

DISEASE CAUSATION AND NATURAL HISTORY OF DISEASE

Dr. Sireen Alkhalidi, DrPH

Community Medicine 2023/ 2024

School of Medicine/ The University of Jordan



Natural History and Spectrum of Di

يشير التاريخ الطبيعي للمرض إلى تطور عملية المرض لدى الفرد مع مرور الوقت، في غياب العلاج.

على سبيل المثال، تسبب الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية غير المعالجة مجموعة من المشاكل السريرية التي تبدأ في وقت الانقلاب المصلي (فيروس نقص المناعة البشرية الأولي) وتنتهي بالإيدز والوفاة عادة. ومن المسلم به الآن أن تطور مرض الإيدز بعد التحول المصلي قد يستغرق 10 سنوات أو أكثر.

Natural history of disease refers to the progression of a disease process in an individual over time, in the absence of treatment.

For example, untreated infection with HIV causes a spectrum of clinical problems beginning at the time of seroconversion (primary HIV) and terminating with AIDS and usually death. It is now recognized that it may take 10 years or more for AIDS to develop after seroconversion.



Natural History and Spectrum of Disease

بنظراً لأن نطاق المرض يمكن أن يشمل الحالات التي لا تظهر عليها أعراض والحالات الخفيفة، فإن حالات المرض التي يشخصها الأطباء في المجتمع غالباً ما لا تمثل سوى ظاهر المشكلة.

Because the spectrum of disease can include asymptomatic and mild cases, the cases of illness diagnosed by clinicians in the community often represent only the **tip of the iceberg**.

Many additional cases may be too early to diagnose or may never progress to the clinical stage. Unfortunately, persons with **inapparent or undiagnosed infections** may nonetheless be **able to transmit infection** to others.

قد يكون من المبكر جداً تشخيص العديد من الحالات الإضافية أو قد لا تتطور أبداً إلى المرحلة السريرية. ولسوء الحظ، قد يكون الأشخاص المصابون بعدوى غير واضحة أو غير مشخصة قادرين على نقل العدوى للآخرين.



Natural History and Spectrum of Disease

Such persons who are infectious but have subclinical disease are called **carriers**. Frequently, carriers are persons with incubating disease or inapparent infection.

Persons with measles, hepatitis A, influenza and several other diseases become infectious **a few days before** the onset of symptoms.

يُطلق على هؤلاء الأشخاص المصابين بالعدوى ولكن لديهم مرض تحت الإكلينيكي اسم الناقلين. في كثير من الأحيان، يكون الناقلون أشخاصاً مصابين بمرض حاضن أو عدوى غير ظاهرة.

يصبح الأشخاص المصابون بالحصبة والتهاب الكبد الوبائي أ والأنفلونزا والعديد من الأمراض الأخرى معديين قبل أيام قليلة من ظهور الأعراض.



Natural Histo

ومع ذلك، قد يكون الناقلون أيضاً أشخاصاً يبدو أنهم تعافوا من مرضهم السريري ولكنهم يظلون معديين، مثل الحاملين المزمنين لفيروس التهاب الكبد B، أو الأشخاص الذين لم تظهر عليهم الأعراض مطلقاً.

التحدي الذي يواجه العاملين في مجال الصحة العامة هو أن هؤلاء الناقلين، غير المدركين أنهم مصابون بالعدوى ومعدون للآخرين، هم في بعض الأحيان أكثر عرضة لنشر العدوى عن غير قصد من الأشخاص المصابين بمرض واضح. هذه هي الفئة الخطيرة من السكان....

خلال وباء كوفيد-19 الحالي، يجب أن ننظر إلى أي شخص على أنه معدٍ.... حرفياً، أي جسم.

However **carriers** may also be persons who appear to have recovered from their clinical illness but remain infectious, such as **chronic carriers** of hepatitis B virus, or persons who never exhibited symptoms.

The challenge to public health workers is that these carriers, **unaware that they are infected and infectious to others**, are sometimes more likely to unintentionally spread infection than are people with obvious disease. These are the dangerous group in the population.....

During the current Covid-19 epidemic, you should perceive anybody as infectiousliterally, any body.



Inapparent Infection

المرض قبل السريري: في المرحلة المبكرة من تطور المرض، لا يتم اكتشاف المرض سريرياً ولكن من المتوقع أن يصبح مرضاً سريرياً.

- **Preclinical disease:** in the early stage of disease progression, disease is not clinically detected but is destined to become clinical disease.

