

Streptococcus equi ssp. *zooepidemicus*
– epidemiologia ja taudinaiheutus eri eläinlajeilla

Anna Viljanen c-67

Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Helsingin yliopisto

2017

Lisensiaatin tutkielma



Tiedekunta - Fakultet - Faculty		Osasto - Avdelning – Department	
Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto	
Tekijä - Författare - Author			
Anna Viljanen			
Työn nimi - Arbetets titel - Title			
<i>Streptococcus equi</i> ssp. <i>zoepidemicus</i> – epidemiologia ja taudinaiheutuskyky eri eläinlajeilla			
Oppiaine - Läroämne - Subject			
Eläinlääketieteellinen bakteriologia			
Työn laji - Arbetets art - Level	Aika - Datum - Month and year	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages	
Kirjallisuuskatsaus	5/2017		
Tiivistelmä - Referat – Abstract			
<p>Lisensiaatin tutkielma on kirjallisuuskatsaus <i>Streptococcus equi</i> ssp. <i>zoepidemicus</i> -bakteerin epidemiologiasta ja taudinaiheutuskyvystä eri eläinlajeilla. <i>Streptococcus equi</i> ssp. <i>zoepidemicus</i> on grampositiivinen katalaasinegatiivinen kokkibakteeri, joka on fakultatiivisesti anaerobi. Bakteeri kuuluu Lancefield-ryhmään C ja se aiheuttaa veriagarilla β-hemolyyysiä. Bakteeri voidaan tunnistaa biokemiallisilla testeillä, PCR (polymerase chain reaction)- tai MALDI TOF (matrix-assisted-laser desorption-ionization time of flight) -tekniikalla. Bakteeri voidaan vielä tyypittää PFGE (pulse-field gel electroforesis) - tai MLST (multilocus sequence typing) -menetelmällä. Tyypitysmenetelmien avulla voidaan epidemiatapauksissa selvittää, mistä mahdollisesti epidemia on saanut alkunsa, ja minkälaiset <i>S. equi</i> ssp. <i>zoepidemicus</i> –kannat aiheuttavat herkemmin tautia.</p> <p><i>S. equi</i> ssp. <i>zoepidemicus</i> -bakteerilla on useita virulenssitekijöitä. Sillä on kyky muokata genomiaan virulentimmaksi muun muassa rekombinaation ja horisontaalisen geenisiirron myötä. Bakteerilla on useita pintaproteiineja, jotka toimivat värekarvan kaltaisesti tai sitovat bakteerin pinnalle antifagosyyttisiä aineita. Pintaproteiinien avulla bakteeri pystyy kiinnittymään eri lajien kohdekudokseen ja välttämään elimistön puolustusmekanismeja. Bakteerilla on myös pääosin hyaluronihaposta muodostuva kapseli, joka estää bakteeria joutumasta fagosyyttien syötäväksi.</p> <p><i>S. equi</i> ssp. <i>zoepidemicus</i> on osa hevosen normaalimikrobistoa. Se voi aiheuttaa yksittäiselle hevoselle muun muassa hengitystieinfektioita sekä kohtu- ja istukkatulehduksia tilanteissa, jossa hevosella on jokin immunipuolustuksen häiriö, esimerkiksi kuljetuksesta tai rankasta harjoittelusta johtuva stressi tai virusinfektio. Bakteeri voi aiheuttaa hevoselle myös hengitystie-epidemioita. Koiralle ja kissalle <i>S. equi</i> ssp. <i>zoepidemicus</i> aiheuttaa hengitystieongelmia sekä aivojen/aivokalvojen tulehduksia. Eläimillä, joilla on esim. immunipuutos, sydänvika tai alla oleva virusinfektio, ovat alttiimpia vakaville infektioille. Koiralle ja kissalle bakteeri voi aiheuttaa hengitystie-epidemioita, varsinkin kennel- tai kissalaolosuhteissa. Bakteeritartunta voi olla tappava ja oireet voivat kehittyä vakaviksi muutaman tunnin kuluessa. <i>S. equi</i> ssp. <i>zoepidemicus</i> –tartuntoja on kuvattu myös useilla muilla eläinlajeilla kuten naudoilla, lampailla, vuohilla ja sioilla.</p> <p><i>S. equi</i> ssp. <i>zoepidemicus</i> voi tarttua mm. hevosesta, koirasta tai marsusta suoraan kosketustartuntana tai pastörimattoman maidon välityksellä elintarvikevälikkeisenä tartuntana ihmiseen. Ihmisellä, kuten muillakin eläinlajeilla, alla oleva perussairaus altistaa bakteeritulehdukselle. Ihmisellä bakteeri aiheuttaa mm. bakteremiaa, aivokalvontulehdusta ja septistä artriittia, oireet voivat ihmiselläkin olla vakavat ja hengenvaaralliset.</p>			
Avainsanat - Nyckelord - Keywords			
zoepidemicus, hevonen, ihminen, koira, kissa			
Säilytyspaikka - Förvaringställe - Where deposited			
HELDA – Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) - Instruktör och ledare - Director and Supervisor(s) Johtaja: Professori Satu Sankari, ohjaaja: ELT Merja Rantala			

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
2 KIRJALLISUUSKATSAUS	3
2.1 <i>Streptococcus equi</i> ssp. <i>zooepidemicus</i>	3
2.1.1 Bakterin tunnistus	6
2.1.2 Epidemiologiset tyypitysmenetelmät	8
2.1.3 Virulenssitekijät	12
2.1.4 Patogeneesi	14
2.2 Epidemiologia ja taudinaiheutus eri lajeilla	15
2.2.1 Hevonen	15
2.2.2 Koira	17
2.2.3 Kissa	20
2.2.4 Ihminen	23
2.2.5 Muut eläimet	27
3 POHDINTA	29
4 KIITOKSET	33
LÄHDELUETTELO	34

1 JOHDANTO

Tämä liseniaatintutkielma on kirjallisuuskatsaus *Streptococcus equi* ssp. *zooepidemicus* -bakteerin (myöhemmin *S. zooepidemicus*) epidemiologiasta ja taudinaiheutuskyvystä eri eläinlajeilla. Lähtökohtana työlle on kirjoittajan kokema sairastuminen suureläinpäivystyksen sairaskäynnin jälkeen. Sairaskäynnillä kirjoittaja hoiti sairastunutta tammaa ja varsaa, joilla molemmilla todettiin vakava verenmyrkytys. Intensiivisestä hoidosta huolimatta sekä tamma että varsa menehtyivät. Kahden vuorokauden kuluttua kirjoittaja sairastui itse korkeaan kuumeeseen. Taudinaiheuttaja ei selvinnyt. Usean hoitavan lääkärin kanssa keskusteltuaan kirjoittaja koki, että zoonoosin osuutta sairastumiseen ei otettu riittävästi huomioon. Kirjoittajan kiinnostus hevosista välittyvistä zoonooseista heräsi sairastumisen myötä. Helsingin yliopiston eläinlääketieteellisen tiedekunnan kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osastolla oli myös alkamassa *S. zooepidemicus* -projekti, joten liseniaatintutkielman aiheeksi, ja projektia tukemaan, valikoitui kyseinen bakteeri ja sen epidemiologia sekä taudinaiheutuskyky.

S. zooepidemicus aiheuttaa sairaustapauksia ihmisillä ja eri eläinlajeilla. Bakteerin osuutta taudinaiheuttajana ei aina osata epäillä. *S. zooepidemicus* -infektion aiheuttamat oireet ovat moninaiset ja useasti esim. koiralla tartunta johtaa kuolemaan. Myös ihmisillä *S. zooepidemicus* voi aiheuttaa vakavia sairastumisia, eritoten jos sairastuneella on entuudestaan immuunipuutos tai esimerkiksi sydänsairaus. Tässä kirjallisuuskatsauksessa keskitytään *S. zooepidemicus* -bakteerin epidemiologiaan, patogeneesiin sekä virulenssitekijöihin, sekä bakteerin kykyyn aiheuttaa tautia hevosella, koiralla, kissalla ja ihmisellä. Muita eläinlajeja käsitellään lyhyesti. Tavoitteena on selvittää, miten bakteeri tarttuu eläinlajista toiseen tai ihmiseen, ja minkälaisia sairaudenkuvia bakteeri aiheuttaa eri eläinlajeilla ja ihmisellä. Tutkielman tarkoituksena on myös saada käsitys *S. zooepidemicus* -bakteerin merkityksestä zoonoosina.

Tämän liseniaatintutkielman lähteiden etsinnässä käytettiin seuraavia hakusanoja: ”zooepidemicus horse/equine”, ”zooepidemicus dog/canine”, ”zooepidemicus cat/feline”, ”zooepidemicus human”, ”zooepidemicus MLST”, ”zooepidemicus

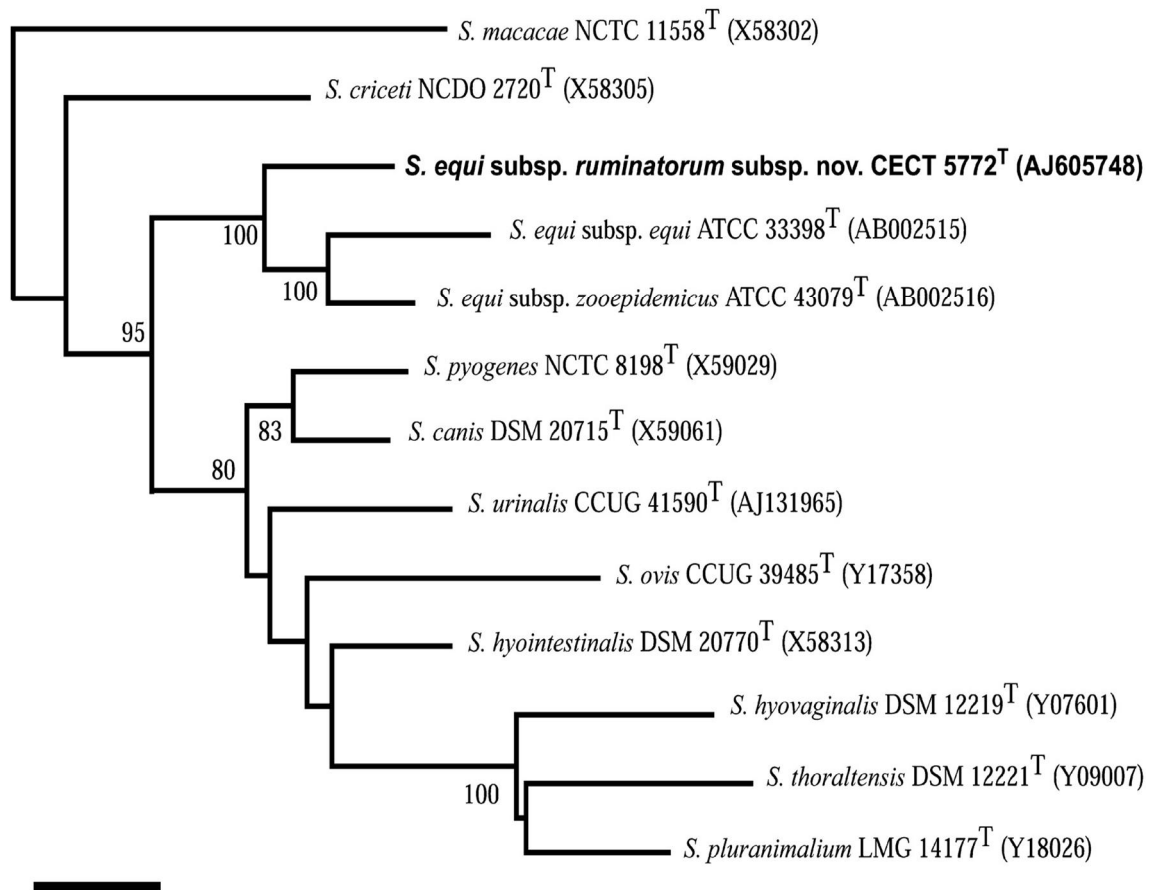
virulence”, ”zooepidemicus pathogenesis”. Tietokantoina käytettiin muun muassa PubMed-, Science Direct -, DOAJ (Directory of Open Access Journal) - ja EBSCOhost-tietokantoja. Lähteiden kieli oli englanti. Pääosa lähteistä on alkuperäisjulkaisuja, muutamasta katsausartikkelista sekä oppikirjasta hyödynnettiin yleistietoa bakteerista ja sen taudinaiheutuskyvystä.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 *Streptococcus equi* ssp. *zooepidemicus*

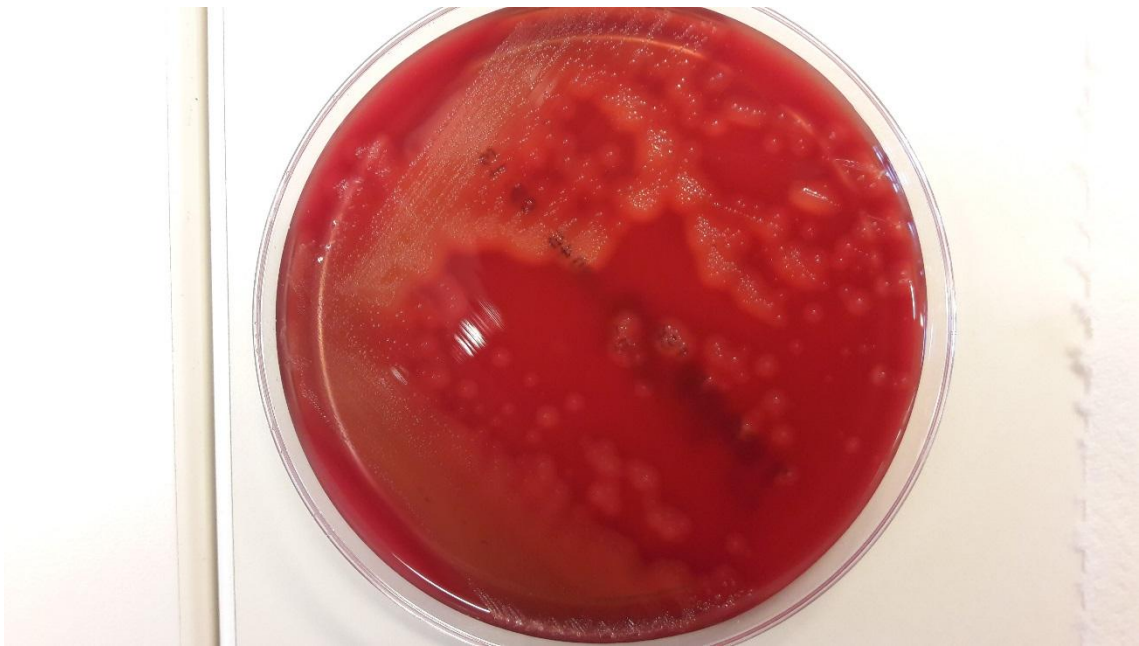
Streptokokit ovat grampositiivisia katalaasinegatiivisia pyöreitä tai ovaalin mallisia bakteereja, jotka järjestyvät pareittain tai ketjuihin. Streptokokit ovat fakultatiivisesti anaerobeja, eli ne kasvavat sekä anaerobisessa että aerobisessa ympäristössä. Streptokokkeja voidaan ryhmitellä muun muassa sen mukaan, millaisen hemolyysin bakteeri aiheuttaa veriagarilla (kirjassa Ruoff & Bisno 2010), tai mihin Lancefield-ryhmään bakteeri kuuluu sen pinta-antigeenien perusteella (kirjassa Caparon 2001).

