

Autori:

Prof. dr Biljana Miljković-  
Selimović

Prof. dr Branislava Kocić  
Dr sc. med. Tatjana Babić  
Mr sc. med. Ljiljana Ristić

Glavni urednik:  
Prof. dr Branislav Todorović

Niš, 2018.

# CAMPYLOBACTER I HELICOBACTER:

## mikrobiološka dijagnoza i nadzor nad infekcijom

Referentna laboratorija za Campylobacter i Helicobacter



Prof. dr Biljana Miljković-Selimović

Prof. dr Branislava Kocić

Dr sc. med. Tatjana Babić

Mr sc. med. Ljiljana Ristić

***CAMPYLOBACTER I HELICOBACTER:***  
**mikrobiološka dijagnoza i nadzor nad infekcijom**

**Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu**

**Institut za javno zdravlje Niš**

**2018. godina**



**CAMPYLOBACTER I HELICOBACTER:  
mikrobiološka dijagnoza i nadzor nad infekcijom**

**Autori**

Prof. dr Biljana Miljković-Selimović

Prof. dr Branislava Kocić

Dr sc. med. Tatjana Babić

Mr sc. med. Ljiljana Ristić

**Glavni urednik**

Prof. dr Branislav Todorović

direktor Instituta za javno zdravlje u Nišu

**Izdavač**

Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Institut za javno zdravlje u Nišu

**Za izdavača**

Prof. dr Dobrila Stanković-Đorđević

**Recenzenti**

Prof. dr Dobrila Stanković-Đorđević

Prof. dr Aleksandar Nagorni

Prof. dr Lazar Ranin

**Tehnička priprema**

Dragan Ristić

Stefan Bogdanović

**Slog i prelom**

Stefan Bogdanović

**Lektor**

Anica Višnjić

**Štampa i povez**

Galaksijanis, Niš

**Tiraž 150**

***SADRŽAJ***

Sadržaj .....	4
Uvodna reč autora .....	8
CAMPYLOBACTER .....	9
Opšte osobine roda.....	9
Klinička slika .....	9
Ekstraintestinalne infekcije .....	10
Postinfekcijske komplikacije .....	10
Rezervoari i izvori infekcije.....	11
Postavljanje dijagnoze .....	13
Terapija .....	13
Prevenција.....	13
Definicija slučaja .....	14
Izolovanje, identifikovanje, čuvanje i transport bakterija iz roda <i>Campylobacter</i> .....	15
Izolovanje.....	15
Bolesnički materijali .....	15
Stolica .....	15
Krv .....	15
Drugi materijal.....	15
Hranljive podloge i uslovi za inkubaciju .....	15
Identifikovanje sojeva.....	17
Čuvanje sojeva.....	19
Osvežavanje sojeva.....	19
Transport sojeva.....	19

Ispitivanje osetljivosti.....	21
Kretanje rezistencije prema nekim antibioticima kod <i>Campylobacter</i> spp.....	23
HELICOBACTER .....	25
Opšte osobine bakterije <i>Helicobacter pylori</i> i drugih vrsta iz ovog roda.....	25
<i>Helicobacter pylori</i> (H.pylori).....	25
Oboljenja izazvana <i>H. pylori</i> .....	25
Dijagnoza infekcije <i>H. pylori</i> .....	26
Metode koje se baziraju na endoskopiji .....	27
Patohistološke metode.....	27
Kultivisanje .....	27
Molekularne metode detekcije .....	28
Neinvazivne metode.....	28
Urea-test disanja - dokazivanje <i>H. pylori</i> u izdahnutom vazduhu.....	28
Serološke reakcije - dokazivanje antitela na <i>H. pylori</i> iz krvi.....	28
Detekcija antigena <i>H. pylori</i> u uzorcima stolice .....	29
Eradikaciona terapija <i>H. pylori</i> .....	29
Definicija slučaja.....	31
Uputstvo za transport, izolovanje i čuvanje kultura <i>H. pylori</i> .....	32
Transport bioptata želuca .....	32
Alternativne transportne podloge .....	32
Mikrobiološka dijagnoza.....	32
Mikroskopiranje direktnih preparata .....	32
Kultivacija na čvrstim podlogama.....	33

Dužina inkubacije i održavanje mikroaerobne atmosfere .....	34
Identifikacija <i>H. pylori</i> .....	34
Mikroskopiranje preparata sa kulture .....	35
Subkultivacija <i>H. pylori</i> .....	35
Čuvanje izolata <i>H. pylori</i> .....	35
<i>In vitro</i> testovi osetljivosti .....	36
ULOGA REFERENTNE LABORATORIJE .....	37
Obaveze medicinskih mikrobioloških laboratorija u vezi sa <i>Campylobacter</i> .....	37
Obaveze privatnih mikrobioloških laboratorija prema RL u odnosu na <i>Campylobacter</i> ..	38
Aktivnosti RL u vezi bakterija iz roda <i>Campylobacter</i> .....	38
Dijagnostičke usluge koje pruža RL .....	39
Aktivnosti RL za <i>Campylobacter</i> kod neuroloških postinfekcijskih sekvela .....	39
Obaveze medicinskih mikrobioloških laboratorija u vezi sa <i>H. pylori</i> .....	40
Obaveze privatnih mikrobioloških laboratorija prema RL u odnosu na <i>Helicobacter</i> .....	41
Aktivnosti RL u vezi sa bakterijama iz roda <i>Helicobacter</i> .....	41
Dijagnostičke usluge koje pruža RL .....	42
Koji uzorci se mogu poslati u RL .....	42
Bioptat želuca.....	42
Uzorci stolice .....	43
Koje informacije treba dostaviti RL o pacijentu .....	43
Uputi za slanje biološkog materijala u referentnu laboratoriju.....	44
Informacije za pacijente o kampilobakteru .....	50
<i>Campylobacter</i> .....	50

Faktori rizika za nastanak oboljenja .....	50
Osetljiva populacija.....	51
Simptomi bolesti .....	51
Laboratorijsko ispitivanje.....	51
Terapija infekcije.....	51
Primena antibiotika.....	51
Prognoza.....	51
Moguće komplikacije .....	52
Postinfekcijske sekvele.....	52
Prevenција .....	52
Kako uništiti <i>Campylobacter</i> i smanjiti rizik za nastanak oboljenja na najmanju moguću meru? .....	53
Informacije za pacijente o helikobakteru .....	55
Dijagnoza .....	55
Lečenje .....	55
Informacije i saveti.....	56
Literatura .....	57
Kontinuirane edukacije.....	63



## UVODNA REČ AUTORA

*Campylobacter jejuni (C. jejuni) i Campylobacter coli (C. coli) danas su vodeći uzročnici dijarejnog sindroma. Smatra se da njihova učestalost prevazilazi broj salmonela i šigela zajedno. Uglavnom se prenose hranom životinjskog porekla, najčešće živinskim mesom. Helicobacter je vodeći uzročnik gastritisa, a povezuje se i malignim oboljenjima želuca. Ipak, mnoge činjenice u vezi sa ovim mikroorganizamima su još nepoznanica, kao što su incidencija i prevalencija infekcije, incidencija i prevalencija postinfekcijskih sekvela, genotipovi i virulencija sojeva kao i rezistencija na antibiotike.*

*U Institutu za javno zdravlje u Nišu, ubrzo nakon otkrivanja ovih mikroorganizama osamdesetih godina prošlog veka, započeto je identifikovanje bakterija iz roda Campylobacter i vrste Helicobacter pylori u bolesničkom materijalu, kao i istraživanje u ovoj oblasti. Rad sa ovim bakterijama nastavlja da se odvija uvođenjem savremenih metoda detekcije i identifikacije, kao i ispitivanja osetljivosti. Stoga, osnivanje Referentne laboratorije za Campylobacter i Helicobacter, na osnovu odluke ministra zdravlja Republike Srbije, člana 82. Zakona o zdravstvenoj zaštiti (Službeni glasnik RS broj 107/05) i člana 23. Zakona o državnoj upravi (Službeni glasnik RS broj 79/05 i 101/07) i Rešenja o referentnim laboratorijama za kontrolu zaraznih bolesti br. 022-04-28/2008-07. od 20. 03. 2008. godine) u Institutu za javno zdravlje, Centar za mikrobiologiju u Nišu doprinosi upotpunjavanju rada na ovim mikroorganizmima, kao i uvođenju odgovarajućih mera za praćenje i kontrolu infekcija izazvanih ovim mikroorganizmima.*

*Referentna laboratorija za Campylobacter i Helicobacter saraduje sa mikrobiološkim laboratorijama, državnim i privatnim u institutima/zavodima za javno zdravlje, bolničkim i veterinarskim ustanovama na teritoriji Republike Srbije. Takođe, ona obavlja poslove prema navedenom rešenju i u skladu sa zakonom. S obzirom na to da ova laboratorija doskora nije postojala u sistemu javnog zdravstva, nadamo se da će njen rad doprineti boljem razumevanju nastanka infekcije, kao i kontroli i nadzoru nad infekcijom ovim mikroorganizmima.*

**Autori**

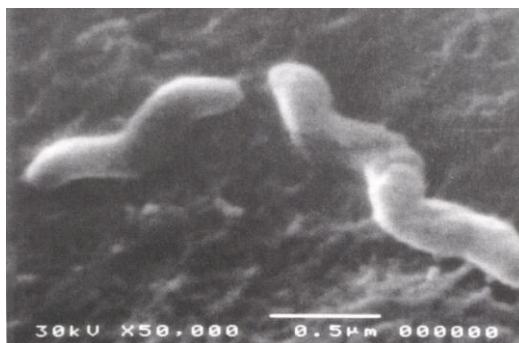
## CAMPYLOBACTER

### OPŠTE OSOBINE RODA

*Campylobacter* je jedan od najčešćih izazivača oboljenja koja se prenose hranom. To je Gram – negativna (slika 1), mikroaerofilna, spiralna bakterija, oblika slova “S” (slika 2). Ponekad se može naći u organizmu zdravih osoba, a da pri tom ne izaziva oboljenje. Oboljenja ljudi najčešće izazivaju *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) i *Campylobacter coli* (*C. coli*). Druge vrste, kao što su *Campylobacter lari* (*C. lari*) i *Campylobacter upsaliensis* (*C. upsaliensis*), mogu se, takođe, izolovati kod bolesnika sa dijarejom, ali mnogo ređe. Ove četiri vrste čine grupu termofilnih (termotolerantnih) kampilobaktera, dok se pored njih, u ovom rodu nalaze i druge vrste, koje, osim bakterije *Campylobacter fetus* (*C. fetus*), imaju manji klinički značaj.



Slika 1. Karakteristična morfologija bakterija iz roda *Campylobacter*: Gram-negativni savijeni bacili oblika slova “S” ili galebovih krila



Slika 2. Na elektronskoj mikroskopiji (EM) izgled bakterija iz roda *Campylobacter*

### KLINIČKA SLIKA

Infekcija koju izaziva *Campylobacter* naziva se kampilobakterioza. Enterokolitis izazvan bakterijama iz roda *Campylobacter* je infekcija ileuma i kolona, najčešće pripadnicima dve vrste: *C. jejuni* i *C. coli*.

*C. jejuni* i *C. coli* danas su vodeći uzročnici dijarejnog sindroma kod ljudi u razvijenim zemljama. Simptomi i znaci bolesti počinju 1-4 dana nakon izlaganja izvoru

infekcije i traju oko jednu nedelju (slika 3). Javljaju se grčevi u abdomenu, povišena temperatura, vodenasti proliv, koji može biti i krvav, slabost, bolovi u mišićima i glavobolja. Stoga je najčešća manifestacija kampilobakteroze dijareja, praćena grčevima i abdominalnim bolom. Neke inficirane osobe nemaju nikakve simptome. Kod osoba sa kompromitovanim imunim sistemom, ali kod prethodno zdravih, *Campylobacter* može da dospe u krvotok i da izazove infekcije opasne po život. *Campylobacter* se izoluje kod dece i mladih češće nego kod drugih uzrastnih grupa. Najosetljivija su deca mlađa od 5 godina i mlade odrasle osobe, uzrasta 15-29 godina, trudnice, njihove nerođene bebe, ali i starije osobe, kao i osobe sa oslabljenim imunitetom (HIV/AIDS, kancer, dijabetes, oboljenja bubrega i bolesnici kod kojih je izvršena transplantacija). Gotovo svi oboleli se oporave bez posebnog lečenja, ali je kod težih slučajeva oboljenja lek izbora eritromicin.



Slika 3. Klinička slika: karakterišu je, pored ostalih tegoba, bolovi u trbuhu i ponekad povećanje temperature

### EKSTRAINTESTINALNE INFEKCIJE

Kao što je rečeno, većina obolelih se oporavi potpuno za nekoliko dana. Komplikacije mogu da se jave kao posledica širenja bakterije iz digestivnog trakta u druge delove organizma i obuhvataju sepsu, endokarditis, miokarditis, meningitis, tromboflebitis, artritis, infekcije urinarnog trakta, apendicitis, pankreatitis, infekciju žučnih puteva i druge gnojne procese. Jedna od komplikacija je i hemolitično-uremični sindrom. Kod jednog broja obolelih mogu da se jave akutne i hronične postinfekcijske sekvele, koje zahvataju periferno nervno tkivo, mišićno-skeletni sistem i kolon.

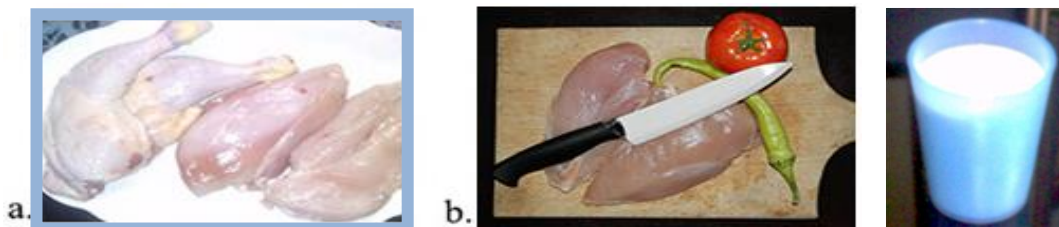
## POSTINFEKCIJSKE KOMPLIKACIJE

Posle infekcije *C. Jejuni*, mogu nastati teške postinfekcijske komplikacije na koštano-zglobnom sistemu (reaktivni artritis) ili neurološke komplikacije kao što je postinfekcijska polineuropatija, Gijen-Bareov sindrom (Guillain-Barré) (GBS) i Miler-Fišerov sindrom (Miller-Fisher) (MFS). GBS je akutna, degenerativna polineuropatija koja zahvata ekstremitete. MFS se manifestuje oftalmoplegijom, ataksijom i arefleksijom. Procenjeno je da se na oko 1000 slučajeva oboljevanja od kampilobakterioze javlja jedan GBS, a da je čak i do 40% svih GBS prethodila infekcija kampilobakterom. Stoga se smatra da je *C. jejuni* jedan od vodećih uzročnika ovih manifestacija, kao i da one imaju težu kliničku sliku, ako im prethodi dijareja izazvana *C. jejuni*. Takođe, ako se bakterija izoluje ili se serološki potvrdi infekcija, neophodno je uključivanje antibiotika u terapiju.

Kod nekih bolesnika mogu da se jave manifestacije na mišićno-skeletnom sistemu, kao što je Rajterov sindrom (Reiter), reaktivni artritis, tendinitis, entezopatije. Takođe, moguća je i pojava inflamatornih oboljenja creva (*Inflammatory Bowel disease, IBD*) ili pojava iritabilnog kolona, odnosno sindroma iritabilnog creva (*Irritable bowel syndrome, IBS*). Jedna manja grupa može da oboli od imunoproliferativne bolesti tankog creva – limfoma (*Immunoproliferative small intestinal disease, IPSID*).

## REZERVOARI I IZVORI INFEKCIJE

Ljudi se obično inficiraju preko kontaminirane hrane (slika 4), nepasterizovanog mleka ili kontaminirane vode za piće. Infekcija se uglavnom prenosi nedovoljno termički obrađenim mesom (najčešće živinskim) i kontaminacijom druge hrane tokom obrade svežeg mesa. Faktori rizika obuhvataju i pojavu nedavne infekcije u porodici, konzumiranje neadekvatno pripremljene hrane, putovanje u područja sa nerazvijenom komunalnom i ličnom higijenom. Ptice, odnosno živina, ali i druge životinje za ishranu ljudi, najčešći su rezervoari infekcije, dok je neadekvatno pripremljena hrana od živinskog mesa (nedovoljno termički obrađena ili kontaminirana nakon obrade) izvor infekcije. Interesantna je pojava enterokolitisa kao “bolesti vikenda”: tokom vikenda bolesnik konzumira roštilj, a od ponedeljka počinju simptomi u vidu dijareje. Moguće je da izvor i rezervoar infekcije budu i “plodovi mora”. Kućni ljubimci, psi i mačke (slika 5), mogu da budu nosioci ove bakterije i da je izlučuju u spoljnu sredinu. Infekcija je češća kod štenadi i mačića. Životinje za društvo mogu biti inficirane ređom vrstom kampilobaktera, *C. upsaliensis*. Ove bakterije mogu da izazivaju i oboljenja putnika (slika 6), takozvane “putničke dijareje”, koje nastaju prilikom putovanja u neindustrijalizovane zemlje. Prenosjenje kontaktom je retko, ali moguće.



**Slika 4. Izvor infekcije:**  
a) najčešći izvor infekcije je termički nedovoljno obrađeno živinsko meso;

b) ukrštena kontaminacija je čest način kontaminacije drugih namirnica tokom pripreme hrane;

c) termički neobrađeno mleko



**Slika 5. Rezervoari infekcije:** pored živine, brojnih domaćih životinja koje koristimo za ishranu, rezervoari infekcija mogu biti i kućni ljubimci, kako odrasle životinje, tako i mladunci



**Slika 6. Faktor rizika:** faktor rizika za nastanak infekcije mogu biti i putovanja

## POSTAVLJANJE DIJAGNOZE

Pregled stolice (koprokultura) obuhvata pretragu stolice na *Campylobacter*, pored traženja drugih izazvača dijareje. Ovaj pregled se izvodi u mikrobiološkoj laboratoriji uz uput lekara ili na lični zahtev. Pored toga, bakterije iz roda *Campylobacter* mogu se tražiti i u drugom biološkom materijalu (krv, punktati). Termofilni kampilobakteri se mogu tražiti i u hrani i vodi.

## TERAPIJA

Bolesnici bi trebalo da piju dosta tečnosti ili da unose elektrolite sve dok traje dijareja, da bi se održala hidratacija organizma. Ako deca pate od mučnina i povraćanja, tečnost im treba obezbediti infuzijom. Ako osoba uzima diuretike, u akutnoj fazi bolesti bi trebalo da prestane da ih koristi u dogovoru sa svojim lekarom. Oboljenje obično prolazi spontano, ali ako je potrebno, treba dati antibiotike koji skraćuju trajanje bolesti. Antibiotici se daju kod težih slučajeva, sa izraženom dehidratacijom, dužim trajanjem simptoma, prisustvom krvi u stolici i kod postinfekcijskih sekvela. Najefikasniji su lekovi iz grupe makrolida, kao što su eritromicin, klaritromicin i azitromicin. Mogu da se koriste i fluorokvinaloni (ciprofloksacin, levofloksacin), međutim, rezistencija prema njima je u porastu i u našoj zemlji već je prisutna kod oko 50% sojeva. Većina obolelih se oporavi za 5-8 dana. Oboljenje traje u proseku nedelju dana.

## PREVENCIJA



**Slika 7.** Najbolja prevencija kampilobakterioze je termička obrada hrane

U cilju zaštite od pojave bolesti treba izbegavati neadekvatno pripremanu hranu i praktikovati pripremu hrane na odgovarajući način. Pošto ova bakterija živi u intestinalnom traktu ptica i sisara, sirovo meso, a naročito sirovo živinsko meso, često je kontaminirano kampilobakterom. Stoga, poboljšanje prakse rukovanja hranom u kuhinjama može da smanji oboljevanje od enterokolitisa izazvanog kampilobakterom. Kampilobakter je veoma osetljiv, te se može lako razoriti u procesu kuvanja (slika 7) i tokom obrade vode u sistemima za snabdevanje vodom. Hlađenje i zamrzavanje hrane ne uništavaju ove bakterije u potpunosti, naročito ne u kućnim zamrzivačima.

## DEFINICIJA SLUČAJA

Prema ECDC (Surveillance of food and waterborne diseases in the EU/EEA – 2006–2009. Stockholm: ECDC; 2013.) kliničku sliku **kampilobakterioze** karakteriše prisustvo sledećih simptoma: dijareja, bol u abdomenu i povišena temperatura. Ukoliko se radi o ekstraintestinalnoj infekciji, mogu biti prisutni sepsa, apcesi, miokarditis i dr. U pojedinim slučajevima, infekcija može proći bez simptoma.

U cilju postavljanja dijagnoze, neophodno je sagledati laboratorijske i epidemiološke kriterijume.

Laboratorijski kriterijumi podrazumevaju izolaciju *Campylobacter* spp. iz kliničkih uzoraka (stolica, krv, itd.); nalaz antitela klase IgG, IgM, IgA, detekciju DNK u kliničkim uzorcima primenom *PCR*, imunoblot.

Epidemiološki kriterijumi za postavljanje dijagnoze kampilobakterioze podrazumevaju postojanje barem jedne od sledećih epidemioških karakteristika:

- prenos sa životinja na ljude,
- prenos sa čoveka na čoveka,
- izloženost zajedničkom izvoru infekcije,
- izloženost kontaminiranoj hrani/vodi za piće,
- izloženost faktorima okoline.

Slučaj se ne može definisati kao **moгуć**, dok se može definisati kao:

**verovatan** – ukoliko su ispunjeni klinički kriterijumi i postoji epidemiološka povezanost;

**potvrđen** – ukoliko su ispunjeni klinički i laboratorijski kriterijumi, a u preparatu iz stolice se nalaze bakterije oblika latinskog slova „S“ ili oblika galebovih krila.

