

# **Kampylobakteerien esiintyminen ja mikrobilääkeresistenssi broilereilla ja munintakanoilla EU:n alueella**

Sari Klapuri

Eläinlääketieteen lisensiaatin tutkielma

2024

Helsingin yliopisto

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Elintarvikehygienian ja ympäristöterveyden osasto

Elintarvike- ja ympäristöhygienia



HELSINGIN YLIOPISTO  
HELSINGFORS UNIVERSITET  
UNIVERSITY OF HELSINKI

## Tiivistelmä

**Tiedekunta:** Eläinlääketieteellinen tiedekunta

**Koulutusohjelma:** Eläinlääketieteen lisensiaatin koulutusohjelma

**Tekijä:** Sari Klapuri

**Työn nimi:** Kampylobakteerien esiintyminen ja mikrobilääkeresistenssi broilereilla ja munintakanoilla EU:n alueella

**Työn laji:** Eläinlääketieteen lisensiaatintutkielma, kirjallisuuskatsaus

**Kuukausi ja vuosi:** 4/2024

**Sivumäärä:** 40

**Avainsanat:** *Campylobacter*, *Campylobacter jejuni*, zoonoosi, kampylobakterioosi, mikrobilääkeresistenssi, siipikarja, broileri, munintakana

**Ohjaaja tai ohjaajat:** Rauni Kivistö ja Satu Olkkola

**Työn johtaja:** Rauni Kivistö

**Osasto tai osastot:** Elintarvikehygienian ja ympäristöterveyden osasto

**Oppiaine:** Elintarvike- ja ympäristöhygienia

**Säilytyspaikka:** HELDA – Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto

### Muita tietoja:

**Tiivistelmä:** Kampylobakterioosi on ollut yleisin ihmisten elintarvikevälitteinen ruuansulatuskanavan infektiio EU:n alueella jo vuodesta 2007 ja yleisin raportoitu zoonoosi vuodesta 2005. Yleisimmät kampylobakterioosin aiheuttajat ovat *Campylobacter jejuni* ja *C. coli*, ja niitä esiintyy yleisesti erityisesti lintujen suolistossa. Yleisin elintarvikevälitteisen tartunnan aiheuttaja on raaka tai huonosti kypsennetty siipikarjan liha.

Kampylobakteerit voivat aiheuttaa elintarvikevälitteisiä epidemioita, mutta sairastapaukset ovat yleensä sporadisia. Kampylobakterioosi rajoittuu tavallisesti itsestään 3–4 päivässä, mutta vakavissa tapauksissa tarvitaan mikrobilääkitystä ja mahdollisesti sairaalahoitoa. Vuosittain raportoidaan kymmeniä kuolemantapauksia EU:n alueella. Kampylobakterioosi voi aiheuttaa vakavia jälkitauteja, kuten reaktiivista artriittia ja Guillain-Barrén oireyhtymän.

Broileriparvet saavat kampylobakteeritartunnan yleensä tilalle saapumisen jälkeen ympäristöstä. Bakterin kolonisoiduttua lintujen suolistoon, ne alkavat erittää bakteeria ulosteissaan enenevässä määrin. Kampylobakteereita on pidetty perinteisesti harmittomina kommensaaleina bakteereina siipikarjan suolistossa. Tutkimuksissa on kuitenkin käynyt ilmi, että *C. jejuni*-tartunta aiheuttaa linnuissa muutoksia vaikei näkyviä oireita ilmaantuisikaan. Vuonna 2015 löydettiin uusi kampylobakteeri *C. hepaticus*, joka aiheuttaa munintakanoille spotty liver -nimistä maksatulehdusta. Tulehdus aiheuttaa muninnanlaskua ja lisääntyntä kuolleisuutta.

Kampylobakteereilla on todettu mikrobilääkeresistenssiä mm. tetrasykliineitä ja fluorokinoloneja vastaan. Fluorokinoloni-resistenssin on havaittu lisääntyneen EU:ssa sekä ihmisiltä että tuotantoeläimiltä eristetyillä *C.*

*jejuni*- ja *C. coli*-kannoilla. Suomessa kampylobakteerien resistenssitilanne on ollut hyvä kansainvälisesti vertailtuna, mutta heikentyvä resistenssitilanne aiheuttaa huolta vaikeiden tautitapausten hoidossa maailmanlaajuisesti.

Ihmisillä ja siipikarjalla esiintyviä kampylobakteereita ja mikrobilääkeresistenssitilannetta seurataan EU:ssa. Vuonna 2003 Euroopan parlamentti ja neuvosto antoivat direktiivin tiettyjen zoonoosien ja niiden aiheuttajien seurannasta. Direktiivin tavoitteena on mm. varmistaa zoonoottisten bakteerien ja niihin liittyvän mikrobilääkeresistenssin seuranta jäsenmaissa. Komission täytäntöönpanopäätöksessä (EU 2020/1729) on vahvistettu yhdenmukaiset säännöt koskien mikrobilääkeresistenssin seuranta ja raportointia kaudelle 2021–2027. Mikrobikriteeriasetuksen (EY 2073/2005) mikrobiologiset vaatimukset on suunnattu elintarvikealan toimijoille käytettäväksi osana omavalvontaa varmistamaan markkinoille saatettavien tuotteiden turvallisuus. Lisäksi uudella eläinlääkeasetuksella (EU 6/2019) pyritään hillitsemään mikrobilääkeresistenssin kehittymistä EU:n alueella mm. rajaamalla tietyt antibiootit vain ihmisten käyttöön, sekä tekemällä pakolliseksi kerätä eläinlajikohtaista mikrobilääkkeiden käyttötietoa. Suomessa on lisäksi käytössä kansallinen kampylobakteerivalvontaohjelma maa- ja metsätalousministeriön zoonoosiasetuksen (316/2021) mukaisesti sekä FINRES-Vet seurantaohjelma.

Tämä lisensointityö antaa kirjallisuuskatsauksen muodossa ajankohtaista tietoa kampylobakteerien esiintymisestä broilereilla ja munintakanoilla, sekä kampylobakterioosista ihmisillä. Työssä kuvataan kampylobakteereilla esiintyvän mikrobilääkeresistenssin mekanismeja ja laajuutta ja sen merkitystä ihmisille. Työhön on myös ajantasaisesti koottu kampylobakteerien ja niillä esiintyvän mikrobilääkeresistenssin seurantaan liittyvä lainsäädäntö EU:n tasolla ja Suomessa.

# SISÄLLYS

<b>1 JOHDANTO</b> .....	1
<b>2 KAMPYLOBAKTEERIT</b> .....	4
<b>2.1 Taudinaiheutuskyky</b> .....	5
<b>2.1.1 Liikkuminen ja siimat</b> .....	5
<b>2.1.2 Kemotaksia</b> .....	5
<b>2.1.2 Tarttumisproteiinit</b> .....	6
<b>2.1.3 Solumyrkyt</b> .....	6
<b>2.1.4 Kapseli</b> .....	7
<b>2.1.5 Lipo-oligosakkaridit</b> .....	7
<b>2.1.6 CmeABC-effluksipumppu</b> .....	8
<b>2.2 Resistenssimekanismit</b> .....	8
<b>2.2.1 CmeABC-effluksipumppu ja antibioottiresistenssi</b> .....	8
<b>2.2.2 Fluorokinoloniresistenssi</b> .....	9
<b>2.2.3 Makrolidiresistenssi</b> .....	9
<b>2.2.4 Tetrasykliiniresistenssi</b> .....	10
<b>2.2.5 Aminoglykosidiresistenssi</b> .....	12
<b>3 KAMPYLOBAKTARIOOSI</b> .....	13
<b>3.1 Oireet</b> .....	13
<b>3.2 Kamylobakterioosin hoito</b> .....	13
<b>3.3 Jälkitaudit</b> .....	14
<b>3.3.1 Guillain-Barrén oireyhtymä</b> .....	14
<b>3.4 Epidemiologia</b> .....	15
<b>3.4.1 Tartunnan lähteet</b> .....	15
<b>3.4.2 Matkailun merkitys</b> .....	16
<b>3.4.3 Demografiset tekijät</b> .....	17

3.4.4 Ilmaantuvuus ihmisillä.....	18
<b>4 KAMPYLOBAKTEERITARTUNTA BROILEREILLA JA MUNINTAKANOILLA.....</b>	<b>21</b>
4.1 Tartunta ja kolonisaatio .....	21
4.2 Tartunnan vaikutukset .....	23
4.3 <i>Campylobacter hepaticus</i> .....	25
<b>5 SIIPIKARJAN KAMPYLOBAKTEERI- JA RESISTENSSIVALVONTA.....</b>	<b>27</b>
5.1 Valvonta EU:n alueella .....	27
5.2 Valvonta Suomessa.....	31
<b>6 KAMPYLOBAKTEERIEN JA NIIDEN ANTIBIOOTTIRESISTENSSIN VÄHENTÄMINEN .....</b>	<b>34</b>
<b>7 POHDINTA.....</b>	<b>39</b>
<b>8 LÄHDELUETTELO .....</b>	<b>41</b>

# 1 JOHDANTO

Kampylobakterioosi on ollut yleisin ihmisten elintarvikevälitteinen ruuansulatuskanavan infektio EU:n alueella jo vuodesta 2007 ja yleisin raportoitu zoonoosi jo vuodesta 2005 (EFSA 2022). Yleisimmät kampylobakterioosin aiheuttajat ovat *Campylobacter jejuni* ja *C. coli* (EFSA 2023) ja niitä esiintyy yleisesti eläinten ja erityisesti lintujen suolistossa sekä ympäristössä (katsauksessa Horrocks 2009). Yleisimpiä elintarvikevälitteisen tartunnan aiheuttajia ovat raaka tai huonosti kypsennetty siipikarjan liha ja pastöroimaton maito. Ympäristössä tartunnan lähteinä voi toimia lintujen ulosteista saastunut uimavesi sekä kontakti kampylobakteeria kantaviin tuotanto- tai lemmikkieläimiin (EFSA 2022).

Kampylobakteerit voivat aiheuttaa elintarvikevälitteisiä epidemioita, mutta sairastapaukset ovat yleensä sporadisia; ne esiintyvät yksittäin, eikä niitä ole liitetty rekisteröityihin epidemioihin (Suominen ym. 2024). Kampylobakterioositapauksia esiintyy eniten lämpimien kesäkuukausien heinä- ja elokuun aikana (Kuhn ym. 2018, Suominen ym. 2024). Tartunnan saaminen ulkomaanmatkalla on myös hyvin yleistä. Kampylobakterioosin tyypillisimmät oireet ovat ripuli, kuume ja vatsakipu (Suominen ym. 2024). Tauti rajoittuu yleensä itsestään 3–4 päivässä (Blaser ym. teoksessa *Campylobacter* 2008), mutta vakavissa tapauksissa tarvitaan mikrobilääke- ja sairaalahoitoa. Vuosittain raportoidaan kymmeniä kuolemantapauksia EU:n alueella (EFSA 2023). Kampylobakterioosi voi aiheuttaa vakavia jälkitauteja, kuten reaktiivista artriittia ja Guillain-Barrén oireyhtymän (GBO) (Jacobs ym. teoksessa *Campylobacter* 2008).

Broileriparvet saavat kampylobakteeritartunnan yleensä tilalle saapumisen jälkeen (Battersby ym. 2016). Bakteerin kolonisoiduttua lintujen suolistoon, ne alkavat erittää bakteeria ulosteissaan enenevässä määrin (Battersby ym. 2016). Kampylobakteerit pystyvät säilymään ympäristössä elinkykyisinä, muttei viljeltävissä olevina VBNC (viable but non-culturable) -muotoina. Tämä ominaisuus mahdollistaa peräkkäisten parvien kontaminoitumisen tilojen puhdistustoimenpiteistä huolimatta (Reichelt ym. 2013). Myös muut lähistöllä pidettävät tuotantoeläimet voivat toimia kampylobakteerien reservuaareina ja toimia lähteinä broileriparvien bakteeritartunnalle (Frosth ym. 2020).

Kampylobakteereita on pidetty perinteisesti harmittomina kommensaaleina bakteereina siipikarjan suolistossa. Tutkimuksissa on kuitenkin käynyt ilmi, että *C. jejuni*-tartunta aiheuttaa linnuissa muutoksia vaikei näkyviä oireita ilmaantuisikaan (Humphrey ym. 2014). Vuonna 2015 löydettiin uusi kampylobakteeri *C. hepaticus*, joka aiheuttaa munintakanoille spotty liver -nimistä maksatulehdusta (SLD). Tulehdus aiheuttaa muninnanlaskua ja lisääntyntä kuolleisuutta (Crawshaw ym. 2015).

Kampylobakteereilla on todettu mikrobilääkeresistenssiä mm. tetrasykliineitä ja fluorokinoloneja vastaan (EFSA 2024). Fluorokinoloniresistenssin on havaittu lisääntyneen EU:ssa sekä ihmisiltä että tuotantoeläimiltä eristetyillä *C. jejuni*- ja *C. coli*-kannoilla (EFSA ym. 2024). Suomessa kampylobakteerien resistenssitilanne on ollut hyvä kansainvälisesti vertailtuna (Ruokavirasto ym. 2020), mutta heikentyvä resistenssitilanne aiheuttaa huolta vaikeiden tautitapausten hoidossa. Esimerkiksi karbapeneemeihin kuuluvaa ertapeneemiä kohtaan on raportoitu resistenssiä EU:ssa broilereiden resistenssitutkimusten yhteydessä. Karbapeneemit ovat aminoglykosidien lisäksi niitä antibiootteja, joita tällä hetkellä suositellaan käytettäväksi vakavissa kampylobakterioositapauksissa (EFSA ym. 2024).

Ihmisillä ja siipikarjalla esiintyviä kampylobakteereita ja mikrobilääkeresistenssitilannetta seurataan EU:ssa. Vuonna 2003 Euroopan parlamentti ja neuvosto antoivat direktiivin tiettyjen zoonoosien ja niiden aiheuttajien seurannasta (2003/99/EY). Direktiivin tavoitteena on mm. varmistaa zoonoottisten bakteerien ja niihin liittyvän mikrobilääkeresistenssin seuranta jäsenmaissa. Komission täytäntöönpanopäätöksessä (EU) 2020/1729 on vahvistettu yhdenmukaiset säännöt koskien antibioottiresistenssin seuranta ja raportointia kaudelle 2021–2027. Ihmisten kampylobakteeritartuntoja pyritään vähentämään EU:n alueella mikrobikriteeriasetuksen (Komission asetus (EY) N:o 2073/2005 elintarvikkeiden mikrobiologisista vaatimuksista) avulla. Asetus ja sen mikrobiologiset vaatimukset on suunnattu elintarvikealan toimijoille käytettäväksi osana omavalvontaa varmistamaan markkinoille saatettavien tuotteiden turvallisuus. Lisäksi uudella eläinlääkeasetuksella (EPNa 6/2019) pyritään hillitsemään mikrobilääkeresistenssin kehittymistä EU:n alueella. Asetuksessa on useita mikrobilääkkeiden käyttöä rajoittavia säännöksiä, mm. tietyt antibiootit on rajattu vain ihmisten käyttöön, ja asetuksen myötä jäsenmaille on tullut pakolliseksi kerätä eläinlajikohtaista mikrobilääkkeiden käyttötietoa.

Suomessa on ollut toiminnassa kansallinen broilereiden kampylobakteerivalvontaohjelma vuodesta 2008 lähtien (MMM 10/2007), ja tällä hetkellä kansallisesta valvontaohjelmasta säädetään maa- ja metsätalousministeriön asetuksessa 316/2021 zoonooseista. Kansallinen valvontaohjelma toimii EU:n mikrobikriteeriasetuksessa asetetun valvontaohjelman rinnalla, ja nämä valvontaohjelmat ovat täydentäneet toisiaan. Broilereista eristettyjen kampylobakteerien antibioottiresistenssiä on Suomessa seurattu vuodesta 2003 lähtien osana FINRES-Vet-seurantaohjelmaa.

Tämän lisensiaatintutkielman tavoitteena on tutkia kirjallisuuden avulla kampylobakteereita, niiden taudinaiheutuskykyä ja yleisimpiä mikrobilääkeresistenssin aiheuttavia mekanismeja. Lisäksi tavoitteena on tarkastella kampylobakteeritartuntaa ihmisillä, kampylobakterioosin taudinkuvaa, epidemiologiaa ja ilmaantuvuutta EU:n alueella. Tutkielman tarkoituksena on myös tutkia kampylobakteerien kolonisaatiota ja tartunnan vaikutuksia broilereilla ja munintakanoilla. Tavoitteena on myös kartoittaa broilereista ja munintakanoista eristettyjen kampylobakteerien mikrobilääkeresistenssin esiintymistä ja valvontaa EU:n alueella, sekä toimenpiteitä resistenssin vähentämiseksi.

## 2 KAMPYLOBAKTEERIT

Kampylobakteerit ovat gram-negatiivisia ja mikroaerofiilisiä bakteereita. Ne ovat yleensä ohuita, käyriä tai spiraalimaisia sauvabakteereita. Jotkut lajit voivat esiintyä suurinakin sauvoina, ja vanhoissa viljelmissä kampylobakteerit voivat muistuttaa enemmän kokkeja kuin sauvoja (Debruyne ym. teoksessa *Campylobacter* 2008). Muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta kampylobakteereilla on siima solun toisessa tai molemmissa päässä tehden niistä liikkuvia (katsauksessa Bolton 2015). Tällä hetkellä tunnetaan 43 kampylobakteerilajia ja 16 alalajia (Parte ym. 2020).

Kampylobakteerilajeista *Campylobacter jejuni*, *C. coli*, *C. lari* ja *C. upsaliensis* pystyvät kasvamaan jopa 42–43 °C lämpötilassa ja niitä kutsutaan termotoleranteiksi eli lämpöä sietäviksi bakteereiksi. Nämä neljä ovat myös kliinisesti merkittävimmät kampylobakterioosin aiheuttajat ihmisillä (katsauksessa Levin 2007). *C. jejunia* ympäröi polysakkaridikapseli (Karlyshev ym. 2000). Lisäksi *C. jejuni*n ulkokalvolla on lipo-oligosakkarideja (LOS), jotka voivat olla sialyloituja (Gilbert ym. 2008). Tämä sialylaatio eli siaalihapon lisääminen rakenteeseen lisää bakteerin taudinaiheutuskykyä (Guerry ym. 2000).

Kampylobakteerit ovat yleinen löydös koti- ja villieläinten ruuansulatuskanavista otetuissa näytteissä. Bakteerit kolonisoituvat laajalti ruuansulatuskanavaan ja muualle elimistöön, mutta hyvin harvoin aiheuttavat kliinisen taudin eläimille (katsauksessa Horrocks 2009). Siipikarjalla kampylobakteerit kolonisoituvat yleensä umpi- ja paksusuolen alueelle, mutta niitä on eristetty myös muualta suolistosta ja mm. kupunäytteistä, pernasta ja maksasta (Müller ym. 2011), sekä lisääntymiskanavasta ja follikkeleista (Cox ym. 2009). Kampylobakteereita on eristetty lisäksi ympäristönäytteistä tuotantotiloilla ja teurastamoissa, sekä juomavedestä otetuista vesinäytteistä (katsauksessa Horrocks 2009).

Kampylobakteerit eivät muodosta itiöitä (Debruyne ym. teoksessa *Campylobacter* 2008), mutta ne kestävät elintarvikeketjun muuttuvia olosuhteita (mm. pH- ja lämpötila) muodostamalla lepomuotoja, joiden aineenvaihdunta hidastuu ja solu kutistuu. Lisäksi solut hyödyntävät liikkumiskykyään selviytyäkseen alhaisissa lämpötiloissa (katsauksessa Bolton 2015). Kampylobakteerit ovat herkkiä kuivumiselle. Tästä syystä niitä ei juuri löydy naudan,

sian tai lampaan ruhojen pinnoilta, koska jäähdyttämiseen käytetään kylmää ilmaa. Siipikarjateurastamoissa käytetään yleensä kylmää vettä jäähdytyksessä, jolloin märkä ruhon pinta mahdollistaa kampylobakteerien säilymisen (katsauksessa Bolton 2015).

