

Снежана Булајић, Зора Мијачевић, Весна Калаба<sup>1</sup>

## НОВЕ СПОЗНАЈЕ О УЗРОЧНИЦИМА АЛИМЕНТАРНИХ ОБОЉЕЊА

### Кратак садржај

Широки спектар алиментарних инфекција се, током времена, значајно мења, како се добро окарактерисани патогени стављају под контролу или у потпуности елиминишу, а нови препознају. Нови патогени се идентификују као резултат било промењене екологије или промена у технологији које повезују потенцијални патоген са ланцем хране, али и трансфером мобилних фактора вируленције, врло често путем бактериофага. „Нови“ патогени се регрутују било из конзорцијума узрочника тзв. „тихих“ зооноза или оних који су одговорни за озбиљне инфекције код имунокомпромитованих особа. Сликовито речено, можемо очекивати неочекивано. Многи фактори представљају покретачку силу одговорну за испољавање алиментарних обољења, пре свега, промене у демографији, понашању и навикама људи, индустрији хране и технологији, тренд глобалне економије и централизоване производње и прераде хране, али и универзална способност адаптације микроорганизама.

*Кључне речи:* „emerging“ узрочници алиментарних обољења, фактори одговорни за испољавање алиментарних инфекција.

Snežana Bulajić, Zora Mijačević, Vesna Kalaba

## NEW INSIGHT INTO FOODBORNE DISEASES

### Abstract

The broad spectrum of foodborne infections has changed dramatically over time, as well-established pathogens have been controlled or eliminated, and the new ones have emerged. New pathogens can emerge because of changing ecology or changing technology that connects a potential pathogen with the food chain., but also by transfer of mobile virulence factors, often through bacteriophage. One may look for emerging pathogens among silent zoonoses, and among the severe infections affecting the immunocompromised humans. Literally, we should expect the unexpected. Emergence in foodborne infections is driven by multiple factors: changes in demographic characteristics, human behavior, industry and technology, shift to global economy and centralized food processing and microbial adaptation.

*Key words:* emerging foodborne pathogens, factors contributing to the emergence of foodborne diseases.

---

<sup>1</sup> Снежана Булајић, доцент, Зора Мијачевић, ред. професор, Факултет ветеринарске медицине, Београд, Булевар ослобођења 18; др Весна Калаба, ЈУ Ветеринарски институт Републике Српске „Др Васо Бутозан“, Бања Лука

## УВОД

Производња хране се може представити као динамичан сектор, где су потребе и захтеви потрошача од примарног значаја. Из овог разлога, сценарио којим се гарантује безбедност хране често је изложен променама које утичу на виталност и образац понашања патогених микроорганизама. Релевантан пример јесте *Listeria monocytogenes*, психротрофни микроорганизам који се препознаје као узрочник алиментарних обољења по успостављању хладног ланца у процесу чувања и дистрибуције хране.

Алиментарна обољења као последица ингестије контаминираних хране нису искључиво карактеристика земаља у развоју, већ имају значајног удела и у епидемиологији развијених земаља. У Америци, алиментарна обољења резултирају у 76 милиона регистрованих случајева болести, 325 000 хоспитализација и 5000 смртних исхода, уз трошкове процењене на 6,6 до 37,1 милион долара (Buzbu и Roberts, 1996). Превенција алиментарних обољења је процес са много изазова, без једноставног и универзалног решења. Храна стиже до потрошача кроз дуге ланце индустријске производње, где постоје бројне могућности за контаминацију. Генерална стратегија превенције јесте разумевање механизма одговорних за контаминацију хране и трансмисију болести. Епидемиолошке студије морају ићи далеко даље и више од идентификације инкриминисане намирнице и повлачења исте из промета, и то у правцу дефинисања следа догађаја који омогућавају контаминацију хране микроорганизмима у броју довољном да проузрокује болест. Иако епидемије чине вест, чињеница је да се већина алиментарних обољења манифестује као индивидуални или спорадични акциденти, што намеће потребу истраживања и разумевања извора и таквих случајева болести.