**Postinfekcijske sekvele** izazvane bakterijom *Campylobacter* spp. mogu se manifestovati na nervnom tkivu u vidu mlitavih paraliza GBS, MFS i srodnih polineuropatija. Dijagnostički kriterijumi podrazumevaju izolaciju mikroorganizma iz kliničkih uzoraka na odgovarajućim hranljivim podlogama, nalaz antitela klase IgG, IgM i IgA; detekciju DNK u kliničkim uzorcima (*PCR*), imunoblot.

Generalno, za definiciju slučajeva postinfekcijskih sekvela u literaturi ne postoji dovoljno informacija.

## **IZOLOVANJE, IDENTIFIKOVANJE, ČUVANJE I TRANSPORT BAKTERIJA IZ RODA CAMPYLOBACTER**

Veći broj infekcija može dovesti do dijareje ili do krvave dijareje. Stoga se infekcija dijagnostikuje kultivacijom, najčešće, stolice.

### **IZOLOVANJE**

#### **BOLESNIČKI MATERIJALI**

##### **Stolica**

*Campylobacter* se izoluje na beskrvnim selektivnim podlogama kao što je mCCDA zato što na njemu rastu i *C. fetus*, *C. jejuni* i *C. coli* i *C. lari*. Ako nije moguće, koristi se krvna selektivna podloga (po Skirrowu, Butzleru, Blaseru ili neka druga) na kojoj rastu *C. fetus* (ređe), *C. jejuni* i *C. coli*. Jedan materijal se zasejava na jednu ploču.

##### **Krv**

Materijal se zasejava na jednu neselektivnu obogaćenu podlogu (krvni agar sa 5% ovčije krvi, Columbia-krvni agar, Brucella-krvni agar). Jedan materijal se zasejava na jednu ploču.

##### **Drugi materijal**

Materijal se zasejava na neselektivnu obogaćenu podlogu (krvni agar sa 5% ovčije krvi, Columbia agar, Brucella agar) ako se radi o sterilnom uzorku. Materijal se zasejava na selektivnu obogaćenu podlogu sa krvlju (po Skirrow-u, Butzler-u, Blaser-u ili neka druga) ili na beskrvnu podlogu mCCDA ako se radi o nesterilnom materijalu. Jedan materijal se zasejava na jednu ploču.

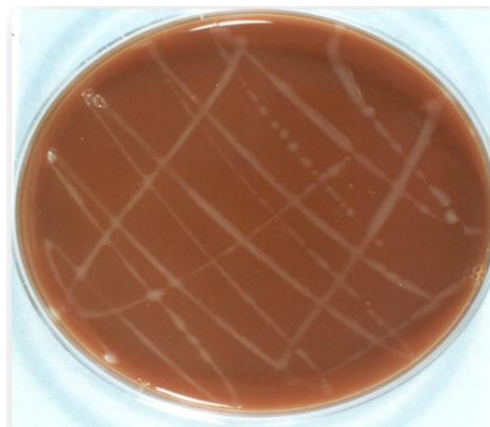
### **HRANLJIVE PODLOGE I USLOVI ZA INKUBACIJU**

Mikroaerofilni uslovi (5% kiseonik, 10% CO<sub>2</sub>, 85% azot) se najčešće postižu kesicama za mikroaerofiliju u loncu za anaerobe (slika 8) ili na neki drugi način (sistemom evakuacije i zamene mešavinom gasa: 10% CO<sub>2</sub>, 10% H<sub>2</sub>, 80% N<sub>2</sub>) ili plastičnim kesama sa generatorima za mikroaerofiliju, ako laboratorija ima za to uslove.





**Slika 8. Inkubacija zasejanih podloga:** zasejane podloge se inkubiraju u kutiji ili loncu koji se hermetički zatvaraju, sa dodatkom sistema (kesice za mikroaerofiliju) koji obezbeđuje potreban atmosferski sastav



**Slika 9. Karakterističan izgled kolonija na svežoj podlozi za izolaciju bakterija iz roda *Campylobacter*:** slivene kolonije, poput razlivenog voska

Treba koristiti kesice za mikroaerofiliju koje stvaraju  $H_2$  i  $CO_2$  i sadrže katalizator. Ukoliko ne sadrže katalizator, on se posebno stavlja u lonac. Svaki put kada se lonac otvori, stavlja se nova kesica. Prema nekim autorima, ne stavlja se više od šest ploča u lonac. Inkubacija se vrši na temperaturi od  $37^\circ C$  ili  $42^\circ C$ .

Ako se traže samo termofilni kampilobakteri u stolici, materijal se inkubira na  $42^\circ C$ . Diferenciranje *C. jejuni* i *C. coli* vrši se testom hidrolize hipurata i osetljivosti prema nalidiksinskoj kiselini i cefalotinu.

Kampilobakter, naročito na svežim podlogama, raste u vidu slivenih kolonija (slika 9).

## IDENTIFIKOVANJE SOJEVA

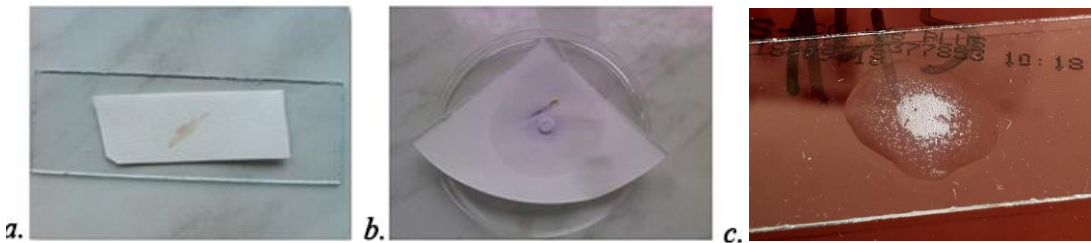
Tabela 1. Biohemijske osobine najčešćih bakterija iz roda *Campylobacter*

Mikroorganizam	Katalaza	Oksidaza	Hidroliza hipurata	Hidroliza indoksil acetata	Osetljivost na nalidiksinsku kiselinu	Osetljivost na cefalotin
<i>C. jejuni</i>	+	+	+	+	S	R
<i>C. coli</i>	+	+	-	+	S	R
<i>C. lari</i>	+	+	-	-	R	R
<i>C. fetus</i>	+	+	-	-	Varijabilno	S

Najčešće korišćeni testovi su: hidroliza hipurata (slika 10) i indoksil acetata (slika 11a), test oksidaze (slika 11b) i katalaze (slika 11c).



**Slika 10. Test hidrolize hipurata:** *C. jejuni* daje pozitivnu hidrolizu hipurata (promena boje testa u plavo), dok ostali termofilni kampilobakteri ne vrše hidrolizu i podloga ostaje bezbojna



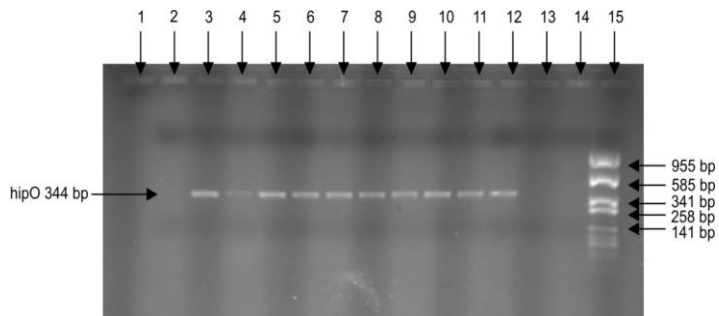
**Slika 11. Testovi za identifikaciju termofilnih kampilobaktera:**

a) *C. jejuni* i *C. coli* vrše hidrolizu indoksil acetata

b) rod *Campylobacter* daje pozitivan test oksidaze, tj. menja se boja kolonije u ljubičastu

c) većina termofilnih kampilobaktera poseduje enzim katalazu: po dodavanju  $H_2O_2$  kulturi, stvaraju se mehurići

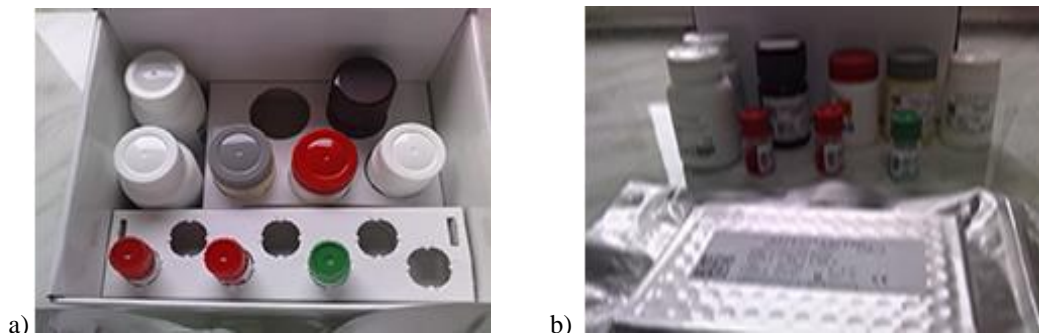
Za identifikaciju bakterija iz ovog roda mogu se koristiti i molekularne metode (slika 13).



**Slika 13. Za identifikaciju bakterija iz roda *Campylobacter* može se koristiti i PCR tehnika:**

linije 2-12, *C. jejuni*; linije 1 i 13, hipurat negativni izolati; linija 14, negativna kontrola; linija 15, DNK lestvica

Dokazivanje antitela u serumu je neophodno prilikom ispitivanja postinfekcijskih sekvela i epidemioloških istraživanja (slika 14).



**Slika 14. Od imunodijagnostičkih metoda za dokazivanje antitela u serumu obolelih najčešće se koristi ELISA tehnika: a) sadržaj kita**

b) ploče za izvođenje testa

## ČUVANJE SOJEVA

Izolovani *Campylobacter* se subkultiviše radi dobijanja čiste kulture i umnožavanja, na jednoj neselektivnoj i jednoj selektivnoj podlozi. Zatim se nekoliko punih eza kulture prenese u po dve male epruvete sa zatvaračima ili ependorfice sa po 1 ml moždano-srčanog infuzionog bujona (MSI; Brain Hart Infusion broth - BHI) sa 20-50% glicerola. Kultura se dobro suspenduje (na vortexu), zatvori i odloži na -20°C ili još bolje na -70°C. Na -20°C kulture se ne čuvaju duže od tri meseca. Za čuvanje na -80 preporučuje se Luria-Bertoni bujon.

## OSVEŽAVANJE SOJEVA

Epruvete se izvade i odlede na sobnoj temperaturi. Potom se ezom prenese kultura na jednu selektivnu i jednu neselektivnu hranljivu podlogu. Koriste se isključivo sveže ploče. Ako nema porasta posle zasejavanja, celokupna preostala količina tečne kulture se izlije na jednu ploču i razvuče ezom. Prema nekim autorima, dovoljno je zagrebati površinu zaleđene podloge i zasejati na ploču.

## TRANSPORT SOJEVA

Kao transportna podloga može da se koristi Stuart-ova, Preston-ova, Wang-ova, modifikovana Willkins-Chalgran-ova podloga ili, eventualno, moždano-srčani infuzioni bujon sa 30% glicerola. Podloge se pre upotrebe čuvaju na +4°C. Takođe je moguće koristiti i Amies-ovu podlogu.

Sa podloge na kojoj je osvežena kultura, brisom se pokupi najveća moguća količina kulture, inokulira se transportna podloga, bris se zalomi pincetom i ostane u polučvrstoj podlozi. Epruveta se zatvori i zapečati. Ako se koriste Wang-ova i Willkins-Chalgran-ova podloga, posle inokulacije kulturom, mogu da se inkubiraju preko noći na 37°C. Ako se koristi komercijalna Amies-ova podloga, ona se samo dobro zatvori.

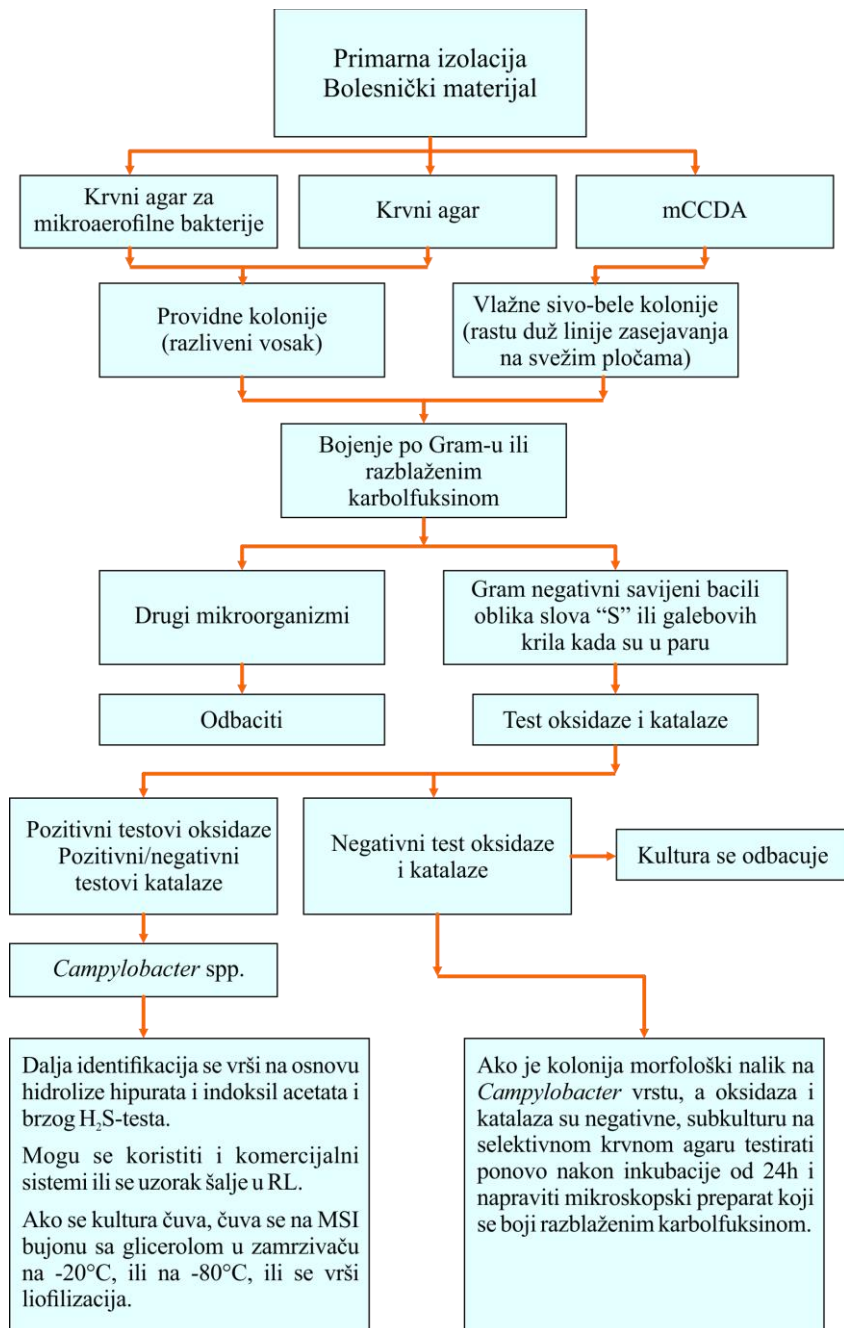


**Slika 15.** Transportna podloga za bakterije iz roda *Campylobacter*: Amiesova podloga

Transportne podloge (slika 15) mogu da se šalju i odmah nakon inokulacije. Transport se vrši ekspres-poštom, u skladu sa propisima o slanju biološkog materijala u našoj zemlji ili ako postoji komunikacija sa IZJZ, Niš, u ručnom frižideru, kolima.

**Napomena:** Ako se šalje veći broj izolata, potrebno je da RL obavestite pre nego pošaljete kulture.

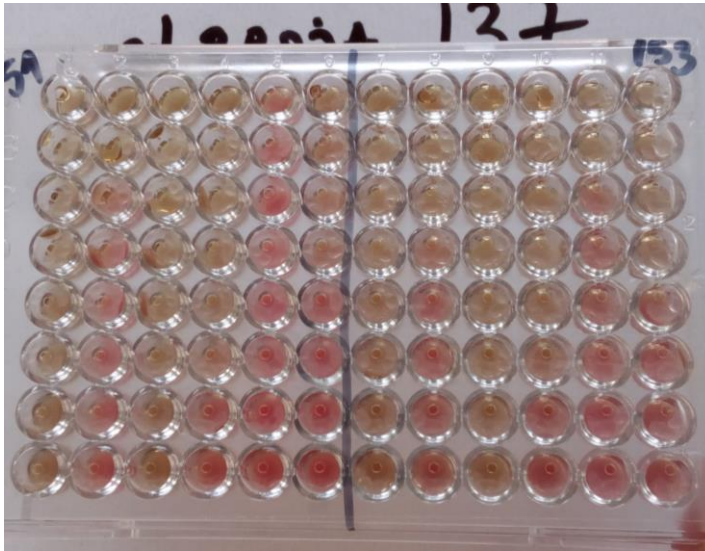
Algoritam izolacije i identifikacije vrsta u rodu *Campylobacter*



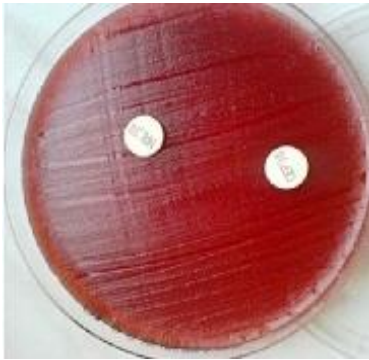
## ISPITIVANJE OSETLJIVOSTI

Prema EUCAST-u, za ispitivanje osetljivosti se preporučuju mikrobujon diluciona metoda (slika 16) i disk-difuziona metoda, na neselektivnoj podlozi sa 5% krvi (Mueller-Hinton-ov agar sa 5% ovčije krvi), po metodi Kirby Bauer-a (šema 1) i to prema eritromicinu (15 µg) i ciprofloksacinu (5 µg), zbog njihove eventualne primene u terapiji, kao i prema nalidiksinskoj kiselini (30 µg) i cefalotinu (30 µg) (slika 17) za identifikaciju (dovoljna je jedna Petri-ploča za četiri tablete).

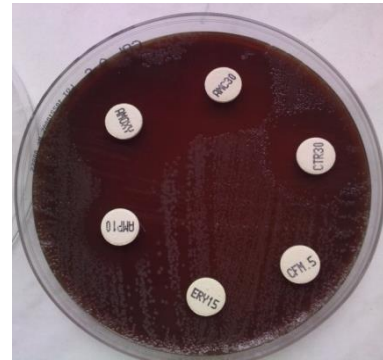
Ispitivanje osetljivosti na eritromicin (slika 18) i flourokvinolone (slika 19) obavezno je za bolničke sojeve. Radi se disk-difuzionom metodom prema preporukama EUCAST-a. Soj je rezistentan prema eritromicinu ako je zona inhibicije 6(9)-20 mm za *C. jejuni* i 6(9)-24 mm za *C. coli*; soj je rezistentan prema ciprofloksacinu ako je zona inhibicije 6(9)-26 mm i za *C. jejuni* i za *C.coli*. Takođe, može da se radi i ispitivanje osetljivosti prema teraciklinu (slika 20). Ispitivanje osetljivosti treba da se radi za sve bolničke izolate.



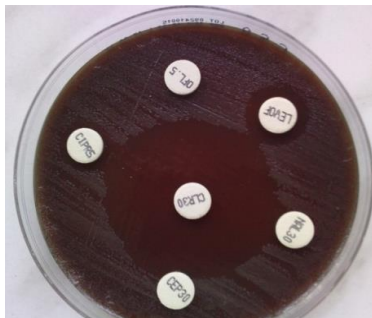
**Slika 16. Mikrobujon diluciona metoda:** Minalna inhibitorna koncentracija je najmanja količina antibiotika koja zaustavlja porast bakterija i dovela je do promene boje iz crvene u žućkastu.



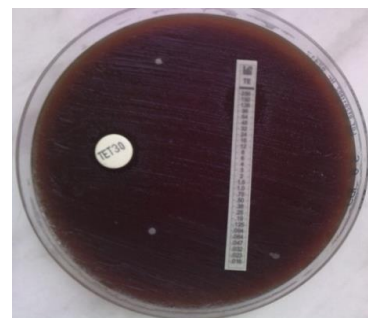
**Slika 16. Ispitivanje osetljivosti prema cefalotinu i nalidiksinskoj kiselini:** svi termofilni kampilobakteri su rezistentni prema cefalotinu, a *C. lari* je rezistentan i prema nalidiksinskoj kiselini, disk-difuziona metoda



**Slika 17. Ispitivanje osetljivosti prema eritromicinu disk-difuzionom metodom:** kod *C. jejuni* i *C. coli* zabeležena je rezistencija prema eritromicinu



**Slika 18. Ispitivanje osetljivosti prema fluorokinolonima disk-difuzionom metodom:** sojevi *C. jejuni* i *C. coli* rezistentni prema nalidiksinskoj kiselini, cipro-floksacinu, ofloksacinu i levofloksacinu



**Slika 19. Ispitivanje osetljivosti prema tetraciklinu disk-difuzionom metodom i određivanjem MIK-a (MIK, minimalna inhibitorna koncentracija):** *C. jejuni* rezistentan prema tetraciklinu i disk difuzionom metodom i određivanjem MIK-a



*Campylobacter jejuni* coli

EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 5.0, valid from 2015-01-01

Disk difuzija standardizirani disk difuzijski metod standardizovan prema (EUCAST-u)  
 Medijum: Mueller-Hinton agar + 5% defibrinisane konjske krvi i 20 mg/L B-MAD (MH-FI, MH-F  
 podloga treba da budu suve pre inkubacije da bi se smanjilo rojeenje (sušenje se vrši 20-25°C  
 preko noći ili na 35°C, bez poklopca tokom 15 min).  
 Inokulum: McFarland 0.5  
 Inkubacija: Mikroerobna sredina, 41±1°C, 24h. Ako porast nije dovoljan posle inkubacije od  
 24h, inkubacija se odmah nastavlja, a zona inhibicije se očitava kod svih ploča posle ukupne  
 inkubacije od 40-48h.