## **2.1 Taudinaiheutuskyky**

Kampylobakteeritartunnan lopputulos riippuu ihmisen immuunipuolustuksen tilasta ja bakteerikannan virulenssitekijöistä ja selviytymiskyvystä epäsuotuisassa ympäristössä ruuansulatuskanavassa. Bakteerin kyky kolonisoitua isäntäeläimen ruuansulatuskanavaan edellyttää muun muassa liikkumis-, tarttumis-, tunkeutumis- ja myrkyllisten yhdisteiden muodostuskykyä (katsauksessa Bolton 2015).

### **2.1.1 Liikkuminen ja siimat**

*C. jejuni* on taitava liikkumaan: se pystyy sopeuttamaan liikkumistyyliinsä ympäristön viskositeettiin paremmin sopivaksi. Matalan viskositeetin ympäristössä se käyttää solun päissä olevia yksittäisiä siimoja etenemiseen, mutta viskositeetin kasvaessa se alkaa hyödyntää myös spiraalimuotoansa (Shigematsu ym. 1998).

Kampylobakteerien siimalla on liikkumisen lisäksi myös toinen merkittävä tehtävä kolonisaatiossa. Siima kuljettaa isäntäsolun sisälle sytoplasmaan proteiineja, jotka ovat isäntäsoluun tunkeutumisen kannalta olennaisia. Esimerkiksi flagelliininkaltainen proteiini FlaC ja Cia-proteiinit (*Campylobacter* invasion antigens) ovat proteiineja, jotka erittyvät siiman erityssysteemin kautta solulimaan ja auttavat isäntäsoluun tunkeutumisessa (Song ym. 2004, Konkel ym. 2004).

### **2.1.2 Kemotaksia**

*C. jejuni* liikettä ohjaa sen pinnan useat kemoreseptorit, jotka aistivat ympäristössä olevia kemiallisia yhdisteitä. Yhdisteet toimivat joko houkuttimina tai karkottimina, ja ohjaavat bakteerin liikettä tarpeen mukaan kohti suurempaa tai pienempää yhdistepitoisuutta ja niin kohti suotuisampaa elinympäristöä. Kyseessä on monimutkainen signaalinvälityskaskadi, joka

on yhteydessä siimojen liikemoottoreihin (katsauksessa Korolik 2019). *C. jejuni* on kyettävä liikkumaan ainakin kolmessa erilaisessa ympäristössä: nisäkkään ruuansulatuskanavassa, linnun ruuansulatuskanavassa ja ympäristön vesistöissä. *C. jejuni* eri kantojen kemoreseptorien välillä on havaittu vaihtelua. Ilmeisesti se pystyy muokkaamaan näiden reseptoriensa toimintaa ympäristöön ja isäntäeläimen elimistöön paremmin sopivammaksi (Day ym. 2012).

Hugdahl ym. (1988) selvittivät *C. jejuni* houkuttimena toimivia ihmisen ruuansulatuskanavan yhdisteitä. He havaitsivat, että mahalaukun, suoliston ja sappirakon epiteelisolujen erittämät liman musiini-glykoproteiinit aiheuttivat *C. jejuni* positiivista kemotaksiaa. Samalla tavoin toimi L-fukoosi, yksi musiinin sisältämistä sokereista, sekä yllättäen sappineste, joka myös sisältää L-fukoosia. Sappinesteestä eristetyt sappisuolat toimivat kuitenkin karkottimina (Hugdahl ym. 1988).

### **2.1.2 Tarttumisproteiinit**

Bakteerin kolonisaatio isäntäeläimen elimistöön vaatii tarttumiskykyä. *C. jejuni* kolonisaatiolle on olennaista kyky sitoutua suoliston epiteelisolujen pintaan. *C. jejuni* solukalvon ulkopinnalla on kiinnittymisproteiineja tähän tarkoitukseen (katsauksessa Bolton 2015). Konkel ym. (2010) selvittivät tutkimuksessaan, että *C. jejuni*lla tällaisia tarttumisproteiineja ovat mm. fibronektiinin kaltainen proteiini A (fibronectin-like protein A, FlpA) sekä kampylobakteerin fibronektiinin adheesioproteiini (*Campylobacter* adhesion to fibronectin, CadF). Voimakas sitoutuminen isäntäsoluun vaatii sekä CadF:n että FlpA:n toimintaa (Konkel ym. 2010).

### **2.1.3 Solumyrkyt**

Monien gram-negatiivisten bakteerien tapaan kampylobakteerit tuottavat useita solumyrkkyjä, esimerkiksi cytolethal distending -toksiinia (CDT). CDT hakeutuu isäntäeläimen epiteelisolun tumaan, pysäyttää solusyklin ja aiheuttaa solun turpoamisen johtaen lopulta solun kuolemaan (katsauksessa Bolton 2015, Whitehouse ym. 1998). *C. jejuni* ja *C. coli* voivat

CDT:n välityksellä laukaista isäntäeläimen suolistossa tulehdusreaktion aiheuttamalla interleukiini-8:n erityksen epiteelisoluista (Hickey ym. 2000).

#### **2.1.4 Kapseli**

*C. jejuni* polysakkaridikapselin on havaittu edesauttavan bakteerin isäntäsolujen invaasiota ja voimistavan sen taudinaiheutuskykyä (Bacon ym. 2001). Kapselin polysakkaridirakenne voi auttaa bakteerin selviytymistä verenkierrossa ja sen myötä edesauttaa yleisinfektioiden kehittymistä (Sahin 2017). Tutkimuksissa on todettu kapselin suojaavan *C. jejunia* luontaiseen immunitettiin kuuluvalta komplementtijärjestelmältä estämällä komplementtikaskadin lopputuloksena muodostuvan kalvoihin hyökkäävän kompleksin MAC:n tarttumisen solukalvoon. Näin ollen kapselillisilla *C. jejuneilla* on suuremmat mahdollisuudet selvitä verenkierrossa ja aiheuttaa yleistynyt sairaus (Keo ym. 2011). Kapselinmuodostuksella on kuitenkin havaittu myös negatiivisia vaikutuksia bakteerin taudinaiheutuskykyyn: Rubinchik ym. (2014) huomasivat kapselin heikentävän *C. jejuni* tarttumiskykyä kohdesolujen pintaan.

#### **2.1.5 Lipo-oligosakkaridit**

*C. jejuni* pinnalla olevat lipo-oligosakkaridit (LOS) auttavat bakteeria isäntäeläimen elimistön kolonisaatiossa. Ne suojaavat bakteeria mm. luontaiseen immunitettiin kuuluvilta kationisilta antimikrobisilta peptideiltä CAP, kuten katelisiidiineilta, ja auttavat siten selviytymään isäntäeläimen verenkierrossa (Keo ym. 2011). Myös LOS:n sialylaation on havaittu suojelevan bakteeria seerumin antimikrobisilta tekijöiltä (Guerry 2000). *C. jejuni* LOS on tutkimuksissa yhdistetty vakaviin infektiioihin ja jälkitautilta esiintyvään GBO:hon. Tiettyjen LOS-geenilokusten ja LOS:n sialylaation on havaittu voimistavan ihmisen dendriittisolujen aktivaatiota ja lisäävän sitä kautta B-solujen proliferaatiota ja vastainemuodostusta (Kuijff ym. 2010). Godschalk ja kumppanit ovat yhdistäneet tietyt LOS-geenilokukset ja siaalihapon gangliosidirivistä-aineiden muodostumiseen ja GBO:n kehittymiseen (Godschalk ym. 2004). LOS:n sialylaatio ei ole kuitenkaan välttämätöntä, jotta *C. jejuni* voisi aiheuttaa yleisinfektion (Ellström ym. 2014). Tätä oletusta tukee löydös, jonka mukaan sialylaatioon kykeneviä kantoja on eristetty suhteessa enemmän potilailta, joilla on

ollut jokin vakava systeemisairus jo ennestään. Näiden kantojen invasiivisuutta ei voi liittää vain sialylaatiokykyyn (Ellström ym. 2014).

### **2.1.6 CmeABC-effluksipumppu**

Kampylobakteerien monia eri aineita solusta ulos pumppaava (campylobacter multidrug efflux, CME) -pumppu vastaa sappisuolojen ja raskasmetallien vastustuskyvystä, sekä on osa useiden mikrobilääkkeiden vastustuskon mekanismeja (katsauksessa Bolton 2015). Tämä CmeABC-effluksipumppu on RND (Resistance-nodulation-cell division) -transportteriryhmään kuuluva solukalvon pumppu, jota koodaa kolmen geenin operoni *cmeABC*. Se koostuu periplasmisesta fuusioproteiinista CmeA, sisäkalvon effluksitransportterista CmeB sekä ulkokalvon proteiinista CmeC (Lin ym. 2002). CmeABC vastaa monen mikrobilääkkeen luontaisesta vastustuskyvystä, sekä suojaa bakteeria sappisuoloilta isäntäeläimen suolistossa. Sappisuolojen vastustuskyky on elintärkeää suolistopatogeeneille ja CmeABC auttaakin osaltaan *C. jejunia* kolonisoitumaan isäntäeläimen suolistoon (Lin ym. 2002).

## **2.2 Resistenssimekanismit**

### **2.2.1 CmeABC-effluksipumppu ja antibioottiresistenssi**

Sekä gram-negatiivisilla että gram-positiivisilla bakteereilla on solukalvolla erilaisia effluksipumppuja, kalvoproteiineja, jotka kuljettavat bakteerille haitallisia tai vieraita yhdisteitä ulos solusta. *C. jejunilla* CmeABC on yhdistetty resistenssin muodostumiseen usealle eri antibiootille (Pumbwe ja Piddock 2002, katsauksessa Webber ja Piddock 2003). CmeABC vähentää beetalaktaamien, fluorokinolonien, makrolidien, kloramfenikolin sekä tetrasykliinin vaikutusta (Pumbwe ja Piddock 2002). *C. jejunin* resistenssi tetrasykliiniä ja fluorokinoloneja vastaan on monen mekanismin yhteisvaikutuksen tulosta ja CmeABC:n toiminnalla on havaittu olevan iso vaikutus korkean tason resistenssin muodostumisessa (Sharifi ja Bakhshi 2021).

*C. jejunin* CmeABC-effluksipumpusta on löydetty alkuperäistä tehokkaampi versio, joka on nimetty RE-CmeABC:ksi (resistance-enhancing). Sen on havaittu tehostavan monen

antibiootin resistenssiä entisestään, etenkin fluorokinolonien vastustuskykyä. Muutos johtuu ilmeisesti sekvenssimuutoksista CmeB:n lääkkeensitomistaskussa (Yao ym. 2016). *RE-cmeABC* on levinnyt *C. jejuni*-kannoilla maailmanlaajuisesti ja yleistyy koko ajan. Geeniä on löytynyt useilta erilaisilta sekvenssityypeiltä ja leviämistä tapahtuu ilmeisesti horisontaalisesti *C. jejuni*-populaatiossa (Yao ym. 2021).

### 2.2.2 Fluorokinoloni-resistenssi

Fluorokinolonit estävät bakteerien DNA-synteesiä estämällä kahden entsyymin, DNA-gyraasin ja topoisomeraasi IV:n, toimintaa. Vaikutus johtaa bakteerin vaurioitumiseen ja kuolemaan (katsauksessa Wieczorek ja Osek 2013). Kampylobakteereilla ei ole topoisomeraasientsyymiä, joten niiden herkkyys fluorokinoloneille perustuu vain DNA-gyraasin estoon. DNA-gyraasi koostuu neljästä alayksiköstä, kahdesta GyrA- ja kahdesta GyrB-proteiinista (katsauksessa Payot ym. 2006). *C. jejuni*lla ja *C. coli*lla tavataan *gyrA*-geenissä T86I-mutaatiota, joka johtaa korkean tason fluorokinoloni-resistenssiin (katsauksessa Payot ym. 2006, Piddock ym. 2003, Jesse ym. 2006). Tämän nukleotidipistemutaation seurauksena yksittäinen aminohappo kodonissa 86 vaihtuu isoleusiinista treoniiniksi (Piddock ym. 2003). T86I-mutaatio on yleisin kampylobakteereilla tavattu fluorokinoloni-resistenssiä aiheuttava mutaatio, mutta muitakin aminohappovaihtoksia esiintyy, esimerkiksi T86A ja A90A *gyrA*:ssa, sekä M491L *gyrB*:ssä. Mutaatiot aiheuttavat eritasoista resistenssiä (katsauksessa Smith ja Fratamico 2010). Lisäksi T86I-mutaation aiheuttaman resistenssin tason on havaittu vaihtelevan paljon eri *C. jejuni*-isolaateilla, mikä viittaa siihen, että resistenssiin vaikuttavat muutkin tekijät kuin *gyrA*-mutaatio (Piddock ym. 2003). Kampylobakteerien CmeABC-effluksipumpun onkin todettu voimistavan fluorokinoloni-resistenssiä (Pumbwe ja Piddock 2002, Ge ym. 2005).

### 2.2.3 Makrolidiresistenssi

Makrolidiantibiootit, kuten erytromysiini, keskeyttävät bakteerin proteiinisynteesin kiinnittymällä ribosomin 50S alayksikön rRNA-osaan aiheuttaen rakenteellisia muutoksia ribosomissa (katsauksessa Wieczorek ja Osek 2013). *C. jejuni*n ja *C. coli*n korkean tason resistenssi makrolidiantibiootteja kohtaan perustuu pistemutaatioon 23S rRNA-geenin kahdessa nukleotidissa (2074 tai 2075) peptidyyli transferaasialueella V-domainissa. Näistä

A2075G transitiomutaatio on yleisempi kuin A2074C transversiomutaatio. Geenistä on bakteerin genomissa kolme kopiota, mutta resistenssin ilmenemiseen riittää, että kahdessa kolmesta on tapahtunut pistemutaatio (Gibreel ym. 2005, katsauksessa Gibreel ja Taylor 2006). A2074C on harvinaisempi mutaatio ja tavattu vain *C. jejuni*lla (katsauksessa Gibreel ja Taylor 2006). Lisäksi matalan tason resistenssiä *C. jejuni*lla aiheuttaa muutokset ribosomin 50S alayksikön proteiineissa L4 ja L22 (katsauksessa Gibreel ja Taylor 2006). Nämä mutaatiot toimivat synergistisesti CmeABC-effluksipumpun kanssa makrolidiresistenssin aikaansaamiseksi (Cagliero ym. 2006). Makrolidiresistenssin pysyvyyden kampylobakteerikannassa on havaittu riippuvan resistenssin voimakkuudesta. Tutkimuksissa korkean tason resistenssi on säilynyt populaatiossa erytromysiinin aiheuttaman valintapaineen poistuttua, mutta matalan tason resistenssi ei ole säilynyt. Resistenssifenotyypin pysyvyydellä on merkitystä antibioottiresistenssin kehittymiselle ja leviämiselle (Caldwell ym. 2008).

Kampylobakteereilla on löydetty vasta melko hiljattain rRNA-metylaasia koodaava *erm(B)*-geeni. Ribosomin 30S alayksikön 16S rRNA:n metylaatio aiheuttaa korkean tason aminoglykosodiresistenssiä estämällä niiden pääsyn sitoutumisalueelle (katsauksessa Doi ym. 2007). Geeni on kromosomaalinen, mutta sen aktivaatio saattaa tarvita kontaktin makrolidiantibiootin kanssa ennen makrolidiresistenssin ilmenemistä. Konstitutiivisen *erm(B)*-geenin omaavat bakteerit osoittavat vastustuskykyä makrolideille suoraan, mutta induktiivista *erm(B)*-geeniä kantavat bakteerit eivät ilmennä resistenssiä ennen kuin ovat olleet kontaktissa makrolidien kanssa. Induktiivinen geenimuoto on harvinaisempi, eikä sitä kantavien bakteerien resistenssin taso ole yhtä korkea kuin konstitutiivisesti ilmentyvän geenimuodon, mutta induktiivinen geenimuoto on ongelmallinen, koska sen aiheuttamaa resistenssiä ei välttämättä havaita perinteisillä fenotyypillisillä lääkeherkkyysmenetelmillä (Deng ym. 2015).

#### **2.2.4 Tetrasykliiniresistenssi**

Tetrasykliinien vaikutus perustuu bakteerin proteiinisynteesin estämiseen. Tetrasykliinit sitoutuvat magnesiumkationiin, jonka avulla ne siirtyvät bakteerin solukalvon läpi. Siellä ne irtautuvat magnesiumista, sitoutuvat ribosomin 30S-alayksikköön ja estävät siirtäjä-RNA:n

sitoutumisen ribosomiin ja sitä kautta peptidiketjun pitenemisen (katsauksessa Wieczorek ja Osek 2013).

Kampylobakteerit pystyvät muodostamaan ribosomaalisia suoja proteiineja (RPP, ribosomal protection protein) kuten Tet(O). Tet(O) on eristetty ensimmäisen kerran *C. jejuni*sta, mutta niitä esiintyy muillakin bakteereilla. Tätä suoja proteiinia koodaava *tet(O)*-geeni on peräisin *Streptomyces rimosus*-bakteerista, joka tuottaa luonnostaan oksitetrasykliiniä (katsauksessa Connell ym. 2003). Tet(O) tekee kampylobakteerin resistentiksi tetrasykliinien vaikutukselle (Gibreel ym. 2004, Dasti ym. 2007, Pérez-Boto ym. 2014). Tet(O) pystyy irrottamaan tetrasykliinimolekyylin ribosomista niin, että proteiinisynteesi voi jatkua (katsauksessa Connell ym. 2003). Kampylobakteerien *tet(O)*-geeni voi olla joko plasmidissa tai kromosomissa. Geenin sijainti plasmidissa on yleistä *C. jejuni*-isolaateilla, *C. coli*-isolaateilla se sijaitsee useimmiten kromosomissa (Dasti ym. 2007). Resistenssin taso voi vaihdella paljon *tet(O)*-geeniä kantavien isolaattien välillä. On myös havaittu, ettei kampylobakteerilaji tai se, sijaitseeko *tet(O)* plasmidissa vai kromosomissa, vaikuta yksinään tetrasykliiniresistenssin tasoon (Pérez-Boto ym. 2014). Kun geeni sijaitsee plasmidissa eikä ole osa bakteerin kromosomia, voi se siirtyä bakteerilta toiselle helpommin (Gibreel ym. 2004). CmeABC-effluksipumpun toiminta nostaa tetrasykliiniresistenssin tasoa kampylobakteereilla (Pumbwe ja Piddock 2002, Sharifi ja Bakhshi 2021).

On osoitettu, että *C. jejuni*-bakteerien konjugaatio, eli DNA:n yksisuuntainen siirtyminen bakteerista toiseen, lisääntyy broilereiden ruuansulatuskanavan lämpötilassa. Verrattaessa konjugaatiofrekvenssiä broilerin (42 °C) ja ihmisen (37 °C) ruuansulatuskanavan lämpötilassa, kasvoi konjugaatiofrekvenssi huomattavasti ja *tet(O)*-geeniä kantavien plasmidien siirtyminen *C. jejuni*-bakteerisolusta toiseen lisääntyi 42 °C:ssa. Tämä tarkoittaa sitä, että antibioottiresistenssi voi levitä tehokkaammin lintujen ruuansulatuskanavassa kuin ihmisen. Lämpötilan stimuloiva vaikutus on havaittu usean *tet(O)*-geeniä kantavan plasmidin kohdalla (Cuevas-Ferrando ym. 2020).

## 2.2.5 Aminoglykosidiresistenssi

Aminoglykosidiantibiootit häiritsevät bakteerien proteiinituotantoa sitoutumalla ribosomin 30S-alayksikön 16S rRNA:n aminoasyli-tRNA:han eli A-alueelle (Llano-Sotelo ym. 2002) aiheuttaen epänormaalin proteiinin muodostumisen (katsauksessa Wieczorek ja Osek 2013). Bakteereilta on löydetty useita aminoglykosideja muokkaavia entsyymejä. Ne voidaan jakaa kolmeen ryhmään: aminoglykosidifosfotransferaasit, aminoglykosidiadenyylitransferaasit ja aminoglykosidiasetyylitransferaasit (katsauksessa Aleksic ym. 2021). Nämä entsyymit muokkaavat aminoglykosideja ja heikentävät niiden affiniteettia A-alueelle (Llano-Sotelo ym. 2002). *C. jejuni* ja *C. coli* on löydetty useita aminoglykosideja muokkaavien entsyymien geenejä. Ne voivat sijaita joko bakteerin kromosomissa tai plasmidissa ja nämä plasmidit ovat usein MDR (multidrug resistance) -plasmideja sisältäen monen eri antibiootin resistenssigeenejä (Olkola 2016, Zarske ym. 2024). Esimerkiksi useat aminoglykosidi-6-adenyylitransferaasia koodaavat kromosomaalisen *aadE*-geenin variantit, kuten *aadE-Cc* ja *aadE-1* on liitetty streptomysiiniresistenssiin. Gentamisiiniresistenssiä aiheuttaa mm. *aph(2'')*-*li*-geeni, joka koodaa aminoglykosidifosfotransferaasia (Zarske ym. 2024).

