

Kliničke osobitosti kampilobakterioza u hospitaliziranih bolesnika

Mirjana BALEN TOPIJ¹⁾, mr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog
Antun BEUS¹⁾, doc. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog
Boško DESNICA¹⁾, dr. med.,
specijalist infektolog
Ninoslava VICKOVI¹⁾, mr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog
Vesna [IMI]²⁾, dr. med.
Dragana [IMI]³⁾, dr. med.

- ¹⁾ Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«, Zagreb
²⁾ Dom Zdravlja »Ante Franulović«, Vela Luka
³⁾ Ustanova za hitnu medicinsku pomoć Osječko-baranjske županije

Ključne riječi

kampilobakterioza
kliničke osobitosti
hospitalizirani bolesnici

Key words

campylobacteriosis
clinical characteristics
hospitalised patients

Primljeno: 2007-03-06

Received: 2007-03-06

Prihvaćeno: 2007-04-19

Accepted: 2007-04-19

Uvod

Kampilobakterioze su zoonoze uzrokovane gram-negativnim bakterijama iz roda *Campylobacter*.

Znanstveni članak

Bolest izazvana gram-negativnim bakterijama iz roda *Campylobacter* u ljudi najčešće prolazi kao akutna proljevna bolest u trajanju do tjedan dana. Komplikacije bolesti su rijetke, a najznačajnije su među njima sepsa, bakterijemija s vancrijevnim žarištima zaraze, septički pobačaj, te imunološki uvjetovan Guillain-Barréov sindrom.

Među 1632 bolesnika s kampilobakteriozom hospitalizirana od 1994.–2002. godine analizom pojedinih kliničkih parametara logističkom regresijom utvrđeno je značajno duže trajanje proljeva u bolesnika zaraženih s *C. jejuni* ($p = 0,014$, OR 1,06, 95 % CI 1,01–1,11). Komplikacije bolesti su zabilježene u 4,6 % bolesnika, a smrtni ishod ili naknadna hospitalizacija zbog Guillain-Barréovog sindroma u klinikama zagrebačkog područja nisu u njih zabilježeni. S učešćem od 7,2 % komplikacije su bile značajnije u dobnj skupini mladih od tri godine ($p = 0,010$).

Odgovarajućim antimikrobnim lijekom je liječeno 78,7 %, neodgovarajućim antimikrobnim lijekom 6,7 %, a simptomatski 14,6 % bolesnika.

Kliničke osobine u naših bolesnika s kampilobakteriozom ne odudaraju znatnije od onih opisanih u populacijama razvijenih zemalja. Kao osobitost bilježi se česta primjena antimikrobnog lijeka, a azitromicin, kojeg je dobijalo 46,4 % bolesnika liječenih odgovarajućim antimikrobnim lijekom, je najčešće primjenjivani lijek.

Clinical characteristic of campylobacteriosis in hospitalised patients

Scientific paper

Diseases caused by gram-negative bacteria from genus *Campylobacter* in humans are most often presented as an acute diarrhoeal illness, which lasts up to seven days. Complications are rare, and among them the most important are: sepsis, bacteremia with extraintestinal sites of infection, septic abortion, and immunologically triggered Guillain-Barré syndrome.

Among 1632 hospitally treated patients in the period from 1994–2002, the analysis of a particular clinical parameters using logistic regression showed significantly longer duration of diarrhoea among patients with *C. jejuni* infection ($p = 0.014$, OR 1.06, 95 % CI 1.01–1.11). Disease complications were observed in 4.6 % patients, and no fatalities or hospitalisations of observed patients due to Guillain-Barré syndrome in any of the hospitals from Zagreb region were recorded. Complications were significantly more frequent (7.2 %) in the age group younger than three years ($p = 0.010$).

Adequate antimicrobial treatment received 78.7 % of patients, inadequate antimicrobial treatment 6.7 %, and 14.6 % of patients were treated symptomatically.

Clinical characteristics in our patients with campylobacteriosis do not differ significantly from those described in populations of developed countries. As a peculiarity, a common use of antimicrobial therapy is recorded, and azithromycin, used in 46.4 % of patients treated with adequate antimicrobial treatment, was the most frequently used drug.

U ljudi zaraza kampilobakterom najčešće protječe bez simptoma ili kao akutni febrilni enteritis koji prolazi sam od sebe [1]. Rjeđe se bolest javlja kao akutni kolitis kod kojeg su uz povišenu tjelesnu temperaturu prisutne i

izrađene gr-evite boli u trbuhu, tenezmi, lađni pozivi i oskudne, često sukrvave stolice [2]. Prema ranijim radovima stranih autora klinički se uočava razlika u tijeku bolesti izazvane s *C. jejuni* i s *C. coli*, s kojim pojavom dizenteričnog sindroma kod zaraze s *C. jejuni* [3].

Opisan je i razvoj toksičnog megakolona [4]. Nekad se bolest može javiti samo s bolovima u trbuhu [5], zatim znacima pseudoapendicitisa [6, 7], mezenterijalnog adenitisa, terminalnog ileitisa [7], gastrointestinalnog krvarenja [8], a kod novorođenadi i intususcepcijom [9].

Vancrijevne bolesti su rijetke. Najčešća od njih je bakterijemija, koja se javlja u manje od 1 % bolesnika, sa ili bez vancrijevnih žarišta zaraze [1, 10]. *C. jejuni* može uzrokovati i septični pobačaj [11], akutnu upalu urogenitalnog mjehura [12], gubitak mokraćnog mjehura [13, 14]. Bolest je naročito teška u osoba s humoralnom imunodeficijencom, u kojih je često dugotrajan i relapsirajući tijek [15, 16].

Kasne, imunološke komplikacije kampilobakterioza su rijetke, a od njih je svakako najznačajniji Guillain-Barréov sindrom. On se javlja 2–3 tjedna nakon infekcije u jednog od 2000 bolesnika [17, 18], zbog imunogene sličnosti ljudskih gangliozida i sijaliniziranih antigena lipopolisaharida bakterija, a najčešće se dovodi u vezu s *C. jejuni* serotipa O:19 po Penneru [19]. Pojavi Guillain-Barréovog sindroma u 20–50 % slučajeva prethodi zaraza kampilobakterom [17, 18]. Od ostalih imunoloških komplikacija najčešća je reaktivna upala zglobova, koja u HLA-B27 pozitivnih osoba [20], te rijetko hepatitis, intersticijski nefritis, IgA nefropatija i hemolitično-uremični sindrom [21].

