

UDK 616.931
COBISS.SR-ID 274950924

ISSN 0350-2899. - Vol. 43, br. 4 (2018), str. 198-203

DIFTERIJA - NAJVAŽNIJE KARAKTERISTIKE UZ OSVRT NA ISTORIJAT BOLESTI

DIPHTHERIA - THE MOST IMPORTANT FEATURES WITH REFERENCE TO THE HISTORY OF DISEASE

Ana B. Petruševski

GENERAL HOSPITAL „STUDENICA“ KRALJEVO, DEPARTMENT FOR INFECTIOUS DISEASES

Sažetak: Kao i ostale zarazne bolesti, difterija predstavlja potencijalnu opasnost po čoveka. Kroz istoriju je opisivana kao smrtonosna bolest koja je ugrožavala, uglavnom, dečiju populaciju. Sa uvođenjem imunizacije, kao i savremenijim načinima lečenja, difterija je gotovo potpuno suzbijena. Ipak, postojanje pojedinačnih slučajeva oboljevanja u današnje vreme zahteva stalan oprez i praćenje bolesti kao i promptno reagovanje medicinskih službi.

Ključne reči: difterija, zarazna bolest, istorija medicine

Summary: Like other infectious diseases, diphtheria has a potential risk to humans. Throughout history it has been described as a deadly disease that has endangered, mainly, the children's population. With the introduction of immunization, as well as modern way of healing, the diphtheria is almost completely suppressed. However, the existence of individual cases of illness nowadays requires constant caution and disease monitoring as well as the prompt response of medical services.

Key words: diphtheria, infectious disease, history of medicine

UVOD

Difterija je još od davnina poznata kao teško zarazno oboljenje te je zavređivala pažnju, kako lekara i filozofa, tako i književnika i putopisaca. Od smrtonosne bolesti koja je pogađala najčešće decu, do veoma retkih slučajeva oboljevanja u današnje doba, difterija je pokazala koliko je ozbiljna i nepredvidiva zarazna bolest. Veliki uspeh u kontrolisanju navedene opasnosti postignut je pronalaskom i uvođenjem efikasne vakcine. S obzirom da se i danas viđaju pojedinačni slučajevi bolesti, izazov u dijagnostikovanju i lečenju bolesti i dalje postoji.

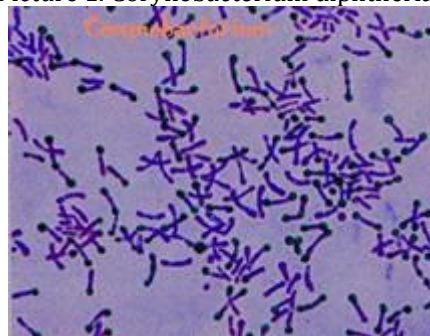
Etiologija

Difteriju uzrokuje *Corynebacterium diphtheriae*, gram pozitivni aerobni, nepokretni, akapsularni bacil iz roda *Corynebacterium* (Slika 1). Naziva se i Klebs-Löffler-ov bacil, prema Edwin-u Klebsu-u (1834-1912) i Friedrich Löffler-u (1852-1915), (Slika 2) koji su je izolovali. Izazivač je asporogeni bacil 1-8 mikrona dužine i 0,3-0,8 mikrometara širine koji patogenost pokazuje samo na ljudima [1, 2, 3]. Produkuje tzv. difterija toksin, egzotoksin koji dejstvo ispoljava tako što sprečava ćelijsku sintezu proteina, pa dovodi do smrti ćelije. Egzotoksin

deluje slično toksinu *Pseudomonas aeruginosa*, ali i Shiga toksinu, kao i botulinskom C2 toksinu.

Postoje sledeće podvrste bacila *C.diphtheriae*: mitis, intermedius, gravis. Vrlo je otporan u spoljašnjoj sredini [2].

