

# KOIRIEN HERPESVIRUSINFEKTIOT- KIRJALLISUUSKATSAUS



JENNI PELTONIEMI  
ELÄINLÄÄKETIETEEN LISENSIAATIN TUTKIELMA  
ELÄINLÄÄKETIETEELLISTEN BIOTIETEIDEN OSASTO  
ELÄINLÄÄKETIETEELLINEN MIKROBIOLOGIA JA  
EPIDEMIOLOGIA  
ELÄINLÄÄKETIETEELLINEN TIEDEKUNTA  
HELSINGIN YLIOPISTO  
2015

Tiedekunta - Fakultet - Faculty Eläinlääketieteellinen		Osasto - Avdelning - Department Eläinlääketieteellisten biotieteiden osasto	
Tekijä - Författare - Author Jenni Peltoniemi			
Työn nimi - Arbetets titel - Title Koirien herpesvirusinfektiot -kirjallisuuskatsaus			
Oppiaine - Läroämne - Subject Eläinlääketieteellisten mikrobiologian ja epidemiologian oppiaine			
Työn laji - Arbetets art - Level Kirjallisuuskatsaus		Aika - Datum - Month and year Marraskuu 2015	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 28
Tiivistelmä - Referat - Abstract			
<p>Koiran herpesvirus (canid herpesvirus 1, CHV-1) kuuluu alfaherpesviruksiin, kuten esimerkiksi naudan herpesvirus 1 ja 2, useat hevosten herpesvirukset ja kissojen herpesvirus 1. Koiran herpesvirus pystyy tartuttamaan vain koiriin ja villeihin koiraeläimiin, eikä se siten aiheuta infektiota ihmisille tai muille eläimille. Muiden herpesvirusten tapaan se pystyy säilymään isäntäeläimensä elimistössä aiheuttaen latentin eli piilevän infection. Piilevä infektio on yleensä oireeton, mutta viruksen uudelleenaktivoitumisen seurauksena eläin voi erittää tartuntakykyisiä viruksia suun, nenän ja sukupuolielinten eritteissä. Herpesviruksen uudelleenaktivoituminen esimerkiksi tiineyden, korkean populaatioitiheyden tai kuljetuksen aiheuttaman stressin seurauksena tai elimistön immuunipuolustusta heikentävän lääkehoidon takia muodostaakin merkittävän tartuntalähteen.</p> <p>Koiran herpesvirusta tavataan todennäköisesti maailmanlaajuisesti ja se on yhdistetty etenkin vastasyntyneiden pentujen kuolemaan johtavaan sairauteen. Aikuisilla koirilla infektio on usein oireeton tai lievä. Suomessa Elintarviketurvallisuusvirasto Evira on todennut koiran herpesviruksen aiheuttamia infektiota muutamassa pentueessa vuosittain. Varmuudella koiran herpesviruksen aiheuttama tartunta voidaan todeta vain ruumiinavauksessa. Serologisten testien, kuten virusneutralisaatiotestin tai entsyymivälitteisen immunoabsorbenttimäärityksen (ELISA) avulla voidaan havaita koiran herpesviruksen vasta-aineita ja siten selvittää altistumista virukselle. Tällä hetkellä reaaliaikaista kvantitatiivista polymeerasiketjureaktio- eli PCR- menetelmää pidetään kaikkein herkimpänä menetelmänä koiran herpesviruksen määrittämiseksi. PCR-menetelmä perustuu viruksen nukleiinihappojen osoittamiseen tutkittavasta näytteestä, joten sen avulla pystytään havaitsemaan myös piilevät infektiot.</p> <p>Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on selvittää, mitä nykyään tiedetään koiran herpesviruksen esiintymisestä, tartuntareiteistä sekä sen aiheuttamista sairauksista ja niiden hoidosta. Lisäksi tarkoituksena on perehtyä siihen, miten sen aiheuttamia pentukuolemia voitaisiin ennaltaehkäistä sekä millainen merkitys markkinoilla olevalla koiran herpesvirusrokotteella on tartuntojen torjunnassa. Koska koiran herpesvirus voi aiheuttaa myös aikuisten koirien sairastumisen, tulisi se pitää mielessä myös muissa tilanteissa kuin pentukuolemista. Koirat liikkuvat tänä päivänä paljon esimerkiksi erilaisissa koiratapahtumissa ja jalostustarkoituksessa niin kotimaassa kuin ulkomailla. Lisäksi elimistön immuunijärjestelmän toimintaan vaikuttavia hoitoja, kuten solunsalpaajia ja sädehoitoa käytetään koirien hoidossa entistä enemmän. Siksi kirjallisuuskatsauksessa on tarkoitus tuoda myös esiin, millaisen riskin koiran herpesvirus aiheuttaa matkusteleville koirille tai tilanteissa, joissa elimistön immuunipuolustus on heikentynyt.</p> <p>Koirien herpesvirusinfektiot ovat huonosti tunnettuja ja niihin liittyy myös vääriä käsityksiä. Kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on koota tietoa koiran herpesviruksesta sekä eläinlääkäreille että koiranomistajille. Koska koiran herpesvirus on laajalle levinnyt ja se kykenee säilymään latenttina elimistössä, on sen hävittäminen käytännössä mahdotonta. Siksi sen tartuntamekanismien ja mahdollisten ennaltaehkäisevien toimenpiteiden tunteminen on erittäin tärkeää koiran herpesviruksen aiheuttamien infektioiden estämiseksi.</p>			
Avainsanat - Nyckelord – Keywords koira, herpesvirus			
Säilytyspaikka - Förvaringställe - Where deposited Eläinlääke- ja elintarviketieteiden talon (EE-talo) Oppimiskeskus			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) - Instruktor och ledare - Director and Supervisor(s) Työn johtaja: prof. Liisa Sihvonen Työn ohjaaja: prof. Marjukka Anttila			

# SISÄLLYSLUETTELO

<b>1 JOHDANTO</b> .....	<b>1</b>
<b>2 HERPESVIRUKSET</b> .....	<b>1</b>
2.1 Eri lajien herpesvirukset .....	1
2.2 Koiran herpesvirus .....	4
<b>3 DIAGNOSTIIKKA</b> .....	<b>4</b>
3.1 Kliiniset löydökset .....	4
3.2 Viruksen osoittaminen .....	5
3.3 Patologia.....	7
<b>4 TARTUNTA</b> .....	<b>8</b>
4.1. Tartuntareitit.....	8
4.2. Esiintyminen Suomessa ja maailmalla .....	9
<b>5 OIREET JA HOITO</b> .....	<b>11</b>
5.1 Oireet pennuilla.....	11
5.2 Oireet aikuisilla .....	12
5.3. Differentiaalidiagnoosit .....	14
5.4 Hoitotoimenpiteet.....	15
5.5. Viruslääkkeet.....	15
<b>6 ENNALTAEHKÄISY</b> .....	<b>16</b>
6.1 Ympäristön toimenpiteet .....	16
6.2 Rokotus .....	17
<b>7 POHDINTA</b> .....	<b>18</b>
<b>8 KIITOKSET</b> .....	<b>23</b>
<b>9 LÄHDELUETTELO</b> .....	<b>23</b>

# 1 JOHDANTO

Koiran herpesvirusta (canid herpesvirus-1, CHV-1) tavataan maailmanlaajuisesti ja se on yhdistetty etenkin vastasyntyneiden pentujen kuolemaan johtavaan sairauteen.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on selvittää, mitä nykyään tiedetään koiran herpesviruksen esiintymisestä, tartuntareiteistä sekä sen aiheuttamista sairauksista ja niiden hoidosta. Lisäksi tarkoituksena on perehtyä siihen, kuinka sen aiheuttamia pentukuolemia voitaisiin ennaltaehkäistä ja millainen vaikutus markkinoilla olevalla koiran herpesvirusrokotteella on tartuntojen torjunnassa.

Koiran herpesvirus voi aiheuttaa sairauksia myös aikuisille koirille, joten se tulisi pitää mielessä myös muissa tilanteissa kuin pentukuolemissa. Koirat liikkuvat tänä päivänä paljon esimerkiksi erilaisissa koiratapahtumissa ja jalostustarkoituksessa niin kotimaassa kuin ulkomailla. Lisäksi erilaisia elimistön immuunipuolustusjärjestelmään vaikuttavia hoitoja, kuten solunsalpaajia ja sädehoitoa käytetään koirille yhä enemmän. Kirjallisuuskatsauksessa on tarkoitus tuoda esiin, millaisen riskin koiran herpesvirus muodostaa matkusteleville koirille tai tilanteissa, joissa elimistön immuunivaste on heikentynyt.

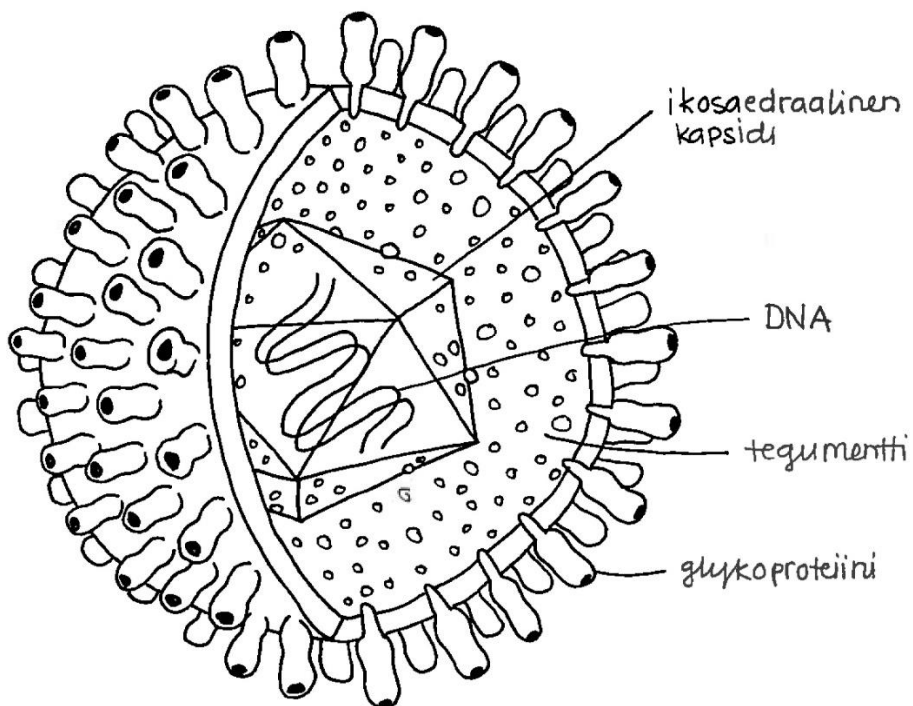
## 2 HERPESVIRUKSET

### 2.1 Eri lajien herpesvirukset

Herpesvirukset ovat vaipallisia viruksia, joiden koko vaihtelee 120- 250 nm välillä. Niiden ydin sisältää viruksen perintöaineksen eli genomien pakattuna yhdeksi lineaarisiksi kaksijuosteiseksi DNA- molekyyliksi. Genomia ympäröi proteiinikapsidi, joka koostuu ikosaedraaliseen muotoon järjestäytyneistä 162 rakenneyksiköstä eli kapsomeerista, ja yhdessä ne muodostavat nukleokapsidin. Kapsidia ympäröi pallon

muotoinen tegumentiksi kutsuttu materiaali, jonka ulkoreunaa rajaa lipoproteiineista muodostunut vaippa. Vaipan pinnalla on lisäksi lukuisia glykoproteiinipiikkejä. (MacLachlan & Dubovi 2011.)