Fluorokvitoloni	Granične vrednosti MIC (mg/L)		Sadržaj diska (µg)	Granične vrednosti zone u mm (mm)		Napomena Za granične vrednosti MIC Slova za komentare za disk difuziju
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Ciprofloksacin	0.5	0.5	6	25	25	

Makrolidi	Granične vrednosti MIC (mg/L)		Sadržaj diska (µg)	Granične vrednosti zone u mm		Napomena
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Azitromicin	Napomena <sup>1</sup>	Napomena <sup>1</sup>		Napomena <sup>2</sup>	Napomena <sup>2</sup>	1)A. Eritromicin može da se koristi za određivanje osetljivosti prema azitromicinu i klaritromicinu.
Clarithromicin	Napomena <sup>1</sup>	Napomena <sup>1</sup>		Napomena <sup>2</sup>	Napomena <sup>2</sup>	
Erytromicin, C, R,UVI	41	41	15	20 <sup>2</sup>	20 <sup>2</sup>	
Erytromicin, C, coli	81	81	15	24 <sup>2</sup>	24 <sup>2</sup>	

Tetraciklini	Granične vrednosti MIC (mg/L)		Sadržaj diska (µg)	Granične vrednosti zone u mm		Napomena
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Doxycycline	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>2</sup>	Note <sup>2</sup>	1)A. Tetraciklin može da se koristi da se bi se oredia osetljivost prema doxycyclinu.
Tetracycline	2 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>	30	30 <sup>2</sup>	30 <sup>2</sup>	

Šema 1. Ispitivanje osetljivosti bakterija iz roda *Campylobacter* prema preporukama EUCAST-a

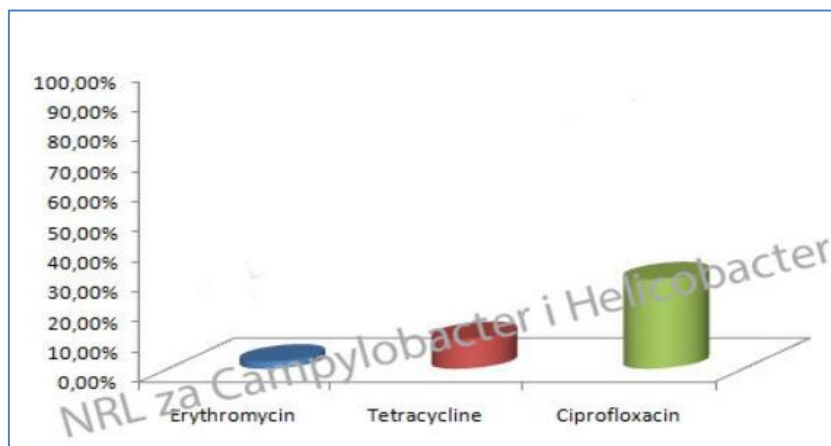
Većina sojeva proizvodi  $\beta$ -laktamazu proširenog spektra (extended spectrum  $\beta$  lactamase, ESBL) koje se dokazuju testom cefinaze (slika 20).



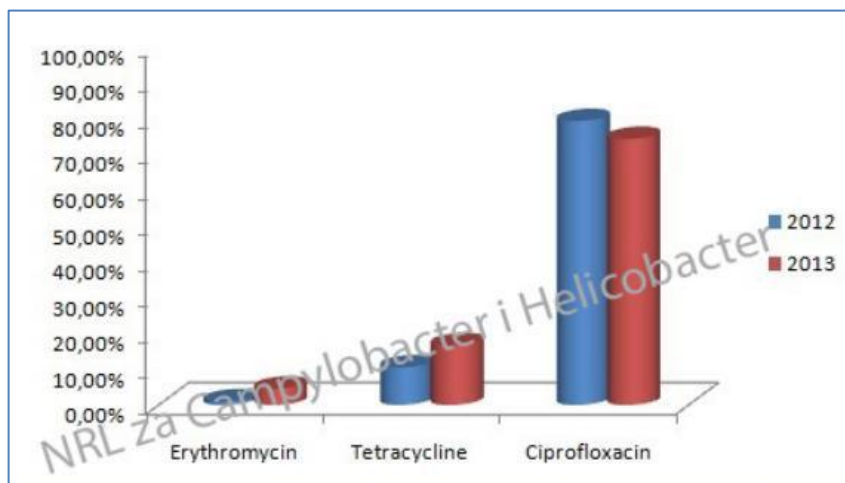
**Slika 20. Ispitivanje produkcije ESBL-test cefinaze:** promena boje kulture na tableti iz bezbojne u narandžastu ukazuje da je test pozitivan

### ***KRETANJE REZISTENCIJE PREMA NEKIM ANTIBIOTICIMA KOD CAMPYLOBACTER SPP.***

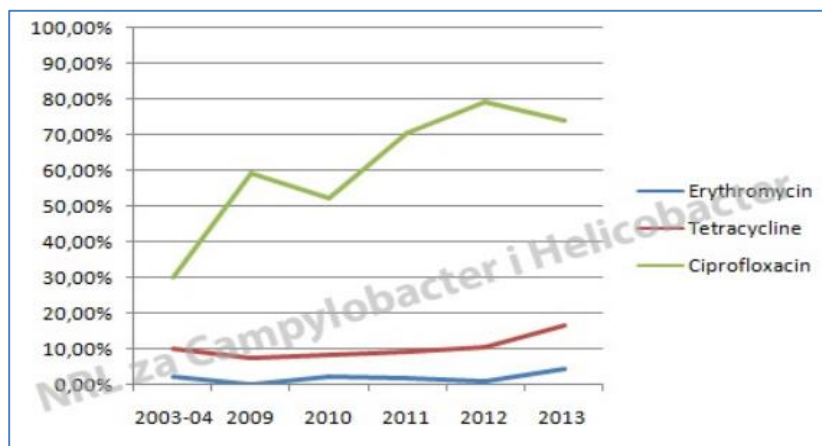
U RL za *Campylobacter* i *Helicobacter* kontinuirano se već desetak i više godina prati otpornost ovog mikroorganizma na antibiotike koji se najčešće koriste u kliničkoj praksi za lečenje kampilobakterioza (slike 21, 22, 23).



**Slika 21. Otpornost bakterija iz roda *Campylobacter* u 2003. i 2004. godini:** zabeležena je najveća otpornost prema ciprofloksacinu



Slika 22. Otpornost bakterija iz roda *Campylobacter* u 2012. i 2013. godini: zabeležena je najveća otpornost prema ciprofloksacinu



Slika 23. Otpornost bakterija iz roda *Campylobacter* u periodu od 2003. do 2013. godine: zapaža se održavanje rezistencije prema eritromicinu i tetraciklinu na niskom nivou i stalno povećanje rezistencije prema ciprofloksacinu

## **HELICOBACTER**

### **OPŠTE OSOBINE BAKTERIJE *HELICOBACTER PYLORI* I DRUGIH VRSTA IZ OVOG RODA**

Pored vrste *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), u ovom rodu se opisuju i vrste koje se izoluju kod životinja, a samo ponekad kod ljudi: non-*pylori Helicobacter* species (NHPS). NHPS se mogu podeliti na dve velike grupe: želudačni specijesi i enterohepatični (ne-gastrični) specijesi. Obe grupe pokazuju visok stepen specifičnosti, pošto želudačni helikobakteri ne mogu da kolonizuju intestinum i jetru i *vice versa*.

Enterohepatični *Helicobacter* spp. kolonizuju donje partije gastrointestinalnog trakta: ileum, kolon i žučne puteve ljudi i drugih sisara. NHPS uzrokuju perzistentne infekcije udružene sa hroničnom inflamacijom i hiperproliferacijom epitelnih ćelija koje mogu dovesti do neoplazija, a mogu se dokazati i kod oboljenja hepatobilijarnog trakta kod ljudi.

### ***HELICOBACTER PYLORI***

*H. pylori* je glavni predstavnik nove grupe bakterija nazvane *Epsilonproteobacteria*. To je mali, savijeni, veoma pokretan, Gram-negativan bacil koji kolonizuje samo želudac ljudi. Prisutan je kod polovine ljudske populacije, te je jedan od najučestalijih patogenih mikroorganizama. Za razliku od ostalih vrsta helikobaktera, on uvek dovodi do inflamacije želuca. Ovaj hronični gastritis, ukoliko se ne leči, perzistira tokom celog života. Dok će najveći broj inficiranih osoba imati neznatne simptome bolesti, približno 10% će oboleti od ozbiljnih oboljenja kao što su peptična ulkusna bolest, MALT limfom (*mucosa - associated lymphoid tissue lymphoma, MALT*) ili adenokarcinom želuca.

### **OBOLJENJA IZAZVANA *H. PYLORI***

Perzistentna infekcija *H. pylori* udružena je sa razvojem duodenalnih i želudačnih ulceracija. Dokazano je da *H. pylori* uzrokuje preko 90% ulkusa duodenuma i oko 80% ulkusa želuca. Inficirane osobe imaju dva do šest puta povećan rizik za razvoj karcinoma želuca i MALT-limfoma u poređenju sa neinficiranim osobama. Danas se zna da je *H. pylori* glavni uzročni faktor za pojavu hroničnog atrofijskog gastritisa, prekursorne lezije gastričnog karcinoma.

S obzirom na to da rizik za nastanak oboljenja zavisi od specifične interakcije između patogena i domaćina, poznavanje patogenih mehanizama *H. pylori* pomaže pri određivanju povećanog rizika za razvoj bolesti kod osoba kolonizovanih *H. pylori*, olakšava lekarima primenu najadekvatnijeg dijagnostičkog testa i primenu eradikacione terapije.

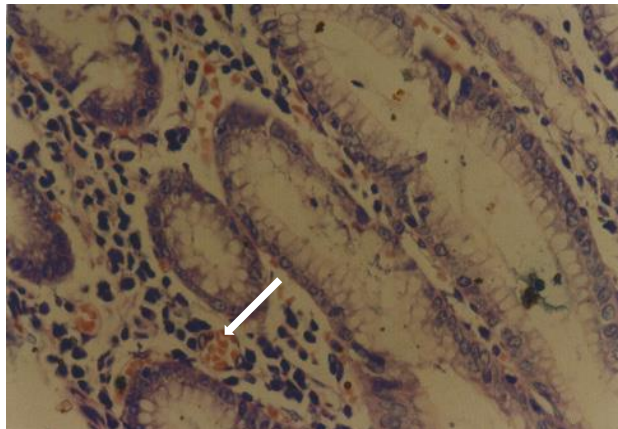
Infekcija izazvana bakterijom *H. pylori* najčešće nastaje tokom detinjstva. Iako je prisutna kod oko polovine ljudi u svetu, najveći broj osoba sa infekcijom *H. pylori* nema nikakve znake niti manifestacije oboljenja želuca. Međutim, kod 10% inficiranih osoba javljaju se simptomi i znaci peptične ulkusne bolesti, zbog čega je potrebno testiranje i lečenje infekcije *H. pylori*.

Najčešći simptomi infekcije *H. pylori* su: bol i osećaj „paljenja” u želucu, muka, povraćanje, često podrigivanje, nadutost, gubitak težine i drugo.

Komplikacije koje prate infekciju *H. pylori* su:

**ulkus želuca** - *H. pylori* oštećuje zaštitni mukusni omotač želuca i početnog dela tankog creva dovodeći do stvaranja čira na želucu i duodenumu;

**zapaljenje želuca** - infekcija *H. pylori* dovodi do zapaljenja želuca (gastritis) (slika 24);



Slika 24. Infekcija *H. pylori* i stvaranje germinatitivnih centara

**karcinom želuca** - infekcija *H. pylori* je faktor rizika za pojavu određenih tipova karcinoma želuca.

## DIJAGNOZA INFEKCIJE *H. PYLORI*

Danas postoje različiti testovi za otkrivanje infekcije *H. pylori*, ali je važno znati koji je test najpouzdaniji za određenu grupu inficiranih osoba. Dijagnoza infekcije *H. pylori* može se postaviti primenom invazivnih ili neinvazivnih metoda. Invazivne metode podrazumevaju dokazivanje mikroorganizama u bioptatima želuca dobijenim endoskopijom.

### METODE KOJE SE BAZIRAJU NA ENDOSKOPIJI

Endoskopskim pregledom dobija se uvid u stanje mukoze želuca i uzima se uzorak tkiva (bioptat) za testiranje na prisustvo *H. pylori* brzim testom ureaze, zatim za patohistološko i mikrobiološko ispitivanje.

Kod pacijenata starijih od 45 godina i mlađih osoba sa „alarmantnim simptomima“, kao što su gastrointestinalno krvarenje ili gubitak težine, treba uraditi endoskopiju i *H. pylori* dokazati primenom patohistoloških metoda, kultivisanjem i testovima ureaze. Najjednostavniji test za dijagnostikovanje *H. pylori* infekcije u bioptatima sluznice želuca, dobijenih endoskopijom, je brzi test ureaze (*rapid urease test* - RUT).

Nedostatak biopsijski baziranih metoda za detekciju *H. pylori* može biti greška pri uzorkovanju zbog mestimičnog prisustva ove bakterije u želucu, tzv. mestimična infekcija (*patchy infection*). Tako, oko 14% inficiranih pacijenata nema infekciju antruma, već je *H. pylori* prisutan negde drugde u želucu, naročito ako postoji gastrična atrofija ili intestinalna metaplazija. Primena eradikacione terapije dovodi do smanjenja broja bakterija u mukozi želuca što otežava otkrivanje *H. pylori* u bioptatima želuca dobijenih endoskopijom. Stoga, antibiotike i preparate bizmuta ne bi trebalo primenjivati četiri nedelje pre primene testova koji se baziraju na detekciji ureaze *H. pylori*. Takođe, primena inhibitora protonske pumpe, iako dovodi do smanjenja abdominalnih simptoma, menja način kolonizacije *H. pylori* u želucu i smanjuje pouzdanost metoda baziranih na endoskopiji, te ih ne treba uzimati najmanje dve nedelje pre testiranja.

### Patohistološke metode

Patohistološke metode se smatraju "zlatnim standardom" direktne dijagnostike *H. pylori*. Pored detekcije mikroorganizma, ova metoda omogućava i određivanje patohistoloških promena želudačne mukoze udruženih sa infekcijom *H. pylori*: postojanje gastritisa ili premalignih lezija kao što su atrofija i intestinalna metaplazija.

## Kultivisanje

Izolacija mikroorganizma predstavlja, teoretski, zlatni standard u identifikaciji bilo koje bakterijske infekcije. Ipak, kod kultivisanja *H. pylori* postoji opasnost od prekomernog porasta drugih bakterija ili kontaminacije materijala, što znatno umanjuje senzitivnost ove metode, zbog čega dobijene negativne rezultate kultivisanja treba potvrditi. Kultivisanje, takođe, omogućuje ispitivanje osetljivosti i tipizaciju sojeva *H. pylori*.

Prevalencija rezistencije sojeva *H. pylori* prema klaritromicinu na nekom području određuje izbor dijagnostičke metode. Naime, ukoliko postoji visoka prevalencija rezistencije na klaritromicin (>15 do 20%), obavezno je primeniti kultivisanje i testove ispitivanja osetljivosti na ovaj lek pre njegovog propisivanja.

## Molekularne metode detekcije

S obzirom na to da je rezistencija *H. pylori* prema antibioticima u porastu, a izolacija *H. pylori* veoma tehnički i vremenski zahtevna, molekularne metode predstavljaju pouzdanu i poželjnu alternativu kultivisanju, kako za dokazivanje infekcije *H. pylori* tako i za detekciju mutacija koje dovode do rezistencije *H. pylori*, posebno na makrolide i kvinolone.

## NEINVAZIVNE METODE

U novije vreme sve se veća pažnja poklanja razvoju neinvazivnih metoda koje ne zahtevaju primenu endoskopije.

Dijagnozu infekcije *H. pylori* kod pacijenata mlađih od 45 godina koji nemaju ozbiljnije simptome bolesti želuca treba postaviti neinvazivnim testovima pre primene terapije. Ezofagogastroduodenalna endoskopija omogućava vizuelizaciju i lokalizaciju ulcerativnih lezija, prisustva nodusa u mukozi, udruženih sa MALT limfomima i drugih malignih lezija koje se kod mlađih pacijenata ne očekuju. Za postavljanje inicijalne dijagnoze, kod ove grupe pacijenata, treba primeniti izdisajni test uree (*urea breath test* - UBT) ili test dokazivanja antigena *H. pylori* u stolici (*antigen stool test*) sa monoklonskim antitelima.

Zbog visoke senzitivnosti i specifičnosti ( $\geq 94$ ), imunoenzimski test (*Enzyme Immuno Assay*, EIA) dokazivanja antigena *H. pylori* u uzorcima stolice sa monoklonskim antitelima predstavlja pouzdan metod za postavljanje inicijalne dijagnoze infekcije *H. pylori*, kao i za praćenje primenjene eradikacione terapije.

## Urea-test disanja – dokazivanje *H. pylori* u izdahnutom vazduhu

Neinvazivna detekcija *H. pylori* <sup>13</sup>C-urea testom disanja bazira se na principu da se rastvor ingestirane uree obeležene ugljenikom-13 brzo razlaže na amonijak i <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> dejstvom ureaze koju proizvodi *H. pylori*. Stvoreni CO<sub>2</sub> se apsorbira preko želudačne mukoze i dospeva putem sistemske cirkulacije u izdahnuti vazduh kao <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>. Ovaj test otkriva trenutnu infekciju i nije radioaktivan. Zbog visoke senzitivnosti i specifičnosti (≥95) predstavlja referentni metod za postavljanje inicijalne dijagnoze infekcije *H.pylori* kao i za potvrdu eradikacije.

## Serološke reakcije – dokazivanje antitela na *H. pylori* iz krvi

Dijagnozu infekcije moguće je postaviti i serološkim testovima, ali samo na onim geografskim područjima sa niskom prevalencijom infekcije *H. pylori* u populaciji. S obzirom na to da korišćenje inhibitora protonske pumpe značajno smanjuje pouzdanost UBT-a i testa za dokazivanje antigena u stolici, dokazivanje specifičnih IgG antitela serološkim metodama predstavlja najpouzdaniji test kod osoba koje uzimaju antisekretorne lekove pre konsultovanja s lekarima, što je veoma česta pojava u razvijenim zemljama.

Serološke metode ne predstavljaju najbolji način praćenja uspeha terapije infekcije *H. pylori* s obzirom na to da se titar antitela smanjuje veoma sporo nakon uspešne eradikacije, te treba pratiti smanjenje titra antitela, a ne dokazivati pozitivan ili negativan rezultat testa. Takođe, serološkim testovima nije moguće napraviti razliku aktivne od prethodne infekcije. Ipak, serološka dijagnoza je važna u situacijama kada drugi dijagnostički testovi mogu biti lažno negativni, na primer, kod pacijenata sa krvarećim ulkusima, atrofijom želuca, MALT limfomom i gastrektomijom.

Serološke metode se i dalje unapređuju u smislu usavršavanja imunoblot-tehnika kojima se određuje individualni serološki odgovor na različite antigene, čime se ne postavlja samo dijagnoza infekcije *H. pylori*, već se vrši detekcija specifičnih patogenih markera sojeva, na primer CagA-proteina ili VacA toksina. Za razliku od seroloških procedura, koje imaju reputaciju nedovoljne pouzdanosti, imunoblot-tehnika se smatra veoma pouzdanom.

Iako se različitim metodama može dokazati infekcija *H. pylori*, nijedna od njih nije apsolutno pouzdana. Kultivisanje, mada ima 100% specifičnosti, a senzitivnost, u laboratorijama koje imaju dugu tradiciju kultivisanja *H. pylori*, veću od 95%, često ima nisku senzitivnost zbog osetljive (*fastidious*) prirode ove bakterije, koja zahteva odgovarajuće uslove transporta neophodne za preživljavanje bakterije, kao i strogo pridržavanje uslova rasta. Druge dijagnostičke metode su mnogo jednostavnije i traju kraće.