## 3 KAMPYLOBAKTERIOOSI

### 3.1 Oireet

Ihmisillä yleisimmät kampylobakterioosin aiheuttajat ovat *C. jejuni* ja *C. coli* (Blaser ym. teoksessa *Campylobacter* 2008). Infektiivinen annos on hyvin pieni, alle 1000 bakteeria, ja inkubaatioaika on 2–5 päivää (katsauksessa Rautelin ja Hänninen 2000). Tyypillisiä oireita ovat ripuli, kuume ja vatsakipu (Suominen ym. 2024). Myös veristä ripulia ja voimattomuutta voi esiintyä (Blaser ym. teoksessa *Campylobacter* 2008). Kampylobakterioosin voi varmasti diagnosoida vain ulostenäytteestä (Blaser ym. teoksessa *Campylobacter* 2008, katsauksessa Rautelin ja Hänninen 2000). Taudinkulku riippuu bakteerin taudinaiheutuskyvystä, infektioannoksesta ja henkilön vastustuskyvystä, mutta tauti rajoittuu yleensä itsestään 3–4 päivässä (kirjassa Blaser ym. teoksessa *Campylobacter* 2008). Oireilu voi kuitenkin kestää jopa viikkoja ja vaatia sairaalahoitoa (katsauksessa Rautelin ja Hänninen 2000). Vuonna 2022 EU:n alueella raportoitiin 10 551 (7,7 %) kampylobakteeritartuntaa, jotka vaativat sairaalahoitoa, kuolemantapauksia raportoitiin 34 (EFSA 2023). Schönberg-Norio ym. (2006) havaitsivat tutkimuksessaan, että melkein puolet suomalaisista kampylobakterioosipotilaista (47 %) tarvitsivat sairaalahoitoa. Näistä sairastapauksista 31 % oli 60-vuotiaita tai vanhempia, mikä voi selittää suurta sairaalapotilaiden määrää (Schönberg-Norio ym. 2006).

### 3.2 Kampylobakterioosin hoito

Kampylobakterioosi on yleensä itsestään rajoittuva tulehdussairaus, joten mikrobilääkehoitoa suositellaan vain immuunipuutteisille potilaille, raskaana oleville, sekä potilaille, joilla on vakavia oireita (katsauksessa Rautelin ja Hänninen 2000). Fluorokinoloneja on käytetty kampylobakterioosin hoidossa yleisesti, mutta heikentyneen resistenssitilanteen takia niitä ei enää suositella (EFSA 2024). Makrolidiantibiootit ovat nykyään ensisijainen valinta (katsauksessa Rautelin ja Hänninen 2000, kirjassa Blaser ym. teoksessa *Campylobacter* 2008, EFSA 2024). Karbapeneemejä suositellaan tällä hetkellä aminoglykosidien lisäksi käytettäviksi vakavissa kampylobakterioositapauksissa (EFSA ym. 2024).

Antibioottihoidon kotoperäisissä kampylobakterioositapauksissa on ollut yleistä. Vuonna 2002 tehdyn tutkimuksen mukaan kampylobakterioositartunnan saaneista 75,4 % sai antibioottihoidon. Makrolidit (roksitromysiini, erytromysiini, atsitromysiini, klaritromysiini) ja fluorokinolonit ovat olleet käytetyimmät antibioottiryhmät. Antibioottihoidon ei tosin ole havaittu lyhentävän taudin kestoa (Schönberg-Norio ym. 2006).

### 3.3 Jälkitaudit

Kampylobakterioosin jälkitauteja ovat mm. reaktiivinen artriitti (Hannu ym. 2002), ärtyvän suolen oireyhtymä (IBS) (katsauksessa Spiller 2007) sekä Guillain-Barrén oireyhtymä (GBO) (Jacobs ym. teoksessa *Campylobacter* 2008). Reaktiivinen artriitti on ei-märkäinen niveltulehdus, jonka voi laukaista suoliston tai virtsateiden tulehdussairaus. Näiden tulehdusten taustalla voi *C. jejuni* lisäksi olla mm. *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica* tai *Shigella flexneri* (Hannu ym. 2002). Tulehduksen jälkeinen IBS on epäspesifi suoliston reaktio, jossa tulehdussoluja ja tulehduksen välittäjäaineita on kertynyt normaalia enemmän limakalvoon. IBS:n tyypillisiä oireita ovat turvotus ja löysä, vetinen ja limainen uloste (katsauksessa Spiller 2007).

#### 3.3.1 Guillain-Barrén oireyhtymä

Vuonna 1982 eristettiin ensimmäistä kertaa kampylobakteeri potilaalta, joka oli sairastunut GBO:n suolistotulehduksen jälkeen. Lisäksi potilaan seerumin kampylobakteerivasta-aineet olivat koholla (Rhodes ym. 1982). GBO on monihermojuuritulehdus, jonka tunnetuin yksittäinen laukaiseva tekijä on *C. jejuni* aiheuttama suolistotulehdus. Yleensä 1–3 viikkoa suolistotulehduksen jälkeen potilaalle kehittyy raajojen tuntohäiriöitä, jotka nopeasti etenevät raajojen lihasheikkoudeksi. Lihasheikkous voi edetä myös vartalon alueelle ja kasvojen ja suun lihaksiin (Jacobs ym. teoksessa *Campylobacter* 2008).

GBO on immuunivälitteinen oireyhtymä, joka voi puhjeta ihmisellä tulehdussairauden jälkeen. Joidenkin bakteerien kuten *C. jejuni* tiettyjen kantojen soluseinän lipo-oligosakkaridit (LOS) ovat rakenteeltaan hyvin samanlaisia kuin ihmisen hermojen pinnalla olevat gangliosidit. Nämä LOS toimivat epitooppeina eli kiinnittymiskohtina bakteeria vastaan muodostetuille

vasta-aineille. Vasta-aineet kiinnittyvät ja merkitsevät myös elimistön omiin kudoksiin kuuluvat gangliosidit ja aikaansaavat immuunipuolustusjärjestelmän aktivoitumisen ja soluvaurioiden muodostumisen hermoissa (Koga ym. 2006).

### 3.4 Epidemiologia

#### 3.4.1 Tartunnan lähteet

Ihminen voi saada kampylobakteeritartunnan elintarvikkeiden välityksellä tai ympäristöstä. Yleisimpiä elintarvikevälitteisen tartunnan aiheuttajia ovat siipikarjan liha ja pastöroimaton maito. Ympäristössä tartunnan lähteinä voi olla lintujen ulosteista saastunut uimavesi sekä kontakti kampylobakteeria kantaviin tuotanto- tai lemmikkieläimiin (EFSA 2022). Tanskalaisessa 16 vuoden seurantatutkimuksessa yleisimmät tartunnan lähteet olivat raa'an tai huonosti kypsennetyn broilerinlihan käsittely tai syöminen, tuotantoeläinkontakti, tai saastuneen veden juominen tai siinä uiminen (Kuhn ym. 2018). Siipikarjan ja etenkin broilerinliha on havaittu yleiseksi tartunnan lähteeksi myös Suomessa kotimaisissa sairastapauksissa. Altistaviksi tekijöiksi on epidemiologisissa tutkimuksissa tunnistettu huonosti kypsennetyn broilerin tai kalkkunan lihan syöminen, naudun jauhelihan syöminen, happolääkkeiden käyttö, kontakti luonnonvaraisiin lintuihin tai niiden ulosteeseen sekä eläinten ulosteiden tai lannan käsittely (Suominen ym. 2024). Myös pintavesissä uiminen sekä juominen luonnon vesistä tai kaivosta on havaittu altistaviksi tekijöiksi (Schönberg-Norio ym. 2004, Suominen ym. 2024).

Koko genomin multilokussekvenssityypityksellä pystytään hyvin tarkasti vertaamaan eri isolaattien samankaltaisuutta. Vaikka perinteisellä seitsemän alleelin MLST-typityksellä isolaatit vaikuttaisivat hyvin samankaltaisilta, voi kokogenomi-MLST:llä samankaltaisuus jäädä paljon pienemmäksi. Kokogenomi-MLST tarjoaakin tehokkaan työkalun epidemiologiselle tutkimukselle (Llarena ja Kivistö 2020). Kampylobakteeripositiivisen broilerinlihan ja ihmisten kampylobakterioositapausten välistä yhteyttä on päästy tehokkaasti tutkimaan MLST:n avulla. Kovanen ym. (2016) havaitsivat kausittaisen huipun aikana todennettujen kampylobakterioositapausten sekä broilereiden teuraseristä eristettyjen *C. jejuni* sekvenssityyppien välillä suurta päällekkäisyyttä. Potilasnäytteistä eristettyjen isolaattien

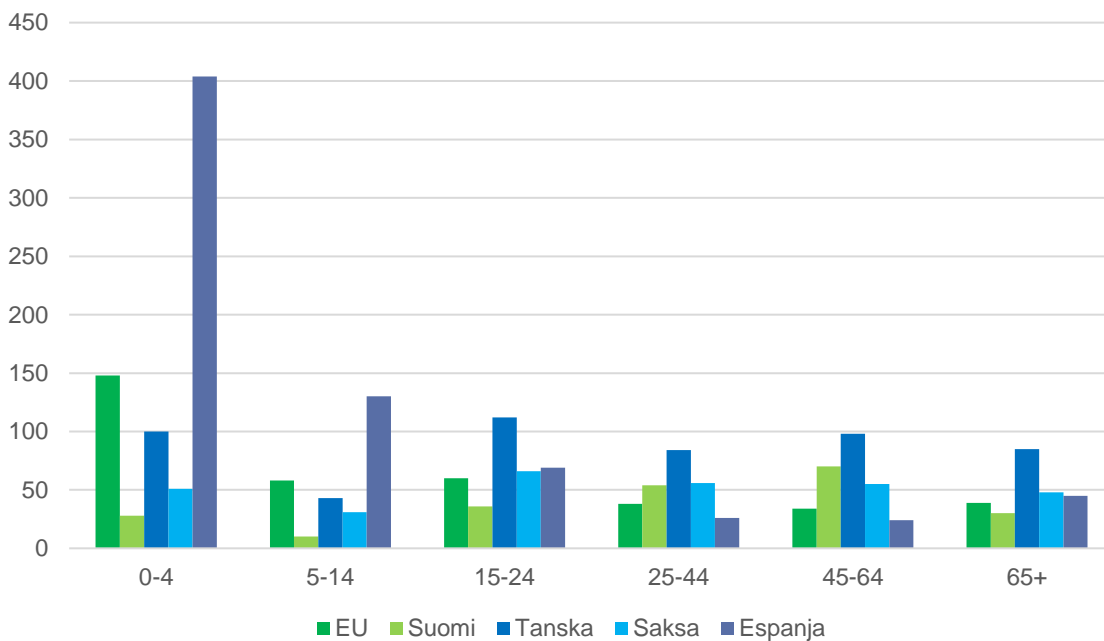
sekvenssityypeistä 79 % vastasi broileri-isolaattien sekvenssityyppejä. Vaikka otettiin huomioon aika, joka kesti teurastuksesta potilasnäytteen ottoon, päällekkäisyys oli silti 48 %. Kun isolaateista analysoitiin koko genomi MLST:llä ja huomioitiin aikajana, päällekkäisyys putosi 24 %:iin. Yleisimmät sekvenssityypit olivat ST-45, ST-230, St-267 ja ST-677 sekä ihmisten että broilereiden isolaateissa. Tästä voidaan päätellä, että broilerinliha on yleinen tartunnanlähde myös kotimaisissa kausittaisen huipun tartunnoissa (Kovanen ym. 2016).

### 3.4.2 Matkailun merkitys

Kampylobakterioosi on todennäköisempää saada ulkomaanmatkoilla kuin kotimaassa (EFSA 2021, Mughini-Gras ym. 2013). Myös matkakohteen etäisyydellä kotimaasta on merkitystä; hollantilaistutkimuksen mukaan matkat eksoottisiin kohteisiin kuten Afrikkaan, Latalaiseen Amerikkaan, Karibialle, mutta myös Etelä-Eurooppaan, lisäsivät tartunnan riskiä verrattuna Länsi-Euroopan matkoihin (Mughini-Gras ym. 2013). Terveysten ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) ylläpitämään tartuntatautirekisteriin on vuosien 2004–2021 aikana kirjattu 30 433 (43 %) ulkomailla saatua kampylobakterioositapausta. Eniten tartuntoja oli saatu Etelä-Euroopan maista (7 204, 24 %) ja Kaakkois-Aasiasta (6 394, 21 %). Yleisimmät tartuntamaat olivat Thaimaa (5 092, 17 %), Espanja (3 981, 13 %) ja Turkki (2 877, 9 %) (Suominen ym. 2024). Ulkomaanmatkalla saatujen tartuntojen suurempaa määrää voi myös selittää heikompi hygienian taso kohdemaassa verrattuna kotimaahan (Mughini-Gras ym. 2013), mutta sen lisäksi *C. jejuni* ja *C. coli* on havaittu alueellisia eroja sekvenssityypeissä. Alueellisia endeemisiä sekvenssityyppejä on tunnistettu ainakin Suomesta *C. jejuni* ja *C. coli* (Kärenlampi ym. 2007) ja Australiasta *C. jejuni* (Mickan ym. 2007). Ihmiselle kehittyy usein kohtaamiaan kampylobakteerikantoja kohtaan vastustuskykyä, joten uudet serotyypit aiheuttavat herkemmin oireita (Miller ym. 2005). Lisäksi vaikka ihmisten väliset kampylobakteeritartunnat ovat harvinaisempia, on mahdollista, että alueelle aiemmin vieraat kampylobakteerien sekvenssityypit pääsevät leviämään ulkomaanmatkalta palaavan mukana kotiin paluun jälkeen (Mughini-Gras ym. 2013).

### 3.4.3 Demografiset tekijät

Kampylobakterioosi on yleistä lapsilla ja nuorilla. Koko EU:n alueella ilmaantuvuus on vuonna 2022 ollut suurinta 0–4-vuotiailla (148/100 000), myös 5–24-vuotiailla tautia on raportoitu enemmän kuin vanhemmilla ikäryhmillä (5–14-v. 58/100 000, 15–24-v. 60/100 000) (ECDC 2023) (kuva 1). Myös Tanskassa tehdyssä tutkimuksessa on havaittu tartuntoja esiintyvän enemmän alle 4-vuotiailla lapsilla, sekä nuorilla aikuisilla eli 20–29-vuotiailla (Kuhn ym. 2018). Suomessa kampylobakterioosin ilmaantuvuus eri ikäluokissa poikkeaa kuitenkin paljon EU:n ikäjakaumasta. Suomessa ilmaantuvuus on suurinta aikuisilla 25–44-vuotiailla (54/100 000) sekä 45–64-vuotiailla (70/100 000). Toisaalta Saksassa on myös ilmaantuvuus suurinta 15–24-vuotiailla (66/100 000), mutta suuria eroja ikäluokkien välillä ei esiinny (ECDC 2023).



Kuva 1. Kampylobakterioosin ilmaantuvuus (tauditapaukset/100 000 asukasta) eri ikäluokissa koko EU:n alueella, Suomessa ja valikoiduissa jäsenmaissa vuonna 2022. Lähde: ECDC 2023.

Tautitapausten ilmaantuvuudessa on havaittu ero sukupuolten välillä. Kuhn ym. (2018) ovat huomanneet kampylobakterioosin olevan yleisempää miehillä kuin naisilla kaikissa ikäluokissa. Suomessakin on tautitapauksissa havaittu selkeä sukupuolijakauma: 59 % kotimaisista kampylobakteeritartunnoista on ollut miehillä (Suominen ym. 2024).

### 3.4.4 Ilmaantuvuus ihmisillä

#### 3.4.4.1 Ilmaantuvuus EU:n alueella

Kampylobakterioosi on ollut yleisin elintarvikevälitteinen ruuansulatuskanavan infektio ihmisillä EU:n alueella jo vuodesta 2007 ja yleisin raportoitu zoonoosi jo vuodesta 2005 (EFSA 2022). Kampylobakterioosi oli yleisin elintarvikevälitteinen ruuansulatuskanavan infektio EU:n alueella myös vuonna 2022. Ilmaantuvuus oli 47/100 000 (ECDC 2023) (taulukko 1) ja se on pysynyt samalla tasolla vuodesta 2018 lähtien (EFSA 2023). Zoonosidirektiivissä 2003/99/EC on määrätty elintarvikevälitteisten epidemioiden raportointi pakolliseksi EU:n alueella. Vuonna 2022 kaikista ilmoitetuista zoonositapauksista yli 61 % oli kampylobakteriooseja (EFSA 2023). Kampylobakterioositapausten ilmaantuvuudessa on havaittu selvää vuodenaikaisvaihtelua: eniten tapauksia raportoidaan kesäkuukausina ja etenkin elokuussa, lisäksi toinen pienempi tapausmäärien piikki esiintyy tammikuussa (Kuhn ym. 2018, EFSA 2022). Vuonna 2021 jäsenvaltiot ilmoittivat 127 840 vahvistettua kampylobakterioositapausta. Määrässä havaittiin nousua 2,1 % edellisvuoteen, mutta vuonna 2020 raportoitiin alhaisin tartuntojen määrä (120 946 kpl) vuonna 2007 alkaneen EU-seurannan aikana (EFSA 2022). Vuoden 2020 alhaisen tapausmäärän on arvioitu johtuvan Yhdistyneen kuningaskunnan eroamisesta EU:sta kyseisenä vuonna sekä COVID-19 pandemian aiheuttamista rajoituksista (EFSA 2021).

Taulukko 1. Kampylobakterioosin ilmaantuvuus (tauditapaukset/100 000 asukasta) EU:n alueella, Suomessa ja valikoiduissa EU:n jäsenmaissa vuonna 2022. Lähde: ECDC 2023.

	Ilmoitetut tauditapaukset	Ilmaantuvuus
Koko EU	137 309	47
Suomi	2 462	44
Tanska	5 143	88
Saksa	43 471	52
Espanja	20 816	60

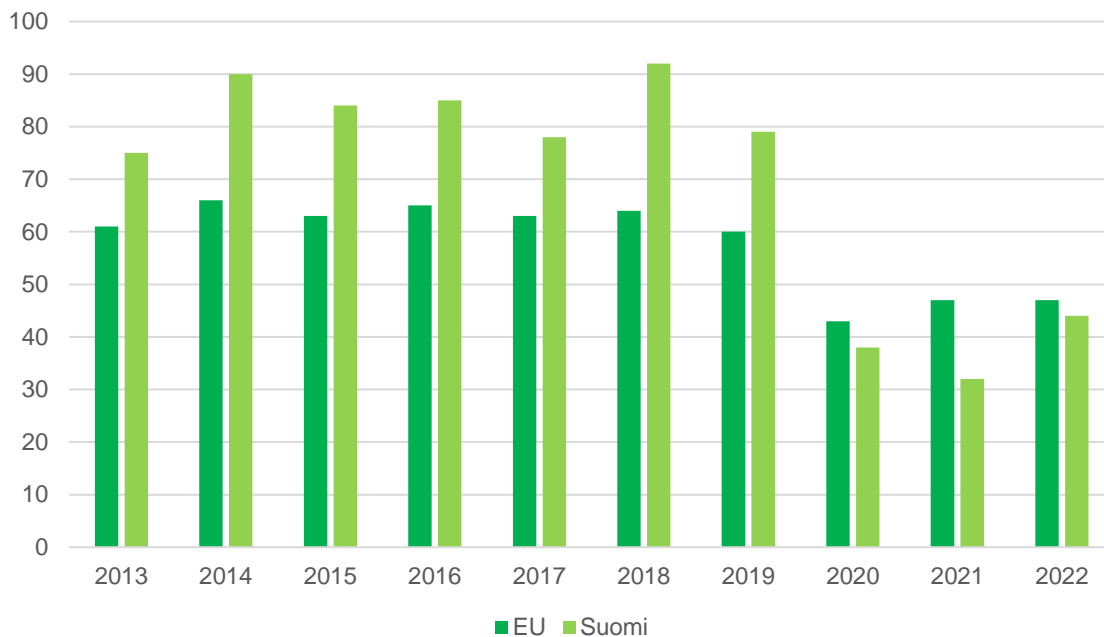
Kaikista vuoden 2022 EU:n alueella vahvistetuista kampylobakterioositapauksista ilmoitettiin 60 %:ssa myös tieto kampylobakteerilajista. Yleisin infektion aiheuttaja oli *C. jejuni* 88 %. Muita olivat *C. coli* 11 %, *C. fetus* 0,3 %, *C. upsaliensis* 0,2 % ja *C. lari* 0,1 % (EFSA 2023).