## ТРЕНДОВИ КОЈИ КАРАКТЕРИШУ АЛИМЕНТАРНА ОБОЉЕЊА САВРЕМЕНОГ СВЕТА

Интензивирани међународни промет робе, миграције и путовања људи убрзавају ширење патогених узрочника и контаминената хране, тиме повећавајући универзалну подложност људи болестима. У данашњем међуповезаном и међузависном свету, локални акциденти алиментарних обољења постају потенцијална опасност за

цели свет. Процењује се да је око 30% новопрепознатих инфекција током последњих 60 година етиолошки везано за патогене којима храна представља уобичајени пут трансмисије (Jones i sar., 2008). Ово је наглашено процесом глобализације у производњи хране, што убрзава појаву и ширење нових и/или на антибиотике резистентних патогена. Глобална дисеминација патогена преносивих храном за последицу има појаву пандемија. Пример овога јесу мултиплорезистентни сојеви *Salmonella Typhimurium*, дефинисаних на основу фаготипизације као тип 104. Сојеви *Salmonella Typhimurium* DT104 појавили су се 1990. године истовремено у Европи и Северној Америци, примарно изоловани код говеда, а потом и других врста животиња (Tauxe, 1999). Од тада, DT104 комплекс сојеви се региструју у многим деловима света, али не и у Аустралији и Новом Зеланду. Гени резистенције на антибиотике код *Salmonella Typhimurium* DT104 сојева су кодирани на интегронима хромосома, и тиме могу, сами по себи, представљати мобилне пандемијске елементе. Илустративан пример јесте и пандемија *Yersinia enterocolitica* сојева серогрупе O3 и O9 у Европи и Јапану 70-их, односно у Северној Америци крајем 80-их година прошлог века. Резервоар ових сојева представљају свиње, код којих се инфекција клинички манифестује као благи фарингитис, а трансмисија на људе иде конзумацијом или контактом са сировим свињским месом или производима од истог меса (Lee i sar., 1990a, b). Генерални тренд међу патогенима, узрочницима алиментарних обољења јесте повећана преваленца сојева резистентних на антибиотике. Селекција резистентних сојева међу оним патогенима којима примарни резервоар представљају животиње, остварује се селективним притиском на основу неоправдане, несавесне и прекомерне употребе антибиотика у третману и превенцији болести животиња, али и као промотора раста. Појава тзв. везане резистенције, као што је пента-резистенција код DT104 сојева *S. Typhimurium*, од посебног је значаја будући да примена једног од антибиотика селективно делује на присуство свих пет гена резистенције, и тиме сојеви остварују селективну предност у случају администрација ампицилина, флорфениколола, стрептомицина, сулфонамида или тетрациклина. Преваленца пента-резистентних сојева *Salmonella* spp. пореклом људи на подручју САД је 11%, а поједини сојеви су стекли резистенцију и

на гентамицин и трећу генерацију цефалоспори-на (CDC, 2002). Поред пандемијске форме и феномена антибиотске резистенције, трећи присутан тренд који карактерише алиментарна обољења новијег датума јесте препознавање оних патогена чију „*target*” групу представља специфична, високоризична субпопулација људи. *L. monocytogenes* је типичан представник опортунистичких патогена, одговорних за озбиљна обољења код старијих особа, имунокомпромитованих индивидуа, трудница, уз клиничку манифестацију септикемије, менингитиса и побачаја; 25% дијагностикованих инфекција резултира смрћу (Slutsker и сар., 2000). Као инкриминисане намирнице углавном су означени непастеризовани производи од млека или „*ready-to-eat*“ месо. Код здравих домаћина, инфекција са листеријама, ингестивним у великом броју, манифестује се једино фебрилним гастроентеритисом. Други такав опортунистички патоген је *V. vulnificus*, који проузрокује бактеријемiju и некротизирајући фасцитис код особа са поремећеном функцијом јетре; стопа смртности је 50%, док се код здравих индивидуа инфекција овим узročником ретко јавља. Предиспозиција имунокомпромитованих особа ка алиментарним обољењима остварује се постојањем упалних болести црева, малигнитета, имуносупресивне медикације, хроничних стања различите етиологије, и HIV/AIDS инфекција (Trevejo и сар., 2005). Поред тога, глобална имунокомпромитована популација људи наставља да расте услед HIV/AIDS епидемије, прудужења животног века код особа са болестима имунодефицијенције, као и примене хемотерапеутика и имуносупресивних лекова у терапији канцера и трансплантацији органа. Процењује се да је 3,6% америчке популације имунодефицијентно, односно 20% када се том броју додају труднице и старије особе (Gerba и сар., 1996).

