

Koiran leptospiroosi Suomessa ja naapurimaissa – kirjallisuuskatsaus ja kartoitus leptospiroosiepäilyistä Yliopistollisessa eläinsairaalassa 2006—2014

Canine leptospirosis in Finland and neighboring countries – Review and a survey of suspected cases in Veterinary Teaching Hospital 2006—2014



YHTEENVETO

Koiran leptospiroosi on Suomessa harvinainen, mahdollisesti alidiagnosoitu tauti. Naapurimaissa tautia on todettu useammin kuin Suomessa. Koiran leptospiroosin prevalenssia tai yleisimpiä *Leptospira*-lajeja serotyyppineen Suomessa ei tiedetä. Se on todennäköisesti hyvin pieni. Eläinsairaalan kartoituksessa vain 7 %:lla tautiepäilyn vuoksi testatuista koirista todettiin kohonneita vasta-ainetittereitä. Niistä kaksi kolmasosaa oli leptospiroosia vastaan rokotettuja. Tavallisimmin diagnostiikassa käytetään mikroskooppista agglutinaatiotestiä, jonka sensitiivisyys riippuu taudin vaiheesta. Taudin harvinaisuus, epäspesifiset oireet ja ongelmalliset diagnostiikkamenetelmät vaikeuttavat diagnosointia. Mitä pienempi sairauden todellinen prevalenssi on, sitä huonompi on positiivisen testituloksen ennustekyky ja sitä useammin testit antavat vääriä positiivisia tuloksia. Vääriä negatiivisia tuloksia voivat aiheuttaa taudin vaiheeseen huonosti sopiva diagnostiikkamenetelmä, antibiootin käyttö ennen PCR-näytteenottoa, pariseeruminäytteen puuttuminen, laboratorion puutteellinen serotyyppivalikoima tai leptospiroosin varalta tehdyn erikoisvärjäyksen puuttuminen histopatologisessa tutkimuksessa. Ilmastomuutos ja lisääntynyt koirien matkustelu voivat lisätä tautiriskiä Suomessa. Tartunnoilta suojautuminen edellyttää tietoa leptospiroosin tartuntareiteistä, riskitekijöistä ja ehkäisystä. Koska koirien leptospiroosiprevalenssia Suomessa ei ole kartoitettu eikä aktiivista seurantaa tehdä, taudin yleistymistä on vaikeaa havaita. Ne olisivat tärkeitä kansanterveydellisistä syistä, sillä myös ihmiset ja muut kotieläimet ovat alttiita tartunnoille.

SUMMARY

Canine leptospirosis is a rare and possibly underdiagnosed disease in Finland, identified more often in Finland's neighboring countries. Neither leptospirosis prevalence nor *Leptospira* serovars have been studied in dogs in Finland recently. In our survey in the Veterinary Teaching Hospital we found elevated titers in only 7 % of the suspected cases. Two-thirds had been vaccinated against leptospirosis. Microscopic agglutination test is a standard diagnostic method. Its diagnostic sensitivity and specificity vary according to the stage of the disease. The rarity of the disease, non-specific symptoms and problematic diagnostic methods make the diagnosis difficult. Positive test results must be interpreted with caution, since in populations with very low disease prevalence the positive predictive value of a diagnostic test tends to be poor, resulting in false positive results. False negative results may follow if the chosen diagnostic method is inappropriate for the stage of the disease, antibiotics have been used before sampling for PCR, serum samples are not analyzed in pairs, laboratory lacks an appropriate serovar panel, or special staining methods are not used in pathologic examinations. Climate change and the increased travelling of dogs may increase leptospirosis risk in Finnish dogs. We need knowledge about infection routes, risk factors and disease prevention. Since the prevalence of canine leptospirosis is not known and there is no active surveillance in Finland, the rise in incidence may go unnoticed. These measures should be implanted, because the disease is a risk to other domestic animals as well as to humans.

KIRJALLISUUSKATSAUS

Taudinaiheuttaja

Leptospira-suvun bakteerit ovat *Leptospiraceae*-heimoon kuuluvia kierteisiä ja liikkuvia, hapestä riippuvaisia spirokeettoja.¹ Bakteerisukuun kuuluu yli 20 lajia, joiden kannat jaetaan agglutinaatioerojensa perusteella yli 250 serotyyppiin (eng. serovar).² Suuri osa serotyypeistä on zoonoottisia patogeneenejä. Yleisesti ottaen tietty serotyyppi on sopeutunut muutamaasi isäntäeläinlajeihin, jotka toimivat

sen kantajana ja reservuaarina luonnossa.³ Koiran epäillään olevan reservuaarilaji vain *Leptospira canicola*-serotyypille. Patogeeniset serotypit voivat kuitenkin aiheuttaa kliinistä tautia useilla eläinlajeilla. Esimerkkejä muun muassa koirilla tautia aiheuttavista serotyypeistä ovat rotien kantamat *L. icterohaemorrhagica* ja *L. copenhageni*, sikojen kantamat *L. pomona* ja *L. tarassovi* sekä nautojen ja lampaiden kantama *L. hardjo*.³ Tartunta bakteereilla saastuneen veden tai maaperän kautta

on yleistä,¹ sillä leptospirot voivat säilyä ainakin pH-alueella 4,9–8⁴ ja 13–40 °C lämpötiloissa.⁵ Ne voivat säilyä vedessä sopivassa, erityisesti hieman emäksisessä pH:ssa jopa kuukausia ja happamassakin maaperässä useita päiviä.⁴

Levinneisyys

Leptospira-sukua pidetään yhtenä maailman laajimmalle levinneistä zoonoottisista bakteereista sekä maantieteellisesti että laajan isäntäeläinkirjonsa vuoksi. Koska

bakteeri selviytyy parhaiten kosteilla ja lämpimillä alueilla, on esimerkiksi ihmisen sairastuvuus trooppisilla vyöhykkeillä 10–100 tapausta 100 000 ihmistä kohti vuodessa verrattuna lauhkeiden vyöhykkeiden 0,1–1 tapaukseen.⁶ Eri serotyyppien yleisyys ja pääasialliset reservuaarilajit vaihtelevat eri maiden ja eri ajanjaksojen välillä. Esimerkiksi saksalaisessa Laboklin-laboratoriossa vuosina 2009–2011 koirien leptospiroosiepäilyissä mikroskooppisella agglutinaatiotestillä (MA-testillä) tutkituista näytteistä (n=3907) noin 11 % oli seroposiitivisia. Yleisimmät serotyypit olivat *L. bratislava*, *L. icterohaemorrhagiae* ja *L. australis*.⁷ Laboratorio ei ilmoittanut, mistä maista näytteet ovat lähtöisin.