Herpesvirusten replikaatio eli genomien kahdentuminen tapahtuu isäntäsolun tumassa. Ensin herpesvirus tarttuu vaipan pinnan glykoproteiineillaan yhteen tai useampaan isäntäsolun solukalvon spesifiseen reseptoriin. Sitten viruksen vaippa fuusioituu isäntäsolun solukalvoon ja sen nukleokapsidi pääsee siirtymään solun sisään. Solulimassa nukleokapsidi avautuu ja sen sisältämä DNA- molekyyli vapautuu ja siirtyy isäntäsolun tumaan pysäyttäen samalla solun oman makromolekyylien tuotannon. Viruksen DNA kahdentuu tumassa ja uusi DNA pakataan kapsidiin. Näin syntynyt uusi virioni silmikoituu ulos tumakalvon läpi, jolloin tästä tumakalvosta muodostuu sen ympärille vaippa. Valmiit virionit kerääntyvät soluliman vakuoleihin ja vapautuvat ulos eksosytoosissa tai solun hajotessa sytolyyssissä. Tästä herpesvirusten lisääntymistavasta johtuen herpesvirusten infektoimissa soluissa nähdään tyypillisesti eosinofiilisiä solunsisäisiä inkluusiokappaleita. (MacLachlan & Dubovi 2011.)



Kuva 1. Herpesviruksen rakenne.

Yksi herpesvirusten merkittävä ominaisuus on niiden kyky aiheuttaa isäntäeläimelle latentin eli piilevän infektion. Tällöin viruksen DNA säilyy infektoituneessa solussa joko vapaana episomina tai osana isäntäsolun kromosomaalista DNA:ta. Isäntäsolu selviää, pystyy jakautumaan ja sopiva ärsyke voi laukaista uusien infektiivisten virusten tuotannon. (MacLachlan & Dubovi 2011.) Latentti infektio on yleensä oireeton, mutta eläin erittää herpesvirusta aina tietyin väliajoin nenän, suun ja sukupuolielinten eritteissä. Piilevä infektio voi aktivoitua uudelleen esimerkiksi muiden samanaikaisten infektioiden, kuljetuksen, kylmän tai ahtauden aiheuttaman stressin tai glukokortikoidilääkityksen seurauksena. (Greene 2006, MacLachlan & Dubovi 2011.)

Herpesviruksia on löydetty lähes kaikilta tutkituilta nisäkkäiltä ja linnuilta, kuten myös kaloilta, hyönteisiltä, matelijoilta ja nilviäisiltä. Suurin osa herpesviruksista on sopeutunut vain tiettyyn isäntäeläimeen, mutta joillakin, kuten pseudorabiesviruksella (suid herpesvirus 1) on useita mahdollisia isäntäeläimiä, joille se voi aiheuttaa infektion. (MacLachlan & Dubovi 2011.)

Herpesvirukset kuuluvat *Herpesvirales*- lahkoon, joka on jaettu edelleen kolmeen heimoon. Näistä *Herpesvirales*- heimoon kuuluvat nisäkkäiden, lintujen ja matelijoiden herpesvirukset, kun taas *Alloherpesviridae*- heimo pitää sisällään kalojen ja sammakoiden herpesvirukset. Selkärangattomien, kuten ostereiden, herpesvirukset puolestaan kuuluvat *Malacoherpesviridae*- heimoon. (MacLachlan & Dubovi 2011.)

*Herpesviridae*- heimo jaetaan edelleen kolmeen alaheimoon, jotka ovat nimeltään *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae* ja *Gammaherpesvirinae*. Alfaherpesvirukset jaetaan neljään sukuun: *Simplexvirus*, *Varicellovirus*, *Mardivirus* ja *Itovirus*. Ne ovat nopeasti kasvavia viruksia, jotka hajottavat infektoimansa solut ja voivat säilyä latentteina isäntäeläimen hermoston sensorisissa ganglioissa. Beettaherpesvirukset jaetaan puolestaan *Cytomegalovirus*-, *Muromegalovirus*-, *Proboscivirus*- sekä *Roseolovirus*- sukuihin. Näiden virusten replikaatio tapahtuu hitaasti ja myös isäntäsolun hajoaminen on viivästynyt. Ne pystyvät säilymään latentteina erityisrauhasissa, munuaisissa, imukudoksessa sekä muutamissa muissa kudoksissa. Gammaherpesviruksiin lukeutuvat *Lymphocryptovirus*-, *Macavirus*-, *Percavirus*- ja *Rhadinovirus*- sukuihin jaetut virukset aiheuttavat latentin infektion säilymällä

imusoluissa ja osa viruksista on yhdistetty myös imusolujen kasvainmuutoksiin. (MacLachlan & Dubovi 2011.)

## 2.2 Koiran herpesvirus

Koirien herpesvirus (canid herpesvirus 1) kuuluu alfaherpesviruksiin, johon lukeutuvat myös esimerkiksi naudan herpesvirus 1 ja 2, useat hevosen herpesvirukset sekä kissojen herpesvirus 1 (MacLachlan & Dubovi 2011). Alfaherpesvirusten alaheimon suvuista se luetaan Varicelloviruksiin (Maxie 2007). Koiran herpesvirusta tavataan maailmanlaajuisesti ja se on kuvattu ensimmäisen kerran New Yorkissa vuonna 1965 (Greene 2006, Sykes 2014). Se pystyy infektoimaan vain koiria tai viljejä koiraeläimiä, eikä siis tartu esimerkiksi ihmiseen tai kissoihin (Greene 2006, Sykes 2014).

Koiran herpesvirus voi aiheuttaa piilevän infektion ja säilyä trigeminus- ja lumbosakraaliganglioissa (kolmoishermon ja lanne-ristiluun hermosolukertymät) sekä niiden läheisissä imusolmukkeissa, kuten nieluntakaisissa imusolmukkeissa (Greene 2006, Evermann ym. 2011). Se on osoitettu myös vestibulaarigangliosta ja vestibulaarilabyrinthista, mutta sen ei ole havaittu aiheuttavan koirille tasapainojärjestelmän häiriöitä (Parzefall ym. 2011). Lisäksi koiran herpesviruksen DNA:ta on löydetty nielurisoista, korvasylkirauhasesta ja maksasta (Burr ym. 1996).

## 3 DIAGNOSTIIKKA

### 3.1 Kliiniset löydökset

Koiran herpesvirustartunta voidaan varmuudella todeta vain ruumiinavauksessa. Hematologiset ja biokemialliset muutokset ovat epäspesifisiä, mutta joskus merkittävää trombosytopeniaa, eli verihiutaleiden määrän vähenemistä, voidaan tavata. Trombosytopenia voi olla seurausta yleistyneestä suonensisäisestä

hyytymisoireyhtymästä (DIC) yhdistettynä laajoihin verisuonten endoteelivaurioihin sekä kudosten nekroosiin. (Greene 2006.)

### 3.2 Viruksen osoittaminen

Koiran herpesvirus voidaan eristää useista akuuttiin systeemiseen infektiin kuolleiden pentujen elimistä, joista tavallisimmin käytettyjä ovat lisämunuaiset, munuaiset, keuhkot, perna, imusolmukkeet ja maksa (Greene 2006). Vanhemmilla tai infektiosta toipuneilla koirilla viruksen kasvu on yleensä rajoittunut suun limakalvolle, ylähengitysteihin sekä ulkoiisiin sukupuolielimiin (Greene 2006). Tutkimuksissa viruksen eristäminen nenän tai emättimen limakalvolta otetuista näytteistä on kuitenkin osoittautunut haastavaksi, etenkin jos sukupuolielinten limakalvoilla ei ole havaittavissa viruksen aiheuttamia muutoksia (Ronsse ym. 2001). Tautidiagnostiikassa ei virusten eristämiseen kuitenkaan yleensä pyritä.

Koiran herpesvirus kasvaa ainoastaan koira-eläimistä peräisin olevissa soluviljelmissä ja sen kasvuille optimaalisessa 35- 37 °C:een lämpötilassa. Soluviljelmissä koiran herpesvirus aiheuttaa nopeasti leviävän ja hyvin tuhoisan sytopaattisen efektin, jolloin solut vaurioituvat. Tällöin viruksen infektoimat solut pyöristyvät ja irrottautuvat lasin pinnalta muodostaen nekrotisoituneiden solujen ympäröimiä kirkkaita rykelmiä. Myös immunofluoresenssia, elektronimikroskopiaa ja polymeerasiketjureaktio- eli PCR-tekniikkaa voidaan käyttää koiran herpesviruksen osoittamiseksi kudoksista tai soluviljelmistä. (Greene 2006.)

Serologiset testit koiran herpesviruksen vasta-aineiden havaitsemiseksi perustuvat virusneutralisaatiotesteihin, joissa havaitaan sytopaattisen efektin tai plakkimuodostuksen vähenemistä. Myös entsyymivälitteinen immunoabsorbenttimääritys (ELISA) sekä hemagglutinaation inhibitioon perustuva analyysimenetelmä on kehitetty. (Greene 2006.) Joidenkin tutkimusten perusteella ELISA-testiä pidetään virusneutralisaatiotestiä herkempänä menetelmänä (Yeşilbağ ym. 2012, Ronsse 2002), mutta on myös tuloksia, joissa niiden välillä ei ole havaittu eroja (Nöthling ym.2008).