Seitsemäntoista jäsenmaata ja yksi EU:n ulkopuolinen maa (Norja) raportoi yhteensä 255 kampylobakteeriepidemiaa vuonna 2022. Kampylobakteerit olivat viidenneksi yleisin elintarvikevälitteisen epidemian aiheuttaja EU:n jäsenmaissa. Mm. *Salmonella*, norovirus ja *Bacillus cereus* -bakteerin toksiniitit olivat yleisempiä jäsenmaiden raporteissa. Jäsenmaiden välillä esiintyy paljon eroja elintarvikevälitteisten epidemioiden seurannassa ja raportoinnissa, joten tuloksia ei voi suoraan verrata keskenään (EFSA 2023).

#### **3.4.4.2 Ilmaantuvuus Suomessa**

Kampylobakteeri on yleisin suolistotulehduksia aiheuttava bakteeri Suomessa (THL 2023). Keskimääräinen ilmaantuvuus ihmisillä on ollut melko korkea viimeisten 10 vuoden aikana, noin 80 tautitapausta 100 000 asukasta kohti (kuva 2) (ECDC 2023). Ilmaantuvuudessa on havaittavissa selvä notkahdus 2020–2021 (ECDC 2023), kuten muissakin maissa johtuen todennäköisesti COVID-19 aiheuttamista rajoituksista (EFSA 2021). Suomessa raportoitiin vuonna 2021 ihmisillä 1 798 (ilmaantuvuus 32/100 000) kampylobakteeritapausta. Tapausten määrä siis laski edellisvuoden 2 074 tapauksesta (THL 2021). Vuonna 2022 tapauksia ilmoitettiin Suomessa 2 462 ja ilmaantuvuus oli 44/100 000. Ilmaantuvuus on jäänyt alhaisemmaksi kuin ennen COVID-19-pandemiaa (THL 2023). Kotimaisia tartuntoja raportoitiin 294 (12 %), tartuntamaatieto puuttui 1 625 (66 %) tapauksessa (THL 2023).

Kuten muuallakin EU:n alueella, myös Suomessa on kampylobakterioosin ilmaantuvuudessa havaittu vuodenaikaisvaihtelua; eniten tapauksia ilmoitetaan yleensä heinä-elokuussa (THL 2020, Suominen ym. 2024). Ulkomailta saatujen tartuntojen ilmaantuvuus jakautuu tasaisesti vuoden kaikille kuukausille (Suominen ym. 2024).



Kuva 2. Kampylobakterioosin ilmaantuvuus (tautitapaukset/100 000 asukasta) EU:ssa ja Suomessa 2013–2022. Lähde: ECDC 2023.

Vuosina 2010–2021 Suomessa raportoitiin 31 elintarvikevälitteistä ja 6 vesivälitteistä kampylobakteeriepidemiaa. Elintarvikevälitteisissä epidemioissa sairastuneita oli 2–24 ja yhteensä 276. Vesivälitteisissä epidemioissa sairastuneita oli 10–96 ja yhteensä 188. Epidemioiden lähteiksi jäljitettiin ravintolaruokailu (14/31), broilerinliha (5/31) tai muu siipikarjanliha (5/31), raakamaito (4/31), juomavesi (5/6) ja uimavesi (1/6). Kolmessa epidemiassa tartunnanlähde jäi tunnistamatta (Suominen ym. 2024).

Kampylobakterioositapaukset ovat yleensä sporadisia; ne esiintyvät yksittäin, eikä niitä ole liitetty rekisteröityihin epidemioihin. Tartuntoja raportoidaan vuosittain paljon enemmän kuin epidemioissa sairastuneita ihmisiä. Suominen ym. (2024) tutkivat MLST:n avulla potilaista eristettyjen *C. jejuni*-isolaattien sekvenssityyppejä ja huomasivat tautitapausten ryppeitä, joita ei ollut ilmoitettu Ruokaviraston ylläpitämään rekisteriin elintarvikkeiden tai veden välityksellä levinneistä epidemioista. Elintarvikevälitteinen epidemia voi jäädä havaitsematta, varsinkin jos tartunnat ovat laajalle levinneitä, lisäksi epidemian ilmoitus- ja seurantakäytännöissä voi olla puutteita, mm. epätarkat potilastiedot, pitkä aika tautitapausten havaitsemisen ja tartuntatautirekisteriin ilmoittamisen välillä (Suominen ym. 2024).

## 4 KAMPYLOBAKTEERITARTUNTA BROILEREILLA JA MUNINTAKANOILLA

### 4.1 Tartunta ja kolonisaatio

Broileriparvet saavat kampylobakteeritartunnan yleensä tilalle saapumisen jälkeen (Battersby ym. 2016). Kampylobakteerin ei ole havaittu tarttuvan lintuihin hautomossa tai kuljetuksen yhteydessä hautomosta kasvattamoon (Herman ym. 2003). On arvioitu, että broilerit saavat tartunnan yleensä noin kolmen viikon iässä (van Gerwe ym. 2009). Espanjassa lämpimässä ja kosteassa ilmanalassa tartunta on havaittu jo 10 päivän ikäisillä broileritipuilla (Urdeneta ym. 2023). Broileritiloilla yleisin eristetty kampylobakteerilaji on *C. jejuni*, mutta myös *C. colia* on tavattu (Schets ym. 2017, Reichelt ym. 2022). Munintakanoilla esiintyy *C. colia*, *C. jejunia* (Sulonen ym. 2007) ja lisäksi *C. laria* (Schets ym. 2017).

Tutkimuksissa ei ole havaittu eroa *C. colin* ja *C. jejunin* välillä siinä, mihin elimiin ne siipikarjassa kolonisoituvat (Müller ym. 2011). Broilereiden umpisuoleen kolonisoituneiden kampylobakteerien määrissä on kuitenkin havaittu suuria yksilöllisiä eroja. Tämä herättää huolen yhdistettyjen umpisuolinäytteiden käytöstä teurastamoilla osana kampylobakteerivalvontaa; tulokset eivät edusta koko parven kampylobakteeritilannetta yksilöllisen vaihtelun vuoksi (Bahrndorff ym. 2015).

Bakteerin kolonisoiduttua lintujen suolistoon, ne alkavat erittää bakteeria ulosteissaan enenevässä määrin. Bakteeri voi päästä helposti leviämään tilan ympäristöön henkilökunnan toimesta (Battersby ym. 2016). Sekä broileritilojen että kananmunatilojen on havaittu levittävän ympäristöönsä kampylobakteereita, mutta broileritilojen ympäristössä kampylobakteerimäärät ovat korkeampia. Tämä todennäköisesti johtuu siitä, että lintujen kierto tilalla on nopeampaa ja siirtelyä ja liikettä on yleensä enemmän etenkin, jos thinning-menetelmä on käytössä (Schets ym. 2017).

Monissa EU-maissa on käytössä kasvatusmenetelmä, jossa broilereita lähetetään teuraaksi useammassa erässä samasta parvesta. Näin lintuja saadaan kasvatettua enemmän teuraaksi ja tilankäyttö maksimoitua (Frosth ym. 2020). Tämä harventaminen (thinning) kuitenkin lisää

broileriparven riskiä saada kampylobakteeritartunta tuotantotilojen ulkopuolelta (Frosth ym. 2020, Reichelt ym. 2023). Suomessa harventamista ei tehdä, vaan noudatetaan all in – all out -menetelmää, jossa koko parvi tulee tilalle ja lähtee teuraaksi yhdessä (Suomen siipikarjaliitto 2024).

Ympäristön stressitekijät, mm. alhainen kosteus, liian matala tai korkea lämpötila tai UV-valo, aiheuttavat kampylobakteerien siirtymisen VBNC-muotoonsa. Bakteerien viljeltävyys heikkenee nopeasti muutamassa päivässä uloste- ja vesinäytteistä, mutta VBNC-kampylobakteereita on löytynyt tutkimuksissa maaperänäytteistä jopa 28 päivää ja vesinäytteistä 63 päivää näytteenoton jälkeen (Reichelt ym 2023). Tämä ominaisuus voisi selittää sen, että saman sekvenssityypin *C. jejuni* on havaittu aiheuttavan peräkkäisten broileriparvienv kolonisoitumisen tilojen puhdistustoimenpiteistä huolimatta (Battersby ym. 2016, Reichelt ym. 2022, Reichelt ym. 2023).

Päivälämpötilan ja parven kampylobakteeripositiivisuuden välillä on huomattu olevan selvä yhteys. Jonssonin ym. (2012) tutkimuksessa ilmeni, että jos ulkoilman päivän keskilämpötila jäi alle nollan asteen, oli positiivisia broileriparvia vähän. Jos keskilämpötila nousi yli kuuden asteen, lisääntyi myös positiivisten parvien määrä lineaarisesti. Viileät sääolosuhteet vähensivät kampylobakteeritartuntoja broilereilla selvästi (Jonsson ym. 2012).

Muut tuotantoeläimet voivat toimia kampylobakteerien reservuaareina ja lähteinä broileriparven bakteeri-infektiolle. Useissa tutkimuksissa on havaittu, että broileritilan lähistöllä tai jopa samalla tilalla pidettävät nautakarja, siat tai munintakanat lisäävät parven riskiä saada tartunta (Zweifel ym. 2008, Jonsson ym. 2012, Frosth ym. 2020). Tutkimuksissa on nähty, miten nautakarjasta eristetyt kampylobakteerigenotyypit eristetään myöhemmin broileriparvesta (Zweifel ym. 2008, Frosth ym. 2020). Kantojen siirtymistä on havaittu myös toisinpäin, broilereista nautakarjaan (Zweifel ym. 2008). Jonsson ym. (2012) havaitsivat broileritilan saavan todennäköisemmin kampylobakteerin suhteen positiivisia parvituloksia, jos alle 4 km päässä sijaitti positiivinen broileritila.

Kärpästen on havaittu olevan yhteydessä kampylobakteeritartuntaan broilereilla (Jonsson ym. 2012). Lämpimissä olosuhteissa niiden määrä ja liikkuminen lisääntyvät. Kärpäset voivat

toimia vektorina ja kuljettaa kampylobakteerin ympäristöstä, esimerkiksi lähistöllä olevalta nautakarjatilalta broileritilalle. Ruotsalaistutkimuksen yhteydessä havaittiin karpäsverkkojen asentamisen ikkunoihin vähentävän merkittävästi kampylobakteeripositiivisten parvien määrää teurastamalla (Frosth ym. 2020).

Munien toimimista kampylobakteeritartunnan vektorina on myös tutkittu. Munan pinta voi likaantua ulosteista ja kontaminoitua kampylobakteereilla etenkin vapaan kanan munintakanaloissa, lattiakanaloissa tai free range- eli ulkokanaloissa ja luomukanaloissa, joissa kanoilla on ulkoilumahdollisuus. Tutkimuksissa munankuorista on kuitenkin vain vähän, jos lainkaan, löytynyt kampylobakteereita (Sulonen ym. 2007, Jones ym. 2016).

Kananmunien tuotantotapa vaikuttaa kampylobakteerin esiintymiseen munintakanoilla. Myös ympäristön rakenteilla on iso merkitys kampylobakteerin säilymiseen ympäristössä. Vapaana pidettävien munintakanojen ulostenäytteissä esiintyy enemmän kampylobakteereita kuin perinteisissä tai virikehäkeissä pidettävillä kanoilla. Ulkona kanat ovat alttiita vektoreille, alustan puhtaanapito on vaikeaa ja bakteerit voivat säilyä maaperässä sopivissa olosuhteissa (Rama ym. 2018). Jones ym. (2016) totesivat virikehäkkikanalan kuopsuttelumaton toimivan kampylobakteerin reservuaarina. Perinteisen häkkikanalan rakenteista kampylobakteeria löytyi vähiten verrattuna virikehäkkikanalaan ja lattiakanalaan (Jones ym. 2016).

## **4.2 Tartunnan vaikutukset**

Kampylobakteereita on pidetty perinteisesti harmittomina kommensaaleina bakteereina siipikarjan suolistossa. Tutkimuksissa on kuitenkin käynyt ilmi, että *C. jejuni*-tartunta aiheuttaa linnuissa muutoksia vaikkei näkyviä oireita ilmaantuisikaan. Humphrey ym. (2014) havaitsivat, että *C. jejuni* aiheutti aina broilerin suolistossa synnynnäisen immuniteetin aktivoitumisen ja tulehdusreaktion. He vertasivat eri broilerirotuja ja huomasivat, että broilerin rotu ei juuri vaikuta kampylobakteerien määrään tai kolonisaatioon umpisuolessa, mutta tulehduksen voimakkuudessa ja sen aiheuttamissa muutoksissa oli suuria eroja. Nopeimmin kasvavalla rodulla oireet olivat voimakkaammat kuin hitaammin kasvavilla roduilla. Nopeimmin kasvavaan rotuun kuuluvilla linnuilla ilmeni umpisuolen limakalvolla paksuuntumista ja

ileumin limakalvolla paksuuntumisen lisäksi villusten lyhenemistä ja yhteenliittymistä. Myös ripulia ja jalkavaurioita, kuten pododermatiittia esiintyi. Niillä myös tulehduksen välittäjäaineet, proinflammatoriset kemokiinit CXCL1 ja CXCL2 sekä interleukiini-1 $\beta$ , pysyivät kauemmin koholla verrattuna hitaammin kasvaviin rotuihin. Nopeimmin kasvavalla rodulla ei esiintynyt kuitenkaan lainkaan interleukiini-10-tulehdusvälittäjäainetta. Tämä voi johtaa siihen, että tulehdusreaktio on heikosti säädelty ja kehittyy pitkittynyt tulehdus, suolen limakalvo vaurioituu ja lintu sairastuu ripuliin. Humphrey ym. (2014) spekuloiivat, että rotujalostus on tässä tapauksessa vaikuttanut T-valkosolujen toimintaan ja immuunipuolustus on heikentynyt. Koska tutkimuksessa ei havaittu nopeasti kasvavan rodun edustajien olevan herkempiä saamaan kampylobakteeritartuntaa eikä kolonisoituneiden bakteerien määrät eronneet muista roduista, on epävarmaa, onko tutkimustuloksella merkitystä muutoin kuin broilereiden hyvinvoinnin kannalta (Humphrey ym. 2014).

Awad ym. (2015) huomasivat *C. jejuni*-tartunnan aiheuttavan nopeasti histomorfologisia muutoksia broilereiden suolistossa. Villukset lyhenivät ja kryptat madaltuivat verrattaessa kontrolliryhmän lintuihin, lisäksi villusten pinta-ala väheni. He havaitsivat kuitenkin myös suolistossa pian käynnistyvän villuksia korjaavat toiminnot ja villusten erot tasaantuivat, tosin tartunnansaaneilla villukset jäivät leveämmiksi. Lisäksi *C. jejuni* heikensi elektrolyyttien imeytymistä suolistossa. Vaikkei kokeen linnuilla todettu kliinisiä sairauden oireita, niiden kasvu hidastui ja painonkehitys jäi jälkeen kontrolliryhmän linnuista. Rehun kulutus oli samalla tasolla tartunnansaaneilla ja kontrolliryhmässä, joten rehun hyötysuhde heikkeni tartunnan myötä (Awad ym. 2015).

lällä on havaittu olevan vaikutusta siihen, miten nopeasti ja voimakkaasti *C. jejuni* pääsee kolonisoitumaan broileritipun suolistoon. On osoitettu, että jos broileritipu saa tartunnan pian kuoriutumisen jälkeen, bakteeri pääsee kolonisoitumaan nopeasti suolistoon ja bakteerimäärät olivat korkeat umpisuolessa. Jos broileritipu sai tartunnan noin kolmen viikon iässä, kolonisaatiomäärät jäivät mataliksi samalla kun T-lymfosyyttien ja sytokiini IL-8:n määrät nousivat. T-lymfosyyteillä saattaa näin olla *C. jejuni* kolonisaatiota hillitsevä vaikutus (Han ym. 2016). Toisin kuin Awad ym. (2015), Han ym. (2016) eivät havainneet tutkimuksessaan *C. jejuni* kolonisoimien broileritipujen umpisuolessa tai ohutsuolen ileumosassa makroskooppisia tai mikroskooppisia vaurioita. Myöskään kliinisiä oireita ei ilmennyt,

vaikka kolonisaatio olisi ollut voimakas ja lymfosyyttien määrä suolen lamina propriaa lisääntynyt.

### **4.3 *Campylobacter hepaticus***

*C. hepaticus* on S-kirjaimen muotoinen gram-negatiivinen bakteeri, jolla on yksi siima molemmissa solun päissä (Van ym. 2016). *C. hepaticus* aiheuttaa munintakanoille spotty liver -nimistä maksatulehdusta (SLD) (Crawshaw 2015, Van ym. 2016). Sen ei ole raportoitu aiheuttavan ihmisille oireita (Van ym. 2022). Bakteeri löydettiin ja eristettiin ensimmäisen kerran vuonna 2015 Englannissa vapaana laiduntavilta munintakanoilta (Crawshaw ym. 2015) ja vuonna 2016 se eristettiin Australiassa munintakanoilta, kuvailtiin ja nimettiin *C. hepaticukseksi* (Van ym. 2016). Kyseessä on todennäköisesti sama tauti kuin jo 1950-luvulla kuvailtu Avian vibronic hepatitis (AVH), sillä niiden patologia ja epidemiologia ovat samanlaiset (Crawshaw ym. 2015). SLD:tä ja *C. hepaticusta* on tavattu ainakin Australiassa, Yhdysvalloissa ja Englannissa (Crawshaw 2015, Van ym. 2016, Ienes-Lima ym. 2023).

Linnut voivat olla vasta 12vk ikäisiä, kun saavat tartunnan, mutta kliiniset oireet puhkeavat vasta kun muninnan huippukausi alkaa n. 26–30 viikon iässä. Tartunnasta voi kulua jopa 8 viikkoa ennen kuin oireet alkavat (Phung ym. 2019). *C. hepaticus* kolonisoituu kanan ohutsuolen alueelle. Bakteerimäärä lisääntyy duodenumista ileumiin ja on runsaimmillaan umpisuolella (Van ym. 2017). Bakteeri ei kuitenkaan vaikuta suolen epiteelin rakenteeseen, villusten tai kryptojen kokoon, vaan aiheuttaa vaurioita lähinnä kanan maksaan. Sen on havaittu kuitenkin heikentävän tartunnan saaneiden lintujen suoliston luonnollista bakteerikantaa ja sitä kautta heikentävän niiden hyvinvointia (Van ym. 2022). Kanojen munantuotanto laskee 9 % ja kuolleisuus nousee 2 % (Courtice ym. 2023). Sairauden merkkejä ei yleensä esiinny muninnan laskun ja lisääntyneen kuolleisuuden lisäksi, mutta maksassa bakteeri aiheuttaa nekroottisia pisteitä elimen pinnalle sekä tulehdussolujen (makrofagit, granulositytit, heterofiilit) infiltraation (Crawshaw ym. 2015). Taudin puhkeamisen jälkeen tilalle jää bakteerin kantajakanoja: *C. hepaticus* on eristettävissä oireettomien kanojen ulostenäytteistä. SLD voi myös puhjeta toistuvasti samalla tilalla (Courtice ym. 2023). *C. hepaticus* on saatu eristettyä ympäristönäytteistä tiloilla: vedestä, maaperästä, mudasta,

punkeista, karpäsistä, koppakuoriaisista, rotan ja luonnonvaraisten lintujen ulosteesta (Phung ym. 2019, Courtice ym. 2023).

