

Primjena bakteriofaga u kontroli bakterija roda *Campylobacter* u peradi

Koruga, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:170756>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-14**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -](#)
[Repository of PHD, master's thesis](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
VETERINARSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI STUDIJ
VETERINARSKA MEDICINA

DIPLOMSKI RAD

Iva Koruga

Primjena bakteriofaga u kontroli bakterija roda *Campylobacter* u peradi

Zagreb, 2024.

Iva Koruga

Odjel za veterinarsko javno zdravstvo i sigurnost hrane

Zavod za bolesti peradi s klinikom

Predstojnik: izv. prof. dr. sc. Željko Gottstein

Mentorice: prof. dr. sc. Danijela Horvatek Tomić, redovita profesorica

dr. sc. Liča Lozica, poslijedoktorandica

Članovi povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. Izv. prof. dr. sc. Željko Gottstein
2. Doc. dr. sc. Dražen Đuričić
3. Dr. sc. Liča Lozica
4. Prof. dr. sc. Danijela Horvatek Tomić (zamjena)

Rad sadržava 35 stranica, 7 slika, 3 tablice, 67 literaturnih navoda.

ZAHVALE

Veliko HVALA dragim mentoricama prof. dr. sc. Danijeli Horvatek Tomić i dr. sc. Liči Lozici na predloženoj temi, svim predloženim materijalima, odvojenom vremenu za konzultacije i kontinuiranoj podršci u izradi ovoga rada.

Nadalje, HVALA kolegama i prijateljima s fakulteta na neprestanom „guranju“ naprijed i svim konstruktivnim društvenim predasima u pisanju.

I na kraju, ali ne zato najmanje bitno, HVALA mojoj obitelji, posebno MAMI, na beskrajnom strpljenju, moralnoj, emocionalnoj i materijalnoj pomoći bez koje završetak fakulteta i ovoga razdoblja u životu ne bi bio moguć.

POPIS KRATICA

blaTEM - gen rezistencije na betalaktamske antibiotike (engl. *resistance gene to beta-lactam antibiotics*)

CadF - gen adhezije kampilobaktera za fibronektin (engl. *Campylobacter adhesion gene to fibronectin*)

CmeABC - gen efluksne pumpe (engl. *multidrug efflux pump gene*)

DnaJ - protein toplinskog šoka (engl. *heat shock protein*)

DNK - deoksiribonukleinska kiselina (engl. *deoxyribonucleic acid*)

EFSA - Europska agencija za sigurnost hrane (engl. *The European Food Safety Authority*)

EMA - Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*)

ermB - gen rezistencije na makrolidne antibiotike (engl. *resistance gene to macrolide antibiotics*)

flaA - gen za flagelin A (engl. *flagellin A gene*)

GOS - galaktoolisaharidi (engl. *galactooligosaccharides*)

qnrS - gen smanjene osjetljivosti na fluorokinolonske antibiotike (engl. *reduced susceptibility gene to fluoroquinolone antibiotics*)

sulI - gen rezistencije na sulfonamide (engl. *resistance gene to sulphonamides*)

tetW - gen rezistencije na tetraciklinske antibiotike (engl. *resistance gene to tetracycline antibiotics*)

TLR - TL-receptori (engl. *toll-like receptors*)

POPIS PRILOGA

POPIS SLIKA

Slika 1. Životni ciklus bakteriofaga	3
Slika 2. Prikaz bakteriofaga uz pomoć transmisijskog elektronskog mikroskopa	5
Slika 3. Bakterija <i>Campylobacter</i> sp. s polarno smještenom flagelom.....	7
Slika 4. Kolonizacija bakterija <i>Campylobacter</i> i imunosni odgovor peradi	9
Slika 5. Prikaz sezonskih trendova prevalencije bakterije <i>Campylobacter</i> na području Europske Unije u razdoblju od 2013. do 2022. godine	10
Slika 6. Načini infekcije ljudi bakterijom <i>Campylobacter</i>	11
Slika 7. Prijenos bakterije <i>Campylobacter</i> na farmi	13

POPIS TABLICA

Tablica 1. Prikaz antimikrobnih pripravaka i odgovarajućih graničnih vrijednosti u svrhu utvrđivanja osjetljivosti bakterija <i>Campylobacter</i>	19
Tablica 2. Učestalost uzorkovanja s obzirom na veličinu proizvodnog kapaciteta	20
Tablica 3. Granične vrijednosti prisutnosti bakterija <i>Campylobacter</i> spp. i <i>Salmonella</i> spp.	21

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA	2
2.1. Bakteriofagi	2
2.1.1. Životni ciklus.....	2
2.1.2. Izolacija bakteriofaga	4
2.1.3. Karakterizacija bakteriofaga	5
2.2. Kampilobakterioza	6
2.2.1. Epizootiologija i patogeneza	8
2.2.2. Javnozdravstveni značaj	9
2.2.3. Metode kontrole	12
2.2.3.1. Primarne mjere biosigurnosti	12
2.2.3.2. Imunoprofilaksa	13
2.3. Primjena bakteriofaga	14
2.3.1. Terapija.....	14
2.3.2. Dodaci hrani	16
2.3.3. Dekontaminacija trupova	16
2.3.4. Dekontaminacija površina.....	18
2.4. Program kontrole	18
2.4.1. Zakonska regulativa za kontrolu pojavnosti bakterije <i>Campylobacter</i>	18
2.4.2. Zakonska regulativa terapijske upotrebe bakteriofaga.....	21
3. ZAKLJUČCI	23
4. LITERATURA	24
5. SAŽETAK	32
6. SUMMARY	33
7. ŽIVOTOPIS	34

1. UVOD

Kampilobakterioza je bakterijska zoonoza uzrokovana bakterijama iz roda *Campylobacter*. Perad je prirodni rezervoar bolesti te se kod njih bolest očituje blagom kliničkom slikom i ne predstavlja značajnu prijetnju za njihovo zdravlje, rast i razvoj. Predilekcijska mjesta kolonizacije bakterija roda *Campylobacter* u peradi su jejunum, slijepo crijevo i kloaka, zbog čega se bakterije izmetom izlučuju u okoliš. Posljedično, jedinke se inficiraju peroralnim unosom kontaminirane hrane i vode. Uzročnik se brzo širi u jatu i u većini slučajeva perzistira do kraja proizvodnog procesa (EL-SAADONY i sur., 2023.).

S obzirom da je kampilobakterioza zoonoza, odnosno bolest koja se prenosi sa životinja na čovjeka, prijetnja je ljudskom zdravlju te dugi niz godina predstavlja rastući javnozdravstveni problem. Pojavnost kampilobakterioze svake godine postaje sve učestalija te se smatra najčešće prijavljivanom bolesti uzrokovanom hranom u Europskoj Uniji (EFSA, 2023.).

U skladu s time, potrebno je staviti naglasak na prepoznavanje točaka unosa uzročnika u primarnoj proizvodnji peradi i implementaciji biosigurnosnih mjera u svrhu prevencije nastanka i širenja infekcije. Redovitim provođenjem općih profilaktičkih mjera, cijepljenjem, dodacima u hrani te čišćenju i dezinfekciji prilikom transporta i klaoničke obrade smanjujemo prevalenciju kampilobakterioze i pridonosimo očuvanju ljudskoga zdravlja (LU i sur., 2021.).

Nadalje, zbog povećane prevalencije bolesti i sve učestalije rezistencije bakterije *Campylobacter* na antibiotike širokog spektra, traga se za alternativnim pristupima u terapiji. Jedan od načina jest upotreba bakteriofaga kao preventivne, ali i terapijske mjere. Za razliku od antibiotika, čije je djelovanje neselektivno, bakteriofagi se ističu specifičnošću prema ciljanim sojevima bakterija, čime osiguravaju očuvanje preostale crijevne mikroflore probavnog trakta, a time i cjelokupnog zdravlja jedinke. Također, za razliku od antibiotske terapije širokog spektra, ne dovode do rezistencije i pružaju nadu za rješenje pojave rastućeg broja multirezistentnih bakterija (DAI i sur., 2020.).

U ovom radu, prikazat će se uloga i način upotrebe bakteriofaga u peradarskoj proizvodnji, utjecaj na javno zdravstvo i pozitivne učinke koje posjeduju naspram klasičnih načina prevencije i terapije u borbi protiv kampilobaktera.

2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA

2.1. Bakteriofagi

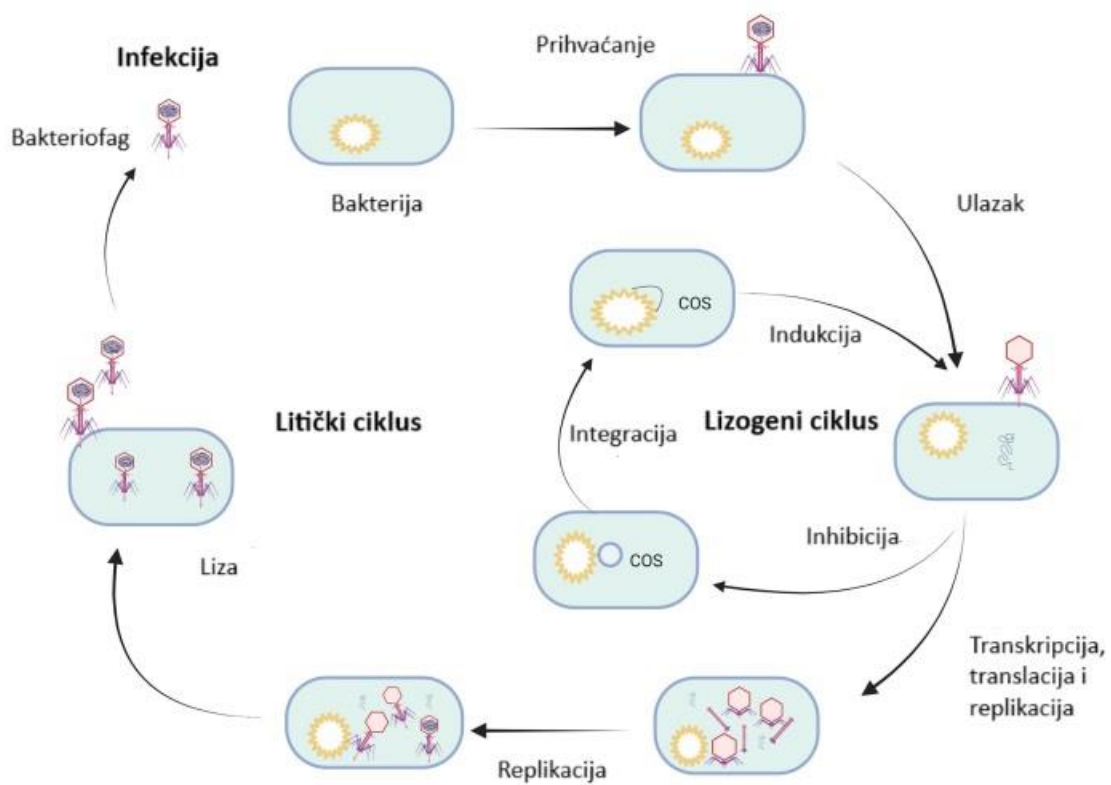
Bakteriofagi su bakterijski virusi koji selektivno napadaju i inficiraju određene bakterijske stanice, umnožavaju se i naposljetku uzrokuju njihovu smrt (PRINCIPI i sur., 2019.). Građa bakteriofaga sastoji se od glave (kapside) u kojem se nalazi nasljedni materijal (DNK), vrata, trupa i repa na čijem se kraju nalazi šiljak koji omogućuje prihvata i prodiranje u samu bakterijsku stanicu (NOBREGA i sur., 2018.). Nakon prihvata za specifičnu bakterijsku stanicu, bakteriofag ubacuje vlastitu DNK u stanicu domaćina i na taj način preuzima kontrolu nad staničnim procesima, odnosno nad procesima replikacije, transkripcije i translacije. Bakteriofagi su vrsno specifični za ciljane bakterije te mogu inficirati samo uski spektar bakterija koje su genetski vrlo srodne. Njihova specifičnost za određene bakterije te njihovo ciljano prihvaćanje ovisno je o površinskim receptorima, lipopolisaharidima i specifičnim komponentama flagela na bakterijskim stanicama (JANEŽ i LOC-CARRILLO, 2013.).

