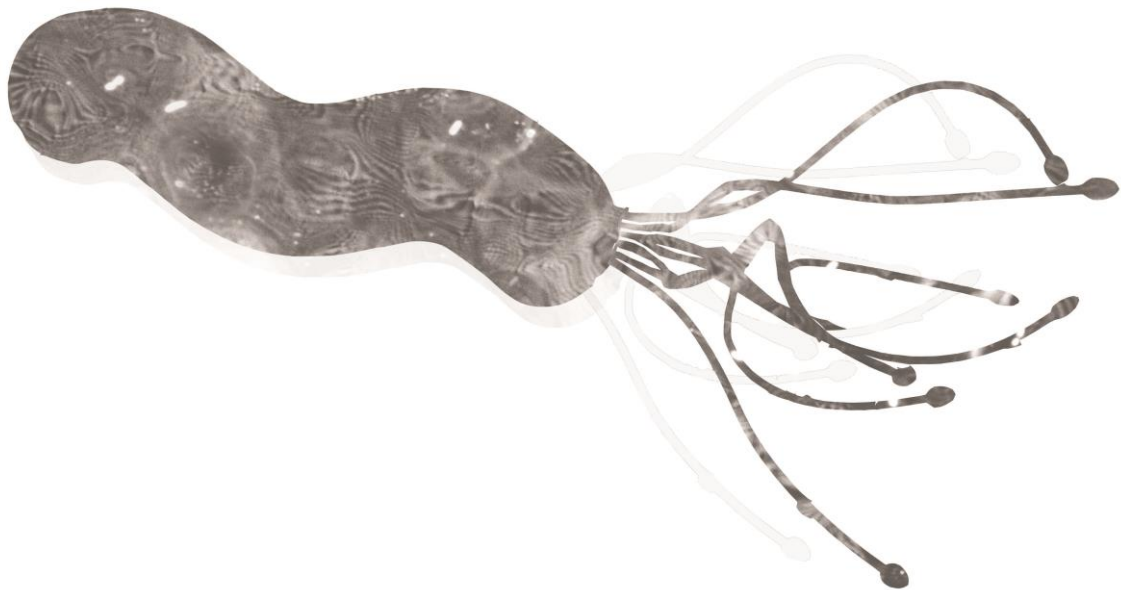




Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Helicobacter – en omvänd zoonos?

Tora Nyberg



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014:56

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2014



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Helicobacter – en omvänd zoonos?

Helicobacter – a reverse zoonosis?

Tora Nyberg

Handledare:

Jan Hultgren, SLU, Institutionen för husdjurens miljö och hälsa

Examinator:

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2014

Omslagsbild: Ebba Nyberg

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014: 56
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: Helicobacter, zoonos, djur, hund, katt, antroponos, infektion

Key words: Helicobacter, zoonosis, animal, dog, cat, anthroponosis, infection

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	2
Bakgrund	3
Syfte	4
Material och Metoder	5
Litteraturoversikt.....	5
Helicobacterarter hos hund, katt och människa	5
Kliniska symptom vid Helicobacterinfektion	5
Människa	5
Djur.....	6
Smittvägar	7
Helicobacter som omvänd zoonos.....	7
Diskussion.....	9
Slutsats	11
Litteraturlista.....	12

SAMMANFATTNING

Helicobacter spp. är gramnegativa bakterier med en spiralformad, böjd eller rak kropp utan några förgreningar. De har en snabb och riktad rörelseförmåga mot magsäckens slemhinna tack vare sina flageller som kan vara unipolära eller bipolära. Virulensfaktorerna varierar inom släktet. Rörelseförmågan påverkas av kroppsutformning och flageller, men även antal adhensiner och möjlighet till ureasproduktion är viktiga virulensfaktorer. De ureasproducerande stammarna kan buffra den sura miljön i magsäcken till pH 6 och på så vis skapa en gynnsam miljö att kolonisera.

Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka om människa kan smitta djur med *Helicobacter* och flytta det fokus som ofta ligger på den zoonotiska risken till att se hela bilden, att det är fler arter än människa som kan utsättas för patogenen. Arbetet har inriktats främst på hund och katt, vilka ofta lever tätt inpå människan. Andra frågeställningar som belyses är vilka *Helicobacter*arter som kan finnas hos både djur och människa, vilka symtom de kan orsaka samt vilka smittvägar bakterien har.

Helicobacter utgör ett eget släkte sedan 1989 och nästan alla djurslag som har undersökts verkar ha sin *Helicobacter*art. Smittvägarna för *Helicobacter* är inte helt kartlagda och frågan om bakteriearten är zoonotisk, det vill säga om smitta mellan djur och människa förekommer, har väckts. Människa bör liksom djur kunna smitta andra arter med *Helicobacter*. I Australien har forskare påträffat samma stam av *H.pylori* hos en koloni av pungdjur och deras skötare. Kolonin hade varit isolerad från omvärlden förutom sina djurskötare, vilket indikerar att *Helicobacter* hade kommit in till kolonin via en human smittbärare. Andra forskare har kunnat konstatera att man inte kunnat finna *H.pylori* hos vildkatt, men att det går att inducera en *H.pylori*-infektion med stammar från människa till katt i försök. Detta visar att det krävs kontakt med en human bärare av *H.pylori* för att katt ska infekteras.

Förekomsten av *Helicobacter* är stor hos däggdjur och kan hos människa vara upp till 80-90% i vissa länder, men av smittade individer är det endast ett mindre antal som uppvisar symtom. Vissa forskare anser att det kan förklaras med att andra faktorer bidrar till att sjukdomssymtom uppkommer, till exempel skillnader i immunförsvar eller om individen varit utsatt för stress. Eftersom symtomen varierar med bakteriearten och individen som smittats, finns risken att veterinära behandlingsmetoder används baserat på *H.pylori*-infektion hos människa, vilket skulle ge felbehandlingar. För att undvika detta behövs det mer forskning om *Helicobacter* med inriktning på symtom hos djur. Det behövs även fler studier kring smittvägarna så att riskerna uppmärksammas av människor som har nära kontakt med djur och att alla arter skyddas på bästa vis.

SUMMARY

Helicobacter spp. are gram-negative bacteria with a helix-shaped body, curved or straight with no branches. It has a fast and directed mobility towards the gastric mucosa, due to their flagella that can be unipolar or bipolar. The virulence factors vary within the genus. The mobility is affected by the shape of the body and flagella, but the number of adhesins and urease production are important virulence factors also. The urease-producing strains can buffer the acidic environment of the stomach to pH 6 and thus create a favorable environment to colonize.

The purpose of this study is to investigate whether humans can infect animals with *Helicobacter*, move the focus from animals transmitting the infection to humans, and reveal a more complete picture, that there are more species than humans who may be exposed to the pathogen. This paper focuses primarily on dogs and cats, which often live close to human. Other issues highlighted are the *Helicobacter* species that can be found in both animals and human, what symptoms they may cause and the transmission routes of the bacteria.

Helicobacter constitutes a separate genus since 1989 and almost all mammal species that have been studied appear to have their own *Helicobacter* species. The infectious transmission of *Helicobacter* is not clear and the issue if the bacteria are zoonotic, transmitted between animals and humans, have been brought up. Humans should like animals be able to infect other species with *Helicobacter* spp. In Australia, researchers have encountered the same strain of *H. pylori* in a colony of marsupials and their human keepers. The colony had been isolated from the outside world except from their keepers, indicating that *Helicobacter* had come in to the colony through human carriers. Other researchers have come to the conclusion that they could not find *H.pylori* in wildcat, but that it is possible to induce an *H.pylori* infection with strains from human to cat in a trial. This demonstrates the need for contact between a human carrier of *H.pylori* for a cat to be infected.