Suomessa Elintarviketurvallisuusviraston tietoon ei ole tullut kliinisiä tautitapauksia koirilla. Näytteitä tutkitaan vuosittain vain vähän: 2013 tutkittiin 18 näytettä ja 2014 10 näytettä pääosin MA-testillä, mutta 1–2 kertaa vuodessa myös PCR-menetelmällä (K. Pelkola, henkilökohtainen tiedonanto). Vuosikymmeniä sitten leptospiroosia kuitenkin esiintyi Suomessa. Tämä käy ilmi vuoden 1949 Maatalouden eläinlääkärikirjasta ja vuonna 1956 julkaistusta tutkimuksesta.^{8,9} Salmi⁹ kartoitti suomalaisilla pienjyrsijöillä esiintyneitä leptospiira-tyyppejä ja löysi vasta-aineita koirilta, muilta kotieläimiltä ja ihmisiltäkin. Vuodelta 1986 on olemassa dokumentoitu taudinpurkaus nartulla ja sen pennuilla.¹⁰ Toisaalta Suomen naapurimaissa on löydetty leptospiira-vasta-aineita koirilta kliinisissä tautiepäilyissä ja vientivaatimusten vuoksi tutkituissa näytteissä. Vuosina 2010–2014 MA-testillä tutkituista koiranäytteistä oli positiivisia Ruotsissa 4,4 % (n=850) (T. Råsbäck, henkilökohtainen tiedonanto), Norjassa 4,8 % (n=165) (J. Åkerstedt, henkilökohtainen tiedonanto) ja Virossa 30,4 % (n=263) (A. Kärssin, henkilökohtainen tiedonanto). Yleisimmät serotyypit olivat Ruotsissa *L. canicola* ja *L. icterohaemorrhagiae*, Norjassa *L. canicola* ja Virossa *L. pomona*. Venäjällä 2014 testatuista koirien näytteistä (n=6055) 3,5 % oli positiivisia, mutta serotyyppistä tai tutkimusmenetelmistä ei ilmoitettu (A. Karaulov, henkilökohtainen tiedonanto).

Patogeneesi

Tyypillisesti leptospirotartunta tapahtuu ihon haavaumien ja limakalvojen kautta joko suorassa kontaktissa leptospirobakteereja erittävän eläimen virtsaan tai bak-

YDINKOHDAT

- Leptospiroosi on Leptospira-suvun bakteerien aiheuttama maailmanlaajuisesti esiintyvä zoonoosi.
- Koiran leptospiroosi tunnetaan Suomessa huonosti, sitä kuitenkin esiintyy Suomen naapurimaissa.
- Vain 7 %:lla Yliopistollisessa eläinsairaalassa tutkituista tautiepäilyistä oli Leptospira-vasta-aineita. Näistäkin kaksi kolmasosaa oli rokotettu leptospiiraa vastaan.
- Leptospiroosin oireet ovat epäspesifisiä.
- Diagnostiikkamenetelmän valinta taudin vaiheeseen sopivaksi on tärkeää väärien negatiivisten tulosten välttämiseksi.
- Ilmastomuutos ja koirien liikkuminen voivat lisätä tautitapausten määrää Suomessa.

Artikkeli tuli toimitukseen 2.3.2016.

teereilla saastuneen veden tai maaperän kautta.¹ Jyrsijöitä pidetään tärkeimpinä mikrobin kantajina ja taudin levittäjinä ihmisille ja kotieläimille.³ Koirilla on todettu tartuntoja myös istukan kautta¹¹ ja puremien välityksellä.¹² Kotieläimistä ainakin märehtijöillä ja hevosella leptospiroja on todettu siemennesteestä ja emättimen eritteistä, mikä viittaa sukupuolivälitteisen tartunnan mahdollisuuteen.^{13,14} Tapauksia ilmenee eniten kesällä ja syksyllä,^{15,16} ja elinympäristön runsas vesi- ja villieläin-kontaktien määrä lisää riskiä tartunnalle.¹⁷ Joissain tutkimuksissa yli 4-vuotiaat koirat, kastroidottomat uroskoirat sekä paimenkoirat ja ajavat koirat ovat olleet suurentuneessa riskissä sairastua.^{15,17}

Leptospirojen aiheuttaman kliinisen taudin, leptospiroosin, inkubaatioaika koiralla on noin viikko.¹⁸ Leptospiroosin vaihe alkaa ennen oireiden alkua ja päättyy yleensä alle viikossa oireiden alkamisen jälkeen. Sinä aikana leptospirot kulkeutuvat useisiin elimiin. Tärkein kohde-elin on munuaisten, jossa leptospirot sijoittuvat

proksimaalisiin tubuluksiin, lisääntyvät ja erittyvät virtsaan.³ Munuaisten lisäksi patologisia muutoksia on tavattu muuan muassa maksassa, keuhkoissa, sydämessä,³ silmän suonikalvolla¹⁹ ja kohdun epiteelillä.²⁰ Taudinkuva vaihtelee serotyypistä, kannasta ja eläinyksilöstä riippuen kliinisestä akuutista taudista oireettomaan kantajuuteen.^{18,21} Tauti voi ilmetä myös kroonisena oireiluna.²² Kliinisessä muodossa oireet ovat epäspesifisiä (taulukko 1). Ihmisillä on tavattu muun muassa flunssaoireita, päänsärkyä, kuumetta, lihaskipuja, rint- ja vatsakipuja, verenvuotoja, hengitysvaikeuksia sekä maksa- ja munuaisoireita.¹ Verinäytteen kliininen kemia viittaa useimmiten munuais- ja/tai maksasairauteen (taulukko 2). Akuutissa kliinisessä taudissa kuolleisuus vaihtelee välillä 17–52,5 %.^{16,23–26} Selvittyään kliinisestä taudista koira voi jäädä bakteerin oireettomaksi erittäjäksi eläinyksilöstä ja serotyypistä riippuvan ajanjakson ajan.²¹

Yleisimmät diagnostiikkamenetelmät

Leptospiiradiagnostiikka on haastavaa. Väärien negatiivisten testitulosten välttämiseksi näytetyyppi ja tutkimusmenetelmä on osattava valita taudin vaiheesta riippuen. Lisäksi erityisesti Suomessa vääriä positiivisia tuloksia voi aiheuttaa niin sanottu ”false positive paradox” eli positiivisen testituloksen huono ennustearvo populaatiossa, jossa sairauden prevalenssi on pieni.²⁷ Yleisin diagnostiikkamenetelmä on mikroskooppinen agglutinaatiotesti (MA-testi, MAT), joka perustuu seerumi-antigeeniliuoksen agglutinaatioon seerumin IgM- ja IgG-luokan vasta-aineiden kiinnittyessä vastaaviin elävien leptospirojen pinta-antigeneihin. Menetelmä vaatii useiden serotyyppien puhdasviljelmää. Vaikka MA-testiä pidetään leptospiiradiagnostiikassa parhaana referenssitestinä, sen diagnostinen sensitiivisyys on varsinkin taudin varhaisessa vaiheessa heikko, vain 30 %.²⁸ Jos näyte otetaan taudin varhaisessa vaiheessa, tulisi eläimestä ottaa toinen näyte 1–2 viikon kuluttua, jolloin titterin nelinkertaisen suurenemisen tulkitaan varmistavan diagnoosin.² Toisaalta kroonisissa infektioiden vasta-aineiden määrä voi ajan myötä pienentyä, vaikka leptospirot voivat edelleen olla kolonisoituneina munuaisten proksimaalisiin tubuluksiin tai maksan sinusoideihin.^{29,30} Vääriä negatiivisia testituloksia voi aiheuttaa myös laboratorion puutteellinen serotyyppiva-

TAULUKKO 1 TABLE

Leptospiroosin yleisimmät oireet koirilla.
Most frequent signs in canine leptospirosis.

