

Kampilobakter – najčešći uzročnik bakterijskog proljeva u ljudi širom svijeta

Campylobacter – the major cause of acute bacterial diarrhoea in humans worldwide

Darinka Vučković*, Maja Abram

Zavod za mikrobiologiju,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Prispjelo: 27. 3. 2009.
Prihvaćeno: 8. 7. 2009.

Adresa za dopisivanje:
*Prof. dr. sc. Darinka Vučković, dr. med.
Zavod za mikrobiologiju i parazitologiju,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci,
Braće Branchetta 20, 51 000 Rijeka
e-mail: dara@medri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

Sažetak. Bakterije roda *Campylobacter* (uglavnom *C. jejuni* i *C. coli*) najčešći su uzročnici bakterijskih infekcija probavnog sustava širom svijeta. Izoliraju se češće od ostalih crijevnih patogena (*Salmonella*, *Shigella*) te predstavljaju značajan javnozdravstveni problem. Kampilobakterioza je zoonoza, a najčešće se prenosi kontaminiranom hranom i vodom. Opisano je nekoliko činitelja virulencije kampilobaktera i njihova uloga u nastanku bolesti. Detaljno je prikazana uloga flagele, citoletalnog distendirajućeg toksina, kapsule i lipooligosaharida u patogenezi enteritisa uzrokovanog kampilobakterom. Pokazano je da je razvoj humoralne imunosti najvažniji u zaštiti od bolesti uzrokovanih kampilobakterom, a eksperimentalno je potvrđena i važnost stanične imunosti u obrani od infekcije *C. jejuni*. Opisana je i pojava vijabilnih ali nekultivabilnih (VBNC) oblika kampilobaktera, čija se uloga u razvoju infekcija u ljudi još mora istražiti. Navedeni su epidemiološki podaci, klinička slika bolesti, kao i mogućnosti terapije.

Ključne riječi: bolest, epidemiologija, imunost, kampilobakter, liječenje, patogeneza

Abstract. *Campylobacter* spp. (mainly *C. jejuni* and *C. coli*) are the major cause of bacterial gastrointestinal infections in humans throughout the world. *Campylobacter*s are isolated more often than other enteric pathogens (*Salmonella*, *Shigella*). *Campylobacteriosis* is a zoonotic disease and the major source of infection is contaminated food and water. Several *Campylobacter* virulence factors and their role in the development of the disease have been described. The important role of flagella, cytolethal distending toxin, capsule and lipooligosaccharide in the pathogenesis of *Campylobacter jejuni* mediated enteritis have been confirmed. Studies indicate that humoral immunity is crucial for the development of protection against *Campylobacter* disease. Nevertheless, experimental studies suggest that cell-mediated immunity contributes to protection against *C. jejuni*. Viable but non-culturable (VBNC) state of *Campylobacter*s is presented and their unknown role in human infections is pointed. Epidemiological data, clinical symptoms and therapy of the disease are also described.

Key words: *Campylobacter*, disease, epidemiology, immunity, pathogenesis, therapy

UVOD

Bakterije roda *Campylobacter* prvi put spominje T. Escherich krajem 19. stoljeća, kada je uočio gram-negativne zavinute štapiće koji se nisu mogli uzgojiti u stolici dojenčadi umrlih od proljeva¹. Prvi put bakterije roda *Campylobacter* opisane su početkom prošlog stoljeća, kada su izolirane iz uterineg eksudata ovce koja je abortirala. Smatrale su gotovo isključivo patogenima životinja i uzročnicima profesionalnih oboljenja veterinarara. Prvi izolati su, prema morfologiji, klasificirani u rod *Vibrio*². Budući da se kampilobakteri razmnožavaju sporije nego normalna crijevna flora te da za uzgoj iz kliničkog materijala kao što je stolica trebaju posebne uvjete, prepoznati su kao uzročnici crijevnih infekcija u ljudi tek sedamdesetih godina 20. stoljeća³. Od tada ove bakterije dobivaju na medicinskom značaju, a 1963. godine je, zahvaljujući otkrićima Sebalda i Vérona, ustanovljen rod *Campylobacter* u koji su isprva ubrojene samo dvije vrste: *C. fetus* i *C. bubulus*⁴. Danas ovaj rod obuhvaća 16 vrsta i 6 podvrsta, a *C. jejuni*, *C. coli*, *C. lari*, *C. upsaliensis* i *C. helveticus* su vrste koje se najčešće izoliraju kod ljudi i životinja s proljevom⁵. Posljednjih godina stalno raste pozornost usmjerena k ovim gram-negativnim zavinutim bakterijama, vodećim uzročnicima crijevnih infekcija širom svijeta.

