

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Dr Aleksandra P. Radovanović Spurnić

**ISPITIVANJE EPIDEMIOLOŠKIH, KLINIČKIH I
PATOHIŠTOLOŠKIH SPECIFIČNOSTI INFEKCIJE
IZAZVANE BAKTERIJOM *HELICOBACTER
PYLORI* KOD OSOBA INFICIRANIM VIRUSOM
HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE**

Doktorska disertacija

Beograd, 2017. godine

UNIVERSITY OF BELGRADE

MEDICAL FACULTY

Dr Aleksandra P. Radovanović Spurnić

**EXAMINATION OF EPIDEMIOLOGICAL,
CLINICAL AND PATHOHISTOLOGICAL
CHARACTERISTICS OF *HELICOBACTER PYLORI*
INFECTION IN HIV INFECTED PATIENTS**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2017

MENTOR:

Prof. dr Branko Brmbolić, redovni profesor, Klinika za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

Prof. dr Đorđe Jevtović, redovni profesor, Klinika za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Doc. dr Anita Grgurević, docent, Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Doc. dr Nataša Zdravković, docent, Klinika za internu medicinu, Centar za gastroenterohepatologiju, Klinički centar Kragujevac, Fakultet medicinskih nauka Kragujevac

Datum odbrane: ___/___/_____

ZAHVALNICA

Zahvaljujem se od srca mom mentoru Prof. dr Branku Brmboliću na ukazanom poverenju, mudrim savetima, velikoj pomoći i podršci tokom izrade ove doktorske disertacije.

Veliku zahvalnost dugujem i Prof. dr Đorđu Jevtoviću, Prof. dr Zorici Stojić i Prof. dr Tatijani Pekmezović na nesebičnoj pomoći i profesionalnim savetima.

Ass. dr Zoranu Bukumiriću i Prof. dr Goranu Trajkoviću veliko hvala na stručnoj pomoći, podršci i razumevanju tokom procesa izrade ovog dela.

Zahvalnost dugujem i Prof. dr Miloš Koraću, Dr Dubravki Salemović i Dr Ivani Pešić-Pavlović na aktivnom učešću u izradi ove doktorske teze.

Hvala članovima komisije Doc. dr Aniti Grgurević i Doc. dr Nataši Zdravković na profesionalnom odnosu i podršci.

Veliku pomoć imala sam i od strane medicinskih tehničara odeljenja za HIV i AIDS i Službe endoskopije Klinike za infektivne i tropske bolesti KCS, kao i osoblja Instituta za patološku anatomiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, hvala im.

I na kraju, hvala mojoj porodici i prijateljima na beskrajnom strpljenju i pomoći, a posebno mojoj Nataliji.

Posvećeno roditeljima

**ISPITIVANJE EPIDEMIOLOŠKIH, KLINIČKIH I PATOHISTOLOŠKIH
SPECIFIČNOSTI INFEKCIJE IZAZVANE BAKTERIJOM *HELICOBACTER
PYLORI* KOD OSOBA INFCIRANIM VIRUSOM HUMANE
IMUNODEFICIJENCIJE**

REZIME

Uvod: Pacijenti koji su inficirani virusom humane imunodeficijencije (HIV), tokom svoje bolesti, imaju različite gastrointestinalne simptome koji uključuju i dispepsiju. Gastrointestinalni simptomi mogu biti posledica dejstva samog HIV-a, različitih oportunističkih i ne-oportunističkih infekcija uključujući i infekciju sa *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), kao i negativne efekte visoko aktivne antiretrovirusne terapije (HAART). *H. pylori* ima glavnu ulogu u patogenezi hroničnog gastritisa, peptičke ulkusne bolesti, karcinoma želuca, MALT limfoma i nekoliko ekstra-gastričnih manifestacija. *Ona* je jedan od najznačajnijih bakterijskih patogena u opštoj populaciji, a prevalencija ove infekcije se procenjuje na više od 50% u svetskoj populaciji. Faktori rizika i putevi prenosa *ove* infekcije su još uvek nedovoljno jasni. Prevalencija *H. pylori* infekcije kod ljudi koji su inficirani HIV-om (PLHIV) varira od 10 do 76%, zavisno od vremenskog perioda kada je rađeno istraživanje, geografske lokalizacije i populacije. Studije koje su rađene ranije, prijavile su nižu prevalenciju ove koinfekcije kod PLHIV u poređenju sa HIV negativnim kontrolama, suprotno novijim podacima, u modernoj - sadašnjoj HAART eri, u kojoj se prevalencija *H. pylori* infekcije kod PLHIV približava prevalenciji koja postoji u opštoj populaciji.

Cilj: Procena učestalosti *H. pylori* infekcije u populaciji HIV-om inficiranih u odnosu na kontrolnu grupu sa *H. pylori* monoinfekcijom, povezanosti imenskog statusa sa dispeptičnim simptomima, endoskopskim i patohistološkim nalazima sluznica želuca i dvanaestopalačnog creva, zatim procena uticaja antiretrovirusne terapije (ART) na učestalost *H. pylori* koinfekcije i patohistološki nalaz sluznice želuca i ispitivanje faktora rizika za *H. pylori* infekciju kod inficiranih HIV-om u odnosu na kontrolnu grupu.

Materijali i metode: Istraživanje je sprovedeno kao studija slučajeva i kontrola u periodu od 01.01.1993. godine do 31.12.2015. godine u Beogradskoj Klinici za infektivne i tropske bolesti Kliničkog centra Srbije. U istraživanje su uključeni svi bolesnici, koji su

zbog dispeptičnih tegoba, podvrgnuti ezofagogastroduodenoskopiji (EGDS), sa biopsijom sluznica želuca i dvanaestopalačnog creva i patohistološkim pregledom bioptiranog materijala. Grupu slučajeva činili su HIV-pozitivni bolesnici, a kontrolnu grupu HIV-negativni ispitanici. Istraživanje je podeljeno u tri dela.

U prvi deo istraživanja uključeni su svi bolesnici kod kojih je u periodu od 01. januara 1993. do 31. decembra 2014.godine učinjena EGDS podeljeni u grupu slučajeva i u kontrolnu grupu. U ovom delu smo odredili trend prevalencije *H. pylori* infekcije u grupi slučajeva i u kontrolnoj grupi tokom 21 godišnjeg perioda, zatim demografske karakteristike ispitanika, te vrednosti CD4+T-limfocita, HIV viremije, faktora rizika i dužine HIV infekcije kod PLHIV.

U drugom delu istraživanja pokazali smo prevalenciju *H. pylori* koinfekcije kod PLHIV kao i endoskopske nalaze sluznice želuca, topografiju gastritisa i histopatološke nalaze, kao i demografske karakteristike PLHIV u tri različita perioda zavisna od primene različite ART, od pre HAART perioda (1993-1997 god) do rane (1999-2003.god) i moderne HAART (2011-2015.godine). Ovi podaci su upoređivani sa HIV negativnim kontrolama.

U trećem delu istraživanja određivali smo i upoređivali faktore rizika u grupi slučajeva i kontrola za *H. pylori* infekciju, demografske karakteristike dveju grupa, uključujući pol, starost, bračno stanje, stepen obrazovanja, uslove života, broj članova domaćinstva, uz podatke iz lične i porodične anamneze, indeks telesne mase (BMI), dispeptične tegobe, navike u ishrani, način pripreme hrane i učestalost konzumiranja, konzumiranje alkoholnih pića, kafe, masnoće, količine kuhinjske soli, pušenje, uzimanje lekova uključujući i nesteroidne antiinflamatorne lekove (NAIL) i antibiotike. Takođe smo upoređivali histopatološke nalaze bioptata želuca i dvanaestopalačnog creva u dvema *H. pylori* pozitivnim podgrupama i određivali prediktore *H. pylori* infekcije.

Rezultati: U istraživanje je uključeno ukupno 2675 pacijenata, 308 HIV pozitivnih (slučajevi) i 2367 HIV negativnih ispitanika (kontrola).

U prvom delu istraživanja (od 01.01.1993. do 31.12.2014.godine) uključeno je 2642 ispitanika, 303 sa HIV infekcijom i 2339 ispitanika koji nisu inficirani HIV-om. *H. pylori* koinfekciju je imalo 85 (28, 1%) PLHIV i 1174 (50.2%) ispitanika kontrolne grupe, što je značajno različito. Pokazali smo da među PLHIV postoji značajan linearni

trend rasta stope *H. pylori* koinfekcije ($b = 0.030$, $SE = 0.011$, $p = 0.013$). Obrnuto, u kontrolnoj grupi je u istom periodu registrovan značajan linearni trend opadanja stope inficiranosti sa *H. pylori* ($b = -0.027$, $SE = 0.003$, $p < 0.001$). APC stope inficiranosti *H. pylori* u grupi slučajeva (HIV +) iznosi 3.0 (95% CI 0.7 do 5.4) a u kontrolnoj grupi – 2.7 (95% CI – 3.3 do – 2.0). Nije nađen statistički značajan pregeb u trendu, kako u grupi slučajeva, tako ni u kontrolnoj grupi.

Kod PLHIV starost i distribucija po polu se nije razlikovana u odnosu na *H. pylori* koinfekciju, dok su u grupi kontrola, inficirani s *H. pylori* bili značajno stariji od neinficiranih. *H. pylori* koinfekcija je povezana sa nedetektibilnom HIV viremijom, značajno većim brojem perifernih CD4+ T-limfocita ($> 200/\mu\text{L}$), u vreme EGDS i u odnosu na vrednosti u vreme dijagnoze HIV infekcije, dok se broj CD4+T-limfocita u vreme dijagnoze HIV infekcije nije značajno razlikovao između onih sa i bez *H. pylori* koinfekcije. Pacijenti inficirani HIV-om sa *H. pylori* koinfekcijom značajno ređe imaju stadijum SID-e, i značajno češće su bili lečeni sa ART. Faktori rizika za sticanje HIV infekcije ne utiču na koinfekciju. Vrednosti CD4+ T-limfocita kao i vrednosti viremije nisu uticale na patohistološki nalaz sluznice želuca kod PLHIV.

U drugom delu istraživanja 212 PLHIV je upoređivano sa 1617 HIV negativnih kontrola. Prevalencija *H. pylori* koinfekcije kod PLHIV je bila značajno viša u periodu rane (30,2%) i moderne HAART (34,4%) u poređenju sa onima sa ovom koinfekcijom u pre-HAART periodu (18,2%). Kod PLHIV najveća učestalost *H. pylori* koinfekcije je u eri modernog HAART-a i ona je slična učestalosti ove infekcije koja postoji među HIV negativnim kontrolama (38,5%) u istom periodu. Ovo povećanje prevalencije među koinficiranim pacijentima je u suprotnosti sa opadajućom prevalencijom među HIV negativnim kontrolama, kod kojih se beleži pad sa 60,7% iz pre-HAART perioda na 52,9% u periodu ranog HAART-a u drugom opserviranom periodu. Tri PLHIV koinficirane podgrupe su se međusobno razlikovale u odnosu na topografiju gastritisa, morfologiju i patologiju.

U treći deo istraživanja (od 01.07.2012. do 31.12.2015. godine) je uključeno 324 ispitanika, 70 PLHIV (slučajevi) i 254 HIV negativnih ispitanika (kontrola). U ovom period učestalost *H. pylori* infekcije se nije značajno razlikovala. Imalo ju je 24 (34,3%) PLHIV i 92 (36,2%) HIV negativnih ispitanika. U eri sadašnje HAART, nema razlike u topografskoj lokalizaciji gastritisa i u histološkom nalazu sluznice želuca i

dvanaestopalačnog creva kod HIV pozitivnih i HIV negativnih *H. pylori* inficiranih ispitanika, ali je patološki endoskopski i histološki nalaz značajno češći kod *H. pylori* inficiranih bez obzira na HIV infekciju. Povraćanje je dominantna dispeptična tegoba kod *H. pylori* inficiranih bez obzira na HIV infekciju. Kod PLHIV tegobe koje najčešće nisu udružene *H. pylori* infekcijom jesu podrigivanje i vetrovi, a kod HIV negativnih nelagodnost (bol) u epigastijumu, mučnina, osećaj gorušice i podrigivanje. *H. pylori* infekcija je kod HIV negativnih povezana sa većim brojem članova domaćinstva, prethodno prisutnoj *H. pylori* infekciji kod člana porodice ili prijatelja, drugim bolestima digestivnog trakta, kardiovaskularnim bolestima, ređim kontaktom sa životinjama, češćom konzumacijom voćnih sokova, gaziranih pića, mineralne vode, nepravilnim rasporedom i količinom dnevnih obroka, ređom konzumacijom barene hrane, češćom konzumacijom pržene, pečene, dimljene i hrane sa roštilja, češćom konzumacijom biljnog ulja i svinjske masti u ishrani. Prediktori *H. pylori* infekcije kod HIV negativnih jesu veći broj članova porodice, pozitivna porodična anamneza za *H. pylori*, stres, veće korišćenje pečene hrane u ishrani, češće korišćenje hrane sa roštilja, upotreba obe vrste masnoće i patološki endoskopski (makroskopski) nalaz). Potpuno suprotno, kod PLHIV osim uticaja HAART-a, vrednosti CD4+T-limfocita i HIV viremije, te češćih ranijih oportunističkih infekcija nismo našli druge faktore rizika koji su povezani sa *H. pylori* koinfekcijom.

Zaključak: Učestalost *H. pylori* koinfekcije je tokom vremena rasla uporedo sa evolucijom antiretrovirusne terapije koje je primenjivana, da bi u eri sadašnje-moderne HAART bila slična kao i kod HIV negativnih ispitanika. Vrednosti CD4+ T-limfocita su bile značajno više kod onih sa *H. pylori* / HIV koinfekcijom u periodima pre i rane HAART, kada su predstavljale zajedno sa ART prediktore *H. pylori* infekcije da bi u eri sadašnje HAART vrednosti CD4+ T-limfocita bile slične kod onih sa i kod onih bez *ove* koinfekcije.

Naši podaci još pokazuju da je *H. pylori* neophodan funkcionalni imuni sistem da indukuje inflamaciju gastrične mukoze. Takođe, pokazali smo da HAART ima važan uticaj na EGDS nalaze kod HIV / *H. pylori* koinfekcije.

Ključne reči: *Helicobacter pylori*, HIV, SIDA, ART, HAART, ezofagogastroduodenoskopija, histologija sluznice želuca, CD4 + T- limfociti

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Infektivne bolesti

UDK broj:

EXAMINATION OF EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND PATHOHISTOLOGICAL CHARACTERISTICS OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION IN HIV INFECTED PATIENTS

SUMMARY

Introduction: People living with HIV infection (PLHIV), during their lifetime of illness, suffer from a variety of gastrointestinal (GI) symptoms, including dyspepsia. GI symptoms may occur due to HIV itself, adverse effects of highly active antiretroviral therapy (HAART), or due to a variety of opportunistic and non – opportunistic infections. *H. pylori* has a key role in pathogenesis of chronic gastritis, peptic ulcer disease, gastric cancer, MALT lymphoma and a few extra - gastric manifestations. It's one of the most important bacterial pathogens in the general population worldwide, with the estimated prevalence of more than 50%. The risk factors and transmission pathways for this infection have not yet been fully clarified. The prevalence of *H. pylori* infection in PLHIV varies between 10 and 76%, depending on the period in which different research was conducted, geographical position and population. Research that was done earlier reported lower prevalence of *H. pylori* and HIV co-infection compared to HIV negative control groups, contrary to newer data in modern HAART era, in which the prevalence of *H. pylori* infection in PLHIV approaches the prevalence in general population.

Goal: Estimating the frequency of *H. pylori* co-infection in PLHIV compared to control group, assessing the correlation between immune status and dyspeptic symptoms, endoscopic and pathohistological findings of ventricular and duodenal mucous membranes, estimating effects of HAART on the frequency of *H. pylori* and HIV co-infection and pathohistological findings of ventricular mucous membrane and revealing the risk factors for *H. pylori* and HIV co-infection in comparison to the control group.

Methods: This case – control study was conducted for the period between 1st January 1993 and 31st December 2015 at University Hospital for Infectious and Tropical Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade. The study included all the patients who were, for the aforesaid period of time, due to dyspeptic symptoms, subjected to esophagogastroduodenoscopy (EGDS) with gastric and duodenal tissue biopsy and

histological examination of sampled material. The case group included HIV infected patients, and the control group was consisted of HIV negative patients. The research was divided into three consecutive sections.

The first part of the study included patients subjected to EGD between 01st January 1993 31st December 2014, divided into case and control group. Twenty-one-year period trend of prevalence was determined for those groups, as well as their demographic characteristics, CD4+ T count rate, levels of HIV viremia, risk factors and HIV infection duration for PLHIV.

In the second part of the study *H. pylori* and HIV co-infection prevalence was calculated, endoscopic and pathohistological findings of gastric mucous membrane, topography of gastritis and demographic characteristics in PLHIV were presented in three different periods of time, depending on the different antiretroviral therapeutic module, from pre-HAART era (1993-1997), through early HAART (1999-2003), up to modern HAART era (2011-2015). Those data were compared to HIV negative controls.

In the third part of the study risk factors for *H. pylori* infection were determined and compared between case and control group, as well as demographic characteristics including gender, age, marital status, education levels, comfortable living condition levels, number of household members, BMI, dyspeptic symptoms, eating habits, food preparation methods, consumption of alcohol, coffee, fat, salt, cigarettes and drugs including NSAID and antibiotics. Also, histopathological finding of gastric and duodenal tissue was compared between two *H. pylori* positive groups, and *H. pylori* infection predictive factors have been determined.

Results: The study included the total of 2675 patients, among which 308 HIV positive (case group) and 2367 HIV negative (control group).

In the first part of the study (between 01st January 1993 and 31st December /2014) 2642 patients were included in the study, 303 HIV positive and 2339 HIV negative. *H. pylori* co-infection was diagnosed in 85 (28.1%) in PLHIV and in 1174 (50.2%) control group patients, which has a statistical significance. The study revealed that there is a significant linear trend of prevalence rate growth of *H. pylori* co-infection in PLHIV ($b = 0.030$, $SE = 0.011$, $p = 0.013$). On the contrary, it was shown that there is a significant

linear trend in declining prevalence of *H. pylori* infection in the control group ($b = -0.027$, $SE = 0.003$, $p < 0001$). APC rates of *H. pylori* infection in the case group (HIV +) are shown to be 3.0 (95% CI 0.7 do 5.4), and in the control group 2.7 (95% CI – 3.3 do – 2.0). There wasn't any significant bending in both case and control group trends.

There wasn't any significant difference in age and gender distribution in PLHIV with or without *H. pylori*, while *H. pylori* infected were much older in the control group. It was also shown that *H. pylori* infection was associated with undetectable HIV viral load, significantly higher levels of CD4+ count rate ($> 200/\mu\text{L}$) at the time of EGDS and HIV infection diagnosis, while CD4+ count rate at the time of HIV infection diagnosis didn't significantly differ between those with or without *H. pylori* co-infection. PLHIV with *H. pylori* co-infection significantly less had AIDS and were more often treated with ART. The risk factors for acquiring HIV have no influence on acquiring *H. pylori* co-infection. The CD4+ count rate and HIV viral load don't affect the outcome of histopathological ventricular mucous membrane findings.

In the second part of the study 212 PLHIV patients were included and compared to 16147 patients in the control group. The prevalence of *H. pylori* co-infection was much higher in the early (30.2%) and modern (34.4%) HAART era compared to the rates during pre-HAART period (18.2%). Among PLHIV patients, the highest prevalence of *H. pylori* co-infection was found in the modern HAART era and it has approximately the same value as the prevalence of *H. pylori* infection found among HIV negative patients for the same period of time. This increase of prevalence among co-infected patients is in the opposite of the decrease of prevalence found among HIV negative controls, from 60.7% in pre-HAART era to 52.9% in early HAART period. The three co-infected subgroups differed between each other according to topography, morphology and pathology of gastritis.

In the third part of the study (between 01st July 2012 and 31st December 2015) 324 patients were included, among which 70 PLHIV (case group) and 254 HIV negative (control group). During this period of time prevalence of *H. pylori* infection did not differ significantly comparing those two groups. It was detected in 24 (34.3%) PLHIV and 92 (36.2%) HIV negative patients. In the modern HAART era there is no difference in gastritis topography and gastric/duodenal histological findings among HIV positive and negative patients, but pathological endoscopic and histological finding is significantly more

common among *H. pylori* infected, regardless of the HIV infection. Vomiting is the dominant dyspeptic symptom in *H. pylori* infection regardless of the HIV infection. Among PLHIV, the most common symptoms not associated to *H. pylori* infection were belch and meteorism, and among HIV negative patients epigastric pain, nausea, heartburn and belch. *H. pylori* infection in HIV negative patients is associated with a higher number of household members, previous *H. pylori* infection of a family member or friend, other GI tract or cardiovascular diseases, rare contact with animals, more frequent consumption of juices and sodas, incorrect distribution and quantity of daily meals, fewer consumption of cooked meals and frequent consumption of fried, roasted, smoked or grilled meals, frequent consumption of vegetable oil and pork fat. Predictors of *H. pylori* infection among HIV negative are higher number of household members, positive family history for *H. pylori* infection, stress, greater consumption of roasted and grilled meals, both types of fat and pathological endoscopic macroscopic findings. Completely opposite, among PLHIV, beside the effects of HAART, CD4+ count rates, HIV viral load and previously frequent opportunistic infections, there weren't any other significant risk factors regarded to *H. pylori* co-infection found in this study.

Conclusions: The prevalence of *H. pylori* co-infection increased over time along with the evolution of antiretroviral therapy, only to be approximately the same as in HIV negative patients in the modern HAART era. The CD4+ count rate were much higher in co-infected patients in pre – HAART and early HAART period and were considered predictors for *H. pylori* infection alongside with ART, and today, in the modern HAART era, CD4+ count rate don't differ much among patients with and without *H. pylori* co-infection. Our data also suggest that *H. pylori* needs a functional immune system to induce human gastric mucosa inflammation. Altogether, our findings suggest that HAART has an important impact on the EGD features of HIV/*H. pylori* co-infection.

Keywords: *Helicobacter pylori*, HIV, AIDS, ART, HAART, esophagogastroduodenoscopy, gastric histology, CD4+

Scientific field: Medicine

Scientific subfield: Infectious diseases

UDK number:

SADRŽAJ

1.	UVOD.....	1
1.1.	Osnovne karakteristike infekcije sa bakterijom <i>Helicobacter pylori</i>	1
1.1.1.	Istorijat.....	1
1.1.2.	Morfološke karakteristike bakterije <i>Helicobacter pylori</i>	2
1.1.3.	Epidemiološke karakteristike infekcije sa bakterijom <i>Helicobacter pylori</i>	3
1.1.3.1.	Faktori rizika za <i>Helicobacter pylori</i> infekciju.....	4
1.1.3.2.	Način prenosa <i>Helicobacter pylori</i> infekcije.....	5
1.1.4.	Patogeneza <i>Helicobacter pylori</i> infekcije.....	6
1.1.5.	Kliničke i patohistološke odlike <i>Helicobacter pylori</i> infekcije.....	9
1.1.6.	Dijagnostika <i>Helicobacter pylori</i> infekcije.....	11
1.1.6.1.	Invazivni testovi za detekciju <i>Helicobacter pylori</i>	11
1.1.6.2.	Neinvazivni testovi za detekciju <i>Helicobacter pylori</i>	14
1.2.	Infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV), i sindrom stečene imunodeficijencije (SIDA, AIDS) i antiretrovirusna terapija (ART).....	15
1.3.	<i>Helicobacter pylori</i> infekcija kod inficiranih sa virusom humane imunodeficijencije (HIV).....	20
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA	22
3.	MATERIJALI I METODE.....	23
3.1.	Kriterijumi za uključivanje u istraživanje.....	25
3.1.1.	Grupa slučajeva.....	25
3.1.2.	Kontrolna grupa.....	25
3.2.	Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja.....	25
3.3.	Instrumenti merenja.....	26
3.3.1.	Epidemiološki upitnik.....	26

3.3.2.	Endoskopski i patohistološki nalazi	26
3.3.3.	HIV pozitivni bolesnici, grupa slučajeva.....	26
3.3.4.	Kontrolna grupa HIV – negativni bolesnici.....	27
3.3.5.	Određivanje <i>Helicobacter pylori</i> statusa.....	27
3.3.6.	Ezofagogastroduodenoskopija (EGDS) i patohistološki nalaz....	27
3.4.	Statistička analiza.....	28
4.	REZULTATI.....	29
4.1.	Ispitivanje trenda prevalencije <i>Helicobacter pylori</i> infekcije.....	29
4.2.	Ispitivanje uticaja antiretrovirusne terapije na <i>Helicobacter pylori</i> / HIV koinfekciju.....	37
4.3.	Epidemiološki upitnik.....	47
4.3.1.	Opšti podaci.....	48
4.3.2.	Socijalno stanje.....	53
4.3.3.	Porodična istorija.....	56
4.3.4.	Lična istorija.....	58
4.3.5.	Dispeptične tegobe.....	62
4.3.6.	Podaci o navikama.....	73
4.3.7.	Podaci o ishrani.....	75
4.3.8.	Endoskopski i patohistološki nalaz.....	81
4.3.9.	Logistička regresija.....	85
5.	DISKUSIJA.....	90
6.	ZAKLJUČCI.....	110
7.	LITERATURA.....	113

1. UVOD

1.1. OSNOVNE KARAKTERISTIKE INFEKCIJE SA BAKTERIJOM *HELICOBACTER PYLORI*

1.1.1. Istorijat

Prisustvo spiralnog mikroorganizma u želucu čoveka opisao je pre više od 100 godina poljski istraživač i profesor Univerziteta u Krakovu, W. Jawroski. Ovo saznanje kasnije je potvrdio G. Bizzazero radeći različite eksperimente na životinjama (1). Sa otkrićem elektronske mikroskopije usavršavao se pregled želudačne sluznice. Nakon nekoliko bezuspešnih pokušaja, 1982.god. australijski istraživači R. Warren i B. Marshall su uspeali da izoluju bakteriju iz želudačne suznice, a zatim 1985. godine i da dokažu povezanost ove bakterije i gastritisa koji ima produženu inkubaciju (2–4). Za ova otkriće, ova dva naučnika dobila su, 2005.godine, Nobelovu nagradu u oblasti medicine. Ova spiralna bakterija je prvobitno nazvana „*Campylobacter-like* organism“, „gastric *Campylobacter-like* organism“, „*Campylobacter pyloridis*“, a zatim preimenovana u *Campylobacter pylori*. Godine 1989. svrstana je u rod *Helicobacter* i od tada nosi naziv *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (1–4).

Svetska zdravstvena organizacija je 1994.godine *H. pylori* proglasila karcinogenom prvog reda (5).

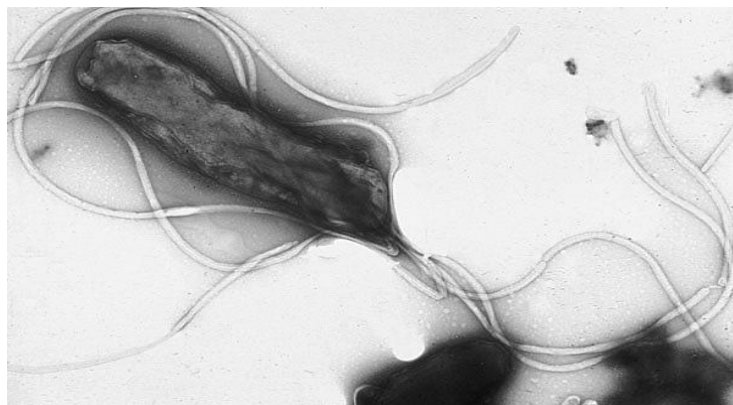
Iako je izolovana i kultivisana 1982.godine i danas, trideset godina nakon otkrića *ona* je, zbog svog morbiditeta, i dalje jedan od najvažnijih infektivnih agenasa (6).

1.1.2. Morfološke karakteristike bakterije *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori (*H. pylori*) pripada rodu *Helicobacter*, razredu *Proteobacteria*, klasi *Epsilonproteobacteria*, redu *Campylobacterales* i familiji *Helicobacteraceae*. U rodu *Helicobacter* je oko 35 otkrivenih vrsta od kojih su samo neke adaptirane na želudac čoveka (*H. pylori*, *H. suis*, *H. bozzozeronii*, *H. salomonis*)(7–10).

H. pylori je Gram negativan, spiralni, oblika latiničnog slova S, pokretni štapić, širine 0.3 do 1.0 μm , dužine 1.5 do 5.0 μm , zaobljenih polova. Pokretan je zahvaljujući postojanju nekoliko flagela (2-6) koje su smeštene na jednom polu bakterijske ćelije (8). U nepovoljnim uslovima, nastalim primenom antibiotika, ili u nedostatku nutrijenata, *H. pylori* prelazi u kokoidnu formu, značajnu za dalje širenje infekcije (11). Mikroaerofilna je, optimalan rast postiže na 37°C, raste sporo na bogatoj podlozi (12). Može preživeti na pH između 3.0-7.0 zahvaljujući „baznom oblaku“ u kome se kreće kroz želudačnu kiselinu. Na višem pH, kao prava acidofilna bakterija, vrlo brzo ugine. Osetljiva je na sušenje i na sva uobičajena dezinfekciona sredstva (8). Genom *H. pylori* je u potpunosti sekvencioniran 1997.godine.

Da bi ispoljila svoju patogenost i osigurala svoje metaboličke potrebe, *H. pylori* luči enzime koji se mogu, prema svojoj funkciji, svrstati u toksične, proteolitičke, antioksidantne i metaboličke (13). Jedan od najvažnijih je ureaza koja se nalazi na površini bakterije i ima ulogu u neutralizaciji želudačne kiseline dovodeći do alkalizacije okoline, omogućavajući tako opstanak *H. pylori* na želudačnoj sluznici. Ureaza se nalazi i u citoplazmi bakterijske ćelije, gde učestvuje u sintezi aminokiselina od amonijaka i CO₂. Uz to, ima i važnu ulogu u patogenezi, jer amonijumov jon, nastao razgradnjom uree, može da ošteti epitelne ćelije (14). Toksični enzimi, fosfolipaze (PLA1, PLA2, PLC) i alkohol dehidrogenaza, direktno oštećuju epitelne ćelije i indirektno, smanjujući stvaranje sluzi (15). Antioksidantni enzimi, katalaza i superoksid dismutaza, štite bakteriju od oštećenja toksičnim metabolitima (16,17). Metabolički enzimi, fosfataza i ATP-aza su neophodni za sintezu i transport jona i stvaranje energije (13).



Slika 1. Prikaz *Helicobacter pylori* elektronskim mikroskopom, gde se vide i multiple flagele.

Fotografija Prof. [Yutaka Tsutsumi](http://tolweb.org/tree/ToLimages/empylori.jpg), (dostupno na <http://tolweb.org/tree/ToLimages/empylori.jpg>)

1.1.3. Epidemiološke karakteristike infekcije sa bakterijom *Helicobacter pylori*

Infekcija sa *H. pylori* je registrovana u svim delovima sveta. Više od 50% svetske populacije je inficirano, a infekcija najčešće protiče asimptomatski (18). Prevalencija *H. pylori* infekcije varira zavisno od regiona, etničke pripadnosti i socijalnoekonomskih uslova (19–21). U industrijski razvijenim zemljama prevalencija ove infekcije je uglavnom niska (oko 5-15% dece, i 20-65% odraslih). S druge strane, nerazvijene zemlje i zemlje u razvoju, posebno one sa niskim higijenskim standardom imaju visoku prevalenciju ove infekcije, naročito u dečjoj populaciji. Ne postoje podaci za prevalenciju *H. pylori* infekcije u Republici Srbiji, ali pretpostavlja se da je slična onoj u Republici Hrvatskoj (60,4 %) (22).

Istraživanja koja su sprovedena u Finskoj (23), zemlji sa niskom prevalencijom ove infekcije, pokazala su da *H. pylori* infekcija nastaje pre treće i pete godine života. Kasnije, druge studije su potvrdile ovu tvrdnju (24,25). Povećana stopa prevalencije uočena je kod gastroenterologa što ukazuje da se infekcija može steći i u uzrastu odraslih (26). Nije dokazano da pol i starost utiču na prevalenciju *H. pylori* infekcije (27–32).

1.1.3.1. Faktori rizika za *Helicobacter pylori* infekciju

Smatra se da nekoliko socijalno-ekonomskih faktora igra ključnu ulogu u nastanku infekcije sa *H. pylori*. Najvažniji faktor jeste nizak socijalno-ekonomski status u ranom detinjstvu (33), pri čemu glavnu ulogu nemaju sanitarni uslovi već broj članova domaćinstva i prenaseljenost (27,34,35).

Infekcija je češća kod dece koja dele krevet sa drugom decom ili odraslim osobama, u sredinama u kojima majka prvo sažvaće hranu pa je onda da detetu, jede sa istim priborom kao i dete, proba hranu dok je sprema, ne pere ruke pre pripremanja ili davanja obroka detetu (36).

Infekcija je češća i u osoba koje su u detinjstvu pohađala predškolske ustanove ili bili smešteni u ustanovama za zbrinjavanje dece (30,32,37–39). Pokazano je da je ova infekcija povezana sa nivoom obrazovanja, pri čemu je češća kod osoba nižeg stepena obrazovanja (31,35,38,40). Ista povezanost je nađena i kod roditelja inficirane dece (33,35).

Rezultati različitih istraživanja koja su se bavila uticajem životnih navika na učestalost ove infekcije, prvenstveno uticaja pušenja i konzumiranju alkoholnih pića, su oprečni. U najvećem broju istraživanja oni nisu bili udruženi sa većom prevalencijom ove infekcije, dok su neka druga istraživanja pokazala da je ova infekcija ipak češća kod pušača i onih koji piju alkoholna pića (33).

Infekcija sa *H.pylori* i primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NAIL) važe za najznačajnije uzroke gastritisa i gastroduodenalne ulkusne bolesti, ali za sada nije potvrđena njihova kumulativna aktivnost. Ispitujući uticaje ova dva etiološka faktora dobijeni su kontraverzni rezultati. Neka istraživanja su pokazala kumulativnu ulogu ova dva etiološka faktora za nastanak ulkusne bolesti (41), druga su otkrila da je primenom eradikacione terapije za *H. pylori* infekciju značajno smanjena učestalost ulkusne bolesti kod pacijenata koji redovno uzimaju NAIL, ali i da eradikacija bakterije nije dovoljna za prevenciju ulkusne bolesti (42). Mnogo značajnija je primena inhibitora protonske pumpe (IPP) (43,44), čija primena dovodi do promene topografske lokalizacije infekcije i otežava dijagnostiku (45).

1.1.3.2. Način prenosa *Helicobacter pylori* infekcije

Način prenosa *H. pylori* infekcije i dalje je nedovoljno jasan. Dosadašnja saznanja govore u prilog direktnog prenosa gastro-oralnim, ređe oro-oralnim i feko-oralnim putem (36,46,47).

Feko-oralni put prenosa *H. pylori* je moguć zbog dokaza da se infekcija javlja u ranom detinjstvu. PCR tehnikom je dokazano postojanje bakterijske DNK u fecesu, ali ona nije izolovana koprokulturom (48,49). Ova teorija o feko-oralnom putu prenosa može biti značajna za dečji uzrast i akutnu infekciju i za odrasle koji imaju smanjeno lučenje želudačne kiseline (50). Ukoliko je feko-oralni put prenošenja značajan očekivala bi se slična prevalencija *H. pylori* infekcije kao i hepatitisa A kako je potvrđeno rezultatima istraživanja nekih studija (51), npr. u Tajlandu (52), dok su rezultati istraživanja ovog način prenošenja infekcije u potpuno suprotni u npr. Japanu (53).

I oro-oralni put prenosa infekcije se pominje u literaturi. Međutim, pokušaji da se ova bakterija izoluje iz usne duplje pokazali su se neuspešnim, slično kao i izolacija iz fecesa. Studije u kojima su uzorci pljuvačke prikupljeni pre endoskopske procedure nisu uspele da dokažu *H. pylori* u pljuvački niti u dentalnom plaku (54,55). Ni eksperimentalna istraživanja nisu uspela da podrže ovakvo prenošenje infekcije (56–58). Povećan rizik za *H. pylori* infekciju najpre nije pokazan kod stomatologa (59), da bi u novija istraživanja pokazala povećan procenat *H. pylori* infekcije u ovoj populaciji (60). Nije pokazana veća učestalost *H. pylori* infekcije kod onih sa većim brojem seksualnih partnera (61).