Iako se smatra da nekomplikirana crijevna bolest prolazi sama po sebi, pitanje o potrebi antimikrobnog liječenja nekomplikirane kampilobakterioze ostaje nadalje otvoreno. Jedno prospektivno randomizirano kontrolirano dvostruko slijepo istraživanje liječenja djece s dizenteričkim sindromom ranom primjenom eritromicinom ukazuje na kraće trajanje proljeva kod antibiotski liječene djece [22]. Niz slično dizajniranih istraživanja u kojima je antimikrobno liječenje primijenjeno kasnije, nakon izolacije kampilobaktera iz stolice, ne uočava kliničke dobrobiti pri primjeni antimikrobnog liječenja, ali uočava brzo dokidanje izlučivanja kampilobaktera stolicom, što sugerira potrebu primjene antimikrobnog liječenja u okolnostima u kojim je potrebno smanjiti mogućnost interhumanog prijenosa bolesti [23]. Novija meta-analiza znanstvenih autora, koja je obradila podatke od 479 bolesnika iz 11 studija na tu temu objavljenih do lipnja 2006, zaključuje da su antimikrobno liječeni bolesnici u odnosu na one iz placebo grupe imali kraće trajanje proljeva, a to skraćivanje je bilo znatnije ukoliko je antimikrobno liječenje započeto unutar prva tri dana bolesti [24]. Na temelju pojedinih kliničkih izvještaja i kontroliranih studija antimikrobno se liječenje preporučuje kod bolesnika s visokom tje-

lesnom temperaturom, primjesama krvi u stolici, napredovanjem simptoma, s višom od osam stolica na dan i ako tegobe traju više od tjedan dana [1, 2, 5, 6, 22, 25]. S obzirom na mogućnost te kliničke prezentacije, smrtnog ishoda ili vertikalnog prijenosa antimikrobno liječenje je preporučljivo i u hipo/agamaglobulinemičnih bolesnika, AIDS bolesnika, te u trudnica [1, 11, 26, 27].

Cilj rada

Cilj ovog rada je utvrditi klinička obilježja bolesti, utvrditi razliku u kliničkom tijeku bolesti izazvane s *C. jejuni* i s *C. coli*, te učestalost pojave komplikacija, vancrijevnih oblika bolesti i Guillain-Barréovog sindroma kao kasne posljedice kampilobakterioze. Cilj rada je i analiza primjenjenog liječenja u promatranoj skupini bolnički liječenih bolesnika s kampilobakteriozom.

Bolesnici i metode

Istraživanjem su obuhvaćena 1632 bolesnika bolnički liječena u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević« u Zagrebu u razdoblju od 1994. do 2002. godine.

U svih bolesnika dijagnoza kampilobakterioze je postavljena na temelju uzgoja uzročnika iz uzorka stolice. U obrazac su upisani podaci dobiveni iz povijesti bolesti: matični broj povijesti bolesti, spol, dob bolesnika (za bolesnike do 3. godine života iskazana u mjesecima, za starije u godinama), dan bolesti pri prijemu u bolnicu, dužina boravka u bolnici (u danima), upotreba antibiotika posljednjih mjesec dana prije sadašnje bolesti, radna dijagnoza (na temelju anamneze i kliničkog statusa), trajanje povišene tjelesne temperature (u danima), najveća izmjerena temperatura u stupnjevima po Celzijusu (°C) – za djecu do 3 g. rektalna, za starije aksilarna, trajanje proljeva (u danima), najveći zabilježeni broj stolica na dan, prisutnost dizenteričnog sindroma, stupanj dehidracije (kod djece se procjenjuje na temelju preporuke Američkog pedijatrijskog udruženja, a kod odraslih na temelju krvnog tlaka, turgora kože i vlažnosti vidljivih sluznica) [28], komplikacije i vancrijevna sijela bolesti, koinfekcije, kronične bolesti ili imunodeficientna stanja, Guillain-Barréov sindrom, ishod bolesti, vrsta primjenjenog antimikrobnog lijeka, dan bolesti kada je primijenjen antimikrobni lijek, trajanje antimikrobnog liječenja, trajanje febriliteta nakon uvođenja antimikrobnog liječenja, trajanje proljeva nakon uvođenja antimikrobnog liječenja, te osjetljivost uzgojenog soja na primijenjeni antimikrobni lijek.

Podaci koji se odnose na zabilježene komplikacije i vancrijevne oblike bolesti opisani su učestalosti u pojavljivanju bakterijemije, kolecistitisa, pankreatitisa, hepatitisa, cistitisa, urtikarije i ostalih mogućih komplikacija, a razmotreni su u odnosu na osobine bolesnika (dob, spol, prethodno uzimanje antimikrobnih lijekova, prisutne kronične bolesti ili imunodeficientije) i vrstu kampilobaktera.

Podaci o učestalosti pojave Guillain-Barréovog sindroma kao moguće kasne posljedice kampilobakterioze prikupljeni su iz registra bolesnika bolnički liječenih od Guillain-Barréovog sindroma i ostalih polineuropatija na području grada Zagreba, koji je dio Arhiva Zavoda za javno zdravstvo grada Zagreba, služeći se jedinstvenim matematičkim brojem gradana kao ključem prepoznavanja i vodećim razinama o vremenskom slijedu dviju bolesti.

Uzgoj i identifikacija kampilobaktera iz uzoraka stolice i krvi naših bolesnika radena je u Mikrobiološkom laboratoriju Klinike za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljevi«, Mirogojska c. 8, Zagreb, primenom su korištene standardne bakteriološke metode. Uzgoj iz stolice vršen je u mikroaerofilnim uvjetima, na selektivnoj krutoj podlozi »Zagreb«, koja je modifikacija standardne Skirrowljeve podloge. Ispitivanje antimikrobne osjetljivosti radeno je disk-difuzijskom metodom.

U radu su korištene deskriptivne i analitičke statističke metode. Hipoteze su testirane hi-kvadrat testom (za kategoričke podatke), ili Fisherovim testom. U usporedbi dvije skupine numeričkih podataka korišten je Mann-Whitneyev test u slučaju nenormalne distribucije. U usporedbi sredina između u grupa korišten je Kruskal-Wallisov test. U predviđanju epidemioških i kliničkih obilježja korištena je logistička regresija. Analize su izrađene u programskom paketu SAS (verzija 8,02, NC Carry, USA). Razina statističke značajnosti postavljena je na $p < 0,05$.

Rezultati

U razdoblju od 1994. – 2002. g. u Klinici su bolnički liječena 1632 bolesnika s akutnim proljevom, kojima su iz uzoraka stolica uzgojene bakterije iz roda *Campylobacter*, kao uzročnici bolesti.

U cjelokupnom uzorku je 342/1632; 21,0 % bolesnika imalo kliničku sliku hemoragičnog enterokolitisa, a 77/1632; 4,7 % bolesnika dizenterični sindrom, 420/1632; 25,7 % akutni gastroenterokolitis (GEC), a 793/1632; 48,6 % akutni enterokolitis (EC), primenom nije uočena značajna razlika među bolesnicima s *C. jejuni* i s *C. coli* infekcijom ($p = 0,292$, d.f. = 3, $\chi^2 = 3,74$).