## **Detekcija antigena *H. pylori* u uzorcima stolice**

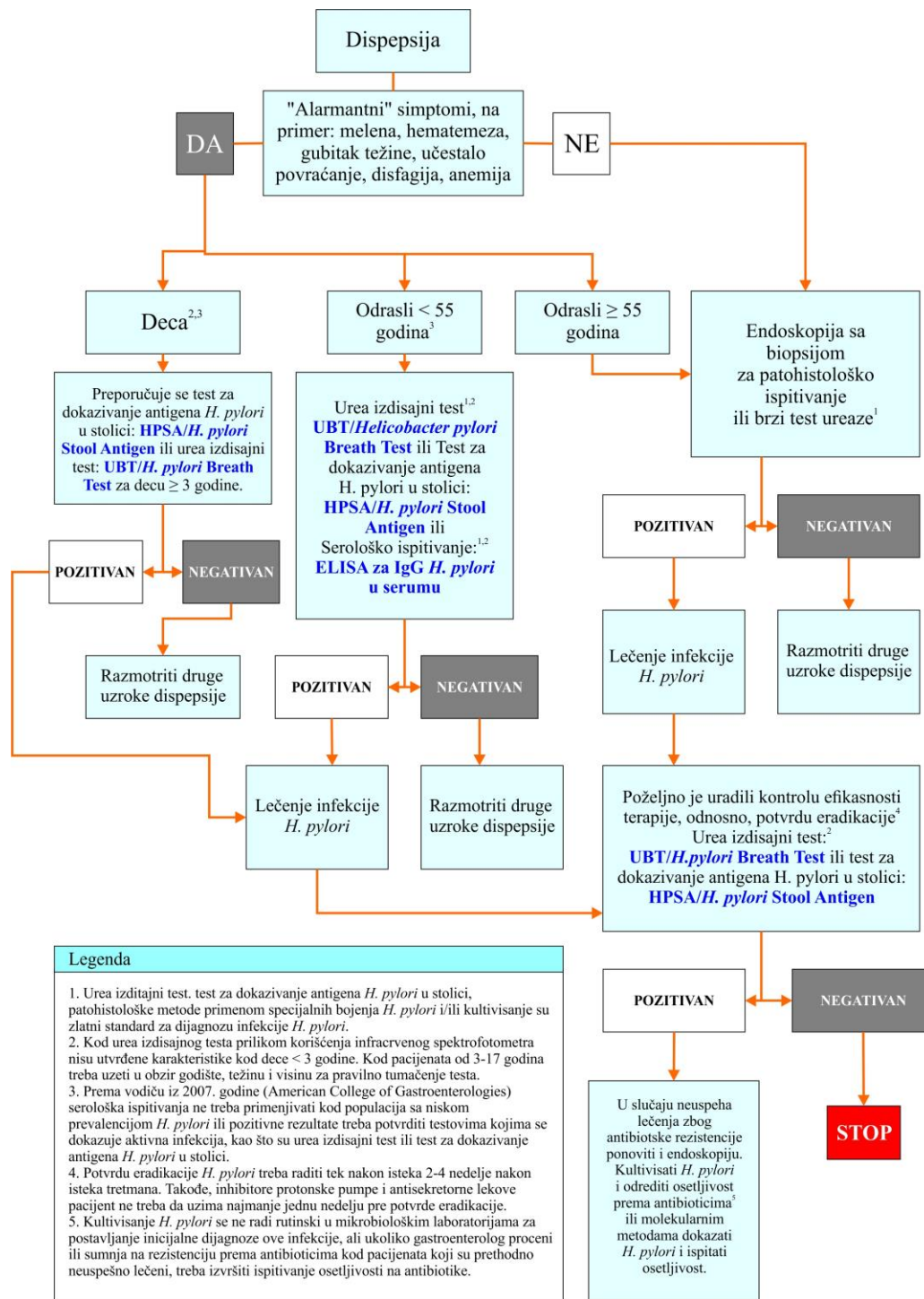
Veoma pouzdana laboratorijska metoda pomoću koje se dokazuju antigeni *H. pylori* je u uzorcima stolice koji ukazuju na aktivnu infekciju. Ovo je relativno nova neinvazivna metoda dokazivanja *H. pylori*. Danas su dostupni brojni dijagnostički kitovi za detekciju antigena u uzorcima stolice bazirani na monoklonskim ili poliklonskim antitelima.

Još uvek ne postoji konsenzus oko toga koja metoda bi predstavljala dijagnostički „zlatni standard”, ali kao opšte pravilo važi da se prisustvo *H. pylori* smatra dokazanim ukoliko je bakterija kultivisana ili u slučaju negativnog nalaza na kulturi, ako dva testa koja se baziraju na biopsiji, npr. histopatološki preparat i brzi test ureaze, budu pozitivna. Primenjujući ovaj najstroži „zlatni standard” pokazano je da dokazivanje antigena *H. pylori* u uzorcima stolice, primenom EIA-a testa s monoklonskim antitelima, predstavlja pouzdani metod za postavljanje dijagnoze infekcije *H. pylori*.

## **ERADIKACIONA TERAPIJA *H. PYLORI***

Prva linija eradikacione terapije podrazumeva primenu dva antibiotika i antisekretorni lek. Najčešće se primenjuje standardna doza inhibitora protonske pumpe u kombinaciji sa klaritromicinom i amoksicilinom ili metronidazolom u trajanju od 7-14 dana. Moguće je primeniti četverostruku terapiju koja se sastoji od standardne doze inhibitora protonske pumpe, u kombinaciji sa tetraciklinom, metronidazolom i solima bizmuta.

### Algoritam dijagnostičkih metoda *H. pylori*:



**Legenda**

1. Urea izditajni test, test za dokazivanje antigena *H. pylori* u stolici, patohistološke metode primenom specijalnih bojenja *H. pylori* i/ili kultivisanje su zlatni standard za dijagnozu infekcije *H. pylori*.
2. Kod urea izdisajnog testa prilikom korišćenja infracrvenog spektrofotometra nisu utvrđene karakteristike kod dece < 3 godine. Kod pacijenata od 3-17 godina treba uzeti u obzir godište, težinu i visinu za pravilno tumačenje testa.
3. Prema vodiču iz 2007. godine (American College of Gastroenterologies) serološka ispitivanja ne treba primenjivati kod populacija sa niskom prevalencijom *H. pylori* ili pozitivne rezultate treba potvrditi testovima kojima se dokazuje aktivna infekcija, kao što su urea izdisajni test ili test za dokazivanje antigena *H. pylori* u stolici.
4. Potvrdu eradikacije *H. pylori* treba raditi tek nakon isteka 2-4 nedelje nakon isteka tretmana. Takođe, inhibitori protonске pumpe i antisekretorne lekove pacijent ne treba da uzima najmanje jednu nedelju pre potvrde eradikacije.
5. Kultivisanje *H. pylori* se ne radi rutinski u mikrobiološkim laboratorijama za postavljanje inicijalne dijagnoze ove infekcije, ali ukoliko gastroenterolog proceni ili sumnja na rezistenciju prema antibiotcima kod pacijenata koji su prethodno neuspešno lečeni, treba izvršiti ispitivanje osetljivosti na antibiotike.

## DEFINICIJA SLUČAJA

*H. pylori* može izazivati hronični atrofijski gastritis, ulkusnu bolest, karcinom želuca, MALT limfoma, čiji su klinički kriterijumi simptomi karakteristični za hronični atrofijski gastritis, ulkusnu bolest, karcinom želuca, MALT limfoma.

Laboratorijski kriterijumi podrazumevaju izolaciju *H. pylori* iz bioptata želuca; pozitivan nalaz dve metode bazirane na biopsiji; pozitivan *stool Ag test* sa monoklonskim antitelima; *PCR* (detekcija DNK u kliničkim uzorcima), pozitivan helikoblot, pozitivan urea izdisajni test; (dovoljan je jedan od nabrojanih testova).

Epidemiološki kriterijumi podrazumevaju postojanje infekcije *H. pylori* u porodici.

Slučaj se može definisati kao:

**moгуć** – bolesnici sa kliničkim manifestacijama ili asimptomatski pacijenti izloženi porodičnom okruženju ili osobe u područjima sa visokom prevalenijom infekcije *H. pylori*;

**verovatan** – odgovarajuća klinička slika, endoskopski, patohistološki nalaz i sl. i nalazi antitela prema *H. pylori*;

**potvrđen** – odgovarajuća klinička slika, uključujući i asimptomatsku infekciju i ispunjene laboratorijske kriterijume.

Dijagnostički kriterijumi za **intestinalni helikobakter enterokolitis** podrazumevaju prisustvo kliničkih simptoma enterokolitisa, laboratorijsku potvrdu (izolacija intestinalnih helikobaktera iz stolice ili pozitivna tehnika zasnovana na *PCR*) i epidemiološku povezanost sa životinjskim rezervoarom ili obolelom osobom.

Slučaj se može definisati kao:

**moгуć** – odgovarajuće kliničke manifestacije kod eksponiranih osoba;

**verovatan** – osobe sa odgovarajućom kliničkom slikom koje su epidemiološki povezane sa potvrđenim slučajem;

**potvrđen** – odgovarajuća klinička slika i ispunjeni potvrdni laboratorijski kriterijumi, izolacija bakterija iz odgovarajućeg bolesničkog materijala (stolice, krvi i dr.).

## UPUTSTVO ZA TRANSPORT, IZOLOVANJE I ČUVANJE KULTURA *H. PYLORI*

Kultivacija *H pylori* je veoma pouzdana metoda koja omogućava i testiranje antibiotske osetljivosti. Ipak, kultivacija *H. pylori* je zahtevna, naročito kod pacijenata koji su prethodno uzimali antibiotike, antagoniste H<sub>2</sub> receptora ili inhibitore protonske pumpe. Uspešnost kultivisanja *H pylori* u najvećoj meri zavisi od broja uzetih biopsijskih uzoraka kao i od uslova kultivacije.

Za mikrobiološko ispitivanje potrebno je uzeti najmanje dva uzorka bioptata antruma želuca, jedan za mikroskopski pregled a drugi za kultivaciju. Međutim, kod pacijenata koji su primali inhibitore protonske pumpe, bar jedan uzorak bioptata treba uzeti i iz korpusa želuca. Sve uzorke treba čuvati na +4°C pre i nakon transporta u laboratoriju.

### TRANSPORT BIOPTATA ŽELUCA

1. Ukoliko se uzorak transportuje u laboratoriju unutar jednog sata, onda je moguće koristiti 0,9 % NaCl (po 0,5 ml tečnosti).
2. Kod dužeg transporta primenjuje se Brucella bujon. Pravi se po uputstvu proizvođača sa dodatkom 0,5 % govedeg serum albumina. Potrebno je po tri mililitra ove transportne podloge staviti u epruvete sa zatvaračem.

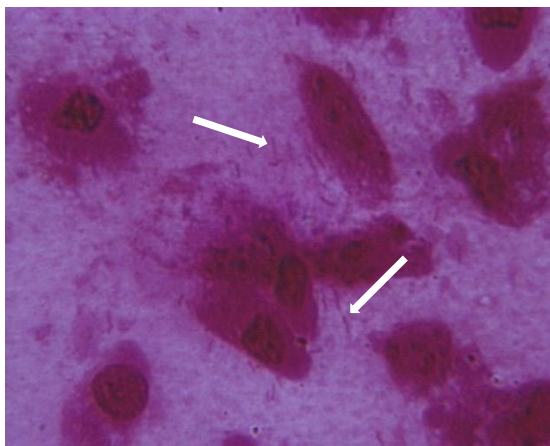
### ALTERNATIVNE TRANSPORTNE PODLOGE

- a. 20% rastvora glukoze;
- b. polučvrsta Stuartova transportna podloga. U ovoj podlozi *H. pylori* preživljava 6h na temperaturi do 15°C, ili 48h ako se čuva na 4°C;
- c. moždano-srčani infuzioni bujon sa dodatkom 20% glicerola.

## MIKROBIOLOŠKA DIJAGNOZA

### MIKROSKOPIRANJE DIREKTNIH PREPARATA

Uzeti uzorak bioptata iz transportne podloge sterilnom pincetom. Staviti ga u 0,5ml NaCl ili u transportnu tečnu podlogu. Ukoliko su dva uzorka poslata na mikrobiološku obradu, onda mali deo od oba treba razmazati po pločici. Za fiksiranje preparata koristi se apsolutni alkohol i boji po Gramu (slika 25).



Slika 25. Direktni mikroskopski preparat: zapažaju se Gram-negativni savijeni bacili oblika slova "S"

### KULTIVACIJA NA ČVRSTIM PODLOGAMA

Priprema inokuluma i inokulacija na hranljive podloge

Inokulacija *H. pylori* vrši se na jednu selektivnu podlogu sa dodatkom antibiotika i jednu neselektivnu podlogu bez dodatka antibiotika (na primer, moždano-srčani infuzioni agar). Za izolaciju *H. pylori* preporučuje se korišćenje sveže pripremljenih vlažnih podloga (moguće je sveže pripremljene podloge staviti u plastičnu kesu, zavezati i čuvati na 4°C i tako koristiti unutar dve nedelje). U svaku podlogu dodaje se puna krv ili krv lizirana saponinima (7%), koju je potrebno dobro izmešati sa tečnim agarom da bi se dobila ravnomerna distribucija.

1. Uzeti bioptat iz transportnog medijuma pomoću sterilne pincete i stavite ga u 0,5 ml NaCl ili u transportnu tečnu podlogu.

2. Zasejavanje bioptata vrši se na jednu selektivnu i jednu neselektivnu hranljivu podlogu. Uzorak zasejati po celoj površini ploče, bilo pomoću žičane omčaste eze, sterilnog staklenog štapića sa zakrivljenim krajem ili Pasteur-ove pipete sa zakrivljenim krajem.

U lonac staviti kesicu za stvaranje gasa prema upustvu proizvođača.

Baze za krvni agar

1. Moždano-srčani infuzioni (Brain Heart infusion-BHI) agar;
2. brucella agar;
3. baza za Columbia-agar.

Podloge sa dodatkom suplementa/selektora

1. Columbia-krvni agar sa Dent-ovim selektivnim suplementom za *H. pylori*
2. Druge komercijalne gotove podloge

Antibiotski suplement za selektivnu hranljivu podlogu sadrži 10 mg/l vankomicina, 10 mg/l amfotericina, 5 mg/l cefsulodina i 5 mg/l trimetropima.



**Slika 26. Kultivisanje bioptata želuca:** zapažaju se sitne, sive ispupčene, okrugle, glatke, nežne kolonije *H. pylori* veličine 1-2 mm nakon inkubacije od 3-4 dana na selektivnim hranljivim podlogama

## DUŽINA INKUBACIJE I ODRŽAVANJE MIKROAEROBNE ATMOSFERE

Održavanje odgovarajuće atmosfere se postiže **menjanjem kesica za mikroaerofiliju na svaka dva dana** ili prilikom svakog otvaranja lonca. Za primarnu izolaciju neophodno je inkubirati ploče na 37°C do 7 dana, a po potrebi i duže. Međutim, ukoliko se kultivacijom potvrđuje uspešnost primenjene terapije, onda je neophodno ploče inkubirati 12 dana. Ploče se pregledaju prvi put nakon dva ili tri dana, a onda svakodnevno. Izolati *H. pylori* ne smeju biti ostavljeni na vazduhu duže od 45 min.

Odgovarajuća mikroaerofilna atmosfera (5-7% O<sub>2</sub>, 5-10% CO<sub>2</sub>, 85% N<sub>2</sub>) postiže se primenom gas-produkujućih kesica za kampilobakter. Vlažna atmosfera u loncu za kultivaciju postiže se stavljanjem vlažnog filter papira ili vlažne vate na dno lonca. Posle svake upotrebe treba očistiti lonce dezinfekcionim sredstvom. Temperatura inkubacije treba biti 37°C.

Fenotipska identifikacija zasniva se na prepoznavanju karakterističnih malih, okrugli, glatkih kolonija koje se mogu primetiti nakon 3 do 4 dana na selektivnim hranljivim podlogama zasejanim bioptatom želuca (slika 26).

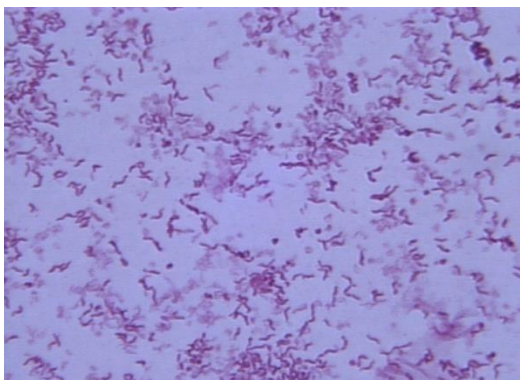
### IDENTIFIKACIJA *H. PYLORI*

Kolonije *H. pylori* su male (2mm) i prozračne. Bojenje po Gramu pokazuje Gram-negativne savijene bacile. Identifikacija *H. pylori* postiže se testovima oksidaze, katalaze i ureaze.

Ureazna aktivnost *H. pylori* detektuje se inokulacijom pune eze kulture u 0,25ml urea bujonu i inkubacijom na 37°C u vodenom kupatilu. Pojava crvene boje unutar nekoliko minuta označava pozitivnu reakciju.

### Mikroskopiranje preparata sa kulture

Primenjuje se standardno bojenje po Gramu koje prikazuje oblike *H. pylori* počev od kratkih štapića, do zakrivljenih štapića i katkad spirala oblika slova „S” (slika 27). *H. pylori* je spiralno oblikovana bakterija koja kolonizuje samo želudac ljudi.



Slika 27. Mikroskopski izgled *H. pylori* sa kulture: savijeni bacili oblika slova "S" ili "U"

### Subkultivacija *H. pylori*

Subkultivacija pojedinačnih kolonija *H. pylori* je zahtevna procedura, a postiže se ukoliko se jedna kolonija subkultiviše na polje u prečniku od samo jednog cm. Nakon inkubacije od 2-3 dana, porast treba razvući preko većeg dela podloge.

### Čuvanje izolata *H. pylori*

1. Liofilizacija: koristi se sveži izolat (2-3dana).
2. U tečnom azotu: BHI bujon sa dodatkom 20% glicerola sačuvaće kulture duže od 6 meseci.
3. BHI bujon sa 10% glicerolom. *H. pylori* ostaje vijabilan nekoliko meseci ukoliko se uzorci bioptata zamrznu na  $-70^{\circ}\text{C}$ .
4. Na  $-70^{\circ}\text{C}$ : 1ml 1% peptonske vode i 25% glicerol se inokuliše svežom kulturom *H. pylori* i čuva se na  $-70^{\circ}\text{C}$ . Ovakav način sačuvaće *H. pylori* više godina..
5. Na polučvrstoj podlozi na  $37^{\circ}\text{C}$ : BHI agar 0,17% sa dodatkom 10% konjskog seruma i 0,25% ekstrakta kvasca inokulira se sveže poraslim kolonijama *H. pylori*. Ova polučvrsta podloga ostavi se u  $\text{CO}_2$  inkubator na  $37^{\circ}\text{C}$  sa 98% vlažnošću. Kulture se subkultivišu mesečno na istu podlogu. Vlažnost treba održavati na 95%-98%; s obzirom da ova vlažnost pogoduje razvoju gljivica, inkubator se mora redovno čistiti antifungalnim sredstvima.



### In vitro testovi osetljivosti

Kontrola kvaliteta obavlja se referentnim sojem *H pylori*, na primer ATCC 43504. Ispitivanje osetljivosti vrši se disk difuzionim metodom ili E – testom. Testiranje se radi na sledeće antibiotike: metronidazol, levofloksacin, tetraciklin, klaritromicin, amokscilin i rifabutin (slika 28).



**Slika 28. Ispitivanje osetljivosti na antibiotike koji se koriste u kliničkoj praksi za lečenje infekcije *H. pylori*: rezistencija prema metronidazolu dokazana disk-difuzionom metodom i određivanjem MIK-a**

## **ULOGA REFERENTNE LABORATORIJE ZA CAMPYLOBACTER I HELICOBACTER**

### **OBAVEZE MEDICINSKIH MIKROBIOLOŠKIH LABORATORIJA U VEZI SA CAMPYLOBACTEROM**

1. Izolacija i identifikacija *Campylobacter* iz stolice, krvi i drugog materijala.
2. Godišnje slanje izveštaja u RL za *Campylobacter* i *Helicobacter* u IZJZ Niš o broju izolovanih sojeva.
3. Ispitivanje osetljivosti na eritromicin i flourokvinolone kod bolničkih sojeva, disk-difuzionom metodom prema preporukama EUCAST-a.

([http://www.eucast.org/zone\\_diameter\\_distributions/](http://www.eucast.org/zone_diameter_distributions/))

4. Redovno slanje izolata bakterijskih kultura uz propratni „Uput za slanje bakterijskih kultura *Campylobacter*“<sup>1</sup>:

- u slučaju pojave epidemija, kada se šalju svi epidemijski izolati;
- ako postoji sumnja da se ne radi ni o *C. jejuni* niti o *C. coli*;
- u slučaju izolata kampilobaktera koji ne potiču iz stolice;
- u slučaju detektovanja sojeva rezistentnih na neki od ispitivanih antibiotika u matičnoj laboratoriji;
- obavezno se šalje 10 % izolata kampilobaktera radi praćenja osetljivosti.

5. Pravovremeno obaveštavanje RL o epidemijskom javljanju kampilobakterioze.

6. Mikrobiološke laboratorije u institutima/zavodima za javno zdravlje na teritoriji Srbije treba da preuzmu obavezu sakupljanja i slanja godišnjih izveštaja o primoizolatima

---

<sup>1</sup> elektronska forma formulara dostupna na sajtu [www.izjz-nis.org.rs](http://www.izjz-nis.org.rs),  
[http://www.izjz-nis.org.rs/korisnici/korisnici\\_mikro\\_camp.html](http://www.izjz-nis.org.rs/korisnici/korisnici_mikro_camp.html)

kampilobaktera i iz stacionarnih ustanova i iz privatnih laboratorija u nadležnom okrugu. Ove izveštaje treba dostaviti RL najkasnije do 15. 02. sledeće godine. Izveštaji se dostavljaju posebno za mikrobiološke laboratorije u institutima/zavodima, posebno za stacionarne ustanove i posebno za privatne laboratorije.

Potrebno je da nadležne ustanove vrše kontrolu o primo i ukupnim izolatima, da ne bi došlo do preklapanja podataka o rezultatima bolesnika koji su dali materijal na pregled u više različitih laboratorija.

### ***OBAVEZE PRIVATNIH MIKROBIOLOŠKIH LABORATORIJA PREMA RL U ODNOSU NA CAMPYLOBACTER***

Svoje godišnje izveštaje o primoizolatima treba slati u nadležnu laboratoriju na vašoj teritoriji (za Niš, to je RL u IZJZ), da ne bi došlo do preklapanja podataka. Godišnji izveštaj treba dostaviti najkasnije do 15. 2. za prethodnu godinu. Izveštaj treba da sadrži ime i prezime bolesnika, laboratorijski broj, naziv mikroorganizma i poreklo izolata.