Slika 1. *Corynebacterium diphtheriae*
Picture 1. *Corynebacterium diphtheriae*



Epidemiologija

Izvor infekcije je čovek, bilo da se radi o oboleloj osobi ili kliconoši. Oboleli je uvek brži i teži izvor zaraze, dok su kliconoše najčešći izvor zaraze. Podaci iz literature (Gottstein) govore u prilog broju zdravih kliconoša koji van epidemije iznosi 1-2%, u vreme epidemije 7%, dok se u bliskoj okolini bolesnika broj kreće od 20-40%.

Adresa autora: Ana B. Petruševski, Opšta bolnica „Studenica“ Kraljevo, Odsek za infektivne bolesti

E-mail: annaa77@ptt.rs

Rad primljen: 19.11.2018. Elektronska verzija objavljena: 26.03.2019.

www.tmg.org.rs

U literaturi se nalazi i podatak da posle oboljevanja u petoj nedelji, ukupno 95% rekonvalescenata nemaju uzročnik u gornjim disajnim putevima [3]. Bolest se može preneti vazduhom (kapljičnim putem) i prljavim rukama, kao i nešto ređe, direktnim kontaktom sa kožom. Postoji i teoretska, u praksi nešto ređa mogućnost prenošenja putem hrane [3]. U endemskim krajevima se kliconoštvo kreće od 3-5%. Sezonstvo bolesti je tokom jeseni i zime najčešće, ali se u tropima javlja tokom cele godine. Hirsch je naveo, posmatrajući 124 epidemije, da je 56% obolelih bilo prisutno u hladno vreme, a 44% obolelih u toplim mesecima. Naveo je najteže oboljevanje u Tunisu 1882. godine od maja do avgusta [3]. Epidemije difterije su u staro doba trajale od nekoliko meseci, pa do dve godine. Najčešće se javljala kao laringotrahealni oblik u dece od 2. do 5. godine života, do uvođenja vakcine, ali se nakon imunizacije koja je uvedena javlja češće kod odraslih. Kod nevakcinisanih osoba se bolest u teškom toku javlja u 25% slučajeva, a smrtnost iznosi do 20%. Podaci govore da se posle 15. godine života morbiditet povećava u žena, a da je letalitet najveći tokom prve dve godine života. Epidemija je bilo počev od 16. do 20. veka. Epidemije su retke, ali se ipak, beleže i u današnje vreme [3].

Patogeneza

Kada se veže za sluznicu respiratornog trakta ili kože, bacil se umnožava, lučeći toksin. Nakon toga se toksin vezuje za receptore zahvaljujući B fragmentu, ali se brzo cepa procesom proteolize i A aktivni fragment ulazi endocitozom u ćelije, uništavajući ćeliju preko vezivanja sa ribozomima. Navodi se u literaturi da je za čoveka fatalna doza 13 mikrograma /kg toksina. Posle delovanja toksina, na površini sluzokože respiratornog trakta postaju vidljive pseudomembrane, karakteristične za difteriju. One su, u stvari, koagulirani eksudat u čijem su sastavu fibrin, bakterije, leukociti i izumrle ćelije epitela. Limfadenitis vrata je izražen uz okolni edem. Nakon delovanja toksina, usled širenja krvotokom, nastupaju znaci intoksikacije, uz delovanje na miokard i nerve, zahvatajući uglavnom motorna vlakna. Beleži se u literaturi da su stafilokoki važni u sprečavanju razmnožavanja difteričnih bacila, dok streptokoki deluju sinergistično (Roux i Yersin). Takođe su povoljni uslovi za difterično kliconoštvo, gledajući sa patogenetske strane

kriptočne ili hipertrofične tonzile, kao i atrofične promene nosne sluzokože. [3].