S. zooepidemicus kuuluu *Firmicutes*-pääjaksoon ja sen sisällä *Bacilli*-luokkaan. Tämän luokan sisällä bakteeri kuuluu *Lactobacillales*-lahkoon ja sen sisällä *Streptococcaceae*-heimoon, ja edelleen *Streptococcus*-sukuun (LPSN 2017). Bakteeri on läheistä sukua *Streptococcus equi* ssp. *ruminatorum* -bakteerille (Båverud ym. 2007) sekä hevoselle pääntautia aiheuttavalle *Streptococcus equi* ssp. *equi* -bakteerille (myöhemmin *S. equi*), jonka on todettu kehittyneen *S. zooepidemicus* -bakteerista (Jorm ym. 1994, Webb ym. 2008). *S. equi* ja *S. zooepidemicus* omaavat lähes saman kokoisen genomin ja suurin osa bakteerien geneistä ovat samankaltaisia (ortologisia) (Holden ym. 2009). Kuvassa 1 on fylogeneettinen puu, johon on piirretty *S. equi* ja *S. zooepidemicuksen* sukulaisuus verrattaessa bakteerien 16S rRNA -sekvenssejä. Toisin kuin *S. zooepidemicus*, *S. equi* ei ole todettu aiheuttavan tautia muille kuin hevosille. *S. equi* -bakteerin geneistä on löytynyt mutaatioita erityisesti metaboliaa, kuljetusmekanismeja ja bakteerin kapselimuodostusta koodaavien geenien kohdalta. Vastaavia mutaatioita ei ole löytynyt patogeeniselta *S. zooepidemicus* -bakteerilta (Holden ym. 2009). Kyseiset geenit ovat tärkeä osa bakteerin kykyä tarttua eri eläinlajeihin (Parkhill ym. 2003) ja näin ollen selittävät osin näiden sukulaisbakteerien taudinaiheutuskykyä eri eläinlajeilla.



Kuva 1. *Streptococcus equi* -sukuun kuuluu kolme eri alalajia: *S. equi* ssp. *equi*, *S. equi* ssp. *zooepidemicus* sekä *S. equi* ssp. *ruminatorum* (Fernandez ym. 2005).

S. zooepidemicus on veriagarilla β -hemolyysiä aiheuttava bakteeri, ja se kuuluu Lancefield-ryhmään C (Facklam 2002). Kuvassa 2 nähdään bakteerin pesäkemorfologiaa veriagarilla. *S. zooepidemicus* on hevosten ylähengitysteiden sekä genitaalialueen normaalikasvustoon kuuluva bakteeri. Bakteeri aiheuttaa hevosissa opportunistisena infektiona esimerkiksi haavatulehduksia, hengitysteiden tulehduksia sekä kohdun limakalvon tulehdusta ja abortteja. Tulehduksia on tavattu myös muilla lajeilla, kuten ihmisellä, koiralla, kissalla ja naudalla (kirjassa Sykes 2014).



Kuva 2. *S. zooepidemicus* -bakteerin pesäkemorfologiaa 24 tunnin kasvatuksen jälkeen lampaanveriagarilla. Bakteeripesäkkeiden ympärillä on nähtävissä β -hemolyysiä. Kuva: Thomas Grönthal

2.1.1 Bakterin tunnistus

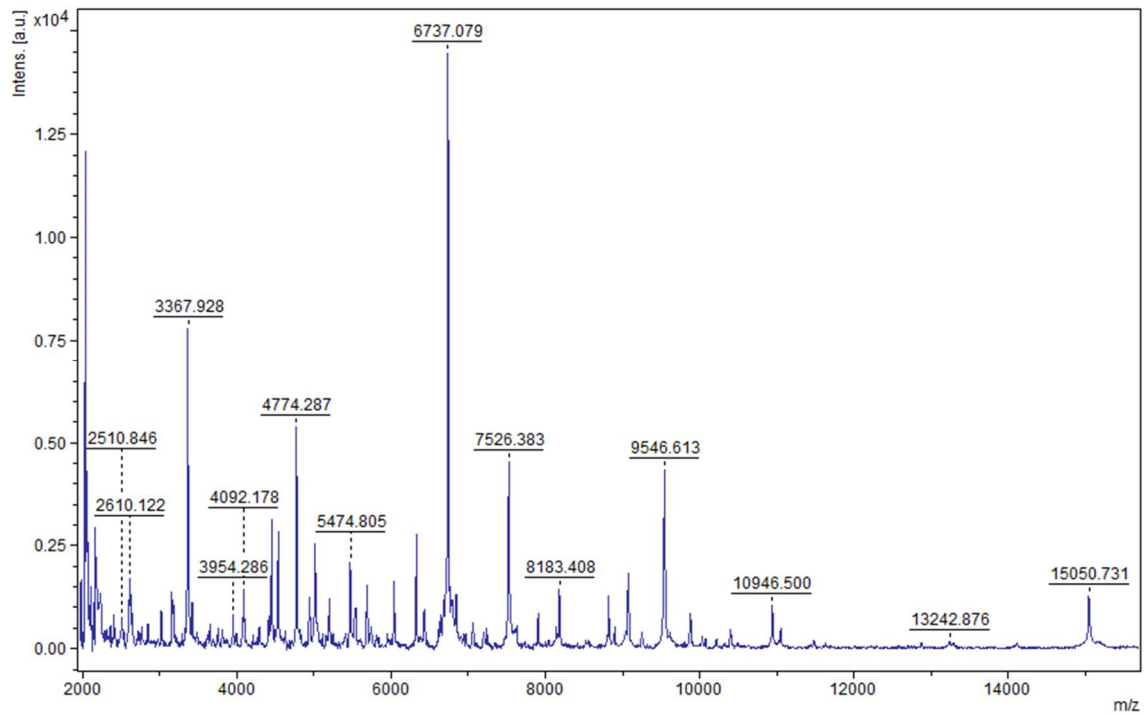
S. zooepidemicus voidaan osoittaa ja tunnistaa viljelemällä. Eviran menetelmäohjeessa Evira3519/2 (2012) kuvataan bakteerin tunnistaminen maidosta tai maitotuotteesta. *S. zooepidemicus* kasvaa Edwards-agarilla hieman läpikuultavina pieninä pesäkkeinä muodostaen kirkkaan β -hemolyysin pesäkkeen ympärille. Veriagarilla *S. zooepidemicus* kasvaa yhden vuorokauden kasvatuksen jälkeen pieninä pesäkkeinä, joiden ympärillä on kirkas β -hemolyysi (kuva 2). Varmistuskokeina menetelmäohjeen mukaan tulee tehdä puhtasviljely veriagarille ja puhtasviljelmästä katalaasikoe sekä gramvärjäys. *S. zooepidemicus* on katalaasinegatiivinen gram-positiivinen kokkibakteeri ja se muodostaa gram-värjäyksessä ketjuja. Puhtasviljelmästä on vielä määritettävä Lancefield-ryhmä. *S. zooepidemicus* kuuluu ryhmään C (Evira 2012). Tunnistus voidaan varmentaa biokemiallisin menetelmin esimerkiksi Api® 20 Strep - tai Rapid ID 32 Strep -testikitillä (Biomerieux, Ranska) (Watts ja Yancey 1994). Kuvassa 3 nähdään Api® 20 Strep -määritys *S. zooepidemicus* -bakteerista. Bakteerin voi varmentaa myös tutkimalla laktoosin ja sorbitolin käyttöä. *S. zooepidemicus* fermentoi laktoosia ja sorbitolia (Holden y. 2009).



Kuva 3. Api® 20 Strep –määritys *S. zooepidemicus* -bakteerista. Testikitin värimuutosten perusteella saadaan numerosarja, jota verrataan APIWEB-tietokannassa olevaan numerosarjaan. Tässä tapauksessa numerosarja 4473607 viittaa yli 99% todennäköisyydellä *S. zooepidemicus* -bakteeriin. Kuva: Janne Andersson

S. zooepidemicus -bakteeri voidaan osoittaa bakteeripesäkkeestä myös PCR-tekniikalla (Newton ym. 2000). *S. zooepidemicus* ja *S. equi* ovat erotettavissa muista streptokokeista PCR-tekniikalla superoksididismutaasi A:ta koodaavan geenin *sodA* avulla (Poyart ym. 1998). *SodA*-geeniä ei kuitenkaan voida käyttää erotettaessa *S. equi* -ryhmän alalajeja toisistaan, sillä niiden *sodA*-geenit ovat hyvin samankaltaiset. Lajit voidaan erottaa toisistaan testaamalla PCR-menetelmällä superantigeenitoksiineja koodaavien geenien *seeH* ja *seeI* olemassaolo. Nämä geenit voidaan havaita *S. equi* -bakteerilta, mutta ei *S. zooepidemicus* -bakteerilta (Alber ym. 2004).

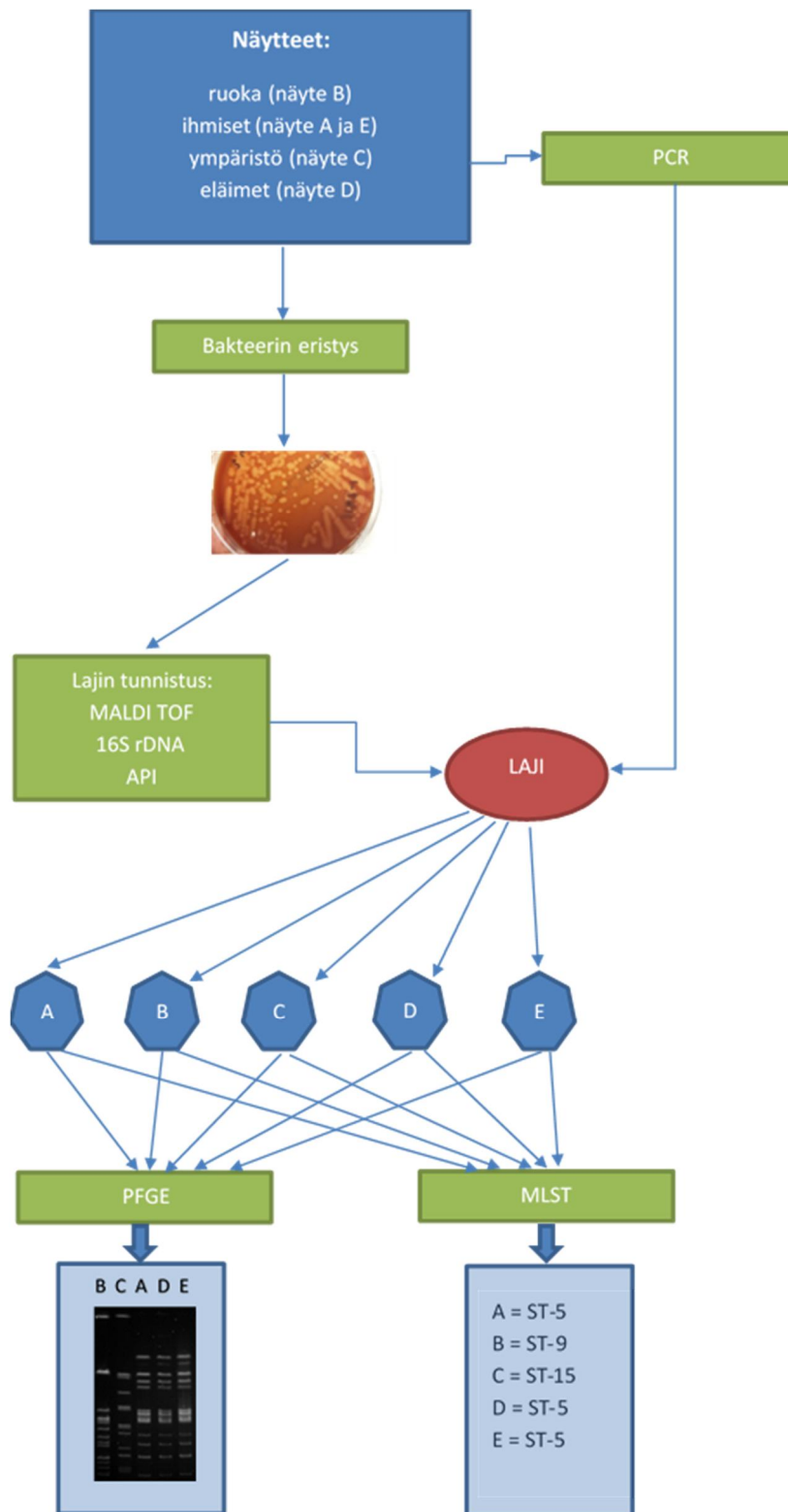
S. zooepidemicus voidaan tunnistaa suoraan viljellystä pesäkkeestä MALDI-TOF (matrix-assisted-laser-desorption-ionization time of flight) -massaspektrometritekniikalla, jolla määritetään bakteerilajin tunnusomainen proteiinispektri. Menetelmässä pieni määrä bakteeria siirretään analyysilevyille ja peitetään happamalla matriisilla proteiinien ionisoimiseksi. Matriisi myös absorboi hyvin lasersäteitä. Kun kohtaa ammutaan laserilla, näytteen proteiinimolekyylit irtoavat ja ionisoituvat. Ne voivat myös pilkkoutua. Positiivisesti varautuneet partikkelit lentävät tyhjiökammiossa anodille. Irtoavien ja ionisoituneiden partikkeleiden lentoaika on suhteessa proteiinin massaan. Näin saadaan kullekin bakteerilajille ominainen massaspektri, jota verrataan referenssitietokannassa olevaan spektriin. Tällä menetelmällä voidaan tunnistaa *S. zooepidemicus* noin 93 %:n todennäköisyydellä (Kudirkiene ym. 2015). Kuvassa 4 nähdään *S. zooepidemicus* -bakteerin massaspektrikuvaaja.



Kuva 4. *S. zooepidemicus* -bakteerin MALDI TOF -menetelmällä määritetty massaspektrikuvaaja. Analyysi on tehty Bruker-Maldi-Tof biotyper -laitteella. Kuva: Thomas Grönthal.