Smatra se da su bakteriofagi najmnogobrojniji organizmi na svijetu, prisutni u deset puta većem broju od bakterijskih stanica. Njihovo djelovanje smatra se parazitskim jer mogu djelovati samo u živućem organizmu bez obzira što imaju potencijal za ubijanjem bakterija. Korištenje bakteriofaga smatra se bezopasno za čovjeka te se smatra da se oni prirodno nalaze u dominantnom broju u crijevnoj flori čineći 97,7% viralnog genoma (ABD-EL WAHAB i sur., 2023.).

2.1.1. Životni ciklus

Podjela bakteriofaga vrši se na temelju načina izlaska iz bakterijske stanice na litične i lizogene. Litični, kako i sami naziv nalaže, uzrokuje lizu odnosno smrt domaćina, zbog čega ih se naziva i virulentnim bakteriofagima. Ova vrsta je najpogodnija u borbi protiv bakterijskih infekcija kao alternativa antibiotskoj terapiji (LAVILLA i sur., 2023.). Njihovo djelovanje temelji se na prihvatu za bakterijsku stanicu, otpuštanju nasljednog materijala (genoma), njegove replikacije u stanici domaćina čime preuzima kontrolu nad procesima transkripcije i translacije te time dolazi do stvaranja novih bakteriofaga koji u konačnici dovode do lize stanične membrane zahvaćene bakterijske stanice. Razaranje stanične membrane dovodi do otpuštanja novonastalih bakteriofaga, te ponavljanjem navedenog procesa (O'FLAHERTY i sur., 2009.).

S druge strane, lizogeni bakteriofagi imaju sličan početni mehanizam infekcije stanice domaćina, no u konačnici neće izazvati razaranje bakterijske stanične membrane, kao litični bakteriofagi. Nakon prihvaćanja i otpuštanja nasljednog materijala u bakterijsku stanicu ona gubi svoju infektivnu sposobnost. Nadalje, ugradnjom genoma bakteriofaga u genom bakterije, njihova daljnja amplifikacija ovisna je o replikaciji stanice domaćina, čime nastaje specifični simbiotski odnos bakteriofaga i zahvaćene bakterije te se takav oblik bakteriofaga naziva profag. Stvaranjem novih bakterijskih stanica kćeri, dolazi do nasljeđivanja genoma integriranih bakteriofaga. Litična svojstva ovih bakteriofaga su inhibirana, stanična stijenka bakterije je očuvana i ne dolazi do indukcije lize zahvaćene stanice. U ovom obliku ostaju dugo vremena, čak kroz nekoliko generacija, no određena stresna stanja mogu aktivirati litične procese, što dovodi do otpuštanja profaga i indukcije litičnog ciklusa te konačno lize zahvaćene bakterijske stanice (FORTIER i SECULOVIC, 2013.). Životni ciklus bakteriofaga prikazan je na Slici 1.



Slika 1. Životni ciklus bakteriofaga (Prilagođeno prema: ABD-EL WAHAB i sur., 2023.)

2.1.2. Izolacija bakteriofaga

Najpouzdaniji izvori bakteriofaga u svrhu njihove izolacije su mjesta gdje je bakterija najprevalentnija, čime se produciraju autogeni bakteriofagi za specifično jato. U slučaju kampilobaktera to je feces peradi, sadržaj cekuma ili pileća koža (NAFARRATE i sur., 2020.). Uz navedeno, važan izvor bakteriofaga predstavljaju otpadne vode u kojima se nalaze visoke koncentracije organskih i anorganski tvari potrebnih za proliferaciju bakterija, a posljedično i bakteriofaga (ALHARBI i ZIADI, 2021.).

Ukratko, nakon prikupljanja uzoraka, iste je potrebno pomiješati s odgovarajućim puferom u homogenu suspenziju. Nadalje, suspenziju je potrebno centrifugirati, kako bi se uklonio debris. Nastali supernatant je potrebno odvojiti te ponovno centrifugirati na većoj brzini kako bi se uklonio što veći broj bakterija koje se u njemu nalaze. Nakon finalog centrifugiranja potrebna je dodatna filtracija sadržaja kako bi se uklonile sve preostale bakterijske stanice (STEFFAN i sur., 2022.).

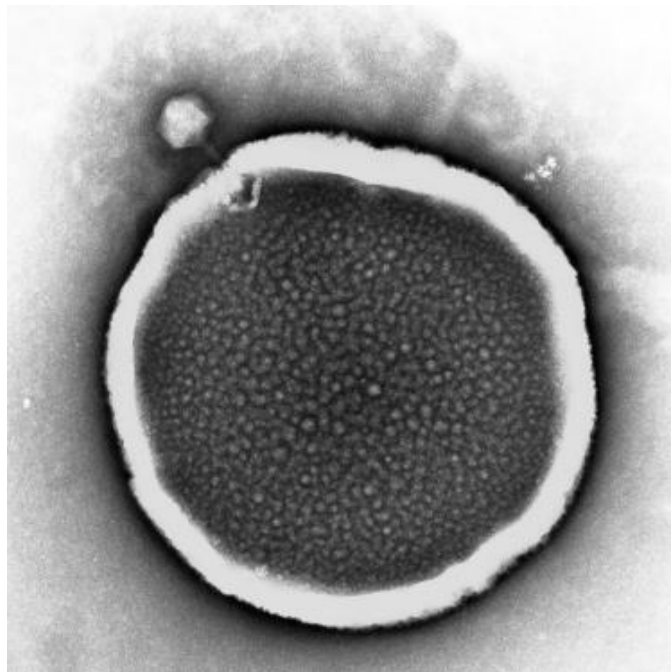
Važna je i priprema određenog soja kampilobaktera. U tu svrhu, potrebno je kulturu nasaditi na neselektivnu hranjivu podlogu s dodatkom kationa ($MgSO_4$ i $CaCl_2$) koji potenciraju kasniji prihvata bakteriofaga za bakterijsku stanicu (JANEŽ i LOC-CARRILLO, 2013.). Prethodno dobiveni filtrat s bakteriofagima potrebno je nacijepiti na hranjivu podlogu zajedno s pripremljenim bakterijskim sojem te inkubirati na $42^\circ C$ kroz 24 sata u mikroaerofilnim uvjetima kako bi se omogućio prihvata bakteriofaga za bakterijske stanice. Uspješni prihvata je vidljiv nastajanjem plakova na površini hranjive podloge. Potrebno ih je prikupiti korištenjem pipete te načiniti suspenziju u primjerenom puferu (CHINIVASAGAM i sur., 2020.).

Naposljetku, dobivenu suspenziju potrebno je provesti kroz proces purifikacije. Proces uključuje niz serijskih razrjeđenja, kako bi se reducirala koncentracija bakteriofaga na hranjivoj podlozi te da bi se u procesu karakterizacije mogli jednostavnije identificirati dobiveni bakteriofagi (ELAHI i sur., 2021.). Dobivene pročišćene suspenzije pohranjuju se u tekućem obliku ili se suše (liofiliziraju) kako bi očuvale sve strukture bakteriofaga (VILA i sur., 2024.).

2.1.3. Karakterizacija bakteriofaga

Jedna od tehnika karakterizacije bakteriofaga je dokazivanje njihova spektra litične aktivnosti. Za upotrebu bakteriofaga u terapiji poželjno je da je taj spektar što širi. Kako bi se utvrdio taj raspon potrebno je koristiti panel poznatih sojeva kampilobaktera, kao i divljih sojeva, koji najbolje prikazuju terenske uvjete. Za dokazivanje potrebno je koristiti suspenziju ciljanih bakteriofaga koje se nacjepljuje na agar u kojem se nalaze bakterije. Nakon inkubacije, očitavaju se mjesta litične aktivnosti koje će se vidjeti kao čista okrugla područja što se smatra pozitivnom reakcijom. Mjesta na kojima je došlo do lize bakterijske stanične stijenke, dokazuju litičnu sposobnost korištenog bakteriofaga (JANEŽ i LOC-CARRILLO, 2013.).

Nadalje, bakteriofage je potrebno morfološki identificirati. U svrhu vizualizacije bakteriofaga i konačno morfološke determinacije, koristi se transmisijski elektronski mikroskop. Optimalan uzorak za ovu tehniku je suspenzija bakteriofaga sa što većim titrom. Uzorak je potrebno negativno obojiti kako bi se dobila kontrastna slika. Negativna boja koja se koristi u ovom slučaju je 2% uranil acetat. Nakon obojenja, bakteriofagi su mikroskopski vidljivi te ih je potrebno digitalno snimiti uz pomoć specijaliziranih kamera i softvera za učitavanje slika (Slika 2) (STEFFAN i sur., 2022.).



Slika 2. Prikaz bakteriofaga uz pomoć transmisijskog elektronskog mikroskopa (Preuzeto iz: JANEŽ i LOC-CARRILLO, 2013.)

Posljednja metoda karakterizacije bakteriofaga, koju je potrebno redovito i detaljno provoditi, jest njihova genomska identifikacija. U tu namjenu koristi se gel elektroforeza s pulsirajućim poljem kako bi se odredila veličina genoma bakteriofaga na temelju čega se vrši njihova klasifikacija (AKHWALE i sur., 2019.). Prema veličini genoma, bakteriofagi se dijele na grupe I (320 kb), II (180 kb) i III (140 kb), koji većinom pripadaju porodici *Myoviridae* (PEH i sur., 2023.). Grupa I rijetko se izolira, dok su posljednje dvije grupe najčešće izolirane i primarne grupe koje se koriste u terapiji kampilobakterioze. Mehanizam prihvaćanja bakteriofaga za stanicu domaćina vrši se prepoznavanjem određenih staničnih receptora (npr. flagele ili kapsularni polisaharidi) koji im omogućuju uspješan kontakt i posljedičnu eradikaciju infekcije (LAVILLA i sur., 2023.).

Prilikom genomske identifikacije, važan naglasak se stavlja na prisustvu gena rezistencije na antibiotike. Naime, kako bakteriofagi ugrađuju vlastiti DNK u bakterijski genom, posljedično je moguć horizontalni prijenos navedenih gena, što može dovesti do razvitka još rezistentnijih oblika bakterija. Geni rezistencije najčešće su nađeni u pacijenata koji pate od ponavljajućih bakterijskih infekcija i koji su prethodno višekратно liječeni antimikrobnim lijekovima (MOON i sur., 2020.). Primjeri nekih od često detektiranih gena antimikrobne rezistencije su *blaTEM* (rezistencija na β -laktame), *qnrS* (smanjena osjetljivost na fluorokinolone), *ermB* (rezistencija na makrolide), *tetW* (rezistencija na tetracikline) i *sullI* (rezistencija na sulfonamide) (PRINCIPI i sur., 2019.).

2.2. Kampilobakterioza

Campylobacter spp. spadaju u Gram-negativne, fakultativno intracelularne, nesporogene i većinom termofilne bakterije s optimalnim rastom na temperaturama od 37 do 42°C. Također su i mikroaerofilne te je za njihov rast potrebna niska koncentracija kisika. Optimalnom rastu također pridonosi i pH koji bi za njihov rast trebao biti između 6,0 i 8,0. Nadalje, mnoge vrste mogu rasti i uz prisutnost kuhinjske soli u koncentraciji od 1,5 do 4%. Pokretljivost bakterija pripisuje se polarnim flagelama koje se mogu nalaziti na jednom ili oba kraja stanice (Slika 3) (FURMEG i sur., 2024.). Fermentacija i oksidacija ugljikohidrata bakterija nije moguća zbog čega svu potrebnu energiju dobivaju razgradnjom aminokiselina. Rast većine bakterijskih kolonija moguć je na običnim hranjivim podlogama, međutim u praksi se češće koriste obogaćene podloge, kao i određene selektivne podloge (NAGLIĆ i sur., 2005.).