Imajući u vidu da je prenos infekcije najučestaliji u ranom detinjstvu, gastro-oralni put prenosa se čini kao najrealniji (62,63), posebno među malom decom koja često povraćaju. Uz to, povećana je prevalenca infekcije među gastroenterolozima, koji rade gastroskopiju i laboratorijskih radnika koji obrađuju želudačne materijale, a opisan je i akcidentalni prenos gastroskopom (26). Pretpostavlja se da *H. pylori* može dospeti od želuca do usta bez oralnog rezervoara (47).

Nije dokazan prenos ove infekcije sa životinja na čoveka. Iako je *H. pylori* nađen u želucu mačaka nije potvrđena veća učestalost ove infekcije kod vlasnika mačaka u

odnosu na opštu populaciju (64). *H. pylori* je nađena i u želucu svinja i u crevu muve što može biti, teoretski, potencijalni put prenosa infekcije.

Putevi prenosa *H. pylori* infekcije i dalje ostaju nedovoljno jasni, i česta tema budućih ispitivanja. Infekcija je češća kod rođaka i osoba koji žive u zajedničkom domaćinstvu (65,66), dokazan je prenos sa majke na dete (66,67), što sve upućuje na direktan prenos infekcije (68–70).

1.1.4. Patogeneza *Helicobacter pylori* infekcije

H. pylori primarno kolonizuje sluznicu želuca, ali i sluznicu dvanaestopalačnog creva, jednjaka ili drugih delova gastrointestinalnog trakta, gde god postoji želudačna metaplazija. Osobine inficirane osobe i virulenca bakterije imaju značajnu ulogu u patogenezi ove infekcije (71).

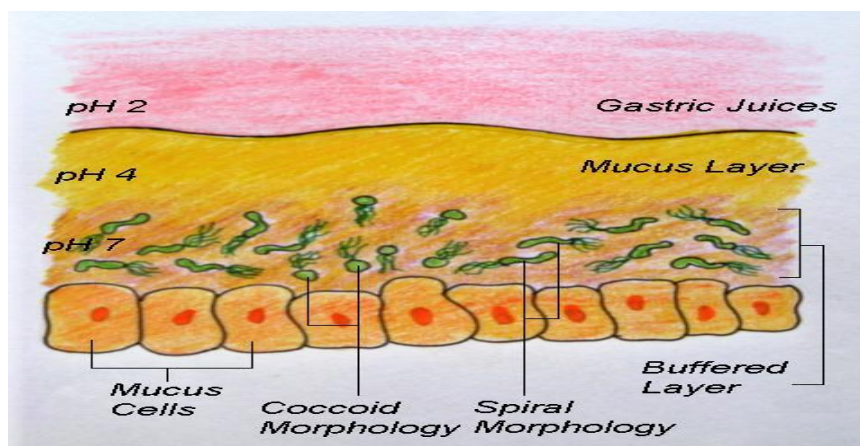
Da bi nastala *H. pylori* infekcija, najpre mora doći do kolonizacije želudačne sluznice ovom bakterijom. Kolonizacija, zahvaljujući faktorima virulence dovodi do upalne reakcije aktivacijom specifičnog humoralnog i ćelijskog imunskog odgovora, oba u cilju eliminacije bakterije.

Ureaza je najznačajniji bakterijski enzim, nalazi se kako u citoplazmi, tako i na površini bakterije (72). Omogućava trajno povoljan pH na površini želudačne sluznice za opstanak *H. pylori*, a učestvuje i u oštećenju želudačnog epitela (14).

Citotoksinu pridružen gen (*cagA*) je marker patogenosti. Sojevi sa *cagA* izazivaju teže oblike bolesti (73,74). Skoro svi sojevi *cagA* pozitivni proizvode CagA proteine, što izaziva lokalni i sistemski inflamatorni odgovor (75).

Vakuolizirajući citotoksin (VacA protein) koga kodira *vacA* gen najvažniji je u patogenezi infekcije. Svi sojevi *H. pylori* poseduju gen *vacA* ali ne stvaraju citotoksin. Ovaj citotoksin dovodi do oštećenja želudačnog i epitela dvanaestopalačnog creva, inhibira proliferaciju epitelnih ćelija (76).

H. pylori je veoma pokretna zahvaljujući snopu svojih flagela. Pokretljivost joj omogućuje i brz transport kroz kiseli želudačni lumen i prodiranje u sloj između sluzi i epitela, što je štiti od ponovnog kontakta sa kiselinom. Pokretljiviji sojevi dovode do stvaranja više interleukina-8, te je pokretljivost i važan faktor virulencije.



Slika 2. Smeštaj *Helicobacter pylori* između sluzi i epitela u želucu © Michelle Wiepjes (slika dostupna na http://www.tolweb.org/treehouses/?treehouse_id=4722)

Bakterijski lipopolisaharid (LPS) sasvim je različit od LPH drugih gram negativnih bakterija, zbog izrazito niske toksičnosti. On je slab pokretač tumor nekrotizirajućeg faktora (TNF) i proinflammatoryh citokina, što dovodi do slabije zapaljenske reakcije i do bolje adaptacije bakterije na sluznici. Ovim se objašnjava postojanje dugotrajne (hronične) zapaljenske reakcije relativno niskog intenziteta, karakteristične za hronični gastritis koji ova bakterija izaziva (77). U polisaharidnom sloju *H. pylori* nalaze se i određeni antigeni koji su istovetni antigenima krvnih grupa (Lewis x, Lewis y). Oni liče na humane antigene želudačne sluznice, pa se pojavom antigenske mimikrije, može objasniti slab imunski odgovor na bakterijske lipopolisaharide (78,79). Uz to i PIF (engl. *proliferation inhibiting factor*) inhibira proliferaciju limfocita i monocita doprinoseći slabijem inflamatornom odgovoru. Smatra se da proteini HspA i HspB, koje ova bakterija stvara, imaju ulogu u podržavanju hronične

infekcije i učestvuju u autoimunim procesima. Medijatori upale (IL-8, IL1, TNF- α) imaju važnu ulogu u oštećenju tkiva, a ovome doprinosi i stimulacija hemotaksije neutrofila koji nastavljaju oštećenje sluznice.

Bakterijski antigeni stimulišu želudačni epitel da luči nekoliko citokina (Interleukin 8 -, leukotrijene, aktivatore komplementa) koji pokreću zapaljensku reakciju privlačeći neutrofile i limfocite. Genski produkti *H. pylori* aktiviraju domaćinovu transkripcionu regulaciju različitih faktora (NF-kapa B) (80). Zapaljenski infiltrat u želudačnoj sluzokoži sadrži polimorfonuklearne leukocite (PMN) i mononuklearne ćelije (limfocite i plazma-ćelije). U akutnom stadijumu infekcije, bakterijsku kolonizaciju prati uvećan broj neutrofila koji fagocituju i razgrađuju bakterije. Tokom procesa eliminacije bakterija raste stepen toksičnih radikala kiseonika, što dodatno oštećuje ćelije želudačne sluznice. Pri razvoju hronične faze zapaljenja, u sluznici je prisutan povećan broj mononuklearnih ćelija. Adherencijom za epitel *H. pylori* aktivira imunski odgovor domaćina, stimuliše okolne mononuklearne ćelije na oslobađanje proinflamatornih citokina: TNF- α , IFN- γ , ili neki od interleukina (IL-1, IL-4, IL-6 i IL-8), koji hemotaksom privlači još ćelija zapaljenja (81).

Proinflamatorni citokini stimulišu i B-limfocite na diferencijaciju u plazmocite koji stvaraju specifična antitela, uglavnom klase IgA i IgG. IgM antitela se nalaze retko. Od specifičnih antitela IgG klase zastupljene su sve četiri podklase, a najviše IgG1 i IgG2, što je uobičajeni odgovor na bakterijske polisaharide. Antitela IgA i IgG deluju citotoksično na epitelne ćelije imunskim kompleksima posredovanom aktivacijom PMN (82–84).

Kod inficiranih s *H. pylori* stvaraju se i serumska specifična antitela, pretežno IgG i IgA klase, dok se antitela IgM klase otkrivaju jako retko. Ona nemaju protektivni značaj i njihovo prisustvo ne sprečava kolonizaciju. Bakterijske proteaze razgrađuju imunoglobuline, što je još jedan mehanizam borbe protiv imunološkog nadzora (82–84).

1.1.5. Kliničke i patohistološke odlike *Helicobacter pylori* infekcije

H. pylori ima glavnu etiološku ulogu kod svih vrsta gastritisa. Ova infekcija može biti akutna i hronična koja je daleko češća.

Podaci o akutnoj infekciji su retki i uglavnom dolaze iz istraživanja koja su uključivale ispitanike koji su namerno ili slučajno inficirani hranom ili tokom endoskopskih procedura (8). Nakon inkubacije koja iznosi od 3 do 7 dana, kod manjeg broja, inficiranih javiće se dispepsija, koja najčešće traje do 4 dana i spontano prolazi. Međutim, akutna infekcija je najčešće asimptomatska, nastaje u ranom detinjstvu, izazivajući snažan humoralni i ćelijski imunski odgovor (sistemski i lokalni) (8).

Akutni *H. pylori* gastritis u patohistološkom smislu karakteriše infiltracija neutrofilima u foveolama i površnom epitelu i degenerativnim promene u epitelu. Akutna faza infekcije traje 1 do 4 nedelje, a zatim nastaje hronična infiltracija mononuklearnim ćelijama u lamini propriji. Aktivni gastritis se odlikuje infiltracijom gastrične mukoze s PMN i mononuklearnim ćelijama (8,84).

Većina inficiranih nije u stanju da se izbori sa ovom infekcijom, te akutna infekcija najčešće prelazi u hroničnu sa subkliničkim tokom (85), a ova može trajati decenijama (86).

Hronična infekcija može biti asimptomatska, ali i klinički manifestna kada se manifestuje dispeptičnim tegobama. Tegobe koje su povezane sa manifestom *H. pylori* infekcijom jesu nelagodnost (bol) u epigastrijumu, mučnina, nadimanje, povraćanje, gorušica, gubitak u telesnoj težini, akutni proliv, oslabljen apetit, podrigivanje...

Hronična *H. pylori* infekcije može izazvati hronični gastritis, ulkusnu bolest želuca i dvanaestopalačnog creva, a u krajnjem ishodu adenokarcinom želuca. Može biti uzročnik MALT (eng. mucosa-associated lymphoid tissue) limfoma (87) i različitih ekstra-gastričnih manifestacija (88).

Hronični aktivni superficijalni gastritis je najčešća manifestacija infekcije sa *H. pylori*. Patohistološka odlika hroničnog aktivnog superficijalnog gastritisa je infiltracija

površnog epitela i lamine proprije, mononuklearnim ćelijama, uz malo PMN. Limfoidna hiperplazija gastrične mukoze je takođe čest nalaz koji ukazuje na *H. pylori* etiologiju (85).

Klinička slika hroničnog gastritisa zavisi od smeštaja *H. pylori* na želudačnoj sluznici (89). Najčešće zahvata antrumu – pretežno antrumski tip (tip B) u 45%, nešto ređe korpus – korpusni tip (tip A) u 31% , dok se kod 24% inficiranih razvija pangastritis (tip AB) (90).

Neutrofični antralni aktivni gastritis je najčešći nalaz. Ovaj tip gastritisa, difuzni antralni gastritis (DAG), ranije se nazivao i intersticijskim ili B-hroničnim gastritisom, javlja se u mlađoj životnoj dobi, udružen je sa hiperhlorhidrijom i prateća je pojava ulkusa dvanaestopalačnog creva. Nije udružen sa peptičkim ulkusom i sa atrofijskim promenama sluznice i nije predisponirajući faktor adenokarcinoma želuca (89).

Peptički ulkus i ulkus dvanaestopalačnog creva se definiše kao defekt mukoze najmanjeg dijametra 0.5cm koji penetrira do lamine muskularis mukoze, i oba su usko povezana sa *H. pylori* infekcijom (91). Primena eradikacione terapije za *H. pylori* je tokom proteklih 25 godina dovela do značajnog pada incidencije nekomplikovane ulkusne bolesti.

Neulkusna ili funkcionalna dispepsija se odlikuje dispeptičnim simptomima a bez strukturalnih abnormalnosti u endoskopskom nalazu. Dispepsija je relativno česta u razvijenim zemljama i postoji kod 20-40% odraslih, od kojih 30-60% imaju *H. pylori* infekciju.

Kao rezultat dugogodišnjeg *H. pylori* gastritisa, mogu nastati 3 različita tipa maligniteta: intestinalni i difuzni karcinom želuca i posebna grupa želudačnih ne-hodgkinskih limfoma. Održavanje aktivnosti upalnog procesa u odsustvu atrofije povećava rizik od difuznog tipa karcinoma želuca, dok progresija prema atrofiji, intestinalnoj metaplaziji i displaziji povećava rizik za nastanak intestinalnog tipa karcinoma želuca.

Niz upalnih procesa sluznice želuca povećava rizik za od transformacije ćelija sluznice i limfoidnog tkiva, te svi pacijenti sa *H. pylori* infekcijom imaju povećan rizik

za nastanak MALT limfoma (92), a skoro svi (više od 90%) MALT limfomi su *H. pylori* pozitivni (93).

Osim sa inflamacijom sluznice želuca, *H. pylori* je povezivan sa različitim ekstragastričnim bolestima kao što su koronarna bolest srca, kožnim bolestima (rozacea i idiopatska urtikarija), autoimunim tireoiditisom i trombocitopenijskom purpurom, hipohromnom anemijom, Raynaud-ovim fenomenom, sklerodermijom, migrenom, te Guillain-Barré sindromom (94–98).

1.1.6. Dijagnostika *Helicobacter pylori* infekcije

Ubrzo nakon otkrića *H. pylori*, niz metoda za njeno otkrivanje su postale dostupne i one se i dalje usavršavaju. Dijagnostičke metode za *H. pylori* infekciju mogu biti invazivne i neinvazivne (99). Svaka metoda ima svoje prednosti, nedostatke i ograničenja, a izbor zavisi od raspoloživosti, opremljenosti laboratorije, kliničkog stanja pacijenta i cilja za šta se koriste

1.1.6.1. Invazivni testovi za detekciju *Helicobacter pylori*

Invazivni testovi podrazumevaju primenu gornje endoskopije i uključuju histološki pregled, brzi ureaza test, kulturu i molekularne metode (PCR bakterije/tkivo)

Histološki pregled bioptata je standardna dijagnostička metoda i oslonac invazivne dijagnostike sa stopama osetljivosti i specifičnosti od preko 95% (100,101). Velika prednost ove metode je da pruža podatke o statusu sluznice, kao što je prisustvo akutnog i hroničnog zapaljenja, limfoidnih agregata, intestinalne metaplazije i žlezdane atrofije. Za uspeh histološkog pregleda bioptičkog materija važni su pravilno uzimanje bioptičkih uzoraka i adekvatno bojenje.

Preporučeni standardi za biopsije želudačne sluzokože, po modifikovanoj Sidnejskoj klasifikaciji, je da je neophodno najmanje pet uzoraka (dva iz antruma, dva iz korpusa, jedan iz područja angulusa) (102). Međutim različite studije i rutinska

endoskopska praksa pokazali su da je dovoljno uzeti dva uzorka biopsije, jedan iz područja antruma i jedan iz područja korpusa (103–105).

Histološkim pregledom se otkriva karakteristični S-oblik bakterije. Bioptički uzorci sluznice želuca (antruma i/ili korpusa), uzeti tokom endoskopije, rutinski se boje hematoksilinom i eozinom (osnovnom metodom za utvrđivanja stanja želudačne sluznice, težine gastritisa, postojanje premalignih ili malignih promena). Ovom metodom se mogu prikazati *H. pylori* samo ako ih je dovoljna količina. Za bolji prikaz same bakterije danas se po preporukama koje je dala Hjustonska radna grupa savetuje rutinska upotreba posebnih bojenja i postupaka dokazivanja bakterije u histološkim preparatima (postupci po Giemsi, Gimenezu, Warthin-Starryju i imunohistohemijsko bojenje monoklonskim antitelima). Pri postupku prema Giemsi (bojenje sa 2%-tnom Giemsom) ona se jasno boji sivomodro i prikazuju se svi morfološki detalji, te je ovaj postupak zlatni standar u histološkoj dijagnostici i ima prednost u odnosu na druge metode bojenja (Gimenezu, Warthin-Starryju i imunohistohemijsko bojenje monoklonskim antitelima)(45).

Pouzdanost histologije zavisi od broja i mesta uzimanja uzoraka. Senzitivnost raste sa povećanjem broja uzoraka, a specifičnost iznosi 90 i više procenata zavisno od iskustva histopatologa. Na histološke analize utiče još i primena IPP i antibiotika (45).

Dijagnoza gastritisa se postavlja patohistološkim pregledom tkiva želuca. Sidnejska klasifikacija iz 1990.godine je imala za cilj standardizaciju ove dijagnoze i sastojala se iz dva dela, endoskopskog i patohistološkog. Revizijom ove klasifikacije (u Hjustonu 1994. godine) preciznije su definisani tipovi gastritisa i uvedeno detaljno stepenovanje morfoloških promena (102) (Tabela 1).

Tabela broj 1. Prikaz revidirane Sidnejske klasifikacije gastritisa u Hjustonu 1994. godine

ENDOSKO- PSKI DEO	PATOHIŠTOLOŠKI DEO				
	Etiologija		Topografska podela	Morfološki nalazi	
Edem Eritem Eksudat Erozije Hiperplazija nabora sluznice Atrofija Nodularne promene sluznice	Bakterijska	Nebakterijska	Antrum Korpus Pangastritis	Stepen	Morfologija
	<i>H. pylori</i>	Autoimuni Alkoholni Postgastrektomijski Izazvan NAIL Izazvan hemijskim supstancama Nepoznat		0-nema 1-retko 2-osrednje 3-obilno	1. Aktivnost 2. Inflamacija 3. Atrofija 4. Intestinalna metaplazija 5. <i>H. pylori</i> (gustina i kolonizacija)

Kultura *H. pylori* je najpouzdaniji metod za njeno otkrivanje. Međutim, *H. pylori* nije lako izolovati, zbog sporog rasta i zahtevnih uslova kultivisanja te su neophodne mikrobiološke laboratorije visokog kvaliteta. Postupak izolacije je skup i traje relativno dugo, a rezultati kulture u velikoj meri zavise od kvaliteta uzorka, adekvatnih uslova transporta, obrade i tumačenja rezultata (106).

Brzi ureaza test je indirektni test zasnovan na aktivnosti enzima bakterijske ureaze. Dostupni su različiti komercijalni testovi koji imaju osetljivost 80-95% i specifičnost 90%, što je iako niže od histološkog pregleda prihvatljivo za kliničku praksu (45).

Molekularni postupci, *in situ* hibridizacija i PCR, su osetljivi testovi kojima se može uzročnik dokazati u bioptičkim materijalima želuca, kao i rezistencija na antibiotike. Čak i u optimalnim uslovima osetljivost ovih komercijalnih testova može biti ispod optimalnog, većinom zbog malog broja bakterija i krvarenja iz želuca (107). Za sada imaju uglavnom istraživačku primenu (45,108).

1.1.6.2. Neinvazivni testovi za detekciju *Helicobacter pylori*

Neinvazivni testovi za otkrivanje *H. pylori* infekcije na osnovu specifične aktivnosti enzima ureaze (ureja izdisajni test), dokazivanjem specifičnih serumskih antitela ili dokazivanjem bakterijskih antigena u stolici.

Urea izdisajni test (UIT) predstavlja zlatni standard u neinvazivnoj dijagnostici *H. pylori* infekcije. Ovim testom se dokazuje infekcija na osnovu prisutnosti enzima ureaze u želucu inficiranih. Neke studije su prijavile visoku stopu lažno pozitivnih rezultata (109) naročito u postterapijskoj evaluaciji.

Testiranja na prisustvo bakterijskog antigena u stolici su pokazala da ovi antigeni nestaju kada se infekcija izleči (45,108).

Serološki testovi otkrivaju na *H. pylori* specifična serumska antitela kod inficiranih. Koriste se imunohistohemijski ili lateks-aglutinacioni test, ELISA i Western blot.

1.2. INFEKCIJA VIRUSOM HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE (HIV), I SINDROM STEČENE IMUNODEFICIJENCIJE (SIDA, AIDS) I ANTIRETROVIRUSNA TERAPIJA (ART)

Virus humane imunodeficijencije (HIV) je izazivač sindroma stečene imunodeficijencije (SIDA), pripada porodici *Retroviridae*, rod *Lentivirus*.

Ovaj virus je otkriven 1983.godine (110), gotovo istovremeno kada i *H. pylori*, od strane F. Barré-Sinoussi i Luc Montagnie. Obojica naučnika su takođe su dobili Nobelovu nagradu u oblasti medicine 2008. godine.

Trideset godina nakon otkrića, pandemija uzrokovana HIV-om i dalje traje. Do sada je oko 78 miliona ljudi inficirano, a više od 36 miliona ljudi danas živi sa HIV infekcijom, dok je oko 25 miliona ljudi umrlo od posledica ove infekcije (111).

Prvi pacijent oboleo od SID-e u Srbiji je dijagnostikovao 1985. godine (112).

Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“ (27. novembra 2015.godine) od početka epidemije, 1985.godine, pa do kraja novembra 2015.godine u Republici Srbiji su registrovane 3263 osobe inficirane HIV-om, od kojih je 1777 osoba obolelo od SID-e (55% svih registrovanih HIV pozitivnih osoba), dok je 1187 inficiranih umrlo (1085 od SID-e a 102 osobe od bolesti ili stanja koja nisu povezana sa HIV infekcijom). U periodu od januara do novembar 2015. godine novodijagnostikovano je 130 osoba što je za 37% više nego u istom periodu 2014.godine.

Prevalencija HIV infekcije je veća od 20% u nekim zemljama Zapadne Afrike dok je u Evropi i zemljama Bliskog istoka manja od 0.5%. Faktori rizika i način prenosa je različit od *H. pylori*. HIV se prenosi polnim putem, krvlju i derivatima krvi, inokulacijom i vertikalno (sa majke na dete) (113).

Usled imunodeficijencije izazvane HIV-om kod inficiranih se razvijaju različite oportunističke infekcije i oportunistički tumori, određenim redosledom, u zavisnosti od stepena imunodeficijencije.

Infekcija HIV-om prolazi kroz različite stadijume. Od samog početka infekcije postoji aktivna virusna replikacija i progresivno oštećenje imunske funkcije, što dovodi do toga da bolest “tiho” napreduje, čak i kada je asimptomatska. Prema reviziji definicije SID-e iz 1993. godine, osim različitih oportunističkih infekcija i tumora, dijagnoza se može postaviti kod svih HIV pozitivnih osoba kada je ukupan broj njihovih perifernih CD4+ T- limfocita manji od 200/ μ l, čak i u odsustvu simptoma i znakova bolesti (114) (Tabela broj 2).

Tabela broj 2. Klasifikacioni sistem za infekciju HIV-om prema kriterijumima CDC-a ("Centers for Diseases Control", Atlanta, 1993.).

Kategorije prema broju CD4+ćelija/ μ l (%)	Klinička kategorija	Klinička kategorija	Klinička kategorija
	A simptomatska, PGL ili akutna HIV infekcija	B** simptomatska (koja ne pripada A i C)	C*** AIDS dijagnoze prema reviziji definicije iz 1987-1992
>500 (>29)	A1	B1	C1*
200-499 (14-18)	A2	B2	C2*
<200 (<14)	A3*	B3*	C3*

* Svi bolesnici koji spadaju u kategorije A3, B3 i C1-C3 se smatraju obolelim od side, bilo prema prethodnim kriterijumima za dijagnozu SID-e, bilo na osnovu broja CD4+ T- limfocita <200/ μ l <14%

** Ovde spadaju dijagnoze koje označavaju blaži stepen imunosupresije, kao što su orofarnigealna i vaginalna kandidijaza, bacilarna angiomatoza, vlasasta leukoplakija, dermatomalni herpes zoster, cervikalna displazija/carcinoma *in situ*, imunotrombocitopenijska purpura, listerioza, periferna neuropatija izazvana HIV-om

*** Dijagnoze karakteristične za SID-u (AIDS indikativne dijagnoze)

Godine 1987. Američka agencija za lekove i hranu, Američka agencija za hranu i lekove (FDA) odobrava i počinje primena prvog leka, zidovudina, kao monoterapije HIV infekcije. U daljem toku postaje dostupna dualna terapija, a zatim 1996.godine FDA odobrava primenu nove, moćnije terapije HAART koja u Srbiji postaje dostupna od 1998.godine. Od tada do danas 5 klasa antiretrovirusnih lekova je razvijeno što je učinilo HIV infekciju različitu od tipičnih infektivnih bolesti i dovelo do toga da HIV infekcija više liči na hroničnu bolest kod koje je neophodno dugoročno lečenje.

Današnja HAART podrazumeva upotrebu kombinacije više različitih antiretrovirusnih lekova (tri ili četiri) koji deluju na različitim nivoima životnog ciklusa HIV-a što omogućava dugotrajnu kontrolu njegove replikacije i posledičnu imunsku rekonstituciju. Klinički se registruje značajno poboljšanje, ne javljaju se nove oportunističke infekcije, produžava se životni vek bolesnika. Danas je u upotrebi više klasa antiretrovirusnih lekova: nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NIRT) koji inhibiraju virusnu reverznu transkriptazu (RT); ne-nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNIRT) koji direktno inhibiraju reverznu transkripciju, vezujući se za sam enzim; nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze - inhibiraju RT slično kao i nukleozidni inhibitori; inhibitori proteaze (PI) koji blokiraju enzim proteazu koji je odgovoran za cepanje dugih lanaca virusnih proteina tokom formiranja novog viriona; inhibitori fuzije koji interferiraju sa procesom vezivanja, fuzije i ulaska HIV-a u ćeliju domaćina; inhibitori integraze koji inhibiraju virusnu integrazu, enzim odgovoran za integraciju virusne DNK u genom ćelije domaćina (115,116).

Tabela broj 3. Antiretrovirusni lekovi

NIRT	NNIRT	Nukleotidni inhibitori RT	PI	Inhibitori fuzije	Inhibitori integraze
Zidovudin (AZT) (1987)	Nevirapin	Tenofovir	Sakvinavir (1995)	Enfuvirtid (2003)	Raltegravir
Didanozin (ddI)	Efavirenz	Adefovir (1999)	Nelfinavir (1997)	Maraviroc	
Zalcitabin (ddC)	Entravirin (2008)		Indinavir (1996)		
Stavudin (d4T)	Delavirin		Amprenavir (1999)		
Lamivudin (3TC)	Rilpivirin (2011)		Ritonavir (1996)		
Abakavir (ABC)	Nevirapin		Lopinavir (2000)		
Emtricitabin(FTC) (2003)	Efavirenz		Atazanavir (2003)		
Entecavir (ETV)	Entravirin (2008)		Fosamprenavir (2003)		
			Tipranavir (2005)		
			Darunavir (2006)		

NIRT - nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze

NNIRT - ne-nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze

RT – reverzna transkriptaza

PI - inhibitori proteaze

Standardna HAART podrazumeva primenu dva leka iz grupe NIRT sa jednim PI, ili jednim NNIRT, a u poslednje vreme i jednim inhibitorom integraze(117,118). Uspešnost terapije zavisi od osobina virusa, stepena imunodeficijencije i viremije. Smatra se da je povoljan terapijski odgovor postignut ukoliko je broj kopija virusne RNK manji od 50 / ml plazme posle 8 nedelja od početka lečenja i taj se terapijski uspeh mora održavati godinama, decenijama, redovnim i pravilnim uzimanjem lekova (119).

Sindrom imunske rekonstitucije – IRIS obuhvata skup inflamatornih poremećaja povezanih sa paradoksalnim pogoršanjem već postojećih infekcija ili demaskiranjem ranije subkliničkih infekcija a nakon primene uspešne HAART. Infekcije koje su najčešće povezane sa bolešću imunske rekonstitucije su hepatitisi B i C, kriptokokoza, tuberkuloza, CMV infekcija. Takođe, posledica IRIS-a mogu biti različite autoimune bolesti, te sarkoidoza (120–125).

Od 1996.god. kada je započela era HAART terapije dolazi do potpunog preokreta i produžetka životnog veka ovih bolesnika koji se sve više približava životnom veku opšte populacije(126,127).

Primena HAART ima i svoje nedostatke. Naime, nakon višegodišnje upotrebe neminovno dolazi do selekcije sojeva virusa rezistentnih na lekove ali i do kumulativne toksičnosti lekova te razvoja nekih od neželjenih efekata terapije kao što su mijelosupresija, metabolički sindrom, pankreatitis, periferna neuropatija, gastrointestinalna netolerancija, miozitis, laktična acidoza...(115)

1.3. HELICOBACTER PYLORI INFEKCIJA KOD INFICIRANIH SA VIRUSOM HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE (HIV)

Infekcija koju izaziva Gram negativna bakterija *H. pylori* i infekcija sa retrovirusom kao što je HIV imaju nekoliko sličnosti. Oba mikroorganizma izolovana su iste, 1982/3.godine, a pronalazači ovih patogena dobili su Nobelovu nagradu u oblasti medicine 2005. odnosno 2008.godine. Infekcije koje izazivaju u humanoj populaciji, prolaze kroz akutnu i hroničnu fazu. Akutna faza obe infekcije je u najvećem broju slučajeva asimptomatska i nakon akutne faze bolest prelazi u hroničnu infekciju. Hronična infekcija sa *H. pylori* obično je višegodišnja i ukoliko se ne leči, doživotna. Hronična HIV infekcija je doživotna i zahteva doživotno lečenje. Spontana eradikacija kod *H. pylori* je moguća ali se izuzetno retko dešava, a kod HIV infekcije nije moguća. Iste godine, 1996.godine, FDA odobrava i preporučuje primenu antibiotske terapije za eradikaciju *H. pylori* infekcije i odobrava primenu HAART. I na kraju, obe infekcije, iako je prošlo više od trideset godina od otkrića njihovih uzročnika, i danas predstavljaju važan javno-zdravstveni problem.

Pacijenti koji su inficirani HIV-om sa ili bez razvijene kliničke slike SID-e, imaju visoku učestalost gastrointestinalnih tegoba od koji su najčešće dijareja, dispepsija, abdominalni bol, mučnina, povraćanje, bolno i otežano gutanje. Uzroci gastrointestinalnih tegoba kod bolesnika koji su inficirani HIV-om mogu biti: najpre sam HIV, koinfekcija sa *H. pylori*, oportunističke infekcije, primena HARRT-a, lekovi za oportunističke infekcije, komorbiditeti i uslovi života (126,128).

Infekcija sa *H. pylori* ne spada u oportunističke infekcije i nije prisutna kod obolelih od SID-e, naročito onih pacijenata koji imaju teži stepen imunodeficijencije. Od čega zavisi prisustvo *H. pylori* koinfekcije kod HIV-om inficiranih osoba do sada nije definitivno utvrđeno i jedno je od pitanja na koje bi u vremenu koje dolazi trebalo dobiti odgovor. Neosporna je uloga demografskih faktora (pola, uzrasta, uslova života), imunske funkcije, uspešnosti ART, ali i dijagnostičkih mogućnosti.

U do sada objavljenim istraživanjima pokazana je prevalencija *H. pylori* infekcije u HIV-om inficiranoj populaciji od 10-76% u zavisnosti od regiona i populacije.

Prevalencija infekcije sa *H. pylori* u populaciji HIV pozitivnih je značajno niža u odnosu na opštu populaciju (129).

Osobe sa koinfekcijom imaju niže vrednosti viremije i veću vrednost CD₄ + T-limfocita (130). Jedno od objašnjenja je bila česta upotreba antibiotika, u okviru primarne i sekundarne profilakse oportunističkih infekcija, a koji se koriste i za eradikaciju *H. pylori* (131). Drugo objašnjenje je bilo da *H. pylori* ne može da opstane u uslovima kod obolelih od SID-e zbog česte hipohlorhidrije. HIV infekcija epitelnih ćelija, monocita i makrofaga u gastrointestinalnom traktu dovodi do metaboličkih promena u sluznici sa poremećajem produkcije mukusa koji oblaže sluznicu, pa samim tim i inhibira kolonizaciju i preživljavanje ove bakterije (8,130,132). Međutim, kliničkim praćenjem i endoskopskim pregledima bolesnika sa HIV infekcijom, primećena je veća učestalost *H. pylori* infekcije u ranim stadijumima HIV infekcije, kada je još uvek relativno očuvana imunska funkcija (133,134). Zato se postavlja pitanje da li veći uticaj na učestalost *H. pylori* infekcije imaju lokalni faktori ili imunski status bolesnika.

Poslednjih godina broj inficiranih sa *H. pylori* raste u HIV pozitivnoj populaciji obzirom na eru HAART-a te bolje i duže preživljavanje (129,135,136).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Procena učestalosti *Helicobacter pylori* koinfekcije u populaciji HIV-om inficiranih u odnosu na kontrolnu grupu sa *Helicobacter pylori* monoinfekcijom.
2. Procena povezanosti imenskog statusa (procenjenog na osnovu broja perifernih CD4+ T-limfocita/ μ l) i HIV viremije sa dispeptičnim simptomima, endoskopskim i patohistološkim nalazima sluznica želuca i dvanaestopalačnog creva.
3. Procena uticaja antiretrovirusne terapije na učestalost *Helicobacter pylori* koinfekcije i patohistološki nalaz sluznice želuca.
4. Ispitivanje faktora rizika za *Helicobacter pylori* infekciju kod inficiranih HIV-om u odnosu na kontrolnu grupu.

3. MATERIJALI I METODE

Istraživanje je sprovedeno kao studija slučajeva i kontrola u periodu od 01.01.1993. godine do 31.12.2015. godine u Beogradskoj Klinici za infektivne i tropske bolesti Kliničkog centra Srbije, našem referentnom centru za HIV i AIDS.

Ciljnu grupu su činili svi bolesnici, koji su zbog dispeptičnih tegoba, podvrgnuti ezofagogastroduodenoskopiji (EGDS), sa biopsijom sluznice želuca i dvanaestopalačnog creva i patohistološkim pregledom biopsiranog materijala.

Grupu slučajeva činili su bolesnici inficirani HIV-om, a kontrolnu grupu HIV-negativni ispitanici. Istraživanje je podeljeno u tri dela.

U prvi deo istraživanja uključeni su svi bolesnici kod kojih je u periodu od 01. januara 1993. do 31. decembra 2014. godine učinjena EGDS, a koji su podeljeni u grupu slučajeva (HIV pozitivni) i u kontrolnu grupu (HIV negativni).

Cilj je bila analiza trendova stope prevalencije *H. pylori* infekcije u periodu od 21 godine u grupi HIV-om iniciranih u odnosu na kontrolnu grupu kao i prevalencija *H. pylori* infekcije u istom periodu. Pacijenti endoskopirani tokom 2015. godine shodno zahtevima statističke analize, isključeni su iz studije zbog malog broja uzoraka.

Analizirali smo i upoređivali njihove demografske karakteristike, vrednosti CD4 + T-limfocita u trenutku otkrivanja HIV pozitivnosti i u vreme kada je rađena EGDS, vrednosti HIV viremije, kao i uticaj vrednosti CD4+ T-limfocita i HIV viremije na patohistološki nalaz sluznice želuca i dvanaestopalačnog creva, te uticaj ART na *H. pylori* koinfekciju.

Drugim delom istraživanja obuhvaćeni su HIV-om inficirani (grupa slučajeva), koji su prema periodu u kome su endoskopski pregledani, kao i prema vrsti ART kojom su lečeni, svrstani u grupe: grupu 1 su činili endoskopirani od 01. januara 1993. do 31. decembra 1997. godine, poslednjih 5 godina pre-HAART ere, lečeni anti-HIV monoterapijom (zidovudin) i/ili dualnom, sačinjenom od dva nukleozidna inhibitora

reverzne transkriptaze (G1 - pre-HAART grupa). Grupu 2 su činili ispitanici podvrgnuti EGDS u periodu od 01.januara 1999. do 31.decembra 2003. godine (G2 - grupa rane HAART), prvih 5 godina primene HAART-a, dok je grupa 3 obuhvatila endoskopirane od 01.januara 2011. do 31. decembra 2015.godine (G3 - grupa moderne HAART). U istraživanje su uključeni i HIV negativni ispitanici (grupa kontrola) koji su endoskopirani u istom periodu zbog dispeptičnih tegoba.

U ovom delu istraživanja u tri grupe slučajeva upoređivani su učestalost *H. pylori* infekcije, njihove demografske karakteristike, imunski status, vrednost HIV viremije, rizik za sticanje HIV infekcije, dužinu HIV infekcije od postavljanja HIV dijagnoze do trenutka kada učinjena EGDS, nalaze EGDS i patohistološke nalaze. Između grupa slučajeva i kontrola upoređivali smo učestalost *H. pylori* infekcije u tri vremenska perioda i demografske karakteristike. Kako bi osigurali homogenost grupa, svi ostali endoskopirani nisu uzeti u obzir (od 01. januara do 31. decembra 1998-godine). Svaki pacijent je samo jednom uključen u istraživanje.