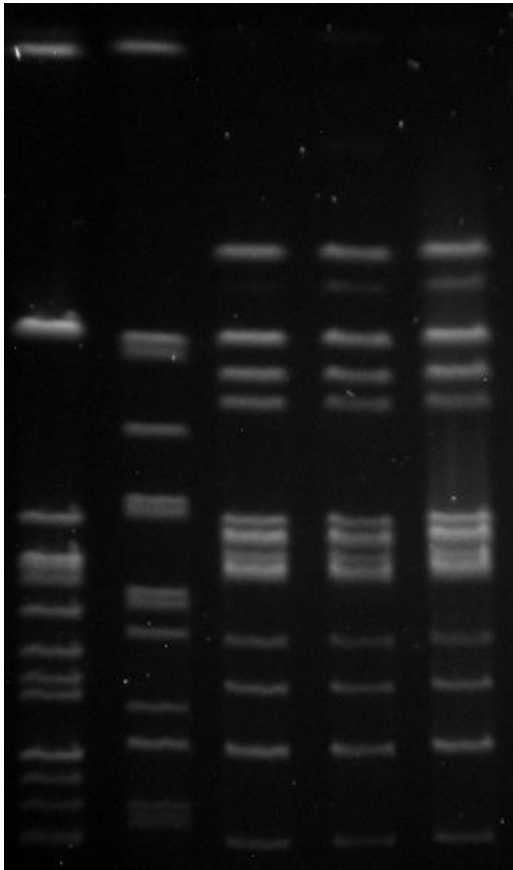
2.1.2 Epidemiologiset tyypitysmenetelmät

Epidemiologisia tyypitysmenetelmiä käytetään bakteeriperäisen epidemian alkulähteen selvittämiseksi. Kun on selvillä epidemian aiheuttajabakteeri, voidaan epidemiassa otetuista näytteistä eristettyjen kantojen tyypityksellä tarkentaa, mitkä näytteet ja eristetyt kannat ovat läheistä sukua keskenään. Näin voidaan päätellä, mikä kanta epidemian on alun perin aiheuttanut (Ruppitsch 2016). Kuvassa 5 nähdään, miten epidemiatutkimus hyödyntää bakteerien eri tyypitysmenetelmiä epidemian alkuperän selvityksessä.



Kuva 5. Epidemian alkuperän selvitystä. Ensin bakteeri eristetään ja tunnistetaan. Tämän jälkeen tunnistetut lajit tyypitetään erilaisilla menetelmillä, esim PGFE- tai MLST-menetelmällä. Näin voidaan saada selville epidemian alkuperä. Kuvassa näyte D on eristetty eläimestä ja sen kanssa samaa sekvenssityyppiä ovat ihmisten näytteet A ja E. Myös PFGE-tuloksessa nähdään kantojen A, D ja E samankaltaisuus. Näin voidaan päätellä, että epidemian alkuperä on mahdollisesti eläin (näyte D). Kuva on mukaelma julkaisun Ruppitsch (2016) kaaviokuvasta.

S. zooepidemicus -bakteerin tyypityksessä voidaan käyttää PFGE- eli pulssikenttäelektroforeesi-menetelmää. Tässä menetelmässä bakteerisoluja valetaan agarblokkiin, jossa bakteerin soluseinä rikotaan entsyymaattisesti DNA:n vapauttamiseksi. Sen jälkeen DNA pilkotaan restriktioentsyymillä pieniksi palasiksi. Tämän jälkeen pilkotut DNA pätkät erotellaan sähkökentässä elektroforeesilaitteella. Lopuksi geeli värjätään. Eri bakteerikantojen geelille tuottamaa viivakuviota voidaan verrata toisiinsa ja näin päätellä, ovatko bakteerit sukua keskenään (Rasmussen ym. 2013) ja ovatko ne peräisin mahdollisesti samasta lähteestä (Goering 2010). Kuvassa 6 nähdään *S. zooepidemicus* -bakteerikantojen vertailua PFGE-menetelmällä. PFGE-menetelmä sopii parhaiten epidemioiden tai lähiaikoina samalta alueelta eristettyjen kantojen tutkimiseen (Goering 2010).



Kuva 6. Viiden *S. zooepidemicus* -bakteerin kantojen vertailua PFGE-menetelmällä. Kolme oikeanpuoleista ajokaistaa ovat samaa bakteerikantaa. Kaksi vasemmanpuoleisinta kantaa taas eroavat sekä keskenään toisistaan, että kolmesta oikeanpuoleisesta. Kuva on peräisin eläinlääketieteellisen tiedekunnan kliinisen mikrobiologian laboratorion *S. zooepidemicus* -projektista. Analyysin on tehnyt Marjut Eklund. Kuva: Thomas Grönthal.

MLST- eli multilokussekvensointimenetelmällä (multilocus sequence typing) bakteerin DNA:sta voidaan tunnistaa erilaisia alleleja suoraan nukleotidisekvensseistä. Tällä tekniikalla *S. zooepidemicus* -bakteerin DNA:sta monistetaan PCR-menetelmällä tietyn kokoinen pätkä seitsemästä eri perusaineenvaihdunnasta vastaavasta eli ns. housekeeping-geenistä. Sen jälkeen monistetut geenipätkät sekvensoidaan. Jokainen alleeli numeroidaan sekvenssijärjestyksen perusteella. Näin saadaan seitsemän numeroa sisältävä koodi, jonka mukaan bakteeri tyyppitetään tiettyyn sekvenssityyppiin kuuluvaksi. Eri sekvenssityypit ovat tallettavissa tietokantaan, ne ovat eri laboratorioden välillä saatavissa ja eri sekvenssityyppejä on helppo näin vertailla keskenään. Kansainvälinen *S. zooepidemicuksen* MLST-tietokanta löytyy osoitteesta <https://pubmlst.org/szooepidemicus/>. MLST-menetelmä on toistettavissa, ja eri kantojen vertailu onnistuu jopa maailmanlaajuisesti (Webb ym. 2008). Sen sijaan epidemioiden toteamiseen MLST voi olla liian karkea menetelmä, koska samaa sekvenssityyppiä olevat kannat voivat erota toisistaan PFGE-menetelmällä paljonkin (Ruppitsch 2016). Taulukossa 1 nähdään Rasmussenin ym. (2013) tammojen tutkimuksessa löydettyjen *S. zooepidemicuksen* sekvenssityyppejä.

Taulukko 1. *S. zooepidemicus* -bakteerikantojen sekvenssityyppejä (ST). Origin-sarakkeessa määritellään, mistä näyte on otettu. Housekeeping-geenit: *arcC* = karbamaattikinaasi, *nrdE* = ribonukleosidi-difosfaattireduktaasi, *proS* = propyyli-tRNA-syntetaasi, *spi* = signaaliptidaasi-I, *tdk* = tymidylaattikinaasi, *tpi* = triosefosfaatti-isomeraasi ja *ygiL* = asetyyli-KoA-asetyyli transferaasi. * = uusi sekvenssityyppi (Rasmussen ym. 2013)

ST	Origin	<i>arcC</i>	<i>nrdE</i>	<i>proS</i>	<i>spi</i>	<i>tdk</i>	<i>tpi</i>	<i>ygiL</i>
5	Endometritis	5	3	3	5	3	5	5
81	Endometritis	9	5	9	4	1	9	1
140	Endometritis	3	3	10	22	10	5	12
285*	Endometritis	1	3	1	2	1	3	60
286*	Endometritis	8	3	10	6	30	3	22
287*	Endometritis	9	3	10	4	18	19	40
288*	Endometritis	2	49	1	54	1	1	61
289*	Endometritis	38	11	10	7	1	34	6
80	Vagina	2	4	4	7	4	5	20
101	Vagina	12	12	4	45	11	5	34
156	Vagina	4	3	6	2	1	19	26
203	Vagina	2	4	4	7	4	5	43
212	Vagina	10	14	22	14	15	10	33
290*	Vagina	2	10	9	55	13	23	16
61	Clitoris	18	11	20	6	17	16	3
96	Clitoris	2	6	14	4	4	14	16
168	Clitoris	10	14	1	14	15	10	33
206	Clitoris	2	10	9	6	5	10	16
208	Clitoris	8	18	1	24	1	5	49
291*	Clitoris	21	2	10	2	1	13	10
300*	Clitoris	27	3	4	45	1	5	6

2.1.3 Virulenssitekijät

S. zooepidemicus -bakteerilta on löydetty geenejä, jotka koodaavat mm. virulenssiproteiineja, transposaaseja ja bakteriofaageihin liittyviä proteiineja (Ma ym. 2013). Eri kantoja verratessa on huomattu, että herkemmin tautia aiheuttavat kannat eroavat genomiltaan vähemmän tai ei ollenkaan tautia aiheuttavista kannoista. Fylogeneettinen analyysi näiden kantojen välillä osoittaa, että tautia herkemmin aiheuttava kanta on muokannut genomiaan mm. kromosomien vaihdoksen, rekombinaation ja horisontaalisen geenisiirron myötä (Ma ym. 2013).

S. zooepidemicus -bakteerilla on todettu olevan kyky sitoa ja metaboloida maltoosia (Ma ym. 2013), mikä parantaa bakteerin mahdollisuuksia kolonisoitua kohdekudokseen (Shelburne ym. 2006). Bakteerilla on myös ympärillään kapseli, joka koostuu suurimmalta osin hyaluronihaposta. Kapseli on tärkeä osa bakteerin virulenssia. Se estää bakteeria joutumasta neutrofiilien syötäväksi ja tuhottavaksi. Kapseli on bakteerin hydrofobisten pintaproteiinien kannalta tärkeä ja siten lisää bakteerin virulenssia (katsauksessa Timoney 2004). *S. zooepidemicukselta* on löytynyt myös hyaluronidaasientsyymi, jonka ajatellaan hajottavan kohdekudoksen hyaluronihappoja ja edistävän leviämistä kudoksessa (Holden ym. 2009, Zhou ym. 2013).

S. zooepidemicukselta on löytynyt viisi eri geeniä, jotka koodaavat mahdollisesti 39 eri pintaproteiinia (Holden ym. 2009). Nämä erilaiset proteiinit mahdollistavat bakteerin pääsyn ja tunkeutumisen kohdekudokseen, auttavat bakteeria vastustamaan isännän immunipuolustusta ja parantavat bakteerin kykyä lisääntyä kohdekudoksessa (Holden ym. 2009). Proteiinien avulla bakteeri voi muun muassa kiinnittyä kohdekudoksessa solunulkoiseen materiaaliin, esimerkiksi kollageeniin (Ma ym. 2013) tai fibronektiiniin (Lindmark ym. 1996). *S. zooepidemicus* -bakteerilta on löytynyt eräs virulenssin kannalta tärkeä pintaproteiini, M-kaltainen proteiini (Timoney ym. 1995). Sen on todettu estävän kohdekudoksen immuunipuolustuksen komplementin aktivoitumista, ja siten estävän bakteerin joutumista neutrofiilien fagosytoimaksi (Bisno ym. 2003). M-kaltainen proteiini kiinnittää bakteerin pinnalle erilaisia antifagosyyttisiä aineita, muun muassa tioredoksiinia ja h-tekijää (Ma ym. 2012) sekä fibrinogeenia (Velineni ja Timoney 2013). Nämä antifagosyyttiset aineet estävät komplementin aktivaatiota ja siten bakteerin opsonisaatiota (Ma ym. 2012, Velineni ja Timoney 2013). M-kaltainen proteiini aktivoi myös plasminogeenin muuntumista plasmiiniksi (Velineni ja Timoney 2013). Plasmiini on entsyymi, joka hydrolysoi kohdekudoksen proteiineja, esim. veren hyytymistä aiheuttavia fibriinejä (Purich ja Allison 2002). M-kaltainen proteiini toimii myös adhesiinina auttaen *S. zooepidemicus* -bakteeria kolonisoitumaan kohdekudokseen (Hong-Jie ym. 2008). *S. zooepidemicuksella* on myös värekarvoja koodaava geeni. Näiden värekarvojen on ajateltu lisäävän bakteerin kykyä tarttua ja aiheuttaa tartuntaa eri eläinlajeilla (Ma ym. 2013).

2.1.4 Patogeneesi

Streptokokit tarttuvat eläinten välillä tai eläinlajien välillä suorassa kontaktissa, aerosolien tai erilaisten pintojen välityksellä. Ne tarttuvat erilaisten pintaproteiiniensa avulla kohdekudoksessa epiteelisoluihin tai solunulkoiseen matriksin komponentteihin, esimerkiksi kollageeniin tai fibronktiiniin. Kohdekudoksessa streptokokit pääsevät lisääntymään ja tuottamaan toksiineja aiheuttaen mahdollisesti rajunkin tulehdusreaktion samalla välttämällä itse fagosyyttejä (kirjassa Caparon 2001). Tutkittaessa streptokokkien patogeneesia on huomattu, että streptokokeilla on kyky tuottaa superantigeneja. Nämä superantigeenit ovat eksotoksiineja ja immunipuolustuksen stimulaattoreita sitoutuen MHC II -molekyylisiin sekä T-solun reseptoriin. Ne aktivoivat suuren määrän T-soluja, jotka saavat aikaan lisääntyvän ja lähes hallitsemattoman sytokiinien erityksen. Tämä sytokiinien erityks aktivoi kohdekudoksessa komplementtia, kolagulaatiota sekä fibrinolyttista kaskadia, saaden aikaan verenpaineen laskun ja mahdollisesti toksisen shokkisyndrooman (Bisno ym. 2003). Superantigeenit aiheuttavat myös vasodilataatiota ja endoteelien permeabiliteetin kasvua (katsauksessa Lappin ja Ferguson 2009). *S. zooepidemicus* -bakteerilta on löydetty kolme superantigeeniä. Näiden superantigeenien on todettu lisäävän merkittävästi sytokiinien TNF- α ja IFN- γ tuotantoa *in vitro*. *S. zooepidemicus* -bakteerin genomin tarkempi tarkastelu on osoittanut, että superantigenejä koodaavat geenit ovat mahdollisesti siirtyneet bakteerille horisontaalisen siirtymisen avulla (Paillot ym. 2010). Superantigenejä koodaavien geenien esiintyvyys eri *S. zooepidemicus* -bakteerikantojen välillä on 50 %. Superantigeenien ja taudinaiheutuskyvyn välille ei ole löydetty yhteyttä, paitsi tapauksessa, jossa *S. zooepidemicus* aiheutti hevosille pääntaudin tyyppisen paiseisen imusolmukkeiden tulehduksen (Rash ym. 2014).