Klinička slika

Difterija se može manifestovati u različitim oblicima. Od bolesti blagog tipa sa pojavom samo nazalnog sekreta i kataralne angine, ali i smrtonosne intoksikiranosti. Atipični oblici se retko sreću. Nakon inkubacije od 2 do 6 dana, najčešće 2 do 3 dana, bolest počinje sa povišenom temperaturom, koja ide preko 38C, a uz opšti infektivni sindrom: malaksalost, slabost, glavobolja i otežano gutanje [1,2]. Nakon toga, uglavnom drugog dana bolesti, nastaju hiperemija tonzila i ždrela, uz pojavu karakterističnih skrama beličastih, sjajnih i čvrsto naležućih na osnovu sluzokože. Pri pokušaju odvajanja od osnove krvare. Od kliničkih oblika se izdvajaju:

1. Difterija nosa: prisutan je gnojno mukozni sekret iz nosa, sa žutim membranama, kao i krustozne promene na sluzokoži, na osnovi erozija sluzokože, obično bez drugih simptoma, te ju je teško i otkriti rutinskim kliničkim pregledom. Bolesnici sa ovim kliničkim tipom bolesti su glavni prenosioci bolesti. Najčešća je u odojčadi [1, 2].
2. Faucijalni (tonzilarni) oblik je najčešći oblik koji počinje opštim infektivnim sindromom, uz gušobolju i debele, sivkasto prljave naslage, debele nekoliko mm, a koje mogu imati nekrotične, crne ili zelenkaste skrame (Slika 3). One se jako brzo šire, te prekrivaju nepce, ali i uvulu, orofarinks i nazofarinks. Uz jako izraženu limfadenopatiju (tzv. "volovski vrat"), javlja se i edem grla, uz otežano gutanje. U slučaju širenja membrana preko krajnika, nastaje toksična difterija koja ima lošu prognozu. Javlja se fetor, a moguća je i hemoragija, naročito kod gangrenoznih formi. Kada se skrame prošire preko tonzila, uvek se govori o toksičnim oblicima difterije [1, 2, 3].
3. Laringealni i traheobronhijalni oblik difterije nastaje uz simptome kao što su: promuklost ili čak gubitak glasa, otežano disanje, stridor, kašalj i cijanoza sa gušenjem.
4. Kožni oblik je klinički oblik bolesti koji podseća na ulkusnu promenu koja ne zarasta, sa sivkastom membranom na površini i javlja se uglavnom po rukama i nogama. Može ličiti na piodermije i ekceme. Vrlo su važne u lancu prenošenja infekcije, epidemiološki. Najpre se javlja u tropskim krajevima.

Kao poseban entitet se opisuje i difterija oka, kada su vidljivi otok konjunktive i skrame, a ponekad prelazi i na rožnjaču [1, 2].

Iako je zbog vakcinacije difterija iskorenjena, povremeno izbijaju epidemije zbog nevakcinisane populacije.

Slika 2. Friedrich Loeffler (1852-1915)
 Picture 2. Friedrich Loeffler (1852-1915)



Slika 3. Difterija ždreala
 Picture 3. Pharyngeal diphtheria



Komplikacije

Veoma su ozbiljne i potrebno je prepoznati ih na vreme. Kao rani oblik može nastupiti paraliza mekog nepca, paraliza akomodacije, pareze i paralize kranijalnih nerava, a kasnije i perifernih nerava, čak i do tri meseca od početka bolesti. Kao najvažnije komplikacije difterije izdvajaju se miokarditis (10-25% obolelih) kao manifestna bolest, a prvi znaci bolesti nastupaju nakon dve nedelje bolesti. Smrtnost je jako visoka u tim slučajevima. Druga komplikacija je neuritis (u 20% slučajeva polineuritis udružen sa

respiratornim simptomima, a u 75% slučajeva neuropatija) i javljaju se uglavnom u prvoj ili drugoj nedelji bolesti ili čak i kasnije, do mesec dana trajanja bolesti. Zabeležene su i komplikacije na bubrezima, jetri i krvnim sudovima, endokarditisi i osteomijelitisi. Navedene komplikacije su uglavnom zastupljene u teškim toksičnim oblicima. Kod difterije larinksa uz disfoniju, dispneju, asfiksiju zbog pokrivanja dušnika pseudomembranama, komplikacije se mogu javiti od 1. do 6. nedelje bolesti (miokarditis sa EKG promenama, AV blok, tahikardija, malaksalost, aritmija) [1,2,3].