### ***AKTIVNOSTI RL U VEZI SA BAKTERIJAMA IZ RODA CAMPYLOBACTER***

1. Kultivacija uzoraka (stolica, krv, drugi materijali)
2. Izolovanje metodom filtracije
3. Izolovanje metodom obogaćivanja rasta
4. Identifikovanje kampilobaktera
5. Serološko ispitivanje obolelih, kao i osoba sa postinfektivnim sekvelama
6. Tipizacija izolata u slučaju epidemija
7. Pripravnost u smislu snabdevanja laboratorija u institutima/zavodima za javno zdravlje dijagnostičkim sredstvima, po potrebi u slučaju epidemijske pojave kampilobakterioze podloge za transport uzoraka (Cary Blair), podloge za čuvanje i transport izolata i drugo.
8. Održavanje zbirke kultura (referentne, domaće) kampilobaktera
9. Ispitivanje osetljivosti kampilobaktera na antibiotike
10. Ispitivanje produkcije beta laktamaza kampilobaktera

11. Prikupljanje anamnestičkih i epidemioloških podataka
12. Uspostavljanje laboratorijske baze podataka
13. Izrada i distribucija godišnjeg izveštaja o teritorijalnoj rasprostranjenosti primoizolata *Campylobacter* humanog porekla
14. Transport uzoraka kampilobaktera u supranacionalnu laboratoriju
15. Molekularna identifikacija *PCR* i tipizacija *PFGE* epidemijskih sojeva
16. Davanje stručnih mišljenja, izrada vodiča i predavanja:
  - obuka lekara,
  - prezentacija izveštaja i stručnih uputstava,
  - pružanje stručnih saveta i konsultacije

#### ***DIJAGNOSTIČKE USLUGE KOJE PRUŽA RL***

- Izoluje *Campylobacter* iz različitog bolesničkog materijala: stolica, krv i drugo.
- Izoluje *Campylobacter* iz hrane i vode, na zahtev.
- Vršiti identifikaciju termofilnih kampilobaktera do nivoa specijesa, standardnim metodama i *PCR* tehnikom.
- Ispituje osetljivost kampilobaktera.
- Vršiti tipizaciju kampilobaktera.
- Vršiti genotipizaciju.
- Detektuje antitela u serumu kod infekcije i postinfekcijskih sekvela.

## **AKTIVNOSTI RL ZA CAMPYLOBACTER KOD NEUROLOŠKIH POSTINFEKCIJSKIH SEKVELA**

*Campylobacter* je danas vodeći uzročnik dijarejnog sindroma kako u nerazvijenim tako i u razvijenim zemljama. Većina obolelih se oporavi potpuno za nekoliko dana. Međutim, posle infekcije *C. jejuni* mogu nastati teške postinfekcijske komplikacije na koštano-zglobnom sistemu (reaktivni artritis) ili neurološke komplikacije kao što su GBS, MFS i srodne polineuropatije. GBS se može manifestovati kao: akutna motorna aksonalna neuropatija (AMAN), akutna motorna senzorna aksonalna neuropatija (ASMAN) i akutna inflamatorna demijelinizirajuća polineuropatija (AIDP). U etiologiji ovih oboljenja, pored drugih činilaca nalazi se ukrštena reaktivnost između epitopa *C. jejuni* i gangliozida nervnog tkiva. Procenjeno je da se na oko 1000 slučajeva oboljevanja od kampilobakterioze javlja jedan GBS, a da je čak i do 40% svih GBS prethodila infekcija kampilobakterom. Stoga se smatra da je *C. jejuni* jedan od vodećih uzročnika ovih manifestacija, kao i da one imaju težu kliničku sliku, ako im prethodi dijareja izazvana *C. jejuni*. Takođe, ako se *C. jejuni* izoluje ili se dokažu antitela na *C. jejuni*, neophodno je uključivanje antibiotika (makrolidi: eritromicin ili klaritromicin) u terapiju.

Stoga vas molimo da od svakog bolesnika, bez obzira da li u anamnezi daje podatke o dijareji ili ne, koji je suspektan ili ima potvrđeni GBS, MFS ili neku drugu polineuropatiju koja se povezuje sa prisustvom antigangliozidnih antitela (hronična senzorno-motorna demijelinizirajuća neuropatija, hronična ataksična neuropatija, multifokalna motorna neuropatija, akutna motorna aksonalna neuropatija, Bickerstaff-ov encefalitis moždanog stabla, akutna oftalmopareza, ataksični GBS, faringealno-cervikalno-brahijalna slabost) pošaljete uzorak stolice i uzorak seruma u RL. Bolesnici mogu i da se ne sećaju dijareje, naročito ako je klinička slika bila laka.

Stolicu treba poslati u transportnoj podlozi "Cary Blair" ili „Campy Thio“, a serum u količini od 2 ml u dobro zatvorenoj epruveti da ne bi došlo do curenja materijala. Materijal treba dostaviti ekspres poštom, u skladu sa propisima o slanju biološkog materijala u našoj zemlji. Ako postoji problem sa nabavkom ovih podloga i transportnih epruveta, možemo da vas u početku snabdemo određenom količinom.

## **OBAVEZE MEDICINSKIH MIKROBIOLOŠKIH LABORATORIJA U VEZI SA *H. PYLORI***

1. Slanje izveštaja o izolovanim sojevima *H. pylori*
2. Slanje izveštaja o serološki dijagnostikovanoj infekciji *H. pylori*
3. Slanje seruma za serološku dijagnostiku *Helicobacter pylori*, po potrebi, uz propratni „Uput za slanje seruma za dokazivanje antitela na *Helicobacter pylori*“<sup>2</sup>
4. Slanje izolata u RL za potvrdu uz propratni „Uput za slanje bakterijskih kultura *Helicobacter*“<sup>2</sup>
5. Slanje izolata u RL za ispitivanje osetljivosti uz propratni „Uput za slanje bakterijskih kultura *H. pylori*“<sup>2</sup>

## **OBAVEZE PRIVATNIH MIKROBIOLOŠKIH LABORATORIJA PREMA RL U ODNOSU NA *HELICOBACTER***

Svoje godišnje izveštaje o specifičnoj incidenciji *H. pylori* treba slati u nadležnu laboratoriju na vašoj teritoriji (za Niš, to je RL u IZJZ) da ne bi došlo do preklapanja podataka. Godišnji izveštaj treba dostaviti najkasnije do 15. 2. za prethodnu godinu. Izveštaj treba da sadrži ime i prezime bolesnika, laboratorijski broj, naziv mikroorganizma i poreklo izolata.

## **AKTIVNOSTI RL U VEZI SA BAKTERIJAMA IZ RODA *HELICOBACTER***

1. Kultivisanje helikobaktera iz bioptata želuca
2. Biohemijska identifikacija izolata helikobaktera

---

<sup>2</sup> elektronska forma formulara dostupna na sajtu [www.izjz-nis.org.rs](http://www.izjz-nis.org.rs), [http://www.izjz-nis.org.rs/korisnici/korisnici\\_mikro\\_camp.html](http://www.izjz-nis.org.rs/korisnici/korisnici_mikro_camp.html). Uzorak treba propratiti „Uputom za slanje bolesničkog materijala“.

3. Serološka dijagnostika infekcije helikobakterom
4. Održavanje zbirke kulture (referentne, domaće) helikobaktera
5. Ispitivanje osetljivosti kultura helikobaktera
6. Transport uzoraka u supranacionalnu laboratoriju
7. Prikupljanje anamnestičkih i epidemioloških podataka
8. Uspostavljanje laboratorijske baze podataka
9. Izrada i distribucija godišnjeg izveštaja o teritorijalnoj rasprostranjenosti *H. pylori*
10. Molekularna identifikacija *PCR*, *Real – Time PCR* i tipizacija *PFGE* epidemijskih sojeva
11. Davanje stručnih mišljenja, izrada vodiča i predavanja:
  - obuka lekara,
  - prezentacija izveštaja i stručnih uputstava,
  - pružanje stručnih saveta i konsultacije.

### ***DIJAGNOSTIČKE USLUGE KOJE PRUŽA RL***

- Izolacija i identifikacija *H. pylori* iz bioptata želuca
- Testiranje antibiotske osetljivosti *H. pylori* na metronidazol, klaritromicin, amoksisilin, tetraciklin, levofloksacin i rifabutin
- Testovi za dokazivanje antigena *H. pylori* u stolici (Stool antigen -StAg)
- Izolacija i identifikacija *H. pylori* iz bioptata želuca
- PCR detekcija *H. pylori* i „*H. heilmanni*” iz bioptata želuca
- Detekcija mutacija udruženih sa rezistencijom *H. pylori* na klaritromicin, levofloksacin i tetraciklin *PCR*-baziranim metodama
- Testovi dokazivanja antigena *H. pylori* u stolici

## KOJI UZORCI SE MOGU POSLATI U RL

Kultura *H. Pylori*. Stare kulture se koriste samo 48 do 72 sata. Treba napraviti gustu suspenziju (vidljivo zamućenje) u Dentovoj transportnoj podlozi<sup>3</sup> ili nekom bujonu za obogaćenje (npr. *Brain Heart Infusion*). Alternativno, mogu se primeniti Amies-ovi transportni brisevi. Nakon zasejavanja, izolate što pre treba dostaviti u RL.

### Bioplat želuca

Za kultivisanje *H. pylori* bioplat želuca treba odmah dostaviti u laboratoriju, a najkasnije za 24 sata od uzorkovanja. Bioplate treba staviti u Dent-ov transportni medijum ili neku drugu komercijalnu transportnu podlogu, kao što je "Portagerm"<sup>4</sup>. Alternativno, bioplati se mogu staviti u sterilni fiziološki rastvor. Ukoliko bioplat nije dostavljen u RL na dan uzorkovanja, onda ga treba čuvati na +4°C, tokom 24 sata. Uzorci koji duže od 96 časova nisu dostavljeni u RL (ili su negativni kultivisanjem bioplate u laboratoriji koja ih šalje), pogodni su samo za detekciju i testiranje antibiotske osetljivosti primenom PCR-a. Ove uzorke treba zamrznuti na -20°C.

### Uzorci stolice

Za dokazivanje antigena *H. pylori* u uzorcima stolice (StAg test) treba dostaviti više od 1g u standardnoj zatvorenoj posudi za uzorkovanje. Pacijenti **NE TREBA da uzimaju antibiotike 4 nedelje, niti inhibitore protonske pumpe dve nedelje, pre** testiranja, tj uzorkovanja stolice. Uzorke koje nije moguće dostaviti u RL tri dana nakon uzorkovanja treba čuvati na +4°C, a ako nije moguće da budu dostavljeni ni posle tri dana, treba ih zamrznuti na -20°C.

#### *Stool antigen test (StAg)*

**Uzorke stolice za "Stool antigen" test (StAg) treba dostaviti u količini > 1 grama** u standardnoj zatvorenoj posudi za uzorkovanje. Pacijenti **NE TREBA da uzimaju antibiotike 4 nedelje, niti inhibitore protonske pumpe i preparate bizmuta unutar dve nedelje** od testiranja.

---

<sup>3</sup> Dent transportni medijum može se dobiti od strane Referentne laboratorije na zahtev.

<sup>4</sup> Transportni medijum može se dobiti od strane NRL laboratorije na zahtev.



### **Dodatne informacije koje treba poslati**

Treba tačno popuniti uput za slanje, uključujući adresu i broj telefona ustanove koja šalje, neophodne podatke o pacijentu (uzorku), glavne simptome, nedavnu istoriju putovanja i dr.

### **Vreme povratnih informacija**

Detekcija antigena *H. pylori* u stolici: do 7 dana

- Za bliže informacije laboratorijskih usluga videti

[http://www.izjz-nis.org.rs/korisnici/korisnici\\_mikro\\_camp.html](http://www.izjz-nis.org.rs/korisnici/korisnici_mikro_camp.html)

### **Informacije koje treba dostaviti RL o pacijentu**

Popuniti odgovarajući obrazac koji se nalazi na sajtu RL za *Casmylobacter* i *Helicobacter* u Institutu za javno zdravlje Niš:

[http://www.izjz-nis.org.rs/korisnici/korisnici\\_mikro\\_camp.html](http://www.izjz-nis.org.rs/korisnici/korisnici_mikro_camp.html).


Uputi treba da budu tačno popunjeni, uključujući i adresu i broj telefona, neophodne podatke pacijenta (uzorak), glavne simptome, nedavnu istoriju putovanja, identifikacioni broj izolata i testiranje koje se traži.

Povratna informacija – vreme potrebno za dobijanje nalaza:


- izolacija, identifikacija i testiranje osetljivosti *H. pylori*: 15 dana;
- detekcija antigena *H. pylori* u stolici: do 7 dana.

## UPUTI ZA SLANJE BIOLOŠKOG MATERIJALA U REFERENTNU LABORATORIJU


### Uput za slanje kultura bakterije iz roda *Campylobacter*

	<b>INSTITUT ZA JAVNO ZDRAVLJE NIŠ</b> Bulevar dr Zorana Dinkića 50 18 000 Niš, Srbija Tel. 018/4226-448, 4226-384 Telefax 018/4225-974 www.izjz-nis.org.rs	<b>Referentna laboratorija za kampilobakter i helikobakter</b> Tel. 018 4226-448, 4226-384 lok. 179 e-mail: mikrobiologija@izjz-nis.org.rs
<b>Uput za slanje kultura <i>Campylobacter</i>-a</b>		
<b>Laboratorijski broj RL:</b>		
<b>PODACI O POŠILJAOCU</b>	Naziv ustanove _____ Adresa, Opština _____ Telefon ustanove _____ Identifikacioni broj uzorka _____/_____/_____/_____/_____/_____/_____	
<b>PODACI O PACIJENTU</b>	Ime: _____ Prezime: _____ Datum rođenja: ____/____/____ JMBG: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> LBO: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Broj knjižice: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Pol: <input type="radio"/> m <input type="radio"/> ž Pacijent: <input type="radio"/> bolnički <input type="radio"/> vanbolnički Telefon: _____ Mesto stanovanja: <input type="radio"/> grad <input type="radio"/> selo Putovanje u inostranstvo u poslednjih 15 dana: <input type="radio"/> Ne <input type="radio"/> Da    Odredište: _____	
<b>PODACI O UZORKU</b>	<b>Datum uzorkovanja:</b> ____/____/____ <b>Datum slanja u Referentnu laboratoriju:</b> ____/____/____ <b>Poreklo izolata:</b> <input type="checkbox"/> Humani <input type="checkbox"/> Feces <input type="checkbox"/> Krv <input type="checkbox"/> Drugo <input type="checkbox"/> Specifikovati _____ <input type="checkbox"/> Animalni <input type="checkbox"/> Hrana <input type="checkbox"/> Okolina <input type="checkbox"/> Drugo <input type="checkbox"/> Specifikovati _____	
<b>KLINIČKI I EPIDEMIOLOŠKI PODACI</b>	<input type="checkbox"/> Dijareja <input type="checkbox"/> Vodenasta dijareja <input type="checkbox"/> Krv u stolici <input type="checkbox"/> Povraćanje <input type="checkbox"/> Povišena temperatura ____°C <input type="checkbox"/> Abdominalni bolovi <input type="checkbox"/> Asimptomatski <input type="checkbox"/> Bolovi u zglobovima <input type="checkbox"/> Bolovi u mišićima <input type="checkbox"/> Slabost mišića ruku <input type="checkbox"/> Slabost mišića nogu <input type="checkbox"/> Drugo <input type="checkbox"/> Specifikovati _____ <input type="checkbox"/> Antibiotiska terapija <input type="checkbox"/> Specifikovati _____ Vrsta antibiotika _____ doza _____ trajanje terapije _____ (dana) <input type="checkbox"/> Epidemija <input type="checkbox"/> Porodična epidemija <input type="checkbox"/> Sporadičan slučaj Uput popunio: _____ Kontakt telefon: _____ <b>Napomena: odgovarajući kvadratić obeležiti X. Za sve potrebne informacije možete kontaktirati Referentnu laboratoriju</b>	


## Uput za slanje seruma za dokazivanje antitela prema *C. jejuni*

	<p><b>INSTITUT ZA JAVNO ZDRAVLJE NIŠ</b>                  Bulevar dr Zorana Đinđića 50                  18 000 Niš, Srbija                  Tel. 018/4226-448, 4226-384 Telefax 018/4225-974                  www.izjz-nis.org.rs</p>	<p><b>Referentna laboratorija za                  kampilobakter i helikobakter</b>                  Tel. 018 4226-448, 4226-384 lok. 179                  e-mail: mikrobiologija@izjz-nis.org.rs</p>
<p><b>Uput za slanje seruma za ispitivanje antitela na <i>Campylobacter jejuni</i></b></p>		
<p><b>Laboratorijski broj RL:</b></p>		
<p><b>PODACI O                  POŠILJAOCU</b></p>	<p>Naziv ustanove _____                  Adresa, Opština _____                  Telefon ustanove _____                  Identifikacioni broj uzorka _____</p>	
<p><b>PODACI O                  PACIJENTU</b></p>	<p>Ime: _____ Prezime: _____ Datum rođenja: __/__/__                  JMBG: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                  LBO: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                  Broj knjižice: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                  Pol: <input type="radio"/> m <input type="radio"/> ž                  Pacijent: <input type="radio"/> bolnički <input type="radio"/> vanbolnički                  Mesto stanovanja: <input type="checkbox"/> grad <input type="checkbox"/> selo                  Adresa bolesnika: Opština _____ Ulica _____ Broj _____                  Telefon: _____                  Putovanje u inostranstvo u poslednjih 15 dana:  <input type="radio"/> Ne <input type="radio"/> Da Odredište: _____</p>	
<p><b>PODACI O                  UZORKU</b></p>	<p><b>Datum uzorkovanja:</b> _____/_____/_____  <b>Datum slanja u Referentnu laboratoriju:</b> _____/_____/_____</p>	
<p><b>KLINIČKI I EPIDEMIOLOŠKI                  PODACI</b></p>	<p><b>Dijagnoza:</b> <input type="checkbox"/> Seronegativna spondiloartropatija <input type="checkbox"/> Enterokolitis  <input type="checkbox"/> Drugo Specifikovati: _____  <b>Simptomatologija:</b>  <input type="checkbox"/> Dijareja <input type="checkbox"/> Krvava dijareja <input type="checkbox"/> Povraćanje <input type="checkbox"/> Povišena temperatura ____°C  <input type="checkbox"/> Abdominalni bolovi <input type="checkbox"/> Asimptomatski  <input type="checkbox"/> Drugo Specifikovati _____  <input type="checkbox"/> Antibiotička terapija: vrsta antibiotika: _____                  doza _____ trajanje terapije _____ (dana)  <input type="checkbox"/> Epidemija <input type="checkbox"/> Porodična epidemija <input type="checkbox"/> Sporadičan slučaj                  Uput popunio/ordinirajući lekar: _____                  Kontakt telefon: _____  <b>Napomena:</b> odgovarajući kvadratić obeležiti X. <b>Za sve potrebne informacije možete kontaktirati Referentnu laboratoriju</b></p>	


## Uput za slanje bolesničkog materijala kod postinfekcijskih polineuropatija

	<p><b>INSTITUT ZA JAVNO ZDRAVLJE NIŠ</b>                  Bulevar dr Zorana Dinkića 50                  18 000 Niš, Srbija                  Tel. 018/4226-448, 4226-384 Telefax 018/4225-974                  www.izjz-nis.org.rs</p>	<p><b>Referentna laboratorija za kampilobakter i helikobakter</b>                  Tel. 018 4226-448, 4226-384 lok. 179                  e-mail: mikrobiologija@izjz-nis.org.rs</p>
<p><b>Uput za slanje bolesničkog materijala (seruma/stolice) obolelih od GBS, MFS i sličnih oboljenja</b></p>		
<p>Laboratorijski broj RL: _____</p>		
<p>PODACI O POŠILJAOCU</p>	<p>Naziv ustanove _____                  Adresa, Opština _____                  Telefon ustanove _____                  Identifikacioni broj uzorka _____</p>	
<p>PODACI O PACIJENTU</p>	<p>Ime: _____ Prezime: _____ Datum rođenja: __/__/__</p> <p>JMBG: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>LBO: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Broj knjižice: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Pol: <input type="radio"/> m <input type="radio"/> ž</p> <p>Mesto stanovanja: <input type="checkbox"/> grad <input type="checkbox"/> selo</p> <p>Adresa bolesnika: Opština _____ Ulica _____ Broj _____</p> <p>Telefon: _____</p> <p>Putovanje u inostranstvo u poslednjih 15 dana:  <input type="radio"/> Ne <input type="radio"/> Da Odredište: _____</p>	
<p>PODACI O UZORKU</p>	<p><b>Poreklo:</b> <input type="checkbox"/> Stolica Datum uzorkovanja: __/__/__</p> <p><input type="checkbox"/> Serum Datum uzorkovanja: __/__/__</p> <p>Datum slanja u referentnu laboratoriju: __/__/__</p>	
<p>KLINIČKI I EPIDEMIOLOŠKI PODACI</p>	<p>Datum hospitalizacije: __/__/__</p> <p>Datum početak neurološkog oboljenja: : __/__/__</p> <p>Vrsta oboljenja: <input type="checkbox"/> GBS <input type="checkbox"/> MFS <input type="checkbox"/> drugo                  (specifikovati) _____</p> <p>Prethodna dijareja: <input type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/> Da Datum početka: __/__/__</p> <p>Smetnje od strane respiratornog trakta: <input type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/> Da Datum početka: __/__/__</p> <p>Ordinirajući lekar/Podatke popunio: _____ Kontakt telefon: _____</p> <p><b>Napomena:</b> odgovarajući kvadratić obeležiti X .Za sve potrebne informacije možete kontaktirati Referentnu laboratoriju</p>	