FIZIOLOGIJA I STRUKTURA

Kampilobakteri su sitni, vrlo tanki (0,2 - 0,5 µm debljine), nesporogeni, zavinuti štapići zašiljenih krajeva. U starijim kulturama ili nakon duljeg izlaganja atmosferskom kisiku mogu poprimiti kokoidan oblik. Na jednom ili oba kraja posjeduju polarnu flagelu koja im omogućava veliku pokretljivost. Za uzgoj zahtijevaju obogaćene hranjive podloge i mikroaerofilnu atmosferu s 3 - 15% kisika i 5 - 10% CO₂, a kako su termofilni, najbolje rastu pri temperaturi inkubacije od 42 °C, što je vjerojatno posljedica prilagodbe njihovom normalnom staništu, probavnom sustavu ptica⁶. Metabolički su slabo aktivni, a zbog nedostatka fosfofruktokinaze *C. jejuni* slabo iskorištava šećere dodane u hranilište⁷. *C. jejuni* se od *C. coli* u rutinskom laboratorijskom radu razlikuje testom hidrolize hipurata koji je za *C. jejuni* pozitivan.

PATOGNEZA I ČINITELJI PATOGENOSTI

Kampilobakteri koji uzrokuju gastroenteritise koloniziraju tanko i debelo crijevo i dovode do upalnog proljeva praćenog povišenom temperaturom, leukocitima, a ponekad i prisustvom krvi u stolici bolesnika. Infektivna doza za *C. jejuni* iznosi između 800 i 10 000 bakterija. Budući da je mikroorganizam osjetljiv na klorovodičnu kiselinu u želucu, uzimanje antacida smanjuje broj bakterija potreban za uzrokovanje akutne dijarealne bole-

Kampilobakteri koji uzrokuju gastroenteritise (najčešće *C. jejuni* i *C. coli*) koloniziraju tanko i debelo crijevo i dovode do upalnog proljeva praćenog povišenom temperaturom, leukocitima, a ponekad i prisustvom krvi u stolici bolesnika.

sti. Kako do infekcije dolazi najčešće ingestijom kontaminirane hrane i vodom, važna je otpornost kampilobaktera na različite stresne čimbenike kojima su u hrani i vodi izloženi. Adhezija, invazija, proizvodnja toksina i izbjegavanje obrambenih mehanizama domaćina činitelji su virulencije mnogih crijevnih patogena, pa tako i kampilobaktera, a najbolje su proučeni kod *C. jejuni*, naročito nakon sekvencioniranja njegova genoma 2000. godine⁸.

Nakon ingestije, kampilobakteri prolaze kroz želudac i adheriraju te koloniziraju distalni dio ileuma i kolon. Kao posljedica adhezije na stanice crijevnog epitela dolazi do promjene u apsorpciji crijeva. Ovisno o soju kampilobaktera i imunološkom statusu domaćina, to može biti posljedica oštećenja epitelnih stanica invazijom i/ili produkcijom toksina ili izazivanjem upalnog odgovora domaćina.

Za uspješnu kolonizaciju važno je njihovo svojstvo kemotaksije. Kao kemoatraktant djeluje niz tvari: mucin, L-serin, L-fukoza i druge, a kao kemorepeleni neke žučne kiseline.

Pokretljivost kampilobaktera za koju je odgovorno posjedovanje jedne polarne flagele vrlo je važan čimbenik virulencije. Već na početku infekcije flagele olakšava bakterijama prolaz kroz želudac do crijeva. Flagele je građena od proteina *FlaA* i *FlaB* koji su kodirani s dva gena. Promjena u *FlaA*

dovodi do redukcije pokretljivosti i slabijoj sposobnosti bakterije da kolonizira gastrointestinalni sustav. Flagela je također važna za adherenciju i posebno invaziju stanica domaćina⁹.

Kod *C. jejuni* i *C. coli* opisani su i peritrihi izdanci nalik na pile, odgovorni za adherenciju, koje reguliraju činitelji okoliša¹⁰, iako neki autori tvrde da su to artefakti neovisni o samoj bakteriji¹¹. *C. jejuni* *pspA* mutante koje nisu mogle sintetizirati pile u *in vivo* studijama, na lasicama su se pokazali nepatogenima¹⁰. Adhezija i invazija stanica domaći-

Adhezija, invazija, proizvodnja toksina i izbjegavanje obrambenih mehanizama domaćina činitelji su virulencije kampilobaktera.

na također su ovisni o pokretljivosti, ali i izražaju specifičnih proteina (PEB1, cadF). Invazivnost kampilobaktera, prisutnost bakterije u epitelnim stanicama debelog crijeva, dokazana je u zaraženih ljudi i majmuna. Eksperimentalno se invazivnost proučava najčešće u Caco-2 i INT 407 staničnim linijama¹². Pokazano je da osim prodora u stanice putem apikalne ili bazolateralne membrane, kampilobakteri mogu prolaziti i paracelularno i transcitozom pomoću M-stanica, a također i koristiti citoskelet stanice domaćina. Internalizacija bakterija posljedica je djelovanja mikrofilamenata i mikrotubula crijevnih epitelih stanica¹³. Jednom unutar vakuole, internalizirani *C. jejuni* ne može pobjeći, ali se od oksidativnog stresa, posljedice djelovanja lizosoma, brani proizvodnjom katalaze¹⁴⁻¹⁶.