Trećim delom istraživanja obuhvaćeni su ispitanici podvrgnuti EGDS od 01. jula 2012. do 31.decembra 2015.godine.

Cilj ovog dela istraživanja je bio da se uporede učestalosti *H.pylori* infekcije kod HIV pozitivnih u odnosu u odnosu na kontrolnu grupu, u eri moderne – sadašnje ART, potom demografske karakteristike dveju grupa, uključujući pol, starost, bračno stanje, stepen obrazovanja, uslove života, broj članova domaćinstva, uz podatke iz lične i porodične anamneze, indeks telesne mase (BMI), dispeptične tegobe, navike u ishrani (broj i količina obroka), način pripreme hrane i učestalost konzumiranja, konzumiranje alkoholnih pića, čaja, kafe, masnoće, količine kuhinjske soli, pušenje, uzimanje NAİL i antibiotske terapije. Svi su ovi podaci prikupljeni pomoću epidemiološkog upitnika.

U ovom delu istraživanja upoređivali smo i histološke nalaze bioptata želuca i dvanaestopalačnog creva u dvema *H. pylori* pozitivnim podgrupama slučajeva i kontrola.

U grupi slučajeva (HIV pozitivnih bolesnika) analizirani su i rizici za sticanje HIV-a, vrednosti viremije i imunski status, te dužina HIV infekcije. U ovom delu

istraživanja određivali smo i prediktore *H. pylori* infekcije u grupi slučajeva i u kontrolnoj grupi.

3.1. Kriterijumi za uključivanje u studiju

3.1.1. Grupa slučajeva

Grupu slučajeva su činili HIV-om inficirani pacijenti Klinike za infektivne i tropske bolesti Kliničkog centra Srbije, u posmatranom periodu lečeni ambulantno ili hospitalizovani, zbog dispeptičnih tegoba (bol u epigastrijumu natašte ili posle obroka, gorušica, mučnina, povraćanje, podrigivanje, gubitak u telesnoj težini, nadimanje i grčevi u želucu) u trajanju do 3 meseca pre uključivanja u istraživanje, podvrgnuti ezofagogastroduodenoskopiji (EGDS) sa biopsijom i patohistološkim pregledom sluznice želuca i dvanaestopalačnog creva.

3.1.2. Kontrolna grupa

Kontrolnu grupu su činili HIV negativni ispitanici koji su u posmatranom periodu zbog dispeptičnih tegoba ispoljenih do 3 meseca pre uključivanja u istraživanje lečeni u Klinici za infektivne i tropske bolesti Kliničkog centra Srbije ambulantno i u stacionaru i koji su podvrgnuti EGDS sa biopsijom i patohistološkom pregledu sluznice želuca i dvanaestopalačnog creva

3.2. Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja

U istraživanje nisu uključeni pacijenti koji su kao indikaciju za EGDS imali krvarenje iz gastrointestinalnog trakta, disfagiju, prethodnu operaciju želuca, bol u grudima i hronični proliv. Zatim pacijenti sa prethodno patohistološki dokazanim gastritisom kod kojih je rađena kontrolna EGDS. Pacijenti koji su 3 meseca pre uključivanja u istraživanje uzimali antibiotsku terapiju. Oni kod kojih je rađena EGDS bez biopsije, pacijenti koji nisu pristali na uključivanje u istraživanje i mlađi od 18 godina.

3.3. Instrumenti merenja

3.3.1. Epidemiološki upitnik

Svi pacijenti koji su uključeni u studiju od 01. jula 2012.godine do 31. decembra 2015.godine su popunili upitnik koji sadrži pitanja o ličnoj i porodičnoj anamnezi, polnom opredeljenju, mestu i uslovima stanovanja, o simptomima sadašnje bolesti, promeni telesne težine, navikama u konzumiranju alkoholnih pića, čaja i kafe, zloupotrebi psihoaktivnih supstanci, navikama u ishrani (broj i vrsta dnevnih obroka, način pripreme hrane i učestalost konzumiranja), količini kuhinjske soli i vrste masnoće u ishrani, potrošnji lekova, uključujući gastroprotektivne lekove, NAIL, vitaminske preparate i antibiotike godinu dana pre uključivanja u studiju.

3.3.2. Endoskopski i patohistološki nalazi

Endoskopski makroskopski nalazi dobijeni su iz endoskopske i bolesničke baze Klinike za infektivne i tropske bolesti Kliničkog centra Srbije u Beogradu, a patohistološki nalazi iz baze Instituta za patologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

3.3.3. HIV pozitivni bolesnici, grupa slučajeva

Podaci o rizicima za sticanje HIV infekcije, o dužini njenog trajanja, toku bolesti i o lečenju anti-HIV terapijom su prikupljeni iz bolesničkih kartona odeljenja za HIV/AIDS klinike. Za određivanje broja perifernih CD4 + T-limfocita/ μ l korišćen je CD4, Partec, German test, a za vrednosti viremije PCR HIV RNK, COBAS TaqMan HIV 1 Test, version 2.0, Roche. Ovi su parametri uzimani u obzir ako su bili određeni mesec dana pre ili mesec dana posle uključivanja u istraživanje.

3.3.4. Kontrolna grupa HIV – negativni bolesnici

Kod HIV negativnih bolesnika, HIV negativnost je određivana sa Elisa HIV Ag/At i HIV 1+2 Simens Germany testom.

3.3.5. Određivanje *Helicobacter pylori* statusa

Helicobacter pylori status je određivan histološki, modifikovanim 2% Giemsa bojenjem.

3.3.6. Ezofagogastroduodenoskopija (EGDS) i patohistološki nalaz

Nakon adekvatne pripreme koja je podrazumevala 8-12h noćnog gladovanja i primenu lokalne anestezije sa 10% lidokainom u obliku spreja, rađena je EGDS sa Olympus video endoskopom (Olympus GIF - Q 40) na standardan način. Forcepsom je uzimano je šest biopsija, dve iz antruma, dve iz korpusa i dve iz dvanaestopalačnog creva. Uzorci za biopsiju uzimani su sa makroskopski zdrave i patološki izmenjene sluznice, a zatim su obrađeni – fiksirani u 10% formalinu, ugrađeni u parafin, a zatim bojani hematoksilin-eozinimodifikovani 2% Giemsa bojenjem za određivanje etiološkog uzroka gastritisa i *H. pylori* etiologije bolesti.

Pored prisustva *H.pylori*, patohistološka analiza se sastojala još iz topografskog i morfološkog dela shodno revidiranoj Sidnejskoj klasifikaciji (102).

Kada je gastritis histološki i etiološki dokazan, gradacija hroničnog gastritisa je, prema revidiranoj Sidnejskoj klasifikaciji, podrazumevala procenu stepena kolonizacije, aktivnosti, stepena atrofije i prisustva intestinalne metaplazije.

U svakom uzorku bioptata želučane sluznice 4 navedena morfološka kriterijuma (kolonizacija, aktivnost, atrofija, intestinalna metaplazija) su se semikvantitativno klasifikovana u četiri stepena: nema, retko, osrednje, obilno. Aktivnost hroničnog gastritisa je klasifikovana na osnovu broja neutrofila u sluznici.

3.4. Statistička analiza

Svi podaci su obrađeni pomoću elektronske baze podataka organizovane u IBM SPSS Statistics 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) softverskom paketu.

Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode, metode za testiranje statističkih hipoteza i metode za analizu odnosa ishoda i potencijalnih prediktora.

Od deskriptivnih statističkih metoda korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana), mere varijabiliteta (standardna devijacija) i relativni brojevi (pokazatelji strukture).

Od metoda za testiranje statističkih hipoteza korišćeni su: t-test, Mann-Whitney test, Wilcoxonov test, ANOVA sa Tukey post-hoc testom, Kruskal-Wallis test, Hi-kvadrat test, Fisherov test tačne verovatnoće.

Od metoda za analizu odnosa binarnih ishoda i potencijalnih prediktora korišćena je logistička regresija.

Joinpoint regresija je korišćena za identifikaciju trenda prevalencije *H. pylori* infekcije. Ova analiza je urađena koristeći Joinpoint regressionprogram (version 4.3.1).

Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05.

4. REZULTATI

U istraživanje je uključeno ukupno 2675 ispitanika kod kojih je učinjena EGDS zbog dispeptičnih tegoba u periodu od 01. januara 1993.godine do 31.decembra 2015.godine. Uključeno je 308 pacijenata sa HIV infekcijom (grupa slučajeva) i 2367 HIV negativnih ispitanika (kontrolna grupa).

4.1. ISPITIVANJE TRENDNA PREVALENCIJE *HELICOBACTER PYLORI* INFEKCIJE

U prvi deo istraživanja uključeno je ukupno 2642 pacijenta koji su zbog dispeptičnih tegoba endoskopirani u periodu od 01. januara 1993.godine do 31. decembra 2014.godine.

Tabela broj 4. – Struktura ispitanika u prvom delu istraživanja

Ispitanici	n	%
Grupa slučajeva (HIV pozitivni)	303	11,5
Grupa kontrola (HIV negativni)	2339	88,5
Ukupno	2642	100,0

Grupu slučajeva je činilo 303 HIV-om inficiranih bolesnika (PLHIV, *engl.* people living with HIV), od kojih je 221 (72,9%) muškog i 82 (27,1%) ženskog pola, srednjeg uzrasta $40,2 \pm 10,7$ godina. Najmlađi pacijent je imao 18, a najstariji 83 godine.

U periodu od 01. januara 1993.godine do 31. decembra 2014.godine *H. pylori* koinfekciju je imalo 85 (28,1%) PLHIV.

Tabela broj 5. Karakteristike ispitanika iz grupe slučajeva

Varijable	<i>H. pylori</i> pozitivni	<i>H. pylori</i> negativni	<i>p</i> - vrednost
Starost (godine), srednja vrednost+SD	40,4±9,9	40,2±11,0	0,903
Pol, n (%)			
Muški	60 (70,6)	161 (73,9)	0,565
Ženski	25 (29,4)	57 (26,1)	
HIV viremija (PCR), n (%)			
Pozitivan	10 (15,9)	63 (50,8)	≤0,001
HIV viremija (PCR) kopije/ml, mediana (opseg)	0 (0-21000)	20 (0-10 ⁷)	≤0,001
CD4 broj/μl kada je otkrivena HIV infekcije, mediana (opseg)	190 (4-835)	155 (2-1074)	0,287
CD4 broj/μl kada je radena EGDS, mediana (opseg)	471 (35-1622)	218,5 (1-1019)	<0,001
CD4 ≥200 broj/μl, n (%)	79 (97,5)	111 (54,7)	<0,001
SIDA, n (%)			
Ima	54 (65,9)	163 (80,7)	0,008
ART, n (%)			
Bez terapije	8 (9,8)	59 (29,4)	0,002
Mono/dualna	9 (11,0)	14 (7,0)	
HAART	65 (73,9)	128 (63,7)	
Rizik za sticanje HIV infekcije, n (%)			
IVN	19 (23,2)	51 (25,2)	0,512
Polni put	46 (56,1)	117 (57,9)	
Transfuzija krvi/derivata krvi	4 (4,9)	14 (6,9)	
Nepoznat	13 (15,9)	20 (9,9)	

PLHIV sa i bez *H. pylori* koinfekcije su bili slične starosne dobi ($t=0,123$; $p=0,903$). Distribucija PLHIV po polu se nije razlikovana u odnosu na *H. pylori* koinfekciju ($\chi^2=0,330$; $p=0,565$). PLHIV sa ovom koinfekcijom značajno češće imaju

negativnu HIV viremiju ($\chi^2=21,422$; $p \leq 0,001$), odnosno značajno manji broj kopija ($U=2420,0$; $p \leq 0,001$) u odnosu na one bez *ove* koinfekcije. Nema razlike u broju CD4+T-limfocita/ μl kada je otkrivena HIV infekcija između onih sa i bez *H. pylori* koinfekcije ($U=7405,5$; $p=0,287$). PLHIV sa koinfekcijom imaju značajno veće vrednosti CD4 + T-limfocita u trenutku rađanja EGDS ($U=3135,0$; $p \leq 0,001$), odnosno većina PLHIV sa koinfekcijom imaju CD4+ T-limfocite iznad 200/ μl u odnosu na one bez *H. pylori* koinfekcije ($\chi^2=48,509$; $p \leq 0,001$). Značajno manji broj ispitanika sa ovom koinfekcijom imaju HIV infekciju u stadijumu SID-e ($\chi^2=7,125$; $p=0,008$). Značajno veći broj PLHIV sa *H. pylori* koinfekcijom je lečen sa ART-om, bilo mono/dualnom bilo sa HAART ($\chi^2=12,675$; $p=0,002$). Nema značajne razlike u distribuciji faktora rizika za sticanje HIV infekcije između PLHIV sa i bez koinfekcije ($\chi^2=2,302$; $p=0,512$).

Tabela broj 6. Odnos vrednosti CD4+T-limfocita/ μ l kada je otkrivena HIV infekcija i kada je rađena ezofagogastroduodenoskopija kod koinficiranih sa *Helicobacter pylori*

	x;	sd	med	min	max	P- vrednost
CD4+ broj/μl kada je otkrivena HIV infekcija	218,5	155,7	190	4,0	835,0	$\leq 0,001$
CD4 + broj/μl kada je rađena EGDS	506,8	229,0	471	35,0	1622,0	

Kod PLHIV sa *H. pylori* koinfekcijom vrednosti CD4 + T-limfocita/ μ l su bile značajno veće u trenutku rađanja EGDS u odnosu na vreme kada je otkrivena HIV infekcija ($Z=7,497$; $p\leq 0,001$).

Tabela broj 7. Uticaj kvalitativne vrednosti HIV RNK (PCR) na histološki nalaz sluznice želuca kod *Helicobacter pylori* pozitivnih u grupi slučajeva

	<i>Pozitivna HIV viremija PCR metoda n (%)</i>	<i>Negativna HIV viremija PCR metoda n (%)</i>	<i>P vrednost</i>
Topografska lokalizacija gastritisa, n (%)			
Antrum	5 (50,0)	12 (22,6)	0,221 Fisherov test tačne verovatnoće
Korpus	0 (0)	4 (7,5)	
Pan-gastritis	5 (50,0)	37 (69,8)	
Gustina kolonizacije <i>H. pylori</i>, n (%)			
+ (retko)	4 (40,0)	16 (30,2)	0,810 U=253,0
++ (osrednje)	2 (20,0)	17 (32,1)	
+++ (obilno)	4 (37,7)	20 (37,7)	
Aktivnost, n (%)			
+ (retko)	4 (40,0)	32 (61,5)	0,266 U=209,0
++ (osrednje)	5 (50,0)	15 (28,8)	
+++ (obilno)	1 (10,0)	5 (9,6)	
Limfoidni folikuli, n (%)			
nema			0,176 U=195,0
+ (retko)	4 (40,0)	33 (64,7)	
++ (osrednje)	5 (50,0)	14 (27,5)	
+++ (obilno)	1 (10,0)	4 (7,8)	
Atrofija, n (%)			
nema	10 (100,0)	42 (97,7)	
+ (retko)	0 (0)	1 (2,3)	
Intestinalna metaplazija, n (%)			
nema	8 (80,0)	41 (80,4)	1,000 Fisherov test tačne verovatnoće
+ (retko)	2 (20,0)	10 (19,6)	

Većina PLHIV sa *H. pylori* koinfekcijom je imala negativnu HIV viremiju određivano kvalitativnom PCR metodom. Kvalitativna vrednost HIV viremije nije uticala na histološki nalaz sluznice želuca.

Tabela broj 8. Uticaj vrednosti CD4 + T limfocita/ μ l na endoskopski i histološki nalaz sluznice želuca u grupi slučajeva sa *Helicobacter pylori* koinfekcijom

	<i>n</i>	<i>Vrednost CD4+ T limfocita kada je rađena EGDS</i>					<i>P vrednost</i>
		<i>x_s</i>	<i>sd</i>	<i>med</i>	<i>min</i>	<i>max</i>	
Endoskopski nalaz želuca							
Uredan	19	462,3	182,2	480,0	35,0	792,0	0,581
Patološki	60	520,5	241,3	468,5	172,0	1622,0	
Topografska lokalizacija gastritisa							
Antrum	31	493,8	290,6	440,0	35,0	1622,0	0,470
Korpus	4	493,5	72,9	467,5	440,0	599,0	
Pan-gastritis	46	516,8	190,7	499,5	172,0	1046,0	
Gustina kolonizacije <i>H. pylori</i>							
+ (retko)	28	482,0	175,8	450,0	230,0	869,0	0,807
++ (osrednje)	27	553,9	316,5	499,0	35,0	1622,0	
+++ (obilno)	26	484,9	163,5	473,5	172,0	1005,0	
Aktivnost							
nema	2	348,5	72,8	348,5	297,0	400,0	0,333
+ (retko)	48	507,3	256,9	452,5	35,0	1622,0	
++ (osrednje)	24	523,6	161,1	551,0	172,0	772,0	
+++ (obilno)	6	526,8	276,0	473,5	210,0	1005,0	
Limfoidni folikuli							
Nema	51	522,2	243,8	476,0	230,0	1622,0	0,365
+ (retko)	23	470,9	213,4	450,0	35,0	1046,0	
++ (osrednje)	5	580,0	153,3	596,0	334,0	757,0	
Atrofija, n (%)							
nema	63	517,6	240,6	480,0	35,0	1622,0	
+ (retko)	1						
Intestinalna metaplazija, n (%)							
nema	66	516,4	226,1	478,0	172,0	1622,0	0,331
+ (retko)	13	432,1	187,3	416,0	35,0	772,0	

Vrednosti CD4 + T limfocita/ μ l kod PLHIV sa *H. pylori* koinfekcijom nisu uticale na endoskopski (makroskopski) nalaz sluznice želuca ($U=539,5$; $p=0,581$), topografsku lokalizaciju gastritisa ($DF=2$, $\chi^2=1,511$; $p=0,470$), stepen kolonizacije *H. pylori* ($\chi^2=0,430$; $DF=2$; $p=0,807$), stepen aktivnosti ($\chi^2=3,407$; $DF=3$; $p=0,333$), stepen limfoidnih folikula ($\chi^2=2,016$; $DF=2$; $p=0,365$) i intestinalnu metaplaziju ($\chi^2=0,945$; $DF=1$; $p=0,331$).

Tabela broj 9.**Demografske karakteristike grupe kontrola**

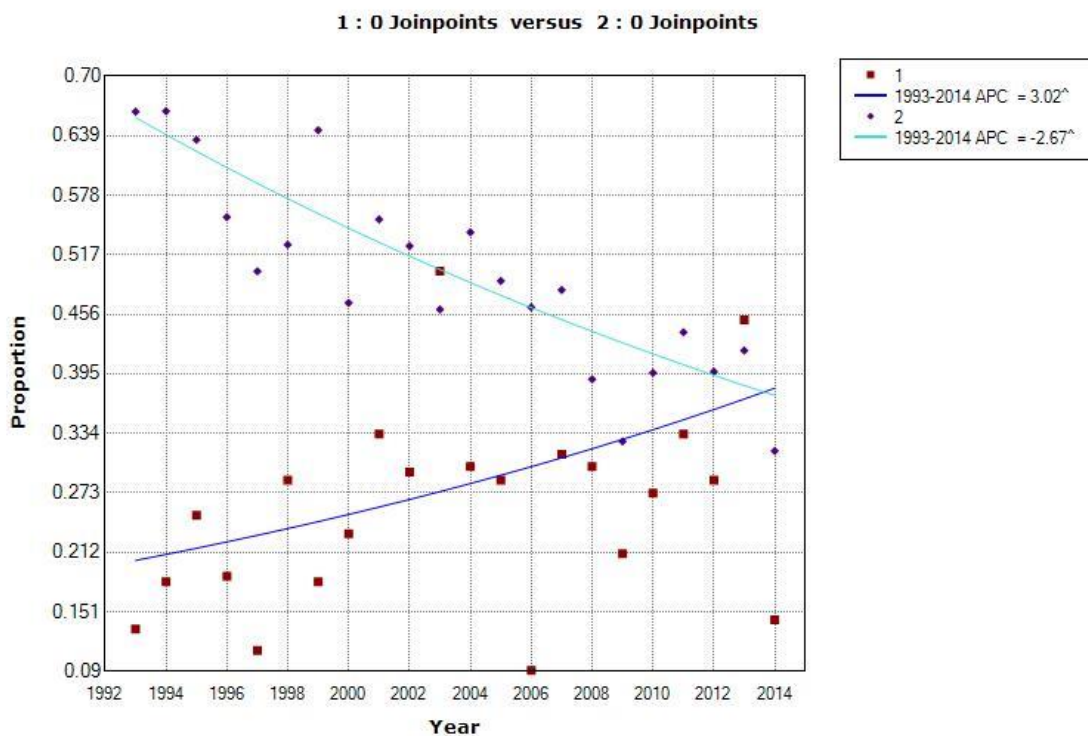
Varijable	<i>H. pylori</i> pozitivni n=1174	<i>H. pylori</i> negativni n=1165	<i>P</i> - vrednost
Starost (godine), mean+SD	47,5±13,6	45,0±15,5	<0,001
Pol , n (%)			
Muški	522 (44,5)	490 (42,0)	0,241
Ženski	652 (55,5)	675 (58,0)	

Inficirani s *H. pylori* su bili značajno stariji od neinficiranih ($t=4,138$; $p<0,001$).

H. pylori infekcija nije značajno povezana s polom ($\chi^2=1,376$; $p=0,241$).

U periodu od 01. januara 1993.godine do 31. decembra 2014.godine *H. pylori* infekciju je imalo 1174 (50.2%) ispitanika kontrolne grupe.

Grafikon broj 1. Trend prevalencije *Helicobacter pylori* koinfekcije (1) i u kontrolnoj grupi (2), u periodu 1993-2014.godine: Joinpoint regresiona analiza.



Statistički značajan trend; APC—godišnja procentualna promena

U periodu 01.01.1993. do 31.12.2014.godine među PLHIV postoji značajan linearni trend rasta stope *H. pylori* koinfekcije ($b = 0.030$, $SE = 0.011$, $p = 0.013$). Obrnuto, u kontrolnoj grupi je u istom periodu registrovan značajan linearni trend opadanja stope inficiranosti sa *H. pylori* ($b = - 0.027$, $SE = 0.003$, $p < 0001$). APC stope inficiranosti *H. pylori* u grupi slučajeva (HIV +) iznosi 3.0 (95% CI 0.7 do 5.4) a u kontrolnoj grupi – 2.7 (95% CI – 3.3 do – 2.0). Nije nađen statistički značajan pregib u trendu, kako u grupi slučajeva, tako i u kontrolnoj grupi (2).

Ispitanici kontrolne grupe su bili značajno stariji od kontrola ($46,3 \pm 14,6$ vs $40,2 \pm 10,7$; $t=6,937$; $DF=2638$; $p \leq 0,001$), isto kao i ispitanici sa *H. pylori* infekcijom ($47,5 \pm 13,6$ vs $40,4 \pm 9,9$; $t=4,767$; $DF=1256$; $p \leq 0,001$). Učestalost *H. pylori* infekcije je bila značajno veća u grupi kontrola ($\chi^2=52,71$; $p < 0,001$)

4.2. ISPITIVANJE UTICAJA ANTIRETROVIRUSNE TERAPIJE NA *HELICOBACTER PYLORI* / HIV KOINFEKCIJU

U ovaj deo istraživanje uključeno je 212 HIV pozitivnih pacijenata koji su endoskopirani zbog dispeptičnih tegoba u tri različita petogodišnja vremenska perioda zavisno od primene vrste ART-a: od 01.01.1993. do 31.12.1997.godine – (G1) pre HAART grupa, od 01.01.1999. do 31.12.2003.godine –(G2) grupa rane-HAART i od 01.01.2011. do 31.12.2015.godine – (G3) grupa moderne HAART. U istraživanje je uključeno i 1617 HIV negativnih pacijenata koji su endoskopirani u istom periodu zbog dispeptičnih tegoba. U periodu od 01.01.1993. do 31.12.1997.godine 598 ispitanika, u periodu od 01.01.1999. do 31.12.2003.godine 603 i u periodu 01.01.2011. do 31.12.2015.godine, njih 416.

Tabela broj 10. – Struktura ispitanika u drugom delu istraživanja

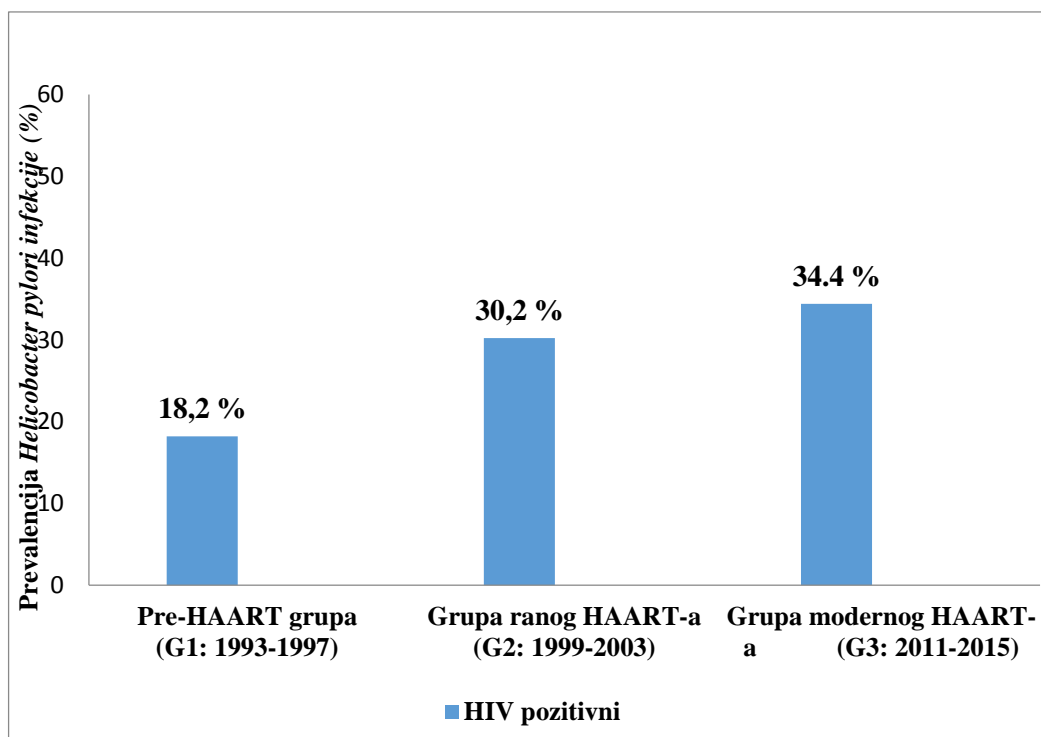
Ispitanici	1993- 1997	1999- 2003	2011- 2015
	n	n	n
Grupa slučajeva, HIV pozitivni bolesnici	66	53	93
Grupa kontrola, HIV negativni ispitanici	598	603	416
Ukupno	664	656	509

U pre-HAART grupi - 66 HIV pozitivna bolesnika su ispunila kriterijume za uključivanje. U ovoj grupi bilo je 44 (66.7%) muškog i 22 (33.3%) ženskog pola. Srednji uzrast bolesnika je $38,0 \pm 10,5$ godina. Najmlađi pacijent je imao 21, a najstariji 68 godina. Učestalost *H. pylori* koinfekcije u ovoj grupi bila je 18,2 %.

U grupi rani HAART - 53 HIV pozitivna bolesnika su ispunila kriterijume za uključivanje i to 32 (60,4%) muškog i 21(39,6%) ženskog pola. Srednji uzrast u ovoj grupi je bio $40,8 \pm 10,6$ godina. Najmlađi je imao 18, a najstariji 63 godine. Učestalost *H. pylori* koinfekcije je bila 30,2 %.

U grupi moderni HAART - 93 HIV pozitivna bolesnika su ispunila kriterijume za uključivanje u studiju, 74 (79,6%) muškarca i 19 (20,4%) žena. Srednji uzrast u ovoj grupi je bio $42,2 \pm 11,8$ godina. Najmlađi pacijent je imao 24, a najstariji 83 godine. Učestalost *H. pylori* koinfekcije je bila 34,4 %.

Grafikon broj 2. Prevalencija *Helicobacter pylori* infekcije u grupi slučajeva (HIV pozitivnih bolesnika) u tri različita vremenska perioda, zavisno od vrste primenjene antiretrovirusne terapije (ART)



Učestalost *H. pylori* koinfekcije je bila značajno različita u tri vremenska perioda, zavisno od primenjene vrste ART-a. ($\chi^2=4,838$; $p=0,028$).

Tabela broj 11. Karakteristike HIV pozitivnih pacijenata zavisno od perioda antiretrovirusne terapije

	G1	G2	G3	<i>P- vrednost</i>			
	1993-1997	1999-2003	2011-2015	G1vsG2vsG3	G1vsG2	G1vsG3	G2vsG3
	n=66	n=53	n=93				
Starost (godine), srednja vrednost±sd	38,0±10, 5	40,8±10, 6	42,2±11, 8	0,059 F=2,865 DF=2,209	0,348	0,047	0,739
Pol, n (%) muški ženski	44 (66,7) 22 (33,3)	32 (60,4) 21 (39,6)	74(79,6) 19(20,4)	0,055 $\chi^2=3,688$	0,478 $\chi^2=0,504$	0,067 $\chi^2=3,359$	0,012 $\chi^2=6,252$
Stepen obrazovanja, n (%) Osnovni Srednji Viši/visoki	15 (28,3) 27 (50,9) 11 (20,8)	14 (29,2) 21 (43,8) 13 (27,1)	8 (8,6) 55 (59,1) 30 (32,3)	0,016 $\chi^2=8,229$	0,719 U=1223,0	0,007 U=1876,5	0,044 U=1815,5
CD4 broj/μL, mediana (opseg)	97 (4-545)	250 (6-792)	435 (2-1622)	<0,001 $\chi^2=46,939$	0,001 U=817,5	<0,001 U=893,5	<0,001 U=1433,5
CD4 broj/μl>200 n (%)	19 (35,2)	28 (57,1)	75 (80,6)	<0,001 $\chi^2=30,757$	0,025 $\chi^2=4,993$	<0,001 $\chi^2=30,623$	0,003 $\chi^2=8,898$
Dužina HIV infekcije (godine), mediana (opseg)	1 (0-11)	2.5 (0-15)	5 (0-29)	<0,001 $\chi^2=32,192$	0,003 U=977,0	<0,001 U=1258,5	0,008 U=1686,5
PCR cp/ml, mediana (opseg)	-	0 (0-1223393)	20 (0-10000000)	-	-	-	0,527 U=1004,0
Rizik za HIV, n (%) IVN Polni put Krv/krvni produkti Nepoznat	30 (52,6) 15 (26,3) 6 (10,5) 6 (10,5)	11 (22,9) 28 (58,3) 5 (10,4) 4 (8,3)	13 (14,0) 57 (61,3) 4 (4,3) 19 (20,4)	<0,001 $\chi^2=35,703$	0,006 $\chi^2=12,547$	<0,001 $\chi^2=31,559$	0,101 $\chi^2=6,227$
SIDA, n (%)	45 (78,9)	40 (83,3)	62 (66,7)	0,063 $\chi^2=3,449$	0,569 $\chi^2=0,325$	0,106 $\chi^2=2,606$	0,036 $\chi^2=4,395$

Starost ($F=2,865$, $DF=2,209$; $p=0,059$) i pol pacijenata ($\chi^2=3,688$; $p=0,055$) se nije razlikovao između grupa, iako je u G3 bilo više muškaraca nego žena u G2 ($\chi^2=6,252$; $p=0,012$). U svima je grupama najčešće bilo srednje obrazovanje. Međutim, stepen obrazovanja se značajno razlikovao između grupa ($\chi^2=8,229$; $p=0,016$). Nije bilo razlike u stepenu obrazovanja između G1 i G2 ($U=1223,0$; $p=0,719$), dok su G3 ispitanici češće imali visoko obrazovanje u odnosu na G1 ($U=1876,5$; $p=0,007$) i G2 ($U=1815,5$; $p=0,044$). Medijane broja CD4+ T-limfocita/ μ l su se značajno razlikovale i između grupa ($\chi^2=46,939$; $p<0,001$). Najveća je bila u G3, a najniža u G1 grupi. Iako nije nađena značajna razlika u procentu ispitanika sa sidom ($\chi^2=3,449$; $p=0,063$), u G3 je značajno manje ispitanika imao sidu u odnosu na G2 ($\chi^2=4,395$; $p=0,036$). Između G2 i G3 nije bilo razlike u vrednostima viremije ($U=1004,0$; $p=0,527$). Vreme od dijagnoze HIV infekcije do EGDS bilo je značajno duže kod pacijenata u G3 u odnosu na G2 i G1 ($\chi^2=32,192$; $p<0,001$). U G1 većina ispitanika HIV je steklo intravenskim uživanjem narkotika, dok je u G2 i G3 najčešći rizik bio nezaštićeni polni kontakt, što je značajno različito ($\chi^2=35,703$; $p<0,001$). G2 i G3 se nisu razlikovale u raspodeli riziku za HIV infekciju ($\chi^2=6,227$; $p=0,101$).

Tabela broj 12. Polni prenos HIV infekcije bio je heteroseksualni, biseksualni i homoseksualni

	G1	G2	G3	<i>P - vrednost</i>			
	1993-1997	1999-2003	2011-2015	G1vsG2 vsG3	G1vsG2	G1vsG3	G2vsG3
	n=15	n=28	n=57				
Polni prenos HIV infekcije, n (%)							
Heteroseksualni	9 (60,0)	19(67,9)	31(54,4)	<0,001 Fisherov test tačne verovatnoće	0,898 Fisherov test tačne verovatnoće	0,004 Fisherov test tačne verovatnoće	<0,001 Fisherov test tačne verovatnoće
Biseksualni	3 (20,0)	5(17,9)	0 (0)				
MSM	3 (20,0)	4(14,3)	26(45,6)				

MSM - homoseksualni

U polni prenos HIV infekcije kao rizik, bili su uključeni pacijenti koji su infekciju stekli heteroseksualno, biseksualno i homoseksualno.

Postoji značajna razlika u putu prenosa infekcije polnim putem između grupa ($p < 0,001$), u G3 MSM je bio češći put prenosa nego u G1 ($p = 0,004$) i G2 ($p < 0,001$), a u G1 i G2 je većina HIV stekla heteroseksualno. U sve tri grupe je bilo više muškaraca.

Tabela broj 13. Histološki nalaz sluznice želuca kod PLHIV sa *Helicobacter pylori* koinfekcijom u tri različita vremenska perioda zavisno od vrste antiretrovirusne terapije

	G1 1993- 1997	G2 1999- 2003	G3 2011- 2015	<i>P - vrednost</i>			
	n=12	n=16	n=32	G1 vs G2 vs G3	G1 vs G2	G1 vs G3	G2 vs G3
<i>H. pylori</i> infekcija pozitivni, n (%)	12 (18,2)	16 (30,2)	32 (34,4)	0,028 $\chi^2=4,838$	0,125 $\chi^2=2,355$	0,024	0,602
EGDS patološki nalaz, n (%)	49 (74,2)	28 (52,8)	38 (40,9)	<0.001 $\chi^2=17,035$	0.015 $\chi^2=5,901$	<0.001 $\chi^2=17,362$	0.162 $\chi^2=1,953$
Topografska lokalizacija gastritisa, n (%) Antrum Korpus Pan-gastritis	11(91,7) 0 (0) 1 (8,3)	7 (43,8) 2 (12,5) 7 (43,8)	9 (28,1) 0 (0) 23 (71,9)	<0.001 Fisherov test tačne verovatnoće	0.020 Fisherov test tačne verovatnoće	<0.001 Fisherov test tačne verovatnoće	0.051 Fisherov test tačne verovatnoće
Gustina kolonizacije, n (%) retko (+) osrednje (++) obilno (+++)	5 (41,7) 4 (33,3) 3 (25,0)	10 (62,5) 6 (37,5) 0 (0)	5 (15,6) 10 (31,3) 17 (53,1)	<0.001 $\chi^2=16,348$	0,132 U=67,1	0,050 U=123, 0	<0.001 U=85,0
Aktivnost, n (%) nema retko (+) osrednje (++) obilno (+++)	2 (16,7) 8 (66,7) 1 (8,3) 1 (8,3)	1 (6,3) 10 (62,5) 4 (25,0) 1 (6,3)	0 (0) 16 (50,0) 12 (37,5) 4 (12,5)	0,055 $\chi^2=5,790$	0,314 U=77,5	0,026 U=116, 0	0,157 U=198, 0
Limfoidni folikuli, n (%) nema retko (+) osrednje (++)	9 (75,0) 3 (25,0) 0 (0)	14 (87,5) 2 (12,5) 0 (0)	21 (65,6) 9 (28,1) 2 (6,3)	0,246 $\chi^2=2,809$	0,401 U=84,0	0,497 U=171, 0	0,102 U=198, 0
Intestinalna metaplazija, n (%) Nema retko (+)	11(91,7) 1 (8,3)	15 (93,8) 1 (6,2)	24 (75,0) 8 (25,0)	0,107 Fisherov test tačne verovatnoće	1,000 Fisherov test tačne verovatnoće	0,405 Fisherov test tačne verovatnoće	0,238 Fisherov test tačne verovatnoće

Postoji značajna razlika u učestalosti *H. pylori* koinfekcije u sve tri grupe ($\chi^2=4,838$; $p=0,028$), a posebno među pripadnicima G1 i G3 ($\chi^2=5,078$; $p=0,024$).