Podatak o danu bolesti u trenutku prijama u bolnicu zabilježen je za 1537 bolesnika (1104 s *C. jejuni* i 433 s *C. coli*). Bolesnici zaraženi s *C. coli* javljali su se u bolnicu značajno ranije ($p = 0,022$, d.f. = 5, $\chi^2 = 13,19$); prvog dana bolesti 80/433; 18,5 %, drugog dana 159/433; 36,7 %, a prva dva dana ukupno 239/433; 55,2 % bolesnika. Bolesnici zaraženi s *C. jejuni* javljali su se nešto kasnije, prvog dana 146/1104; 13,3 %, drugog dana 423/1104; 38,6 %, prva dva dana ukupno 569/1104; 51,9 %.

Analizom pojedinih kliničkih obilježja bolesti uzrokovanih s *C. jejuni* i s *C. coli* logističkom regresijom, utvrđena je statistički značajna razlika samo u trajanju proljeva, s dužim trajanjem proljeva u bolesnika zaraženih s *C. jejuni*.

Zbog nenormalne distribucije podataka za prikaz pojedinih kliničkih obilježja bolesti uzrokovanih s *C. jejuni* i s *C. coli* korišteni su medijan i interkvartilni raspon, koji su za trajanje proljeva jednaki u obje grupe bolesnika (medijan = 4, interkvartilni raspon = 3), no usporedba Mann-Whitneyevim testom potvrđuje značajnu statističku razliku u trajanju proljeva ($Z = -2,75$, $p = 0,006$), s dužim trajanjem proljeva kod zaraženih s *C. jejuni*.

Ukupno 4,6 % (54/1170) bolesnika zaraženih s *C. jejuni* i 4,8 % (22/462) zaraženih s *C. coli* imalo je neku od komplikacija bolesti, što nije bilo statistički značajno u usporedbi ove dvije grupe bolesnika ($p = 0,899$, d.f. = 1, $\chi^2 = 0,02$) (Tablica 1).

Tablica 1. Vrste komplikacija među bolesnicima s kampilobakteriozom bolnički liječenih u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljevi« u razdoblju od 1994. – 2002. g.

Table 1. Types of complications among patients with campylobacteriosis treated at the University Hospital for Infectious Diseases »Dr. Fran Mihaljevi«, in the period from 1994 – 2002

	<i>C. jejuni</i> N 1170		<i>C. coli</i> N 462		UKUPNO/TOTAL N1632	
	N	%	N	%	N	%
Bez komplikacija/Without complications	1116	95,4	440	95,2	1556	95,4
S komplikacijama/With complications	54	4,6	22	4,8	76	4,6
Vrste komplikacija/Type of complications						
Bakterijemija ili sepsa/Bacteremia or sepsis	1	0,1	1	0,2	2	0,1
Reaktivni artritis/Reactive arthritis	1	0,1	0		1	0,1
Cistitis/Cystitis	0		1	0,2	1	0,1
Urtikarija/Urticaria	3	0,3	1	0,2	4	0,2
Osip/Rash	5	0,4	3	0,6	8	0,4
Hepatitis/Hepatitis	10	0,9	5	1,1	15	0,9
Febrilne konvulzije/Febrile convulsions	11	0,9	8	1,7	19	1,2
Ostalo/Other	23	2,0	3	0,6	26	1,6

Najčešća komplikacija bile su febrilne konvulzije (19/1632; 1,2 % bolesnika), zatim hepatitis (15/1632; 0,9 % bolesnika), pa osip (8/1632; 0,4 % bolesnika).

Prodor kampilobakteria u krv dokazan hemokulturom zabilježen je u dva bolesnika, oba bez prisutnih kroničnih bolesti ili imunodeficijencija, služenika iz gradske sredine koji su se razboljeli sporadino; jednog 55-godišnjeg muškarca zaraženog s *C. jejuni* i jednog 29-godišnjeg muškarca zaraženog s *C. coli*. Prvi bolesnik je od prvog dana bolesti zbog visoke tjelesne temperature liječen fluorokinolonskim antibiotikom, te je bolest bila povoljnog kliničkog tijeka, a drugom se bolesniku do primjene jednokratne doze azitromicina 5. dana bolesti tjelesna temperatura sama po sebi normalizirala, te je bolesnik ozdravio.

Među 26 »ostalih« komplikacija spadaju: serozni meningitis (nedokazane etiologije, u dvoje bolesnika dojenačke dobi), toksična encefalopatija u 7-godišnjeg dječaka, kolaps praćen kontuzijom glave i potresom mozga u 55-godišnje bolesnice, sepsa uzrokovana s *Enterobacter cloacae* u 76-godišnje bolesnice, sindrom sustavnog upalnog odgovora u 8-mjesečnog dječaka, akutno zakazivanje bubrega u 60-godišnjeg bolesnika, akutni perikarditis u 25-godišnjeg bolesnika, akutna koronarna insuficijencija u 24-godišnjeg bolesnika, peritiflitički apsces u 16-mjesečne djevojčice, inkanceracija ingvinalne hernije u dvomjesečnog dječaka, trombocitopenija u dvogodišnje djevojčice, sindrom malapsorpcije u dva bolesnika dojenačke dobi, postantimikrobni proljev u dvoje odraslih bolesnika, nodozni eritem u 64-godišnje bolesnice koja je imala istovremenu koinfekciju s *Yersinia enterocolitica* i rota virusna kućna infekcija u 9-ero djece.

Prema podacima iz registra bolnički liječenih bolesnika s dijagnozom Guillain-Barréovog sindroma Zavoda za javno zdravstvo grada Zagreba, u razdoblju od 1994.–2003. g. ova neurološka bolest nije zabilježena niti u jednog

bolesnika predhodno bolnički liječenog zbog kampilobakterioze u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljevi« u razdoblju od 1994.–2002. g.

Pojavnost komplikacija bila je podjednaka u oba spola; one su bile prisutne u 4,7 % (43/931) muških i 4,6 % (32/701) ženskih bolesnika s kampilobakteriozom ($p = 0,878$, d.f. = 1, $\chi^2 = 0,023$).

Prijava kronične bolesti u anamnezi je imalo 17,1 % (13/76) bolesnika s komplikacijama i 20,4 % (318/1556) bolesnika bez komplikacija i ta razlika među navedenim grupama nije statistički značajna ($p = 0,481$, d.f. = 1, $\chi^2 = 0,497$).