*C. hepaticuksesta* on eristetty useita kantoja (Phung ym. 2019, Ienes-Lima ym. 2023) ja sen genomia tutkittaessa on havaittu sen muistuttavan muista kampylobakteerista eniten *C. fetusta*. *C. hepaticuksen* genomista on löytynyt CmeABC effluksipumpun geenit *cmeA*, *cmeB* ja *cmeC* sekä säätelyyn osallistuva repressorigeeni *cmeR*. CmeABC effluksipumppu suojaa bakteeria sappisuoloilta ja lisää selviytymiskykyä suolistossa (Ienes-Lima ym. 2023).

## 5 SIIPIKARJAN KAMPYLOBAKTEERI- JA RESISTENSSIVALVONTA

### 5.1 Valvonta EU:n alueella

Vuonna 2003 Euroopan parlamentti ja neuvosto antoivat direktiivin tiettyjen zoonoosien ja niiden aiheuttajien seurannasta (2003/99/EY). Direktiivi velvoittaa jäsenmaita keräämään olennaista tietoa zoonooseista, mikrobilääkeresistenssistä ja elintarvikevälikkeistä epidemioista. Jäsenmaat ilmoittavat tuloksensa vuosittain EU:n komissiolle, ja Euroopan ruokaturvallisuusviranomainen EFSA (European Food Safety Authority) ja Euroopan tautienehkäisy- ja valvontakeskus ECDC (European Center for Disease Prevention and Control) tutkivat, käsittelevät ja julkaisevat tiedot julkisissa vuosiraporteissa (EFSA 2023, ECDC ja EFSA 2024). Direktiivin mukaan kampylobakterioosin aiheuttajat on sisällytettävä seurantaan, ja *C. jejuni* ja *C. colin* osalta on annettu erityinen vaatimus kerätä tietoa edustavasta määrästä bakteerien isolaatteja siipikarjasta. Muita pakollisia seurattavia bakteereita ovat mm. *Salmonella* spp. ja *Listeria monocytogenes* (2003/99/EY).

Ihmisten kampylobakteeritartuntoja EU:n alueella pyritään vähentämään parantamalla teurastuksen hygienia- ja mikrobikriteeriasetuksen nojalla (Komission asetus (EY) N:o 2073/2005 elintarvikkeiden mikrobiologisista vaatimuksista). Asetus ja sen mikrobiologiset vaatimukset on suunnattu elintarvikealan toimijoille käytettäväksi osana oma- ja valvontaa varmistettaessa markkinoille saatettavien tuotteiden turvallisuus. Mikrobikriteeriasetuksen prosessihygieniavaatimukseen on sisällytetty broileriteurastamoissa suoritettavat kampylobakteeritutkimukset. Kokonaisten jäädytettyjen broileriruhojen niskanahasta tulee tutkia kampylobakteerien pitoisuus. Tutkimusta varten näytteitä kerätään 50, joista 15 saa tällä hetkellä voimassa olevan lainsäädännön mukaan ylittää raja-arvon 1 000 pmy/g. Vuodesta 2025 lähtien raja-arvon ylittävien näytteiden sallittu lukumäärä laskee viidestätoista kymmeneen. Näytteet on tutkittava kesäkaudella kesäkuun alusta lokakuun loppuun kerran viikossa. Näytteenottoa voidaan harventaa tapahtuvaksi 2 viikon välein, jos tulokset ovat olleet hyväksyttäviä 52 peräkkäisenä viikkona. Talvikaudella marraskuun alusta toukokuun loppuun näytteet on otettava kerran kuukaudessa.

Vuonna 2022 23 maata raportoi yhteensä 60 060 tutkittua niskanahkanäytettä kampylobakteerien prosessihygieniavaatimukseen liittyen. Näistä 13 909 (43,5 %) oli positiivisia kampylobakteerin suhteen, ja 10 347 näytettä (17,2 %) ylitti 1 000 pmy/g raja-arvon (EFSA 2023a). Kampylobakteerivalvontaan liittyviä seurantatoimenpiteitä ei ole täysin yhtenäistetty EU:n alueella, joten jäsenmaiden raportoimia tuloksia ei voi täysin verrata keskenään prosessihygieniaan liittyvien teurastamonäytteiden osalta (EFSA 2023). Jos prosessihygieniavaatimuksen raja-arvo ylittyy, on toimijan parannettava teurastuksen hygieniaa ja prosessivalvontaa omavalvonnan edellyttämien korjaavien toimenpiteiden lisäksi (EY 2073/2005, EFSA 2023).

Komission täytäntöönpanopäätöksessä (EU) 2020/1729 on vahvistettu yhdenmukaiset säännöt koskien antibioottiresistenssin seuranta ja raportointia kaudelle 2021–2027. Broilereilta tulee tutkia teurastuksen yhteydessä umpisuolinäytteistä eristetyiltä *C. jejuni*- ja *C. coli* -kannoilta antibioottiresistenssi. Tämä päätös koskee broilerin lisäksi munintakanoja ja broilerinlihaa, myös teuraskalkkunat ja niiden liha on tutkittava. Muita tutkittavia eläimiä ovat alle vuoden ikäiset nautaeläimet ja siat.

*C. jejuni* esiintymisessä on hyvin suurta vaihtelua maiden välillä (taulukko 2). Broilerinäytteissä esiintyy vähemmän *C. colia* kuin *C. jejunia*. EU:n alueella (laskelmissa on mukana edelleen myös Yhdistynyt kuningaskunta UK) raportoitiin vuonna 2022 1 568 (14 %) positiivista *C. coli*-näytettä tutkituista 11 119 umpisuolinäytteestä (ECDC ja EFSA 2024).

Taulukko 2. Tutkittujen ja *C. jejuni* suhteen positiivisten broilereiden umpisuolinäytteiden lukumäärä EU:ssa (laskelmissa mukana Yhdistynyt kuningaskunta UK), Suomessa ja valikoiduissa jäsenmaissa vuonna 2022. Lähde: EFSA ja ECDC 2024.

	Kokonais- näytemäärä	Positiiviset näytteet	%
koko EU + UK	13 580	3 069	22,6
Suomi	2 036	70	3,4
Tanska	669	170	25,4
Saksa	458	125	27,3
Espanja	564	239	42,4

Kampylobakteerien antibioottiresistenssissä on havaittu suuria eroja eri EU:n jäsenmaiden välillä (taulukko 3). Tällä hetkellä testattavat antibiootit ovat siprofloksasiini, tetrasykliini, erytromysiini, ertapeneemi, kloramfenikoli sekä gentamisiini. Vuonna 2021 testauspaneeli muuttui, kun streptomysiini ja nalidiksiinihappo poistettiin, ja kloramfenikoli ja ertapeneemi lisättiin (Ruokavirasto ym. 2023). Kloramfenikoli-resistenssi oli vuonna 2022 hyvin alhainen tai ei havaittu lainkaan EU:n alueella. Ertapeneemille resistenttejä *C. jejuni* -isolaatteja broilereilta sen sijaan eristettiin kohtalaisesti samoin kuin korkealla tasolla ertapeneemille resistenttejä *C. coli* -isolaatteja. Ertapeneemiresistenssitilanne aiheuttaa huolta, koska karbapeneemit ovat aminoglykosidien lisäksi niitä antibiootteja, joita tällä hetkellä suositellaan käytettäväksi invasiivisissa kampylobakterioositapauksissa (EFSA ym. 2024).

Taulukko 3. Antibioottiresistenssin esiintyvyys (%) vuonna 2022 broilereiden umpisuolinäytteistä eristetyissä *C. jejuni* -bakteereissa EU:n alueella (laskelmissa mukana Yhdistynyt kuningaskunta UK), Suomessa ja valikoiduissa EU:n jäsenmaissa. CIP = siprofloksasiini, ERY = erytromysiini, GEN = gentamisiini, TET = tetramysiini, CHL = kloramfenikoli, ETP = ertapeneemi. Lähde: EFSA ym. 2024.

Jäsenmaa	CIP	ERY	GEN	TET	CHL	ETP
EU 26 MS + UK (2 927)	70,9	1,5	0,1	50,7	0	10,2
Suomi (70)	1,4	0	0	0	0	0
Tanska (170)	38,2	0	0	24,1	0	1,8
Saksa (120)	72,5	0	0	52,5	0	15,8
Espanja (170)	90,0	0	0	70,6	0	4,7

Kampylobakteerien fluorokinoloniresistenssin on havaittu lisääntyneen EU:n mikrobilääkeresistenssiseurannan aikana vuosina 2013–2022. Suurimmassa osassa jäsenmaita sekä ihmisiltä että tuotantoeläimiltä eristettyjen *C. jejuni* -isolaattien siprofloksasiiniresistenssi on lisääntynyt (EFSA ym. 2024). Fluorokinoloniresistenssi on yleistä sekä ihmisiltä että tuotantoeläimiltä eristetyillä *C. jejuni*- ja *C. coli* -kannoilla. Fluorokinolonien käytöllä siipikarjan hoidossa ja resistenssin ilmenemisellä niiltä eristetyillä *C. jejuni* -isolaateilla on havaittu tilastollinen yhteys. Broilereilta ja ihmisiltä eristettyjen *C. jejuni* -isolaattien fluorokinoloniresistensseillä on samoin havaittu tilastollinen yhteys (ECDC ym. 2024).

Erytromysiiniresistenssi ihmisiltä eristetyillä kampylobakteereilla on ollut vähäistä, mutta resistenssin taso on ollut hyvin korkea osalla isolaateista. Erytromysiiniresistenssin esiintyvyydessä on suuria eroja jäsenmaiden välillä. Broilereista eristetyillä *C. jejuni* -isolaateilla erytromysiiniresistenssiä tavattiin vain 1,5 %:lla tutkituista, *C. coli* -isolaateilla 8,8 %:lla. Suomessa ei broilereilla ole tavattu erytromysiiniresistenssiä. Makrolidit on nimetty kriittisen tärkeiden mikrobilääkkeiden listalla vakavien kampylobakterioositapausten lääkehoitoon (WHO 2019). Tämän takia erityistä huolta aiheuttaa kampylobakteerikannat, joilla esiintyy sekä siprofloksasiini- että erytromysiiniresistenssiä, koska vakavien

tauditapausten hoito vaikeutuu. Tätä resistenssiyhdistelmää ei ole todettu Suomessa, mutta koko EU:n tasolla broilereilta eristetyillä *C. coliella* sitä esiintyi 8,2 % (EFSA ym. 2024).

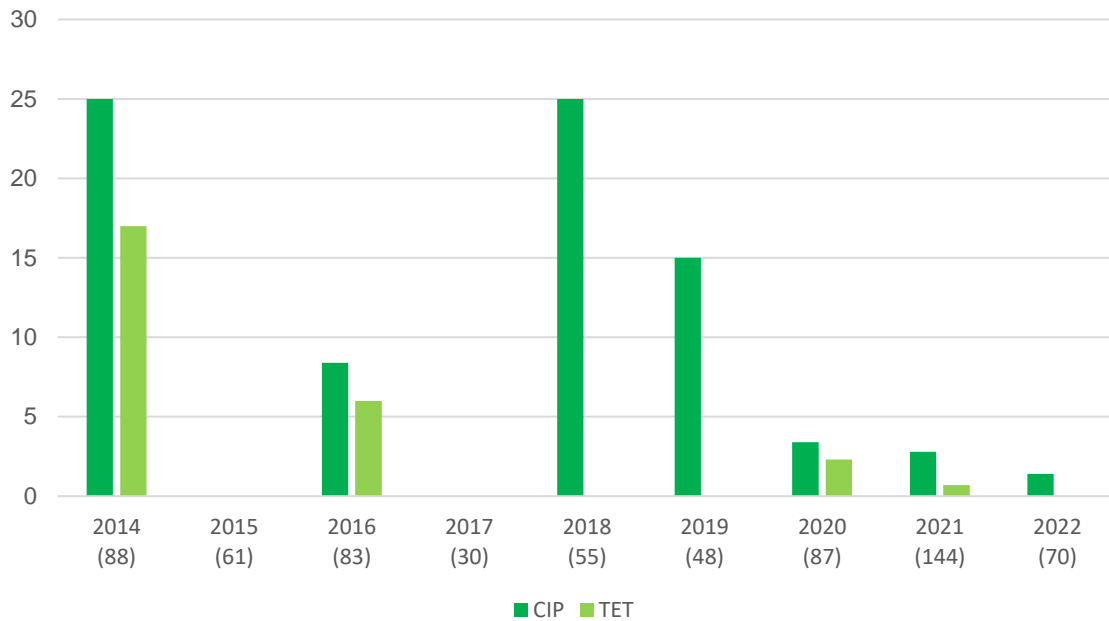
Tetrasykliiniresistenssi on yleistä ja resistenssin taso on korkea tuotantoeläimistä eristetyillä kampylobakteerikannoilla keskimäärin EU:n alueella. Esiintyvyys broilereilta eristetyillä kampylobakteerikannoilla vaihtelee kuitenkin paljon jäsenmaiden välillä harvinaisesta hyvin yleiseen (EFSA 2024). Tetrasykliinien käyttö siipikarjalla liittyy voimakkaasti tetrasykliiniresistenssin ilmenemiseen niiltä eristetyillä kampylobakteereilla. Lisäksi broilereilta eristettyjen *C. jejuni* -isolaattien tetrasykliiniresistenssillä on havaittu tilastollinen yhteys resistenssin ilmenemiseen ihmisiltä eristetyillä isolaateilla (ECDC ym. 2024).

## 5.2 Valvonta Suomessa

Suomessa on ollut toiminnassa kansallinen broilereiden kampylobakteerivalvontaohjelma vuodesta 2008 lähtien (MMMa 10/2007). Kansallinen valvontaohjelma toimii EU:n mikrobikriteeriasetuksen mukaisen valvontaohjelman rinnalla, ja nämä valvontaohjelmat ovat täydentäneet toisiaan. Tällä hetkellä kansallisesta valvontaohjelmasta säädetään Maa- ja metsätalousministeriön asetuksessa 316/2021 zoonooseista. Vuoden 2021 asetus kumosi yllä mainitun, vuonna 2007 annetun asetuksen, ja se koskee broileriteurastamoita, jotka teurastavat yli 15 000 lintua vuodessa. Kampylobakteeritutkimukset tehdään kesäkuun alusta lokakuun loppuun jokaisesta teuraserästä, ja näytteeksi kerätään 10 linnun ehjä umpisuoli. Talvikaudella marraskuun alusta toukokuun loppuun näytteenotto tapahtuu Ruokaviraston vuosittain laatiman teurastamokohtaisen näytteenottosuunnitelman mukaisesti. Elintarvikealan toimijat eristävät kampylobakteerit umpisuolinäytteistä, jonka jälkeen ne lähetetään Ruokavirastoon lajivarmistukseen. Näistä isolaateista tutkitaan myös resistenssin esiintyminen FINRES-Vet-ohjelman mukaisesti. Koska Suomessa on käytössä kansallinen valvontaohjelma ja koska kampylobakteerin esiintyvyys talvikaudella on hyvin matala, on Suomessa voitu vähentää talvikaudella EU:n mikrobikriteeriasetuksen mukaista kampylobakteerinäytteenottoa harvemmin kuin kahden viikon välein tapahtuvaksi (Ruokavirasto 2024).

Suomessa seurataan zoonosibakteerien, eläimille tautia aiheuttavien bakteerien sekä indikaattoribakteerien antibioottiherkkyttä FINRES-Vet seurantaohjelman avulla. Tämän seurantaohjelman toteuttamiseen osallistuu Ruokaviraston lisäksi Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea ja Helsingin yliopiston eläinlääketieteellinen tiedekunta (Ruokavirasto ym. 2022). Ohjelma aloitettiin 2002 ja se on vuosien saatossa muokkautunut nykyiseen muotoonsa, seurantaohjelmaan on lisätty mm. hevosilta, kissoilta ja koirilta eristettyjen patogeenisten bakteerien antibioottiresistenssin valvontaa (EELA ym. 2004, Ruokavirasto ym. 2024). FINRES-Vet-raportti julkaistaan vuosittain. Broilereiden kampylobakteerivalvonta tuli osaksi ohjelmaa vuonna 2003 ja tutkittavat kampylobakteerit eristetään broilereiden yhteisumpisuolinäytteistä (Ruokavirasto ym. 2022).

Kampylobakteerien resistenssitilanne on ollut Suomessa hyvä kansainvälisesti vertailtuna. Suomessa on broilerien umpisuolinäytteistä eristetyillä *C. jejuni* -isolaateilla tavattu lähinnä vähäisiä määriä siprofloksasiini- ja tetrasykliiniresistenssiä (kuva 3). Vuonna 2022 löydettiin yksi (1,4 %) ertapeneemille resistentti *C. jejuni* -isolaatti. Moniresistenttejä kantoja eli kantoja, jotka ovat resistenttejä kolmelle tai useammalle antibioottiryhmälle, ei ole esiintynyt koko seurannan aikana Suomessa (Ruokavirasto ym. 2023). Vuonna 2021 EU:n alueella tuli pakolliseksi ilmoittaa myös broilereilta eristettyjen *C. coli* -isolaattien herkkyys antibiooteille (Ruokavirasto ym. 2021). Siprofloksasiiniresistenttejä *C. coli* -isolaatteja oli kolme viidestä tutkitusta (60 %) vuonna 2021 (Ruokavirasto ym. 2022). Vuonna 2022 *C. colia* ei löytynyt lainkaan broilereilta (Ruokavirasto ym. 2023).



Kuva 3. Siprofloksasiini- ja tetrasykliiniresistenssin esiintyvyys (%) Suomessa broilereiden umpisuolinäytteistä eristetyillä *C. jejuni* -isolaateilla vuosina 2014–2022. Suluissa testattujen *C. jejuni* -isolaattien lukumäärä. CIP = siprofloksasiini, TET = tetrasykliini. Lähteet: Evira ym. 2017, Evira ym. 2018, Ruokavirasto ym. 2019, Ruokavirasto ym. 2020, Ruokavirasto ym. 2021, Ruokavirasto ym. 2022, Ruokavirasto ym. 2023.

## 6 KAMPYLOBAKTEERIEN JA NIIDEN ANTIBIOOTTIRESISTENSSIN VÄHENTÄMINEN

Toimilla, jotka vähentävät kampylobakteerien määrää linnuissa, voidaan vähentää myös ihmisten saamien tartuntojen määrää. Bioturvallisuutta koskevissa tutkimuksissa toimiva tautisulku sekä ihmisten liikkuminen ja muu toiminta tilalla korostuu. Tilalle pääsyn tulee olla rajoitettua ja liikkumisen tarkoituksenmukaista. Kasvatuksen aikaisen harventamisen on havaittu lisäävän kampylobakteerikontaminaation riskiä, mutta se on joissain maissa katsottu taloudellisesti välttämättömäksi toimenpiteeksi. Tautisulun toimivuus on riippuvainen sitä käyttävien ihmisten toimista tautisulun alueella (katsauksessa Newell ym. 2011).

Eläinten terveys ETT ry huolehtii Suomessa terveydenhuollon koordinoinnista nautojen, sikojen ja siipikarjan osalta. ETT:ssä toimii ETU-lihasiipikarja- ja ETU-muna-asiantuntijaryhmät, jotka ovat laatineet ohjeet siipikarjan lääkityksestä, kampylobakteerin ehkäisystä ja tautisuojuuksesta tiloilla. Kampylobakteerin torjunnassa korostetaan toimivaa tautisulkua tiloilla, kertatäyttöisyyttä, haittaeläinten torjuntaa, sekä ympäristön ja tilojen puhtautta (ETT 2020). Siipikarjatilaja ohjeistetaan käyttämään kaksinkertaista tautisulkua, jossa on eroteltu likainen alue, välitila ja puhdas alue. Suluilla erotetaan toisistaan ulko- ja sisävaatteet, ja kanalan sisälläkin on käytössä kahdet jalkineet (välitilaan ja puhtaalla alueella osastokohtaisesti omansa) (ETT 2022).

