



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



др Дара Јовановић

**Испитивање фактора ризика за настанак
инфекције бактеријом *Campylobacter jejuni*
код деце узраста до 2 године**

-докторска дисертација-

Крагујевац, 2015.година

САДРЖАЈ

1. УВОД	1
1.1 Историјат и таксономија рода <i>Campylobacter</i>	2
1.2 Морфолошко-физиолошке особине рода <i>Campylobacter</i>	4
1.2.1 Морфологија бактерија	4
1.2.2 Културелне особине	4
1.2.3 Отпорност кампилобактера	4
1.2.4 Процеси укључени у преживљавање кампилобактера	5
1.3 Извор заразе и начин преношења кампилобактера	6
1.3.1 Извори инфекције	6
1.3.1.1 Храна	6
1.3.1.2 Вода	6
1.3.2 Пuteви преношењаинфекције	7
1.3.2.1 Преношење инфекције преко хране	7
1.3.2.2 Преношење инфекције вектором	8
1.4 Патогеност за људе	8
1.4.1 Карактеристике бактерије које доприносе патогенези инфламације	8
1.4.1.1 Аххеренција и продукција ентеротоксина	9
1.4.1.2 Инвазија и пролиферација	10
1.4.1.3 Транслокација	11
1.5 Имуни одговор на кампилобактер	11
1.5.1 Неспецифични имуни одговор на кампилобактер	12
1.5.2 Специфични имуни одговор на кампилобактер	14
1.5.2.1 Т-независни антигени	14
1.5.2.2 Т-зависни антигени	15
1.5.3 Имуни одговор код деце	19
1.5.3.1 Трансплацентарни пренос имуноглобулина	20
1.5.3.2 Дојење	20
1.6 Клиничка слика кампилобактериозе	21
1.7 Дијагноза инфекције <i>C. jejuni</i>	22
1.8 Кампилобактер и атопија	24
1.9 Фактори који утичу на појаву, ток и исход болести (протективни фактори: фактори ризика и протективни фактори)	27
1.9.1 Предиктивни фактори за настанак <i>C. jejuni</i> ентероколитиса	27

1.9.1.1 Фактори ризика за настанак инфекције	28
1.9.1.1.1 <i>Узраст</i>	28
1.9.1.1.2 <i>Пол</i>	28
1.9.1.1.3 <i>Годишње доба</i>	28
1.9.1.1.4 <i>Развијеност земље –социоекономски услови</i>	29
1.9.1.1.5 <i>Место живљења</i>	29
1.9.1.1.6 <i>Контакт са кућнимљубимцима</i>	30
1.9.1.1.7 <i>Специфични облици понашања</i>	30
1.9.1.1.8 <i>Начин исхране</i>	30
1.9.1.1.9 <i>Стање здравља детета као фактор ризика</i>	31
1.9.1.1.10 <i>Незрелост имунског система код деце као фактор ризика</i>	31
1.9.1.2 Протективни фактори	32
1.9.1.2.1 <i>Стилови живота</i>	32
1.9.1.2.2 <i>Дојење</i>	32
2.ЦИЉЕВИИ ХИПОТЕЗЕСТУДИЈЕ	34
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	35
3.1. Одређивање серумских концентрација специфичних антитела	37
3.1.1 <i>Узорковање серума</i>	37
3.1.2 <i>Одређивање концентрација антитела</i>	37
3.1.3 <i>Утврђивање инфекције <i>C. jejuni</i></i>	38
3.2 Утврђивање постојања симптома гастроинтестиналне болести	39
3.3 Одређивање хематолошког статуса	40
3.4 Утврђивање атопије	40
3.5 Испитивање фактора ризика	40
3.5.1 <i>Испитивање индивидуалних и социодемографских карактеристика</i>	40
3.5.2 <i>Испитивање здравственог статуса деце</i>	41
3.6 Статистичке методе	42
3.6.1 <i>Варијабле мерене у студији</i>	42
3.6.2 <i>Величина узорка</i>	43
3.6.3 <i>Статистичка обрада података</i>	43
3.6.4 <i>Снага студије</i>	45
3.7 Етички принципи	46

4. РЕЗУЛТАТИ	47
4.1 Резултати испитивања серумских антитела према <i>C. jejuni</i>	48
4.2 Клиничке манифестације ентероколитиса код деце са налазом антитела према <i>C. jejuni</i>	55
4.3 Испитивање учесталости атопије код деце узраста до две године у односу на постојање налаза антитела према <i>C. jejuni</i>	63
4.4 Испитивање фактора ризика за настанак ентероколитиса изазваног <i>C. jejuni</i>	71
4.5 Испитивање предсказујућих фактора за настанак ентероколитиса изазваног <i>C. jejuni</i>	91
5. ДИСКУСИЈА	99
5.1 Хуморални имунски одговор према <i>C. jejuni</i>	100
5.2 Клиничке манифестације ентероколитиса	103
5.3 Атопија	109
5.4 Фактори ризика	112
5.4.1 <i>Узраст</i>	113
5.4.2 <i>Пол</i>	114
5.4.3 <i>Начин порођаја</i>	115
5.4.4 <i>Телесна маса на рођењу</i>	115
5.4.5 <i>Годишње доба рођења</i>	116
5.4.6 <i>Исхрана</i>	116
5.4.7 <i>Место живљења</i>	118
5.4.8 <i>Стање здравља детета</i>	119
5.5 Мере превенције и сузбијања инфекције	121
6. ЗАКЉУЧЦИ	124
7. ЛИТЕРАТУРА	126
8. ЛИСТА СКРАЋЕНИЦА	143
9. ПРИЛОГ	147

1. УВОД

Skirrow и сарадници су још седамдесетих година прошлог века указали на значај термофилних врста *Campylobacter*-а као узрочника гастроинтестиналних обољења људи широм света (1). На глобалном нивоу годишње се забележи око 400 милиона случајева ентероколитиса изазваног овом бактеријом (2), а инциденца се сваке године повећава (3). Велика учесталост дијареја изазваних кампилобактером, њихово трајање и могуће последице, чине ову бактерију веома важном са социјално-економског аспекта, па су ове инфекције повезане са огромним трошковима и за појединце и за друштво у целини. Процењује се да сваки случај кампилобактериозе кошта око 920 долара у просеку, због трошкова лечења и смањене продуктивности оболеле особе, уз укупан годишњи трошак од око једне милијарде долара у Сједињеним Америчким Државама (САД) (4).

Стопа инциденце ове инфекција се веома разликује између земљама и креће се од 12,8 случајева на 100.000 становника у САД до 299,1 случајева на 100.000 становника на Новом Зеланду (5). Ове варијације у броју оболелих, могу се делимично објаснити разликама у системима за надзор инфекција врстама *Campylobacter*-а, различитим дијагностичким методама за изолацију ових бактерија из болничког материјала као и начинима пријављивања изолата и инфекција (5). Непостојање националних надзора у многим неиндустријализованим земљама, доводи до тога да инциденца хуманих инфекција изазваних кампилобактером није позната, а процена учесталости инфекција се врши на основу лабораторијских студија о броју изолованих бактерија, што даје непотпуне податке (6).

Према подацима које износи Европске агенције за безбедност хране (*European Food Safety Authority, EFSA*) у земљама Европске уније (ЕУ) број пријављених и потврђених случајева зоотских обољења људи за 2011. годину, износи је 220.109 (стопа пријављених случајева је 50,28 на 100.000 становника), што представља пораст броја пријављених случајева за 2,2% у односу на 2010. годину (7). Најновији подаци указују да је кампилобактер и даље најчешће пријављена зоозооза са 214.268 пријављених случајева (8). Тренд пријављених случајева кампилобактериозе људи у земљама ЕУ у периоду 2008-2012. година је у сталном порасту и истиче се сезонски карактер. Најчешћа врста *Campylobacter*-а у 2010. години изолована у хуманој популацији земаља ЕУ, је био *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) (35,7%), што чини 93,4%

потврђених случајева (7). У већини земљама ЕУ обавезно пријављивање изолата кампилобактера постоји од 2004. године, само у Француској, Немачкој, Луксембургу, Малти, Пољској, Португалији, Холандији и Великој Британији кампилобактериозе нису биле обавезно пријављиване код људи (9) док су у другим земљама, укључујући Аустралију, Канаду, Нови Зеланд и Норвешку биле обавезно пријављиване. У нашој земљи ова обавеза постоји од оснивања Референтне лабораторије за *Campylobacter* и *Helicobacter*, односно спроводи се од 2009. године.

По подацима Референтне лабораторије за *Campylobacter* у Републици Србији у 2010. години, од 16 лабораторија које су дале извештај, број изолованих кампилобактера био је 1387, салмонелоза 2638, шигелоза 75, а јерсиниоза 95 (10, 11). У Србији постоји најмање 100 микробиолошких лабораторија, што у државном, што у приватном сектору, па би се могло претпоставити да је инциденца инфекције 30-50 на 100.000 становника на основу података из Београда, Ниша и Новог Сада (10). Специфичност и захтевност кампилобактера, недовољна опремљеност лабораторија, различит приступ популацији код које се бактерија изолује, нетражење лабораторијске потврде етиолошког агенса дијареје и различит начин извештавања о изолацији ове бактерије, утичу на број саопштених случајева хумане кампилобактериозе. Велики број аутора сматра да је права стопа инфекција изазваних кампилобактером 7,6 до 100 пута већа од броја пријављених случајева (5, 12).

1.1. Историјат и таксономија рода *Campylobacter*

Theodor Escherich је крајем деветнаестог века публикувао серију чланака у којима је описао ентероколитис код деце са дијарејом, изазван спиралним бактеријама у дебелом цреву деце која су умрла од болести коју је он називао колера инфантум (13). *McFadyean* и *Stockam* су 1909. године из побаченог плода оваца изоловали спиралне бактерије које су личиле на *Vibrio*, а пар година касније исте бактерије, изоловали су из побаченог плода говеда. *Curtis* је 1913. године први претпоставио да је *Vibrio* (данас *Campylobacter*) могући узрочник абортуса жена и указао на важност ове бактерије у инфективним процесима карлице (14). *Smith* 1919. године испитује инфективни абортус говеда и тада изолује бактерије које назива *Spirillum*. *Smith* и *Taylor* 1920. године мењају име ове бактерије у *Vibrio fetus* (*V. fetus*). *Jones* и сарадници 1931. године, описују случајеве зимске дизентерије код говеда узроковане бактеријама које називају *Vibrio jejuni* (15-17).

Нешто касније, 1946. године *Levy* је описао епидемију ентероколитиса код људи насталу као последица конзумирања некуваног крављег млека (15, 18), а микроорганизме изоловане из хемокултура оболелих назвао "бовиним сојем вибриона". Први вибрион из крви жене са септичким абортусом изоловао је *Vinzent* 1947. године (19).

Sebald и *Veron* су 1963. године закључили да бактерије *V. fetus* и *V. bubulus* имају специфичне карактеристике као што су: мале количине гуанина и цитозина у Дезоксирибонуклеинској киселини (ДНК), микроаерофилни услови потребни за преживљавање и неферментативни метаболизам, на основу чега су их сврстали у нови генус који је назван *Campylobacter* (од грчких речи: *campylo*-крива форма; *bacter*-штапић) (20).

Прва селективна подлога за изоловање *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) из узорака хуманог фецеса коју су направили *Dekeyser* 1972. (21) и *Butzler* 1973. године (22), у основи је садржавала 5-7% крви, бацитрацин, актидион, колистин, цефазолин и новобиоцин, а четири године касније *Skirrow* је направио још селективнију подлогу (1). Од тада је направљен велики број селективних подлога које се темеље на основама *Butzler*-ових и *Skirrow*-љевих подлога (23). Прва хидрична епидемија изазвана *C. jejuni* у нашој земљи, описана је 1985. године у Београду од стране Трбојевића и сарадника када је *C. jejuni* изолован из воде са локалне чесме чији је извор био контаминиран из оближњег кокошињца (24).

Године 1991. предложена је нова фамилија *Campylobacteraceae* (коју данас чине родови *Campylobacter*, *Arcobacter* и *Sulfurospirillum* и неклассификоване врсте *Bacteroides ureolyticus*) (25), јер су коришћењем техника *DNK-RNK* хибридизације, анализом секвенци 16 *rRNK* и имунотипизацијом, добијени значајни подаци који су допринели разумевању таксономије ове бактерије (20). *Campylobacter* је сврстан у кохерентну филогенетску групу *Campylobacterales*, која се налази у класи *Epsilonproteobacteria* и филуму *Proteobacteria* (26, 27). У роду *Campylobacter* налази се 18 врста значајних за човека. Посебно су значајне термофилне врсте *Campylobacter jejuni* (subspecies *jejuni* и *doylei*), *Campylobacter coli* (*C. coli*), *Campylobacter lari* (*C. lari*) и термотолерантна врста *Campylobacter upsaliensis* (*C. upsaliensis*); карактеристике их раст на температури од 42-43°C (28, 29).

1.2. Морфолошко-физиолошке особине рода *Campylobacter*

1.2.1 Морфологија бактерија

Бактерије из рода *Campylobacter* су танки, Грам-негативни, савијени, штапићи, облика зареза, латиничног слова "S" или ако су у паровима могу изгледати као "галебова крила" или као спирале. Бактерије овог рода су дужине 0,5 - 5,0 μ m, а ширина 0,2 до 0,5 μ m. Краће форме облика зареза чешће су присутне у младој култури, док се у старијој култури чешће срећу дуже, спирално извијене форме. Оне немају капсулу и не продукују споре, а покретне су захваљујући појединачној необавијеној поларној флагели, која је смештена на једном или оба краја ћелије. Дужина флагела може бити два до три пута дужа од саме бактерије. Бактерије из рода *Campylobacter* су веома покретне, а крећу се попут сврдла у виду наглих, стреластих покрета у свим правцима. Ако се подлоге инкубирају на 30°C, настају округле, конвексне колоније, конзистенције маслаца са потпуном ивицом (30).

1.2.2 Културелне особине

Бактерије из рода *Campylobacter* захтевају посебне услове за раст и размножавање, а оптималну средину овом микроорганизму обезбеђују три основна параметра: микроаерофилна атмосфера, температура раста и одговарајуће хранљиве подлоге. Обзиром да своје патолошке ефекте испољава у дигестивном тракту, најчешће се изолује из узорка столице.

Кампилобактер расте у виду ситних, глатких и сјајних, пљоснатих или конвексних колонија, на чврстој селективној подлози. Колоније се могу сливати попримајући изглед капи воде, а после дуже инкубације постају беличасто сиве или смеђе. Сама морфологија колонија на селективном агару варира од равних сивкастих колонија, неправилног облика које могу бити суве и влажне, до колонија које су округле или конвексне, сјајне, равних ивица. Битну улогу у изгледу колонија на чврстом селективном агару има и влажност подлоге, на којима кампилобактер расте у виду пљоснатих, разливених неправилних колонија (31).

1.2.3 Отпорност кампилобактера

Campylobacter је микроаерофилна бактерија, која за свој раст захтева концентрацију кисеоника од 2,5% до 6%, док концентрација кисеоника од 21% у ваздуху инхибира раст кампилобактера (32, 33). *C. jejuni* слабо расте и тешко преживљава ван интестиналног тракта домаћина и не размножавају се добро у храни.

На температурама хлађења од -4°C одржавају се дуже него на собној температури. У жучи на 4°C , *C. jejuni* преживљава чак два месеца, а у урину до пет недеља (34, 35). *Campylobacter* је осетљив на исушивање, па зато слабо преживљава у храни (36-38).

1.2.4 Процеси укључени у преживљавање кампилобактера

За преживљавање кампилобактера важна је његова способност стварања биофилма, постојање комуникационог система између ћелија, хемолиза и генетске варијације.

Бактерији која се налази унутар формираног биофилма омогућен је раст, размножавање и повећана је способност преживљавања у екстремним условима, као што је УВ зрачење, сушење и др. (39, 40). Када се нађе у биофилму бактерија постаје и резистентна на дезинфекциона и антимикуробна средства (41).

Комуникациони систем између ћелија, детекција кворума (*Quorum sensing, QS*), представља синтезу, секрецију и детекцију екстраћелијских сигналних молекула названи аутоиндуктори (*autoinducers*). Бактерија *C. jejuni* продукује сигнални индуктор 2 [*signalinducer 2 (AI-2)*] (42), а продукција AI-2 је повезана са регулацијом формирања биофилма (43), аутоаглутинацијом (44, 45), транскрипцијом цитолеталног дистендирајућег токсина (CDT – *Cytolethal Distending Toxin*) (46), колонизацијом пилића (47), као и сензитивношћу према водоник - пероксиду (48). Наиме, активност AI-2 је доказана и у неколико намирница, као што је млеко, сок од јабука, пилеће месо, што указује на добру адаптираност *C. jejuni* на услове околине (49).

Хемолиза представља процес раскидања ћелијске мембране еритроцита, којим се ослобађа хемоглобин и остале интраћелијске структуре. То је један од начина на који бактерија ослобађа хем користећи га као извор гвожђа (50), а повезана је са вируленцијом појединих врста бактерија. Постоје студије које су показале хемолитичку активност код *C. jejuni* и делимично код *C. coli* (51, 52), која се остварије протеинима кодираним од стране *SeuE* гена а, функционише као периплазматски везујући протеин (50).

C. jejuni поседује изражену генетску варијабилност проузроковану интрагеномским механизмима, као што су фазна варијација, генска дупликација, делеција и мутације (53). Такође, генетска размена између сојева утиче на саму генетску варијабилност. Гени који омогућавају природну трансформацију су идентификовани као компоненте II секреционог система (54), а IV тип система

секреције који је кодиран плазмидом, такође, је укључен у природну трансформацију (55-57).

1.3 Извор заразе и начин преношења кампилобактера

Кампилобактериоза је зооноза, те домаће и дивље животиње представљају главне резервоаре за бактерија овог рода, обезбеђујући њихово кружење у природи.

1.3.1 Извори инфекције

1.3.1.1 Храна

Најчешћи извор инфекције кампилобактером представља храна, најчешће животињског порекла, као што су различите врсте меса или млеко. По подацима које износи *EFSA*, сирово месо живине и то најчешће пилетина, ћуретина, пачје и гушчје месо, може садржати кампилобактер као и друго недовољно термички обрађено месо говедина, свињетина, јагњетина, изнутрице стоке, сирово млеко и млечни производи ређе, риба, рибли производи, шкољке и свеже поврће (8). Пилетина је најчешћа врста хране која је укључена у инфекцију кампилобактером. За више од 50% инфекција извор кампилобактера није познат, а сама контаминација хране може да настане током клања животиња и прераде јестивих делова, који доспевају у контакт са садржајем црева животиње (58, 59). Контаминирано млеко или нехлорисана вода су најчешћи извори епидемија кампилобактером, али су ове епидемије ипак ретке (60).

1.3.1.2 Вода

Број изолата кампилобактера из површинских вода, река и језера кретао се око 50% у великом броју студија (61, 62). Вода у домаћинствима може бити контаминирана различитим врстама *Campylobacter*-а преко дивљих животиња и птица. *Ghinsberg* и сарадници наводе да је дуж обале у Тел Авиву, *C. jejuni* био изолован у распону од 2 до 13cfu/100 ml из морске воде, а 13 до 20cfu/gr из песка са обале (63). Учесталост изолације кампилобактера из воде је највише у хладним зимским месецима (64), што се може објаснити способношћу преживљавања ових бактерија на ниским температурама од око 4°C (5, 38).

1.3.2 Пuteви преношења инфекције

Кампилобактериоза се преноси на људе са животиња или производа животињског порекла. Ова бактерија код животиња, ретко проузрокује болести (65, 66, 67). Може се преносити директно са животиње на човека и са човека на човека, али је индиректни пут преношења, преко контаминиране хране или контаминиране воде најчешћи (68).

1.3.2.1 Преношење инфекције преко хране

Велики број аутора сматра да се *C. jejuni* често налази у интестиналном тракту дивљих и домаћих животиња, па контаминира храну животињског порекла у процесу клања, изливањем садржаја интестиналног тракта. Индиректно се човек инфицира преко хране (најчешће недовољно термички обрађене пилетине и сировог и непастеризованог млека) (69). Велики број инфекција кампилобактером се не везује за конзумирање термички недовољно обрађеног контаминираног пилећег меса, већ са неадекватним прањем кухињских површина на којима се овакво месо сече и са унакрсном контаминацијом (5).

- *Преношење инфекције водом*

Преношење кампилобактера путем воде се јавља код употребе непрерађене пијаће воде, што значи да површинске воде које су контаминиране фецесом дивљих птица, контаминирају пијаћу воду, која није адекватно прерађена (70). У планинским пределима, инфекција је повезана са коришћењем површинских вода из хладних планинских токова за пиће и чешћа је од ламблиазе у том окружењу (71). Присуство кампилобактера у површинским водама је сезонског карактера и зависи од температуре и јачине сунчевих зрака, а најнижа је преко лета, чиме се објашњава мали број хидричних епидемија током лета (37, 64). *C. jejuni* је пронађен и у морској води (72). Ова бактерија може да доспе у ланац обраде меса или млека преко контаминираних система за снабдевање водом (53).

- *Директно преношење са човека на човека*

С обзиром на то да је за инфекцију *C. jejuni* потребна врло мала количина бактерија (мање од 500 ћелија) (73) пренос са особе на особу је врло лак, а нарочито код деце. Оболели од ентероколитиса изазваног кампилобактером, ретко могу бити извор инфекције, изузимајући малу децу, која некада инфицирају оне који су у блиском

контакту са њима (29). Могуће је и преношење инфекције са детета на дете у дечјим колективима и то преко неопраних руку (74), као и са детета на одрасле особе (75), и са мајке на новорођенче, где се вероватно ради о фекалној контаминацији вагине и инфекцији плода проласком кроз порођајне путеве (76).

1.3.2.2 Преношење инфекције вектором

Један од значајаних путева за преношење врста *Campylobacter*-а међу живином представљају муве. *Hald* и сарадници су доказали да 70,2% мува у живинарнику носи ове микроорганизме и то посебно у летњим месецима (77, 78).

За разлику од других патогена који се преносе путем хране, кампилобактер се ређе изолује у великим или малим породичним епидемијама, а чешће из спорадичних случајева (5), мада су спорадични случајеви вероватно манифестације малих кућних епидемија са клиничком сликом оболелих која има различиту тежину. У 2006. години, 25 епидемија, у САД, су се приписивале инфекцијама кампилобактером (60). Кампилобактер се сматра водећим узрочником дијареје на путовањима, пре свега приликом путовања у југоисточну Азију (79), а пацијенти који се инфицирају у иностранству генерално презентују клиничку слику уобичајену за своју земљу порекла (80, 81).

1.4 Патогеност за људе

1.4.1 Карактеристике бактерије које доприносе патогенези инфламације

По подацима из литературе до сад је идентификовано 10 вирулентних фактора одговорних за инвазивност бактерија који имају значајну улогу у патогенези болести (82): атхезин кампилобактера за фибронектин (*Campylobacter adhesion to Fibronectin, CadF*), јејуни липопротеин (*Jejuni Lipoprotein A, JlpA*), липополисахарид (*Lipoligosaccharide, LOS*), главни протеин спољашње мембране (*Major Outer Membrane Protein, MOMP*), протеин везан за периплазму/мембрану (*Periplasmic/membrane-Associated Protein; Pei, Ellison and Blaser, PEB1*), капсула, инвазивни антиген кампилобактера (*Campylobacter Invasion Antigen, CiaB*), флагела, IV тип система секреције и цитолетални дистендирајући токсин (*Cytolethal Distending Toxin, CDT*) (83).

Према *Fry*-у и *Naito*-у, најбитнији механизми интеракције *C. jejuni* са организмом домаћина су: колонизација, атхеренција и фактори атхеренције, инвазија, учешће ћелијског зида и површинских структура у вируленцији кампилобактера, продукција цитотоксина (56, 84).

По подацима из литературе, описују се три механизма којима бактерија *C. jejuni* доводи до појаве обољења:

- 1) атхеренција и продукција цитотоксина,
- 2) инвазија и пролиферација,
- 3) транслокација.

1.4.1.1 Атхеренција и продукција ентеротоксина

Постоји неколико фактора вируленције захваљујући којима кампилобактер може да врши колонизацију црева, узрокујући каснију локалну и системску инфекцију (83). *C. jejuni* поседује већи број атхезина (83). Протеини атхезије кампилобактера А и Б (*Campylobacter Adhesion Protein A and B*) су важни и за атхезију *in vitro* и за колонизацију дигестивног тракта (85, 86). Атхезин *FlpA* је површински липопротеин који се везује за протеин топлотног шока 90-alpha (*Heat Shock Protein 90-alpha, Hsp90-alpha*) на епителним ћелијама (87). Протеин сличан фибронектину (*Fibronectin-likeprotein A, FlpA*) омогућује везивање бактерије за фибронектин и важан је за атхезију на епителне ћелије *in vitro* (88). Атхезини *PEB1* и *PEB4* локализовани су у периплазми и имају, такође, свој значај у атхеренцији на епителне ћелије (89, 90) и формирање биофилма, нарочито *PEB4* (91). Везивање бактерија за ћелијску мембрану, може се вршити преко бактеријских структура које се налазе на њеној површини, као што је протеин *p27* (27 kDa) - најјачи атхерентни протеин (92).

Смрт епителних ћелија може да доведе до губитка функције интенстиналне баријере, па се зато сматра да је цитотоксин један од најважнијих фактора који доводи до појаве секреторне дијареје (93). *C. jejuni* секретује цитотоксин, назван CDT (*Cytolethal Distending Toxin*), који се састоји од три дела -*CdtA*, *CdtB* и *CdtC*, а све три подјединице делују заједно, и тако блокирају ћелијску деобу (94). Подјединице *CdtA* и *CdtC* се везују за површину ћелије, омогућавајући функцију активне подјединице *CdtB* (95). *CdtB* је хомологна са ДНА-зом I код сисара (94) и изазива заустављање ћелијског циклуса у *G2/M* фази (96), што за последицу има апоптотичну смрт имунских ћелија – лимфоцита и моноцита и неапоптотичну смрт ендотелних ћелија (93). Дејство цитотоксина изазива смрт ћелија и када је титар токсина веома низак, што је потврђено испитивањем дејства токсина у ћелијским културама (*HeLa* и *CHO* ћелија (*Chinese Hamsters Ovary*)) (96).

1.4.1.2 Инвазија и пролиферација

Инвазија кампилабактера може настати помоћу *RM1221* који директним оштећењем тесних веза између епителних ћелија (*klaudina-4*) доводи до повећања пермеабилности епитела. Гликопротеин *Cj1496c*, периплазматски протеин, хомологан са протеином за транспорт магнезијума, важан је за адхезију и инвазију у хумане епителне ћелије (97). Ћелије *C. jejuni* користе филамент флагеле који највероватније има функцију и да секретује бројне протеине од којих неки учествују у инвазији (98).

Поларна флагела која се налази на једном или оба краја као и сам облик бактерије омогућавају пенетрацију *C. jejuni* у мукусну баријеру (99, 100). Запажено је да се кампилобактер флагелама причвршћује за епител преко микровила ћелијске површине црева. Флагелин се састоји од две субјединице, *flaA* и *flaB*, које су подложне антигенским и фазним варијацијама (101, 102), а неопходне су за покретљивост бактерије (103). Кампилобактер после контакта са епителним ћелијама, секретује *Cia*-протеине. За један од ових протеина, *CiaB*, доказано је да је веома важан у процесу интернализације бактерије (104, 105), а његова појачана експресија везана је за присуство мукуса (106).

Пролиферација бактерије унутар самог интестиналног епитела индукује оштећење ћелија и инфламаторни одговор, који се клинички манифестује као инфламаторна дијареја са присутним леукоцитима у фецесу. Кампилобактер као Грам-негативни микроорганизам у спољашњем слоју свог ћелијског зида поседује ЛПС (липополисахарид), снажан проинфламаторни антиген кога препознају рецептори за молекуларне обрасце микроорганизама, као што је TLR-4 (107). Кампилобактер током раста отпушта већу количину спољне мембране, због чега се спољна мембрана шири у већем степену него пептидогликански слој, који се налази испод, тако да делови који нису причвршћени за пептидогликан имају тенденцију да се испупчују и расту до ослобађања са површине ћелије (108). Микроорганизми као што је *Campylobacter* код којих недостаје ефекат причвршћивања услед одсуства Брауновог липопротеина, отпуштају много већу количину спољашње мембране него сојеви који имају овај липопротеин. Фракција опуштене спољашње мембране *C. jejuni* је богатија ЛПС-ом, односно липидом А, који представља ендотоксин Грам-негативних бактерија (83). ЛПС, односно, липоолигосахариди (LOS) се састоје од две главне компоненте, а то су хидрофобно липидно једро и олигосахарид (107), који су укључени у адхезију, инвазију и колонизацију (56, 84). Неке структуре липоолигосахарида могу испољавати молекуларну мимикрију са хуманим неуроналним ганглиозидима и сматра се да она

доводи до појаве аутоимунских болести, као што је *Guillain-Barré*-ов синдром (*Guillain-Barré syndrome (GBS)*), *MillerFisher*-ов синдром (*Miller Fisher syndrome (MFS)*) (109).

1.4.1.3 Транслокација

Транслокација код које микроорганизам продире кроз интестиналну мукозу могућа је преко М ћелија, а повезана је са 81–176 сојем *C. jejuni* протеина (93). Овај механизам продора бактерије изазива минимално оштећење епитела, а праћен је пролиферацијом бактерије у ламини проприји и мезентеријаним лимфним жлездама са појавом екстраинтестиналних инфекција, као што су менингитис, холециститис, инфекција уринарног тракта и мезентерични аденитис (83,110).

1.5 Иmunски одговор на кампилобактер

Чиниоци одбране од инфекције који нису везани за имунски одговор делују у лумену гастроинтестиналног тракта и подразумевају нормалну функцију желуца, у коме се одвија дигестија уз помоћ желудачне киселине и пепсина чиме се ограничава деловање антигена на танко црево. Перисталтика црева смањује време потребно за апсорпцију антигена кроз мукозну баријеру. Протеолитични ензими у желуцу (пепсин, папаин) и танком цреву (трипсин, химотрипсин, панкреасне протеазе) и колону имају функцију у варењу, али деградација великих полипептида у мале дипептиде и трипептиде, испуњава два циља: дозвољава процес варења и апсорпцију хранљивих састојака, а смањује имуногеност протеина порекла из патогених микроорганизама (пептиди краћи од 8-10 аминокиселина су слаби имуногени) (110). Када се кампилобактер унесе у организам, долази до пасаже кроз желудац, са примарним размножавањем ентеропатогених кампилобактера у танком цреву и следственом инвазијом епителних ћелија колона (111). Гастроинтестинални тракт је изложен великом оптерећењу потенцијално антигених материја. Интестинална мукоза преставља баријеру између ткива домаћина и садржаја лумена црева унутар кога се налази више 500 различитих врста бактерија у броју већем од 10^{14} . Гастроинтестинални систем је отпоран на велики број комензалних бактерија (које га чак и штите) и антигена из хране, али је осетљив на патогене бактерије које се у врло малом броју налазе у лумену црева у односу на непатогене антигене (112).

Кампилобактериозе се јављају углавном у раном детињству (113), а о патогенези инфекције и развоју последичног протективног имунитета у току инфекције се не зна довољно (114). Кампилобактер представља класичну екстрацелуларну бактерију у чијој елиминацији доминира хуморални имунски одговор који обезбеђује неутрализацију,

опсонизацију и лизу бактерије активацијом системакомплемента. Међутим, описано је и интрацелуларно присуство бактерије *C. jejuni* у епителним ћелијама мукозе црева код пацијената са колитисом изазваним управо овом бактеријом (115). За елиминацију интрацелуларних бактерија неопходан је специфичан ћелијски имунски одговор којим се стимулише микробицидна активност макрофага и продукција специфичних антитела са високим афинитетом (116). Познато је да развој имунитета према антигенима бактерије *C. jejuni*, игра важну улогу у смањењу инциденце болести у старијем узрасту, у испољавању клиничког облика и тежине болести, као и трајању фазе излучивања клица у рековалесцентном периоду (117).

1.5.1 Неспецифични имунски одговор на кампилобактер

Истраживања су показала да свака особа изложена одређеној инфективној дози *C. jejuni* или ће бити колонизирана или ће се код ње развити болест. Ова бактерија има изражену способност колонизације и размножавања у цревима, а место колонизације представљају дистални делови илеума и колон. Спирална морфологија кампилобактера, као и покретљивост помоћу флагеле, имају значајну улогу у одабиру и колонизацији одређених ниша у вискозном, мукозном прекривачу гастроинтестиналног тракта (118). Мукус чини слој гликолизираних протеина – муцина кога чине олигосахариди и секретивани или гликопротеини ћелијских мембрана, дебљине 300-700µm. Мукус онемогућава контакт бактерија са епителним ћелијама и чини матрикс унутар кога се налазе микробицидне супстанце које продукују епителне ћелија и онемогућавају адхезију бактерија. У мукусу су присутна и секретована антитела која неутралишу патогене у лумену црева (112). Покретљивост *C. jejuni* прилагођена је кретању у вискозној средини, чиме овој бактерији обезбеђује бољу колонизацију гастроинтестиналног мукуса (119, 120). Описани су и протеини кампилобактера као што је *CiaB*, који доприносе процесу интернализације бактерије а појачано се експримују у присуству слузи (104-106). Дефензини које продукују Панетове ћелије у мукози црева разграђују фосфолипиде ћелијског зида бактерије (121).

Када је прошао кроз мукусни слој *C. jejuni* је способан за инвазију ткива и ћелија гастроинтестиналног тракта и парацелуларно, након оштећења тесних веза епителних ћелија, оштећењем епителних ћелија, под дејством цитотоксина, чиме се нарушава континуитет епителне баријере, или трансцелуларно преко М ћелија (112, 122, 123). Претпоставља се да је инвазија најчешћи механизам којим ова бактерија изазива дијареју, а доказано је да *C. jejuni* пенетрира кроз цревну мукозу и сматра се да је то

један од најважнијих фактора вируленције (115). Преко низа атхезионих молекула, бактерија се везује за епителне ћелије што је од великог значаја за даљу инвазију. Капсула *C. jejuni* је важна за атхеренцију и инвазију у епителне ћелије (124).

Имунски одговор започиње контактом бактерије са интестиналним епителним ћелијама, при чему рецептори на површини ових ћелија могу директно да одговоре на присуство патогена или да одговоре на неке његове компоненте (125). Препознавање патогене бактерије од стране епителних ћелија покреће сигналне путеве за транскрипцију гена који кодирају проинфламаторне молекуле (126). Највише испитивани рецептори су *Toll-like receptors (TLRs)*, који играју битну улогу у детекцији патогених микроорганизама од стране епителних ћелија, иницијацији и регулацију имунског одговора. TLR се налазе на базолатералној страни епителних ћелија што омогућава да се вежу за свој лиганд тек након што је бактерија прошла мукус и ушла у параћелијски простор или ламину проприју. Због тога TLR рецептори не препознају комензалне бактерије из лумена црева уколико није дошло до оштећења епителне баријере. На кампилобактеру се налазе лиганди за TLR-4 (ЛПС), за TLR-5 (флагелин) као и за TLR-2 и 6 (липопептиди), који индукују пренос сигнала доминантно преко NF- κ B (126). Сигналну трансдукцију у епителним ћелијама преко NF- κ B и p38 киназа активираних митогеном (*mitogen activated protein, MAP*), може изазвати и везивање атхезина кампилобактера (JpA) за протеин топлотног шока 90-alpha (*Heat Shock Protein 90-alpha, Hsp90-alpha*) епителних ћелија интестиналног тракта (87). Такође, цитоплазматски рецептори за патогене молекуле као што су рецептори слични нуклеотид олигомеризујећем домену (*Nod Like Receptors – NLR*) могу препознати антигене кампилобактера и довести до активације проинфламаторних сигналинских путева. Активација транскрипторног фактора NF- κ B доводи до повећане продукције проинфламаторних цитокина урођеног имунитета (IL-1, IL-6, IL-8, TNF и др), хемокина, повећања броја молекула HLA као и костимулаторних молекула на епителним и дендритским ћелијама и активира урођени имунски систем који даље стимулише стечени имунски одговор (127-129). Антигени бактерије могу бити ухваћени и од стране дендритских ћелија у дигестивном тракту CD11b+CX₃CR⁺ које пружају своје наставке између епителних ћелија и хватају садржај лумена црева или ингестирају бактерије већ присутне у ламини проприји, процесирају њихове антигене презентују их ћелијама адаптивног имунитета (112). При сусрету са *C. jejuni* дендритска ћелија интернализује ову бактерију у року од два сата (130). Дендритичне ћелије инфициране *Campylobacter*-ом започињу продукцију IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10,

IL-1, и фактора нектозе тумора α (*tumor necrosis factor*, *TNF- α*) (53). Током 24 сата дендритска ћелија врши процесирање антигена (разградњу) и пролази кроз период сазревања у току кога мигрира ка лимфном ткиву и експримује површинске хемокинске рецепторе, МНС молекуле и костимулаторе В7-1 (*CD80*) и В7-2 (*CD86*) потребне за активацију наивних Т-ћелија (131).

1.5.2 Специфични имунски одговор на кампилобактер

Најзнајчајнији део специфичног имунитета у гастроинтестиналном тракту представља хуморални имунитет који је усмерен ка микроорганизмима у лумену и има за циљ да превенира колонизацију и инвазију мукозно-епителне баријере од стране комензалних бактерија и патогених микроорганизама. У дигестивном тракту доминантна је продукција великих количина секреторних имуноглобулина (Ig) А док су количине секретованих IgG и IgM мање (112). Димерни IgA, заједно са својим секретационим делом, комбинује се с муцинским омотачем и чини мукозну имунску баријеру, што спречава даљу апсорпцију антигена (132, 133). Бактеријски површински антигени кампилобактера одговорни за инвазивност бактерије, бивају блокирани локалним стварањем антитела при чему антитела класе IgA на мукозној површини сем неутрализације токсина врше и инхибицију адхезије и преко блокаде бактеријских адхезина и аглутинације (134).

1.5.2.1 Т-независни антигени

Имунски одговор на антигене за који није потребна Т-ћелијска помоћ назива се Т-независни одговор. В-лимфоцити могу продуковати антитела након стимулације мултивалентним антигеном као што је полисахарид капсуле или CpG парови ДНК, као и гликолипиди и др., који истовремено стимулише више рецептора за антигене на површини В-лимфоцита (*B cell receptor*, BCR) или врши стимулацију преко рецептора за комплемент или TLR на површини В-лимфоцита при чему најчешће изостаје В-ћелијска меморија, а генеришу се углавном IgM од стране В-лимфоцита маргиналне зоне у слезини или од стране В-1 В-лимфоцита у дигестивном тракту. Хуморални имунски одговор у дигестивном тракту карактерише се продукцијом IgA која чине 80% свих продукованих антитела у ламини проприји, док је то случај са 10-18% за IgM и 3-5% за IgG (135).

Синтеза IgA као и IgG2 антитела, одиграва се у дигестивном тракту, нарочито у одговору на T-независне антигене, као што су полисахариди из капсуле кампилобактера или липосахариди из бактеријског ћелијског зида (LPS и LOS), у присуству цитокина из породице TNF, као што су APRIL (A пролиферишући индукујући лиганд) и BAFF (Фактор активације В-лимфоцита). Ови цитокини преко TACI (Трансмембрански активатори *Calcium*-модулатори *cyclophilin* лиганд) рецептора на В-лимфоцитима изазивају измену тешког ланца имуноглобулина из μ (IgM) у α (IgA) и без помоћи T-ћелија. LPS кога препознаје TLR рецептор на епителним ћелијама условљава продукцију APRIL из самих епителних ћелија или доводи до повећане продукције TSLP (тимусни стромални липопротеин) који стимулише продукцију APRIL у дендритским ћелијама лимфног ткива мукоза (*Mucosa Associated Lymphatic tissue*, MALT). Присуство азотног оксида и витамина А, такође доприносе интензивној секрецији IgA у дигестивном тракту преко повећања ефекта фактора трансформације раста β (*Transforming growth factor β* , TGF- β), цитокина који утиче на измену тешког ланца у IgA. Полиимуноглобулински рецептор на епителним ћелијама, одговоран је за транспорт IgA и IgM у лумен црева, док је фетални Fc рецептор одговоран за транспорт IgG (112).

1.5.2.2 T-зависни антигени

T-зависни антигени изазивају имунски одговор искључиво уз помоћ T-ћелија. T-ћелије препознају антиген за који су специфичне једино уколико им је он презентиван као пептид у молекулу главног хистокомпатибилног комплекса II класе (*Major Histocompatibility Complex*, MHC), а који се налази на површини професионалних антиген презентујућих ћелија (дендритска ћелија, макрофаг, В-лимфоцит).

Пошто MHC молекули могу везивати само пептиде, T-зависни имунски одговор представља имунски одговор на обрађене антигене. Током активације и пролиферације наивних T-ћелија у лимфном ткиву црева (*Gut Associated Lymphatic Tissue*, GALT) у присуству ретиноичне киселине експримују се хоминг рецептори као што су CCR9, CCR10 и интегрин $\alpha 4\beta 7$, који им, као ефекторским ћелијама омогућавају повратак у мукозу црева (112). Помоћ T-ћелија се остварује захваљујући интеракцији CD40-CD40-лиганд, а састоји се:

- у појачавању фагоцитних и бактерицидних карактеристика макрофага,

- у повећању афинитета и измене тешког ланца имуноглобулина у В-лимфоцитима из μ (IgM) у α (IgA) (под дејством TGF- β , APRIL и BAFF), затим у γ (IgG) (под дејством INF- γ) или у ϵ (IgE) (под дејством IL-4);
- настанку дугоживећих плазма-ћелија и меморијских В-лимфоцита.

У примарном имунском одговору и на протеинске антигене доминира продукција IgM, док је стварање других изотипова антитела у већем обиму карактеристика секундарног имунског одговора (136).

Зрела дендритска ћелија која продукује интерлеукин-12 (IL-12) доводи до диференцијације наивних Т-ћелија у TH-1 подгрупу, преко активације транскрипторних фактора STAT4 (Сигнал трансдуктор и активатор транскрипције породице протеина) и *T-bet* (Специфични транскрипторни фактор TH-1 линије), неопходних за продукцију INF- γ од стране активисаних Т-ћелија (111). TH-1 ћелије продукују INF- γ који помаже макрофагима да елиминишу бактерију повећаним степеном фагоцитозе и микробицидном активношћу, а са друге стране активира фоликуларну В-ћелију специфичну за антиген који води порекло из кампилобактера и стимулише транзиторну продукцију IgM из краткоживећих плазма ћелија, а затим повећање афинитета и измену тешког ланца антитела у В-ћелији те прелазак синтезе IgM у синтезу IgG.

Високе концентрације TGF- β пореклом из дендритских ћелија дигестивног тракта у присуству проинфламаторних цитокина као што су IL-1 и IL-6 које синтетишу епителне ћелије или дендритске ћелија у току презентације антигена бактерије наивној Т-ћелији, доводе до диференцијације наивних Т-ћелија у TH-17 подгрупу преко активације транскрипторног фактора ROR γ T (RAR – *related orphan receptor gamma*) неопходног за синтезу IL-17 и IL-22.

TH-17 ћелије у мукози црева, на месту продора бактерије продукују IL-17 који доприноси инфламацији слузокоже и накупљању неутрофила и IL-22 који повећава имуност баријере у мукози црева индукцијом пролиферације епителних ћелија из прогенитора у криптама, као и повећања стварања протеина који учествују у формирању чврстих веза између епителних ћелија, неопходних за спречавање даљег продора бактерија.

Оштећење слузокоже црева са продукцијом IL-1 и IL-6 из ћелија урођеног имунитета доводи до појаве грознице у почетним фазама инфекције. Нарушена цревна баријера и почетна инфилтрација неурофилима под дејством IL-8 доводи до појаве крви и леукоцита у столици. Уколико имунски систем ефикасно одговори на присуство

бактерије, са продукцијом довољне количине антитела, појачањем фагоцитозе и микробицидне способности фагоцита преко ТН-1 имунског одговора, уз повећање квалитета слузокоже, бактерија ће бити елиминисана, запаљење супримирано, а симптоми болести ће нестати.

Иако се сматра да је за спонтано излечење болести неопходан ефикасан одговор Т-ћелија (17, 137), спонтани нестанак обољења повезује се са детекцијом циркулишућих антитела према *C. jejuni* (17, 138).

Присуство рекурентних инфекција *C. jejuni* често удружених са бактеријемijом код имунокомпромитованих болесника, такође говори у прилог антибактеријске активности хуморалног имунског одговора који делује на спречавање системске инфекције (17, 139, 140).

Експериментална запажања на одраслим хуманим волонтерима су показала да све три класе имуноглобулина расту брзо током инфекције, при чему ниво специфичних IgA антитела достиже максимум после седмог па до десетог дана од појаве симптома, након чега свој максимум достижу антитела класе IgM, а затим и IgG антитела која достижу свој пик после три до четири недеље (17, 141, 142).

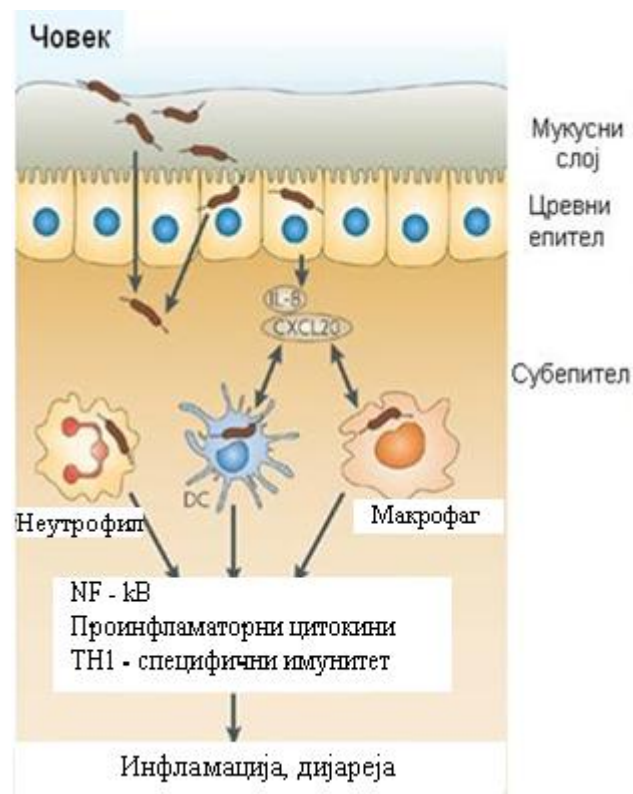
На флагелин, као један од најважнијих фактора вируленције стварају се заштитна антитела, нарочито класе IgA (17, 143). Код особа са природном инфекцијом кампилобактером, јављају се серумска антитела IgA, IgM и IgG класе према липополисахариду (17, 144).

Показано је да се и у случајевима када се културом није могао доказати кампилобактер, утврдила сероконверзија све три класе имуноглобулина на ЛПС из ове бактерије, те постоје мишљења да је серологија осетљивија дијагностичка метода од култивације (17).

Испитивања на људима и животињама су указала да примарна инфекција кампилобактером обезбеђује хомологу заштиту од обољевања, али не и неизоставну заштиту од колонизације овим микроорганизмом (17, 145).

Утврђено је да се високи нивои циркулишућих антитела према површинским антигенима (протеини спољашње мембране - слаби имуногени и флагелину - јак имуноген), јављају код особа код којих се кампилобактер ретко изолује из проливасте столице (17, 146).

У случају слабог имунског одговора могуће је ширење микроорганизама ван интестиналног тракта, а појава бактеријемije и хеморагичне некрозе танког црева јавља се код имунокомпромитованих особа и праћена је бројним хиперпластичним мезентеричним лимфним чворовима (110).



Слика 1.1. Имуни одговор код људи након ингестије *C. jejuni* (према референци 53)

Механизми којима *C. jejuni* избегава одбрану домаћина нису довољно испитани. Нема доказа о антифагоцитној способности *C. jejuni* иако је она доказана код *Campylobacter fetus* (*C. fetus*). Такође, није утврђено постојање протеаза којима би кампилобактер могао да инактивира специфична антитела (17). Међутим, везивање антитела за *C. jejuni*, могло би бити инхибирано тиме што је ЛПС ове бактерије сијалинизиран (147). Такође, разлике у секвенцама шећера у структури ЛПС-а, пружају потенцијал за антигене варијације, које представљају један од битних механизма којим бактерије избегавају имуни одговор (147).

1.5.3 Иmunски одговор код деце

Тимус као генеративни орган Т-ћелија достиже највећу целуларност у узрасту између 6-12 месеци. На антигену стимулацију, Т-ћелије из тимуса се првенствено диференцирају у ТН-2 које продукују ИL-4 и ИL-13. Уколико је и дошло до диференцијације у ТН-1 ћелије, након поновљене стимулације антигеном оне подлежу апоптози, док ТН-2 ћелије пролиферишу. Апоптоза ТН-1 ћелија индукована је деловањем ИL-4 и ИL-13. Примарно нижи ТН-1 ћелијски одговор код одојчади тумачи се смањеном продукцијом ИL-12 из дендритских ћелија у одговору на ЛПС, смањеном експресијом *CD40-liganda* на CD4+ ћелијама након активације (што додатно смањује експресију ИL-12 у дендритским ћелијама), смањеном експресијом транскрипторног фактора STAT4 и већом метилацијом гена за INF- γ (148). Продукција ИL-4 је такође мања у CD4+ Т-ћелијама у односу на старију децу. Смањена продукција ИL-4 и INF- γ повезана је са великим процентом наивних Т-ћелија са једне стране и са великим процентом регулаторних Т-имуносупресорних ћелија (*Treg*) (149). ИL-2 је, углавном, фактор раста за *Treg* ћелије, а не доводи до повећане продукције INF- γ , што и одговара налазу мањег броја ТН-1 ефекторских меморијских ћелија код одојчади у односу на одрасле (148). Генерално, код новорођенчета постоји смањена способност Т-ћелија да продукују и ТН-1 и ТН-2 имунски одговор, али је ТН-1 одговор додатно слабији управо због израженијег дефицита INF- γ . Због тога се и развој имунског система током одојачког периода врло често поистовећује са прогресивним сазревањем ТН-1 одговора (149).