Broj pacijenata sa *H. pylori* infekcijom i patološkim endoskopskim nalazom se značajno razlikovao između grupa ($\chi^2=17,035$; $p < 0,001$). Pacijenti u G1 su značajno češće imali patološki EGDS nalaz u odnosu na G2 ($\chi^2=5,901$; $p=0,015$) i G3 ($\chi^2=17,362$; $p < 0,001$), a nije bilo razlike između G2 i G3 ($\chi^2=1,953$; $p=0,162$).

Topografija gastritisa se značajno razlikovala između grupa ($p < 0,001$). Antrum gastritis je bio najčešći nalaz u G1. U G2 pacijenti su imali podjednako često antrum i pangastritis, a u G3 dominantan nalaz je bio pangastritis. Nije nađena značajna razlika između G2 i G3 ($p=0,051$). Stepent kolonizacije u histološkom nalazu značajno razlikovao između grupa ($p < 0,001$). Najgušću kolonizaciju sa *H. pylori* su imali pacijenti u G3 u odnosu na druge koje se međusobno nisu razlikovale. Nije pokazana značajna razlika stepena aktivnosti između grupa ($p=0,055$), iako se pacijenti iz G1 značajno češće imali slabu aktivnost u odnosu na pacijente G3 kod kojih je aktivnost bila osrednja ($p=0,026$). Intenzitet limfoidnih folikula ($p=0,246$) i intestinalne metaplazije (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,107$) su bili slični u sve tri grupe. Svi pacijenti su imali hronični ne-atrofični gastritis. Intestinalna metaplazija je bila prisutna sporadično, uglavnom u jednoj do nekoliko foveola.

Tabela broj 14. Karakteristike ispitanika s HIV/ *Helicobacter pylori* koinfekcijom

	G1 1993- 1997	G2 1999- 2003	G3 2011- 2015	<i>P - vrednost</i>			
	n=12	n=16	n=32	G1vsG2vsG3	G1vsG2	G1vsG3	G2vsG3
Starost (godine), srednja vrednost±sd	34.6±7,1	44,4±10,3	43,2±10,0	0,018 F=4,320 DF=2,58	0,026	0,027	0,918
Pol , n (%) muški ženski	5 (41,7) 7 (58,3)	12 (75,0) 4 (25,0)	24 (75,0) 8 (25,0)	0,061 $\chi^2=3,521$	0,121 Fisherov test tačne verovatnoće	0,071 Fisherov test tačne verovatnoće	1,000 Fisherov test tačne verovatnoće
Vrednost CD4 broj/μl , mediana (opseg)	380 (230- 545)	380 (210-792)	518,5 (35-1622)	0,043 $\chi^2=6,290$ DF=2,0	0,739 U=69,0	0,013 U=75,5	0.144 U=176,0

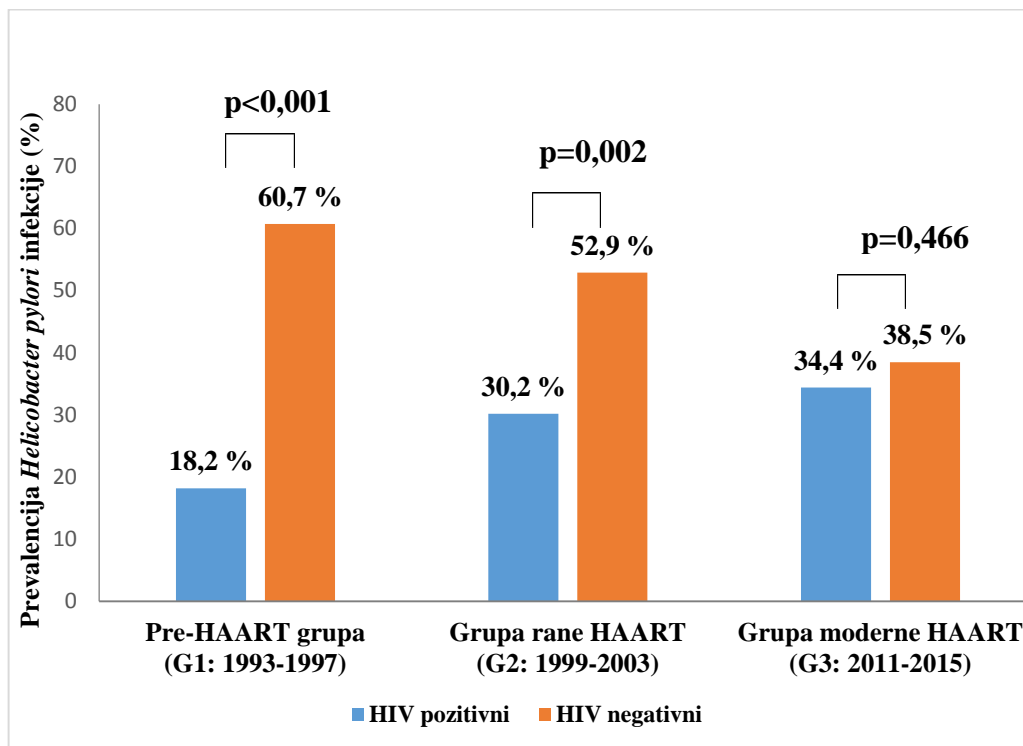
Pacijenti sa *H. pylori* koinfekcijom su bili značajno mlađi u G1 ($p=0.018$) u odnosu na druge dve grupe koje se međusobno nisu razlikovale ($p=0.918$). Podgrupe sa *H. pylori* koinfekcijom se nisu međusobno razlikovale po polu ($\chi^2= 3,521$; $p=0,061$). Broj perifernih CD4+ T-limfocita se značajno razlikovao u sve tri podgrupe ($\chi^2=6,290$, $DF=2,0$; $p=0,043$).

Tabela broj 15. Prikaz starosti i učestalosti *Helicobacter pylori* infekcije kod HIV negativnih u tri različita perioda

	G1	G2	G3	<i>P - vrednost</i>			
	1993-1997	1999-2003	2011-2015	G1vsG2vsG3	G1vsG2	G1vsG3	G2vsG3
Starost (godine), srednja vrednost ±sd	44,5±14,3 n=598	45,3±14,2 n=603	48,8±14,9 n=416	<0,001	0,576	<0,001	<0,001
<i>H. pylori</i> pozitivni , n (%)	363 (60,7)	319 (52,9)	160 (38,5)	<0,001 $\chi^2=47,241$	0,006 $\chi^2=7,444$	<0,001 $\chi^2=48,59$	<0,001 $\chi^2=20,608$

Pacijenti u G3 su značajno stariji u odnosu na druge dve grupe (F=11,899; DF=2,1614; p<0,001), koje se ne razlikuju međusobno (p=0.576). Učestalost *H. pylori* infekcije kod HIV negativnih ispitanika bilo je značajno različita između sve tri grupe ($\chi^2=47,241$; p<0,001). Najveću učestalost su imali ispitanici podvrgnuti EGDS u periodu od 1993 do 1999.god (pre-HAART period), a najmanju u periodu 2011-2015-godine (period modernog HAART-a).

Grafikon broj 3. Razlike učestalosti *Helicobacter pylori* infekcije između HIV pozitivnih i HIV negativnih ispitanika u tri različita perioda zavisno od ART



Razlika učestalosti između HIV pozitivnih i HIV negativnih ispitanika u pre HAART periodu (1993-1997) bila je značajna u korist veće učestalosti kod HIV negativnih ($\chi^2=43,72$; $p < 0,001$)

Učestalost *H.pylori* infekcije je bila značajno niža kod HIV pozitivnih pacijenata u odnosu na HIV negativne i u periodu rane HAART (1999-2003) ($\chi^2=10,058$; $p=0,002$).

U periodu moderne HAART (2011 - 2015), učestalost *H. pylori* infekcije je bila slična u grupi HIV pozitivnih u odnosu na HIV negativne ($\chi^2=0,531$, $p=0,466$).

4.3. Epidemiološki upitnik

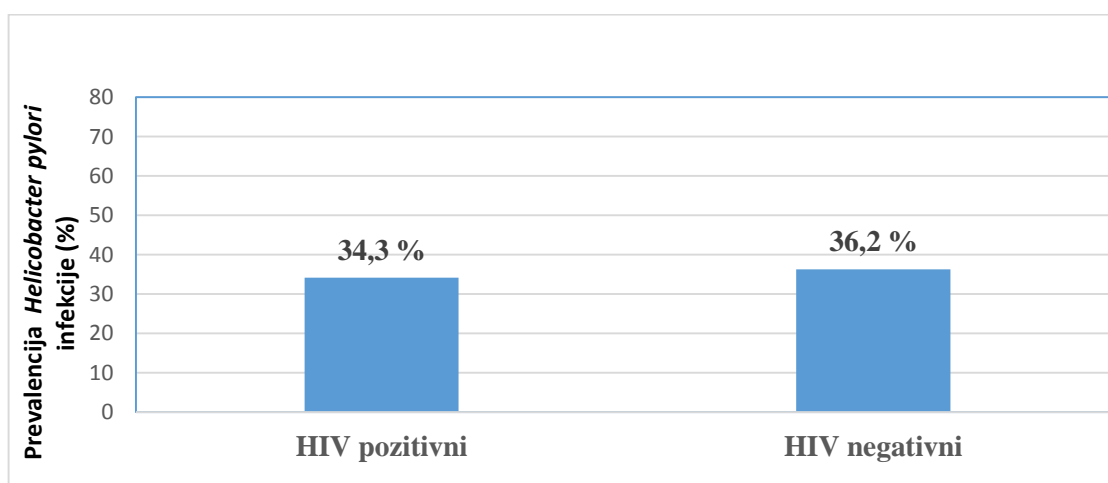
U ovaj deo istraživanja je uključeno 324 ispitanika, endoskopiranih zbog dispepsije, od 01.07.2012. do 31.12.2015.godine. Grupu slučajeva činilo je 70 PLHIV, a kontrolnu grupu 254 HIV negativnih ispitanika.

Tabela broj 16. Struktura ispitanika u trećem delu istraživanja

Ispitanici	n	%
Grupa slučajeva (HIV pozitivni)	70	21,6
Kontrolna grupa (HIV negativni)	254	78,4
Ukupno	324	100,0

+

Grafikon broj 4. Učestalost *Helicobacter pylori* infekcije u periodu od 01. jula 2012. do 31. decembra 2015.godine



H. pylori infekciju je imalo 24 (34,3%) PLHIV i 92 (36,2%) HIV negativnih ispitanika. Učestalost *H. pylori* infekcije u ovim dvema grupama se nije značajno razlikovala ($\chi^2=0,089$; $p=0,765$)

4.3.1. Opšti podaci

Tabela broj 17. Starost ispitanika u grupi slučajeva u odnosu na *Helicobacter pylori* koinfekciju

Starost (godine)	n	\bar{x}	sd	med	min	max	P-vrednost
<i>H. pylori</i> pozitivni	24	44,1	10,1	43,0	31,0	66,0	0,512
<i>H. pylori</i> negativni	46	42,1	12,9	38,5	25,0	83,0	

Prosečna starost ispitanika se nije značajno razlikovala u dvema podgrupama. (t=0,659; p=0,512).

Tabela broj 18. Starost ispitanika u grupi kontrola u odnosu na *Helicobacter pylori* infekciju

Starost (godine)	n	\bar{x}	Sd	med	min	Max	P-vrednost
<i>H. pylori</i> pozitivni	92	48,2	14,5	48,5	24,0	80,0	0,591
<i>H. pylori</i> negativni	162	49,3	16,2	49,0	21,0	85,0	

Prosečna starost ispitanika u kontrolnoj grupi sa *H. pylori* infekcijom se nije razlikovala u odnosu na one bez ove infekcije (t=0,537; p=0,591).

Tabela broj 19. Starost ispitanika u dvema *Helicobacter pylori* pozitivnim podgrupama slučajeva i kontrola

Starost (godine)	n	\bar{x}	sd	med	min	max	P-vrednost
Grupa slučajeva	24	44,13	10,17	43,0	31,0	66,0	0,200
Grupa kontrola	92	48,18	14,49	48,5	24	80	

Prosečna starost ispitanika u obe *H. pylori* pozitivne podgrupe se nije razlikovala (t=1,290; p=0,200).

Tabela broj 20. Distribucija prema polu u odnosu na *Helicobacter pylori* infekciju u grupi slučajeva

Pol	<i>H. pylori</i> pozitivni		<i>H. pylori</i> negativni		<i>p</i> -vrednost
	n	%	n	%	
ženski	7	29,2	8	17,4	0,254
muški	17	70,8	38	82,6	
Ukupno	24	100	46	100	

Polna zastupljenost nije bila značajno različita u dvema podgrupama ($\chi^2=1,299$; $p=0,254$).

Tabela broj 21. Distribucija prema polu u odnosu na *Helicobacter pylori* infekciju u grupi kontrola

Pol	<i>H. pylori</i> pozitivni		<i>H. pylori</i> negativni		<i>p</i> -vrednost
	n	%	n	%	
ženski	52	56,5	95	58,6	0,742
muški	40	43,5	67	41,4	
Ukupno	92	100	162	100	

U grupi kontrola nije bilo razlike po polu između ispitanika sa i bez *H. pylori* infekcije ($\chi^2= 0,108$; $p=0,742$).

Tabela broj 22. Distribucija ispitanika prema polu u dve *Helicobacter pylori* pozitivne podgrupe

Pol	Grupa slučajeva HIV pozitivni		Grupa kontrola HIV negativni		<i>p</i> -vrednost
	n	%	n	%	
ženski	7	29,2	52	56,5	0,017
muški	17	70,8	40	43,5	
Ukupno	24	100	92	100	

U *H. pylori* pozitivnoj podgrupi slučajeva bilo je više muškaraca u odnosu na kontrolnu podgrupu ($\chi^2=5,699$; $p=0,017$).

Tabela broj 23. Rizik za sticanje HIV infekcije kod HIV pozitivnih ispitanika u odnosu na *Helicobacter pylori* koinfekciju

Rizik za HIV infekciju	<i>H. pylori</i> pozitivni		<i>H. pylori</i> negativni		<i>p</i> -vrednost
	n	%	n	%	
IVN	5	20,8	4	8,7	
Polni odnos	10	41,7	30	65,2	
Transfuzija krvi/derivata krvi	3	12,5	1	2,2	0,091
Ostalo (nejasno)	6	25,0	11	23,9	
Ukupno	24	100	46	100	

Rizici za sticanje HIV infekcije se nisu značajno razlikovali između dveju podgrupa (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,091$).

Tabela broj 24. Vrednosti HIV viremije u vreme ezofagogastroduodenoskopije u odnosu na *Helicobacter pylori* koinfekciju

HIV viremija	<i>H. pylori</i> pozitivni	<i>H. pylori</i> negativni	<i>p</i> -vrednost
	n=24	n=46	
Kvalitativna vrednost, n (%)	14 (58,3)	18 (39,1)	0,126
Kvantitativna vrednost mediana (opseg) cp/ml	0 (0-21000)	20 (0-501000)	0,114

Vrednosti HIV viremije se u dvema podgrupama ispitanika nije značajno razlikovala ($\chi^2=2,344$; $p=0,126$), ($U=420,5$; $p=0,114$).

Tabela broj 25. Vrednost perifernih CD4 + T-limfocita kod HIV pozitivnih ispitanika u vreme ezofagogastroduodenoskopije u odnosu na *Helicobacter pylori* koinfekciju

CD4+ T limfociti broj/ μ L	n	\bar{x}	sd	med	min	max	<i>p</i> -vrednost
<i>H. pylori</i> pozitivni	24	497,0	197,6	468	35	1075	0,110
<i>H. pylori</i> negativni	46	395,3	237,4	378	10	1019	

Pacijenti sa ko-infekcijom i oni bez nje, u vreme EGDS, nisu imali značajno različite vrednost broja perifernih CD4+ T-limfocita (U=423,0; p=0,110).

Tabela broj 26. Učestalost *Helicobacter pylori* infekcije zavisno od vrednosti CD4 T –limfocita veće i manje od 200 ćelija/ μ L

CD4 + T limfociti broj	<i>H. pylori</i> pozitivni		<i>H. pylori</i> negativni		<i>p</i> -vrednost
	n	%	n	%	
$\leq 200 \mu\text{L}$	2	8,3	9	19,6	0,309
$> 200 \mu\text{L}$	22	91,7	37	80,4	
Ukupno	24	100	46	100	

Distribucija ispitanika na osnovu vrednosti CD4 T limfocita $200/\mu\text{L}$ u odnosu na *H. pylori* infekciju je bila slična (Fisherov test tačne verovatnoće; p=0,309)

Tabela broj 27. Distribucija ispitanika u odnosu na SID-u a prema *Helicobacter pylori* koinfekciji

SIDA	<i>H. pylori</i> pozitivni		<i>H. pylori</i> negativni		<i>p-vrednost</i>
	n	%	n	%	
ima	16	66,7	31	64,4	0,951
nema	8	33,3	15	32,6	
Ukupno	24	100	46	100	

Većina ispitanika, bez obzira na koinfekciju je imalo SID-u ($\chi^2=0,004$; $p=0,951$).

Tabela broj 28. Dužina trajanja HIV infekcije u godinama, od dijagnoze HIV infekcije do EGDS u odnosu na postojanje koinfekcije

Dužina HIV infekcije (godine)	n	\bar{x}	sd	med	min	max	<i>p-vrednost</i>
<i>H. pylori</i> pozitivni	24	8,7	6,9	8,5	0	28	0,240
<i>H. pylori</i> negativni	46	7,1	7,1	5,0	0	29	

Nema značajne razlike u trajanju HIV infekcije u odnosu na *H. pylori* koinfekciju ($U=447,0$; $p=0,240$).

4.3.2. Socijalno stanje

Tabela broj 29. Uticaj prebivališta, školske spreme, polnog opredeljenja, bračnog statusa i uslova života na *Helicobacter pylori* infekciju

	HIV pozitivni Grupa slučajeva		HIV negativni Grupa kontrola		P vrednost		
	S1 <i>H. pylori</i> pozitivni n=24	S2 <i>H. pylori</i> negativni n=46	K1 <i>H. pylori</i> pozitivni n=92	K2 <i>H. pylori</i> negativni n=162	S1 vs S2	K1 vs K2	S1 vs K1
Prebivalište, n (%)							
grad	17 (70,8)	39 (84,8)	82 (89,1)	146(90,1)	0,239	0,854	0,024
selo	5 (20,8)	3 (6,5)	4 (4,3)	8 (4,9)			
prigradsko naselje	2 (8,3)	4 (8,7)	6 (6,5)	8 (4,9)			
Školska sprema, n (%)							
Osnovno	3 (12,5)	1 (2,2)	6 (6,5)	10 (6,2)	0,192	0,767	0,622
Srednje	15 (62,5)	29 (63,0)	62 (67,4)	116(71,6)			
Više/visoko	6 (25,0)	16 (34,8)	24 (26,1)	36 (22,2)			
Polno opredeljenje, n (%)							
heteroseksulano	16 (66,7)	25 (54,3)	89 (96,7)	159(98,1)	0,375	0,671	<0,001
homoseksualno	4 (16,7)	15 (32,6)	3 (3,3)	3 (1,9)			
biseksualno	4 (16,7)	5 (13,0)	0 (0)	0 (0)			
Bračni status, n (%)							
neoženjen/ neudata	13 (54,2)	28 (60,9)	21 (22,8)	45 (27,8)	0,676	0,398	0,002
u braku	6 (25,0)	13 (28,3)	61 (66,3)	103(63,6)			
razveden/a	2 (8,3)	3 (6,5)	4 (4,3)	2 (1,2)			
udovac/udovica	3 (12,5)	2 (4,3)	6 (6,5)	12 (7,4)			
Uslovi života, n (%)							
komfortni	19 (79,2)	42 (91,3)	87 (94,6)	151(93,2)	0,257	0,669	0,031
nekomfortni	5 (20,8)	4 (8,7)	5 (5,4)	11 (6,8)			

Grupa slučajeva (S): Distribucija ispitanika po mestu stanovanja se nije značajno razlikovala (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,239$). Većina ispitanika u grupi slučajeva, sa i bez *H. pylori*, infekcije je imala srednje obrazovanje ($U=462,0$; $p=0,192$). Nema razlike u distribuciji ispitanika prema polnoj opredeljenosti između onih sa i bez *H. pylori* koinfekcije (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,375$). Nema statistički značajne razlike između ispitanika sa i bez *H. pylori* infekcije u odnosu na bračni status

(Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,676$). Komfor stanovanja nije značajno uticao na koinfekciju (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,257$).

Grupa kontrola (K): Većina ispitanika sa i bez *H. pylori* infekcije u grupi kontrola živi u gradu ($\chi^2=0,317$; $p=0,854$). Ne postoji statistički značajna razlika u stepenu obrazovanja između ispitanika sa i bez *H. pylori* infekcije u kontrolnoj grupi ($U=7202,0$; $p=0,767$). Polno opredeljenje se nije razlikovalo između dveju gore navedenih podgrupa (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,671$). Bračni status nije bio povezan sa *H. pylori* infekcijom (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,398$). Komfor stanovanja, u kontrolnoj grupini, nije uticao na učestalost *H. pylori* infekcije ($\chi^2=0,183$; $p=0,669$).

Poređenje dve *H. pylori* pozitivne podgrupe (S1 vs K1): Većina ispitanika u obe *H. pylori* podgrupe živi u gradu. Veći broj ispitanika sa HIV infekcijom živi na selu u odnosu na podgrupu HIV negativnih. Postoji statistički značajna razlika u mestu prebivališta u dve *H. pylori* pozitivne podgrupe (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,024$). Većina ispitanika u obe *H. pylori* pozitivne podgrupe je imala srednje obrazovanje ($U=1044,0$; $p=0,622$). Iako je heteroseksualna opredeljenost registrovana kod većine ispitanika, pozitivne podgrupe su se značajno razlikovale u zastupljenosti MSM i biseksualne opredeljenosti (Fisherov test tačne verovatnoće; $p<0,001$). Većina HIV pozitivnih ispitanika nije u braku, dok je u kontrolnoj podgrupi većina ispitanika živi u bračnoj zajednici, što jeste značajno različito (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,002$). Većina *H. pylori* inficiranih živi u komfornim uslovima, međutim veći broj u PLHIV pozitivnoj podgrupi živi u nekomfornim uslovima što jeste značajno različito (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,031$).

Tabela broj 30. Broj članova domaćinstva u grupi slučajeva u odnosu na *Helicobacter pylori* infekciju

Broj članova porodice	n	\bar{x}	sd	med	min	max	<i>p</i> -vrednost
<i>H. pylori</i> pozitivni	24	3,3	2,2	3,0	1,0	8,0	0,204
<i>H. pylori</i> negativni	46	2,5	1,5	3,0	1,0	8,0	

Broj članova domaćinstva nije uticao na učestalost *H. pylori* koinfekcije (U=453,5; p=0,204), što ide u prilog osnovnoj tezi u doktoratu.

Tabela broj 31. Broj članova domaćinstva u grupi kontrola u odnosu na *Helicobacter pylori* infekciju

Broj članova porodice	n	\bar{x}	sd	med	min	max	<i>p</i> -vrednost
<i>H. pylori</i> pozitivni	92	3,4	1,3	4,0	1,0	6,0	<0,001
<i>H. pylori</i> negativni	162	2,7	1,2	3,0	1,0	5,0	

Ispitanici sa *H. pylori* infekcijom su imali u proseku značajno više članova domaćinstva u odnosu na one bez ove infekcije (U=5149,5; p<0,001), što se slaže sa podacima iz literature.

Tabela broj 32. Broj članova domaćinstva u dve *Helicobacter pylori* pozitivne podgrupe

Broj članova porodice	n	\bar{x}	sd	med	min	max	<i>p</i> -vrednost
Grupa slučajeva	24	3,3	2,2	3,0	1,0	8,0	0,357
Grupa kontrola	92	3,4	1,3	4,0	1,0	6,0	

Broj članova domaćinstva je bio sličan u obe *H. pylori* pozitivne podgrupe (U=973,0; p=0,357).

4.3.3. Porodična istorija

Tabela broj 33. Uticaj bolesti iz porodične anamneze na *Helicobacter pylori* infekciju

	HIV pozitivni Grupa slučajeva		HIV negativni Grupa kontrola		<i>P vrednost</i>		
	S1	S2	K1	K2	S1	K1	S1
	<i>H. pylori</i> pozitivni n=24	<i>H. pylori</i> negativni n=46	<i>H. pylori</i> pozitivni n=92	<i>H. pylori</i> negativni n=162	vs S2	vs K2	vs K1
Imunološke bolesti, n (%)	2 (8,3)	2 (4,4)	5 (5,6)	13 (8,1)	0,606	0,464	0,639
Infekcija sa <i>H. pylori</i>, n (%)	3 (18,8)	3 (9,1)	44 (49,4)	11 (7,3)	0,377	<0,001	0,029
Ulkusna bolest, n (%)	6 (30,0)	7 (16,3)	31 (36,9)	52 (33,5)	0,315	0,603	0,614
Hronične bolesti, n (%)	20 (83,3)	26 (70,3)	56 (67,5)	99 (64,7)	0,247	0,669	0,201
Maligne bolesti, n (%)	13 (54,2)	28 (62,2)	59 (64,1)	113 (71,5)	0,516	0,224	0,479

Hronične bolesti – kardiovaskularne bolesti, diabetes mellitus, giht, hronična opstruktivna bolest pluća ; **Maligne bolesti** – karcinom materice, pluća, dojke, debelog creva, melanom, želuca, pankreasa, prostate, jajnika, limfomi, leukemija;

Grupa slučajeva (S): Na *H. pylori* koinfekciju u grupi slučajeva nisu uticale imunološke bolesti u porodici (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,606$), ranije infekcija članova porodice ili prijatelja sa *H. pylori* (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,377$), ulkus u porodici (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,315$), prisustvo hroničnih bolesti u porodici (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,247$) kao i pozitivna porodična istorija na maligne bolesti ($\chi^2=0,421$; $p=0,516$).

Grupa kontrola (K): *H. pylori* infekcija u kontrolnoj grupi se značajno češće javljala kod pacijentata čiji su članovi porodice ili prijatelji ranije imali ovu infekciju ($\chi^2=55,894$; $p<0,001$). Na učestalost *H. pylori* infekcije u grupi kontrola nisu uticale

imunološke bolesti u porodici ($\chi^2=0,536$; $p=0,464$), ulkus u porodici ($\chi^2=0,271$; $p=0,603$), prisustvo hroničnih bolesti u porodici ($\chi^2=0,182$; $p=0,669$) kao i pozitivna porodična istorija na maligne bolesti ($\chi^2=1,479$; $p=0,224$).

Poređenje dve *H. pylori* pozitivne podgrupe (S1 vs K1): Prisustvo *H. pylori* infekcije u porodici bilo je značajno češće u kontrolnoj podgrupi (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,029$). Nije bilo razlike u prisustvu imunoloških bolesti (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,639$), ulkusne bolesti (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,614$), hroničnih bolesti (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,201$) i malignih bolesti (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,479$) u porodici između *H. pylori* pozitivnih podgrupa.

4.3.4. Lična istorija

Tabela broj 34. Uticaj prisustva ranije *Helicobacter pylori* infekcije, hroničnih bolesti, kontakta sa životinjama i koinfekcije sa HBV i HCV na učestalost *Helicobacter pylori* infekcije

	HIV pozitivni Grupa slučajeva		HIV negativni Grupa kontrola		<i>P vrednost</i>		
	S1	S2	K1	K2	S1	K1	S1
	<i>H. pylori</i> pozitivni n=24	<i>H. pylori</i> negativni n=46	<i>H. pylori</i> pozitivni n=92	<i>H. pylori</i> negativni n=162	vs S2	vs K2	vs K1
Ranija infekcija sa <i>H. pylori</i>, n (%)	3 (12,5)	3 (6,5)	8 (8,7)	7 (4,3)	0,406	0,155	0,695
Ranije oportunističke infekcije, n (%)	15 (62,5)	16 (34,8)	5 (5,4)	9 (5,6)	0,027	0,968	<0,001
Bolesti digestivnog sistema, n (%)	2 (8,3)	9 (19,6)	18 (19,6)	17 (10,5)	0,309	0,044	0,240
Diabetes mellitus, n (%)	1 (4,2)	4 (8,7)	9 (9,8)	11 (6,8)	0,654	0,395	0,685
KVB bolesti, n (%)	7 (29,2)	12 (26,1)	31 (34,4)	37 (22,8)	0,783	0,050	0,808
Imunološke bolesti, n (%)	1 (4,2)	2 (4,3)	1 (1,1)	3 (1,9)	1,000	1,000	0,372
Benigni tumori, n (%)	1 (4,2)	2 (4,3)	8 (8,7)	10 (6,2)	1,000	0,451	0,683
Maligne bolesti, n (%)	0(0)	2 (4,3)	7 (7,6)	10 (6,2)	0,543	0,660	0,342
Kontakt sa životinjama, n (%)	13 (54,2)	23 (50,0)	18 (19,6)	61 (37,7)	0,741	0,003	0,001
Koinfekcija, n (%)	12 (50,0)	10 (22,2)	8 (8,7)	11 (6,8)	0,029	0,624	<0,001
HBV, n (%)	4 (16,7)	4 (8,9)	3 (3,3)	4 (2,5)	0,435	0,706	0,033
HCV, n (%)	8 (33,3)	6 (13,3)	5 (5,4)	7 (4,3)	0,064	0,761	0,001

Grupa slučajeva (S): Oportunističke infekcije ranije je imala većina koinficiranih PLHIV ($\chi^2=4,911$; $p=0,027$). Na *H. pylori* koinfekciju nije imala uticaja ranije infekcija

sa *H.pylori* (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,406$), bolesti digestivnog sistema (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,309$), Diabetes mellitus (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,654$), kardiovaskularne bolesti ($\chi^2=0,076$; $p=0,783$), imunološke bolesti (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=1,000$), benigni tumori (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=1,000$), maligne bolesti (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,543$), prethodni kontakt sa životinjama ($\chi^2=0,110$; $p=0,741$). Prisustvo koinfekcije sa HBV ili HCV bila je značajno češća kod onih sa *H. pylori* koinfekcijom ($\chi^2=5,561$; $p=0,029$), dok pojedinačna koinfekcija sa HBV (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,435$) i HCV (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,064$) nije imala uticaj na *H. pylori* koinfekciju.

Grupa kontrola (K): Bolesti digestivnog ($\chi^2=4,064$; $p=0,044$) i kardiovaskularnog sistema ($\chi^2=3,840$; $p=0,050$) su češće imali ispitanici sa *H. pylori* infekcijom, dok su kontakt sa životinjama češće imali ispitanici bez ove infekcije ($\chi^2=8,960$; $p=0,003$). Na *H. pylori* infekciju nije imala uticaja ranije infekcija sa *H.pylori* ($\chi^2=2,021$, $p=0,155$), ranije zarazne bolesti ($\chi^2=0,002$, $p=0,968$), diabetes mellitus ($\chi^2=0,724$; $p=0,395$), imunološke bolesti (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=1,000$), benigni tumori ($\chi^2=0,567$; $p=0,451$), maligne bolesti ($\chi^2=0,194$; $p=0,660$), kao i koinfekcija sa HBV ili HCV ($\chi^2=0,308$; $p=0,624$) i monoinfekcija sa HBV (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,706$) i HCV (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,761$).

Poređenje dve *H. pylori* pozitivne podgrupe (S1 vs K1): Ranije zarazne bolesti (Fisherov test tačne verovatnoće; $p<0,001$) i kontakt sa životinjama (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,001$) su imali češće ispitanici u *H. pylori* pozitivnoj podgrupi slučajeva. Koinfekcija sa HBV ili HCV je bila značajno češća kod PLHIV (Fisherov test tačne verovatnoće; $p<0,001$), takođe oni su češće imali HBV (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,033$) i HCV (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,001$) infekciju. Dve *H. pylori* pozitivne podgrupe se nisu razlikovale u ranijoj infekciji sa *H. pylori* (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,695$), bolestima digestivnog sistema (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,240$), prisustva diabetes mellitusa (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,685$), kardiovaskularnih bolesti (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,808$), imunoloških bolesti (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,372$), benignih tumora (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,683$) i malignih bolesti (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,342$)

Tabela broj 35. Uticaj primene lekova, vitaminskih preparata i transfuzije krvi/derivate krvi na *Helicobacter pylori* infekciju

	HIV pozitivni Grupa slučajeva		HIV negativni Grupa kontrola		<i>P vrednost</i>		
	S1 <i>H.pylori</i> pozitivni n=24	S2 <i>H. pylori</i> negativni n=46	K1 <i>H. pylori</i> pozitivni n=92	K2 <i>H. pylori</i> negativni n=162	S1 vs S2	K1 vs K2	S1 vs K1
Antibiotici 6 meseci pre EGDS, n (%)	1 (4,2)	6 (13)	2 (2,2)	2 (1,3)	0,409	0,624	0,505
Acetilsalicilna kiselina, n (%)	4 (16,7)	8 (17,4)	20 (21,7)	25 (15,5)	1,000	0,214	0,779
NAIL, n (%)	6 (25,0)	10 (21,7)	21 (22,8)	67 (41,4)	0,758	0,003	0,792
Gastroprotektivna terapija, n (%)	7 (29,2)	23 (50,0)	34 (37,0)	60 (37,7)	0,095	0,902	0,633
Drugi lekovi, n (%)	10 (41,7)	13 (28,3)	41 (45,1)	61 (37,9)	0,257	0,266	0,821
Vitaminski preparati, n (%)	12 (50,0)	26 (57,8)	12 (13,2)	30 (18,9)	0,536	0,248	<0,001
Transfuzije krvi/derivata, n (%)	2 (8,3)	3 (6,5)	6 (6,5)	28 (17,3)	1,000	0,015	0,669

Drugi lekovi - beta-blokatori, antihipertenzivi, statini, oralni hipoglikemici, benzodiazepini, hormoni štitaste žlezde, antidepresivi, bronhodilatatori, lekovi za kontracepciju;

Grupa slučajeva (S): U grupi slučajeva na učestalost *H. pylori* infekcije nije uticala prethodna primena antibiotске terapije (Fisherov test tačne verovatnoće, $p=0,409$), acetilsalicilne kiseline (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=1,000$), NAIL ($\chi^2=0,095$; $p=0,758$), gastroprotektivne terapije ($\chi^2=2,795$; $p=0,095$), drugih lekova ($p=0,257$), vitaminskih preparata (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,536$), kao ni primena transfuzije krvi ili derivata krvi (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=1,000$).

Grupa kontrola (K): Primena NAIL ($\chi^2=8,900$; $p=0,003$) i transfuzija krvi/derivate krvi ($\chi^2=5,862$; $p=0,015$) su bile značajno češće kod ispitanika bez *H. pylori* infekcije. Na *H. pylori* infekciju nije imala uticaja prethodna primena antibiotika (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,624$), acetilsalicilne kiseline ($\chi^2=1,545$; $p=0,214$), gastroprotektivne terapije ($\chi^2=0,015$; $p=0,902$), drugih lekova ($\chi^2=1,239$; $p=0,266$) i vitaminskih preparata ($\chi^2=1,336$; $p=0,248$).

Poređenje dve *H. pylori* pozitivne podgrupe (S1 vs K1): PLHIV sa koinfekcijom su značajno češće uzimali vitaminske preparate (Fisherov test tačne verovatnoće; $p<0,001$). Nije bilo razlike u prethodnoj primeni antibiotika (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,505$), acetilsalicilne kiseline (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,779$), NAIL (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,792$), gastroprotektivne terapije (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,633$), drugih lekova (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,821$) i transfuzije krvi/derivata krvi (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,669$) između dveju pozitivnih podgrupa.