### „НОВИ“ ПАТОГЕНИ – УЗРОЧНИЦИ АЛИМЕНТАРНИХ ОБОЉЕЊА

Спектар патогених микроорганизама, узročника алиментарних обољења, током времена се значајно мења. Више је разлога за то. С једне стране, патогени, чији су механизми трансмисије добро проистудирани, стављени су под контролу. Илустрација за ово јесте чињеница да *Brucella*, *Clostridium botulinum*, *Salmonella typhi*, *Trichinella* и токсогени *V. cholerae*, као главни узročници алиментарних обољења пре 1900. године, у да-

нашње време се идентификују у свега 0,01% случајева алиментарних инфекција. Тифоидна грозница, туберкулоза и бруцелоза представљале су у првим декадама 19. века главне инфекције алиментарног карактера (Rosenau, 1926), али по увођењу мера санитације и пастеризације, контроле болести у узгојима животиња, ова стања више не карактеришу алиментарна обољења индустријализованог света (Tauxe и Esteban, in press).

Међутим, јављају се нови патогени било услед мутација или колонизације нових ниша у ланцу хране. Поред тога, тренд присутан у целом свету јесте повећање популације изузетно осетљивих индивидуа, компромитованог имунолошког статуса, чиме се спектар узročника алиментарних инфекција проширује, укључујући и опортунисте. Као резултат тога, фреквенција специфичних инфекција се мења одражавајући баланс између екологије која подржава популацију микроорганизама, контаминената намирница, и културолошких образаца, пре свега навика у исхрани, као и технологија које лимитирају или спречавају контаминацију матрикса намирница. У последњих 20 година идентификују се „нови“ инфективни агенси, било препознати као сасвим нови или пак као раније идентификовани патогени, али тек у новије време повезани са трансмисијом путем хране, тзв. „*emerging pathogens*” (табела 1).

**Табела 1.** Нови патогени, узročници алиментарних обољења, и патогени од раније познати, али чија се трансмисија у новије време доводи у везу са храном

*Campylobacter jejuni*  
*Campylobacter fetus* ssp. *fetus*  
*Cryptosporidium cayetanensis*  
*Escherichia coli* O157:H7 and related *E. coli*  
 (e.g., O111:NM, O104:H21)  
*Listeria monocytogenes*  
 Norwalk-like viruses  
*Nitzschia pungens* (cause of amnesic shellfish poisoning)  
*Salmonella* Enteritidis  
*Salmonella* Typhimurium DT 104  
*Vibrio cholerae* O1  
*Vibrio vulnificus*  
*Vibrio parahaemolyticus*  
*Yersinia enterocolitica*

Многи аутори тзв. „*emerging*“ инфекције дефинишу на следећи начин:

1. Инфекције чија инциденца расте у последње две декаде или се пак предвиђа повећана инциденца обољења у скоријој будућности;
2. Нове инфекције које резултирају из промена или еволуирања постојећих организама;
3. Познате инфекције које се шире на нова географска подручја или на до сада незахваћене популације људи;
4. Старе инфекције, односно узрочници већ препознати као патогени, али који су представљени кроз нове векукуле, намирнице које претходно нису биле инкриминисане у случајевима алиментарних обољења;
5. Претходно непрепознате алиментарне инфекције.