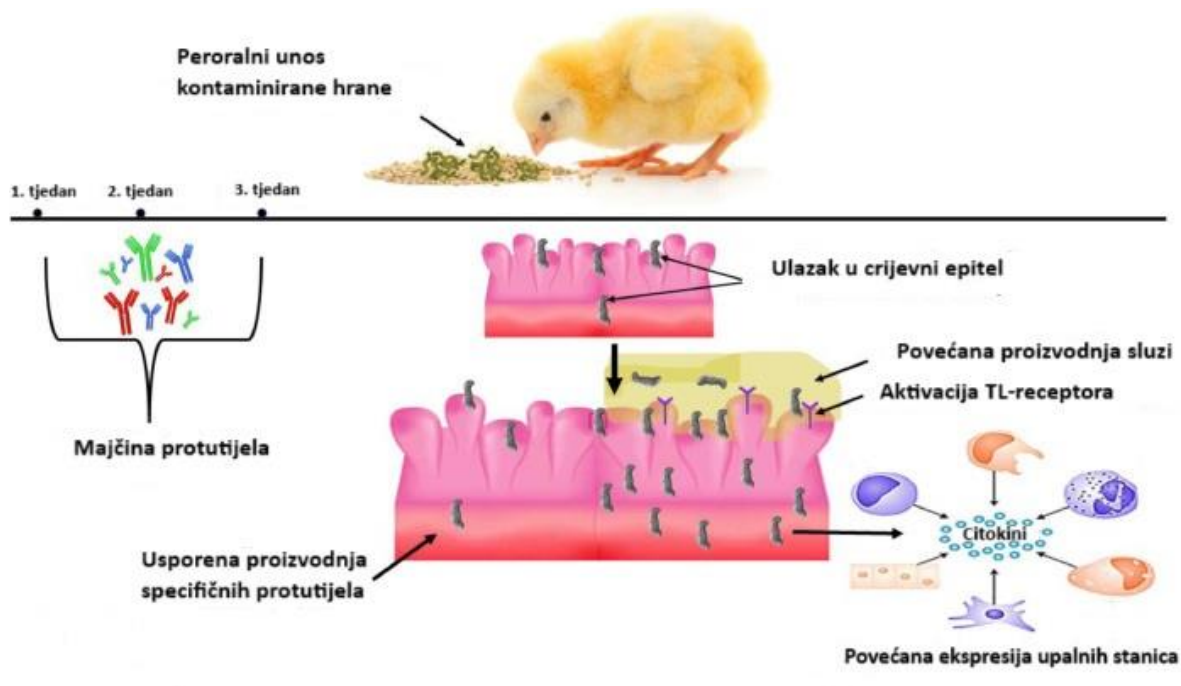
Slika 3. Bakterija *Campylobacter* sp. s polarno smještenom flagelom
(Preuzeto iz: KAUR i sur., 2011.)

Kampilobakterioza je kontagiozna bakterijska zoonoza. *Campylobacter* spp. su ubikvitarnе bakterije koje koloniziraju crijeva peradi i divljih ptica, te se smatraju njihovim prirodnim rezervoarom. Djeluju kao komenzali u crijevnoj flori, a smatra se da je temperatura tijela peradi i divljih ptica optimalna za njihovo nastanjivanje i razvoj (ŽBIKOWSKA i sur., 2020.). Prvenstveno obolijevaju kokoši, purani i patke, ali može se javiti i u fazana, goluba, prepelica i ptica vodarica (BIĐIN, 2008.). Uz perad kao dominantnog domaćina, *Campylobacter* spp. pogađa i farmske životinje te kućne ljubimce (psi i mačke). Također, kampilobakterioza je zoonoza te predstavlja sve veći javnozdravstveni problem za čovjeka, dok se perad smatra najvećim izvorom infekcije za ljude (FACCIOLÀ i sur., 2017.). Dominantno izolirane vrste su *Campylobacter* (*C.*) *jejuni* i *C. coli*. Međutim, uz njih navode se i *C. lari*, *C. concisus* i *C. upsaliensis* kao mogući uzročnici (SKARP i sur., 2016.).

2.2.1. Epizootiologija i patogeneza

Infekcija peradi s kampilobakterom obično započinje između drugog i trećeg tjedna života, a rezistencija na infekciju u ranijoj dobi povezuje se s prisustvom majčinih protutijela (HERMANS i sur., 2011.). Kampilobakterioza se najčešće širi horizontalnim prijenosom iz okoliša na jato peradi. Izvori infekcije su mnogobrojni, a uključuju vodu, hranu, stelju, druge farmske životinje, kućne ljubimce, divlje životinje, insekte, opremu, transportna vozila i ljude u kontaktu s farmom (ZHANG i SAHIN, 2020.). Vertikalni prijenos nije veoma značajan u epizootiologiji bakterije *Campylobacter*. Međutim, nije u potpunosti niti isključen jer se uzročnik dokazano nalazi u ženskom, pa tako i muškom spolnom sustavu, što je potencijalan način onečišćenja jaja i širenja infekcije (EL-SAADONY i sur., 2023.). Perad se inficira peroralnim unosom, vrlo lako i brzo se širi unutar jata, odnosno proizvodnog objekta. Ukoliko se jato peradi zarazi kampilobakterom, infekcija u većini slučajeva perzistira do kraja proizvodnog ciklusa (HERMANS i sur., 2011.).

Nakon peroralnog unosa, *Campylobacter* kolonizira sluznicu tankog crijeva, slijepo crijevo i kloaku kao predilekcijska mjesta. Smatra se da je naseljavanje u gastrointestinalnom sustavu složen i multifaktorijski proces koji zahtjeva prilagodbu bakterije neprijateljskim uvjetima probavnog sustava (BIĐIN, 2008.). Magnituda kolonizacije kampilobakterom ovisna je o dobi peradi, načinu hranidbe, kao i soju bakterije. Kolonizaciju u probavnom sustavu peradi ne prate značajne mikroskopske niti makroskopske lezije (ZHANG i SAHIN, 2020.). Nadalje, smatra se da nakon kratkotrajne invazije unutar crijevnih epitelih stanica, bakterije ubrzo izlaze iz epitela te se počinju umnožavati unutar sluzi, što dovodi do njene povećane produkcije (VAN DEUN i sur., 2008.). Također, zbog prisustva bakterija *Campylobacter*, dolazi do aktivacije transmembranskih TL-receptora (engl. *toll-like receptors*) koji dovode do ekspresije upalnih stanica i posljedičnog porasta cirkulirajućih upalnih citokina. Osim navedenog lokalnog imunskog odgovora, dolazi i do sistemske humoralne reakcije organizma. Međutim, kako infekcija kampilobakterom ne izaziva snažnu upalnu reakciju, kao ni značajne destruktivne promjene unutar epitelih stanica crijeva, produkcija specifičnih protutijela je obično umjerena i usporena (Slika 4) (EL-SAADONY i sur., 2023.).



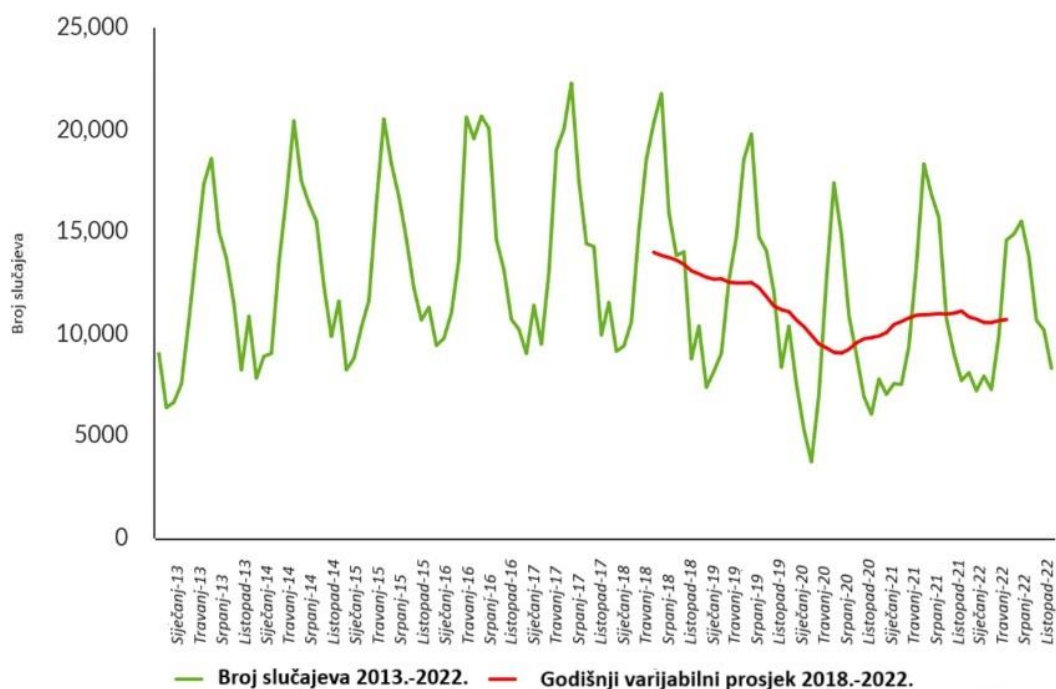
Slika 4. Kolonizacija bakterija *Campylobacter* i imunski odgovor peradi (Prilagođeno prema: EL-SAADONY i sur., 2023.)

Čimbenici virulencije bakterije *Campylobacter* su njena pokretljivosti, sposobnost adhezije za crijevni epitel, posljedična invazija i sposobnost izbjegavanja imunskog odgovora domaćina. Određeni geni bakterije *Campylobacter* sudjeluju u ulozi faktora virulencije npr. kao što su *flaA* (flagelin A), *CadF* (adhezija za fibronektin), *DnaJ* (protein toplinskog šoka), *CmeABC* (efluksna pumpa) kao i mnogi drugi (ZHANG i SAHIN, 2020.).

2.2.2. Javnozdravstveni značaj

Kampilobakterioza smatra se vodećom bakterijskom bolesti koja se prenosi hranom (engl. *food-borne disease*) u ljudi na svjetskoj razini te predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Najučestaliji uzročnici enteritisa u ljudi su *C. jejuni* i *C. coli* (D' ANGELANTONIO i sur., 2021.).

Pojavnost kampilobakterioze u ljudi pokazuje i sezonski karakter te se najveći broj slučajeva javlja u toplijim mjesecima. Izvješće o zoonozama Europske Unije iz 2023. godine, prikazuje trendove u razdoblju od 2013. do 2022. godine koji se stabilno ponavljaju iz godine u godinu, a upućuju da je vrhunac sezone bakterije *Campylobacter* u ljetnim mjesecima (Slika 5) (EFSA, 2023.).