Ranija upotreba antibiotika zabilježena je u 128/1632; 7,8 % bolesnika, no ona se nije značajno odražavala na pojavnost komplikacija. Ranija upotreba antibiotika je zabilježena u 7,9 % (123/1556) bolesnika bez komplikacija i 6,6 % (5/76) bolesnika s komplikacijama ($p = 0,888$, d.f. = 4, $\chi^2 = 1,14$).

Međutim, pojavnost komplikacija značajno se mijenjala s dobi bolesnika, i to u vidu njihovih komplikacija u najmlađim dobnim skupinama, uz blagi porast relativnog broja komplikacija u najstarijoj dobnj skupini – skupini od 60 g. i starijih ($p = 0,010$, d.f. = 6, $\chi^2 = 9,09$) (Tablica 2).

Ukupno 331/1632; 20,3 % bolesnika je imalo prisutnu neku kroničnu bolest ili imunodeficijenciju. Njihova prisutnost u jasnoj je vezi s dobi, tako da je 76 % bolesnika najstarije dobnj skupine (60 g. i stariji) imalo neku kroničnu bolest.

Među prisutnim kroničnim bolestima najčešće su bolesti srca i krvotilnog sustava (135/1632; 8,3 %), koje po učestalosti slijede bolesti probavnog sustava (81/1632; 5,0 %), zatim bolesti jetre i žučnih puteva (35/1632; 2,1 %), diabetes mellitus (29/1632; 1,8 %), imunodeficijencije (9/1632; 0,6 %), maligne bolesti 6/1632; 0,4 %).

Tablica 2. Pojavnost komplikacija u bolesnika s kampilobakteriozom bolnički liječenih u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljevi« u razdoblju od 1994.–2002. g. po dobnim skupinama

Table 2. Occurrence of complications among patients with campylobacteriosis treated at the University Hospital for Infectious Diseases »Dr. Fran Mihaljevi«, in the period from 1994–2002, according to age groups

Dobna skupina/ Age group	Bolesnici bez komplikacija/ Patients without complications N 1556		Bolesnici s komplikacijama/ Patients with complications N 76	
	N	%	N	%
< 3 g.	584	92,8	45	7,2
3–5 g.	82	95,3	4	4,7
6–17 g.	180	96,8	6	3,2
18–29 g.	203	97,1	6	2,9
30–44 g.	158	97,5	4	2,5
45–59 g.	165	97,6	4	2,4
60 i više g.	184	96,3	7	3,7

Među 36/1632; 2,2 % »ostalih« kroničnih bolesti nalaze se: psihomotorna retardacija, cerebralna paraliza, epilepsija, psihoneuroza, depresija, shizofrenija, kronične endokrinološke bolesti (osim diabetesa), giht, rahitis, seboroični dermatitis, alergija na kravljje mlijeko, nefrolitijaza, kronični pijelonefritis, talasemija i hemolitička anemija.

Bolesnici s kroničnim bolestima imali su značajno duže trajanje proljeva (medijan 5, interkvartilni raspon 4 dana), u odnosu na bolesnike bez kroničnih bolesti (medijan 4, interkvartilni raspon 3 dana) (Mann-Whitney test, $p = 0,003$).

Također, bolesnici s kroničnim bolestima imali su značajno veći broj stolica/dan (medijan 7, interkvartilni raspon 2), u odnosu na bolesnike bez kroničnih bolesti (medijan 6, interkvartilni raspon 3) (Mann-Whitney test, $p < 0,001$). U odnosu na ostala bilježena klinička obilježja, nije uočena značajna razlika između bolesnika s i bez prisutnih kroničnih bolesti ili imunodeficijencija.

Ukupno 458/1632 (28,1 %) bolesnika je imalo razne koinfekcije, a od njih 458 su 93 bolesnika uz kampilobakteriozu imala još dvije koinfekcije, tako da je ukupan broj zabilježenih koinfekcija 551.

Svega 27/458 (5,9 %) bolesnika s koinfekcijama i 49/1174 (4,2 %) bolesnika bez koinfekcija je imalo neku od komplikacija, što ne predstavlja statistički značajnu vezu između pojavnosti komplikacija i koinfekcija ($p = 0,138$, d.f. = 1, $\chi^2 = 2,20$).

Utvrdjene su značajne razlike u pojavnosti koinfekcija ovisno o dobi ($p < 0,001$, d.f. = 5, $\chi^2 > 50,0$). Najveći postotak bolesnika s koinfekcijom zabilježen je u najmlađoj dobnoj skupini, 0–3 godine 342/629; 54,4 %, a najmanji u skupini 30–44 g., gdje je koinfekciju imalo samo 9/162; 5,6 % bolesnika.

Među koinfekcijama najčešće su virusne respiratorne infekcije (177/1632; 10,8%) i infekcije mokraćnog sustava (129/1632; 7,9 %) (Tablica 3).

Među »ostalim« koinfekcijama utvrđene su uglavnom prateće virusne bolesti u djece; varicella, gingivostomatitis, herpangina, exanthema subitum, virusni (enterovirusni i parotitis) meningitis, citomegalovirusna bolest, ali i bakterijske bolesti kao što su stafilokokni blefarokonjunktivitis i akutna meningokokna bolest u jednog djeteta, te crijevne parazitoze: giardioza i askarioza, a u jedne odrasle bolesnice, koja je razvila nodozni eritem kao komplikaciju bolesti, utvrđena je i crijevna koinfekcija s *Yersinia enterocolitica*.

Pojavnost koinfekcija je podjednaka u bolesnika zaraženih s *C. jejuni* i s *C. coli* ($p = 0,13$, d.f. = 1, $\chi^2 = 2,25$).

Grupa bolesnika s kampilobakteriozom koji su imali komplikacije bolesti, koinfekcije ili prisutne kronične bolesti ili imunodeficijencije (775/1632) imala je značajno duži boravak u bolnici u odnosu na grupu bolesnika bez komplikacija, koinfekcija ili kroničnih bolesti ili imunodeficijencija (857/1632) (Mann-Whitney test $p < 0,001$, $Z = -10,63$). U prvoj grupi bolesnika medijan boravka u bolnici je 8 dana (interkvartilni raspon 5 dana), a u drugoj grupi je medijan boravka u bolnici 7 dana (interkvartilni raspon 4 dana).