Dijagnoza

U sklopu dijagnostike se kao osnovni elementi koriste: klinička slika (prisustvo pseudomembrana i otok vrata), laboratorijske analize, nazofaringealni bris, naročito sa tonzila i mesta na skramama, kao i bris kožnih lezija, imunofluorescentno bojenje, Polymerase chain reaction (PCR), kojim se toksin i dokazuje. U diferencijalnoj dijagnozi se razmatraju infektivna mononukleoza, bakterijske i virusne angine, infekcije kandidom, upale larinksa [1, 2].

Terapija

U terapiji difterije se koriste:

Difterični antitoksin (konjski hiperimuni antiserum) koji neutralise toksin, a koji treba što ranije primeniti u terapiji, kao i antibiotici (u bolesnika infektivnih do 4. dana ili kliconoše zbog prenošenja infekcije, kao i u slučaju bakterijskih superinfekcija). Doze antitoksina idu od 20000 do 100000 jed. (daje se i.m. i.v. ili intradermalno). Od antibiotske terapije se daju: Prokain benzil Penicillin (50 mg/kg Tti, 14 dana), Eritromicin (40 -50mg/kg) 14 dana [4]. Obavezna je izolacija i hospitalizacija pacijenta kao i mirovanje uz intenzivni nadzor mogućih komplikacija. Potrebno je opservirati osobe koje su bile u kontaktu sa obolelim [5]. Prevencija bolesti jeste vakcinacija, a u odraslih se revakcina vrši antitoksinom.

Istorijat bolesti

Prema podacima iz literature, difterija se spominjala još u doba pre Hipokrata, ali i u delima samog Hipokrata, kao i u Talmudu. Hipokrat i Galen su se bavili opisima difterije (diphthera, grčka reč koja znači membrana, film). Registrovana je u davno vreme i u Siriji i Egiptu [3].

Aretaeus (Aretej) iz Kapadokije koji je živio između 1. i 2. veka pre nove ere u Aleksandriji, opisivao je do fascinantnih detalja difteričnu bolest, nazivajući je diphtheritisom. Bio je predstavnik eklektičke škole i o njegovom se životu malo zna. Međutim, detaljni, tačni i životopisni opisi simptoma, dijagnoze i lečenja raznih bolesti, a među njima najviše zaraznih, svrstavaju ga u sam vrh društva starogrčkih lekara. Aretej je posmatrajući obolele uspeo da opiše simptome i komplikacije difterije. Detaljno je naveo izgled tzv. pseudomembrana, karakterističnih za difteriju, dajući i opis tzv. "eshare" za koju navodi da „ako je naslaga duboka, zove se eshara“. On je isto tako detaljno opisao nekoliko vrsta angine u delu „O bolestima uvule“ ("On uvula Diseases"). Naveo je i osnovne difterične komplikacije, počevši od disajnih puteva, precizno registrujući krup i asfiksiju, kao i uticaj bolesti na srce. Nije zaboravljao ni epidemiološke podatke vezane za bolest, pri čemu je naveo da pogađa mlađi uzrast i da je raširena u Egiptu i Siriji. Takođe je razmišljao i o prognostičkim elementima tvrdeći da postoje pacijenti na putu oporavka i oni koji mogu eventualno umreti. U lečenju difterije, lekari su tada propisivali: mleko, semenke bundeve i smokve da bi se obnovila i osvežila regija uvule i nepca i omogućilo lakše gutanje [6].

Nakon Areteja koji je opisivao bolest, kao i Aetiusa oko VI i VII veka nove ere, nastupa potpuni prekid u opisivanju same bolesti od desetak vekova, iako postoje podaci da se bolest javljala i tokom 856. godine (Baronius) i 1001. godine. U 17. veku bolest je opisivana od strane članova špansko portugalske škole. Epidemiju tokom 18. veka opisuje i Chomel, a američki lekar Berd 1761. god. navodi da je krup laringealni oblik difterije. Pierre Bretonneau je u Turu 1821. godine prateći epidemiju u garnizonu došao do zaključka da je bolest zarazna [3].