Oire Sign	Esiintyminen (%) Frequency (%) ^a
Letargia Lethargy	28–90 ^{16,18,24-26,53,54}
Oksentelu Vomiting	27–81 ^{16,18,24-26,53}
Ruokahaluttomuus Inappetence	25–81 ^{16,18,24-26,54}
Kipu vatsaontelon tunnustelussa Pain in abdominal palpation	19–65 ^{16,24-26,53}
Keltaisuus Jaundice	13–65 ^{16,18,24-26,53,54}
Kuivuminen Dehydration	20–52 ^{16,18,24,26,53}
Lisääntynyt juominen ja virtsaaminen Polyuria and polydipsia	24–42 ^{24,53,54}
Ripuli Diarrhoea	10–38 ^{16,18,24-26,54}
Kuume Fever	9–36 ^{16,24-26,53}
Lämmönlasku Hypothermia	3–38 ^{16,25,26}
Laihtuminen Weight loss	8–35 ^{16,24,26,53,54}

a Tutkimuksissa löytynyt pienin ja suurin prevalenssi.
The highest and smallest prevalence in the studies.

likoima.³ MA-testi kuuluu esimerkiksi Eviran, Movetin, Vetlabin ja Laboklinin tutkimusvalikoimiin.

MA-testituloksen tulkinnaassa tulee ottaa huomioon, ettei se kykene erottamaan nykyistä ja aiempaa infektiota eikä rokotusvasta-aineita infektiosta-aineista. Titterit ovat yleensä hyvin korkeita vastikään sairastetun infektion jälkeen, mutta voivat säilyä korkeina kuukausia parantumisen jälkeenkin.³¹ Vaikka leptospiroosia vastaan annetun rokotuksen aikaansaama titteri voi aluksi olla korkea, useimmilla koirilla se laskee huomattavasti jo muutamassa kuukaudessa.³ Vaikka MA-testitulokset olisivatkin todellinen tautipositivinen, testissä suurimmalla titterillä todettu serotyyppi ei ristireaktioiden vuoksi aina ole todellinen infektoiva serotyyppi.³²

Muita yleisesti käytettyjä serologisia menetelmiä ovat ELISA:an perustuvat menetelmät, jotka havaitsevat IgM-luokan vasta-aineet jo sairauden ensimmäisellä viikolla ja myöhemmin myös IgG-luokan vasta-aineet.³³ ELISA-testi on MA-testiin verrattuna nopea ja helppo suorittaa, mutta yleensä sen avulla ei saada tietoa infektiosta-aineista tai ryhmästä.⁶ Rokotuk-

sen aikaansaamat vasta-aineet voivat häiritä myös ELISA:n tulkintaa.³ Diagnostinen sensitiivisyys vaihtelee välillä 52–91 % ja spesifisyys 55–93 % riippuen käytetystä antigeenistä ja tutkitusta vasta-aineesta.^{34–36} PCR-tekniikan avulla leptospiroja on kyettävä löytämään verestä,^{37,38} virtsasta,²¹ silmän lasiaisesta,³⁹ aivo-selkäydinnesteestä,⁴⁰ siemennesteestä¹³ ja emättimen eritteestä.¹⁴ Leptospiroosia sairastavilta ihmisiltä on PCR:n avulla saatu positiivisia tuloksia noin viikon sisällä oireiden alkamisesta sekä seerumista³⁷ että kokoverestä.³⁸ Veren PCR-tutkimus tulisi tehdä leptospiroosin vaiheessa. Kun leptospirot kolonisoivat sairastuneen ihmisen tai eläimen munuaistubulukset, niitä erittyy virtsaan, mikä mahdollistaa PCR-tutkimuksen myös virtsanäytteestä. Rojasin ym.²¹ kokeellisessa tutkimuksessa rotilla virtsa muuttui PCR-positiiviseksi 10–14 päivän kuluessa infektiosta. Virtsan PCR-tutkimusta ei siis kannata tehdä kovin varhaisessa vaiheessa tautia. Tarkkoja tutkimuksia leptospiroosin kestosta virtsaan ei ole, mutta on esitetty, että reservuaarilajeilla erityisesti jatkua jopa kuukausia.² Väärät negatiiviset PCR-tulokset voivat johtua näytteen

PCR-reaktiota estävistä tekijöistä, näytteen huonosta laadusta, virtsan tai veren alhaisesta bakteerimäärästä⁴¹ tai näytteenottoa edeltävästä antibiootin käytöstä.³ Antibiooteista doksisykliinillä on useissa tutkimuksissa todettu tehoavan leptospiroosiin, mutta myös beetalaktaamiryhmän antibioottien tehosta on viitteitä.⁴² Diagnostinen sensitiivisyys vaihtelee välillä 30–100 % ja spesifisyys välillä 43–100 % riippuen käytetystä PCR-alukkeesta ja -menetelmästä.^{30,37,38} Veri- ja virtsanäytteen PCR kuuluu esimerkiksi Eviran ja Laboklinin tutkimusvalikoimiin.

PCR-menetelmä on MA-testiä kalliimpi mutta nopeampi. Lisäksi leptospiroosi voidaan diagnosoida kokoverestä tai seerumista aikaisemmassa vaiheessa.³⁷ Pelkästään serologisiin menetelmiin luottaminen voi aiheuttaa sen, että osa infektoista jää huomaamatta joko sairastuneen eläimen huonon vasta-aineiden tuoton tai kroonistuneen infektion (kantajuuden) vuoksi tai siksi, että leptospirot ovat päätyneet elimistössä immuunijärjestelmän ulottumattomiin esimerkiksi munuaistiehyihin.³⁰ Eläin saattaa myös ehtiä kuolla ennen vasta-aineiden muodostumista tai näytteenottoa. Lisäksi MA-testi ei tunnista testipaneelin ulkopuolisia serotyyppijä,³⁰ kun taas useimmat leptospiroosidiagnostiikassa käytettävät PCR-alukkeet tunnistavat kaikille patogeenisille serotyypeille tyypillisiä DNA-jaksoja.^{38,41} Toisaalta PCR:n avulla ei voida yleensä suoraan määrittää infektoivaa serotyyppiä, vaan se vaatisi näytteen samanaikaista viljelyä tai genomisia tyyppitysmenetelmiä.²

Leptospirojen viljely vaatii leptospiroille sopivan viljelyalustan. Leptospirot kasvavat viljelmässä hitaasti ja viljelmiä on altis kontaminaatiolle.^{1,2} Veriviljely on tehtävä alle viikon kuluessa oireiden alkamisesta, kun leptospiroja on vielä verenkierrossa, ja virtsaviljely on tehtävä siinä vaiheessa, kun eläin erittää bakteeria virtsaan. Myös infektoituneista kudoksista voidaan ottaa näyte viljelyyn, sillä bakteerien visualisointi kudoksista histopatologisessa tutkimuksessa on vaikeaa ja vaatii erikoisvärjäystä kuten Warthin-Starry-hopeavärjäystä ja immunohistokemiaa.² Viljeltävä näyte on otettava ennen antibiootihoidon aloittamista.¹ Koska leptospirot kasvavat viljelmässä hyvin hitaasti, viljelyä tulisi jatkaa vähintään 3 kuukautta ennen negatiiviseksi toteamista.² Viljelmät voidaan todeta positiivisiksi tai negatiivisiksi se-

TAULUKKO 2 TABLE

Yleisimmät hematologiset, kliiniskemialliset ja virtsan muutokset koiran leptospiroosissa.

Most frequent alterations in hematology, clinical chemistry and urine in canine leptospirosis.