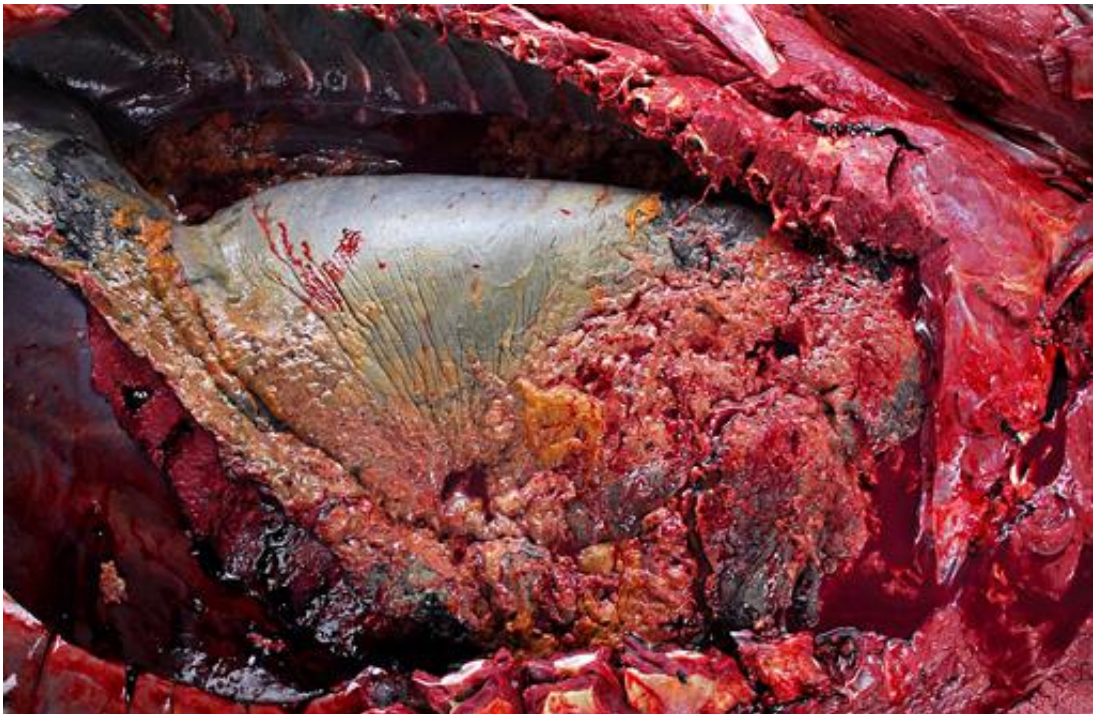
2.2 Epidemiologia ja taudinaiheutus eri lajeilla

2.2.1 Hevonen

S. zooepidemicus -bakteeri on hevosen normaalimikrobistoon kuuluva bakteeri, ja se elää hevosen nielurisoissa sekä nenänielun limakalvolla. Vanhemmilla hevosilla bakteerin prevalenssi on alhaisempi: kaksi vuotiailla hevosilla bakteeria todetaan noin 37 prosentilla, kun taas neljävuotiailla hevosilla prevalenssi on enää 16 prosenttia (Wood ym. 2005b). Immunitetin kehittyminen *S. zooepidemicus* -bakteeria vastaan kestää hieman pidempään kuin esimerkiksi *Streptococcus pneumoniae* -bakteeria vastaan. Tähän vaikuttaa muun muassa bakteerien kapselirakenne, joka *S. zooepidemicus* -bakteerilla on hyvinkin moninainen. Immunitetin vuoksi riski sairastua *S. zooepidemicuksen* aiheuttamaan hengitystieinfektioon vähenee, kun hevonen vanhenee (Chapman ym. 2000).

Bakteeri aiheuttaa opportunistisena hengitystieinfektioita hevosella, jolla on jokin muu elimistössä stressiä aiheuttava tekijä, esimerkiksi virusinfektio, pitkä kuljetus tai rankka harjoittelu (katsauksessa Timoney 2004, Wood ym. 2005a). Hengitystieinfektion oireina ovat märkäinen vuoto molemmista sieraimista sekä yskä (Velineni ym. 2014). *S. zooepidemicus* -bakteerin on arveltu olevan yksi kuljetuskuumeen aiheuttajista. Kokeellisesti tartutetun *S. zooepidemicuksen* todettiin aiheuttavan hevosille veristä, märkäistä sekä nekroottista pneumoniaa. Kuvassa 7 nähdään *S. zooepidemicuksen* aiheuttamia muutoksia hevosen keuhkoissa. Bakteeri pystyi välttämään keuhkojen makrofagit ja houkuttelemaan tulehdusalueelle neutrofiilejä aiheuttaen koagulaatiota ja keuhkokudoksen nekroosia. Samankaltaiset patologiset muutokset on nähty kuljetuskuumeesta kärsivillä hevosilla (Yoshikawa ym. 2003). *S. zooepidemicus* aiheuttaa hevoselle hengitystieinfektioiden lisäksi istukkatulehduksia (Hong ym. 1993, Smith ym. 2002) sekä kohdun limakalvon tulehduksia (Rasmussen ym. 2013). Tutkittaessa kohdun limakalvon tulehduksia aiheuttaneita *S. zooepidemicus* -bakteerikantoja, on kuitenkin huomattu, että tautia aiheuttavat tietyt, mahdollisesti juuri kohdulle patogeeniset, bakteerikannat, eikä niinkään mikä tahansa *S. zooepidemicus* -kanta. *S. zooepidemicus* -populaatio on geneettisesti vaihteleva, ja patogeeniset kohdusta

löydetyt bakteerikannat eroavat selvästi vaginan ja ulkosynnyttimien alueelta löydetyistä kannoista. Myös eri tammojen välillä löydetyt patogeeniset kannat eroavat geneettisesti hieman toisistaan. Kohdun limakalvon tulehdusta aiheuttavat *S. zooepidemicus* -bakteerikannat ovat siis toistensa lähisukulaisia (Rasmussen ym. 2013). Brooks ym. (2000) kuvaavat hevosella haavaisen sarveiskalvontulehduksen, jonka aiheuttajaksi todettiin *S. zooepidemicus*. Oireina hevosilla oli syvä haavauma sarveiskalvolla, uveiitti, mioosi ja hypopyon sekä vakava keratomalasia. *S. zooepidemicus* pääsee opportunistisena patogeeninä leviämään silmän sisäkalvoihin sarveiskalvossa olevan haavan välityksellä, aiheuttaen rajun tulehdusreaktion silmässä.



Kuva 7. *S. zooepidemicuksen* aiheuttamat muutokset hevosen keuhkoissa. Pleuran pinta on fibriniin ja märkäisen tulehduseritteen peittämä (The Joint Pathology Center 2013).

Hevosilla on kuvattu *S. zooepidemicuksen* aiheuttamia hengitystie-epidemioita (Lindahl ym. 2013, Velineni ym. 2014). Sairastuneilla hevosilla oli oireina hieman noussut ruumiinlämpö, kirkas tai märkäinen sierainvuoto, lymfadenopatia pään ja kaulan alueella sekä yskä tai apatia. Hevosista otettiin nenä- ja nenänielusivelnäytteitä sekä taudin aikana, että sen jälkeen. Näytteistä eristettiin *S. zooepidemicus*. Näistä bakteereista tehtiin myös tyypitys MLST-menetelmällä. Kaikkien sairastuneiden hevosten *S. zooepidemicus*

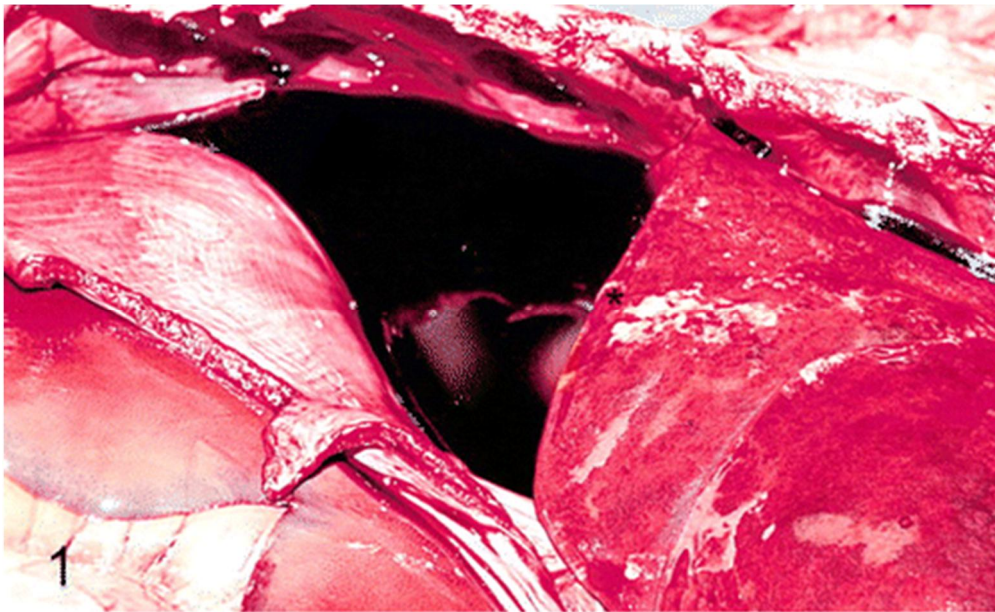
-bakteerit kuuluivat samaan sekvenssityyppiin ST24 (Lindahl ym. 2013) tai ST307 (Velinen ym. 2014). Terveistä hevosista eristetyt bakteerit olivat taas sekvenssityyppiä ST70 ja ST39 (Lindahl ym. 2013). Tulos viittaa siihen, että *S. zooepidemicus* -bakteerikantoja on vaihtelevan tyyppisiä ja niiden patogeenisyydessä on eroja. Samaan tulokseen on tultu tutkittaessa lämminverisiä ravihevosia (Barquero ym. 2008) ja Welsh-ponivarsoja (Newton ym. 2008).

2.2.2 Koira

S. zooepidemicus -bakteeri ei kuulu koiran nielurisojen normaalimikrobistoon (Devriese ym. 1992). Bakteeria on kuitenkin todettu esiintyvän kenneleissä tai löytöeläintaloissa, jossa on paljon koiria, ja joissa kennelyskä on ollut ongelma (Chalker ym. 2003, Pesavento ym. 2008, Byun ym. 2009). Lisäksi on esitetty, että stressi, esimerkiksi kuljetuksen tai uuteen laumaan sijoittumisen aiheuttamana, voi laukaista bakteerin aiheuttaman infektion. Näin voin tapahtua varsinkin, jos taustalla on virusinfektio (Kim ym. 2007). *S. zooepidemicus* voi aiheuttaa koirilla veristä keuhkokuumetta (Priestnall ym. 2010) ja nenäontelon tulehdusta (Acke ym. 2010, Piva ym. 2010). Koiraan bakteeri tarttuu joko toisesta tautia kantavasta tai sairastavasta koirasta (Chalker ym. 2003, Priestnall ym. 2010), ja sen on myös epäilty tarttuvan koiraan hevosesta (Acke ym. 2010). *S. zooepidemicus* tarttuu joko suorassa kontaktissa, aerosolien tai erilaisten pintojen välityksellä koiran nenänielun kautta hengitysteihin (Acke ym. 2010).

Koiralla bakteeri tunkeutuu keuhkokudokseen, ja aiheuttaa keuhkokuumetta ja verisen nesteen kertymistä keuhko-onteloon. Kuvassa 8 nähdään koiran keuhko-ontelo *S. zooepidemicus* -infektion yhteydessä (Pesavento ym. 2005). Hemorragisen pneumonian oireina ovat oksentelu, hengitysvaikeudet, verinen sierainvuoto ja kuume. Tila voi johtaa nopeasti kuolemaan (Pesavento ym. 2008, Byun ym. 2009). *S. zooepidemicus* tuottaa keuhkoissa superantigeneja, jotka aiheuttavat kudoksessa verisuonien tuhoa (Holden ym. 2009). Myös koiran elimistön oma tulehdusreaktio lisää kudostuhoa (Pesavento ym. 2008). Keuhkot muuttuvat kauttaaltaan verisiksi ja tiiviiksi (Pesavento ym. 2008, Byun ym. 2009). Keuhkojen alveoleihin kertyy neutrofiilejä sekä transudaattia ja eksudaattia (Pesavento ym. 2008). Koirilla on myös todettu *S. zooepidemicus* -bakteerin aiheuttamaa

nekrotisoivaa nenä- ja poskionteloiden tulehdusta. (Pesavento ym. 2008, Piva ym. 2010). Bakteerin aiheuttamassa kroonisessa nenäontelon tulehduksessa todettiin lukuisia eosinofiilejä verisuonissa, nenäontelon epiteelin nekroosia ja haavaumia. Limakalvonalauskudoksessa nähtiin verenvuotoa, hyperemiaa sekä lymfosyyttejä ja plasmasyyttejä. (Piva ym. 2010).



Kuva 8. Koiran keuhko-ontelo patologisessa avauksessa. Keuhko-ontelo on täynnä veristä nestettä. Kuva on peräisin julkaisusta (Pesavento ym. 2005), jossa tutkittiin kennelkoirilla esiintynyttä *S. zooepidemicuksen* aiheuttamaa hemorragista keuhkokuumetta.

Chalker ym. (2003) tutkivat englantilaisen kennelin koirien hengitystieongelmia vuosina 1999–2001. Kyseisenä aikana kennelissä oli lopetettu muutamia koiria viikoittain hengitystieongelmien vuoksi. Näistä koirista tutkijat valitsivat aina 2-3 koiraa viikoittain tutkimukseen, yhteensä 209 kappaletta. Koirilta otettiin lopetuksen jälkeen keuhkohuuhtelunäyte sekä näyte keuhkokudoksesta histopatologista tutkimusta varten. Tutkimuksessa oli myös kontrolliryhmä, joka koostui 71 kotikoirasta, joilla oli ollut hengitystieoireita. Koirista otettiin keuhkohuuhtelunäytteet. Tutkijat havaitsivat, että 24 prosentista kennelkoirien näytteistä löytyi β -hemolyyttinen streptokokki; joko *S. zooepidemicus* tai *S. canis*. *S. zooepidemicus* oli vallitsevana bakteerilajina. Kotikoirista vain yhdellä (1,4 %) todettiin *S. zooepidemicus*. Lisäksi tutkimuksessa todettiin, että *S. zooepidemicus* -bakteeria löytyi yleisemmin ja määrällisesti enemmän niiltä koirilta,

joilla oli vakavia hengitystieoireita verrattuna vähemmän tai ei ollenkaan oirehtivien koirien näytteisiin. Tutkijat arvelevat, että lievempien hengitystieoireiden taustalla voisi olla muita bakteri- ja virustartuntoja, joiden aikana kenties sekundäärinen *S. zooepidemicus* aiheuttaisi vakavammat hengitystieoireet.