U promatranoj grupi bolesnika s kampilobakteriozom nije zabilježen niti jedan smrtni ishod bolesti. ^etiri bolesnika su premještene u druge ustanove; jedno novorođenče iz socijalnih razloga u dom za zbrinjavanje nezbrinute djece, jedna 16-mjesečna djevojčica zbog razvoja peritifilitičkog apscesa i potrebe operativnog liječenja na kirurški odjel, 7-godišnji dječak koji je tijekom bolesti imao konvulzije u febrilitetu i akutnu upalu bubrega na

Tablica 3. Pojavnost koinfekcija među bolesnicima s kampilobakteriozom bolnički liježenih u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljevi« u razdoblju od 1994. – 2002. g. prema vrsti kampilobaktera

Table 3. Occurrence of coinfections among patients with campylobacteriosis treated at the University Hospital for Infectious Diseases »Dr. Fran Mihaljevi«, in the period from 1994 – 2002, according to different species of isolated campylobacter

Vrste koinfekcija/Type of coinfections	<i>C. jejuni</i> N 1170		<i>C. coli</i> N 462		UKUPNO/TOTAL N1632	
	N	%	N	%	N	%
Adenovirus	19	1,6	8	1,7	27	1,7
Rotavirus	47	4,0	16	3,5	63	3,9
Salmonella	28	2,4	16	3,5	44	2,7
Respiratorne bakterijske/Respiratory bacterial	57	4,9	22	4,8	79	4,8
Respiratorne virusne/Respiratory viral	117	10,0	60	13,0	177	10,8
Pijelonefritis/bakteriurija/ Pyelonephritis/bacteriuria	91	7,8	38	8,2	129	7,9
Infekcije mekih tkiva/Soft tissue infections	5	0,4	2	0,4	7	0,4
Ostale koinfekcije/Other coinfections	16	1,4	9	1,9	25	1,5
Broj koinfekcija ukupno/ Total number of coinfections	380		171		551	

Tablica 4. Vrsta liječenja među bolesnicima s kampilobakteriozom bolnički liječenih u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljevi« u razdoblju od 1994. – 2002. g. prema vrsti uzgojenog kampilobaktera

Table 4. Applied therapy among patients with campylobacteriosis treated at the University Hospital for Infectious Diseases »Dr. Fran Mihaljevi«, in the period from 1994 – 2002, according to species of isolated campylobacter

Vrsta kampilobaktera/ Campylobacter species	Liječenje/Therapy					
	Antimikrobno/ Antimicrobial				Simptomatsko/ Symptomatic	
	1393/1632 (85,4 %)				239/1632 (14,6 %)	
	Odgovarajuće/Adequate 1284/1632 (78,7 %)		Neodgovarajuće/Nonadequate 109/1632 (6,7 %)			
	N	%	N	%	N	%
<i>C. jejuni</i>	934	79,8	82	7,0	154	13,2
<i>C. coli</i>	350	75,8	27	5,8	85	18,4

Tablica 5. Bolesnici s kampilobakteriozom bolnički liječeni u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljevi« u razdoblju od 1994. – 2002. g. koji su liječeni odgovarajućim antimikrobnim lijekom, prema vrsti primijenjenog antimikrobnog lijeka i nekim kliničkim obilježjima

Table 5. Patients with campylobacteriosis treated at the University Hospital for Infectious Diseases »Dr. Fran Mihaljevi«, in the period from 1994 – 2002, with an adequate antimicrobial drug, according to type of adequate antimicrobial drug and some clinical characteristics

	Bolesnici/ Patients N = 1284		Dan bolesti pri početku antimi- krobnog lije- enja/Day of the illness at start of antimicrobial treatment		Trajanje antimi- krobnog lije- enja (dani)/Dura- tion of antimicro- bial treatment (days)		Trajanje febrili- teta nakon početka lije- enja (dani)/Dura- tion of febrility after starting the treatment (days)		Trajanje prolje- va nakon po- četka lije- enja (dani)/Duration of diarrhoea after starting the treatment (days)	
	N	%	M*	IC~	M	IC	M	IC	M	IC
Azitromicin/Azithromycin	596	46,4	7,0	2,0	1,0	2,0	0	0	0	0
Eritromicin/Erythromycin	409	31,9	7,0	2,0	5,0	2,0	0	0	0	0
Kotrimoksazol/Co-trimoxazole	112	8,7	4,0	5,0	5,0	2,0	0	0	0,5	2,0
Fluorokinoloni/Fluoroquinolone	97	7,6	4,0	3,0	5,0	2,0	1,0	1,0	1,0	2,0
Kloramfenikol/Chloramphenicol	38	2,9	4,0	4,0	5,0	2,0	0	1,0	1,0	3,0
Beta laktami/Beta-lactams	32	2,5	5,0	5,0	5,5	4,0	0	1,0	0	1,0
Kruskal-Wallis			$p < 0,001$		$p < 0,001$		$p < 0,001$		$p < 0,001$	

pedijatrijski odjel radi daljnje obrade, te jedan 88-godišnji bolesnik zbog obrade maligne bolesti na interni odjel.

Prema ishodu bolesti (poboljšanje, izlječenje, neizlječenje, umro) u trenutku otpusta bolesnika nije zabilježena gotovo nikakva razlika između u grupe bolesnika zaraženih s *C. jejuni* i s *C. coli* ($p = 0,976$, d.f. = 3, $\chi^2 = 0,21$).

Bolnički liječeni bolesnici s kampilobakteriozom su u promatranom razdoblju velikom većinom liječeni antimikrobnim lijekovima, a manjina ih je liječena simptomatski (1393/1632; 85,4 % vs 239/1632; 14,6 %). Od 1393 bolesnika liječenih antimikrobnim lijekovima, njih 1284 (92,2 %) (u ukupnom uzorku 1284/1632; 78,7 %) ih je liječeno za bakterije iz roda kampilobakter odgovarajućim antimikrobnim lijekom, dok ih je 109/1393; 7,8 % (u ukupnom uzorku 109/1632; 6,7 %) liječeno neodgo-

varajućim antimikrobnim lijekom, (to je provjereno testiranjem antimikrobne osjetljivosti pojedinog soja na primijenjeni antimikrobni lijek. Prema vrsti liječenja utvrđena je značajna razlika u skupinama bolesnika prema vrsti uzgojenog kampilobaktera, s najčešćom primjenom odgovarajućeg antimikrobnog liječenja u grupi bolesnika zaraženih s *C. jejuni* (934/1170; 79,8 %), te najčešćom primjenom simptomatskog liječenja u grupi bolesnika zaraženih s *C. coli* (85/462; 18,4 %) ($p = 0,023$, d.f. = 2, $\chi^2 = 7,75$) (Tablica 4).

Među 1284/1632 (78,7 %) bolesnika koji su liječeni odgovarajućim antimikrobnim lijekom najčešće upotrijebljavani lijek je bio azitromicin, kojeg je dobijalo 596/1284; 46,4 % bolesnika koji su odgovarajuće antimikrobno liječeni.

Razlike u danu bolesti pri započinjanju antimikrobnog liječenja, u trajanju antimikrobnog liječenja, trajanju povišene tjelesne temperature i trajanju proljeva nakon uvođenja određenog odgovarajućeg antimikrobnog lijeka, pokazale su se statistički značajnim (Tablica 5).