Ruiz-Palacios и сарадници су мишљења, да је слаб серолошки одговор на антигене кампилобактера у првих шест месеци живота, вероватно настао као последица слабог примарног имунског одговора према кампилобактеру или због присуства мајчиних антитела, доспелих трансплацентарно или током дојења (150). Функција В-ћелија је снижена током првих месеци живота. В-ћелије које учествују у препознавању Т-зависних антигена показују смањену експресију рецептора за комплемент (CD-21), адхезионих молекула и МНС молекула II класе, редуковану експресију CD-40, костимулаторних молекула (B7-1, B7-2) и BAFF (Фактор активације В-ћелија) рецепторе. В-ћелије смањено продукују IgM, IgG и IgA у одговору на CD40-лиганд и ИL-10 и показују смањени пролиферативни одговор на BAFF и BCR сигнале (149). У одговору на Т-независне антигене у одојачком периоду В-1 В-лимфоцити су нарочито значајни с обзиром на то да се у великом броју налазе у мукози и у слезини. Током првих месеци живота у одговору на антигенску стимулацију присутна је

продукција IgM у ниским нивоима, без промене изотипа тешког ланца и без хуморалног одговора на липополисахариде (149). В-лимфоцити маргиналне зоне имају улогу у препознавању инкапсулираних бактерија порекла из крви, а могу се диференцирати у дугоживеће плазма ћелије које продукују IgM и налазе се у коштаном сржи. Међутим, В-лимфоцити маргиналне зоне нису присутни на рођењу, њихов број се постепено повећава и достиже проценат лимфоцита у слезини одраслих након друге године живота (149).

1.5.3.1 Трансплацентарни пренос имуноглобулина

IgG, присутан код одојчади, преноси се пасивно од мајке и код превремено рођене деце налази се у нижој концентрацији у односу на децу рођену у термину. Степен прематуритета пропорционалан је нижој концентрацији IgG, јер воде порекло искључиво од мајке. Полувреме живота IgG је 21 дан, те се концентрација мајчиних антитела након рођења смањује, тј укупна концентрација IgG се смањује и најнижа је између 2-4 месеца, након чега расте услед накупљања новостворених, дечијих IgG (151). IgM не прелазе плаценту и у тренутку рођења њихова концентрација је 8% концентрације IgM мајке. Ово су природна, полиреактивна антитела, које стварају В-1 В-лимфоците. Након рођења серумска концентрација IgM брзо расте, нарочито на антигену стимулацију и у 12 месеци достиже 75% концентрације одраслих. IgA не прелазе плаценту и у тренутку рођења њихова концентрација је само 0,5% концентрације IgA мајке. У узрасту од 12 месеци присутна је серумска концентрација IgA од 20% одраслих. Концентрација IgE је само 0,5% концентрације IgE мајке. Ниво IgE у крви из пупчаника су повишени код деце са предиспозицијом за атопију, али се сматра да IgE може бити и порекла из мајчине крви, мада механизам његовог транспорта није познат (149).

1.5.3.2 Дојење

У ткиву дојке и мукози дебелог црева присутни су исти хемокини, као што је CCL28 који се везује за CCR10 на ефекторским и меморијским Т- и В-ћелијама. Изложеност мајке кампилобактеру активираће специфичне клонове Т- и В-ћелија према овој бактерији. Током хоминга ови лимфоцити, који су генерисани у имунском одговору мајке на цревне бактерије, доспеће и до ткива дојке. Секретовани цитокини као што су IL-1, IL-6, TNF- α , IL-8, IL-12 и INF- γ омогућиће адекватну стимулацију имунског одговора одојчета на цревну инфекцију. Присутни поли-имуноглобулински

Fc рецептори и неонатални *Fc* рецептори на епителним ћелијама млечних путева омогућиће високу концентрацију специфичних имуноглобулина у мајчином млеку и према антигенима кампилобактера (152).

Интерреакција између гликана из мајчиног млека, микрофлоре и гликана у муцину епитела црева помаже у развоју мукозног имунитета и штити одојче од инфекције. Гликани који нису сварљиви стимулишу колонизацију пробиотских микроорганизама, чиме делују пребиотски, те модулишу мукозни имунитет и штите од патогених микроорганизама. Мајчино млеко садржи факторе специфичног имунитета као што су имуноглобулини IgA, али и IgG, IgM. Титри секреторних антитела према површинским антигенима *C. jejuni*, највиши су колоструму, али перзистирају кроз читав период лактације (152). Мајчино млеко садржи IgA на протеин флагелина према *C. jejuni*, који смањује учесталост дијареје индуковане њиме. Међутим, не постоје студије које указују да су болесници са смањеном концентрацијом IgA подложнији инфекцији *C. jejuni* у односу на осталу популацију. Присуство мајчиног IgA у млеку, вероватно је праћено трансплацентарним преносом мајчиних IgG (153).

1.6 Клиничка слика кампилобактериозе

Клиничке и епидемиолошке студије природе инфекција кампилобактером су дефинисале три клиничке манифестације интенстиналне кампилобактериозе: инфламаторну, неинфламаторну дијареју и асимптоматско клицоноштво (17).

Код инфламаторног облика болести инкубациони период ентероколитиса *C. jejuni* износи од једног до седам дана (најчешће два до три дана после уношења бактерије), а болест просечно траје седам до десет дана, након чега се симптоми повлаче спонтано (154). Клинички симптоми обољења су јаки абдоминални болови, дијареја, крв у столиции грозница у инкубационом периоду (155), а ређе и главобоља (156). Тежи, инфламаторни облик инфекције који је праћен грозницом и фекалном леукоцитозом у развијеним земљама се најчешће јавља код одрасле популације узраста од 18 до 45 година (6). У случају озбиљне или пролонгиране инфекције која се манифестује тешком клиничком сликом са високом температуром, крвавом столицом, пролонгираним током, код трудница, пацијената са *AIDS*-ом (157) и другим имунокомпромитованим стањима препоручује се орална терапија еритромицином (158, 159) или парентерална примена аминогликозида (160), ципрофлоксацина или тетрациклина (161, 162).

Неинфламаторне дијареје изазване *C. jejuni* карактеришу бол у трбуху и благе, воденасте дијареје (17). Блажа клиничка слика чешће се описује у неиндустријализованим земљама (154), у којима се већина случајева ентероколитиса изазваног кампилобактером јавља током прве године живота, а симптоматске инфекције су ретке чак и код одраслих (118).

У неразвијеним земљама уочено је опадање стопе симптоматских инфекција и у узрасту од две године живота (152). *Friedmani* сарадници наводе да у неиндустријализованим земљама долази до раног стицања имунитета код деце која су изложена хиперендемичним инфекцијама (163). Деца која су константно изложена овој бактерији развијају антитела у серуму веома рано у животу те симптоми болести изостају (163). У Бангладешу, *C. jejuni* је изолован код 25,5% деце са дијарејом и код 8,6% деце без симптома (164), а у Камеруну, *Campylobacter* је изолован код 7,8% деце узраста од једне до четри године, и код 3,2% деце без симптома (5). У већини студија испитивања клицоноштва се уско повезују са асимптоматским облицима инфекције (165).

Постоје бројне студије које наводе последице инфекције кампилобактером које могу бити различите и то од транзиторне бактеријемije до локализоване инфекције укључујући септични артритис, менингитис (166, 167), перитонитис (168), холециститис (169), хепатитис (170), панкреатитис (171) и апсцес, до фулминантне сепсе (166, 172). Такође је описано и неколико случајева миокардитиса (173-179) и целулитиса (173-176, 178, 179) изазваних бактеријом *C. jejuni*. Као последица инфекције кампилобактером могу се јавити спонтани абортуси (180, 181), хемолитичко-уремички синдром (182) и токсични мегаколон (183, 184).

1.7 Дијагноза инфекције *C. jejuni*

Изоловање *C. jejuni* у столици представља "златни стандард" за постављање етиолошке дијагнозе ентероколитиса. Хранљиве подлоге за култивисање кампилобактера зависе су од намене: за транспорт, култивисање, испитивање диференцијалних особина и одржавање. Могу бити течне, получврсте и чврсте (185). Кампилобактер добро расте на хранљивим подлогама обогаћеним генуиним беланчевинама и аминокиселинама, које могу бити неселективне и селективне. Све подлоге прилагођене за раст бактерија рода кампилобактер омогућавају раст *C. jejuni* и *C. coli*, али не постоји медијум који би селектирао раст само једне од ове две врсте.

Додатне тешкоће у изолацији бактерије из столице представљају карактеристике кампилобактера као што су потреба за микроаерофилним условима (32), слаб пораст и тешко преживљавање ван интестиналног тракта домаћина, осетљивост на исушивање, и друго (37).

Тамо где су инфекције кампилобактером ендемске, максимална стопа изолације кампилобактера из столице је код деце узраста испод две године, а присутан је хуморалним одговором на површинске антигене *C. jejuni* (186). *Schwartz* и сарадници сматрају да је *ELISA* тест веома осетљив и специфичан за доказивање све три класе имуноглобулина, те да овај тест може побољшати дијагнозу кампилобактериоза у клиничким и епидемиолошким студијама (187). У свом истраживању, аутори су пратили све три класе имуноглобулина, а сензитивност методе је износила 92 % после 35 дана од појаве инфекције и 90% после три месеца. Ова студија је показала да се скоро 50% инфекција изазваних *C. jejuni*, може открити и после годину дана од појаве симптома (188). Калдор и сарадници су у свом раду користили *ELISA* технику, која се показала као веома осетљива, специфична и поуздана за детекцију антитела према *C. jejuni*. Чак 80 – 90% оболелих од ентероколитиса изазваног бактеријом рода *C. jejuni*, имало је повишене вредности неких од серумских имуноглобулина према *C. jejuni* (141).

C. jejuni може да живи као комензал у цревима (189), а стално излагање различитим сојевима омогућава развој заштите према заједничким епитопима кампилобактера. Испитивања на одраслој популацији су показала да се у серуму пораст антитела класа IgM и IgA региструју после недељу дана од инфекције, а антитела класе IgG достижу максимум до два месеца после инфекције (190, 191). Иако, антитела опадају током времена, антитела класе IgG се могу открити у серуму и после годину дана од инфекције, а услед поновљеног излагања узрочнику обољења нивои циркулишућих антитела могу бити повишени током времена и без постојања симптома (191).

Сем ових метода, најчешће у сврху типизације *C. jejuni*, користе се класичне (типизација на основу термостабилних и термолабилних антигена) и савремене молекуларно генетске методе. Од молекуларних метода, често се примењује макрорестриктиона анализа ДНК, у којој се раздвајање фрагмената врши електрофорезом у пулсирајућем пољу (*Pulsed Field Gel Electrophoresis - PFGE*), која се сматра изузетно поузданом генотипском типизационом методом (192).

1.8 Кампилобактер и атопија

Атопија је подгрупа алергијских хиперсензитивности која се дефинише као генетска предиспозиција за продукцију IgE у одговору на излагање алергену. Појава специфичних IgE антитела на алергене лежи у основи развијања клиничког поремећаја (фенотипа) атопијске болести (193, 194). Под појмом „алергијски марш“, подразумева се прогресија клиничких манифестација атопије код једног пацијента од појаве екцема/атопијског дерматитиса, алергије на храну и отежаног дисања у току респираторне инфекције у најранијем узрасту, преко појаве сензибилизације на инхалаторне алергене и настанка алергијског ринитиса, а у најтежим случајевима, астме (195). Атопијске болести као што су атопијски дерматитис, алергијски ринитис и астма током последњих деценија имају повећану преваленцу, а у популационим студијама кумулативна преваленца алергијских болести у дечијем узрасту креће се од 25 до 35% (атопијски дерматитис у 15-20%; астма у 7-10% и алергијски ринитис у 15-20%) (196-198). Повећана инциденца атопијских обољења преовладава у западним земљама, а степен повећања се не може објаснити само генетском предиспозицијом (199).

Повезаношћу између настанка атопије и смањене учесталости инфекција у најранијем узрасту бави се "хипотеза хигијене", која објашњава повећање инциденције атопијских болести, животом у добрим хигијенским условима, без инфекција (200). „Хипотеза хигијене“ заснована је на проспективној студији Страхнана који је утврдио повезаност фактора као што су величина породице, социо-економски статус и редослед рађања као важне детерминанте ризика за алергију (201). У овој студији је показано да деца која живе у великим породицама и лошијим социоекономским условима имају мали ризик за настанак алергијских болести. Наиме, велики број гастроинтестиналних и респираторних болести у најранијем узрасту помажу развој адекватног препознавања антигена, приликом чега изостаје неадекватно реаговање на непатогене антигене (202).

Концепт регулације баланса ТН-1/ТН-2 ћелијског одговора који је протективан за настанак алергијске реакције, дешава се управо преко раног излагања детета микробима преко гастроинтестиналног тракта, што доводи до потенцирања и развоја ТН-1 у средини доминантног ТН-2 одговора који је физиолошки доминантан у одојачком периоду (202, 203). У прилог хипотези хигијене иду истраживања која су показала да излагање ЛПС-у Грам-негативних бактерија повећава имунолошку толеранцију (204), као и да инфекције у раном детињству имају протективну улогу на развој алергије, а нарочито на инхибицију цитокина ТН-2 одговора (205).

Могуће је да изостанак вирусних или бактеријских инфекција мења интестиналну флору у детињству, те се не развија имунолошка толеранција, што је повезано са настанком алергије (206).

Примарни концепт „хипотезе хигијене“ био је заснован на квантитету инфекција који обрнуто пропорционално дефинише ризик од развоја атопије, али се сада сматра да квалитет инфекције може бити исто толико значајан ако не и битнији фактор у одређивању популације деце са високим, односно ниским ризиком за настанак атопијских болести (202). Микробиотска хипотеза (207, 208) објашњава да је састав цревних микроорганизама у најранијем узрасту главни извор имунске стимулације и да је значајан за развој оралне толеранције (209). Различите групе микроорганизама из намирница и микроорганизми цревне флоре, могу имати различите ефекте по ризик за настанак атопије (210). Постоје мишљења да атопија штити дете нарочито у најранијем узрасту од настанка гастроинтестиналних инфекција (211), као и да су цревне инфекције повезане са смањењем ризика од настанка алергијске сензибилизације (212). У проспективној студији утицаја микрофлоре на атопију која је спроведена у Естонији и Шведској, показано је да су одојчад која су развила алергијску болест, током прве године живота била ређе колонизирана ентерококом, бактеријама из родова *Bifidobacterium* и *Bacteroides*, у односу на здраву децу, али је код њих доказан већи број кластридија и бактерија *Staphylococcus aureus* (213). Са друге стране у оквиру данске студије показано је да комбинована серопозитивност према *Clostridium difficile*, *C. jejuni* и *Yersinia enterocolitica* (*Y. enterocolitica*) утиче на повећану појаву атопије (OR 1,7; CI 95% 1,2– 2,6), док се вирус *hepatitis A*, *Helicobacter pylori* и *Toxoplasma gondii*, као патогени лоше хигијене повезују са ниском преваленцом атопије (210).

Испитивање утицаја инфекција на алергијску сензибилизацију показало је да микроорганизми могу имати потенцијално модулаторну улогу у етиологији и патогенези атопијских болести (202). Нормална флора гастроинтестиналног тракта неопходна је за развој оралне толеранције на антигене/алергене (214). Орална толеранција је изостанак имунског одговора на орално унесени антиген. У развоју оралне толеранције не учествује само супресија ТН-2 одговора на алергене, већ и супресија ТН-1 одговора на микроорганизме као што су бактерије. После антигенске провокације у цревима се активирају Т-лимфоцити и то супресијског типа, који у епителу и ламини проприји секретују имуносупресивне цитокине и помажу толеранцији на орално унесене антигене. Утврђено је да је стимуланс који је потенцијално штетан по домаћина, у ствари, неопходан за уравнотежено постнатално сазревање имунског система (215).

Немогућност неке деце са атопијском конституцијом да развију оралну толеранцију на антигене из хране у првих неколико година живота, може бити последица закаснелог сазревања имунског система (211). Приликом рођења, продукција цитокина од стране лимфоцита, као одговор на алергене, поларизује се према ТН-2 одговору, код све деце, без обзира да ли ће постати атопичари или не. У првој години живота деца без атопије развијају ТН-1 шему сличну одраслима и до краја прве године постоји повећање продукције IFN- γ и смањење продукције периферних крвних мононуклеарних ћелија И-10 и других ТН-2 цитокина (216). Деца са атопијом производе нижу концентрацију IFN- γ и ТН-1 цитокина при рођењу, а током прве две године долази до повећања продукције IFN- γ , који је нижи него код деце која нису атопичари, док се производња ТН-2 цитокина не смањује до истог нивоа (216).

Многе студије наглашавају да је трајање изложености факторима околине, можда основно за развој доброћудних или штетних последица, које се тичу развоја атопијских обољења. Најзначајнији моменат за едукацију имунског система чини се да је онај у раном детињству, када је сазревање имунског система још незавршено и још се развија имунска толеранција на храну и микробне антигене (201, 205, 217, 218). Неке студије истраживале су постнатално сазревање *T-helper* ћелијског одговора код оболеле деце са атопијом и деце која нису развила атопију. Прескот и сарадници, су показали да је наставак ТН-2 одговора (ИЛ-4, ИЛ-13) и смањен капацитет за ТН-1 одговор (INF- γ) на алергене из прашине, у вези са развојем алергије, док су пацијенти без атопије показивали јак ТН-2 одговор само на рођењу, са његовим смањењем (ТН-2) и повећањем ТН-1 одговора почетком првих шест месеци живота (216).

VanderVelden и сарадници су запазили значајно повећање продукције ИЛ-4 код деце у узрасту од шест месеци, која су развила атопију, у поређењу са неатопијском децом, док је ова разлика нестала у узрасту од 12 месеци. Ово повећање продукције ИЛ-4, показује да активан развој ТН-2 ћелија (као што је показано сличном повећаном продукцијом ИЛ-5 и ИЛ-13) и у временској корелацији са првим клиничким симптомима карактеристичним за атопијско обољење, као што је атопијски дерматитис и алергија на храну. Стога првих шест месеци живота може да представља критични временски прозор за почетак имунолошких промена у правцу алергијске сензитације (219).

Током последњих 15 година, пажња истраживача је окренута утицају изложености микроорганизмима током раног детињства на постнатално сазревање имунског одговора, а у контексту протективног утицаја инфекција на развој атопијских болести (220). Са друге стране, истраживања утицаја нормалне цревне флоре на

сазревање имунског система након рођења, скопчано је и са методолошким тешкоћама, и углавном су прелиминарни закључци изведени из истраживања у којима су се користили узорци столице деце која развијају или не развијају атопију (205). Велики број опсервација заснован је и на експерименталним моделима који не морају бити коресподентни болестима код људи, док су досадашње студије у хуманој популацији углавном имале мали број испитаника, недовољан за опсежно испитивање утицаја предсказујућих фактора који делују у најранијем детињству (221-223). Стога резултати оваквих студија могу бити и противречени (209). Ограничени напредак у овим истраживањима лежи и у чињеници комплексности нормалне цревне флоре, те се садашњи напори превазилажења проблема неусаглашених резултата усмеравају или на епидемиолошке студије које испитују утицај инфекција на настанак и развој атопијске болести у раном детињству (202) или на технолошки напредније методе које би омогућиле истраживања генома нормалне цревне флоре и њеног утицаја на развој имунског одговора у односу на генетску предиспозицију особа (202).

Због свега наведеног, актуелна је препорука да се прати повезаност цревних инфекција и сензибилизације организма на алергене у раном детињству. Кампилобактер се сматра најчешћим узрочником акутних дијареја код деце од 0-4 године и може значајно утицати на функционалност епитела црева као баријере и на нормалан састав микрофлоре, а тиме и на развој имунског система у најранијем узрасту, што је од значаја и за фенотипску експресију атопије. Са друге стране, постоје мишљења да управо инфекција овом бактеријом може бити и фактор ризика за настанак атопије (224, 225).

1.9 Фактори који утичу на појаву, ток и исход болести (предиктивни фактори: фактори ризика и протективни фактори)

1.9.1 Предиктивни фактори за настанак *C. jejuni* ентероколитиса

Стопа инфекција изазвана бактеријом *C. jejuni* широм света је у порасту, а открива се и широк спектар болести које су узроковане овим микроорганизмом, те је сем прецизних епидемиолошких податка и клиничких манифестација, неопходно откривање предсказујућих фактора и ризичних група, у циљу развоја превентивних мера контроле инфекције.

1.9.1.1 Фактори ризика за настанак инфекције

1.9.1.1.1 Узраст

Ентероколитиси изазвани бактеријом *C. jejuni*, најчешће се јављају код деце узраста до 3 године (226, 227). По подацима које износи *EFSA*, у земљама ЕУ, највећи број оболелих у 2008. и 2007. години, била су деца млађа од пет година (126,8/100.000) (228). Инциденца кампилобактериозе је виша код деце млађе од једне године (32,8%) у поређењу са децом старијом од једне године (15,9%) у Бангладешу (164). Распон учесталости инфекције кампилобактером код деце узраста до пет година са гастроентероколитисом између земаља је велики и креће се од 1,2% у Сингапуру (229) до 66% у Мексику (5). *Schönberg-Norio* наводи да се у Финској болест најчешће јавља код особа узраста од 20 до 35 година, а не код деце (230). Број оболелих од кампилобактериоза за све старосне групе наставио је да расте у земљама ЕУ, посебно у старосној групи од 15 до 64 година старости (228).

1.9.1.1.2 Пол

Мушка деца имају око 1,5 пута већи ризик од инфекција кампилобактером у односу на женску децу (228, 231, 232). Дистрибуција оболелих према полу је веома варијабилна у односу на старосну структуру испитиване популације. Неки аутори наводе да у САД постоји доминација код мушкараца од детињства до 45. године живота, а код старијих особа стопа инфекције је једнака код оба пола (233, 234).

1.9.1.1.3 Годшине доба

По подацима које износи *EFSA*, највећи број пријављених случајева у 2008. години, у земљама ЕУ оболелих од кампилобактера био је у току летњих месеци и раној јесени, од јуна до септембра, а нема значајнијих разлика у односу на дистрибуцију потврђених случајева јављања месечно између северних и јужних европских земаља (228).

У индустријализованим земљама, инфекције бактеријом *C. jejuni* су углавном спорадичне и чешће у топлијим месецима, током лета и јесени. Неки аутори наводе да у настанку инфекције код људи битну улогу има купање у природној води контаминираној кампилобактером, што се чешће дешава у току летњих месеци (62, 72, 235, 236). *Coker* и сарадници наводе да у неиндустријализованим земљама нису

описане значајне сезонске варијације у појави кампилобактериоза, вероватно зато што не постоје велике разлике у атмосферској температури (6).

Разлози сезонског кретања нису сигурно познати, али студије у Шведској и САД показују да је стопа клицоноштва кампилобактера код пилића, главног резервоара спорадичних случајева, много већа преко лета, у односу на зимски период. Не мање битан разлог су и летње активности, као што је конзумирање оброка припремљених на роштиљу и употреба непрерађене воде из природних извора, за време камповања и боравка у природи (237, 238). У тропским и суптропским земљама, сезонске варијације су мање евидентне, међутим, на овим просторима је запажена већа инциденца кампилобактериоза током кишних сезона (6, 238).

1.9.1.1.4 Развијеност земље –социоекономски услови

Coker и сарадници износе податак да је инциденца кампилобактериоза почетком овог века износила 40.000 до 60.000/100.000 за децу млађу од пет година у неиндустријализованим и 300/100.000 у индустријализованим земљама (6). По подацима Светске здравствене организације (СЗО) у настајању ових болести значајно доприноси неухрањеност становништва (239). У развијеним земљама инфекција *C. jejuni* код људи се манифестује тежом клиничком сликом (тешке кржаве дијареје, температура и дехидратација). Клиничка искуства су потврдила да се дијареја изазвана бактеријом *C. jejuni* у развијеним земљама, код већине болесника манифестује као инфламаторни колитис кога карактеришу бројни фекални полиморфонуклеарни леукоцити у 78 до 93% случајева (6) и кржаве дијареје у 60 до 65% (110). У земљама у развоју, углавном, се описују лакши клинички облици (абдоминални бол уз ређе столице без крви) (240). У тропским областима, клиничку слику карактеришу воденасте дијареје (241), а стопа асимптоматских инфекција је веома висока и креће се до 39% (241, 242).

1.9.1.1.5 Место живљења

Оташевић и сарадници наводе да је учесталост позитивних налаза *C. jejuni* у фецесу здраве деце из урбане средине је 0,62% и мања је за 1,27% у односу на децу из сеоских средина, што је статистички значајна разлика ($p < 0.01$) (243).

Већа заступљеност ове бактерије међу децом из сеоске средине, упућује на изворе заразе и путеве преношења. То су пре свега сирово млеко и директан контакт деце са инфицираним животињама, које су доступне овој популацији.

За људе који живе у руралним областима, стални контакт са стоком је ризик за настанак инфекције (244) као и сопствено снабдевање водом (245, 246).

1.9.1.1.6 Контакт са кућним љубимцима

Кућни љубимци, најчешће мачке и пси, могу да буду носиоци ове бактерије и да учествују у њеном преношењу на људе, излучујући их фецесом у спољашњу средину. *Parsons* сарадници наводе да штенад и мачићи чешће излучују *Campylobacter* од одраслих паса и мачака (247). *Deming* и сарадници указују да је 30% хуманих кампилобактериоза настало након контакта са мачкама (248), док је у другој студији утврђено да 45% клинички здравих мачака носи кампилобактер у дигестивном тракту (249). Код паса са дијарејом кампилобактер се може доказати у 21,7% узорака, а клицоноштво код здравих паса варира од 3,1 (250) до 49% (251). И други кућни љубимци, као што је сиријски хрчак (252) и животиње из зоолошког врта, могу такође бити носиоци овог хуманог патогена (253, 254). Код кућних љубимаца паса и мачака, најчешће се доказују *C. jejuni*, *C. coli* и *C. upsaliensis* (255).

1.9.1.1.7 Специфични облици понашања

Деца могу бити изложена сировом месу живине, док се возе колицима, у супермаркетима. *Patrick* и сарадници у својој студији међу 1273 анкетираних родитеља оболеле деце од кампилобактериозе, њих 767 (60%) изјавило је да су њихова деца посетила продавницу у последњих недељу дана и возила се у колицама. Од тога је 103 деце (13%) било изложено сировим производима, те ови аутори закључују да деца која се возе у корпама у супермаркетима имају већу вероватноћу да буду изложена кампилобактеру од оних која се возе у седиштима колица (226).

1.9.1.1.8 Начин исхране

Као најважнији фактори ризика за инфекцију кампилобактером *Danis* и сарадници наводе начин исхране (246). Примећено је да је стопа дијареја изазваних *C. jejuni* значајно већа код деце која нису дојена, док је дијареја код деце, која су храњена мајчиним млеком, знатно слабије изражена (152). *Heresi* и сарадници наводе да дојење смањује учесталост симптоматске кампилобалктериозе, али не редукује колонизацију овом бактеријом (256). По подацима из литературе, најважнији фактори ризика за инфекцију кампилобактером обухватају конзумирање пилетине, исхрану у ресторанима и конзумирање брзе хране (246). Према извештајима ЕУ као и других

земаља, јасно је да је свеже живинско месо, храна која је најчешће контаминирана *Campylobacter* spp. (9, 257), тако да је неким чланицама ЕУ у 2004. години, преваленца контаминације овом бактеријом износила чак 83,0%, у Ирану 63% (257), а у Јапану 45,8% (258). У мањем броју узорака *Campylobacter* је изолован у говедини, свињетини, у производима меса, сировом млеку и млечним производима (5, 257).

1.9.1.1.9 Стање здравља детета као фактор ризика

Иако се сматра да је ентеритис изазван *Campylobacter* spp. лако обољење које најчешће пролази спонтано, података о морталитету има и у индустријализованим земљама и обично се односе на одојчад, веома малу децу (млађу од пет година) или старије пацијенте, особе које већ болују од друге озбиљне болести, те особе које болују од *AIDS*-а и друге имунокомпромитоване пацијенте (59, 259).

1.9.1.1.10. Незрелост имунског система код деце као фактор ризика

Учесталост кампилобактериозе у првим годинама живота може бити повезана управо са физиолошком незрелошћу имунског одговора деце. Незрелост имунског система током прве године живота представља облик имунодефицијенције који је праћен повећаном учесталошћу инфекција доњих дисајних путева, дијарејом и појавом хроничних болести коже (149). Потенцијални механизми који доприносе високој учесталости и тежини цревних бактеријских инфекција у раном детињству су: редукција опсонизације и неутрализације услед недостатка секреторних IgA; смањена ефекторска функција ТН-1 и ТН-17 одговора недовољна да ефикасно елиминише бактерију; смањена фагоцитоза услед недостатка површинских лектина који везују сијалинску киселину (*Siglec5*) на неутрофилима и мононуклеарним фагоцитима; ограничено стварање хемотактичних фактора или смањена осетљивости неутрофила на хемотактичке стимулусе. Поред тога, мукус дечијег епитела црева садржи нижи ниво гликозилисаних протеина и већег је пермеабилитета, а епителне ћелије интенстинума су незреле са јаким проинфламаторним одговором на ЛПС итд (149).

Деца која имају уртикарију или атопијски екцем у 64 % случајева испољавају гастроинтестиналне симптоме (инфантилни колитис, повраћање, дијареју и немогућност да напредују) (260), док је инфекција *C. jejuni* најчешћи узрок појаве ентероколитиса код деце (261). Студије усмерене само на клинички фенотип атопијске болести, могу да потцене везу између цревне инфекције и атопије, односно ефекта интестиналних микроорганизама на појаву атопијског и неатопијског екцема (262, 263).

1.9.1.2 Протективни фактори

1.9.1.2.1 *Стилови живота*

Протективни фактори за настанак инфекција кампилобактером су повезани са стиловима живота. Смањени ризик за обољевање од кампилобактериозе имају особе које у исхрани користе свежу рибу (264), овчетину или јагњетину (62, 265), са доста свежег воћа и поврћа (62, 264, 266). С обзиром на то да за наведене намирнице нема података да се њима кампилобактер чешће преноси на људе, изгледа да њихова употреба у исхрани обезбеђује услове у којима нема приступа извору инфекције у храни.

Навике људи у коришћењу сигурних прозвода и припремању намирница као што су употреба пакованог млека (267), и одговарајућа пракса у припреми намирница – прање руку и/или прање дасака после сечења пилетине (225) такође обезбеђују смањени ризик за настанак кампилобактериозе.

Са друге стране стални професионални контакт са животињама као протективни фактор (268) повезан је са едукацијом запослених који раде са животињама у области заштите на послу или порастом имунитета услед сталног контакта са малим дозама овог микроорганизма.

1.9.1.2.2 *Дојење*

У току сусретања имунског система одојчета са антигенима спољашње средине мајчино млеко омогућава сигнале који генеришу адекватни имунски одговор и меморију. У мајчином млеку налазе се солубилне компоненте урођеног имунитета које помажу у опсонизацији бактерије (комплемент, маноза везујући лектин), лизирају бактерије у дигестивном тракту (лактоферин, дефензини, лизозим), помажу у апоптози (млечни глобулин фактор Е-8 - *MGFE-8*) и хемотакси имунских ћелија. Лактоферин у мајчином млеку, осим лизе бактерија, има улогу и у редукцији инфламаторног одговора незрелих ентероцита. Садржи и цитокине као што су IL-1, IL-6, TNF- α , IL-8, IL-12 и INF- γ , који потпомажу у имунском одговору одојчета према гастроинтестиналним инфекцијама. Значајне количне имунорегулаторних цитокина као што су TGF- β , IL-10, еротропоетин и лактоферин, редукују изражени инфламаторни одговор у цревима одојчета. У мајчином млеку утврђено је и постојање микро RNA која је стабилна у киселој средини млека током првих 6 месеци дојења, а која има значајан утицај на развој имунског система одојчета.

Интеракција између гликана из мајчиног млека, микрофлоре и гликана у муцину епитела црева помажу у развоју мукозног имунитета и штите одојче од инфекције и инфламаторних болести црева (269).

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

Главни циљеви

- Утврдити преваленцу антитела према *C. jejuni* у Шумадијском округу код деце узраста до две године.
- Утврдити значај атопије као детерминатне налаза антитела према *C. jejuni* код деце узраста до две године.
- Утврдити факторе ризика запојаву инфекције *C. jejuni* код деце узраста до две године.

Специфични циљеви

- Утврдити учесталост налаза антитела према *C. jejuni* код деце узраста до две године са дијарејом и без дијареје.
- Утврдити клиничке манифестације које су се испољавале код деце са налазом антитела према *C. jejuni*.
- Утврдити учесталост атопије код деце узраста до две године у односу на постојање налаза антитела према *C. jejuni*.
- Дефинисати ризичне групе деце за настанак инфекције/ентероколитиса изазваног *C. jejuni*.
- Утврдити предсказујуће факторе за настанак ентероколитиса изазваног *C. jejuni*.

Радне хипотезе

- Учесталост налаза антитела према *C. jejuni* у Шумадијском округу, код деце узраста до две године се не разликује од учесталости у земљама у развоју.
- Деца са налазом антитела према *C. jejuni* чешће испољавју симптоме ентероколитиса у односу на децу код којих ова антитела нису доказана.
- Концентрације серумских IgM, IgG и IgA према *C. jejuni* су статистички значајно више код деце са дијарејом у односу на децу без дијареје.
- Постоји статистички значајно већа учесталост атопије код деце са налазом антитела према *C. jejuni* у односу на децу без налаза антитела према *C. jejuni*.
- Ризичне групе деце за појаву ентероколитиса изазваног *C. jejuni* су: две година живота, порођај царским резом, деца која нису дојена.
- Предсказујући фактори за настанак *C. jejuni* ентероколитиса су узраст и начин порођаја.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Врста студије

Истраживање представља епидемиолошку студију преваленце и клиничку опсервациону студију пресека са експерименталним делом на материјалу хуманог порекла *in vitro*.

Испитивана популација

У истраживање су била укључена здрава деца узраста од 5 до 24 месеца са територије града Крагујевца и околине.

Истраживање је спроведено у оквиру пројекта „Утврђивање утицаја цревних инфекција на појаву атопије код деце узраста до две године“ Института за јавно здравље Крагујевац и Градског завода за јавно здравље Београд, који представљају потпројекат главног, истраживачко-интервентног пројекта „Кад порастем бићу здрав“ Института за јавно здравље, Крагујевац.

Величина испитиваног узорка

Пројектом „Кад порастем бићу здрав“, који је реализован од стране Института за јавно здравље Крагујевац у сарадњи са Централним дечијим диспансером Дома здравља у Крагујевцу, је обухваћено 500 деце узраста до две године, у периоду 2009-2011. године на територији града Крагујевца и околине. Метод случајног узорка обезбеђен је укључивањем деце у истраживање у току дефинисаног једног дана у недељи, петка, за децу која су на редовне систематске превенивне прегледе долазила у Централни дечији диспансер у Крагујевцу и понедељка, за децу која су долазила у Саветовалиште за превенцију алергијских болести и астме у Институту за јавно здравље Крагујевац.

На овај начин је селектирано 167 деце. На основу виталних демографских података броја рођених у Крагујевцу 2008. године (1647 живорођених) (270) претпостављени број деце узраста до две године на територији Крагујевца и околине у време испитивања износио је 3294, те је узорак од 167 деце чинио више од 5% испитиване популације деце узраста од 5 до 24 месеца на територији града Крагујевца, што га чини репрезентативним узорком испитиване популације.

Родитељи су информисани о сврси, циљевима и начинима спровођења истраживања, након чега су давали писмену сагласност за укључивање њихове деце у истраживање потписивањем информативног листа.

Испитиване групе

Испитивање је обухватило почетни узорак од 167 деце. Подаци о свој деци потицали су из анкете које су родитељи попуњавали у саветовалишту, а затим су упоређивани са подацима из базе података Дома здравља.

Испитивану групу деце са симптоматском (ентероколитис) или асимптоматском инфекцијом *C. jejuni* чинила су деца са налазом два специфична антитела према *C. jejuni*.

Контролну групу чинила су деца у чијем серуму нису нађена антитела према овом микроорганизму.

Подаци о постојању ентероколитиса утврђени су код 31 детета из анкете, 19 деце из базе података Дома здравља, док 117 деце није имало податак о постојању ентероколитиса.

Методологија

У оквиру методологије истраживања, вршено је анкетање родитеља, систематски преглед деце, као и утврђивање хематолошког статуса и *in vitro* дијагностика атопије. За сву децу су подаци о испитивним индивидуалним, социодемографским обележјима и карактеристикама стања здравља детета добијени из анкетног упитника (пр. бр. 1.) и базе података Дома здравља у Крагујевцу.

Овим радом обухваћени су:

- одређивање серумских концентрација специфичних антитела;
- утврђивање постојања симптома гастроинтестиналне болести;
- одређивање хематолошког статуса;
- утврђивање атопије;
- испитивање фактора ризика за настанак инфекције *C. jejuni*:
 - индивидуалних карактеристика,
 - социодемографских карактеристика и
 - здравственог статуса деце.

3.1 Одређивање серумских концентрација специфичних антитела

Одређивање серумских концентрација специфичних антитела IgM, IgA и IgG према *C. jejuni* извршено је на узорку од 167 деце.

3.1.1 Узорковање серума

Венска крв је узимана деци у јутарњим часовима, након два сата на собној температури је центрифугирана, а серум чуван на температури од -75°C до -80°C до извођења теста.

3.1.2 Одређивање концентрација антитела

Серумске концентрације специфичних антитела, IgM, IgA, IgG према *C. jejuni* одређиване су квантитативним имуноензимским тестом (*Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA*) произвођача *SERION ELISA classic, Institut Virion/Serion GmbH, Würzburg, Germany*.

Пре извођења теста серуми су разблажени пуфером (фосфатни пуфер и Tween 20):

- 1) за одређивање IgG и IgA, 10 μl серума је разблажено са 1000 μl пуфера, а затим је у 20 μl разблаженог узорка додато 200 μl пуфера, што чини укупно разблажење од 1+1000
- 2) за одређивање IgM, узорци су третирани са адсорбентом реуматоидног фактора (*SERION Rheumatoid Factor Absorbent*) (разблаженог пуфером у односу 1:5 (200 μl адсорбента+800 μl пуфера), којим је вршено разблаживање узорака тако што је 10 μl серума додавано у 1000 μl разблаженог адсорбента, а затим је 20 μl разблаженог узорка додавано у 200 μl разблаженог адсорбента), што чини укупно разблажење од 1+1000.

Као контролни серуми (позитивна и негативна контрола), коришћени су серуми произвођача из оригиналног паковања, одмах спремни за употребу (хумани серуми у фосфатном пуферу са протеином, негативни на присуство анти-HIV антитела, анти-HBs-антигена и анти-HCV-антитела).

У базенчиће плочица за микротитрацију које су обложене лизатом антигена *C. jejuni* додати су разблажени узорци, стандардни серум и контролни серум у количини од 100 μl који су инкубирани (60 мин на 37°C у влажној комори), како би дошло до везивања специфичних антитела из узорка за антиген *C. jejuni*.

После аутоматског испирања 4x300 μ l, вршено је уклањање неvezаног материјала, а затим је додато по 100 μ l анти-хуманог IgG, IgA или IgM за који је везан, коњугован ензим (анти-хумани IgG, -IgA, -IgM поликлонски антисерум козе коњугован са алкалном фосфатазом), који реагује са имунским комплексом у току инкубације од 30 мин на 37⁰C у влажној комори. Након уклањања вишка коњугата испирањем (4x300 μ l), додат је одговарајући супстрат у количини од 100 μ l (пара-нитро-фенил-фосфат), са којим, у току инкубације од 30 мин, на 37⁰C, у влажној комори, реагује коњугат ензима и производи обојени дериват супстрата. На крају, додато је 100 μ l раствора (натријум хидроксид) за заустављање реакције, којом се добија жута боја. Интензитет боје био је пропорционалан је нивоу везивања специфичних антитела и одређиван је фотометријски. Оптичка густина читавана је на 405nm са референтном таласном дужином од 620nm.

Серумске концентрације специфичних антитела према *C. jejuni* израчунате су на основу вредности оптичких густина, 4PL методом (*Single-point quantification using the 4PL method*) уз помоћ софтверског програма *SERION easy base 4PL-Software evaluate*.

Према упутству произвођача, *cut off* вредности за IgM антитела према *C. jejuni* биле су следеће: за позитиван резултат >60U/ml; за гранични резултат 40-60U/ml, а за негативан резултат <40U/ml. За IgA антитела, *cut off* вредности су износиле: за позитиван резултат >25U/ml, за гранични резултат 20-25U/ml, за негативан резултат <20U/ml. За IgG антитела позитиван резултат је био >30U/ml, гранични резултат износио је 20-30U/ml, а негативан резултат <20U/ml.

С обзиром да наведене *cut off* вредности концентрације специфичних антитела према *C. jejuni* произвођача, нису дефинисане за дечији узраст, IgM серопозитивност због малог узраста су дефинисана серумском концентрацијом >40U/ml. IgA серопозитивност је дефинисана концентрацијом >20U/ml и IgG серопозитивност је дефинисана концентрацијом >20U/ml. Гранични резултати је понављани два пута и у случају поновног граничног налаза је укључен у студију као позитивни, а у случају негативног налаза као негативни.

3.1.3 Утврђивање инфекције *C. jejuni*

Инфекција *C. jejuni* дефинисана је као присуство најмање две класе антитела (IgG+IgA; IgG+IgM; IgM+IgA или IgM+IgA+IgG) у концентрацијама већим од наведених *cut off* вредности.

Деца код којих није доказана инфекција *C. jejuni* била су деца без налаза антитела или са налазом једног антитела према *C. jejuni*.

3.2 Утврђивање постојања симптома гастроинтестиналне болести

Подаци о симптомима гастроинтестиналне болести – повраћању и дијареји добијени су из нестандардизованог анкетног упитника за испитанике који су долазили у саветовалиште (таб. бр. I у пр. бр. 1.), док су подаци о постављеним дијагнозама гастроинтестиналне болести добијени из базе података Дома здравља праћењем дијагноза по Међународној класификацији болести (МКБ) из групе А – инфекције црева у којима није идентификован узрочник, као и из групе К – неинфективне болести црева које су се манифестовале дијарејом и повраћањем. Период протекао од постојања симптома ентероколитиса до тренутка тестирања износио је од један до шест месеци (просечно три месеца).

Деца са симптоматском инфекцијом *C. jejuni* су дефинисана као деца која су имала најмање два позитивна антитела према *C. jejuni* и присуство дијареје и/или повраћања у анамнези или у бази података Дома здравља.

Деца са асимптоматском *C. jejuni* инфекцијом била су деца са налазом најмање два антитела према *C. jejuni*, али нису имала дијареју и/или повраћање у анамнези или у бази података Дома здравља.

Анкетирана деца су према ЈМБГ нађена у бази података Дома здравља. Анкета је дала податке о симптомима болести (пролив, повраћање, грчеви, опстипација), а база података је коришћена за дијагнозе које су педијатри поставили.

Од укупног броја деце на почетку истраживања (167), сматрало се да је код петоро деце дошло до трансплацентарног преноса антитела, тако да је испитивање обухватило 162 детета. У тој групи од 162 детета, њих 30 је имало податак о гастроинтестиналним симптомима само у анкети, а 19 детета је имало и дијагнозу у бази података Дома здравља.

У испитиваној групи деце у бази података Дома здравља није било случајева оболеле деце са дијагнозама А00-А04 и А06-А07 (*Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli* (*E.coli*), протозое и др), А39 (*Infectio meningococcica*), као ни хируршких болести црева које су праћене гастроинтестиналним симптомима. Ни једно дете пре почетка истраживања није имало дијагнозу А04.5-запаљење црева, узрочник *Campylobacter* (*Enteritis campylobacterialis*).

3.3 Одређивање хематолошког статуса

Број еритроцита, леукоцита, тромбоцита, хематокрит и концентрација хемоглобина у крви одређени су аутоматизованим хематолошким анализатором код 125 деце. Анемија у тренутку испитивања је дефинисана по препорукама Светске здравствене организације (СЗО) као вредност хемоглобина $<110\text{g/L}$ (271). Повишен број леукоцита у тренутку испитивања је дефинисан као вредност $\geq 15 \times 10^9/\text{L}$ (272). Тромбоцитопенија у тренутку испитивања дефинисана је као вредност броја тромбоцита $\leq 150 \times 10^9/\text{L}$ (273).

3.4 Утврђивање атопије

Постојање атопије утврђено је детекцијом серумских специфичних IgE квалитативним вишеструким *Phadiatop infant* и изражена као концентрација специфичних јединица алергена (concentration of Allergen specific Units, kUA/L) (*cut off* $\geq 0,35\text{kUA/L}$). Алергени, на које се *Phadiatop infant*-тестом утврђује присуство специфичних IgE су протеини: беланца, крављег млека, кикирикија, рачића, длаке мачке и пса, гриње, полена сребрне брезе, мачијег репка, амброзије и коприве (195) *Phadiatop infant* тест је рађен *in vitro* имунофлуоресцентном техником (Fluorescent Immunassay) на *Immunocap-100* апарату (PhadiaAB, Uppsala, Sweden). Истом техником су одређене и серумске концентрације укупних IgE.

У групу деце са атопијом су сврстана деца са позитивним *Phadiatop infant*-тестом, тј деца код којих је утврђена серумска концентрација специфичних IgE у концентрацији $\geq 0,35\text{kUA/L}$. У групу деце без атопије су сврстана деца код којих специфична IgE антитела у серуму нису доказана.

3.5. Испитивање фактора ризика

Анкетним упитником (пр. бр. 1.) добијени су подаци о испитивним индивидуалним, социо-демографским обележјима и карактеристике стања здравља детета.

3.5.1 Испитивање индивидуалних и социодемографских карактеристика

Испитиване индивидуалне и социодемографске карактеристике (категорије) обухватале су пол (0=мушки; 1=женски), узраст (0=5-6 месеци; 1=7-12 месеци; 2=13-24 месеца), ток трудноће (0=нормална; 1=одржавана), начин порођаја (0=природним путем, 1=царским резом), телесна маса на рођењу (0= $<3000\text{gr}$; 1=3000-3799gr;

2= \geq 3800gr), годишње доба рођења детета (0=пролеће, 1=лето, 2=јесен, 3=зима), природна исхрана у тренутку теста (0=дојено; 1= није дојено), дужина дојења код деце која нису дојена у тренутку испитивања (0=није дојено; 1=дојено 1-3 месеца; 2=дојено 4 и више месеци), место живљења (0=град; 1=село). Подаци су добијени анкетирањем родитеља/старатеља (пр. бр. 1.).

3.5.2 Испитивање здравственог статуса деце

Испитивање здравственог статуса деце обухватило је болести утврђене из базе података Дома здравља праћењем дијагноза по Међународној класификацији болести (МКБ):

- хроничне болести коже које су могле бити присутне и у тренутку испитивања (L20, L23, L25);
- раније болести доњих респираторних путева које нису биле актуелне у тренутку испитивања (упала плућа (J10-J18), акутни бронхитиси и бронхиолитиси (J20, J21), хроничне болести бронхија (J40, J44, J45);
- поремећај тонуса током психомоторног развоја (Г24) који је могао постојати и у тренутку испитивања;
- раније дијагностикована сидеропенијска анемија (Д50) од које је дете лечено у ранијем узрасту.
- постојање изражених инфантилних колика за које су подаци добијени из анкете (таб. бр. I у пр. бр. 1.),

Одређивање:

- серумске концентрације хемоглобина
- укупне концентрације IgE (*total*, tIgE) и
- атопије за које су резултати добијени током самог истраживања.

Прављење категорија за хемоглобин и tIgE засновано је на вредностима њихових концентрација на 50-ом перцентилу у испитиваној групи деце.

3.6 Статистичке методе

3.6.1 Варијабле мерене у студији

У студији су мерене зависне и независне варијабле.

Зависне варијабле су обухватиле:

- а) **категоријске**: инфекција *C. jejuni* (номинална); ентероколитис (номинална); тип инфекције, асимптоматски или симптоматски (номинална);
- б) **континуиране**: концентрација серумских IgM, IgA и IgG према *C. jejuni* (скеале)

Независне варијабле су обухватиле:

а) **категоријске**

- номиналне: пол, место живљења, ток трудноће, порођај, годишње доба рођења, дојење у тренутку испитивања, атопија, хроничне кожне болести, раније болести доњих респираторних путева, инфантилне колике, постојање поремећаја тонуса мишића током психомоторног развоја, раније дијагностикована сидеропенијска анемија;
- ординалне: ниво серопозитивности (негативни, позитивни на једно антитело, позитивни на два антитела (инфекција *C. jejuni*)); тежина симптома ентероколитиса (без симптома, повраћање, дијареја, дијареја+повраћање); узраст.

б) **континуиране**: серумска концентрација tIgE, параметри крвне слике (Eg, Htc, Hgb)

ц) **комбиноване**: узраст (ординална и скала), дужина дојења (ординална, номинална и скала), телесна маса на рођењу (ординална, скала).

Проблематичне варијабле

У анализи учесталости инфекције *C. jejuni* у односуна место живљења искључено је 22 деце која су мењала место боравка од рођења до тренутка тестирања или код којих се податак из анкете није поклопио са податком у бази података Дома здравља.

У анализи учесталости инфекције *C. jejuni* у односуна трудноћу под одржаваном (патолошком) трудноћом су подразумеване трудноће које су одржаване хормонском терапијом уз антиаритмике и болести мајке током трудноће као што су: еклампсија, дијабетес, епилепсије, аутоимне болести итд.

3.6.2 Величина узорка

Перцентилне вредности и медијане серумских концентрација специфичних антитела према *C. jejuni* у популацији деце узраста до две године израчунате су на узорку од 167 деце.

3.6.3 Статистичка обрада података

За статистичку обраду добијених резултата коришћен је комерцијални програмски пакет *SPSS 13.0 for Windows*. Подаци о присуству антитела према *C. jejuni* описани су дескриптивним статистичким параметрима (X - средња вредност, SD - стандардна девијација, Md - медијана, n - број испитаника) и учесталошћу инфекције *C. jejuni* у категоријама индивидуалних, социо-демографских обележја, као и обележја здравственог стања детета.