Istorijski značaj ima i Schickova proba koja predstavlja probu koja se radi tako što se vrši ubrizgavanje rastvora difteričnog toksina u kožu gornje trećine desne podlaktice. U isto vreme se ubrizgava ista količina grejanog toksina na 75C, u suprotnu podlakticu. Rezultati se očitavaju nakon prvog, petog i sedmog dana. Ako se na mestu uboda lokalno vide otok i crvenilo, proba se naziva pozitivnom, što podrazumeva odsustvo difteričnog antitoksina kod ispitivane osobe. Park i Zinger su utvrdili da navedena proba u novorođenčadi biva veoma retko

pozitivna (u 7% slučajeva), do 6 meseci odojčadi (do 43%), a krajem prve godine života i do 90% obolelih. Kod odraslih vrednosti idu do 10%, te se time može zaključiti da je kod odraslih najmanja, a kod dece najveća osetljivost prema difteriji [3].

U 1613. godine u Španiji se pojavila difterija, a godina je bila poznata kao „godina ugušenja“- „strangulations“. Godine 1735. epidemija se proširila kroz Novu Englesku. Pre 1826. godine znali su je pod različitim imenima (u Engleskoj je bila poznata kao Bulonjska upala grla) jer se proširila iz Francuske. Pjer Bretono (Pierre Bretonneau), (Slika 5), 1826. godine je dao naziv bolesti difterija opisujući pseudomembrane na guši. Victor Fourgeaud 1856. godine je opisao epidemiju difterije u Kaliforniji. Princeza Alis, kćerka kraljice Viktorije 1878. godine je kao i njena porodica bila obolela od difterije i zabeležena su i dva smrtna slučaja u toj porodici. Godine 1883. Edwin Klebs identifikovao je bakteriju izazivača i dao im ime Klebs-Loeffler bakterija. Od tada se bakterija naziva: Microsporon diphthericum, Bacillus diphtheriae i Mycobacterium diphtheriae. Danas se naziva Corynebacterium diphtheriae. Friedrich Loeffler (1852-1915), (Slika 2), otkrio je 1885. godine izazivača difterije. Jedan od glavnih načina u lečenju ugušenja kao komplikacija toka difterije bio je intubacija, uvedena od strane Joseph O` Dwyer-a. Wiliam Osler je u delu „Principi i medicinska praksa“ 1892. godine naznačio da je difterija, kao vrsta zarazne bolesti, sve zastupljenija, naročito u gradovima, u odnosu na ostale infektivne bolesti. Postoji podatak da je približno 1% svih članaka u medicinskoj literaturi u Index Medicusu 1892. godine bio povezan sa difterijom. Zahvaljujući imunizaciji, situacija je danas posve drugačija [7, 8].

Slika 4. Emil von Behring (1854– 917)
Picture 4. Emil von Behring (1854–1917)



Friedrich Loeffler je kultivisao C.diphtheriae 1884. godine. Dokazao je i da bacil proizvodi

egzotoksin . Joseph P.O`Dwyer je uveo tubus za laringelanu intubaciju bolesnika sa opstruktivnim laringitisom 1885. godine. Uskoro se pojavila traheostomija. Emile Roux i Alexandre Yersin 1888. godine pokazuju da produkti *Corynebacterium diphtheriae* izazivaju simptome difterije i u životinja. Godine 1890. su Shiasaburo Kitasato i Emil von Behring (Slika 4), imunizovali gvinejsku prasad sa difteričnim toksinom, kao i koze i konje i dokazali postojanje životinjskog antitoksina za nemunizovane životinje. Oni su korišćeni 1891. godine u Berlinu na neimunizovanim pacijentima. Von Behring je dobio prvu Nobelovu nagradu u medicini 1901. za svoj rad na difteriji. Godine 1895. H.K.Mulford Company of Philadelphia počeo je produkciju i testiranje difteričnog antitoksina u USA. Paul Ehrlich 1897. godine razvija standardizovanu jedinicu mere za difterični antitoksin. Ovo je bila prva ikada standardizacija biološkog produkta i igrala je važnu ulogu u budućem razvoju seruma i vakcina. Godine 1904. kćerka bivšeg predsednika Grover Clevelanda umrla je od difterije u 12. godini života. Između 1910. i 1911. godine Bela Schick je razvila Schickov test za detektovanje preegzistirajućeg imuniteta za difteriju u izloženih osoba. Vakcina se razvila naredne dekade i smrtnost se znatno smanjila [7, 8, 9].