## Uput za slanje bioptata želuca

	<p><b>INSTITUT ZA JAVNO ZDRAVLJE NIŠ</b>                  Bulevar dr Zorana Đinđića 50                  18 000 Niš, Srbija                  Tel. 018/4226-448, 4226-384 Telefax 018/4225-974                  www.izjz-nis.org.rs</p>	<p><b>Referentna laboratorija za                  kampilobakter i helikobakter</b>                  Tel. 018 4226-448, 4226-384 lok. 179                  e-mail: mikrobiologija@izjz-nis.org.rs</p>
<p><b>Uput za slanje bioptata želuca za izolovanje <i>H. pylori</i></b>                  Laboratorijski broj RL: _____</p>		
<p>PODACI O POŠILJAOCU</p>	<p>Naziv ustanove _____                  Adresa, Opština _____                  Telefon ustanove _____                  Identifikacioni broj uzorka _____</p>	
<p>PODACI O PACIJENTU</p>	<p>Ime: _____ Prezime: _____ Datum rođenja: ___/___/___                  JMBG: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                  LBO: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                  Broj knjižice: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                  Pol:        <input type="radio"/> m                                <input type="radio"/> ž                  Pacijent: <input type="radio"/> bolnički                        <input type="radio"/> vanbolnički                  Telefon: _____</p>	
<p>PODACI O UZORKU</p>	<p>Datum uzorkovanja ___/___/___                  Datum slanja u Referentnu laboratoriju ___/___/___                  Poreklo bioptata <input type="radio"/> korpus    <input type="radio"/> angulus    <input type="radio"/> antrum  <b>Endoskopski nalaz:</b>  <input type="radio"/> uredan    <input type="radio"/> antralna hiperemija    <input type="radio"/> ulkus duodenuma    <input type="radio"/> ulkus želuca  <input type="radio"/> drugo: specificirati _____  <b>pozitivan ureaza test</b>    <input type="radio"/> Da    <input type="radio"/> Ne</p>	
<p>KLINIČKI I EPIDEMIOLOŠKI                  PODACI</p>	<p><input type="radio"/> Rutinsko ispitivanje    <input type="radio"/> Stomačne tegobe    <input type="radio"/> kontrola  <input type="radio"/> drugo: specificirati _____  <b>porodična anamneza</b> <input type="radio"/> Ne    <input type="radio"/> Da: specificirati _____  <b>Simptomi:</b> <input type="radio"/> bol u abdomenu    <input type="radio"/> epigastrični bol  <input type="radio"/> periumbilikalni abdominalni bol    <input type="radio"/> nelokalizovani abdominalni bol  <input type="radio"/> povraćanje    <input type="radio"/> nauzea    <input type="radio"/> halitus    <input type="radio"/> gorušica    <input type="radio"/> nadimanje trbuha  <input type="radio"/> drugo: specificirati _____  <b>Trajanje simptoma (meseci):</b> _____  <b>Primena antibiotika u poslednje 4 nedelje</b>  <input type="radio"/> Ne    <input type="radio"/> Da: specificirati _____  <b>Primena antacida u poslednje 2 nedelje</b>  <input type="radio"/> Ne    <input type="radio"/> Da: specificirati _____  <b>Postojanje drugog oboljenja digestivnog trakta i jetre</b>  <input type="radio"/> Ne    <input type="radio"/> Da: specificirati _____</p> <p>Uput popunio: _____ datum: ___/___/___                  Napomena: odgovarajući kvadratić obeležiti X                  Za sve potrebne informacije možete kontaktirati Referentnu laboratoriju</p>	

## Uput za slanje kultura *H. pylori*

	<b>INSTITUT ZA JAVNO ZDRAVLJE NIŠ</b> Bulevar dr Zorana Dinkića 50 18 000 Niš, Srbija Tel. 018/4226-448, 4226-384 Telefax 018/4225-974 www.izjz-nis.org.rs	<b>Referentna laboratorija za kampilobakter i helikobakter</b> Tel. 018 4226-448, 4226-384 lok. 179 e-mail: mikrobiologija@izjz-nis.org.rs
<b>Uput za slanje bakterijskih kultura <i>Helicobacter pylori</i></b>		
Laboratorijski broj RL: _____		
PODACI O POSILJAOCU	Laboratorija _____ Ustanova _____ Adresa, Opština _____ Telefon ustanove _____ Identifikacioni broj uzorka _____	
PODACI O PACIJENTU	Ime: _____ Prezime: _____ Datum rođenja: __/__/__ JMBG: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> LBO: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Broj knjižice: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Pol: <input type="radio"/> m <input type="radio"/> ž Pacijent: <input type="radio"/> bolnički <input type="radio"/> vanbolnički Telefon: _____	
PODACI O UZORKU	Laboratorijski broj uzorka _____ Datum izolacije __/__/__ Datum slanja u Referentnu laboratoriju __/__/__ Poreklo izolata <input type="radio"/> korpus <input type="radio"/> angulus <input type="radio"/> antrum Preliminarna biohemijska identifikacija <input type="radio"/> Ne <input type="radio"/> Da: specificirati _____ Endoskopski nalaz: <input type="radio"/> uredan <input type="radio"/> antralna hiperemija <input type="radio"/> ulkus duodenuma <input type="radio"/> ulkus želuca <input type="radio"/> drugo: specificirati _____ pozitivan ureaza test <input type="radio"/> Da <input type="radio"/> Ne	
KLINIČKI I EPIDEMIOLOŠKI PODACI	<input type="radio"/> Rutinsko ispitivanje <input type="radio"/> Stomačne tegobe <input type="radio"/> kontrola <input type="radio"/> drugo: specificirati _____ porodična anamneza <input type="radio"/> Ne <input type="radio"/> Da: specificirati _____ <b>Simptomi:</b> <input type="radio"/> bol u abdomenu <input type="radio"/> epigastrični bol <input type="radio"/> periumbilikalni abdominalni bol <input type="radio"/> nelokalizovani abdominalni bol <input type="radio"/> povraćanje <input type="radio"/> nauzea <input type="radio"/> halitus <input type="radio"/> gorušica <input type="radio"/> nadimanje trbuha <input type="radio"/> drugo: specificirati _____ Trajanje simptoma (meseci): _____ Primena antibiotika u poslednje 4 nedelje <input type="radio"/> Ne <input type="radio"/> Da: specificovati _____ Primena antacida u poslednje 2 nedelje <input type="radio"/> Ne <input type="radio"/> Da: specificovati _____ Postojanje drugog oboljenja digestivnog trakta i jetre <input type="radio"/> Ne <input type="radio"/> Da: specificovati _____	
Uput popunio: _____ datum: __/__/__		
Napomena: odgovarajući kvadratić obeležiti X Za sve potrebne informacije možete kontaktirati Referentnu laboratoriju		

## Uput za slanje seruma za dokazivanje antitela prema *H. pylori*

	<p><b>INSTITUT ZA JAVNO ZDRAVLJE NIŠ</b>                  Bulevar dr Zorana Dinkića 50                  18 000 Niš, Srbija                  Tel. 018/4226-448, 4226-384 Telefax 018/4225-974                  www.izjz-nis.org.rs</p>	<p><b>Referentna laboratorija za                  kampilobakter i helikobakter</b>                  Tel. 018 4226-448, 4226-384 lok. 179                  e-mail: mikrobiologija@izjz-nis.org.rs</p>
<p align="center"><b>Uput za slanje seruma za ispitivanje antitela na <i>H. pylori</i></b>                  Laboratorijski broj RL: _____</p>		
PODACI O POŠILJAOCU	Naziv ustanove _____ Adresa, Opština _____ Telefon ustanove _____ Identifikacioni broj uzorka _____	
PODACI O PACIJENTU	Ime: _____ Prezime: _____ Datum rođenja: ___/___/___ JMBG: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> LBO: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Broj knjižice: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Pol: <input type="radio"/> m <input type="radio"/> ž Pacijent: <input type="radio"/> bolnički <input type="radio"/> vanbolnički Telefon: _____	
PODACI O UZORKU	Datum uzorkovanja ___/___/___ Datum slanja u Referentnu aboratoriju ___/___/___ Endoskopski nalaz: <input type="radio"/> uredan <input type="radio"/> antralna hiperemija <input type="radio"/> ulkus duodenuma <input type="radio"/> ulkus želuca <input type="radio"/> drugo: specificirati _____ pozitivan ureaza test <input type="radio"/> Da <input type="radio"/> Ne	
KLINIČKI I EPIDEMIOLOŠKI PODACI	<input type="radio"/> Rutinsko ispitivanje <input type="radio"/> Stomačne tegobe <input type="radio"/> kontrola <input type="radio"/> drugo: specificirati _____ porodična anamneza <input type="radio"/> Ne <input type="radio"/> Da: specificirati _____ Simptomi: <input type="radio"/> bol u abdomenu <input type="radio"/> epigastrični bol <input type="radio"/> periumbilikalni abdominalni bol <input type="radio"/> nelokalizovani abdominalni bol <input type="radio"/> povraćanje <input type="radio"/> nauzea <input type="radio"/> halitus <input type="radio"/> gorušica <input type="radio"/> nadimanje trbuha <input type="radio"/> drugo: specificirati _____ Trajanje simptoma (meseci): _____ Primena antibiotika u poslednje 4 nedelje <input type="radio"/> Ne <input type="radio"/> Da: specificovati _____ Primena antacida u poslednje 2 nedelje <input type="radio"/> Ne <input type="radio"/> Da: specificovati _____ Postojanje drugog oboljenja digestivnog trakta i jetre <input type="radio"/> Ne <input type="radio"/> Da: specificovati _____	
Uput popunio: _____ datum: ___/___/___ Napomena: odgovarajući kvadratić obeležiti X Za sve potrebne informacije možete kontaktirati Referentnu laboratoriju		

## INFORMACIJE ZA PACIJENTE O KAMPILOBAKTERU

Infekcija koju izaziva *Campylobacter* naziva se kampilobakterioza. Enterokolitis izazvan bakterijom iz roda *Campylobacter* je infekcija ileuma i kolona pripadnicima dve vrste: *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) i *Campylobacter coli* (*C. coli*).

## CAMPYLOBACTER

*Campylobacter* je jedan od najčešćih izazivača oboljenja koja se prenose hranom. To je Gram-negativna, mikroaerofilna, spiralna bakterija, oblika slova "S". Ponekad se može naći u organizmu zdravih osoba, a da pri tom ne izaziva oboljenje. Oboljenja ljudi najčešće izazivaju *C. jejuni* i *C. coli*. Druge vrste kao što su *C. lari* i *C. upsaliensis* mogu se, takođe, izolovati kod bolesnika sa dijarejom, ali mnogo ređe.

## FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK OBOLJENJA

Ljudi se obično inficiraju preko kontaminirane hrane, nepasterizovanog mleka ili kontaminirane vode za piće. Faktori rizika obuhvataju i pojavu nedavne infekcije u porodici, konzumiranje neadekvatno pripremljene hrane, putovanje u područja sa nerazvijenom komunalnom i ličnom higijenom.

Ptice, odnosno živina, ali i druge životinje za ishranu ljudi, najčešći su rezervoari infekcije, dok je neadekvatno pripremljena hrana od živinskog mesa (nedovoljno termički obrađena ili kontaminirana nakon obrade) izvor infekcije. Interesantna je pojava enterokolitisa kao "bolesti vikenda": tokom vikenda bolesnik konzumira roštilj, a od ponedeljka počinju simptomi u vidu dijareje. Moguće je da izvor i rezervoar infekcije budu i "plodovi mora".

Kućni ljubimci, psi i mačke, mogu da budu nosioci ove bakterije i da je izlučuju u spoljnu sredinu. Infekcija je češća kod štenadi i mačića. Životinje za društvo mogu biti inficirane ređom vrstom kampilobaktera *C. upsaliensis*.

Ove bakterije mogu da izazivaju i oboljenja putnika, takozvane "putničke dijareje", koje nastaju prilikom putovanja u neindustrijalizovane zemlje.



## **OSETLJIVA POPULACIJA**

Najosetljivija su deca mlađa od 5 godina i mlade odrasle osobe, uzrasta 15-29 godina, trudnice, njihove nerođene bebe, ali i starije osobe, kao i osobe sa oslabljenim imunitetom (HIV/AIDS, kancer, dijabetes, oboljenja bubrega i bolesnici kod kojih je izvršena transplantacija).

## **SIMPTOMI BOLESTI**

Simptomi i znaci bolesti počinju 1- 4 dana nakon izlaganja bakteriji i traju oko jednu nedelju. Javljaju se grčevi u abdomenu, povišena temperatura, vodenasti proliv, koji može biti i krvav, slabost, bolovi u mišićima i glavobolja.

## **LABORATORIJSKO ISPITIVANJE**

Pregled stolice ili koprokultura obuhvata pretragu stolice i na *Campylobacter*, pored traženja drugih izazivača dijareje. Ovaj pregled se izvodi u mikrobiološkoj laboratoriji uz uput lekara ili na lični zahtev.

## **TERAPIJA INFEKCIJE**

Bolesnici treba da piju dosta tečnosti ili da unose elektrolite sve dok traje dijareja, da bi se održala hidratacija organizma. Ako deca pate od mučnina i povraćanja, tečnost im treba obezbediti infuzijom. Ako osoba uzima diuretike, u akutnoj fazi bolesti bi trebalo da prestane da ih koristi u dogovoru sa svojim lekarom.

## **PRIMENA ANTIBIOTIKA**

Oboljenje obično prolazi spontano, ali ako je potrebno, treba dati antibiotike koji skraćuju trajanje bolesti.

Antibiotici se daju kod težih slučajeva, sa izraženom dehidratacijom, dužim trajanjem simptoma, prisustvom krvi u stolici i kod postinfekcijskih sekvela.

Najefikasniji su lekovi iz grupe makrolida, kao što su eritromicin, klaritromicin i azitromicin. Mogu da se koriste i fluorokvinoloni (ciprofloksacin, levofloksacin), međutim, rezistencija prema njima je u porastu i u našoj zemlji već je prisutna kod više od 50% sojeva.

## PROGNOZA

Većina obolelih se oporavi za 5-8 dana. Oboljenje traje u proseku nedelju dana.

## MOGUĆE KOMPLIKACIJE

Komplikacije mogu da se jave kao posledica širenja bakterije iz digestivnog trakta u druge delove organizma i obuhvataju sepsu, endokarditis, miokarditis, meningitis, tromboflebitis, artritis, infekcije urinarnog trakta, apendicitis, pankreatitis, infekciju žučnih puteva i druge gnojne procese. Jedna od komplikacija je i hemolitično-uremični sindrom. Kod jednog broja obolelih mogu da se jave akutne i hronične postinfekcijske sekvele koje zahvataju periferno nervno tkivo, mišićno- skeletni sistem i kolon.

## POSTINFEKCIJSKE SEKVELE

Kod jedne na 1000 obolelih osoba sa enterokolitisom mogu da se jave oštećenja perifernog nervnog tkiva koja mogu da dovedu do trajnih ili prolaznih paraliza. Ovo oboljenje se naziva Giljen-Bareov sindrom. Paralize su uglavnom prolazne, ali zahtevaju obavezno lečenje. Druga neurološka komplikacija koja može da se javi je Miler-Fišerov sindrom koji se manifestuje oftalmoplegijom, ataksijom i arefleksijom. Kod nekih bolesnika mogu da se jave manifestacije na mišićno-skeletnom sistemu, kao što je Reiter-ov sindrom, reaktivni artritis, tendinitis, entezopatije.

Kod nekih bolesnika moguća je pojava inflamatornih oboljenja creva, a kod nekih pojava iritabilnog kolona.

Jedna manja grupa obolelih može da oboli od imunoproliferativne bolesti tankog creva – limfoma.

## PREVENCIJA

U cilju zaštite od pojave bolesti treba izbegavati neadekvatno pripremanu hranu i praktikovati pripremu hrane na odgovarajući način.

Pošto ova bakterija živi u intestinalnom traktu ptica, sirovo meso, a naročito sirovo živinsko meso često je kontaminirano kampilobakterom. Stoga, poboljšanje prakse rukovanja hranom u kuhinjama može da smanji oboljevanje od enterokolitisa izazvanog *C. jejuni*. Kampilobakter je veoma osetljiv i može se lako razoriti u procesu kuvanja i tokom obrade vode u sistemima za snabdevanje vodom. Hlađenje i zamrzavanje hrane ne uništavaju ove bakterije u potpunost, naročito ne u kućnim zamrzivačima.

## **Kako uništiti Campylobacter i smanjiti rizik za nastanak oboljenja na najmanju moguću meru?**

### **Pravila higijene prilikom pripreme hrane u kući ili restoranu**

#### **Održavanje higijene: ruke i radne površine treba prati često.**

Ruke se peru sapunom pre i posle rukovanja hranom, posle upotrebe toaleta, promene pelena i kontakta sa ljubimcima.

Posle pripremanja svake vrste hrane treba oprati pribor, površine za sečenje i radne površine vrućom vodom i deterdžentom, pre nego što se pređe na sledeće jelo. Trebalo bi koristiti papirne ubruse za čišćenje radnih površina. Ako se koriste ubrusi od tkanine peru se u mašini na programu za belo rublje.

#### **Razdvajanje hrane prilikom pripreme: treba izbeći ukrštenu kontaminaciju**

Treba izdvojiti sirovo meso, živinsko meso i morsku hranu od druge hrane prilikom kupovine u prodavnici još u kolicima, kao i u frižideru.

Ako je moguće, za sečenje svežih proizvoda (voća i povrća) koristi se jedna površina za sečenje, a druga za sirovo meso, živinu i morske plodove.

Površine za sečenje, posude, radne površine i pribor se peru vrućom vodom i deterdžentom, pošto su došli u kontakt sa sirovim mesom, živinskim mesom i morskim plodovima.

Nikad ne stavljati skuvanu hranu na tanjir na kome su se prethodno nalazili sirovo meso, živinsko meso i morski plodovi.

#### **Kuvanje hrane: treba kuvati na sigurnoj temperaturi**

Koristiti čist termometar (za profesionalne kuvare) za hranu za merenje unutrašnje temperature pri kuvanju (prilikom pripreme hrane u restoranima) i kuvati hranu na preporučenim sigurnim temperaturama.

Ako se zagreva hrana koja je bila preostala od prethodnog obroka to treba da bude na temperaturi od 75°C.

Ne jesti, niti piti, hranu koja sadrži sirovo, nepasterizovano mleko.

## **Serviranje hrane: hrana treba da bude vruća prilikom serviranja.**

### **Hlađenje hrane: hranu naglo rashlađivati.**

Hranu kod kuće čuvati sigurno, a rashlađivati naglo i brzo. Kvarljivu hranu, spremljenu hranu i ostatke hrane staviti u frižider ili zamrzivač unutar dva sata (bolje unutar jednog sata).

Hranu razleđivati u frižideru, u hladnoj vodi ili mikrotalasnoj peći, a ne na sobnoj temperaturi.

Ako se hrana marinira, to treba raditi u frižideru.

Veće količine preostale hrane treba podeliti u manje porcije da bi se u frižideru brže hladile.

### **Zdravlje zaposlenih u procesu pripreme hrane**

Osobe koje pripremaju hranu profesionalno, a koje pate od povišene temperature, dijareje, povraćanja ili vidljivih infekcija kože treba odmah da se obrate svom poslodavcu.

### **Preporuke prilikom putovanja**

Treba izbegavati sirovo mleko i proizvode koji sadrže sirovo mleko. Treba piti samo pasterizovano ili kuvano mleko. Treba izbegavati sladoled, osim ako nije pravljen od ispravne vode.

Ako postoji mogućnost da voda za piće nije ispravna, treba je prokuvati, a ako to nije moguće, treba je dezinfikovati (ova sredstva su obično dostupna u apotekama).

Ruke treba prati temeljito i često korišćenjem sapuna, posebno nakon kontakta sa životinjama, bilo da su u pitanju kućni ljubimci ili životinje sa farme, kao i posle odlaska u toalet.

Voće i povrće treba prati brižljivo, posebno ako se jedu sirovi. Ako je moguće, treba ih oljuštiti.

## INFORMACIJE ZA PACIJENTE O HELIKOBAKTERU

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) je spiralno oblikovana bakterija koja kolonizuje samo želudac ljudi.

Infekcija izazvana bakterijom *H. pylori* najčešće nastaje tokom detinjstva. Iako je prisutna kod oko polovine ljudi u svetu, najveći broj osoba sa infekcijom *H. pylori* nema nikakve znake niti manifestacije oboljenja želuca. Međutim, kod 10% inficiranih osoba javljaju se simptomi i znaci peptične ulkusne bolesti, zbog čega je potrebno testiranje i lečenje *H. pylori*.

Najčešći simptomi infekcije *H. pylori* su: bol i „paljenje” u želucu, muka, povraćanje, često podrigivanje, nadutost, gubitak težine i drugo.

Komplikacije koje prate infekciju *H. pylori* su:

**ulkus želuca.** *H. pylori* oštećuje zaštitni mukusni omotač želuca i početnog dela tankog creva dovodeći do stvaranja čira na želucu i duodenumu;

**zapaljenje želuca** Infekcija *H. pylori* dovodi do zapaljenja želuca (gastritis).

## DIJAGNOZA

Dijagnostički testovi i procedure za dokazivanje *H. pylori* infekcije:

- **Dokazivanje antitela na *H. pylori* iz krvi.** Analzom uzoraka krvi moguće je dokazati aktivnu ili prethodnu infekciju *H. pylori* (radi se u IZJZ Niš).
- **Dokazivanje *H. pylori* u izdahnutom vazduhu.** Veoma pouzdana dijagnostička metoda koja podrazumeva merenje obeleženog CO<sub>2</sub> u izdahnutom vazduhu koji se oslobađa iz uree pod dejstvom enzima *H. pylori*.
- **Dokazivanje antigena *H. pylori* u uzorcima stolice.** Veoma pouzdana laboratorijska metoda pomoću koje se dokazuju antigeni *H. pylori* u uzorcima stolice koji ukazuju na aktivnu infekciju (radi se u IZJZ Niš, Referentna laboratorija za *Helicobacter*).
- **Endoskopija** Endoskopskim pregledom dobija se uvid u stanje mukoze želuca i uzima se uzorak tkiva (biopat) za testiranje na prisustvo *H. pylori* brzim testom ureaze, zatim za patohistološko i mikrobiološko ispitivanje.