4.3.5. Dispeptične tegobe

Tabela broj 36. Distribucija ispitanika u odnosu na vrstu dispeptičnih tegoba i *Helicobacter pylori* infekciju

Tegobe	HIV pozitivni Grupa slučajeva		HIV negativni Grupa kontrola		P vrednost		
	S1	S2	K1	K2	S1	K1	S1
	<i>H. pylori</i> pozitivni n=24	<i>H. pylori</i> negativni n=46	<i>H. pylori</i> pozitivni n=92	<i>H. pylori</i> negativni n=162	vs S2	vs K2	vs K1
Umor, n (%)	15 (62,5)	24 (52,2)	39 (42,4)	88 (54,3)	0,409	0,068	0,108F
Nelagodnost (bol) u epigastrijumu, n (%)	17 (70,8)	41 (89,1)	43 (46,7)	133 (82,1)	0,092	<0,001	0,041
Mučnina, n (%)	17 (70,8)	22 (47,8)	27 (29,3)	86 (53,1)	0,066	<0,001	<0,001
Gorušica, n (%)	18 (75,0)	25 (54,3)	61 (66,3)	129 (79,6)	0,092	0,019	0,471
Nadimanje, n (%)	12 (50,0)	28 (60,9)	63 (68,5)	100 (61,7)	0,383	0,281	0,100
Podrigivanje, n (%)	10 (41,7)	35 (76,1)	35 (38,0)	89 (54,9)	0,004	0,010	0,816
Povraćanje, n (%)	11 (45,8)	6 (13,0)	20 (21,7)	11 (6,8)	0,002	<0,001	0,036
Vetrovi, n (%)	10 (41,7)	32 (69,6)	45 (48,9)	96 (59,3)	0,024	0,111	0,647

Grupa slučajeva (S): Podrigivanje ($\chi^2=8,138$; $p=0,004$) i vetrovi ($\chi^2=5,115$; $p=0,024$) su se javljali značajno češće kod ispitanika bez *H. pylori* koinfekcije, za razliku od povraćanja ($\chi^2=9,222$; $p=0,002$) koje je bilo značajno češće kod koinficiranih.

Učestalost drugih dispeptičnih tegobe, umora ($\chi^2=0,682$; $p=0,409$), nelagodnosti u trbuha (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,092$), mučnine ($\chi^2=3,384$; $p=0,066$), gorušice ($\chi^2=2,839$; $p=0,092$) i nadimanja ($\chi^2=0,761$; $p=0,383$) se nije razlikovao između onih sa i bez koinfekcije.

Grupa kontrola (K): Nelagodnost (bol) u epigastrijumu ($\chi^2=34,478$; $p<0,001$), mučninu ($\chi^2=13,389$; $p<0,001$), gorušicu ($\chi^2=5,528$; $p=0,019$) i podrigivanje ($\chi^2=6,703$; $p=0,010$) su imali značajno češće ispitanici bez *H. pylori* infekcije, za razliku od povraćanja ($\chi^2=12,238$; $p<0,001$) koje se češće javljalo kod inficiranih. Učestalost umora ($\chi^2=3,340$; $p=0,068$), nadimanja ($\chi^2=1,163$; $p=0,281$) i vetrova ($\chi^2=2,543$; $p=0,111$) se nije razlikovala između inficiranih i neinficiranih.

Poređenje dve *H. pylori* pozitivne podgrupe (S1 vs K1): Ispitanici u podgrupi slučajeva su značajno češće imali nelagodnost u epigastrijumu (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,041$), mučninu (Fisherov test tačne verovatnoće; $p<0,001$) i povraćanje (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,036$). Nema razlike u javljanju umora (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,108$), gorušice (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,471$), nadimanja (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,100$), podrigivanja (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,816$) i vetrova (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,647$) između dve *H. pylori* pozitivne podgrupe.

Tabela broj 37. Prikaz kada nastaje nelagodnost kod pacijenata sa dispeptičnim tegobama

Nelagodnost	HIV pozitivni Grupa slučajeva		HIV negativni Grupa kontrola		<i>P vrednost</i>		
	S1 <i>H. pylori</i> pozitivni	S2 <i>H. pylori</i> negativni	K1 <i>H. pylori</i> pozitivni 43	K2 <i>H. pylori</i> negativni 133	S1 vs S2	K1 vs K2	S1 vs K1
Pre jela, n (%)	2 (11,8)	4 (9,8)	4 (9,3)	4 (3,0)	0,019	0,231	0,021
Posle jela, n (%)	11 (64,7)	12 (29,3)	13 (30,2)	42 (31,8)			
Nije vezano sa uzimanjem hrane, n (%)	4 (23,5)	25 (61,0)	26 (60,5)	86 (65,2)			

Grupa slučajeva (S): Kod ispitanika sa koinfekcijom nelagodnost se značajno češće javljala posle jela, za razliku od ispitanika bez koinfekcije kod kojih nelagodnost nije bila vezana sa uzimanjem hrane (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,019$).

Grupa kontrola (K): Nema statistički značajne razlike u nastajanju nelagodnosti između ispitanika sa i bez *H. pylori* infekcije ($\chi^2=2,928$; $p=0,231$).

Poređenje dve *H. pylori* pozitivne podgrupe slučajeva i kontrola (S1 vs K1): Nelagodnost se češće javljala posle jela u podgrupi slučajeva, za razliku od kontrolne podgrupe gde kod većine ispitanika nelagodnost nije bila vezana za uzimanje hrane (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,021$).

Tabela broj 38. Dužina trajanja nelagodnosti (bola) u epigastrijumu, u nedeljama, u grupi slučajeva

Dužina trajanja	n	\bar{x}	sd	med	min	max
<i>H. pylori</i> pozitivni	17	9,5	11,7	4,0	1,0	48,0
<i>H. pylori</i> negativni	41	14,6	18,8	6,0	1,0	78,0

Medijana dužine trajanja nelagodnosti kod PLHIV sa *ovom* infekcijom je 4 (opseg od 1 do 48), a kod onih bez *ove* infekcije je 6 (opseg od 1 do 78), što nije značajno različito (U=0,210; p=0,210).

Tabela broj 39. Dužina trajanja nelagodnosti (bola) u epigastrijumu, u nedeljama, u grupi kontrola

Dužina trajanja	n	\bar{x}	sd	med	min	max
<i>H. pylori</i> pozitivni	43	6,8	14,3	4,0	2,0	96,0
<i>H. pylori</i> negativni -	133	5,4	7,0	4,0	1,0	48,0

Medijana dužine trajanja nelagodnosti kod ispitanika kontrolne grupe sa *ovom* infekcijom je 4 (opseg od 2 do 96) a kod onih bez *ove* infekcije je 4 (opseg od 1 do 48) što nije značajno različito (U=0,511; p=0,511).

Tabela broj 40. Dužina trajanja nelagodnosti (bola) u epigastrijumu, u nedeljama, u dve *Helicobacter pylori* pozitivne podgrupe

Dužina trajanja	n	\bar{x}	sd	med	min	max
Grupa slučajeva	17	9,5	11,7	4,0	1,0	48,0
Grupa kontrola-	43	6,8	14,3	4,0	2,0	96,0

Medijana dužine trajanja nelagodnosti u podgrupi slučajeva je 4 (opseg od 1 do 48), u kontrolnoj podgrupi je 4 (opseg od 2 do 96) što nije značajna razlika (U=0,153; p=0,153).

Tabela 41. Vreme nastanka mučnine u odnosu na uzimanje hrane

Mučnina	HIV pozitivni Grupa slučajeva		HIV negativni Grupa kontrola		P vrednost		
	S1 <i>H.pylori</i> pozitivni	S2 <i>(H. pylori</i> negativni)	K1 <i>H. pylori</i> pozitivni	K2 <i>H. pylori</i> negativni	S1 vs S2	K1 vs K2	S1 vs K1
Pre jela, n (%)	3 (17,6)	5 (21,7)	8 (29,6)	3 (3,5)	0,009	<0,001	0,615
Posle jela, n (%)	10 (58,8)	3 (13,0)	12 (44,4)	39 (45,3)			
Nije vezano sa uzimanjem hrane, n (%)	4 (23,5)	15 (65,2)	7 (25,9)	44 (51,2)			

Grupa slučajeva (S): Kod koinficiranih mučnina se u većini slučajeva javljala posle jela, za razliku od neinficiranih kod kojih većinom pojava mučnine nije bila vezana sa uzimanjem hrane (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,009$).

Grupa kontrola (K): Većina ispitanika u kontrolnoj grupi je imalo mučninu nakon jela. Inficirani su češće imali mučninu pre jela za razliku od neinficiranih kod kojih mučnina češće nije bila vezana sa uzimanjem hrane ($\chi^2=17,329$; $p<0,001$).

H. pylori pozitivne podgrupe (S1 vs K1) se nisu razlikovale u tome kada nastaje mučnina (Fisherovtest tačne verovatnoće; $p=0,615$).

Tabela broj 42. Dužina trajanja mučnine izražena u nedeljama, u grupi slučajeva u odnosu na *Helicobacter pylori* koinfekciju

Dužina trajanja	n	\bar{x}	sd	med	min	max
<i>H. pylori</i> pozitivni	17	6,5	8,1	4,0	1,0	30,0
<i>H. pylori</i> negativni -	23	9,5	11,4	6,0	1,0	50,0

Medijana dužine trajanja mučnine pre EGDS kod PLHIV sa *H. pylori* koinfekcijom je 4 (opseg od 1 do 30) a kod PLHIV bez *H. pylori* infekcije je 6 (opseg od 1 do 50) što nije značajno različito ($U=0,186$; $p=0,186$).

Tabela broj 43. Dužina trajanja mučnine (nedelje), u grupi kontrola u odnosu na *Helicobacter pylori* infekciju

Dužina trajanja	n	\bar{x}	sd	med	min	max
<i>H. pylori</i> pozitivni	27	6,0	5,4	3,0	2,0	20,0
<i>H. pylori</i> negativni -	86	5,3	5,6	3,0	1,0	30,0

Medijana dužine trajanja mučnine pre EGDS kod ispitanika sa *H. pylori* infekcijom je 3 (opseg od 2 do 20) a kod ispitanika bez ove infekcije je 3 (opseg od 1 do 30) što nije statistički značajna razlika ($U=1098,0$; $p=0,656$).

Tabela broj 44. Dužina trajanja mučnine (nedelje) u dve *Helicobacter pylori* pozitivne podgrupe

Dužina trajanja	n	\bar{x}	sd	med	min	max
Grupa slučajeva	17	6,5	8,1	4,0	1,0	30,0
Grupa kontrola	27	6,0	5,4	3,0	2,0	20,0

Medijana dužine trajanja mučnine u podgrupi slučajeva je 4 (opseg od 1 do 30) nedelje, a ukontrolnoj 3 (opseg od 2 do 20) nedelje što nije statistički značajna razlika ($U=217,5$; $p=0,770$).

Tabela broj 45.

Učestalost gorušice i *Helicobacter pylori* infekcija

Gorušica	HIV pozitivni Grupa slučajeva		HIV negativni Grupa kontrola		<i>P</i> vrednost		
	S1 (<i>H. pylori</i> pozitivni) n=18	S2 (<i>H. pylori</i> negativni) n=25	K1 <i>H. pylori</i> pozitivni n=51	K2 <i>H. pylori</i> negativni n=129	S1 vs S2	K1 vs K2	S1 vs K1
<i>Koliko često se javlja, n (%)</i>							
Svakodnevno	6 (33,3)	4 (16,0)	10 (16,4)	62 (48,1)	0,233	<0,001	0,044
Često, ali ne svakodnevno	9 (50,0)	15 (60,0)	22 (36,1)	36 (27,9)			
Ponekad, retko	3 (16,7)	6 (24,0)	29 (47,5)	31 (24,0)			
<i>Kada se javlja, n (%)</i>							
Pre jela	1 (5,6)	3 (12,0)	19 (31,1)	7 (5,4)	0,130	<0,001	0,059
Posle jela	12(66,7)	9 (36,0)	25 (41,0)	51(39,5)			
Nije vezano sa hranom	5 (27,8)	13 (52,0)	17(27,9)	71(55,0)			
<i>Kako prolazi, n (%)</i>							
Posle jela	2 (11,1)	2 (8,0)	17(27,9)	11 (8,5)	1,000	0,002	0,182
Nije vezano sa hranom	9 (50,0)	12 (48,0)	32(52,5)	85 (65,9)			
Popije lek	7 (38,9)	11 (44,0)	12(19,7)	33 (25,6)			

Grupa slučajeva (S): Nema statistički značajne razlika između PLHIV sa i bez *H. pylori* koinfekcije, u grupi slučajeva, u odnosu na učestalost gorušice (U=181,5; p=0,233), njenog javljanja u odnosu na obroke (Fisherov test tačne verovatnoće; p=0,130) i prestanka (Fisherov test tačne verovatnoće; p=1,000).

Grupa kontrola (K): Gorušica se kod inficiranih javljala ponekad (retko) za razliku od neinficiranih kod kojih je većinom bila prisutna svakodnevno (U=2507,5; p<0,001). Kod inficiranih gorušica se najčešće javljala posle jela za razliku od neinficiranih kod kojih većinom nije bila vezana sa uzimanjem hrane ($\chi^2=26,646$; p<0,001). Kod većine ispitanika gorušica je prolazila spontano, međutim postoji razlika

između grupa jer je kod većeg broja inficiranih ispitanika prolazila posle jela za razliku od neinficiranih kod kojih je prolazila nakon uzimanja leka ($\chi^2=12,338$; $p=0,002$).

Poređenje dve *H. pylori* pozitivne podgrupe (S1 vs K1): Gorušica se u podgrupi slučajeva najčešće javljala “često ali ne svakodnevno”, za razliku od kontrolne podgrupe gde se najčešće javljala “ponekad, retko” (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,044$). Nije bilo razlike između dveju podgrupa u tome kada se javlja (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,059$) i kao prolazi gorušica (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,182$).

Tabela broj 46. Nadimanje i *Helicobacter pylori* infekcija

Nadimanje	HIV pozitivni Grupa slučajeva		HIV negativni Grupa kontrola		<i>P vrednost</i>		
	S1	S2	K1	K2	S1	K1	S1
	<i>H. pylori</i> pozitivni n=13	<i>H. pylori</i> negativni n=28	<i>H. pylori</i> pozitivni n=63	<i>H. pylori</i> negativni n=101	vs S2	vs K2	vs K1
Šta se nadima, n (%)							
Ceo trbuh	5 (38,5)	6 (21,4)	19 (30,2)	49 (48,5)	0,463	0,068	0,639
Više iznad pupka	6 (46,2)	18 (64,3)	26 (41,3)	31 (30,7)			
Više ispod pupka	2 (15,4)	4 (14,3)	18 (28,6)	21 (20,8)			
Kada se nadimanje javlja, n (%)							
Kada je stomak prazan	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,0)	0,116	<0,001	<0,001
Posle jela	9 (69,2)	12 (42,9)	7 (11,1)	43 (42,6)			
Nije vezano sa uzimanjem hrane	4 (30,8)	16 (57,1)	56 (88,9)	57 (56,4)			

Grupa slučajeva (S): Nema statistički značajne razlike između ispitanika sa i bez *H. pylori* koinfekcije u grupi slučajeva u odnosu kada se javlja nadimanje (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,463$) i koji deo trbuha se nadima ($\chi^2=2,472$; $p=0,116$).

Grupa kontrola (K): Nema statistički značajne razlike u odnosu koji se deo trbuha se nadima između onih sa i bez *H. pylori* infekcije u kontrolnoj grupi ($\chi^2=5,389$; $p=0,068$). Nadimanje je kod najvećeg broja ispitanika sa infekcijom nije bilo vezano sa uzimanjem hrane, dok se značajno češće javljalo posle jela kod neinficiranih ($\chi^2=19,152$; $p<0,001$).

Poređenje dve *H. pylori* pozitivne podgrupe (S1 vs K1): U podgrupi slučajeva nadimanje se najčešće javljalo posle jela, za razliku od kontrolne podgrupe gde najčešće nije bilo vezano sa uzimanjem hrane (Fisherov test tačne verovatnoće; $p<0,001$). Dve *H. pylori* pozitivne podgrupe se nisu razlikovale u tome koji deo trbuha se nadima (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,639$).

Tabela broj 47. Apetit i gubitak u telesnoj težini i stress, i *Helicobacter pylori* infekcija

	HIV pozitivni Grupa slučajeva		HIV negativni Grupa kontrola		P vrednost		
	S1 <i>(H. pylori</i> pozitivni) n=24	S2 <i>(H. pylori</i> negativni n=46	K1 <i>H. pylori</i> pozitivni n=92	K2 <i>H. pylori</i> negativni n=162	S1 vs S2	K1 vs K2	S1 vs K1
Dobar apetit, n (%)	17 (70,8)	42 (91,3)	73 (79,3)	119 (73,5)	0,038	0,293	0,413
Gubitak u telesnoj težini, n (%)	11 (45,8)	14 (30,4)	21 (22,8)	36 (22,2)	0,202	0,912	0,039
Stres u toku godinu dana pre EGDS, n (%)	11 (45,8)	25 (54,3)	62 (67,4)	34 (21,0)	0,499	<0,001	0,061

Grupa slučajeva (S): Dobar apetit su imali značajno češće ispitanici bez *H. pylori* koinfekcije (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,038$). Gubitak u telesnoj težini ($\chi^2=1,629$; $p=0,202$) i izloženost stresu ($\chi^2=0,458$; $p=0,499$) nemaju uticaj na *H. pylori* koinfekciju.

Grupa kontrola (K): Apetiti ($\chi^2=1,104$; $p=0,293$) i gubitak u telesnoj težini ($\chi^2=0,012$; $p=0,912$) nisu uticali na *H. pylori* infekciju. Inficirani su bili značajno češće izloženi stresu u odnosu na neinficirane ($\chi^2=53,742$; $p<0,001$).

Poređenje dve *H. pylori* pozitivne podgrupe (S1 vs K1): Ispitanici iz podgrupe slučajeva su imali značajno češće gubitak u telesnoj težini (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,039$). Većina ispitanika sa *H. pylori* infekcijom je imalo dobar apetit (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,413$). Nema razlike između podgrupa u doživljenom stresu godinu dana pre EGDS (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,061$).

Tabela broj 48. Uticaj vrednosti CD4 + T limfocita/ μ l na dispeptične tegobe u grupi slučajeva u odnosu na *Helicobacter pylori* koinfekciju

Dispeptične tegobe	<i>H. pylori</i> pozitivni		<i>H. pylori</i> negativni		<i>P</i> vrednost
	CD4<200	CD4 \ge 200	CD4<200	CD4 \ge 200	
Umor, n (%)	5 (20,8)	19 (79,2)	4 (18,2)	18 (81,8)	1,000
Nelagodnost (bol) u epigastrijumu, n (%)	9 (22,0)	32 (78,0)	0 (0)	5 (100)	0,566
Mučnina, n (%)	6 (27,3)	16 (72,7)	3 (12,5)	21 (87,5)	0,276
Gorušica, n (%)	4 (16,0)	21 (84,0)	5 (23,8)	16 (76,2)	0,711
Nadimanje, n (%)	6 (21,4)	22 (78,6)	3 (16,7)	15 (83,3)	1,000
Podrigivanje, n (%)	7 (20,0)	28 (80,0)	2 (18,2)	9 (81,8)	1,000
Povraćanje, n (%)	2 (33,3)	4 (66,7)	7 (17,5)	33 (82,5)	0,581
Vetrovi, n (%)	6 (18,8)	26 (81,3)	3 (21,4)	11 (78,6)	1,000
Dobar apetit, n (%)	7 (16,7)	35 (83,3)	2 (50,0)	2 (50,0)	0,167

Vrednosti CD4+ T- limfocita (CD4<200; CD4 \ge 200) nisu uticale na dispeptične tegobe [umor (Fisherov test tačne verovatnoće; p=1,000); nelagodnost u epigastrijumu (Fisherov test tačne verovatnoće; p=0,566), mučnina (Fisherov test tačne verovatnoće; p=0,276), gorušica (Fisherov test tačne verovatnoće; p=0,711); nadimanje (Fisherov test tačne verovatnoće; p=1,000); podrigivanje (Fisherov test tačne verovatnoće; p=1,000); povraćanje (Fisherov test tačne verovatnoće; p=0,581); vetrovi (Fisherov test tačne verovatnoće; p=1,000); dobar apetit (Fisherov test tačne verovatnoće; 0,167)] kod PLHIV u odnosu na *H. pylori* koinfekciju

4.3.6. Podaci o navikama

Tabela broj 49. Podaci o navikama u odnosu na *Helicobacter pylori* infekciju

	HIV pozitivni Grupa slučajeva		HIV negativni Grupa kontrola		<i>P vrednost</i>		
	S1 <i>H. pylori</i> pozitivni n=24	S2 <i>H. pylori</i> negativni n=46	K1 <i>H. pylori</i> pozitivni n=92	K2 <i>H. pylori</i> negativni n=162	S1 vs S2	K1 vs K2	S1 vs K1
Pušenje, n (%)	19 (79,2)	24 (52,2)	32 (34,8)	48 (29,6)	0,028	0,395	<0,001
Alkoholna pića, n (%)	14 (58,3)	16 (34,8)	55 (59,8)	80 (49,4)	0,059	0,110	1,000
Opijanje, n (%)	3 (12,5)	5 (10,9)	13 (14,1)	20 (12,3)	1,000	0,684	1,000
Psihoaktivne supstance, n (%)	6 (25,0)	7 (15,2)	0 (0)	5 (3,1)	0,346	0,165	<0,001
Kafa, n (%)	23 (95,8)	34 (73,9)	80 (87,0)	125 (77,2)	0,027	0,057	0,297
Čaj, n (%)	19 (79,2)	43 (93,5)	74 (80,4)	144 (88,9)	0,113	0,063	1,000
Voćni sok, n (%)	16 (66,7)	32 (69,6)	44 (49,4)	54 (33,3)	0,804	0,012	0,169
Gazirana pića, n (%)	11 (45,8)	18 (39,1)	31 (33,7)	19 (11,7)	0,589	<0,001	0,341
Mineralna voda, n (%)	14 (58,3)	26 (56,5)	71 (77,2)	88 (54,3)	0,884	<0,001	0,074
Sport, n (%)	4 (16,7)	13 (28,3)	13 (14,1)	26 (16,0)	0,283	0,683	0,751
Rekreacija, n (%)	29 (31,5)	66 (40,7)	29 (31,5)	66 (40,7)	0,144	0,144	0,467

Grupa slučajeva (S): Navika pušenja ($\chi^2=4,850$; $p=0,028$) i pijenja kafe (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,027$) su imali značajno češće koinficirani. Između koinficiranih i neinficiranih nije bilo značajne razlike u konzumiranju alkoholnih pića ($\chi^2=3,572$; $p=0,059$), opijanju (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=1,000$), upotrebi psihoaktivnih supstanci (droge) (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,346$), pijenju čaja (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,113$), voćnih sokova ($\chi^2=0,061$; $p=0,804$), gaziranih pića ($\chi^2=0,292$; $p=0,589$), mineralne vode ($\chi^2=0,021$; $p=0,884$), bavljenja sportom ($\chi^2=1,153$; $p=0,283$) i upražnjavanju rekreacije ($\chi^2=0,320$; $p=0,572$).

Grupa kontrola (K): Inficirani su imali značajno češće naviku pijenja voćnih sokova ($hi=6,260$; $p=0,012$), gaziranih pića ($\chi^2=17,910$; $p<0,001$) i mineralne vode ($\chi^2=13,089$; $p<0,001$). Nema značajne razlike između inficiranih i neinficiranih u navici pušenja ($\chi^2=0,722$; $p=0,395$), konzumiranju alkoholnih pića ($\chi^2=2,549$; $p=0,110$), opijanju ($\chi^2=0,165$; $p=0,684$), upotrebi psihoaktivnih supstanci (droge) (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,165$), navici pijenja kafe ($\chi^2=3,616$; $p=0,057$), čaja ($\chi^2=3,448$; $p=0,063$), bavljenjem sportom ($\chi^2=0,166$; $p=0,683$) i upražnjavanjem rekreacije ($\chi^2=2,130$; $p=0,144$).

Poređenje dve *H. pylori* pozitivne podgrupe (S1 vs K1): U podgrupi slučajeva bilo je značajno više pušača (Fisherov test tačne verovatnoće; $p<0,001$) i značajno više ispitanika iz ove podgrupe je koristilo psihoaktivne supstance (Fisherov test tačne verovatnoće; $p<0,001$). Nema razlike u konzumiranju alkoholnih pića (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=1,000$), opijanju (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=1,000$), konzumiranju kafe (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,297$), čaja (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=1,000$), voćnih sokova (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,169$), gaziranih pića (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,341$), mineralne vode (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,074$), bavljenja sportom (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,751$) i upražnjavanja rekreacije (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,467$) između dve *H. pylori* pozitivne podgrupe.

4.3.7. Podaci o ishrani

Tabela broj 50. Stepen indeksa telesne mase (BMI) u odnosu na prisustvo *Helicobacter pylori* infekcije

Stepen indeksa telesne mase (BMI)	HIV pozitivni Grupa slučajeva		HIV negativni Grupa kontrola		<i>P vrednost</i>		
	S1 <i>H.pylori</i> pozitivni n=24	S2 <i>H. pylori</i> negativni n=46	K1 <i>H. pylori</i> pozitivni n=92	K2 <i>H. pylori</i> negativni n=162	S1 vs S2	K1 vs K2	S1 vs K1
< 18,5	4 (16,7)	1 (2,2)	4 (4,3)	7 (4,3)	0,144	0,160	0,012
18,5-24,9	14 (58,3)	30 (65,2)	44 (47,8)	93 (57,4)			
25-29,9	6 (25,0)	13 (28,3)	36 (39,1)	52 (32,1)			
30 i više	0 (0)	2 (4,3)	8 (8,7)	10 (6,2)			

Grupa slučajeva (S): Nema statistički značajne razlike u vrednostima stepena indeksa telesne mase u PLHIV sa i bez *H. pylori* koinfekcije (U=451,0;p=0,144).

Grupa kontrola (K): Ispitanici sa i bez *H. pylori* infekcije su imali sličan stepen indeksa telesne mase (U=6744,0; p=0,160).

Poređenje dve *H. pylori* pozitivne podgrupe (S1 vs K1): Ispitanici u podgrupi slučajeva su imali značajno niži stepen BMI u odnosu na kontrolnu podgrupu (U=768,0; p=0,012).

Tabela broj 51. Broj dnevnih obroka, najobilniji i najmanje obilan dnevni obrok u odnosu na *H. pylori* infekciju

	HIV pozitivni Grupa slučajeva		HIV negativni Grupa kontrola		<i>P vrednost</i>		
	S1 <i>(H. pylori</i> pozitivni) n=24	S2 <i>(H. pylori</i> negativni n=46	K1 <i>H. pylori</i> pozitivni n=92	K2 <i>H. pylori</i> negativni n=162	S1 vs S2	K1 vs K2	S1 vs K1
Dnevni broj obroka, n (%)							
3 (dor, ruč, več)	16 (66,7)	23 (50,0)	62 (67,4)	88 (54,3)	0,410	0,009	0,005
2 (dor, ruč)	1 (4,2)	4 (8,7)	0 (0)	12 (7,4)			
2 (dor, več)	3 (12,5)	13 (28,3)	28 (30,4)	53 (32,7)			
2 (ruč, več)	4 (16,7)	6 (13,0)	2 (2,2)	9 (5,6)			
Najobilniji dnevni obrok, n (%)							
Doručak	4 (16,7)	11 (23,9)	0 (0)	59 (36,4)	0,781	<0,001	0,002
Ručak	15 (62,5)	26 (56,5)	74 (80,4)	87 (53,7)			
Večera	5 (20,8)	9 (19,6)	18 (19,6)	16 (9,9)			
Najmanje obilan dnevni obrok, n (%)							
Doručak	9 (37,5)	19 (41,3)	52 (56,5)	52 (32,1)	0,947	<0,001	0,044
Ručak	3 (12,5)	5 (10,9)	2 (2,2)	13 (8,0)			
Večera	12 (50,0)	22 (47,8)	38 (41,3)	97 (59,9)			

Legenda dor –doručak, *ruč* – ručak, *več* -večera

Grupa slučajeva (S): Nema statistički značajna razlike u broju i vrsti dnevnih obroka između PLHIV sa i bez *H. pylori* koinfekcije (Fišerov test tačne verovatnoće; p=0,410). Nema statistički značajne razlika u vrsti najobilnijeg dnevnog obroka između PLHIV sa i bez *H. pylori* ko-infekcije ($\chi^2=0,495$; p=0,781). Nema statistički značajne razlika u vrsti najmanje obimnog dnevnog obroka između PLHIV sa i bez *H. pylori* koinfekcije ($\chi^2=0,109$; p=0,947).

Grupa kontrola (K): Kontrole sa *H. pylori* infekcijom su značajno češće imali po tri dnevna obroka, za razliku od onih bez *ove* infekcije koji su značajno češće imali dva

dnevna obroka (Fišerov test tačne verovatnoće; $p=0,009$). Kod inficiranih je značajno češće najobimniji dnevni obrok bio ručak, dok su neinficirani značajno češće imali doručak kao najobimniji dnevni obrok ($\chi^2=44,236$; $p<0,001$). Doručak je bio najmanje obiman obrok kod inficiranih, a večera kod neinficiranih, što je značajno različito ($\chi^2=15,757$; $p<0,001$).

Poređenje dve *H. pylori* pozitivne podgrupe (S1 vs K1): Većina *H. pylori* inficiranih je imala tri dnevna obroka. Podgrupe su se značajno razlikovale kod ispitanika koji su imali dva dnevna obroka. U podgrupi slučajeva ispitanici sa dva obroka su najčešće imali ručak i večeru, a u podgrupi kontrola doručak i večeru (Fisherov test tačne verovatnoće, $p=0,005$). Ispitanici iz podgrupe slučajeva su značajno češće kao najobilniji dnevni obrok imali doručak, za razliku od ispitanika iz kontrolne podgrupe su značajno češće imali ručak kao najobilniji obrok (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,002$). Večera je bila najmanje obilan obrok u grupi slučajeva dok je doručak bio najmanje obilan obrok u podgrupi kontrola (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,044$).

Tabela broj 52. Uticaj načina pripreme hrane i učestalosti konzumiranja na *Helicobacter pylori* infekciju

	HIV pozitivni Grupa slučajeva		HIV negativni Grupa kontrola		<i>P</i> vrednost		
	S1	S2	K1	K2	S1	K1	S1
	<i>H. pylori</i> pozitivni n=24	<i>H. pylori</i> negativni n=46	<i>H. pylori</i> pozitivni n=92	<i>H. pylori</i> negativni n=162	vs S2	vs K2	vs K1
<i>Barena, n (%)</i>							
Vrlo retko, nikada	5 (20,8)	1 (2,2)	37 (40,2)	35 (21,6)	0,172	0,002	0,046
1-2 puta mesečno	6 (25,0)	10 (22,2)	24 (26,1)	27 (16,7)			
Nedeljno	6 (25,0)	21 (46,7)	15 (16,3)	78 (48,1)			
Svakodnevno	7 (29,2)	13 (28,9)	16 (17,4)	22 (13,6)			
<i>Dinstana, n (%)</i>							
Vrlo retko, nikada	3 (12,5)	0 (0)	5 (5,4)	9 (5,6)	0,950	0,995	0,147
1-2 puta mesečno	3 (12,5)	6 (13,3)	8 (9,8)	30 (18,6)			
Nedeljno	9 (37,5)	27 (60,0)	71 (77,2)	96 (59,3)			
Svakodnevno	9 (37,5)	12 (26,7)	7 (7,6)	27 (16,7)			
<i>Pržena, n (%)</i>							
Vrlo retko, nikada	3 (12,5)	10 (22,2)	3 (3,3)	42 (25,9)	0,511	<0,001	0,816
1-2 puta mesečno	3 (12,5)	9 (20,0)	20 (21,7)	46 (28,4)			
Nedeljno	16 (66,7)	18 (40,0)	61 (66,3)	72 (44,4)			
Svakodnevno	2 (8,3)	8 (17,8)	8 (8,7)	2 (1,2)			
<i>Pečena, n (%)</i>							
Vrlo retko, nikada	11 (45,8)	5 (11,1)	1 (1,1)	24 (14,8)	0,055	0,008	0,002
1-2 puta mesečno	1 (4,2)	12 (26,7)	19 (20,7)	24 (14,8)			
Nedeljno	10 (41,7)	21 (46,7)	65 (70,7)	114(70,4)			
Svakodnevno	2 (8,3)	7 (15,6)	7 (7,6)	0 (0)			
<i>Dimljena, n (%)</i>							
Vrlo retko, nikada	15 (62,5)	34 (75,6)	40 (43,5)	104(64,2)	0,266	0,002	0,198
1-2 puta mesečno	3 (12,5)	5 (11,1)	31 (33,7))			
Nedeljno	6 (25,0)	4 (8,9)	12 (13,0)	29 (17,9)			
Svakodnevno	0 (0)	2 (4,4)	9 (9,8)	29 (17,9) 0 (0)			
<i>Hrana sa roštilja, n (%)</i>							
Vrlo retko, nikada	7 (29,2)	13 (28,9)	7 (7,6)	57 (35,2)	0,838	<0,001	0,009
1-2 puta mesečno	10 (41,7)	15 (33,3)	27 (29,3)	57 (35,2)			
Nedeljno	4 (16,7)	15 (33,3)	58 (63,0)	47 (29,0)			
Svakodnevno	3 (12,5)	2 (4,4)	0 (0)	1 (0,6)			

Grupa slučajeva (S): Između ispitanika u grupi slučajeva sa i bez *H. pylori* koinfekcije nije bilo značajne razlike u konzumiranju barene (U=437,0; p=0,172), dinstane (U=535,5; p=0,950), pržene (U=491,5; p=0,511), pečene (U=396,5; p=0,055), dimljene (U=469,5; p=0,266) i hrane sa roštilja (U=524,5; p=0,838).

Grupa kontrola (K): Barenu hranu su značajno ređe jeli inficirani u odnosu na neinficirane (U=5742,5; p=0,002). Nije bilo razlike između onih sa i bez *H. pylori* infekcije u konzumiranju dinstane hrane (U=7449,0;p=0,995). Prženu (U=4689,0; p<0,001), pečenu (U=6249,0; p=0,008), dimljenu (U=5922,5; p=0,002) i hranu sa roštilja (U=4421,0; p<0,001) hranu su značajno češće jeli inficirani u odnosu na neinficirane.

Poređenje dve *H. pylori* pozitivne podgrupe (S1 vs K1): Ispitanici iz podgrupe slučajeva češće jedu bareni hranu nedeljno i svakodnevno, za razliku od ispitanika iz podgrupe kontrola koji to čine vrlo retko i 1-2 puta mesečno (U=822,5; p=0,046). Pečenu hranu češće jedu nedeljno ispitanici iz kontrolne podgrupe, za razliku od grupe slučajeva koji je većinom retko jedu (U=718,0; p=0,002). Hranu sa roštilja ređe jedu ispitanici iz podgrupe slučajeva u odnosu na kontrole (U=757,5; p=0,009). Ispitanici iz dve podgrupe jednako često jedu dinstanu (U=930,0; p=0,147), prženu (U=1075,5; p=0,816) i dimljenu hranu (U=928,5; p=0,198).

Tabela broj 53. Uticaj vrste masnoće i količine kuhinjske soli na *Helicobacter pylori* infekciju

	HIV pozitivni Grupa slučajeva		HIV negativni Grupa kontrola		<i>P vrednost</i>		
	S1 <i>H. pylori</i> pozitivni n=24	S2 <i>H. pylori</i> negativni n=46	K1 <i>H. pylori</i> pozitivni n=92	K2 <i>H. pylori</i> negativni n=162	S1 vs S2	K1 vs K2	S1 vs K1
<i>Vrsta masnoće, n (%)</i>							
Biljno ulje	7 (29,2)	30 (66,7)	43 (46,7)	98 (60,9)	0,002	0,030	0,005
Svinjska mast	3 (12,5)	0 (0)	0(0)	0(0)			
Obe vrste	14 (58,3)	15 (33,3)	49 (53,3)	63 (39,1)			
<i>Količina kuhinjske soli, n (%)</i>							
Malo	14 (58,3)	11 (24,4)	18 (19,6)	39 (24,2)	0,001	0,305	<0,001
Malo	10 (41,7)	22 (48,9)	55 (59,8)	95 (59,0)			
Umereno	0 (0)	12 (26,7)	19 (20,7)	27 (16,8)			
Dosta							

Grupa slučajeva (S): Većina ispitanika sa ko-infekcijom je koristilo obe vrste masnoće, za razliku od onih bez ove koinfekcije koji su češće koristili biljno ulje (Fišerov test tačne verovatnoće; $p=0,002$). Ispitanici sa ko-infekcijom su značajno češće koristili malu količinu soli u ishrani, za razliku od neinficiranih koji većinom koriste umerenu količinu soli u ishrani ($U=297,0$; $p=0,001$).