Ryhmä Group	Muutos Alterations	Esiintyminen (%a) Frequency (%a)
Hematologia Hematology	monosytoosi monocytosis	42–90 ^{16,18,53}
	leukosytoosi leucocytosis	37–8 ^{16,18,24,26,53}
	neutrofilia neutrophilia	50–67 ^{16,24,53}
	trombosytopatia* thrombocytopathy*	30–53 ^{24,26,53,54}
	anemia	17–53 ^{16,18,24,26,53}
Munuaisarvot Renal parameters	urea ↑	62–100 ^{16,24,26,53,54}
	kreatiniini ↑ creatinine ↑	57–100 ^{16,18,24,26,53,54}
Maksa-arvot Hepatic parameters	AFOS ↑	57–94 ^{16,18,24,26,53,54}
	t-bilirubiini ↑ t-bilirubin ↑	37–94 ^{16,18,24,26,53,54}
	ALAT ↑	32–74 ^{16,18,24,26,53,54}
	ASAT ↑	47–69 ^{16,24,25,54}
	GGT ↑	24–26 ^{25,53,54}
Haima-arvot Pancreatic parameters	amylaasi ↑ amylase ↑	32–56 ^{25,53}
	lipaasi ↑ lipase ↑	19–39 ^{25,53}
Lihasarvot Muscle parameters	kreatiinikinaasi ↑ creatine kinase ↑	44–50 ^{16,25,53}
	ASAT ↑	47–69 ^{16,24,25,54}
Hyytymistekijät Coagulation parameters	PT ↑	6–29 ^{24,25,54}
	PTT/aPTT ↑	6–25 ^{24,25,54}
Muut veriarvot Other blood parameters	hyperfosfatemia hyperphosphatemia	55–97 ^{16,24,25,54}
	hypo- tai/or hyperkalemia**	22–41 ^{16,24,25,54}
Virtsa Urine	proteinuria	63–76 ^{24,26,54}
	glukosuria glucosuria	18–63 ^{24,25,54}

a Tutkimuksista löytnyt pienin ja suurin prevalenssi

*trombosytopenia (yleisempi) tai trombosytoosi, **hyperkalemia yleisempi, AFOS = alkalinen fosfataasi, ALAT = alaniiniaminotransferaasi, aPTT = aktivoitu osittainen tromboplastiiniaika, ASAT = aspartaatti-aminotransferaasi, GGT = gamma-glutamyltransferaasi, PT = protrombiiniaika, PTT = osittainen tromboplastiiniaika, t-bilirubiini = veren kokonaisbilirubiini.

a The highest and smallest prevalence in the studies

* thrombocytopenia (more frequent) or thrombocytosis, **hyperkalemia more frequent, AFOS = alkaline phosphatase, ALAT = alanine aminotransferase, aPTT = activated partial thromboplastin time, ASAT = aspartate aminotransferase, GGT = gamma glutamyl transferase, PT = prothrombin time, PTT = partial thromboplastin time, t-bilirubin = total bilirubin.

kä silmämääräisesti että tarkastelemalla viljelmästä otettua näytettä pimeäkenttämikroskooppilla suoraan tai valomikroskooppilla erilaisten värjäysten jälkeen. Mikroskopiointilla voidaan kontrolloida viljelmien kontaminoitumista. Suoramikroskopiointia voidaan käyttää kliinisten

näytteiden tutkimiseen, mutta menetelmän diagnostinen sensitiivisyys ja spesifisyys ovat huonoja. Vääriä positiivisia tuloksia voivat aiheuttaa näytteessä Brownin liikkeen vuoksi liikkuvat fibriini ja proteiinit.⁴³ Pitkän keston vuoksi viljely ei sovi kliiniseen diagnostiikkaan, mutta sillä on tärkeä

rooli taudinpurkausten ja epidemiologisen tilanteen selvittämisessä.¹

Leptospiroosin aiheuttamat histopatologiset muutokset ovat epäspesifejä ja niitä nähdään useissa elimissä, erityisesti munuaisissa ja maksassa. Munuaisissa leptospiroosi voi johtaa muun muassa akuuttiin tubulusvaurioon, munuaiskuoren verenvuotoihin ja akuuttiin diffuusiin munuaisvälirikoksen (interstitiumin) tulehdukseen, josta voi myöhemmin kehittyä krooninen munuaisvälirikoksen tulehdus.⁴⁴ Myös glomerulusmuutoksia voi esiintyä.²⁵ Maksassa kuvattuja muutoksia ovat muun muassa kolestaattinen hepatiitti, maksapalkkien hajoaminen ja paikalliset maksasolukuoliot. Lisäksi on todettu maksasolujen kaksitumaisuutta, mitoottisen aktiivisuuden lisääntymistä ja Kupfferin solujen liikakasvua regeneraatioon liittyen.^{3,44,45} Leptospiirinfektio saattaa johtaa krooniseen aktiiviseen hepatiittiin.⁴⁵

KARTOITUS LEPTOSPIROOSI-EPÄILYISTÄ KOIRILLA

Selvitimme, kuinka suurella osuudella Yliopistollisen eläinsairaalan leptospiroosiepäilyistä koirapotilaista löytyi vastaaineita. Oletuksemme oli, että osuus voisi olla ainakin 10 %.

Aineisto

Helsingin Yliopistollisen pieneläinsairaalan potilasohjelmistosta (Provet) kerättiin hakusanoilla ”lepto*”, ”leptospiroosi” vuosilta 2006–2014 kaikki ne koirapotilaat, joilla yhtenä diagnoosivaihtoehtona epäiltiin leptospiroosia. Tällaisia koiria löytyi 92. Tutkimukseen valittiin vain ne koirat (n=85), joilta löytyi yksi tai useampi leptospiiranäytetulos.

Menetelmät

Koirien esitiedoista, hoitosuunnitelmistä, yhteenvedoista, laboratoriotuloksista, diagnostisen kuvantamisen tuloksista ja patologian tutkimustuloksista kerättiin leptospiroosin ja sen diagnostiikan kannalta oleellisia tiedot: koiran sukupuoli, ikä, roturyhmä, paikkatiedot ja vierailut ulkomailla, rokotukset, leptospiiranäytteiden tulokset, tutkimusyksikkö ja -menetelmä, oireet, oireiden kesto ennen näytteenottoa, antibiootin käyttö ennen näytteenottoa, leptospiroosissa mahdollisesti muuttuvat laboratorioarvot (taulukko 2) sekä lopullinen epäily tai varmistettu diagnoosi. Tie-

TAULUKKO 3 TABLE

Perustiedot leptospiroosiepäilyistä koirista (n=85) Yliopistollisessa eläinsairaalassa vuosina 2006–2014.
Basic information about dogs tested for leptospirosis in Veterinary Teaching Hospital 2006–2014.