The prevalence of *Helicobacter* is high in mammals, in humans for example it can be as high as 80-90% in some countries, but there are only a small number of symptomatic individuals. Some researchers believe this can be explained by other contributing factors, such as differences in the immune system or if the individual has been exposed to stress. Because symptoms vary with the bacterial species and the individual infected, there is a risk that veterinary treatments are applied based on *H.pylori* infection in humans, which may cause misstreatment. To avoid this, we need more research on *Helicobacter* focusing on symptoms in animals. There is also more studies needed about *Helicobacters* transmission route so that the awareness of infectivity is increased among people who have close contact with animals. In that way all species are protected in the best way.

INLEDNING

Bakgrund

Första gången som ”*Helicobacter*” omtalas i litteraturen var i slutet av 1800-talet då forskare beskrev organismer de funnit i magsäcken hos hund och katt som spiral eller helixformade med en rak axel som rör sig snabbt eller långsamt beroende på rotationen. De fann även att organismen var vanlig hos vuxna hundar och katter, men sällsynta hos hundvalpar respektive kattungar (Jalava, 1999).

Sedan det upptäcktes att *Helicobacter pylori* kan orsaka magsår och andra sjukdomar såsom magsäckscancer hos människan har det forskats mycket kring denna bakterie. *Helicobacter* utgör ett eget släkte sedan 1989 och nästan alla djurslag som har undersökts verkar ha sin *Helicobacter*art (Föreningen för Medicinsk Mikrobiologi vid Svenska Läkaresällskapet & Folkhälsomyndigheten, 2002). Forskare har även funnit samma *Helicobacter*art hos olika djurslag (Neiger et al., 2000). Med hjälp av modern teknik har man kunnat artbestämma bakterier, och släktet *Helicobacter* innefattar idag 34 arter (Leibniz Institute DSMZ-German Collection of Microorganisms and Cellcultures, 2014).

Gemensamt för släktet *Helicobacter* är att de är gramnegativa med en spiralformad, böjd eller rak kropp utan några förgreningar. De har en snabb och riktad rörelseförmåga mot magsäckens slemhinna tack vare sina flageller som kan vara unipolära eller bipolära. De har sin ultimata tillväxt vid däggdjurs kroppstemperatur och är mikroaerofila (de behöver syre för att växa, men tål inte normala koncentrationer av syre) (HUA, 1999). *Helicobacter* har mekanismer för att undvika värdens immunförsvar och vissa stammar som till exempel *H.pylori* orsakar livslång infektion hos sin värd (Jalava, 1999).

Virulensfaktorerna hos *Helicobacter* är deras rörelseförmåga med hjälp av flageller, den spiralformade kroppen, lipopolysackarider och andra adhesiner i yttermembranet samt möjligheten att producera urease (Boyanova, 2011). Urease är ett enzym som katalyserar hydrolysen av urea till ammoniak och koldioxid vilket neutraliserar den sura miljön i magsäcken. Det kan buffra en miljö från pH 2 till pH 6 vilket ger bakterien möjlighet att leva i den annars så sura miljön i magsäcken (Strugatsky et al., 2012).

En viktig virulensfaktor som till exempel vissa stammar inom arten *H.pylori* besitter är den så kallade ”cag pathogenic island”-genen (cagPAI). De människor som har infekterats av en stam med cagPAI löper en ökad risk att utveckla allvarligare gastrit. (Alison et al., 2011). CagPAI-genen uttrycker ett typ IV-sekretionssystem som inducerar en peptidoglykan (Viala et al., 2004) och ett protein kallat CagA. Peptidoglykanen aktiverar immunsystemet vilket leder till ett frisläpp av cytokiner som inducerar en inflammation. CagA stör epitelcellernas aktivitet och uppbyggnad i magsäcken (Backert et al., 2008). Hos alla värdar där man funnit *Helicobacter*arter, är det framför allt magtarmsystemet som blir koloniserat (Okjin, 2012). Förutom i magsäcken finner man även *Helicobacter* i tarm och lever hos vissa djurarter (Neiger et al., 2000).