المرض تحت السريري: لم يتم اكتشاف المرض ولكن المضيف يحمل الكائن الحي أو لديه استجابة للأجسام المضادة.

- **Subclinical disease:** disease is not detected but the host carries the organism or has antibody response.

- **Chronic carriers** are those who continue to harbor a pathogen such as hepatitis B virus or Salmonella Typhi, the causative agent of typhoid fever, for months or even years after their initial infection.

الناقلون المزمنون هم أولئك الذين يستمرون في إيواء مسببات الأمراض مثل فيروس التهاب الكبد B أو السالمونيلا التيفية، العامل المسبب لحمى التيفوئيد، لمدة أشهر أو حتى سنوات بعد الإصابة الأولية.



Unapparent Infection

إحدى الناقلات سيئة السمعة هي ماري مالون، أو ماري التيفويد، التي كانت حاملة مزمنة بدون أعراض للسالمونيلا التيفية. بصفتها طاهية في مدينة نيويورك ونيوجيرسي في أوائل القرن العشرين، نقلت العدوى عن غير قصد إلى عشرات الأشخاص حتى تم وضعها في عزلة على جزيرة في النهر الشرقي، حيث توفيت بعد 23 عامًا.

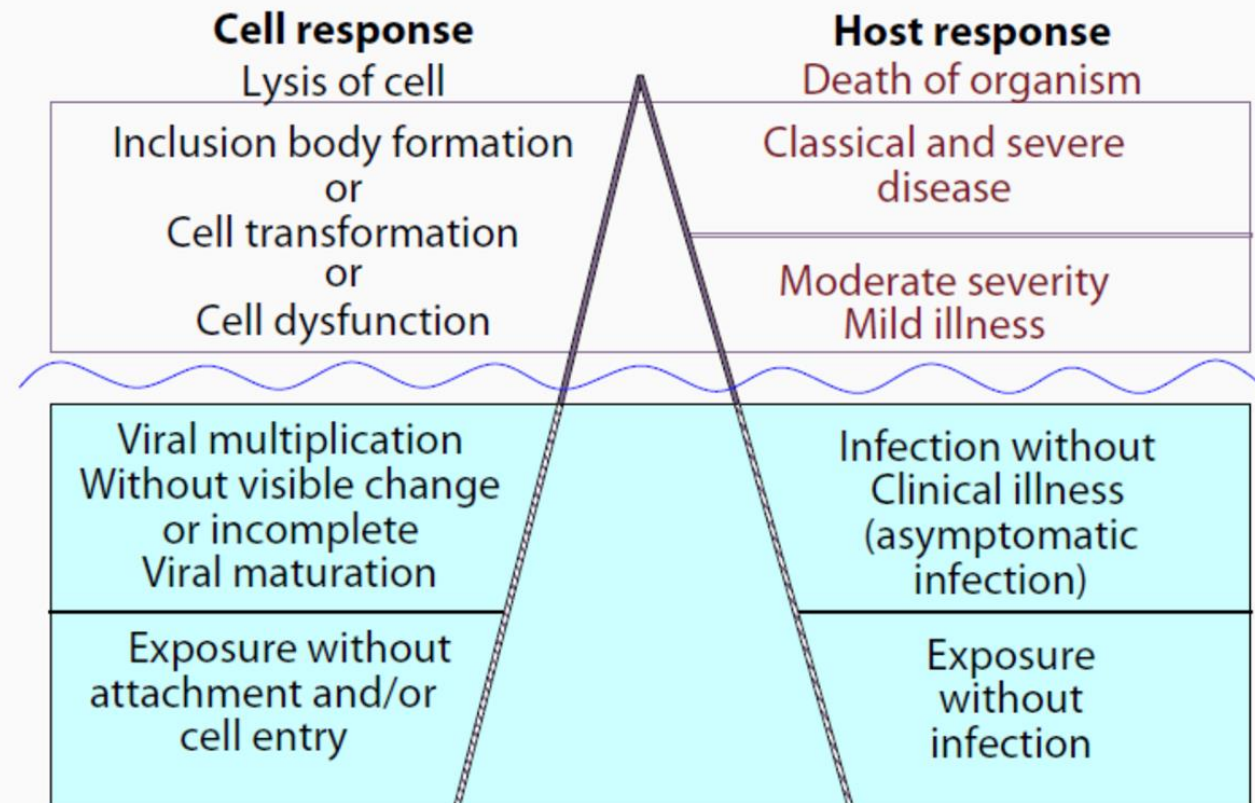
One notorious carrier is Mary Mallon, or **Typhoid Mary**, who was an asymptomatic chronic carrier of Salmonella Typhi. As a cook in New York City and New Jersey in the early 1900s, she unintentionally infected dozens of people until she was placed in isolation on an island in the East River, where she died 23 years later.