Од 1997. ови „*emerging*“ патогени се региструју у фреквенцији приближно један на сваке две године. Многи од њих су зоонотског карактера са појединим заједничким карактеристикама. Њихова зоонотска природа указује на клинички инапаратно обољење код животиње домаћина, где делују више као комензални микроорганизми. Примарни резервоар представљају животиње, где се успостављају кроз период дуготрајног клидоноштва. У малим дозама узрокују инфекције људи, а преносе се намирницама које нису изложене третману термичке обраде, или третман није био адекватан. Како је већина ових узрочника зоонотске природе, и по својој екологији се примарно везују за животиње, то их сигурно можемо потражити на индексу ветеринарских приручника инфективних болести. Постојећа испитивања о начину на који животиње бивају инфициране овим патогенима и путевима трансмисије међу животињама упућују на контаминирано крмно биље и воду, те превенирање ових акцидентата подразумева и осигуравање безбедности онога што животиње једу и пију.

Поред тога, „*emerging*“ патогене можемо тражити и међу необичним и егзотичним опортунистичким агенсима који проузрокују озбиљне болести код имунокомпромитованих особа. Објашњење зашто пре није уочена ова веза лежи у чи-

њеници да рутинске методе култивације могу идентификовати патогене из крви и других стерилних места, док се за изолацију патогена из фецеса и намирница захтевају селективне методе, односно селективни медијуми. *C. jejuni* је прво идентификован као патоген људи и препознат као узрочник ретких случајева бактеријемие код леукемичне деце (King, 1962), мада је уочено да је фази бактеријемие претходила дијареја. Висока фреквенција кампилобактериозе код дијареје деце препозната је увођењем селективних метода у култивацији фецеса. Наредна епидемиолошка испитивања су имплицирала живинско месо и сирово млеко као најчешће изворе спорадичних инфекција, али и епидемија изазваних са *Campylobacter spp.* (Таухе, 1992). Постоје и друге *Campylobacter* врсте, поједине од њих одговорне за бактеријемии код компромитованих домаћина, од којих су поједине врсте инхибисане применом селективних медијума примењивих у изолацији *C. jejuni* из фецеса. Потрага за овим врстама применом неселективних медијума даје могућност идентификације, мада остаје да се разјасни статус истих као патогена (Engberg i sar., 2000). Могуће је да су неке од ових врста ентерични патогени, посебно код имунокомпромитованих пацијената (Lastovica и Skirrow, 2000).

Нови патогени могу еволуирати из нових екологија или технологија које представљају постојеће патогене кроз ланац хране на нови и за нас изненађујући начин. Пример за ово јесте случај обољења код 1465 особа у 20 држава, дистрикта Колумбија и две канадске провинције са симптомима рекурентне дијареје и екстремног замора, проузроковано недавно препознатим паразитским агенсом, *Cyclospora cayentanensis* (Herwaldt, 2000). Обољење се доводи у везу са конзумацијом свежих малина, увезених током пролећа из Гватемале. Начин контаминације малина није познат, мада су истраживачи у Гватемали потврдили да је исти организам одговоран за пролећни талас дијареје код деце радника на фарми малина, а начин преноса је путем контаминираних воде (Верт и сар., 1999). Усвајањем хигијенских мера на фарми и променом услова живота у породицама радника на фарми, обољење се више не региструје. Неке важна запажања су остала неразјашњена: зашто малине убране са