Lipopolisaharid (LPS) vanjske membrane je glavni antigen roda *Campylobacter*. Lipopolisaharid *C. jejuni* slične je strukture onom u hemofilusa ili najserija, male je molekularne težine, nedostaju postranični O lanci, a jedna trećina izolata proizvodi LPS veće molekularne težine s postraničnim O lancima koji se dokazuju specifičnim antiserumima¹⁷.

Novija istraživanja pak ukazuju na to da bi osnova za serotipizaciju po Penneru mogao biti materijal kapsule, polisaharid, čija se uloga u razvoju Guillain-Barréova sindroma (GBS) i izbjegavanju imunološkog odgovora tek treba utvrditi¹⁸. Kapsula je vidljiva tek elektronskim mikroskopom bojenjem alcian plavilom. Misli se da je odgovorna za pre-

življavanje kampilobaktera u različitim uvjetima okoliša i patogenost¹⁹.

LPS, a uz njega različiti somatski, termo-stabilni O polisaharidni antigeni i termolabilni kapsularni i flagelarni antigeni, koriste se za tipizaciju izolata u epidemiološke svrhe. LPS *C. jejuni* sadrži N-acetilneuraminsku kiselinu koja, kad se veže na galaktozu, sliča po strukturi na gangliozid i to, izgleda, ima ulogu u autoimunim neurološkim poremećajima kod Guillain-Barréova i Miller-Fisherova sindroma²⁰. Iako je dokazana proizvodnja egzotoksina CDT (engl. *cytolethal-distending toxin*), njegova uloga u izazivanju proljeva još nije sasvim objašnjena. Brojni sojevi kampilobaktera proizvode citolitični distendirajući toksin. Ovaj toksin kodiraju tri gena *cdtA*, *cdtB*, i *cdtC*²¹. Dokazano je da ga proizvodi i više od 40% sojeva, no osjetljivost stanica na ovaj toksin se razlikuje u ovisnosti o staničnim linijama korištenim u ispitivanjima, za što je vjerojatno odgovorna razlika u površinskim receptorima^{22,23}. Uloga ovog toksina u patogenezi bolesti nije sasvim jasna. Sva tri gena nađena su u gotovo svim izolatima *C. jejuni* izoliranim kod djece i pilića, no samo u 5,6% izolata *C. coli* iz pilića²⁴.

C. jejuni izaziva i produkciju IL-8 od strane crijevnih epitelih stanica domaćina, za što su odgovorna dva neovisna mehanizma: jedan za koji je potrebna adherencija i/ili invazija i drugi za koji je potreban CDT. Ovaj citokin djeluje proupalno, izazivajući privlačenje neutrofila na mjesto infekcije²⁵. Fenomen autoaglutinacije koji je poznat kao marker virulencije u nekih gram-negativnih bakterija, kod *C. jejuni* povezan je s ekspresijom flagele i povećanjem adherencije na INT407 stanice (enterocite)²⁶. *C. jejuni* može posjedovati i plazmid (pVir) s izrazito niskim udjelom G+C od 26%²⁷. Ovaj plazmid kodira gene za sintezu proteina tipa IV sekrecijskog sustava proteini i *in vitro* invaziju INT407 enterocita.

IMUNOST

Epidemiološki podaci, naročito iz zemalja u razvoju, pokazuju da je razvoj humoralne imunosti najvažniji u zaštiti od bolesti uzrokovane kampilobakterom. Pokazano je, npr. u Tajlandu, da infekcije djece u prvoj godini života pokazuju teške kliničke slike i da su obično praćene krvavim proljevima,

dok u starijoj dobi idu većinom asimptomatski ili s blažom kliničkom slikom²⁸. Ovo pokazuje ulogu primarne infekcije, budući da su djeca u zemljama u razvoju često izložena ovoj bakteriji, za što je odgovorno zagađenje vode za piće, ali i bliski kontakt sa životinjama, stoga imaju viši titar specifičnih protutijela u serumu u usporedbi s djecom u industrijski razvijenim zemljama²⁹.