Natural History and Spectrum of Disease

The "Iceberg" Concept of Infectious Diseases

- (At the level of the cell and of the host)



Source: Evans, 1991

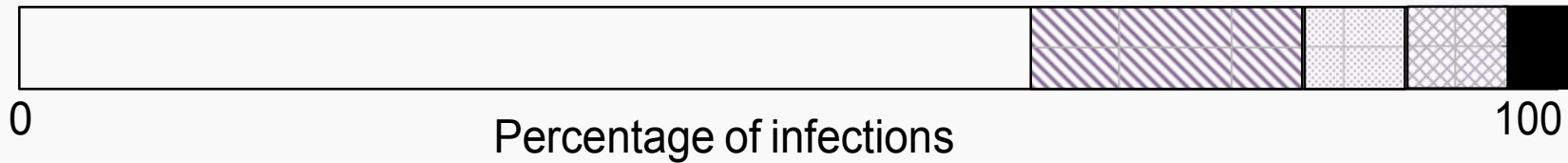


Distribution of Clinical Severity for Three Infections

(not drawn to scale)

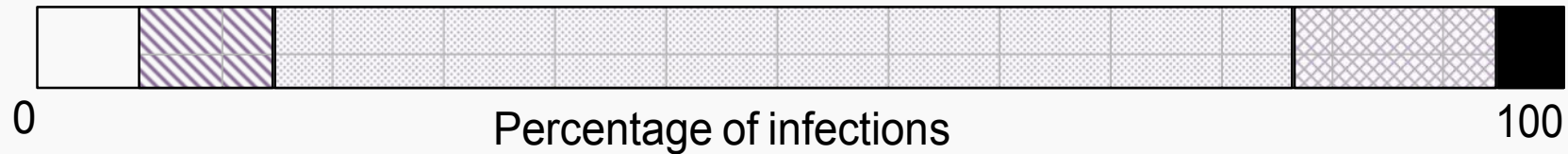
Class A: unapparent infection frequent

Example: tubercle bacillus



Class B: clinical disease frequent; few deaths

Example: measles virus



Class C: infections usually fatal

Example: rabies virus



Chain of Infection

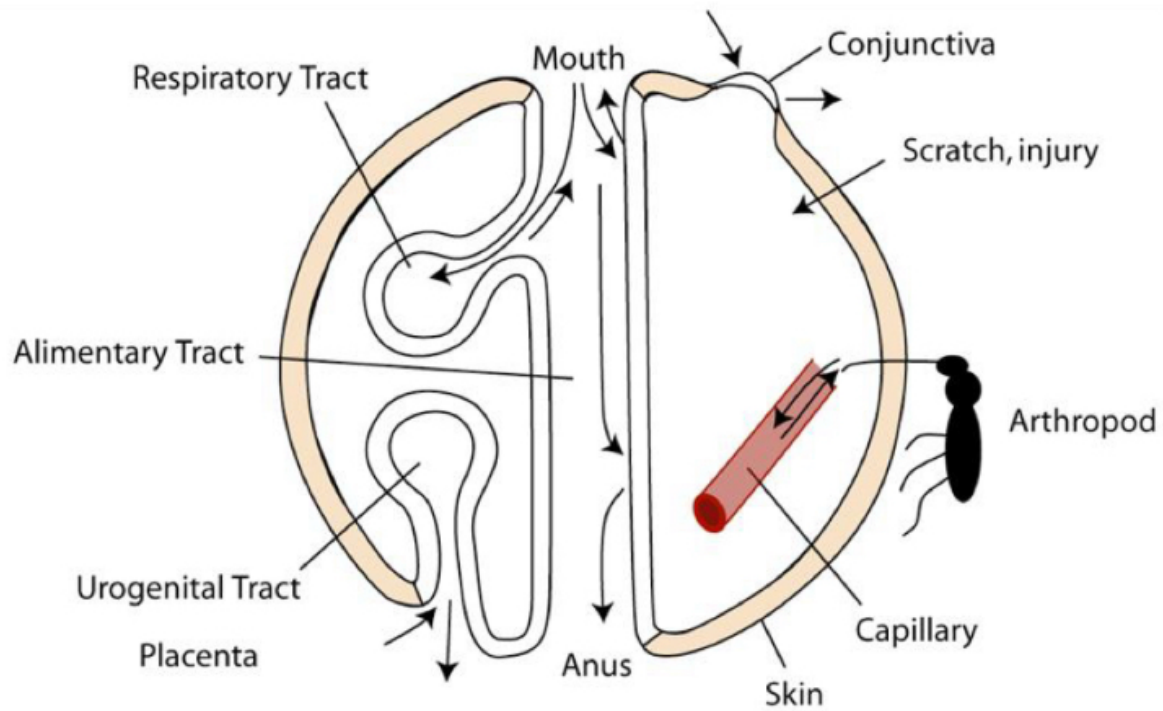
كما هو موضح أعلاه، يرى نموذج التالوث الوبائي التقليدي أن الأمراض المعدية تنتج عن تفاعل العامل والمضيف والبيئة.