Esitieto Anamnesis		Leptospiranäytteen tulos Result of leptospirosis sample	
		Positiivinen % (95 % LV)	Negatiivinen % (95 % LV)
Sukupuoli Sex	Uros Male	50,0 (16,7–83,3)	43,0 (32,5–54,0)
Ikä (vuosia) Age (years)	< 1	16,7 (1,9–55,8)	24,1 (15,7–34,3)
	1 ≤ x < 2,5	0 (0–33,0)	21,5 (13,6–31,5)
	2,5 ≤ x < 5	0 (0–33,0)	20,3 (12,6–30,1)
	5 ≤ x < 10	66,7 (28,6–92,3)	27,8 (18,9–38,4)
	≥ 10	0 (0–33,0)	6,3 (2,5–13,3)
	Ei tietoa No information	16,7 (1,9–55,8)	0 (0–3,1)
Tuotu tai vierailut ulkomailla Imported or been abroad	Kyllä Yes	83,3 (44,2–98,1)	51,9 (40,9–62,9)
	Ei No	16,7 (1,9–55,8)	45,6 (34,9–56,6)
	Ei tietoa No information	0,0 (0,0–33,0)	2,5 (0,5–7,9)
Rokotettu leptospiroosia vastaan Vaccinated against leptospirosis	Kyllä Yes	66,7 (28,6–92,3)	7,6 (3,2–15,0)
	Ei ^a No ^a	16,7 (1,9–55,8)	5,1 % (1,7–11,6)
	Ei, vain tavalliset ^b No, only common ^b	16,7 (1,9–55,8)	36,7 % (26,7–47,7)
	Epävarma Uncertain	0,0 (0,0–33,0)	49,4 (38,5–60,3)
Aika oireiden alkamisesta leptospiroosinäytteenottoon Time between initial symptoms and sampling for leptospirosis	< 1 viikkoa < 1 week	33,3 (7,7–71,4)	36,7 (26,7–47,7)
	1–4 viikkoa 1–4 weeks	16,7 (1,9–55,8)	16,5 (9,6–25,8)
	4 viikkoa – 4 kuukautta 4 weeks – 4 months	16,7 (1,9–55,8)	29,1 (20,0–39,8)
	> 4 kuukautta > 4 months	33,3 (7,7–71,4)	17,7 (10,5–27,2)
Yleisimmät oireet Most frequent signs	Apatia Apathy	66,7 (28,6–92,3)	41,8 (31,4–52,8)
	Oksentelu Vomiting	33,3 (7,7–71,4)	35,4 (25,6–46,4)
	Polyuria/polydipsia	16,7 (1,9–55,8)	32,9 (23,3–43,7)
	Kuume Fever	50,0 (16,7–83,3)	25,3 (16,7–35,7)
Antibiootin käyttö ennen leptospiranäytteenottoa Antibiotic use before sampling for leptospirosis	Kyllä Yes	100 (67,0–100)	82,3 (72,8–89,5)
	Ei No	0,0 (0,0–33,0)	15,2 (8,6–24,3)
	Ei tietoa Unknown	0,0 (0,0–33,0)	2,5 (0,5–7,9)

a Koiran tiedoissa erikseen maininta, ettei ole saanut rokotusta leptospiroosia vastaan.

Dog's documents had a separate statement that the dog was not vaccinated against leptospirosis.

b Parvo, penikkatauti, tarttuva maksatulehdus, kennelyskä ja/tai raivotauti.

Parvo, canine distemper, infectious canine hepatitis, kennel cough and/or rabies.

dot koottiin taulukointiohjelmaan (Microsoft® Excel® 2013, Microsoft Corporation) ja osuuskien laskemiseen käytettiin SPSS 22.0 -ohjelmistoa (IBM SPSS Statistical Package version 22, USA) sekä 95 %-n luottamusvälien laskemiseen Epitools-las-kuria⁴⁶ Jeffrey'sin menetelmällä.⁴⁷

Tulokset

Testatuista 85:stä koirasta 7 % (kuusi koiraa; LV 3–14 %) todettiin seropositiivisiksi, mutta yhdenkään lopullinen diagnoosi ei ollut leptospiroosi. Lisäksi osa testiposiitiivisista koirista oli rokotettu leptospiroosia vastaan (taulukko 3), ja näytteissä todetut

serotyypit olivat tyypillisimpiä rokotteissa käytettyjä serotyyppijä (*L. canicola* ja *L. ictero-haemorrhagiae*) matalilla 1:200–1:100 tittereillä.

Kaikista testatuista koirista 71 % (60 koiraa; LV 60–79 %) asui Uudellamaalla. Edustetuin roturyhmä oli numero 8 (nou-

tajat, ylösajavat koirat ja vesikoirat), johon kuului 18 % koirista (15 koiraa; LV 11–27 %). Muut koirien perustiedot, yleisimmät oireet, aika ensimmäisistä oireista näytteenottoon sekä tieto antibiootin käytöstä ennen näytteenottoa on kuvattu taulukossa 3. Suurimmalla osalla verinäytteen kliininen kemia viittasi maksasairauteen. Osalla koirista MA-testinäyte otettiin jo ensimmäisen viikon sisällä oireiden alkamisesta, jolloin vasta-aineita ei ollut välttämättä ehtinyt muodostua (taulukko 3). Näistä koirista vain 16 %:lla (5 koiraa; LV 6–32 %) otettiin pariseeruminäyte. Toisaalta 33 %:lla (kahdella; LV 7,7–71,4) testiposiitivisistakin koirista näyte otettiin ensimmäisen viikon sisällä oireiden alkamisesta, mutta toinen näistä koirista oli rokotettu.

Suurin osa leptospiroosin varalta tutkista 85:n koiran yhteensä 98:stä näytteestä tutkittiin MA-testillä (87 näytettä, 89 %), jolloin yleisimmin käytetty laboratorio oli saksalainen Vet Med Labor (65 näytettä, 75 %). Kaikki testiposiitiviksi todetut kuusi näytettä oli tutkittu MA-testillä, viisi koiraa Vet Med Laborissa ja yksi koira Evirassa. PCR-menetelmää käytettiin vain harvoin (12 %, 10 koiralla) eikä muita menetelmiä ollenkaan. PCR-tutkimukset tehtiin Vet Med Laborissa (80 %) tai Evirassa (20 %). PCR-menetelmällä tutkittu näytetyyppi (veri tai virtsa) oli valittu yli puolessa tapauksista väärin suhteessa oireiden alkamisajankohtaan. Yhdellä koiralla PCR-näytetyyppejä ei ilmoitettu. Testiposiitivisista rokotetuista neljästä koirasta kahdella varmistettiin muu sairaus patologisilla menetelmillä, joihin luettiin obduktio, biopsia, sytologia, verisively, serologia tai tietokonetomografia. Näistä koirista toinen oli rokotettu vuosi ja toinen noin 3 viikkoa ennen näytteenottoa. Kahden muun testiposiitiivisen rokotetun koiran diagnoosit olivat kliinisiä: toisella keuhkotulehdus (rokotusajankohdasta ei tietoa), toisella munuaisaltaan tulehdus kroonisilla munuaismuutoksilla (rokotettu alle vuosi sitten). Yhden rokottamattoman testiposiitiivisen (*L. autumnalis*) koiran diagnoosiksi varmistui verisivelyssä babesioosi. Toisen rokottamattoman testiposiitiivisen (*L. australis*) koiran diagnoosiksi varmistui obduktiossa lobulaarinen dissekoiva maksatulehdus. Koiran ikä oireiden alkamishetkellä oli 6,5 vuotta, ja se oli asunut koko elämänsä Suomessa. Oireina olivat jatkuvasti voimistuva syömättömyys, oksentelu,

askites sekä lisääntynyt juominen ja virtsaaminen. Oireet olivat alkaneet kuukausi ennen Yliopistolliseen pieneläinsairaalaan saapumista. Koiran maksasta ei otettu näytettä viljelyyn, mutta Eläinlääketieteellisen tiedekunnan patologian laitoksella tehdysä histopatologisessa Warthin-Starry-hopeavärjäyksessä ei todettu spirokeettoja.