- **Mikrobiološko ispitivanje** (radi se u IZJZ Niš, Referentna laboratorija za *Helicobacter*)

## LEČENJE

*H. pylori* infekcija se leči primenom dva antibiotika i antisekretornim lekom. Nekoliko nedelja nakon završene terapije, radi potvrde izlečenja, neophodno je ponovno testiranje na *H. pylori* testom **dokazivanja *H. pylori* u izdahnutom vazduhu** ili testom **dokazivanja antigena *H. pylori* u uzorcima stolice s monoklonskim antitelima**.\*

## **INFORMACIJE I SAVETI**

Za informacije i savete koji se odnose na mikrobiološki aspekt usluga koje pruža Referentna laboratorija možete kontaktirati IZJZ Niš.

**Za sva pitanja u vezi infekcija izazvanih kampilobakterom ili  
helikobakterom možete se obratiti na adresu:**

**Nacionalna referentna laboratorija za *Campylobacter* i *Helicobacter***

Bul. dr Zorana Đinđića 50, 18000, Niš

telefonom, 018 4226-448, 4226-384, lok. 179;

e-mailom:

nrlcampyhelico@izjz-nis.org.rs; ili preko sajta: [www.izjz-nis.org.rs](http://www.izjz-nis.org.rs),

[http://www.izjz-nis.org.rs/korisnici/korisnici\\_mikro\\_camp.html](http://www.izjz-nis.org.rs/korisnici/korisnici_mikro_camp.html)

### **\*Zahvalnost**

Autori ovog priručnika zahvaljuju za finansijsku podršku dobijenu od projekta TR34008 Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

## LITERATURA

1. WHO: Media centre [Internet]. *Campylobacter*. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs255/en/>). Pristupljeno sajtu: 14.08.2014.
2. WHO Campylobacter Fact sheet N°255 October 2011. (<https://onlinecourses.science.psu.edu/stat507/02/casedef>). Pristupljeno sajtu: 14.08.2014.
3. STAT 507- Epidemiological research Methods. (<http://public.health.oregon.gov/DiseasesConditions/CommunicableDisease/ReportingCommunicableDisease/ReportingGuidelines/Documents/campy.pdf>). Pristupljeno sajtu: 14.08.2014.
4. *Campylobacter* infection Medline Plus: [Internet].. (<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000224.htm>). Pristupljeno sajtu: 14.08.2014.
5. European *Helicobacter* Study Group Guidelines: Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. (<http://www.helicobacter.org/>). Pristupljeno sajtu: 14.08.2014.
6. EUCAST. zone diameter distributions from eucast. ([http://www.eucast.org/zone\\_diameter\\_distributions/](http://www.eucast.org/zone_diameter_distributions/)). Pristupljeno sajtu: 7. 7. 2014.
7. ECDC. surveillance of food- and waterborne diseases in the eu/eea – 2006–2009. Stockholm: ECDC; 2013. (<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/food-and-waterborne-diseases-surveillance-report.pdf>). Pristupljeno sajtu : 7. 7. 2014.
8. Centers for Disease Control and Prevention CDC24/7. (<http://wwwn.cdc.gov/nndss/script/casedef.aspx?ConditionYrID=627&DatePub=1/1/2012>). Pristupljeno sajtu: 14.08.2014.
9. Campylobacteriosis Investigative Guidelinesy 2012. (<http://public.health.oregon.gov/DiseasesConditions/CommunicableDisease/ReportingCommunicableDisease/ReportingGuidelines/Documents/campy.pdf>). Pristupljeno sajtu: 14.08.2014.
10. The Helicobacter Foundation Diagnosis of *Helicobacter pylori*. (<http://www.helico.com/>). Pristupljeno sajtu: 14.08.2014.
11. National Digestive Diseases Information Clearinghouse (NDDIC). (<http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/hpylori/index.aspx>). Pristupljeno sajtu: 14.08.2014.
12. Jackson BR, Zegarra JA, López-Gatell H, Sejvar J, Arzate F, Waterman S, Núñez AS, López B, Weiss J, Cruz RQ, Murrieta DY, Luna-Gierke R, Heiman K, Vieira AR, Fitzgerald C, Kwan P, Zárate-Bermúdez M, Talkington D, Hill VR, Mahon B; GBS Outbreak Investigation Team. Binational outbreak of Guillain-Barré syndrome associated with *Campylobacter jejuni* infection, Mexico and USA, 2011. *Epidemiol Infect* 2013 7: 1-11.
13. Tian XY, Zhu H, Zhao J, She Q, Zhang GX. Diagnostic performance of urea breath test, rapid urea test, and histology for *Helicobacter pylori* Infection in patients with partial gastrectomy: a meta analysis. *J Clin Gastroenterol* 2012;46: 285-92.
14. Braden B. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2012; 344:e828.
15. McNulty C, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2011; 16: 10–18.
16. Navaneethan U, Giannella RA. Infectious colitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011; 27 (1): 66-71.
17. Mahendran V, Riordan SM, Grimm MC, Tran TA, Major J, Kaakoush NO, Mitchell H, Zhang L. Prevalence of *Campylobacter* species in adult Crohn's disease and the preferential colonization sites of *Campylobacter* species in the human intestine. *PLoS One*. 2011; 6(9).
18. Thabane M, Simunovic M, Akhtar-Danesh N, Garg AX, Clark WF, Collins SM, Salvadori M, Marshall JK. An outbreak of acute bacterial gastroenteritis is associated with an increased incidence of irritable bowel syndrome in children. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(4): 933-9.
19. Guamer J, Kalach N, Elitsur Y, Koletzko S. *Helicobacter pylori* diagnostic tests in children: review of the literature from 1999 to 2009. *Eur J Pediatr* 2010; 169(1):15-25.
20. Zhang M, Li Q, He L, Meng F, Gu Y, Zheng M, Gong Y, Wang P, Ruan F, Zhou L, Wu J, Chen L, Fitzgerald C, Zhang J. Association study between an outbreak of Guillain-Barre syndrome in Jilin, China, and preceding *Campylobacter jejuni* infection. *Foodborne Pathog Dis* 2010; 7(8):913-9.
21. Kalischuk LD, Buret AG. A role for *Campylobacter jejuni*-induced enteritis in inflammatory bowel disease? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010; 298(1):G1-9.



22. Marshall JK. Post-infectious irritable bowel syndrome following water contamination. *Kidney Int Suppl* 2009; (112):S42-3.
23. Navarro-Llavat M, et al. Prospective, observational, cross-sectional study of intestinal infections among acutely active inflammatory bowel disease patients. *Digestion* 2009; 80(1): 25-9.
24. Glocker E, Stueger HP, Kist M. Quinolone resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Germany. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 346-349.
25. Stenstrom B, Mendis A, Marshall B. The latest in diagnosis and treatment. *Australian Family Physician* 2008; 8 (37): 608-12.
26. Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: Invasive and non-invasive tests. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 299-313.
27. Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* Detection and Antimicrobial Susceptibility Testing. *Clin Microbiol* 2007; 20: 280-322.
28. Hannu T, Kauppi M, Tuomala M, Laaksonen I, Klemets P, Kuusi M. Reactive arthritis following an outbreak of *Campylobacter jejuni* infection. *J Rheumatol* 2004; 31(3): 528-30.
29. Hannu T, Mattila L, Rautelin H, Pelkonen P, Lahdenne P, Siitonen A, Leirisalo-Repo M. *Campylobacter*-triggered reactive arthritis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41(3): 312-8.
30. Ang CW, De Klerk MA, Endtz HP, Jacobs BC, Laman JD, van der Meché FG, van Doorn PA. Guillain-Barre syndrome and Miller Fisher syndrome-associated *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides induce anti-GM1 and anti-GQ1b antibodies in rabbits. *Infect Immun* 2001; 69(4): 2462-69.
31. Otašević M, Miljković-Selimović B, Todorović B. *Kampilobakter i kampilobakterioze*. Savremena administracija, 2000. godina.
32. Otašević M. *Helicobacter pylori i oboljenja želuca*. 1. izd. Niš: Univerzitet u Nišu, 1996.
33. Altekruse SF, Stern NJ, Fields PI, Swerdlow DL. *Campylobacter jejuni* — An Emerging Foodborne Pathogen. *Emerg Infect Dis* 1999;5(1): 28-35.
34. Yuki N. Pathogenesis of Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes subsequent to *Campylobacter jejuni* enteritis. *Jpn J Infect Dis* 1999 Jun; 52(3): 99-105.
35. Miyatake T. Acute axonal polyneuropathy associated with anti-GM1 antibodies following *Campylobacter* enteritis. *Neurology*. 1990; 40(12):1900-2.
36. Miljković-Selimović B, Babić T, Kocić B. Imunopatogeneza infekcije *H. pylori*. Predavanje po pozivu. X Kongres mikrobiologa Srbije: Mikromed, 16-18. 4. 2015. Beograd, Srbija
37. Jovanović D, Ilić N, Miljković-Selimović B, Djokić D, Relić T, Tambur Z, Doder R, Kostić G. *Campylobacter jejuni* infection and IgE sensitization in up to 2-year-old infants. *Vojnosanit Pregl* 2015; 72(2):140-7. <http://www.doiserbia.nb.rs/img/doi/0042-8450/2015/0042-84501502140J.pdf>
38. Jovanović D. Ispitivanje faktora rizika za nastanak infekcije bakterijom *Campylobacter jejuni* kod dece uzrasta do 2 godine. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu, 2015.
39. Miljković-Selimović B, Babić T, Kocić B, Matkić A, Ristić Lj. Identification of *Campylobacter* Spp. Isolates with Phenotypic Methods and Polymerase Chain Reaction. *Srp Arh Celok Lek* 2014; 142(11-12):708-12. [http://www.doiserbia.nb.rs/Article.aspx?ID=0370-81791412708M#\\_VXfrEVI42SA](http://www.doiserbia.nb.rs/Article.aspx?ID=0370-81791412708M#_VXfrEVI42SA)
40. Miljković-Selimović B, Kocić B, Babić T. *Campylobacter jejuni*: immunopathogenesis of postinfective sequels. Invited lecture. The sixth Euroasia Congress of Infectious Diseases – EACID. 24 - 27 September 2014, Belgrade, Serbia
41. Miljković-Selimović B, Babić T, Kocić B. Immunity to *Helicobacter*. Invited plenary lecture. 48. Days of Preventive Medicine International Congress, 23-26. 09. 2014. Niš, Serbia. <http://www.izjz-nis.org.rs/daniprevmed/14/Zbornik%2048.%20Dana%20preventivne%20medicine.pdf>
42. Randelović M, Milenković T, Kocić B, Babić T, Ristić Lj, Gilmour M, Miljković Selimović B. Biotyping of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* strains isolated in Serbia. Poster session, 48. Days of Preventive Medicine International Congress, 23-26. 09. 2014. Niš, Serbia. <http://www.izjz-nis.org.rs/daniprevmed/14/Zbornik%2048.%20Dana%20preventivne%20medicine.pdf>
43. Ristić Lj, Kocić B, Babić T, Miljković-Selimović B. Resistance of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolates to the antibiotics. Poster session. 48. Days of Preventive Medicine International Congress, 23-26. 09. 2014. Niš, Serbia.

<http://www.izjz-nis.org.rs/daniprevmed/14/Zbornik%2048.%20Dana%20preventivne%20medicine.pdf>

44. Miljković-Selimović B, Ristić L, Babić T, Kocić B. Molecular methods in *Campylobacter jejuni* identification and typing. Invited lecture. V Congress of Macedonian Microbiologists with international participation, Ohrid, 28-31 May 2014, Republic of Macedonia.

45. Miljković-Selimović B, Babić T, Kocić B. *Campylobacter* i antibiotici: da li smo pristrasni? Uvodno predavanje po pozivu: Simpozijum "Dani mikrobiologa Srbije" 15-16. april 2014, Beograd.

46. Babić T, Miljković-Selimović B, Kocić B. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in the era of increasing antibiotic resistance Invited plenary lecture. 48. Days of Preventive Medicine International Congress, 23-26. 09. 2014. Niš, Serbia.

<http://www.izjz-nis.org.rs/daniprevmed/14/Zbornik%2048.%20Dana%20preventivne%20medicine.pdf>

47. Babić T, Kocić B, Miljković-Selimović B. *Helicobacter pylori*: Diagnostic and Therapeutic Approach. The sixth Euroasia Congress of Infectious Diseases – EACID. 24 - 27 September 2014, Belgrade, Serbia.

48. Babić T, Miljković-Selimović B, Kocić B. Management of *Helicobacter pylori* infection in the Era of Increasing Antimicrobial Resistance. Fifth Congress of Macedonian Microbiologists with international participation, Ohrid, R. Macedonia, 28-31 May. 2014.

49. Tambur Z, Miljković-Selimović, Radaković S, Kulišić Z, Marković M. Frequency of antimicrobial resistance in thermophilic *Campylobacter* strains from humans, poultry and pigs. *Vojnosanit Pregl* 2013; 70(2): 200–206. <http://www.doiserbia.nb.rs/img/doi/0042-8450/2013/0042-84501302200T.pdf>.

50. Miljković-Selimović B, Kocić B, Babić T. Predavanje po pozivu 2013. Imunski poremećaji u digestivnom traktu pokrenuti bakterijom *Campylobacter jejuni*. Key note lecture (Uvodno predavanje po pozivu) Mikromed 2013 IX Kongrs Mikrobiologa Srbije. Knjiga Apstrakata. 30. Maj-01. Jun 2013. Beograd, Srbija

51. Babić T, Kocić B, Miljković-Selimović B. *Helicobacter pylori*: invazivna i neinvazivna dijagnostika. Key note lecture (Uvodno predavanje po pozivu). Mikromed 2013 IX Kongres Mikrobiologa Srbije. Knjiga Apstrakata. 30. Maj-01. Jun 2013. Beograd, Srbija.

52. Babić T, Miljković-Selimović B, Kocić B, Ristić LJ. The primary detection of *Helicobacter*

*pylori* infection in dyspeptic patients using EIA stool antigen test with monoclonal antibodies. Poster presentation. September, 2013, Niš, Serbia, International congress of 46<sup>th</sup> Days of Preventive Medicine. Book of Abstracts. <http://www.izjz-nis.org.rs/html/skupovi.html>

53. Ristić L, Babić T, Miljković-Selimović B. Presence of antibodies to *Campylobacter jejuni* and *Yersinia enterocolitica* O:3 when reactive arthritis is suspected. Poster presentation. September 2013, Niš, Serbia, International congress of 46<sup>th</sup> Days of Preventive Medicine. Book of Abstracts. <http://www.izjz-nis.org.rs/html/skupovi.html>

54. Miljković-Selimović B. Rezistencija bakterije *Campylobacter jejuni* prema nekim antibioticima. Užespecijalistički rad. Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, 2013.

55. Babić T, Miljković-Selimović B, Kocić B, Nagorni A. Prolonged Primary Incubation in the Isolation of *Helicobacter pylori* from a Patient with Failed Eradication Therapy: a Case Report. *Helicobacter* 2012; (17): 80-80. (Meeting Abstract)

56. Babić T. Upporedna analiza neinvazivne i invazivnih metoda u dijagnostici *Helicobacter pylori* infekcije. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu. 2012.

57. Babić T, Miljković-Selimović B, Kocić B, Nagorni A, Ristić LJ. Successful Isolation of *Helicobacter Pylori* After Prolonged Incubation: a Case Report of Prolonged Incubation for *H. pylori*. *Arch Biol Sci* 2012; 6(4):1297-99. <http://www.doiserbia.nb.rs/Article.aspx?ID=0354-46641204297B#.VXfr1FI42SA>

58. Ristić LJ, Kocić B, Babić T, Apostolski S, Spasić M, Miljković-Selimović B. Humoral Immune Response to *Campylobacter Jejuni* in Patients with Enterocolitis and Guillain-Barre Syndrome. *Arch Biol Sci* 2012; 6(4):1349-55. <http://www.doiserbia.nb.rs/Article.aspx?ID=0354-46641204349R#.VXfrqVI42SA>

59. Miljković-Selimović B, Kocić B, Babić T. *Campylobacter* and *Helicobacter* in the Etiology of Gastrointestinal Diseases. *Arch Biol Sci* 2012; 6(4):1389-1404. <http://www.doiserbia.nb.rs/Article.aspx?ID=0354-46641204389M#.VXfrWFI42SA>

60. Babić T, Miljković-Selimović B, Kocić B, Nagorni A. Prolonged Primary Incubation in the Isolation of *Helicobacter pylori* from a Patient with Failed Eradication Therapy: a Case Report. *Helicobacter* 2012; (17): 80. (Meeting Abstract). <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1523-5378.2012.00986.x/pdf>.

61. Miljković-Selimović B, Kocić B., Babić T, *Campylobacter*: od farme do stola za ručavanje. Predavanje po pozivu. Simpozijum “Dani mikrobiologa Srbije”, 21-22. Jun, 2012, Beograd.

62. Ristić Lj, Babić T, Miljković-Selimović B. Correlation between antibody detection and clinical presentation in enterocolitis caused by *Campylobacter jejuni*. 25-28. September 2012. International congress of 46<sup>th</sup> Days of Preventive Medicine.  
[http://www.izjz-nis.org.rs/daniprevmed/12/46\\_dani\\_preventivne\\_medicine-zbornik\\_rezimea.pdf](http://www.izjz-nis.org.rs/daniprevmed/12/46_dani_preventivne_medicine-zbornik_rezimea.pdf).

63. Miljković-Selimović B, Kocić B, Babić T. Immunopathogenesis of infection and post-infectious sequels caused by *C. jejuni*. 25-28. Invited lecture, September 2012. International congress of 46<sup>th</sup> Days of Preventive Medicine. Book of Abstract.  
[http://www.izjz-nis.org.rs/daniprevmed/12/46\\_dani\\_preventivne\\_medicine-zbornik\\_rezimea.pdf](http://www.izjz-nis.org.rs/daniprevmed/12/46_dani_preventivne_medicine-zbornik_rezimea.pdf).

64. Babić T, Miljković-Selimović B, Kocić B, Ristić Lj. Incidence of Rotavirus Infection among Pediatric Patients Younger than Seven Years of Age. September 2012. International congress of 46<sup>th</sup> Days of Preventive Medicine. Book of Abstract.  
[http://www.izjz-nis.org.rs/daniprevmed/12/46\\_dani\\_preventivne\\_medicine-zbornik\\_rezimea.pdf](http://www.izjz-nis.org.rs/daniprevmed/12/46_dani_preventivne_medicine-zbornik_rezimea.pdf).

65. Ivić-Kolevska S, Miljković-Selimović B, Kocić B. Survival of *Campylobacter jejuni* in chicken meat at frozen storage temperatures. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2012; 59(2):185-98. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22750779](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22750779).

66. Ivić-Kolevska Snežana: Preživljavanje *Campylobacter jejuni* i *Campylobacter coli* u pilećem mesu, džigerici i kožici na niskim temperaturama. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu. 2012.

67. Kocić B, Ivić-Kolevska S, Miljković-Selimović B, Milosević Z. Survival of *Campylobacter jejuni* in chicken meat, chicken skin and chicken liver at low temperatures. *Bratisl Lek Listy* 2012; 113(6):354-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22750779>.

68. Babić T, Miljković-Selimović B, Kocić B, Nagorni A, Ristić L, Stojanović P. Successful isolation of *Helicobacter pylori* after prolonged incubation: A Case report. Abstract book *Microbiologia Balkanica* (7<sup>th</sup> Balkan Congress of Microbiology and 8<sup>th</sup> Congress of Serbian Microbiologists), Beograd 25-29. October 2011.

69. Miljković-Selimović B. *Campylobacter*: one world. Accredited home course (153-02-2278/2011-01): Round table at the 45<sup>th</sup> International congress of Days of Preventive Medicine Book of abstracts, 27-30. September 2011, Niš.  
<http://www.izjz-nis.org.rs/html/skupovi.html>

70. Ristić Lj, Kocić B., Babić T., Miljković-Selimović B., Humoral Immunity and *Campylobacter jejuni* infection. 45<sup>th</sup> International congress of Days of Preventive Medicine Book of abstracts, 27-30. September 2011, Niš.  
<http://www.izjz-nis.org.rs/html/skupovi.html>

71. Babić T., Miljković Selimović B., Kocić B., Stokjanović P., Ristić Lj. Incidence of rotavirus infection in different age groups of pediatric patients with enterocolitis. 45<sup>th</sup> International congress of Days of Preventive Medicine Book of abstracts, 27-30. September 2011, Niš.  
<http://www.izjz-nis.org.rs/html/skupovi.html>

72. Ristić L, Kocić B, Babić T, Miljković-Selimović B. Humoral immune response to *Campylobacter jejuni* in patients with enterocolitis. 1st European Conference of Microbiology and Immunology. 150, 2011, Budapest, Hungaria, May. *European Journal of microbiology and Immunology*. 2011; 1: 2.

73. Ristić Lj. Humoralni imunski odgovor kod infekcije i postinfekcijskih sekvela izazvanih bakterijom *Campylobacter jejuni*. Magistarski rad. Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, 2011.

74. Babić T, Miljković-Selimović B, Kocić B, Nagorni A, Ristić L, Stojanović P. Successful isolation of *Helicobacter pylori* after prolonged incubation: A Case report. Abstract book *Microbiologia Balkanica* (7<sup>th</sup> Balkan Congress of Microbiology and 8<sup>th</sup> Congress of Serbian Microbiologists), Beograd 25-29. October 2011. Proceedings.

75. Ristić Lj, Kocić B, Babić T, Miljković Selimović B. Humoral immune response to *Campylobacter jejuni* in patients with enterocolitis and Guillan-Barré Syndrome. 7<sup>th</sup> Balkan Congress of Microbiology and 8<sup>th</sup> Congress of Serbian Microbiologists), Beograd 25-29. October 2011. Proceedings.

76. Miljković-Selimović B, Kocić B., Babić T. *Campylobacter* and *Helicobacter* in etiology of human gastrointestinal diseases – Invited Lecture, *Microbiologia Balkanica* (7<sup>th</sup> Balkan Congress of Microbiology), Beograd 25-29. October 2011. Proceedings.