وبشكل أكثر تحديداً، يحدث الانتقال عندما يترك العامل خزانته أو مضيفه من خلال بوابة خروج، ويتم نقله بواسطة بعض وسائل النقل، ويدخل من خلال بوابة دخول مناسبة لإصابة مضيف حساس. يُطلق على هذا التسلسل أحياناً اسم سلسلة العدوى.

As described above, the traditional epidemiologic triad model holds that infectious diseases result from the interaction of agent, host, and environment.

More specifically, transmission occurs when the **agent** leaves its **reservoir or host** through a **portal of exit**, is conveyed by some **mode of transmission**, and enters through an **appropriate portal of entry** to infect a **susceptible host**. This sequence is sometimes called the chain of infection.





Reservoir

مستودع العامل المعدي هو الموطن الذي يعيش فيه العامل وينمو ويتكاثر بشكل طبيعي. وتشمل الخزانات البشر والحيوانات والبيئة.

قد يكون الخزان أو لا يكون هو المصدر الذي يتم منه نقل العامل إلى المضيف.

على سبيل المثال، مستودع المطثية الوشيقيّة هو التربة، ولكن مصدر معظم حالات التسمم الغذائي هو الأطعمة المعلبة بشكل غير صحيح والتي تحتوي على أبواغ المطثية الوشيقيّة.

- The reservoir of an infectious agent is the habitat in which the agent normally lives, grows, and multiplies. Reservoirs include humans, animals, and the environment.
- The reservoir may or may not be the source from which an agent is transferred to a host.
- For example, the reservoir of *Clostridium botulinum* is soil, but the source of most botulism infections is improperly canned food containing *C. botulinum* spores.



Human Reservoir

العديد من الأمراض المعدية الشائعة لها مستودعات بشرية. ومن الأمراض التي تنتقل من شخص لآخر دون وسيط، الأمراض المنقولة جنسياً، والحصبة، والنكاف، والعدوى بالعقديات، والعديد من مسببات الأمراض التنفسية.

ولأن البشر كانوا المستودع الوحيد لفيروس الجدري، فقد تم القضاء على الجدري الذي يحدث بشكل طبيعي بعد التعرف على آخر حالة بشرية وعزلها في الصومال في عام 1977.

Many common infectious diseases have human reservoirs. Diseases that are transmitted from person to person without intermediaries include the sexually transmitted diseases, measles, mumps, streptococcal infection, and many respiratory pathogens.

Because humans were the only reservoir for the smallpox virus, naturally occurring smallpox was eradicated after the last human case was identified and isolated in Somalia in 1977.



Animal Reservoir

يتعرض البشر أيضاً للأمراض التي لها مستودعات حيوانية. وتنتقل العديد من هذه الأمراض من حيوان إلى آخر، ويكون الإنسان مضيفاً عرضياً.

يشير مصطلح الأمراض الحيوانية المنشأ إلى مرض معد ينتقل في الظروف الطبيعية من الحيوانات الفقارية إلى البشر. تشمل الأمراض الحيوانية المنشأ المعروفة منذ فترة طويلة داء البروسيلات (الأبقار والخنزير)، والجمرة الخبيثة (الأغنام)، والطاعون (القوارض)، وداء الشعريينات/داء الشعريينات (الخنزير: الخنازير)، وداء الكلب (الخفافيش، والراكون، والكلاب، والثدييات الأخرى).