Grupa kontrola (K): Većina inficiranih je koristila obe vrste masnoće, dok su neinficirani većinom koristili biljno ulje ($\chi^2=4,738$; $p=0,030$). Nema značajne razlike u konzumiranju količini kuhinjske soli između onih sa i bez *H. pylori* infekcije u grupi kontrola ($U=6901,0$; $p=0,305$).

Poređenje dve *H. pylori* pozitivne podgrupe (S1 vs K1): Većina inficiranih je najčešće koristila obe vrste masnoće ali su se podgrupe statistički značajno razlikovale jer su biljno ulje značajno češće koristili ispitanici iz podgrupe kontrola dok su ispitanici iz grupe slučajeva češće koristili svinjsku mast (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,005$). Ispitanici u podgrupi slučajeva su češće koristili malu količinu soli za razliku od ispitanika u kontrolnoj podgrupi koji su najčešće koristili umerenu i veliku količinu soli ($U=581,0$; $p<0,001$).

4.3.8. Endoskopski i patohistološki nalaz

Tabela broj 54. Endoskopski i histološki nalazi sluznice želuca i dvanaestopalačnog creva u grupi slučajeva i kontrola

	HIV pozitivni Grupa slučajeva		HIV negativni Grupa kontrola		<i>P vrednost</i>		
	S1 (<i>H. pylori</i> pozitivni) n=24	S2 (<i>H. pylori</i> negativni) n=46	K1 <i>H. pylori</i> pozitivni n=92	K2 <i>H. pylori</i> negativni n=162	S1 vs S2	K1 vs K2	S1 vs K1
Patološki endoskopski nalaz, n (%) Želudac	16 (66,7)	16 (34,8)	81 (88,0)	19 (11,7)	0,011	<0,001	0,025
Patološki endoskopski nalaz, n (%) Duodenum	1 (4,2)	4 (8,7)	5 (5,4)	2 (1,2)	0,654	0,102	1,000
Patološki histološki nalaz, n (%) Želudac	23 (95,8)	16 (34,8)	88 (95,7)	21 (13)	<0,001	<0,001	1,000
Patološki histološki nalaz, n (%) Duodenum	1 (4,2)	5 (10,9)	5 (5,4)	2 (1,2)	0,656	0,102	1,000

Grupa slučajeva (S): Patološki endoskopski nalaz želuca (eritem, edem, vidljiv vaskularni crtež, trošnost mukoze, erozije ili hemoragične lezije, eksudat) su imali statistički značajno češće PLHIV sa *H. pylori* koinfekcijom u odnosu na PLHIV bez koinfekcije ($\chi^2=6,461$; $p=0,011$). Patološki endoskopski nalaz dvanaestopalačnog creva su imali jednako često ispitanici sa i bez koinfekcije (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,654$). PLHIV sa *H. pylori* koinfekcijom su imali statistički značajno češći patološki histološki nalaz sluznice želuca u odnosu na one bez ko-infekcije ($\chi^2=23,824$, $p<0,001$). Učestalost patološkog histološkog nalaza sluznice dvanaestopalačnog creva je bila slična kod onih sa i bez *H. pylori* koinfekcije (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,656$).

Grupa kontrola (K): Patološki endoskopski nalaz želuca (eritem, edem, vidljiv vaskularni crtež, trošnost mukoze, erozije ili hemoragične lezije, eksudat) su imali statistički značajno češće ispitanici sa *H. pylori* infekcijom ($\chi^2=143,165$; $p < 0,001$), dok je patološki endoskopski nalaz dvanaestopalačnog creva je bio jednako čest u obe podgrupe kontrola (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,102$). Ispitanici sa *H. pylori* infekcijom su imali statistički značajno češći patološki histološki nalaz sluznice želuca u odnosu na one bez infekcije ($\chi^2=163,772$, $p < 0,001$), dok se učestalost patološkog histološkog nalaza sluznice dvanaestopalačnog creva se nije razlikovao u obe podgrupe kontrola (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,102$).

Poređenje dve *H. pylori* pozitivne podgrupe (S1 vs K1): Patološki endoskopski nalaz želuca (eritem, edem, vidljiv vaskularni crtež, trošnost mukoze, erozije ili hemoragične lezije, eksudat) su imali statistički značajno češće ispitanici u *H. pylori* pozitivnoj podgrupi kontrola (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,025$). Nema statistički značajne razlike u učestalosti patološkog endoskopskog nalaza dvanaestopalačnog creva (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=1,000$), niti između histološkog nalaza želuca (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=1,000$) i dvanaestopalačnog creva (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=1,000$) između dve *H. pylori* pozitivne podgrupe.

Tabela broj 55. Histološki nalaz sluznice želuca u dve *Helicobacter pylori* pozitivne podgrupe slučajeva i kontrola

	HIV pozitivni Grupa slučajeva	HIV negativni Grupa kontrola	<i>P vrednost</i>
	S1 <i>(H. pylori</i> pozitivni n=24	K1 <i>H. pylori</i> pozitivni n=92	S1 vs K1
Topografska lokalizacija gastritisa, n (%)			
Antrum	6 (25,0)	22 (23,9)	1,000
Korpus	0 (0)	1 (1,1)	
Pan-gastritis	18 (75,0)	69 (75,0)	
Gustina <i>H. pylori</i>, n (%)			
retko (+)	5 (20,8)	22 (23,9)	0,340
osrednje (++)	7 (29,2)	36 (39,1)	
obilno (+++)	12 (50,0)	34 (37,0)	
Aktivnost, n (%)			
retko (+)	11 (45,8)	48 (52,2)	0,557
osrednje (++)	10 (41,7)	35 (38,0)	
obilno (+++)	3 (12,3)	9 (9,8)	
Limfoidni folikuli, n (%)			
Nema	14 (58,3)	41 (44,6)	0,225
retko (+)	9 (37,5)	45 (48,9)	
osrednje (++)	1 (4,2)	2 (2,2)	
obilno (+++)	0 (0)	4 (4,3)	
Mononuklearne ćelije, n (%)			
nema	0 (0)	1 (1,1)	0,340
retko (+)	8 (33,3)	16 (17,4)	
osrednje (++)	9 (37,5)	46 (50,0)	
obilno (+++)	7 (29,2)	29 (31,5)	
Atrofija, n (%)			
nema	24 (100)	86 (93,5)	0,342
retko (+)	0 (0)	6 (6,5)	
Intestinalna metaplazija, n (%)			
nema	18 (75,0)	63 (68,5)	0,505
retko (+)	6 (25,0)	27 (29,3)	
osrednje (++)	0 (0%)	2 (2,2)	

Većina ispitanika je imala pangastritis. Topografska lokalizacija gastritisa je bila slična u obe podgrupe *H. pylori* pozitivnih (Fisherov test tačne verovatnoće; p=1,000).

Stepen kolonizacije *H. pylori* između ispitivanih podgrupa se nije statistički značajno razlikovao ($U=973,0$; $p=0,340$). Stepen aktivnosti se takođe nije statistički značajno razlikovao između ispitivanih podgrupa ($U=1026,5$; $p=0,557$). Intenzitet limfoidnih folikula ($U=945,5$; $p=0,225$), infiltracije mononuklearnim ćelijama ($U=974,5$; $p=0,340$), atrofija sluznice (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,342$) i intestinalna metaplazija ($U=1026,0$; $p=0,505$) su bili slične u obe *H. pylori* pozitivne podgrupe. Većina ispitanika je imala hronični ne-atrofični gastritis.

4.3.9. Logistička regresija

4.3.9.1. Univarijantne logističke regresije sa *Helicobacter pylori* infekcijom zavisnom varijbalom u grupi slučajeva

Tabela broj 56. Univarijantne logističke regresije sa *Helicobacter pylori* infekcijom zavisnom varijbalom u grupi slučajeva

Nezavisna varijabla	B	p	OR	95% interval poverenja	
				donja granica	gornja granica
Starost	0,014	0,507	1,01	0,97	1,06
Pol	0,671	0,259	1,96	0,61	6,27
Obrazovanje	-0,680	0,155	0,51	0,20	1,29
<i>Prebivalište</i>					
Grad	referentna kategorija				
selo	1,341	0,088	3,82	0,82	17,84
prigradsko naselje	0,137	0,881	1,15	0,19	6,87
Broj članova porodice	0,276	0,094	1,32	0,95	1,82
Porodična anamneza HPP+	0,836	0,343	2,31	0,41	12,99
Apetit	-1,464	0,034	0,23	0,06	0,89
Stres	-0,341	0,499	0,71	0,26	1,91
BMI	-0,733	0,101	0,48	0,20	1,15
<i>Dnevni broj obroka</i>					
3. doručak, ručak, večera	referentna kategorija				
2. doručak i ručak	-1,023	0,379	0,36	0,04	3,52
2. doručak i večera	-1,103	0,125	0,33	0,08	1,36
2. ručak i večera	-0,043	0,953	0,96	0,23	3,95
Hrana – barena	-0,467	0,095	0,63	0,36	1,09
Hrana – dinstana	-0,219	0,498	0,80	0,43	1,52
Hrana – pržena	0,196	0,469	1,22	0,72	2,07
Hrana – pečena	-0,571	0,034	0,56	0,33	0,96
Hrana – dimljena	0,274	0,346	1,32	0,74	2,33
Hrana – sa roštilja	-0,010	0,971	0,99	0,58	1,70
Vrsta masnoće (obe vs biljno ulje)	1,386	0,013	4,00	1,33	12,00
EGDS makroskop	1,322	0,013	3,75	1,32	10,64
CD4	0,001	0,193	1,00	1,00	1,00
PCR	<0,001	0,503	1,00	1,00	1,00

U HIV pozitivnoj grupi, u univarijantnim logističkim modelima, statistički značajni prediktori nastanka *H. pylori* infekcije su: slabiji apetit (B=-1,163; p=0,034), manje korišćenje pečene hrane (B=-0,571; p=0,034), upotreba obe vrste masnoće

($B=1,386$; $p=0,013$) u odnosu na biljno ulje i patološki endoskopski (makroskopski) nalaz ($B=1,322$; $p=0,013$).

Zbog nepovoljnog odnosa ishoda od interesa i broja potencijalnih prediktora multivarijantna logistička regresija kod PLHIV nije rađena.

4.3.9.2. Univarijantne logističke regresije sa *Helicobacter pylori* infekcijom zavisnom varijablom u grupi kontrola

Tabela broj 57. Univarijantne logističke regresije sa *Helicobacter pylori* infekcijom zavisnom varijablom u grupi kontrola

Nezavisna varijabla	B	p	OR	95% interval poverenja	
				donja granica	gornja granica
Starost	-0,005	0,590	1,00	0,98	1,01
Pol	-0,087	0,742	0,92	0,55	1,54
Obrazovanje	0,130	0,604	1,14	0,70	1,87
<i>Prebivalište</i>					
Grad	referentna kategorija				
selo	-0,116	0,863	0,89	0,26	3,05
prigradsko naselje	0,298	0,604	1,34	0,45	3,98
Broj članova porodice	0,430	<0,001	1,54	1,23	1,92
Porodična anamneza HPP+	2,514	<0,001	12,36	5,89	25,93
Apetit	0,328	0,295	1,39	0,75	2,56
Stres	2,052	<0,001	7,78	4,37	13,86
BMI	0,253	0,182	1,29	0,89	1,87
<i>Dnevni broj obroka</i>					
3. doručak, ručak, večera	referentna kategorija				
2. doručak i ručak	-20,853	0,999	<0,01	-	-
2. doručak i večera	-0,288	0,315	0,75	0,43	1,31
2. ručak i večera	-1,154	0,149	0,31	0,07	1,51
Hrana – barena	-0,398	0,002	0,67	0,52	0,86
Hrana – dinstana	-0,002	0,993	1,00	0,69	1,44
Hrana – pržena	1,053	<0,001	2,87	1,92	4,28
Hrana – pečena	0,712	0,002	2,04	1,30	3,18
Hrana – dimljena	0,459	0,002	1,58	1,18	2,12
Hrana – sa roštilja	1,051	<0,001	2,86	1,96	4,18
Vrsta masnoće (obe vs biljno ulje)	0,572	0,030	1,77	1,06	2,97
EGDS makroskop	4,015	<0,001	55,42	25,13	122,24

U kontrolnoj grupi, u univarijantnim logističkim modelima, statistički značajni prediktori nastanka *H. pylori* infekcije su: veći broj članova porodice (B=0,430; p<0,001), pozitivna porodična anamneza za *H. pylori* (B=2,514; p<0,001), stres (B=2,052; p<0,001), manje korišćenje barene hrane (B=-0,398; p=0,002), veće korišćenje pržene hrane u ishrani (B=1,053; p<0,001), veće korišćenje pečene hrane u ishrani (B=0,712; p=0,002), veće korišćenje dimljene hrane u ishrani (B=0,459; p=0,002), veće korišćenje

hrane sa roštilja ($B=1,051$; $p<0,001$), upotreba obe vrste masnoće ($B=0,572$; $p=0,030$) u odnosu na biljno ulje i patološki endoskopski (makroskopski) nalaz ($B=4,015$; $p<0,001$).

4.3.9.1. Multivarijantna logistička regresija sa *Helicobacter pylori* infekcijom zavisnom varijablom u grupi kontrola

U model multivarijantne logističke regresije uključeni su oni prediktori *H. pylori* infekcije koji su u modelima univarijantne logističke regresije bili statistički značajni, na nivou značajnosti od 0,05. Model sadrži 10 prediktora navedenih u Tabeli br 57 koju su upoređeni na 137 ispitanika (od kojih je 89 imalo ishod od interesa). Ceo model (sa svim prediktorima) bio je statistički značajan ($\chi^2=248,8$; DF=10; $p<0,001$). Ne postoji značajna multikolinearnost između prediktora.

Tabela br. 58 Multivarijantna logistička regresija sa *Helicobacter pylori* infekcijom zavisnom varijablom u grupi kontrola

Nezavisna varijabla	B	p	OR	95% interval poverenja	
				donja granica	gornja granica
Broj članova porodice	0,614	0,038	1,85	1,04	3,30
Porodična anamneza HPP+	4,078	<0,001	59,02	8,43	412,94
Stres	4,323	<0,001	75,42	10,68	532,36
Hrana – barena	-0,189	0,619	0,83	0,39	1,74
Hrana – pržena	0,358	0,558	1,43	0,43	4,73
Hrana – pečena	1,607	0,020	4,99	1,29	19,23
Hrana – dimljena	-0,383	0,441	0,68	0,26	1,81
Hrana – sa roštilja	1,858	0,003	6,41	1,92	21,39
Vrsta masnoće (obe vs biljno ulje)	1,602	0,040	4,96	1,07	22,96
EGDS makroskop	5,759	<0,001	316,92	40,72	2466,77

U kontrolnoj grupi, u multivarijantnom logističkom modelu, statistički značajni prediktori nastanka *H. pylori* infekcije su: veći broj članova porodice (B=0,614; $p=0,038$), pozitivna porodična anamneza za *H. pylori* (B=4,078; $p<0,001$), stres (B=4,323; $p<0,001$), veće korišćenje pečene hrane u ishrani (B=1,607; $p=0,020$), češće korišćenje hrane sa roštilja (B=1,858; $p=0,003$), upotreba obe vrste masnoće (B=1,602; $p=0,040$) u odnosu na biljno ulje i patološki endoskopski (makroskopski) nalaz (B=5,759; $p<0,001$).

5. DISKUSIJA

U periodu od 1993-2015.godine u Klinici za infektivne i tropske bolesti Kliničkog centra Srbije u Beogradu kod 2675 pacijenta je zbog dispeptičnih tegoba učinjena ezofagogastroduodenoskopija (EGDS). Od ovih je 308 imalo HIV infekciju (grupa slučajeva) dok je HIV negativnih bilo 2367 (grupa kontrola). Prevalenca *H. pylori* infekcije je bila različita u različitim vremenskim periodima kako u grupi slučajeva, tako i u kontrolnoj grupi ispitanika.

Od početnih istraživanja o *H.pylori* / HIV koinfekciji čiji su rezultati objavljeni još 1993.godine do danas (129,130,133,135,137–143), pokazano je da *H. pylori* nije oportunistički patogen i da pacijenti sa ovom ko-infekcijom imaju niže vrednosti viremije i više vrednosti perifernih CD4+ T-limfocita. Međutim, sva ova istraživanja nisu pokazala da li na prevalencu *H. pylori* infekcije više utiču demografski faktori (pol, starost, broj članova porodice, ishrana..) ili imunski status bolesnika.

Prvo istraživanje koje je sprovedeno u našem centru o *ovoj* ko-infekciji obuhvatilo je 52 ispitanika u stadijumu SID-e, sa dispeptičnim tegobama i histološki potvrđenom *H. pylori* infekcijom. Oni su praćeni 12 godina, od januara 1988 do decembra 2000.godine. Zbog primene pre svega antibiotske terapije tokom vremena, ostala su za praćenje samo njih dvanaest. Kod samo jednog je kontrolnom biopsijom dokazana *H.pylori* infekcija, a kod jedanaest slabo aktivni gastritis, dok je troje imalo citomegalovirusnu (CMV) infekciju (144,145).

Već tada je postalo jasno, u skladu sa literaturom, da *H. pylori* infekcija nije samo veoma važna u populaciji imunokompetentnih, s još uvek nedovoljno objašnjenim putevima širenja, nerazjašnjenim faktorima rizika za njeno sticanje, uz njenu neospornu povezanost s bolestima gastrointestinalnog trakta. Uz sve to, posebna su zagonetka bile njene kliničke i histopatološke manifestacije kod imunodeficientnih, HIV-om inficiranih bolesnika.

Imajući u vidu produženi životni vek inficiranih HIV-om, kao i da su oni zahvaljujući imunskoj rekonstituciji uz pomoć HAART-a, postali hronični bolesnici, koji

danas dugo žive kao i HIV negativni, normalno inkorporirani u društvo i da sve češće oboljevaju od istih bolesti kao i pripadnici opšte populacije, u ovom smo istraživanju rasvetlili učestalost, epidemiološke, kliničke i histološke odlike *H. pylori* / HIV koinfekcije. Na osnovu uvida u literaturu, ovo je do sada najduži vremenski period u kome su evaluirane odlike *H. pylori* / HIV koinfekcije i upoređivane sa kontrolnom grupom HIV negativnih. Zbog neophodnosti praćenja različitih odlika, faktora rizika demografskih karakteristika ispitanika, a zbog što detaljnijeg prikaza osobina ove koinfekcije, istraživanje je sprovedeno u tri dela.

U prvom delu istraživanja cilj je bio da se prikaže i uporedi učestalost, trendovi prevalencije *H. pylori* infekcije u periodu od 21 godine (od januara 1993 do decembra 2014.godine) u grupi slučajeva i u kontrolnoj grupi. U ovom smo delu istraživanja prikazali uticaj imunskog statusa i HIV viremije na endoskopski - makroskopski i histološki nalaz sluznice želuca kod koinficiranih, te uticaj HAART-a, kao i rizika za sticanje HIV infekcije.

Tokom posmatranog perioda praćenja, prevalencija *H. pylori* infekcije se značajno razlikovala u dvema ispitivanim grupama. U kontrolnoj grupi prevalencija od 50,2% je bila značajno veća u odnosu na 28,1% u grupi slučajeva ($p \leq 0,001$). Trend učestalosti ove infekcije u istom dvadesetjednogodišnjem periodu, je u grupi slučajeva imao i značajan pozitivan linearni trend rasta, s godišnjim porastom od 3%. Potpuno suprotno, kod HIV negativnih ispitanika uočen je značajan negativan linearni trend učestalosti, sa godišnjim padom od 2,7%. Budući da je HAART postepeno uvedena u kliničku praksu, nije nađen pregib u trendu, već je porast bio linearan. Uvidom u relevantnu literaturu, zaključili smo da je ovo prvo istraživanje o *H. pylori* / HIV koinfekciji u kome je primenjena Join point regresiona analiza.

Naši rezultati pokazuju da su primena antiretrovirusne terapije (ART), bilo mono / dualne ili mnogo moćnije HAART, i sledstveni pad HIV viremije do nemrljivih vrednosti, uz porast broja perifernih CD4+ T-limfocita, značajno povezana sa učestalosti *H. pylori* / HIV koinfekcije.

Uloga ART-a na HIV infekciju pokazana je i potvrđena i značajnom razlikom u broju perifernih CD4+ T limfocita (imunski status) u vreme dijagnoze HIV infekcije, koja

se nije razlikovala kod koinficiranih u odnosu na one bez *H.pylori* koinfekcije (190 vs 155 ćelija/ μ L), kao i značajno bolji imunski status kod koinficiranih u vreme EGDS (471 vs 190 ćelija/ μ L).

Stadijum SID-e je bio češći kod onih bez koinfekcije (80,0% vs 63,5%). Pol, starost i način sticanja HIV infekcije nisu imali uticaja na koinfekciju.

Imunski status i kvalitativna vrednost HIV viremije nisu uticali na endoskopski i histološki nalaz sluznice želuca.

Inficirani HIV-om su bili značajno mlađi u odnosu na pripadnike kontrolne grupe bez obzira na postojanje *H. pylori* koinfekcije. Tako se *H. pylori* infekcija javljala u značajno starijem uzrastnom dobu u kontrolnoj grupi (47,5 vs 45,0 godina), dok pol nije imao uticaja na njenu učestalost.

U drugom delu ovog istraživanja prevalencije ko-infekcije su u grupi slučajeva upoređene u tri vremenska perioda primene različite ART (pre-HAART era, od 1993 do 1997.godine; rana-HAART era, od 1999 do 2003.godine i moderna HAART era, od 2011. do 2015.godine). Pokazujemo da je u pre HAART eri kod HIV-om inficiranih bila značajno niža prevalencija *H. pylori* koinfekcije (18.2%), u odnosu na ranu HAART (30,2%) eru i eru moderne HAART (34,4%). U kontrolnoj grupi je u ova tri vremenska perioda učestalost *H. pylori* infekcije takođe bila značajno različita (60,7%, 52,9% i 38,5 %). Tokom pre-HAART ere i ere rane HAART značajno je bila različita učestalosti *H. pylori* infekcije između dve grupe ispitanika, dok je u periodu moderne HAART ona slična (34,4 vs. 38,5 %; $p=0,440$). Ovo bi moglo indirektno ukazivati da biološke osobine domaćima, koje sa imunskom rekonstitucijom postignutom uz optimalnu HAART, bivaju slične u dvema ispitivanim grupama.

Većina ispitanika u sva tri vremena posmatranja je imalo srednje obrazovanje, međutim, tokom modernizacije ART, povećavao se broj sa visokim obrazovanjem, a značajno smanjivao broj sa osnovnim obrazovanjem.

Vrednosti broja perifernih CD4+ T-limfocita su u grupi slučajeva bile značajno različite u sve tri ART ere, a najveće u eri moderne HAART (srednja vrednost 97, 250 i 435 ćelija/ μ L). Kod većine ispitanika u eri moderne HAART (80,6%) broj perifernih

CD4+ T-limfocita bio je $>200/\mu\text{L}$, za razliku od rane (57,1%) i pre HAART ere (35,2%). Nađena je i značajan razlika u vrednostima CD4 + T limfocita u podgrupi *H. pylori* pozitivnih. Naime, u pre HAART eri su imali značajno niže vrednosti u odnosu na druge dve ere. A koinficirani su bili i značajno mlađi (40,4+10,7 vs 46,3+14,6 godina).

Povezanost koinfekcije s mlađim uzrastom, boljim imunskim statusom, posebno sa optimalnom HAART, govori u prilog patofiziološke povezanosti imunske funkcije sa zapaljenjem sluzokože želuca izazvanim infekcijom *H. pylori*.

Pokazali smo u drugom delu istraživanja da se dužina HIV infekcije od otkrivanja do EGDS značajno pružavala tokom evolucije ART, od pre-HAART ere do moderne HAART (srednja vrednosti su bile 1,0; 2,5 i 5,0 godina, što sugeriše da je potrebno izvesno vreme da se postigne imunska rekonstitucija i demaskira *H. pylori* koinfekcija.

Rizik za sticanje HIV infekciju se značajno menjao tokom vremena. U pre HAART eri najvažniji put prenosa HIV-a bilo je intravensko uzimanje narkotika, za razliku od rane i moderne HAART ere, kada je polni put prenošenja postao najvažniji. Uz to, u eri moderne HAART najčešći put prenosa postao je nezaštićeni homoseksualni kontakt.

Od samog početka HIV / SIDA epidemije u Srbiji, postalo je jasno da ovi bolesnici imaju vrlo različite gastrointestinalne simptome, uključujući i dispepsiju. Uzrok im može biti sam HIV, različite oportunističke i ne-oportunističke infekcije, uključujući *H. pylori* infekciju, ali i neželjena delovanja HAART-a. Tako je EGDS postala važno i nezamenljivo diferencijalno-dijagnostičko sredstvo u proceni gastrointestinalnih bolesti HIV-om inficiranih (139,146).

Pacijenti neleženi ART-om žive sa imunodeficijencijom, pretežno ćelijskog tipa i pod visokim su rizikom od različitih oportunističkih infekcija i oportunističkih tumora. Sa uvođenjem antiretrovirusnih lekove u kliničku praksu (1986. godine), a potom njihovom evolucijom, tokom narednih deset godina, za koje je vreme od malo potentne mono i / ili dualne ART dospela do HAART, što je sve dramatično promenilo tok i ishod HIV infekcije. Tako je HIV infekcija postala hronična i ne nužno fatalna bolest. Danas, u eri moderne HAART, pravilna upotreba (dobra komplijansa) i redovno praćenje njene

efikasnosti su od ključnog značaja za uspeh i dugo preživljavanje ovih bolesnika (147,148).

Međutim, primena HAART-a može imati i različite neželjene efekte, koji se mogu manifestovati ne samo tokom dugogodišnje primene već i na samom početku primene. Povremeno, naročito kod otkrivenih u kasnim fazama HIV infekcije, koji započinju HAART u teškoj imunodeficijenciji, oporavak imunskog sistema može biti praćen komplikacijom koja se zove sindrom imunske rekonstitucije (engl. „immune restoration inflammatory syndrom“, IRIS). IRIS je posledica obnovljenog imunog odgovora na neke patogene, najčešće infekcije, ali podrazumeva i neke autoimunske pojave (120,121,124,125).

Prevalencija *H. pylori* / HIV koinfekcije se povećavala tokom vremena, suprotno opadajućoj prevalenciji ove infekcije u kontrolnoj grupi ispitanika, da bi se u eri moderne HAART skoro izjednačile. Ovi linearni trendovi takođe govore u prilog značajne promene opšteg stanja i imunskog statusa domaćina, kao važnih faktora koji utiču na pojavu *H. pylori* izazvanog gastritisa. S druge strane, nismo istraživali uzroke smanjenja učestalosti *H. pylori* infekcije u HIV negativni populaciji, ali najverovatnije objašnjenje jeste uspešna primena antibiotske eradikacione terapije za *H. pylori* infekciju (99).

Kao i u prethodnim istraživanjima (135–137,140,141,149), i mi smo pokazali u ovom istraživanju da PLHIV sa *H. pylori* koinfekcijom imaju veći broj CD4 + T – limfocita, uglavnom > 200 ćelija / μ L. uz pozitivan trend rasta sa evolucijom ART, od pre-HAART do moderne HAART ere, iako su svi u vreme dijagnoze HIV infekcije, imali slične vrednosti. Ovo je u skladu sa rastućom prevalencijom *H. pylori* indukovanoog gastritisa kod *H. pylori* / HIV koinficiranih.

Pregledom literature, ovo je prvo istraživanje u kome su poređeni morfološki histološki nalazi gastritisa kod HIV / *H. pylori* koinficiranih, u tri različita ART perioda i prvo koje je poredilo vrednosti CD4+ T-limfocita i kvantitativni HIV RNK sa morfološkim i histološkim nalazima gastritisa kod *H. pylori* / HIV koinfekcije.

Pokazali smo značajno smanjenu učestalost makroskopskih EGDS nalaza kod PLHIV sa dispeptičnim simptomima u eri modernog HAART-a u poređenju sa PLHIV

tokom pre HAART ere. Zatim, u tri vremenska intervala zavisno od vrste ART-a topografska lokalizacija gastritisa sa značajno promenila. Tokom pre-HAART ere, gastritis se odlikuje blagim stepenom gustine (kolonizacije) *H. pylori* i umerenom aktivnošću. Ovo je u suprotnosti sa morfološkim nalazom u modernoj HAART grupi, gde je stepen gustine ozbiljan, dok je stepen aktivnost značajno veći u odnosu na prethodne periode.

Promene u morfološkom nalazu želudačne sluznice mogu biti povezane sa porastom broja CD4 + T limfocita kod *H. pylori* pozitivnih, ali i ukazuju na to da su vrsta i trajanje imunih i inflamatornih odgovora odgovorni za razlike u histološkim prezentacijama *H. pylori* povezanog gastritisa.

Direktan uticaj ART-a na *H. pylori* infekciju i gastritis takođe treba uzeti u obzir, naročito jer postoje dokazi da ART-indukuje gastrointestinalne simptome (150).

U prilog ovoj poslednjoj tvrdnji govore i naši rezultati iz prvog dela istraživanja odnosno da kada se jednom dostigne ključan broj CD4+ T –limfocita oni nemaju uticaj na morfološki nalaz sluznice želuca odnosno prezentaciju gastritisa kao i na dispeptične tegobe. Pokazali smo još i to da kvalitativne vrednost HIV viremije ne utiču na morfološki nalaz gastritisa, iako su oni sa koinfekcijom značajno češće imali negativan nalaz HIV viremije.

Na kraju, nije samo HAART- promenio tok HIV / *H. pylori* koinfekcije. Tokom vremena, profil pacijenata obolelih od HIV infekcije se menjao. U Srbiji, prvi pacijenti sa HIV infekcijom su bili intravenski zavisnici (112) i to je bio najčešći način prenošenja HIV-tokom celog pre HAART perioda. Epidemiološka situacija u Srbiji je danas potpuno drugačija. Danas, u modernom HAART dobu, HIV inficirani su uglavnom muškarci, dok je dominantna put prenošenja HIV-a nezaštićeni polni odnos, tačnije homoseksualni odnos između muškaraca. Ovakav nalaz podržava i distribucija po polu eri modernog HAART-a.

Nasuprot tome, nema razlike u polnoj distribuciji između pacijenata u tri PLHIV *H. pylori* pozitivne podgrupe kao ni u polnoj distribuciji u kontrolnim *H. pylori* pozitivnim podgrupama (8,36). Uprkos razlikama u riziku za HIV infekciju, dužini

trajanja HIV infekcije i nivoa obrazovanja, PLHIV u tri grupe zavisne od primeni vrste ART bili su sličnih godina starosti za razliku od tri PLHIV *H. pylori* pozitivne podgrupe. U modernoj eri HAART, PLHIV sa *H. pylori* koinfekcijom su značajno stariji, a ovakav nalaz je u skladu sa trendom porasta starosti među HIV negativnim kontrolama.

Konačno, mi smo u prva dva dele istraživanja pokazali uspešnu primenu ART kod naših pacijenata i krucijalnu ulogu savremene HAART u povećanju učestalost *H. pylori* ko-infekcije.

Ono što je sigurno, jeste da je HAART doneo preokret kod PLHIV, smanjujući morbiditet i mortalitet kod ovih bolesnika kako u razvijenim tako i u zemljama u razvoju (147,151–153), donoseći „nove“ bolesti koje su ranije bile zastupljene samo – većinom u populaciji onih koji nemaju HIV infekciju. Definitivno, u modernoj eri HAART, PLHIV žive duže, normalno integrisani u društvo, sa sličnim rizicima i bolestima kao i HIV negativne osobe.

Neke prethodno sprovedene studije (136,137,141,142) su pokazale i uticaj različitih faktori rizika na *H. pylori* / HIV koinfekciju kao što je primena antibiotika, inhibitora protonske-pumpe (IPP) i H2 blokatora, zatim uticaj indeksa telesne mase, određenih navika, što mi nismo prikazali u prva dva dela istraživanja.

U trećem delu istraživanja prospektivno smo ispitivali uticaj različitih faktora rizika za *H. pylori* infekciju uključujući demografske podatke, podatke iz lične istorije, porodične istorije, socijalne faktore, način ishrane i uticaj navika.

Učestalost *H. pylori* infekcije u periodu od juna 2012 do decembra 2015.god. bila je slična kod PLHIV i HIV negativnih ispitanika (34,3 % vs 36,2 %). Svi PLHIV koji su uključeni u treći deo istraživanja primali su HAART.

Pacijenti inficirani HIV-om koji su endoskopirani od juna 2012. do decembra 2015. godine, u odnosu na *H. pylori* infekciju, bili su sličnog uzrasta i nije bilo razlike u polu, mestu stanovanja, riziku za HIV infekciju, vrednostima CD4 + T- limfocita, kvalitativnim i kvantitativnim vrednostima HIV viremije. Učestalosti SID-e, dužine trajanja HIV infekcije od trenutka postavljanja dijagnoze HIV infekcije do trenutka

učinjene EGDS se nije razlikovala, te je ovo je bila idealna grupa za ispitivanje drugih faktora rizika u odnosu na *H. pylori* / HIV koinfekciju.

Pacijenti koji nemaju HIV infekciju, u odnosu na *H. pylori* infekciju, su takođe bili sličnog uzrasta, a nisu se razlikovali ni po polnoj distribuciji i mestu stanovanja.

Svi ispitanici sa *H. pylori* infekcijom su bili sličnog uzrasta. Polna distribucija se značajno razlikovala kod *H. pylori* pozitivnih PLHIV koji su bili češće muškog pola, što je očekivano obzirom da je danas MSM populacija pod najvećim rizikom za HIV infekciju.

Pacijenti inficirani HIV-om sa ovom koinfekcijom češće žive na selu u odnosu na inficirane HIV negativne, što se može objasniti da oni teže zdravijem i manje stresnom načinu života.

Iako je pokazano da je *H. pylori* infekcija češća kod onih sa nižim stepenom obrazovanja (31,35,38,40), kod naših ispitanika, ispitujući socijalno stanje, nismo našli povezanost *H. pylori* infekcije i nivoa obrazovanje ni kod PLHIV niti kod HIV negativnih ispitanika. Oni se nisu razlikovali u stepenu obrazovanja, a najčešće su imali srednje obrazovanje.

Distribucija ispitanika prema polnoj opredeljenosti kod PLHIV se nije razlikovala u odnosu na *H. pylori* pozitivnost isto kao i kod HIV negativnih. Kod *H. pylori* pozitivnih podgrupa postoji značajna razlika u distribuciji prema polnoj opredeljenosti. PLHIV su značajno češće bili homoseksualnog i biseksualnog opredeljenja dok su HIV negativni bili značajno češće heteroseksualnog opredeljenja. Ova razlika nije vezana za *H. pylori* infekciju već je usko povezana sa rizikom za HIV koji je značajno veći kod MSM.

Kod PLHIV i HIV negativnih, bračni status nije imao uticaja na *H. pylori* infekciju, ali u skladu sa prethodnim rezultatima HIV negativni ispitanici sa ovom infekcijom su češće bili u bračnoj zajednici u odnosu na PLHIV sa koinfekcijom.

Ranije studije pokazale su da je *H. pylori* infekcija češća kod onih koji žive u višečlanim domaćinstvima (27,34,35). U našem istraživanju, kod PLHIV, broj članova porodice imao uticaj na *H. pylori* koinfekciju dok su HIV negativni sa ovom

infekcijom imali značajno veći broj članova porodice. Interesantno je da kod *H. pylori* inficiranih podgrupa nema razlike u broju članova porodice u odnosu na prisustvo HIV infekcije.

Ispitanici koji nemaju HIV infekciju a inficirani su sa *H. pylori* češće žive u komfornim životnim uslovima u odnosu na PLHIV sa *H. pylori* koinfekcijom. Uslovi života bili su slični kod PLHIV i kod HIV negativnih bez obzira na prisustvo *H. pylori* infekcije, a značajno su se razlikovale dve *H. pylori* pozitivne podgrupe. PLHIV sa *H. pylori* koinfekcijom su značajno češće živeli u nekomfornim uslovima, pri čemu se podrazumeva manji životni prostor. Većina ispitanika sa HIV infekcijom, živi u Beogradu iako potiču iz različitih gradova Srbije, što može biti jedan od razloga nekomfornih životnih uslova.

Ispitujući uticaj pozitivne porodične anamneze za imunološke bolesti, prisustvo ranije *H. pylori* infekcije kod članova porodice i/ili prijatelja, ulkusne bolesti, drugih hroničnih bolesti (diabetes melitusa, kardiovaskularnih bolesti, HOBP, gihta, ...) kao i malignih bolesti nismo našli značajnu povezanost sa *H. pylori* koinfekcijom kod PLHIV. Kod ispitanika koji nemaju HIV infekciju jedini značajan uticaj na učestalost *H. pylori* infekcije je imalo ranije prisustvo *ove* infekcije kod članova porodice i/ili prijatelja što se značajno češće javljalo kod onih sa *ovom* infekcijom ($p \leq 0,001$).