Slika 5. Pierre Fidele Bretonneau (1778–1862)
Picture 5. Pierre Fidele Bretonneau (1778-1862)



Godine 1920. je zabeleženo približno 100.000 do 200.000 slučajeva difterije u USA godišnje, uzrokujući smrtnost 13.000 do 15.000 uglavnom obolele dece. Jedan od najvećih epidemijskih proboja je bio u Aljasci. Godine 1926. Alexander Thomas povećao je efektivnost difteričnog toksoida tretirajući ih

aluminijumskim solima. Difterija se 1943. godine udružena sa ratom proširila u Evropi. Oko milion slučajeva u Evropi je rezultiralo sa 50.000 smrti. Godine 1974. je Svetska zdravstvena organizacija uključila DTP vakcinu u svoj prošireni program imunizacije za zemlje u razvoju [7, 8, 9].

Kožni oblik difterije je prijavljen 1975. godine u Sijetlu, Vašington. Ruska federacija je 1994. imala 39.703 slučajeva difterije, a od 1990. do 1998. godine difterija je bila uzrok 5000 smrti u zemljama bivšeg Sovjetskog Saveza. Maja 2010. godine prijavljen je slučaj difterije na Haitiju, posle razarajućeg zemljotresa, kada je preminuo petnaestogodišnji muškarac. Prijavljeno je bilo 4530 slučajeva širom sveta u 2015. godini. Od toga je 52,2% obolelih bilo u Indiji [7, 8, 9].

U Indiji je dvoje dece preminulo tokom 2013. godine. Juna 2015. godine jedan slučaj difterije se pojavio u Barseloni. U pitanju je bilo šestogodišnje dete koje nije bilo vakcinisano. To je bio prvi slučaj difterije od 1986. godine. Zatim je marta 2016. godine trogodišnja devojčica umrla u bolnici u Belgiji od difterije. Juna 2016. godine troje dece je umrlo od difterije u Kedahu, Malaji i Maleziji. Januara 2017. godine više od 300 slučajeva je prijavljeno u Venecueli. Decembra 2017. godine proboj je registrovan u Indoneziji sa više od 600 slučajeva i 38 smrtnih ishoda. [7, 8, 9].

Od sredine 20. veka mortalitet od difterije je opao, ali bez obzira na poboljšane uslove života i programe imunizacije još se pojavljuju proboji - epidemije. Opisani smrtni ishod u slučaju četvorogodišnjeg deteta je nastao gušenjem pseudomembranama, dok je drugi opisani smrtni slučaj nastupio kod petogodišnjeg deteta zbog akutnog srčanog zastoja kao komplikacija difterije sa srčanim blokom [10].

Smrtnost od difterije iznosi 10-20% kod osoba koje nisu vakcinisane. Poboljšanje higijensko-sanitarnih uslova dovodi do pada stope mortaliteta navedene bolesti, ali se ona ipak održava u visokom procentu, sve do uvođenja vakcinacije. U Srbiji je vakcinacija protiv difterije uvedena 1946. godine, a u proširenom programu imunizacije od 1974. godine. Od 1980. godine u Srbiji nije bilo slučajeva difterije. U razvijenim zemljama je od 2010. do 2014. godine registrovan ukupno 131 slučaj. Autori navode primer smrti od difterije devojčice iz Belgije 2016. godine. Po kartonu vakcinacije protiv difterije se vakcinacija obavlja od navršenog 2. meseca do 18. godine života. Prva se vakcinacija

obavlja sa tri doze (difterija, tetanus, acelularni pertusis u 2, 4. i 6. mesecu, a prva revakcina u 2. godini života DTaP). Druga revakcinacija se sprovodi pred polazak u školu, do navršene 7. godine života kada se daje DT. Treća revakcina se daje u 14. godini najkasnije do 18. godine (Td). Navodi se da samo svaka treća osoba starija od 60 godina ima titar antitoksina veći od 0,1 IJ/ml, što je minimalni zaštitni nivo [11].