- Humans are also subject to diseases that have animal reservoirs. Many of these diseases are transmitted from **animal to animal**, with **humans as incidental hosts**.
- The term zoonosis refers to an infectious disease that is transmissible under natural conditions from vertebrate animals to humans. Long recognized zoonotic diseases include **brucellosis (cows and pigs)**, **anthrax (sheep)**, **plague (rodents)**, **trichinellosis/trichinosis (swine: pigs)**, and **rabies (bats, raccoons, dogs, and other mammals)**.
- Many newly recognized infectious diseases in humans, including **HIV/AIDS**, **Ebola infection** and **SARS**, are thought to have emerged from animal hosts, although those hosts have not yet been identified.

يُعتقد أن العديد من الأمراض المعدية المكتشفة حديثاً لدى البشر، بما في ذلك فيروس نقص المناعة البشرية/الإيدز وعدوى الإيبولا والسارس، قد نشأت من مضيفات حيوانية، على الرغم من عدم تحديد تلك المضيفات بعد.



Environmental Reservoir

تعد النباتات والتربة والمياه الموجودة في البيئة أيضاً بمثابة خزانات لبعض العوامل المعدية. العديد من العوامل الفطرية، مثل تلك التي تسبب داء النوسجات، تعيش وتتكاثر في التربة. غالباً ما يتم إرجاع تفشي مرض الليجيونيرز إلى إمدادات المياه في أبراج التبريد والمكثفات البخارية، وهي مستودعات للكائن الحي المسبب للبكتيريا الفيلقية الرئوية.

- Plants, soil, and water in the environment are also reservoirs for some infectious agents.
- Many fungal agents, such as those that cause histoplasmosis, live and multiply in the soil.
- Outbreaks of **Legionnaires** disease are often traced to water supplies in cooling towers and evaporative condensers, which are the reservoirs for the causative organism **Legionella pneumophila**.



Portal of Exit

بوابة الخروج هي المسار الذي يغادر من خلاله العامل الممرض مضيفه. تتوافق بوابة الخروج عادة مع الموقع الذي يتم فيه توطين العامل الممرض.

على سبيل المثال، تخرج فيروسات الأنفلونزا والمتفطرة السلية من الجهاز التنفسي، والبلهارسيا عن طريق البول، وضمات الكوليرا في البراز، والقارمة الجربية في الآفات الجلدية للجرب.

يمكن لبعض العوامل المنقولة بالدم أن تخرج عن طريق عبور المشيمة من الأم إلى الجنين (الحصبة الألمانية، والزهري، وداء المقوسات)، بينما يخرج البعض الآخر من خلال الجروح أو الإبر في الجلد (التهاب الكبد B) أو الحشرات الماصة للدم (الملاريا).

Portal of exit is the **path by which a pathogen leaves its host**. The portal of exit usually corresponds to the site where the pathogen is **localized**.

For example, influenza viruses and **Mycobacterium tuberculosis** exit the respiratory tract, **schistosomes** through urine, **cholera vibrios** in feces, **Sarcoptes scabiei** in scabies skin lesions.

Some **bloodborne agents** can exit by crossing the placenta from **mother to fetus** (rubella, syphilis, toxoplasmosis), while others exit through **cuts or needles** in the skin (**hepatitis B**) or blood-sucking insects (**malaria**).



Modes of Transmission

قد ينتقل العامل المعدي من مستودعه الطبيعي إلى مضيف حساس بطرق مختلفة:
انتقال مباشر أو انتقال غير مباشر انتقال مباشر (من شخص إلى شخص):
الاتصال المباشر: اتصال الجلد بالجلد، والتقبيل (اللعب)، والاتصال الجنسي،
والتراب. انتشار القطرات: رش بقطرات كبيرة نسبياً وقصيرة المدى تنتج عن
العطس أو السعال أو حتى التحدث (التهاب الكبد ب، الأنفلونزا).

An infectious agent may be transmitted from its natural reservoir to a susceptible host in different ways:

Direct transmission OR Indirect transmission

Direct transmission (person-to-person):

Direct contact: skin-to-skin contact, kissing (saliva), sexual contact, and soil. **Droplet spread:** spray with relatively large, short-range droplets produced by sneezing, coughing, or even talking (hepatitis B, influenza).



Modes of Transmissio

انتقال غير مباشر:

المحمولة جواً: تنتقل العوامل المعدية عن طريق الغبار أو الرذاذ المعلق في الهواء (أقل من 5 ميكرون) (الحصبة في عيادة الطبيب).