Vasta-ainepitoisuus kasvaa infektion jälkeen ja pysyy korkeana vain 1-2 kuukauden ajan (Greene 2006). Pieniä vasta-ainepitoisuuksia voidaan kuitenkin havaita vielä kahden vuoden kuluttua infektiosta (Greene 2006). Vasta-ainepositiivisuus merkitsee ainoastaan altistumista virukselle, eikä kyseessä ole välttämättä aktiivinen infektio (Greene 2006). Ronsse ym. (2005) seurasivat 27 nartun verinäytteiden vasta-ainepitoisuuksia yhden lisääntymiskierron aikana ja havaitsivat osalla nartuista nopeita vaihteluita vasta-ainepitoisuuksissa sekä vasta-ainepositiivisten tulosten muuttumista välillä vasta-ainenegatiivisiksi (Ronsse ym. 2005). Siksi esimerkiksi ELISA- testiä käytettäessä tarvitaan toistuvia näytteiden tutkimista, koska yksittäisellä hetkellä otetun näytteen testaaminen ei aina anna oikeaa tietoa eläimen infektiotilasta (Ronsse ym. 2005).

Tällä hetkellä reaaliaikaista kvantitatiivista PCR-menetelmää pidetään kaikkein herkimpänä menetelmänä koiran herpesviruksen määrittämiseksi (Decado ym. 2010, Evermann ym. 2011). Sen avulla pystytään havaitsemaan myös piilevät infektiot, koska PCR-menetelmä perustuu viruksen nukleiinihappojen osoittamiseen tutkittavasta näytteestä. Tällöin pystytään havaitsemaan myös latenttina olevan viruksen lepotilassa oleva genomi. (MacLachlan & Dubovi 2011.)

Polymeraasiketjureaktio- eli PCR- menetelmän avulla voidaan tuottaa useita kopioita tietystä DNA-pätkästä polymeerasientsyymien avulla. Reaktioon tarvitaan lisäksi kaksi aluketta eli synteettisesti valmistettuja DNA-jaksoja, jotka rajaavat monistettavan pätkän kohde-DNA:sta pariumalla emäspariperiaatteen mukaisesti. Reaktion alkaa denaturaatiovaiheella, jolloin tutkittavan DNA:n vastinjuosteet irtoavat toisistaan kuumennuksen seurauksena. Sitä seuraa alukkeiden liittymisvaihe (annealing), jolloin reaktioseoksen lämpötilaa lasketaan. Alukkeiden kiinnittyminen mahdollistaa seuraavan pidentymis- eli ekstensiovaiheen, jolloin DNA-polymeraasi luo vastinjuosteen alukkeiden rajaamalle yksisäikeiselle DNA:lle. Tämä reaktiosykli toistuu useita kertoja niin, että muodostuneet DNA-pätkät toimivat kohde-DNA:na seuraavassa syklistä, jolloin DNA-kopioiden määrä aina kaksinkertaistuu. (MacLachlan & Dubovi 2011.)

Reaaliaikaisessa kvantitatiivisessa PCR-menetelmässä voidaan mitata monistettujen tuotteiden määrä tarkasti samalla kun reaktio on käynnissä. Tämä tapahtuu mittaamalla fluoresenssin voimakkuutta käyttämällä erilaisia fluoresoivia molekyyliä, kuten TaqMan®-alukkeita. (MacLachlan & Dubovi 2011). Reaaliaikainen kvantitatiivinen PCR-menetelmän etuna on, että reaktioputkea ei tarvitse avata näytteen määrittämiseksi,

jolloin vältetään laboratorion mahdollinen saastuminen reaktiotuotteella (MacLachlan & Dubovi 2011).

### 3.3 Patologia

Herpesvirusinfektioon kuolleiden koiranpentujen patologisen tutkimuksen tyypillisiä löydöksiä ovat pesäkkeiset (multifokaaliset) verenvuodot sekä kuoliopesäkkeet useissa elimissä, erityisesti munuaisissa, keuhkoissa ja maksassa. Keuhkot ovat yleensä tiiviit ja turvonneet, keuhkojen verisuonet ovat täyttyneet verellä ja keuhkokudoksessa on verenvuotoja. Keuhkoputket ja hengitystiehyet ovat täyttyneet vaahtoavalla nesteellä ja keuhkojen imusolmukkeet ovat suurentuneet. (Greene 2006, Maxie 2007.) Tavallisesti rinta- ja vatsaontelossa on veristä tai seerumia muistuttavaa valkuaisainepitoista (seroosia) nestettä. Suurentunut perna sekä yleisesti suurentuneet, punertavat imusolmukkeet ovat myös seurausta infektiosta. (Greene 2006, Maxie 2007.) Lisäksi usein nähdään pistemäisiä verenvuotoja kauttaaltaan suoliston pinnan herakalvolla (Greene 2006).

Histologisia löydöksiä ovat kuoliopesäkkeet ja verenvuodot verisuonia ympäröivissä kudoksissa sekä vähäiset solujen kertymät keuhkoissa, maksassa, munuaisissa, pernassa, ohutsuolessa sekä aivoissa. Lievempiä vaurioita on nähtävissä mahalaukussa, haimassa, lisämunuaisissa, vatsapaidassa, silmän verkkokalvolla ja sydänlihaksessa. (Greene 2006.) Infektiosta toipuneiden pentujen keskushermostossa voi olla havaittavissa ei-märkivää ganglioneuriittiä (hermosolmutulehdus) sekä aivojen ja aivokalvojen tulehdusta (Greene 2006). Aikaisintaan erillisiä vaurioita on nähtävissä aivoissa 72 tuntia infektion jälkeen ja niiden vakavuus kasvaa sairauden edetessä (Maxie 2007). Vanhemmilla infektoituneilla eläimillä ensimmäiset vauriot ovat ihossa ja limakalvoilla, joissa merkittävä epiteelisolujen irtoaminen toisistaan (akantolyysi) saa aikaan erikokoisia nesterakkuloita. Infektion vaiheesta ja näytteen fiksaatiomenetelmästä riippuen soluissa voidaan nähdä basofiilisiä (emäksisillä väriaineilla värjäytyviä) tai heikosti asidofiilisiä (happamilla väriaineilla värjäytyviä) tumansisäisiä inklusiokappaleita, mutta ne eivät ole yhtä yleisiä, kuin muiden herpesvirusten aiheuttamissa infektioiden. (Greene 2006, Maxie 2007.)

Inklusiokappaleet ovat parhaiten nähtävissä kuolioalueiden vieressä maksassa, keuhkoissa tai munuaisten hiussuonikeräsissä (Maxie 2007).

## 4 TARTUNTA

### 4.1. Tartuntareitit

Koiran herpesvirus ei selviä hyvin elimistön ulkopuolella ja se voidaan helposti inaktivoida useilla desinfektioaineilla, rasvaliuottimilla sekä altistamalla se yli 40 °C:een tai alle -20 °C:een lämpötilalle. Myös ympäristön pH-arvon ollessa alle 5,0 tai yli 8,0, virus tuhoutuu nopeasti. Siksi viruksen kyky säilyä isäntäeläimen elimistössä latenttina ja uudelleenaktivoitua tietyissä olosuhteissa muodostaa tärkeän tartuntalähteen. (Greene 2006, MacLachlan & Dubovi 2011.) Viruksen uudelleen aktivoituminen tapahtuu yleensä esimerkiksi tiineyden, korkean populaatiotiheyden tai kuljetuksen aiheuttaman stressin seurauksena tai elimistön immuunivastetta heikentävän lääkehoidon takia (Greene 2006). Viruksen siirtyminen tapahtuu suorassa kontaktissa infektoituneen eläimen hengitysteiden tai sukupuolielinten limakalvojen eritteiden kautta (Greene 2006). Piilevää herpesvirusinfektiota kantava koira erittää virusta ympäristöönsä kuitenkin ainoastaan, kun virus aktivoituu (Evermann ym. 2011). Koska uusiutuvan infektion oireet voivat olla hyvin lievät, se voi jäädä usein huomaamatta, minkä vuoksi viruksen leviämisen estäminen on vaikeaa (Evermann ym. 2011).

Koiran herpesviruksen leviäminen vasta-ainepositiivisilta uroksilta naaraille astutuksen aikana ei vaikuta olevan merkittävä tapa viruksen siirtymiselle, vaikka tällaisen mekanismin on aiemmin uskottu olevan yleistä (Greene 2006). Tutkimuksissa ei ole todettu eroja herpesviruksen vasta-aineiden esiintymisessä astutettujen ja ei-astutettujen narttukoirien välillä (Ronsse ym. 2005). Krogenæs ym. (2012) tutkimuksessa 80 % tutkituista aikuisista koirista olivat vasta-aine positiivisia ja tutkituista koirista ainoastaan 12,5 % oli astutettu aikaisemmin, eikä tutkimuksessa havaittu eroja vasta-aineiden esiintymisessä eri sukupuolten välillä. Myöskään tutkittaessa herpesviruksen

vasta-aineiden esiintymistä jalostusnartuilla, ei havaittu eroja aiemmin astutettujen ja ei-astutettujen välillä, mikä viittaa suun- tai nenän kautta tapahtuvan tartunnan olevan todennäköisempi (Krogenæs ym. 2014). Alkujaan herpesviruvasta-ainenegatiivisten narttujen nopea muuttuminen vasta-ainepositiivisiksi lisääntymiskierron aikana oletetaan liittyvän kenneleiden koirapopulaatiossa esiintyvien piilevien infektioiden uudelleen aktivoitumiseen (Ronsse ym. 2005), eikä parittelun kautta saatuun tartuntaan.