Loput koirista (79 koiraa) olivat testi-negatiivisia. Niiden yleisimmät lopulliset diagnoosit tai vahvimmat diagnoosiehdokkaat olivat erilaisia munuais- tai maksasairauksia. Osa diagnooseista varmistettiin patologisilla menetelmillä, mutta suurin osa diagnooseista tehtiin kliinisesti.

POHDINTA

Koiran leptospiroosi on todennäköisesti harvinainen sairaus Suomessa. Kartoitussessamme yhdenkään leptospiroosiepäilyn koiran lopullinen diagnoosi ei ollut leptospiroosi. Toisaalta yhden koiran oireiden, MA-testituloksen ja patologisten löydösten perusteella voidaan kuitenkin epäillä, että koiran sairauden taustalla saattaisi olla leptospiroosi. Koiralla todettiin obduktiossa lobulaarinen dissekoiva maksatulehdus, joka on pääasiassa nuorilla koirilla tavattu idiopaattinen tulehduksellinen (inflammatorinen) maksan sidekudostumista aiheuttava sairaus. Koira ei kuitenkaan ollut nuori. Lobulaarisen dissekoivan maksatulehduksen syyksi on esitetty infektiivisiä aiheuttajia, ja histologiset muutokset muistuttavat leptospiroosin aiheuttamia muutoksia.⁴⁸ Yleensä leptospiroosia pidetään akuuttina tai subakuuttina tautina, mutta joillakin koirilla infektio etenee krooniseksi munuaisen soluvälitilan tulehdukseksi tai krooniseksi aktiiviseksi maksatulehdukseksi.^{22,29} Kartoituksen koiran maksanäytteestä ei löytynyt spirokeettoja hopeavärjäyksessä, joten aktiivista leptospiroosia ei todettu. Toisaalta koiraa oli hoidettu leptospiroihin tehoavalla antibiootilla. Värjäystuloksen perusteella ei myöskään voida sulkea pois, etteikö leptospiroosi olisi voinut vaurioittaa koiran maksaa aiemmin. Mielenkiintoista oli, että koira oli asunut koko elämänsä Suomessa.

Useilla testinegatiivisilla koirilla leptospiroosi olisi kirjallisuudessa kuvattujen löydösten perusteella voinut olla koirien oireiden ja kliinisten löydösten taustalla. Testinegatiivisista (n=79) koirista 29 %:lla (23 koiraa) tehtiin varhainen MA-testi il-

man pariseeruminäytettä, 4 %:lla (kolme koiraa) liian varhainen virtsan PCR-tutkimus, 3 %:lla (kaksi koiraa) liian myöhäinen veren PCR-tutkimus ja 80 %:lla (8 koiraa) PCR-menetelmällä tutkitusta koirasta oli käytetty antibioottia ennen näytteenottoa. Näin ollen väärin negatiivisten testitulosten lähteenä voisi olla epäsoipivan testin valinta taudin vaiheeseen nähden, antibiootin käyttö ennen näytteenottoa, laboratorion puutteellinen serotyyppi-valikoima tai krooniseen leptospiroosiin liittyvä matala vasta-ainetaso.

Tämän lisäksi Evirassa ei ole kliinisissä koirien leptospiroosiepäilyissä saatu selkeästi diagnoosia tukevia tuloksia (K. Pelkola, henkilökohtainen tiedonanto). Toisaalta Evirassa näytteitä myös tutkitaan melko vähän verrattuna useimpiin Suomen naapurimaihin. Vaikka näytteitä oletettavasti lähetetään myös ulkomaisiin laboratorioihin, kaikkien varmistettujen tapausten tulisi päätyä lopulta Eviran tietoon, sillä leptospiroosi on Suomessa Eläintautilain 441/2013 5. ja 16. §:n⁴⁹ ja Maa- ja metsätalousministeriön eläintautien ilmoittamisesta ja mikrobikantojen toimittamisesta annetun asetuksen 1010/2013 1. §:n⁵⁰ mukaan ilmoitettava eläintauti kaikilla eläinlajeilla.

On epätodennäköistä, ettei leptospiroosia todellisuudessa esiinny koirilla Suomessa, koska tautia on aiemminkin todettu^{8,9,10} ja kliinisiä tautiepäilyjä ja vasta-aineita tavataan naapurimaissa. Syitä positiivisten löydösten vähäiseen määrään voisivat olla se, etteivät eläinlääkärit osaa epäillä leptospiroosia, leptospiroosin varalta tehtyjen tutkimusten vähäinen määrä, virheet näytteenotossa tai tutkimusmenetelmän valinnassa ja se, etteivät yksityiset eläinlääkärit muista raportoida ulkomaisissa laboratorioissa tutkituista positiivisista näytetuloksista kunnaneläinlääkäreille, jotka edelleen raportoisivat tiedot Eviraan. Praktiikkaa tekevien eläinlääkäreiden tulisi ylläpitää tietoaan myös harvinaisempien sairauksien kuten leptospiroosin diagnostiikasta ja muistaa lainsäädännön raportointivaatimukset. Tietoa mahdollisesti Suomessa koirilla esiintyvistä serotyypeistä ei ole, joten laboratorioden serotyyppi-valikoimien riittävyys on vaikea arvioida.

Ilmastomuutos ja lisääntyvä koirien matkustelu voivat lisätä leptospiroositapausten määrää. Ilmatieteen laitok-

sen ACCLIM-raportin mukaan Suomen keskilämpötilan ja sademäärän odotetaan nousevan ja lumipeitepäivien vähenevän selvästi jo seuraavan 100 vuoden aikana.⁵¹ Lämpötilojen nousu voi edistää leptospirojen selviytymistä Suomen luonnossa. Lisääntynyt sadanta ja sateiden intensiteetti voivat lisätä tulvimisepidemioiden määrää ja voimakkuutta, mikä edesauttaa leptospirojen leviämistä. Hellepäivinä ihmisten sekä koirien ja muiden eläinten uiminen ja luonnonvedestä juominen voivat lisääntyä. Leptospiroosiin ulkomailla sairastuneet ja Suomeen tulevat tai palaavat koirat voivat sairaudesta selviytään jädä krooniseksi leptospirojen erittäjiksi ja levittää tautia kotimaiseen eläinpopulaatioon. Leptospiroille epäsuotuisina vuodenaikoina tartuntariskissä ovat todennäköisesti vain erittävän koiran kanssa lähikontaktissa olevat eläimet ja ihmiset, mutta ilmastonmuutos voi edistää leptospirojen selviytymiselle otollisten ajanjaksojen määrää ja lisätä epäsuorien tartuntojen riskiä esimerkiksi uimapaikoilla.