Studija Pohovala i saradnika evaluirala je klinički i bakteriološki profil dece sa belim naslagama u ustima. U ranije vreme, sa jedne strane mnogi slučajevi difterije su propušteni u ranim stadijumima, dovodeći do smrtnog ishoda, a sa druge strane su se angina i monilijaza tretirali kao difterija. Studija je opisala ukupno 116 deteta sa postavljenom dijagnozom difterije. Svi dokazani slučajevi bili su godišta starijeg od 6 meseci. Groznica je bila najčešći simptom, a desetero do dvanaestoro dece je razvilo opstrukciju sa neophodnom traheostomijom, te je fatalitet bio 8,6%. Još od biblijskog vremena, difterija se istorijski identifikovala kao bolest detinjstva sa bolnom gušom, membrana u ustima i ždrela i smrti

ugušenjem. U 1980. godini približno 97.000 slučajeva difterije je prijavljeno što se smanjilo na 21.000 do 1992. godine. Najveći broj obolelih je bio iz zemalja u razvoju [12].

Potrebno je odvojiti difterični krup od običnog krupa koji najčešće čini opstrukciju farinksa i larinksa. Spazmodični krup engleskih autora je „faux krup“ kod Francuza. Autor pominje različito tumačenje raznih evropskih autora reči krup, ali napominje da je po njegovom mišljenju prvi put reč upotrebljena u medicinskoj javnosti 1765. godine od strane dr Francis Home of Edinburgh u delu „Inquiry into the Nature, cause and cure of Croup“. Reč difterija je upotrebio Bretonneau at Tours 1826. godine, mada je opis bolesti bio jako skroman [13]. Infektivne bolesti predstavljaju moćnu i nepredvidljivu pojavu. Njihova složenost i težina ogledaju se u potencijalnoj aktivaciji zbog čega predstavljaju stalnu opasnost. Difterija je bolest starog doba, sa istorijskim značajem, ali je aktuelna i u današnje vreme. Zahvaljujući prevenciji i vakcinaciji zarazne bolesti se mogu držati pod kontrolom što je i cilj medicinskih radnika i eksperata.

LITERATURA:

1. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schonwald S. Infectology. Zagreb. Profil International; 2006. (Croatian)
2. Božić M, Dokić Lj, Nikolić S, Pavlović M, Šašić M. The Infective diseases. Belgrade: CIBID; 2004. (Serbian)
3. Ristić S. Important infectious diseases today. Beograd: Ars medica; 1998. (Serbian)
4. WHO. <http://medicalguidelines.msf.org/viewport/CG/english/diphtheria-16689456.html>
5. Mac Gregor RR. Corynebacterium diphtheriae u :Mandell GL, Benet, Dolin, 2000.
6. Tsoucalas G, Marineli F, Karamanou M, Laios K et Androustos G. Aretaeus of Cappodocia. Views on diphtheria. Le Infezioni in Medicina ,2012; 20(4):323-325.
7. American Academy of Pediatrics. On the treatment of diphtheria in 1735. 1975; 55(1):43.
8. Fourgeaud VJ. Diphtheritis: a concise historical and critical essay on the late epidemic pseudomembranous sore throat of California (1856-7), with a few remarks illustrating the diagnosis, pathology, and treatment of disease. California, 1858. Archived.
9. English PC. Diphtheria and theories of infectious disease: centennial appreciation of the critical role of diphtheria in the history of medicine, July 1985; 76(1):1-9.
10. Byard WR. Diphtheria. "The strangling angel" of children. Journal of Forensic and Legal Medicine, 2013; 20(2): 65-68.
11. Đurić-Filipović I, Filipović Đ. Prevention of children diseases. NČ urgent medicine HALO 194, 2017; 23(1): 38-46.
12. Mathur S, Sharmila M. Diphtheria revisited. Indian Pediatr 2017; 54(5): 411-412.
13. Cormack JR. Meaning of the Terms Diphtheria, Croup and Faux Croup. Br Med J. 1875 May; (1)749: 606.