Koiran herpesvirus on hyvin lämpötilaherkkä. Sen lisääntymiselle ihanteellinen lämpötila on noin 33 °C, joka on esimerkiksi koirien ylähengitysteiden ja ulkoisten sukupuolielinten lämpötila. (MacLachlan & Dubovi 2011.) Aikuisilla koirilla viruksen replikaatio rajoittuu sukupuolielimiin, nenänieluun, nieluntakaisiin imusolmukkeisiin, nielurisoihin, keuhkoputkien imusolmukkeisiin ja joskus keuhkoihin (Greene 2006). Koska koiranpentujen hypotalamuksen lämmönsäätelykeskus on täysin kehittynyt vasta noin 4 viikon iässä, vastasyntyneet pennut ovat ruumiinlämpönsä ylläpitämisessä riippuvaisia ympäristön lämpötilasta sekä emon läheisyydestä. Tämän vuoksi alilämpöiset vastasyntyneet pennut ovat erityisen herkkiä saamaan vakavan, kuolemaan johtavan herpesvirusinfektion. (Greene 2006, MacLachlan & Dubovi 2011.) Pennut voivat saada herpesvirusinfektion emon sukupuolielinten herpeksistä kulkiessaan synnytyskanavan läpi, infektoituneilta sisaruksiltaan, emon hengitysteiden eritteistä tai harvinaisena jopa viruksella saastuneiden esineiden välityksellä (Greene 2006, Maxie 2007, MacLachlan & Dubovi 2011). Myös istukan kautta tapahtuvaa tartuntaa tiineyden aikana on epäilty mahdolliseksi, mutta sen tarkkaa mekanismia ei ole pystytty selvittämään (Hashimoto ym. 1982, Hashimoto ym. 1983).

#### 4.2. Esiintyminen Suomessa ja maailmalla

Koiran herpesvirusta esiintyy todennäköisesti maailmanlaajuisesti (MacLachlan & Dubovi 2011). Elintarviketurvallisuusvirasto Evirassa koiran herpesviruksen aiheuttamia infektioita todetaan vuosittain muutamassa pentueessa (Professori Marjukka Anttila, Eviran patologian tutkimusyksikkö, suullinen tiedonanto 2015). Dahlbom ym. (2009) tutkivat koiran herpesviruksen esiintymistä suomalaisissa kenneleissä tutkimalla koirien verinäytteistä herpesviruksen vasta-aineita. Koiran herpesviruksen vasta-aineita esiintyi 81,5 %:ssa tutkituista näytteistä ja kenneleistä, joissa esiintyi

lisääntymisongelmia, koirien vasta-ainepitoisuudet olivat selvästi korkeammat kuin muissa (Dalhbom ym. 2009). Tutkimuksen perusteella koiran herpesvirus esiintyy yleisesti suomalaisissa kenneleissä, joten sen on epäilty olevan merkittävä lisääntymisongelmien aiheuttajana (Dahlbom ym. 2009). Toisaalta norjalaisessa tutkimuksessa Krogenæs ym. (2014) tutkivat koiran herpesviruksen vasta-aineiden esiintymistä jalostukseen käytettävillä nartuilla, jolloin koirista 85,5 % todettiin vasta-ainepositiivisiksi. Vaikka vasta-aineita esiintyi yleisesti lisääntymisaktiivisilla nartuilla, on Norjassa diagnosoitu pennuilla vain satunnaisia herpesvirusinfektioita (Krogenæs ym. 2014). Toisaalta kustannusten takia pentuja ei aina lähetetä ruumiinavaukseen, joten herpesvirusinfektiot ovat voineet jäädä alidiagnosoituiksi. Narttujen vasta-ainepositiivisuus luonnollisen infektion kautta voi myös suojata pentuja rokotuksen tapaan. Lisäksi hyvät hoitokäytännöt ja hygienia sekä jalostukseen käytettävien koirien asuminen perheissä suurien kenneleiden sijaan, on arvioitu vähentävän osaltaan herpesviruksen vaikutusta. (Krogenæs ym. 2014).

Norjassa tehdyssä tutkimuksessa 80 % tutkituista aikuisista koirista oli herpesviruksen vasta-aineita (Krogenæs ym. 2012). Alankomaissa vasta-aineita esiintyi 40 %:lla (Rijsewijk ym. 1999) ja Belgiassa 45,75 %:lla tutkituista koirista, eikä jalostukseen käytettyjen koirien ja ei- jalostuskoirien välillä havaittu eroja (Ronsse ym. 2002). Myös Turkissa herpesviruksen vasta-aineita esiintyi koirapopulaatiossa melko yleisesti, 39,3 %:lla (Yeşibağ ym. 2012). Tutkimuksessa vasta-aineiden esiintyminen oli selvästi yleisempää kunnan koirasuojissa asuvilla koirilla kuin yksityisillä lemmikeillä (Yeşibağ ym. 2012). Italiassa tehdyssä tutkimuksessa vasta-ainepositiivisuudeksi saatiin 14,6 %, eikä siinäkään havaittu eroja kenneleiden jalostuskoirien ja lemmikkikoirien välillä (Pratelli ym. 2014).

Lähi-Idän maista koiran herpesviruksen esiintymistä on kartoitettu ainakin Iranissa, jossa vasta-aineita esiintyi 20,7 %:lla tutkituista koirista. Tutkimuksessa ei havaittu eroja kenneleiden ja yksityisomistuksessa olevien koirien välillä. (Babaei ym. 2010.) Japanissa koiran herpesviruksen vasta-aineet määritettiin hengitystienäyhteistä, joissa vasta-aineita esiintyi 21,7 %:lla tutkituista koirista (Kawakami ym. 2010). Etelä-Afrikassa koiran herpesviruksen vasta-aineita esiintyi puolestaan 22 %:lla tutkittujen kenneleiden koirista (Nöthling ym. 2008).

Missään tutkimuksessa ei ole havaittu eroja vasta-aineiden esiintymisessä eri rotujen sukupuolten välillä, mutta esimerkiksi Babaei ym. (2010) havaitsivat vasta-ainetasojen olevan korkeampia yli 3-vuotiailla koirilla tätä nuorempiin verrattuna (Babaei ym. 2010, Krogenæs ym. 2012, Ronsse ym. 2002, Ronsse ym. 2004, Yeşiiibağ ym. 2012.) Myös Krogenæs ym. (2012) havaitsivat vasta-ainepitoisuuksien olevan lievästi korkeampia vanhemmilla koirilla, mikä voi olla seurausta elämän aikana tapahtuneiden toistuvista altistumista koiran herpesvirukselle.

Lemmikkikoirien lisäksi koiran herpesvirus voi tarttua myös villeihin koira-eläimiin (Greene 2006). Kuitenkin esimerkiksi Australiassa punaketuilla esiintyi vasta-aineita vain 2,2 %:lla, joten koiran herpesvirus näyttäisi olevan niillä suhteellisen harvinainen (Robinson ym. 2005).

## 5 OIREET JA HOITO

### 5.1 Oireet pennuilla

Herpesvirus aiheuttaa yleistyneen infektion yleensä vain alle kolmen viikon ikäisillä koiranpennuilla, mikä johtuu siitä, että ne eivät kykene itse säätelemään ruumiinlämpöään. Koiranpennuille, jotka altistuvat virukselle vasta yli kahden viikon iässä, ei kehity vakavaa tautia. Sen sijaan tätä nuoremmat pennut sairastuvat nopeasti 3-7 päivän itämisaikan jälkeen ja kuolevat usein kahdessa päivässä (Greene 2006, Maxie 2007).

Alle kolmen viikon ikäisillä pennuilla herpesvirusinfektio aiheuttaa heikkoutta ja apeutta. Pennut menettävät mielenkiintonsa maidon imemiseen ja laihtuvat. Uloste on yleensä pehmeää ja kellanvihreää. Pennut vinkuvat jatkuvasti ja aristavat vatsan alueen tunnustelua. Vaikka pennut ovat levottomia ja värisevät, niin niiden ruumiinlämpö ei nouse lihasaktiiviteetista huolimatta ja juuri ennen kuolemaa se on yleensä normaalia alhaisempi. Nenätulehdus aiheuttaa valkuaisainepitoisen (seroosin), limaismärkäisen (mukopurulentin) tai joskus harvoin verisen eritteen vuotamista sieraimista. Pistemäisiä verenvuotoja on nähtävissä limakalvoilla ja toisinaan näppylöistä tai rakkuloista sekä

ihonalaisesta turvotuksesta koostuvaa punoittavaa ihottumaa mahan alla sekä nivusalueella. Rakkuloita voi olla myös narttupentujen emättimessä tai urospentujen esinahassa ja myös poskien sisäpinnoilla.(Greene 2006.)

Juuri ennen kuolemaa pennut menettävät tajuntansa, saada kohtauksia ja niiden selkälihakset saattavat opistotonuksen takia supistua ja työntää vartalon kaarelle vatsa eteenpäin. Infektio johtaa pentujen kuolemaan yleensä 24- 48 tunnin kuluessa kliinisten oireiden ilmaantumisesta. (Greene 2006.) Jotkut pennut saattavat saada lievemmän infektion ja toipua siitä, mutta niillä on tavallisesti pysyviä neurologisia oireita, kuten koordinaatiohäiriöitä ja sokeutta (Greene 2006).

Yli 3- 5 viikon ikäisille pennuille herpesvirus aiheuttaa lievän ylempien hengitysteiden tulehduksen ja systeemiset oireet ovat niillä harvinaisempia. Jos yli kolmen viikon ikäisellä pennulla on yleistynyt herpesvirusinfektio, niin taustalla on yleensä joku sitä pahentava tekijä, kuten toinen samanaikainen infektio tai elimistön immuunivasteen heikentyminen. (Greene 2006.)

## 5.2 Oireet aikuisilla

Vanhemmilla koirilla herpesvirus aiheuttaa sukupuolielinten infektion, mutta sitä diagnosoidaan harvoin kliinisesti (MacLachlan & Dubovi 2011). Oireina voi olla eritteen esiintyminen naaraiden emättimessä tai uroksilla esinahassa, emättimen punoitus ja pesäkemäiset kyhmyiset muutokset emättimen, peniksen tai esinahan epiteelissä (Greene 2006, MacLachlan & Dubovi 2011). Infektio voi olla ja on usein täysin oireeton (Greene 2006).

Koiran herpesvirus voi aiheuttaa aikuisille koirille myös silmän sidekalvon tulehduksen (Greene 2006). Primäärisen silmän herpesvirusinfektion yhteydessä on tavattu monenlaisia oireita, joista tavallisin on silmän sidekalvon tulehdus, mutta myös esimerkiksi haavaista tai ei-haavaista sarveiskalvontulehdusta esiintyy (Ledbetter ym. 2009b, Gervais ym. 2012). Koiran herpesvirus voikin olla usein syynä silmän sidekalvon tulehdukseen, jos tulehduksen aiheuttaja on jäänyt epäselväksi (Ledbetter ym. 2009c).