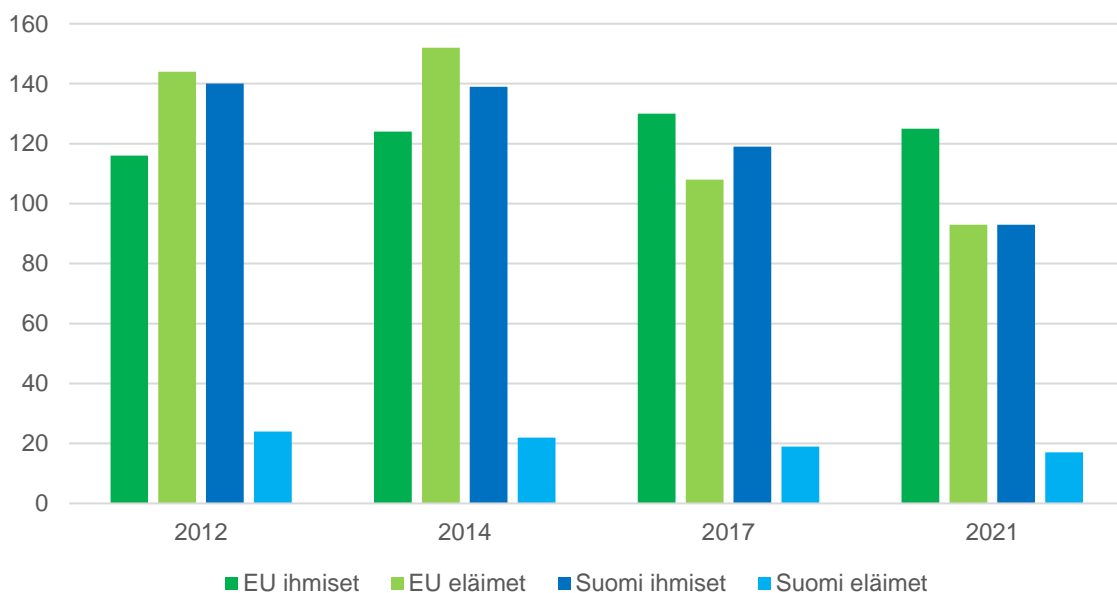
Broilareiden kampylobakteerikolonisaatio on liitetty tutkimuksissa lintujen ikään, joten aikaistamalla teurastusta voitaisiin saada bakteerimäärää laskettua (katsauksessa Newell ym. 2011). Kampylobakteerien kolonisaation vähentämistä eri valmisteiden avulla lintujen suolistossa on tutkittu paljon. Tutkimuksia on tehty rehulisäaineista mm. prebiooteista, probiooteista sekä rasvahapoista. Lisäksi on tutkittu bakteriosiineja eli bakteerien tuottamia lyhyitä peptidejä, jotka vaurioittavat toisten bakteerien solukalvoa, bakteriofageja eli bakteeriviruksia, sekä antibioottiadjuvantteja, apuaineita, jotka tehostavat antibioottien vaikutusta bakteereissa. Näistä adjuvantit, joiden kohde on kampylobakteerien CmeABC effluksipumppu, vaikuttavat lupaavimmilta, mutta lisätutkimuksia tarvitaan vielä paljon (katsauksessa Dai ym. 2020).

Mikrobilääkeresistenssi on tunnistettu EU:ssa kansanterveyttä uhkaavaksi maailmanlaajuisesti ongelmaksi. Vuonna 2020 EU:n jäsenmaat yhdessä EU:n terveyshätätilanteiden valmiusviranomaisen (HERA, Health emergency preparedness and response authority) kanssa nostivat mikrobilääkeresistenssin kolmen suurimman rajat ylittävän terveysuhkan listalle (HERA 2022, Wouters ym. 2023). ECDC on tutkinut antibioottiresistentteihin bakteereihin liittyvien tautitapausten aiheuttamaa terveyshaittaa EU:n alueella. Kampylobakteerit eivät ole ainakaan vielä laskelmissa mukana, eniten terveyshaittaa aiheuttavat kolmannen sukupolven kefalosporiineille resistentit *Eschericia coli* ja *Klebsiella pneumoniae* sekä metisilliiniresistentit *Staphylococcus aureus*. Valittujen bakteerien ja antibioottiresistenssien joukossa on kuitenkin aminoglykosidi-, fluorokinoloni-, makrolidi- ja karbapeneemiresistenttejä bakteereita. DALY-arvona (disability-adjusted life years, menetetyt toimintakykyiset elinvuodet) laskettuna valittujen antibioottiresistenttien bakteerien aiheuttamat sairaudet aiheuttavat miljoonaluokan haitan vuosittain EU:n alueella (ECDC 2020).

EFSA:n alaisuudessa toimii biologisten uhkien paneeli (BIOHAZ), jonka jäseninä toimii eri tieteenalojen asiantuntijoita EU:n jäsenmaista. Paneelista löytyy asiantuntemusta mm. elintarvikeväälitteisten zoonoosien, epidemiologian, elintarvikehygienian sekä mikrobilääkeresistenssin saralta. Paneeli on vuonna 2012 julkaissut tieteellisen kannanoton siipikarjanlihan lihantarkastukseen liittyvistä kansanterveydellisistä uhkista. Paneeli luokitteli kampylobakteerit salmonellan ja moniresistenttien *E. coli* -bakteerien ohella sellaisiksi siipikarjan lihasta elintarvikkeiden välityksellä tarttuviksi zoonoottisiksi bakteereiksi, jotka aiheuttavat ihmiselle suurimman terveydellisen riskin. Luokitteluun vaikutti bakteerin ihmiselle aiheuttaman taudin vakavuus, siipikarjanlihan kulutus ja taudinaiheuttajien esiintyminen lintuparvissa ja ruhoissa. Mitään näistä bakteereista ei havaita visuaalisen lihantarkastuksen yhteydessä. Niinpä paneeli on ehdottanut elintarvikeketjuinformaation tehostamista tai muuttamista niin, että se sisältäisi ennaltaehkäiseviä ja riskiperusteisia toimenpiteitä tilatasolta lähtien (EFSA 2012).

ECDC, EFSA ja Euroopan lääkevirasto EMA (European medicines agency) Euroopan komission pyynnöstä liittyen EU:n Yhteinen terveys (One health) -toimintasuunnitelmaan keräävät ja yhdistävät jäsenmaiden antibioottikulutus- ja antibioottiresistenssitiedot raportiksi. Tämä

JIACRA (joint inter-agency antimicrobial consumption and resistance analysis) -raportti julkaistaan 2–3 vuoden välein ja viimeisin raportti JIACRA IV julkaistiin 21.2.2024. Raportissa on selvitetty eläinten ja ihmisten antibioottien käyttömääriä sekä niiden yhteyttä eläimistä ja ihmisistä eristettyjen bakteerien resistenssiin. Antibioottien käytössä ja antibioottiresistenssissä on seurannan aikana havaittu suuria maakohtaisia eroja. Myös resistenssin taso vaihtelee paljon maiden, antibioottien ja kampylobakteerilajien välillä. *C. coli* -isolaateilla esiintyy enemmän antibioottiresistenssiä kuin *C. jejuni* -isolaateilla. Vuonna 2021 antibioottien kokonaiskulutus ihmisillä oli keskimäärin 125 mg/kg (28 maata, hajonta 44–160 mg/kg) ja tuotantoeläimillä keskimäärin 93 mg/kg (29 maata, hajonta 3–297 mg/kg) (kuva 4). Antibioottien kokonaiskulutuksessa on nähtävissä laskua: vuonna 2017 antibioottien kokonaiskulutus ihmisillä oli keskimäärin 130 mg/kg (hajonta 53–213 mg/kg) ja tuotantoeläimillä keskimäärin 108 mg/kg (hajonta 3–423 mg/kg). Seurannassa on huomattu, että maissa, joissa sekä ihmisten että eläinten antibioottien kulutus on vähentynyt, on antibioottiresistenssi pääsääntöisesti myös vähentynyt (ECDC ym. 2024).



Kuva 4. Antibioottien keskilukulutuksessa (mg/biomassa-kg) EU:ssa ja Suomessa, ihmisillä ja tuotantoeläimillä on nähtävissä laskua 2012–2021. Lähteet: ECDC ym. 2015, ECDC ym. 2017, ECDC ym. 2021, ECDC ym. 2024.

Mikrobilääkkeiden käyttö on viime vuosina lisääntynyt tuotantoeläimillä maailmanlaajuisesti mitattuna, ja sen arvioidaan edelleen lisääntyvän vuoteen 2030 mennessä. (Mulchandani ym.

2022). Antibiootteja on käytetty ja käytetään edelleen suuressa osassa maailmaa sairauksien hoidon lisäksi subterapeuttisina annoksina ennaltaehkäisemään sairauksia sekä edistämään tuotantoeläinten kasvua. Tämä tarjoaa bakteereille otollisen ympäristön kehittää resistenssi antibioottia kohtaan. Antibioottien jatkuva käyttö aiheuttaa valintapainetta sekä kommensaaleissa että patogeenisissä bakteereissa. Antibioottisia lisäaineita käytetään eläinten ruokinnassa rehuun tai juomaveteen sekoitettuna. Kasvunedistäjinä käytettäviin antibiootteihin liittyy vahvasti ympäristön saastumisen riski eläimen ulosteissa, sekä eläimistä peräisin olevien elintarvikkeiden saastuminen ja päätyminen ihmisiin (katsauksessa Manyi-Loh ym. 2018).

Antibioottien käyttö kasvunedistämistarkoituksessa loppui monessa Pohjoismaassa jo ennen kuin EU kielsi sen vuonna 2006: Ruotsissa 1986, Norjassa 1995 ja Tanskassa 1998–1999 (Grave ym. 2006). Suomessa Maa- ja metsätalousministeriön nimeämä työryhmä antoi ensimmäiset käyttösuositukset mikrobilääkityksistä eläinten tärkeimpiin tulehdus- ja tartuntatauteihin Suomessa vuonna 1996. Antibioottisten rehulisäaineiden käyttö loppui samalla (Maa- ja metsätalousministeriö 2003). Mikrobilääkkeiden käyttösuosituksia on sittemmin päivitetty kahdesti vuosina 2009 ja 2016 (Evira ja Helsingin yliopisto 2016). EU:n alueella mikrobilääkkeiden käyttö kasvunedistäjinä eläinten rehussa loppui, kun asetus eläinten ruokinnassa käytettävistä lisäaineista tuli voimaan vuonna 2006 (EPNa 1831/2003). Tätä kieltoa on edelleen tiukennettu EU:n uudessa eläinlääkeasetuksessa (EPNa 6/2019).

Uudella eläinlääkeasetuksella (EPNa 6/2019) pyritään hillitsemään mikrobilääkeresistenssin kehittymistä EU:n alueella. Asetuksessa on useita mikrobilääkkeiden käyttöä rajoittavia säännöksiä, mm. tietyt antibiootit on rajattu vain ihmisten käyttöön (mm. karbapeneemit) ja ennaltaehkäisevä antibioottien käyttö on sallittu vain yksittäisille eläimille. Asetuksen vaikutukset ulottuvat myös EU:n rajojen ulkopuolelle, koska mikrobilääkkeiden käyttörajoitusten noudattamista vaaditaan myös unionin alueelle tuotavien eläinperäisten elintarvikkeiden tuotannossa. Asetuksen myötä jäsenmaille on tullut pakolliseksi kerätä eläinlajikohtaista mikrobilääkkeiden käyttötietoa. Ruokavirasto aloitti näiden tietojen keräyksen jo vuonna 2022. Lisäksi eläimille tarkoitettua mikrobilääkettä sisältävän lääkevalmisteen myyntiluvan hakemiseen ja myöntämiseen on tehty muutoksia, joissa on otettava huomioon mikrobilääkeresistenssiin liittyvät näkökulmat. Lääkeluvan hakijan on

esitettävä riskinhallintatoimet, joiden avulla lääkkeen käytöstä syntyvää mahdollista mikrobilääkeresistenssiä pystytään rajoittamaan ja nämä toimenpiteet pitää kirjata käytön ehdoksi valmisteyhteenvetoon.

Suomessa ETT on kerännyt vuodesta 2007 lähtien tietoa lihasiipikarjatuotannossa käytetyistä mikrobilääkkeistä. Kananmunantuotannon osalta tietoa alettiin keräämään vuonna 2018. Broilereilla ei ole antibiootteja käytetty vuoden 2009 jälkeen (Ruokavirasto 2022). Emoketjuissa lääkityksen kynnyks on matala, koska ongelmat heijastuvat tuotantoketjussa laajalle (ETT 2016). Esimerkiksi broileriemoilla nivel- ja jännetupentulehdukseen käytetään antibiootteja (2021 6,4 % emoparvista). Siipikarja-ala on itse rajannut ihmisille kriittisen tärkeät antibiootit (mm. 3. ja 4. polven kefalosporiinit, kolistiini) pois käytöstä. Fenoksimetyylipenisilliini on käytetyin antibiootti sekä siipikarjanlihan että kananmunien tuotannossa (ETT 2016, Ruokavirasto 2022). Bakteeritulehdukset ovat yleensä seurausta muista ongelmista esimerkiksi hygieniassa, kanalaolosuhteissa, vedenlaadussa tai eläinaineksessa. Taustalla olevat tekijät on pyrittävä korjaamaan mahdollisimman pian ja viimeistään ennen seuraavan parven saapumista (ETT 2016).

## 7 POHDINTA

Kampylobakteerivalvontaan liittyen otetaan Suomessa runsaasti näytteitä, enemmän kuin monissa muissa EU:n jäsenmaissa. Kotimaisilla broilereilla esiintyy kampylobakteereita vähän: vuonna 2022 esiintyvyys oli Suomessa vain 3,4 % ja koko EU:n alueella laskettuna lähes 23 %. Kampylobakteerien esiintyvyydessä siipikarjalla on suuria maakohtaisia eroja EU:n sisällä (EFSA 2024). Kampylobakterioosia esiintyi suomalaisilla vuonna 2022 kuitenkin melkein yhtä paljon kuin EU:n alueella keskimäärin; ilmaantuvuus Suomessa oli 44/100 000, kun se koko EU:n alueella oli 47/100 000 (ECDC 2023). Ennen covid-19:n aiheuttamia rajoituksia ja ilmaantuvuuden laskua, ilmaantuvuus oli paljon korkeampi, yli 80/100 000 (ECDC 2023). Tästä voidaan päätellä, että myös muut vektorit kuin kotimainen broilerinliha toimivat kampylobakteerien tartunnanlähteinä suomalaisilla. Matkailu (Mughini-Gras ym. 2013) ja luonnonvesissä uiminen (Suominen ym. 2024) onkin tutkimuksissa nimetty riskitekijöiksi, mitkä sopivat yhteen ajallisesti: Kampylobakterioosia todetaan perinteisesti eniten heinä- ja elokuussa Suomessa, kuukausina, joina on yleensä lämpimintä ja suomalaiset viettävät kesälomaa (THL 2020, Suominen ym. 2024).

Broilereilta eristetyillä kampylobakteereilla esiintyy vähän antibioottiresistenssiä Suomessa. Vuonna 2022 tutkituista *C. jejuni* -isolaateista vain yksi oli resistentti siprofloksasiinille ja yksi ertapeneemille, kun koko EU:n alueella resistenssin esiintyvyydet näille antibiooteille olivat 71 % ja 10 % tutkituilla *C. jejuni* -isolaateilla (EFSA ym. 2024). Antibioottiresistenssien esiintyvyydessä on nähtävissä suurta vaihtelua EU-maiden välillä myös muiden testauspaneelin antibioottien osalta (EFSA ym. 2024). Antibioottiresistenssin kehittyminen on tutkimuksissa yhdistetty niiden runsaaseen käyttöön sekä eläimiä että ihmisiä lääkittäessä. Etenkin antibioottien käyttö subterapeuttisina annoksina sairauksien ennaltaehkäisyyn ja kasvunedistämiseen eläimillä aiheuttaa valintapainetta bakteereissa (katsauksessa Manyi-Loh ym. 2018). Suomessa antibioottisten kasvunedistäjien käyttö loppui jo vuonna 1996 (Maa- ja metsätalousministeriö 2003), koko EU:n alueella ne kiellettiin 10 vuotta myöhemmin (EPNa 1831/2003). Suomessa lihasiipikarja- ja kananmunantuotannon aloilla pyritään aktiivisesti vähentämään antibioottien tarvetta edistämällä lintujen hyvinvointia huolehtimalla hygieniasta ja kanalaolosuhteista (ETT 2016). Näillä toimenpiteillä on todennäköisesti ollut positiivinen vaikutus broilereilta eristettyjen *C. jejuni* -isolaattien vallitsevaan

resistenssitilanteeseen Suomessa. Lisäksi Suomen pohjoinen sijainti auttaa pitämään siipikarjan kampylobakteeritartunnat vähäisempinä kuin esimerkiksi lämpimissä Välimeren maissa (Jonsson ym. 2012).

Kampylobakteeritartuntoja ja antibioottiresistenssiä on tutkittu huomattavasti vähemmän munintakanoilla kuin broilereilla, vaikka munintakanoilla voi esiintyä runsaasti kampylobakteereita, etenkin jos on kyse free range- tai luomukanalasta, joissa kanoilla on ulkoilumahdollisuus (Jones ym. 2016). Ulkoillessaan kanat altistuvat useammille tartuntavektoreille (Rama ym. 2018). Lisäksi bakteerit voivat säilyä sopivissa olosuhteissa VBNC-muodossa maaperässä jopa 28 päivää (Reichelt ym 2023), mikä voi selittää myös peräkkäisten broileriparvioiden kolonisaation saman sekvenssityypin *C. jejuni*lla (Battersby ym. 2016). Silti munintakanojen kampylobakteerikolonisaatio ei ole uhka ihmisten terveydelle samalla lailla kuin broilereilla, koska kananmunat eivät toimi tartunnanlähteinä. Teoriassa kananmunat voisivat likaantua ulosteista varsinkin lattiakanaloissa ja niin kantaa kampylobakteereita pinnallaan, mutta tutkimuksissa munankuorista on löydetty vain vähän, jos lainkaan kampylobakteereita (Sulonen ym. 2007, Jones ym. 2016).

EU:ssa pyritään aktiivisesti vähentämään kampylobakteereilla esiintyvää antibioottiresistenssiä tehokkaan kampylobakteerien esiintyvyyden ja resistenssin seurannan avulla. Maailmanlaajuisesti tilanne on kuitenkin heikko: mikrobilääkkeiden käyttö on viime vuosina lisääntynyt tuotantoeläimillä ja sen arvioidaan edelleen lisääntyvän vuoteen 2030 mennessä ((Mulchandani ym. 2022). Mikrobilääkeresistenssi on luokiteltu rajat ylittäväksi terveysuhkaksi EU:ssa (HERA 2022). Tarvitaankin lisää tutkimusta resistenssin leviämisen ehkäisykeinoista sekä kansainvälistä yhteistyötä ja maailmanlaajuisia toimenpiteitä antibioottiresistenssitilanteen parantamiseksi.