Kim ym. (2007) tutkivat korealaisessa tutkimusyksikössä havaittua hengitystie-epidemiaa. Kyseisessä yksikössä, jossa oli 25 koira erillisissä häkeissä, kymmenen koira sairastui akuutisti. Sairastuneista koirista neljä oli juuri tuotu eräästä yksityiskennelistä tutkimusyksikköön. Sairastuneilla koirilla oli vetistä yskää, syömättömyyttä, kuumeilua, hengitysvaikeuksia ja nenävuotoa. Koirista seitsemän kuoli seuraavan 12 tunnin kuluttua oireiden alkamisesta. Raadonavauksessa havaittiin, että koirien keuhkot olivat kauttaaltaan veriset ja kosteat, nenä- ja rintaontelo olivat täynnä verensekaista nestettä. Histopatologisessa tutkimuksessa havaittiin, että keuhkokudoksen normaalia rakennetta oli vaikea erottaa, sillä kudoksessa oli paljon verenvuotoa ja tulehdusmuutoksia. Keuhkoputket ja alveolit olivat täynnä nekrotisoitunutta kudosta ja tulehdussoluja. Henkiin jääneillä kolmella koiralla todettiin verinäytteistä leukopenia, joka viittasi vahvasti akuuttiin bakteriperäiseen tulehdukseen. Rintaontelon röntgenkuvauksessa todettiin lisääntyntä tiiviyttä lähes koko keuhkojen alueella ja keuhkoista otetuista näytteistä löydettiin *S. zooepidemicus*. Tutkijat esittävät, että epidemian taustalla olisivat yksityiskennelistä hankitut koirat, sillä kennelissä oli koirien siirtämisen jälkeen epäilty *S. zooepidemicus* -bakteerin aiheuttaneen hengitystie-epidemiaa. Tutkijoiden oletamus on, että koirat olisivat sairastuneet kuljetuksen ja uuden asuinpaikan aiheuttaman stressin laukaisemana *S. zooepidemicus* -infektioon, ja taustalla mahdollisesti olisi virusinfektio.

Jaeger ym. (2013) raportoivat rekikoirien *S. zooepidemicus* -bakteeritartunnasta Norjassa. Koirat olivat olleet rekikoirakilpailuissa, ja kolme päivää kilpailuiden jälkeen kaikki koirat rokotettiin penikkataudin, parvoviruksen, tarttuvan maksatulehduksen, kennelyskän, enterisen koronaviruksen ja *Leptospira interrogans* -bakteerin varalta. Koirat lepäsivät kaksi päivää, jonka jälkeen niiden kanssa aloitettiin säännöllinen harjoittelu. Neljäntenä päivänä rokotuksesta muutama koira alkoi yskiä, ja vuorokauden kuluttua yhä useammalla oli intensiivinen yskä. Kolme koirista sairastui vakavammin,

oireina yskän lisäksi apatia ja syömättömyys. Näistä koirista yksi löydettiin kuolleena ja kaksi vietiin sairaalahoitoon. Muut yskivät koirat eivät saaneet yskää vakavampia oireita. Kuolleen koiran raadonaukussa löydettiin nenäverenvuotoa ja veristä eritettä henkitorvesta ja keuhkoputkista, veren sekaista nestettä rintaontelosta, ja keuhkot olivat tiiviit, märät ja kauttaaltaan verenpurkauksia täynnä. Keuhkokudoksesta eristettiin *S. zooepidemicus*. Sairaalahoidossa olleilla koirilla oli leukopeniaa, ja rintaontelon röntgenkuvassa näkyi lisääntyntä tiiviyttä keuhkolohkoissa. Ensimmäiseksi sairaalahoitoon toimitetun koiran ysköksestä todettiin *S. zooepidemicus*. Koirilla on todettu immunosuppressiota tietynlaisten rokotteiden yhteydessä (Phillips ym. 1989). Käytettäessä polyvalenttia rokotetta on havaittu, että lymfosyyttien määrä veressä on alhainen jopa jo kolme päivää rokotuksen jälkeen (Phillips ym. 1989). Norjalaiset rekikoirat (Jaeger ym. 2013) saivat vastaavanlaisen rokotteen. Jaeger ym. (2013) esittävät, että *S. zooepidemicus* -bakteeri-infektio rekikoirilla johtui rokotteen aiheuttamasta immunosuppressiosta yhdistettynä harjoittelun, kilpailujen ja kuljetuksen aiheuttamaan stressiin.

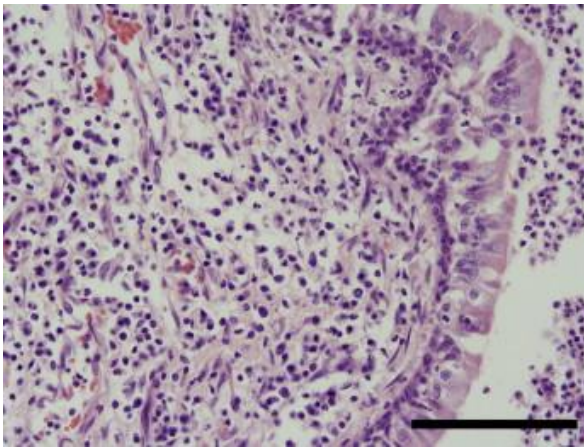
2.2.3 Kissa

S. zooepidemicus -bakteerin ei ole todettu olevan kissan ylähengitysteiden normaalia bakteeristoa (Devriese ym. 1992). Sen aiheuttamia infektioita on kuitenkin löytynyt sellaisilta kissoilta, jotka ovat asuneet isossa kissapopulaatiossa ja ovat sairastaneet vakavan tai jopa kuolemaan johtavan ylähengitystieinfektion (Britton ja Davies 2010, Martin-Vaquero ym. 2011, Polak ym. 2014). Kissoille bakteeri on aiheuttanut sekä ylempien- että alempien hengitysteiden tulehduksia (Britton ja Davies 2009, Blum ym. 2010, Polak ym. 2014), aivokalvontulehduksia (Britton ja Davies 2009) sekä väli/sisäkorvan tulehdusta ja aivojen/aivokalvojen tulehduksia (Martin-Vaquero ym. 2011). Kissan oletetaan saavan *S. zooepidemicus* -bakteerin nenän limakalvoille, josta se leviää joko alahengitysteihin (Blum ym. 2010), aivokalvoihin (Britton ja Davies 2009) tai väli/sisäkorvan kautta aivoihin (Martin-Vaquero ym. 2011). Eräässä koirakennelissä olleen *S. zooepidemicus* -keuhkokuume-epidemian yhteydessä bakteeri eristettiin kuolleen kissan maksasta (Pesavento ym. 2008).

S. zooepidemicus on aiheuttanut hengitystieinfektioepidemian suuressa 700 kissaa käsittävässä kissahoitolassa (Blum ym. 2010). Kissat asuivat hoitolassa vapaana. Muutaman kuukauden kuluttua hoitolan perustamisesta kissoilla alkoi esiintyä märkäistä sierainvuotoa ja yskää, sekä hengitysvaikeuksia ja keuhkokuumeen oireita. Lopulta kissoja myös kuoli. Oireilevilta kissoilta otettiin sively- ja keuhkokuumeen näytteitä, ja kuolleet lähetettiin raadonavaukseen. Raadonavauksessa kissoilta löydettiin keuhkoputkien tulehdusta, keuhkokuumetta, märkäistä aivojen/aivokalvojen tulehdusta sekä keuhko- ja vatsakalvon tulehdusta. Bakteriologisessa tutkimuksessa näytteistä todettiin päälöydöksenä *S. zooepidemicus*: se eristettiin useimmissa näytteissä ainoa bakteerina, ja sekakasvuissa bakteeri oli vallitsevana. *S. zooepidemicus* löydettiin kaikilta kuolleilta kissoilta keuhkoista sekä muutamalta myös poskionteloista. Bakteeri löytyi myös sellaisten kissojen näytteistä, joilla oli ollut vain lieviä hengitystieoireita. Tutkijat arvelevat, että lieväoireiset tai jopa oireettomat kissat voivat levittää *S. zooepidemicus* -bakteeria, ennen kuin ongelmia havaitaan tai kissoja ehditään hoitaa. Tämän epidemian yhteydessä sama bakteeri todettiin myös kissahoitolan ulkopuolisesta kissasta raadonavauksen yhteydessä. Tutkijat arvelevat, että hengitystie-epidemian lähteenä olisi juuri hoitolaan tulleet kissat, ja että kissat olisivat saaneet *S. zooepidemicus* -tartunnan ennen kissahoitolaan saapumista. Tutkijoiden mukaan kissojen kokema, kuljetuksesta ja uuteen populaatioon yhdistämisestä johtuva stressi, olisi myötävaikuttanut *S. zooepidemicus* -bakteerin aiheuttaman epidemian syntyyn.

S. zooepidemicus aiheuttaa kissoille myös nenäontelon ja aivokalvojen tulehdusta. Britton ja Davies (2010) raportoivat kahdesta aikuisesta kissasta, jotka asuivat eri löytöeläinkodeissa. Kissat olivat tulleet löytöeläinkoteihin 3 ja 9 kuukautta ennen oireiden alkamista, ja ne oli testattu negatiivisiksi kissan leukemiaviruksen ja kissan immunipuutosviruksen varalta. Molemmat kissat alkoivat oireilla akuutisti; toisella oireet olivat epämääräisiä ja toinen kissoista sokeutui. Molemmat kissat kuolivat seuraavan vuorokauden aikana. Ruumiinavauksessa molemmilla kissoilla todettiin keuhkokudoksen tiivistymistä sekä yleistyneeseen tulehdukseen viittaavia muutoksia. Molemmilla kissoilla todettiin histopatologisessa tutkimuksessa nenäontelossa limakalvonalaiskerroksen tulehdusta (kuva 9), aivokalvoissa tulehdussoluja, ja sekä nenäontelosta että aivokalvoista otetussa näytteessä gram-positiivinen kokkibakteeri. Toisella kissalla aivokalvontulehdus oli levinnyt myös näköhermoon. Molempien

kissojen sierain- ja keuhkokudosnäytteistä, sekä toisen kissan aivoista eristettiin *S. zooepidemicus*. Kummaltakaan kissalta ei löytynyt kissan kalikivirusta tai koronavirusta. Britton ja Davies (2010) eivät raportissaan löytäneet syytä, miksi kissat sairastuivat *S. zooepidemicus* -infektioon. Tutkijat arvelivat, että *S. zooepidemicuksen* aiheuttamat infektiot kissoilla johtuisivat bakteerin erittäin virulentista kannasta ja mahdollisesti ympäristötekijöiden aiheuttamasta stressistä, jollaista on todettu koirilla (Chalker ym. 2003, Pesavento ym. 2008). Tutkijat kuitenkin toteavat, että koirilla *S. zooepidemicus* -bakteeri on aiheuttanut veristä keuhkokuumetta, kun taas Brittonin ja Daviesin (2010) tapauksessa kissoille aiheutui nenäontelon ja aivokalvojen tulehdusta. Tutkijat esittävät, että *S. zooepidemicus* olisi tässä tapauksessa siirtynyt sierainten kautta aivokalvoihin.



Kuva 9. Kissan nenäontelon limakalvonalaiskudos *S. zooepidemicus* -infektiossa. Limakalvonalaiskudoksessa nähtävissä neutrofiileja, lymfosyyttejä, plasmasoluja sekä makrofageja. HE-värijäys (Britton ja Davies 2010).

Martin-Vaquero ym. (2011) raportoivat tapauksesta, jossa kissa sairastui *S. zooepidemicus* -bakteerin aiheuttamaan välikorvan ja aivojen/aivokalvojen tulehdukseen. Kissa oli rokotettu ja se oli sisäkissa. Kissalla oli havaittu neurologisia ongelmia, Hornerin syndrooma ja lievää lannerangan aristusta. Kissan pää oli kääntyneenä vasemmalle ja se kaatui vasemmalle puolelleen kävellessään. Kissan verinäytteissä näkyi leukosytoosi ja hyperglobulinemia. Otoskooppisessa tutkimuksessa näkyi normaalit ja ehjät tärykalvot kummassakin korvassa. Tietokonetomografiatutkimuksessa kissalla näkyi, että vasemman välikorvan bulla oli täyttynyt. Aivoselkäydinnestänäytteessä kasvoi *S. zooepidemicus*. Koska kissalla ei ollut aiemmin ollut ulkokorvan tulehduksia,

tutkijat olettavat, että kissan välikorvan tulehdus aiheutui suun tai sierainten kautta tapahtuneesta *S. zooepidemicus* -tartunnasta, jonka alkuperä ei selvinnyt.

2.2.4 Ihminen

S. zooepidemicus on zoonoosi, joka voi tarttua hevosesta ihmiseen (Pelkonen ym. 2013). Sporadisia *S. zooepidemicus* -bakteerin aiheuttamia tautitapauksia on kuvattu muutamia. Näissä tapauksissa on todettu bakteerin aiheuttaneen muun muassa bakteremiaa (Mattei ym. 1995), aivokalvotulehduksia (Mattei ym. 1995, Eyre ym. 2010, Rajasekhar ja Clancy 2010), silmänsisäisen tulehduksen (Mattei ym. 1995) sekä septisiä niveltulehduksia (Friederichs ym. 2010). *S. zooepidemicus* on virulentein ihmisiin tartuntaa aiheuttavista C-ryhmän streptokokki-bakteereista (Bradley ym. 1991). *S. zooepidemicus* voi aiheuttaa ihmiselle myös toksisen shokkisyndrooman (Saleh ja Vialette 2013).

Eräässä tapausraportissa (Held 2014) saksalainen mies, joka ratsasti ja hoiti hevosia vapaa-ajallaan, hakeutui sairaalahoitoon rintakivun ja vakavan hengästymisen vuoksi. Miehen vointi romahti sairaalassa ja hän joutui hoidettavaksi teho-osastolle. Miehellä poistettiin märkäistä eritettä 1,5 litraa sydänpussista sekä märkäeritettä 1,2 litraa keuhkoontelosta. Tietokonetomografiassa miehellä todettiin molemminpuolinen keuhkokuume. Eritteistä otetuista näytteistä kasvoi *S. zooepidemicus*. Märkäinen sydänpussintulehduksen alkuperä on tavanomaisesti bakteremia tai bakteeriperäinen tulehdus joko keuhkoissa tai sydämessä (Parikh ym. 2009). Kyseisessä tautitapauksessa (Held 2014) ei tutkittu niitä hevosia, joiden kanssa mies oli lähikontaktissa. On kuitenkin todettu jo aiemmin, että *S. zooepidemicus* -bakteerin aiheuttamat infektiot ovat eläinperäisiä, joko pastöroimattoman maidon tai suoran eläinkontaktin kautta (Bordes-Benítez 2006).