Rasprava

Retrospektivnim istraživanjem analizirane su kliničke osobitosti kampilobakterioza u bolesnika koji su bili bolnički liječeni u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljevi« u razdoblju od 1994.–2002. godine.

U polovine promatranih bolesnika s kampilobakteriozom se bolest javila akutnim enterokolitisom, oko četvrtina bolesnika je uz proljev i povraćala, a četvrtina bolesnika je imala primjesu vidljive krvi u stolici. U potpunosti izražen dizenterični sindrom imalo je 4,7 % bolesnika. Uestalost dizenteričnog sindroma je u promatranih bolesnika manja nego (to navode drugi autori, prema kojima se u skupini djece do 12 godina starosti u Tajlandu bolest u 54 % slučajeva javila dizenteričnim sindromom [29]).

Prema kliničkom obliku bolesti nije utvrđena razlika između bolesti uzrokovanih s *C. jejuni* i s *C. coli*, (to odgovara ranijim opisima bolesti u klasičnoj infektološkoj literaturi. Izuzetak čine ranija opažanja o pojavama dizenteričnog sindroma u bolesnika zaraženih s *C. jejuni* u SAD-u, (to u naših bolesnika nije zamijećeno [1, 30]). Multivarijantnom analizom pojedinih kliničkih obilježja utvrđeno je statistički značajno duže trajanje proljeva u bolesnika zaraženih s *C. jejuni*, iako su medijani i interkvartilni rasponi za trajanje proljeva podjednaki u obje promatrane skupine. S obzirom na podudarnost demografskih i epidemioloških obilježja ovih dviju skupina bolesnika, navedeno može ukazivati na možebitnu veću patogenost sojeva *C. jejuni* u promatranih bolesnika. Pritom se zbog retrospektivne prirode studije i razlika u primjenjenim vrstama liječenja ne mogu donositi sigurni zaključci. S druge strane, bolesnici zaraženi s *C. coli* su za primani na bolničko liječenje značajno ranije tijekom bolesti, (to bi govorilo da je bolest uzrokovana s *C. coli* teže, barem u početnom stadiju. To međutim nije potvrđeno multivarijantnom analizom pojedinih kliničkih obilježja.

Komplikacije su u promatranih bolesnika bile rijetke (4,6 %), i podjednako zastupljene u skupini bolesnika zaraženih s *C. jejuni* i s *C. coli*, (to je u skladu s dosadanim opažanjima [1, 30]). Među njima su febrilne konvulzije su nastale u od 1,2 % bile najčešće. Niti u jednog bolesnika bolest nije imala smrtni ishod, a komplikacije su većinom prolazile bez posljedica. Samo je jedna 16-mjesečna djevojčica zbog razvoja peritiflitičkog apscesa morala biti podvrgnuta operativnom zahvatu. Bakterijemija je zabilježena u dva bolesnika, po čemu se ova komplikacija su nastale u od 0,1 % uklapa u dosadanim opažanjima [1]. Zanimljivo je da je bakterijemija zabilježena u dosad zdravih, odraslih muškarca, (to odudara od dosad

na njih opažanja o pojavama bakterijemije u osoba krajnjih dobnih skupina ili imunokompromitiranih [31]). Pojavnost komplikacija nije bila povezana sa spolom, postojećim kroničnim bolestima ili imunodeficijencijama, pratećim koinfekcijama, niti sa predhodnom uporabom antibiotika mjesec dana prije razboljavanja, ali je bila u jasnoj vezi s dobi bolesnika. Komplikacije su bile najčešće u najmlađoj dobnj skupini bolesnika (mlađi od tri godine) gdje im je uestalost iznosila 7,2 %. Najzastupljenija za to je pojava febrilnih konvulzija, od ranije prepoznate komplikacije bolesti [32], koje su u naših bolesnika bile najčešćom komplikacijom, a pojavnost im je općenito najveća u toj dobnj skupini.

U 7,8 % promatranih bolesnika postoji podatak o uzimanju antibiotika jedan mjesec prije oboljevanja, (to se smatra činiteljem rizika za oboljevanje od kampilobakterioze [33]).

Zanimljivo je da prisutnost kroničnih bolesti ili imunodeficijencija, koje su zabilježene u 20,3 % bolesnika i koje su bile najučestalije u najstarijoj dobnj skupini (60 godina i stariji), nije utjecala na pojavnost komplikacija tijekom kampilobakterioze. Njihova prisutnost je bila povezana sa značajno dužim trajanjem proljeva i većim brojem stolica na dan.

Niti jedan od 1632 promatrana bolesnika nije nakon preboljene kampilobakterioze bio bolnički liječen zbog Guillain-Barréovog sindroma u bolnicama zagrebačke regije, stoga ne možemo točno govoriti o učestalosti ove komplikacije. Procjene stranih autora govore da se ona javlja u 1:2000 bolesnika s kampilobakteriozom [1, 17, 18], a naši rezultati ukazuju da kod nas ova kasna imunološka komplikacija nije znatno rjeđa od navedene procjene.

U promatranoj skupini je za bakterije iz roda *Campylobacter* odgovarajućim (to je provjereno ispitivanjem osjetljivosti izoliranog soja) antimikrobnim lijekom liječeno čak 78,7 % bolesnika, (to je znatno veći postotak nego (to se navodi u ranijim radovima naših autora. Naime, godine 1985. je samo 39,6 % bolesnika s kampilobakteriozom bolnički liječenih u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljevi« bilo liječeno antimikrobnim lijekom [34]). Iako se većina autora slaže da nadoknada tekućine i elektrolita predstavlja osnovu liječenja, te savjetuje da nekomplikiranu kampilobakteriozu nije potrebno antimikrobno liječiti, kliničko iskustvo, pojedinačno izvješća i kontrolirane studije ukazuju na kliničku dobrobit pri primjeni antibiotika u bolesnika s visokom tjelesnom temperaturom, primjesom krvi u stolici, više od osam stolica dnevno, u bolesnika s napredovanjem simptoma ili trajanjem istih duže od sedam dana, ukoliko se liječenje započne rano tijekom bolesti [1, 2, 5, 6, 22, 25]). Antimikrobno liječenje se zbog izrazito teškog, pa i fulminantnog tijeka, te zbog mogućnosti nastanka septičnog pobačaja preporuča i u hipo/agamaglobulinemičnih bolesnika, trudnica te HIV pozitivnih bolesnika [1, 11, 26,