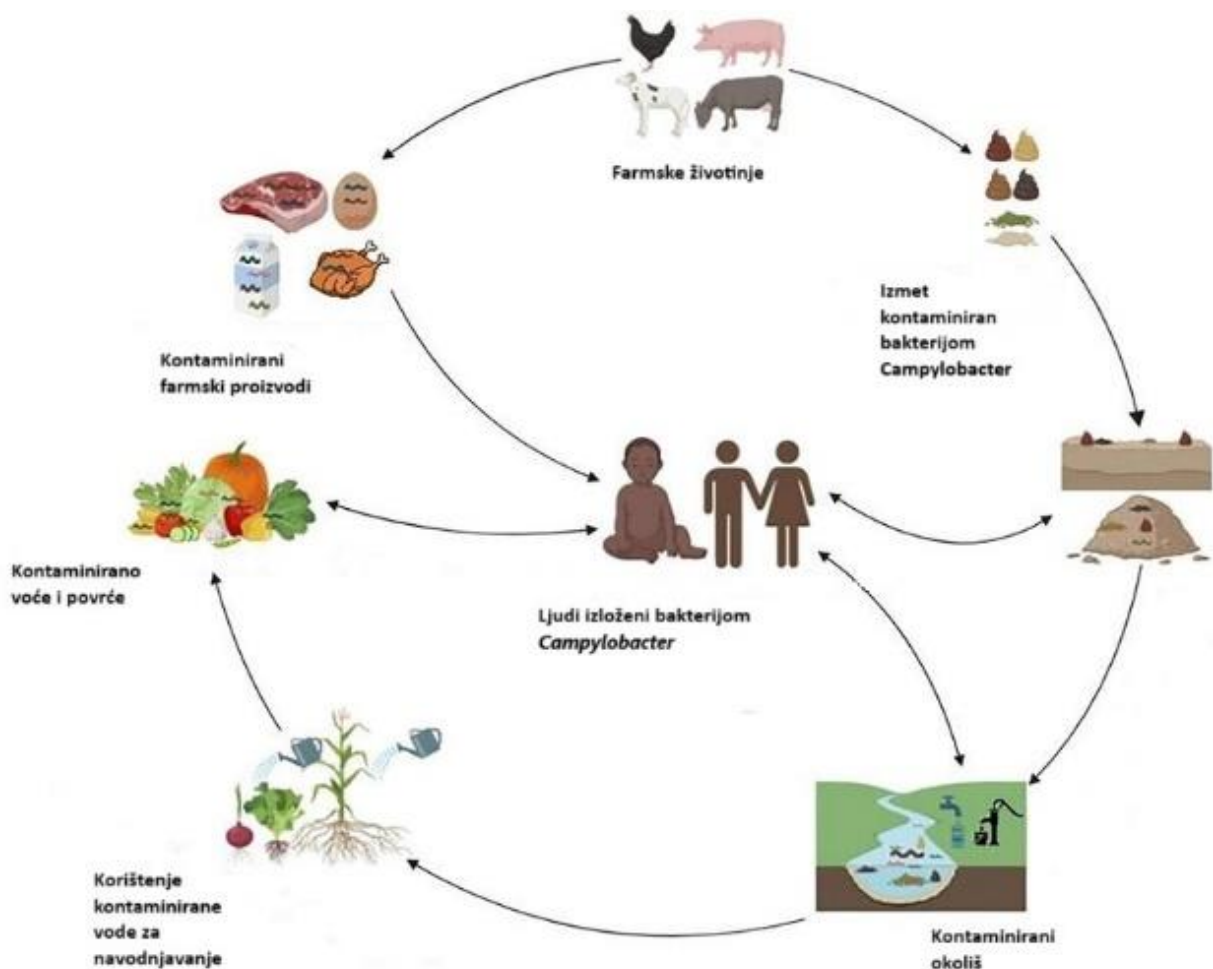


Slika 5. Prikaz sezonskih trendova prevalencije bakterije *Campylobacter* na području Europske Unije u razdoblju od 2013. do 2022. godine (Prilagođeno prema: EFSA, 2023.)

Infekcija u ljudi obično nastaje zbog neoprezne manipulacije i konzumacije sirovog ili termički nedovoljno obrađenog pilećeg mesa. Nadalje, kada je riječ o djeci, okoliš (npr. tlo) je česti izvor infekcije, uslijed loših higijenskih uvjeta i nedovoljno opranih ruku. Prevalencija kampilobakterioze posebice raste ukoliko su djeca u bliskom kontaktu s životinjama, kao potencijalnim rezervoarima kampilobaktera (KIARIE i sur., 2023.).

Voće i povrće za čiji uzgoj je korištena kontaminirana voda za natapanje, prirodno gnojivo ili tlo kontaminirano ptičjim izmetom, mogući su načini širenja zaraze (JAGANNATHAN i sur., 2022.). Voda je rijedak, ali moguć izvor infekcije za čovjeka. Postoje pojedini slučajevi kada je negazirana voda u boci ili ručno flaširana dokazano bila izvor infekcije (FACCIOLÀ i sur., 2017.). Farmske životinje u intenzivnoj proizvodnji predstavljaju još jedan od mogućih načina za prijenos bolesti na ljude. Naime, prevelika napučenost, konstantni međusobni kontakt i kontakt životinja s izmetom posebice pri lošim higijenskim uvjetima, kao i zajednička voda i hrana dovode do veće prevalencije bakterije *Campylobacter* u intenzivnoj proizvodnji naspram ekstenzivnog oblika (RAPP i sur., 2020.).

Nepasterizirano mlijeko i mliječni proizvodi također predstavljaju potencijalni izvor zaraze. Razlozi kontaminacije mlijeka potencijalno leže u goveđem izmetu kao izvoru infekcije, kontaminiranoj vodi ili izravno uslijed upale mliječne žlijezde (KAAKOUSH i sur., 2015.). Naposljetku, kućni ljubimci su još jedan od izvora infekcije za čovjeka. Smatra se da je prevalencija veća u mlađih kućnih ljubimaca te životinja koje borave vani, zbog veće izloženosti pticama i njihovom izmetu (THÉPAULT i sur., 2020.). Načini infekcije bakterijom *Campylobacter* u ljudi prikazani su na Slici 6.



Slika 6. Načini infekcije ljudi bakterijom *Campylobacter*
(Prilagođeno prema: PAINTSIL i sur., 2023.)

Većina infekcija u ljudi je samoograničavajuća, ali se može javiti i teža klinička slika poput visoke temperature, glavobolje, abdominalne boli, mučnine, povraćanja i vodenastog do krvavog proljeva koji često znaju završiti hospitalizacijom pacijenata. Uz klasičnu sliku

bakterijskog gastroenteritisa, moguće su i potencijalne post-infekcijske komplikacije kao što su Guillain-Barré sindrom, reaktivni artritis te sindrom iritabilnog crijeva (D' ANGELANTONIO i sur., 2021.).

2.2.3. Metode kontrole

2.2.3.1. Primarne mjere biosigurnosti

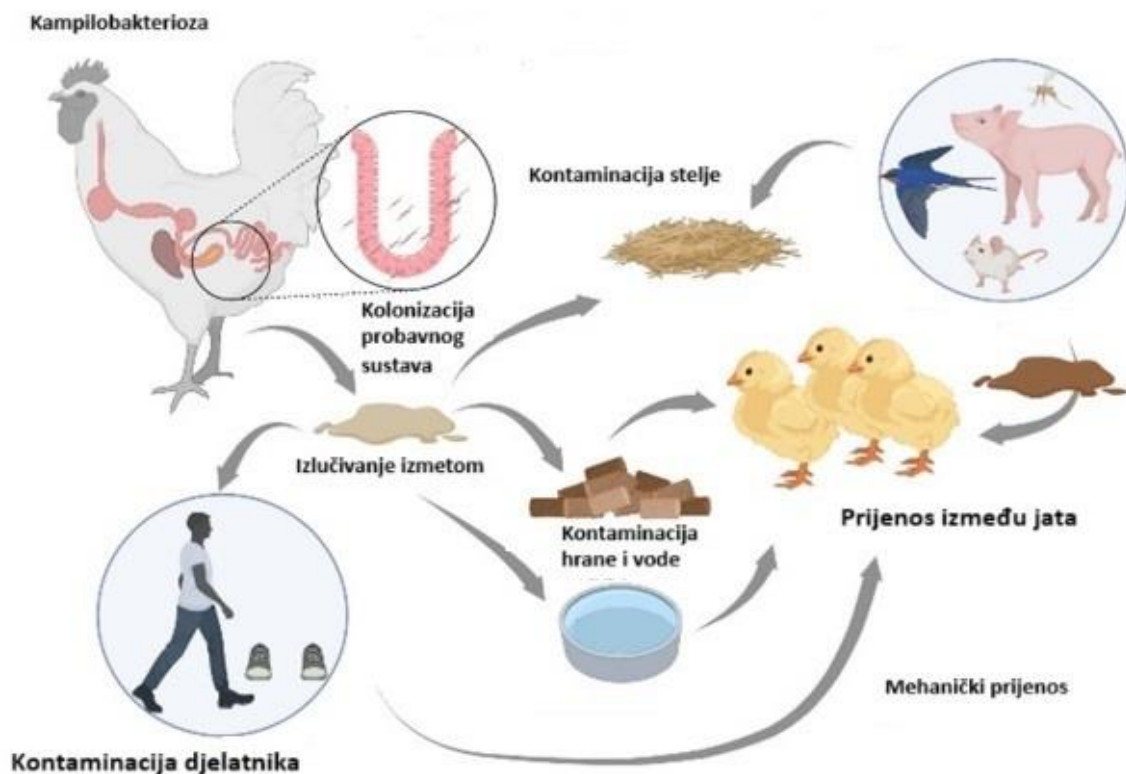
Smanjenje pojave i širenja kampilobakterioze u proizvodnim jatima započinje na samoj farmi. Kontrola kampilobakteria započinje sprječavanjem samog ulaska uzročnika na farmu i posljedične infekcije jata, a završava s klaoničkom preradom. Iz tog razloga, važno je uvesti niz strogih biosigurnosnih mjera. Najčešći propusti događaju se uslijed nepoštivanja postavljenih mjera (SKARP i sur., 2016.).

Prije samog početka proizvodnje, kao oblik dobre veterinarske prakse, uputno je korištenje samo jedne vrste životinja na farmi. Također, važno je držati se principa „sve unutra – sve van“ (engl. *all-in, all-out*) na kraju svakog proizvodnog procesa, kao i provoditi pravilan odmor objekta uz temeljito čišćenje i dezinfekciju. Također, kako bi samo čišćenje prostora bilo lakše, potrebno je izgraditi sve površine od materijala kojeg je lako održavati. Važno je izraditi detaljan plan biosigurnosnih mjera, a kako bi njihovo provođenje bilo uspješno, svi djelatnici trebaju proći kroz potrebnu edukaciju o navedenim mjerama kako bi imali bolje razumijevanje o njihovoj važnosti te mogućim posljedicama ukoliko ih se ne poštuje (WOAH, 2022.).

Čovjek na svojoj odjeći, obući i koži vrlo lako može prenijeti mikroorganizme na jata u proizvodnom procesu. Upravo zbog toga, potrebno je uvesti dezinfekcijske barijere na svim mjestima mogućeg prijenosa, uvesti redovitu higijenu ruku osoblja i opreme koja je u kontaktu sa životinjama. Također, važno je da osoblje koristi zasebnu odjeću i obuću kako bi se smanjila kontaminacija različitim uzročnicima, pa tako i bakterijom *Campylobacter* (LU i sur., 2021.).

Pojilice i hranilice su česti izvor infekcije za proizvodnu perad zbog čega je potrebno njihovo redovito i temeljito čišćenje i dezinfekcija (SADEK i sur., 2023.). Važan izvor infekcije također predstavljaju insekti, glodavci i divlje životinje. Potrebno je mehanički osigurati zaštitu od insekata postavljanjem mreža, a glodavce je potrebno kontrolirati redovitom deratizacijom svih prostorija i okoliša farme. Naposljetku, ulazak divljih i domaćih životinja potrebno je onemogućiti mehaničkim zaštitama na cijelom području farme peradi (TAHA-ABDELAZIZ i sur., 2023.).