تنقلها المركبات (الأشياء غير الحية): الطعام (كلوستريديا بوتولينوم، إي.كولي)، الماء (فيروس التهاب الكبد أ، إي.كولي)، المنتجات البيولوجية (الدم)، الأدوات (مثل المناديل، الفراش، المباحض الجراحية، فرشاة الأسنان، الألعاب، لوح التقطيع).

ناقلات الأمراض (ميكانيكية أو بيولوجية): قد يحمل البعوض والبراغيث والقمل والقراد عاملاً معدياً من خلال وسائل ميكانيكية بحتة أو قد يدعم نمو العامل أو تغيراته (الملاريا).

Indirect transmission:

Airborne: infectious agents are carried by **dust or droplet nuclei** suspended in air (<5microns)(measles in a doctor's office).

Vehicleborne (inanimate objects): **food** (Clostridium Botulinum, E.coli), **water** (Hepatitis A virus, E.coli), **biologic products** (blood), and **fomites** (such as handkerchiefs, bedding, surgical scalpels, tooth brush, toys, cutting board).

Vectorborne (mechanical or biologic): **mosquitoes, fleas, lice, and ticks** may carry an infectious agent through purely mechanical means or may support growth or changes in the agent (malaria)



Transmission of Agents from Mother to Child

Vertical transmission (inter-generation) is the transmission of disease-causing agents from mother directly to baby

- ▣ Just before or just after birth
- ▣ Via placenta or breast milk

الانتقال العمودي (بين الأجيال) هو انتقال العوامل المسببة للمرض من الأم مباشرة إلى الطفل قبل أو بعد الولادة مباشرة عن طريق المشيمة أو حليب الثدي ناقل الحركة الأفقي: جميع ناقلات الحركة الأخرى أفقية.

Horizontal transmission: all other transmissions are horizontal.

Diseases that can be transmitted from mother to baby include:

- ▣ HIV
- ▣ Hepatitis C



Portal of Entry

تشير بوابة الدخول إلى الطريقة التي يدخل بها العامل الممرض إلى مضيف حساس.

يجب أن توفر بوابة الدخول إمكانية الوصول إلى الأنسجة التي يمكن أن يتكاثر فيها العامل الممرض أو يمكن أن يعمل السم فيها. في كثير من الأحيان، يستخدم العوامل المعدية نفس البوابة للدخول إلى مضيف جديد استخدمه للخروج من المضيف المصدر.

على سبيل المثال، يخرج فيروس الأنفلونزا من الجهاز التنفسي للمضيف المصدر ويدخل الجهاز التنفسي للمضيف الجديد المعرض للإصابة.

- ❑ The portal of entry refers to the manner in which a **pathogen enters a susceptible host.**
- ❑ The portal of entry must provide **access to tissues** in which the **pathogen can multiply** or a **toxin can act.**
- ❑ Often, infectious agents use the **same portal to enter** a new host that they used to **exit the source host.**
- ❑ For example, influenza virus exits the respiratory tract of the source host and enters the respiratory tract of the new susceptible host.



Portal of Entry

في المقابل، فإن العديد من مسببات الأمراض التي تسبب التهاب المعدة والأمعاء تتبع ما يسمى بالطريق "البرازي الفموي" لأنها تخرج من المضيف المصدر في البراز، ويتم حملها بأيدي غير مغسولة بشكل كافٍ إلى مركبة مثل الطعام أو الماء أو الأواني، وتدخل مكاناً جديداً. المضيف عن طريق الفم.

تشمل بوابات الدخول الأخرى الجلد (الدودة الشصية)، والأغشية المخاطية (الزهري)، والدم (التهاب الكبد B، وفيروس نقص المناعة البشرية).

- ❑ In contrast, many pathogens that cause gastroenteritis follow a so-called “**fecal-oral**” route because they exit the source host in **feces**, are carried on inadequately washed hands to a vehicle such as food, water, or utensil, and enter a new host through the **mouth**.
- ❑ Other portals of entry include the **skin** (hookworm), **mucous membranes** (syphilis), and **blood** (hepatitis B, HIV).



Susceptible Host

تشير المناعة النوعية إلى الأجسام المضادة الواقية الموجهة ضد عامل معين. قد تتطور هذه الأجسام المضادة استجابةً للعدوى أو اللقاح أو التوكسويد.

العوامل التي قد تزيد من القابلية للإصابة بالعدوى عن طريق تعطيل دفاعات المضيف تشمل سوء التغذية، وإدمان الكحول، والمرض أو العلاج (العلاج الكيميائي)، الذي يضعف الاستجابة المناعية.