## 8 LÄHDELUETTELO

Aleksić E, Miljković-Selimović B, Tambur Z, Aleksić N, Biočanin V, Avramov S. Resistance to antibiotics in thermophilic campylobacters. *Front Med* 2021, 8:763434.

doi:10.3389/fmed.2021.763434

Awad WA, Molnár A, Aschenbach JR, Ghareeb K, Khayal B, Hess C, Liebhart D, Dublec K, Hess M. *Campylobacter* infection in chickens modulates the intestinal epithelial barrier function. *Innate Immun* 2015, 21(2):115–224. doi:10.1177/1753425914521648

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(3):509–777. doi:10.1046/j.1365-2958.2001.02431.x

Bahrndorff S, Garcia AB, Vigre H, Nauta M, Heegaard PMH, Madsen M, Hoorfar J, Hald B. Intestinal colonization of broiler chickens by *Campylobacter* spp. in an experimental infection study. *Epidemiol Infect* 2015, 143:2381–2389. doi:10.1017/S0950268814003239

Battersby T, Whyte P, Bolton DJ. The pattern of *Campylobacter* contamination on broiler farms; external and internal sources. *J Appl Microbiol* 2016, 120(4):1108–1118.

doi:10.1111/jam.13066

Blaser MJ, Engberg J. Clinical aspects of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* infections. Teoksessa: Nachamkin I, Szymanski CM, Blaser MJ, editors. *Campylobacter*. 3rd ed. Washington DC, USA: ASM Press; 2008, 99–121

Bolton DJ. *Campylobacter* virulence and survival factors. *Food Microbiol* 2015, 48:99–108.

doi:10.1016/j.fm.2014.11.017

Cagliero C, Mouline C, Cloeckert A, Payot S. Synergy between efflux pump CmeABC and

modifications in ribosomal proteins L4 and L22 in conferring macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Antimicrob Agents Ch* 2006, 50(11):3893–3896. doi:10.1128/AAC.00616-06

Caldwell DB, Wang Y, Lin J. Development, stability, and molecular mechanisms of macrolide resistance in *Campylobacter jejuni*. *Antimicrob Agents Ch* 2008, 52(11):3947–3954. doi:10.1128/AAC.00450-08

Connell SR, Tracz DM, Nierhaus KH, Taylor DE. Ribosomal protection proteins and their mechanism of tetracycline resistance. *Antimicrob Agents Ch* 2003, 47(12), 3675–3681. doi:10.1128/AAC.47.12.3675–3681.2003

Courtice JM, Ahmad TB, Wei C, Mahdi LK, Palmieri C, Juma S, Groves PJ, Hancock K, Korolik V, Petrovsky N, Kotiw M. Detection, characterization, and persistence of *Campylobacter hepaticus*, the cause of spotty liver disease in layer hens. *Poultry Sci* 2023, 102:102462. doi:10.1016/j.psj.2022.102462

Cox NA, Richardson LJ, Buhr RJ, Fedorka-Cray PJ. *Campylobacter* species occurrence within internal organs and tissues of commercial caged Leghorn laying hens. *Poultry Sci* 2009, 88:2449–2456. doi:10.3382/ps.2009-00195

Crawshaw TR, Chanter JI, Young SCL, Cawthraw S, Whatmore AM, Koylass MS, Vidal AB, Salguero FJ, Irvine RM. Isolation of a novel thermophilic *Campylobacter* from cases of spotty liver disease in laying hens and experimental reproduction of infection and microscopic pathology. *Vet Microbiol* 2015, 179(3–4):315–321. doi:10.1016/j.vetmic.2015.06.008

Cuevas-Ferrando E, Guirado P, Miró E, Iglesias-Torrens Y, Navarro F, Alioto TS, Gómez-Garrido J, Madrid C, Balsalobre C. Tetracycline resistance transmission in *Campylobacter* is promoted at temperatures resembling the avian reservoir. *Vet Microbiol* 2020, 244:108652. doi:10.1016/j.vetmic.2020.108652

Dasti JI, Groß U, Pohl S, Lugert R, Weig M, Schmidt-Ott R. Role of the plasmid-encoded *tet(O)* gene in tetracycline-resistant clinical isolates of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. J Med Microbiol 2007, 56:833–837. doi:10.1099/jmm.0.47103-0

Day CJ, Hartley-Tassell LE, Shewell LK, King RM, Tram G, Day SK, Semchenko EA, Korolik V. Variation of chemosensory receptor content of *Campylobacter jejuni* strains and modulation of receptor gene expression under different in vivo and in vitro growth conditions. BMC Microbiol 2012, 12:128. doi: 10.1186/1471-2180-12-128

Debruyne L, Gevers D, Vandamme P. Taxonomy of the Family *Campylobacteraceae*. Teoksessa: Nachamkin I, Szymanski C, Blaser M, eds. *Campylobacter*, 3rd ed. Washington DC, USA: ASM Press; 2008:3–11

Deng F, Shen J, Zhang M, Wu C, Zhang Q, Wang Y. Constitutive and inducible expression of the rRNA methylase gene *erm(B)* in *Campylobacter*. Antimicrob Agents Ch 2015, 59(10):6661–6664. doi:10.1128/AAC.01103-15.

Doi Y, Yoshichika A. 16S ribosomal RNA methylation: Emerging resistance mechanism against aminoglycosides. Clin Infect Dis 2007, 45:88–94. doi:10.1086/518605

Ellström P, Feodoroff B, Hänninen M-L, Rautelin H. Lipooligosaccharide locus class of *Campylobacter jejuni*: sialylation is not needed for invasive infection. Clin Microbiol Infect 2014, 20(6):524–529. doi:10.1111/1469-0691.12382

European Centre for Disease Prevention and Control ECDC. Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016–2020. ECDC; 2022. doi:10.2900/73460

European Centre for Disease Prevention and Control ECDC 2023. Surveillance atlas of infectious diseases. <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx> haettu 13.3.2024

European Centre for Disease Prevention and Control ECDC, European Food Safety Authority EFSA, European Medicines Agency EMA. Antimicrobial consumption and resistance in bacteria from humans and food-producing animals. EFSA Journal 2015, 13:4006.

doi:10.2903/j.efsa.2015.4006

European Centre for Disease Prevention and Control ECDC, European Food Safety Authority EFSA, European Medicines Agency EMA. Antimicrobial consumption and resistance in bacteria from humans and food-producing animals. EFSA Journal 2017, 15:e04872.

doi:10.2903/j.efsa.2017.4872

European Centre for Disease Prevention and Control ECDC, European Food Safety Authority EFSA, European Medicines Agency EMA. Antimicrobial consumption and resistance in bacteria from humans and food-producing animals. EFSA Journal 2021, 19:e06712.

doi:10.2903/j.efsa.2021.6712

European Centre for Disease Prevention and Control ECDC, European Food Safety Authority EFSA, European Medicines Agency EMA. Antimicrobial consumption and resistance in bacteria from humans and food-producing animals. EFSA Journal 2024, 22:e8589.

doi:10.2903/j.efsa.2024.8589

European Food Safety Authority EFSA. EFSA panels on biological hazards (BIOHAZ), on contaminants in the food chain (CONTAM), and on animal health and welfare (AHAW): Scientific opinion on the public health hazards to be covered by inspection of meat (poultry).

EFSA Journal 2012, 10(6):2741. doi:10.2903/j.efsa.2012.2741.

European Food Safety Authority EFSA. The European Union One Health 2020 Zoonoses Report. EFSA Journal 2021, 19(12):e06971 doi:10.2903/j.efsa.2021.6971

European Food Safety Authority EFSA. The European Union One Health 2021 Zoonoses Report. EFSA Journal 2022, 20(12):7666 doi:10.2903/j.efsa.2022.7666

European Food Safety Authority EFSA. The European Union One Health 2022 Zoonoses Report. EFSA Journal 2023, 21(12): e8442. doi:10.2903/j.efsa.2023.8442

European Food Safety Authority EFSA 2023a. EFSA dashboard on Campylobacter. <https://www.efsa.europa.eu/en/microstrategy/campylobacter-dashboard> haettu 9.4.2024

European Food Safety Authority EFSA, European Centre for Disease Prevention and Control ECDC. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2021–2022. EFSA Journal, 2024, 22:e8583. doi:10.2903/j.efsa.2024.8583

Eläinlääkintä- ja elintarvikelaitos EELA, Lääkelaitos, Kasvintuotannon tarkastuskeskus, Elintarvikevirasto. FINRES-Vet 2002–2003, Finnish veterinary antimicrobial resistance monitoring and consumption of antimicrobial agents. Eelan julkaisu 06/2004. [https://www.ruokavirasto.fi/globalassets/viljelijat/elaintenpito/elainten-laakitseminen/finres-vet\\_2002\\_2003.pdf](https://www.ruokavirasto.fi/globalassets/viljelijat/elaintenpito/elainten-laakitseminen/finres-vet_2002_2003.pdf) haettu 27.3.2024

Elintarviketurvallisuusvirasto Evira, Helsingin yliopisto 2016. Mikrobilääkkeiden käyttösuositukset eläinten tärkeimpiin tulehdus- ja tartuntatauteihin. [https://www.ruokavirasto.fi/globalassets/tietoa-meista/asiointi/oppaat-ja-lomakkeet/viljelijat/elainten-pito/elainten-laakitseminen/mikrobilaakkeiden\\_kayttosuositukset\\_fi\\_2.pdf](https://www.ruokavirasto.fi/globalassets/tietoa-meista/asiointi/oppaat-ja-lomakkeet/viljelijat/elainten-pito/elainten-laakitseminen/mikrobilaakkeiden_kayttosuositukset_fi_2.pdf) haettu 16.3.2024

Elintarviketurvallisuusvirasto Evira, Fimea, Helsingin yliopisto 2017. FINRES-Vet 2013–2015. Finnish veterinary antimicrobial resistance monitoring and consumption of antimicrobial agents. Evira julkaisut 5/2017. [https://www.ruokavirasto.fi/globalassets/viljelijat/elaintenpito/elainten-laakitseminen/antibioottiresistenssin\\_seuranta/finres\\_vet\\_2013\\_2015\\_171117.pdf](https://www.ruokavirasto.fi/globalassets/viljelijat/elaintenpito/elainten-laakitseminen/antibioottiresistenssin_seuranta/finres_vet_2013_2015_171117.pdf) haettu 13.4.2024

Elintarviketurvallisuusvirasto Evira, Fimea, Helsingin yliopisto 2018. FINRES-Vet 2016–2017. Finnish veterinary antimicrobial resistance monitoring and consumption of antimicrobial

agents. Evira julkaisut 5/2018.

[https://www.ruokavirasto.fi/globalassets/viljelijat/elaintenpito/elainten-laakitseminen/evira\\_publications\\_5\\_2018.pdf](https://www.ruokavirasto.fi/globalassets/viljelijat/elaintenpito/elainten-laakitseminen/evira_publications_5_2018.pdf) haettu 13.4.2024

Eläinten terveys ETT ry 2016. Siipikarjan lääkitysopas. <https://www.ett.fi/wp-content/uploads/2019/07/Siipikarjan-l%C3%A4%C3%A4kitysopas.pdf> haettu 18.3.2024

Eläinten terveys ETT ry 2020. Kampylobakteerin ehkäisy siipikarjatililla. [https://www.ett.fi/wp-content/uploads/2020/09/Kampylobakteerin-ehkaisy\\_siipikarjatililla.pdf](https://www.ett.fi/wp-content/uploads/2020/09/Kampylobakteerin-ehkaisy_siipikarjatililla.pdf) haettu 18.3.2024

Eläinten terveys ETT ry 2022. Kaksinkertainen tautisulku. [https://www.ett.fi/wp-content/uploads/2022/03/Kaksinkertainen\\_tautisulku\\_maaritelma\\_2022.pdf](https://www.ett.fi/wp-content/uploads/2022/03/Kaksinkertainen_tautisulku_maaritelma_2022.pdf) haettu 18.3.2024

EPNa 1831/2003. Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1831/2003, eläinten ruokinnassa käytettävistä lisäaineista. Euroopan unionin virallinen lehti L 268, 18.10.2003:29–55. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FI/TXT/PDF/?uri=CELEX:02003R1831-20210327> haettu 15.3.2024

EPNa 6/2019. Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 6/2019, eläinlääkkeistä ja direktiivin 2001/82/EY kumoamisesta. Euroopan unionin virallinen lehti L 4, 7.1.2019:43–167. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FI/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0006> haettu 15.3.2024

Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2003/99/EY tiettyjen zoonoosien ja niiden aiheuttajien seurannasta, neuvoston päätöksen 90/424/ETY muuttamisesta ja neuvoston direktiivin 92/117/ETY kumoamisesta. Euroopan unionin virallinen lehti L 325, 1.7.2013:31–49. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FI/TXT/?uri=CELEX%3A02003L0099-20130701&qid=1653634962721> haettu 27.5.2022

Frosth S, Karlsson-Lindsjö O, Niazi A, Fernström L-L, Hansson I. Identification of transmission routes of *Campylobacter* and on-farm measures to reduce *Campylobacter* in chicken. *Pathogens* 2020, 9:363. doi:10.3390/pathogens9050363

Ge B, McDermott PF, White DG, Meng J. Role of efflux pumps and topoisomerase mutations in fluoroquinolone resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Antimicrob Agents Ch* 2005, 49(8):3347–3354. doi:10.1128/AAC.49.8.3347–3354.2005

Gibreel A, Tracz DM, Nonaka L, Ngo TM, Connell SR, Taylor DE. Incidence of antibiotic resistance in *Campylobacter jejuni* isolated in Alberta, Canada, from 1999 to 2002, with special reference to *tet(O)*-mediated tetracycline resistance. *Antimicrob Agents Ch* 2004, 48(9):3442–3450. doi:10.1128/AAC.48.9.3442–3450.2004

Gibreel A, Kos VN, Keelan M, Trieber CA, Levesque S, Michaud S, Taylor DE. Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*: molecular mechanism and stability of the resistance phenotype. *Antimicrob Agents Ch* 2005, 49(7):2753–2759. doi:10.1128/AAC.49.7.2753–2759.2005

Gibreel A, Taylor DE. Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *J Antimicrob Chemoth* 2006, 58:243–255. doi:10.1093/jac/dkl210

Godschalk PCR, Heikema AP, Gilbert M, Komagamine T, Ang CW, Glerum J, Brochu D, Li J, Yuki N, Jacobs BC, Van Belkum A, Endtz HB. The crucial role of *Campylobacter jejuni* genes in anti-ganglioside antibody induction in Guillain-Barré syndrome. *J Clin Invest* 2004, 114(11):1659–1665. doi:10.1172/JCI200415707

Grave K, Jensen VF, Odensvik K, Wierup M, Bangen M. Usage of veterinary therapeutic antimicrobials in Denmark, Norway and Sweden following termination of antimicrobial growth promoter use. *Prev Vet Med* 2006, 75(1):123–132. doi:10.1016/j.prevetmed.2006.02.003

Guerry P, Ewing CP, Hickey TE, Prendergast MM, Moran AP. Sialylation of lipooligosaccharide cores affects immunogenicity and serum resistance of *Campylobacter jejuni*. *Infect Immun* 2000, 68(12):6656–6662. doi:10.1128/iai.68.12.6656-6662.2000

Han Z, Pielsticker C, Gerzova L, Rychlik I, Rautenschlein S. The influence of age on *Campylobacter jejuni* infection in chicken. *Dev Comp Immunol* 2016, 62:58–71. doi:10.1016/j.dci.2016.04.020

Hannu T, Mattila L, Rautelin H, Pelkonen P, Lahdenne P, Siitonen A, Leirisalo-Repo M. *Campylobacter*-triggered reactive arthritis: a population-based study. *Rheumatology* 2002, 41(3):312–318. doi:10.1093/rheumatology/41.3.312

Health emergency and preparedness and response authority HERA 2022. Health union: Identifying top 3 priority health threats. [https://health.ec.europa.eu/document/download/18c127ce-da4b-4e4e-a27c-f7b93efb2980\\_en?filename=hera\\_factsheet\\_health-threat\\_mcm.pdf&prefLang=fi](https://health.ec.europa.eu/document/download/18c127ce-da4b-4e4e-a27c-f7b93efb2980_en?filename=hera_factsheet_health-threat_mcm.pdf&prefLang=fi) haettu 17.3.2024

Herman L, Heyndrickx M, Grijspeerdt K, Vandekerchove D, Rollier I, De Zutter L. Routes for *Campylobacter* contamination of poultry meat: epidemiological study from hatchery to slaughterhouse. *Epidemiol Infect* 2003, 131(3):1169–1180. doi:10.1017/S0950268803001183

Hickey TE, McVeigh AL, Scott DA, Michielutti RE, Bixby A, Carroll SA, Bourgeois AL, Guerry P. *Campylobacter jejuni* cytolethal distending toxin mediates release of interleukin-8 from intestinal epithelial cells. *Infect Immun* 2000, 68(12):6535–6541. doi:10.1128/iai.68.12.6535-6541.2000

Horrocks SM, Anderson RC, Nisbet DJ, Ricke SC. Incidence and ecology of *Campylobacter jejuni* and *coli* in animals. *Anaerobe* 2009, 15(1):18-25. doi:10.1016/j.anaerobe.2008.09.001

Hugdahl MB, Beery JT, Doyle MP. Chemotactic behavior of *Campylobacter jejuni*. *Infect Immun* 1998, 56(6):1560–1566. doi:10.1128/iai.56.6.1560-1566.1988

Humphrey S, Chaloner G, Kemmett K, Davidson N, Williams N, Kipar A, Humphrey T, Wigley P. *Campylobacter jejuni* is not merely a commensal in commercial broiler chickens and affects bird welfare. *mBio* 2014, 5:e01364-14. doi:10.1128/mBio.01364-14

Ienes-Lima J, Becerra R, Logue CM. Comparative genomic analysis of *Campylobacter hepaticus* genomes associated with spotty liver disease, Georgia, United States. *Front Microbiol* 2023, 14:1215769. doi:10.3389/fmicb.2023.1215769

Jacobs BC, Van Belkum A, Endtz HP. Guillain-Barré Syndrome and *Campylobacter* Infection. Teoksessa: Nachamkin I, Szymanski CM, Blaser MJ, editors. *Campylobacter*. 3rd ed. Washington DC, USA: ASM Press; 2008: 99–121.

Jesse TW, Englen MD, Pittenger-Alley LG, Fedorka-Cray PJ. Two distinct mutations in *gyrA* lead to ciprofloxacin and nalidixic acid resistance in *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* isolated from chickens and beef cattle. *J Appl Microbiol* 2006, 100(4):682–688. doi:10.1111/j.1365-2672.2005.02796.x

Jones DR, Guard J, Gast RK, Buhr RJ, Fedorka-Cray PJ, Abdo Z, Plumblee JR, Bourassa DV, Cox NA, Rigsby LL, Robison CI, Regmi P, Karcher DM. Influence of commercial hen housing systems on the incidence and identification of *Salmonella* and *Campylobacter*. *Poultry Sci* 2016, 95(5):1116–1124. doi.org/10.3382/ps/pew036

Jonsson ME, Chriél M, Norström M, Hofshagen M. Effect of climate and farm environment on *Campylobacter* spp. colonisation in Norwegian broiler flocks. *Prev Vet Med* 2012, 107(1–2):95–104. doi:10.1016/j.prevetmed.2012.05.002

Karlyshev AV, Linton D, Gregson NA, Lastovica AJ, Wren BW. Genetic and biochemical evidence of a *Campylobacter jejuni* capsular polysaccharide that accounts for Penner

serotype specificity. *Mol Microbiol* 2000, 35(3):529–541. doi:10.1046/j.1365-2958.2000.01717.x

Keo T, Collins J, Kunwar P, Blaser MJ, Iovine NM. *Campylobacter* capsule and lipooligosaccharide confer resistance to serum and cationic antimicrobials. *Virulence* 2011, 2(1):30–40. doi:10.4161/viru.2.1.14752

Koga M, Gilbert M, Takahashi M, Li J, Koike S, Hirata K, Yuki N. Comprehensive analysis of bacterial risk factors for the development of Guillain-Barré syndrome after *Campylobacter jejuni* enteritis. *J Infect Dis* 2006, 193:547–55. doi:10.1086/499969

Komission asetus (EY) N:o 2073/2005, annettu 15 päivänä marraskuuta 2005, elintarvikkeiden mikrobiologisista vaatimuksista. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FI/TXT/?uri=CELEX%3A02005R2073-20200308> haettu 27.5.2022

Komission täytäntöönpanopäätös (EU) N:o 1729/2020, annettu 17 päivänä marraskuuta 2020, zoonoottisten bakteerien ja indikaattoribakteerien mikrobilääkeresistenssin seurannasta ja raportoinnista sekä täytäntöönpanopäätöksen 2013/652/EU kumoamisesta. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/fin/TXT/?uri=CELEX%3A32020D1729> haettu 27.5.2022

Konkel ME, Klena JD, Rivera-Amill V, Monteville MR, Biswas D, Raphael B, Mickelson J. Secretion of virulence proteins from *Campylobacter jejuni* is dependent on a functional flagellar export apparatus. *J Bacteriol* 2004, 186(11):3296–3303. doi:10.1128/JB.186.11.3296–3303.2004

Konkel ME, Larson CL, Flanagan, RC. *Campylobacter jejuni* FlpA binds fibronectin and is required for maximal host cell adherence. *J Bacteriol* 2010, 192(1):68–76. doi:10.1128/JB.00969-09

Korolik V. The role of chemotaxis during *Campylobacter jejuni* colonisation and pathogenesis. *Curr Opin Microbiol* 2019, 47:32–37. doi:10.1016/j.mib.2018.11.001

Kovanen S, Kivistö R, Llarena A-K, Zhang J, Karkkainen U-M, Tuuminen T, Uksila J, Hakkinen M, Rossi M, Hanninen M-L. Tracing isolates from domestic human *Campylobacter jejuni* infections to chicken slaughter batches and swimming water using whole-genome multilocus sequence typing. *Int J Food Microbiol* 2016, 226:53-60.

doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2016.03.009

Kuhn KG, Nielsen EM, Mølbak K, Ethelberg S. Epidemiology of campylobacteriosis in Denmark 2000–2015. *Zoonoses Public Hlth* 2018, 65:59–66. doi:10.1111/zph.12367

Kuijff ML, Samsom JN, van Rijs W, Bax M, Huizinga R, Heikema AP, van Doorn PA, van Belkum A, van Kooyk Y, Burgers PC, Luider TM, Endtz HP, Nieuwenhuis EES, Jacobs BC. TLR4-Mediated sensing of *Campylobacter jejuni* by dendritic cells is determined by sialylation. *J Immunol* 2010, 185(1):748–55. doi:10.4049/jimmunol.0903014

Kärenlampi R, Rautelin H, Schönberg-Norio D, Paulin L, Hänninen M-L. Longitudinal study of Finnish *Campylobacter jejuni* and *C. coli* isolates from humans, using multilocus sequence typing, including comparison with epidemiological data and isolates from poultry and cattle. *Appl Env Microb* 2007, 73:148–155. doi:10.1128/AEM.01488-06

Llano-Sotelo B, Azucena Jr. EF, Kotra LP, Mobashery S, Chow CS. Aminoglycosides modified by resistance enzymes display diminished binding to the bacterial ribosomal aminoacyl-tRNA site. *Chem Biol* 2002, 9(4):455–463. doi:10.1016/s1074-5521(02)00125-4

Llarena A-K, Kivistö R. Human Campylobacteriosis Cases Traceable to Chicken Meat-Evidence for Disseminated Outbreaks in Finland. *Pathogens*. 2020, 9:868.

doi:10.3390/pathogens9110868

Levin R E. *Campylobacter jejuni*: A review of its characteristics, pathogenicity, ecology, distribution, subspecies characterization and molecular methods of detection. *Food Biotechnol* 2007, 21:271–347. doi:10.1080/08905430701536565

Lin J, Michel LO, Zhang Q. CmeABC functions as a multidrug efflux system in *Campylobacter jejuni*. *Antimicrob Agents Ch* 2002, 46(7):2124–2131. doi:10.1128/AAC.46.7.2124–2131.2002

MMMa 10/2007. Maa- ja metsätalousministeriön asetus broilereiden kamylobakteerivalvonnasta.