истих фарми током лета нису биле повезане са болешћу, или зашто купине убране са истих фарми у исто време кад и инкриминисане малине нису послужиле као „вехикулум“ патогена? Овај случај алиментарног обољења је графички пример како се нови и неочекивани патоген изненада „појави“. Нови патогени могу еволуирати и кроз процес стицања нових карактеристика вируленције. Многи ентерични патогени имају факторе вируленције локализоване на мобилним генетичким елементима и могуће је да стичу критичан капацитет патогености кроз процес хоризонталног трансфера. Недавно је потврђено да *V. cholerae* O1, узрочни агенс колере, „удомљава“ фаге, носиоце токсина гена (Waldor и Mekalanos, 1996), кључних фактора вируленције. Управо хоризонталним трансфером гена одговорних за синтезу колера токсина могу се попунити празнине и досадашње нејасноће у епидемиологији *V. cholerae* O1. *E. coli* O157:H7 је први пут идентификована 1976, а први пут описана као патоген људи 1982, иако су методе серотипизације примењиве у карактеризацији дотичног патогена постављене пола столећа раније. Најкарактеристичнији клинички синдром проузрокован *E. coli* O157:H7 јесте хемолитички уремични синдром, описан тек средином 50-их година у руралним подручјима Швајцарске, иако се могао лако дијагностицирати од стране било којег искусног патолога деценијама пре (Gasser и сар., 1955). Кључни фактор вируленције овог организма је *Shiga* токсин, чије су генетске детерминанте ношене и преносиве путем неколико различитих фага. Недавна испитивања потврђују да се фаг мобилизује у специфичним условима. Један од најснажнијих индуктора мобилизације фага јесте излагање организма сублеталним дозама одређеним антимикуробних агенаса (Zhang и сар., 2000). Лабораторијска испитивања, али и историјски контекст указују на то да је дотични патоген могао еволуирати током, или пак као резултат антибиотске ере и последичног повећања трансфера фага. Потребно је боље разумевање фактора одговорних за мобилизацију, али и стабилност елемената вируленције, као и екологије фага, носиоца истих детерминанти вируленције. И остали, мање окарактерисани зооноски патогени, узрочници алиментарних обољења, као што су *S. Enteritidis* или *S. Typhimurium* DT104, или *Y. en-*

*terocolitica* серогрупе O3 или O9 такође могу бити резултат ширења за сада још недокументованих мобилних фактора вируленције. У случају *Y. enterocolitica*, утврђена је повезаност између плаزمида, носица детерминанти вируленције и својства резистенције на арсен (Neut и сар., 1997). Плазмидом посредована резистенција на арсен може омогућити појединим сојевима *Y. enterocolitica* селективну предност, посебно у узгојима свиња, где се у антиспиорохетном третману користио арсен, и где арсен још увек перзистира. Претпоставка јесте да се старим антимикуробним третманом могу селектовати нови фактори вируленције.

Квантум знања о екологији ових нових зооноских патогена, о улози трансмисије путем сточне хране и воде на фарми у сталном је порасту. *C. jejuni* се брзо шири у јатима пилића кроз систем пијаће воде. *S. Enteritidis* може имати посредни резервоар у популацији глодара, када се реинфекције младих пилића дешавају контаминацијом хранива будући да дотични агенс опстаје у вањској средини. *E. coli* O157:H7 можда не перзистира у говедима толико колико у околишту, будући да преживљава у води кроз дуги период времена. Примена антимикуробних агенаса у суптерапетским дозама може смањити резистенцију животиња на *Salmonella* организме кроз ефекат компетитивног искључења. Сасвим је сигурно да и масовни узгој, односно велика концентрација животиња у интензивним системима узгоја повећава трансмисију зооноза међу животињама. Интензивна пољопривредна производња подсећа на ранију индустријску револуцију, где на почетку 19. века популација људи концентрисана у градовима бива изложена различитим епидемијама алиментарног карактера, као што су тифоидна грозница, колера и дизентерија. Ова обољења су стављена под контролу систематским напорима у сакупљању и адекватном третману канализацијског отпада, како би се спречила контаминација хране и воде. Сходно овоме, главна активност у превенцији нових алиментарних обољења подразумевала би спречавање контаминације сточне хране и воде.

*Vibrio vulnificus*, *Escherichia coli* O157:H7, и *Cyclospora cayentanensis* су класични примери ноописаних патогена, често преносивих храном.