تعتمد حساسية المضيف على عوامل وراثية، ومناعة محددة، وعوامل غير محددة (الجلد، والأغشية المخاطية، وحموضة المعدة، والأهداب في الجهاز التنفسي، ومنعكس السعال) التي تؤثر على قدرة الفرد على مقاومة العدوى أو الحد من التسبب في المرض.

على سبيل المثال، يتمتع الأشخاص المصابون بسمة الخلايا المنجلية بحماية جزئية من نوع معين من الملاريا.

- Susceptibility of a host depends on **genetic factors, specific immunity, and nonspecific factors** (skin, mucous membranes, gastric acidity, cilia in the respiratory tract, the cough reflex) that **affect an individual's ability to resist infection or to limit pathogenicity.**
- For example, persons with **sickle cell trait** are partially protected from a particular type of **malaria.**
- **Specific immunity** refers to protective antibodies that are directed against a specific agent. Such antibodies may develop in response to infection, vaccine, or toxoid.

Factors that may increase susceptibility to infection by disrupting host defenses include **malnutrition, alcoholism, and disease or therapy (chemotherapy), that impairs immune response.**



Implications for public health

توفر معرفة بوابات الخروج والدخول وطرق النقل أساساً لتحديد تدابير المراقبة المناسبة. بشكل عام، عادةً ما يتم توجيه تدابير المراقبة ضد الجزء في سلسلة العدوى الأكثر عرضة للتدخل:

يتم توجيه بعض التدخلات إلى طريقة انتقال العدوى (عزل شخص مصاب بالعدوى، أو تقديم المشورة للأشخاص لتجنب نوع معين من الاتصال المرتبط بانتقال العدوى) على سبيل المثال. النظافة الشخصية والتباعد الاجتماعي للوقاية من فيروس كورونا.

Knowledge of the portals of exit and entry and modes of transmission provides a basis for determining appropriate **control measures**. In general, control measures are usually directed against the **segment in the infection chain that is most susceptible to intervention**:

- Some interventions are directed at the mode of transmission (**isolation** of someone with infection, or counseling persons to avoid the specific type of contact associated with transmission) e.g. **personal hygiene** and **social distancing to prevent Covid-19**.



Implications for public health

بعض الاستراتيجيات التي تحمي بوابات الدخول بسيطة وفعالة (الناموسيات الواقية من البعوض، والقناع، والقفازات، ودرع الوجه).

تهدف بعض التدخلات إلى زيادة دفاعات المضيف (التطعيمات).

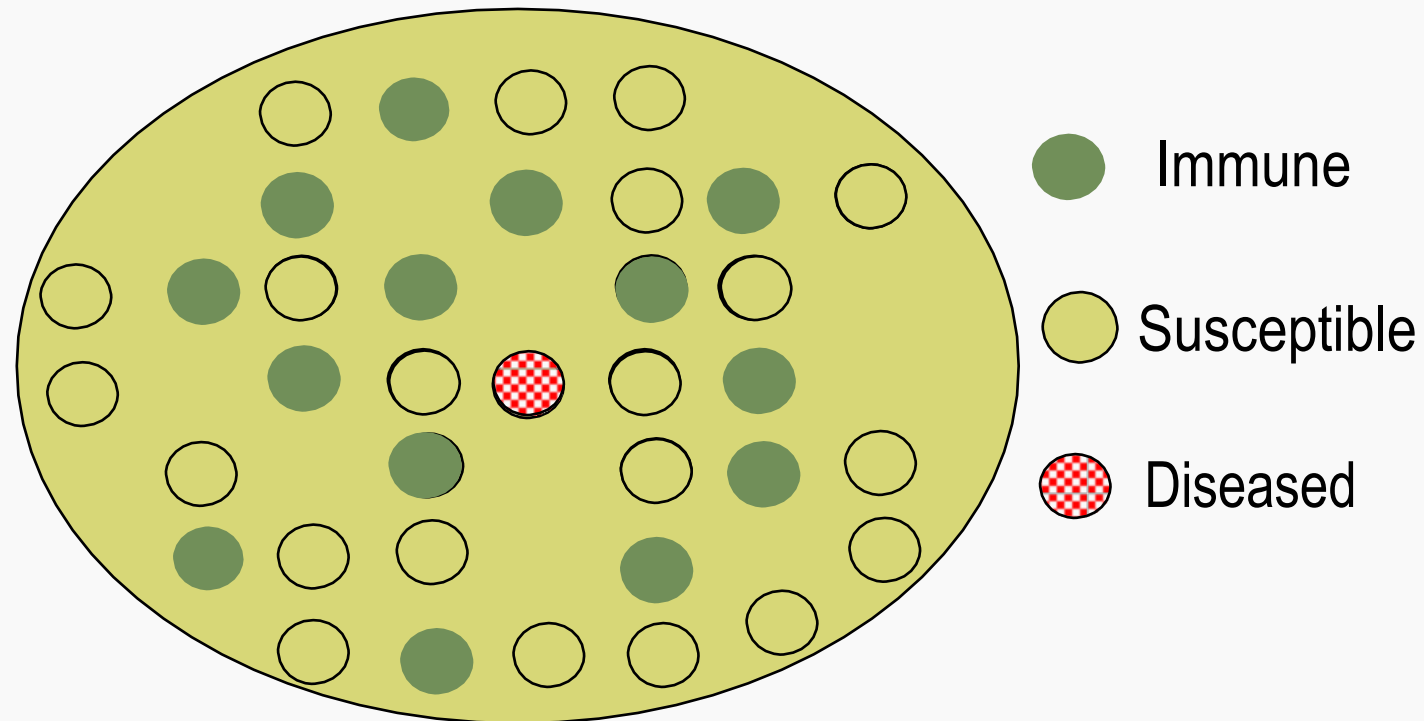
تحاول بعض التدخلات منع العامل الممرض من مواجهة مضيف حساس (مفهوم مناعة القطيع في لقاحات الأطفال).