Kentältä saadun näytön mukaan oletetaan, että koiran herpesvirus voisi aiheuttaa aikuisille koirille hengitystiesairauden, mutta tutkimukset eivät ole pystyneet osoittamaan, että koiran herpesvirus olisi näissä ensisijaisena taudinaiheuttajana (Greene 2006). Se saattaa olla osana koirien hengitystiesairauskompleksia, niin kutsuttua kennelyskää (Erles ym. 2004, MacLachlan & Dubovi 2011). Tutkimusten perusteella on epäilty, että koiran herpesvirus-1 voi aiheuttaa tai pahentaa kennelyskää, mutta kaikilla sairastuneilla koirilla ei ole ollut merkkejä herpesvirusinfektioista (Erles & Brownlie 2005, Erles 2004). On myös arveltu, että stressi tai hengitystieinfektion aiheuttaneet muut mikrobit voisivat saada aikaan piilevän herpesvirusinfektion uudelleen aktivoitumisen. (Erles & Brownlie 2005). Tällöin kennelyskä saattaisi olla syynä siihen, että tutkittujen koirien verinäytteistä löydetään herpesviruksen vasta-aineita, eikä se olisi syynä hengitystieoireisiin. Lisäksi tutkitut koirat ovat asuneet kenneleissä, joissa koirien vaihtuvuus on suurta, mikä osaltaan aiheuttaa herpesviruksen leviämistä ja altistaa koirat stressaaville olosuhteille. Herpesviruksen rooli koirien kennelyskän patogeenisissä vaatii siis vielä lisätutkimusta. (Erles & Brownlie 2005, Erles 2004.)

Kawakamin ym. (2010) tutkimuksessa herpesvirus on yhdistetty vakavan tarttuvan henkitorven ja keuhkoputkien tulehduksen aiheuttajaksi eläinsairaalassa hoidetuilla koirilla. Suurin osa koirista oli saanut sairaalahoidon aikana kortikosteroidilääkitystä, kirurgista- tai sädehoitoa, jotka voivat aiheuttaa immuunipuolustuksen heikentymisen, mikä voisi olla syynä poikkeuksellisen vakaviin oireisiin (Kawakami ym. 2010). Myös Kumar ym. (2014) raportoivat neljästä tapauksesta, joissa aikuinen koira oli kuollut akuutin hengitystiesairauden seurauksena ja keuhkonäytteistä oli eristetty koiran herpesvirus. Koska muita taudinaiheuttajia ei löydetty, on herpesvirus todennäköisesti aiheuttanut näille koirille vakavan hengitystiesairauden (Kumar ym. 2014).

Kuolemaan johtava herpesvirusinfektio on aikuisilla koirilla kuitenkin erittäin harvinainen ja ne on yleensä liitetty immuunipuutosta aiheuttavaan sairauteen tai hoitomenetelmään (Kumar ym. 2014, Malone ym. 2010). Esimerkiksi imukudoskasvaimesta kärsivä koira, jota hoidetaan kemoterapialla, voi saada yleistyneen herpesvirusinfektion (Malone ym. 2010).

Gadsden ym. (2012) raportoivat aikuisesta koirasta, jolla oli kuolemaan johtava herpesvirusinfektio. Tällä koiralla oli oireina ripulia, oksentelua, kellertävät limakalvot ja kuumetta sekä myöhemmin myös yskää ja silmä- ja sierainvuotoa (Gadsden ym.



2012). Tässä tapauksessa koira ei ollut kuitenkaan saanut glukokortikoideja tai muita immuunipuolustukseen vaikuttavia lääkkeitä, eikä sillä ollut muita sairauksia (Gadsden ym. 2012). Herpesvirusinfektio voisi siis toimia myös harvinaisena akuutin kuolemaan johtavan maksasairauden aiheuttajana aikuisilla koirilla (Gadsden ym. 2012). Se olisikin hyvä pitää mielessä mahdollisena erotusdiagnoosina koirilla, joiden immuunipuolustus on heikentynyt, ja joilla esiintyy limakalvovaurioita ja merkkejä yleistyneestä infektiosta, kuten maksasairauden oireita tai keuhkokuumetta (Malone ym. 2010). Koiran herpesvirus aiheuttaa kuitenkin vain hyvin harvoin vakavia oireita aikuisille koirille ja muutamat raportoidut tapaukset ovat erittäin poikkeuksellisia.

Herpesvirusinfektion on raportoitu aiheuttavan myös hedelmällisyysongelmia, abortteja sekä kuolleiden tai heikkojen pentujen syntymistä (Greene 2006). Koiran herpesviruksen merkitystä lisääntymishäiriöiden aiheuttajana ei ole kuitenkaan pystytty varmuudella osoittamaan. Esimerkiksi Ström Holst ym. (2012) tutkivat piilevän herpesvirusinfektion vaikutuksia narttujen tiineyteen ja syntyviin pentuihin. Kaikkien tutkittujen narttujenverinäytteistä löytyi koiran herpesviruksen vasta-aineita. Tässä tutkimuksessa oli pieni otoskoko (20 koiraa), mutta siinä ei havaittu mitään negatiivisia vaikutuksia tiineyteen, pentukuolleisuuteen tai pentuekokoon, jotka olisi voitu yhdistää piilevän herpesvirusinfektion aiheuttamaksi. Ronssen ym. (2004) tutkimuksessa narttujen, joilla oli esiintynyt hedelmättömyyttä tai pentukuolleisuutta ja narttujen, joilla lisääntymishäiriöitä ei ollut esiintynyt, välillä ei havaittu eroja vasta-aineiden esiintymisessä tai pitoisuuksissa (Ronsse ym. 2004). Myöskään Pratelli ym. (2014) eivät havainneet yhteyttä herpesviruksen vasta-aineiden esiintymisen ja lisääntymisongelmien välillä.

### 5.3. Differentiaalidiagnoosit

Mahdollisia erotusdiagnooseja herpesvirusinfektioille ovat bakteeri-infektioiden aiheuttamat tulehdukset, kehityshäiriöt ja ravinnonpuute (Sykes 2014). Vastasyntyneet pennut ovat erityisen herkkiä sekä bakteerien että virusten aiheuttamille systeemi-infektioille, koska niiden immuunijärjestelmä sekä ruumiinlämmönsäätely eivät ole vielä täysin kehittyneet (Sykes 2014). Virusten kohdalla on kuitenkin muistettava, että esimerkiksi koiran parvo- ja penikkatautivirukset aiheuttavat vakavan sairauden vasta

vähän vanhemmille pennuille. Jos pentujen emo on rokotettu näitä viruksia vastaan, niin pennut saavat yleensä ternimaidon mukana vasta-aineita, jotka suojaavat niitä kunnes pentujen oma immuunijärjestelmä on täysin kehittynyt. Tällöin kaikista alttiimpia ovat noin 6 viikon – 6 kuukauden ikäiset pennut, joilta emältä saadut vasta-aineet ovat jo hävinneet ja jotka eivät ole vielä saaneet kaikkia rokotuksia. (MacLachlan & Dubovi 2011.) Koiran herpesvirus aiheuttaa puolestaan vakavan kuolemaan johtavan taudin nimenomaan alle 3 viikon ikäisille pennuille (Greene 2006).

#### 5.4 Hoitotoimenpiteet

Vastasyntyneiden pentujen hoidosta ei ole juuri apua, koska tauti etenee niin nopeasti kuolemaan (Greene 2006). Joissakin tapauksissa pentujen kuolleisuutta on saatu vähennettyä antamalla pennuille 1-2 ml vasta-aineseerumia injektiona vatsaonteloon. Vasta-aineseerumia voidaan kerätä nartuilta, jotka ovat juuri synnyttäneet pentueen, joka on kuollut herpesvirusinfektioon. Hoidon onnistuminen riippuu kuitenkin seerumin riittävästä vasta-ainetasosta sekä siitä, että se saadaan annosteltua ennen kuin infektio on ehtinyt kehittyä systeemiseksi. Jos pennulle on kehittynyt jo neurologisia oireita, niin ne jäävät yleensä pysyviksi. (Greene 2006.)

Ympäristön lämpötilan nostamisestakaan ei ole apua, jos pennut ovat jo saaneet tartunnan. Se voi kuitenkin estää viruksen lisääntymisen pennuissa, jotka eivät ole vielä ehtineet saada infektiota. Kokeellisissa tutkimuksissa keinotekoinen ruumiinlämmön nostaminen ennen virukselle altistumista vähensi pentujen kuolleisuutta ja lievensi kliinisiä oireita, koska korkeammissa lämpötiloissa virusten lisääntyminen kudoksissa on rajoittuneempaa kuin tavanomaisissa kasvatusolosuhteissa. Täytyy kuitenkin huomata, että ympäristön lämpötilan nostaminen vaikuttaa ainoastaan infektion vakavuuteen, eikä tuhoa virusta elimistöstä. (Greene 2006.)

#### 5.5. Viruslääkkeet

Yleistyneen herpesvirusinfektion hoitaminen viruslääkkeillä ei ole johtanut toivottuun lopputulokseen, mutta muutamat tutkimukset ovat esittäneet, että uudemmissa viruslääkkeistä, kuten vidarabiinista tai asikloviirista voisi olla apua. Vidarabiini on

puriininukleosidi, joka estää viruksen DNA-synteesiä liittymällä nukleiinihappoihin tai häiritsemällä DNA- synteesiin tarvittavien entsyymien toimintaa. Yhdessä tutkimuksessa erään pentueen kaksi pentua kuoli herpesvirusinfektioon, minkä jälkeen muille pennuille annettiin vidarabiinikuuri ja ne kaikki selviytyivät. (Greene 2006.) Asikloviiri on taas nukleosidianalogi, joka vaikuttaa ainoastaan aktiivisesti replikoituviin herpesviruksiin, eikä se siten tehoa piileviin infektoihin. Sitä käytetään ihmisten paikallisten herpesvirusinfektioiden hoitoon. Eräässä tutkimuksessa asikloviiria annosteltiin suun kautta 10 mg kerta-annoksella kuuden tunnin välein, kunnes pennut olivat 3,5 viikon ikäisiä. Viruslääkehoito voi säästää pennut, mutta mahdolliset keskushermoston ja sydänlihaksen vauriot ovat pysyviä. (Greene 2006.) Aikuisilla koirilla akuutin herpesvirusinfektion aiheuttaman sarveiskalvon haavaisen tulehduksen hoidossa on käytetty onnistuneesti 0,5 % sidofoviiriä paikallishoitona silmiin kahdesti päivässä (Gervais ym. 2012)

Maidosta ja muista nisäkkäiden eritteistä löytyvän, rautaa sitovan proteiinin, laktoferriinin, on todettu estävän koiran herpesviruksen replikaatiota soluviljelmissä (Tanaka ym. 2003). Tutkimuksissa käytetyn lehmän maidon laktoferriinin pitoisuuden oli kuitenkin oltava korkeampi, kuin koiran maidon laktoferriinipitoisuus, jotta se oli tehokas koiran herpesvirusta vastaan (Tanaka ym. 2003). Laktoferriini voisi teoriassa olla yksi mahdollisuus herpesvirusinfektion hoidossa, mutta aihe vaatii vielä paljon lisätutkimusta.