За испитивање разлике у учесталости зависне варијабле у односу на категоријске променљиве коришћен је χ^2 тест. Таблицом контингенција утврђена је разлика у учесталости између варијабли са више од две категорије.

За утврђивање повезаности између варијабли коришћен је тест корелације (*Spearman*).

За упоређивање концентрација серумских IgM, IgA и IgG према *C. jejuni* између категорија наведених обележја коришћени су непараметријски тестови, Mann–Whitney U test и Kruskal-Wallis-ов тест. У приказивању резултата Mann–Whitney теста коришћене су следеће детерминанте:

- U – разлика суме ранкова
- z – резултат апроксимације са корекцијом веза између података,
- p – ниво значајности,
- r – јачина утицаја.

У анализи главних компонената (PCA *principal component analysis*) утврђене су факторске компоненте са утицајем на испитивану зависну варијаблу. Прикладност података и оправданост факторских анализа проверавана је преко Кајзер-Мејер-Оклиновог показатеља ($\geq 0,600$), статистички значајног Бертлетовог теста ($p \leq 0,05$) и прегледом корелационе матрице (кофицијенти $< 0,300$). Коришћена обележја у факторским анализама задовољавала су критеријум уклапања обележја у своју компоненту, јер су имала заједнички варијабилитет преко 0,300.

Логистичком регресијом утврђени су модели повезаности између зависне варијабле, на једној страни и сетова обележја као независних варијабли.

У циљу утврђивања предсказујућих фактора за настанак инфекције *C. jejuni* испитивана обележја су издвојена или на основу већ утврђеног утицаја у једнофакторској анализи или у тестовима утврђивања разлике учесталости са вредношћу утицаја Phi и Cramer's $V > 0,200$ повезаности обележја у факторској анализи, на основу литературних података о предсказујућим факторима за инфекције *C. jejuni*, као и на основу биолошки логичне повезаности са овом инфекцијом.

Модел логистичке регресије је дефинисан вредностима: B - коефицијент вероватноће, SE - стандардна грешка, W - допринос променљиве, Exp(B) - количник вероватноће.

Статистичка значајност модела заснована је на разлици између модела у блоку 0 (очекивани резултати анализе без иједне независне променљиве од којих се модел састоји) и блока 1 (добijени резултати анализе у коју су укључена испитивана обележја), а дефинисана је вредностима $\chi^2 - c^2$ при одређеном броју степени слободe и броју случајева укључених у модел, као и p-нивом значајности.

Распон процента варијансе зависне променљиве, који објашњава модел логистичке регресије дефинисан је са вредностима r^2 по Cox-у, Snell-у и Nagelkerke-у. Резултат логистичке регресије приказан је вредностима односа вероватноће (Odds Ratio, OR) и интервалом поузданости (Confidence Interval, CI) за тачност тврдње од 95% (CI 95%).

Линеарном регресијом испитан је утицај независних променљивих на концентрацију серумских IgM, IgA и IgG на *C. jejuni*. Значајност модела линеарне регресије дефинисана је вредностима F (вредност која дефинише одступање збирава квадрата резултата од њихове средње вредности при одређеном броју степени слободe и броју случајева укључених у модел), као и вредношћу p (нивом значајности јединственог статистичког доприноса варијанси зависне променљиве).

Предсказујући фактори објашњени су вредностима: p и r^2 (процентом варијансе који је објашњен само тим фактором). Промена зависне варијабле израчуната је на основу коефицијента *beta* за континуирану независну варијаблу која има статистички значајан допринос варијанси. Коефицијент *beta* је стандардизовани коефицијент који показује број стандардних одступања за које би се вредности зависне променљиве промениле да се предвиђајући фактор промени за једну јединицу стандардног одступања.

3.6.4 *Снага студије*

Снага студије, односно, вероватноћа да се открије разлика између испитиваних група, која заиста постоји израчуната је коришћењем статистичког програма *G*Power3*.

Снага студије за χ^2 тестове:

- на узорку од 162 испитаника у којима је постигнута статистичка значајност са вероватноћом грешке (p) $<0,05$ снага студије је износила: $\geq 99\%$ за број степени слободе (df) 1 (јачина везе испитиваних варијабли χ^2 тестове (w) $\geq 0,52$); 99,7%; за df 2 ($w \geq 0,4$); $\geq 99,9\%$; за df 4 ($w \geq 0,54$); $\geq 99,9\%$ за df 6 ($w \geq 0,48$);
- на узорку од 98 испитаника (инфекција *C. jejuni*) у којима је постигнута статистичка значајност $p < 0,05$ снага студије је износила: $\geq 99\%$ за df 1 ($w \geq 0,52$); 99,7%; за df 2 ($w \geq 0,4$); $\geq 97,5\%$ за df 4 ($w \geq 0,47$); $\geq 96\%$ за df 6 ($w \geq 0,48$);
- на узорку од 35 испитаника (тип инфекције *C. jejuni*) у којима је постигнута статистичка значајност $p < 0,05$ снага студије је износила: $\geq 99,7\%$ за df 1 ($w \geq 0,8$); 99,7% .

Снага студије за t -тестове (Mann-Whitney U тест):

- студије је износила: $\geq 94\%$ (без ентероколитиса=116, са ентероколитисом=46) (јачина везе на узорку од 162 испитаника у којима је постигнута статистичка значајност $p < 0,05$ снага између варијабли за t -тестове (d) $\geq 0,46$); $\geq 92,2\%$ (атопија=39, без атопије=123) за ($d \geq 0,54$);
- на узорку од 98 испитаника у којима је постигнута статистичка значајност $p < 0,05$ снага студије је износила: $\geq 88\%$ (инфекција *C. jejuni*=35, без инфекције=63) ($d \geq 0,49$);
- на узорку од 46 испитаника у којима је постигнута статистичка значајност $p < 0,05$ снага студије је износила: $\geq 81\%$ (повраћање=13, дијареја=33) ($d \geq 0,8$);
- на узорку од 35 испитаника у којима је постигнута статистичка значајност $p < 0,05$ снага студије је износила: $\geq 80,7\%$ (симптоматска инфекција *C. jejuni*=15, асимптоматска инфекција *C. jejuni*=20,) ($d \geq 0,71$);

Снага студије за z тестове:

- корелације на узорку од 162 испитаника у којима је постигнута статистичка значајност $p < 0,05$ снага студије је износила $\geq 99\%$ (јачина везе између варијабли за z -тестове (q) $\geq 0,3$).

Логистичке регресије:

- на узорку од 98 деце у којима је постигнута статистичка значајност $p < 0,05$ задовољавајућа снага студије постигнута је при дефинисању протективних фактора са $OR=0,178$ (97,9 %) - природна исхрана као протективни фактор од инфекције *C. jejuni* и са $OR=0,283$ (89,7%) – атопија као протективни фактор од инфекције *C. jejuni*.

Снага студије за *F* тестове линеарне регресије:

- испитивање предиктора серумске концентрације IgM према *C. jejuni* на узорку од 162 испитаника са бројем предиктора 1, снага студије је износила 99% (јачина везе између варијабли за *F* - тестове ($f_2=0,28$; $p=0,000$))
- испитивање предиктора серумске концентрације IgA према *C. jejuni* на узорку од 140 испитаника са бројем предиктора 4, снага студије је износила 96% ($f_2=0,26$; $p=0,000$)
- испитивање предиктора серумске концентрације IgG према *C. jejuni* на узорку од 140 испитаника са бројем предиктора 3, снага студије је износила 70% ($f_2=0,14$; $p=0,000$) јачина везе између варијабли за *t* –тестове.

3.7 Етички принципи

Испитивање је спроведено у складу са етичким стандардима Хелсиншке декларације из 1975. године, ревидиране 1983. године. Студија је у оквиру плана превенције алергијских болести код деце Института за јавно здравље Крагујевац, одобрена од стране Етичког одбора Института за јавно здравље у Крагујевцу, као и од Етичког одбора Медицинског факултета у Крагујевцу (број 01-3980/1, од 3.09.2011. године). Узимање биолошког материјала деци (серуми) вршено је у здравственој установи под надзором педијатра, а уз сагласност родитеља који су предходно информисани о начину извођења и циљевима истраживања.

4. РЕЗУЛТАТИ

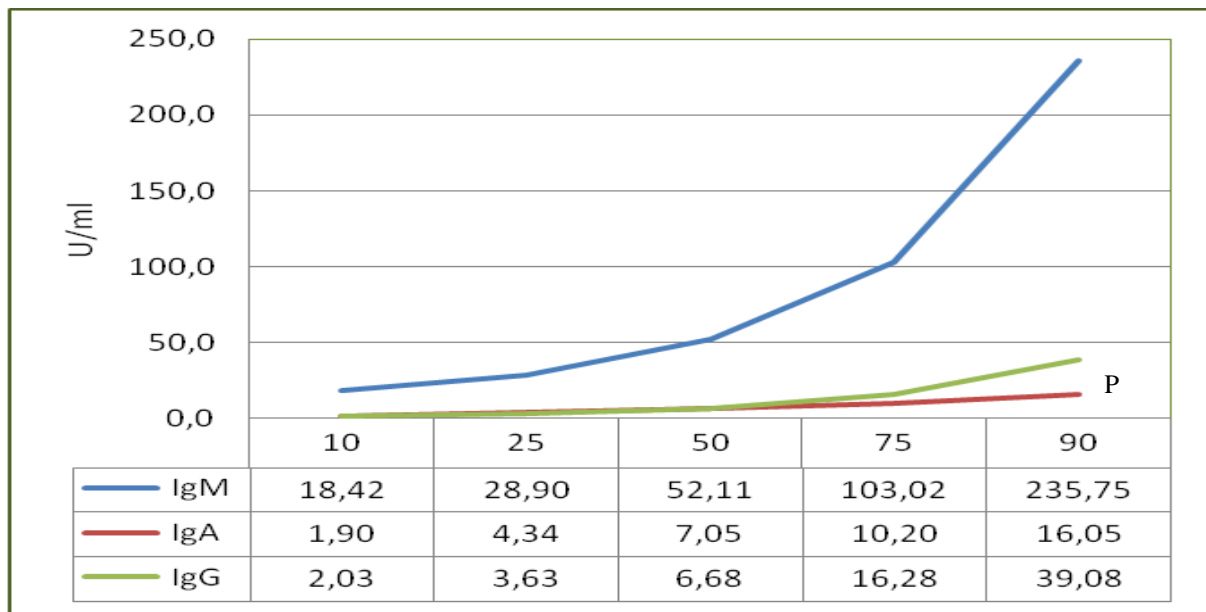
Код деце су испитиване следеће карактеристике: ентероколитис, индивидуалне и социо-демографске (узраст, пол, ток трудноће, порођај, телесна маса на рођењу, годишње доба рођења, природна исхрана у тренутку теста, дужина дојења, место живљења), карактеристике здравственог стања детета (хроничне кожне болести, раније болести доњих респираторних путева, инфантилне колике, поремећај тонууса током развоја, раније утврђена сидеропенијска анемија, актуелни Hgb, серумске концентрације tIgE и атопија (таб. 4.1.).

Табела 4.1. Испитиване карактеристике анализиране деце (n=162)

Обележје	Категорије	n=162 (%)
Ентероколитис по анамнези	Нема	116 (71,6)
	Има	46 (28,4)
ИНДИВИДУАЛНЕ И СОЦИО-ДЕМОГРАФСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ		
Узраст (месеци)	5-6	70 (43,2)
	7-12	70 (43,2)
	13-24	22 (13,6)
Пол	Мушки	89 (54,9)
	Женски	73 (45,1)
Ток трудноће	Нормална	80 (49,4)
	Одржавана	65 (40,1)
Порођај	Природним путем	136 (84)
	Царски рез	26 (16)
Телесна маса на рођењу (gr)	<3000	25 (15,4)
	3000-3799	100 (61,7)
	≥3800	37 (22,8)
Годишње доба рођења	Пролеће	40 (24,7)
	Лето	31 (19,1)
	Јесен	36 (22,2)
	Зима	55 (34,0)
Природна исхрана у тренутку теста	Дојено	81 (50)
	Није дојено	81 (50)
Дужина дојења код деце која су дојена (месеци)	Није дојено	15 (18,5)
	Дојено (1-3)	21 (25,9)
	Дојено (4 и више)	45 (55,6)
Место живљења	Град	105 (75)
	Село	35 (25)
КАРАКТЕРИСТИКЕ ЗДРАВСТВЕНОГ СТАЊА ДЕТЕТА		
Хроничне кожне болести	Нема	102 (63)
	Има	60 (37)
Раније болести доњих респираторних путева	Није имало	110 (67,9)
	Имало	52 (32,1)
Инфантилне колике	Није имало	87 (53,7)
	Имало	75 (46,3)
Поремећај тонууса током развоја (Г24)	Није имало	126 (77,8)
	Имало	36 (22,2)
Раније утврђена сидеропенијска анемија (Д50)	Није имало	148 (91,4)
	Имало	14 (8,6)
Актуелни Hgb (g/L)	≤118	71 (56,8)
	>118	54 (43,2)
Серумске концентрације tIgE (kUA/L)	≤7,73	85 (52,5)
	>7,73	77 (47,5)
Атопија	Нема	123 (75,9)
	Има	39 (24,1)

4.1 Резултати испитивања серумских антитела према *S. jejuni*

Истраживањем 167 деце узраста до две године утврђене су перцентилне вредности серумских концентрација специфичних антитела на *S. jejuni* (граф. 4.1.). Уочавају се високе концентрације IgM, док су концентрације IgG и IgA у овом узрасту значајно ниже.



P, перцентилна вредност; IgA, имуноглобулин A; IgM, имуноглобулин M; IgG, имуноглобулин G

Графикон 4.1. Перцентилна вредности серумских концентрација специфичних антитела на *S. jejuni*

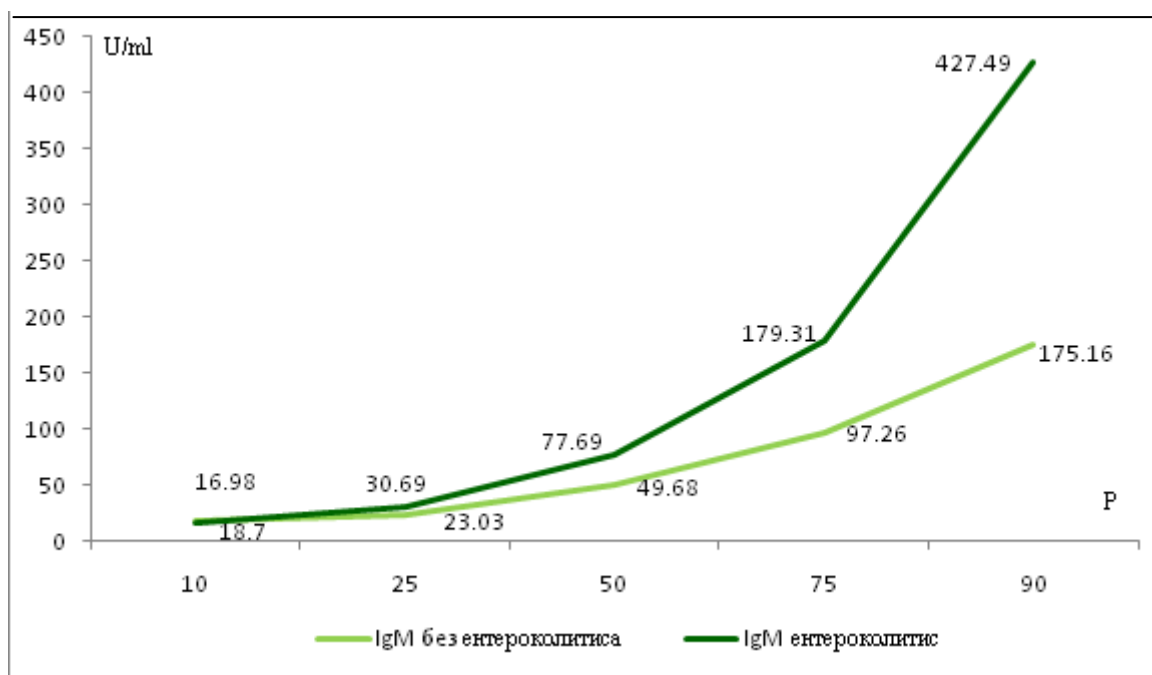
Серумска концентрација IgM према *S. jejuni* статистички значајно позитивно корелише са IgA ($r=0,438$, $p=0,000$; $n=167$) и IgG према *S. jejuni* ($r=0,366$, $p=0,000$; $n=167$).

Код 38% ($n=63/167$) деце није утврђено постојање специфичних антитела према *S. jejuni*. Код 41% ($n=69/167$) утврђено је постојање једног специфичног антитела према *S. jejuni*. При том је 38% ($n=64/167$) имало само IgM, а 3% ($n=5/167$) деце узраста пет до шест месеци, без симптома болести, имало је само повишене вредности IgG. Ова деца су искључена из даљег испитивања, с обзиром на то да се вероватно ради о трансплацентарном преносу. Налаз две класе специфичних антитела која указују на постојање инфекције *S. jejuni* имало је 21% ($n=35/167$) деце.

У групи деце код којих је утврђен налаз два и више антитела према *C. jejuni* најчешће се комбинују IgM и IgG класа антитела (68%, n=24/35), затим све три класе – IgM, IgA и IgG (23%, n=8/35), док је најређе била заступљена комбинација класа IgM и IgA (9%, n=3/35).

Од 162 детета узраста до две године симптоме ентероколитиса је имало 46 деце (28%), док је без симптома било 116 деце (72%).

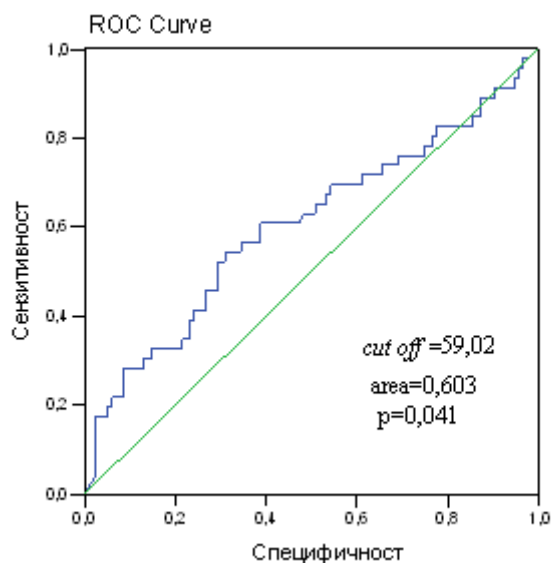
Утврђена је статистички значајно виша концентрација IgM према *C. jejuni* код деце са ентероколитисом (Md=77,69U/ml, n=46) у односу на децу без ентероколитиса (Md=49,68U/ml, n=116), U=2119, z=-2,039, p=0,041, r=0,16 - мали утицај). Анализом перцентилних крива серумских концентрација IgM на *C. jejuni* уочава се појава разлике у серумским концентрацијама између деце са ентероколитисом и деце без ентероколитиса након 50-тог перцентила (граф.4.2.).



P, перцентилна вредност; IgM, имуноглобулин M

Графикон 4.2. Перцентилне вредности серумских концентрација IgM према *C. jejuni* у односу на постојање ентероколитиса

ROC крива је употребљена за израчунавање *cut off* вредности серумске концентрације IgM према *C. jejuni* за утврђивање специфичности и сензитивности овог маркера у серолошком дијагностиковању кампилобактериозног ентероколитиса. Концентрација IgM према *C. jejuni* може бити маркер ентероколитиса изазваног *C. jejuni* ($p=0,041$) за *cut off* 59,02U/ml, при чему је сензитивност теста 60,9% и специфичност 61,2 % (граф.4.3., таб. 4.2.).

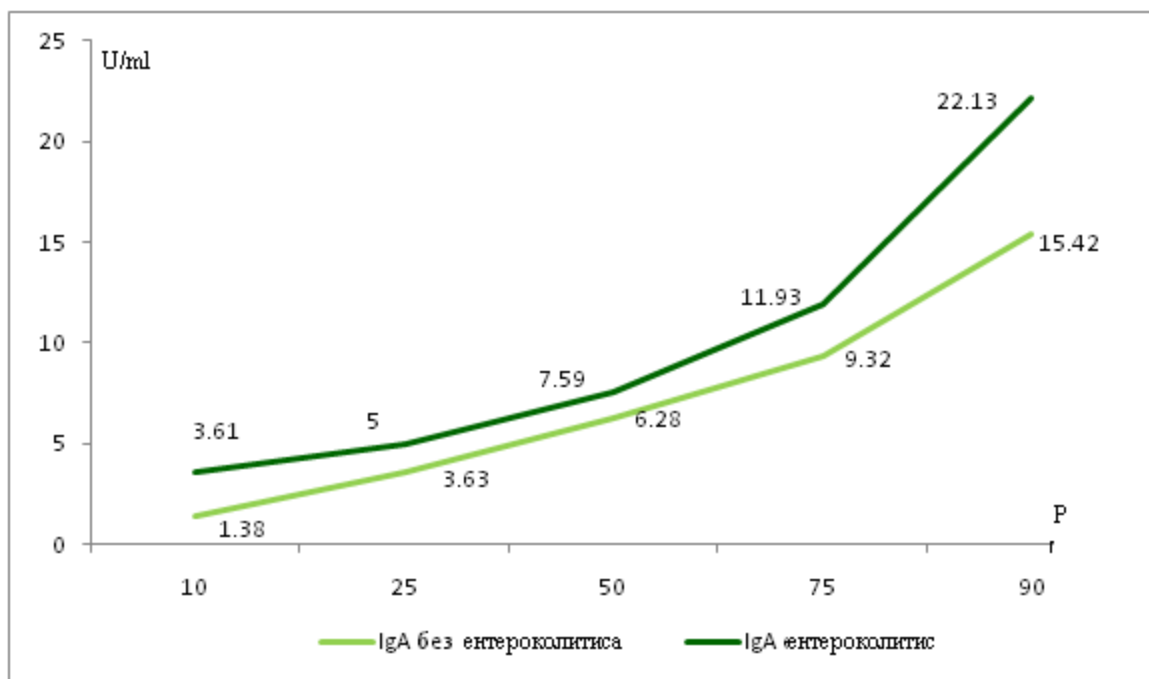


Графикон 4.3. ROC крива сензитивности и специфичности серумских концентрација IgM према *C. jejuni* у односу на постојање ентероколитиса

Табела 4.2. *Cut off* вредности IgM према *C. jejuni* као маркер ентероколитиса код деце узраста до две године

Серумска концентрација IgM према <i>C. jejuni</i> (U/ml) \geq	Сензитивност (%)	Специфичност (%)
18,05	91,3	9,05
59,02	60,09	61,2
161,84	28,3	90,0

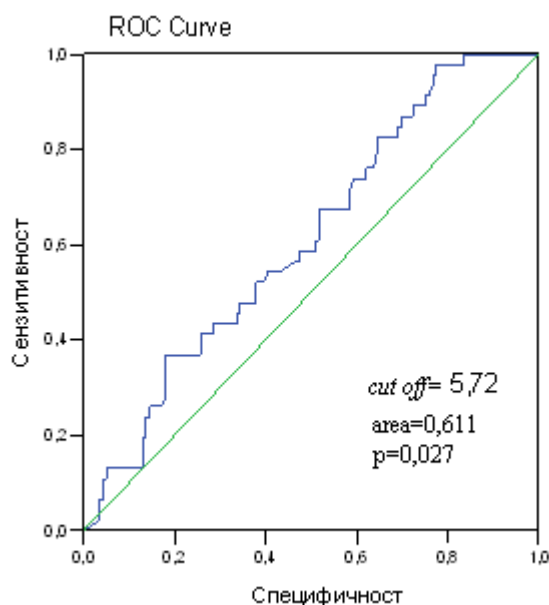
Утврђена је статистички значајно виша концентрација IgA према *C. jejuni* код деце са ентероколитисом (Md=7,59 U/ml, n=46) у односу на децу без ентероколитиса (Md=6,28U/ml, n=116), $U=2074$, $z=-2,206$, $p=0,027$, $r=0,17$. Анализом перцентилних крива серумских концентрација IgA на *C. jejuni* у односу на постојање ентероколитиса, уочава се разлика у серумским концентрацијама на свим перцентилима (граф. 4.4.).



P, перцентилна вредност; IgA, имуноглобулин A

Графикон 4.4. Перцентилне вредности серумских концентрација IgA према *C. jejuni* у односу на постојање ентероколитиса

ROC крива је употребљена за израчунавање *cut off* вредности серумске концентрације IgA према *C. jejuni* за утврђивање специфичности и сензитивности овог маркера у серолошком дијагностиковању кампилобактериозног ентероколитиса. Према овим резултатима, концентрација IgA према *C. jejuni* може бити маркер ентероколитиса изазваног *C. jejuni* ($p=0,027$) за *cut off*=5,72U/ml, када сензитивност теста износи 67,39%, а специфичност 48,28% (граф. 4.5., таб. 4.3.).



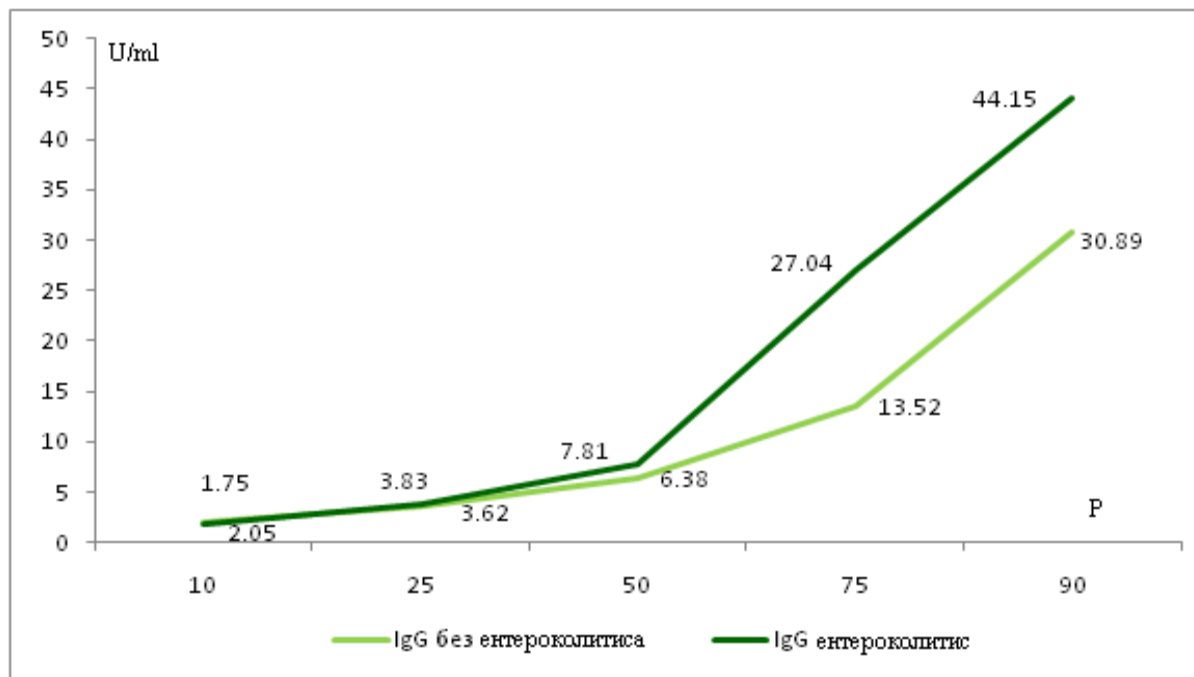
Графикон 4.5. ROC крива сензитивности и специфичности серумских концентрација IgA према *C. jejuni* у односу на постојање ентероколитиса

Табела 4.3. *Cut off* вредности IgA према *C. jejuni* као маркер ентероколитиса код деце узраста до две године

Серумска концентрација IgA према <i>C. jejuni</i> (U/ml) \geq	Сензитивност (%)	Специфичност (%)
4,6	89,1	27,6
5,72	67,4	48,3
15,6	13,0	90,5

IgA, имуноглобулин А

Није утврђена статистички значајна разлика у серумским концентрацијама IgG на *C. jejuni* између деце са ентероколитисом (Md=7,81U/ml, n=46) у односу на децу без ентероколитиса (Md=6,38U/ml, n=116), $U=2321$, $z=-1,289$, $p=0,197$. Анализом перцентилних крива серумских концентрација IgG на *C. jejuni* у односу на постојање ентероколитиса, уочава се разлика у серумским концентрацијама тек на 75-том перцентилу (граф.4.6.).

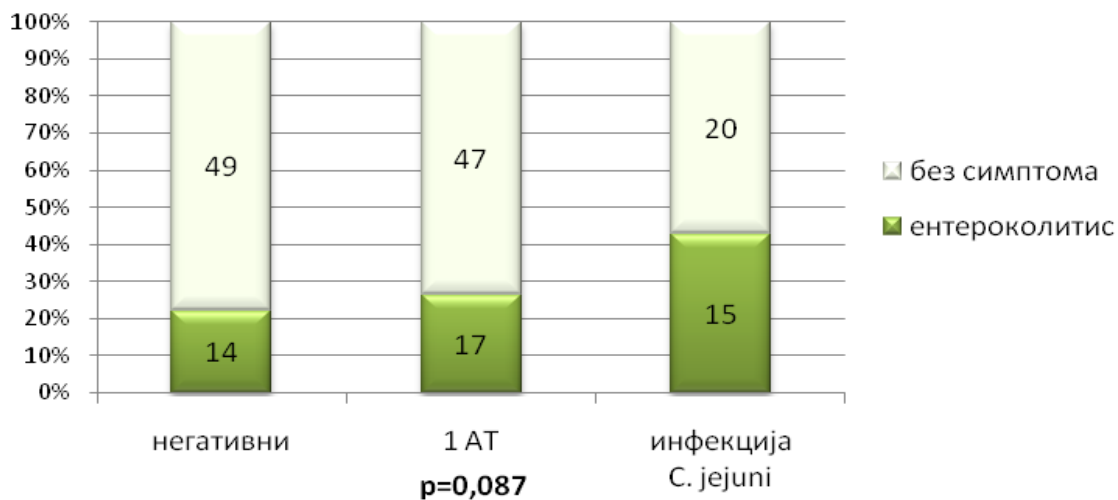


P, перцентилна вредност; IgG, имуноглобулин Г.

Графикон 4.6. Перцентилне вредности серумских концентрација IgG према *C. jejuni* у односу на постојање ентероколитиса

У односу на налаз антитела у серуму, дефинисане су три категорије испитаника: 0=одсуство налаза антитела, 1=налаз једног специфичног антитела, 2=налаз два специфична антитела, инфекција *C. jejuni*. У групи деце без антитела према *C. jejuni*, њих 22,2% (n=14/63) је имало ентероколитис друге етиологије према подацима из анамнезе. У групи деце код које је утврђено присуство једног антитела према *C. jejuni*, учесталост ентероколитиса је била слична као код деце без антитела и износила је 26,6% (n=17/64), док је без симптома било 73,4% (n=47/64).

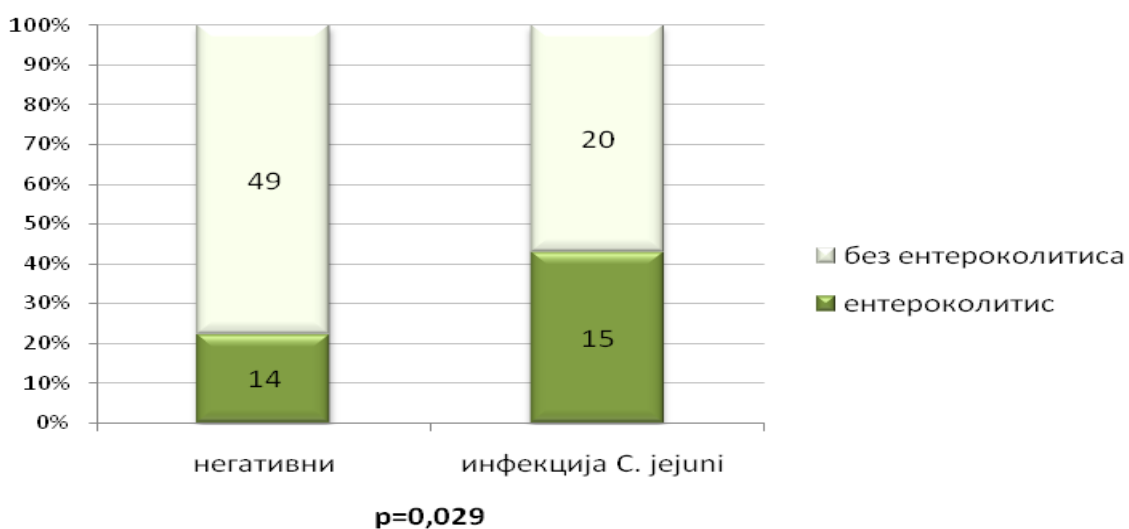
У групи деце са инфекцијом *C. jejuni* утврђен је највећи проценат клиничко манифестованог ентероколитиса (42,9%, n=15/35), док је 57,1% (n=20/35) имало асимптоматски облик болести (граф. 4.7.).



АТ, антитело.

Графикон 4.7. Учесталост ентероколитиса у односу на серопозитивност према *C. jejuni*

Када се испитује разлика у учесталости ентероколитиса код деце без налаза антитела и деце са налазом два антитела према *C. jejuni*, уочава се постојање статистички значајно веће учесталости ентероколитиса код деце са налазом антитела према *C. jejuni* 42,9%, n=15/35, у односу на децу без антитела 22,2% (n=14/63) p=0,029 (граф.4.8.).



Графикон 4.8. *C. jejuni* инфекција у односу на постојање ентероколитиса

Није утврђена разлика у учесталости ентероколитиса између деце са налазом само једног специфичног антитела (26,6%, n=17/64) у односу на децу без налаза антитела (22,2%, n=14/63), p=0,359; као ни у учесталости ентероколитиса између деце са једним позитивним антителом и инфекцијом *C. jejuni* (26,6%, n=17/64 vs 42,9%, n=15/35) p=0,077.

4.2 Клиничке манифестације ентероколитиса код деце са налазом антитела према *C. jejuni*

Учесталост симптома ентероколитиса по групама деце у односу на налаз серумских антитела према *C. jejuni* приказана је у табели 4.4. Деца са инфекцијом *C. jejuni* од симптома ентероколитиса најчешће имају дијареју (31,4%, n=11/35), док деца без налаза антитела према *C. jejuni* најчешће имају повраћање (12,7%, n=8/63) (p=0,049).

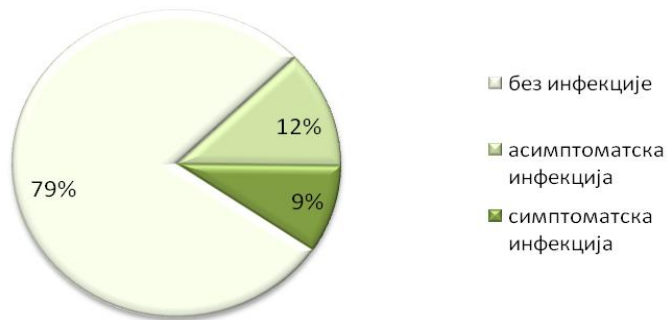
Табела 4.4. Учесталост клиничких манифестација у односу на постојање инфекције *C. jejuni*

Групе деце	Без			Оба симптома	Укупно (%)	
	Симптома n (%)	Дијареја	Повраћање			
Сви	116 (71,6)	31 (19,1)	13 (8,0)	2 (1,2)	162	
Са инфекцијом	20 (57,1)	11 (31,4)	3 (8,6)	1 (2,9)	35	p=0,049
Са једним антителом	47 (73,4)	14 (21,9)	2 (3,1)	1 (1,6)	64	
Без налаза антитела	49 (77,8)	6 (9,5)	8 (12,7)	0 (0)	63	

n, број испитаника

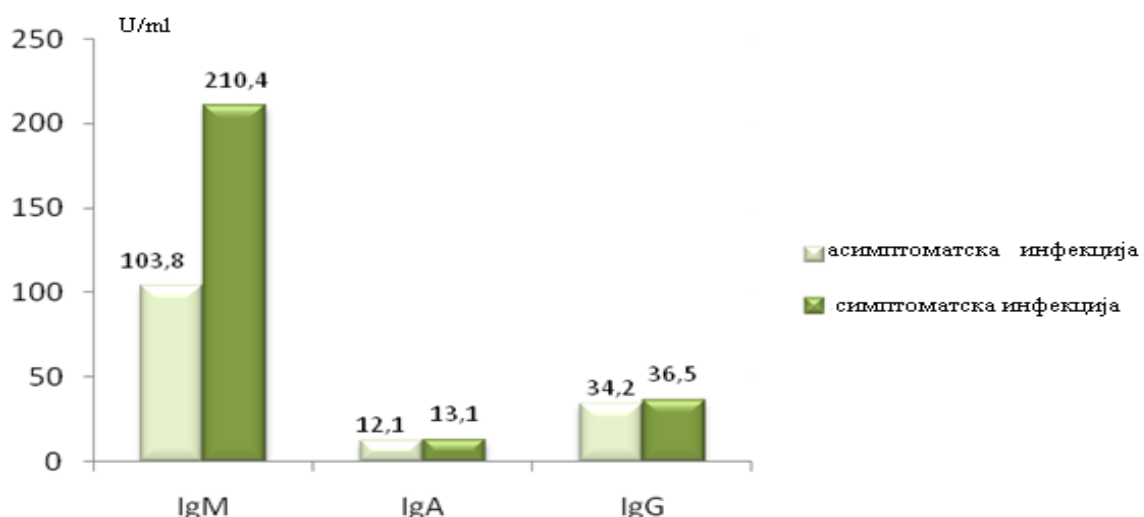
Учесталост инфекције *C. jejuni* у испитиваној популацији деце у овом истраживању износила је 21,6% (n=35/162), при чему је симптоматска инфекција утврђена у 9,3% (n=15/162), док је асимтоматску инфекцију имало 12,3% (n=20/162) (граф. 4.9.).

**Графикон 4.9. Учесталост *C. jejuni* инфекције код деце
узраста до две године**



Уколико се из испитиване групе искључе деца која су имала једно позитивно антитело (n=64), анализа учесталости симптома ентероколитиса у односу на позитиван налаз према *C. jejuni* показала је статистички значајно већу учесталост позитивних налаза према *C. jejuni* у групи деце са ентероколитисом 51.7% (n=15/29) у односу на децу без ентероколитиса 29% (n=20/69; p=0,032).

Утврђена је статистички значајно виша концентрација IgM антитела према *C. jejuni* код деце са симптоматским обликом (Md=210,42 U/ml, n=15) у односу на децу са асимптоматским обликом инфекције (Md=103,83 U/ml, n=20), U=87, z=-2,101, p=0,036, r=0,36. Између група деце са симптоматским и асимптоматским обликом болести није утврђена статистички значајна разлика у концентрацијама IgA (Md=13,09U/ml, n=15 vs Md=12,15U/ml, n=20, p=0,987) и IgG (Md=36,5U/ml, n=15 vs Md=34,22U/ml, n=20, p=0,908) према *C. jejuni* (граф. 4.10.).

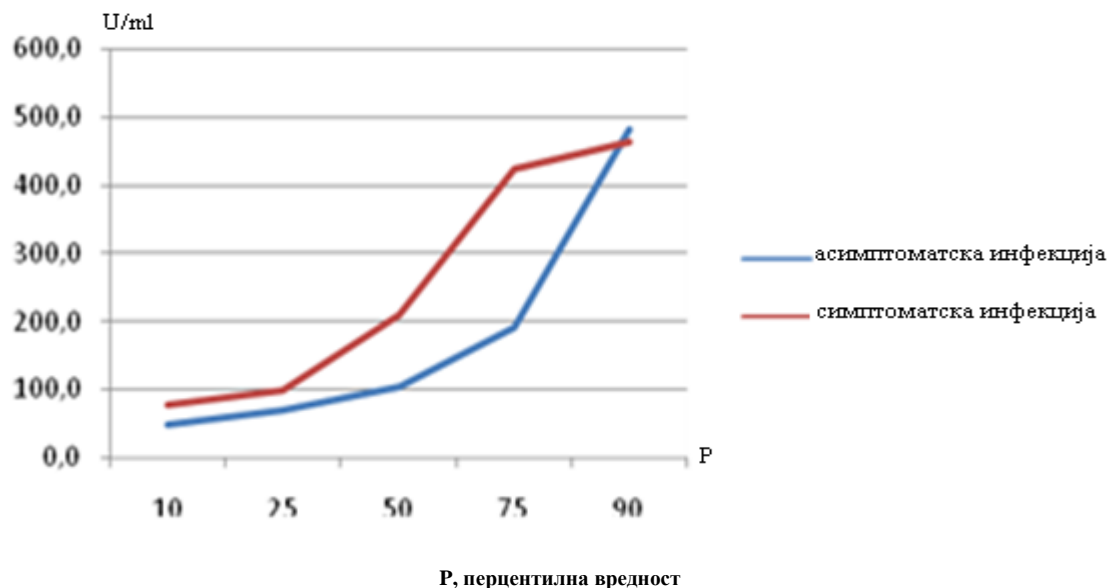


IgA, имуноглобулин А; IgM, имуноглобулин М; IgG, имуноглобулин Г

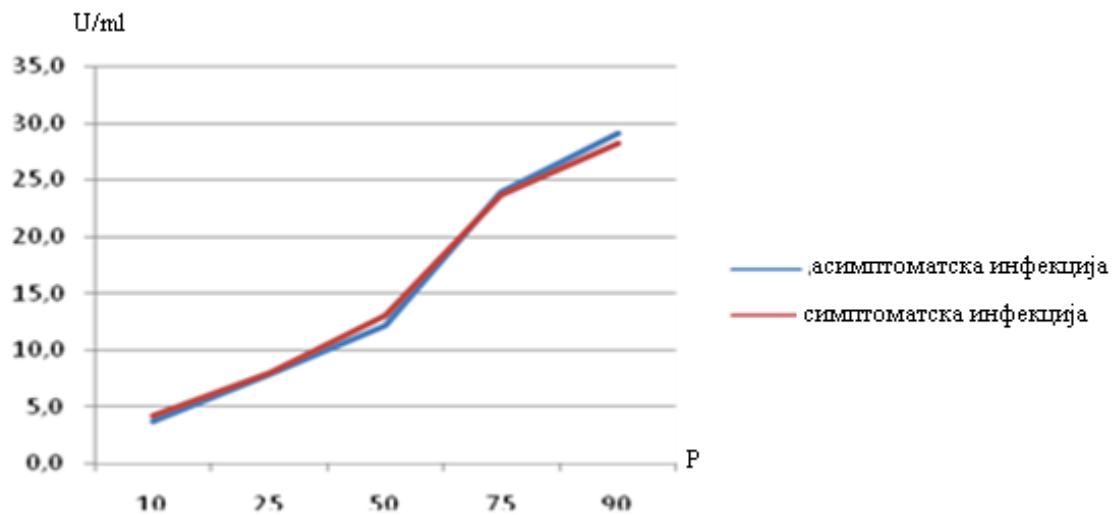
Графикон 4.10. Медијане концентрација специфичних антитела према *C. jejuni* у односу на клиничку манифестацију инфекције

Група деце која су имала инфекцију *C. jejuni* анализирана је по перцентилним вредностима серумских концентрација различитих типова специфичних антитела у односу на клиничко испољавање инфекције (за IgM граф. 4.11.; за IgA, граф. 4.12.; за IgG, граф. 4.13.).

Деца са манифестном инфекцијом у односу на децу са асимptomатским обликом инфекције имала су повишене перцентилне вредности IgM у свим перцентилним групама изузев у групи деце која су продуковала високу концентрацију IgM (преко 90-тог перцентила) на *C. jejuni*. Деца која имају јак IgM хуморални одговор и у симптоматским и у асимptomатским инфекцијама стварају сличну количину специфичних IgM према *C. jejuni*. Деца која реагују високом продукцијом IgG у случају симптоматске *C. jejuni* инфекције продкују ипак мање специфичних IgG у односу на децу која су имала асимptomатске облике инфекције. Хуморални IgA одговор се не разликује у односу на манифестацију *C. jejuni* инфекције по перцентилним групама.

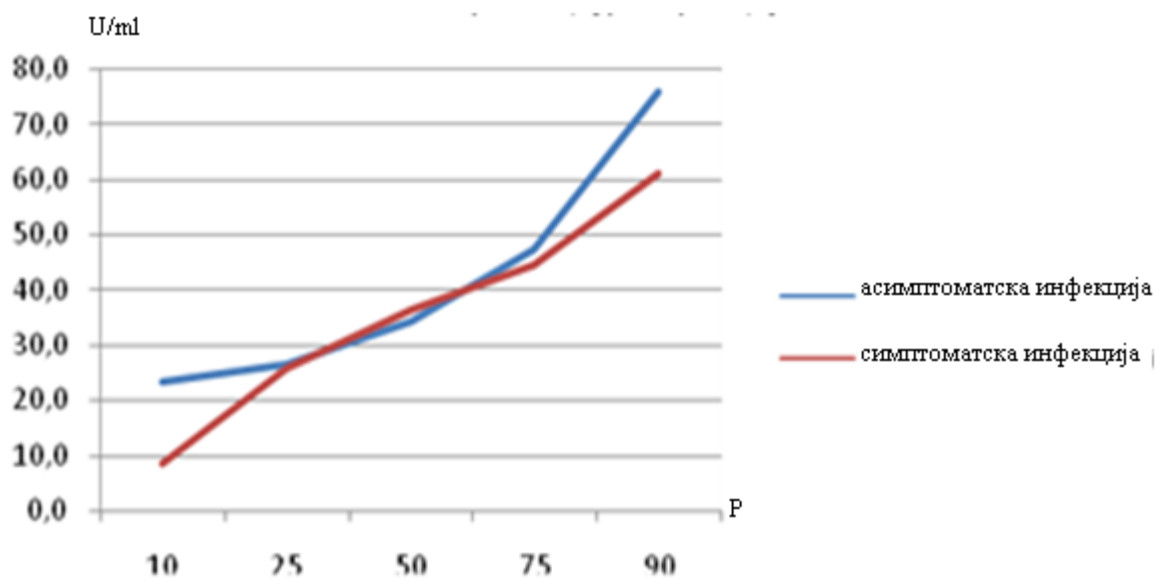


Графикон 4.11. Перцентилна вредности IgM у односу на манифестацију инфекције



P, перцентилна вредност

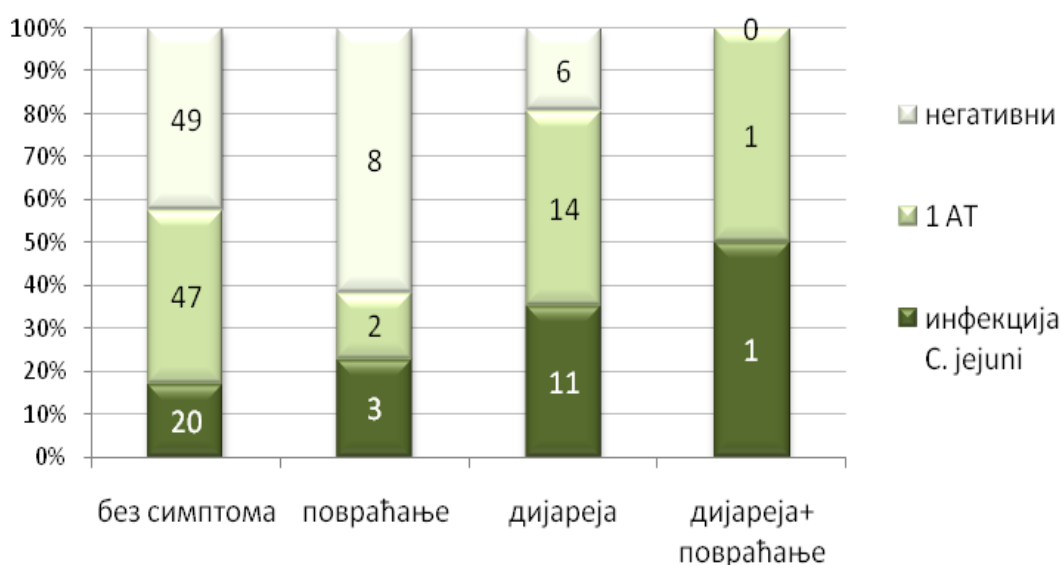
Графикон 4.12. Перцентилна вредности IgA у односу на манифестацију инфекције



P, перцентилна вредност

Графикон 4.13. Перцентилна вредности IgG у односу на манифестацију инфекције

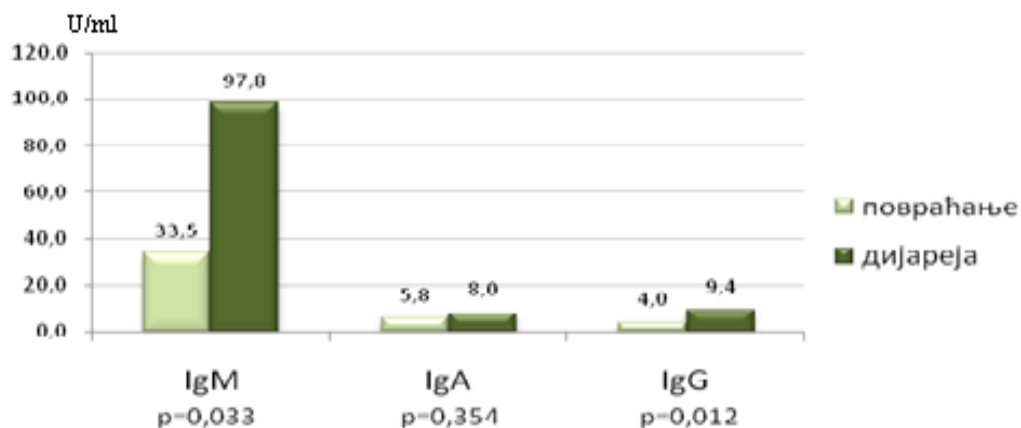
У групи деце без симптома ентероколитиса, 17,2% (n=20/116) је имало асимптоматски инфекцију *C. jejuni*, потврђену налазом два специфична антитела, док је код још 40,5% (n=47/116) доказано специфично антитело класе IgM. Деца која су имала само повраћање ређе су имала налаз специфичних антитела према *C. jejuni* (две класе антитела 23,1% (n=3/13) и једна класа антитела – 15,4%, n=2/13), док је у групи деце са дијарејом налаз антитела према *C. jejuni* био чешћи (две класе антитела - 35,5% (n=11/31) и једне класе антитела - 45,2%, n=14/31). Од двоје деце која су имала ентероколитис праћен проливом и повраћањем, једно је имало инфекцију *C. jejuni* (50%, n=1/2) (граф.4.14.).