Ihmisillä, joilla on todettu sydänsairaus, on alttius sairastua C-ryhmän streptokokkien aiheuttamiin infektioihin (Bradley 1991). Saksalaisen tapausraportin (Held 2014) mukaan sairastuneella miehellä oli sydänsairaushistoria (sydänlihaksen paksuuntuminen ja verenpainetauti). Pelkonen ym. (2013) taas kuvasivat erään potilaan tautitapauksen, jossa

potilaalla oli aiemmin todettu aorttaläpän vajaatoiminta. Potilas oli hevoskasvattaja ja hänet tuotiin ensiapuun tajuttomana ja kuumeisena. Potilaalla oli verenmyrkytysoireet. Potilaalta otettiin aivo-selkäydinnesteinäyte ja verinäytteistä tehtiin veriviljelyt. Kaikista näytteistä todettiin *S. zooepidemicus* -bakteeri.

Watson ym (2015) kuvasivat vastasyntyneen vauvan toistuvan bakteremian, jonka aiheutti *S. zooepidemicus*. Vauva oli syntynyt ennenaikaisesti ja oli hoidossa syntymänsä jälkeen vastasyntyneiden teho-osastolla. 12 päivän ikäisenä vauvalla havaittiin hengitysvaikeuksia, hidastunut syke sekä hapen puute. Veriviljelyssä todettiin C-ryhmän streptokokki. Kymmenen päivän antibiootihoidon jälkeen vauva kotiutettiin, mutta viiden päivän kuluttua vauvalla havaittiin uudelleen edellä mainittuja oireita. Veriviljelyssä todettiin jälleen C-ryhmän streptokokki. Vauvan äidillä oli ollut kaksi vuorokautta ennen vauvan ensimmäistä bakteremiaa kuumetta ja huonovointisuutta. Myös ennen vauvan toista bakteremiaa äidillä oli ollut kurkunpääntulehdus, josta oli eristetty C-ryhmän streptokokki. Sekä vauvan että äidin näytteistä eristetyt bakteerit tunnistettiin *S. zooepidemicus* -bakteereiksi. PFGE-menetelmällä todettiin, että äidin ja vauvan *S. zooepidemicus* -bakteerit olivat luultavimmin samaa kantaa. Perhe asui hevostilalla, jossa perheen isällä oli hoidossaan noin 100 hevosta. Perheen isältä ei löytynyt nieluviljelyssä *S. zooepidemicus* -bakteeria. Watson ym. (2015) totesivat, että vauva todennäköisesti sai streptokokki-bakteerin äidiltään ja äiti edelleen tartunnan tilan hevosista. Hevostartuntaa ei kuitenkaan ei pystytty todentamaan, sillä hevosia ei tutkittu. Hevoset olivat oireettomia.

S. zooepidemicus voi tarttua ihmiseen myös koirasta (Abbott ym. 2009). *S. zooepidemicus* ei kuulu koiran nielurisojen normaalimikrobistoon (Devriese ym. 1992). Vuoden ikäisellä Jack Russell terrierillä oli pitkäaikaista alempien hengitysteiden ongelmaa, kuumeilua ja nenävuotoa. Koira eli hevostilalla ja sillä oli vapaa pääsy hevosten elinympäristöön. Koiralla todettiin *S. zooepidemicus* nenän limakalvon sivelynäytteistä ja keuhkoputkien huuhtelunäytteestä. Näytteenoton yhteydessä koira aivasti, jolloin koira käsitellyt hoitaja sai koiran limakalvojen eritettä silmiin, nenään ja kasvoihin. Kahden päivän kuluttua hoitajalle ilmaantui huonovointisuutta, kuumetta, päänsärkyä sekä niskan ja rintarangan jäykkyyttä. Potilaan nenästä ja kurkusta otetuissa

näytteissä todettiin *S. zooepidemicus*. Sairastuneen koiran kanssa samassa taloudessa asuvilta ihmisiltä ja koiralta sekä hevosvilan kaikilta hevosilta otettiin nenänielunäytteet. Näistä näytteistä ainoastaan toiselta, näytteenottohetkellä terveeltä koiralta löydettiin *S. zooepidemicus* (Abbott ym. 2009). Verrattaessa bakteerikantoja PGFE-menetelmällä huomattiin, että hoitajan *S. zooepidemicus* -kanta oli lähes identtinen sairastuneen koiran kantaan verrattuna, mutta terveen koiran bakteerikanta erosi kahdesta muusta kannasta. Kantojen identtisuuden perusteella tutkijat esittävät, että sairastunut koira tartutti hoitajaan *S. zooepidemicus* -bakteerin. Tutkijat toteavat myös, että vaikka näytteenottohetkellä hevosvilalla ei löydetty *S. zooepidemicus* -bakteeria hevosista, koira on voinut saada kyseisen bakteeritartunnan hevosesta. Koira oli ollut sairaana jo useamman kuukauden, ja tilalta oli lähtenyt hevosia tänä aikana (Abbott ym 2009).

Gruszynski ym. (2015) kuvaavat tapauksen, jossa kaksi miestä sai *S. zooepidemicus* -tartunnan marsusta. Ensimmäisellä potilaalla oli muun muassa influenssan kaltaisia oireita, molempien reisien kipua ja jäykkyyttä, pahoinvointia, ripulia sekä päänsärkyä. Miehellä oli entuudestaan todettu astma, munuaiskivet ja hieman kohonnut maksa-arvot muutaman vuoden ajan. Sairaalassa potilaan olo heikkeni ja hänelle kehittyi akuutti munuaisten vajaatoiminta, verenmyrkytys ja keuhkokuume. Potilaalla todettiin verestä C-ryhmän streptokokki, joka myöhemmin varmistui *S. zooepidemicus* -bakteeriksi. Toinen potilas, joka oli sukua ensimmäiselle potilaalle, tuotiin sairaalaan viikon myöhemmin. Oireina potilaalla oli pahoinvointi, oksentelu, hengitysvaikeuksia, vatsa- ja rintakipua sekä ikterus. Tällä potilaalla oli aiemmin todettu suun syöpä, sydäninfarkti, kohonnut verenpaine sekä sepelvaltimotauti. Sairaalassa potilaalla todettiin akuutti keuhkokuume, septinen shokki ja monielinvaurio. Potilaan verestä eristettiin *S. zooepidemicus*. Molemmat miehistä olivat hoitaneet ensimmäisen potilaan marsuja. Marsut oli juuri hankittu ja niistä yksi oli kuollut lähes heti uuteen kotiin tultuaan. Muut marsut olivat silmämääräisesti hyväkuntoisia. Marsut lopetettiin ja toimitettiin raadonavaukseen. Marsuista otettiin näytteitä imusolmukkeista, silmän sidekalvolta sekä nenäontelosta, ja kaikista näytteistä todettiin *S. zooepidemicus*. Toisen potilaan ja marsuista otettujen *S. zooepidemicus* -kantojen PFGE-profiilit olivat lähestulkoon samanlaisia. Näytteistä löydetty bakteerit tutkittiin myös MLST-tyypityksellä sekä niiden M-kaltaiset proteiinit sekvensoitiin. Bakteereista löydettiin paljon samankaltaisuuksia. Tutkijat toteavat, että *S. zooepidemicus* tulisi ottaa huomioon sellaisilla potilailla, joilla on märkäisiä haavoja tai

systemi-infektion oireita, ja jotka ovat olleet läheisissä tekemisissä marsujen kanssa (Gruszynski ym. 2015).

S. zooepidemicus -bakteeri on tarttunut ihmiseen myös pastöroimattoman maitotuotteen välityksellä. Bordes-Benítez ym. (2006) kuvaavat Kanarian saarilla tapahtuneen epidemian, jossa 15 ihmistä sairastui *S. zooepidemicus* -infektioon. Kuusi ym. (2006) kuvaavat Suomessa esiintyneen epidemian, jossa sairastuneita oli seitsemän. Molemmissa epidemioissa sairastuneiden mediaani-ikä oli 70. Kanarian saarten tapauksessa kahdellatoista sairastuneella oli ennestään perussairaus, esimerkiksi kohonnut verenpaine, krooninen munuaisvika, diabetes tai sydänsairaus. Suomessa sairastuneilla ei ollut perussairautta. Oireina sairastuneilla oli bakteremia, septinen artriitti, keuhkokuume tai meningiitti. Osa sairastuneista menehtyi. Epidemiologisissa tutkimuksissa selvisi, että sairastuneista useimmat olivat syöneet saman meijerin (Bordes-Benítez ym. 2006) tai juustolan (Kuusi ym. 2006) valmistamaa tuorejuustoa. Kanarian saarten meijeristä otetuista raakamaitonäytteistä löydettiin *S. zooepidemicus*. Kyseisen meijerin toimintaa tutkittaessa havaittiin, että raakamaidon pastörinti ei ollut riittävää (Bordes-Benítez ym. 2006). Suomalaiselta tilalta, josta juuston valmistuksessa käytetty vuohen maito hankittiin, löytyi raakamaidosta, tuorejuustosta sekä yhdestä vuohen vaginanäytteestä *S. zooepidemicus*. Myös juustolan työntekijöiden nielunäytteistä löydettiin sama bakteeri. Suomalaisen juustolan tuorejuusto valmistettiin pastöroimattomasta vuohen maidosta (Kuusi ym. 2006). Molemmissa epidemioissa eristettyjä bakterikantoja tutkittiin PFGE-menetelmällä. Kanariansaarten tapauksessa huomattiin, että ihmisistä eristetyt bakterikannat olivat hyvin läheistä sukua raakamaidosta eristetyille bakterikannalle (Bordes-Benítez ym. 2006). Suomalaisessa epidemiassa ihmisistä eristetyt kannat taas olivat lähes identtiset raakamaidosta, juustosta, vuohesta sekä työntekijöistä eristetyn bakterikannan kanssa (Kuusi ym. 2006). Näin voitiin päätellä, että kummassakin epidemiatapauksessa alkulähde tartunnalle oli raakamaito ja siitä valmistettu tuorejuusto.

2.2.5 Muut eläimet

S. zooepidemicus on aiheuttanut tautia ja epidemioita myös märehitjissä, sioissa, minkeissä, apinoissa ja hylkeissä. Esimerkiksi sioilla ja apinoilla tyypillisiä oireita ovat muun muassa niveltulehdus, ripuli, keuhkoputkien tulehdus, keuhkokuume, sydänläppien tulehdus ja aivokalvojen tulehdus. *S. zooepidemicus* -infektioita on löydetty myös laamoilta, alpakoilta sekä kameleilta (katsauksessa Fulde ja Valentin-Weigand 2013).

S. zooepidemicus -bakteeri on aiheuttanut yksittäistapauksina utaretulehduksia lampailla (Las Heras ym. 2002) ja vuohilla (Pisoni ym. 2009). Vuohilla kuvatun utaretulehduksen oireina oli utareen turvotus ja kipu, eläimillä oli myös yleisoireina kuumetta, anoreksiaa ja apatiaa (Pisoni ym. 2009). Lampailla ei ollut yleisoireita eikä muutoksia utareessa (Las Heras ym. 2002). Molemmilla lajeilla nähtiin maidossa silminnähtäviä muutoksia (vetisyys, kokkareisuus), myös maidontuotanto laski sairastuneilla eläimillä rajusti. Kummassakin tapauksessa maitonäytteistä eristettiin *S. zooepidemicus*. Sekä lampaat että vuohet olivat olleet kosketuksissa hevosten tai aasien kanssa, joiden ajateltiin olleen *S. zooepidemicus* -bakteerin alkuperä. Lampaat ja vuohet laidunsivat hevosten tai aasien kanssa, jolloin ne olivat sekä suoraan kosketuksissa hevoseläimiin, että epäsuorassa kosketuksessa esimerkiksi ruuan ja juomaveden välityksellä (Las Heras ym. 2002, Pisoni ym. 2009). Lampaiden tapauksessa osa syynä bakteerin leviämiseen oli myös huono lypsyhygienia (Las Heras ym. 2002).

Brack ym. (1997) kuvaavat *S. zooepidemicus* -bakteerin aiheuttaman epidemian partamakakeilla saksalaisessa eläintarhassa. Kymmenen partamakakia asuivat eläintarhassa ulkotiloissa, jossa ne eivät olleet kosketuksissa muihin eläimiin, paitsi luonnon lintuihin. Partamakakien ruoka koostui ainoastaan erilaisista kasveista, lihaa tai eläinten ruhojen osia niille ei syötetty. Tarhassa nuori aikuinen urosmakaki sairastui äkisti, oireina muun muassa lisääntynyt kuolaaminen, oksentelu, apatia sekä ataksia. Kaksi päivää myöhemmin kuolleita oli kaksi lisää, ja kaksi aikuista eläintä olivat sairastuneet samanlaisiin oireisiin kuin ensin sairastunut nuori urosmakaki. Kuolleiden eläinten patologisen tutkimuksen yhteydessä eri elimistä otettiin bakteriologiset näytteet, ja tuloksena oli *S. zooepidemicus*. Eläinten ei tiedetä olleen kosketuksissa hevosten tai

muiden eläinten kanssa. Yhden partamakakien hoitajan tiedetään sairastaneen influenssan tyyppisen taudin, ja yhtenä oireena hoitajalla oli kurkkukipu. Tutkijat eivät kuitenkaan pystyneet todistamaan, että *S zooepidemicus* olisi tarttunut hoitajasta partamakakeihin. Tutkijat pitivät tätä kuitenkin todennäköisenä.

Yamaguchi ym (2012) raportoivat *S zooepidemicus* -bakteerin aiheuttamasta aivojen/aivokalvojen tulehduksesta lumileopardilla. 16-vuotiaalla lumileopardilla oli todettu keskushermosto-oireita kuukauden ajan, jonka jälkeen se menehtyi. Raadonavauksen yhteydessä otetuissa histopatologisissa näytteissä havaittiin märkäinen aivokalvojen ja aivokammioiden tulehdus. Muutoksia nähtiin myös sydänlihaksessa sekä keuhkoissa. Aivoista ja aivo-selkäydinnestestä eristettiin *S zooepidemicus* -bakteeri. Lumileopardi oli ollut kahden vuoden ajan eristyksissä muista eläimistä. Se oli kuitenkin saanut ruuaksi hevosenlihaa, jonka tutkijat olettivat olleen infektion syy. Kissoilla on todettu *S zooepidemicus* -bakteerin aiheuttamaa aivokalvojen tulehdusta, joka on todettu olevan sekundäärinen tartunta ja alkaneen välikorvan, sisäkorvan tai nenäontelon tulehduksesta (Britton ja Davies 2010, Martin-Vaquero ym. 2011). Näiden kaltaisia oireita kyseisellä lumileopardilla ei ollut havaittu.

