A. bifurcatus*, *A. algeriensis*,
A. plumbeus, *A. sacharovi* i *A. hyrcanus*
- KLINIČKA SLIKA



MALARIČNI NAPAD SA PROGRESIVNOM ANEMIJOM I POJAVOM SPLENOMEGALIJE

MALARIČNI NAPAD JE SKUP PAROKSIZAMA IZMEĐU KOJIH SE JAVLJAJU KRAĆI ILI DUŽI AFEBRILNI INTERVALI

MALARIJA

- **paroksizmi** su posledica istovremenog prskanja velikog broja eritrocita i oslobađanja merozoita u krv
- paroksizam klinički **počinje groznicom** (nekoliko sati), **sledi febrilni stadijum** (t° tipa continue i preko 40°C , nekoliko sati) **i završava naglim padom t°** (crisis) uz **profuzno znojenje**

Er inficiran vrstom *P. falciparum* sa ispipčenjima (“knobs”) na površini



MALARIJA /DIJAGNOZA

KLINIČKA SLIKA SPECIFIČNA DIJAGNOZA

- **DOKAZ PRISUSTVA PARAZITA**
- **SEROLOGIJA**
- **PCR**

MATERIJAL KOJI SE KORISTI U DIJAGNOSTICI:

- **KRV (UKLJUČUJUĆI I KRV IZ PUPČANE VRPCE)**
- **PUNKTAT KOSTNE SRŽI ILI, IZUZETNO, JETRE**
- **OTISNI PREPARAT (TOUCH) PLACENTE**
- **PATOHISTOLOŠKI PREPARATI TKIVA RAZNIH ORGANA**

KRV: OD KRVI SE PRAVE **KRVNI RAZMAZ (KR) I **GUSTA KAP (GK)****

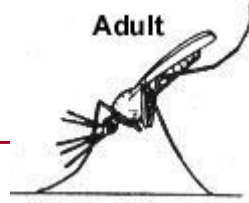
**PRAVILO JE UZIMATI KRV ŠTO ČEŠĆE I ŠTO RANIJE,
OBIČNO 3 UZASTOPNA DANA UJUTRU I UVEČE, ODNOSNO
VIŠE PUTA TOKOM DANA I NOĆI !!!**

Brzi dijagnostički testovi za malariju

Detekcija **Ag** parazita malarije
(imunohromatografski testovi)

HRP-2 (protein bogat histidinom) – za *P. falciparum*

pLDH (laktat dehidrogenaza)



MALARIA - QUESTIONS

1. 3 words when it's time to ask MALARIA?

Travel

Fever

Emergency

2. 3 words to answer the question MALARIA?

Thin Bs

Thick Bs

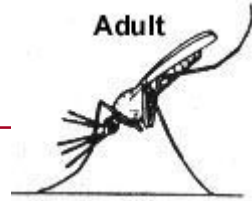
Emergency

3. 3 decreasing biological parameters during uncomplicated MALARIA?

Glucosa

RBCs

Thrombocytes



MALARIA - QUESTIONS

4. 3 questions to tropical traveller before decision for prevention?

Where?

When?

How? (including questions about pregnancy, children)

5. 3 precautions to take to avoid malaria disease?

Avoid mosquito bites

Avoid Plasmodium infection - chemoprophylaxis

Avoid RBCs infection - post exposure prophylaxis

MALARIJA – PROBLEMI !

- Rezistencija parazita na antimalarike
- Rezistencija komaraca na insekticide
- Ne postoji vakcina
- Importovana malarija