- Some strategies that protect portals of entry are simple and effective (bed nets for mosquitoes, mask, gloves, and face shield).
- Some interventions aim to increase a host's defenses (Vaccinations).
- Some interventions attempt to prevent a pathogen from encountering a **susceptible host** (The concept of herd immunity in childhood vaccines).



Herd Immunity and Disease Transmission

- In a population, disease transmission may stop before all susceptible individuals are infected
- **Herd immunity** is the resistance of a group to attack from a disease to which a large portion of members are immune, thus lessening the likelihood of a patient with a disease coming into contact with a susceptible individual



Herd Immunity and Disease Control

يعتمد نجاح مناعة القطيع في السيطرة على المرض على نسبة الأشخاص الذين لديهم مناعة بين السكان (يمكن أن تكون المناعة من التحصين أو العدوى)

لذلك، عندما يتم تحصين السكان (على سبيل المثال، التطعيم) عند مستوى مناعة القطيع أو أعلى منه (مستوى عتبة التحصين الحرجة)، فإن المرض المعدي سيكون أكثر ندرة، وسوف ينتشر بشكل أقل وسيتم القضاء عليه.

The success of herd immunity in controlling the disease depends on the **proportion of subjects with immunity in a population** (Immunity can be from immunization or infection)

So, when the population is **immunized** (e.g. ,vaccinated) at or above the herd immunity level (critical immunization threshold level), the infectious **disease will be more rare, will spread less and will be eliminated.**

يختلف مستوى مناعة القطيع باختلاف الأمراض
* على سبيل المثال، تشير التقديرات إلى أنه يجب أن يكون 94% من السكان محصنين قبل أن يمكن السيطرة على الحصبة
* بالنسبة للنكاف، تبلغ النسبة حوالي 90%، وبالنسبة لشلل الأطفال تبلغ 80%
* كلما كان المرض أكثر عدوى هو أنه كلما ارتفع مستوى مناعة القطيع.

Herd immunity level differs for various diseases

- For example, it is estimated that **94%** of the population must be immune before **measles** can be controlled
- For **mumps**, it is around **90%**, and for **polio** is **80%**
- The more infectious the disease is, the higher the herd immunity level.



Requirements for Herd Immunity

يقتصر عامل المرض على نوع مضيف واحد يحدث فيه انتقال العدوى (على سبيل المثال، الجدري في الإنسان؛ لا يوجد مستودع في البيئة).

هناك انتقال مباشر نسبياً من أحد أفراد النوع المضيف إلى آخر (الاتصال المباشر فقط).

يجب أن تؤدي العدوى إلى مناعة قوية (طبيعية أو من التحصين).

- ❑ The disease agent is restricted to a single-host species within which transmission occurs (For example, smallpox in human; no reservoir in the environment).
- ❑ There is relatively direct transmission from one member of the host species to another (direct contact only).
- ❑ Infections must induce solid immunity (natural or from immunization).