[https://mmm.fi/documents/1410837/1818689/10\\_eeo\\_2007.pdf/02941e7e-eb46-4f6f-8555-ad01609cfd02/10\\_eeo\\_2007.pdf](https://mmm.fi/documents/1410837/1818689/10_eeo_2007.pdf/02941e7e-eb46-4f6f-8555-ad01609cfd02/10_eeo_2007.pdf) haettu 27.5.2022

MMMa 316/2021. Maa- ja metsätalousministeriön asetus zoonooseista.

<https://www.finlex.fi/fi/laki/kokoelma/2021/sk20210316.pdf> haettu 25.5.2022

Maa- ja metsätalousministeriö 2003. Mikrobilääkkeiden käyttösuositukset eläinten tärkeimpiin tulehdus- ja tartuntatauteihin. Työryhmämuistio MMM 2003:9.

<http://julkaisut.valtioneuvosto.fi/handle/10024/160532> haettu 15.3.2024

Manyi-Loh C, Mamphweli S, Meyer E, Okoh A. Antibiotic use in agriculture and its consequential resistance in environmental sources: potential public health implications. *Molecules* 2018, 23:795. doi:10.3390/molecules23040795

Mickan L, Doyle R, Valcanis M, Dingle KE, Unicomb L, Lanser J. Multilocus sequence typing of *Campylobacter jejuni* isolates from New South Wales, Australia. *J Apl Micr* 2007, 102(1):144–152. doi:10.1111/j.1365-2672.2006.03049

Miller G, Dunn GM, Reid TMS, Ogden ID, Strachan NJC. Does age acquired immunity confer selective protection to common serotypes of *Campylobacter jejuni*? *BMC Inf Dis* 2005, 5(1):66. doi:10.1186/1471-2334-5-66

Mughini-Gras L, Smid JH, Wagenaar JA, De Boer A, Havelaar AH, Friesema IHM, French NP, Graziani C, Busani L, Van Pelt W. *Campylobacteriosis* in returning travellers and potential secondary transmission of exotic strains. *Epidemiol Infect* 2013, 142(6):1277–1288. doi:10.1017/S0950268813002069

Mulchandani R, Wang Y, Gilbert M, Van Boeckel TP. Global trends in antimicrobial use in food-producing animals: 2020 to 2030. *PLOS Glob Public Health* 2022, 3(2):e0001305. doi:10.1371/journal.pgph.0001305

Müller W, Böhjand C, Methner U. Detection and genotypic differentiation of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* strains from laying hens by multiplex PCR and *fla*-typing. *Res Vet Sci* 2011, 91:e48-e52. doi:10.1016/j.rvsc.2011.01.028

Olkola S. Antimicrobial resistance and its mechanisms among *Campylobacter coli* and *Campylobacter upsaliensis* with a special focus on streptomycin. Väitöskirja, Helsinki, Helsingin yliopisto 2016. Saatavilla: <http://urn.fi/URN:ISBN:978-951-51-2142-4>

Parte A C, Sardà Carbasse J, Meier-Kolthoff, J P, Reimer L C, Göker M. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN) moves to the DSMZ. *Int J Syst Evol Micr* 2020, 70:5607–5612. doi: 10.1099/ijsem.0.004332

Payot S, Bolla J-M, Corcoran D, Fanning S, Mégraud F, Zhang Q. Mechanisms of fluoroquinolone and macrolide resistance in *Campylobacter* spp. *Microbes Infect* 2006, 8(7):1967–1971. doi:10.1016/j.micinf.2005.12.032

Pérez-Boto D, Herrera-León S, García-Peña FJ, Abad-Moreno JC, Echeita MA. Molecular mechanisms of quinolone, macrolide, and tetracycline resistance among *Campylobacter* isolates from initial stages of broiler production. *Avian Pathol* 2014, 43(2):176–182. doi:10.1080/03079457.2014.898245

Piddock LJ, Ricci V, Pumbwe L, Everett MJ, Griggs DJ. Fluoroquinolone resistance in *Campylobacter* species from man and animals: detection of mutations in topoisomerase genes. *J Antimicrob Chemoth* 2003, 51:19–26. doi:10.1093/jac/dkg033

Pumbwe L, Piddock LJV. Identification and molecular characterisation of CmeB, a *Campylobacter jejuni* multidrug efflux pump. FEMS Microbiol Lett 2002, 206(2):185–189. doi:10.1111/j.1574-6968.2002.tb11007

Rama EN, Bailey M, Jones DR, Gast RK, Anderson K, Brar J, Taylor R, Oliver HF, Singh M. Prevalence, Persistence, and Antimicrobial Resistance of *Campylobacter* spp. from Eggs and Laying Hens Housed in Five Commercial Housing Systems. Foodborne Pathog Dis 2018, 15(8):506–516. doi:10.1089/fpd.2017.2404

Rautelin H, Hänninen M-L. Campylobacters: the most common bacterial enteropathogens in the Nordic countries. Ann Med 2000, 32(7):440–445. doi:10.3109/07853890009002018

Reichelt B, Szott V, Epping L, Semmler T, Merle R, Roesler U, Friese A. Transmission pathways of *Campylobacter* spp. at broiler farms and their environment in Brandenburg, Germany. Front Microbiol 2022, 13:982693. doi:10.3389/fmicb.2022.982693

Reichelt B, Szott V, Stingl K, Roesler U, Friese A. Detection of Viable but Non-Culturable (VBNC)-*Campylobacter* in the Environment of Broiler Farms: Innovative Insights Delivered by Propidium Monoazide (PMA)-v-qPCR Analysis. Microorganisms 2023 11:2492. doi.org/10.3390/microorganisms11102492

Rhodes KM, Tattersfield AE. Guillain-Barré syndrome associated with *Campylobacter* infection. Br Med J (Clin Res Ed) 1982, 285(6336):173–174. doi:10.1136/bmj.285.6336.173

Rubinchik S, Seddon AM, Karlyshev AV. A negative effect of *Campylobacter* capsule on bacterial interaction with an analogue of a host cell receptor. BMC Microbiol 2014, 14:141. doi:10.1186/1471-2180-14-141

Ruokavirasto 2022. Antibiootit siipikarjatuotannossa. PMT-blogit 2021–2022. <https://www.ruokavirasto.fi/elaimet/elainten-laakitseminen/pysyva-mikrobilaaketyoryhma/pmt-blogit/pmt-blogit-2021-2022/antibiootit-siipikarjatuotannossa/> haettu 16.3.2024

Ruokavirasto 2024. Ruokaviraston ohje 4095/04.02.00.01/2020/5: Elintarvikkeiden mikrobiologiset vaatimukset - Ohje elintarvikealan toimijoille.  
<https://www.ruokavirasto.fi/elintarvikkeet/oppaat/elintarvikkeiden-mikrobiologiset-vaatimukset---ohje-elintarvikealan-toimijoille/elintarvikkeiden-mikrobiologiset-vaatimukset--ohje-elintarvikealan-toimijoille/> haettu 22.3.2024

Ruokavirasto, Fimea, Helsingin yliopisto 2019. FINRES-Vet 2018 – Finnish veterinary antimicrobial resistance monitoring and consumption of antimicrobial agents. Ruokaviraston julkaisu 6/2019. [https://www.ruokavirasto.fi/globalassets/viljelijat/elaintenpito/elainten-laakitseminen/antibioottiresistenssin\\_seuranta/finres-vet\\_2018\\_141119.pdf](https://www.ruokavirasto.fi/globalassets/viljelijat/elaintenpito/elainten-laakitseminen/antibioottiresistenssin_seuranta/finres-vet_2018_141119.pdf) haettu 13.4.2024

Ruokavirasto, Fimea, Helsingin yliopisto 2020. FINRES-Vet 2019 – Finnish veterinary antimicrobial resistance monitoring and consumption of antimicrobial agents. Ruokaviraston julkaisu 5/2020. [https://www.ruokavirasto.fi/globalassets/viljelijat/elaintenpito/elainten-laakitseminen/antibioottiresistenssin\\_seuranta/finres-vet\\_2019\\_181120.pdf](https://www.ruokavirasto.fi/globalassets/viljelijat/elaintenpito/elainten-laakitseminen/antibioottiresistenssin_seuranta/finres-vet_2019_181120.pdf) haettu 13.4.2024

Ruokavirasto, Fimea, Helsingin yliopisto 2021. FINRES-Vet 2020 – Finnish veterinary antimicrobial resistance monitoring and consumption of antimicrobial agents. Ruokaviraston julkaisu 6/2021. [https://www.ruokavirasto.fi/globalassets/viljelijat/elaintenpito/elainten-laakitseminen/antibioottiresistenssin\\_seuranta/finnish\\_food\\_authority\\_publications\\_6\\_2021\\_finres-vet\\_2020.pdf](https://www.ruokavirasto.fi/globalassets/viljelijat/elaintenpito/elainten-laakitseminen/antibioottiresistenssin_seuranta/finnish_food_authority_publications_6_2021_finres-vet_2020.pdf) haettu 15.6.2022, päivitetty 22.3.2024

Ruokavirasto, Fimea, Helsingin yliopisto 2022. FINRES-Vet 2021 – Finnish veterinary antimicrobial resistance monitoring and consumption of antimicrobial agents. Ruokaviraston julkaisu 6/2022. [https://www.ruokavirasto.fi/globalassets/viljelijat/elaintenpito/elainten-laakitseminen/antibioottiresistenssin\\_seuranta/finnish\\_food\\_authority\\_publications\\_6\\_2022\\_finres\\_vet\\_2021.pdf](https://www.ruokavirasto.fi/globalassets/viljelijat/elaintenpito/elainten-laakitseminen/antibioottiresistenssin_seuranta/finnish_food_authority_publications_6_2022_finres_vet_2021.pdf) haettu 14.9.2023

Ruokavirasto, Fimea, Helsingin yliopisto 2023. FINRES-Vet 2022 – Finnish veterinary antimicrobial resistance monitoring and consumption of antimicrobial agents. Ruokaviraston julkaisu 4/2023. <https://helda.helsinki.fi/server/api/core/bitstreams/a95d09e1-9253-42e1-ac71-d49ea9303cb4/content> haettu 22.3.2024

Sahin O, Terhorst SA, Burrough ER, Shen Z, Wu Z, Dai L, Tang Y, Plummer PJ, Ji J, Yaeger MJ, Zhang Q. Key role of capsular polysaccharide in the induction of systemic infection and abortion by hypervirulent *Campylobacter jejuni*, *Infect Immun* 2017, 85:e00001-17. doi:10.1128/IAI.00001-17

Schets FM, Jacobs-Reitsma WF, van der Plaats RQJ, Kerkhof-De Heer L, van Hoek AHAM, Hamidjaja RA, de Roda Husman AM, Blaak H. Prevalence and types of *Campylobacter* on poultry farms and in their direct environment. *J Water Health* 2017, 15(6):849–862. doi:10.2166/wh.2017.119

Schönberg-Norio D, Takkinen J, Hänninen M-L, Katila M-L, Kaukoranta S-S, Mattila L, Rautelin H. Swimming and *Campylobacter* infections. *Emerg Infect Dis* 2004, 10(8):1474–1477. doi:10.3201/eid1008.030924

Schönberg-Norio D, Sarna S, Hänninen M-L, Katila M-L, Kaukoranta S-S, Rautelin H. Strain and host characteristics of *Campylobacter jejuni* infections in Finland. *Clin Microbiol Infect* 2006, 12(8):754–760. doi:10.1111/j.1469-0691.2006.01501.x

Sharifi S, Bakhshi B. Significant contribution of the CmeABC Efflux pump in high-level resistance to ciprofloxacin and tetracycline in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* clinical isolates. *Annals Clin Microb Anti* 2021, 20:36. doi:10.1186/s12941-021-00439-6

Shigematsu M, Umeda A, Fujimoto S, Amako K. Spirochaete-like swimming mode of *Campylobacter jejuni* in a viscous environment. *J Med Microbiol* 1998, 47(6):521–526. doi:10.1099/00222615-47-6-521

Smith JL, Fratamico PM. Fluoroquinolone Resistance in *Campylobacter*. J Food Protect 2010, 73(6):1141–1152. doi:10.4315/0362-028x-73.6.1141

Song YC, Jin S, Louie H, Ng D, Lau R, Zhang Y, Weerasekera R, Al Rashid S, Ward LA, Der SD, Chan VL. FlaC, a protein of *Campylobacter jejuni* TGH9011 (ATCC 43431) secreted through the flagellar apparatus, binds epithelial cells and influences cell invasion. Mol Microbiol 2004, 53:541–553. doi:10.1111/j.1365-958.2004.04175.x

Spiller RC. Role of infection in irritable bowel syndrome. J Gastroenterol 2007, 42:41–47. doi:10.1007/s00535-006-1925-8

Sulonen J, Kärenlampi R, Holma U, Hänninen M-L. *Campylobacter* in finnish organic laying hens in autumn 2003 and spring 2004. Poultry Sci 2007, 86(6):1223–1228. doi:10.1093/ps/86.6.1223

Suomen siipikarjaliitto 2024. <https://siipi.net/broilerit/> haettu 15.3.2004

Suominen K, Häkkänen T, Ranta J, Ollgren J, Kivistö R, Perko-Mäkelä P, Salmenlinna S, Rimhanen-Finne R. Campylobacteriosis in Finland: Passive surveillance in 2004–2021 and a pilot case-control study with whole-genome sequencing in summer 2022. Microorganisms 2024, 12:132. doi:10.3390/microorganisms12010132

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos THL 2021. Tartuntataudit Suomessa vuosiraportti 2020. [https://thl.fi/documents/533963/7590511/Tartuntataudit+Suomessa+2020\\_28.9.2021.pdf/d9ac4a3b-c02f-e215-3e56-6e85f9ff6266?t=1632823785134](https://thl.fi/documents/533963/7590511/Tartuntataudit+Suomessa+2020_28.9.2021.pdf/d9ac4a3b-c02f-e215-3e56-6e85f9ff6266?t=1632823785134) haettu 15.1.2022

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos THL 2022. Tartuntataudit Suomessa vuosiraportti 2021. <https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/145966/Tartuntataudit%20Suomessa%2021%20%282%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y> haettu 12.5.2023

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos THL 2023. Tartuntataudit Suomessa vuosiraportti 2022. [https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/147686/Tartuntataudit%20Suomessa%2022\\_24.10.2023.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/147686/Tartuntataudit%20Suomessa%2022_24.10.2023.pdf?sequence=1&isAllowed=y) haettu 23.3.2024

Urdaneta S, Lorca-Oró C, Dolz R, López-Soria S, Cerdà-Cuéllar M. In a warm climate, ventilation, indoor temperature and outdoor relative humidity have significant effects on *Campylobacter* spp. colonization in chicken broiler farms which can occur in only 2 days. *Food Microbiol* 2023, 109:104118. doi:10.1016/j.fm.2022.104118

van Gerwe T, Miflin JK, Templeton JM, Bouma A, Wagenaar JA, Jacobs-Reitsma WF, Stegeman A, Klinkenberg D. Quantifying transmission of *Campylobacter jejuni* in commercial broiler flocks. *Appl Environ Microbiol* 2009, 75(3):625–628. doi:10.1128/AEM.01912-08

Van TTH, Elshagmani E, Gor M-C, Scott PC, Moore RJ. *Campylobacter hepaticus* sp. nov., isolated from chickens with spotty liver disease. *Int J Syst Evol Microbiol* 2016, 66:4518–4524. doi:10.1099/ijsem.0.001383

Van TTH, Gor MC, Anwar A, Scott PC, Moore RJ. *Campylobacter hepaticus*, the cause of spotty liver disease in chickens, is present throughout the small intestine and caeca of infected birds. *Vet Microbiol* 2017, 207:226–230. doi:10.1016/j.vetmic.2017.06.022

Van TTH, Lee Nen That LFM, Perera R, Anwar A, Wilson TB, Scott PC, Stanley D and Moore RJ. Spotty liver disease adversely affect the gut microbiota of layers hen. *Front Vet Sci* 2022, 9:1039774. doi:10.3389/fvets.2022.1039774

Webber MA, Piddock LJV. The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemoth* 2003, 51:9–11. doi:10.1093/jac/dkg050

Whitehouse CA, Balbo PB, Pesci EC, Cottle DL, Mirabito PM, Pickett CL. *Campylobacter jejuni* cytolethal distending toxin causes a G2-phase cell cycle block. *Infect Immun* 1998, 66(5):1934–1940. doi:10.1128/IAI.66.5.1934-1940.1998

Wieczorek K, Osek J. Antimicrobial resistance mechanisms among *Campylobacter*. Biomed Res Int 2013, 2013:340605. doi.org/10.1155/2013/340605

World health organisation WHO 2019. Critically important antimicrobials for human medicine: 6th revision. <https://www.who.int/groups/advisory-group-on-the-who-list-of-critically-important-antimicrobials> haettu 17.3.2024

Wouters OJ, Forman R, Anderson M, Mossialos E, McKee M. The launch of the EU health emergency preparedness and response authority (HERA): Improving global pandemic preparedness? Health Policy 2023, 133:104844. doi:10.1016/j.healthpol.2023.104844

Yao H, Shen Z, Wang Y, Deng F, Liu D, Naren G, Dai L, Su C, Wang B, Wang S, Wu C, Yu EW, Zhang Q, Shen J. Emergence of a potent multidrug efflux pump variant that enhances *Campylobacter* resistance to multiple antibiotics. MBio 2016, 7(5):e01543-16. doi:10.1128/mBio.01543-16

Yao H, Zhao W, Jiao D, Schwarz S, Zhang R, Li X-S, Du X-D. Global distribution, dissemination and overexpression of potent multidrug efflux pump RE-CmeABC in *Campylobacter jejuni*. J Antimicrob Chemoth 2021, 76(3):596–600. doi:10.1093/jac/dkaa483

Zarske M, Luu HQ, Deneke C, Knüver M-T, Thieck M, Hoang HTT, Bretschneider N, Pham NT, Huber I, Stingl K. Identification of knowledge gaps in whole-genome sequence analysis of multi-resistant thermotolerant *Campylobacter* spp. BMC Genomics 2024, 25:156. doi:10.1186/s12864-024-10014-w

Zweifel C, Scheu KD, Keel M, Renggli F, Stephan R. Occurrence and genotypes of *Campylobacter* in broiler flocks, other farm animals, and the environment during several rearing periods on selected poultry farms. Int J Food Microbiol 2008, 125(2):182–187. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2008.03.038