Prisustvo *H. pylori* infekcije kod članova porodice ili prijatelja, dobro je poznat faktor rizika za *ovu* infekciju (65,66), a *H. pylori* pozitivne podgrupe su se upravo i razlikovale u ovome. Ranije prisustvo *H. pylori* infekcije je bilo značajno češće kod onih sa *H. pylori* monoinfekcijom u odnosu na PLHIV sa koinfekcijom ($p=0,029$).

Sve ove podatke o faktorima rizika smo dobili iz epidemiološkog upitnika koji je sadržao pitanja i iz lične anamneze u vidu uticaja ranije *H. pylori* infekcije, bolesti digestivnog sistema, kardiovaskularnih bolesti (KVB), imunoloških bolesti, diabetes melitusa (DM), prisustva hepatitis B (HBV) i hepatitis C virusne infekcije (HCV), ranijih oportunističkih infekcija i prethodnog kontakta sa životinjama.

Raniju infekciju sa *H. pylori* navelo je 12,5% PLHIV i 8,7% HIV negativnih ispitanika sa ovom infekcijom, što nije imalo značaja. Ovakvi podaci kod naših ispitanika su u skladu sa rezultatima iz literature (154–158).

Dosadašnja istraživanja su pokazala da je *H. pylori* infekcija jasno udružena sa nekoliko bolesti želuca i dvanaestopalačnog creva kao što su hronični gastritis, peptična ulkusna bolest želuca i dvanaestopalačnog creva, MALT limfomom i karcinomom želuca. Udruženost ove bakterije i drugih bolesti želuca i dvanaestopalačnog creva npr. GERB, te različitih ekstragastričnih bolesti su i dalje kontraverzne (8,87,88).

H. pylori je do sada povezivana sa kardiovaskularnim bolestima (KVB), diabetes melitusom (DM), neurološkim bolestima, hematološkim bolestima, autoimunim bolestima, bolestima hepatobilijarnog sistema, zatim sa bolestima creva i pankreasa (88,159,160).

Epidemiološke studije koje su istraživale povezanost *H. pylori* infekcije i KBV, još od 1994.godine (161) do danas pokazale su nedovoljno jasne rezultate sa primedbom da su neophodna dopunska istraživanja. Tako je italijanska studija koja sprovedena 2004.godine (162) pokazala pozitivnu korelaciju između CagA pozitivnih *H. pylori* sojeva i nestabilnih aterosklerotskih promena na karotidnim arterijama koji su doveli do moždanog udara (CVI). Druge epidemiološke studije sprovedene iste godine, nisu potvrdile povezanost *H. pylori* infekcije i nestabilne pektoralne angine (163), odnosno endotelijalne disfunkcije (164–166). Naši podaci ukazuju da postoji pozitivna povezanost između *H. pylori* infekcije i KVB samo u HIV negativnoj populaciji dok KBV nemaju značaja na učestalost ove koinfekcije kod PLHIV. Ovu značajnost podržava i dopunjuje podatak da se pacijenti u dve *H. pylori* pozitivne podgrupe ne razlikuju u učestalosti KVB u odnosu na HIV status. Svi PLHIV, bez obzira da li primaju HAART, imaju veći rizik za KBV u odnosu na HIV negativne osobe (167). Kod PLHIV postoji veća prevalenca pušenja, hipertenzije, diabetesa i dislipidemije u odnosu na HIV negativnu populaciju (168) pokazano je u D.A.D. studiji (engl. Data Collection of Adverse events of Anti-HIV Drugs) koja je jedna od najvećih baza podataka o kardiovaskularnim rizicima sa 33308 PLHIV. U desetogodišnjem periodu (1999-2008), od 2482 smrtna ishoda zabeležena su 289 koja su bila vezana za KVB.

Diabetes mellitus (DM) tip II je takođe jedna od ekstragastričnih manifestacija koja je povezivana sa *H. pylori* infekcijom i kojoj su posvećena mnogobrojna istraživanja. Neke studije (169,170) su pokazale značajnu udruženost DM tip 2 i ove infekcije. S druge strane, druga istraživanja su prikazala potpuno suprotne rezultate (171,172) tako da veza između *H. pylori* infekcije i DM tip II i dalje ostaje kontraverzna.

U ovom istraživanju mi nismo našli povezanost *ove* infekcije i DM kako kod PLHIV tako i u HIV negativnoj populaciji. Šta više, ni ispitanici u dve *H. pylori* pozitivne podgrupe se međusobno nisu razlikovali.

Kod PLHIV postoji veća incidenca DM tip II, u odnosu na opštu, HIV negativnu populaciju, što se povezuje sa manjim brojem CD4+ T - limfocita (manjim od 200 ćelija/ μ L) i lipodistrofijom koja je posledica izloženosti ART-u (173–175). Većina PLHIV (91,7%) sa koinfekcijom ali i bez ove koinfekcije (80,4%) koji su uključeni u ovaj deo istraživanja (jun 2012-decembar 2015 godine) su imali CD4+ T- limfocite preko 200 ćelija/ μ L a samo je 8,3% sa koinfekcijom i 19,6% bez ove koinfekcije imalo vrednost CD4+ T-limfocita manju od 200 ćelija/ μ L. Vrednost CD4+ T-limfocita kod naših PLHIV pokazuje da oni generalno imaju manji rizik za razvoj DM tip II.

Neke studije su povezale *H. pylori* infekciju sa adenomom, odnosno adenokarcinomom debelog creva (176–178), hepatocelularnim karcinomom (HCC) (179), dok je uloga *H. pylori* u patogenezi karcinoma želuca i MALT limfoma dobro poznata (93,180). Takođe, objavljeno je i da postoji povećan rizik od adenokarcinoma pankreasa (181) u slučajevima inficiranim sa CagA pozitivnim sojevima *H. pylori* u odnosu na CagA negativne (182).

Kod naših bolesnika *H. pylori* infekcija nije bila povezana sa drugim bolestima gastrointestinalog trakta, benignim i malignim tumorima kod PLHIV, dok je kod HIV negativnih bolesnika učestalost *H. pylori* infekcije bila značajno češća kod onih koji su imali druge bolesti GIT-a.

Nekoliko imunoloških bolesti povezano je sa *H. pylori* infekcijom (183) što nije usaglašeno sa našim istraživanjem. Interesantno je da je nađena niža prevalenca *H. pylori* infekcije kod pacijenata sa multiplom sklerozom (184), međutim ova bolest je izuzetno

retka kod HIV-om inficiranih a moguće je i da terapija multiple skleroze dovodi po poremećaja ćelijskog imuniteta. Kod naših bolesnika imunološke bolesti nisu imale uticaja na *H. pylori* infekciju ni kod PLHIV niti kod HIV negativnih.

Dosadašnja istraživanja su pokazala da inficirani sa HCV mogu imati veću učestalost *H. pylori* infekcije (185), dok je kod HBV *H. pylori* “optužena” za progresiju oštećenja jetre (186). U ovom istraživanju HBV i HCV pojedinačno nisu imali uticaja na učestalost *H. pylori* infekcije bez obzira na HIV status.

Zapravo, jedina značajnost iz lične anamneze kod PLHIV koje je imala uticaja na koinfekciju sa *H. pylori* jeste upravo ranije prisustvo oportunističkih infekcija, dok druge značajnosti nisu nađene.

Prema našem saznanju ovo je prva studija koja je ispitala uticaj oportunističkih na *H. pylori* / HIV koinfekciju. Šta više, PLHIV sa *H. pylori* koinfekcijom upravo su se razlikovali od HIV negativnih odnosno onih sa monoinfekcijom što zapravo i jeste očekivano.

Ovo nije bila jedina razlika između dve *H. pylori* pozitivne podgrupe. Druga razlika je bila da su PLHIV sa koinfekcijom imali češći kontakt sa domaćim životinjama što se može objasniti činjenicom da veći procenat PLHIV živi na selu u odnosu na HIV negativne.

Jedna od najčešće primenjivanih teorija niže prevalencije *H. pylori* infekcije kod PLHIV je bila češća upotreba antibiotika u lečenju različitih oportunistički i neoportunističkih bakterijskih infekcija, ali i u sklopu primarne i sekundarne profilakse koja se često primenjuje kod ovih bolesnika. Istraživanja sprovedena u različitim vremenskim periodima i u različitim populacijama su ispitala ovu teoriju i uprkos velikom očekivanju nisu našla povezanost (129,130,134,137,140,142,143).

Primena antibiotika kod naših ispitanika nije imala uticaja na *H. pylori* infekciju kod PLHIV ali i kod HIV negativnih ispitanika. Nije nađena razlika ni između *H. pylori* pozitivnih podgrupa u odnosu na primenu antibiotika tokom šest meseci pre EGDS.

Kod PLHIV u Srbiji, HIV infekcija se većinom otkriva u terminalnim fazama HIV infekcije sa već razvijenom imunodeficijencijom, najčešće u stadijumu SID-e, zbog čega su ovi pacijenti većinom lečeni antibioticima zbog tuberkuloze (TB), *Pneumocystis jiroveci* upale pluća (PIP), toksoplazmoze a ređe zbog nespecifičnih bakterijskih infekcija. Povezanost antibiotika i niže prevalencije *H. pylori* kod PLHIV, ne podržava ni vrsta antibiotika koja se najčešće koristi u sklopu lečenja i profilakse, a koji u najvećem broju slučajeva nemaju dejstvo na *H. pylori* (187). Danas su u sve češće studije koje opisuju rezistenciju *H. pylori* na ranije delotvorne antibiotike (187,188).

Acetil-salicilna kiselina je lek koji je najčešće korišćen u opštoj populaciji obzirom na njegov pozitivan terapijski i profilaktički efekat kod kardioloških i vaskularnih bolesnika (189). Uticaj acetilsalicilne kiselina na pojavu gastritisa i peptične ulkusne bolesti, takođe je dobro poznata (190). Međutim mi nismo našli povezanost primene ovog leka i *H.pylori* infekcije kod naših ispitanika.

Gastroprotektivna terapija, blokatori H₂ receptora i inhibitori protonske pumpe (IPP) jedni su od lekova koji se okrivljuju za otežanu dijagnostiku *H. pylori* infekcije. Dugotrajna primena IPP dovodi do promene anatomske lokalizacije gastritisa odnosno do povećanog procenta korpusnog gastritisa. Današnje smernice dijagnostike *H. pylori* infekcije naglašavaju da je neophodno prekinuti upotrebu ovih lekova najmanje 14 dana pre rađenja EGDS i da je obavezno učiniti biopsiju i korpusa želuca (45).

Kod naših ispitanika sa i bez HIV infekcije nije nađena korelacija između upotrebe IPP i *H. pylori* infekcije. Šta više u patohistološkom nalazu, topografska lokalizacija gastritisa je najčešće zahvatala antrum ili se manifestovala kao pangastritis a samo neznatan broj ispitanika je imalo izolovan *H. pylori* pozitivan korpusni gastritis.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NAIL) su odgovorni za veliki procenat gastritisa i ulkusne bolesti bilo želuca ili dvanaestopalačnog creva (190). Međutim nije potvrđena kumulativna veza dejstva NAIL i *H. pylori* na gastričnu mukozu (41,42). Ova saznanja su potvrđena i našim rezultatima u kojima nije pokazana veza NAIL i *H. pylori* infekcije ali je potvrđena veza između NAIL i gastritisa. HIV negativni ispitanici sa dispeptičnim tegobama, a bez *H. pylori* infekcije su češće koristili NAIL što je i najverovatnije i bio jedan od uzroka njihovih dispeptičnih tegoba.

Transfuzija krvi i / ili derivata krvi češće je primenjivana kod PLHIV ali kod naših ispitanika nije imala uticaj na učestalost *H. pylori* infekcije.

Uticaj drugih lekova, koji ne pripadaju onima koje smo gore naveli, pre svega antihipertenziva, bronhodilatatora, oralnih hipoglikemika, takođe nisu povezani sa *H. pylori* infekcijom.

Pacijenti inficirani sa HIV-om sa *H. pylori* koinfekcijom češće uzimaju vitaminske preparate, u odnosu na ispitanike koji nemaju HIV infekciju. Međutim, primena vitaminskih preparata nema uticaja na *H. pylori* koinfekciju kod PLHIV ali i kod HIV negativnih. PLHIV češće uzimaju vitaminske preparate obzirom na njihovo potencijalno povoljno dejstvo na imuni sistem.

Svi naši ispitanici koji su endoskopirani od juna 2012 do decembra 2015. godine su imali dispeptične tegobe od kojih je 34,3% PLHIV i 36,2% HIV negativnih imalo *H. pylori* infekciju.

Kao što smo već opisali, u ovom istraživanju, dispeptične tegobe su bile mnogo češće kod PLHIV u pre HAART eri a u odnosu na eru ranog i modernog HAART-a. Ovo nesumnjivo ukazuje da je HAART, iako i sam izaziva različite gastrointestinalne tegobe koje uključuju i dispepsiju, kod PLHIV smanjio učestalost dispeptičnih tegoba najverovatnije smanjujući učestalost različitih oportunističkih infekcija (128).

U grupi pacijenata koji su endoskopirani od juna 2012 do decembra 2015. godine, dispeptične tegobe su bile različite. Obzirom da je učestalost *H. pylori* infekcije slična kod PLHIV u odnosu na HIV negativne, kao i da su PLHIV sa i bez ove koinfekcije sličnog imunskog statusa odnosno da nema značajne razlike u vrednostima CD4+ T-limfocita, cilj nam je bio da uporedimo dispeptične tegobe između grupa, te vidimo da li se dispeptični simptomi razlikuju između *H. pylori* inficiranih u odnosu na neinficirane i da li HIV infekcija ima uticaja na dispeptične tegobe kod PLHIV.

Svi ispitanici su imali dispeptične tegobe, ali se klinička slika razlikovala zavisno od prisustva *H. pylori* infekcije, kako kod onih koji su HIV pozitivni tako i kod HIV negativnih ispitanika.

Kod PLHIV dispeptične tegobe koje su bile značajno povezana sa ovom koinfekcijom jesu povraćanje (45,8%), dok su se podrigivanje i vetrovi, značajno ređe javljali i češće su bili povezani sa drugom etiologijom. Vrednosti CD4 + T-limfocita nisu uticale na vrstu i trajanje dispeptičnih tegoba.

Kod HIV negativnih ispitanika povraćanje je bilo značajno povezano sa *H. pylori* infekcijom (21,7%) dok su ispitanici bez ove koinfekcije značajno češće osećali nelagodnost u epigastrijumu (82,1%), mučninu (53,1%), gorušicu (79,6%) i imali vetrove (59,3%). Dominantan simptom kod *H. pylori* inficiranih, nezavisno od HIV statusa, kod naših ispitanika je bilo povraćanje. *H. pylori* infekcija kod PLHIV je bila značajno češće udružena sa nelagodnošću u epigastrijumu, mučninom i povraćanjem u odnosu na HIV negativne inficirane sa *H. pylori*.

Na osnovu naših rezultata, zaključujemo da HIV negativni ispitanici sa *H. pylori* infekcijom značajno češće imaju blaže dispeptične tegobe u odnosu na PLHIV sa ovom koinfekcijom.

Pacijenti inficirani HIV-om sa i bez koinfekcije, se ne razlikuju po učestalosti nelagodnosti u epigastrijumu, niti po trajanju nelagodnosti ali se značajno razlikuju u tome kada nelagodnost nastaje. Kod PLHIV sa koinfekcijom nelagodnost se najčešće javlja posle jela (64,7%) za razliku od onih bez koinfekcije kod kojih nastanak nelagodnosti nije vezan za uzimanje hrane (61%).

Nema razlike između PLHIV sa i bez koinfekcije u učestalosti, trenutku javljanja i načinu prolaska gorušice. Takođe, kod PLHIV sa i bez koinfekcije nema razlike u delu trbuha koji se nadima i kada se nadimanje javlja. Pacijenti inficirani HIV-om imaju lošiji apetit ali to nije uticalo na gubitak u telesnoj težini. Ranija studija je pokazala (136) da stepen indeksa telesne težini se razlikuje između PLHIV sa i bez *H. pylori* koinfekcije, što naši rezultati ne podržavaju.

Pacijenti inficirani HIV-om sa koinfekcijom većinom imaju dispeptične tegobe u vidu nelagodnosti u epigastrijumu i mučnine nakon obroka, zbog čega imaju loš apetit ali to nije uticalo da njihov gubitak u telesnoj težini bude veći od onih bez ove koinfekcije. Dispeptične tegobe kod PLHIV bez koinfekcije nisu vezane sa uzimanjem hrane.

Kod HIV negativnih ispitanika nije bilo razlike u nastanku i trajanju nelagodnosti u odnosu na *H. pylori* infekciju, dok je mučnina kod *H. pylori* inficiranih nastajala češće pre jela (29,6%), a kod neinficiranih većinom nije bila vezana sa uzimanje hrane (51,2%). Trajanje mučnine je kod HIV negativnih ispitanika slično i kod *H. pylori* inficiranih i kod onih bez *H. pylori* infekcije.

Za razliku od PLHIV kod kojih gorušica nije vezana za *H. pylori* pozitivnost, HIV negativni bez ove infekcije značajno češće imaju gorušicu koja se kod 48,1% javlja svakodnevno a njen nastanak (kod 55%) i prestanak (kod 65,9%) nisu vezani sa uzimanjem hrane. Kod HIV negativnih pacijenata inficiranih sa *H. pylori* gorušica se javljala retko, većinom posle jela i prolazila je spontano. Kod HIV negativnih nije bilo razlike u pogledu dela trbuha koji se nadima ali nadimanje značajno češće (88,9%) nije bilo vezano za uzimanje hrane kod pacijenata sa ovom infekcijom. *H. pylori* infekcije nije uticala na apetit i gubitak u telesnoj težini kod HIV negativnih.

Upoređujući *H. pylori* pozitivne u odnosu na HIV infekciju, nelagodnost (70,8%), mučnina (70,8%) i povraćanje (45,8%) se češće javljaju kod PLHIV. Nelagodnost se češće nastaje posle jela kod PLHIV sa *H. pylori* koinfekcijom (64,7%), a kod HIV negativnih inficiranih sa *H. pylori* češće nije bila vezana za uzimanje hrane (60,5%). Dužina nelagodnosti je slična inficiranih sa *H. pylori* nezavisno od HIV statusa.

Nema razlike u nastanku i trajnju mučnine kod inficiranih sa *H. pylori* u odnosu na HIV infekciju.

Gorušica se značajno češće javlja svakodnevno (50%) kod PLHIV sa *H. pylori* koinfekcijom u odnosu na HIV negativne inficirane sa *H. pylori*. Nema razlike razlike u vremenu nastanka i načinu prestanka gorušice kod *H. pylori* inficiranih u odnosu na HIV infekciju. Infekcija sa HIV-om ne utiče na to koji se deo trbuha nadima kod *H. pylori* pozitivnih, ali se kod PLHIV sa *H. pylori* koinfekcijom nadimanje značajno češće javlja posle jela (69,2%) a kod HIV negativnih sa *H. pylori* infekcijom nije vezana sa uzimanjem hrane (88,9%).

Apetit inficiranih sa *H. pylori* je bio isti i nije se razlikovao u odnosu na HIV status, što gledajući prethodne rezultate, govori o tome da HIV negativni ispitanici sa

dispeptičnim tegobama generalno imaju slabiji apetit bez obzira na *H. pylori* status. Pacijenti sa *H. pylori* / HIV koinfekcijom imaju značajno veći gubitak u telesnoj težini u odnosu na HIV negativne sa *ovom* infekcijom.

Vrednosti CD4+ T-limfocita nemaju uticaj na vrstu dispeptičnih tegoba kod PLHIV.

Na osnovu naših podataka, možemo zaključiti da se klinička slika *H. pylori* infekcije razlikuje između PLHIV i onih koji nemaju HIV infekciju.

Izloženost psihološkom stresu jeste nezavistan prediktor za nastanak peptične ulkusne bolesti (191), bilo kod onih sa ili bez *H. pylori* infekcije. Uticaj stresa na gastričnu mukozu je dokazan i u eksperimentalnom istraživanju na miševima (192).

Naši rezultati pokazuju da su PLHIV jednako bili izloženi stresu bez obzira na prisustvo *H. pylori* koinfekcije (45,8% vs 54,3%; $p=0,499$), nasuprot HIV negativnim ispitanicima kod kojih je zabeležena pozitivna korelacija *H. pylori* infekcije i stresnih događaja (67,4% vs 21,0%; $p<0,001$) koji su vezani za lične i porodične događaje, probleme na radnom mestu, u toku godinu dana pre EGDS.

Psihološki stres ne utiče na *H. pylori* infekciju kod PLHIV dok kod HIV negativnih ima pozitivnu korelaciju. Inficirani sa *H. pylori*, sa i bez HIV infekcije, se ne razlikuju po izloženosti stresu ($p=0,061$). Pacijenti inficirani HIV-om obzirom na njihovu bolest, neadekvatnu društvenu prihvaćenost iz koje proizilaze i materijalne problemi su više izloženi psihološkom stresu u odnosu na HIV negativne.

U ovom istraživanju je ispitivan uticaj različitih navika na *H. pylori* infekciju. Ispitivane su navike kao što su pušenje duvana, konzumiranje alkoholnih pića i opijanje, upotreba psihoaktivnih supstanci (PAS), pijenje kafe, čaja, voćnih sokova, gaziranih pića, mineralne vode, bavljenje sportom i upražnjavanje rekreacije.

Kod PLHIV *H. pylori* koinfekcija je značajno povezana sa pušenjem duvana (79,2%) i pijenjem kafe (95,8%) dok ostale navike nemaju uticaj. Suprotno, kod HIV negativnih ova infekcija je značajno povezana sa konzumiranjem voćnih sokova (49,4%), gaziranih pića (33,7%) i mineralne vode (77,2%). Međutim, upoređujući dve *H. pylori*

pozitivne podgrupe, razlika postoji u pušenju cigareta ($p < 0,001$) i upotrebi PAS ($p < 0,001$) što je značajno češće kod PLHIV. Ove navike verovatno nemaju veze sa samom *H. pylori* infekcijom, već su to razlike koje su inače prisutne kod ove dve grupe ispitanika. Naime upotreba PAS je daleko češća kod PLHIV obzirom da je direktno povezana sa prenosom HIV infekcije (193,194). Drugi razlog može biti da su PLHIV mnogo otvoreniji, poverljiviji i iskreniji prilikom popunjavanja upitnika. Strana istraživanja se pokazala da je pušenje duvana češće kod PLHIV u odnosu na HIV negativne (195), dok ovakva istraživanja nisu rađena u Srbiji.

Različite studije su ispitivale uticaj stepena indeksa telesne mase i načina ishrane i njihov uticaja na *H. pylori* infekciju (196–199). U ovom istraživanju pokazali smo da kod PLHIV stepen indeksa telesne mase ($p = 0,144$), broj dnevnih obroka ($p = 0,410$) obilnost dnevnih obroka, način pripreme hrane i učestalost konzumiranja nema uticaja na *H. pylori* / HIV koinfekciju.

Stepen BMI ne utiče na ovu infekciju ni kod HIV negativnih ($p = 0,160$). Međutim, broj dnevnih obroka, obilnost dnevnih obroka i način pripreme hrane se bitno razlikuju.

Pacijenti sa *H. pylori* infekcijom, bez obzira na HIV status, značajno češće imaju tri obroka za razliku od onih bez ove infekcije koji češće imaju dva. Razlika postoji i u tome koja dva dnevna obroka upražnjavaju ($p = 0,005$).

U odnosu na *H. pylori* koinfekciju, kod PLHIV nema razlike u broju dnevnih obroka kako i u obilnosti dnevnih obrok. Takođe, način pripreme hrane (barena, pečena, dimljena, dinstana, pržena, hrana sa roštilja) i učestalost konzumiranja se ne razlikuje. Način ishrane odnosno pripreme hrane i učestalost konzumiranja, te rasporeda dnevnih obroka ne utiče na *H. pylori* koinfekciju kod PLHIV.

Ispitanici koji su HIV negativni inficirani sa *H. pylori*, ređe imaju doručak i ručak, i ručak i večeru, za razliku od onih bez ove infekcije. Kod HIV negativnih inficiranih najmanje obilan obrok jeste doručak (56,5%), a najobilniji je ručak (80,4%) dok je kod neinficiranih najmanje obilan obrok večera (59,9%), a najobilniji obrok je ručak (53,7%) a značajno češće imaju obilniji doručak (36,4%) od inficiranih (0%). Kod HIV negativnih način pripreme hrane ima veliki uticaj na ovu infekciju. *H. pylori* infekcija je u HIV

negativnoj populaciji povezana sa značajno češćim konzumiranjem pržene, pečene, dimljene i hrane sa roštilja, dok češće konzumiranje barene hrane ima protektivan uticaj.

Stepen indeksa telesne mase se ne razlikuje kod inficiranih u odnosu na HIV status. Iako većina ispitanika sa *H. pylori* infekcijom imaju 3 dnevna obroka, značajna razlika postoji među onima sa dva dnevna obroka. Naime PLHIV sa *H. pylori* koinfekcijom češće doručkuju i ručaju za razliku od HIV negativnih sa *H. pylori* infekcijom koji češće imaju doručak i večeru. Kod PLHIV sa *H. pylori* koinfekcijom najobilniji obrok je doručak za razliku od HIV negativnih. Nema razlike u vrsti najmanje obilnog obroka.

Način pripreme hrane se razlikuje između *H. pylori* pozitivnih podgrupa. PLHIV sa koinfekcijom češće konzumiraju barenu hranu ($p=0,046$), a ređe pečenu ($p=0,002$) i hranu spremljenu na roštilju ($p=0,009$) u odnosu na HIV negativne sa infekcijom.

Iz naših rezultata se može zaključiti da se PLHIV značajno zdravije hrane i više vode računa o ishrani u poređenju s HIV negativnim ispitanicima, što je takođe povezano sa povoljnom vezom između zdrave ishrane i imuniteta. Kod PLHIV način ishrane ne igra ulogu u *H. pylori* infekciji.

Veći broj ispitanika PLHIV sa *H. pylori* koinfekcijom koristi samo svinjsku mast u ishrani ($p=0,005$) u odnosu na *H. pylori* inficirane a HIV negativne. Ispitanici koji su HIV negativni inficirani sa *H. pylori* češće koriste veću količinu soli ($p<0,001$) u odnosu na PLHIV sa koinfekcijom.

Naše istraživanje pokazuje da je korišćenje svinjske masti u ishrani pozitivno povezani sa *H. pylori* infekcijom i kod PLHIV i kod HIV negativnih, dok korišćenje samo biljnog ulja ima protektivan efekat. Količina soli u ishrani se pokazala kao značajna samo kod PLHIV ($p=0,001$), kod kojih inficirani češće jedu neslanu hranu što verovatno i nije povezano sa ovom koinfekcijom. Kod HIV negativnih količina soli u ishrani nema uticaj na *H. pylori* infekciju.

I na kraju, univatrijantna logistička regresija pokazala je da u HIV pozitivnoj grupi, statistički značajni prediktori nastanka *H. pylori* infekcije su: slabiji apetit, manje korišćenje pečene hrane, upotreba obe vrste masnoće u odnosu na biljno ulje i patološki

endoskopski (makroskopski) nalaz, dok multivarijantna logistička regresija kod PLHIV nije rađena iz zbog nepovoljnih odnosa.

Ovakvi rezultati definitivno podržavaju da je kod HIV-om inficiranih ART odnosno HAART doneo preokret dovodeći do normalizacije u broju CD4+T-limfocita i oporavka imuniteta te pojave novih, ranije retkih bolesti, kakava je i infekcija sa *H. pylori* kod ovih pacijenata.

Potpuno suprotno, multivarijantnom logističkom regresijom kod HIV negativnih ispitanika pokazali smo da su prediktori *H. pylori* infekcije veći broj članova porodice, pozitivna porodična anamneza za *H. pylori*, stres, veće i češće korišćenje pečene hrane u ishrani, te češće korišćenje hrane sa roštilja, upotreba obe vrste masnoće u odnosu na biljno ulje i patološki endoskopski (makroskopski) nalaz.

6. ZAKLJUČCI

1. Učestalost *H. pylori* infekcije u periodu od 01. januara 1993. do 31. decembra 2014.godine je bila značajno veća kod ispitanika bez HIV infekcije u odnosu na HIV pozitivne

2. U istom vremenskom periodu beleži se pozitivan trend porasta učestalosti *H. pylori* infekcije kod HIV pozitivnih pacijenata nasuprot opadajućem trendu učestalosti ove infekcije kod HIV negativnih ispitanika

3. Porast učestalosti *H. pylori* koinfekcije je u pozitivnoj korelaciji sa vrstom antiretrovirusne terapije koja je primenjivana kod HIV pozitivnih ispitanika

4. Danas u eri moderne HAART prevalenca *H. pylori* infekcije je slična kod HIV pozitivnih i HIV negativnih ispitanika

5. Pacijenti inficirani sa HIV-om koji imaju *H. pylori* koinfekciju imali su ranije, kada je prevalenca *H. pylori* bila značajno niža kod PLHIV u odnosu na HIV negativne, značajno veći broj CD4+ T-limfocita, većinom veći od 200 ćelija/mm³, i češće su uzimali ART u odnosu na one bez ove koinfekcije. Danas, kada je učestalost *H. pylori* infekcije slična kod PLHIV i HIV negativnih nema razlike u vrednostima CD4+T-limfocita i HIV viremije između onih sa i bez ove koinfekcije

6. Vrednosti HIV viremije su značajno niže kod onih sa *H. pylori* koinfekcijom

7. Dužina HIV infekcije kod koinficiranih s *H. pylori* je značajno duža (od momenta otkrivanja HIV-a do trenutka kada je rađena EGDS) u eri moderne HAART u odnosu na eru rane i pre-HAART eru.

8. PLHIV sa *H. pylori* koinfekcijom najčešće imaju hronični neaftrofični gastritis, kao i HIV negativni ispitanici sa ovom infekcijom

9. Endoskopski patološki i histološki nalaz sluznice želuca je češći kod *H. pylori* pozitivnih nezavisno od HIV infekcije, dok nema razlike u endoskopskom i histološkom nalazu dvanaestopalačnog creva u odnosu na one sa i bez *H. pylori* koinfekcije

10. Vrsta ART-a koja je primenjivana utiče na patohistološki nalaz sluznice želuca kod PLHIV sa *H. pylori* koinfekcijom, dovodeći do promene topografske lokalizacije gastritisa, većeg stepena kolonizacije i većeg stepena aktivnosti.

11. Tokom vremena i primene različite ART došlo je do promene topografske lokalizacije gastritisa. U pre HAART eri dominantan je bio antrum gastritis, u eri ranog HAARTa antrum i pangastritis dok je eri modernog HAART-a dominantan pangastritis

12. U eri sadašnje HAART, nema razlike u topografskoj lokalizaciji gastritisa i u histološkom nalazu sluznice želuca i dvanaestopalačnog creva kod HIV pozitivnih i HIV negativnih *H. pylori* inficiranih ispitanika

13. Vrednosti CD4+ T-limfocita i HIV viremije ne utiču na patohistološki nalaz sluznice želuca kod PLHIV sa *H. pylori* koinfekcijom

14. Povraćanje je dominantna dispeptična tegoba kod *H. pylori* inficiranih bez obzira na HIV infekciju. Kod PLHIV tegobe koje najčešće nisu udružene *H. pylori* infekcijom jesu podrigivanje i vetrovi, a kod HIV negativnih nelagodnost (bol) u epigastijumu, mučnina, osećaj gorušice i podrigivanje

15. *H. pylori* infekcija je kod HIV negativnih povezana sa većim brojem članova domaćinstva, prethodno prisutnoj *H. pylori* infekciji kod člana porodice ili prijatelja, drugim bolestima digestivnog trakta, kardiovaskularnim bolestima, ređim kontaktom sa životinjama, stresnim događajima, češćom konzumacijom voćnih sokova, gaziranih pića, mineralne vode, nepravilnim rasporedom i količinom dnevnih obroka, ređom konzumacijom barene hrane, češćom konzumacijom pržene, pečene, dimljene i hrane sa roštilja, češćom konzumacijom biljnog ulja i svinjske masti u ishrani. Prediktori *H. pylori* infekcije kod HIV negativnih jesu veći broj članova porodice, pozitivna porodična anamneza za *H. pylori*, stres, veće korišćenje pečene hrane u ishrani, češće

korišćenje hrane sa roštilja, upotreba obe vrste masnoće i patološki endoskopski (makroskopski) nalaz).

16. Suprotno, kod PLHIV osim uticaja HAART-a, vrednosti CD4+T-limfocita i HIV viremije, te češćih ranijih oportunističkih infekcija nismo našli druge faktore rizika koji su povezani sa *H. pylori* koinfekcijom

17. Naši rezultati pokazuju da je *H. pylori* neophodan funkcionalni imuni sistem da indukuje inflamaciju gastrične mukoze.