Prilikom izmjene jata, važan je naglasak na zbrinjavanju stelje. U trenutku završetka proizvodnog procesa, uputno je, držati se pravila „sve unutra – sve van“, što se odnosi i na stelju. Važno je stelju ukloniti na siguran način koji ne dovodi do nepotrebnog širenja potencijalnih patogenih mikroorganizama. Ukoliko se stelja na uklanja, potrebno ju je temeljito dekontaminirati kako bi se spriječila infekcija sljedećeg jata. Uz stelju, također je potrebno dezinficirati svu opremu i pribor koja je bila u kontaktu sa životinjama na tom prostoru (WOAH, 2022.). Načini prijenosa bakterije *Campylobacter* na farmi prikazani su na Slici 7.



Slika 7. Prijenos bakterije *Campylobacter* na farmi
(Prilagođeno prema: TAHA-ABDELAZIZ i sur., 2023.)

2.2.3.2. Imunoprofilaksa

Cijepljenje peradi protiv kampilobakterioze u proizvodnji metoda je koja do danas još nije u potpunosti razrađena i standardizirana za upotrebu u svakodnevnoj praksi. Iako se tijekom godina pokušavalo razviti učinkovito cjepivo i unatoč mnogim uspjesima u redukciji bakterija nakon administracije cjepiva, njihova učinkovitost i dalje je suviše varijabilna da bi došlo do njene komercijalizacije i redovite upotrebe u sprječavanju kampilobakterioze u peradi (PUMTANG-ON i sur., 2021.).

Jedno od prvih istraženih vrsta cjepiva protiv bakterije *Campylobacter* napravljeno je od cijele stanice bakterije. Korištena su živa, kao i mrtva cjepiva s različitim metodama primjene. Eksperimentalna istraživanja pokazuju raznolike rezultate, smanjenje prevalencije kampilobaktera nakon cijepljenja je 16-93%, što je u konačnici nedovoljno pouzdano za njegovu komercijalnu proizvodnju i upotrebu u peradarskoj industriji (MEUNIER i sur., 2016.). Nadalje, razmotrena je mogućnost upotrebe subjediničnih cjepiva. Za njihovu proizvodnju koriste se određene imunogene antigenske sastavnice bakterije *Campylobacter* koja izaziva snažnu reakciju imunskog sustava te potiče proizvodnju specifičnih protutijela. Međutim, iako je došlo do porasta protutijela u krvnom serumu, koncentracija protutijela u probavnom sustavu bila je nedovoljna u redukciji bakterije *Campylobacter*, što je u konačnici rezultiralo nezadovoljavajućim rezultatom u zaštiti organizma od infekcije (HAEMS i sur., 2023.). Rekombinantna cjepiva još su jedan pokušaj u borbi protiv kampilobakterioze. Korištenjem metode rekombinacije DNK, određena se visokoimunogena antigenska komponenta bakterije ubacuje u stanicu nositeljicu (vektor) te se na taj način inducira replikacija specifičnog antigena u visokim koncentracijama u svrhu poticanja imunodne reakcije. Bez obzira na obećavajuće rezultate, višekratna aplikacija cjepiva kroz proizvodni proces, podiže pitanje praktičnosti, a korištenje određenih stanica vektora pokazuju nezadovoljavajuće razine kolonizacije probavnog sustava za izazivanje dostatne imunološke reakcije (TAHA-ABDELAZIZ i sur., 2023.).

Posljednjih nekoliko godina, razmatra se korištenje cjepiva na bazi nanočestica. Metodom enkapsulacije, koriste se mnoge nanočestice čija je uloga očuvanje strukture bakterijskog antigena, koji zatim induciraju proizvodnju specifičnih protutijela. S obzirom da je upotreba takvih čestica još nedovoljno istražena, praktična upotreba još nije zaživjela (DAI i sur., 2020.). Unatoč uložnim naporima, nijedna navedena skupina cjepiva nije pružila sveobuhvatnu zaštitu u borbi protiv kampilobaktera, međutim mogla bi biti važna odskočna daska za njihov razvitak u budućnosti.

2.3. Primjena bakteriofaga

2.3.1. Terapija

Terapijska primjena bakteriofaga može započeti u kasnijim danima života peradi (od 5. tjedna nadalje), kako bi se završetkom proizvodnog procesa broj koloniziranih bakterija smanjio. Međutim, smatra se da primjena u ranijim danima života (od prvog do drugog tjedna),

uz kontinuiranu aplikaciju kroz više dana, te uz davanje *booster* doze pred kraj proizvodnje, daje značajnije rezultate u redukciji bakterija roda *Campylobacter* u probavnom sustavu i potom njihovom izlučivanju u izmetu (TAHA-ABDELAZIZ i sur., 2023.).

Nadalje, važno je pažljivo odabrati vrstu bakteriofaga s obzirom na prisutne sojeve kampilobaktera na samoj farmi. Potrebno je imati individualan pristup od farme do farme, a smatra se da bi se izolacija bakteriofaga trebala vršiti korištenjem uzoraka prisutnih inficiranih životinja, u kojoj se nalazi određeni soj bakterije. Time se, prilikom izolacije, umnožavaju autogeni bakteriofagi koji specifično djeluju na ciljani soj bakterije prisutan na farmi na kojoj je došlo do pojave bolesti (CANETE, 2018.).

Aplikacija bakteriofaga u jatima peradi trebala bi biti što jednostavnija kako bi se mogla implementirati u svakodnevnoj praksi. Iz tog razloga, bakteriofagi se najčešće dodaju u hranu ili vodu za životinje (KITTLER i sur., 2013.). Također, treba obratiti pažnju na doziranje terapije bakteriofagima. Naime, preniska koncentracija bakteriofaga ne dovodi do potrebite zaštite od bakterija roda *Campylobacter*, zbog čega je uputno korištenje visokog titra bakteriofaga u uspješnom sprječavanju infekcije (JORDÁ i sur., 2023.). U terapiji bakteriofagima može se koristiti jedna ili više vrsta bakteriofaga, tj. koktela bakteriofaga. Primjenom koktela bakteriofaga, povećava se raspon ciljanih bakterijskih domaćina, zbog raznovrsnih načina adhezije za površinske bakterijske receptore, čime se postiže veća redukcija kampilobaktera u probavnom sustavu peradi. Uputno je i korištenje različitih vrsta bakteriofaga, s obzirom na njihove litičke karakteristike, što dodatno pospješuju smanjenje kampilobaktera (PEH i sur., 2023.). Konačno, korištenjem koktela bakteriofaga ograničava se bakterijska adaptibilnost, čime se smanjuje vjerojatnost nastanka rezistencije (ROGOVSKI i sur., 2021.).

Za razliku od primjene antibiotske terapije, gdje je uspješnost u direktnoj korelaciji s osjetljivošću bakterije na antibiotik, u terapiji upotrebom bakteriofaga osjetljivost na antimikrobnu terapiju ne igra ulogu u njegovoj efektivnosti u redukciji bakterija. Nadalje, specifičnost bakteriofaga za određenog domaćina ne dovodi do poremećaja ravnoteže crijevne mikroflore, odnosno nastanka disbioze, što je čest slučaj u primjeni antimikrobne terapije. Iz navedenih razloga, terapija životinja i ljudi upotrebom bakteriofaga, smatra se potencijalnim rješenjem u borbi protiv rastućeg problema bakterijske rezistencije (USHANOV i sur., 2020.).

2.3.2. Dodaci hrani

Manipulacijom probavne mikroflore u peradi nastoji se postići smanjenje kolonizacije bakterije *Campylobacter* u probavnom sustavu. Također, njihovim korištenjem potencijalno bi se mogla smanjiti upotreba antimikrobnih tvari zbog rastućeg problema rezistencije i pojave multirezistentnih sojeva bakterija (TAHA-ABDELAZIZ i sur., 2023.). U tu svrhu, dodaci koji se mogu koristiti su prehrambeni prebiotici, žive probiotičke bakterije kao i njihovi produkti, galakto-olisaharidi (GOS), organske kiseline, Omega-3 masne kiseline, enzimi, bakteriocini i različiti fitogeni aditivi (SVETICH i STERN, 2010.; PUVAČA i sur., 2013.; ABD EL-HACK i sur. 2022.). Sve navedene skupine djeluju na povećanje konverzije hrane, induciraju rast životinja te ono najvažnije, potiču inhibiciju kolonizacije patogene bakterijske mikroflore u probavnom sustavu peradi (TAHA-ABDELAZIZ i sur., 2023.).

Uz navedene dodatke prehrani, valja spomenuti kompetitivnu ekskluziju kao moguću metodu smanjenja prevalencije kampilobakterioze. Kompetitivna ekskluzija uključuje aplikaciju živih nepatogenih crijevnih bakterija odrasle peradi i potom njihove aplikacije (u obliku spreja ili u vodi) jednodnevnim pilićima kako bi se ubrzao razvoj bogatije crijevne mikroflore. Time se pokušava postići većinski udio korisnih crijevnih bakterija naspram patogenih, uključujući i bakterije *Campylobacter*. Na taj način postiže se veća otpornost mlade peradi u borbi protiv patogenih bakterija, čime se potiče njihovo sveobuhvatno zdravlje i razvoj u ranijim danima (SZOTT i sur., 2022.).

Upotreba bakteriofaga još jedna je učinkovita metoda u svrhu prevencije uporabe klasične antimikrobne terapije. Prednosti uporabe bakteriofaga jest njihova jednostavna izolacija, visoka specifičnost za određeni soj bakterije, kao i očuvanje preostale crijevne mikroflore, čime se sprječava nastanak disbioze probavnog sustava, što je slučaj prilikom korištenja antibiotika širokog spektra (AL HAKEEM i sur., 2022.). Put aplikacije bakteriofaga u proizvodnim jatima najčešće je *per os*. Moguće je korištenje jedne vrste bakteriofaga, međutim, uputno je korištenje dvije ili više vrsta, tzv. koktela bakteriofaga, zbog šireg spektra djelovanja, čime se postiže značajniji učinak u smanjenju kolonizacije bakterijom *Campylobacter* (BIANCHESSI i sur., 2024.).

2.3.3. Dekontaminacija trupova

Mjere kontrole na samoj farmi, koje su ranije navedene, nisu uvijek dovoljne za uspješnu borbu u eliminaciji bakterija roda *Campylobacter*. Nakon provedenih mjera kontrole

na samoj farmi, transport je iduća kritična točka potencijalne kontaminacije. U vrijeme transporta, životinje se nalaze u transportnim sanducima, u skućenom prostoru i zbog utjecaja stresa, izlučivanje kampilobaktera izmetom je povećano, a time se dodatno povećava i rizik od kontaminacije. Preventivne kontrolne mjere koje bi se trebale implementirati u trenutku prijevoza peradi su smanjenje duljine vožnje uz temeljito čišćenje i dezinfekciju transportnih sanduka, svih korištenih alata, kao i samih vozila za prijevoz životinja (MORGAN i sur., 2022.).

Nakon dolaska u klaonicu, postoji više mjera kontrole koje se mogu provesti u svrhu smanjenja kontaminacije trupova. Postoje tri metode dekontaminacije trupova, a to su fizikalne, kemijske i biološke. Fizikalna dekontaminacija trupova uključuje ispiranje trupova s velikom količinom vode, upotreba hladnoće (smrzavanje) ili topline (para) te ultraljubičastog zračenja. Ispiranje trupova moguće je korištenjem tople ili hladne vode. Svrha ispiranja je uklanjanje organske materije poput izmeta, krvi ili prljavštine. Smrzavanje trupova obično se vrši na temperaturi od -20°C . Navedena metoda ne dovodi do velikog smanjenja broja bakterija ali se često smatra korisnom početnom metodom dekontaminacije. Upotreba topline pokazuje učinkovitije rezultate, međutim, na taj način dolazi do promjene senzornih svojstava mesa, što negativno utječe na potrošače. Naposljetku, ultraljubičasto zračenje pokazalo se nepouzdanim iz praktičnih razloga, jer je teško postići ravnomjernu penetraciju zraka duž cijele površine trupa (CORRY i sur. 2017.). Kemijske metode kontaminacije uključuju upotrebu organskih kiselina (vinska, mliječna i mravlja), fosfata, soli masnih kiselina, klornih preparata, biljnih ekstrakata i kvarternih amonijevih spojeva. Kemijske metode većinom pokazuju uspješnu redukciju bakterija roda *Campylobacter*, međutim prilikom njihove upotrebe treba imati na umu ponekad nepredvidivu prirodu određenih spojeva, kao potencijalne toksične učinke koji u konačnici mogu utjecati na ljudsko zdravlje i okoliš (RIEDEL i sur., 2009.).