Leptospiroosi on zoonoosi, jolla voi olla kansanterveydellisiä ja taloudellisia seurauksia. Vaikka jyrjsijöitä pidetään tärkeimpinä mikrobin kantajina ja taudin levittäjinä ihmisille ja kotieläimille,³ myös koira voi toimia tartuntalähteenä.^{3,52} On todettu,⁵² että leptospiroseropositiivisen koiran omistaminen lisää riskiä sairastua leptospiroosiin. Praktiikkaa tekevien eläinlääkärien tulisi varoittaa omistajia leptospiroosin mahdollisuudesta, kun koirapötilaalla on tyypillisiä oireita ja neuvoa omistajia suojautumaan mahdolliselta tartunnalta. Tarkemmat ohjeet suojautumisesta on julkaistu eurooppalaisessa koiran ja kissan leptospiroosia koskevassa konsensuskassa.³ Se suosittelee luonnonvesi- ja villieläinlääkärien välttämistä, huolellista eritetahradesinfektiota ja tartuntariskissä olevien koirien rokotamista. Myös Evira suosittelee rokotusta koirille, jotka matkustavat maihin, joissa tartunta on yleinen. Nykyiset leptospiro-rokotteet eivät aiheuta haittavaikutuksia enemmän kuin tavallisemmat rokotteet.³ Toisaalta rokotetutkin koirat voivat saada infektiota, eikä kaikilla koirilla rokotaminen estä leptospirojen erityistä virtsausta.³⁰ Näin ollen rokotettukin koira voi toimia tartuntalähteenä.

Koiran leptospiroosia ei seurata aktiivisesti Suomessa. Jotta taudin insidenssin kasvu voitaisiin havaita ja ryhtyä taudin vastustus- ja ehkäisytoimenpiteisiin, tu-

lisi selvittää taudin prevalenssi ja seurata tilanteen muuttumista. Seroprevalenssitutkimuksen tuloksia voisi hyödyntää paitsi koirien, myös muiden kotieläinten ja ihmisten tartuntariskien arvioimiseen. Lisäksi tutkimus lisäisi eläinlääkärien tietoisuutta leptospiroosin mahdollisuudesta suomalaisilla koirilla.

KIITOKSET

Kiitokset eläinlääketieteellisen tiedekunnan patologian laitokselle ja eläinpatologian diplomaatille Pernilla Syrjälle artikkelissa raportoidusta patohistologisesta diagnoosista. Laura Liimatta kiittää Zoetis Finland Oy:tä 1000 euron apurahan myöntämisestä lisensiaatintutkimusta varten.

LÄHDEKIRJALLISUUS

- Adler B. Leptospira and leptospirosis. *Vet Microbiol.* 2010;140:287-96.
- Sykes JE. Chapter 50 - Leptospirosis. Kirjassa: Sykes JE, toim. Canine and feline infectious diseases. Saint Louis: WB Saunders; 2014, 474-86.
- Schuller S, Francey T, Hartmann K, Hugonnard M, Kohn B, Nally JE ym. European consensus statement on leptospirosis in dogs and cats. *J Small Anim Pract.* 2015;56:159-79.
- Smith CE, Turner LH. The effect of pH on the survival of leptospires in water. *Bull World Health Organ.* 1961;24:35-43.
- Faine S, Stallman ND. Amended descriptions of the genus *Leptospira* Noguchi 1917 and the species *L. interrogans* (Stimson 1907) Wenyon 1926 and *L. biflexa* (Wolbach and Binger 1914) Noguchi 1918. *Int J Syst Bacteriol.* 1982;32:461-3.
- World Health Organization. Human leptospirosis: Guidance for diagnosis surveillance and control. Malta: World Health Organization; 2003.
- Leptospirosis in dogs – Serovar prevalence [kotisivu internetissä]. Bad Kissingen, Saksa; Laboklin aktuell Info 5/2013, [päivitetty 5/2013]. <http://laboklin.fi/wp-content/uploads/2015/10/2013-05-aktuell.pdf>.
- Stenius R, Simonen S, toim. Maatalouden eläinlääkärikirja. 1. painos. Porvoo: WSOY; 1949.
- Salminen A. Studies on the occurrence of various leptospiral types in Finland. *Ann Med Exp Biol Fenn.* 1956;34 Suppl5:1-77.
- Järvinen A, Happonen I, Uusitalo M. Koiran leptospiroosi: yleiskatsaus ja tapausselostus. Suomen Eläinlääkäril. 1986;12:567-75.
- Rossetti CA, Liem M, Samartino LE, Hartskeerl RA. Buenos Aires, a new *Leptospira* serovar of serogroup Djasiman, isolated from an aborted dog fetus in Argentina. *Vet Microbiol.* 2005;107:241-8.
- Gollop JH, Katz AR, Rudoy RC, Sasaki DM. Rat-bite leptospirosis. *West J Med.* 1993;159:76-7.
- Lilenbaum W, Vargas R, Brandão FZ, Cortez A, de Souza SO, Brandão PE ym. Detection of *Leptospira* spp. in semen and vaginal fluids of goats and sheep by polymerase chain reaction. *Theriogenology* 2008;69:837-42.
- Hamond C, Martins G, Bremont S, Medeiros MA, Bourhy P, Lilenbaum W. Predominance of *Leptospira interrogans* serovar Bratislava DNA in vaginal fluid

of mares suggests sexual transmission of leptospirosis. *Anim Reprod Sci.* 2014;151:275-9.

- Ward M, Glickman LT, Gupta LF. Prevalence of and risk factors for leptospirosis among dogs in the United States and Canada: 677 cases (1970-1998). *J Am Vet Med Assoc.* 2002;220:53-8.
- Miller R, Ross S, Sullivan N, Perkins N. Clinical and epidemiological features of canine leptospirosis in North Queensland. *Aust Vet J.* 2007;85:13-9.
- Hennebelle J, Sykes J, Foley J. Risk factors associated with leptospirosis in dogs from northern California: 2001-2010. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2014;14:733-9.
- Greenlee J, Bolin C, Alt D, Cheville N, Andreasen C. Clinical and pathologic comparison of acute leptospirosis in dogs caused by two strains of *Leptospira kirschneri* serovar grippotyphosa. *Am J Vet Res.* 2004;65:1100-7.
- Townsend WM, Stiles J, Krohne SG. Leptospirosis and panuveitis in a dog. *Vet Ophthalmol.* 2006;9:169-73.
- Wang W, Gao X, Guo M, Zhang W, Song X, Wang T ym. *Leptospira interrogans* induces uterine inflammatory responses and abnormal expression of extracellular matrix proteins in dogs. *Microb Pathog.* 2014;75:1-6.
- Rojas P, Monahan AM, Schuller S, Miller IS, Markey BK, Nally JE. Detection and quantification of leptospires in urine of dogs: A maintenance host for the zoonotic disease leptospirosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29:1305-9.
- Lappin M. Infectious diseases. Kirjassa: Nelson R, Couto C, toim. Small animal internal medicine. 4. painos. St. Louis: Mosby/Elsevier; 2009, 1281-388.
- Adin CA, Cowgill LD. Treatment and outcome of dogs with leptospirosis: 36 cases (1990-1998). *J Am Vet Med Assoc.* 2000;216:371-5.
- Goldstein RE, Lin RC, Langston CE. Influence of infecting serogroup on clinical features of leptospirosis in dogs. *J Vet Intern Med.* 2006;20:489-94.
- Mastrolilli C, Dondi F, Agnoli C, Turba ME, Vezzali E, Gentili F. Clinicopathologic features and outcome predictors of *Leptospira interrogans* Australis serogroup infection in dogs: A retrospective study of 20 cases (2001-2004). *J Vet Intern Med.* 2007;21:3-10.
- Geisen V, Stengel C, Brem S, Müller W, Greene C, Hartmann K. Canine leptospirosis infections - Clinical signs and outcome with different suspected *Leptospira* serogroups (42 cases). *J Small Anim Pract.* 2007;48:324-8.
- Dohoo IR, Martin W, Stryhn H. Veterinary epidemiologic research. 2. painos. Prince Edward Island, Canada: Atlantic Veterinary College Inc., University of Prince Edward Island; 2010.
- Cumberland P, Everard COR, Levett PN. Assessment of the efficacy of an IgM-ELISA and microscopic agglutination test (MAT) in the diagnosis of acute leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;61:713-4.
- Adamus C, Buggin-Daubie M, Izembart A, Sonrier-Pierre C, Guigand L, Masson M ym. Chronic hepatitis associated with *Leptospira* infection in vaccinated beagles. *J Comp Pathol.* 1997;117:311-28.
- Harkin KR, Roshto YM, Sullivan JT. Clinical application of a polymerase chain reaction assay for diagnosis of leptospirosis in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2003;222:1224-9.
- Romero EC, Caly CR, Yasuda PH. The persistence of leptospiral agglutinins titers in human sera diagnosed by the microscopic agglutination test. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1998;40:183-4.
- Miller MD, Annis KM, Lappin MR, Lunn KF. Variability in results of the microscopic agglutination test in dogs with clinical leptospirosis and dogs vaccinated against leptospirosis. *J Vet Intern Med.* 2011;25:426-32.