АТ, антитело

Графикон 4.14. Симптоми ентероколитиса у односу на серопозитивност према *C. jejuni*

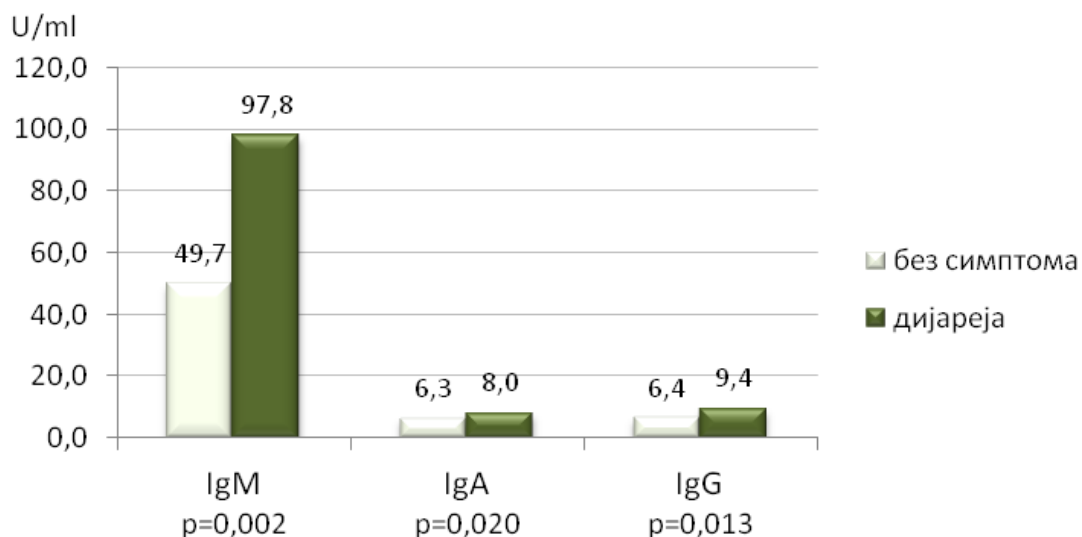
Утврђене су статистички значајно више серумске концентрације IgM према *C. jejuni* код деце са дијарејом (Md=97,8, n=33) у односу на децу са повраћањем (Md=33,5, n=13); p=0,033. Серумске концентрације IgG су такође биле статистички значајно више код деце са дијарејом у односу на децу са повраћањем (Md=9,4, n=33 vs Md=4,0 n=13) p=0,012. Није утврђена статистички значајна разлика у вредностима серумских концентрација IgA у односу на симптоме ентероколитиса p=0,354 (граф.4.15.).



IgA имуноглобулин А; IgM, имуноглобулин М; IgG, имуноглобулин Г

Графикон 4.15. Медијане концентрација специфичних антитела према *C. jejuni* у односу на симптоме ентероколитиса код деце

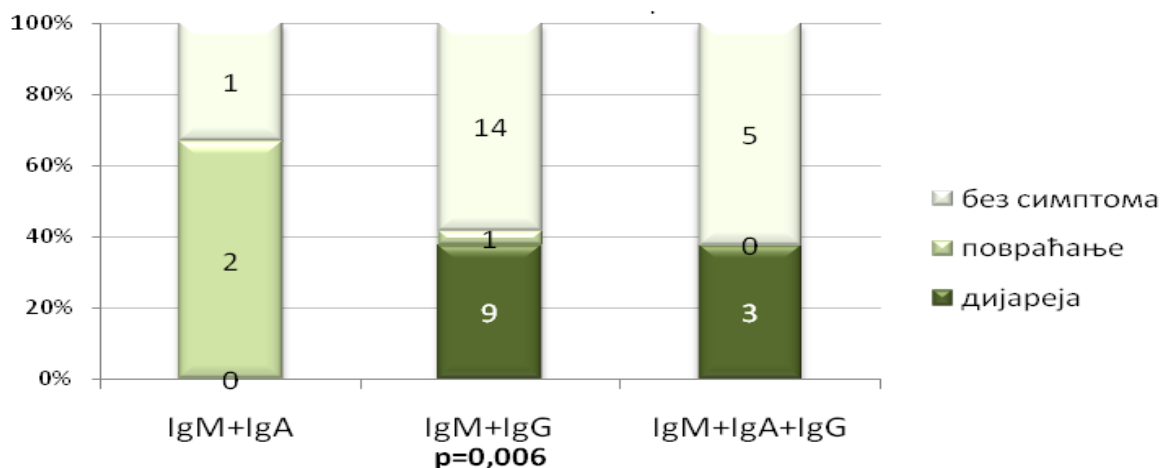
Утврђена је статистички значајна разлика у серумским концентрацијама свих специфичних антитела према *C. jejuni* између деце која су као доминантни симптом ентероколитиса имала дијареју (n=33) и деце без дијареје (n=129) (за IgM U=1247,5, z=-3,047, p=0,002, r=0,25; за IgA U=1403,5, z=-2,334, p=0,020, r=0,19; за IgG U=1373,5, z=-2,471, p=0,013) (граф. 4.16.).



IgA, имуноглобулин А; IgM, имуноглобулин М; IgG, имуноглобулин Г

Графикон 4.16. Медијане серумских концентрација специфичних антитела према *C. jejuni* у односу на дијареју

Комбинација класа IgM+IgA, као показатељ примарне инфекције је ретка, јавила се код само троје деце, када је инфекција била асимтоматска или се манифестовала повраћањем без дијареје. Комбинација IgM+IgG праћена је дијарејом у 37,5% (n=9/24), као и комбинација IgM+IgA+IgG (37,5%, n=3/8) (граф. 4.17.).



IgA, имуноглобулин A; IgM, имуноглобулин M; IgG, имуноглобулин Г

Графикон 4.17. Учесталост комбинација класа специфичних антитела према *S. jejuni* у односу на симптоме ентероколитиса

Хематолошки статус

Дескриптивне карактеристике испитиваних хематолошких параметара у испитиваној групи деце приказане су у табели 4.5.

Табела 4.5. Дескриптивне карактеристике испитиваних хематолошких параметара

Обележје	X	SD	Md	Категорије	n (%)
Број еритроцита ($10^{12}/L$)	4,58	0,4	4,56	Нема анемију Има анемију	103 (82,4) 22 (17,6)
Хемоглобин (g/L)	117,8	9,1	117		
Хематокрит	0,349	0,032	0,350	Нормални Повишени број	112 (89,6) 13 (10,4)
Леукоцити ($10^9/L$)	10,9	3,4	10,2		
Тромбоцити ($10^9/L$)	368	107	369	Нема тромбоцитопенију	122 (97,6)
				Има тромбоцитопенију	3 (2,4)

X, средња вредност; SD, стандардна девијација; Md, медијана; n, број испитаника.

Параметри хематолошког статуса код деце у односу на постојање симптома ентероколитиса у категоријама деце које су дефинисане налазом антитела према *C. jejuni* приказани су у табели 4.6. Није утврђена статистички значајна разлика у вредностима хематолошких параметара по испитиваним категоријама. Гранична статистичка значајност разлике утврђена је у броју леукоцита између деце са симптоматском *C. jejuni* инфекцијом која су имала мањи број леукоцита (Md=9,1) у односу на децу са ентероколитисом без налаза антитела према *C. jejuni* (Md=11,3) Mann W. U=36,5, z=-1,817, p=0,069.

Табела 4.6. Медијане параметара хематолошког статуса у односу на постојање симптома ентероколитиса и *C. jejuni* инфекцију

Обележје	Категорије	Er (n10 ¹² /L)	Hgb (g/L)	Htc	Le (n10 ⁹ /L)	Tr (n10 ⁹ /L)
Инфекција <i>C. jejuni</i>	Симптоматска n=12	4,4	121	0,355	9,1	323
	Асимптоматска n=20	4,6	115	0,340	10,6	382
	Укупно n=32	4,5	117	0,350	10,2	355
Налаз једног антитела према <i>C. jejuni</i>	Са ентероколитисом n=15	4,6	120	0,343	11,5	383
	Без ентероколитиса n=35	4,5	117	0,346	9,3	364
	Укупно n=50	4,5	117	0,345	9,6	369
Без налаза антитела према <i>C. jejuni</i>	Са ентероколитисом n=11	4,4	118	0,350	11,3	329
	Без ентероколитиса n=32	4,7	117	0,357	10,9	392
	Укупно n=43	4,6	117	0,352	10,9	374
Укупно	n=125	4,6	117	0,350	10,1	368

Er, еритроцити; Hgb, хемоглобин; Htc, хематокрит; Le, леукоцити; Tr, тромбоцити n, број испитаника.

Анемија је утврђена код 22 детета (17,6%). Није утврђена разлика у учесталости анемије између деце са ентероколитисом (21,1%, n=8/38) и деце без ентероколитиса (16,1%, n=14/87), p=0,333. Није утврђена статистички значајна разлика у учесталости анемије између деце без налаза антитела према *C. jejuni* (14%, n=6/43) и деце са инфекцијом *C. jejuni* (15,6%, n=5/32), p=0,546. У групи деце са инфекцијом *C. jejuni* није утврђена статистички значајна разлика у учесталости анемије између деце са симптоматским обликом (16,7%, n=2/12) и деце са асимптоматским обликом инфекције (15%, n=3/20), p=0,634.

Повишен број леукоцита ($\geq 15 \times 10^9/L$) утврђен је код 13 (10,4%) деце. Иако су деца са ентероколитисом чешће имала висок број леукоцита (15,8%, n=6/38) од деце без ентероколитиса (8,0%, n=7/87), није достигнута статистичка зналајност ове разлике,

$p=0,162$. У групи деце са *C. jejuni* инфекцијом утврђена је мања учесталост повишеног броја леукоцита (6,3%, $n=2/32$) у односу на 11,6% ($n=5/43$) у групи деце без налаза антитела према *C. jejuni*, али без статистичке значајности $p=0,355$. У групи деце са инфекцијом *C. jejuni* деца са симптоматским обликом болести ни у једном случају нису имала висок број леукоцита (0%, $n=0/12$), док је то био случај у 10% ($n=2/20$) код деце са асимптоматским обликом инфекције, $p=0,383$.

4.3 Испитивање учесталост атопије код деце узраста до две године у односу на постојање налаза антитела према *C. jejuni*

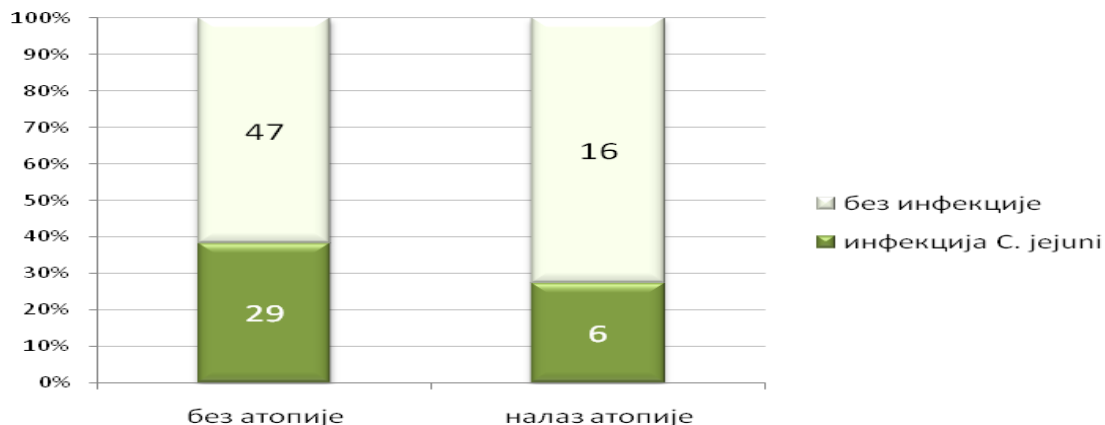
У испитиваној групи било је 39 деце са атопијом што представља учесталост атопије у испитиваној групи деце узраста до две године од 24,1% (таб. 4.7.).

Табела 4.7. Учесталост инфекције *C. jejuni* и постојања симптома у односу на атопију

Обележје	Категорије	n (%)	Атопија, n (%)	
			Са атопијом	Без атопије
Инфекција <i>C. jejuni</i>	Симптоматска	15 (15,3)	2 (9,1)	13 (17,1)
	Асимптоматска	20 (20,4)	4 (18,2)	16 (21,1)
Без АТ према <i>C. jejuni</i>	Са ентероколитисом	14 (14,3)	4 (18,2)	10 (13,2)
	Без ентероколитиса	49 (50)	12 (54,5)	37 (48,7)
Укупно		98 (100)	22 (100)	76 (100)

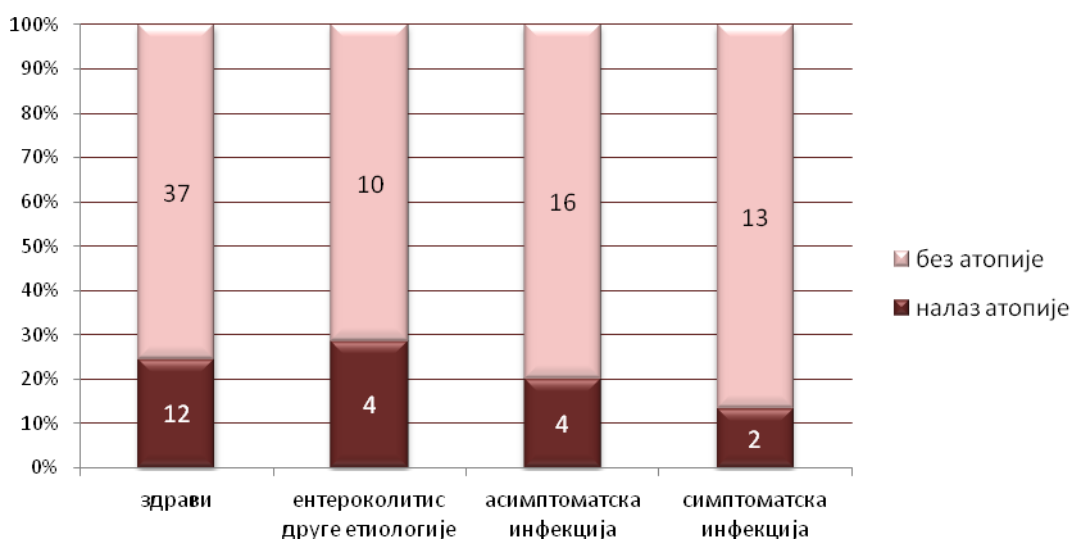
АТ, антитело; n, број испитаника

Иако је учесталост инфекције *C. jejuni* мања у групи деце са атопијом (27,3%, $n=6/22$) у односу на децу без атопије (38,3%, $n=29/76$), није достигнута статистичка значајност ове разлике ($p=0,248$) (граф. 4.18.).



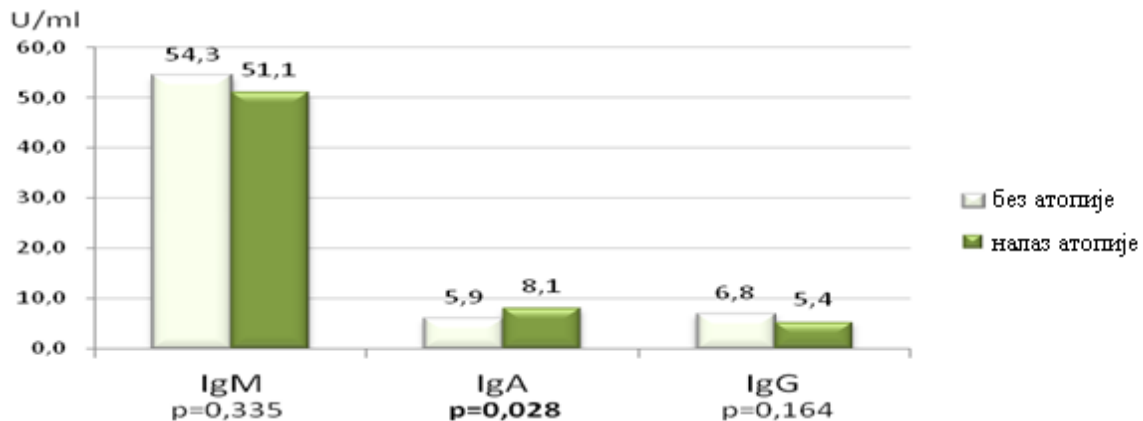
Графикон 4.18. Учесталост инфекције *C. jejuni* у односу на атопију

Групу деце код којих нису доказана антитела према *C. jejuni* поделили смо на здраву децу и децу са ентероколитисом друге етиологије, док смо децу са инфекцијом *C. jejuni* разматрали као симптоматски и асимптоматски облик. У односу на клиничко испољавање ентероколитиса, уочава се тренд смањивања учесталости атопије у групи деце са симптоматским обликом *C. jejuni* инфекције, али без статистички значајне разлике ($p=0,752$) (граф. 4.19.).



Графикон 4.19. Учесталост атопије у односу на клиничко испољавање ентероколитиса

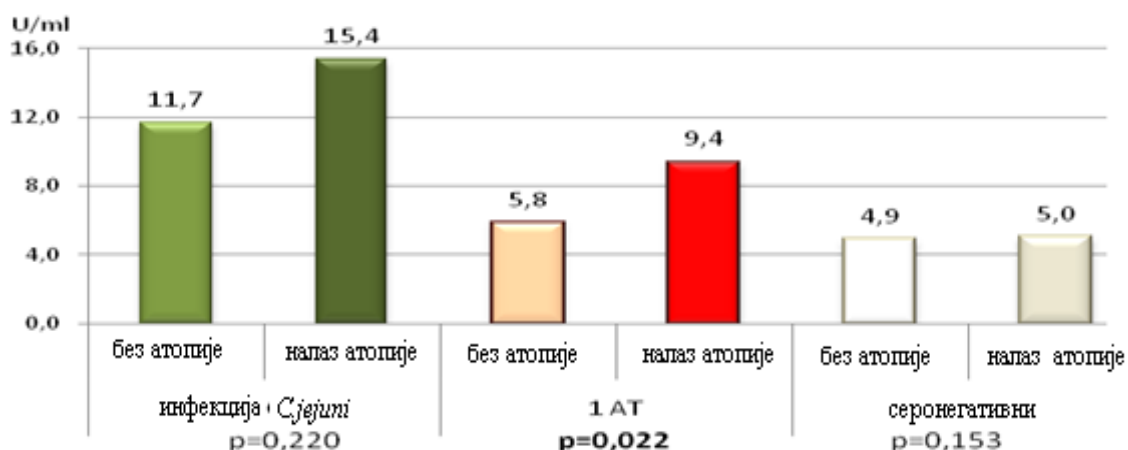
Серумске концентрације IgA према *C. jejuni* су статистички значано више код деце са атопијом (Md=8,11, n=39) у односу на децу без атопије (Md=5,91, n=123) (U=1 836,5, z=-2,202 p=0,028, r=0,17). Није утврђена статистички значајна разлика између испитиваних група у серумским концентрацијама IgM (p=0,335) и IgG (p=0,164) (граф. 4.20.).



IgA, имуноглобулин А; IgM, имуноглобулин М; IgG, имуноглобулин Г

Графикон 4.20. Медијане концентрација специфичних антитела према *C. jejuni* у односу на атопију

Анализирајући IgA одговор по категоријама налаза антитела у односу на атопију уочили смо да у групи деце са инфекцијом *C. jejuni* није било разлике у серумским концентрацијама IgA према *C. jejuni* у односу на атопију, али је статистички значајна разлика постојала у концентрацијама специфичних IgA у категорији деце са налазом једног позитивног антитела према *C. jejuni* IgM класе, при чему је концентрација била виша код деце са атопијом у односу на децу без атопије (U=248,5, z=-2,296, p=0,022) (граф.4.21).

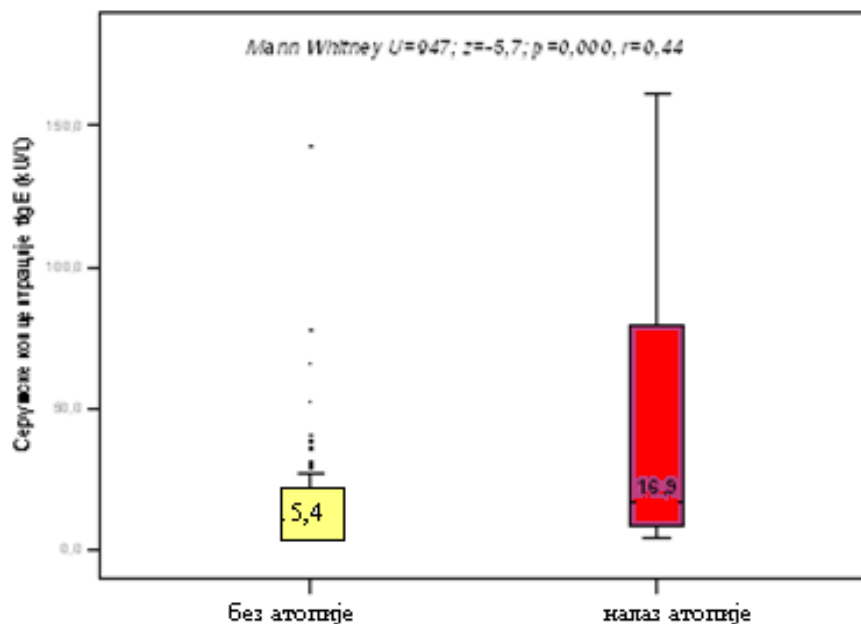


АТ, антитело.

Графикон 4.21. Серумске концентрације IgA према *C. jejuni* у односу на атопију

Повезаност серумске концентрације tIgE и хуморалног одговора према *C. jejuni*

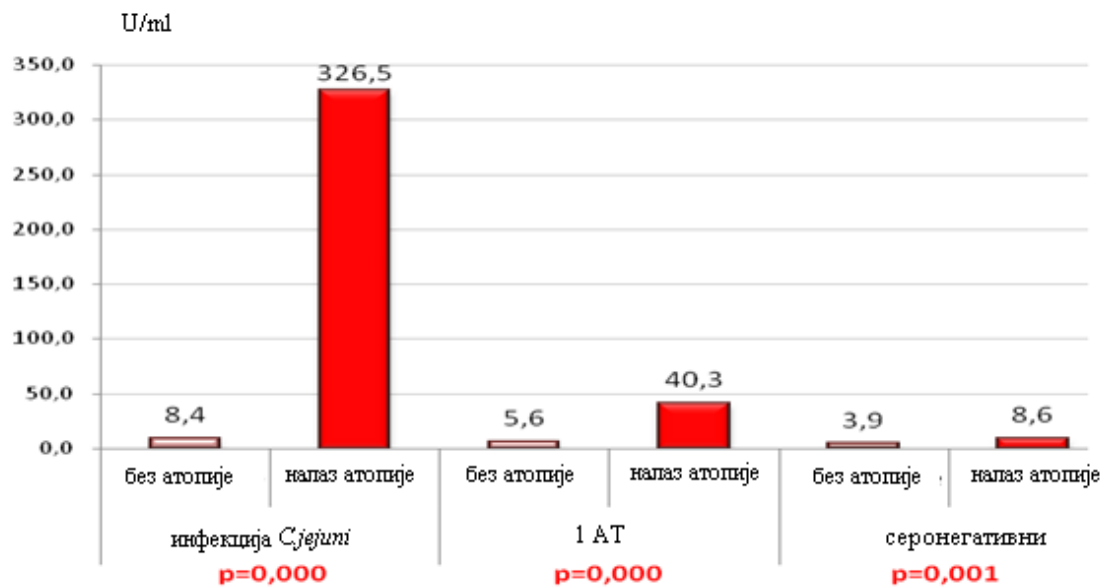
Утврђене су више серумске концентрације tIgE код деце са атопијом (n=39) у односу на децу без атопије (n=123) (граф. 4.22.).



Графикон 4.22. Медијане серумских концентрација tIgE у односу на атопију

Деца са атопијом увек имају више серумске концентрације tIgE у односу на децу без атопије, без обзира на инфекцију *C. jejuni* (граф. 4.23.), с тим што је:

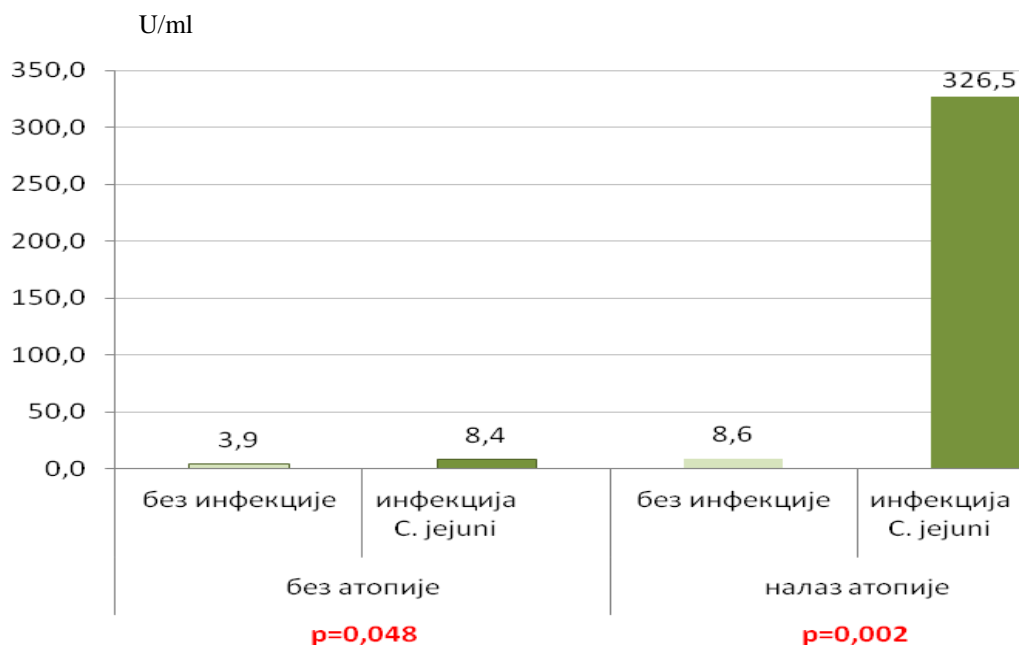
- у групи деце са инфекцијом концентрација tIgE маркер атопије за **cut off ≥ 34,25 kU/L**, при чему је сензитивност теста је 83% и специфичност 93% (area 0,931, p=0,001).
- у групи деце са позитивним једним антителом према *C. jejuni* (IgM класе) tIgE маркер атопије за **cut off ≥ 14,4 kU/L**, при чему је сензитивност теста је 70,6% и специфичност 76,6 % (area 0,844, p=0,000).
- у групи деце без инфекције концентрација tIgE маркер атопије за **cut off ≥ 5,91 kU/L** при чему је сензитивност теста 75%, а специфичност 65% (area 0,772, p=0,001).



AT, антитело.

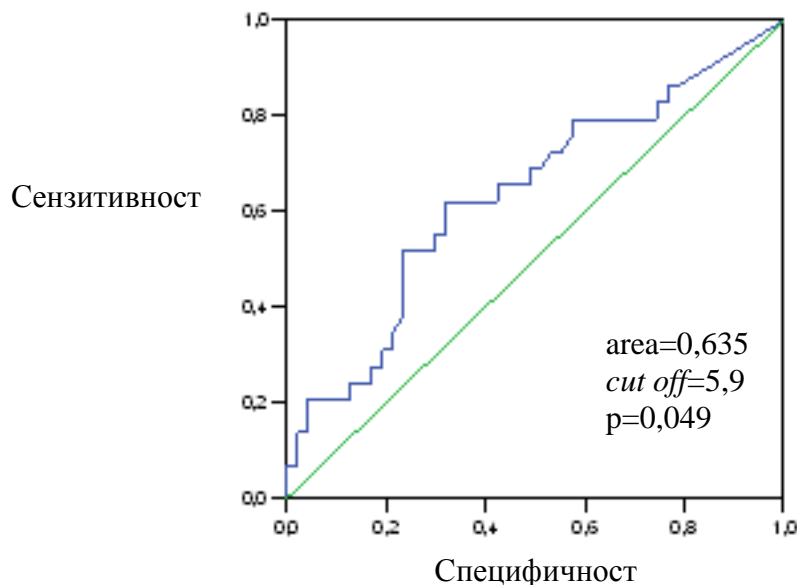
Графикон 4.23. Серумске концентрације tIgE и инфекције *C. jejuni* у односу на атопију

Деца са инфекцијом *C. jejuni* имају више серумске концентрације tIgE у односу на децу без инфекције и у групи деце без атопије и у групи деце са атопијом (граф.4.24.).



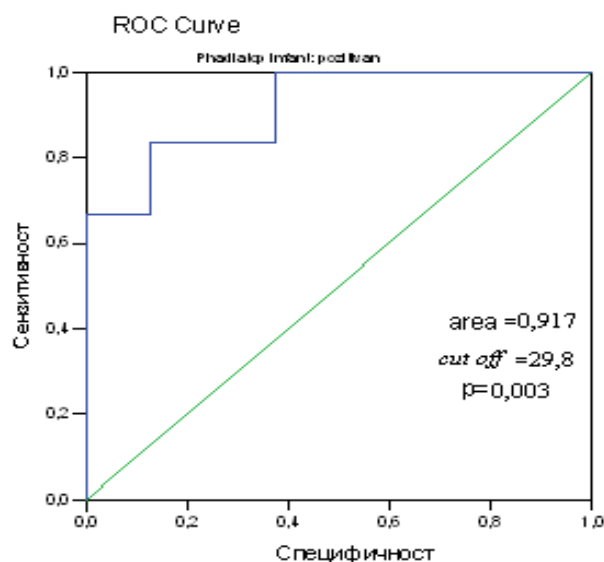
Графикон 4.24. Серумске концентрације tIgE код деце са и без атопије у односу на инфекцију *C. jejuni*

Концентрација tIgE може указивати на инфекцију *C. jejuni* код деце без атопије ($p=0,049$) за $cut\ off \geq 5,9$ kU/L, при чему је сензитивност теста 62% и специфичност 68,1% (граф. 4.25., таб. 4.8.).



Графикон 4.25. ROC крива сензитивности и специфичности серумске концентрације tIgE која указују на инфекцију *C. jejuni* код деце узраста до две године без атопије

Концентрација tIgE може указивати на инфекцију *C. jejuni* код деце са атопијом ($p=0,003$) за $cut\ off \geq 29,8$ kU/L, при чему је сензитивност теста 83,3%, а специфичност 87,5% (граф.4.26., таб.4.8.).

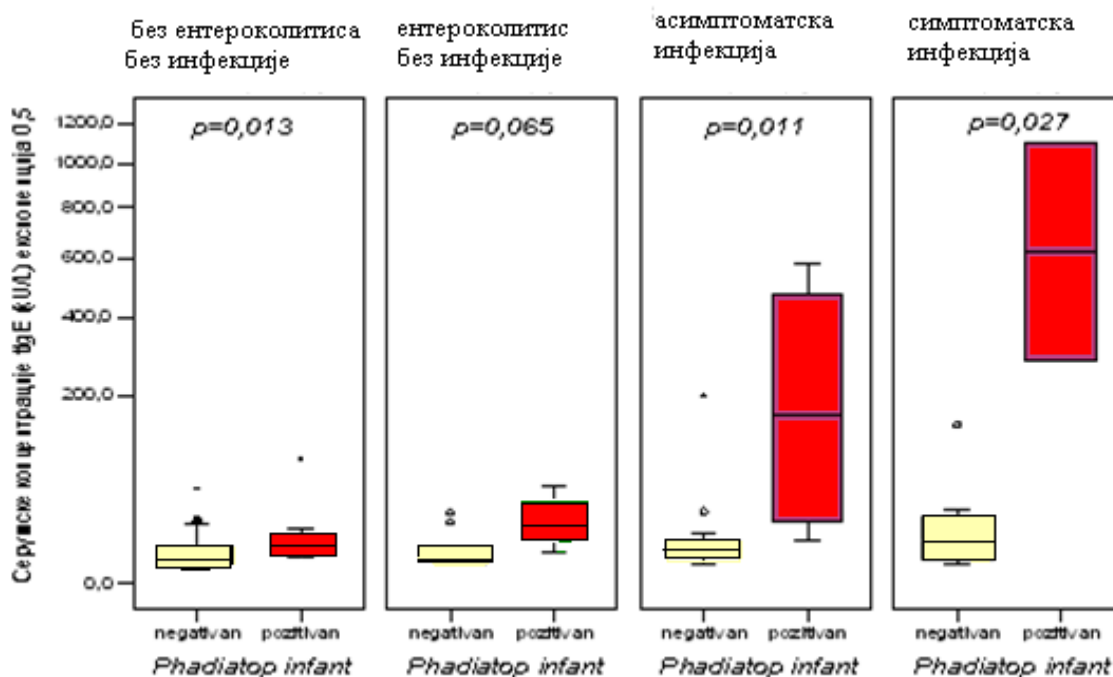


Графикон 4.26. ROC крива сензитивности и специфичности серумске концентрације tIgE која указује на инфекцију *C. jejuni* код деце узраста до две године са атопијом

Табела 4.8. Cut off вредности tIgE које указују на инфекцију *C. jejuni* код деце узраста до две године

Серумска концентрација tIgE (kU/L) \geq	Сензитивност (%)	Специфичност (%)
Деца без атопије	5,9	62,1
Деца налазом атопије	29,8	87,5

Анализа серумске концентрације tIgE као маркера атопије, показала је да је cut off вредност најмања у групи деце која немају ни *C. jejuni* инфекцију ни ентероколитис и износи 5,9kU/L, док је у групи деце са симптоматском *C. jejuni* инфекцијом је највиша и износи 86,9kU/L (граф. 4.27.и таб. 4.9.).



Графикон 4.27. Серумска концентрација tIgEу зависности од *C.jejuni* инфекције и испољавање ентероколитиса у односу на атопију

Табела 4.9. Налаз укупних IgE као маркер атопије у групи деце са и без *C.jejuni* инфекције у односу на испољавање ентероколитиса

Инфекција	Симптоми	Атопија	Медијане tIgE (kU/L)	Cut off \geq	Сензитивност	Специфичност
Инфекција <i>C. jejuni</i>	Симптоматска	Налаз атопије	688,5	86,9	100%	93%
		Без атопије	10,6			
	Асимптоматска	Налаз атопије	203,8	33,7	75%	94%
		Без атопије	7,4			
Без налаза АТ према <i>C.jejuni</i>	Са ентероколитисом	Налаз атопије	19,4	11,9	75%	80%
		Без атопије	2,9			
	Без ентероколитиса	Налаз атопије	7,7	5,9	75%	70,3%
		Без атопије	4,6			

Ат, антитело

Тестом корелације показана је јака позитивна повезаност постојања атопије и концентрације tIgE, као и умерена позитивна повезаност са IgA према *C. jejuni*. Серумске концентрације специфичних антитела према *C. jejuni* свих класа, су у позитивној корелацији са концентрацијом tIgE (таб. 4.10.).

Табела 4.10. Параметри повезаности серумских концентрација специфичних антитела према *C.jejuni* и *Phadiatop infant-a* и tIgE

Обележје		IgM	IgA	IgG	tIgE
<i>Phadiatop infant</i> (0=негативан; 1=позитиван)	r	-0,076	0,174	-0,110	0,449
	p	0,337	0,027	0,164	0,000
	n	162	162	162	162
t IgE	r	0,176	0,241	0,179	
	p	0,025	0,002	0,023	
	n	162	162	162	

IgA, имуноглобулин А; IgM, имуноглобулин М; IgG, имуноглобулин Г; tIgE, концентрација укупних имуноглобулина класе Е; *Phadiatop infant*, квалитативни тест специфичних IgE у серуму; r, коефицијент корелације Spearman's rho; p, ниво значајности; n, број случајева.

4.4 Испитивање фактора ризика за настанак ентероколитиса изазваног *C. jejuni*

Испитивање разлика у серумским концентрацијама специфичних антитела према *C. jejuni* између категорија индивидуалних и социо-демографских обележја, извршено је на целој испитиваној популацији деце (n=162). За утврђивање ризичних група и предикторних фактора из испитиване групе су елиминисана деца која су имала једно позитивно специфично антитело на *C. jejuni* (n=64), тако да су испитивану групу чинила деца са два позитивна специфична антитела (инфекција *C. jejuni*) n=35, од којих је 15 имало симптоматски, а 20 деце асимптоматски облик инфекције. Контролну групу чинила су деца код које нису доказана антитела према *C. jejuni* (n=63), од којих је 49 деце било без симптома ентероколитиса, док је 14 имало симптоме ентероколитиса друге етиологије.

Индивидуална и социодемографска обележја

Испитиване индивидуалне и социодемографске карактеристике обухватале су узраст, пол, ток трудноће, начин порођаја, телесна маса на рођењу, годишње доба рођења детета, природну исхрану у тренутку теста, дужину дојења код деце која нису дојена у тренутку испитивања и место живљења.

Узраст

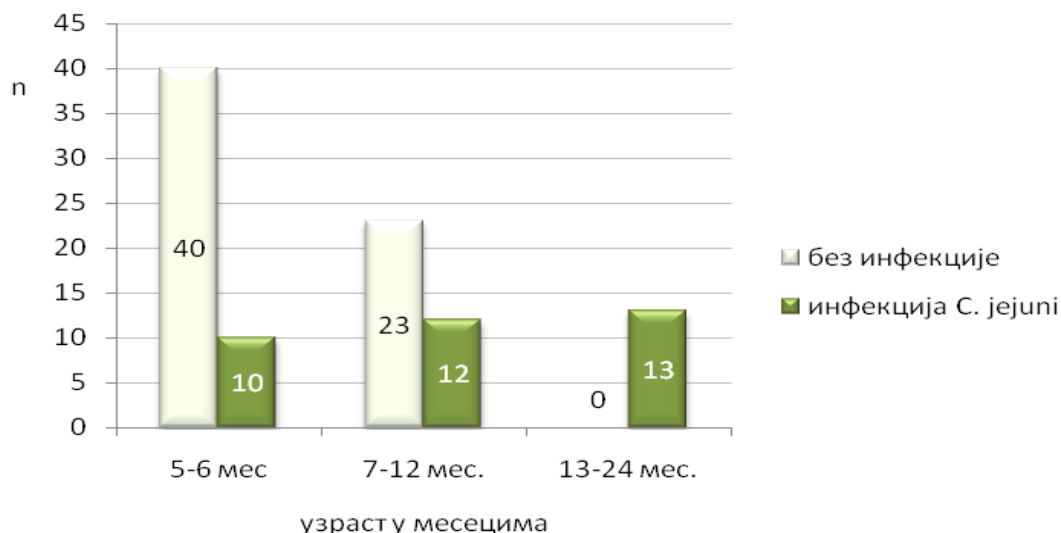
Прерасподела испитаника у узрастним категоријама по присутности инфекције *C. jejuni* и симптома ентероколитиса приказана је у табели 4.11.

Табела 4.11. Учесталост инфекције *C. jejuni* и постојања симптома у узрастним категоријама

Обележје	Категорије	n (%)	Узраст, n (%)		
			5-6 мес.	7-12 мес.	13-24 мес.
Инфекција <i>C. jejuni</i>	Симптоматска	15 (15,3)	3 (6)	5 (14,3)	7 (53,8)
	Асимптоматска	20 (20,4)	7 (14)	7 (20)	6 (46,2)
Без АТ према <i>C. jejuni</i>	Са ентероколитисом	14 (14,3)	10 (20)	4 (11,4)	0 (0)
	Без ентероколитиса	49 (50)	30 (60)	19 (54)	0 (0)
Укупно		98 (100)	50 (100)	35 (100)	13 (100)

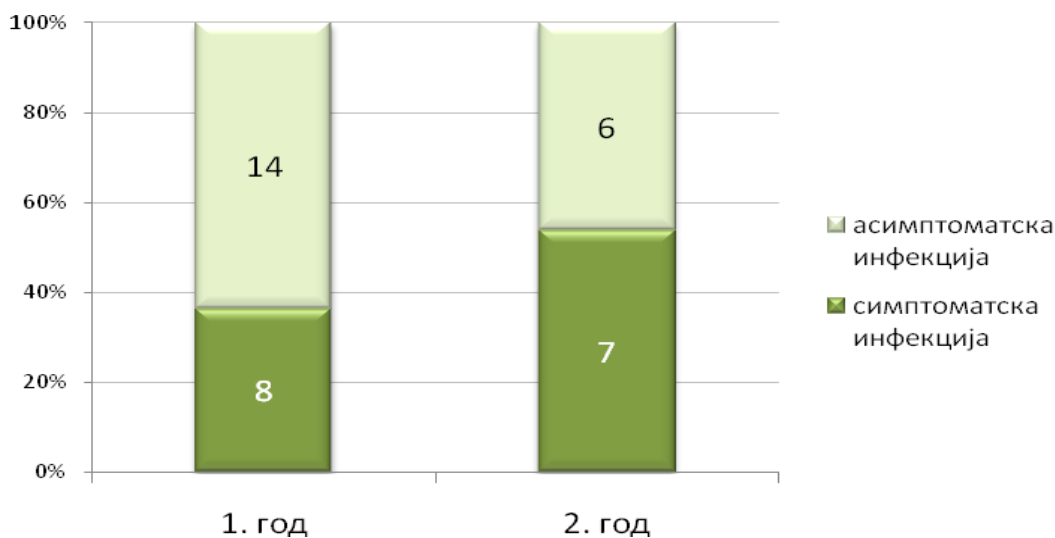
n, број испитаника; АТ, антитело; мес., месец.

Анализом учесталости инфекције *C. jejuni* утврђена је статистички значајна разлика ($p < 0,001$) између узрастних група, при чему је инфекција била утврђена код 20% деце узраста 5-6 месеци ($n=10/50$), затим код 34,3% деце узраста 7-12 месеци ($n=12/35$), док су у другој години живота сва деца имала инфекцију (100%, $n=13/13$) (граф. 4.28.).



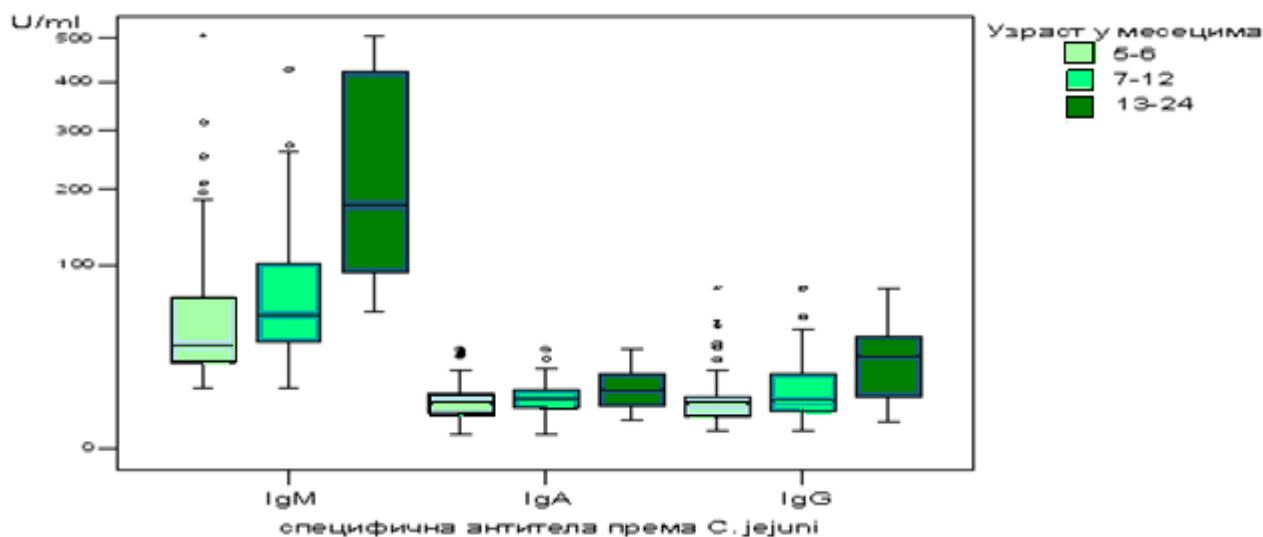
Графикон 4.28. Инфекција *C. jejuni* у односу на узраст
n, број испитаника

Иако је учесталост симптоматских облика инфекције *C. jejuni* ређа у првој години (36,4%, $n=8/22$) у односу на другу годину живота (53,8%, $n=7/13$), није утврђена и статистички значајна разлика ($p=0,255$) (граф. 4.29.).



Графикон 4.29. Учесталост типова инфекције *C. jejuni* у односу на узраст

Серумске концентрације IgM према *C. jejuni* су најниже у узрасту од 5-6 месеци (Md=31,5, n=70), затим више у узрасту од 7-12 месеци (Md=52,5, n=70), док су код деце у другој години живота биле највише (Md=176,83, n=22), $\chi^2(2,162)=39,45$, $p < 0,001$ (граф. 4.30.). Серумске концентрације IgA према *C. jejuni* су такође биле најниже у узрасту од 5-6 месеци (Md=5,57, n=70), затим више у узрасту од 7-12 месеци (Md=7,16, n=70), док су код деце у другој години живота биле највише (Md=10,23, n=22), $\chi^2(2,162)=8,53$, $p=0,014$ (граф.4.30.). Серумске концентрације IgG према *C. jejuni* су такође биле најниже у узрасту од 5-6 месеци (Md=5,58, n=70), затим више у узрасту од 7-12 месеци (Md=6,63, n=70), док су код деце у другој години живота биле највише (Md=24,64, n=22), $\chi^2(2,162)=17,37$, $p < 0,001$ (граф. 4.30.).



IgA, имуноглобулин А; IgM, имуноглобулин М; IgG, имуноглобулин Г

Графикон 4.30. Серумске концентрације специфичних антитела према *C.jejuni* у односу на узраст деце

Пол

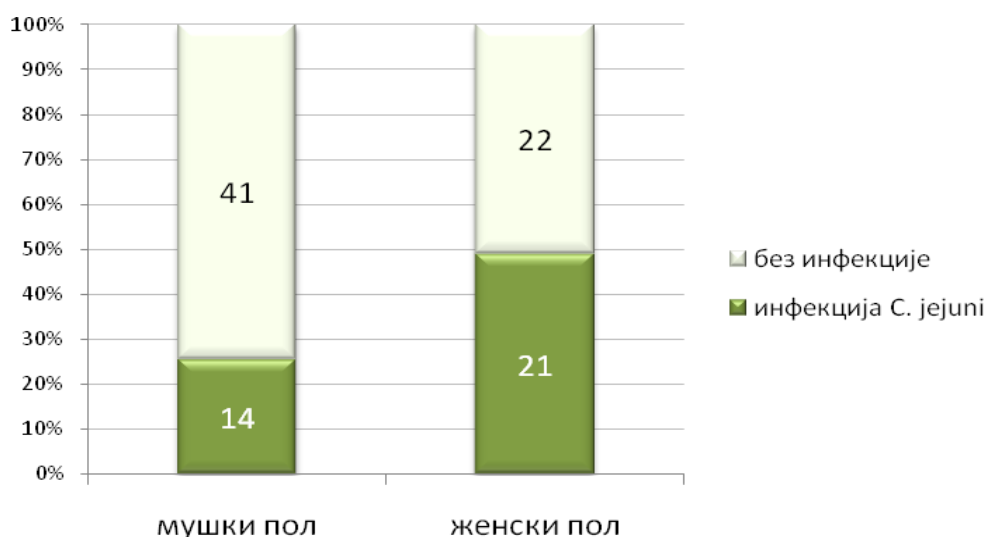
Прерасподела испитаника по присутности инфекције *C. jejuni* и симптома ентероколитиса у односу на пол приказана је у табели 4.12.

Табела 4.12. Учесталост *C. jejuni* инфекције и постојања симптома у односу на пол испитаника

Обележје	Категорије	n (%)	Пол, n (%)	
			мушки	женски
Инфекција <i>C. jejuni</i>	Симптоматска	15 (15,3)	5 (9,1)	10 (23,3)
	Асимптоматска	20 (20,4)	9 (16,4)	11 (25,6)
Без АТ према <i>C. jejuni</i>	Са ентероколитисом	14 (14,3)	8 (14,5)	6 (14)
	Без ентероколитиса	49 (50)	33 (60)	16 (37,2)
Укупно		98 (100)	55 (100)	43 (100)

АТ, антитело; n, број испитаника.

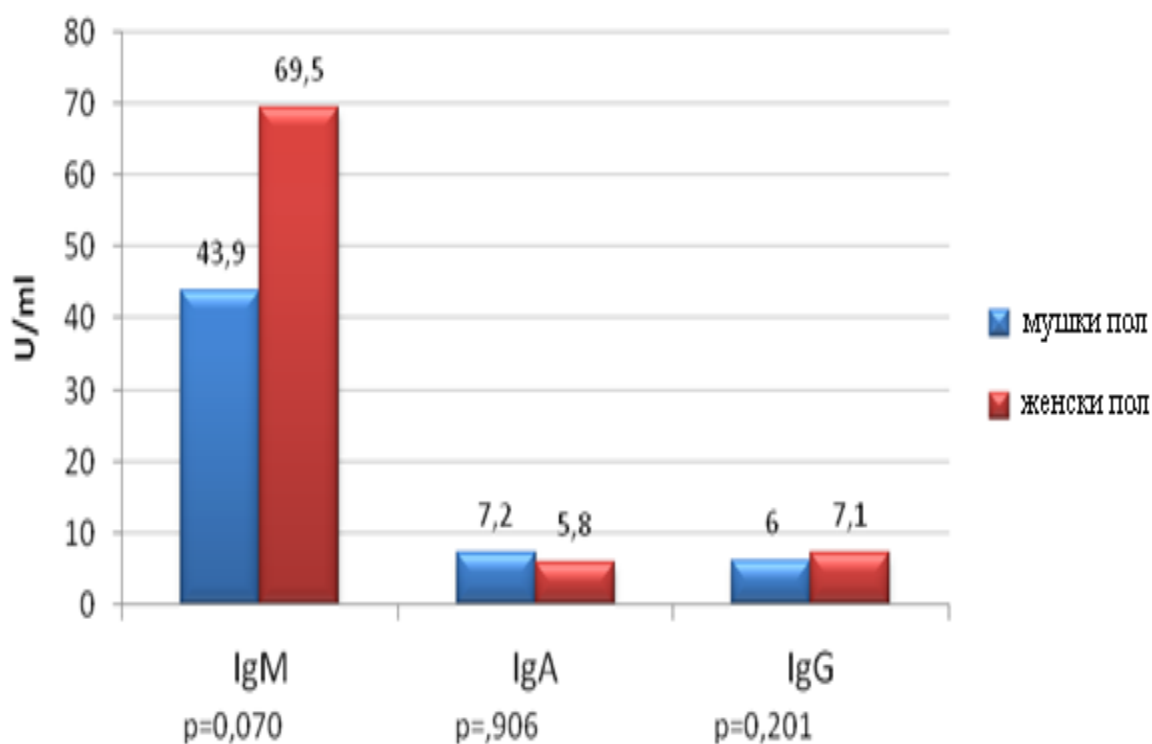
Анализом учесталости инфекције *C. jejuni* у односу на пол утврђена је статистички значајна разлика ($p=0,014$), при чему је инфекција била чешћа код женске у односу на децу мушког пола (48,8%, $n=21/43$ vs 25,5%, $n=14/55$) (граф. 4.31.).