Biološke metode smatraju se „prirodnom“ metodom dekontaminacije. Uključuje upotrebu probiotskih bakterija (npr. *Lactobacillus* spp.), bakteriocina (npr. nizin) i bakteriofaga. Bakteriocini su antimikrobni peptidi raznih Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija koji imaju sposobnost inhibicije rasta patogenih bakterija. Upotrebom bakteriocina u hrani proizvodne peradi, nekoliko dana prije kraja proizvodnog procesa, dovodi do smanjenja koncentracije kampilobaktera na trupovima peradi (SVETECH i STERN, 2010.). Probiotici su se također pokazali uspješnima u redukciji kampilobaktera. Kako je već navedeno, korištenje probiotika u primarnoj proizvodnji uspješno smanjuje kolonizaciju u probavnom sustavu

peradi, što se onda i reflektira na smanjenu koncentraciju na trupovima prilikom klaoničke obrade (SMIALEK i sur., 2018.).

Aplikacija visokog titra specifičnih bakteriofaga na kožu peradi također pridonosi smanjenju koncentracije kampilobaktera na trupovima. Istraživanja su provedena na ohlađenim (4°C) i smrznutim (-20°C) uzorcima te se pokazalo da najbolje rezultate pokazuje kombiniranje metode smrzavanja trupova uz aplikaciju specifičnih bakteriofaga. Upravo zbog toga, smatra se da isključiva upotreba specifičnih bakteriofaga u smanjenju koncentracije bakterija iz roda *Campylobacter* nije dovoljna te se treba koristiti u kombinaciji s drugim metodama dekontaminacije kako bi se dobili zadovoljavajući rezultati (ATTERBURY i sur., 2003.).

2.3.4. Dekontaminacija površina

Higijenske mjere (čišćenje i dezinfekcija) igraju značajnu ulogu u sprječavanju prijenosa bakterije *Campylobacter*, te ih je potrebno implementirati u svim fazama proizvodnje hrane. Za dezinfekciju površina koriste se mnoga antimikrobna sredstva (npr. klorni preparati ili organske kiseline) čija upotreba s vremenom može dovesti do razvoja bakterijske rezistencije i nastanka biofilma (JORDÁ i sur., 2023.).

Biofilm je složena struktura načinjena od bakterija i drugih mikroorganizama u gustoj formaciji koje tvore sustav kanala za prijenos hranjivih tvari te je njegova osobina stvaranje rezistencije na dezinficijense (SHARMA i sur., 2023.). Iz tog razloga sve više se razmatra upotreba bakteriofaga umjesto klasičnih dezinficijensa u svrhu dekontaminacije površina. Bakteriofagi se smatraju netoksičnima, uspješno eliminiraju bakterije na površinama i mogu degradirati strukturu biofilma pomoću enzima depolimeraze, čime dolazi do uništenja prisutnih bakterija i nemogućnosti regeneracije biofilma (JORDÁ i sur., 2023.).

2.4. Program kontrole

2.4.1. Zakonska regulativa za kontrolu pojavnosti bakterije *Campylobacter*

Pravilnikom o utvrđivanju prevalencije i otpornosti bakterija roda *Campylobacter* spp. na antimikrobne pripravke u jatima tovnih pilića i utvrđivanju prevalencije bakterija *Campylobacter* spp. i *Salmonella* spp. u trupovima tovnih pilića (NN 31/2010), nalaže se pravilno ophođenje prilikom provedbe uzorkovanja sve do dobivanja potrebitih izolata i njihove pohrane te izrade izvješća na temelju dobivenih rezultata.

Pravilnikom se nalaže da uzorkovanje provodi Uprava za veterinarstvo, odnosno nacionalni referentni laboratoriji pod njezinim nadzorom. U skladu s prikupljenim i analiziranim podacima, Uprava priprema godišnje nacionalno izvješće prevalencije bakterija *Campylobacter* spp. i *Salmonella* spp.. Izvješće se potom prilaže Europskoj agenciji za sigurnost hrane (EFSA) u svrhu praćenja prevalencije navedenih bakterija na razini Europske Unije. Pravilnikom se također propisuje veličina reprezentativnog uzorka, metoda pravilnog prikupljanja uz njihovu minimalnu kontaminaciju, pohrana, označavanje i transport do nacionalnih referentnih laboratorija. Nakon primitka uzoraka, navedena su pravila određivanja, identifikacije i kvantifikacije bakterija *Campylobacter* u navedenim laboratorijima, metode kontrole kvalitete izolata te potrebno testiranje rezistentnosti na antimikrobne pripravke. Navedeni su obvezni antimikrobni pripravci potrebni u svrhu prikaza osjetljivosti izolata bakterije *Campylobacter*, te su prikazani u Tablici 1.

Tablica 1. Prikaz antimikrobnih pripravaka i odgovarajućih graničnih vrijednosti u svrhu utvrđivanja osjetljivosti bakterija *Campylobacter* (Preuzeto iz: NN 31/2010)

	Antimikrobni pripravak	Granična vrijednost (mg/L) R >
Campylobacter jejuni	Eritromicin	4
	Ciprofloksacin	1
	Tetraciklin	2
	Streptomycin	2
	Gentamicin	1
Campylobacter coli	Eritromicin	16
	Ciprofloksacin	1
	Tetraciklin	2
	Streptomycin	4
	Gentamicin	2

Pravilnik o učestalosti uzorkovanja trupova, mljevenog mesa i mesnih pripravaka te uvjetima i načinu smanjenja broja elementarnih jedinica uzorka u objektima manjeg kapaciteta proizvodnje (NN 109/2022) izrađen je temeljem Zakona o higijeni hrane i mikrobiološkim

kriterijima za hranu (NN 83/2022). Učestalost uzorkovanja subjekata u poslovanju s hranom proizlazi iz Uredbe Komisije (EZ) 2073/2005 o mikrobiološkim kriterijima za hranu. Pravilnik nalaže da je učestalost uzorkovanja u direktnoj svezi s kapacitetom proizvodnje subjekata u poslovanju s hranom, zbog čega povećanje proizvodnog kapaciteta dovodi do porasta učestalosti uzorkovanja (Tablica 2). Navedene granične vrijednosti prisutnosti bakterija roda *Campylobacter* kao i njihova karakterizacija s obzirom na prisutnost bakterije u uzorcima prikazane su u Tablici 3.

Tablica 2. Učestalost uzorkovanja s obzirom na veličinu proizvodnog kapaciteta (Preuzeto iz: NN 109/2022)

	Godišnji kapacitet proizvodnje	Učestalost uzorkovanja	
		Početna učestalost uzorkovanja	Smanjena učestalost uzorkovanja (kod zadovoljavajućih rezultata)
B1	od 100.001 do 1.000.000 brojlera	Salmonella spp. i Campylobacter spp.: 5 uzoraka u svaka 2 tjedna 3 mjeseca uzastopno	Salmonella spp. i Campylobacter spp.: 5 uzoraka jednom u mjesecu
	od 10.001 do 100.000 pura	Salmonella spp.: 5 uzoraka u svaka 2 tjedna 3 mjeseca uzastopno	Salmonella spp.: 5 uzoraka jednom u mjesecu
B2	od 5.501 do 100.000 brojlera	Salmonella spp. i Campylobacter spp.: 5 uzoraka svaka 2 mjeseca 3 puta uzastopno	Salmonella spp. i Campylobacter spp.: 5 uzoraka kvartalno
	od 5.501 do 10.000 pura	Salmonella spp.: 5 uzoraka svaka 2 mjeseca 3 puta uzastopno	Salmonella spp.: 5 uzoraka kvartalno
B3	do 5.500 brojlera	Salmonella spp. i Campylobacter spp.: 5 uzoraka svaka 3 mjeseca 2 puta uzastopno	Salmonella spp. i Campylobacter spp.: 5 uzoraka u polugodištu
	do 5.500 pura	Salmonella spp.: 5 uzoraka svaka 3 mjeseca 2 puta uzastopno	Salmonella spp.: 5 uzoraka u polugodištu

Tablica 3. Granične vrijednosti prisutnosti bakterija *Campylobacter* spp. i *Salmonella* spp. (Preuzeto iz: NN 109/2022)

BROJLERI, PURE		
	Zadovoljavajuće	Nezadovoljavajuće
Salmonella spp.	prisutnost utvrđena u ≤ 3 od 30 ispitivanih uzoraka ¹) (vrijedi samo za B1)	prisutnost utvrđena u $>$ od 3 od 30 ispitivanih uzoraka (vrijedi samo za B1)
Campylobacter spp.(kategorija B1)	ako je najviše u 9 (c) od 30 (n) ispitivanih uzoraka utvrđena veća vrijednost od m ²) od 1. 1. 2025. ako je najviše u 6 (c) od 30 (n) ispitivanih uzoraka utvrđena veća vrijednost od m	ako je u više od 9 (c) od 30 (n) ispitivanih uzoraka utvrđena veća vrijednost od m od 1. 1. 2025. ako je u više od 6 (c) od 30 (n) ispitivanih uzoraka utvrđena veća vrijednost od m
Campylobacter spp.(kategorija B2)	ako je najviše u 5 (c) od 15 (n) ispitivanih uzoraka utvrđena veća vrijednost od m ²) od 1. 1. 2025. ako je najviše u 3 (c) od 15 (n) ispitivanih uzoraka utvrđena veća vrijednost od m	ako je u više od 5 (c) od 15 (n) ispitivanih uzoraka utvrđena veća vrijednost od m od 1. 1. 2025. ako je u više od 3 (c) od 15 (n) ispitivanih uzoraka utvrđena veća vrijednost od m
Campylobacter spp.(kategorija B3)	ako je najviše u 3 (c) od 10 (n) ispitivanih uzoraka utvrđena veća vrijednost od m ²) od 1. 1. 2025. ako je najviše u 2 (c) od 10 (n) ispitivanih uzoraka utvrđena veća vrijednost od m	ako je u više od 3 (c) od 10 (n) ispitivanih uzoraka utvrđena veća vrijednost od m od 1. 1. 2025. ako je u više od 2 (c) od 10 (n) ispitivanih uzoraka utvrđena veća vrijednost od m

2.4.2. Zakonska regulativa terapijske upotrebe bakteriofaga

Uredba (EU) 2019/6 Europskog parlamenta i Vijeća o veterinarsko-medicinskim proizvodima (VMP), točnije Aneks II navedene Uredbe, nalaže nova pravila za inovativne VMP, takozvane „nove terapije“ (engl. *novel therapy*). Navedeni su zakonski okviri usmjereni na borbu protiv rastućeg problema antimikrobne rezistencije, poticanju razvoja alternativnih rješenja u liječenju te stvaranju jasno definiranih pravila u njihovom nastajanju.

Istraživanja mogućnosti primjene novih terapija u veterinarskoj, kao i humanoj medicini, u značajnom je porastu zadnjih nekoliko godina. Dosadašnji rezultati ukazuju na visok potencijal u liječenju životinja i ljudi u budućnosti. Uredba definira kategorije novih terapija, a u njih spada genska terapija, stanična terapija, terapija krvnim pripravcima, pripravci dobiveni nanotehnologijom kao i terapija bakteriofagima (fagoterapija) (BOYLE i VON MÜHLENEN, 2022.).