27]. Rezultati prospektivne placebo-kontrolirane randomizirane studije o kliničkoj učinkovitosti liječenja djece s kampilobakteriozom eritromicinom ukazuju na kraće trajanje proljeva u antibiotski liječene djece, s napomenom da je liječenje započeto do trećeg (uključujući i treći) dan bolesti, što je u skladu s rezultatima novoobjavljene meta-analize kojom su obrađeni klinički podaci dosad najvećeg broja bolesnika – njih 479, koji također ukazuju na kraće trajanje proljeva kod antimikrobno liječenih bolesnika, a to skraćuje je bilo znatnije ukoliko je antimikrobno liječenje započeto unutar prva tri dana bolesti [22, 24]. Navedeno sugerira nužnost potrebe brze dijagnostike kampilobakterioze, jer ukoliko se antimikrobnim lijekovima ne postigne kraće trajanje bolesti, iste je potrebno primijeniti što ranije. Većina autora upozorava na kritičnost pri odluci o primjeni antimikrobnog liječenja kod nekomplikirane kampilobakterioze zbog brzog razvoja rezistencije kampilobaktera na antibiotike, no kako je u razvijenim sredinama interhumani prijenos bolesti, a time i potencijalni prijenos rezistentnih sojeva rijedak, svakako su na tom području potrebna daljnja »cost-benefit« ispitivanja. Jedna studija donosi zaključak o brzom obeskrbljenju bolesnika, ali izostanku povoljnog utjecaja na tijek bolesti ukoliko se liječenje eritromicinom započne od četvrtog dana bolesti nadalje, te sugerira provedbu antimikrobnog liječenja u djece koja pohađaju »dječji vrtić«, u mesara, trgovaca s hranom i zdravstvenih radnika, zbog dokidanja kliconostva i smanjenja mogućnosti interhumanog prijenosa [23]. Nekoliko manjih prospektivnih studija naših autora ukazuju na bolji klinički odgovor na jednokratnu primjenu azitromicina u odnosu na petodnevno liječenje ciprofloksacinom u odraslih bolesnika, te u odnosu na petodnevno liječenje eritromicinom u djece [35, 36]. Klinička iskustva naših autora i izuzetno povoljna farmakokinetika i farmakodinamika najvjerojatnije su razlog zbog čega je azitromicin u promatranoj populaciji najzastupljeniji među primjenjenim odgovarajućim antimikrobnim lijekovima, iako drugi autori navode da azitromicin i klaritromicin nemaju kliničkih prednosti u odnosu na dosad primjenjivane antibiotike [37]. Azitromicin je u promatranoj populaciji primjenjen u 46,4 % bolesnika koji su liječeni odgovarajućim antimikrobnim lijekom, dok ranija istraživanja kazuju da je među bolnički liječenim bolesnicima s kampilobakteriozom godine 1985. najčešće primjenjivani lijek bio kotrimoksazol, kojeg je dobijalo 75 % antimikrobno liječenih bolesnika [34]. Jedan od razloga znatnog pada uporabe kotrimoksazola u bolesnika s kampilobakteriozom jest i razvoj neosjetljivosti kampilobaktera na taj lijek. No s obzirom na niske koncentracije koje se postižu u krvi nakon peroralne primjene azitromicina, koji se vrlo brzo raspodjeljuje u tkiva, azitromicin svakako ne predstavlja lijek izbora u bolesnika u kojih se sumnja na prodor kampilobaktera u krv i unutarilno sjelo bolesti.

U promatranih bolesnika azitromicin i eritromicin su primjenjeni relativno kasno tijekom bolesti (medijan 7

dana, interkvartilni raspon 2 dana) u odnosu na druge odgovarajuće antibiotike. Uzrok tome je uglavnom ciljano davanje makrolidnih antibiotika nakon prispijela pozitivnog nalaza kultivacije uzorka stolice, dok se drugi lijekovi koji djeluju i na salmonele ne daju ranije, empirijski. Liječenje azitromicinom je trajalo znatno kraće u odnosu na trajanje liječenja ostalim odgovarajućim antimikrobnim lijekovima (medijan 1 dan, interkvartilni raspon 2 dana vs. medijan 5 dana, interkvartilni raspon 2 dana za većinu ostalih antibiotika), što dopunjuje svojstva lijeka. U odnosu na bolesnike liječene azitromicinom i eritromicinom, trajanje febriliteta nakon započinjanja liječenja bolesnika fluorokinolonima bilo je znatno duže (medijan 1 dan, interkvartilni raspon 1 dan), a trajanje proljeva nakon započinjanja liječenja tako je bilo duže u bolesnika liječenih fluorokinolonima (medijan 1 dan, interkvartilni raspon 2 dana) i u bolesnika liječenih kloramfenikolom (medijan 1 dan, interkvartilni raspon 3 dana), što se može protumačiti njihovom ranijom, najčešće empirijskom primjenom tijekom bolesti (fluorokinoloni: medijan početka primjene 4. dan bolesti, interkvartilni raspon 3 dana, kloramfenikol: medijan 4. dan bolesti, interkvartilni raspon 4 dana).

Znatan primjena odgovarajućeg liječenja u bolesnika zaraženih s *C. jejuni* (79,8 % vs. 75,8 %), te primjena simptomatskog liječenja u bolesnika zaraženih s *C. coli* (18,4 % vs. 13,2 %), uz predhodno utvrđeno statistički značajno dulje trajanje proljeva u bolesnika zaraženih s *C. jejuni*, može govoriti u prilog pretpostavci o većjoj patogenosti sojeva *C. jejuni*.

Zaključak

Prema kliničkoj pojavnosti bolesti u promatranoj skupini hospitaliziranih bolesnika nije utvrđena razlika između bolesti uzrokovanih s *C. jejuni* i onih uzrokovanih s *C. coli*, a analizom pojedinih kliničkih obilježja utvrđeno je značajno duže trajanje proljeva kod bolesnika s *C. jejuni* infekcijom. Komplikacije bolesti su u promatranih bolesnika s kampilobakteriozom rijetke, najčešće se javljaju u najmlađoj dobnoj skupini (do tri godine starosti), a smrtni slučaj, kao ni Guillain-Barréov sindrom nije u njih zabilježen. Koinfekcije i prisutne kronične bolesti nisu bile u svezi s pojavno komplikacija. Velika većina naših bolesnika liječena je antimikrobnim lijekom, a od njih je najčešće primjenjivan azitromicin, koji je, kao i eritromicin, davan relativno kasno tijekom bolesti (medijan: 7. dan bolesti) ali je primjenjivan kratko (medijan trajanja liječenja: 1 dan).

Literatura

- [1] Blaser MJ, Allos BM. *Campilobacter jejuni* and Related Species. U: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6. izd. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005, str.2548–2556.