33. Adler B, Murphy AM, Locarnini SA, Faine S. Detection of specific anti-leptospiral immunoglobulins M and G in human serum by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol.* 1980;11:452-7.
34. Desakorn V, Wuthiekanun V, Thanachartwet V, Sahassananda D, Chierakul W, Apiwattanaporn A ym. Accuracy of a commercial IgM ELISA for the diagnosis of human leptospirosis in Thailand. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;86:524-7.
35. Subathra M, Senthilkumar TMA, Ramadass P, Dhinakar Raj G. Development of rapid flow-through-based dot-immunoassay for serodiagnosis of leptospirosis in dogs. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2011;34:17-22.
36. Niloofa R, Fernando N, De Silva NL, Karunanayake L, Wickramasinghe H, Dikmadugoda N ym. Diagnosis of leptospirosis: Comparison between microscopic agglutination test, IgM-ELISA and IgM rapid immunochromatography test. *PLoS ONE.* 2015;10:e0129236. doi:10.1371/journal.pone.0129236.
37. González S, Geymonat JP, Hernández E, Marqués JM, Schelotto F, Varela G. Usefulness of real-time PCR assay targeting *lipL32* gene for diagnosis of human leptospirosis in Uruguay. *J Infect Dev Ctries.* 2013;7:941-5.
38. Thaipadungpanit J, Chierakul W, Wuthiekanun V, Limmathurotsakul D, Amornchai P, Boonslip S ym. Diagnostic accuracy of real-time PCR assays targeting 16S rRNA and *lipL32* genes for human leptospirosis in Thailand: A case-control study. *PLoS ONE* 2011;6:e16236. doi:10.1371/journal.pone.0016236.
39. Shylaja R, Vimalin Jeyalatha M, Malathi J, Biswas J, Madahvan HN. Standardisation and application of polymerase chain reaction for detection of *Lru A* and *Lru B* gene of *Leptospira interrogans* in aqueous humors of uveitic patients. *Ocul Immunol Inflamm.* 2011;19:363-6.
40. Romero EC, Billerbeck AEC, Lando VS, Camargo ED, Souza CC, Yasuda PH. Detection of *Leptospira* DNA in patients with aseptic meningitis by PCR. *J Clin Microbiol.* 1998;36:1453-5.
41. Gravekamp C, Van de Kemp H, Franzen M, Carrington D, Schoone GJ, Van Eys GJJM ym. Detection of seven species of pathogenic leptospires by PCR using two sets of primers. *J Gen Microbiol.* 1993;139:1691-700.
42. Pappas G, Cascio A. Optimal treatment of leptospirosis: queries and projections. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;28:491-6.
43. Levett P. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:296-326.
44. Cianciolo R, Mohr F, Chapter 4 – Urinary system. Kirjassa: Grant Maxie M, toim, Jubb, Kennedy & Palmers pathology of domestic animals: Volume 2. 6. painos. Kanada: Elsevier; 2016, 376-464.
45. Cullen J, Stalker M. Chapter 2 – Liver and biliary system. Kirjassa: Grant Maxie M, toim, Jubb, Kennedy & Palmers pathology of domestic animals: Volume 2. 6. painos. Kanada: Elsevier; 2016, 258-352.
46. Sergeant ESG. Epitools epidemiological calculators. AusVet Animal Health Services and Australian Biosecurity Cooperative Research Centre for Emerging Infectious Disease. <http://epitools.ausvet.com.au>, haettu 19.11.2016.
47. Brown L, Cai T, DasGupta A. Interval estimation for a binomial proportion. *Stat Sci.* 2001;16:101-33.
48. Watson P, Bunch S. Clinical manifestations of hepatobiliary disease. Kirjassa: Nelson R, Couto C, toim. Small animal internal medicine. 4. painos. St. Louis: Mosby/Elsevier; 2009, 485-606.
49. Eläintautilaki 441/2013.
50. Maa- ja metsätalousministeriön eläintautien ilmoittamisesta ja mikrobikantojen toimittamisesta annettu asetus 1010/2013.
51. Jylhä K, Ruosteenoja K, Räisänen J, Venäläinen A, Tuomenvirta H, Ruokolainen L ym. Arvioita Suomen muuttuvasta ilmastosta sopeutumistutkimuksia varten. ACClim-hankkeen loppuraportti. Ilmatieteen laitoksen raportteja 4;2009. <https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/15711/2009nro4.pdf?sequence=1>, haettu 20.11.2016.
52. Trevejo RT, Rigau-Perez JG, Ashford DA, McClure EM, Jarquin-Gonzalez C, Amador JJ ym. Epidemic leptospirosis associated with pulmonary hemorrhage - Nicaragua, 1995. *J Infect Dis.* 1998;178:1457-63.
53. Prescott J, McEwen B, Taylor J, Woods J, Abrams-Ogg A, Wilcock B. Resurgence of leptospirosis in dogs in Ontario: Recent findings. *Can Vet J.* 2002;43:955-61.
54. Tangeman L, Littman M. Clinicopathologic and atypical features of naturally occurring leptospirosis in dogs: 51 cases (2000-2010). *J Am Vet Med Assoc.* 2013;243:1316-22.

KIRJOITTAJIEN OSOITTEET

Laura Liimatta, ELL
 Neitsytsaarentie 1 E 248, 00960 Helsinki
laura.liimatta@fimnet.fi
 Henna P. Laurila, ELT, pieneläinsairauksien
 erikoiseläinlääkäri (sisätaudit)
 Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen
 osasto, eläinlääketieteellinen tiedekunta,
 Helsingin yliopisto
 Thomas Spillmann, professori (sisätaudit)
 Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen
 osasto, eläinlääketieteellinen tiedekunta,
 Helsingin yliopisto
 Anna-Maija K. Virtala, dosentti, yliopis-
 tonlehtori (epidemiologia)
 Eläinlääketieteellisten biotieteiden osasto,
 eläinlääketieteellinen tiedekunta, Helsingin
 yliopisto