S obzirom na inovativnost terapije bakteriofagima, javila se potreba za detaljnijim vodičem za njihovu upotrebu, zbog čega je Europska agencija za lijekove (EMA) izdala smjernice za dokaz kvalitete, sigurnosti i učinkovitosti terapije bakteriofagima (EMA, 2023.). Međutim, unatoč novim koracima u zakonskoj regulativi, smatra se kako je potreban daljnji napredak u autorizaciji terapije bakteriofagima, što bi konačno rezultiralo njihovom komercijalnom upotrebom u liječenju (BYRNE, 2023.).

3. ZAKLJUČCI

1. Kampilobakterioza je bakterijska zoonoza uzrokovana bakterijom iz roda *Campylobacter*. Najznačajniji rezervoar bolesti je proizvodna perad u kojih se bakterija nastanjuje u probavnom sustavu te se izmetom izlučuje u okoliš.
2. Bolest u ljudi predstavlja značajan javnozdravstveni problem te se smatra najprevalentnijom bolesti koja se prenosi putem hrane. Porastom antimikrobne rezistencije bakterije *Campylobacter* traga se za novim rješenjima u terapiji.
3. Specifično bakteriocidno djelovanje bakteriofaga na ciljane sojeve bakterija predstavlja alternativno rješenje u terapiji kampilobakterioze i potencijalan je odgovor na problem antimikrobne rezistencije.
4. Terapija bakteriofagima smatra se bezopasnom i netoksičnom za životinje i ljude, a u peradarstvu se može koristiti u raznim fazama proizvodnje od farne do klaoničke obrade.
5. Prednosti upotrebe bakteriofaga uključuju njihov specifični spektar djelovanja, rijetki nastanak bakterijske rezistencije, očuvanje crijevne mikroflore peradi te posljedično smanjenje prevalencije kampilobakterioze u peradi i ljudi.

4. LITERATURA

ABD EL-HACK, M. E., M. T. EL-SAADONY, H. M. SALEM, A. M. EL-TAHAN, M. M. SOLIMAN, G. B. A. YOUSSEED, A. E. TAHA, S. M. SLIMAN, A. E. AHMED, A. F. EL-KOTT, K. M. AL SYAAD, A. A. SWELUM (2022): Alternatives to antibiotics for organic poultry production: types, modes of action and impacts on bird's health and production. *Poult. Sci.* 101, 101696.

ABD-EL WAHAB, A., S. BASIOUNI, H. R. EL-SEEDI, M. F. E. AHMED, L. R. BIELKE, B. HARGIS, G. TELLEZ-ISAIAS, W. EISENREICH, H. LEHNHERR, S. KITTLER, A. A. SHEHATA, C. VISSCHER (2023): An overview of the use of bacteriophages in the poultry industry: Successes, challenges, and possibilities for overcoming breakdowns. *Front. Microbiol.* 14, 1136638.

AKHWALE, J. K., M. ROHDE, C. ROHDE, B. BUNK, C. SPRÖER, H. I. BOGA, H.P. KLENK, J. WITTMANN (2019): Isolation, characterization and analysis of bacteriophages from the haloalkaline lake Elmenteita, Kenya. *PLoS. One.* 14, 0215734.

AL HAKEEM, W. G., S. FATHIMA, R. SHANMUGASUNDARAM, R. K. SELVARAJ (2022): *Campylobacter jejuni* in Poultry: Pathogenesis and Control Strategies. *Microorganisms.* 10, 2134.

ALHARBI, N. M., M. M. ZIADI (2021): Wastewater as a fertility source for novel bacteriophages against multi-drug resistant bacteria. *Saudi. J. Biol. Sci.* 28, 4358-4364.

ATTERBURY, R. J., P. L. CONNERTON, C.E. DODD, C. E. REES, I. F. CONNERTON (2003): Application of host-specific bacteriophages to the surface of chicken skin leads to a reduction in recovery of *Campylobacter jejuni*. *Appl. Environ. Microbiol.* 69, 6302-6306.

BIANCHESSI, L., G. DE BERNARDI, M. VIGORELLI, P. DALL'ARA, L. TURIN (2024): Bacteriophage Therapy in Companion and Farm Animals. *Antibiotics.* 13, 294.

BIĐIN, Z. (2008): Bolesti peradi. *Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb*, str. 247-249.

BOYLE, C., E. VON MÜHLENEN (2022): A New Era for Novel Therapies in Animal Health. *Sidley. Chicago, SAD.*

<https://www.sidley.com/en/insights/publications/2022/01/a-new-era-for-novel-therapies-in-animal-health> (02.09.2024.)

BYRNE, J. (2023): EMA approves phage therapy guidelines. Feed Navigator.

<https://www.feednavigator.com/Article/2023/10/17/EMA-adopts-phage-therapy-guidelines> (03.09.2024)

CANETE, C. (2018): Bacteriophage therapy: an analysis of the European regulatory framework and its proposals for amendment. Magistarski rad, Universität Bonn, Die Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät, Bonn, Njemačka.

CHINIVASAGAM, H. N., W. ESTELLA, L. MADDOCK, D. G. MAYER, C. WEYAND, P. L. CONNERTON, I. F. CONNERTON (2020): Bacteriophages to Control *Campylobacter* in Commercially Farmed Broiler Chickens, in Australia. *Front. Microbiol.* 11, 632.

CORRY, J., F. JØRGENSEN, G. PURNELL, J. CHRISTIAN, R. PINHO, S. J. JAMES (2017): Reducing campylobacter cross-contamination during poultry processing. Food Standards Agency. https://www.food.gov.uk/sites/default/files/media/document/reducing-campylobacter-cross-contamination-during-poultry-processing_0.pdf (29.08.2024.)

DAI, L., O. SAHIN, M. GROVER, Q. ZHANG (2020): New and alternative strategies for prevention, control, and treatment of antibiotic-resistant *Campylobacter*. *Transl. Res.* 223, 76-88.

D'ANGELANTONIO, D., S. SCATTOLINI, A. BONI, D. NERI, G. DI SERAFINO, P. CONNERTON, I. CONNERTON, F. POMILIO, E. DI GIANNATALE, G. MIGLIORATI, G. APREA (2021): Bacteriophage Therapy to Reduce Colonization of *Campylobacter jejuni* in Broiler Chickens before Slaughter. *Viruses.* 13, 1428.

EFSA (2023): The European Union One Health 2022 Zoonoses Report. *EFSA. J.* 21, 8442.

ELAHI, Y., J. NOWROOZI, R. M. N. FARD (2021): Isolation and characterization of bacteriophages from wastewater sources on *Enterococcus* spp. isolated from clinical samples. *Iran. J. Microbiol.* 13, 671-677.

EL-SAADONY, M. T., A. M. SAAD, T. YANG, H. M. SALEM, S. A. KORMA, A. EZZAT AHMED, W. F. A. MOSA, T. A. ABD EL-MAGEED, S. SELIM, S. K. AL JAOUNI, R. A.

ZAGHLOUL, M. E. ABD EL-HACK, K. A. EL-TARABILY, S. A. IBRAHIM (2023): Avian campylobacteriosis, prevalence, sources, hazards, antibiotic resistance, poultry meat contamination, and control measures: a comprehensive review. *Poult. Sci.* 102, 102786.

EMA (2023.): Guideline on quality, safety and efficacy of veterinary medicinal products specifically designed for phage therapy. European Medicines Agency. <file:///C:/Users/ikoruga/Desktop/Reference%202/EMA-Guideline%20on%20quality,%20safety%20and%20efficacy%20of%20veterinary.pdf> (27.08.2024.)

EUROPSKI PARLAMENT I VIJEĆE (2019): Uredba Europskog parlamenta i Vijeća o veterinarsko-medicinskim proizvodima, Bruxelles, Belgija. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0006> (05.09.2024.)

FACCIOLÀ, A., R. RISO, E. AVVENTUROSO, G. VISALLI, S. A. DELIA, P. LAGANÀ (2017): *Campylobacter*: from microbiology to prevention. *J. Prev. Med. Hyg.* 58, 79-92.

FORTIER, L. C., O. SEKULOVIC (2013): Importance of prophages to evolution and virulence of bacterial pathogens. *Virulence.* 4, 354-365.

FURMEG, S., K. MARKOV, Ž. CVETNIĆ, M. BENIĆ, V. JAKI TKALEC (2024): Pojavnost *Campylobacter* spp. u koži vratova i u svježem pilećem mesu kao vodećeg uzročnika bakterijskog trovanja hranom. *Veterinarska stanica.* 55, 13-23.

HAEMS, K., N. VAN RYSELBERGHE, E. GOOSSENS, D. STRUBBE, G. RASSCHAERT, A. MARTEL, F. PASMANS, A. GARMYN (2023): Reducing *Campylobacter* colonization in broilers by active immunization of naive broiler breeders using a bacterin and subunit vaccine. *Poult. Sci.* 102, 103075.

HERMANS, D., K. VAN DEUN, A. MARTEL, F. VAN IMMERSEEL, W. MESSENS, M. HEYNDRIKX, F. HAESBROUCK, F. PASMANS (2011): Colonization factors of *Campylobacter jejuni* in the chicken gut. *Vet. Res.* 42, 82.

JAGANNATHAN, B. V., M. DAKOSKE, P. P. VIJAYAKUMAR (2022): Bacteriophage-mediated control of pre- and post-harvest produce quality and safety. *LWT.* 169, 113912.

JANEŽ, N., C. LOC-CARRILLO (2013): Use of phages to control *Campylobacter* spp.. J. Microbiol. Methods. 95, 68-75.

JORDÁ, J., L. LORENZO-REBENAQUE, L. MONTORO-DASI, A. MARCO-FUERTES, S. VEGA, C. MARIN (2023): Phage-Based Biosanitation Strategies for Minimizing Persistent *Salmonella* and *Campylobacter* Bacteria in Poultry. Animals. 13, 3826.

KAAKOUSH, N. O., N. CASTAÑO-RODRIGUEZ, H. M. MITCHELL, S. M. MAN (2015): Global Epidemiology of *Campylobacter* Infection. Clin. Microbiol. Rev. 28, 687-720.

KAUR, T., J. SINGH, M. A. HUFFMAN, K. J. PETRZELKOVÁ, N. S. TAYLOR, S. XU, F. E. DEWHIRST, B. J. PASTER, L. DEBRUYNE, P. VANDAMME, J. G. FOX (2011): *Campylobacter troglodytis* sp. nov., isolated from feces of human-habituated wild chimpanzees (*Pan troglodytes schweinfurthii*) in Tanzania. Appl. Environ. Microbiol. 77, 2366-2373.

KIARIE, A., L. BEBORA, G. GITAO, L. OCHIEN'G, N. OKUMU, C. MUTISYA, J. WASONGA, S. P. MASUDI, A. MOODLEY, M. A. AMON-TANOH, J. WATSON, O. CUMMING, E. A. J. COOK (2023): Prevalence and risk factors associated with the occurrence of *Campylobacter* sp. in children aged 6-24 months in peri-urban Nairobi, Kenya. Front. Public. Health. 11, 1147180.

KITTLER, S., S. FISCHER, A. ABDULMAWJOOD, G. GLÜNDER, G. KLEIN (2013): Effect of bacteriophage application on *Campylobacter jejuni* loads in commercial broiler flocks. Appl. Environ. Microbiol. 79, 7525-7533.

LAVILLA, M., P. DOMINGO-CALAP, S. SEVILLA-NAVARRO, A. LASAGABASTER (2023): Natural Killers: Opportunities and Challenges for the Use of Bacteriophages in Microbial Food Safety from the One Health Perspective. Foods. 12, 552.

LU, T., M. MARMION, M. FERONE, P. WALL, A. G. M. SCANNELL (2021): On farm interventions to minimise *Campylobacter* spp. contamination in chicken. Br. Poult. Sci. 62, 53-67.