Графикон 4.31. Учесталост инфекције *C. jejuni* у односу на пол

У групи деце са *C. jejuni* инфекцијом није утврђена статистички значајна разлика у учесталости симптоматске инфекције у односу на пол, с обзиром да је симптоматске облике инфекције имало 47,6% женске деце са инфекцијом (n=10/21) и 35,7% мушке деце са инфекцијом (n=5/14), (p=0,365).

Није утврђена статистички значајна разлика у концентрацијама специфичних антитела према *C. jejuni* у односу на пол, иако је та разлика била гранична за IgM класу (граф. 4.32.).



IgM, Имуноглобулин М; IgA, Имуноглобулин А; IgG Имуноглобулин Г

Графикон 4.32. Медијане серумских концентрација специфичних антитела према *C. jejuni* у односу на пол

Ток трудноће

Прерасподела испитаника по присутности инфекције *C. jejuni* и симптома ентероколитиса у односу на ток трудноће из које су деца донесена приказана је у табели 4.13.

Табела 4.13. Учесталост инфекције *C. jejuni* и постојања симптома у односу на ток трудноће из које су деца донесена

Обележје	Категорије	n (%)	Ток трудноће, n (%)	
			Одржавана	Нормална
Инфекција <i>C. jejuni</i>	Симптоматска	15 (15,3)	8 (20,5)	7 (11,9)
	Асимптоматска	20 (20,4)	7 (17,9)	13 (22,0)
Без АТ према <i>C. jejuni</i>	Са ентероколитисом	14 (14,3)	7 (17,9)	7 (11,9)
	Без ентероколитиса	49 (50)	17 (43,6)	32 (54,2)
Укупно		98 (100)	39 (100)	69 (100)

АТ, антитело; n, број испитаника.

Такође није утврђена разлика ни у учесталости инфекције *C. jejuni* код деце у односу на ток трудноће ($p=0,401$), као ни разлика у испољавању симптоматског облика болести у односу на асимптоматску инфекцију ($p=0,278$).

Није утврђена статистички значајна разлика у серумским концентрацијама специфичних антитела према *C. jejuni* између деце која су рођена после нормалних и одржаваних трудноћа (IgM $p=0,356$; IgA $p=0,647$; IgG $p=0,562$).

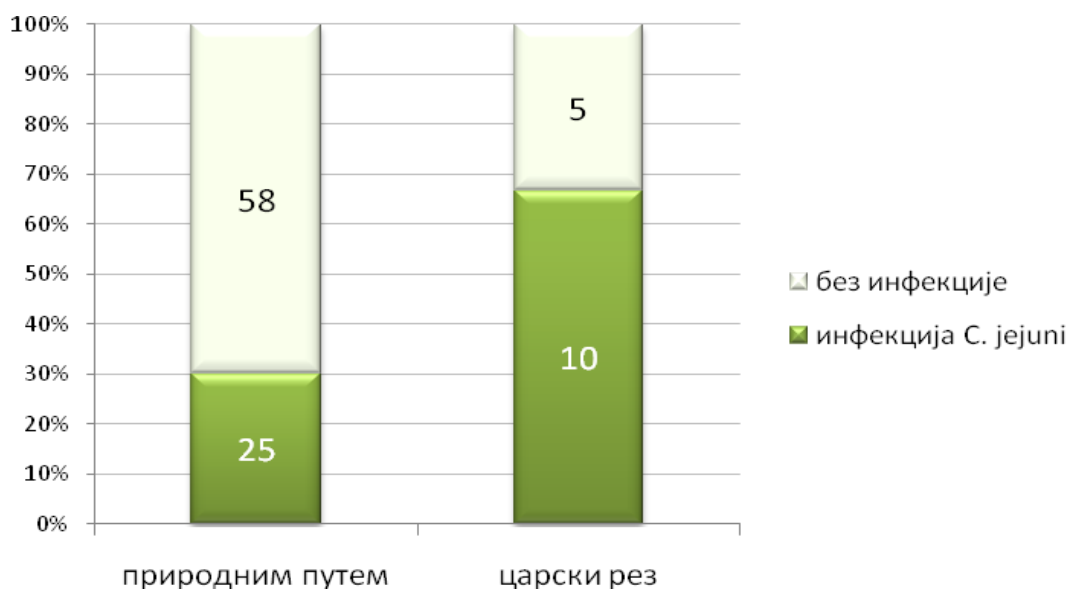
Начин порођаја

Табела 4.14. Учесталост инфекције *C. jejuni* и постојања симптома у односу на начин порођаја којим су деца донешена на свет

Обележје	Категорије	n (%)	Начин порођаја, n (%)	
			Царски рез	Природни
Инфекција <i>C. jejuni</i>	Симптоматска	15 (15,3)	6 (40)	9 (10,8)
	Асимптоматска	20 (20,4)	4 (26,7)	16 (19,3)
Без АТ према <i>C. jejuni</i>	Са ентероколитисом	14 (14,3)	1 (6,7)	13 (15,7)
	Без ентероколитиса	49 (50)	4 (26,7)	45 (54,2)
Укупно		98 (100)	15 (100)	83 (100)

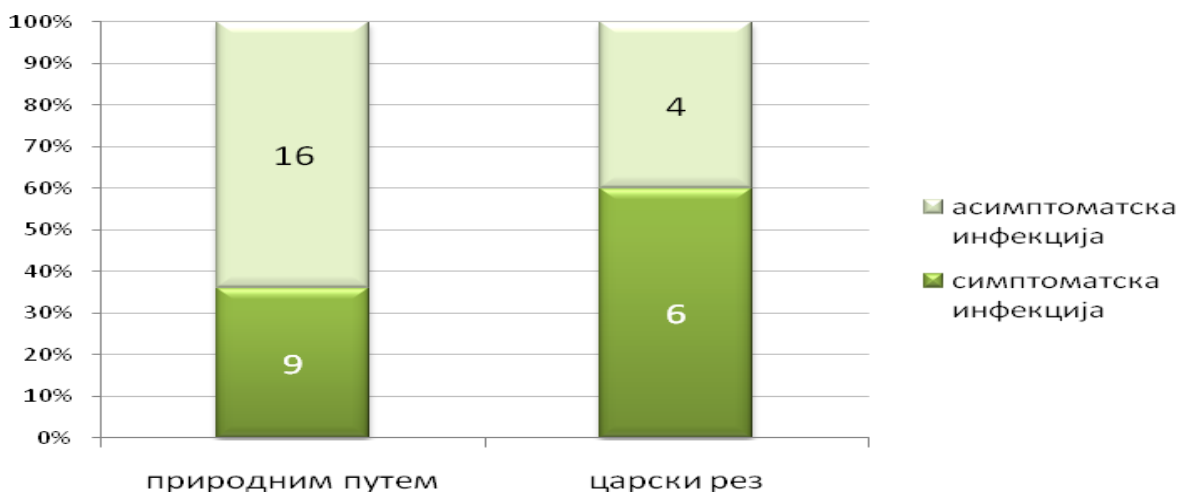
АТ, антитело; n, број испитаника.

Деца која су рођена царским резом, статистички значајно чешће имају инфекцију *C. jejuni* у односу на децу која су рођена природним путем (66,7%, n=10/15 vs 30,1%, n=25/83) p=0,009 (граф.4.33.).



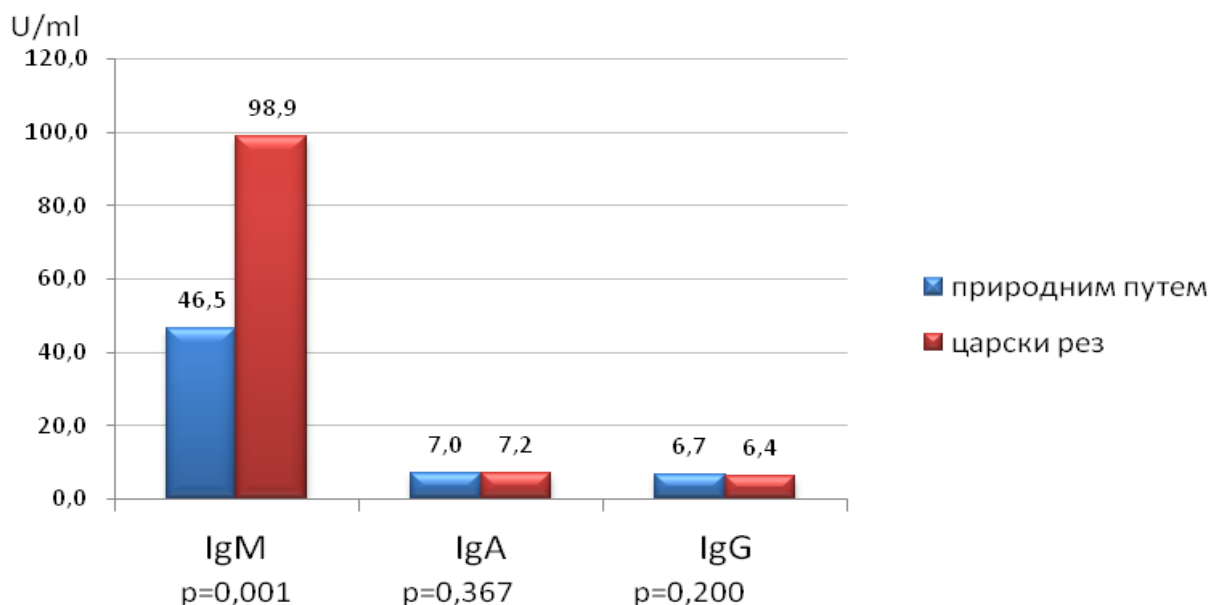
Графикон 4.33. Учесталост инфекције *C. jejuni* у односу на начин порођаја

Иако су симптоматске инфекције биле чешће код деце која су рођена царским резом (60,0%, n=6/10) у односу на децу рођену природним путем (36%, n=9/25) није утврђена статистички значајна разлика ($p=0,179$, $\phi=0,219$) (граф. 4.34.).



Графикон 4.34. Учесталост типова инфекције *C. jejuni* у односу на начин порођаја

Деца рођена царским резом (n=26) имају статистички значајно више концентрације IgM према *C. jejuni* у односу на децу која су рођена природним путем (n=136) ($Md=98,9$ U/ml vs $Md= 46,5$ U/ml; $U=1071$; $z=-3,180$; $p=0,001$; $r=0,25$). Није утврђена статистички значајна разлика у серумским концентрацијама IgA ($p=0,367$) и IgG ($p=0,200$) према *C. jejuni* у односу на начин порођаја (граф. 4.35.).



IgA, имуноглобулин А; IgM, имуноглобулин М; IgG, имуноглобулин Г

Графикон 4.35. Медијане концентрација специфичних антитела према *C. jejuni* у односу на начин порођаја

Телесна маса на рођењу

У испитивању утицаја телесне масе на рођењу на серумске концентрације специфичних антитела према *C. jejuni*, поделили смо децу на три групе: 1) <3000gr (n=25); 2) од 3000 до 3799gr (n=100) ; 3) ≥3800gr (n=37).

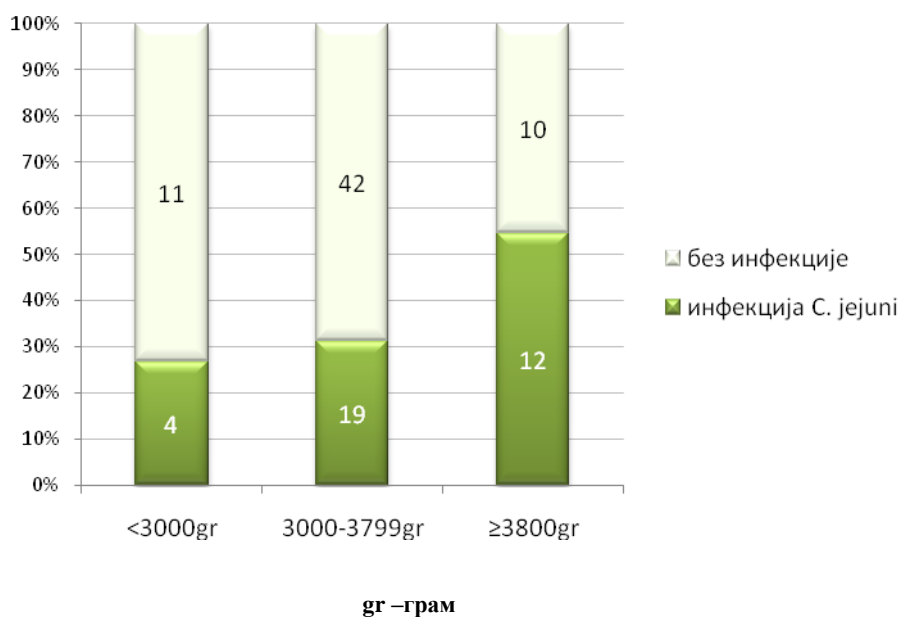
Прерасподела испитаника у односу на телесну масу на рођењу по присутности инфекције *C. jejuni* и симптома ентероколитиса приказана је у табели 4.15.

Табела 4.15. Учесталост инфекције *C. jejuni* и постојања симптома у односу на телесну масу на рођењу

Обележје	Категорије	n (%)	Телесна маса (gr) на рођењу, n (%)		
			< 3000	3000-3799	≥3800
Инфекција <i>C. jejuni</i>	Симптоматска	15 (15,3)	3 (20)	8 (13,1)	4 (18,2)
	Асимптоматска	20 (20,4)	1 (6,7)	11 (18,0)	8 (36,4)
Без АТ према <i>C. jejuni</i>	Са ентероколитисом	14 (14,3)	4 (26,7)	9 (14,8)	1 (4,5)
	Без ентероколитиса	49 (50)	7 (46,7)	33 (54,1)	9 (40,9)
Укупно		98 (100)	15 (100)	61 (100)	22 (100)

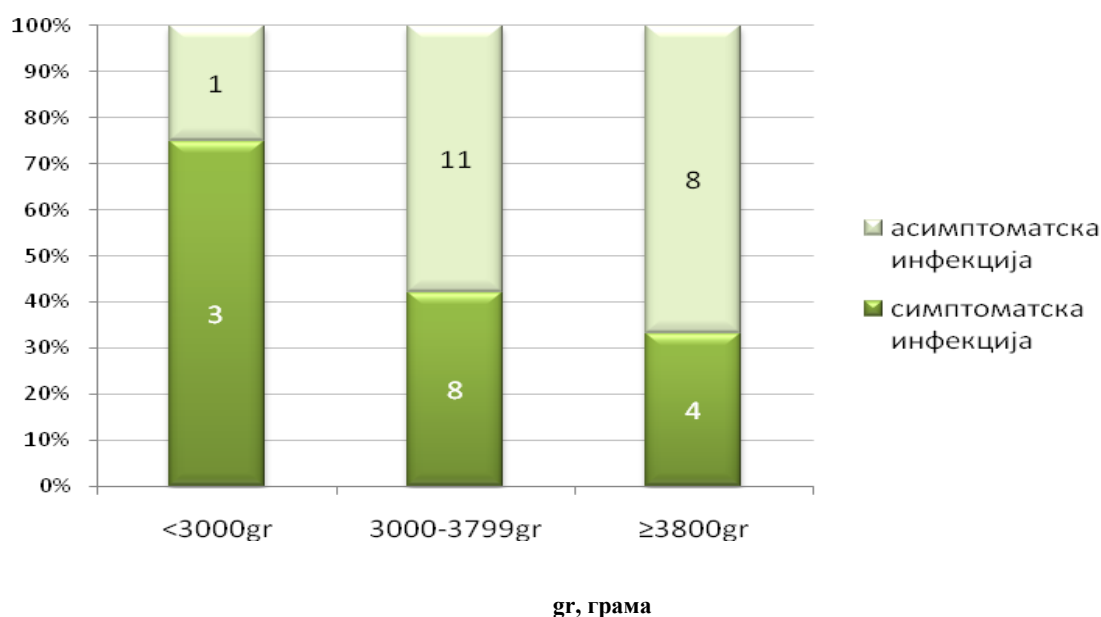
АТ, антитело; гр, грам; n, број испитаника.

Иако је учесталост инфекције *C. jejuni* највећа у групи деце са ТМ ≥3800gr. (54,5%, n=12/22) у односу на децу са ТМ на рођењу 3000-3799gr (31,1%, n=19/61) и децу са ТМ на рођењу <3000gr (26,7%, n=4/15) утврђена статистичка значајност ове разлике на нивоу од p=0,106 (Cramers V+0,214) (граф. 4.36.).



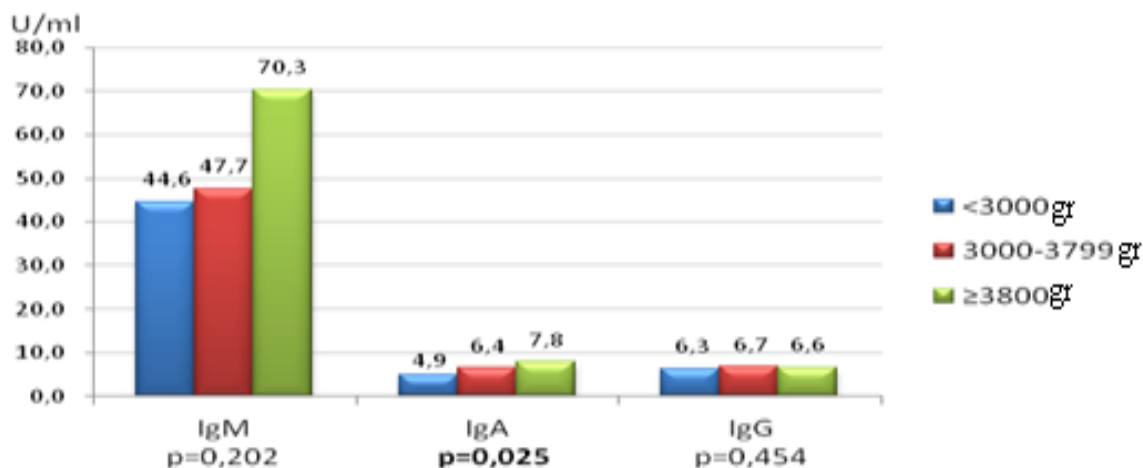
Графикон 4.36. Учесталост инфекције *C. jejuni* у односу на телесну масу на рођењу

Највећа учесталост манифестне инфекције *C. jejuni* уочена је у групи деце са малом ТМ на рођењу (<3000gr, 75%, n=3/4), у групи са ТМ на рођењу 3000-3799gr у 42,1% (n=8/19), док је у групи деце са највећом ТМ на рођењу (≥3800gr) симтоматски облик болести био најређи (33,3%, n=4/12), p=0,344. Анализа разлике у учесталости симтоматских облика између деце са малом ТМ на рођењу и деце са већом ТМ на рођењу, због малог броја испитаника није достигла статистичку значајност (p=0,192), али вредност *phi* (-0,364) указује на велику јачину утицаја ТМ на рођењу на испољавање симтоматских облика болести (граф.4.37.).



Графикон 4.37. Учесталост типова инфекције *C. jejuni* у односу на телесну масу на рођењу

Серумске концентрације IgM су биле највише код деце са великом телесном масом на рођењу, али без статистички значејне разлике у односу на децу са мањом телесном масом (p=0,202). Између серумских концентрација IgA утврђена је статистички значајна разлика између испитиваних група, при чему је она била највиша код деце са телесном масом на рођењу ≥3800gr, а најнижа код деце која су рођена са телесном масом <3000gr (χ^2 (2,162)=7,36, p=0,025). У серумским концентрацијама IgG није утврђена разлика између наведених група деце (p=0,454) (граф. 4.38.)



gr, грама; IgA, имуноглобулин А; IgM, имуноглобулин М; IgG, имуноглобулин Г

Графикон 4.38. Медијане концентрација специфичних антитела према *S. jejuni* у односу на телесну масу на рођењу

Годишње доба рођења

Прерасподела испитаника у односу на годишње доба рођења по присутности инфекције *S. jejuni* и симптома ентероколитиса приказана је у табели 4.16.

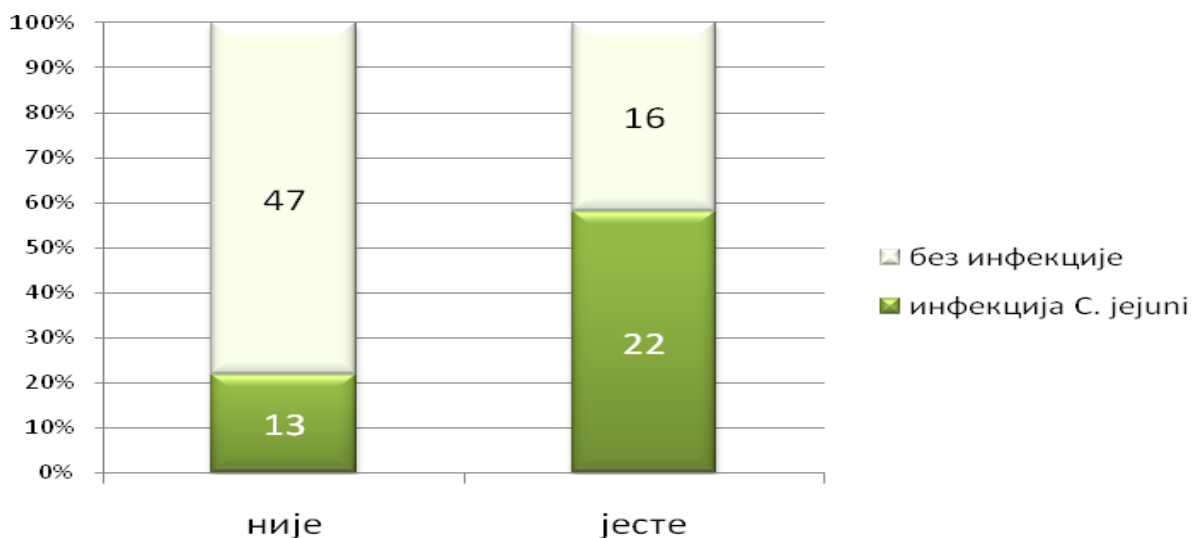
Табела 4.16. Учесталост инфекције *S. jejuni* и постојања симптома у односу на годишње доба рођења

Обележје	Категорије	n (%)	Годишње доба рођења, n (%)			
			Пролеће	Лето	Јесен	Зима
Инфекција <i>S. jejuni</i>	Симптоматска	15 (15,3)	4 (17,4)	3 (18,8)	5 (21,7)	3 (8,3)
	Асимптоматска	20 (20,4)	5 (21,7)	4 (25)	4 (17,4)	7 (19,4)
Без АТ према <i>S. jejuni</i>	Са ентероколитисом	14 (14,3)	2 (8,7)	1 (6,3)	4 (17,4)	7 (19,4)
	Без ентероколитиса	49 (50)	12 (52,2)	8 (50)	10(43,5)	19 (52,8)
Укупно		98 (100)	23 (100)	16 (100)	23 (100)	36 (100)

АТ, антитело; n, број испитаника.

Није утврђена статистички значајна разлика у учесталости инфекције *C. jejuni* у односу на годишње доба рођења детета ($p=0,643$). Такође, није било разлике ни у учесталости симптоматских, односно асимтоматских инфекција у односу на годишње доба ($p=0,735$).

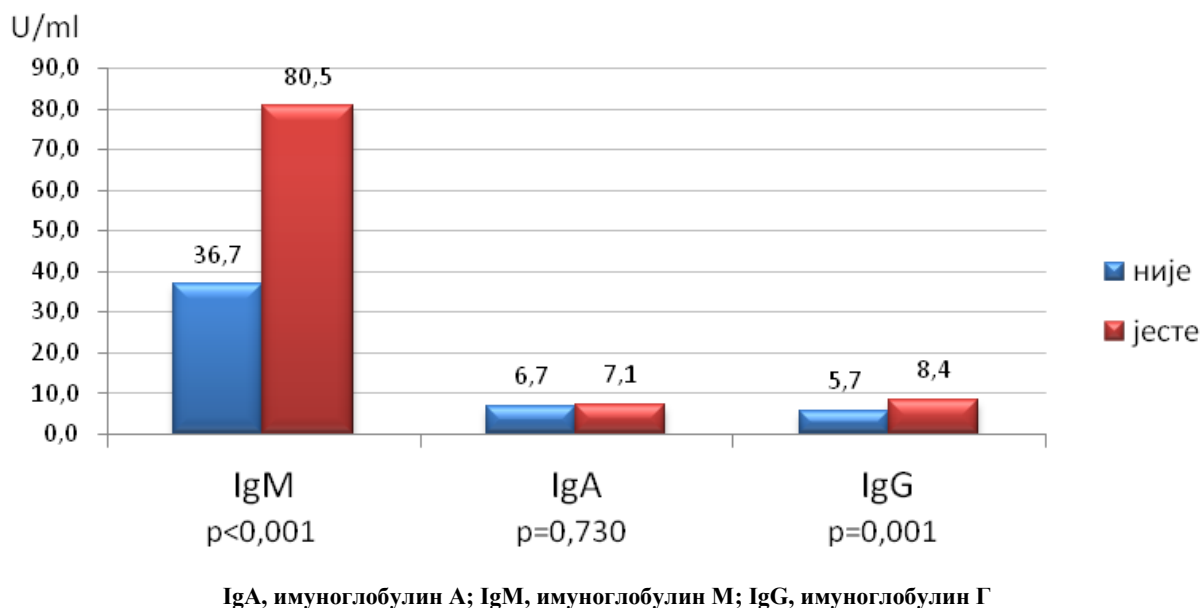
С обзиром на то да се ради о деци најмлађег узраста, као и да су цревне инфекције везане за летње месеце, анализирали смо серумске концентрације специфичних антитела према *C. jejuni* у односу на то да ли је дете преживело цело лето. Утврђено је статистички значајно више инфекција *C. jejuni* код деце која су живела у току летњих месеци (57,9%, $n=22/38$) у односи на децу која то нису (21,7%, $n=13/60$), $p<0,001$ (граф. 4.39.).



Графикон 4.39. Учесталост инфекције *C. jejuni* у односу на живот детета у летњим месецима

У групи деце са инфекцијом учесталост симптоматских облика је била слична без обзира да ли су деца живела у току лета (45,5%, $n=10/22$) или не (38,5%, $n=5/13$) ($p=0,482$).

Код деце која су живела у току летњих месеци ($n=72$) утврђено је постојање статистички значајно виших концентрација IgM и IgGу односу на децу која то нису ($n=90$) (за IgM $U=1828,5$; $z=-4,758$; $p<0,001$; $r=0,37$; за IgG $U=2280,5$; $z=-3,234$; $p=0,001$; $r=0,25$) (граф. 4.40.). Резултати указују да деца која су рођена у току лета имају више концентрације IgM, док деца која су живела у току летњих месеци имају и статистички значајно више концентрације IgG што указује да је инфекцију чешћа улетњем периоду.



Графикон 4.40. Медијане концентрација специфичних антитела према *C. jejuni* у односу на живот детета у летњим месецима

Исхрана

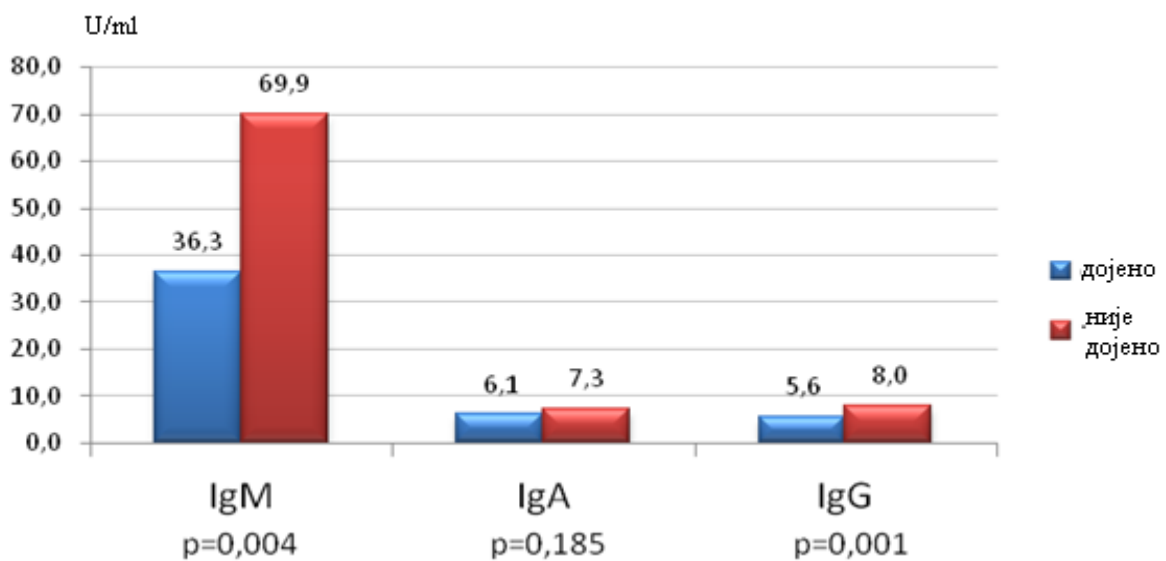
Прерасподела испитаника у односу на начин исхране по присутности инфекције *C. jejuni* и симптома ентероколитиса приказана је у табели 4.17.

Табела 4.17. Учесталост инфекције *C. jejuni* и постојања симптома у односу на исхрану детета у тренутку испитивања

Обележје	Категорије	n (%)	Исхрана, n (%)	
			Није дојено	Дојено
Инфекција <i>C. jejuni</i>	Симптоматска	15 (15,3)	10 (21,7)	5 (9,6)
	Асимптоматска	20 (20,4)	15 (32,6)	5 (9,6)
Без АТ према <i>C. jejuni</i>	Са ентероколитисом	14 (14,3)	5 (10,9)	9 (17,3)
	Без ентероколитиса	49 (50)	16 (34,8)	33 (63,5)
Укупно		98 (100)	46 (100)	52 (100)

АТ, антитело; n, број испитаника.

Анализом медијана серумских концентрација специфичних антитела према *C. jejuni* утврђене су статистички значајно ниже концентрације IgM и IgG код деце која су на природној исхрани у односу на децу која су на вештачкој исхрани у тренутку испитивања (за IgM $Md=36,3$ U/ml, $n=81$ vs $Md=69,9$ U/ml, $n=81$, $U=2414$; $z=-2,904$; $p=0,004$; $r=0,23$; за IgG $Md=5,6$ U/ml, $n=81$ vs $Md=8,0$ U/ml, $n=81$, $U=2309$; $z=-3,254$; $p=0,001$; $r=0,26$), док за IgA ова разлика није достигла статистичку значајност ($p=0,185$) (граф. 4.41.).

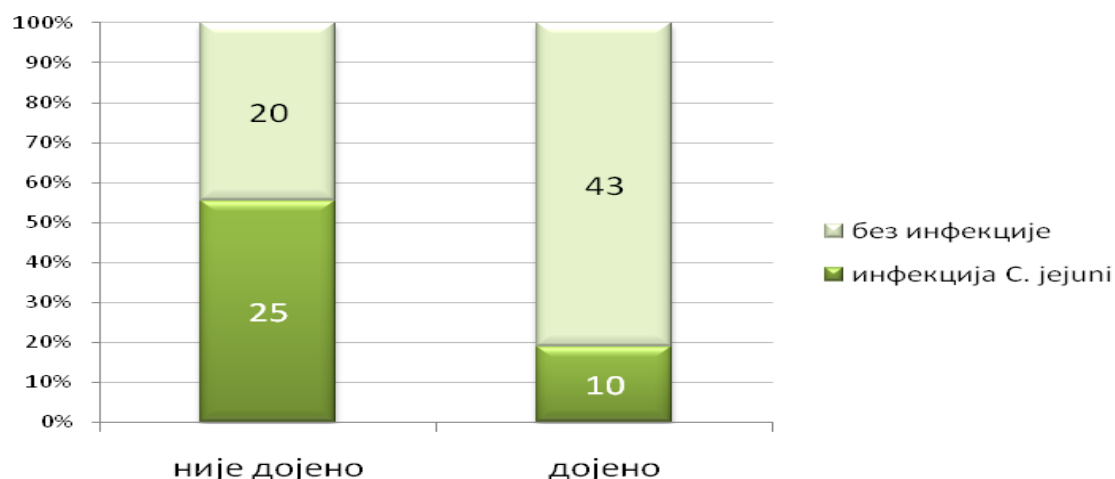


IgA, имуноглобулин А; IgM, имуноглобулин М; IgG, имуноглобулин Г

Графикон 4.41. Медијане концентрација специфичних антитела према *C. jejuni* у односу на дојење детета у тренутку испитивања

Утицај интерреакције између дојења у тренутку испитивања и узраста деце на серумске концентрације специфичних антитела према *C. jejuni*, није био статистички значајан (за IgM $F(2,156)=0,308$, $p=0,736$; за IgA $F(2,156)=0,899$, $p=0,409$; за IgG $F(2,156)=2,17$, $p=0,117$).

Двофакторском анализом варијансе је показано да засебан утицај показује узраст (за IgM $F(2,156)=10,92$, $p<0,001$; за IgA $F(2,156)=4,16$, $p=0,017$; за IgG $F(2,156)=8,73$, $p<0,001$), али засебан утицај природне исхране није досегао статистичку значајност ни на једну класу специфичних антитела према *C. jejuni* (за IgM $p=0,717$; за IgA $p=0,785$; за IgG $p=0,541$).



Графикон 4.42. Учесталост инфекције *C. jejuni* у односу на дојење детета у тренутку испитивања

Утврђено је статистички значајно више инфекција *C. jejuni* код деце која су у тренутку испитивања била на вештачкој исхрани (55,6%, $n=25/45$) у односу на децу која су и даље била дојена (18,9%, $n=10/53$) $p<0,001$ (граф. 4.42.). У групи деце са инфекцијом учесталост симптоматских и асимптоматских облика била је слична у обе групе ($p=0,433$).

Ради испитивања значаја дужине дојења код деце која у тренутку извођења студије нису на природној исхрани, испитаници су подељени у три групе: 1-деца која нису дојена, 2-деца која су дојена 1-3 месеца, 3- деца која су дојена дуже од 4 месеца (таб. 4.18.).

Табела 4.18. Учесталост инфекције *C. jejuni* и постојања симптома у односу на дојење

Обележје	Категорије	n (%)	Дојење, n (%)		
			Није дојено	Дојено 1-3 мес.	Дојено ≥ 4 мес
Инфекција <i>C. jejuni</i>	Симптоматска	10 (21,7)	2 (20)	2 (20)	6 (23,1)
	Асимптоматска	15 (32,6)	3 (30)	5 (50)	7 (26,9)
Без АТ према <i>C. jejuni</i>	Са ентероколитисом	5 (10,9)	1 (10)	1 (10)	3 (11,5)
	Без ентероколитиса	16 (34,8)	4 (40)	2 (20)	10 (38,5)
Укупно		46 (100)	10 (100)	10 (100)	26 (100)

АТ, антитело; мес., месец; n, број испитаника.

Није утврђена разлика у серумским концентрацијама специфичних антитела према *C. jejuni* у односу на ове групе (за IgM $p=0,960$, за IgA $p=0,989$, за IgG $p=0,674$). Такође, између ових група није утврђена разлика у учесталости инфекције *C. jejuni* ($p=0,436$), као ни разлика у испољавању облика инфекције ($p=0,746$).

Место живљења

У анализи учесталости инфекције *C. jejuni* у односу на место живљења искључено је 15 деце која су мењала место боравка од рођења до тренутка тестирања (таб. 4.19.).

Табела 4.19. Учесталост инфекције *C. jejuni* и постојања симптома у односу на место живљења

Обележје	Категорије	n (%)	Место живљења, n (%)	
			Град	Село
Инфекција <i>C. jejuni</i>	Симптоматска	15 (15,3)	10 (17,2)	4 (16)
	Асимптоматска	20 (20,4)	14 (24,1)	6 (24)
Без АТ према <i>C. jejuni</i>	Са ентероколитисом	14 (14,3)	7 (12,1)	4 (16)
	Без ентероколитиса	49 (50)	27 (46,6)	11 (44)
Укупно		98 (100)	58 (100)	25 (100)

АТ, антитело; n, број испитаника.

Није утврђена статистички значајна разлика у серумским концентрацијама специфичних антитела према *C. jejuni* у односу на место живљења (за IgM $p=0,583$; за IgA $p=0,145$; за IgG $p=0,519$).

Није утврђена ни статистички значајна разлика у учесталости инфекције *C. jejuni* у урбаној у односу на руралну средину (41,4%, $n=24/58$ vs 40,0%, $n=10/25$) $p=0,552$. Такође није утврђена статистички значајна разлика у појави симптоматских у односу на асимптоматске инфекције *C. jejuni* у односу на место живљења ($p=0,618$).

Факторска анализа индивидуалних и социодемографских обележја

У анализи главних компонената за индивидуална и социо-демографска обележја (узраст, пол, ток трудноће, начин порођаја, телесна маса на рођењу, годишње доба рођења детета, природну исхрану у тренутку теста, дужину дојења код деце која нису дојена у тренутку испитивања и место живљења) откривено је присуство три главне компоненте (фактора) са карактеристичним вредностима преко 1, које објашњавају 57,11% варијансе:

1. Први фактор је груписао узраст, летње месеце и начин порођаја, којим се објашњава 25,4% укупног варирања. Носилац овог фактора је узраст са факторским оптерећењем од 0,835.
2. Други фактор је груписао телесну масу на рођењу, пол и природну исхрану детета у тренутку испитивања, којим се објашњава 16,8% укупног варирања, а носилац је телесна маса на рођењу са факторским оптерећењем од 0,795.
3. Трећи фактор је груписао место живљења и ток трудноће, којим се објашњава 14,9% укупног варирања, носилац је место живљења са факторским оптерећењем од 0,803.

Стање здравља детета

Испитивање здравственог статуса деце обухватило је: хроничне болести коже, раније болести доњих респираторних путева, поремећај тонуса током психомоторног развоја, раније дијагностиковану сидеропенијску анемију, постојање изражених грчева, серумске концентрације хемоглобина, укупне концентрације IgE и атопију.

Од карактеристика стања здравља статистички значајно већу учесталост инфекције *C. jejuni* утврдили смо у групи деце која су раније имала болести доњих дисајних путева у односу на децу без ових болести ($p=0,007$). Такође, у групи деце која су имала серумске концентрације tIgE веће од 50-тог перцентила било је више инфекција *C. jejuni* у односу на децу код којих је ова вредност била нижа од 50-тог перцентила ($p=0,010$). По категоријама осталих посматраних обележја није утврђена статистички значајна разлика у учесталости инфекције *C. jejuni* (таб. 4.20.).

Табела 4.20. Разлика у учесталости инфекције *C. jejuni* између категорија обележја стања здравља детета

Обележје	Категорије	Инфекција <i>C. jejuni</i>		Укупно n=98(%)	p
		Нема n=63(%)	Има n=35(%)		
Хроничне кожне болести	Нема	43 (69,4)	19 (30,6)	62	0,124
	Има	20 (55,6)	16 (44,4)	36	
Раније болести доњих респираторних путева	Није имало	52 (72,2)	20 (27,8)	72	0,007
	Имало	11 (42,3)	15 (57,7)	26	
Инфантилне колике	Није имало	36 (67,9)	17 (32,1)	53	0,273
	Имало	27 (60)	18 (40)	45	
Постојање поремећаја тонуса мишића (Г24)	Није имало	49 (61,3)	31 (38,8)	80	0,146
	Имало	14 (77,8)	4 (22,2)	18	
Ранија сидеропенијска анемија (Д50)	Није имало	60 (64,5)	33 (35,5)	93	0,590
	Имало	3 (60)	2 (40)	5	
Актуелни Hgb (g/L)	≤118	24 (57,1)	18 (42,9)	42	0,579
	>118	19 (57,6)	14 (42,4)	33	
Серумске концентрације tIgE (kU/L)	≤7,73	42 (75)	14 (25)	56	0,010
	>7,73	21 (50)	21 (50)	42	
Атопија	Нема	47 (61,8)	29 (38,2)	76	0,249
	Има	16 (72,7)	6 (27,3)	22	

n, број испитаника; Hgb, хемоглобин.

Анализа учесталости асимптоматских и симптоматских облика инфекције *C. jejuni* по категоријама обележја стања здравља показала је само статистички значајну разлику у групи деце која су имала изражене инфантилне колике у односу на децу са којима то није био случај (таб. 4.21.).

Табела 4.21. Разлика у учесталости типова инфекције *C. jejuni* између категорија обележја стања здравља детета

Обележје	Категорије	Инфекција <i>C. jejuni</i>		Укупно n=35	p
		Асимптоматски облик, n=20(%)	Симптоматски облик, n=15(%)		
Хроничне кожне болести	Нема	12 (63,2)	7 (36,8)	19	0,330
	Има	8 (50)	8 (50)	16	
Раније болести доњих респираторних путева	Није имало	13 (65)	7 (35)	20	0,230
	Имало	7 (46,7)	8 (53,3)	15	
Инфантилне колике	Није имало	13 (76,5)	4 (23,5)	17	0,028
	Имало	7 (38,9)	11 (61,1)	18	
Постојање поремећаја тонуса мишића (Г24)	Није имало	18 (58,1)	13 (41,6)	31	0,581
	Имало	2 (50)	2 (50)	4	
Ранија сидеропенијска анемија (Д50)	Није имало	20 (60,6)	13 (39,4)	33	0,176
	Имало	0 (0)	2 (100)	2	
Актуелни Hgb (g/L)	≤ 118	13 (72,2)	5 (27,8)	18	0,179
	≥ 119	7 (50)	7 (50)	14	
Серумска концентрација (kU/L)	tIgE ≤ 7,73	8 (57,1)	6 (42,9)	14	0,635
	≥ 7,74	12 (57,1)	9 (42,9)	21	
Атопија	Нема	16 (55,2)	13 (44,8)	29	0,481
	Има	4 (66,7)	2 (33,3)	6	

n, број испитаника; Hgb, хемоглобин; tIgE, концентрација укупних имуноглобулина класе E; p – ниво значајности.

Анализа разлика у серумским концентрацијама специфичних антитела на *C. jejuni* између категорија обележја здравственог стања показала је да су серумске концентрације IgM веће код деце са ранијим болестима доњих респираторних путева, као и код деце која имају серумску концентрацију tIgE вишу од 50-тог перцентила.

Серумске концентрације IgA су више код деце која имају хроничне болести коже, деце која су раније у животу имала болест доњих дисајних путева, код деце са инфантилним коликама, као и код деце са атопијом. Више серумске концентрације IgG имала су деца са хроничним болестима коже у односу на децу која немају овај податак у личној анамнези.

Вредности медијана серумских концентрација специфичних антитела према *C. jejuni* између категорија обележја стања здравља детета приказане су у табели 4.22.

Табела 4.22. Разлика у медијанама серумских концентрација специфичних антитела према *C. jejuni* између категорија обележја стања здравља детета

Обележје	Категорије	IgM	IgA	IgG	n
Хроничне кожне болести	Нема	50,8	5,64	6,13	102
	Има	58,75	8,02	7,8	60
	<i>p</i>	0,102	0,005	0,024	
Раније болести доњих респираторних путева	Није имало	42,3	5,68	6,58	110
	Имало	70,3	7,72	6,98	52
	<i>p</i>	0,002	0,005	0,234	
Инфантилне колике	Није имало	50,6	4,9	6,0	87
	Имало	58,07	8,03	7,49	75
	<i>p</i>	0,457	0,000	0,208	
Постојање поремећаја тонуса мишића (Г24)	Није имало	52,11	6,7	6,87	126
	Имало	51,7	7,46	5,78	36
	<i>p</i>	0,550	0,647	0,117	
Ранија сидеропенијска анемија (Д50)	Није имало	51,05	6,9	6,68	148
	Имало	58,75	7,29	6,82	14
	<i>p</i>	0,387	0,694	0,858	
Актуелни Hgb (g/L)	≤ 118	57,54	7,16	7,62	71
	≥ 119	59,88	6,22	5,98	54
	<i>p</i>	0,956	0,428	0,163	
Серумска концентрација tIgE (kU/L)	≤ 7,73	40,66	5,63	6,11	85
	≥ 7,74	69,93	8,03	7,03	77
	<i>p</i>	0,011	0,001	0,088	
Атопија	Нема	54,27	5,91	6,79	123
	Има	51,06	8,11	5,36	39
	<i>p</i>	0,335	0,028	0,164	

IgM, Имуноглобулин М; IgA, Имуноглобулин А; IgG, Имуноглобулин Г; Hgb, хемоглобин; tIgE, концентрација укупних имуноглобулина класе Е у серуму; n, број испитаника; *p* – ниво значајности.

Факторска анализа обележја здравственог стања детета

У анализи главних компонената којом су обухваћена обележја здравственог стања детета откривено је присуство четири компоненте са карактеристичним вредностима преко 1, које објашњавају 64,68 % варијансе:

1. Први фактор је груписао параметре крвне слике (*Er*, *Htc*, *Hgb*), којим се објашњава 25,5% укупног варирања, а носилац *Hgb* са факторским оптерећењем 0,892;
2. Други фактор је груписао атопију, хроничне кожне болести и *tIgE*, којим се објашњава 16,9% укупног варирања, а носилац овог фактора је атопија са факторским оптерећењем од 0,813;
3. Трећи фактор је груписао раније постојање инфантилних колика и болести доњих респираторних путева, којим се објашњава 11,7% укупног варирања, а носилац су инфантилне колике са факторским оптерећењем од 0,813;
4. Четврти фактор је груписао раније постојање анемије и поремећаје тонуса, којим се објашњава 10,4% укупног варирања, а носилац је анемија са факторским оптерећењем од 0,757.

4.5. Испитивање предсказујућих фактора за настанак ентероколитиса изазваног *C. jejuni*

У циљу утврђивања предсказујућих фактора за настанак инфекције *C. jejuni* испитивана обележја смо поделили у две групе:

- 1) индивидуална и социо-демографска обележја (узраст детета у тренутку испитивања, пол, ток трудноће, начин порођаја, телесна маса на рођењу, летњи месеци, природна исхрана у тренутку испитивања и место живљења);
- 2) обележја здравственог стања детета (хроничне кожне болести, раније болести доњих респираторних путева, инфантилне колике, постојање поремећаја тонуса мишића током психомоторног развоја, раније дијагностикована сидеропенијска анемија, актуелни параметри крвне слике (*Er*, *Htc*, *Hgb*), серумска концентрација *tIgE* и атопија).

У циљу анализе предсказујућих фактора на појаву инфекције *C. jejuni* као зависне категоријске варијабле коришћена су обележја из две наведене групе у оквиру два регресиона модела.

Логистичка регресија

У циљу анализе предсказујућих фактора на појаву инфекције *C. jejuni* коришћена су два регресиониона модела – први, да се утврди повезаност између присуства инфекције *C. jejuni*, као зависне варијабле и изабраних обележја индивидуалних/социо-демографских карактеристика, као независних варијабли и други, да се утврди повезаност између присуства инфекције *C. jejuni*, као зависне варијабле и изабраних обележја здравственог стања детета, као независних варијабли.

Да би се се утврдило којим се карактеристикама може описати постојање инфекције *C. jejuni*, тј. које се карактеристике од наведених могу сматрати релевантним обележјем инфекције *C. jejuni* код деце узраста до две године, утврђена је статистички значајна повезаност изабраних карактеристика са инфекцијом *C. jejuni* те су добијена су најмаркантнија обележја инфекције *C. jejuni*.

Утицај индивидуалних и социо-демографских карактеристика на појаву инфекције *C. jejuni*

Прва логистичка регресија спроведена је како би се оценио утицај индивидуалних и социо-демографских карактеристика на вероватноћу да деца имају инфекцију *C. jejuni*.

Модел садржи шест карактеристика (узраст, начин порођаја, телесна маса на рођењу, пол, природна исхрана и место живљења). Цео модел (са свим предсказујућим факторима) био је статистички значајан χ^2 (6, N=83)=47,009, $p < 0,001$, што показује да модел разликује децу која имају инфекцију *C. jejuni* и децу без инфекције. Модел у целини објашњава између 43,2% (r^2 Cox et Snell) и 58,3% (r^2 Nagelkerke) варијансе инфекције *C. jejuni* и тачно класификује 85,5% случајева (сензитивност 76,5%, специфичност 91,8%). Модел (B=-0,365, SE=0,223 Wald=2,681 Exp(B)0,694) је показао да јединствен статистички допринос дају три фактора индивидуалних и социо-демографских карактеристика и то: узраст ($p=0,005$), телесна маса на рођењу ($p=0,007$), природна исхрана ($p=0,013$). Вредности коефицијената логистичке регресије, стандардних грешака, ризика и значајности обележја, која улазе у модел логистичке регресије приказани су у табели 4.23.