Protutijela se u cirkulaciji javljaju 6 do 7 dana nakon pojave simptoma i naglo rastu. Specifični serumski IgA doseže najveće vrijednosti nakon 7 do 10 dana, a IgG nakon 3 do 4 tjedna od pojave simptoma³⁰. Glavni, imunodominantni antigen je flagelin, protein od kojeg je građena flagela. Od najvećeg značaja za zaštitu od bolesti jesu sekretorni i serumski IgA³¹. Iznenađuje, međutim, da nema podataka o većoj učestalosti kampilobakterioze u bolesnika s IgA deficijencijom, što upućuje na aktivaciju kompenzatornih zaštitnih mehanizama. Zaštitna uloga IgM protutijela dokazana je u bolesnika s hipo- ili agamaglobulinemijom i teškom kliničkom slikom kampilobakterioze, kod kojih je infuzija specifičnih IgM, za razliku od infuzije specifičnih IgG protutijela, dovela do potpunog oporavka od bolesti³².

Pojava sustavnih i rekurentnih infekcija kampilobakterom u bolesnika oboljelih od AIDS-a ukazuje na značajnu ulogu stanične imunosti u obrani od infekcije³³. Eksperimentalnim modelom sustavne kampilobakterioze u miša potvrđena je uloga CD4⁺ i CD8⁺ T limfocita u kontroli sekundarne infekcije. Jaču protektivnu ulogu pokazali su CD8⁺ T limfociti^{34,35}. Određivanje citokina u plazmi tijekom eksperimentalne infekcije pokazalo je i da je dinamika produkcije TNF- α poput one u fakultativno intracelularne bakterije *L. monocytogenes*, a produkcija IL-6 je bila iznenađujuće niska³⁶. U jednog bolesnika s prethodno preboljenom infekcijom s *C. jejuni* dokumentirana je pojava proliferacije mononuklearnih stanica periferne krvi kao odgovor na novu infekciju homolognim sojem³⁷.

VBNC (vijabilni ali nekultivabilni, od engl. viable but non-culturable) oblici kampilobaktera

Jedna od važnih osobina kampilobaktera je njihova mogućnost prilagodbe na promijenjene uvjete okoliša. Ovo je važno i za njihovo preživljavanje u namirnicama. Učinci različitih vrsta stresa proučavaju se najčešće *in vitro*, na kulturama stanica^{38,39}.

Glavni pokazatelji subletalnog oštećenja *C. jejuni* su njegova nemogućnost rasta pri 42 °C, povećana osjetljivost na antimikrobna sredstva, osjetljivost na H₂O₂ i kisikove radikale. VBNC oblik bakterije zahtijeva inkubaciju pri nižoj temperaturi (35 °C) da dođe do oporavka od povećane osjetljivosti na antibiotike koji su u sastavu selektivnih hranjivih podloga i koje neoštećene bakterije toleriraju. Povišene ili snižene temperature izazivaju oštećenje stanične stijenke i prijelaz *C. jejuni* u VBNC oblik⁴⁰. Istraživanja su pokazala da se pasażom kroz pokusnu životinju (npr. crijevo štakora ili miša) VBNC oblici mogu oporaviti i kultivirati^{41,42}. Noviji radovi pokazuju da se kampilobakteri raznog podrijetla koji su bili izloženi stresu i prešli u VBNC oblik mogu oporaviti i inokulacijom u oplođeno kokoške jaje⁴³. Uloga ovih oblika u razvoju infekcija u ljudi još uvijek se ispituje, no pokazano je da iz crijeva eksperimentalno inficiranih pilića ovim oblikom bakterije nisu mogli biti izolirani kampilobakteri niti dokazana njihova DNK⁴⁴.

KLINIČKA SLIKA

Infekcija *C. jejuni* u zemljama u razvoju najčešće prolazi asimptomatski ili s blagim proljevom, a oboljevaju uglavnom djeca do dvije godine starosti kod kojih je to najčešće izolirani bakterijski uzročnik proljeva⁴⁵. U industrijski razvijenim zemljama infekcija se najčešće javlja u odraslih i djece starije od 5 godina. Podaci s područja Primorsko-goranske županije pokazuju da dob bolesnika s proljevom koji je uzrokovan *C. jejuni* odgovara onoj u razvijenim zemljama (djeca oko 5 godina i mladi odrasli od 20 do 29 godina)⁴⁶. Bolest se najčešće manifestira kao samoograničavajući akutni enteritis praćen proljevom koji može biti blag ali i obilan, pa čak dovesti i do dehidracije i hospitalizacije bolesnika⁴⁷. Ponekad se u stolici nađe i sluz i krv, a proljevi su često praćeni abdominalnim grčevima i vrućicom, općom slabosti i glavoboljom. Svi simptomi obično spontano prestaju nakon tjedan dana i ne zahtijevaju antibiotiku terapiju. Kliconoštvo zaostaje prosječno 14 dana, što je i dulje kod dojenčadi. Nakon preboljele infekcije povećana je učestalost sindroma iritabilnog kolona⁴⁸. *C. jejuni* može u trudnica uzrokovati spontani pobačaj ili prerani porod, perinatalnu sepsu i neonatalni meningitis⁴⁹. U imu-