*Vibrio vulnificus* је изолован из крви пацијената са обољењем јетре, уз симптоме изненадне и јаке инфекције по конзумацији сирових острига или услед изложености морској води (Blake и сар., 1979). Овај организам обитава у мору и може представљати, пре свега, током летњих месеци, комензал морских мекушаца. *E. coli* O157:H7 је идентификована као патоген 1982. године, у случају крваве дијареје доведене у везу са конзумацијом хамбургера у ланцу брзе хране; убрзо је потврђено да резервоар ових микроорганизама представљају здрава говеда (Martin и сар., 1986). *Cyclospora*, позната претходно као „*cyanobacteria* сличан“ организам, таксономски је постављена 1992. године, а идентификована као патоген у случају обољења повезаним са малинама увезеним из Гватемале (Ortega и сар., 1993; Herwaldt и Ackers, 1997). Сличност *Cyclospora* са *Eimeria* кокцидијалним патогенима у птица упућује на авијарни резервоар.

### ФАКТОРИ ОДГОВОРНИ ЗА ИСПОЉАВАЊЕ „EMERGING“ АЛИМЕНТАРНИХ ОБОЉЕЊА

У наредних 50 година очекују се главне демографске промене у светској популацији. Прорачуни показују да се 2050. очекује три пута више старијих особа (старости преко 65 година) него 2002. године, са учешћем у глобалној популацији од 17% (Bureau, 2004). Из многих разлога, популација старијих особа је изложенија ризику од алиментарних обољења, пре свега услед ослабљеног имунолошког система, пратећих инфекција хроничног карактера, дуже хоспитализације, перманентне катетеризације, смањене апсорпције нутритивних материја, реналне инсуфицијенције и непожељне интеракције са лековима.

Промене у хранидбеним навикама људи омогућавају идентификацију микробиолошких хазарда представљених кроз намирнице које до сада нису биле инкриминисане у случајевима алиментарних инфекција. Потрошња свежег воћа и поврћа је порасла за приближно 50% у периоду од 1970. до 1994. године. У Америци, повећана потрошња свежих намирница резултирала је у серији случајева алиментарних обољења повезаних са намирницама као што су диње, зелени лук, непастеризовани сок од јабуке, зелена сала-

та, малине, парадајз и смрзнуте јагоде. Поред тога, храна се све више конзумира на јавним местима, у ресторанима, баровима, а присутна је и пракса држања „хазардне“ хране на температурама које дозвољавају умножавање патогена иницијално присутних у малом броју, као и недовољна термичка обрада хране, те могућа унакрсна контаминација термички претходно третираних производа.

Веома важан фактор јесте и постојећи тренд све веће географске дистрибуције хране из великих централизованих производних и прерађивачких капацитета, што за собом повлачи ризик од тзв. дисперзних случајева алиментарних обољења. Овакав профил се не манифестује повећањем броја акцидента локалног карактера, већ дифузним повећањем броја, наизглед спорадичних случајева обољења, регистрованих на различитим подручјима. Повећање броја акцидента на појединим подручјима често не привуче пажњу медицинских служби, те се такви случајеви понекад могу регистровати искључиво тако што су изоловани сојеви изложени суптипизацији у референтним лабораторијама, чиме постоји могућност компарације сојева пореклом са различитих подручја (пример PulseNet у Америци и Enternet у Европи). Исто тако, индустријска консолидација и масовна дистрибуција хране може резултирати у епидемијама алиментарних обољења. Не мање значајан фактор јесте и интензивирање међународног промета робе и путника. У 2010. години очекује се 937 милиона међународних путника у поређењу са 5 милиона, колико их је регистровано 1950. године (Paci, 1995). Овакав сценарио врло често подразумева изложеност путника патогенима који нису уобичајени, тзв. „егзотичним“ агенсима, па се компликује дијагноза и третман по испољавању клиничких симптома доласком у место боравка.

### ЗАКЉУЧАК

Можемо очекивати неочекивано. „Нови“ патогени ће се, вероватно, и даље препознавати, а претходно већ познати, идентификовани патогени јављати кроз нове „вехикулуме“, матриксе „неуобичајених“ намирница. Светска популација људи, чија се просечна животна доб повећава, а удео старих, имунокомпромисованих особа ра-

сте, бива изложена већем ризику од алиментарних оболења. Континуирана глобализација производње хране и повећани међународни промет робе и путника уз комбинацију нових кухиња, нових технологија у производњи и преради хране, и захтева потрошача за новим, свежим производима, представља изазов са којим се ваља суочити. Права реакција је могућа само успостављањем флексибилног јавног система здравства, као и систематским и опсежним програмом надзора и контроле, уз интензивирање научних истраживања како би се пронашла адекватна решења.