Табела 4.23. Предсказујући фактори инфекције *C. jejuni* међу индивидуалним и социо-демографским карактеристикама деце

Параметри	Wald	Значајност	Exp(B)	95,0% интервал поузданости	
				Доња	Горња
Узраст	7,851	0,005	1,515	1,133	2,025
ТМ на рођењу	7,238	0,007	1,002	1,001	1,003
Природна исхрана	6,144	0,013	0,180	0,046	0,698
Начин порођаја	3,366	0,067	5,715	0,888	36,788
Пол	1,742	0,187	2,347	0,661	8,333
Место живљења	0,410	0,522	0,649	0,172	2,441

Wald, допринос променљиве; Exp(B), количник вероватноће; ТМ, телесна маса.

Из групе индивидуалних/социо-демографских обележја најјачи предсказујући фактори да дете има инфекцију *C. jejuni* је узраст, чији је количник вероватноће 1,515 (OR за CI 95% 1,133-2,025). Ризик од инфекције повећава се 1,5x са сваком месецом живота у односу на најмлађе испитанике (узраст 5. месеци).

Телесна маса на рођењу са количником вероватноће од 1,002 (OR за CI 95% 1,001-1,003) указује на гранично већи ризик од инфекције *C. jejuni*.

Предсказујући фактор за инфекцију *C. jejuni* има природна исхрана детета у тренутку испитивања са количником вероватноће мањим од 1, који износи 0,180 (OR за CI 95% 0,046-0,698) и указује да деца на природној исхрани имају мању вероватноћу да добију инфекцију *C. jejuni* за 82% у односу на децу која су на вештачкој исхрани.

Утицај здравственог стања детета на појаву инфекције изазване *C. jejuni*

Други модел логистичке регресије урађен је како би се оценио утицај обележја здравственог стања детета на инфекцију *C. jejuni*. Модел садржи осам карактеристика (хроничне кожне болести, раније болести доњих респираторних путева, постојање изражених инфантилних колика, постојање поремећаја тонуса мишића током психомоторног развоја, ранија дијагноза сидеропенијеске анемије, актуелни Hgb, серумска концентрација tIgE, и атопија). Цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан $\chi^2(8, 75)=22,615$, $p=0,004$, што показује да модел разликује децу која имају инфекцију *C. jejuni* и децу без инфекције.

Модел у целини објашњава између 26% (r^2 Cox & Snell) и 35% (r^2 Nagelkerke) варијансе инфекције *C. jejuni* и тачно класификује 73,3% случајева (сензитивност 56,3%, специфичност 86%). Модел је $(B=-0,295, SE=0,233 Wald=1,602 Exp(B)0,744)$ показао да јединствен статистички допринос дају два фактора здравственог стања детета и то: атопија ($p=0,027$) и tIgE ($p=0,041$). Вредности коефицијената логистичке регресије, стандардних грешака, ризика и значајности обележја, која улазе у модел логистичке регресије приказани су у табели 4.24.

Табела 4.24. Предсказујући фактори за инфекцију *C. jejuni* међу обележјима здравственог стања деце

Параметри	Wald	Значајност	Exp(B)	95,0% интервал поузданости	
				Доња	Горња
Атопија	4,894	0,027	0,100	0,013	0,769
tIgE	4,190	0,041	1,082	1,003	1,167
Кожне	2,783	0,095	2,773	0,837	9,192
Респираторне	2,204	0,138	2,717	0,726	10,166
Дистонија	1,707	0,191	0,343	0,069	1,707
Hgb	0,735	0,391	0,974	0,917	1,035
Анемија	0,366	0,545	0,426	0,027	6,739
Инфантилне колике	0,087	0,768	1,183	0,387	3,620

Wald, допринос промелъиве; Exp(B), количник вероватноће; tIgE, концентрација укупних имуноглобулина класе Е у серуму; Hgb, хемоглобин.

Из групе показатеља здравственог стања детета, атопија представља протективни предсказујући фактора за настанак инфекције за *C. jejuni*, с обзиром на то да је количник вероватноће 0,100 (OR за CI 95% 0,013-0,769). Постојање атопије код детета указује на 10 пута мањи ризик да дете има инфекцију *C. jejuni* у односу на децу без атопије. Супротно овом налазу, серумска концентрација tIgE представља предсказујући фактор постојања инфекције *C. jejuni* са коефицијентом вероватноће од 1,082 (OR за CI 95% 1,003-1,167). Ризик да дете има инфекцију *C. jejuni* се повећава за 8% по повећању серумске концентарције tIgE за 1kU/L у односу на концентрацију од 2kU/L.

Предсказујући фактори за испољавање симптоматског облика инфекције *C. jejuni*

Анализом утицаја и социо-демографских и карактеристика стања здравља детета, као једини предсказујући фактор испољавања симптоматског облика болести је постојање изражених инфантилних колика. У статистички значајном ($\chi^2(1, N=35)=5,196, p=0,023$) моделу ($B=-0,288, SE= 0,342$ Wald=0,709 Exp(B)0,750) који у целини објашњава између 13,8% и 18,5% варијансе инфекције *C. jejuni* и тачно класификује 68,6% случајева (сензитивност 65%, специфичност 73,3%) показано је да инфантилне колике у одојачком периоду представљају фактор ризика за испољавање симптоматског облика инфекције *C. jejuni* са коефицијентом вероватноће од 5,1 (OR за CI 95% 1,117-22,159) (таб. 4.25.). Дакле, деца која су имала изражене инфантилне колике имају 5,1 пута већи ризик да испоље симптоматски облик инфекције *C. jejuni* у односу на децу која нису имала овај проблем.

Табела 4.25. Предсказујућа обележја симптоматског облика инфекције *C. jejuni*

Параметри	Wald	Значајност	Exp(B)	95,0% интервал поузданости	
				Доња	Горња
Инфантилне колике	4,742	0,029	5,107	1,177	22,159

Wald, допринос промелјиве допринос промелјиве; Exp(B), количник вероватноће

Сумарна табела фактора који су предсказујући за постојање инфекције *C. jejuni*, односно за манифестни облик инфекције (таб. 4.26.)

Табела 4.26. Предсказујући фактори инфекције *C. jejuni* утврђени логистичком регресијом

Предсказујући фактори постојања инфекције <i>C. jejuni</i>		
Фактори ризика		
Обележја	<i>Odds Ratio</i>	95% интервал поузданости
Узраст (месеци)	1,515	1,133-2,025
ТМ на рођењу (gr)	1,002	1,001-1,003
tIgE (kU/L)	1,082	1,003-1,167
Протективни фактори		
Обележја	<i>Odds Ratio</i>	95% интервал поузданости
Природна исхрана	0,180	0,046-0,698
Атопија	0,100	0,013-0,769
Предсказујући фактори постојања симптоматске инфекције <i>C. jejuni</i>		
Фактори ризика		
Обележја	<i>Odds Ratio</i>	95% интервал поузданости
Инфантилне колике	5,100	1,117-22,159
Протективних фактора нема		

Odds Ratio, показатељ релативног ризика; ТМ, телесна маса; gr, грама ; tIgE, концентрација укупних имуноглобулина класе Е.

Анализа фактора који предсказују концентрацију антитела у серуму према *C. jejuni* код деце узраста до 2 године- линеарна регресија

Анализа је спроведена у целој испитиваној групи (n=162). Линеарном регресијом у коју су укључена сва обележја из индивидуалних/социо-економских и обележја стања здравља, дошло се до модела скупа обележја којима се може предвидети висина серумске концентрације специфичних антитела према *C. jejuni* код деце узраста до две године.

За предвиђање серумске концентрације IgM, моделом $F(1,161)=45,41$, $p<0,001$, који објашњава 22,1% варијансе утврђено је да јединствени допринос предвиђању виших концентрација IgM ($X=94,52U/ml$, $SD=112,33$) има узраст детета ($X=8,7$ месеци, $SD=4,5$ месеци). Наиме, коефицијент бета $+0,470$ указује да ће се са узрастом детета за наредних 4,5 месеци повећати концентрација IgM за $53U/ml$.

За предвиђање серумске концентрације IgA ($X=8,16U/ml$, $SD=6,31$), моделом $F(4,135)=9,07$, $p=0,000$, који објашњава 21,2% варијансе утврђено је да четири обележја дају јединствени допринос предвиђању висине IgA, од којих највећи предвиђајући значај за више концентрације IgA има постојање инфантилних колика ($p=0,002$, објашњава 6% варијансе), затим већи узраст детета ($X=8,7$ месеци, $SD=4,5$ месеци) ($p=0,005$, објашњава 4,7% варијансе), место живљења - село ($p=0,006$, објашњава 4,6%) и више концентрације tIgE ($X=39,13kU/L$, $SD=124$) ($p=0,007$, објашњава 4,4%). Серумска концентрација IgA се повећава за $1,35U/ml$ на сваких 4,5 месеци са повећањем узраста детета (бета за узраст $=0,221$), а за $1,34U/ml$ при повећању tIgE за $124kU/L$ (бета за tIgE $=0,212$).

За предвиђање серумске концентрације IgG ($X=8,16U/ml$, $SD=6,31$), моделом $F(3,136)=6,787$, $p=0,000$, који објашњава 13% варијансе, утврђено је да три обележја дају јединствени допринос предвиђању висине IgG, од којих највећи предвиђајући значај за више концентрације IgG има већи узраст детета ($X=8,7$ месеци, $SD=4,5$ месеци) ($p=0,002$, објашњава 6,1% варијансе), затим више концентрације tIgE ($X=39,13kU/L$, $SD=124$) ($p=0,017$, објашњава 3,7% варијансе) и живот на селу ($p=0,025$, објашњава 3,3% варијансе). Серумска концентрација IgG се повећава за $1,6U/ml$ на сваких 4,5 месеци повећања узраста детета (бета за узраст $=0,250$), а за $1,2U/ml$ при повећању tIgE за $124kU/L$ (бета за tIgE $=0,194$).

Збирна табела фактора који предвиђају пораст концентрације свих класа антитела према *C. jejuni* у целој испитиваној групи (таб. 4.27.)

Табела 4.27. Предсказујући фактори висине серумских концентрација специфичних антитела према *C. jejuni* који су утврђени линеарном регресијом

Предсказујући фактори серумске концентрације IgM према *C. jejuni* у целој испитиваној групи

Фактори ризика

Обележја	Бета	% варијансе
Узраст (месеци)	+0,470	22,1%

Протективних фактора нема

Предсказујући фактори серумске концентрације IgA према *C. jejuni* у целој испитиваној групи

Фактори ризика

Обележја	Бета	% варијансе
Инфантилне колике	+0,249	6%
Узраст детета	+0,221	4,7%
Живот на селу	+0,216	4,6%
tIgE	+0,212	4,4%

Протективних фактора нема

Предсказујући фактори серумске концентрације IgG према *C. jejuni* у целој испитиваној групи

Фактори ризика

Обележја	Бета	% варијансе
Узраст детета	+0,250	6,1%
tIgE	+0,194	3,7%
Живот на селу	+0,182	3,3%

Протективних фактора нема

IgA, имуноглобулин А; IgM, имуноглобулин М; IgG, имуноглобулин Г; tIgE, концентрација укупних имуноглобулина класе Е.

ДИСКУСИЈА

Инфекција *Campylobacter*-ом је велик проблем јавног здравља са комплексном епидемиологијом, екстензивним резервоарима и вишеструким факторима ризика. Стопа инфекција кампилобактером широм света је у порасту (8).

Први контакт са кампилобактером дешава у најранијем детињству (187). Највећи број студија указује да је инфекција кампилобактером најчешћа у узрасту до 5 година живота (226, 227) па се кампилобактериозе у неиндустријализованим земљама сврставају у педијатријске болести (6). С обзиром на то да педијатри ретко траже циљану анализу столице на *Campylobacter*, чак и у случајевима постојања дијареје, као и због повећања броја асимптоматских инфекција, (243) подаци о учесталости кампилобактериоза код деце нису потпуни. По подацима СЗО у настајању ових болести значајно доприноси неухрањеност становништва (239).

Coker и сарадници износе податак да је инциденца кампилобактериоза почетком овог века износила 40.000 до 60.000/100.000 за децу млађу од пет година у неиндустријализованим и 300/100.000 у индустријализованим земљама (6). На територији Шумадијског округа Републике Србије не постоје подаци о учесталости инфекције овом бактеријом услед недовољне опремљености лабораторија и нетражења лабораторијске потврде етиолошког агенса дијареје од стране клиничара. Сем тога, на националном нивоу у време планирања истраживања, важећи Правилник о микробиолошкој исправности намирница није обухватао испитивање намирница на *Campylobacter species*, док се у развијеним земљама у којима та обавеза постоји, ова бактерија сматра једним од најчешћих узрочника који се преноси храном (8, 224). У земљама у развоју, недостатак праћења и надгледања кампилобактериоза на националном нивоу, не дозвољава утврђивање правог јавно-здравственог значаја врста *Campylobacter*-а. Формирањем Референтне лабораторије за *Campylobacter* и *Helicobakter* при Институту за јавно здравље у Нишу, 2008. године, добијени су први подаци о учесталости кампилобактериоза у нашој земљи, који указују на претпостављену стопу инциденце инфекције од 30-50 на 100.000 становника за 2010. годину на основу података из Београда, Ниша и Новог Сада.

У овом истраживању инфекција кампилобактером утврђена је код 21% деце узраста 5 до 24 месеци. Студије које су методолошки обухватиле децу са дијарејом и изолацију кампилобактера из столице показале су да је учесталост кампилобактер инфекције веома варијабилна. На основу истраживања СЗО широм света, утврђено је да је стопа изолација кампилобактера из столице код деце узраста до две године са дијарејом 4 до 38.8%(274, 275). На варијабилност процента изолације бактерије из столице може утицати осетљивости *Campylobacter*-а на разне факторе спољашне средине, као што су сушење, атмосферски кисеоник, сунчева светлост и неодговарајућа температура (38, 276), што захтева транспорт материјала до лабораторије у одговарајућим условима, брзу обраду и засејавање у што краћем временском периоду, а најбоље истог дана, а најкасније у року од два до три дана до када се материјал треба чувати у транспортном медијуму на +4°C (38, 276). Осим тога, неке карактеристике *C. jejuni* као интрацелуларне бактерије у епителним ћелијама мукозе црева смањују вероватноћу његове изолације из столице (115, 128). Показано је да се и у случајевима када се културом није могао доказати кампилобактер, утврдила сероконверзија све три класе имуноглобулина на антигене кампилобактера, те постоје мишљења да је серологија осетљивија дијагностичка метода од култивације (17).

5.1. Хуморални имунски одговор према *C. jejuni*

Ефекторски механизми хуморалног имунског одговора ефикасни су у елиминацији *C. jejuni*, а тежина клиничке слике је пропорционална вируленцији бактерије, као и стању хуморалног имунитета (256). Међутим, специфичност и сензитивност серолошких испитивања, варирају у откривању инфекције кампилобактером, а резултати тестова зависе и од популације (одрасли, деца, земље у развоју, развијене земље) на коју су примењени као и од врсте теста који је коришћен, односно од његове стандардизације. (118).

Испитивање Стрида и сарадника код особа код којих је инфекција кампилобактером доказана у столицама, обухватило је серолошко тестирање на присуство свих класа серумских антитела према кампилобактеру ELISA тестом. Испитивање је показало да се акутна инфекција кампилобактером може доказати анализом појединачних антитела и то IgM са специфичношћу од 60%, IgA са специфичношћу од 80% и IgG са специфичношћу од 71%, али се анализом сва три антитела инфекција детектује са сензитивношћу од 92% у 35. дану после инфекције и

90% за 3 месеца након инфекције (188). Стрид и сарадници су указали да у њиховој студији не постоји укрштена реактивност ни једне класе специфичних антитела према кампилобактеру са бактеријама рода *Yersinia enterocolitica* O:3, *Salmonella*, *Escherichia coli* O:157, *Legionella* и *Helicobacter pylori* (188). Међутим, други аутори указују да се налаз само антитела класе IgM према бактерији рода *C. jejuni*, може јавити после ентероколитиса изазваног салмонелом (277).

Хуморални одговор деце у првој години живота има своје развојне карактеристике које подразумевају да је најачи IgM одговор који у 12. месецу живота достиже 75% IgM одговора одраслих, затим синтеза IgG која надмашује концентрацију трансплацентарно пренесених антитела око четвртог месеца живота, па у 12. месецу достиже 60% серумске концентрације одраслих, док се IgA хуморални одговор развија најспорије и у 12. месецу серумска концентрација IgA достиже 20% концентрације код одраслих (149), док се адултни ниво може очекивати после 10. године живота (273). Нема много података у литератури о хуморалном одговору деце узраста до две године на кампилобактер инфекцију. Карактеристични образац хуморалног одговора током прве две године живота који подразумева јак IgM и задовољавајући IgG одговор потврђен је и у овом истраживању, при чему је у групи деце са инфекцијом најчешће утврђена комбинација IgM+IgG (у 68%), налаз сва три позитивна антитела био је присутан код 23% деце, а комбинација IgM+IgA била је најређа и јавила се код 9 % деце. Постојећи подаци из литературе се углавном односе на серолошку дијагностику кампилоактера старије узрастне категорије. Белонги и сар. који су вршили испитивање код старије деце средњег узраста 11 година у групи 611 испитаника утврдили су учесталост инфекције *C. jejuni* код 59% испитаника, при чему су комбинације IgM+IgA (47%) и сва три позитивна антитела према *C. jejuni* (35%) била присутна у значајно већем проценту, док је комбинација IgM+IgG утврђена код само 6% испитаника (278). У испитиваној групи, у овој студији, није било ни једног детета са комбинацијом IgA+IgG, а Калдор и сарадници указују да је ова комбинација ретка и код одраслих испитаника (141).

Налаз једног антитела у овој испитиваној популацији утврђен је 39,5% и чинио га је IgM изотип. Значај повишене концентрације IgM према *C. jejuni* у дијагнози кампилобактериозе код деце узраста до две године, још увек је нејасан, те се најчешће не сматра поузданим маркером инфекције у случајевима где нису присутна антитела класе IgA и IgG.

У више студија је показано да антитела класе IgM прате серумске концентрације IgA и IgG (279), што је показано и у овом истраживању. Једино истраживање које се бавило нивоом серумске концентрације IgM након инфекције спровели су Стрид и сарадници у узрастној групи од 10-25 година, а који су утврдили да се ниво IgM и после 2,5 месеца од инфекције одржава на 80% серумске концентрације (188). Према резултатима ове студије концентрација IgM према *C. jejuni* $\geq 59,02$ U/ml указује на постојање ентероколитиса узрокованог кампилобактером (сензитивност 60,1%, специфичност 61,2%).

Антитела класе IgA, према антигенима кампилобактера у цреву, могу да пруже заштиту онемогућавајући интерреакцију овог микроорганизма се интестиналним епителним ћелијама (280). С обзиром на то да је IgA, првенствено секреторно антитело, највећа количина се транспортује кроз епителне баријере, док серумске концентрације чине само четвртину укупно створених антитела класе IgA (112). Иако је време полуживота IgA антитела кратко (око 6 дана) (281), испитивања волентера који су инфицирани кампилобактером показала су да се серумска концентрација IgA након инфекције смањује у току два месеца (191). Детекција специфичних IgA антитела у серуму и након периода реконвалесценције може такође да одражава и перзистентно излагање *C. jejuni* (17). Налаз високих вредности специфичних антитела класе IgA, код неких пацијената, је највероватније последица високе инфективне дозе овог микроорганизма (141). Ниске вредности серумских IgA према *C. jejuni* код деце последица је незрелости имунског система (141), па је Калдор дефинисао ниже *cut off* вредности за IgA од 10,5 U/ml са специфичношћу од 95% (141). Према резултатима овог испитивања, серумска концентрација IgA према кампилобактеру $\geq 15,6$ UI/L са специфичношћу од 90% указује на ентероколитис изазван овом бактеријом.

Детекција повишених титара IgA и IgM и уквиру примарног имунског одговора указује на недавну инфекцију (7-10 дана) (282). Налаз високе концентрације IgG може указивати у најранијем узрасту на пасивно стечени имунитет детета услед трансплацентарног преноса овог изотипа (149), а у старијем узрасту и на инфекцију од које је протекло више од месец дана или реинфекцију (282), те се серумска концентрација IgG користи и у популационим истраживањима преваленце *C. jejuni* инфекције (141). У овом испитивању нису утврђене повишене вредности IgG код деце са ентероколитисом у односу на децу без гастроинтестиналних симптома што је у сагласности са ставом да се пораст преваленце асимптоматских облика болести тумачи

континуираним излагањем или реинфекцијама малим инфективним дозама бактерије, што условљава развој протективног IgG одговора који штити дете од испољавања симптома инфекције.

5.2. Клиничке манифестације ентероколитиса

Код људи, инфекције бактеријом *C. jejuni* обично се карактеришу акутном дијареалном болешћу (23, 154). Дијареја изазвана бактеријом *C. jejuni* у развијеним земљама, према клиничким искуствима потврдила је да већина болесника има инфламаторни колитис кога карактеришу бројни фекални полиморфонуклеарни леукоцити у 78-93% случајева (6) и крваве дијареје у 60-65% (110). За разлику од њих, у тропским областима, клиничку слику карактеришу воденасте дијареје (241), а стопа асимптоматских инфекција је веома висока и креће се до 39% (241, 242). Најчешће описани симптоми код деце са ентероколитисом који је изазван *C. jejuni* инфекцијом су: воденасте дијареје (93,2%), абдоминални бол (92,0%), повишена температура (81,2%) и повраћање (46,1%) (283). У оквиру клиничког испољавања *C. jejuni* ентероколитиса описани су и мускулоскелетни симптоми у 39%, болови у зглобовима у 81%, и реактивни артритис у 4% (284).

У овој студији, код клинички манифестне инфекције *C. jejuni*, дијареја је била присутна у 91,4% случајева, а у око 9% случајева било је присутно повраћање као симптом ентероколитиса код деце са инфекцијом. Дијареја као класичан симптом инфекције кампилобактером последица је чињенице да се бактерија размножава у танком цреву, а да врши инвазију мукозе дебелог црева. С обзиром да клинички спектар инфекције кампилобактером обухвата и благе, спонтано нестајуће и неинфламаторне облике (114), као и да су код деце са повраћањем серумске концентрације IgM и IgG према *C. jejuni* биле значајно ниже у односу на децу која су имала дијареју, може се рећи да повраћање као симптом указује на блажи облик инфекције. Густина Пејерових плоча и агрегата лимфног ткива највећа је у терминалном илеуму и колону (112), те је инвазија бактерије у овим регионима праћена дијарејом, али и снажнијом стимулацијом имунског одговора што за последицу може имати више серумске концентрације специфичних антитела према кампилобактеру. Налаз одређених класа антитела може да има и дијагностички и прогностички значај. С обзиром на то да је између деце са дијарејом као тежим обликом и повраћањем као блажим обликом инфекције уочена разлика у IgM и IgG класама, није искључена

могућност да је за клиничку манифестацију болести управо одговорна слабост Т-независног имунског одговора од стране IgA и IgM продукујућих В-лимфоцита у мукози танког црева, у лимфним чворовима дигестивног тракта и слезини. С обзиром на то да је овај део хуморалног одговора примарно неразвијен у одојачком периоду, то може бити разлог за остелјивост деце која испољавају тежи облик болести. Деца која су имала само симптом повраћања имала су комбинацију IgM+IgA, што указује да примарна инфекција није доминантно тежа, а са друге стране овакав хуморални одговор у мукози танког црева може неутрализовати бактерију и онемогућити њен пролазак до дебелог црева где би извршила инвазију мукозе и довела до појаве дијареје. Из клиничког аспекта, у случају детета које је имало само повраћање у циљу диференцијалне дијагнозе узрока повраћања индиковано је урадити IgM+IgA, док је код деце која су имала дијареју пожељно урадити IgM+IgG према *C. jejuni*. Деца која су имала само пораћање била су инфицирана кампилобактером у 23%, деца са дијарејом у 35%, а са оба симптома у 50% случајева.

Асимптоматске инфекције

У овом испитивању у популацији деце узраста до две године утврђена је учесталост асимптоматских инфекција *C. jejuni* од 12,3%, док су симптоматске инфекције постојале код 9,3% деце. Присуство *C. jejuni* инфекције код једне трећине деце без ентероколитиса у сагласности је са истраживањима Мартина који је код асимптоматске одојчади утврдио учесталост *C. jejuni* инфекције у 32% (146), али је ова учесталост значајно виша од ранијих испитивања у нашој земљи која су показала су да је *Campylobacter* изолован из столице код само 0,71% здраве деце (243). *Adekunle* и *Coker* сматрају да се *Campylobacter* и не може изоловати у столици код здраве деце (234). Сматра се да је у току прве године живота инфекција кампилобактером најчешће удружена са крвавом дијарејом што представља и клиничку манифестацију примарне инфекције (285). Међутим, уколико су деца константно изложена кампилобактеру или долази до реинфекција, то доводи до постепеног повећања имунитета и превенира развој крвавих дијареја, што може евентуално и превенирати симптоме болести (6). Стално излагање различитим сојевима бактерије омогућава развој заштите према заједничким епитопима кампилобактера, а постоје и мишљења да *C. jejuni* може да живи као комензал у цревима (189). У прилог томе иду и подаци да је у земљама у

развоју, у групи деце без симптома, кампилобактер је изолован у 14,9% (286), док је у развијеним земљама то био случај у 0,5% (287).

Новији ставови указују да је колонизација *C. jejuni* најчешће асимптоматска. (256). Посматрајући само групу деце са инфекцијом *C. jejuni* у нашем испитивању 57,1% деце није имало симптоме ентероколитиса. *Tenkate* и *Stafford* указују на опадање стопе симптоматских инфекција током прве две године живота (152). Све је више података да сама клиничка слика инфекције зависи од претходног имунског статуса домаћина као и присуства могућих фактора вируленције (атхеренција, инвазија, продукција токсина) у самој бактерији (53). *Vacon* и сарадници су показали да мутирани сојеви *C. jejuni* са измењеном капсулом значајно смањују његову вируленцију због смањене инвазивности, те тако мутиране бактерије изазивају много блаже облике болести (124). Са друге стране, испољавање клиничких манифестација зависно је и од фактора домаћина као што су узраст, компетентност имунског система, и здравствено стање (256). Докази о утицају имунитета на исход инфекције су ретки и у великој мери су засновани на анализи резултата ретких студија у којима је изазивана експериментална инфекција на малом броју волонтера (190). Тејлорова и сарадници наводе да континуирано излагање кампилобактеру, вероватно стимулише мукозни имунитет, спречава инвазију у ткива и следствене симптоматске, али не и асимптоматске инфекције (288). Испитивање имунског одговора на кампилобактер, показала су да је титар антифлагелинских антитела највиши од рођења до 3 месеца, као и да овај трансплацентарни пренос антитела штити децу у првих 6 месеци живота од појаве дијареје приликом инфекције кампилобактером (150), што је показано и резултатима ове студије.

Код симптоматских инфекција *C. jejuni* уочена је виша серумска концентрација IgM у односу на асимптоматске, а није било разлике у серумским концентрацијама IgA и IgG према *C. jejuni*. Испитивање у Нигерији је показало да и здрава деца и деца са дијарејом узраста у просеку 24 месеца, имају серумска антитела која су аглутинисала *C. jejuni*, а разлика у имунском одговору код ове две групе није била статистички значајна (6). Разлика у серумској концентрацији IgM која је утврђена овим истраживањем, између симптоматских и асимптоматских облика, последица је карактеристика хуморалног имунског одговора у овој испитиваној групи. Хуморални IgM одговор је доминантан у одојачком периоду због великог броја В-1 В-лимфоцита у мукози дигестивног тракта које при сусрету са бактеријама дигестивног тракта

продукују IgM (112). Осим тога, фоликуларни В-лимфоцити у лимфном ткиву дигестивног тракта и регионалним лимфним чворовима у примарном имунском одговору који је очекиван у овом узрасту, доминантно продукују IgM. В-лимфоцити маргиналне зоне у слезини се након сусрета са полисахаридним антигенима капсуле бактерије могу диференцирати у дугоживеће IgM плазма ћелије које се налазе у костној сржи. Сазревање В-лимфоцита маргиналне зоне је постепено и одвија се у току неколико година након рођења (149). Примарна инвазија великог броја бактерија које доводе до активације проинфламаторног одговора урођеног имунитета са нарушавањем интегритета баријере и испољавањем клинички манифестоване болести повезана је са снажном стимулацијом IgM продукујућих локалних и фоликуларних В-лимфоцита. Еветуални продор бактерије у крв могао би изазвати и активацију В-лимфоцита маргиналне зоне са додатном продукцијом IgM што се манифестује вишим серумским концентрацијама овог изотипа код деце са симптоматским обликом болести.

У испитиваној групи ове студије није било разлике у серумским концентрацијама антитела класа IgA и IgG између симптоматских и асимптоматских облика болести. У одговору на инфекцију синтеза и секреција IgA према *C. jejuni* је увек присутна и порекла је из локалних В-лимфоцита које су без Т-ћелијске помоћи измениле тешки ланац имуноглобулина. Синтеза IgG антитела се у мањем степену може јавити у примарној инфекцији, али је продукција овог изотипа антитела карактеристична за секундарни имунски одговор (112). У одојачком периоду постепено сазрева ТН-1 одговор и под дејством INF- γ долази до продукције опсонизирајућих антитела IgG класе у мањем степену у односу на старију децу. Конститутивно већа синтеза и велики трансцелуларни пренос ових изотипова у лумен црева, што је повезано са нижим концентрацијама ових антитела у серуму, може бити и једна од карактеристика које обезбеђују рану неутрализацију највећег броја бактерија те се инфекција манифестује као асимптоматска. Са друге стране, снажан IgA и IgG хуморални одговор који постоји у тежим облицима инфекције, не уочава се као пораст серумске концентрације ових имуноглобулина услед повећаног губитка протеина кроз оштећену баријеру црева у току дијареје.

У овој студији, анализе перцентилних вредности различитих типова имуноглобулина у групи деце са симптомима и без симптома инфекције су указале на разлику у расподели висине серумских концентрација антитела у односу на постојање симптома болести. Висина серумске концентрације IgA била је подједнако распоређена

на прецентилној криви без обзира на облик испољавања болести. Карактеристике мукозног имунитета одојчета, који се одликује високим концентрацијама TGF- β из регулаторних Т-ћелија и продукцијом BAFF, APRIL и ретиноичне киселине од стране Дћ и епитела мукозе дигестивног тракта, условљава увек IgA хуморални одговор на колонизацију бактеријом, без обзира на степен инвазије, инфламације тј. на тежину инфекције. Анализирајући снагу IgM хуморалног одговора, деца која су имала симптоматске облике болести реаговала су и већом продукцијом специфичних IgM. У овом узрасту деца се први пут сусрећу са овом бактеријом, те је доминација IgM хуморалног имунитета очекивана у оквиру примарног имунског одговора. Тежина инфекције пропорционално је праћена и количином створених IgM антитела од стране В-1 В-лимфоцита у Т-независном хуморалном одговору, наивних локалних фоликуларних ћелија у GALT-у одојчета које су активирани присуством *C. jejuni* у оквиру примарног одговора или услед континуиране колонизације дигестивног тракта овом бактеријом. Код деце која реагују снажним IgM одговором (концентрације преко 90-тог перцентила) није било разлике у синтези овог типа антитела између деце са клинички манифестним и асимптоматским облицима инфекције. Међутим, у групи деце са снажним IgG одговором (90-ти перцентил) деца са клиничким манифестацијама су имала ниже концентрације IgG у односу на децу са асимптоматском инфекцијом.

Нижа концентрација серумских IgG код деце са симптомима на 90-том перцентилу може се разматрати са неколико аспекта. Прво, у току клинички манифестне инфекције може доћи до губитка имуноглобулина кроз нарушену епителну баријеру у току дијареје или се они појачано транспортују у лумен црева преко неонаталних Fc рецептора (112). Друго, неразвијеност TN-1 одговора за последицу има ниже серумске концентрације IgG1 и IgG3 према *C. jejuni* (149), па недовољна ефикасност опсонизације услед недовољне количине ових антитела постаје манифестна само у случајевима инфекције са великим бројем бактерија, те долази до испољавања клинички манифестованог облика болести. Треће, деца која су више пута дошла у контакт са кампилобактером развила су ефикасан IgG одговор који их штити од појаве симптома при инфекцији (163). Четврто, укупну концентрацију IgG чине све четири поткласе овог имуноглобулина. С обзиром да се сазревање синтезе IgG1 и IgG3 (INF- γ -TN-1 одговор) дешава брже од сазревања IgG2 (Т-независни одговор локалних В-лимфоцита у ламини проприји) (289), могуће је да су разлике у концентрацији између симптоматских и асимптоматских облика управо последица разлика у

сазревању хуморалног одговора појединачних поткласа IgG. У групи слабих IgG респондера (10-ти перцентил) разлог ниже концентрације IgG код деце која су имала симптоме болести, поред наведеног, може бити и слабији пасивни имунитет с обзиром на то да су се мајчина антитела разградила или нису ни била трансплацентарно пренета детету у довољној количини, што је за последицу имало тежи облик инфекције (151).

Хематолошки налаз

Иако дијареја кампилобактером може бити у најранијем узрасту праћена крвавим столицама, у овом истраживању није утврђена разлика у учесталости анемије код деце са инфекцијом у односу на контролну групу. Са једне стране учесталост асимтоматских облика је у испитиваној групи значајна, а са друге степен губитка крви и акутни ток инфекције која траје неколико дана није довољан да изазове анемију код деце са симптоматским обликом болести.

Бактеријска инфекција је праћена леукоциозом због ефекта цитокина урођене имуности и хематопоезе који се ослобађају из имунских ћелија у току инфламације и освају свој ефекат на хематопоеске прогениторе те доводе до повећања пула првенствено неутрофила (ТН-17) и моноцита (ТН-1). Резултати добијени овом студијом указују да деца са инфекцијом имају нижи број леукоцита у односу на децу без инфекције. Овакав налаз би могао да се протумачи и смањеном секрецијом цитокина са хематопоеским ефектом током инфламације или смањеном реактивношћу прогенитора на ове цитокине, при чему постоји могућност да су деца са нижим бројем леукоцита уствари осетљивија на инфекцију *C. jejuni*. Међутим, пошто ни једно дете са симптоматским обликом болести није имало повишен број леукоцита, а да је медијана броја леукоцита била мања у односу на асимptomатску децу постоји могућност да је губитак леукоцита у већем степену током симптоматске дијареје у виду леукоцитозе у столицама узрок нижег броја леукоцита у крви. Међутим с обзиром на време протекло од испољавња симптома до тестирања деце могуће је да деца са симптоматским обликом болести имају примарно лошији квалитет епителне баријере, првенствено у смислу незрелости тј са јачим проинфламаторним одговором епитела на садржај лумена црева (112), који је присутан и у оговору на нормалну цревну флору, а манифестован израженим инфантилним коликама могао би бити праћен и изласком леукоцита, али би ову претпоставку требало у будућности потврдити додатним истраживањима.

5.3. Атопија

Повезаност цревних инфекција и атопије је непознаница у стручној јавности, с обзиром на то да постоје мишљења да оштећење цревне слузнице бактеријском инфекцијом може олакшати сензибилизацију код деце у раном узрасту са једне стране, док, са друге стране, постоје ставови да стимулација протективног ТН-1 имунског одговора може спречити развој атопије. Иако социо-епидемиолошки индикатори броја инфекција указују на обрнуту повезаност са атопијом (290), имунопатогенетске студије о повезаности бактеријских инфекција и алергија су мање доследне (291). У оквиру данске студије показано је да налаз антитета према већем броју цревних бактерија, међу којима је и *C. jejuni*, утиче на повећану појаву атопије (210). Постоје и мишљења да атопија штити дете нарочито у најранијем узрасту од настанка гастроинтестиналних инфекција (211), као и да су ентералне инфекције повезане са редукцијом ризика од настанка алергијске сензибилизације (212).

Резултати овог истраживања показују да иако је у групи деце са атопијом учесталост *C. jejuni* инфекције била мања у односу на децу без атопије, није утврђена статистичка значајност те разлике. Међутим у групи деце која су имала симптоматску *C. jejuni* инфекцију свако осмо дете је атопичар (13,3%), док је у групи деце која су имала ентероколитис без инфекције свако треће дете имало атопијску конституцију (28,6%). Када се анализирају деца без ентероколитиса у подгрупи деце са асимптоматском *C. jejuni* инфекцијом било је 20% деце са атопијом, док је то био случај у 24% зраве деце.

Активација имунског одговора на најчешће недовољно разграђене протеине хране кроз епител, одређена је генетски. Деца са атопијом реагују ТН-2 имунским одговором и инфламацијом на антигене из хране. Постоје контрадикторна мишљења да ли је бактеријска цревна инфекција која изазива ТН-1 одговор (у случају кампилобактера) протективна за развој атопијских болести, јер доводи до инхибиције ТН-2 одговора или представља доприносиоци фактор развоју атопије јер доводи до нарушавања епителне баријере, па тиме узрокује и већу сензибилизацију детета на алергене из хране (292)

Активација епителних ћелија дигестивног тракта током инфекције доводи до продукције TSLP који делује на дендритске ћелије и узрокује повећану продукцију IL-4 и диференцијацију у физиолошки доминантан ТН-2 имунски одговор на инфекцију у одојачком периоду. Са друге стране TSLP стимулише дендритске ћелије ламине

проприје дигестивног тракта на продукцију APRIL, што доводи до повећања синтезе IgA имуноглобулина. У садејству са IL-25 и IL-33 који делују на нуоците (IL-13 продукујуће ћелије урођеног имунитета) TSLP доприноси развоју TH-2 имунског одговора који подразумева и измену тешког ланца имуноглобулина у ϵ ланац (продукција IgE), са настанком еозинофилне инфилтрације у цревима. IL-4 и IL-13 доводе до алтернативне активације макрофага који почињу да продукују IL-10 којим инхибирају активисане антиген презентујуће ћелије, те доводе до гашења имунског одговора са једне стране, а са друге стране продукују TGF- β који онемогућава даље активирање имунског одговора, али доприноси додатној продукцији IgA (112, 293).

Код деце са атопијом постоји смањена функција регулације имунског одговора (TGF- β и IL-10) уз генетски условљене механизме развоја TH-2 одговора. На почетку инфекције слабија регулација имунског одговора са нижим TGF- β у почетку инфекције доводи до смањеног удруженог ефекта овог цитокина са IL-1 и IL-6 у стварњу TH-17 ћелија и слабијег развоја неутрофилне инфламације (292). Узростом детерминисана смањена продукција IL-12 из активираних дендритских ћелија онемогућава развој TH-1 одговора у почетку инфекције, те током инфекције доминира TH-2 одговор настао услед присуства TSLP ослобођеног из стимулираних епителних ћелија црева (149) Висока концентрација IL-4 и IL-13 из TH-2 Т-ћелија доводи до појачане секреције мукуса и изражене перисталтике црева као одбрамбеног механизма у борби против инфекције са једне стране, еозинофилне инфламације, измене тешког ланца имуноглобулина у IgE и снажне алтернативне активације макрофага са компензаторним повећањем продукције IL-10 и TGF- β , што уловљава и повећану продукцију IgA (112, 293).

Осим тога, карактеристике имунског система одојчади са атопијом које се дефинишу смањеним или недовољно јаким TH-17 и TH-1 одговором могу бити разлог немогућности стварања инфламаторног одговора који би се клинички манифестовао симптомима болести. Са друге стране код атопичара је сем конститутивно повећане продукције IgE у бактеријској цревној инфекцији повећана (294) и продукција IgA антитела, те је образац доминантног имунског одговора на кампилобактер другачији у односу на неатопичаре и заснован на израженијем ефекторском механизму неутрализације бактерије. У прилог томе иде и корелација атопије са серумским концентрацијама IgA према *C. jejuni*. Такође, налаз статистички значајно виших концентрација IgA код атопичара у односу на неатопичаре у групи деце са једним позитивним антителом, такође, указује да више концентрације IgA према *C. jejuni* код

деце са атопијом могу имати протективну улогу у случајевима контакта деце са овом бактеријом.

Индикације за тестирање алергије код деце према препорукама Европске академије за алергологију и клиничку имунологију (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI*), између осталих, представљају и повраћање и дијареја (295) који су уједно и главни симптоми инфекције кампилобактером, мада је ток симптома значајан у клиничкој диференцијацији болести. У литератури која се бави фенотиповима атопије у најранијем узрасту описана је подгрупа деце узраста до две године са присутним "*allergy like*" симптомима, повишеним вредностима укупних IgE антитела, али без сензибилизације. Док једна група аутора сматра да се ради о потенцијалним атопичарима, који ће развити сензибилизацију у наредним годинама (296), други аутори сматрају да се ради о сензибилизацији на ређе алергене који нису обухваћени уобичајеним тестовима, првенствено због чињенице да су код ове деце присутни гастроинтестинални "*allergy like*" симптоми (295). Серумска концентрација tIgE у више студија је описан као маркер атопије који се данас широко користи у дијагностиковању алергијских болести код деце (295-298). Међутим, ови резултати су показали да серумске концентрације tIgE у узрасту деце до две године позитивно корелишу са серумским концентрацијама све три класе специфичних антитела према кампилобактеру. Физиолошки присутан ТН-2 одговор у одојачком периоду условљава и пораст концентрације tIgE при инфекцији патогеним микроорганизмом, без обзира на постојање атопије (294).

Серумска концентрација tIgE је виша код атопичара и у испитиваној и у контролној групи, али уочена је значајна разлика у висини концентрације tIgE у односу на постојање инфекције. Постоји низ опсервација које указују на стимулаторну улогу инфекција на селективно повећање продукције IgE приликом излагања имуностимулаторима порекла из бактерија (299). У овом истраживању атопичари са инфекцијом имали су високе концентрације tIgE (Md=326,5kU/L) док се код атопичара без инфекције концентрација tIgE кретала унутар нормалних вредности за узраст детета (Md=8,6kU/L). У групи деце са инфекцијом атопичари су имали tIgE \geq 34,25kU/L (сензитивност 83% , специфичност 93%), док су у групи деце без инфекције атопичари имали tIgE \geq 5,91 kU/L (сензитивност 75%, специфичност 65 %).

Физиолошки ТН-2 одговор у раном детињству у одсуству атопије за последицу има и пораст tIgE у одговору на инфекцију, чак и када се ради о екстрацелуларној

бактерији која примарно изазива ТН-1 одговор, као што је кампилобактер (294). Сматрају га факултативном интрацелуларном бактеријом. Деца без атопије имала су више серумске концентрације tIgE уколико је утврђена и инфекција кампилобактером у односу на децу без атопије и без инфекције. Резултати ове студије указују да серумска концентрација tIgE не може бити поуздан маркер атопије у узрасту деце до две године уколико се не разматра у контексту постојања инфекције. Уколико дете у узрасту до две године има изразито високе концентрације tIgE постоји опасност да се пажња дијаностичара усмери на атопију, а да инфекција остане непримећена. Са друге стране, референтне концентрације tIgE код деце атопичара без инфекције, указују на постојање опасности да атопија не буде препозната. Уз то, интересантан је податак да су деца са атопијом и без инфекције имала сличне серумске концентрације tIgE као и деца без атопије, а са инфекцијом. Према резултатима овог испитивања, серумска концентрација tIgE < 5,9 kU/L указује да дете нема ни инфекцију ни атопију, док tIgE ≥ 34,25 kU/L указује да дете има и атопију и инфекцију. Распон серумске концентрације tIgE од 5,9-34,24 kU/L код деце узраста до две године представља „сиву зону“ која захтева испитивање и атопије и инфекције у циљу постављања етиолошке дијагнозе ентероколитиса нејасне етиологије. Резултати овог истраживања су показали да уколико дете атопичар узраста 5-24 месеца има ентероколитис, симптоми могу бити последица само алергије на храну (*cut off* tIgE ≥ 11,9 kU/L) или може представљати и цревну инфекцију на тлу већ присутне ТН-2 инфламације у цревима (*cut off* tIgE ≥ 86,9 kU/L), што указује да инфекција *C. jejuni* код детета са атопијом снажно стимулише ТН-2 одговор.

5.4. Фактори ризика

На основу анализе учесталости инфекције *C. jejuni* у испитиваној популацији утврђене су ризичне групе за настанак инфекцијена испитиваној територији.

Према индивидуалним и социо-демографским карактеристикама, деца са ризиком за развој *C. jejuni* инфекције су :

- у другој години живота;
- женског пола;
- рођена царским резом;
- са ТМ на рођењу више од 3800gr;
- изложена бактерији у току летњих месеци;
- на вештачкој исхрани у тренутку испитивања;

Према карактеристикама стања здравља, деца са ризиком за развој инфекције *C. jejuni* су :

- деца са раније дијагностикованим болестима доњих дисајних путева;
- серумским концентрацијама $tIgE$ вишим од 7,73kU/L

На основу анализе учесталости симптома ентероколитиса у популацији деце са инфекцијом *C. jejuni* утврђено је да деца са инфантилним коликама представљају ризичну групу за настанак симптоматске инфекције.

Логистичком регресијом утврђени су пресказујући фактори постојања инфекције кампилобактером и то:

1. фактори ризика су узраст, велика ТМ на рођењу и повишене концентрације $tIgE$
2. протективни фактори су природна исхрана и атопија.

Као предсказујући фактор за испољавање симптоматског облика инфекције кампилобактером утврђено је постојање инфантилних колика које пет пута повећавају ризик.

5.4.1. Узраст

Ентероколитиси изазвани бактеријом *C. jejuni*, најчешће се јављају код деце узраста до три године (226, 227). Неки аутори наводе податак да 60% оболелих припада узрасту деце до пет година, а само 20% од 5 до 10 година старости (5, 165, 300).

Међутим постоје популације са малом учесталошћу инфекције капилобактером као што је Сингапур, где је стопа инциденце инфекције деце кампилобактером ниска (1,2%) (229). По подацима које износи EFSA, у земљама ЕУ, највећи број оболелих су деца млађа од пет година (126,8/100.000), али се болест учесталије јавља и код младих старости око 20 година (EFSA, 2012). У развијеним земљама, као што је Финска, болест се најчешће јавља код особа узраста од 20 до 35 година, а не код деце (230).

Станфорд и сарадници су испитујући учесталост инфекције кампилобактером у узрасту од 0-4 године утврдили најчешће јављање у узрасту од 12 до 23 месеца (301). У испитиваној групи ове студије, сва деца у другој години живота су имала инфекцију кампилобактером. Повећана учесталост инфекције код деце у другој години живота повезана је са већом изложеношћу деце овом микроорганизму јер деца прелазе на мешовиту исхрану која у нашем поднебљу између осталог подразумева и конзумирање пилетине код све деце. Непостојање контроле намирница на присуство кампилобактера у периду истраживања, вероватно, значајно доприноси већем броју контаминираних

намирница у промету, чиме се повећава изложеност и најмлађе популације. Сем веће изложености самој бактерији, као фактор који доприноси настанку инфекције описује се и матрикс, односно врста намирнице са којом се бактерија уноси (153). Поред инфективне дозе, као најзначајнији фактор за настанак инфекције се помиње пријемчивост бактерије за организам, при чему код деце инфективна доза може да буде знатно мања у односу на одрасле (302). Најчешће се у литератури наводи смањени ацидитет желудачне киселине који 10 пута повећава ризик од инфекције (153).

С обзиром на то да деца имају смањен желудачни ацидитет, разградња бактерије у дигестивном тракту неимунским механизмима је редукована, те је тиме и опасност од колонизације и инвазије већа (256). У одојачком периоду мукус који представља неспецифичну одбрану од колонизације бактеријом је пропустљив, редак са мањом концентрацијом гликопротеина чиме је његова ефикасност редукована, па то може да буде још један разлог повећане осетљивости деце. У анималним моделима показана је повећана осетљивост на кампилобактер услед дефицита адапторног протеина у ћелијама урођеног имунитета MyD88, неопходног за сигнализирање преко TLR.

Овај адапторни протеин физиолошки има снижену експресије током првих месеци живота и један је од фактора незрелости имунског система одојчета у генерисању TN-1 одговора. У литератури се имунодефицијенције наводе као фактор ризика за инфекцију кампилобактером, а од њих се најчешће помиње хипо и агамаглобулинемија.

Транзитorna хипогамаглобулинемија одојчета која настаје као последица разградње мајчиних а недовољне синтезе антитела одојчета, чини још један доприносећи фактор развоју инфекције током прве две године живота. Постоје студије које указују да у различитим узрастним групама инфекцију изазивају и различити типови бактерије, односно да се ређи типови појављују као узрочници инфекције код старијих особа (303).

5.4.2. Пол

У литератури дистрибуција оболелих према полу говори да чешће обољевају мушкарци, али узроци овакве расподеле нису познати. Ова расподела према полу је веома варијабилна у односу на старосну структуру испитиване популације. Неки аутори наводе да у САД постоји доминација код мушкараца од детињства до 45. године живота, а код старијих особа стопа инфекције је једнака код оба пола (233, 234).

У нашој земљи у општој популацији чешће обољевају мушкарци (59,26%) него жене (40,74), а исти тренд се одржава и у популацији деце (243). У Шкотској, мушка деца имају око 1,5 пута већи ризик за настанак инфекција кампилобактером у односу на женску децу (228, 231, 232).

Супротно подацима из литературе подаци ове студије указују да су женска деца чешће инфицирана, али нема веће учесталости симптоматске инфекције. Анализом података уочено је да су мушка деца у нашој популацији чешће дојена, што може бити разлог смањеној учесталости инфекције. Културолошке карактеристике наше средине повезане су са фаворизовањем деце мушког пола која се преноси и на негу детета у најранијем детињству.

5.4.3. Начин порођаја

Деца која су рођена царским резом имају повећану осетљивост на инфекцију кампилобактером и симптоматске облике болести. Током одојачког периода за сазревање имунског система неопходна је нормална колонизација дигестивног тракта. Природни пут порођаја обезбеђује детету први контакт са комензалном флором вагине мајке доприносећи раном стварњу нормалне микрофлоре дигестивног тракта новорођенчета. Код деце рођене "царским резом", описана је каснија колонизација бактеријама рода *Bifidobacterium* и *Bacteroides* (304).