nokompromitiranih osoba bolest ima teži i dulji tijek, a također je češća pojava bakterijemije i ekstraintestinalnih oblika (reumatoloških, neuroloških, kožnih, plućnih)^{50,51}. Kao kasne komplikacije infekcije mogu se javiti i reaktivni artritis, Reiterov sindrom, Guillain-Barréov sindrom (najčešći uzrok mlohove paralize u svijetu) i Miller-Fisherov sindrom⁵²⁻⁵⁴. Spomenuti neurološki sindromi nastaju zbog antigene sličnosti *C. jejuni* i mijelina.

Podaci s područja Primorsko-goranske županije pokazuju da dob bolesnika s proljevom koji je uzrokovan *C. jejuni* odgovara onoj u razvijenim zemljama (djeca do 5 godina i mladi odrasli od 20 do 29 godina), a utvrđena je incidencija 102/100 000 stanovnika.

EPIDEMIOLOGIJA

C. jejuni je vodeći uzročnik bakterijskog gastroenteritisa u zemljama u razvoju i razvijenim zemljama. Izolira se češće od ostalih crijevnih patogena (*Salmonella*, *Shigella*) te predstavlja značajan javnozdravstveni problem^{55,56}. Bolest se uglavnom javlja sporadično, rjeđe epidemijski, a prema podacima američkog centra za kontrolu i prevenciju bolesti incidencija na 100 000 stanovnika tijekom 2005. godine u SAD-u bila je 12,72, što je pad za 30% u odnosu na prethodno desetogodišnje razdoblje⁵⁷. No, mnogo slučajeva se ne dijagnosticira ili ne prijavi, te je stvarna incidencija zasigurno mnogo veća. U zemljama Europske unije prema podacima Europske komisije iz 2006. godine, usprkos neznatnom smanjenju broja slučajeva kampilobakterioze u odnosu na 2005. godinu, ona je ostala najčešća prijavljena zoonoza s 175 561 potvrđenih prijavljenih slučajeva. Iste godine bilo je 160 649 prijavljenih slučajeva salmoneloze⁵⁸. U Primorsko-goranskoj županiji utvrđena je učestalost od 102 izolata na 100 000 stanovnika⁴⁶. Potpuni podaci za cijelo područje Republike Hrvatske ne postoje, budući da kampilobakterioza podliježe obvezatnom prijavljivanju tek od 2007. godine, kada je donesen novi Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti (NN 79/2007). Infekcije u ljudi najčešće su posljedica konzumiranja nedovoljno termički obrađenog pilećeg mesa (*C. jejuni*) ili svinjskog mesa (*C. coli*) kontaminirana

nog prilikom obrade, nepasteriziranog mlijeka ili vode zagađene ekskretima inficiranih životinja te izravnog kontakta s inficiranim životinjama (profesionalno ili s kućnim ljubimcima). Mnogi autori uočavaju sezonsku pojavu kampilobakterioze u europskim zemljama, no usporedba rezultata je otežana zbog razlika u korištenoj metodologiji. Uočeno je da se unutar pojedine zemlje pik uglavnom ponavlja u istom tjednu ili mjesecu u godini^{59,60}. Na području Primorsko-goranske županije uočena je korelacija broja izolata s prosječnom mjesečnom temperaturom tijekom petogodišnjeg razdoblja, od 2003. do 2007. godine (neobjavljeni podaci autora), te je npr. tijekom 2007. godine najviše izolata *C. jejuni* i *C. coli* bilo tijekom srpnja, kolovoza, rujna i listopada⁴⁶.

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Kod crijevnih infekcija uzorak koji se šalje u laboratorij je stolica, a kod sustavnih ovisi o sustavu koji je zahvaćen. Izravna mikroskopija stolice rijetko se koristi. Zbog svojih dimenzija kampilobakter se teško uočava u bojenim preparatima, ali može se koristiti mikroskopija u tamnom polju i fazno kontrastna mikroskopija. U mikroskopskim preparatima iz kulture koji se boje fuksinom vide se sitni, zavinuti štapići, pojedinačni ili tvore formacije nalik na slovo S ili galebova krila. Za kultivaciju stolice koriste se selektivne hranjive podloge (po Skirrowu, Boltonu i druge) koje se inkubiraju u mikroaerofilnoj atmosferi pri 42 °C kroz 48 sati. Nakon inkubacije iz karakterističnih kolonija (razlivene, staklaste) napravi se mikroskopski preparat i test oksidaze (pozitivan) i katalaze (pozitivan). Testom hidrolize hipurata razlikuju se *C. jejuni* (pozitivan) i *C. coli*. Primarno sterilni uzorci (krv, likvor, punktati) nasađuju se na obogaćene hranjive podloge (krvni agar). Serološka dijagnostika u rutini se ne koristi⁶¹.