#### РЕФЕРЕНЦЕ

- Buzby, J., Roberts, T., 1996. *ERS updates U.S. foodborne disease costs for seven pathogens*. *Fod Review* 19, 20–25.
- Rosenau, M. J., 1926. *Preventive medicine and Hygiene*. D Appleton and Company, New York.
- Tauxe, R., Esteban, E., *Advances in food safety and the prevention of foodborne disease*. In: ward, J., Warren, C. (Eds.), *achievements in Public Health: 1900–1999*. University Press Oxford, Oxford, in press.
- Blake, P. A., Merson, M. H., Weaver, R. E., Hollis, D. G., Heublein, P. C. *Disease caused by a marine vibrio: clinical characteristics and epidemiology*. *N. Engl J Med* 1979; 300: 1–5.
- Martin, M. L., Shipman, L. D., Wells, J. G., Potter, M. E., Hedberg, K., Wachsmuth, I. K., et al. *Isolation of Escherichia coli O157:H7 from dairy cattle associated with two cases of hemolytic uremic syndrome*. *Lancet* 1986; 2: 1043.
- Ortega, Y. R., Sterling, C. R., Gilman, R. H., Cama, V. A., Diaz, F. *Cyclospora species – a new protozoan pathogen of humans*. *N. Engl J. Med* 1993; 328: 1308–12.
- Herwaldt, B. L., Ackers, M. L., *The Cyclospora Working Group. International outbreak of cyclosporiasis associated with imported raspberries*. *N Engl J Med*. In press 1997.
- Jackson, L. A., Wenger, J. D. *Listeriosis: a food-borne disease*. *Infections in Medicine* 1993; 10: 61-6.
- Dekeyser, P. J., Gossin-Detrain, M., Butzler, J. P., Sternon, J. *Acute enteritis due to related Vibrio; first positive stool cultures*. *J Infect Dis* 1972; 125: 390–2.
- Tauxe, R. V. *Epidemiology of Campylobacter jejuni infections in the United States and other industrialized nations*. In: Nachamkin I, Blaser MJ, Tompkins L, editors. *Campylobacter jejuni: current status and future trends*, eds. Washington (DC): American Society of Microbiology, 1992. Pp. 9–19.
- Tauxe, R. V., Vandepitte, J., Wauters, G., Martin, S. M., Goosens, V., DeMol, P., et al. *Yersinia enterocolitica infections and pork: the missing link*. *Lancet* 1987; 1: 1129–32.
- Tauxe, R., 1999. *Salmonella enteritidis and Salmonella typhimurium DT104: successful subtypes in the modern world*. In: Scheld, W.M., Craig, W., Hughes, J. (Eds.), *Emerging Infections*, vol. 3. ASM Press, Washington, DC, pp. 37–52.
- Jones, K. E., Patel, N. G., Levy, M. A., Storeygard, A., Balk, D., Gittleman, J. I., Daszak, P., 2008. *Global trends in emerging infectious diseases*. *Nature* 451, 990–993.
- Bureau, United States Census, 2004. *Global Population at a Glance: 2002 and Beyond*.
- Gerba, C. P., Rose, J. B., Haas, C. N., 1996. *Sensitive populations: who is at the greatest risk?* *International Journal of Food Microbiology* 30, 113–123.
- Trejevo, R. T., Barr, M. C., Robinson, R. A., 2005. *Important emerging bacterial zoonotic infections affecting the immunocompromised*. *Veterinary Research* 36, 493–506.
- Lee, L. A., Gerber, A. R., Longsway, D. R., Smith, J. D., Carter, G. P., Puhr, N. D., Parrish, C. M., Sikes, R. K., Finton, R. J., Tauxe, R. V., 1990a. *Yersinia enterocolitica O:3 infections in*