## 6 ENNALTAEHKÄISY

### 6.1 Ympäristön toimenpiteet

Koiran herpesviruksen hävittäminen kennelin koirista on käytännössä mahdotonta. Keisarileikkaus tai keinosiemennys eivät myöskään ole perusteltuja toimenpiteitä infektion leviämisen estämiseksi. (Greene 2006.) Ennaltaehkäisevänä toimenpiteenä onkin huolehdittava, että vastasyntyneiden pentujen ympäristön lämpötila on riittävän

korkea esimerkiksi lämpölamppuja tai erityisiä pentulaatikoita käyttämällä. Tämä ei estä infektiota, mutta voi lieventää sen aiheuttamia oireita estämällä viruksen lisääntymistä elimistössä (Greene 2006).

Herpesvirusinfektiosta toipuneet koirat voivat erittää virusta ajoittain ja nämä koirat tulisi pitää erillään pennuista (Greene 2006). Tiine narttu olisikin suositeltavaa eristää muista koirista kolme viikkoa ennen synnytystä ja pennut kolme viikkoa synnytyksen jälkeen (Evermann 2011). Näin suojataan narttuja, jotka eivät ole sairastaneet aiemmin herpesvirusinfektiota, sekä estetään viruksen tarttuminen pentuihin synnytyksen yhteydessä. Lisäksi suojellaan vastasyntyneitä, alle kolmen viikon ikäisiä, pentuja, jotka ovat kaikkein herkimpiä sairastumaan vakavaan herpesvirusinfektioon. (Evermann 2011.)

## 6.2 Rokotus

Koska koiran herpesvirus infektoi pentuja pääasiassa synnytyksen aikana tai sen jälkeen, niin aktiivinen immunisointi on kohdistettava emoihin. Rokotetun nartun verenkiertoon muodostuu vasta-aineita koiran herpesvirusta vastaan, mitkä sitten siirtyvät myös pentuihin emän maidon kautta. Myös aiemmin herpesvirusinfektion saaneilla nartuilla on näitä vasta-aineita verenkierrössään, minkä vuoksi kerran sairastuneen pentueen synnyttäneen nartun seuraavat pentueet eivät sairastu, vaikka saavatkin infektion. (Greene 2006.) Esimerkiksi Ronsse ym. (2005) havaitsivat tutkimuksessaan, että luonnollista reittiä herpesvirusinfektion saaneiden narttujen vastasyntyneillä pennuilla kuolleisuutta ei esiintynyt. Koska narttujen luonnollinen vasta-ainevalikoima on yleensä tuntematon, on rokottaminen suositeltava toimenpide kenneleissä, joissa on herpesvirusinfektoriski (Ronsse ym. 2005).

Euroopassa on saatavilla koiran herpesviruksen glykoproteiineja sisältävä rokote tiineiden narttujen rokottamista varten (Eurican Herpes 205-valmisteyhteenveto, Greene 2006). Rokote on tarkoitettu suojaamaan pentuja herpesvirustartunnalta niiden ensimmäisten elinpäivien aikana (Eurican Herpes 205-valmisteyhteenveto).

Rokottaminen on suositeltavaa juuri ennen astutusta ja tehostusrokotus annetaan 1-2 viikkoa ennen odotettua penikointia (Greene 2006). Eurican Herpes 205 – valmisteen tehoa tutkittaessa vasta-aineita on kuitenkin todettu muodostuvan samalla tavalla kun

nartut rokotetaan kiiman aikana tai 7 -10 päivää astutuksen jälkeen (EMA 2007). Pennut saavat vasta-aineita herpesvirusta vastaan emon ternimaidon mukana (Greene 2006, EMA 2007).

Poulet ym. (2001) tutkivat suojaako narttujen rokottaminen pentuja herpesvirusinfektiolta. Tutkimuksessa nartut rokotettiin ensimmäisen kerran 10 päivää oletetun astutuksen jälkeen ja toisen kerran 10 päivää ennen odotettua synnytystä (Poulet ym. 2001). Pennut altistettiin herpesvirukselle kolmen päivän ikäisenä nenän ja suun kautta. Rokotettujen narttujen pennuilla ei tutkimuksessa havaittu herpesviruksesta johtuvaa pentukuolleisuutta, kun taas rokottamattoman kontrolliryhmän pentujen kuolleisuus oli 62 % ja pennuilla todettiin herpesvirusinfektion oireita, tyypillisiä patologisia muutoksia elimissä ja herpesvirus pystyttiin myös eristämään 6-14 päivän iässä kuolleiden pentujen elimistä. (Poulet ym. 2001.) Rokotteesta oli siis selvästi apua koiran herpesviruksen aiheuttaman pentukuolleisuuden torjunnassa.

Aikuisten koirien rokottamisella voisi olla myös vaikutusta herpesvirusinfektion leviämisen estämiseksi viruserityksen vähenemisen kautta, vaikka rokote ei suojaakaan varsinaiselta infektiolta (Kawakami ym. 2010). Kawakami ym. (2010) arvelevat, että rokottaminen voisi olla käyttökelpoinen eläinsairaaloissa hoidettavilla koirilla, joiden immuunipuolustus on laskenut esimerkiksi lääkityksen, sädehoidon, kemoterapian tai sairaalassa olon aiheuttaman stressin seurauksena.

## 7 POHDINTA

Koiran herpesvirusta tavataan useissa maissa ja vasta-aineiden esiintyminen on vaihdellut tutkimuksissa 14,6 -81,5 % välillä. Tutkimuksissa on kuitenkin käytetty erilaisia vasta-aineiden määrittämenetelmiä, joiden herkkyyserot voivat vaikuttaa tutkimusten tuloksiin. Esimerkiksi Yeşilbağın ym. (2012) tutkimuksessa ELISA-testillä tutkituista näytteistä 38,3 % oli vasta-ainepositiivisia, kun taas virusneutralisaatiomenetelmää käytettäessä tulos oli 29,4 %. Myös Ronsse ym. (2002)

totesivat ELISA-testin olevan herkempi seerumin neutralisaatiotestiin verrattuna. Toisaalta herpesvirus on huono vasta-aineiden muodostusta suoraan stimuloiva antigeeni, ja sen vasta-aineiden pitoisuus veressä voi laskea jo 1 -2 kuukaudessa (Greene 2006), joten vasta-ainetutkimuksilla ei aina saada tarkkaa kuvaa koiran infektiotilasta. Esimerkiksi piileviä herpesvirusinfektioita ei voida havaita lainkaan, vaan herpesviruksen kantajien tarkempaa kartoittamista varten täytyisi käyttää PCR-menetelmää osoittamaan viruksen DNA:n olemassaolo isäntäsoluissa.

Herpesvirusinfektion tarttumisesta istukan kautta sikiöihin on ristiriitaista tietoa. Larssen ym. (2015) tutkivat koiran herpesvirusinfektion esiintymistä kuolleina syntyneillä tai ensimmäisten kolmen elinviikon aikana kuolleilla pennuilla. Tulosten perusteella synnynnäiset kohdussa saadut herpesvirusinfektiot ovat harvinaisia, koska tutkimuksessa ei pystytty osoittamaan suoraa yhteyttä kuolleina syntyneiden pentujen ja koiran herpesviruksen välillä (Larssen ym. 2015). Tämä osaltaan kyseenalaistaa koiran herpesviruksen kyvyn siirtyä istukan kautta pentuihin ja aiheuttaa infektion jo sikiöaikana. Abortteja, muumioitumista ja ennen aikaisia synnytyksiä voivat aiheuttaa myös monet muut syyt, kuten muut taudinaiheuttajat tai nartun kokema ympäristöperäinen stressi. Tämä voi aiheuttaa samalla myös piilevän herpesvirusinfektion uudelleen aktivoitumisen, jolloin herpesvirus ei ole kuitenkaan perimmäisenä syynä tiineyden aikaisiin ongelmiin.

Istukan kautta tapahtuvaa herpesviruksen siirtymistä on tutkittu istuttamalla virus narttuihin tiineyden loppuvaiheessa (Hashimoto ym. 1982, Hashimoto ym. 1983). Tutkimustulosten perusteella koiran herpesviruksen on arveltu tartuttavan pentuihin jo kohdussa ja aiheuttavan abortteja, sikiökuolemia ja muumioitumista sekä ennenaikaisia synnytyksiä (Hashimoto ym. 1982, Hashimoto ym. 1983). Pennut ovat kuitenkin voineet saada infektion emon sukupuolielimistä synnytyksen yhteydessä tai hengitystie-eritteiden välityksellä istukan kautta tapahtuneen tartunnan sijaan. Tämän puolesta puhuu myös se, että koiran herpesviruksen replikaatio tapahtuu alle 37 °C:een lämpötilassa, joka on alhaisempi kuin aikuisen koiran normaali ruumiinlämpö. Aikuisilla koirilla herpesviruksen lisääntyminen rajoittuukin sukupuolielinten sekä ylähengitysteiden alueelle, joiden lämpötila on viileämpi.