LIJEČENJE, PREVENCIJA I KONTROLA

U terapiji crijevnih oblika bolesti od najvećeg značenja je nadoknada tekućine i elektrolita, dok je specifična antibiotska terapija potrebna samo kod težih kliničkih stanja, trudnica i imunokompromitiranih bolesnika. Tada se koriste makrolidi (eritromicin) i fluorokinoloni, dok se tetraciklini preporučuju, ali u praksi rijetko koriste. Zabrinjavaju

va pojava sve većeg broja izolata rezistentnih na ove antibiotike, no situacija se razlikuje ovisno o zemlji u kojoj je istraživanje provedeno⁶². U prevenciji je važna termička obrada namirnica i pasterezacija mlijeka te klorinacija pitke vode.

ZAHVALA

Rad je dio znanstvenog projekta "Patogeneza eksperimentalne kampilobakterioze" koji financira Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske; broj 062-0621273-0949.

LITERATURA

- Escherich T. Beitrage zur Kenntniss der Darmbakterien. III. Ueber das Vorkommen von Vibrionen im Darmcanal und den Stuhlgaengen der Saeuglinge. [Articles adding to the knowledge of intestinal bacteria. III. On the existence of vibrios in the intestines and feces of babies]. Muench Med Wochenschr 1886;33:815-7,833-5.
- Jones FS, Orcutt M, Little RB. Vibrios (*Vibrio jejuni*, n.sp.) associated with intestinal disorders of cows and calves. J Exp Med 1931;53:853-83.
- Skirrow MB. *Campylobacter* enteritis: a new disease. BMJ 1977;2:9-11.
- Sebald M, Veron M. Teneur en bases de l'ADN et classification des vibriens. Ann Inst Pasteur (Paris) 1963;105:897-910.
- On SLW. Taxonomy of *Campylobacter*, *Arcobacter*, *Helicobacter* and related bacteria: current status, future prospects and immediate concerns. J Appl Microbiol Symp Suppl 6 2001;90:15-55.
- Ketley JM. Pathogenesis of enteric infection by *Campylobacter*. Microbiology 1997;143:5-21.
- Kelly DJ. The physiology and metabolism of *Campylobacter jejuni* and *Helicobacter pylori*. J Appl Microbiol Symp Suppl 6 2001;90:165-245.
- Parkhill J, Wren BW, Mungall K, Ketley JM, Churcher C, Basham D et al. The genome sequence of the food-borne pathogen *Campylobacter jejuni* reveals hypervariable sequences. Nature 2000;403:665-8.
- Wassenaar TM, Blaser MJ. Pathophysiology of *Campylobacter jejuni* infections of humans. Microbes Infect 1999;1:1023-33.
- Doig P, Kinsella N, Guerry P, Trust TJ. Characterization of a post-translational modification of *Campylobacter* flagellin: identification of a sero-specific glycosyl moiety. Mol Microbiol 1996;19:379-87.
- Gaynor EC, Ghori N, Falkow S. Bile-induced 'pili' in *Campylobacter jejuni* are bacteria-independent artifacts of the culture medium. Mol Microbiol 2001;39:1546-9.
- Friis LM, Pin C, Pearson BM, Wells JM. In vitro cell culture methods for investigating *Campylobacter* invasion mechanisms. J Microbiol Methods 2005;61:145-60.
- Biswas D, Itoh K, Sasakawa C. Role of microfilaments and microtubules in the invasion of INT-407 cells by *Campylobacter jejuni*. Microbiol Immunol 2003;47:469-73.