- infants and children, associated with the household preparation of chitterlings.* New England Journal of Medicine 322, 984–987.
18. Lee, L. A., Taylor, J., Carter, G. P., Quinn, B., Farmer, J. J., Tauxe, R. V., 1990b. *Yersinia enterocolitica* O:3: an emerging cause of pediatric gastroenteritis in the United States. Journal of Infectious Diseases 163, 660–663.
  19. CDC, 2002. National Antimicrobial Resistance Monitoring System for Enteric Bacteria – Annual Report for 2000, CDC. 2002 – <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/narms/>
  20. Slutsker, L., Evans, M. C., Schuchat, A., 2000. *Listeriosis.* In: Scheld, W.M., Craig, W., Hughes, J. (Eds.), Emerging Infections, vol. 4. American Society for Microbiology Press, Washington, DC, pp. 83–106.
  21. King, E. O., 1962. *The laboratory recognition of Vibrio fetus and closely related Vibrio species isolated from cases of human vibriosis.* Annals of the New York Academy of Sciences 98, 700–711.
  22. Lastovica, A. J., Skirrow, M. B., 2000. *Clinical significance of Campylobacter and related species other than Campylobacter jejuni and C. coli.* In: Nachamkin, I., Blaser, M.J. (Eds.), Campylobacter, 2nd ed. American Society for Microbiology, Washington, DC, pp. 89–120.
  23. Herwaldt, B., 2000. *Cyclospora cayetanensis: a review, focusing on the outbreaks of cyclosporiasis in the 1990s.* Clinical Infectious Diseases 31, 1040–1057.
  24. Bern, C., Hernandez, B., Lopez, M. B., Arrowood, M. J., de Mejia, M. A., de Merida, A. M., Hightower, A. W., Venczel, L., Herwaldt, B. L., Klein, R. E., 1999. *Epidemiologic studies of Cyclospora cayetanensis in Guatemala.* Emerging Infectious Diseases 5, 766–774.
  25. Waldor, M., Mekalanos, J., 1996. *Lysogenic conversion by a filamentous phage encoding cholera toxin.* Science 272, 1910–1914.
  26. Gasser, C., Gautier, E., Steck, A., Siebenmann, R. E., Oechslin, R., 1955. *Haemolytisch-uraemische syndrome: bilaterale nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen haemolytischen anamien.* Schweizerische Medizinische Wochenschrift 85, 205–209.
  27. Zhang, X., McDaniel, A. D., Wolf, L. E., Keusch, G. T., Waldor, M. K., Acheson, D. W. K., 2000. *Quinolone antibiotics induce Shiga toxin-encoding bacteriophages, toxin production, and death in mice.* Journal of Infectious Diseases 181, 664–670.
  28. Neyt, C., Iriarte, M., Thi, V. H., Cornelis, G. R., 1997. *Virulence and arsenic resistance in Yersinia.* Journal of Bacteriology 179, 612–619.
  29. Blake, P. A., Merson, M. H., Weaver, R. E., Hollis, D. G., Heublein, P. C. *Disease caused by a marine vibrio: clinical characteristics and epidemiology.* N Engl J Med 1979; 300: 1–5.
  30. Martin, M. L., Shipman, L. D., Wells, J. G., Potter, M. E., Hedberg, K., Wachsmuth, I. K., et al. *Isolation of Escherichia coli O157:H7 from dairy cattle associated with two cases of hemolytic uremic syndrome.* Lancet 1986; 2: 1043.
  31. Ortega, Y. R., Sterling, C. R., Gilman, R. H., Cama, V. A., Diaz, F. *Cyclospora species – a new protozoan pathogen of humans.* N Engl J Med 1993; 328: 1308–12.
  32. Herwaldt, B. L., Ackers, M. L., *The Cyclospora Working Group. International outbreak of cyclosporiasis associated with imported raspberries.* N Engl J Med. In press 1997.
  33. Paci, E. *Exploring new tourism marketing opportunities around the world. Proceedings of the Eleventh General Assembly of the World Tourism Organization; 1995 Oct 15; Cairo, Egypt. Cairo, Egypt: World Tourism Organization; 1995.*