5.4.4. Телесна маса на рођењу

Мала телесна маса на рођењу повезана је са превременим рађањем, већом незрелошћу имунског система, мањом концентрацијом трансплацентарно пренесених IgG, а тиме и већом осетљивошћу на бактеријске инфекције. Међутим, резултати ове студије указују да су деца рођена са ТМ већом од 3800g најчешће имала и инфекцију кампилобактером која је била асимптоматска у 66,7% случајева, док су деца са ТМ на рођењу мањом од 3000g најређе имала инфекцију, али је та инфекција у 75% била симптоматска. Учесталост порођаја царским резом код деце са великом ТМ на рођењу могла би објаснити велику учесталост инфекције, док подаци о трансплацентрном преносу заштитних антитела који указују на ниже серумске концентрације пасивно пренетих IgG код превремено рођене деце, као и незрелост епителних ћелија дигестивног тракта могу објаснити велику учесталости симптоматских облика инфекције у групи деце са ТМ мањом од 3000g.

5.4.5. Годишње доба рођења

Већина студија показује да се број изолата *Campylobacter*-а повећава током лета и јесени у развијеним земљама (6, 233). У Великој Британији, број изолованих кампилобактера се повећава сваког маја (305), док у САД-у постоји разлика у годишњој дистрибуцији спорадичних случајева и оних који се јављају у епидемијама. *Coker* и сарадници наводе да се спорадични случајеви чешћи јављају преко лета, док епидемије свој максимум достижу у пролеће и јесен (6). *Miller* и сарадници наводе да је број изолата *C.jejuni* мали у прва четири месеца године, а онда се значајно повећава почетком маја и јуна, док максимум достижу у јулу и августу (306). Разлози сезонског кретања нису засигурно познати, али студије у Шведској и САД показују да стопа клицоноштва кампилобактера код пилића, главног резервоара спорадичних случајева, јесте много већа преко лета, у односу на зимски период. Не мање битан разлог, су и летње активности, као што је конзумирање оброка припремљених на роштиљу и употреба непрерађене воде из природних извора, за време камповања и боравка у природи (237, 238). У тропским и суптропским земљама, сезонске варијације су мање евидентне, међутим, на овим просторима је запажена већа инциденца кампилобактериоза током кишних сезона (6, 238).

Према подацима које износи EFSA, највећи број пријављених случајева оболелих од кампилобактериозе у 2008. год., у земљама ЕУ био је у току летњих месеци и ране јесени, од јуна до септембра, а нема значајнијих разлика у односу на дистрибуцију потврђених случајева јављања месечно између северних и јужних европских земаља (228). Слично као и ранијих година, у 2010. године највећи број пријава и стопа случајева кампилобактериозе код људи је била током летњих месеци, од јуна до августа, а са постепеним опадањем броја оболелих од септембра до децембра (255).

5.4.6. Исхрана

Као најважнији фактори ризика за инфекцију кампилобактером *Danisi* сарадници наводе начин исхране (246), при чему је инфекција *C. jejuni* ретка пре шестог месеца живота, што се објашњава протективним утицајем дојења (234).

Мајчино млеко није само идеални извор хранљивих материја за одојче до шест месеца живота, већ има и значајан утицај на развој имунског система, а фактори који су нађени у мајчином млеку представљају кључне факторе и за сазревање GALT-а и

системског имунског система. Америчка педијатријска академија (*American Academy of Pediatrics, AAP*) и СЗО препоручују исхрану одојчета искључивим дојењем до шестог месеца живота, а наставак дојења у оквиру мешовите исхране препоручује се до 12. месеци (AAP), односно друге године (СЗО) (149). У овој студији свако друго дете које није било дојено, у тренутку испитивања, имало је инфекцију кампилобактером, док је то био случај код сваког петог детета на природној исхрани. Мајчино млеко има велики утицај на формирање цревне микрофлоре одојчета и дојење је директно повезано са бројем комензалних бифидобактерија у столици одојчета, које смањују вирулентност бактерија интенстиналног тракта (307). Мајчино млеко садржи гликане, као што су гликопротеини, муцини, гликозаминогликани и гликолипиди. Нересорптивни олигосахариди и гликани присутни у мајчином млеку онемогућавају везивање микроорганизама за слузницу гастроинтестиналног тракта, чиме спречавају инфекцију и инфламацију у цревима (152). У мајчином млеку налазе се солубилне компоненте урођеног имунитета које помажу у опсонизацији бактерије (комплемент, маноза везујући лектин) или лизирају бактерије у дигестивном тракту (лактоферин, дефензини, лизозим), па спречавају колонизацију бактерије у дигестивном тракту. Титри секреторних антитела према површинским антигенима *C. jejuni* су највиши у колоструму, али перзистирају кроз читав период лактације (152).

Подаци из литературе указују да мајчино млеко садржи компоненте значајне за редукцију инфламаторног процеса у цревима, који би могли допринети изостанку клинички манифестоване болести. Мексичка студија је показала да деца узраста до две године на природној исхрани имају мању учесталост дијареје изазване кампилобактером, а да је то директно повезано са концентрацијом IgA према кампилобактеру у мајчином млеку (153). Резултати овог истраживања, указују да иако су деца која су на природној исхрани у тренутку испитивања ређе била инфицирана кампилобактером. Међутим, деца која су и поред природне исхране имала инфекцију, испољавала су симптоматске облике болести са сличном учесталашћу као и деца која нису дојена у тренутку испитивања. Стога, на основу резултата ове студије, може да се сматра да је тежина клиничке слике и испољавање симптоматских облика болести повезано пре са степеном развијености и карактеристикама имунског система одојчета. У сваком случају, мајчино млеко може модулисати сазревање имунитета цревне баријере детета пре инфекције (са појачањем квалитета и синтезе мукуса и повећавањем антибактерицидних механизма дигестивног тракта одојчета, а могуће и

смањењем експресије рецептора за бактерију) и остварити бактерицидне ефекте у лумену дигестивног тракта, али уколико ипак дође до атхезије и инвазије бактерије, клиничко манифестовање инфекције зависно је искључиво од интерреакције саме бактерије и имунског одговора одојчета.

5.4.7. Место живљења

У овом испитивању није било разлике у испољавању инфекције кампилобактером између деце из руралне и урбане средине. Аустралијски аутори такође нису утврдили повезаност изолације кампилобактера из столице са географском дистрибуцијом испитаника, као ни са социо-економским статусом (301). Ипак, већина података из литературе указује на већу учесталост инфекције кампилобактером у руралним срединама. Испитивање налаза *C. jejuni* у здравој популацији на нашој територији указало је да деца ураста до 3 године из урбане средине имају инфекцију у 0,66%, док је инфекција у узрасту од 7-12 година чешће била присутна код деце која живе на селу у 1,89% (243).

У развијеним земљама ова бактерија је препозната као патогена у намирницама, те се радила њена идентификација, а сам налаз бактерије указивао је на микробиолошку неисправност намирнице што је подразумевало њено искључивање из промета. Тако су деца у градским срединама развијених земаља мање изложена ризичним намирницама, за разлику од деце на селу. У време извођења студије, у нашој земљи није постојала обавеза контроле намирница на присуство бактерија рода *Campylobacter*. Из тог разлога су и деца у урбаним срединама била подједнако изложена овој бактерији, као и деца у руралним подручјима. Сем тога, најважнији фактори ризика за инфекцију кампилобактером обухватају и конзумирање пилетине, исхрану у ресторанима, конзумирање брзе хране(246), вакумиране хране (сланина и салате од поврћа) (308) чије коришћење је повезано са стиловима живота у граду. *Patricki* сарадници у својој студији међу 1.273 анкетираних родитеља оболеле деце од кампилобактериозе, њих 767 (60%) изјавило је да су њихова деца посетила продавницу у последњих недељу дана и возила се у колицама. Од тога је 103 деце (13%) било изложено сировим производима, те ови аутори закључују да деца која се возе у корпама у супермаркетима имају већу вероватноћу да буду изложена кампилобактеру (226). Ступањем новог правилника о микробиолошкој исправности намирница на снагу од 2010. године којим се регулише обавеза тестирања ризичних група намирница на кампилобактер у нашој земљи

омогућиће у будућности смањење броја контаминираних намирница у промету, а тиме и изложеност становништва овој бактерији.

Иако, без веће учесталости инфекције, ови резултати показују да деца са села имају више концентрације IgA и IgG према кампилобактеру у односу на децу у граду. Чешћа појава инфекције кампилобактером у руралним срединама тумачи се блиским контактом са животињама, узгајањем живине и млечним производима (152, 285, 309). *C. jejuni* је присутан у интестиналном тракту живине као комензал, без значајног патогеног ефекта (310, 311). *Grados* и сарадници су указали да пилићи који се узгајају у домаћинству, могу бити колонизовани кампилобактером (312), а *Hue* и сарадници претпостављају да се слободне и непричвршћене бактерије континуирано излучују секретованим мукусом (311).

Пошто је за животиње и за људе карактеристична истовремена инфекција, посебан значај се придаје храни и води контаминираној секретима и екскретима инфицираних животиња, живине, птица и малих глодара (313). Оташевић и сарадници наводе да *Campylobacter* може да преживи у коритима за воду стоке, барама, језерима, потоцима и блату (17). *Obiri-Danso* и сарадници наводе да су контаминирани садржај излучевина дивљих птица, најчешће фецеса, значајани за преношење кампилобактера на пашњаке и контаминацију површинских вода што може да доведе и до инфекције домаћих животиња (235). Сматра се да епидемије настају најчешће услед употребе контаминираног млека или нехлорисане воде (225). Фецес контаминиране животиње може штетно утицати у областима у којима се узгаја сирово воће и поврће (314). Муве на фарми пилића и свиња представљају додатне изворе инфекције кампилобактером у човековој околини зато што мува може да носи кампилобактере на свом егзоскелету (77). Постоје подаци који указују на могућност да и друге животиње са фарме као што су пацови, а и сами фармери својим чизмама, могу такође бити извор контаминације јата пилића (315). За људе који живе у руралним областима, стални контакт са стоком је ризик за настанак инфекције (244) као и сопствено снабдевање водом (245, 246).

5.4.8. Стање здравља детета

Тежи облици инфекције кампилобактером описују се у имунодефицијентним стањима (114), а одојачки период се због незрелости имунског одговора сматра периодом са повећаном остелјивошћу на инфекције уопште (316). Узраст од шестог до деветог месеца живота у имунолошком смислу карактерише низак ниво

трансплацентарно пренесених антитела са мајке, прелазак на вештачку исхрану и недовољно стварање имуноглобулина од стране детета (149). У овом ризичном периоду створени су услови за настанак болести приликом излагања различитим микроорганизма из спољашње средине. Услед тога уочена је удруженост цревних инфекција и болести доњих дисајних путева (317) што може бити последица фактора везаних за отпорност детета на инфекцију. Са друге стране стилови живота повезани са социо-економским статусом и лошијим хигијенским условима, као и већи број чланова породице или колективни смештај могу допринети већем броју различитих инфекција код детета. Није познато да ли би у узрасту до две године кампилобактериоза могла допринети преласку физиолошког гастроезофагеалног рефлукса (GER) у гастроезофагеалну болест (Gastroesophageal reflux disease, GERD). Познато је да GERD за последицу има рецидивантну појаву респираторних симптома код деце најмлађег узраста (318).

Деца која су имала респираторне инфекције имају веће концентрације специфичних IgM и IgA према кампилобактеру, који би указало на B-ћелијски одговор у одсуству ТН-1 стимулације. Са друге стране, хроничне кожане болести које су подразумевале присуство екцема праћене су повишењем специфичних IgA и IgG, што би указивало да је имунски одговор током хроничне инфламације коже праћен ТН-1 стимулацијом. Повишене концентрације IgA према кампилобактеру уочавају се код деце са атопијом (уз повишен tIgE) и код деце са инфантилним коликама (без повишења tIgE), при чему инфантилне колике нису биле повезане са атопијом. Овакав налаз указује да доминантна IgA продукција у контакту са кампилобактером може бити узрокована са два патоимунолошка механизма: 1) код атопије доминантни ТН-2 одговор је праћен повишеним вредностима tIgE, али и алтернативном активацијом макрофага што доводи до повећане продукције TGFβ1 који условљава продукцију IgA према кампилобактеру, 2) код деце која су имала инфантилне колике незрелост цревне баријере условљава проинфламаторни одговор на кампилобактер са продукцијом IgA вероватно у танком цреву. Симптоматски облик инфекције кампилобактером уочен је чешће у групи деце која су имала инфантилне колике. Постојање инфантилних колика, као симптома физиолошке дисфункције црева услед накупљања гасова, које може бити узроковано поремећајем нормалне цревне флоре, представља ризични фактор за настанак инфекције *C. jejuni* код деце узраста до две године (317).

Појава хроничних постинфекцијских секвела код инфекције кампилобактером, иако је релативно ретка, може да доведе до стања опасних по живот или трајне неспособности. Овакве промене су углавном описане код одраслих и нема података о утицају инфекције кампилобактером на здравље деце у каснијим животим добима. Хроничне секвеле до којих доводи ова бактерија, могу захватити периферни нерни систем и тако довести до акутних и хроничних полинеуропатија или коштаног–зглобни систем са појавом реактивног артритиса, ентезитиса као и спондилитиса (319-321).

5.5. Мере превенције и сузбијања инфекције

Неопходна је организована подршка напорима да се спроведе надзор и праћењу инфекција изазваних овом бактеријом. Мере превенције би требало да обезбеде прекидање циклуса иницијалне и секундарне контаминације хране штетним агенсима и пресецање путева који воде до алиментарних болести код људи. Сузбијање инфекције кампилобактером захтева мере контроле у свим фазама ланца исхране, од пољопривредне производње на фарми, до обраде, производње и припреме хране у комерцијалним установама и домаћем окружењу. То управо подразумева да се акценат деловања премести са инспекције готових продуката на почетне карике ланца у процесу производње, односно тамо где постоје одређени проблеми, а све са циљем да се спречи могућност контаминације производа. Битну улогу у оваквој врсти контроле има спровођење Анализе опасности критичних контролних тачака (*Hazard Analysis Critical Control Point, HACCP*) у прехранбеној индустрији.

Такође, неопходна је едукација здравствених радника у препознавању, дијагностиковању и лечењу кампилобактериоза, са акцентом на основне мере за контролу било које интестиналне инфекције, а које су применљиве и у случају енеритиса изазваног бактеријом *C. jejuni*. Оне обухватају пречишћавање вода, термичку обраду млека, хигијенску дистрибуција отпадака, мере опреза при контакту са животињама (прање руку после сваког контакта са животињама), универзалну пастеризација млека, одговорност особља које рукује са храном (адекватно кување живине као и примена адекватних хигијенских мера при руковању куваном живином у циљу заштите од поновне контаминације кампилобактером), као и едукацију јавности о коректном руковању са живином и другим свежим месом преко јавних медија. Важна је такође и едукација радника о хигијенском руковању храном на кланицама, као и оних

који су укључени у производњу сировог меса, што је неопходно како би се микробиолошка контаминација svela на минимум.

Промоција здравља и здравих стилова живота треба да обезбеди смањење ризичног понашања становништва, нарочито родитеља деце која су у ризичним групама и код које се очекује већа инциденција инфекције на основу предсказујућих фактора утврђених овим испитивањем.

Болести које се преносе храном су значајан терет и изазов за ново јавно здравље и представљају глобалан проблем. Преко 70% инфекција људи настаје ингестијом микроорганизама путем хране. Микробиолошки агенси везани за храну су значајан узрок болести, радне неспособности и смрти широм света. Према степену ризика по здравље људи болести настале уношењем контаминираних хране налазе се на првом месту. Ове болести се могу превенирати и тако смањити оптерећење друштва. СЗО је лидер у питањима глобалног здравља, усмеравања научних здравствених истраживања, формулисања норми и стандарда, дефинисања стратешких решења, пружања стручно-техничке подршке земљама чланицама и праћења и оцене здравствене ситуације у свету и развоја здравствених трендова. Резолуција СЗО сваке године, позива земље чланице да област здравствене исправности хране уврсте у основне јавно здравствене програме и обезбеде услове за спровођење мера са циљем стављања у промет само намирница које су здравствено исправне (322). Други акциони план СЗО „храна и исхрана за европски регион“ за период 2007. до 2012. године, наводи као главни циљ смањење појаве болести које се преносе храном (323, 324). Приоритети су редукација контаминације хране бактеријама из родова *Salmonellae* и *Campylobacter*.

Пет услова безбедне хране су: одржавање чистоће, одвајање свежег од куваног, темељно кување, чување хране на безбедним температурама и коришћење исправне воде и свежих намирница. У том смислу неопходно је поставити пет основних циљева. Прво, јачање капацитета Националних референтних лабораторија и других јавно здравствених лабораторија и институција укључених у дијагностику и праћење болести које се преносе храном. Друго, успостављење посебних центара тзв. "*Centres of excellence*" за специјализовану обуку и консултације. Треће, подстицање сарадње између микробиолога и епидемиолога из јавног здравља, ветерине и области везаних за технологију и хигијену хране. Четврто, побољшање извештавања бактерија *Campylobacter* кроз коришћење националне компјутерске базе података која сакупља

податке и даје годишњи извештај из институција чланица. Пето, спровођење едукације становништва кроз штампане и "web" публикације, састанке и конференције.

Такође, постојање банке података („врх леденог брега“) у земљи, обезбеђује брзу и квалитетну размену информација у својој мрежи, а електронским путем омогућава да сви подаци буду ажурирани на више језика. Декларација о исхрани *Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organisation (FAO/WHO)* (1992), говори да: »... довољне количине квалитетне и здравствено исправне хране је основно право појединца« (323).

Надгледање болести које се преносе храном представља велики проблем у новом јавном здрављу." Оптерећење болешћу "представљају болести које се углавном преносе преко хране (патогени и хемијски агенси, паразити), акутне и хроничне болести, дуготрајне компликације, морбидитет, неспособност и морталитет (323).

Домен акције требало би у будућности да представља подржавање здравих основа, промоција безбедне исхране новорођенчади, безбедно допунско храњење беба, безбедна исхрана деце школског и предшколског узраста (323, 325). Такође треба обезбедити снабдевање безбедном храном, хигијену, примену система Анализе ризика и критичне контролне тачке (*Hazard Analysis and Critical Control Point - HACCP*), коришћење оквира за анализу података, правилан систем надгледања и праћења, исправну контролу система хране, да систем чува и ажурира податке, интегрисати надгледање, испитивање и брз систем узбуњивања између новог јавног здравља и ветеринарског сектора, обезбедити контролисан систем од »поља до кашике « (326, 325). Потребно је обезбедити разумљиве информације и образовање потрошача, а развојне смернице здраве исхране усмерити како на општу популацију тако и на осетљиве групе. Спровођењем јавних кампања о безбедности хране треба да се на време снабдевају циљне групе тачним информацијама, промовише адекватно означавање хране, обезбеђује безбедна храна, као и њено хигијенско справљање и чување.

Као крајњи циљ потребно је унапредити интегрисан, на лабораторијским налазима базиран приступ људском здрављу, као и повећати способност откривања, реаговања и спречавања болести које се преносе храном.

6. ЗАКЉУЧЦИ

1. У групи деце са ентероколитисом, инфекција *C. jejuni* утврђена је код 51,7% испитаника што је, поред инфекције ротавирусима и бактеријама из рода *Salmonella*, чини једним од најчешћих узрочника ентероколитиса код деце узраста до две године.
2. Није утврђено да се код инфекције деце *C. jejuni* овог узраста, број деце са и без симптома значајно разликује с обзиром на то да је учесталост инфекције износила 21,6%, при чему је 9,3% деце имало неки од симптоматских облика, а 12,3% асимптоматских облика инфекције.
3. С обзиром на то да је су деца са инфекцијом *C. jejuni* чешће имала дијареју у односу на децу без инфекције (34,2% vs 9,5%), у групи деце са инфекцијом *C. jejuni* 57,1% деце је имало асимптоматски облик, док је у групи деце са симптоматским обликом инфекције њих 80% имало дијареју, а 20% је испољило блаже облике болести у виду повраћања. Дијареја је једна од главних манифестација инфекције, мада постоји лака клиничка слика без дијареје и само са повраћањем.
4. Концентрације серумских IgM, IgA и IgG према *C. jejuni* су статистички значајно више код деце са дијарејом у односу на децу без дијареје.
5. У групи деце са атопијом учесталост инфекције *C. jejuni* је била мања у односу на децу без атопије, али није утврђена статистичка значајност те разлике. Инфекција која је утврђена на основу серолошких анализа (а највећи број је IgG+IgM позитивних) код атопичара била је асимптоматска.
6. Серумска концентрација tIgE < 5,9кU/L указује да дете нема ни инфекцију ни атопију, док tIgE ≥ 34,25кU/L указује да дете има и атопију и инфекцију. С обзиром да се концентрација укупних IgE повећава код деце узраста до две године у току инфекције без обзира на атопију, не може бити поуздан маркер атопије у овом узрасту у концентрацијама од < 5,9 до ≥ 34,25кU/L.
7. Инфекција *C. jejuni* код деце са атопијом снажно стимулише ТН-2 одговор (*cut off* tIgE ≥ 86,9кU/L), праћена је вишом серумском концентрациом IgA.
8. Ризичне групе деце за инфекцију *C. jejuni* су деца у другој години живота; деца женског пола; деца рођена царским резом; деца са ТМ на рођењу већом од 3800gr.; деца изложена овом микроорганизму у току летњих месеци; деца на вештачкој исхрани у тренутку испитивања; деца са раније

дијагностикованим болестима доњих дисајних путева и серумским концентрацијама *tIgE* вишим од 7,73kU/L

9. Предсказујући фактори постојања инфекције кампилобактером су:

- фактори ризика - узраст од две године, велика ТМ на рођењу и повишене концентрације *tIgE*;
- протективни фактори - природна исхрана и атопија.

10. Предсказујући фактор за испољавање симптоматског облика инфекције кампилобактером је постојање инфантилних колика.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Skirrow MB. *Campylobacter* enteritis: a "new" disease. *Br Med J* 1977; 2(6078):9-11.
2. Zimmer M, Barnhart H, Idris U, Lee MD. Detection of *Campylobacter jejuni* strains in the water lines of a commercial broiler house and their relationship to the strains that colonized the chickens. *Avian Dis* 2003; 47(1):101-7.
3. Putnam SD, Frenck RW, Riddle MS, El-Gendy A, Taha NN, Pittner BT, Abu-Elyazeed R, Wierzba TF, Malla RR, Savarino SJ, Clemens JD. Antimicrobial susceptibility trends in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated from a rural Egyptian pediatric population with diarrhea. *Diag Microbiol Infect Dis* 2003; 47(4):601-8.
4. CAST (Council for Agriculture, Science and Technology). Foodborne pathogens: risks and consequences. Task Force Report. CAST Ames 1994; 122:87.
5. Hartnett E, Fazil A, Paoli G, Nauta M, Christensen BB, Rosenquist H, Anderson S. Risk assessment of *Campylobacter* spp. in broiler chickens: Technical Report. Microbiological Risk Assessment Series, FAO/WHO Geneva 2009; 12:132.
6. Coker AO, Isokpehi RD, Thomas BN, Amisu KO, Obi CL. Human campylobacteriosis in developing countries. *Emerg Infect Dis* 2002; 8(3):237-44.
7. EFSA (European Food Safety Authority). The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, *EFSA Journal* 2013; 11(4):3129.
8. EFSA (European Food Safety Authority). The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, *EFSA Journal* 2014; 12(2):3547.
9. Anonymous, trend and sources of zoonoses, zoonotic agents and antimicrobial resistance in the European Union in 2004. European Food Safety Authority, Italy; 2006b
10. Nacionalna referentna laboratorija za *Campylobacter* i *Helicobacter*. Godišnji izveštaj za 2012. godinu *Campylobacter*; dostupno na <http://www.izjz.nis.org.rs/download/mikrob/IZVEST%20Campylobacter%202012%20SRB.pdf>; pristupljeno sajtu 08.04.2014.
11. Institut za javno zdravlje Srbije dr Milan Jovanović Batut, Godišnji izveštaj o zaraznim bolestima u 2012. Godini na teritoriji republike Srbije. Dostupno na: <http://www.batut.org.rs/download/izvestaji/Godisnji%20izvestaj%20o%20kretanju%20zaraznih%20bolesti%202011.pdf>; pristupljeno sajtu 01.04.2014.
12. Samuel MC, Vugia DJ, Shallow S, Marcus R, Segler S, McGovern T, Kassenborg H, Reilly K, Kennedy M, Angulo F, Tauxe RV. Epidemiology of sporadic *Campylobacter* infection in the United States and declining trend in incidence, FoodNet 1996-1999. *Clin Infect Dis* 2004; 38(3):165-74.
13. Escherich T. Beitrage zur Kenntniss der Darmbakterien. III. Ueber das Vorkommen von Vibrionen im Darmcanal und den Stuhlgangen der Sauglinge. (Articles adding to the knowledge of intestinal bacteria. III. On the existence of vibrios in the intestines and feces of babies.) *Münchener Med Wochenschrift* 1886; 33:815-817.
14. Curtis AH. A motile curved anaerobic bacillus in uterine discharges. *J Infect Dis* 1913; 12:165-169.
15. Miljković-Selimović B, Kocić B, Babić T. *Campylobacter* and *Helicobacter* in the etiology of gastrointestinal disease. *Arch.Biol.Sci* 2012; 64(4):1389-402.
16. Butzler JP. *Campylobacter*, from obscurity to celebrity, *Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2004; 10(10):868-76.

17. Otašević M, Miljković-Selimović B, Todorović B. *Kampilobakter I kampilobakterioze*. Grafika Galeb, Niš, 2000. (Оташевић М, Миљковић-Селимовић Б, Тиодоровић Б. Кампилобактер и кампилобактериозе. Графика Галеб, Ниш, 2000).
18. Levy AJ. A gastro-enteritis outbreak probably due to a bovine strain of *Vibrio*. *Yale J Biol Med* 1946; 18(4):243-58.
19. Vinzent R, Dumas N, Picard N. Septicemie grave an course de la grossesse due to a in *Vibrion*. Avortmenert consecutif. *Bull Acad Nat Med* 1947; 131:90-2.
20. Vandamme P, De Ley J. Proposal for a New Family, *Campylobacteraceae*. *Int J Syst Bacteriol* 1991; 41(3):451-5.
21. Dekeyser P, Gossuin-Detrain M, Butzler JP, Sternon J: Acute enteritis due to related vibrio: first positive stool cultures. *J Infect Dis* 1972; 125(4):390-2.
22. Butzler JP, Dekeyser P, Detrain M, Dehaen F. Related vibrio in stools. *J Pediatr* 1973; 82(3):493-5.
23. Butzler JP, Skirrow MB. *Campylobacter* enteritis. *Clin Gastroenterol* 1979; 8(3):737-65.
24. Trbojević R, Babić-Dunjić V, Ilić V. *Campylobacter* species isolation in water in one hydric outbreak. In: Karakašević B, (ur.) Proceedings of the 27th Scientific Meeting of Microbiologists, Epidemiologists, and Infectologists. June 10-15, Beograd: Institut za imunologiju i virusologiju 'Torlak'.1985; 200-2.
25. Garrity GM, Bell JA, Lilburn T. Class V. Epsilonproteobacteria class. nov. In: Brenner DJ, Krieg NR, Staley JT, Garrity GM. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. 2th ed. (The Proteobacteria), part C (The Alpha-, Beta-, Delta-, and Epsilonproteobacteria), Springer, New York , 2005; 1145.
26. Engel AS, Lee N, Porter ML, Stern LA, Bennett PC, Wagner M. Filamentous 'Epsilonproteobacteria' dominate microbial mats from sulfidic cave springs. *Appl Environ Microbiol* 2003; 69(9):5503-11.
27. Moussard H, Corre E, Cambon-Bonavita M, Fouquet Y, Jeanthon C. Novel uncultured Epsilonproteobacteria dominate a filamentous sulphurmat from the 13°N hydrothermal vent field, East Pacific Rise FEMS (Federation of European Microbiological Societies) *Microbiol Ecol* 2006; 1-15.
28. Hansson I. Bacteriological and Epidemiological Studies of *Campylobacter* spp. in Swedish Broilers [Doctoral dissertation]. Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, 2007.
29. Moore JE: *Campylobacter* enteritis in humans: sources of infection and modes of transmission. Molecular Epidemiology Research Unit, Northern Ireland Public Health Laboratory, Department of Bacteriology, Belfast City Hospital, Belfast, Northern Ireland, 1999.
30. Tambur Z. Ispitivanje osetljivosti termofilnih *Campylobacter* vrsta izolovanih od životinja i ljudi na antibiotike i hemioterapeutike [doktorska disertacija]. Univerzitet u Beogradu, Fakultet veterinarske medicine, Beograd, 2007. (Тамбур З. Испитивање осетљивости термофилних *Campylobacter* врста изолованих од животиња и људи на антибиотике и хемиотерапеутике [докторска дисертација]. Универзитет у Београду, Факултет ветеринарске медицине, Београд, 2007.)
31. Tambur Z. Osetljivost termofilnih kampilobaktera na antibiotike. Prvo izdanje. Stomatološki fakultet Pančevo, 2011.
32. Hoffman PS, Krieg NR, Smibert RM. Studies of the microaerophilic nature of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni*. I. Physiological aspects of enhanced aerotolerance. *Can J Microbiol* 1979; 25(1):1-7.
33. George HA, Hoffman PS, Smibert RM, Krieg NR. Improved media for growth and aerotolerance of *Campylobacter fetus*. *J Clin Microbiol* 1978; 8(1):36-41.
34. Tanner EI, Bullin CH. *Campylobacter enteritis*. *Br Med J* 1977; 2(6086):579.
35. Patrick ME, Christiansen LE, Waino M, Ethelberg S, Madsen H, Wegener HC. Effects of climate on incidence of *Campylobacter* spp. in humans and prevalence in broiler flocks in Denmark. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70(12):7474-80.

36. Doyle MP, Roman DJ. Prevalence and survival of *Campylobacter jejuni* in unpasteurized milk. *Appl Environ Microbiol* 1982; 44(5):1154-8.
37. Humphrey T, O'Brien S, Madsen M. *Campylobacters* as zoonotic pathogens: A food production perspective. *Int J Food Microbiol* 2007; 117(3):237-57.
38. Ivić-Kolevska S. Preživljavanje *C. jejuni* i *C. coli* u pilećem mesu, džigerici i kožici, na niskim temperaturama [doktorska disertacija]. Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Niš, 2012. (Ивић-Колевска С. Преживљавање *C. jejuni* и *C. coli* у pileћем месу, цигерници и кожици, на ниским температурама [докторска дисертација]. Универзитет у Нишу, Медицински факултет, Ниш, 2012.).
39. Elasmir MO, Miller RV. Study of the response of a biofilm bacterial community to UV radiation. *Appl Environ Microbiol* 1999; 65(5):2025-31.
40. Matz C, McDougald D, Moreno AM, Yung PY, Yildiz FH, Kjelleberg S. Biofilm formation and phenotypic variation enhance predation-driven persistence of *Vibrio cholerae*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(6):16819-24.
41. Fux CA, Costerton JW, Stewart PS, Stoodley P. Survival strategies of infectious biofilms. *Trends Microbiol* 2005; 13(1):34-40.
42. Schauder S, Shokat K, Surette MG, Bassler BL. The LuxS family of bacterial autoinducers: biosynthesis of a novel quorum-sensing signal molecule. *Mol Microbiol* 2001; 41(2):463-76.
43. Reeser RJ, Medler RT, Billington SJ, Jost BH, Joens LA. Characterization of *Campylobacter jejuni* biofilms under defined growth conditions. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73(6):1908-13.
44. Jeon B, Itoh K, Misawa N, Ryu S. Effects of quorum sensing on flaA transcription and autoagglutination in *Campylobacter jejuni*. *Microbiol Immunol* 2003; 47(11):833-9.
45. Guerry P, Ewing CP, Schirm M, Lorenzo M, Kelly J, Pattarini D, Majam G, Thibault P, Logan S. Changes in flagellin glycosylation affect *Campylobacter* agglutination and virulence. *Mol Microbiol* 2006; 60(2):299-311.
46. Jeon B, Itoh K, Ryu S. Promoter analysis of cytolethal distending toxin genes (*cdtA*, *B*, and *C*) and effect of a *luxS* mutation on CDT production in *Campylobacter jejuni*. *Microbiol Immunol* 2005; 49(7):599-603.
47. Quinones B, Miller WG, Bates AH, Mandrell RE. Autoinducer-2 production in *Campylobacter jejuni* contributes to chicken colonization. *Appl Environ Microbiol* 2009; 75(1):281-5.
48. He Y, Frye JG, Strobaugh TP, Chen CY. Analysis of AI-2/LuxS-dependent transcription in *Campylobacter jejuni* strain 81-176. *Foodborne Pathog Dis* 2008; 5(4):399-415.
49. Cloak OM, Solow B, Briggs CE, Chen CY, Fratamico PM. Quorum sensing and production of autoinducer-2 in *Campylobacter* spp., *Escherichia coli* O157:H7, and *Salmonella enterica* serovar *typhimurium* in foods. *Appl Environ Microbiol* 2002; 68:4666-4671.
50. Stintzi A, van Vliet AHM, Ketley JM. Iron metabolism, transport and regulation. In: Nachamkin I, Szymanski C, Blaser M, editors. *Campylobacter*, 3rd ed. Washington, DC: ASM Press; 2008; 591-610.
51. Arimi SM, Park RW, Fricker CR. Study of haemolytic activity of some *Campylobacter* spp. on blood agar plates. *J Appl Bacteriol* 1990; 69(3):384-9.
52. Misawa N, Hirayama K, Itoh K, Takahashi E. Detection of alpha- and beta-hemolytic-like activity from *Campylobacter jejuni*. *J Clin Microbiol* 1995; 33(3):729-31.
53. Young KT, Davis LM, Dirita VJ. *Campylobacter jejuni*: molecular biology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5(9):665-79.
54. Avrain L, Vernozy-Rozand C, Kempf I. Evidence for natural horizontal transfer of *tetO* gene between *Campylobacter jejuni* strains in chickens. *J Appl Microbiol* 2004; 97(1):134-40.
55. Bacon DJ, Alm RA, Burr DH, Hu L, Kopecko DJ, Ewing CP, Trust TJ, Guerry P. Involvement of a plasmid in virulence of *Campylobacter jejuni* 81-176. *Infect Immun* 2000; 68(8):4384-90.

56. Fry BN, Feng S, Chen YY, Newell DG, Coloe PJ, Korolik V. The *galE* gene of *Campylobacter jejuni* is involved in lipopolysaccharide synthesis and virulence. *Infect Immun* 2000; 68(5):2594-601.
57. Larsen JC, Szymanski C, Guerry P. N-linked protein glycosylation is required for full competence in *Campylobacter jejuni* 81-176. *J Bacteriol* 2004; 186(19):6508-14.
58. FSIS (Food Safety and Inspection Service): *Nationwide broiler chicken microbiologic baseline data collection program, 1994-1995*. Washington, DC: United States Department of Agriculture, 1996.
59. Tauxe RV: Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections in the United States and other industrialized nations, In: Nachamkin I, Blaser MJ, Tompkins LS. *Campylobacter jejuni: Current status and future trends*. Washington DC, USA: American Society for Microbiology; 1992; 9-19.
60. CDC [Centers for Disease Control and Prevention]. HIV-Associated Behaviors Among Injecting-Drug Users - 23 Cities, United States, May 2005-February 2006. *MMWR [Morbidity and Mortality Weekly Report]*; 2009; 10:58(13):329-59.
61. Eyles R, Niyogib D, Townsend C, Benwell G, Weinstein P. Spatial and temporal patterns of *Campylobacter* contamination underlying public health risk in the Taieri River, New Zealand. *J Environ Qual* 2003; 32(5):1820-8.
62. Kapperud G, Espeland G, Wahl E, Walde A, Herikstad H, Gustavsen S, Natas O, Bevanger L, Digranes A. Factors associated with increased and decreased risk of *Campylobacter* infection: a prospective case-control study in Norway. *Am J Epidemiol* 2003; 158(3):234-42.
63. Ghinsberg RC, Bar Dov L, Rogol M, Sheinberg Y, Nitzan Y. Monitoring of selected bacteria and fungi in sand and sea water along the Tel Aviv coast. *Microbios*, 1994; 77(310):29-40.
64. Carter AM, Pacha RE, Clark GW, Williams EA. Seasonal occurrence of *Campylobacter* spp. in surface waters and their correlation with standard indicator bacteria. *Appl Environ Microbiol* 1987; 53(3):523-6.
65. Ailes E, Demma L, Hurd S, Hatch J, Jones TF, Vugia D, Cronquist A, Tobin-D'Angelo M, Larson K, Laine E, Edge K, Zansky S, Scallan E. Continued Decline in the Incidence of *Campylobacter* Infections, FoodNet 1996-2006. *Foodborne Pathog Dis* 2008; 5(3):329-37.
66. Habib I, Sampers I, Uyttendaele M, Berkvens D, De Zutter L. Performance characteristics and estimation of measurement uncertainty of three plating procedures for *Campylobacter* enumeration in chicken meat. *Food Microbiol* 2008; 25(1):65-74.
67. Hanel CM, Atanassova V. Impact of different storage factors on the survivability of *Campylobacter jejuni* in turkey meat. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007; 49(1):146-8.
68. Horrocks SM, Anderson RC, Nisbet DJ, Ricke SC. Incidence and ecology of *Campylobacter jejuni* and *coli* in animals. *Anaerobe* 2009; 15(1-2):18-25.
69. Gormley FJ, Macrae M, Forbes KJ, Ogden ID, Dallas JF, Strachan NJ. Has retail chicken played a role in the decline of human campylobacteriosis? *Appl Environ Microbiol* 2008; 74(2):383-90.
70. Schaffner N, Zumstein J, Parriaux A. Factors influencing the bacteriological water quality in mountainous surface and groundwaters. *Acta Hydrochimica et Hydrobiologica* 2004; 32:225-234.
71. Brennhovd O, Kapperud G, Langeland G. Survey of thermotolerant *Campylobacter* spp. And *Yersinia* spp. in three surface water sources in Norway. *Int J Food Microbiol* 1992; 15(3-4):327-38.
72. Schönberg-Norio D, Takkinen J, Hanninen ML, Katila ML, Kaukoranta SS, Mattila L, Rautelin H. Swimming and *Campylobacter* infections. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(8):1474-7.
73. Hara-Kudo Y, Takatori K. Contamination level and ingestion dose of foodborne pathogens associated with infections. *Epidemiol Infect* 2011; 139(10):1505-10.
74. Carrique-Mas J, Andersson Y, Hjertqvist M, Svensson A, Torner A, Giesecke J. Risk factors for domestic sporadic campylobacteriosis among young children in Sweden. *Scand J Infect Dis* 2005; 37(2):101-10.

75. Griffiths PL, Park RWA. *Campylobacters* associated with human diarrhoeal disease. *J Appl Bacteriol* 1990; 69(3):281-301.
76. Tabak MA, Hart MD, Osborn LM. *Campylobacter* enteritis: prenatal and perinatal implications. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147(7):845-6.
77. Hald B, Skovgard H, Bang DD, Pedersen K, Dybdahl J, Jespersen JB, Madsen M. Flies and *Campylobacter* infection of broiler flocks. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(8):1490-2.
78. Nichols G. Fly transmission of *Campylobacter*. *Emerg Infect Dis* 2005; 11(3):361-4.
79. Shah N, DuPont HL, Ramsey DJ. Global Etiology of Travelers' Diarrhea: Systematic Review from 1973 to the Present, *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80(4):609-14.
80. Guerrant RL, Keystone JS. Traveler's Diarrhea. In: Hunter's Tropical Medicine, 7th ed. Chapter 117. W B Saunders Co; 1990; 1031-4.
81. Ketley JM. Pathogenesis of enteric infection by *Campylobacter*. *Microbiology* 1997; 143(Pt 1):5-21.
82. VFDB [Virulence factors of pathogenic bacteria]. Major virulence factors in *Campylobacter*. Available from: URL: <http://www.mgc.ac.cn/cgi-bin/VFs/genus.cgi?Genus=Campylobacter> приступљено сајту 21.12.2013.
83. Nielsen LN. Interactions between *Campylobacter* and the human host [dissertation]. Department of Veterinary Disease Biology Faculty of Life Sciences (LIFE-KU) University of Copenhagen & Department of Microbiological Surveillance and Research Statens Serum Institut, 2010.
84. Naito M, Frirdich E, Fields JA, Pryjma M, Li J, Cameron A, Gilbert M, Thompson SA, Gaynor E. Effects of sequential *Campylobacter jejuni* 81-176 lipooligosaccharide core truncations on biofilm formation, stress survival, and pathogenesis. *J Bacteriol* 2010; 192(8):2182-92.
85. van Putten JP, van Alphen LB, Wosten MM, de Zoete MR. Molecular mechanisms of *campylobacter* infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 2009; 337:197-229.
86. Ashgar SS, Oldfield NJ, Wooldridge KG, Jones MA, Irving GJ, Turner D P, Ala'Aldeen DA. CapA, an autotransporter protein of *Campylobacter jejuni*, mediates association with human epithelial cells and colonization of the chicken gut. *J Bacteriol* 2007; 189(5):1856-65.
87. Jin S, Song YC, Emili A, Sherman PM, Chan VL. JlpA of *Campylobacter jejuni* interacts with surface-exposed heat shock protein 90alpha and triggers signalling pathways leading to the activation of NF-kappaB and p38 MAP kinase in epithelial cells. *Cell Microbiol* 2003; 5(3):165-74.
88. Flanagan RC, Neal-McKinney JM, Dhillon AS, Miller WG, Konkel ME. Examination of *Campylobacter jejuni* putative adhesins leads to the identification of a new protein, designated FlpA, required for chicken colonization. *Infect Immun* 2009; 77(6):2399-407.
89. Kervella M, Pages JM, Pei Z, Grollier G, Blaser MJ, Fauchere JL. Isolation and characterization of two *Campylobacter* glycine-extracted proteins that bind to HeLa cell membranes. *Infect Immun* 1993; 61(8):3440-8.
90. Pei Z, Burucoa C, Grignon B, Baqar S, Huang XZ, Kopecko DJ, Boutgeois AL, Fauchere JL. Mutation in the *peb1A* locus of *Campylobacter jejuni* reduces interactions with epithelial cells and intestinal colonization of mice. *Infect Immun* 1998; 66(3):938-43.
91. Rathbun KM, Thompson SA. Mutation of PEB4 alters the outer membrane protein profile of *Campylobacter jejuni*. *FEMS Microbiol Lett* 2009; 300(2):188-94.
92. Fauchère JL, Kervella M, Rosenau A, Pagès JM, Fendri C. In: *Vitro Study of Virulence Factors of Enteric Campylobacter spp.* In: Irving Nachamkin, Martin J. Blaser, and Lucy S. Tompkins (ed), *Campylobacter jejuni*. American Society for Microbiology, Washington, 1992; 168-75.
93. Kalischuk LD, Buret AG. A role for *Campylobacter jejuni*-induced enteritis in inflammatory bowel disease? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298:G1-G9.

94. Lara-Tejero M, Galan JE. CdtA, CdtB, and CdtC form a tripartite complex that is required for cytolethal distending toxin activity. *Infect Immun* 2001; 69(7):4358-65.
95. Whitehouse CA, Balbo PB, Pesci EC, Cottle DL, Mirabito PM, Pickett CL. *Campylobacter jejuni* cytolethal distending toxin causes a G2-phase cell cycle block. *Infect Immun* 1998; 66(5):1934-40.
96. Pickett CL. *Campylobacter* toxins and their role in pathogenesis. In: Nachamkin I, Blaser MJ. *Campylobacter*, 2nd ed, American Society for Microbiology, Washington, 2000; 179-190.
97. Kakuda T, DiRita VJ. Cj1496c encodes a *Campylobacter jejuni* glycoprotein that influences invasion of human epithelial cells and colonization of the chick gastrointestinal tract. *Infect Immun* 2006; 74(8):4715-23.
98. Poly F, Guerry P. Pathogenesis of *Campylobacter*. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24(1):27-31.
99. Szymanski CM, King M, Haardt M, Armstrong GD. *Campylobacter jejuni* motility and invasion of Caco-2 cells. *Infect Immun* 1995; 63(11):4295-300.
100. Russell RG, Blake DC. Jr. Cell association and invasion of Caco-2 cells by *Campylobacter jejuni*. *Infect Immun* 1994; 62(9):3773-9.
101. Caldwell MB, Guerry P, Lee EC, Burans JP, Walker RI. Reversible expression of flagella in *Campylobacter jejuni*. *Infect Immun* 1985; 50(3):941-3.
102. Harris LA, Logan SM, Guerry P, Trust TJ. Antigenic variation of *Campylobacter* flagella. *J Bacteriol* 1987; 169(11):5066-71.
103. Wassenaar TM, van der Zeijst BA, Ayling R, Newell DG. Colonization of chicks by motility mutants of *Campylobacter jejuni* demonstrates the importance of flagellin A expression. *J Gen Microbiol* 1993; 139(6):1171-5.
104. Konkel ME, Cieplak W. Jr. Altered synthetic response of *Campylobacter jejuni* to cocultivation with human epithelial cells is associated with enhanced internalization. *Infect Immun* 1992; 60(11):4945-9.
105. Konkel ME, Kim BJ, Rivera-Amill V, Garvis SG. Identification of proteins required for the internalization of *Campylobacter jejuni* into cultured mammalian cells. *Adv Exp Med Biol* 1999; 473:215-24.
106. Biswas D, Fernando UM, Reiman CD, Willson PJ, Townsend HG, Potter AA, Allan BJ. Correlation between in vitro secretion of virulence-associated proteins of *Campylobacter jejuni* and colonization of chickens. *Curr Microbiol* 2007; 54(3):207-12.
107. Golec M. Cathelicidin LL-37: LPS-neutralizing, pleiotropic peptide. *Ann Agric Environ Med* 2007; 14(1):1-4.
108. Fouts DE, Mongodin EF, Mandrell RE, Miller WG, Rasko DA, Ravel J, Brinkac LM, DeBoy RT, Parker CT, Daugherty SC, Dodson RJ, Durkin AS, Madupu R, Sullivan SA, Shetty JU, Ayodeji MA, Shvartsbeyn A, Schatz MC, Badger JH, Fraser CM, Nelson KE. Major structural differences and novel potential virulence mechanisms from the genomes of multiple *Campylobacter* species. *PLoS Biol* 2005; 3(1):15.
109. Guerry P, Szymanski CM, Prendergast MM, Hickey TE, Ewing CP, Pattarine D L, Moran AP. Phase variation of *Campylobacter jejuni* 81-176 lipooligosaccharide effects ganglioside mimicry and invasiveness in vitro. *Infect Immun* 2002; 70(2):787-93.
110. Gradel KO, Nielsen HL, Schonheyder HC, Ejlersen T, Kristensen B, Nielsen H. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after *Salmonella* or *Campylobacter* gastroenteritis. *Gastroenterology* 2009; 137(2):495-501.
111. Hu L, Kopecko DJ. Invasion. In: *Campylobacter: Molecular and Cellular Biology*. Ketley JM, and Konkel ME (eds). Wymondham: Horizon Bioscience; 2005; 369-384.
112. Abbas AK. Regional Immunity: Specialized Immune Responses in Epithelial and Immune Privileged Tissues. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, editors, *Cellular and Molecular Immunology*, 7th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2012; p. 293-315.

113. Ogbeide DO, Karim A, Al-Khalifa IM, Siddique S. Population based study of serum lipid levels in Al-Kharj Health Center, Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2004; 25(12):1855-7.
114. Al-Mahmeed A, Senok AC, Ismaeel AY, Bindayna KM, Tabbara KS, Botta GA. Clinical relevance of virulence genes in *Campylobacter jejuni* isolates in Bahrain. *J Med Microbiol* 2006; 55(7):839-43.
115. van Spreeuwel JP, Duursma GC, Meijer CJ, Bax R, Rosekrans PC, Lindeman J. *Campylobacter colitis*: histological immunohistochemical and ultrastructural findings. *Gut* 1985; 26(9):945-951.
116. Abbas AK. Immunity to Microbes. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, editors, *Cellular and Molecular Immunology*, 7th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2012; p. 350-353.
117. Moore JE, Corcoran D, Dooley JS, Fanning S, Lucey B, Matsuda M. *Campylobacter*. *Vet Res* 2005; 36(3):351-82.
118. Nachamkin I, Guerry P. *Campylobacter* infection. In Pina M. Fratamico, Arun K. Bhunia, and James L. Smith (ed), *Foodborne pathogenes Microbiology and Molecular Biology*. Ciaster academic press 2005; 285-295
119. Talukder KA, Aslam M, Islam Z, Azmi IJ, Dutta DK, Hossain S, Nur-E-karnal A, Nair GB, Cravioto A, Sack DA, Endtz H. Prevalence of virulence genes and cytolethal distending toxin production in *Campylobacter jejuni* isolates from diarrheal patients in Bangladesh. *J Clin Microbiol* 2008; 46(4):1485-8.
120. Silva J, Leite D, Fernandes M, Mena C, Gibbs PA, Teixeira P. *Campylobacter* spp. as a Foodborne Pathogen: A Review. *Front Microbiol* 2011; 2:200.
121. Zilbauer M, Dorrell N, Boughan PK, Harris A, Wren BW, Klein NJ, Bajaj-Elliott M. Intestinal innate immunity to *Campylobacter jejuni* results in induction of bactericidal human beta defensin 2 and 3. *Infect Immun* 2005; 73(11):7281-9.
122. MacCallum A, Hardy SP, Everest PH. *Campylobacter jejuni* inhibits the absorptive transport functions of Caco-2 cells and disrupts cellular tight junctions. *Microbiology* 2005; 151(7):2451-58.
123. Chen ML, Ge Z, Fox JG, Schauer DB. Disruption of tight junctions and induction of proinflammatory cytokine responses in colonic epithelial cells by *Campylobacter jejuni*. *Infect Immun* 2006; 74(12):6581-9.
124. Bacon DJ, Szymanski CM, Burr DH, Silver RP, Alm RA, Guerry P. A phasevariable capsule is involved in virulence of *Campylobacter jejuni* 81-176. *Mol Microbiol* 2001; 40(3):769-777.
125. Eckmann L, Kagnoff MF. Intestinal mucosal responses to microbial infection. *Springer Semin Immunopathol* 2005; 27(2):181-96.
126. O'Hara AM, Shanahan F. The gut as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006; 7(7):688-93.
127. Hickey TE, McVeigh AL, Scott DA, Michielutti RE, Bixby A. *Campylobacter jejuni* cytolethal distending toxin mediates release of interleukin-8 from intestinal epithelial cells. *Infect Immun* 2000; 68(12):6535-41.
128. Watson RO, Galan JE. Signal transduction in *Campylobacter jejuni*-induced cytokine production. *Cell Microbiol* 2005; 7(5):655-65.
129. Fleckenstein JM, Kopecko DJ. Breaching the mucosal barrier by stealth: an emerging pathogenic mechanism for enteroadherent bacterial pathogens. *J Clin Invest* 2001; 107(1):27-30.
130. Kiehlbauch JA, Albach RA, Baum L, Chang KP. Phagocytosis of *Campylobacter jejuni* and its intracellular survival in mononuclear phagocytes. *Infect Immun* 1985; 48(2):446-51.
131. Abbas AK. Activation of T Lymphocytes. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, editors, *Cellular and Molecular Immunology*, 7th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2012; p. 206-9.
132. Mayer L. Review article: local and systemic regulation of mucosal immunity. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997; 11(3):81-8.
133. Mayer L. Mucosal immunity and gastrointestinal antigen processing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 30:S4-S12.
134. Russell MW, Mestecky J. Induction of the mucosal immune response. *Rev. Infect. Dis.* 1988; 10:S440-S446.