3 POHDINTA

Kirjallisuuskatsausta tehdessä tuli hyvä käsitys *S. zooepidemicus* -bakteerin kyvystä aiheuttaa tautia eri eläinlajeilla. Bakteri on hevosen normaalimikrobistoa, ja sillä on kyky tarttua muihin eläinlajeihin, muun muassa koiraan, kissaan ja ihmiseen. Kirjallisuuskatsauksessa käsiteltiin hevosen, koiran, kissan sekä ihmisen *S. zooepidemicus* -tartuntoja. Samalla hieman sivuttiin muita eläinlajeja, mm. lammasta, vuolta ja apinaa. Eri lajeilla bakteri aiheuttaa erityyppisiä ongelmia, mutta pääasiassa hengitysteissä nenäontelon, keuhkoputkien ja keuhkojen tulehduksia, sekä aivojen tai aivokalvojen tulehduksia. Bakteri pääsee elimistöön esimerkiksi nenäontelon ja keuhkojen kautta. Elimistön luonnolliset puolustusmekanismit toimivat näissä kohteissa hyvin, ja normaaliolosuhteissa bakteerin leviäminen pystytäänkin estämään. Kuitenkin bakteerin kyky väistää kohdekudoksessa elimistön puolustusoluja, aiheuttaen aggressiivisenkin tulehdusreaktion, tekee siitä merkittävän ja huomioon otettavan taudinaiheuttajan, varsinkin jos sairastuneella eläimellä tai ihmisellä on immunipuolustuksen häiriö, sydänvika tai alla oleva virusinfektio. Tällaisissa tapauksissa bakteri on päässyt verenkiertoon esimerkiksi nenäontelon tai keuhkojen kautta, ja levinnyt sitä kautta kohdekudoksesta eteenpäin elimistössä. Bakteerin virulenssitekijät mahdollistavat sen kiinnittymisen eri lajeihin ja erityyppisiin kudoksiin. Se pystyy harhauttamaan elimistön puolustusmekanismeja ja säilymään lisääntymiskykyisenä. Otollisissa olosuhteissa bakteri voi aiheuttaa jopa tappavan taudin.

S. zooepidemicus -bakteri on hyvin tunnistettavissa perinteisesti viljelemällä, määrittämällä Lancefield-ryhmä sekä muilla varmentavilla tekniikoilla. Tunnistukseen voidaan käyttää myös PCR- tai MALDI TOF -tekniikkaa. Bakteria voidaan tämän jälkeen vielä tyypittää, jolloin saadaan tarkempi käsitys bakteerin epidemiologiasta. On todettu, että *S. zooepidemicus* -bakteerista löytyy jopa samasta eläimestä erilaisia sekvenssityyppejä, joiden taudinaiheutuskyky on vaihteleva. Tyypitysmenetelmät auttavat epidemioiden selvittelyssä, sekä antavat käsityksen siitä, millaiset kannat bakteerista aiheuttavat tautia eri eläinlajeilla.

Hevoselle *S. zooepidemicus* aiheuttaa yksittäisiä hengitystie- tai kohtu/istukkatulehduksia, mikäli hevosen oma immunipuolustus on heikentynyt. Myös esimerkiksi kuljetuksen tai rankan harjoittelun aiheuttama stressi, voi luoda otolliset olosuhteet bakteeri-infektioille. Varsinkin kilpailevilla hevosilla esiintyy hengitystieongelmia, joita tutkitaan laajasti, mikäli hevosen suorituskyky vaikuttaa heikentyneeltä. *S. zooepidemicus* on mahdollista löytää hengitysteiden limakalvolta, mutta koska bakteeri on hevosen normaalimikrobistoa, sen osuus hengitystieongelmissa voi olla vaikeaa määrittää. Vakavammissa hengitystieongelmissa *S. zooepidemicusta* on syytä epäillä, varsinkin jos sairastuneita hevosia on useita. On myös hyvä muistaa, että *S. zooepidemicus* voi aiheuttaa oireita, jotka muistuttavat pääntautia.

Koiralla ja kissalla ei normaalisti esiinny *S. zooepidemicus* -bakteeria. Sen on kuitenkin todettu aiheuttavan stressitilanteissa, immunipuutoksessa tai esimerkiksi virusinfektion yhteydessä hengitystieinfektioita. Oireiden vakavuus vaihtelee, ja on todettu, että koiria ja kissoja jää myös bakteerin oireettomiksi kantajiksi. Pääasiassa koirilla ja kissoilla todetut *S. zooepidemicus* -bakteeritartunnat ovat olleet epidemioita, joissa on ollut mukana useampi eläin, kennel- tai kissalaolosuhteet. Tärkeää *S. zooepidemicus* -tartunnan ehkäisyssä onkin hyvä hygieniä kennel- ja kissalaympäristössä. Uusia eläimiä tuodessa on hyvä käyttää karanteenia, jossa ne pidetään eristyksissä muutaman viikon, ennen kuin ne siirretään muiden eläimien kanssa samaan ympäristöön. Karanteeniaikana voidaan havaita mahdolliset hengitystieongelmat, ja totuttaa uusia eläimiä uuteen ympäristöön. Työntekijöiden on syytä noudattaa hyvää hygieniää, esim. käsien pesemisellä ja vaatteiden vaihdolla, siirtyessään osastojen välillä. Kennel- ja kissalaolosuhteissa tulisi nopeasti reagoida hengitystieoireileviin eläimiin, ja eristää ne esimerkiksi sairausosastolle, jotta mahdollinen *S. zooepidemicus* -infektio ei pääsisi leviämään.

S. zooepidemicus -bakteeri voi tarttua myös ihmiseen. Sen on todettu tarttuneen ihmiseen hevosesta, marsusta ja koirasta sekä pastöroimattoman maidon välityksellä. Ihmisellä bakteeri aiheuttaa erilaisia ongelmia, muun muassa bakteremiaa, aivokalvojen tulehdusta sekä septistä niveltulehdusta, ja tartunnan taustalla yleensä on sydänsairaus tai immunipuolustuksen häiriö. Perusterveellä ihmisellä *S. zooepidemicus* voi aiheuttaa

nielutulehduksen. Sairastuneilla on ollut eläinkontakteja, mutta kaikissa tapauksissa bakteerin lähdettä ei ole varmistettu. Mikäli ihmisellä on jokin perussairaus, eläinten ja varsinkin hevosten kanssa kosketuksissa oleminen on riski. Tällöin on syytä noudattaa hyvää käsihygieniaa ja välttää tilanteita, joissa on tekemisissä hengitystieoireilevien eläinten kanssa. Myös pastöroimattomien maitotuotteiden nauttimista on syytä välttää. Kirjoittajan sairastuminen on saattanut johtua *S. zooepidemicus* -tartunnasta, sillä oireet (kuume, kaulan imusolmukkeen turpoaminen) viittasivat nielutulehdukseen ja alkamisajankohta (kaksi vuorokautta päivystystapauksesta) sopii siihen, että tartunta on tapahtunut päivystystilanteessa. Myös hevestallilla, jossa tammaa ja varsaa hoidettiin, on olosuhdeongelmia. Kirjoittajalle infektio ei kuitenkaan aiheuttanut vakavampia ongelmia, sillä kirjoittaja on perusterve, ja sai antibioottikuurin kaksi päivää oireiden alkamisesta.

S. zooepidemicus on herkkä beetalaktaameille, esimerkiksi penisilliinille ja amoksisilliinille (mm. Kim ym. 2007, Piva ym. 2010). β -hemolyttisille streptokokeille on kehittynyt resistenssiä muita lääkkeitä, esimerkiksi makrolidejä ja linkosamiineja, vastaan (Rantala M, suullinen tiedonanto 2017). Sairaalahoidossa potilaat ovat saaneet antibioottilääkityksen suonensisäisesti, ja sitä on voitu jatkaa kotona suun kautta. Mikäli hoito on osattu aloittaa ajoissa, vakavilta seurauksilta on voitu välttyä. Joissakin tapauksissa tosin *S. zooepidemicus* -tartunta on huomattu liian myöhään. Oireet ovat voineet ilmaantua äkisti ja rajuna, tai potilas on menehtynyt ennen oireiden huomaamista. Näissä tapauksissa, esimerkiksi kenneleissä, on osattu yhden tai kahden sairastuneen/menehtyneen eläimen jälkeen seurata tarkemmin muiden eläinten vointia ja reagoida mahdollisiin ongelmiin nopeasti.

S. zooepidemicus -bakteerin merkitys taudinaiheuttajana eri eläinlajeilla on merkittävä. Mielenkiintoista olisi perehtyä tarkemmin esimerkiksi bakteeria vastaan mahdollisesti kehitettäviin rokotteisiin, bakteerin erilaisten patogeenisten sekvenssityyppien virulenssiin sekä muiden tästä kirjallisuuskatsauksesta pois rajattujen eläinlajien mahdollisista tartunnoista, esimerkiksi *S. zooepidemicus* -bakteerin kyvystä aiheuttaa naudalle mastiittia. Olisi myös mielenkiintoista selvittää bakteerin virulenssitekijöitä ja taudinaiheutuskykyä ihmiselle erilaisissa tilanteissa, ja miten tämä tieto olisi

mahdollisesti hyödynnettävissä lääkärin päivittäisessä työssä. Zoonoosien tunnistamisessa ja tiedon levittämisessä eläinlääkäreillä on tärkeä merkitys.

4 KIITOKSET

Haluan ensimmäiseksi kiittää lisensiaatintyön ohjaajaani ELT Merja Rantalaa vankkumattomasta uskosta ja rohkaisevasta tuesta työn kirjoittamisen aikana. Seuraavat kiitokset menevät kotiin avopuolisolleni, joka on ollut tukenani ei ainoastaan tämän lisensiaatintyön kirjoittamisen vaan myös koko eläinlääkäriopintojen ajan. Kiitoksensa ansaitsevat myös työn johtaja professori Satu Sankari, opponentti Sanna Engblom, sekä parhaat ja kannustavat kurssitoverini Tätiryhmäläiset. Lisensiaatintyön kuvista kiitokset Thomas Grönthalille, Marjut Eklundille sekä Janne Anderssonille.

LÄHDELUETTELO

Abbott Y, Acke E, Khan S, Muldoon EG, Markey BK, Pinilla M, Leonard FC, Steward K, Waller A. Zoonotic transmission of *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* from a dog to a handler. *J Med Microbiol* 2010, 59: 120-123.

Acke E, Abbott Y, Pinilla M, Markey BK, Leonard FC. Isolation of *Streptococcus zooepidemicus* from three dogs in close contact with horses. *Vet Rec* 2010, 167: 102-103.

Alber J, El-Sayed A, Lämmler C, Hassan AA, Weiss R, Zschöck M. Multiplex Polymerase Chain Reaction for Identification and Differentiation of *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* and *Streptococcus equi* subsp. *equi*. *J Vet Med B* 2004, 51: 455-458.

Barquero N, Chanter N, Laxton R, Wood JLN, Newton JR. Molecular epidemiology of *Streptococcus zooepidemicus* isolated from the respiratory tracts of Thoroughbred racehorses in training. *Vet J* 2010, 183: 348-351.

Bisno AL, Brito M, Collins CM. Molecular basis of group A streptococcal virulence. *Lancet Infect Dis* 2003, 3: 191-200.

Blum S, Elad D, Zukin N, Lysnyansky I, Weisblith L, Perl S, Netanel O, David D. Outbreak of *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* infections in cats. *Vet Microbiol* 2010, 144: 236-239.

Bordes-Benítez A, Sánchez-Oñoro M, Suárez-Bordón P, García-Rojas A, Saéz-Nieto J, González-García A, Álamo-Antúnez I, Sánchez-Maroto A, Bolaños-Rivero M. Outbreak of *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* infections on the island of Gran Canaria associated with the consumption of inadequately pasteurized cheese. *Eur J Clin Microbiol* 2006, 25: 242-246.

Brack M, Günther E, Gilhaus H, Salzert W, Meuthen J. An Outbreak of *Streptococcus equi* ssp. *zooepidemicus* Infection of Probable Human Origin in Wanderoos (*Macaca silenus*) — Case Report. *ZBL Bakt-Int J Med M* 1997, 286: 441-446.

Bradley SF, Gordon JJ, Baumgartner DD, Marasco WA, Kauffman CA. Group C Streptococcal Bacteremia: Analysis of 88 Cases. *Clin Infect Dis* 1991, 13: 270-280.

Britton AP, Davies JL. Rhinitis and Meningitis in Two Shelter Cats Caused by *Streptococcus equi* subspecies *zooepidemicus*. *J Comp Pathol* 2010, 143: 70-74.

Brooks DE, Andrew SE, Biroš DJ, Denis HM, Cutler TJ, Strubbe DT, Gelatt KN. Ulcerative keratitis caused by beta-hemolytic *Streptococcus equi* in 11 horses. *Vet Ophthalmol* 2000 3: 121-125.

- Byun J-W, Yoon S-S, Woo G-H, Jung BY, Joo Y-S. An outbreak of fatal hemorrhagic pneumonia caused by *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* in shelter dogs. *J Vet Sci* 2009, 10: 269-271.
- Båverud V, Johansson SK, Aspan A. Real-time PCR for detection and differentiation of *Streptococcus equi* subsp. *equi* and *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*. *Vet Microbiol* 2007, 124: 219-229.
- Caparon M. Pathogenic Mechanisms in Streptococcal Diseases. Teoksessa: Groisman EA. Principles of Bacterial Pathogenesis. Academic Press, San Diego 2001: 412-429.
- Chalker VJ, Brooks HW, Brownlie J. The association of *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* with canine infectious respiratory disease. *Vet Microbiol* 2003, 95:149-156.
- Chapman PS, Green C, Main JPM, Taylor PM, Cunningham FM, Cook AJC, Marr CM. Retrospective study of the relationships between age, inflammation and the isolation of bacteria from the lower respiratory tract of thoroughbred horses. *Vet Rec* 2000, 146:91-95.
- Devriese LA, Colque JIC, Herdt P, Haesebrouck F. Identification and composition of the tonsillar and anal enterococcal and streptococcal flora of dogs and cats. *J Appl Bacteriol* 1992, 73: 421-425.
- Evira. *Streptococcus equi* ssp. *zooepidemicus* –bakteerin osoittaminen ja tunnistaminen. https://www.evira.fi/files/attachments/fi/evira/lomakkeet_ja_ohjeet/elintarvikkeet/elintarvike_ja_rehutus/mibi/evira_3519_v2_streptococcus_equ.pdf, haettu 18.3.2017, päivitetty 18.1.2012.
- Eyre D, Kenkre J, Bowler I, McBride S. *Streptococcus equi* subspecies *zooepidemicus* meningitis—a case report and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol* 2010, 29: 1459-1463.
- Facklam R. What Happened to the Streptococci: Overview of Taxonomic and Nomenclature Changes. *Clin Microbiol Rev* 2002, 15: 613-630.
- Fernández E, Blume V, Garrido P, Collins MD, Mateos A, Domínguez L, Fernández-Garayzábal JF. *Streptococcus equi* subsp. *ruminantium* subsp. nov., isolated from mastitis in small ruminants. *Int J Syst Evol Microbiol* 2005, 55: 545.
- Friederichs J, Hungerer S, Werle R, Militz M, Bühren V. Human bacterial arthritis caused by *Streptococcus zooepidemicus*: report of a case. *Int J Infect Dis* 2010, 14: 233-235.
- Fulde M, Valentin-Weigand P. Epidemiology and Pathogenicity of Zoonotic Streptococci. *Microbiol Immunol* 2013, 368: 49-81.