Krogenæs ym. (2014) tutkivat koiran herpesviruksen vasta-aineiden esiintymistä jalostukseen käytettävillä koirilla ja omistajilta saatujen tietojen perusteella ne koirat,

joilla vasta-ainepitoisuudet olivat korkeimmat, oli ollut vaikeampi saada tiineeksi. Tämän tutkimuksen perusteella lisääntymiskyvyn alentuminen voitaisiin tulkita johtuvan herpesvirustartunnan aiheuttamasta sikiökuolleisuudesta tiineyden aikaisessa vaiheessa (Krogenæs ym. 2014.) Sikiön kehittyminen kohdussa vaatii siihen sopivat olosuhteet ja esimerkiksi infektiot, ravinnonpuutokset, hormonihäiriöt ja stressi voivat aiheuttaa niiden menehtymisen (Verstegen ym. 2008). Herpesviruksen aiheuttama abortti voisi siis olla mahdollinen, jos nartulla on vakava infektio ja herpesvirukset leviäisivät sen verenkiertoon estäen esimerkiksi alkioden kiinnittymisen kohtuun tai häiritsemällä istukan toimintaa. Hashimoto ym. (1982) havaitsivat mikroskooppisessa tutkimuksessa istukoissa kuoliopesäkkeitä ja tumansisäisiä inkluusiokappaleita. Lisäksi herpesvirus pystyttiin eristämään ja sen antigeeni osoittamaan istukanäytteistä. (Hashimoto ym. 1982.) Tutkimuksissa herpesvirustartunta oli aikaan saatu nartuille kokeellisesti pistämällä viruksesta suoraan koirien laskimoon (Hashimoto ym. 1982, Hashimoto ym. 1983). Tämä poikkeaa luonnollisesti saadusta virustartunnasta ja mahdollisesti aiheuttaa vakavampia oireita. Esimerkiksi viruksen vaikutus istukkaan voi olla erilainen, jos se pääsee leviämään suoraan verenkiertoon. Istukan kautta tapahtuvaa herpesvirustartuntaa olisikin tarpeen tutkia vielä lisää ja samalla hyödyntää myös uudempia ja tarkempia tutkimusmenetelmiä viruksen osoittamiseksi.

Ström Holst ym. (2012) tutkimuksessa ei havaittu piilevällä herpesvirusinfektiolla olevan mitään negatiivisia vaikutuksia tiineyteen, pentukuolleisuuteen tai pentuekokoon. Myöskään vasta-ainetasoissa ei havaittu eroja verrattaessa tiineitä ja eitiineitä narttuja keskenään. Niinpä tiineys ei välttämättä yksistään aiheuta viruksen uudelleen aktivoitumista, vaan muilla stressitekijöillä ja hoitotoimenpiteillä on merkitystä. (Ström Holst ym. 2012.) On myös pohdittu, että olisiko sukupuolihormoneilla vaikutusta piilevän herpesvirusinfektion aktivoitumisessa, mutta ainakaan kiiman eri vaiheiden välillä ei ole ollut merkittävää eroa vasta-ainepitoisuuksissa (Ronsse ym. 2005).

Tutkimusten perusteella ei ole pystytty selkeästi osoittamaan, että koiran herpesvirustartunta olisi merkittävä tekijä lisääntymishäiriöiden, kuten hedelmättömyyden ja aborttien aiheuttajana. Varmuudella se voidaan yhdistää vastasyntyneiden pentujen kuolemaan johtavaan sairauteen. Emon rokottaminen ei suojaa emoa eikä sen pentuja herpesvirustartunnalta, mutta sen seurauksena muodostuneet vasta-aineet suojaavat pentuja vakavalta taudilta. Rokottaminen ei

todennäköisesti anna merkittävää apua lisääntymishäiriöiden hoidossa ja ennaltaehkäisyssä. Hyvillä olosuhteilla ja hygieenisillä hoitotoimenpiteillä on tärkeä merkitys niin herpesviruksen kuin muidenkin taudinaiheuttajien tarttumisen estämisessä. Huonon hygienian ja kennelyskä esiintymisen onkin todettu lisäävän herpesvirustartuntoja kenneleissä (Ronsse ym. 2004). Myös narttukoirilla, jotka elävät yli kuuden koiran kenneleissä, on havaittu korkeampia vasta-ainepitoisuuksia. Tämä voi olla seurausta siitä, että isommassa koirajoukossa virus myös leviää helpommin suun ja nenän kautta tapahtuvan tartunnan seurauksena. (Ronsse ym. 2004.) Hyvällä hoidolla voidaan ehkäistä myös narttujen stressiä, joka voisi aiheuttaa piilevän herpesvirusinfektion aktivoitumisen. Koska koiran herpesviruksen aiheuttamat sairaudet ovat melko harvinaisia, rokotusta suositellaan yleensä vain, jos kennelissä on esiintynyt lisääntymishäiriöitä (Greene 2006). Esimerkiksi synnyttävien narttujen ja vastasyntyneiden pentujen eristäminen muista koirista ennen ja jälkeen synnytyksen, kunnes pennut ovat kolmen viikon ikäisiä, on jo hyvä keino ennaltaehkäistä pentujen sairastuminen.

Piilevä herpesvirusinfektio voi aktivoitua esimerkiksi matkustamisen tai muiden ympäristökijöiden aiheuttaman stressin seurauksena eikä siitä aina aiheudu havaittavia oireita. Siksi herpesvirus pääsee huomaamatta leviämään koirasta toiseen. Erityisessä vaarassa ovat esimerkiksi sijoitusnartut, jotka siirretään synnyttämistä varten tutusta kotiympäristöstään kasvattajan luokse. Siellä narttu voi joutua alttiiksi sille uusille taudinaiheuttajille, kuten herpesvirukselle. Akuutti infektio tartuttaa herpesviruksen myös pentuihin synnytyksen yhteydessä, joten rokottaminen voisi olla suositeltava varatoimenpide myös tällaisissa tilanteissa. Korkeampia herpesviruksen vasta-ainepitoisuuksia on myös tavattu uroksilla, joita on käytetty astutukseen sekä kenneleissä, jotka käyttävät kennelien ulkopuolisia uroksia (Ronsse ym. 2004). Tällöinkin kyseessä on todennäköisimmin herpesviruksen tarttuminen eritteiden kautta, koirien nuuhkiessa toisiaan parittelun yhteydessä.

Norjalaisessa tutkimuksessa Krogenæs ym. (2014) tutkivat koiran herpesviruksen vasta-aineiden esiintymistä jalostukseen käytettävillä nartuilla ja siihen liittyviä mahdollisia riskitekijöitä. Tutkimuksessa ei havaittu ulkomailta matkustelulla olevan vaikutusta vasta-aineiden esiintymiseen. Mielenkiintoista oli, että kaikki vasta-ainenegatiiviset nartut olivat osallistuneet näyttelyihin tai kilpailuihin, mutta vasta-ainepositiivisista koirista 11,3 % ei ollut puolestaan koskaan osallistunut tällaisiin tapahtumiin. Tämän



tutkimuksen perusteella näyttelyt ja kilpailut eivät vaikuttaisi olevan erityinen riski herpesvirukselle altistumiselle, mutta toisaalta pitää huomioida, että tutkimukseen osallistuneet pitkänlinjan valveutuneet kasvattajat saattoivat pitää koiriaan kontrolloidummin tällaisissa koiratapahtumissa ja estää lähikontaktit vieraiden koirien kanssa (Krogenæs ym. 2014.)

Piilevän herpesvirusinfektion uudelleen aktivoituminen voi olla myös mahdollista elimistön immuunipuolustusjärjestelmää hillitsevän lääkityksen aikana. Suun kautta annettavan prednisolonin on osoitettu aiheuttavan piilevän herpesvirusinfektion uudelleen aktivoitumisen (Ledbetter ym. 2009a). Prednisolonin antaminen annoksella 3,0 mg/kg/pv seitsemän päivän ajan johti lievään tai kohtalaiseen silmän sidekalvontulehdukseen, viruseritykseen silmän sidekalvolta sekä herpesviruksen vasta-aineiden nousuun verenkierrassa (Ledbetter ym. 2009a). Toistuvia koiran herpesviruksen aiheuttamia silmäsairauksia voidaankin pitää yhtenä mahdollisena immuunijärjestelmän toimintaa hillitsevän prednisolonihoidon sivuvaikutuksena, jos koiralla on piilevä infektiio (Ledbetter ym. 2009a).

Kaikki immuunipuolustukseen vaikuttavat lääkkeet ja hoitomenetelmät eivät kuitenkaan aina johda piilevän herpesvirusinfektion aktivoitumiseen, ja erilaisten tutkimusten avulla voidaankin selvittää tarkemmin niistä seuraavia mahdollisia riskejä. Tutkimuksessa kahdesti päivässä annosteltu 0,2 % siklosporiini-voide ei aiheuttanut herpesviruksen uudelleen aktivoitumista tutkituilla koirilla, joilla ei ollut vaurioita silmissä eikä systeemisiä sairauksia, jotka voisivat vaikuttaa immuunipuolustukseen (Ledbetter ym. 2012). Solunsalpaajana käytettävän syklofosfamidin ei ole myöskään todettu aiheuttavan yksittäisen luuytimen toimintaa lamaavan annoksen jälkeen piilevän herpesvirusinfektion uudelleen aktivoitumista (Mundy ym. 2012).

Myös sädehoidon vaikutusta piilevän herpesvirusinfektion uudelleen aktivoitumisessa on tutkittu. Nicklin ym. (2014) tutkimuksessa kokeellisesti aiheutettu piilevä herpesvirusinfektio ei uudelleen aktivoitunut koirilla, joiden silmän pintaa hoidettiin strontium-90 säteilyllä 50 Gy kerta-annoksella. Täytyy kuitenkin muistaa, että myös sairaalahoidosta aiheutuva stressi ja mahdolliset immuunipuolustukseen vaikuttavat lääkkeet voivat osaltaan aiheuttaa herpesviruksen uudelleen aktivoitumisen. Piilevän herpesvirusinfektion aktivoitumisen lisäksi koirat voivat saada herpesvirustartunnan myös, jos ne ovat sairaalassa kontaktissa vieraisiin koiriin. Lisäksi esimerkiksi atopiasta

kärsivien koirien immuunipuolustusjärjestelmä saattaa luontaisesti olla häiriintynyt, minkä vuoksi herpesvirusinfektio voi aiheuttaa niillä vakavampia oireita (Gervais ym. 2012).