- [2] Lambert ME, Schofield PF, Ironside AG, et al. *Campylobacter colitis*. Br Med J 1979;1:857.
- [3] Blaser MJ, Taylor DN, Feldman RA. Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections. Epidemiol Rev 1983;5:157.
- [4] McKinley MJ, Taylor M, Sangree MH. Toxic megacolon with campylobacter colitis. Conn Med 1980;44:496.
- [5] Skirrow MB. Campylobacter. Lancet 1990;336:921–923.
- [6] Blaser MJ, Berkowitz ID, LaForce FM, et al. *Campylobacter* enteritis; clinical and epidemiologic features. Ann Intern Med 1979;91:179.
- [7] Nachamkin I, Blaser MJ, eds. *Campylobacter jejuni*. 2nd ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 2000.
- [8] Michalak DM, Perrault J, Gilchrist MJ, et al. *Campylobacter fetus* ss. *jejuni*: A cause of massive lower gastrointestinal hemorrhage. Gastroenterology 1980;79:742.
- [9] Anders BJ, Lauer BA, Paisley JW. *Campylobacter* gastroenteritis in neonates. Am J Dis Child 1981;135:900.
- [10] Blaser MJ, Perez GP, Smith PF, et al. Extraintestinal *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* infections: Host factors and strain characteristics. J Infect Dis 1986;153:552.
- [11] Gilbert GL, Davoren RA, Cole ME, et al. Midtrimester abortion associated with septicaemia caused by *Campylobacter jejuni*. Med J Aust 1981;1:585.
- [12] Mertens A, DeSmet M. *Campylobacter* cholecystitis. Lancet 1979;1:1092.
- [13] Gallagher P, Chadwick P, Jones DM, et al. Acute pancreatitis associated with *Campylobacter* infection. Br J Surg 1981;68:383.
- [14] Ezpeleta C, Rojo de Ursua P, Obregon F, et al. Acute pancreatitis associated with *Campylobacter jejuni* bacteremia. Clin Infect Dis 1992;15:1050.
- [15] Johnson RJ, Wang SP, Shelton WR, et al. Persistent *Campylobacter jejuni* infection in an immunocompromised host. Ann Intern Med 1984;100:832–834.
- [16] Melamed I, Bujanover Y, Igra YS, et al. *Campylobacter* enteritis in normal and immunodeficient children. Am J Dis Child 1983;137:752–753.
- [17] Mishu B, Blaser MJ. The role of *Campylobacter jejuni* infection in the initiation of Guillain-Barré syndrome. Clin Infect Dis 1993;17:104–108.
- [18] Rees JH, Soudain SE, Gregory NA, Hughes RAN. *Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barré syndrome. N Engl J Med 1995;333:1374–1379.
- [19] Allos BM, Lippy FT, Carlsen A, et al. *Campylobacter jejuni* strains from patients with Guillain-Barré syndrome. Emerg Infect Dis 1998;4:263–268.
- [20] Kosunen TU, Kauranen O, Martio J, et al. Reactive arthritis after *Campylobacter jejuni* enteritis in patients with HLA-B27. Lancet 1980;1:1312.
- [21] Carter JE, Cimolai N. IgA nephropathy associated with *Campylobacter jejuni* enteritis. Nephron 1991;58:101–102.
- [22] Salazar-Lindo E, Sack RB, Chea-Woo E, et al. Early treatment with erythromycin of *Campylobacter jejuni*-associated dysentery in children. J Pediatr 1986;109:355.
- [23] Anders BJ, Lauer BA, Paisley JW, et al. Double-blind placebo controlled trial of erythromycin for treatment of *Campylobacter* enteritis. Lancet 1982;1:131.
- [24] Ternhag A, Asikainen T, Giesecke J, Ekdahl K. A Meta-Analysis on the Effects of Antibiotic Treatment on Duration of Symptoms Caused by Infection with *Campylobacter* Species. Clin Infect Dis 2007;44:696–700.
- [25] Skirrow MB. *Campylobacter* enteritis: A »new« disease. Br Med J 1977;2:9.
- [26] Manfredi R, Nanetti A, Ferri M, Chiodo F. Fatal *Campylobacter jejuni* bacteraemia in patients with AIDS. J Med Microbiol 1999;48(6):601–3.
- [27] Vesikari T, Huttunen L, Maki R. Perinatal *Campylobacter fetus* ss. *jejuni* enteritis. Acta Paediatr Scand 1981;70:261.
- [28] Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Acute Gastroenteritis. Practice Parameter: the Management of Acute Gastroenteritis in Young Children. Pediatrics 1996;97:426–36.
- [29] Bodhidata L, Vithayasai N, Eimpokalarp B, Pitarangsi C, Serichantaleergs O, Isenbarger DW. Bacterial enteric pathogens in children with acute dysentery in Thailand: increasing importance of quinolone-resistant *Campylobacter*. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2002 Dec;33(4):752–7.
- [30] Friedman C, Reddy S, Samuel M, et al., and the EIP Working Group. Risk factors for sporadic *Campylobacter* infections in the United States: a case-control study on FoodNet sites. Proceedings of the 2nd International Conference on Emerging Infectious Diseases (Atlanta, Georgia). 2000.
- [31] Tauxe RV. Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections in the United States and other industrialized nations. In: Nachamkin I, Blaser MJ, Tompkins LS, eds. *Campylobacter jejuni*: Current Status and Future Trends. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1992:9–19.
- [32] Salomon NH, Lavie S, Tenney BL, Blaser MJ. *Campylobacter* enteritis presenting with convulsions. Clin Pediatr (Phila) 1982 Feb;21(2):118–9.
- [33] Effler P, Jeong M, Kimura A, et al. Sporadic *Campylobacter jejuni* infections in Hawaii: associations with prior antibiotic use and commercially prepared chicken. J Infect Dis 2001; 183:1152–5.
- [34] Popović-Uroić T. *Campylobacter coli* u etiologiji akutnog dijarealnog sindroma (disertacija). Medicinski fakultet, Zagreb: Sveučilište u Zagrebu; 1986.
- [35] Beus A, Desnica B, Makek N, Pavić-Sladojević D, Belavić A. 2000. Azithromycin Versus Ciprofloxacin in the Treatment of Diarrhea Caused by *Campylobacter* species. The Fifth International Conference on the Macrolides, Azalides, Streptogramins, Ketolides and Oxazolidinones – Program and abstracts; 2000 Jan 26–2000 Jan 28; Seville, Spain. p 50, No 5.15.
- [36] Vukelić D, Pavić-Sladojević D, Bačić A, Benić B. 2002. Single-Dose Azithromycin for the Therapy of Diarrhea in Children. The sixth International Conference on the Macrolides, Azalides, Streptogramins, Ketolides and Oxazolidinones – Program and abstracts; 2002 Jan 23–2002 Jan 25; Bologna, Italy. p 161, No 7.14.