7. LITERATURA

1. Konturek JW. Discovery by Jaworski of *Helicobacter pylori* and its pathogenetic role in peptic ulcer, gastritis and gastric cancer. *J Physiol Pharmacol.* 2003;54 (Sup):23–41.
2. Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet.* 1983;1(8336):1273–5.
3. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet.* 1984;1(8390):1311–5.
4. Rathbone BJ, Wyatt JJ, Heatley R V. *Campylobacter pyloridis*--a new factor in peptic ulcer disease? *Gut.* 1986;27(6):635–41.
5. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Biological agents. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks To Humans.* 1994;61:121–62.
6. Logan RP, Walker MM. ABC of the upper gastrointestinal tract: Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ.* 2001;323(7318):920–2.
7. Owen RJ. *Helicobacter* -species classification and identification. *Br Med Bull.* 1998;54(1):17-30.
8. Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(3):449–90.
9. Boyanova L. Role of *Helicobacter pylori* virulence factors for iron acquisition from gastric epithelial cells of the host and impact on bacterial colonization. *Future microbiol.* 2011;6(8):843-6.
10. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, Peters M, Collins MD, Sly L, et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. *Int J Syst Bacteriol.* 1989;39(4):397–405.
11. Kusters JG, Gerrits MM, Van Strijp JA, Vandenbroucke-Grauls CM. Coccoid forms of *Helicobacter pylori* are the morphologic manifestation of cell death. *Infect Immun.* 1997;65(9):3672–9.
12. Stevenson TH, Castillo A, Lucia LM, Acuff GR. Growth of *Helicobacter pylori* in various liquid and plating media. *Lett Appl Microbiol.* 2000;30(3):192–6.
13. Nilis M, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* enzymes. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10(Sup1):65–71.
14. Mobley H. The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10(Sup1):57–64.
15. Cesareo SD, Langton SR. Kinetic properties of *Helicobacter pylori* urease compared with jack bean urease. *FEMS Microbiol Lett.* 1992;99(1):15–21.
16. Hazell SL, Evans DJ, Graham DY. *Helicobacter pylori* catalase. *J Gen Microbiol.* 1991;137:57–61.
17. Wang G, Alamuri P, Maier RJ. The diverse antioxidant systems of *Helicobacter pylori*. *Mol Microbiol.* 2006;61(4):847–60.
18. Höcker M, Hohenberger P. *Helicobacter pylori* virulence factors—one part of a big picture. *Lancet.* 2003;362(9391):1231–3.
19. Malaty HM, Logan ND, Graham DY, Ramchatesingh JE. *Helicobacter pylori* Infection in Preschool and School-Aged Minority Children: Effect of Socioeconomic Indicators and Breast-Feeding Practices. *Clin Infect Dis* 2001;32(10):1987-92

20. Malaty HM, Kim JG, Kim SD, Graham DY. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Korean children: inverse relation to socioeconomic status despite a uniformly high prevalence in adults. *Am J Epidemiol*. 1996;143(3):257–62.
21. Malaty HM, El-Kasabany A, Graham DY, Miller CC, Reddy SG, Srinivasan SR, et al. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow-up study from infancy to adulthood. *Lancet*. 2002;359(9310):931–5.
22. Strnad M, Presecki V, Babus V, Turek S, Dominis M, Kalenić S, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Lijec Vjesn*. 2002;124:5–9.
23. Ashorn M, Mäki M, Hällström M, Uhari M, Akerblom HK, Viikari J, et al. *Helicobacter pylori* infection in Finnish children and adolescents. A serologic cross-sectional and follow-up study. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30(9):876–9.
24. Lindkvist P, Asrat D, Nilsson I, Tsega E, Olsson GL, Wretling B, et al. Age at Acquisition of *Helicobacter pylori* Infection: Comparison of a High and a Low Prevalence Country. *Scand J Infect Dis*. 1996;28(2):181–4.
25. Mitchell HM, Li YY, Hu PJ, Liu Q, Chen M, Du GG, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in Southern China: Identification of Early Childhood as the Critical Period for Acquisition. *J Infect Dis*. 1992;166(1):149–53.
26. Peters C, Schablon A, Harling M, Wohler C, Costa JT, Nienhaus A. The occupational risk of *Helicobacter pylori* infection among gastroenterologists and their assistants. *BMC Infect Dis*. 2011;11(1):154.
27. Dorji D, Dendup T, Malaty HM, Wangchuk K, Yangzom D, Richter JM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in Bhutan: The Role of Environment and Geographic Location. *Helicobacter*. 2014;19(1):69–73.
28. Vilaichone R. Extremely high prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Bhutan. *World J Gastroenterol*. 2013;19(18):2806.
29. Adlekha S, Chadha T, Krishnan P, Sumangala B. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy in a medical college hospital in Kerala, India. *Ann Med Health Sci Res*. 2013;3(4):559–63.
30. Van Blankenstein M, Van Vuuren AJ, Looman CWN, Ouwendijk M, Kuipers EJ. The prevalence of *helicobacter pylori* infection in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(7):794–800.
31. den Hollander WJ, Holster IL, den Hoed CM, van Deurzen F, van Vuuren AJ, Jaddoe VW, et al. Ethnicity is a strong predictor for *Helicobacter pylori* infection in young women in a multi-ethnic European city. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(11):1705–11.
32. Mathewos B, Moges B, Dagne M. Seroprevalence and trend of *Helicobacter pylori* infection in Gondar University Hospital among dyspeptic patients, Gondar, North West Ethiopia. *BMC Res Notes*. 2013;6(1):346.
33. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*. 2014;19(Sup1):1–5.
34. Hanafi MI, Mohamed AM. *Helicobacter pylori* infection. *J Egypt Public Health Assoc*. 2013;88(1):40–5.
35. Bastos J, Peleteiro B, Pinto H, Marinho A, Guimarães JT, Ramos E, et al. Prevalence, incidence and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in a cohort of Portuguese adolescents (EpiTeen). *Dig Liver Dis*. 2013;45(4):290–5.
36. Brown LM. *Helicobacter pylori*: Epidemiology and Routes of Transmission. *Epidemiol Rev*. 2000;22(2):283–97.
37. Lim SH, Kwon J-W, Kim N, Kim GH, Kang JM, Park MJ, et al. Prevalence and

- risk factors of *Helicobacter pylori* infection in Korea: Nationwide multicenter study over 13 years. *BMC Gastroenterol.* 2013;13(1):104.
38. Benajah DA, Lahbabi M, Alaoui S, El Rhazi K, El Abkari M, Nejjari C, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* and its recurrence after successful eradication in a developing nation (Morocco). *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013;37(5):519–26.
 39. Yu Y, Su L, Wang X, Wang X, Xu C. Association between *Helicobacter pylori* Infection and Pathological Changes in the Gastric Mucosa in Chinese Children. *Intern Med.* 2014;53(2):83–8.
 40. Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the 13C-Urea breath test. *BMC Public Health.* 2013;13(1):1215.
 41. Huang J-Q, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet.* 2002;359(9300):14–22.
 42. Chan FK, To K, Wu JC, Yung M, Leung W, Kwok T, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9300):9–13.
 43. Chan FKL, Chung SCS, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VKS, et al. Preventing Recurrent Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients with *Helicobacter pylori* Infection Who Are Taking Low-Dose Aspirin or Naproxen. *N Engl J Med.* 2001;344(13):967–73.
 44. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, van Rensburg CJ, Filipowicz-Sosnowska A, Lanan A, et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Helicobacter Eradication for Lesion Prevention.* *Lancet.* 1998;352(9133):1016–21.
 45. Calvet X. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection in the Proton Pump Inhibitor Era. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(3):507–18.
 46. Perry S, de la Luz Sanchez M, Yang S, Haggerty T, Hurst P, Perez-Perez G, et al. Gastroenteritis and Transmission of *Helicobacter pylori* Infection in Households. *Emerg Infect Dis.* 2006 ;12(11):1701–8.
 47. Stone MA, Ashorn M, Maki M, Hallstrom M, Rowland M, Kumar D, et al. Transmission of *Helicobacter pylori*. *Postgrad Med J.* 1999;75(882):198–200.
 48. Kelly SM, Pitcher MC, Farmery SM, Gibson GR. Isolation of *Helicobacter pylori* from feces of patients with dyspepsia in the United Kingdom. *Gastroenterology.* 1994;107(6):1671–4.
 49. Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, Dale A, Weaver LT. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *Lancet.* 1992;340(8829):1194–5.
 50. Leverstein-van Hall MA, van der Ende A, van Milligen de Wit M, Tytgat GN, Dankert J. Transmission of *Helicobacter pylori* via faeces. *Lancet.* 1993;342(8884):1419–20.
 51. Rudi J, Toppe H, Marx N. Risk of infection with *Helicobacter pylori* and hepatitis A virus in different groups of hospital workers. *Occup Heal Ind Med.* 1997;5(36):206–7.
 52. Perez-Perez GI, Taylor DN, Bodhidatta L, Wongsrichanalai J, Baze WB, Dunn BE, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* Infections in Thailand. *J Infect Dis.* 1990;161(6):1237–41.

53. Fujisawa T, Kumagai T, Akamatsu T, Kiyosawa K, Matsunaga Y. Changes in seroepidemiological pattern of *Helicobacter pylori* and hepatitis A virus over the last 20 years in Japan. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(8):2094–9.
54. Luman W, Alkout AM, Blackwell CC, Weir DM, Plamer KR. *Helicobacter pylori* in the mouth--negative isolation from dental plaque and saliva. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8(1):11–4.
55. De Sousa L, Vásquez L, Velasco J, Parlapiano D. Isolation of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa, dental plaque and saliva in a population from the Venezuelan Andes. *Invest Clin*. 2006 J;47(2):109–16.
56. Lee A, Fox JG, Otto G, Dick EH, Krakowka S. Transmission of *Helicobacter* spp. A challenge to the dogma of faecal-oral spread. *Epidemiol Infect*. 1991;107(1):99–109.
57. Jankowski M, Spuzak J, Kubiak K, Glińska-Suchocka K, Biernat M. Detection of *Helicobacter* spp. in the saliva of dogs with gastritis. *Pol J Vet Sci*. 2016;19(1):133–40.
58. Tabrizi AS, Jamshidi S, Oghalaei A, Zahraei Salehi T, Bayati Eshkaftaki A, Mohammadi M. Identification of *Helicobacter* spp. in oral secretions vs. gastric mucosa of stray cats. *Vet Microbiol*. 2010;140(1–2):142–6.
59. Malaty HM, Evans DJ, Abramovitch K, Evans DG, Graham DY. *Helicobacter pylori* infection in dental workers: a seroepidemiology study. *Am J Gastroenterol*. 1992;87(12):1728–31.
60. Matsuda R, Morizane T. *Helicobacter pylori* infection in dental professionals: A 6-year prospective study. *Helicobacter*. 2005;10(4):307–11.
61. Polish LB, Douglas JM, Davidson AJ, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Characterization of Risk Factors for *Helicobacter pylori* Infection among Men Attending a Sexually Transmitted Disease Clinic: Lack of Evidence for Sexual Transmission. *J Clin Microbiol*. 1991;29(10):2139–43.
62. Axon ATR. Review article Is *Helicobacter pylori* transmitted by the gastro-oral route? *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;9(6):585–8.
63. Lizza F, Mancuso M, Imeneo M, Contaldo A, Giancotti L, Pensabene L, et al. Evidence favouring the gastro-oral route in the transmission of *Helicobacter pylori* infection in children. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(6):623–627 5p.
64. Webb PM, Knight T, Elder JB, Newell DG, Forman D. Is *Helicobacter pylori* Transmitted from Cats to Humans? *Helicobacter*. 1996;1(2):79–81.
65. Schütze K, Hentschel E, Dragosics B, Hirschl AM. *Helicobacter pylori* reinfection with identical organisms: transmission by the patients' spouses. *Gut*. 1995;36(6):831–3.
66. Kivi M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* occurrence and transmission: A family affair? *Scand J Infect Dis*. 2006;38(6–7):407–17.
67. Parente F, Maconi G, Minguzzi M, Vago L, Rossi E, Bianchi Porro G, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and related gastroduodenal lesions in spouses of *Helicobacter pylori* positive patients with duodenal ulcer. *Gut*. 1996;39:629–33.
68. Drumm B, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Sherman PM. Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 1990;322(6):359–63.
69. Roma E, Panayiotou J, Pachoula J, Kafritsa Y, Constantinidou C, Mentis A, et al. Intrafamilial spread of *Helicobacter pylori* infection in Greece. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(8):711–5.

70. Brenner H, Weyermann M, Rothenbacher D. Clustering of *Helicobacter pylori* Infection in Couples: Differences Between High- and Low-Prevalence Population Groups. *Ann Epidemiol*. 2006;16(7):516–20.
71. Atherton J, Peek R, Tham K, Cover T, Blaser M. Clinical and pathological importance of heterogeneity in *vacA*, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 1997;112(1):92–9.
72. Dunn BE, Vakil NB, Schneider BG, Miller MM, Zitzer JB, Peutz T, et al. Localization of *Helicobacter pylori* Urease and Heat Shock Protein in Human Gastric Biopsies. *Infect Immun*. 1997;65(4):1181–8.
73. Akopyants NS, Clifton SW, Kersulyte D, Crabtree JE, Youree BE, Reece CA, et al. Analyses of the *cag* pathogenicity island of *Helicobacter pylori*. *Mol Microbiol*. 1998;28(1):37–53.
74. Andreson H, Lõivukene K, Sillakivi T, Maaroos H-I, Ustav M, Peetsalu A, et al. Association of *cagA* and *vacA* genotypes of *Helicobacter pylori* with gastric diseases in Estonia. *J Clin Microbiol*. 2002;40(1):298–300.
75. Cover TL, Glupczynski Y, Lage AP, Burette A, Tummuru MK, Perez-Perez GI, et al. Serologic detection of infection with *cagA*+ *Helicobacter pylori* strains. *J Clin Microbiol*. 1995;33(6):1496–500.
76. Palframan SL, Kwok T, Gabriel K. Vacuolating cytotoxin A (VacA), a key toxin for *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:92.
77. Moran AP. The role of lipopolysaccharide in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10 Suppl 1:39–50.
78. Wang G, Ge Z, Rasko DA, Taylor DE. Lewis antigens in *Helicobacter pylori*: biosynthesis and phase variation. *Mol Microbiol*. 2002;36(6):1187–96.
79. Pohl MA, Romero-Gallo J, Guruge JL, Tse DB, Gordon JI, Blaser MJ. Host-dependent Lewis (Le) antigen expression in *Helicobacter pylori* cells recovered from Leb-transgenic mice. *J Exp Med*. 2009;206(13):3061–72.
80. Keates S, Hitti YS, Upton M, Kelly CP. *Helicobacter pylori* infection activates NF- κ B in gastric epithelial cells. *Gastroenterology*. 1997;113(4):1099–109.
81. Wilson KT, Crabtree JE, Goodwin CS, Armstrong JA, Marshall BJ, Marshall BJ, et al. Immunology of *Helicobacter pylori*: Insights Into the Failure of the Immune Response and Perspectives on Vaccine Studies. *Gastroenterology*. 2007;133(1):288–308.
82. Rathbone BJ, Wyatt JI, Worsley BW, Shires SE, Trejdosiewicz LK, Heatley R V, et al. Systemic and local antibody responses to gastric *Campylobacter pyloridis* in non-ulcer dyspepsia. *Gut*. 1986;27:642–7.
83. Perez-Perez GI, Dworkin BM, Chodos JE, Blaser MJ. *Campylobacter pylori* Antibodies in Humans. *Ann Intern Med*. 1988;109(1):11.
84. Sobala GM, Crabtree JE, Dixon MF, Schorah CJ, Taylor JD, Rathbone BJ, et al. Acute *Helicobacter pylori* infection: clinical features, local and systemic immune response, gastric mucosal histology, and gastric juice ascorbic acid concentrations. *Gut*. 1991;32(11):1415–8.
85. Versalovic J. *Helicobacter pylori*. Pathology and diagnostic strategies. *Am J Clin Pathol*. 2003;119(3):403–12.
86. Velin D, Michetti P. Immunology of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion*. 2006;73(2–3):116–23.
87. Blaser MJ. *Helicobacter pylori*: Its Role in Disease. *Clin Infect Dis*. 1992;15:386–91.

88. Gasbarrini A, Franceschi F, Armuzzi A, Ojetti V, Candelli M, Torre ES, et al. Extradigestive manifestations of *Helicobacter pylori* gastric infection. *Gut*. 1999;45(Sup1):19–12.
89. Rubin CE. Are there three types of *Helicobacter pylori* gastritis? *Gastroenterology*. 1997;112(6):2108–10.
90. Sharma P, Topalovski M, Mayo MS, Sampliner RE, Weston AP. *Helicobacter pylori* eradication dramatically improves inflammation in the gastric cardia. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(11):3107–11.
91. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9(Sup2):59–69.
92. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, et al. *Helicobacter pylori* Infection and Gastric Lymphoma. *N Engl J Med*. 1994;330(18):1267–71.
93. Eidt S, Stolte M, Fischer R. *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Pathol*. 1994;47(5):436–9.
94. Park MJ, Choi SH, Kim D, Kang SJ, Chung SJ, Choi SY, et al. Association between *Helicobacter pylori* Seropositivity and the Coronary Artery Calcium Score in a Screening Population. *Gut Liver*. 2011;5(3):321–7.
95. Kountouras J, Deretzi G, Zavos C, Karatzoglou P, Touloumis L, Nicolaidis T, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol*. 2005;12(2):139–43.
96. Bassi V, Marino G, Iengo A, Fattoruso O, Santinelli C. Autoimmune thyroid diseases and *Helicobacter pylori*: the correlation is present only in Graves's disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18(10):1093–7.
97. Monzón H, Forné M, Esteve M, Rosinach M, Loras C, Espinós JC, et al. *Helicobacter pylori* infection as a cause of iron deficiency anaemia of unknown origin. *World J Gastroenterol*. 2013;19(26):4166–71.
98. Magen E, Delgado J-S. *Helicobacter pylori* and skin autoimmune diseases. *World J Gastroenterol*. 2014;20(6):1510–6.
99. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30.
100. Calvet X, Sánchez-Delgado J, Montserrat A, Lario S, Ramírez-Lázaro MJ, Quesada M, et al. Accuracy of Diagnostic Tests for *Helicobacter pylori*: A Reappraisal. *Clin Infect Dis*. 2009;48(10):1385–91.
101. Lee HC, Huang TC, Lin CL, Chen KY, Wang CK, Wu DC. Performance of Routine *Helicobacter pylori* Invasive Tests in Patients with Dyspepsia. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:184806.
102. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(10):1161–81.
103. Lan H-C, Chen T-S, Li AF-Y, Chang F-Y, Lin H-C. Additional corpus biopsy enhances the detection of *Helicobacter pylori* infection in a background of gastritis with atrophy. *BMC Gastroenterol*. 2012;12(1):182.
104. Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *H. pylori* density and distribution. *Gastrointest Endosc*. 1994;40(3):342–5.

105. Lash JG, Genta RM. Adherence to the Sydney System guidelines increases the detection of *Helicobacter* gastritis and intestinal metaplasia in 400 738 sets of gastric biopsies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(4):424–31.
106. Ndip RN, MacKay WG, Farthing MJG, Weaver LT. Culturing *Helicobacter pylori* from clinical specimens: review of microbiologic methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36(5):616–22.
107. Guell M, Artigau E, Esteve V, Sanchez-Delgado J, Junquera F, Calvet X. Usefulness of a delayed test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(1):53–9.
108. Hirschl AM, Makristathis A. Methods to Detect *Helicobacter pylori*: From Culture to Molecular Biology. *Helicobacter.* 2007;12(Sup2):6–11.
109. Kwon YH, Kim N, Lee JY, Choi YJ, Yoon K, Hwang JJ, et al. The Diagnostic Validity of Citric Acid-Free, High Dose ¹³C-Urea Breath Test After *Helicobacter pylori* Eradication in Korea. *Helicobacter.* 2015;20(3):159–68.
110. Goedert JJ, Gallo RC. Epidemiological evidence that HTLV-III is the AIDS agent. *Eur J Epidemiol.* 1985;1(3):155–9.
111. Unaid. Fact sheet, People living with HIV, HIV, antiretroviral therapy, new HIV infections, AIDS, tuberculosis, facts. Fact sheet November 2016.
112. Vucic-Jankovic, Ristic, Bakovic. HIV/AIDS in Yugoslavians Infected Abroad. *J Travel Med.* 1996;3(3):177–8.
113. Gayle HD, Hill GL. Global impact of human immunodeficiency virus and AIDS. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(2):327–35.
114. Prevention C for DC and. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep.* 1992;41:1–19.
115. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone/Elsevier. 2010;2.
116. Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, Telenti A, Benson C, Cahn P, et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection. *JAMA.* 2012;308(4):493–505.
117. Metifiot M, Marchand C, Pommier Y. HIV Integrase Inhibitors: 20-year landmark and challenges. *Adv Pharmacol.* 2013;67:75–105.
118. Descamps D, Assoumou L, Chaix M-L, Chaillon A, Pakianather S, de Rougemont A, et al. National sentinel surveillance of transmitted drug resistance in antiretroviral-naïve chronically HIV-infected patients in France over a decade: 2001-2011. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(11):2626–31.
119. Polis M, Sidorov I, Yoder C, Jankelevich S, Metcalf J, Mueller B, et al. Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy. *Lancet.* 2001;358(9295):1760–5.
120. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ, FJ P, C M, B L, et al. Inflammatory Reactions in HIV-1–Infected Persons after Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Ann Intern Med.* 2000;133(6):447.
121. French MA, Lenzo N, John M, Mallal SA, McKinnon EJ, James IR, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2000;1(2):107–15.
122. Shelburne SA, Hamill RJ, Rodriguez-barradas MC, Greenberg SB, Atmar RL, Musher DM, et al. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: Emergence of a Unique Syndrome During Highly Active Antiretroviral Therapy. *Medicine.*

- 2002;81(3):213–27.
123. Michelet C, Arvieux C, Francois C, Besnier JM, Rogez JP, Breux JP, et al. Opportunistic infections occurring during highly active antiretroviral treatment. *Aids*. 1998;12(14):1815–22.
 124. Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M. Immune Reconstitution in HIV-Infected Patients. *Clin Infect Dis*. 2004;38(8):1159–66.
 125. Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(2):167–70.
 126. Monkemuller KE, Call SA, Lazenby AJ, Wilcox CM. Declining prevalence of opportunistic gastrointestinal disease in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(2):457–62.
 127. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining Morbidity and Mortality among Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med*. 1998;338(13):853–60.
 128. Werneck-Silva AL, Prado IB. Gastroduodenal opportunistic infections and dyspepsia in HIV-infected patients in the era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(1):135–9.
 129. Nevin DT, Morgan CJ, Graham DY, Genta RM. *Helicobacter pylori* Gastritis in HIV-Infected Patients: A Review. *Helicobacter*. 2014;19(5):323–9.
 130. Romanelli F, Smith KM, Murphy BS. *Review: Does HIV Infection Alter the Incidence or Pathology of Helicobacter pylori Infection?* *AIDS Patient Care STDS*. 2007;21(12):908–19.
 131. Vaira D, Miglioli M, Menegatti M, Holton J, Boschini A, Vergura M, et al. *Helicobacter pylori* status, endoscopic findings, and serology in HIV-1-positive patients. *Dig Dis Sci*. 1995;40(8):1622–6.
 132. Lake-Bakaar G, Quadros E, Beidas S, Elsakr M, Tom W, Wilson DE, et al. Gastric Secretory Failure in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *Ann Intern Med*. 1988;109(6):502.
 133. Cacciarelli AG, Marano BJ, Gualtieri NM, Zuretti AR, Torres RA, Starpoli AA, et al. Lower *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease prevalence in patients with AIDS and suppressed CD4 counts. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(9):1783–4.
 134. Lichterfeld M, Lorenz C, Nischalke HD, Scheurlen C, Sauerbruch T, Rockstroh JK. Decreased Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection in HIV Patients with AIDS defining Diseases. *Z Gastroenterol*. 2002;40(1):11–4.
 135. Nkuize M, De Wit S, Muls V, Arvanitakis M, Buset M. Upper gastrointestinal endoscopic findings in the era of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2010;11(6):412–7.
 136. Nkuize M, De Wit S, Muls V, Ntounda R, Gomez-Galdon M, Buset M. Comparison of Demographic Characteristics and Upper Gastrointestinal Endoscopy Findings in HIV-Positive, Antiretroviral-Treated Patients With and Without *Helicobacter pylori* Coinfection. *Helicobacter*. 2012 Apr;17(2):153–9.
 137. Chiu HM, Wu MS, Hung CC, Shun CT, Lin JT. Low prevalence of *Helicobacter pylori* but high prevalence of cytomegalovirus-associated peptic ulcer disease in AIDS patients: Comparative study of symptomatic subjects evaluated by endoscopy and CD4 counts. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(4):423–8.
 138. AliMohamed F, Lule GN, Nyong’o A, Bwayo J, Rana FS. Prevalence of

- Helicobacter pylori* and endoscopic findings in HIV seropositive patients with upper gastrointestinal tract symptoms at Kenyatta National Hospital, Nairobi. *East Afr Med J.* 2002;79(5):226–31.
139. Korać M, Brmbolić B, Salemović D, Ranin J, Stojsić Z, Jevtović D, et al. Diagnostic esophago-gastro-duodenoscopy (EGD) in patients with AIDS-related upper gastrointestinal abnormalities. *Hepatogastroenterology.* 2016;56(96):1675–8.
 140. Marano BJ, Smith F, Bonanno CA. *Helicobacter pylori* prevalence in acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(5):687–90.
 141. Fialho AB, Braga-Neto MB, Guerra EJ, Fialho AM, Fernandes KC, Sun JL, et al. Low prevalence of *H. pylori* Infection in HIV-Positive Patients in the Northeast of Brazil. *BMC Gastroenterol.* 2011;11(1):13.
 142. Olmos M, Araya V, Pskorz E, Quesada EC, Concetti H, Perez H, et al. Coinfection: *Helicobacter pylori*/human immunodeficiency virus. *Dig Dis Sci* 2004;49(11–12):1836–9.
 143. Panos GZ, Xirouchakis E, Tzias V, Charatsis G, Bliziotis IA, Doulgeroglou V, et al. *Helicobacter Pylori* Infection in Symptomatic HIV-Seropositive and -Seronegative Patients: A Case–Control Study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2007;23(5):709–12.
 144. Brmbolić B, Korać M, Jevtović Dj, Stojsic Z, Laban A. *Helicobacter pylori* associated gastritis in patients with AIDS. 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 1995;Vienna. Abstract: 1457.
 145. Brmbolić B, Salemović D, Jevtović Dj, Stojsic Z, Laban A. Spontaneous clearance of *Helicobacter pylori* associated gastritis during progression of HIV infection. 9th International Congress on Infectious Diseases, 2000; Buenos Aires. Abstract:95190.
 146. Corley DA, Cello JP, Koch J. Evaluation of upper gastrointestinal tract symptoms in patients infected with HIV. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(10):2890–6.
 147. Dieffenbach CW, Fauci AS. Thirty Years of HIV and AIDS: Future Challenges and Opportunities. *Ann Intern Med.* 2011;154(11):766.
 148. Jevtović D, Salemović D, Ranin J, Pešić I, Žerjav S, Djurković-Djaković O. Long-term survival of HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy in Serbia and Montenegro. *HIV Med.* 2007;8(2):75–9.
 149. Peterson LM, Braga-Neto MB, Guerra EJ, Fialho AM, Fernandes KC, Sun JL, et al. Book Review AIDS and Surgery Edited by Andrew J.W. Sim and Donald J. Jeffries. 144 pp., illustrated. Boston, Blackwell Scientific, 1990. *N Engl J Med.* 1991;324(26):1900–1900.
 150. Wilcox CM, Saag MS. Gastrointestinal complications of HIV infection: changing priorities in the HAART era. *Gut.* 2008;57(6):861–70.
 151. Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, Assmann SF, Para MF, Flanigan TP, et al. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med.* 2001;135(1):17–26.
 152. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Telenti A, et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *Jama.* 2010;304(3):321–33.
 153. Gunthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection. *Jama.* 2014;312(4):410.
 154. Phadke AY, Desai HG. *Helicobacter pylori* reinfection. *Gut.* 1996;38(1):155.

155. Van der Hulst R M., Rauws E J., Kuyucuk B, Keller J, Kate F W. et al. *Helicobacter pylori* Reinfection Is Virtually Absent after Successful Eradication. *J Infect Dis.* 1997;176(1):196–200.
156. Bell GD, Powell KU. *Helicobacter pylori* Reinfection after Apparent Eradication—The Ipswich Experience. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31(Sup215):96–104.
157. Kim MS, Kim N, Kim SE, Jo HJ, Shin CM, Lee SH, et al. Long-term Follow-up *Helicobacter Pylori* Reinfection Rate and Its Associated Factors in Korea. *Helicobacter.* 2013;18(2):135–42.
158. Zendehdel N, Nasseri-Moghaddam S, Malekzadeh R, Massarrat S, Sotoudeh M, Siavoshi F. *Helicobacter pylori* reinfection rate 3 years after successful eradication. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20(3):401–4.
159. Perez-Perez GI, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter.* 2004;9(Sup1):1–6.
160. Tan H-J, Goh K-L. Extragastrintestinal manifestations of *Helicobacter pylori* infection: Facts or myth? A critical review. *J Dig Dis.* 2012;13(7):342–9.
161. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J.* 1994;71(5):437–9.
162. Gabrielli M, Santoliquido A, Cremonini F, Cicconi V, Candelli M, Serricchio M, et al. CagA-positive cytotoxic H. pylori strains as a link between plaque instability and atherosclerotic stroke. *Eur Heart J.* 2004;25(1):64–8.
163. Altannavch T, Roubalová K, Broz J, Hrubá D, Anděl M. Serological markers of *Chlamydia pneumoniae*, cytomegalovirus and *Helicobacter pylori* infection in diabetic and non-diabetic patients with unstable angina pectoris. *Cent Eur J Public Health.* 2003;11(2):102–6.
164. Coles KA, Knuiman MW, Plant AJ, Riley T V., Smith DW, Divitini ML. A prospective study of infection and cardiovascular diseases: the Busselton Health Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2003;10(4):278–82.
165. Bellomo G, Lippi G, Saronio P, Reboldi G, Verdura C, Timio F, et al. Inflammation, infection and cardiovascular events in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *J Nephrol.* 2003;16(2):245–51.
166. Franceschi F, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21(2):325–34.
167. Islam F, Wu J, Jansson J, Wilson D. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med.* 2012;13(8):453–68.
168. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased Acute Myocardial Infarction Rates and Cardiovascular Risk Factors among Patients with Human Immunodeficiency Virus Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2506–12.
169. Hsieh M-C, Wang SSW, Hsieh Y-T, Kuo F-C, Soon M-S, Wu D-C. *Helicobacter pylori* infection associated with high HbA1c and type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest.* 2013;43(9):949–56.
170. Yang GH, Wu JS, Yang YC, Huang YH, Lu FH, Chang CJ. Gastric *Helicobacter pylori* infection associated with risk of diabetes mellitus, but not prediabetes. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(10):1794–9.
171. Vafaeimanesh J, Heidari A, Effatpanah M, Parham M. Serum adiponectin level in diabetic patients with and without *Helicobacter pylori* infection: is there any

- difference? ScientificWorldJournal. 2014;2014:4026857
172. Jafarzadeh A, Rezayati MT, Nemati M. Helicobacter pylori Seropositivity in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in South-East of Iran. Acta Med Iran. 2013;51(12):892–6.
 173. Petoumenos K, Worm SW, Fontas E, Weber R, De Wit S, Bruyand M, et al. Predicting the short-term risk of diabetes in HIV-positive patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. J Int Aids Soc. 2012;15(2):17426.
 174. Rasmussen LD, Mathiesen ER, Kronborg G, Pedersen C, Gerstoft J, Obel N. Risk of Diabetes Mellitus in Persons with and without HIV: A Danish Nationwide Population-Based Cohort Study. Atashili J, editor. PLoS One. 2012 ;7(9):e44575.
 175. Capeau J, Bouteloup V, Katlama C, Bastard J-P, Guiyedi V, Salmon-Ceron D, et al. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. Aids. 2012;26(3):303–14.
 176. Inoue I, Kato J, Tamai H, Iguchi M, Maekita T, Yoshimura N, et al. Helicobacter pylori-related chronic gastritis as a risk factor for colonic neoplasms. World J Gastroenterol. 2014;20(6):1485–92.
 177. Chen Y-S, Xu S-X, Ding Y-B, Huang X-E, Deng B. Helicobacter pylori Infection and the Risk of Colorectal Adenoma and Adenocarcinoma: an Updated Meta-analysis of Different Testing Methods. Asian Pacific J Cancer Prev. 2013;14(12):7613–9.
 178. Wu Q, Yang Z-P, Xu P, Gao L-C, Fan D-M. Association between *Helicobacter pylori* infection and the risk of colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. Color Dis. 2013;15(7):e352–64.
 179. Wang L, Zollinger T, Zhang J. Association between Helicobacter pylori infection and liver cancer mortality in 67 rural Chinese counties. Cancer Causes Control. 2013;24(7):1331–7.
 180. Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. Cancer Lett. 2014;345(2):196–202.
 181. Bulajić M, Panić N, Löhr JM. Helicobacter pylori and pancreatic diseases. World J Gastrointest Pathophysiol. 2014;5(4):380–3.
 182. Risch HA. Pancreatic cancer: Helicobacter pylori colonization, N-Nitrosamine exposures, and ABO blood group. Mol Carcinog. 2012;51(1):109–18.
 183. Franceschi F, Tortora A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* and Extragastric Diseases. Helicobacter. 2014;19(s1):52–8.
 184. Mohebi N, Mamarabadi M, Moghaddasi M. Relation of helicobacter pylori infection and multiple sclerosis in Iranian patients. Neurol Int. 2013;5(2):31–3.
 185. Wang J, Li W-T, Zheng Y-X, Zhao S-S, Li N, Huang Y, et al. The Association between Helicobacter pylori Infection and Chronic Hepatitis C: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. Gastroenterol Res Pract. 2016;2016:8780695.
 186. Wang J, Chen R-C, Zheng Y-X, Zhao S-S, Li N, Zhou R-R, et al. Helicobacter pylori infection may increase the risk of progression of chronic hepatitis B disease among the Chinese population: a meta-analysis. Int J Infect Dis. 2016;50:30–7.
 187. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017;66(1):6–30.
 188. Nkuize M, De Wit S, Muls V, Delforge M, Deyi VYM, Cadière GB, et al. HIV-Helicobacter pylori Co-Infection: Antibiotic Resistance, Prevalence, and Risk

- Factors. PLoS One. 2015;10(12).
189. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration AT (ATT), Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849–60.
 190. Sostres C, Gargallo CJ, Lanás A. Interaction between *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and/or low-dose aspirin use: old question new insights. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9439–50.
 191. Levenstein S, Rosenstock S, Jacobsen RK, Jorgensen T. Psychological Stress Increases Risk for Peptic Ulcer, Regardless of *Helicobacter pylori* Infection or Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):498–506.
 192. Kim YH, Lee JH, Lee SS, Cho EY, Oh YL, Son HJ, et al. Long-term stress and *Helicobacter pylori* infection independently induce gastric mucosal lesions in C57BL/6 mice. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(11):1259–64.
 193. Chaisson RE, Bacchetti P, Osmond D, Brodie B, Sande MA, Moss AR. Cocaine Use and HIV Infection in Intravenous Drug Users in San Francisco. *J Am Med Assoc*. 1989;261(4):561.
 194. Chawarski MC, Mazlan M, Schottenfeld RS. Heroin dependence and HIV infection in Malaysia. *Drug Alcohol Depend*. 2006;82:S39–42.
 195. Tesoriero JM, Gieryic SM, Carrascal A, Lavigne HE. Smoking Among HIV Positive New Yorkers: Prevalence, Frequency, and Opportunities for Cessation. *AIDS Behav*. 2010;14(4):824–35.
 196. Azuma T, Suto H, Ito Y, Muramatsu A, Ohtani M, Dojo M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection induces an increase in body mass index. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(Sup2):240–4.
 197. Lee S-A, Kang D, Shim K, Choe J, Hong W, Choi H. Effect of Diet and *Helicobacter pylori* Infection to the Risk of Early Gastric Cancer. *J Epidemiol*. 2003;13(3):162–8.
 198. Tsugane S, Kabuto M, Imai H, Gey F, Tei Y, Hanaoka T, et al. *Helicobacter pylori*, dietary factors, and atrophic gastritis in five Japanese populations with different gastric cancer mortality. *Cancer Causes Control*. 1993;4(4):297-305.
 199. Hwang H, Dwyer J, Russell RM. Diet, *Helicobacter pylori* Infection, Food Preservation and Gastric Cancer Risk: Are There New Roles for Preventative Factors? *Nutr Rev*. 2009;52(3):75–83.

Spisak skraćenica

AIDS - sindrom stečene imunodeficijencije
ANOVA – analiza varijanse
Ag – antigen
ART – antiretrovirusna terapija
At - antitelo
BMI – indeks telesne mase
cag A – citotoksični pridružen gen
CDC – Centar za kontrolu bolesti Sjedinjene Američke države
DAG – difuzni antralni gastritis
DM – diabetes melitus
DNK – dezoksiribonukleinska kiselina
EGDS – ezofagogastroduodenoskopija
ELISA (engl. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) – enzimsko - imunski testovi koji se upotrebljavaju po principu reakcije antigen-antitelo u uzorku
FDA – Agencija za lekove i hranu Sjedinjenih Američkih država
HAART – visoko aktivna antiretrovirusna terapija
H. pylori – *Helicobacter pylori*
Ig - imunoglobulini
INF – interferon
IL – interleukin
IPP – inhibitori protonske pumpe
IRIS – sindrom imunske rekonstitucije
LPS – lipopolisaharid
KVB – kardiovaskularne bolesti
MSM –(engl. Men who had sex with men)
NAIL – nestroidni antiinflamatorni lekovi
NIRT – nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze
NNIRT - ne-nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze
PCR (engl. *The Polymerase Chain Reaction*) – lančana reakcija polimerizacije
PI – inhibitori proteaze

PIF – faktor inhibicije proliferacije

PLHIV – ljudi inficirani sa HIV-om

PMN – polimorfonuklearni leukociti

RT – reverzna transkriptaza

SIDA – sindrom stečene imunodeficijencije

TNF – tumor nekrotizirajući faktor

UIT – urea izdisajni test

Vac A protein – vakuolizirajući citotoksin

BIOGRAFIJA

Dr Aleksandra Radovanović Spurnić, rođena je 14.01.1979. godine u Beogradu gde je završila je osnovnu školu „Josif Pančić“ i gimnaziju „Sveti Sava“.

Na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu diplomirala je u martu 2005.godine sa prosečnom ocenom tokom studiranja 8,89.

Specijalističke studije iz oblasti infektologije je upisala u oktobru 2008.godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, a specijalistički ispiti je položila 31. januara 2013. godine sa ocenom odličan.

Od 16. oktobra 2006. godine zaposlena je u Klinici za infektivne i tropske bolesti Kliničkog centra Srbije u Beogradu.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Aleksandra Radovanović Spurnić

broj upisa EP-05/10

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Ispitivanje epidemioloških, kliničkih i patohistoloških specifičnosti infekcije izazvane bakterijom *Helicobacter pylori* kod osoba inficiranim virusom humane imunodeficijencije“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranta

U Beogradu, 04.09.2017.

Aleksandra Radovanović Spurnić

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Aleksandra Radovanović Spurnić

Broj upisa EP-05/10

Studijski program EPIDEMIOLOGIJA

Naslov rada „Ispitivanje epidemioloških, kliničkih i patohistoloških specifičnosti infekcije izazvane bakterijom *Helicobacter pylori* kod osoba inficiranim virusom humane imunodeficijencije“

Mentor Prof. Dr Branko Brmbolić

Potpisani Aleksandra Radovanović Spurnić

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranta

U Beogradu, 04.09.2017



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Ispitivanje epidemioloških, kliničkih i patohistoloških specifičnosti infekcije izazvane bakterijom *Helicobacter pylori* kod osoba inficiranim virusom humane imunodeficijencije“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
- 3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade**
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranta

U Beogradu, 04.09.2017.


J. Rodovanović-Gumić

1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.