MEUNIER, M., M. GUYARD-NICODÈME, D. DORY, M. CHEMALY (2016): Control strategies against *Campylobacter* at the poultry production level: biosecurity measures, feed additives and vaccination. J. Appl. Microbiol. 120, 1139-1173.

MOON, K., J. H. JEON, I. KANG, K. S. PARK, K. LEE, C. J. CHA, S. H. LEE, J. C. CHO (2020): Freshwater viral metagenome reveals novel and functional phage-borne antibiotic resistance genes. *Microbiome*. 8, 75.

MORGAN, R. B., Y. M. SIERRA-ARGUELLO, G. PERDONCINI, K. A. BORGES, T. Q. FURIAN, M. J. P. GOMES, D. LIMA, C. T. P. SALLE, H. L. S. MORAES, V. P. NASCIMENTO (2022): Comparison of transport crates contamination with *Campylobacter* spp. before and after the cleaning and disinfection procedure in broiler slaughterhouses. *Poult. Sci.* 101, 101909.

NAFARRATE, I., E. MATEO, F. AMÁRITA, I. M. DE MARAÑÓN, A. LASAGABASTER (2020): Efficient isolation of *Campylobacter* bacteriophages from chicken skin, analysis of several isolation protocols. *Food Microbiol.* 90, 103486.

NAGLIĆ, T., D. HAJSIG, J. MADIĆ, LJ. PINTER (2005): Veterinarska mikrobiologija: specijalna bakteriologija i mikologija. Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, str. 103-108.

NOBREGA, F. L., M. VLOT, P. A. DE JONGE, L. L. DREESENS, H. J. E. BEAUMONT, R. LAVIGNE, B. E. DUTILH, S. J. J. BROUNS (2018): Targeting mechanisms of tailed bacteriophages. *Nat. Rev. Microbiol.* 16, 760-773.

O'FLAHERTY, S., R. P. ROSS, A. COFFEY (2009): Bacteriophage and their lysins for elimination of infectious bacteria. *FEMS. Microbiol. Rev.* 33, 801-819.

PAINTSIL, E. K., W. O. MASANTA, A. DREYER, L. USHANOV, S. I. SMITH, H. FRICKMANN, A. E. ZAUTNER (2023): *Campylobacter* in Africa - A specific viewpoint. *13(4)*, 107-124.

PEH, E., V. SZOTT, B. REICHELT, A. FRIESE, U. RÖSLER, M. PLÖTZ, S. KITTLER (2023): Bacteriophage cocktail application for *Campylobacter* mitigation - from in vitro to in vivo. *BMC. Microbiol.* 23, 209.

Pravilnik o učestalosti uzorkovanja trupova, mljevenog mesa i mesnih pripravaka te uvjetima i načinu smanjenja broja elementarnih jedinica uzorka u objektima manjeg kapaciteta proizvodnje (Narodne novine, br. 109/22).

Pravilnik o utvrđivanju prevalencije i otpornosti bakterija roda *Campylobacter* spp. na antimikrobne pripravke u jatima tovnih pilića i utvrđivanju prevalencije bakterija *Campylobacter* spp. i *Salmonella* spp. u trupovima tovnih pilića (Narodne novine, br. 31/10).

PRINCIPI, N., E. SILVESTRI, S. ESPOSITO (2019): Advantages and Limitations of Bacteriophages for the Treatment of Bacterial Infections. *Front. Pharmacol.* 10, 513.

PUMTANG-ON, P., T. J. MAHONY, R. A. HILL, T. VANNIASINKAM (2021): A Systematic Review of *Campylobacter jejuni* Vaccine Candidates for Chickens. *Microorganisms.* 9, 397.

PUVAČA, N., V. STANAČEV, D. GLAMOČIĆ, J. LEVIĆ, L. PERIĆ, V. STANAČEV, D. MILIĆ (2013): Beneficial effects of phytoadditives in broiler nutrition. *J. World's Poult. Sci.* 69, 27-34.

RAPP, D., C. ROSS, S. Y. HEA, G. BRIGHTWELL (2020): Importance of the Farm Environment and Wildlife for Transmission of *Campylobacter jejuni* in A Pasture-Based Dairy Herd. *Microorganisms.* 8, 1877.

RIEDEL, C. T., L. BRØNDSTED, H. ROSENQUIST, S. N. HAXGART, B. B. CHRISTENSEN (2009): Chemical decontamination of *Campylobacter jejuni* on chicken and meat. *J. Food.* 72, 1173-1180.

ROGOVSKI, P., R. D. CADAMURO, R. DA SILVA, E. B. DE SOUZA, C. BONATTO, A. VIANCELLI, W. MICHELON, E. M. ELMAHDY, H. TREICHEL, D. RODRÍGUEZ-LÁZARO, G. FONGARO (2021): Uses of Bacteriophages as Bacterial Control Tools and Environmental Safety Indicators. *Front. Microbiol.* 12, 793135.

SADEK, S. A. S., R. M. SHAAPAN, A. M. A. BARAKAT (2023): Campylobacteriosis in Poultry: A Review. *J. World. Poult. Res.* 13, 168-179.

SHARMA, S., J. MOHLER, S. D. MAHAJAN, S. A. SCHWARTZ, L. BRUGGEMANN, R. AALINKEEL (2023): A Review on Formation, Infection, Antibiotic Resistance, Control Measures, and Innovative Treatment. *Microorganisms.* 11, 1614.

SKARP, C. P. A., M. L. HÄNNINEN, H. I. K. RAUTELIN (2016): Campylobacteriosis: the role of poultry meat. *Clin. Microbiol. Infect.* 22, 103-109.

SMIALEK, M., S. BURCHARDT, A. KONCICKI (2018): The influence of probiotic supplementation in broiler chickens on population and carcass contamination with *Campylobacter* spp. – Field study. Res. Vet. Sci. 118, 312-316.

STEFFAN, S. M., G. SHAKERI, C. KEHRENBURG, E. PEH, M. ROHDE, M. PLÖTZ, S. KITTLER (2022): *Campylobacter* Bacteriophage Cocktail Design Based on an Advanced Selection Scheme. Antibiotics. 11,228.

SVETOCH, E. A., N. J. STERN (2010): Bacteriocins to control *Campylobacter* in poultry-A review. Poult. Sci. 89, 1763-1768.

SZOTT, V., B. REICHELT, A. FRIESE, U. ROESLER (2022): A Complex Competitive Exclusion Culture Reduces *Campylobacter jejuni* Colonization in Broiler Chickens at Slaughter Age In Vivo. Vet. Sci. 9, 181.

TAHA-ABDELAZIZ, K., M. SINGH, S. SHARIF, S. SHARMA, R. R. KULKARNI, M. ALIZADEH, A. YITBAREK, Y. A. HELMY (2023): Strategies to Control *Campylobacter* at Different Stages of the Food Chain. Microorganisms. 11, 113.

THÉPAULT, A., V. ROSE, M. QUEGUINER, M. CHEMALY, K. RIVOAL (2020): Dogs and Cats: Reservoirs for Highly Diverse *Campylobacter jejuni* and a Potential Source of Human Exposure. Animals. 10, 838.

USHANOV, L., B. LASAREISHVILI, I. JANASHIA, A. E. ZAUTNER (2020): Application of *Campylobacter* and Perspectives. Animals. 10, 279.

VAN DEUN, K., F. PASMANS, R. DUCATELLE, B. FLAHO, K. VISSENBERG, A. MARTEL, W. VAN DEN BROECK, F. VAN IMMERSEEL, F. HAESEBROUCK (2008): Colonization strategy of *Campylobacter jejuni* results in persistent infection of the chicken gut. Vet. Microbiol. 130, 285-297.

VILA, M. M. D. C., L. M. N. BALCÃO, V. M. BALCÃO (2024): Phage Delivery Strategies for Biocontrolling Human, Animal, and Plant Bacterial Infections: State of the Art. Pharmaceutics. 16, 374.

WOAH (2022): Biosecurity procedures in Poultry Production. https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahc/current/chapitre_biosecu_poul_production.pdf (17.08.2024.)

Zakon o higijeni hrane i mikrobiološkim kriterijima za hranu (Narodne novine, br. 83/22).

ŻBIKOWSKA, K., M. MICHALCZUK, B. DOLKA (2020): The Use of Bacteriophages in the Poultry Industry. *Animals*. 10, 872.

ZHANG, Q., O. SAHIN (2020): Campylobacteriosis. U: *Diseases of Poultry* 14th Ed. (D. E. Swayne, Ur.), Wiley-Blackwell, Hoboken, SAD, str. 754-769.

5. SAŽETAK

Primjena bakteriofaga u kontroli bakterija roda *Campylobacter* u perad

Iva Koruga

Kampilobakterioza je bakterijska zoonoza koja predstavlja sve veći javnozdravstveni problem te se smatra vodećom bakterijskom bolesti koja se prenosi hranom. Glavni rezervoar bolesti je proizvodna perad, a čovjek se najčešće inficira konzumacijom sirovog ili termički nedovoljno obrađenog pilećeg mesa. Zbog rastućeg problema antimikrobne rezistencije, sve se više traga za alternativnim metodama terapije. Bakteriofagi su virusi koji selektivno napadaju ciljane sojeve bakterija i uzrokuju njihovu smrt. Mogu se koristiti u terapijske svrhe, kao preventivni dodatak u hranu, u svrhu dekontaminacije trupova prilikom klaoničke obrade i u svrhu dekontaminacije površina. Terapija bakteriofagima smatra se prirodnom i bezopasnom metodom liječenja ljudi i životinja. Prednosti njihove upotrebe u terapijske svrhe su njihova specifičnost, netoksičnost, rijedak nastanak rezistencije, očuvanje crijevne mikroflore, čime posljedično doprinose i očuvanju zdravlja životinja i ljudi te su potencijalno rješenje u kontroli bakterija roda *Campylobacter*.

Ključne riječi: *Campylobacter*, kampilobakterioza, bakteriofagi, perad

6. SUMMARY

Application of Bacteriophages to Control *Campylobacter* in Poultry

Iva Koruga

Campylobacteriosis is a bacterial zoonosis that raise public health concern and is considered the leading bacterial foodborne illness. The primary reservoir of this disease is poultry, with humans most commonly becoming infected through the consumption of raw or undercooked chicken meat. Due to the growing problem of antimicrobial resistance, alternative therapeutic methods are increasingly being sought. Bacteriophages are viruses that selectively target specific bacterial strains, causing their destruction. Bacteriophages can be used for therapeutic purposes, as a preventive food additive, for the decontamination of carcasses during slaughterhouse processing, and for surface decontamination. Phage therapy is regarded as a natural and harmless method for treating both humans and animals. The advantages of their use for therapeutic purposes include their specificity, non-toxicity, rare occurrence of resistance, and preservation of intestinal microflora, thereby contributing to the health of both animals and humans and offering a potential solution for controlling *Campylobacter*.

Key words: *Campylobacter*, campylobacteriosis, bacteriophages, poultry

7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 14. listopada 1993. u Zagrebu. Godine 2000. započela sam osnovnoškolsko obrazovanje polaskom u osnovnu školu „Mladost“ u Utrinama. Osam godina kasnije upisala sam XIII. gimnaziju u Zagrebu. Obje škole sam završila s odličnim uspjehom što mi je omogućilo upis na Veterinarski fakultet u Zagrebu 2012. godine. Tijekom fakultetskog obrazovanja volontirala sam na Klinici za zarazne bolesti pri Zavodu za mikrobiologiju i zarazne bolesti i u Virološkom laboratoriju (VIROlab) pri istom Zavodu. Volontiranje na Klinici obuhvaćalo je kompletnu obradu i brigu o pacijentima, dok je volontiranje u Virološkom laboratoriju obuhvaćalo analizu životinjskih uzoraka na pet različitih virusa pomoću lančane reakcije polimerazom.