Goering RV. Pulsed field gel electrophoresis: A review of application and interpretation in the molecular epidemiology of infectious disease. *Infect Genet Evol* 2010, 10: 866-875.

Gruszynski K, Young A, Levine SJ, Garvin JP, Brown S, Turner L, Fritzinger A, Gertz RE, Murphy JM, Vogt M, Beall B. *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* infections associated with guinea pigs. *Emerg Infect Dis* 2015, 21:156-158.

Held J, Schmitz R, van der Linden M, Nührenberg T, Häcker G, Neumann F-J. Purulent pericarditis and pneumonia caused by *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*. *J Med Microbiol* 2014, 63: 313-316.

Holden MTG, Heater Z, Paillot R, Steward KF, Webb K, Ainslie F, Jourdan T, Bason NC, Holroyd NE, Mungall K, Quail MA, Sanders M, Simmonds M, Willey D, Brooks K, Aanensen DM, Spratt BG, Jolley KA, Maiden MCJ, Kehoe M, Chanter N, Bentley SD, Robinson C, Maskell DJ, Parkhill J, Waller AS. Genomic Evidence for the Evolution of *Streptococcus equi*: Host Restriction, Increased Virulence, and Genetic Exchange with Human Pathogens. *PLoS Pathog* 2009, 5(3):1-13.

Hong CB, Donahue JM, Giles RC, Petrites-Murphy MB, Poonanca KB, Roberts AW, Smith BJ, Tramontin RR, Tuttle PA, Swerczek TW. Etiology and pathology of equine placentitis. *J Vet Diagn Invest* 1993, 5:56-63.

Hong-Jie F, Fu-Yu T, Ying M, Cheng-Ping L. Virulence and antigenicity of the *szp*-gene deleted *Streptococcus equi* ssp. *zooepidemicus* mutant in mice. *Vaccine* 2009, 27: 56-61.

Jaeger G, Skogmo HK, Kolbjornsen O, Larsen HJS, Bergsjø B, Sorum H. Haemorrhagic pneumonia in sled dogs caused by *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* - one fatality and two full recoveries: a case report. *Acta Vet Scand* 2013, 55: 67-75.

The Joint Pathology Center. Wednesday Slide Conference Online. https://www.askjpc.org/wsco/wsc_showcase2.php?id=712, haettu 9.4.2017, päivitetty 2013.

Jorm LR, Love DN, Bailey GD, McKay GM, Briscoe DA. Genetic structure of populations of β -haemolytic Lancefield group C streptococci from horses and their association with disease. *Res Vet Sci* 1994, 57: 292-299.

Kim MK, Jee H, Shin SW, Lee BC, Pakhrin B, Yoo HS, Yoon JH, Kim DY. Outbreak and control of haemorrhagic pneumonia due to *Streptococcus equi* subspecies *zooepidemicus* in dogs. *Vet Rec* 2007, 161: 528-529.

Kudirkiene E, Welker M, Knudsen NR, Bojesen AM. Rapid and accurate identification of *Streptococcus equi* subspecies by MALDI-TOF MS. *Syst Appl Microbiol* 2015, 38: 315-322.

Kuusi M, Lahti E, Virolainen A, Hatakka M, Vuento R, Rantala L, Vuopio-Varkila J, Seuna E, Karpelin M, Hakkinen M, Takkinen J, Gindonis V, Siponen K, Huotari K. An

Outbreak of *Streptococcus equi* subspecies *zooepidemicus* associated with consumption of fresh goat cheese. BMC Infect Dis 2006, 6: 36-43.

Las Heras A, Vela AI, Fernandez E, Legaz E, Dominguez L, Fernandez-Garayzabal JF. Unusual Outbreak of Clinical Mastitis in Dairy Sheep Caused by *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*. J Clin Microbiol 2002, 40: 1106-1108.

Lappin E, Ferguson AJ. Gram-positive toxic shock syndromes. Lancet Infect Dis 2009, 9: 281-290.

Lindmark H, Jacobsson K, Frykberg L, Guss B. Fibronectin-Binding Protein of *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*. Infect Immun 1996, 64: 3993-3999.

LPSN. List of Prokaryotic Names with Standing in Nomenclature. Classification of domains and phyla - Hierarchical classification of prokaryotes (bacteria). <http://www.bacterio.net/-classifphyla.html#streptococcus>, haettu 18.3.2017.

Ma Z, Zhang H, Zheng J, Li Y, Yi L, Fan H, Lu C. Interaction between M-Like Protein and Macrophage Thioredoxin Facilitates Antiphagocytosis for *Streptococcus equi* ssp. *zooepidemicus* (Mechanism of M-Like Protein in Antiphagocytosis). PLoS ONE 2012, 7(2): 1-12.

Ma Z, Geng J, Yi L, Xu B, Jia R, Li Y, Meng Q, Fan H, Hu S. Insight into the specific virulence related genes and toxin-antitoxin virulent pathogenicity islands in swine streptococcosis pathogen *Streptococcus equi* ssp. *zooepidemicus* strain ATCC35246. BMC Genomics 2013, 14: 377-377.

Mattei P, Beguinot I, Malet T, Evon P, Lion C, Hoen B. MENINGITIS, SEPTICEMIA AND STREPTOCOCCUS-EQUI SSP ZOOEPIDEMICUS ENDOPHTHALMIA. Presse Med 1995 24: 1089.

Martin-Vaquero P, Da Costa RC, Daniels JB. Presumptive meningoencephalitis secondary to extension of otitis media/interna caused by *Streptococcus equi* subspecies *zooepidemicus* in a cat. J Feline Med Surg 2011, 13: 606-609.

Newton JR, Verheyen K, Talbot NC, Timoney JF, Wood JLN, Lakhani KH, Chanter N. Control of strangles outbreaks by isolation of guttural pouch carriers identified using PCR and culture of *Streptococcus equi*. Equine Vet J 2000, 32: 515-526.

Newton JR, Laxton R, Wood JLN, Chanter N. Molecular epidemiology of *Streptococcus zooepidemicus* infection in naturally occurring equine respiratory disease. Vet J 2008, 175: 338-345.

Paillet R, Darby AC, Robinson C, Wright NL, Steward KF, Anderson E, Webb K, Holden MTG, Efstratiou A, Broughton K, Jolley KA, Priestnall SL, Marotti Campi MC, Hughes MA, Radford A, Erles K, Waller AS. Identification of Three Novel Superantigen-Encoding Genes in *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*, *szef*, *szen*, and *szep*. Infect Immun 2010, 78: 4817-4827.

- Parikh SV, Memon N, Echols M, Shah J, McGuire DK, Keeley EC. Purulent pericarditis report of 2 cases and review of the literature. *Medicine* 2009, 88: 52-65.
- Parkhill J, Sebahia M, Preston A, Murphy LD, Thomson N, Harris DE, Holden MTG, Churcher CM, Bentley SD, Mungall KL, Cerdeño-Tárraga AM, Temple L, James K, Harris B, Quail MA, Achtman M, Atkin R, Baker S, Basham D, Bason N, Cherevach I, Chillingworth T, Collins M, Cronin A, Davis P, Doggett J, Feltwell T, Goble A, Hamlin N, Hauser H, Holroyd S, Jagels K, Leather S, Moule S, Norberczak H, O'Neil S, Ormond D, Price C, Rabbinowitsch E, Rutter S, Sanders M, Saunders D, Seeger K, Sharp S, Simmonds M, Skelton J, Squares R, Squares S, Stevens K, Unwin L, Whitehead S, Barrell BG, Maskell DJ. Comparative analysis of the genome sequences of *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis* and *Bordetella bronchiseptica*. *Nat Genet* 2003, 35: 32-40.
- Pelkonen S, Lindahl SB, Suomala P, Karhukorpi J, Vuorinen S, Koivula I, Väisänen T, Pentikäinen J, Autio T, Tuuminen T. Transmission of *Streptococcus equi* Subspecies *zooepidemicus* Infection from Horses to Humans. *Emerg Infect Dis* 2013, 19: 1041-1048.
- Pesavento PA, Hurley KF, Bannasch MJ, Artiushin S, Timoney JF. A clonal outbreak of acute fatal hemorrhagic pneumonia in intensively housed (shelter) dogs caused by *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*. *Vet Pathol* 2008, 45:51-53.
- Phillips TR, Jensen JL, Rubino MJ, Yang WC, Schultz RD. Effects of vaccines on the canine immune system. *Can J Vet Res* 1989, 53:154-160.
- Pisoni G, Zadoks RN, Vimercati C, Locatelli C, Zanoni MG, Moroni P. Epidemiological investigation of *Streptococcus equi* subspecies *zooepidemicus* involved in clinical mastitis in dairy goats. *J Dairy Sci* 2009, 92; 943-951.
- Piva S, Zanoni RG, Specchi S, Brunetti B, Florio D, Pietra M. Chronic rhinitis due to *Streptococcus equi* subspecies *zooepidemicus* in a dog. *Vet Rec* 2010, 167: 177-178.
- Polak KC, Levy JK, Crawford PC, Leutenegger CM, Moriello KA. Infectious diseases in large-scale cat hoarding investigations. *Vet J* 2014, 201: 189-195.
- Poyart C, Quesne G, Coulon S, Berche P, Trieu-Cuot P. Identification of *Streptococci* to Species Level by Sequencing the Gene Encoding the Manganese-Dependent Superoxide Dismutase. *J Clin Microbiol* 1998, 36: 41-47.
- Priestnall S, Erles K, Brooks HW, Cardwell JM, Waller AS, Paillet R, Robinson C, Darby AC, Holden MTG, Schoniger S. Characterization of Pneumonia Due to *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* in Dogs. *Clin Vaccine Immunol* 2010 17: 1790-1796.
- Purich D, Allison R. The Enzyme Reference. A Comprehensive Guidebook to Enzyme Nomenclature, Reactions, and Methods. Academic Press, San Diego 2002: 687.
- Rajasekhar A, Clancy CJ. Meningitis due to group C *Streptococcus*: A case report and review of the literature. *Scand J Infect Dis* 2010, 42: 571-578.

- Rash NL, Robinson C, Desouza N, Nair S, Hodgson H, Steward K, Waller AS, Paillot R. Prevalence and disease associations of superantigens szeF, szeN and szeP in the *S. zooepidemicus* population and possible functional redundancy of szeF. *Res Vet Sci* 2014, 97: 481-487.
- Rasmussen CD, Haugeard MM, Petersen MR, Nielsen JM, Pedersen HG, Bojesen AM. *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* isolates from equine infectious endometritis belong to a distinct genetic group. *Vet Res* 2013, 44:26.
- Ruoff KL ja Bisno AL. Classification of Streptococci. Teoksessa: Mandell GL, Dolin R, Bennett JE. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7.p. Churchill Livingstone, Philadelphia 2010: 2591-2592.
- Ruppitsch W. Molecular typing of bacteria for epidemiological surveillance and outbreak investigation. *Bodenkultur* 2016, 67: 199-224.
- Saleh M, Vialette V. Toxic shock syndrome related to *Streptococcus equi* subsp *zooepidemicus*. *BMJ Case Rep* 2013.
- Shelburne SA, Sumbly P, Sitkiewicz I, Okorafor N, Granville C, Patel P, Voyich J, Hull R, DeLeo FR, Musser JM. Maltodextrin Utilization Plays a Key Role in the Ability of Group A Streptococcus To Colonize the Oropharynx. *Infect Immun* 2006, 74: 4605-4614.
- Smith KC, Blunden AS, Whitwell KE, Dunn KA, Wales AD. A survey of equine abortion, stillbirth and neonatal death in the UK from 1988 to 1997. *Equine Vet J* 2003, 35:496-501.
- Sykes JE. Canine and Feline Infectious Diseases. Saunders, St. Louis 2014: 334-346.
- Timoney JF, Walker J, Zhou M, Ding J. Cloning and Sequence Analysis of a Protective M-like Protein Gene from *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*. *Infect Immun* 1995, 63: 1440-1445.
- Timoney JF. The pathogenic equine streptococci. *Vet Rec* 2004, 35: 397-409.
- Velineni S, Timoney JF. Characterization and Protective Immunogenicity of the SzM Protein of *Streptococcus zooepidemicus* NC78 from a Clonal Outbreak of Equine Respiratory Disease. *Clin Vaccine Immunol* 2013, 20: 1181-1188.
- Velineni S, Desoutteri D, Perchec A-M, Timoney JF. Characterization of a mucoid clone of *Streptococcus zooepidemicus* from an epizootic of equine respiratory disease in New Caledonia. *Vet J* 2014, 200: 82-87.
- Watson JR, Leber A, Velineni S, Timoney JF, Ardura MI. Recurrent *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* Bacteremia in an Infant. *J Clin Microbiol* 2015, 53:3096-3099.
- Watts J L, Yancey R J Jr. Identification of veterinary pathogens by use of commercial identification systems and new trends in antimicrobial susceptibility testing of veterinary pathogens. *Clin Microbiol Rev* 1994, 7: 346

Webb K, Jolley AK, Mitchell Z, Robinson C, Newton JR, Maiden MCJ, Waller A. Development of an unambiguous and discriminatory multilocus sequence typing scheme for the *Streptococcus zooepidemicus* group. *Microbiology* 2008, 154: 3016-3024.

Wood JL, Newton JR, Chanter N, Mumford JA. (Wood ym. 2005a) Association between respiratory disease and bacterial and viral infections in British racehorses. *J Clin Microbiol* 2005, 43: 120-126.

Wood JL, Newton JR, Chanter N, Mumford JA. (Wood ym. 2005b) Inflammatory airway disease, nasal discharge and respiratory infections in young British racehorses. *Equine Vet J* 2005, 37: 236-242.

Yamaguchi R, Nakamura S, Hori H, Kato Y, Ue Y. Purulent Meningoventriculitis caused by *Streptococcus equi* subspecies *zooepidemicus* in a Snow Leopard (*Panthera uncia*). *J Comp Pathol* 2012, 147: 397-400.

Yoshikawa H, Yasu T, Ueki H, Oyamada T, Oishi H, Anzai T, Oikawa M, Yoshikawa T. Pneumonia in horses induced by intrapulmonary inoculation of *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*. *J Vet Med Sci* 2003, 65: 787-792.

Zhou H, Ma Z, Yuan J, Fan H-J. Identification and Characterization of Putative Virulent Genes in *Streptococcus equi* ssp. *zooepidemicus*. *Journal of Integrative Agriculture* 2013, 2: 327-333.