- Monteville MR, Konkel ME. Fibronectin-facilitated invasion of T84 eukaryotic cells by *Campylobacter jejuni* occurs preferentially at the basolateral cell surface. Infect Immun 2002;70:6665-71.
- Kopecko DJ, Hu L, Zaal KJ. *Campylobacter jejuni*--microtubule-dependent invasion. Trends Microbiol 2001;9:389-96.
- Hu L, Kopecko DJ. *Campylobacter jejuni* 81-176 associates with microtubules and dynein during invasion of human intestinal cells. Infect Immun 1999;67:4171-82.
- Preston MA, Penner JL. Structural and antigenic properties of lipopolysaccharides from serotype reference strains of *Campylobacter jejuni*. Infect Immun 1987;55:1806-12.
- Bacon DJ, Szymanski CM, Burr DH, Silver RP, Alm RA, Guerry P. A phase-variable capsule is involved in virulence of *Campylobacter jejuni* 81-176. Mol Microbiol 2001;40:769-77.
- Karlyshev AV, Wren BW. Detection and initial characterization of novel capsular polysaccharide among diverse *Campylobacter jejuni* strains using alcian blue dye. J Clin Microbiol 2001;39:279-84.
- Polt RJ, Moran AP, Bernheimer H, Scherer B. Antibodies to *Campylobacter jejuni* react with myelin proteins of the central nervous system. J Infect 1995;31:249-50.
- Pickett CL, Pesci EC, Cottle DL, Russell G, Erdem AN, Zeytin H. Prevalence of cytolethal distending toxin production in *Campylobacter jejuni* and relatedness of *Campylobacter* sp. cdtB gene. Infect Immun 1996;64:2070-8.
- Johnson WM, Lior H. A new heat-labile cytolethal distending toxin (CLDT) produced by *Campylobacter* spp. Microb Pathog 1988;4:115-26.
- Pickett CL, Whitehouse CA. The cytolethal distending toxin family. Trends Microbiol 1999;7:292-7.
- Levin RE. *Campylobacter jejuni*: A review of its characteristics, pathogenicity, ecology, distribution, subspecies characterization and molecular methods of detection. Food Biotechnol 2007;21:271-347.
- Hickey TE, McVeigh AL, Scott DA, Michielutti RE, Bixby A, Carroll SA et al. *Campylobacter jejuni* cytolethal distending toxin mediates release of interleukin-8 from intestinal epithelial cells. Infect Immun 2000;68:6535-41.
- Misawa N, Blaser MJ. Detection and characterization of autoagglutination activity by *Campylobacter jejuni*. Infect Immun 2000;68:6168-75.
- Bacon DJ, Alm RA, Hu L, Hickey TE, Ewing CP, Batchelor RA et al. DNA sequence and mutational analyses of the pVir plasmid of *Campylobacter jejuni* 81-176. Infect Immun 2002;70:6242-50.
- Taylor DN, Echeverria P, Pitarangsi C, Seriwatana J, Bodhidatta L, Blaser MJ. Influence of strain characteristics and immunity on the epidemiology of *Campylobacter* infections in Thailand. J Clin Microbiol 1988;26:863-8.
- Friedman CR, Neimann J, Wegener HC, Tauxe RV. Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections in the United States and other industrialized nations. In: Nachamkin I, Blaser MJ (eds). *Campylobacter*. 2nd Edition. Washington DC: ASM Press, 2000;121-39.
- Newell DG, Nachamkin I. Immune responses directed against *Campylobacter jejuni*. In: Nachamkin I, Blaser MJ, Tompkins LS (eds). *Campylobacter jejuni*: current status and future trends. Washington DC: ASM Press, 1992;201-6.