135. Lewis D, Harriman G, Blutt S. Organisation of the immune system. In: Rich R., editor .Clinical immunology: principles and practice. 4th ed. Elsevier, 2013; p 29-30.
136. Abbas AK. B Cell Activation and Antibody Production. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, editors. Cellular and Molecular Immunology, 7th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2012; p. 250-264.
137. Perlman DM, Ampel NH, Schiffman RB, Cohn DL, Patton CM, Aguirre ML, Wang WL, Blaser MJ. Persistent *Campylobacter jejuni* infections in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV). Ann. Intern. Med. 1988; 108(4):540-6.
138. Walker RI, Caldwell MB, Lee EC, Guerry P, Trust TJ, Ruiz-Palacios GM. Pathophysiology of *Campylobacter* enteritis. Microbiol. Rev. 1986.; 50(1):81-94.
139. Johnson LJ, Nolan C, Wang SP, Shelton WR, Blaser MJ. Persistent *Campylobacter jejuni* infection in an immunocompromised patient. Ann. Intern. Med. 1984; 100(6):832-4.
140. Melamed I, Bujanover Y, Igra SY, Schwartz D, Zakuth V, Spierer Z. *Campylobacter* Enteritis In Normal and Immunodeficient Children. Am. J. Dis. Child. 1983; 137(8):752-3.
141. Kaldor J, Pritchard H, Serpell A, Metcal FW. Serum antibodies in *campylobacter* enteritis. J Clin Microbiol 1983; 18(1):1-4.
142. Rautelin HI, Kosunen TU. *Campylobacter* etiology in human gastroenteritis demonstrated by antibodies to acid extract antigen. J. Clin. Microbiol. 1987; 25(10):1944-51.
143. Walker IR, Rollins MD, Burr HD. Studies of *Campylobacter* Infection in the Adult Rabbit. P. In: Nachamkin I, Blaser JM, Tompkins SA. (ed), *Campylobacter jejuni* . American Society for Microbiology, Washinton, 1992; 139-47.
144. Blaser JM, Perez-Perez IG. Humoral Immune Response to Lipopolysaccharide Antigens of *Campylobacter jejuni*. In: Nachmkin I, Blaser JM, Tompkins SA (ed), *Campylobacter jejuni* . American Society for Microbiology, Washington 1992; 230-5.
145. Ruiz-Palacios GM, Calva JJ, Pickering LK, Lopez-Vidal Y, Volkow P, Pezzarossi H, West MS. Protection of breast fed infants against *Campylobacter* diarrhea by antibodies in human milk. J. Pediatr. 1990; 116(5):707-13.
146. Martin PMV, Mathion J, Ipero J, Kirimat M, GeorgesAJ, Georges-Courbot MC. Immune response to *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in a cohort of children from birth to 2 years of age. Infect. Immun. 1989; 57(8):2542-6.
147. Kilcoyne M, Twomey ME, Gerlach JQ, Kane M, Moran AP, Joshi L. *Campylobacter jejuni* strain discrimination and temperature-dependent glycome expression profiling by lectin microarray. Carbohydr Res. 2014; 389(7):123-33.
148. Lewis DB, Wilson CB. Developmental immunology and role of host defenses in the fetal and neonatal susceptibility to infection. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010; 80-191.
149. Lewis D. Maturing of the fetal and neonatal immune system. In: Rich R. Clinical immunology: principles and practice, 4th ed. Elsevier, 2013; 405-413.
150. Ruiz-Palacios GM, Cervantes LE, Ramos P, Chavez-Munguia B, Newburg DS. *Campylobacter jejuni* binds intestinal H(O) antigen (Fuc alpha 1, 2Gal beta 1, 4GlcNAc), and fucosyloligosaccharides of human milk inhibit its binding and infection. J Biol Chem 2003; 278(16):14112-20.
151. Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2006.
152. Tenkate TD, Stafford RJ. Risk factors for *Campylobacter* infection in infants and young children: a matched case-control study. Epidemiol Infect 2001; 127(3):399-404.

153. Janssen R, Krogfelt KA, Cawthraw SA, van Pelt W, Wagenaar JA, Owen RJ. Host-Pathogen Interactions in *Campylobacter* Infections: The Host Perspective. *Clinical Microbiology Reviews* 2008; 21(3):505-18.
154. Blaser MJ. Epidemiologic and clinical features of *Campylobacter jejuni* infections. *J Infect Dis* 1997; 176(2):S103-105.
155. Chin J ed. *Control of Communicable Diseases Manual*. 17th ed. Washington, DC: American Public Health Association; 2000.
156. Allos BM. *Campylobacter jejuni* infections: update on emerging issues and trends. *Clin Infect Dis* 2001; 32(8):1201-6.
157. El-Shibiny A, Connertton P, Connertton I. Survival at refrigeration and freezing temperatures of *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* on chicken skin applied as axenic and mixed inoculums. *Int J Food Microbiol* 2009; 131(2-3):197-202.
158. Fallon R, O'Sullivan N, Maher M, Carroll C. Antimicrobial resistance of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolates from broiler chickens isolated at an Irish poultry processing plant. *Lett Appl Microbiol* 2003; 36(5):277-81.
159. Snelling WJ, Matsuda M, Moore JE, Dooley JS. *Campylobacter jejuni*. *Lett Appl Microbiol* 2005; 41(4):297-302.
160. Aarestrup F, Seyfarth A, Emborg H, Pedersen K, Hendriksen R, Bager F. Effect of abolishment of the use of antimicrobial agents for growth promotion on occurrence of antimicrobial resistance in faecal enterococci from food animals in Denmark. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(7):2054-9.
161. Engberg J, Neimann J, Nielsen E, Aarestrup F, Fussing V. Quinolone-resistant *Campylobacter* infections: risk factors and clinical consequences. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(6):1056-63.
162. Ge B, White DG, McDermott PF, Girard W, Zhao S, Hubert S, Meng J. Antimicrobial-resistant *Campylobacter* species from retail raw meats. *Appl Environ Microbiol* 2003; 69(5):3005-7.
163. Friedman CR, Neimann J, Wegener HC, Tauxe RV. Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections in the United States and other industrialized nations, In: Nachamkin I, Blaser MJ (ed.), *Campylobacter*, 2nd ed. Washington, DC: ASM Press; 2000; 121-38.
164. Haq JA, Rahman KM. *Campylobacter jejuni* as a cause of acute diarrhoea in children: a study at an urban hospital in Bangladesh. *J Trop Med Hyg* 1991; 94(1):50-4.
165. Jain D, Sinha S, Prasad KN, Pandey CM. *Campylobacter* species and drug resistance in a north Indian rural community. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005; 99(3):207-14.
166. Blaser MJ, Reller LB. *Campylobacter enteritis*. *N Engl J Med* 1981; 305(24):1444-52.
167. Herve JC, Bourmeyster N, Sarrouilhe D. Diversity in protein-protein interactions of connexins: emerging roles. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1662(1-2):22-41.
168. van den Enden EJ, Cabuy A, Daelemans R, Jan Verhaegen J, Robert L, Lins RL. *Campylobacter jejuni* Peritonitis during Chronic Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD). *Peritoneal Dialysis International* 1990; 10(2):177-8.
169. Drion S, Wahlen C, Taziaux P. Isolation of *Campylobacter jejuni* from the bile of a cholecystic patient. *J Clin Microbiol* 1988; 26(10):2193-4.
170. Braun KP, Theissig F, Ernst H, May M, Krülls-Münch J. *Campylobacter jejuni*-associated hepatitis and myocardial injury. *Med Klin (Munich)* 2008; 103(5):346-8.
171. De Bois MH, Schoemaker MC, van der Werf SD, Puylaert JB. Pancreatitis associated with *Campylobacter jejuni* infection: diagnosis by ultrasonography. *Bratisl Med J* 1989; 298(6679):1004.
172. Fernández-Cruz A, Muñoz P, Mohedano R, Valerio M, Marín M, Alcalá L, Rodríguez-Créixems M, Cercenado E, Bouza E. *Campylobacter* bacteremia: clinical characteristics, incidence, and outcome over 23 years. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89(5):319-30.

173. Wanby P, Olsen B. Myocarditis in a patient with *Salmonella* and *Campylobacter* enteritis. *Scand J Infect Dis* 2001; 33(11):860-2.
174. Westling K, Evengard B. Myocarditis associated with *Campylobacter* infection. *Scand J Infect Dis* 2001; 33(11):877-8.
175. Cunningham C, Lee CH. Myocarditis related to *Campylobacter jejuni* infection: case report. *BMC Infect Dis* 2003; 3:16.
176. Reda E, Mansell C. Myocarditis in a patient with *Campylobacter* infection. *N Z Med J* 2005; 118(1221):1-4.
177. Uzoiwgwe C. *Campylobacter* infections of the pericardium and myocardium. *Clin Micro Infect* 2005; 11(4):253-5.
178. Turley AJ, Crilley JG, Hall JA. Acute myocarditis secondary to *Campylobacter jejuni* enterocolitis. *Resuscitation* 2008; 79(1):165-7.
179. Kratzer C, Wolf F, Graninger W, Weissel M. Acute cardiac disease in a young patient with *Campylobacter jejuni* infection: a case report. *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122(9-10):315-9.
180. Simor AE, Karmali MA, Jadavji T, Roscoe M. Abortion and perinatal sepsis associated with *Campylobacter* infection. *Rev Infect Dis* 1986; 8(3):397-402.
181. Selander B, Rydberg J, Lenner C, Hägerstrand I. Ovanlig infektionskomplikation hos gravid kvinna. *Campylobacter coli* gav spontanabort. *Lakartidningen* 1993; 90(48):4356-7.
182. Dolezel Z, Stejskal J, Dostálková D. The hemolytic-uremic syndrome in enterocolitis caused by *Campylobacter jejuni*. *Cesk Pediatr.* 1993; 48(11):659-61.
183. Larvol L, Zeitoun E, Barge J, Valverde A, Delaroque I, Soulé JC. Toxic megacolon with colonic perforation complicating *Campylobacter jejuni* ileo-colitis. *Gastroenterol Clin Biol* 1994; 18(3):281-4.
184. Jackson LT, Young LR, Thompson SJ, McCashland MT: Toxic megacolon associated with *Campylobacter jejuni* colitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(1):280-2.
185. Goossens H, Vlaes L, Galand I, Van den Borre C, Butzler JP. Semisolid blood-free selective-motility medium for the isolation of *Campylobacters* from stool specimens. *J Clin Microbiol* 1989; 27(5):1077-80.
186. Taylor DN, Echeverria P, Pitarangsi C, Seriwatana JT, Bodhidatta L, Blaser MJ. Influence of Strain Characteristics and Immunity on the Epidemiology of *Campylobacter* Infection in Thailand. *J of Clin Microbiol* 1998; 26(5):863-9.
187. Schwartz D, Melamed I, Cohen D, Konorti N, Goldhar J. ELISA for *Campylobacter jejuni* antibodies in Israeli children with diarrhea and in healthy soldiers. *Isr J Med Sci* 1990; 26(6):319-24.
188. Strid MA, Engberg J, Larsen LB, Begtrup K, Mølbak K, Kroghfelt KA. Antibody Responses to *Campylobacter* infections determined by an enzyme-linked immunosorbent assay: 2-Year follow-up study of 210 Patients. *Clin and Diagnostic Lab Immunol* 2001; 8(2):314-9.
189. Newell DG, Nachamkin I. Immune responses directed against *Campylobacter jejuni*. In: Nachamkin I, Blaser MJ, Thompkins LS (ed.), *Campylobacter jejuni: current status and future trends*. Washington, DC: ASM Press; 1992: 201-206.
190. Havelaar AH, van Pelt W, Ang CW, Wagenaar JA, van Putten JP, Gross U, Newell DG. Immunity to *Campylobacter*: its role in risk assessment and epidemiology. *Crit Rev Microbiol* 2009; 35(1): 1-22.
191. Cawthraw SA, Feldman RA, Sayers AR, Newell DG. Long-term antibody responses following human infection with *Campylobacter jejuni*. *Clin Exp Immunol* 2002; 130(1):101-6.
192. Ribot EM, Fitzgerald C, Kubota K, Swaminathan B, Barrett TJ. Rapid pulsed-field gel electrophoresis protocol for subtyping of *Campylobacter jejuni*. *J Clin Microbiol.* 2001; 39(5):1889-94.
193. Johansson SGO, Lundahl J. Asthma, atopy, and IgE: What is the link?. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001; 1(2):89-90.
194. Pucci S, Incorvaia C. Allergy as an organ and a systemic disease. *Clin Exp Immunol.* 2008; 153 (1):1-2.

195. Hamelmann E, Herz U, Holt A, Lauener RP, Matricardi PM, Wahn U, Wickman M. New Visions for basic research and primary prevention of pediatric allergy: An iPAK summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19(19):4-16.
196. Schultz LF. Atopic dermatitis: an increasing problem. *Pediatr Allergy Immunol* 1996; 7(9):51-3.
197. Downs SH, Marks GB, Sporik R, Belosouva EG, Car NG, Peat JK. Continued increase in the prevalence of asthma and atopy. *Arch Dis Child* 2001; 84(1):20-3.
198. Sly RM. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82(3):233-48.
199. Nowak D, Suppli Ulrik C, von Mutius E. Asthma and atopy: has peak prevalence been reached? *Eur Respir J* 2004; 23(3):359-60.
200. Flohr C, Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Curr Probl Dermatol* 2011; 41:1-34.
201. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Br Med J* 1989; 299(6710):1259-60.
202. Holt PG, Rowe J, Kusel M, Parsons F, Hollams EM, Bosco A, McKenna K, Subrata L, de Klerk N, Serralha M, Holt BJ, Zhang G, Loh R, Ahistedt S, Sly PD. Toward improved prediction of risk for atopy and asthma among preschoolers: a prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(3):653-9.
203. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today*. 1993; 14(7):353-6.
204. Kim JH, Ohsawa M. Oral tolerance to ovalbumin in mice as a model for detecting modulators of the immunologic tolerance to a specific antigen. *Biol Pharm Bull* 1995; 18(6):854-8.
205. Björkstén B. The intrauterine and postnatal environments. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(6):1119-27.
206. Wold AE. The hygiene hypothesis revised: is the rising frequency of allergy due to changes in the intestinal flora? *Allergy* 1998; 53(46):20-5.
207. Guarner F. Enteric flora in health and disease. *Digestion* 2006; 73(1):5-12.
208. Rook GA, Brunet LR. Microbes, immunoregulation, and the gut. *Gut* 2005b; 54(3):317-20.
209. Penders J, Stobberinghe EE, van den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy* 2007; 62(11):1223-36.
210. Linneberg A, Ostergaard C, Tvede M et al. IgG antibodies against microorganisms and atopic disease in Danish adults: the Copenhagen Allergy Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(4):847-53.
211. Black PN. Does atopy protect against enteric infections? *Allergy* 2005; 60(1):30-4.
212. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M, Bonini S. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ*. 2000; 320(7232):412-7.
213. Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108(4):516-20.
214. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol*. 1997; 159(4):1739-45.
215. Björkstén B. The environment and sensitisation to allergens in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8(10):32-9.
216. Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999; 353(9148):196-200.
217. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000; 55(1):S2-S10.
218. Rautava S, Ruuskanen O, Ouwehand A, Salminen S, Isolauri E. The hygiene hypothesis of atopic disease-an extended version. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38(4):378-88.

219. van der Velden VH, Laan MP, Baert MR, de Waal Malefyt R, Neijens HJ, Savelkoul HF. Selective development of a strong Th2 cytokine profile in high-risk children who develop atopy: risk factors and regulatory role of IFN γ , IL-4 and IL-10. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(7):997-1006.
220. Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach JF. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol.* 2010; 160(1):1-9.
221. Bennet R, Nord CE. Development of the faecal anaerobic microflora after caesarean section and treatment with antibiotics in newborn infants. *Infection* 1987; 15(15):332-6.
222. Stark PL, Lee A. The bacterial colonization of the large bowel of pre-term low birth weight neonates. *J Hyg(Lond)* 1982; 89(1):59-67.
223. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma F, Snijders B, Kummeling I, van den Brandt PA, Stobberingh EE. Factors influencing the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118(12):511-21.
224. Westrell T, Ciampa N, Boelaert F, Helwigh B, Korsgaard H, Chr iel M, Ammon A, M kel  P. Zoonotic infections in Europe in 2007: a summary of the EFSA-ECDC annual report. *Euro Surveill.* 2009; 22:14(3):19100.
225. Friedman CR, Hoekstra RM, Samuel M, Marcus R, Bender J, Shiferaw B, Reddy S, Ahuja SD, Helfrick DL, Hardnett F, Carter M, Anderson B, Tauxe RV. Risk factors for sporadic *Campylobacter* infection in the United States: A case-control study in FoodNet sites. *Clin Infect Dis* 2004; 38(3):S285-S296.
226. Patrick ME, Mahon BE, Zansky SM, Hurd S, Scallan E. Riding in shopping carts and exposure to raw meat and poultry products: prevalence of, and factors associated with, this risk factor for salmonella and *Campylobacter* infection in children younger than 3 years. *J Food Prot* 2010; 73(6):1097-100.
227. Hamidian M, Sanaei M, Bolfion M, Dabiri H, Zali MR, Walther-Rasmussen J. Prevalence of putative virulence markers in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated from hospitalized children, raw chicken, and raw beef in Tehran, Iran. *Can J Microbiol.* 2011;57(2):143-8.
228. EFSA (European Food Safety Authority). Scientific Opinion on Quantification of the risk posed by broiler meat to human campylobacteriosis in the EU; EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ), *EFSA Journal* 2010; 8(1):1437:84-103.
229. Lim YS, Tay L. A one-year study of enteric *Campylobacter* infections in Singapore. *J Trop Med Hyg* 1992; 95(2):119-23.
230. Sch nberg-Norio D: *Campylobacter* Infections of Domestic Origin in Finland, Academic Dissertation, University of Helsinki, Department of Bacteriology and Immunology, Haartman Institute, Helsinki, Finland, 2009.
231. Strachan NJC, Gormley FJ, Rotariu O, Ogden ID, Miller G, Dunn GM, Sheppard SK, Dallas JF, Reid TMS, Howie H, Maiden ACJ, Forbes KJ. Attribution of *Campylobacter* infections in northeast Scotland to specific sources by use of multilocus sequence typing. *J Infect Dis* 2009; 199(8):1205-8.
232. Unicomb L, O'Reilly LC, Kirk M, Stafford RJ, Smith H, Becker NG, Patel MS, Gilbert GI. Risk factors for infection with *Campylobacter jejuni* flaA genotypes. *Epidemiol Infect* 2008; 136(11):1480-91.
233. Taylor DE. Genetics of *Campylobacter* and *Helicobacter*. *Annu Rev Microbiol* 1992; 46:35-64.
234. Adekunle OC, Coker AO, Kolawole DO. Incidence, isolation and characterization of *Campylobacter* species in Osogbo. *Biol Med* 2009; 1(1):24-27.
235. Obiri-Danso K, Paul N, Jones K. The effect of UVB and temperature on the survival of natural populations and pure cultures of *Campylobacter jejuni*, *Camp. coli*, *Camp. lari* and urease-positive thermophilic campylobacters (UPTC) in surface waters. *J Appl Microbiol* 2001; 90(2):256-67.

236. Endtz HP, van West H, Godschalk PC, de Haan L, Halabi Y, van den Braak N, Kesztyüs BI, Leyde E, Ott A, Verkooyen R, Price LJ, Woodward DL, Rodgers FG, Ang CW, van Koningsveld R, van Belkum A, Gerstenbluth I. Risk factors associated with *Campylobacter jejuni* infections in Curacao, Netherlands Antilles. *J Clin Microbiol* 2003; 41(12):5588-92.
237. Murphy C, Carroll C, Jordan KN. Environmental survival mechanisms of the foodborne pathogen *Campylobacter jejuni*. *J Appl Microbiol* 2006; 100(4):623-32.
238. Sari Kovats RS, Edwards SJ, Charron D, Cowden J, D'Souza RM, Ebi KL, Gauci C, Gerner-Smidt P, Hajat S, Hales S, Hernandez Pezzi G, Kriz B, Kutsar K, McKeown P, Mellou K, Menne B, O'Brien S, van Pelt W, Schmid H. Climate variability and *Campylobacter* infection: an international study. *Int J Biometeorol* 2005; 49(4):207-14.
239. WHO (World Health Organisation). The increasing incidence of human campylobacteriosis. Report and proceedings of a WHO Consultation of Experts, Copenhagen, Denmark, 21-25 November; 2001.
240. Lehours P, Aladjidi N, Sarlangue J, Mégraud F. *Campylobacter* infections in children. *Arch Pediatr* 2012; 19(6):629-34.
241. Glass RI, Stoll BJ, Huq MI, Struelens MJ, Blaser M, Kibriya AKMG. Epidemiologic and clinical features of endemic *Campylobacter jejuni* infection in Bangladesh. *J Infect Dis* 1983; 148(2):292-6.
242. Sjogren E, Ruiz-Palacios G, Kaijser B. *Campylobacter jejuni* isolations from Mexican and Swedish patients, with repeated symptomatic and/or asymptomatic diarrhoea episodes. *Epidem Infect* 1989; 102(1):47-57.
243. Otašević M, Lazarević-Jovanović B, Dimov-Tasić D, Djordjević N, Miljković-Selimović B. The role of certain *Campylobacter* types in the etiology of enterocolitis. *Vojnosanit Pregl* 2004; 61(1):21-7.
244. Ellis-Iversen J, Pritchard GC, Wooldridge M, Nielen M. Risk factors for *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in young cattle on English and Welsh farms. *Prev Vet Med* 2009; 88(1):42-8.
245. Sopwith W, Birtles A, Matthews M, Fox A, Gee S, Painter M, Regan M, Syed Q, Bolton E. Identification of potential environmentally adapted *Campylobacter jejuni* strain, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2008; 14(11):1769-73.
246. Danis K, Di Renzi M, O'Neill W, Smyth B, McKeown P, Foley B, Tohani V, Devine M. Risk factors for sporadic *Campylobacter* infection: an all-Ireland casecontrol study. *Euro Surveill* 2009; 14(7):1-8.
247. Parsons BN, Williams NJ, Pinchbeck GL, Christley RM, Hart CA, Gaskell RM, Dawson S. Prevalence and shedding patterns of *Campylobacter* spp. in longitudinal studies of kennelled dogs. *Vet J* 2011; 190(2):249-54.
248. Deming MS, Tauxe RV, Blake PA, Dixon SE, Flower BS, Jones TS, Lockamy EA, Patton CM, Sikes RO. *Campylobacter* enteritis at a university: transmission from eating chicken and from cats. *Am J Epidemiol* 1987; 126(3):526-34.
249. Westgarth C, Nicolson L, Pinchbeck GL, Christley RM, Dawson S, Porter CJ, Birtles RJ, Williams NJ, Gaskell RM, Hart CA. Risk factors for the carriage of *Campylobacter upsaliensis* by dogs in a community in Cheshire. *Vet Rec* 2009; 165(18):526-30.
250. Nair GB, Sarkar RK, Chowdhury S, Pal SC. *Campylobacter* infection in domestic dogs. *Vet Rec* 1985; 116(9):237-8.
251. Bruce D, Zochowski W. *Campylobacter* infections in cats and dogs. *Vet Rec* 1980; 107(9):200-1.
252. Gebhart CJ, Fennell CL, Murtaugh MP, Stamm WE. *Campylobacter cinaedi* is normal intestinal flora in hamsters. *J Clin Microbiol* 1989; 27(7):1692-4.
253. Misawa N, Shinohara S, Satoh H, Itoh H, Shinohara K, Shimomura K, Kondo F, Itoh K. Isolation of *Campylobacter* species from zoo animals and polymerase chain reaction-based random amplified polymorphism DNA analysis. *Vet Microbiol* 2000; 71(1-2):59-68.
254. Taema MM, Bull JC, Macgregor SK, Flach EJ, Boardman WS, Routh AD. Retrospective study of *Campylobacter* infection in a zoological collection. *Appl Environ Microbiol* 2008; 74(5):1332-3328.

255. EFSA (European Food Safety Authority). The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-borne Outbreaks in 2010. *EFSA Journal* 2012; 10(3):2597-112-32.
256. Heresi G, Bagar S, Murphy J. *Campylobacter*. In Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B. Nelson textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. 1199-202.
257. Taremi M, Mehdi Soltan Dallal M, Gachkar L, MoezArdalan S, Zolfagharian K, Reza Zali M. Prevalence and antimicrobial resistance of *Campylobacter* isolated from retail raw chicken and beef meat, Tehran, Iran. *Int J Food Microbiol* 2006; 108(3):401-3.
258. Ono K, Yamamoto K. Contamination of meat with *Campylobacter jejuni* in Saitama, Japan. *Int J Food Microbiol* 1999; 47(3):211-9.
259. Altekruse SF, Stern NJ, Fields PI, Swerdlow DL. *Campylobacter jejuni* - An emerging foodborne pathogen. *Emerg Infect Dis* 1999; 5(1):28-35.
260. Roehr CC, Eoenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, Zuberbier T, Niggemann B. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(10):1534-41.
261. von Mutius E. Infection: friend or foe in the development of atopy and asthma? The epidemiological evidence. *Eur Respir J* 2001; 18(5):872-81.
262. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Defining childhood atopic phenotypes to investigate the association of atopic sensitization with allergic disease. *Allergy* 2005; 60(10):1280-6.
263. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(2):252-62.
264. Stafford RJ, Schluter P, Kirk M, Wilson A, Unicomb L, Ashbolt R, Gregory J. A multi-centre prospective case-control study of campylobacter infection in persons aged 5 years and older in Australia. *Epidemiol Infect.* 2007; 135(6):978-88.
265. Evans MR, Ribeiro CD, Salmon RL. Hazards of healthy living: bottled water and salad vegetables as risk factors for *Campylobacter* infection. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(10):1219-25.
266. Wingstrand A, Neimann J, Engberg J, Nielsen EM, Gerner-Smidt P, Wegener HC, Kare M. Fresh chicken as main risk factor for campylobacteriosis, Denmark. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(2):280-4.
267. Neal KR, Slack RC. Diabetes mellitus, anti-secretory drugs and other risk factors for campylobacter gastroenteritis in adults: a case-control study. *Epidemiol Infect.* 1997; 119(3):307-11.
268. Adak GK, Cowden JM, Nicholas S, Evans HS. The Public Health Laboratory Service national case-control study of primary indigenous sporadic cases of campylobacter infection. *Epidemiol Infect.* 1995; 115(1):15-22.
269. Clinton C. Development of the Infant Immune Function and the Effects of Breast Milk. *Natural Medicine Journal* 2010; 2(8):1-6.
270. Republički zavod za statistiku. *Saopštenje CH40*. 163 LIX, 2009. (Републички завод за статистику. *Саопштење CH40*. 163 LIX, 2009.)
271. WHO/NMH/NHD/MNM/11.1 (<http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin> приступљено сајту 19.06.2012.
272. Glader B. Diseases of the Blood. In: R. Kliegman. Nelson textbook of pediatrics, 18th ed. Saunders Elsevier, 2007; 2003-6.
273. Pesce M. Reference Ranges for Laboratory Tests and Procedures. In: Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007; 2945.
274. Rao MR, Naficy AB, Savarino SJ, Abu-Elyazeed R, Wierzbica TF, Peruski LF, Abdel-Messih I, Franck R, Clemens JD. Pathogenicity and convalescent excretion of *Campylobacter* in rural Egyptian children. *Am J Epidemiol* 2001; 154(2):166-73.

275. Le Roux E, Lastovica AJ. The Cape Town Protocol: how to isolate the most campylobacters for your dollar, pound, franc, yen, etc. In: Lastovica AJ, Newell DG, Lastovica EE, editors. Proceedings of the 9th International Workshop on *Campylobacter*, *Helicobacter* and Related Organisms, Cape Town, South Africa Sept 15-19 1997. Cape Town: Institute of Child Health; 1998; 30-3.
276. Mrenoški S: Vidovi, zastapenost i antimikrobna rezistencija na termotolerantnite kampilobakteri kaj populacijata na svinji vo Republika Makedonija [doktorska disertacija]. Univerzitet "Sv. Kiril i Metodij", Fakultet za veterinarska medicina, Skopje, 2006. (Мреношки С: Видови, застапеност и антими­кробна резистенција на термотолерантните кампилобактери кај популацијата на свињи во Република Македонија [докторска дисертација]. Универзитет “Св, Кирил и Методиј”, Факултет за ветеринарна медицина, Скопје, 2006.)
277. Ress JH, Soudain SE, Grgson NA, Hughes RAC. *Campylobacter jejuni* Infection and Guillain-Baré Syndrome. N Engl J Med 1995; 333(21):1374-9.
278. Belongia E., Chyou PH., Greenlee R, Perez-Perez G, Bibb W, DeVries E. Diarrhea incidence and farm-related risk factors for *Escherichia coli* O157:H7 and *Campylobacter jejuni* antibodies among rural children 2003; 187(9):1460-8.
279. Blaser MJ, Duncan DJ. Human serum antibody response to *Campylobacter jejuni* infection as measured in an enzyme-linked immunosorbent assay. Infect Immun 1984; 44(2):292-8.
280. McSweeney E, Burr DH, Walker RI. Intestinal mucus gel and secretory antibody are barriers to *Campylobacter jejuni* adherence to INT 407 cells. Infect. Immun. 1987; 55(6):1431-5.
281. Schroeder Jr H.W, Imboden JB, Torres RM. Principles of immune response. In: Rich R. Clinical immunology : principles and practice. 4th ed. Elsevier, Philadelphia, 2013; 50.
282. Ristić Lj. Humoralni imunski odgovor kod infekcije i postinfekcijskih sekvela izazvanih bakterijom *Campylobacter jejuni* [magistarski rad]. Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Niš, 2011.
283. Wang X, Goode EL, Fredericksen ZS, Vierkant RA, Pankratz VS, Liu-Mares W, Rider DN, Vachon CM, Cerhan JR, Olson JE, Couch FJ. Association of Genetic Variation in Genes Implicated in the-Catenin Destruction Complex with Risk of Breast Cancer. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 2008; 17(8):2101-8.
284. Schönberg-Norio D, Mattila L, Lauhio A, Katila ML, Kaukoranta SS, Koskela M, Pajarre S, Uksila J, Eerola E, Sarna S, Rautelin H. Patient-reported complications associated with *Campylobacter jejuni* infection. Epidemiol Infect 2010; 138(7):1004-11.
285. Oberhelman R, Taylor D. *Campylobacter* infections in developing countries. In: *Campylobacter*, 2nd ed. 2000; 139-154.
286. Megraud F, Boudraa G, Bessaoud K, Bensid S, Dabis F, Soltana R, Touhami M. Incidence of *Campylobacter* infection in infants in western Algeria and the possible protective role of breast feeding. Epidemiol Infect 1990; 105(1):73-8.
287. de Wit MAS, Koopmans MPG, Kortbeek LM, van Leeuwen NJ, Bartelds AIM, van Duynhoven YTHP. Gastroenteritis in sentinel general practices, the Netherlands. Emerg Infect Dis 2001; 7(1):82-91.
288. Taylor DN, Perlman DM, Echeverria PD, Lexomboon U, Blaser MJ. *Campylobacter* immunity and quantitative excretion rates in Thai children. J Infect Dis. 1993; 168(3):754-8.
289. Nieuwenhuys EJ, Out TA. Comparison of normal values of IgG subclasses. Protides of the biological fluids 1989; 36:71-9.
290. Janson C, Asbjornsdottir H, Birgisdottir A, Sigurjonsdottir RB, Gunnbjörnsdottir M, Gislason D, Olafsson I, Cook E, Jögi R, Gislason T, Thjodleifsson B. The effect of infectious burden on the prevalence of atopy and respiratory allergies in Iceland, Estonia, and Sweden. J Allergy Clin Immunol 2007; 120(3):673-9.

291. Alcantara-Neves NM, Veiga RV, Dattoli VC, Fiaccone RL, Esquivel R, Cruz AA, Cooper PJ, Rodrigues LC, Barreto ML. The effect of single and multiple infections on atopy and wheezing in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(2):359-67.
292. Bohle B. Food allergy. In: Rich R. *Clinical immunology: principles and practice*. 4th ed. Elsevier, 2013; 543-9.
293. Abbas AK. IgE-Dependent immune responses and allergic diseases. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, editors. *Cellular and Molecular Immunology*, 7th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2012; p. 426-438.
294. Jovanovic D, Ilic N, Miljković-Selimović B, Djokić D, Relić T, Tambur Z, Doder R, Kostić G. *Campylobacter jejuni* infection and IgE sensitization in infant up to two years of age. *Vojnosanit Pregl* 2015; 72 (2):in print.
295. Ilić N, Veličković V, Djokić D, Ranković N, Kostić G, Petrović M, Baskić D. Kliničke manifestacije atopije kod dece u prve dve godine života. *Vojnosanit Pregl* 2011; 68(8):690-5.
296. Xiang L, Shen KL, Zhang Q, Xiong ZY. Atopy spectrum and its relationship with clinical characteristics in asthmatic children under 4 years of age. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2006; 8(6):457-60.
297. Ott H, Stanzel S, Ocklenburg C, Merk HF, Baron JM, Lehmann S. Total serum IgE as a parameter to differentiate between intrinsic and extrinsic atopic dermatitis in children. *Acta Derm Venereol* 2009; 89(3):257-61.
298. Sampson HA. Atopic dermatitis. *Ann Allergy* 1992; 69(6):469-79.
299. Munoz JJ, Peacock MG. Action of pertussigen (pertussis toxin) on serum IgE and on Fc epsilon receptors on lymphocytes. *Cell Immunol.* 1990; 127(2):327-36.
300. Karmali MA, Fleming PC. *Campylobacter* enteritis in children. *J Pediatr* 1979; 94(4):527-33.
301. Stafford R, Tenkate T, McCall B. A five year review of campylobacter infection in Queensland. *Comm Dis Intell* 1996; 20(22):478-82.
302. Skirrow BM, Blaser JM. Clinical and Epidemiologic Considerations. In: Nachamkin I, Blaser MJ, Tompkins LS, editors. *Campylobacter jejuni: current status and future trends*. Washington: American Society for Microbiology; 1992. p. 3-8.
303. Miller G, Dunn GM, Reid TM, Ogden ID, Strachan NJ. Does age acquired immunity confer selective protection to common serotypes of *Campylobacter jejuni*? *BMC Infect Dis.* 2005; 5:66.
304. Vael, C, Desager K. The importance of the development of the intestinal microbiota in infancy. *Current Opinion in Pediatrics* 2009; 21(6):794-800.
305. Sopwith W, Ashton M, Frost JA, Tocque K, O'Brien S, Regan M, Syed Q. Enhanced surveillance of *Campylobacter* infection in the North West of England 1997-1999. *J Infect* 2003; 46(1):35-45.
306. Miller G, Dunn GM, Smith-Palmer A, Ogden ID, Strachan NJ. Human campylobacteriosis in Scotland: seasonality, regional trends and bursts of infection. *Epidemiol Infect* 2004; 132(4):585-93.
307. Kligler B, Hanaway P, Cohn A. Probiotics in children. *Pediatric Clin North Am.* 2007; 54(6):949-67.
308. Phillips CA. The isolation of *Campylobacter* spp. from modified atmosphere packaged foods. *Int J Environ Health Res* 1998; 8:215-21.
309. Mellou K, Sourtzi P, Tsakris A, Saroglou G, Velonakis E. Risk factors for sporadic *Campylobacter jejuni* infections in children in a Greek region. *Epidemiol Infect.* 2010; 138(12):1719-25.
310. Rowe MT, Madden RH. *Campylobacter*. Introduction. In: *Encyclopedia of Food Microbiology*, 1st ed. Batt C., Tortorello P, Robinson R. 1st ed, Academic Press, 1999; 335-41.
311. Hue O, Allain V, Laisney MJ, Le Bouquin S, Lalande F, Petetin I, Rouxel S, Quesne S, Gloaguen PY, Picherot M, Santolini J, Bougeard S, Salvat G, Chemaly M. *Campylobacter* contamination of broiler caeca and carcasses at the slaughterhouse and correlation with *Salmonella* contamination. *Food Microbiol* 2011; 28(5):862-8.

312. Grados O, Bravo N, Black RE, Butzler JP. Paediatric *Campylobacter* diarrhoea from household exposure to live chickens in Lima, Peru. *Bull Wld Hlth Org* 1988; 66(3):369-74.
313. Galanis E. *Campylobacter* and bacterial gastroenteritis. *CMAJ* 2007; 177(6):570-1.
314. EFSA (European Food Safety Authority). *Campylobacter* in animals and foodstuffs. *EFSA Journal* 2004; 177:1-10.
315. Annan-Prah S, Jane M. The mode of spread of *Campylobacter jejuni/coli* to broiler flocks. *J Vet Med* 1988; 35(1):11-8
316. Murphy K, Travers P, Walport M. The main effect of low levels of antibody is an inability to clear extracellular bacteria. In: Janeway's Immunobiology, 7th ed. Garland Science, 2007.
317. Jovanović D, Ilić N, Đokić D, Tošović S, Relić T, Baskić D, IgM serokonverzija na *Campylobacter jejuni* u prve dve godine života kod dece sa gastrointestinalnim simptomima, *Med. čas* 2011; 45(1):24-8.
318. Jones AB. Gastroesophageal reflux in infants and children. When to reassure and when to go further. *Can Fam Physician*. 2001; 47:2045-50.
319. van Koningsveld R, Rico R, Gerstenbluth I, Schmitz PI, Ang CW, Merckies IS, Jacobs BC, Halabi Y, Endtz HP, van Der Meche FG, van Doorn PA. Gastroenteritis-associated Guillain-Barre´ syndrome on the Caribbean island Curac, ao. *Neurology* 2001; 56(11):1467-72.
320. Pope JE, Krizova A, Garg AX, Thiessen-Philbrook H, Ouimet JM. *Campylobacter* Reactive Arthritis: A Systematic Review. *Semin Arth Rheum* 2007; 37(1): 48-55.
321. Palazzi C, Olivieri I, D'Amico E, Pennese E, Petricca A. Management of reactive arthritis. *Exp Opin Pharmacother* 2004; 5(1):61-70.
322. http://www.euro.who.int/Governance/resolutions/2000/20010914_1 pristupljeno sajtu 11.02.2013.
323. Kruse H. Food Safety Initiatives, Regional Adviser Food Safety, Global Salm-Surv, 2008.

324. Sotir M. Human Salmonella infections and Direct Animal Contact, Centers for Disease Control and Prevention Enteric Diseases Epidemiology Branch, Global Salm-Surv Training, 2008.
325. Carlson P. V. Creating a Country Plan of Action, WHO, WHO Global Salm-Surv Advanced II, 2008.
326. WHO (World Health Report) Global Salm-Surv 2008: Lecture materials, Laboratory protocols and Participant's materials. (<http://www.who.int/salmsurv/training/en>)

8. ЛИСТА СКРАЋЕНИЦА

A

AI-2 - *Signal inducer 2* – Сигнални индуктор 2

AIDS - *Acquired Immune Deficiency Syndrome* - Синдром стечене имунодефицијенције

ANOVA - *Analysis of Variance* - Анализа варијансе

APRIL - *A proliferation inducing ligand* - А пролиферишући индукујући лиганд

АТ-антитело

B

В-лимфоцити – Б лимфоцити који који код човека сазревају у костној сржи, а код птица у *Bursa fabricii*, па отуда и скраћеница води порекло.

BAFF - *B-cell activating factor* - Фактор активације Б-ћелија

BCR- *Bcellreceptor* - Рецептор заантиген на површини Б- ћелија

beta – Стандардизовани коефицијент независне варијансе у линеарној регресији који се користи за израчунавање варијансе зависне променљиве

C

°C – Температурна скала према Celsius-у

C. coli - *Campylobacter coli*

C. jejuni - *Campylobacter jejuni*

C. lari - *Campylobacter lari*

C. upsaliensis - *Campylobacter upsaliensis*

CadF - *Campylobacter adhesion to fibronectin* - Атхезин кампилобактера за фибронектин

Campylobacter spp. – Врсте *Campylobacter-a*

CapA - *Campylobacter adhesion protein* - Адхезиони протеин кампилобактера

CDC - *Centers for Disease Control and Prevention* - Центри за контролу и превенцију болести

CDT - *Cytolethal Distending Toxin* - Цитолетални дистендирајући токсин

CFU - *Colony Forming Units* - Јединица која формира колонију

CI 95% - *Confidence interval* - Интервал поузданости (за вероватноћу тачности налаза на нивоу 95%)

Cia - *Campylobacter invasion antigen* - Антиген инвазије кампилобактера

CPS - *Capsular Polysaccharide* - Капсуларни полисахарид

CsdA - *Cold-shock DEAD-box protein A* - Протеин хладног шока, производ *deaD* гена

CSP - *Coldshock protein* - Протеин хладног шока

D

DC - *Dendritic Cell* - Дендритична ћелија

df - *Degrees of freedom* – Степени слободе

DNK - *Deoxyribonucleic acid* - Дезоксирибонуклеинска киселина (ДНК)

E

EFSA - *European food Safety Authority* - Европска Агенције за безбедност хране

ELISA - *Enzyme linked immunosorbent assay* - Имуни тест обележен ензимом

Er – *Erythrocytes* - Еритроцити

ЕУ - Европска Унија

F

F - test - *Fisher* - test - Вредност Фишеровог теста израчуната анализом варијансе

FDA - *FoodandDrugAdministration* - Министарство за храну и лекове САД

FpA - *Fibronectin-likeprotein* - Протеин сличан фибронектину

Fn- *Fibronectin* - Фибронектин

G

GALT - *GutAssocitedLymphaticTissue* - Лимфно ткиво гастроинтестиналног тракта

GBS - *Guillain-Barré Syndrome* - Гилен Барев синдром

GER - *Gastroesophagealreflux* - Гастроезофагеални рефлукс

GERD - *Gastroesophagealrefluxdisease* - Болест гастроезофагеалног рефлукса

GIT – Гастроинтестинални тракт

g - *gram* – Грам

H

h - *hour* - Час

НАССР - *HazardAnalysisCriticalControlPoint* - Анализа опасности и критичне контролне тачке

HEp-2 - *Humanepithelcells* - Ћелије хуманог епитела

Hgb - *Haemoglobin* – Хемоглобин

HIV- *Humanimmunodeficiencyvirus* – Вирус хумане имунодефицијенције

HBs - *HepatitisBsurface antigen* – Површински хепатитис Б антиген

HCV - *HepatitisCvirus* – Хепатитис Ц вирус

Hsp - *HeatSchokProtein* - Протеин топлотног шока

Htc- *Hematocrit* – Хематокрит

I

IFN γ - *InterferonGamma* - Гама интерферон

Ig - *immunoglobulin* - Имуноглобулин

IgA - *ImmunoglobulinclassA* - Имуноглобулин класе А

IgE-*ImmunoglobulinclassE* - Имуноглобулин класе Е

IgG - *ImmunoglobulinclassG* - Имуноглобулин класе Г

IgM - *ImmunoglobulinclassM* - Имуноглобулин класе М

IL - *Interleukin* - Интерлеукин

IP - *Confidence interval* - CI - Интервал поузданости

J

JpA - *Jejuni lipoprotein A* - Јејуни липопротеин А

L

Le - *Leukocyte*- Леукоцити

LOS - *Lipoligosaccharide* – Липосахарид

LPS- *Lipopolysaccharide* – ЛПС- Липополисахарид

LpA-*LipoproteinA* – LpA - Липопротеин са површине

M

MALT - *Mucosa Associated Lymphatic tissue* – Лимфно ткиво слузокоже
MAP - *Mitogen Activated Protein* - Протеин активиран митогеном
MFS - *Miller Fisher Syndrome* - Милер Фишеров синдром
MGFE-8 - *Milk factor globulin E-8* - Фактор Е-8 млечног глобулина
ml - Милилитар
MOMP - *Major Outer Membrane Protein* - Главни протеин спољашње мембране

N

n - Број испитаника
NF - κB - *Nuclear factor kappa beta* - Нуклеарни фактор капа бета
NLR - *Nod Like Receptors* – Рецептори сличанолигомеризујем домену

O

OR- oddsratio – Показатељ релативног ризика

P

p - *Probability* - Вероватноћа процене грешке
PCA - *Principalecomponentanalysis* – Анализа главних компонената (факторска анализа)
PEB1 - *Periplasmic/membrane-associated protein; Pei, Ellison and Blaser* - Протеин везан за периплазму/мембрану
PFGE - *Pulsed-Field Gel Electrophoresis* - Електрофореза у гелу у пулсирајућем пољу електричне струје
Phadiatopinfant– Вишеструки тест за детекцију специфичних имуноглобулина класе Е
P – перцентил

Q

QS - *QuorumSensing* - Детекција кворума

R

r - *Spearman'srho* - Коефицијент корелације
RAR - *Related orphan receptor gamma* – Сличан орфанорецептору гама
RF – *Rheumatoid factor* - Реуматоидни фактор
RNA - *Ribonucleic Acid* - Рибонуклеинска киселина (RNK)
RORγT - *Retinoid-AcidReceptor-relatedOrphanReceptorgamma* - Рецептор за ретиноичну киселину који припада породици нуклеарних рецептора, сличан орфан рецептору гама γ – сматрају се рецепторима „сирочићима“, пошто немају познате лиганде
RPPs - *RibosomalProtectionProteins* - Заштитни рибозомални протеини
rRNK - Рибозомална рибонуклеинска киселина

S

SE - *StandardError* - Стандардна грешка
Sp. - *species*- Врста
Spp.- Врсте
STAT4 - *SignalTransducerandActivatorofTranscriptionproteinfamily* – Трансдуктор сигнала и активатор породице протеина транскрипције
Subsp. - *subspecies* – Подврста

SZO (CZO) - Светска здравствена организација

SAD (CAD) - Сједињене Америчке Државе

T

TACI-*Transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor* – Молекул који се понаша као трансмембрански активатор и који реагује са модулатором калцијума и лигандом за циклофилин

T-bet – *T cell transcription factor* - T ћелијски транскрипторни фактор

TGF - β *Transforming growth factor β* - Фактор трансформације раста β

TH-1 - субпопулација 1 T-helper лимфоцита

TH-2 – субпопулација 2 T-helper лимфоцита

tIgE - *Total serum IgE* - Концентрација укупних имуноглобулина класе E у серуму

TLR - *Toll-like receptor* - Рецептор сличан протеину кодираном Toll - геном који је идентификован код винске мушице *Drosophila*

TNF- α - *Tumor Necrosis Factor alpha* - Фактор некрозе тумора алфа

Tt – *Thrombocytes* - Тромбоцити

TSLP - *Tymic stromal limphopoetin* - Лимфопоетин строме тимуса

U

U- *units/ml* - јединице/ml

V

V. bubulus - *Vibrio bubulus*

V. fetus - *Vibrio fetus*

V. jejuni - *Vibrio jejuni*

μm - *Micrometer* - Микрометар

MHC – *Major histocompatibility complex* – Главни комплекс хистокомпатибилности

T

TM - Телесна маса

У

УВ-ултравиолет

9. ПРИЛОГ 1

АНКЕТА (лични подаци)

Име и презиме детета _____

ЈМБГ детета _____

Датум рођења _____ Место рођења _____

Адреса становања и МЗ _____

Да ли је трудноћа оржавана ? ДА НЕ

Порођај ПРИРОДНИ ЦАРСКИ РЕЗ ВАКУМ ФОРЦЕПС

Телесна маса на рођењу _____

Колико је месеци дојено? _____

У колико месеци је почето са мешовитом исхраном? _____

БОЛЕСТИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНОГ ТРАКТА

Подаци о симптомима гастроинтестиналне болести добијени су анкетирањем родитеља старатеља (таб. бр. 1.) и из базе података Дома здравља праћењем дијагноза по Међународној класификацији болести (МКБ) из групе А – инфекције црева у којима није идентификован узрочник, као и из групе К – неинфективне болести црева које су се манифестовале дијарејом и повраћањем (таб. бр. 2.).

Табела бр. 1 - Симптоми ГИТ болести из анкете који се могу повезати са *C. jejuni* инфекцијом

<i>Питање</i>	<i>Одговор</i>
Да ли је дете имало проблеме са стомаком и варењем?	Описати тегобе и узраст
Да ли је дете имало изражене грчеве?	Да Не
Да ли је дете често повраћало?	Да Не
Да ли је дете имало ређе столице?	Да Не

Табела бр. 2 - ГИТ болести по МКБ из базе података Дома здравља, које се могу повезати са *Campylobacter jejuni* инфекцијом

Инфекције црева		
A05	Друга тровања храном узрокована бактеријама	Intoxicaciones alimentariae bacteriales aliae
A08	Инфекције црева узроковане вирусима	Infectiones intestinales virales
A09	Пролив и желудачно-цревно зњапаљење, вероватно заразног порекла	Diarrhoea et gastroenteritis, causa infectionis suspecta
Неинфективне болести црева		
K52	Друга незаразна запаљења желуца, танког црева и дебелог црева	Gastroenteritis, ileitis et colitis non infectiva alia
R10	Бол у трбуху и карлици	Dolor abdominalis et pelvicus
R11	Мучнина и повраћање	Nausea et vomitus