Koiran herpesvirus voi siis aiheuttaa myös aikuisten koirien sairastumisen, etenkin jos elimistön immuunivaste on heikentynyt, mutta sen on hyvin harvinaista. Koska koiran herpesvirus on laajalle levinnyt ja sillä on kyky säilyä latenttina elimistössä, on sen hävittäminen käytännössä mahdotonta. Siksi onkin tärkeää tuntea herpesviruksen tartuntamekanismit ja tunnistaa, millaisia ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä voidaan käyttää infektioiden estämiseksi.

## 8 KIITOKSET

Kiitän tutkielmani ohjaajia Marjukka Anttilaa ja Liisa Sihvosta. Lisäksi kiitän Katja Peltoniemeä herpesviruksen sekä kansikuvan piirtämisestä.

## 9 LÄHDELUETTELO

Babaei H, Akhtardanesh B, Ghanbarpour R, Namjoo A. Serological Evidence of Canine Herpesvirus-1 in Dogs of Kerman City, South-east of Iran. *Transboundary and Emerging Diseases* 2010, 57:348-351.

Burr PD, Campell MEM, Nicolson L, Onions DE. Detection of Canine Herpesvirus 1 in a wide range of tissue using the polymerase chain reaction. *Veterinary Microbiology* 1996, 53:227-237.

Dahlbom M, Johnsson M, Myllys V, Taponen J, Andersson M. Seroprevalence of Canine Herpesvirus-1 and *Brusella canis* in Finnish Breeding Kennels with and without Reproductive Problems. *Reprod Dom Anim* 2009, 44:128-131.

Decado N, Amorisco F, Desario C, Lorusso E, Camero M, Bellacicco AL, Sciarretta R, Lucente MS, Martella V, Buonavoglia C. Development and validation of a real-time PCR assay for specific and sensitive detection of canid herpesvirus 1. *Journal of Virological Methods* 2010, 169:176-180.

EMA. European Medicines Agency. Euroopan julkinen arviointikertomus (EPAR) Eurican Herpes 205. 2007.

[http://www.ema.europa.eu/docs/fi\\_FI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/veterinary/000059/WC500066408.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/veterinary/000059/WC500066408.pdf), haettu 5.4.2015.

Eurican Herpes 205. Valmisteyhteenveto.

[http://www.ema.europa.eu/docs/fi\\_FI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/veterinary/000059/WC500066410.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/veterinary/000059/WC500066410.pdf), haettu 5.4.2015.

Erles K, Dubovi EJ, Brooks HW, Brownlie J. Longitudinal Study of Viruses Associated with Canine Infectious Respiratory Disease. *Journal of Clinical Microbiology* 2004, 42:4524-4529.

Erlens K, Brownlie J. Investigation into the causes of canine infectious respiratory disease: antibody responses to canine respiratory coronavirus and canine herpesvirus in two kenneled dog populations. *Arch Virol* 2005, 150: 1493-1504.

Evermann JF, Ledbetter EC, Maes RK. Canine Reproductive, Respiratory, and Ocular Diseases due to Canine Herpesvirus. *Vet Clin Small Anim* 2011, 41:1097-1120.

Gadsden BJ, Maes RK, Wise AG, Kiupel M, Langohr IM. Fatal Canid herpesvirus 1 infection in an adult dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 2012, 24:604-607.

Gervais KJ, Pirie CG, Ledbetter EC, Pizzirani S. Acute primary canine herpesvirus-1 dendritic ulcerative keratitis in an adult dog. *Veterinary Ophthalmology* 2012, 15:133-138.

Greene CE. *Infectious diseases of the dog and cat*. 3p. Elsevier, London 2006.  
Yeşilbağ K, Yalçın E, Tuncer P, Yılmaz Z. Seroprevalence of canine herpesvirus-1 in Turkish dog population. *Research in Veterinary Science* 2012, 92:36-39.

Hashimoto A, Hirai K, Yamauchi T, Fujimoto Y. Experimental transplacental infection of pregnant dogs with canine herpesvirus. *Am J Vet Res* 1982, 43:844-850.

Hashimoto A, Hirai K, Suzuki Y, Fujimoto Y. Experimental transplacental transmission of canine herpesvirus in pregnant bitches during the second trimester of gestation. *Am J Vet Res* 1983, 44:610-614.

Kawakami K, Ogawa H, Maeda K, Imai A, Ohashi E, Matsunaga S, Tohya Y, Ohshima T, Mochizuki M. *Journal of Clinical Microbiology* 2010, 48:1176-1181.

Krogenæs A, Rootwelt V, Larsen S, Sjøberg EK, Akselsen B, Skår TM, Myhre SS, Renström LHM, Klingeborn B, Lund A. A serologic study of canine herpes virus-1 infection in the Norwegian adult dog population. *Theriogenology* 2012, 78:153-158.

Krogenæs A, Rootwelt V, Larsen S, Renström L, Farstad W, Lund A. A serological study of canine herpesvirus-1 infection in a population of breeding bitches in Norway. *Acta Veterinaria Scandinavica* 2014, 56:19.

Kumar S, Driskell EA, Cooley AJ, Jia K, Blackmon S, Wan X-F, Uhl EW, Saliki JT, Sanchez S, Krimer PM, Hogan RJ. Fatal Canid Herpesvirus 1 Respiratory Infections in 4 Clinically Healthy Adult Dogs. *Vet Pathl* 2014.

Larsen RW, Kiupel M, Balser H-J, Agerholm JS. Prevalence of canid herpesvirus-1 infection in stillborn and dead neonatal puppies in Denmark. *Acta Veterinaria Scandinavica* 2015, 57:1.

Ledbetter EC, Kim SG, Dubovi EJ, Bicalho RC. Experimental reactivation of latent canine herpesvirus-1 and induction of recurrent ocular disease in adult dogs. *Veterinary Microbiology* 2009a, 138:98-105.

Ledbetter EC, Kim SG, Dubovi EJ. Outbreak of ocular disease associated with naturally-acquired canine herpesvirus-1 infection in a closed domestic dog colony. *Veterinary Ophthalmology* 2009b, 12:242-247.

Ledbetter EC, Hornbuckle WE, Dubovi EJ. Virologic survey of dogs with naturally acquired idiopathic conjunctivitis. *J Am Vet Med Assoc* 2009c, 235:954-959.

Ledbetter EC, da Silva EC, Kim SG, Dubovi EJ, Schwark WS. Frequency of spontaneous canine herpesvirus-1 reactivation and ocular viral shedding on latently infected dogs and canine herpesvirus-1 reactivation and ocular viral shedding induced by topical administration of cyclosporine and systemic administration of corticosteroids. *Am J Vet Res* 2012, 73: 1079-1084.

MacLachlan NJ, Dubovi EJ. *Fenner's veterinary virology*.4.p. Elsevier, Amsterdam 2011.

Malone EK, Ledbetter EC, Rassnick KM, Kim SG, Russell D. Disseminated Canine Herpesvirus-1 Infection in an Immunocompromised Adult Dog. *J Vet Intern Med* 2010, 24: 965-968.

Maxie MG. Jubb, Kennedy and Palmer's pathology of domestic animals Vol.3. 5.p. Saunders/Elsevier, Edinburg 2007.

Mundy P, da Silva EC, Ledbetter EC. Effects of cyclophosphamide myelosuppression in adult dogs with latent canine herpesvirus-1 infection. *Veterinary Microbiology* 2012, 159:230-235.

Nicklin AM, McEntee MC, Ledbetter EC. Effects of ocular surface strontium-90 beta radiotherapy in dogs latently infected with canine herpesvirus-1. *Veterinary Microbiology* 2014, 174: 433-437.

Nöthling JO, Hüsey D, Steckler D, Ackermann M. Seroprevalence of canine herpesvirus in breeding kennels in the Gauteng Province of South Africa. *Theriogenology* 2008, 69: 276-282.

Parzefall B, Fischer A, Blutke A, Schmahl W, Matiasek K. Naturally-occurring canine herpesvirus-1 infection of the vestibular labyrinth and ganglion of dogs. *The Veterinary Journal* 2011. 189:100-102.

Poulet H, Guigal PM, Soulier M, Leroy V, Fayet G, Minke J, Chappuis Merial G. Protection of puppies against canine herpesvirus by vaccination of the dams. *Veterinary Record* 2001, 148: 691- 695.

Pratelli A, Colao V, Losurdo M. Serological and virological detection of canine herpesvirus-1 in adult dogs with and without reproductive disorders. *The Veterinary Journal* 2014, 200: 257-260.

Rijsewijk FAM, Luiten EJ, Daus FJ, van der Heijden RW, van Oirschot JT. Prevalence of antibodies against canine herpesvirus 1 in dogs in The Netherlands in 1997-1998. *Veterinary Microbiology* 1999, 65:1-7.

Robinson AJ, Crerar SK, Waight Sharma N, Müller WJ, Bradley MP. Prevalence of serum antibodies to canine adenovirus and canine herpesvirus in

the European red fox (*Vulpes vulpes*) in Australia. Australian Veterinary Journal 2005, 83:356-361

Ronsse V, Verstegen J, Onclin K, Guiot AL, Aeberlé C, Nauwynck HJ, Poulet H. Seroprevalence of Canine Herpesvirus-1 in the Belgian Dog population in 2000. Reprod Dom Anim 2002, 37: 299-304.

Ronsse V, Vestergen J, Onclin K, Farnir F, Poulet P. Risk factors and reproductive disorders associated with canine herpesvirus-1 (CHV-1). Theriogenology 2004, 61:619-636.

Ronsse V, Verstegen J, Thiry E, Onclin K, Aeberlé, Brunet S, Poulet H. Canine herpesvirus-1 (CHV-1): clinical, serological and virological patterns in breeding colonies. Theriogenology 2005, 64:61-74.

Ström Holst B, Hagberg Gustavsson M, Grapperon-Mathis M, Lilliehöök I, Johansson A, Isaksson M, Lindhe a, Axné E. Canine Herpesvirus During Pregnancy and Non-Pregnant Luteal Phase. Reprod Dom Anim 2012, 47: 362-365.

Sykes JE. Canine and feline infectious diseases. Elsevier/Saunders, St. Louis 2014, verkkojulkaisu.

Tanaka T, Nakatani S, Xuan X, Kumuta H, Igarashi I, Shimazaki K. Antiviral Research 2003, 60: 193-199.

Verstegen J, Dhaliwal G, Verstegen-Onclin K. Canine and feline pregnancy loss due to viral and non-infectious causes: A review. Theriogenology 2008, 70: 304-319.