31. Ruiz-Palacios GM, Calva JJ, Pickering LK, Lopez-Vidal Y, Volkow P, Pezzarossi H et al. Protection of breast-fed infants against *Campylobacter* diarrhea by antibodies in human milk. *J Pediatr* 1990;116:707-13.
32. Borleffs JC, Schellekens JF, Brouwer E, Rozenberg-Arska M. Use of an immunoglobulin M containing preparation for treatment of two hypogammaglobulinemic patients with persistent *Campylobacter jejuni* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:772-5.
33. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Enteric and disseminated *Campylobacter* species infection during HIV disease: a persisting but significantly modified association in the HAART era. *Am J Gastroenterol* 2002;97:510-1.
34. Vučković D, Abram M, Bubonja M, Wraber B, Dorić M. Host resistance to primary and secondary *Campylobacter jejuni* infections in C57Bl/6 mice. *Microb Pathog* 2006;40:35-9.
35. Vučković D, Abram M, Dorić M. Primary *Campylobacter jejuni* infection in different mice strains. *Microb Pathog* 1998;24:263-8.
36. Abram M, Vučković D, Wraber B, Dorić M. Plasma cytokine response in mice with bacterial infection. *Mediators Inflamm* 2000;9:229-34.
37. Baqar S, Rice B, Lee L, Bourgeois AL, El Din AN, Tribble DR et al. *Campylobacter jejuni* enteritis. *Clin Infect Dis* 2001;33:901-5.
38. Sikić Pogacar M, Rubesa Mihaljević R, Klančnik A, Brumini G, Abram M, Smole Mozina S. Survival of stress exposed *Campylobacter jejuni* in the murine macrophage J774 cell line. *Int J Food Microbiol* 2009;129:68-73.
39. Mihaljević RR, Sikic M, Klančnik A, Brumini G, Mozina SS, Abram M. Environmental stress factors affecting survival and virulence of *Campylobacter jejuni*. *Microb Pathog* 2007;43:120-5.
40. Tangwacharin P, Chanthachum S, Khopaibool P, Griffiths MW. Morphological and physiological responses of *Campylobacter jejuni* to stress. *J Food Prot* 2006;69:2747-53.
41. Saha SK, Saha S, Sanyal SC. Recovery of injured *Campylobacter jejuni* cells after animal passage. *Appl Environ Microbiol* 1991;57:3388-9.
42. Baffone W, Casaroli A, Citterio B, Pierfelici L, Campana R, Vittoria E et al. *Campylobacter jejuni* loss of culturability in aqueous microcosms and ability to resuscitate in a mouse model. *Int J Food Microbiol* 2006;107:83-91.
43. Chaveerach P, ter Huurne AA, Lipman LJ, van Knapen F. Survival and resuscitation of ten strains of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* under acid conditions. *Appl Environ Microbiol* 2003;69:711-4.
44. Ziprin RL, Harvey RB. Inability of cecal microflora to promote reversion of viable nonculturable *Campylobacter jejuni*. *Avian Dis* 2004;48:647-50.
45. Coker AO, Isokpehi RD, Thomas BN, Amisu KO, Obi CL. Human campylobacteriosis in developing countries. *Emerg Infect Dis* 2002;8:237-44.
46. Đurić D, Gregorović-Kesovija P, Abram M, Tićac B, Vučković D. Učestalost i sezonska raspodjela izvanbolničke kampilobakterioze u Primorsko-goranskoj županiji (Hrvatska) tijekom 2007. godine. *Med glasnik* 2008;5:79-85.
47. Smith JL, Bayles D. Postinfectious irritable bowel syndrome: a long-term consequence of bacterial gastroenteritis. *J Food Prot* 2007;70:1762-9.
48. Jansen A, Stark K, Kunkel J, Schreier E, Ignatius R, Liesenfeld O et al. Aetiology of community-acquired, acute gastroenteritis in hospitalised adults: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2008;8:143.
49. Smith JL. *Campylobacter jejuni* infection during pregnancy: long-term consequences of associated bacteraemia, Guillain-Barré syndrome, and reactive arthritis. *J Food Prot* 2002;65:696-708.
50. Lang CL, Chiang CK, Hung KY, Wu KD. *Campylobacter jejuni* peritonitis and bacteremia in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 2009;71:96-8.
51. Sakran W, Raz R, Levi Y, Colodner R, Koren A. *Campylobacter* bacteremia and pneumonia in two splenectomized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:496-8.
52. Mori M, Koga M, Yuki N, Hattori T, Kuwabara S. Bickerstaff's brainstem encephalitis after an outbreak of *Campylobacter jejuni* enteritis. *J Neuroimmunol* 2008;196:143-6.
53. Jung S, Zimmer S, Lüneberg E, Frosch M, Karch H, Korn T et al. Lipooligosaccharide of *Campylobacter jejuni* prevents myelin-specific enteral tolerance to autoimmune neuritis - a potential mechanism in Guillain-Barré syndrome? *Neurosci Lett* 2005;381:175-8.
54. Allos BM. Association between *Campylobacter* infection and Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis* 1997;176 Suppl 2:S125-8.
55. Taylor DN. *Campylobacter* infections in developing countries. In: Nachamkin I, Blaser MJ, Tompkins LS (eds). *Campylobacter jejuni: Current status and future trends*. Washington DC: ASM Press, 1992;20-30.
56. Oberhelman RA, Taylor DN. *Campylobacter* infections in developing countries. In: Nachamkin I, Blaser MJ (eds). *Campylobacter*. 2nd Edition. Washington DC: ASM Press, 2000;139-53.
57. Anonymous. Preliminary FoodNet data on the incidence of infections with pathogens transmitted commonly through food-10 states, United States. 2005. *MMWR* 2006;55:392-5.
58. Anonymous. The Community summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents, antimicrobial resistance and foodborne outbreaks in the European Union in 2006. *The EFSA Journal* 2007;130.
59. Kovats RS, Edwards SJ, Charron D, Cowden J, D'Souza RM, Ebi KL et al. Climate variability and campylobacter infection: an international study. *Int J Biometeorol* 2005;49:207-14.
60. Nylén G, Dunstan F, Palmer SR, Andersson Y, Bager F, Cowden J et al. The seasonal distribution of campylobacter infection in nine European countries and New Zealand. *Epidemiol Infect* 2002;128:383-90.
61. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA (eds). *Medical Microbiology*. St. Luis: Mosby, 2002:288-96.
62. Moore JE, Barton MD, Blair IS, Corcoran D, Dooley JS, Fanning S et al. The epidemiology of antibiotic resistance in *Campylobacter*. *Microbes Infect* 2006;8:1955-66.