77. Tambur Z, Miljković-Selimović B, Kulisić Z, Mirković D, Doder R, Stanimirović Z. Resistance to erythromycin of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated from

animals and humans. Afr J Pharm Pharmacol 2011; 5(3): 342-346.  
[http://www.academicjournals.org/article/1380789661\\_Tambur%20et%20al.pdf](http://www.academicjournals.org/article/1380789661_Tambur%20et%20al.pdf)

78. Ristic Lj, Kocić B, Babić T, Miljković-Selimović B. Humoral Immunity and *Campylobacter jejuni* infection. 45<sup>th</sup> International congress of Days of Preventive Medicine Book of abstracts, 27-30. September 2011, Niš.  
<http://www.izjz-nis.org.rs/html/skupovi.html>

79. Miljković-Selimović B, Lavrnjić D, Morić O, Ng L-K, Price L, Šuturkova L, Kocić B, Babić T, Ristić L, Apostolski S. Enteritis caused by *Campylobacter jejuni* followed by acute motor axonal neuropathy: a case report. J Med Case Rep 2010; 4, 101.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2852392/>

80. Miljković-Selimović B, Babić T, Kocić B, Stojanović P. Bacterial etiology of Diarrheal Syndrome. Acta Fac Med Naiss 2010; 27(2): 55-62.  
<http://www.medfak.ni.ac.rs/Acta%20Facultatis/2010/2-2010/1%20Biljana%20Selimovic.pdf>

81. Tambur Z, Miljković-Selimović B, Doder R, Kulisić Z. Susceptibility of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated from animals and humans to tetracycline. Afr J Microbiol Res. 2010; 4(12): 1246-50.  
<http://www.academicjournals.org/ajmr/pdf/Pdf2010/18Jun/Tambur%20et%20al.pdf>

82. Miljković-Selimović B, Ng L-K, Price LJ, Kocić B, Babić T. Characterization of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* strains isolated in the region of Niš, Serbia. Srp Arh Celok Lek 2010, 138(11-12): 721-25.  
<http://www.doiserbia.nb.rs/img/doi/0370-8179/2010/0370-81791012721M.pdf>

83. Miljković-Selimović B, Babić T, Kocić B, Stojanović P. *Campylobacter jejuni/coli* resistance to fluoroquinolones. VII Kongres Mikrobiologa Srbije, Beograd, 03-05 jun, 2010, Abstract book.

84. Babić T, Kocić B, Miljković-Selimović B, Stojanović P. Lymphocyte immunophenotype in *Helicobacter pylori* associated chronic antral gastritis. VII Kongres Mikrobiologa Srbije, Beograd, 03-05 jun, 2010, Abstract book.

85. Babić T, Kocić B, Miljković-Selimović B, Stojanović P. The immunohistochemistry profile of lymphocyte immunophenotype in *H. pylori* associated chronic antral gastritis. European Helicobacter Study Group. XXIII International Workshop on *Helicobacter* and related bacteria in Chronic Digestive Inflammation and Gastric Cancer. Accepted Abstracts P3.10. Helicobacter 2010; 351.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1523-5378.2010.00771.x/pdf>

86. Miljković-Selimović B, Babić T. Referent laboratory for *Campylobacter* and *Helicobacter* – liaison between microbiological laboratories. 44 Dani Preventivne Medicine, Sementember, International scientific conference 2010, Niš, Serbia, Invited Lecture, Abstract Book.

87. Kocić B, Mladenović Antić S, Stojanović P, Miljković Selimović B, Babić T. Korelacija antimikrobne osetljivosti Neosensitabs<sup>TM</sup> tableta i papirnih diskova. 44 Days of Preventive medicine, 21-24. September, Niš, International scientific conference Book of abstracts, 2010.

88. Tambur Z, Miljković-Selimović B, Bokonjić D. Ispitivanje osetljivosti na antibiotike *Campylobacter jejuni* i *C. coli* izolovanih iz ljudi. [Determination of sensitivity to antibiotics of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated from human feces]. Vojnosanit Pregl 2009; 66 (1): 49-52.  
<http://www.doiserbia.nb.rs/img/doi/0042-8450/2009/0042-84500901049T.pdf>

89. Tambur Z, Miljković-Selimović B, Bokonjić D, Kulisić Z. Susceptibility of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated from animals and humans to ciprofloxacin. Pol J Vet Sci 2009; 12(2): 269-273.

90. Miljković-Selimović B, Kocić B, Babić T, Ristić Lj. Bacterial typing methods. Acta Fac Med Naiss 209; 4: 225-233.  
<http://www.medfak.ni.ac.rs/acta%20facultatis/2009/4-2009/BACTERIAL%20TYPING%20METHODS..pdf>

91. Ristić Lj, Babić T, Kocić B, Miljković-Selimović B. Presence of resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. Acta Med Median 2009; 48(2): 14-17.  
<http://publisher.medfak.ni.ac.rs/2009-html/2-broj/PRESENCE%20OF%20RESISTANCE%20..pdf>

92. Miljković-Selimović B, Babić T, Stojanović P, Kocić B. Bakterijski uzročnici dijarejnog sindroma kod hospitalizovanih i ambulantno lečenih bolesnika [Bacterial etiology of diarrheal syndrome in hospitalized patients and in outpatients] 22 – 25. septembar, Niš, Abstract book, 43. Days of preventive medicine, 2009; 42-5.

93. Kocić B, Miljković-Selimović B, Babić T. Current and emerging bacterial diarrheal pathogens. Invited lecture at International conference. 6<sup>th</sup> Balkan kongres of Microbiology and 4<sup>th</sup> Congress of Macedonian Microbiologists.

28-31. October 2009, Ohrid, Macedonia. Mak Med Pregled 63 (suppl 78) 40-43, 2009, 28-31.

94. Miljković-Selimović B, Babić T, Kocić B, Ristić Lj. Antimicrobial susceptibility profiles of thermophilic campylobacters isolated from patients in the town of Niš [Profil osetljivosti termofilnih kampilobaktera izolovanih kod obolelih u Nišu]. Vojnosanit Pregl 2009; 66 (7): 522 -526.

<http://www.doiserbia.nb.rs/img/doi/0042-8450/2009/0042-84500907522M.pdf>

95. Babić T, Kocić B, Miljković-Selimović B, Stojanović P. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Acta Fac Med Naiss 2009; 26 (3):159-163.

<http://www.medfak.ni.ac.rs/Acta%20Facultatis/2009/3-2009/DIAGNOSIS...pdf>

96. Miljković-Selimović B, Babić T, Stamenković B, Ristić Lj, Tasić G, Kocić B. *Campylobacter jejuni* and postinfective chronic sequels: joints manifestations. Acta Fac Med Naiss 2008; 25 (1): 29-33.

<http://www.medfak.ni.ac.rs/Acta%20Facultatis/2008/1-broj/CAMPYLOBACTER%20JEJUNI%20AND...pdf>

97. Ristić Lj, Babić T, Stojanović P, Miljković-Selimović B. Pristvo rezistencije kod *Campylobacter jejuni* i *Campylobacter coli*. Abstract book of 42. Days of preventive medicine, 23 – 27. September, Niš, 2008. 141.

98. Otašević Lj, Zlatanovic G, Stanojevic-Paovic A, Miljkovic- Selimovic B, Dinic M, Djordjevic-Jocic J, Stankovic A. *Helicobacter pylori*: An underestimated factor in Acute Anterior Uveitis and Spondyloarthropathies? Ophthalmologica, 2007; 221 (1): 6-13.

<http://www.karger.com/Article/Abstract/96515>

99. Babić T, Bašić H, Kocić B, Stojanović P, Miljković-Selimović B. Identification of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy and resection specimen. 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infective Diseases, Muenchen, Germany, 31. 3–3.4. 2007, Clin Microbiol Infect 2007; Vol 13 Jan(Suppl): S310

<http://web.a.ebscohost.com.proxy.kobson.nb.rs:2048/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=11&sid=dc793f3a-3136-4947-b405-e4f191d88e09%40sessionmgr4005&hid=4107>

100. Miljković-Selimović B. Babić T, Stamenković B, Ristić L, Tasić G, Kocić B. *Campylobacter jejuni* and postinfective chronic sequels: musculoskeletal manifestations. Zoonoses and public health 2007; 54 (Suppl 1): 150-1.

<http://web.b.ebscohost.com.proxy.kobson.nb.rs:2048/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=2&sid=57fd09>

96-680d-44a3-ad98-

[ac9944d698e7%40sessionmgr114&hid=116](http://www.doiserbia.nb.rs/img/doi/0042-8450/2005/0042-84500501039B.pdf).

101. Stojanović P, Kocić B, Miljković-Selimović B, Babić T, Stojanović K, Stojanović M. Zastupljenost bakterija uzročnika dijarealnog sindroma kod hospitalizovanih bolesnika [Distribution of bacteria as causes of diarrhea syndrome in hospitalized patients]. Abstract book, Days of preventive medicine, Niš, 26-28. September, 2007.p 39-44.

102. Babić T, Bašić H, Miljković-Selimović B, Kocić B, Tasić G. [Detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy and resection specimens] Vojnosanit Pregl 2005; 62(1):39-43.

<http://www.doiserbia.nb.rs/img/doi/0042-8450/2005/0042-84500501039B.pdf>.

103. Miljkovic-Selimovic B, L. Ng, D. Woodward, L.Price, Babic T, Ratkovic-Jankovic M, Ristic L, Kocic B. Characterization of *Campylobacter jejuni/coli* strains isolated in Serbia and Montenegro. 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infective Diseases, Copenhagen Denmark, 2-5. April, 2005, Clin Microbiol Infect 2005; 11 (suppl) 2, 421.

<http://web.a.ebscohost.com.proxy.kobson.nb.rs:2048/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=7&sid=dc793f3a-3136-4947-b405-e4f191d88e09%40sessionmgr4005&hid=4107>

104. Otašević M, Lazarević-Jovanović B, Tasić-Dimov D, Đorđević N, Miljković-Selimović B. Učešće pojedinih vrsta kampilobaktera u etiologiji enterokolitisa. Vojnosanit pregl, 2004; 1: 21-27.

<http://www.doiserbia.nb.rs/img/doi/0042-8450/2004/0042-84500401021O.pdf>.

105. Miljković-Selimović B, Mraović M, Potkonjak B, Babić T, Kocić B, Ristić L. Thermophilic campylobacter resistance to five antimicrobial drugs. Clinical Microbiology and Infection (14<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases). Clin Microbiol Infect 2004; 10 (suppl 3); 108.

<http://web.a.ebscohost.com.proxy.kobson.nb.rs:2048/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=4&sid=dc793f3a-3136-4947-b405-e4f191d88e09%40sessionmgr4005&hid=4107>

106. Miljković-Selimović B, Apostolski S, Ratković-Janković M, Ristić Lj, Stanković A, Tasić G, Kocić B, Spasić M, Morić O. Thermophilic campylobacter infection and autoimmunity. (Poster presentation). EFIS symposium and postgraduate course: Molecular and cellular interactions in chronic inflammatory autoimmune diseases, Abstracts of selected oral and poster presentation, Belgrade, Serbia and Montenegro, August 29-September 2, 2004.

107. Babić T, H. Basic, B. Kocić B, Miljkovic-Selimovic B. Detection of *Helicobacter pylori*:

Evaluation of Staining methods. (14<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases). Clin Microbiol Infect 2004; 10 (suppl 3): 350. (ESCMID Congress Attendance Grant). <http://web.a.ebscohost.com.proxy.kobson.nb.rs:2048/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=4&sid=dc793f3a-3136-4947-b405-e4f191d88e09%40sessionmgr4005&hid=4107>

108. Miljković-Selimović B, Stanković A, Stamenković B, Kocić B, Tasić G, Ratković-Janković M, Babić T, Ristić Lj, Dinić M. Infekcija termofilnim kampilobakterima i Mišićno - skeletne manifestacije. Balneoklimatologija. 2004; 28 suppl. 2: 93.

109. Miljković-Selimović B, L-K Ng., Woodward D. L, Price L.J., Babić T, Ratković-Janković M, Ristić Lj, Morić O. HS tipizacija *Campylobacter-a jejuni/coli*. Zbornik radova Dana preventivne medicine 2004, 139-140.

110. Otašević M, Dinić M, Miljković-Selimović B, Otašević Lj, Stojanović P. Mikrobiološka dijagnoza *Helicobacter pylori* infekcije. Acta Fac Med Naiss. 2003; 1: 22-8. <http://www.medfak.ni.ac.rs/Acta%20Facultatis/2003/Broj-1-2003/4-rad-sr.htm>

111. Otašević Lj, Zlatanović G, Miljković-Selimović B, Dinić M, Stanković A, Stamenković B, Nagorni A. *Helicobacter pylori*, mogući uzročnik akutnog prednjeg uveitisa. Acta Fac Med Naiss 2003; 1: 83-8.

112. Babić TM, Basic H, Tasić G . Identification of *Helicobacter pylori*. Evaluation of Staining methods. (16<sup>th</sup> International Workshop on the European *Helicobacter* Study Group - EHSG, Stockholm, Sweden). Helicobacter 2003; 8(4): 489. (Young Scientist Award). <http://web.a.ebscohost.com.proxy.kobson.nb.rs:2048/ehost/results?sid=ce73e1e2-9416-4da8-aa40-b027070ea386%40sessionmgr112&vid=2&hid=128&bquery=JN+%22Helicobacter%22+AND+DT+20030801&bdata=JmRiPWFwaCZ0eXB1PTEmc210ZT11aG9zdC1saXZl>

113. Babić T, Basic H, Otašević M. Identification of *Helicobacter pylori*: Comparison of Staining methods. 1<sup>st</sup> FEMS Congress of European Microbiologists, Ljubljana, Slovenia, 2003; Abstract book: 271. (INCO Junior Congress Attendance Grant)

114. Miljković-Selimović B, Ng L-k, Woodward DL, Price LJ, Ratković M, Paunović-

Todosijević D, Krivokapić Lj, Stanković A, Ristić Lj. *Campylobacter* spp. u etiologiji dijarejnog sindroma. Zbornik radova 37. Dana preventivne medicine . Niš, 24-26. Septembar 2003.

115. Miljković-Selimović B, Stanković A, Spasić M, Kocić B, Ratković M, Randelović M, Dinić M, Tasić G. *Campylobacter*, GBS and reactive arthritis. IJMM 2003; 293 (35): 35.

116. Babić T, Basic H, Miljković-Selimović B. Detection of *Helicobacter pylori*: Comparison of Staining methods. IJMM 2003: Vol 293; No 35: 14.

117. Babić T, Basic H, Katić V, Otasević M. Detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy and resection specimens. Acta Fac Med Naiss 2003; 20 (1):29-32. <http://www.medfak.ni.ac.rs/Acta%20Facultatis/2003/Broj-1-2003/5-rad-sr.htm>

118. Babić T, Basic H, Miljković-Selimović B, Ristić Lj. Immunohistochemical identification of *H. pylori* XXXVII Days of preventive medicine, Niš, 24-26 September 2003. Abstract book

119. Ristić Lj, Ratković M, Dinić M, Babić T, Kocić B, Miljković-Selimović B. Pojava rezistencije kod termofilnih *Campylobacter-a* Zbornik radova 37. Dana preventivne medicine. Niš, 24-26. Septembar 2003.

120. Miljković-Selimović B, Otašević M, Randjelović G, Kocić B., Babić T, Spasić M. Novi aspekti dijagnoze infekcije kampilobakterom. Zbornik radova 37. Dana preventivne medicine. Niš, 24-26. Septembar, 2003.

121. Babić T, Basic H, Katić V, Otasević M, Miljković-Selimović B. Detection of *H.pylori*-Comparison of Haematoxylin and eosin and modified Giemsa stain XXVI Days of preventive medicine, Niš, 24-26 September 2002. Abstract book: 79-80.

122. Babić T, Basic H, Katić V, Otasević M. Detection and identification of *H. pylori* in gastric biopsy and resection specimens. 12<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infection Diseases. CMI 2002; vol 8 (suppl 1): 278. (ESCMID Congress Attendance Grant)

123. Babić T. Komparativna studija specifičnosti histohemijskih i imunohistohemijske metode u detekciji *H. pylori*. Magistarski rad. Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, 2000. godina.

## KONTINUIRANE EDUKACIJE

**Prof. dr Biljana Miljković Selimović, Rukovodilac kursa: BAKTERIJSKE INFEKCIJE DIGESTIVNOG TRAKTA.** (Odluka broj: 153-02-562/2013-01, Zdravstveni savet Srbije) 29. 5. 2013., Niš

**Dr sc. med. Tatjana Babić, predavač:** Dijagnoza infekcije izazvane *H. pylori*- imunske i molekularne metode. (Odluka broj: 153-02-562/2013-01, Zdravstveni savet Srbije) 29. 5. 2013., Niš

**Prof. dr Biljana Miljković Selimović, predavač:** Non-*H. pylori* vrste u etiologiji oboljenja ljudi (Odluka broj: 153-02-562/2013-01, Zdravstveni savet Srbije) 29. 5. 2013., Niš

**Mr sc. med. Ljiljana Ristić, predavač:** *Campylobacter jejuni* – oboljenja i imunodijagnostičke metode (Odluka broj: 153-02-562/2013-01, Zdravstveni savet Srbije) 29. 5. 2013., Niš

**Prof. dr Biljana Miljković Selimović, predavač:** *Campylobacter*: od infekcije do postinfekcijskih sekvela. (Odluka broj: , Zdravstveni savet Srbije), 17. 5. 2013., Beograd

**Prof. dr Biljana Miljković Selimović, predavač:** Dijagnostika infekcija izazvanih termofilnim kampilobakterima, (Zdravstveni savet Srbije), 17. 5. 2013., Beograd

**Dr sc. med. Tatjana Babić, predavač :** Dijagnostika *Helicobacter pylori* infekcije., (Zdravstveni savet Srbije), 17 5. 2013., Beograd

**Prof. dr Biljana Miljković Selimović, predavač:** Molekularne metode u dijagnostici infekcija izazvanih kampilobakterom. Srpsko lekarsko društvo, stručni sastanak Mikrobiološke sekcije, (akreditovano: (A-1-3141/2012 Odluka broj: A-1-3141/2012, Zdravstveni savet Srbije), 26. 3. 2013., Beograd

**Dr sc. med. Tatjana Babić, predavač:** Molekularne metode u dijagnostici infekcija izazvanih *H. Pylori*. Srpsko lekarsko društvo, stručni sastanak Mikrobiološke sekcije, (akreditovano: (A-1-3141/2012 Odluka broj: A-1-3141/2012, Zdravstveni savet Srbije), 26. 3. 2013., Beograd

**Prof. dr Biljana Miljković Selimović, predavač:** Kampilobakterioze u Srbiji. Srpsko lekarsko društvo, stručni sastanak Mikrobiološke sekcije (akreditovano: A-1-988/11, Odluka broj: 153-02-575-/2011-02, Zdravstveni savet Srbije), 25. 12. 2012., Beograd

**Prof. dr Biljana Miljković Selimović, predavač:** *Campylobacter*: rezistencija humanih izolata Srpsko lekarsko društvo, stručni sastanak Mikrobiološke sekcije (akreditovano: A-1-988/11, Odluka broj: 153-02-575-/2011-02, Zdravstveni savet Srbije), 25. 12. 2012. Beograd

**Prof. dr Biljana Miljković-Selimović, predavač:** Savremena dijagnostika infekcija kampilobakterom i helikobakterom. Srpsko lekarsko društvo, stručni sastanak Mikrobiološke

sekcije (akreditovano: A-1-988/11, Odluka broj: 153-02-575-/2011-02, Zdravstveni savet Srbije), 22. 02. 2011. , Beograd

**Dr sc. med. Tatjana Babić, predavač:** Referentna laboratorija za *Campylobacter* i *Helicobacter* u Srbiji – ciljevi i perspektive. Srpsko lekarsko društvo, stručni sastanak Mikrobiološke sekcije (akreditovano: A-1-988/11, Odluka broj: 153-02-575-/2011-02, Zdravstveni savet Srbije, 22. 02. 2011. , Beograd

**Prof. dr Biljana Miljković-Selimović, Rukovodilac kursa: JEDAN SVET, JEDNO ZDRAVLJE: INTEGRISANI PRISTUP NADZORU NAD INFEKCIJAMA KOJE SE PRENOSE HRANOM (One world one health: integrated approach to the surveillance of food-borne infections)** (153-02-2278/2011-01) 28. 9. 2011., Niš

**Prof. dr Biljana Miljković- Selimović, predavač:** Imunitet kod infekcije *Campylobacter-om jejuni* IZJZ, KME (akreditovano: A-1-923/2011, Zdravstveni savet Srbije), 13. 12. 2011., Niš.

**Dr sc. med. Babić Tatjana, predavač:** Molekularne metode dijagnostike u mikrobiologiji - dijagnoza infekcije *H.pylori*. IZJZ, KME, (akreditovano: A-1-919/2011, Zdravstveni savet Srbije), 13. 12. 2011., Niš.

**Sve fotografije i ilustracije u priručniku su originalna dela autora priručnika.**





CIP - Каталогизација у публикацији - Народна библиотека Србије,  
Београд

616.33/.34-022.7:579.835  
616.33/.34-022.7:579.84

CAMPYLOBACTER i Helicobacter : mikrobiološka dijagnoza i  
nadzor nad  
infekcijom / Biljana Miljković-Selimović ... [et al.]. - 1. izd. -  
Niš :

Medicinski fakultet Univerziteta : Institut za javno zdravlje,  
2018 (Niš :  
Galaksijanis). - 70 str. : ilustr. ; 24 cm

Tiraž 150. - Bibliografija: str. 60-68.

ISBN 978-86-6265-030-6 (MFU)

1. Миљковић-Селимовић, Биљана, 1964- [аутор]

а) Органи за варење - Болести б) Кампилобактер - Одређивање  
с) Хеликобактер - Одређивање

COBISS.SR-ID 267632396