Smittvägen för Helicobacterarter är inte helt kartlagd och forskarvärlden har genom studier påvisat att de verkar kunna spridas både oral-oralt och fekal-oralt (El-Zaatari et al., 1997, Neiger et al., 2000, van Duynhoven et al., 2001). Att man kunnat påvisa samma Helicobacterart hos människa och djur (Neiger et al., 2000) samt att en värd kan koloniserar av flera Helicobacterarter samtidigt (Simpson et al, 2000), har väckt frågan om Helicobacter är en zoonos (att de kan smitta från djur till människa), en antroponos (en i huvudsak humansmitta som kan överföras till djur) eller både och.

Antroponos är en benämning som syftar till en smitta där människan är den huvudsakliga källan och spridning från människa till människa är den vanliga smittvägen. Ordet kommer av grekiskans "anthrōpos" och "nosos" vilket betyder människa respektive sjukdom, alltså en humansjukdom (Hubálek, 2003). Detta är dock en benämning som inte har används konsekvent av forskare då vissa använder ordet antroponos i syfte att beskriva en smitta som endast går mellan människor, medan andra använder ordet då de beskriver att en human smitta kan gå över till djur (Everly et al. 2011, Khoshnegah et al. 2008). År 1959 skrev WHO (World Health Organisation) en artikel där de tar upp definitioner kring smitta som går mellan människor samt mellan människa och djur. De rekommenderar där att ordet "zoonos" ska användas som benämning på "sjukdomar och infektioner som är naturligt överförbara mellan ryggradsdjur och människa" (World Health Organisation, 1959). I min litteraturstudie inkluderas studier som hänvsar till antroponos som en interhuman smitta som kan överföras till djur. Den art jag har undersökt inom Helicobactersläktet i denna fråga är *H.pylori*, en vanlig patogen på humansidan som inte naturligt koloniserar icke-primater (El-Zaatari et al., 1997) och där människan är dess enda kända reservoar (Van Duynhoven et al., 2001).

Syfte

Människan håller ofta djur utan att tänka på det faktum att de smittor den bär på kan överföras till djur likväl som att smitta från djur kan övergå till människan. Inom epidemiologi är källan till smittan viktig att kartlägga, om en smitta misstänks vara en zoonos blir det genast stora rubriker, medan våra djur kan löpa motsvarande risk utan att det uppmärksammas i samma grad.

Syftet med denna litteraturstudie är undersöka om människa kan smitta djur med Helicobacter och flytta det fokus som ofta ligger på den zoonotiska risken till att se till hela bilden, att det är fler arter än människa som kan utsättas för patogenen. Arbetet är främst inriktat på hund och katt, vilka ofta lever tätt inpå människan. Följande frågeställningar belyses;

- Kan Helicobacter smitta från människa till djur? Hur stor är risken?
- Vilka Helicobacterarter kan finnas hos både djur och människa?
- Vilka kliniska symptom kan Helicobacter orsaka?
- Vilka smittvägar har Helicobacter?

MATERIAL OCH METODER

Litteratursökningen utfördes webbaserat via databaserna Pubmed, Web of Science och Google Scholar. Litteratur kunde även sökas genom att jag via den artikel som söktes fram i någon av databaserna gick vidare till relaterade artiklar rekommenderade av söksidan. De sökord jag använde i olika kombinationer var *Helicobacter**, *zoonos**, *animal**, *dog**, *cat**, *human**, *anthroponosis** och *infection**. Artiklarna prioriterades främst utifrån hur väl de överensstämde med sökorden, utifrån relevans i sammanfattningen för studien samt utifrån publikationsår där nyare studier prioriterades framför liknande äldre.

LITTERATURÖVERSIKT

Helicobacterarter hos hund, katt och människa

Innan man upptäckte *H.pylori* hos människa hade man redan ett sekel tidigare funnit så kallade GHLO:s, Gastric Helicobacter-Like Organisms, hos djur. Namnet kommer av att de GHLO:s man fann hos hund och katt var stora och spiralformade och inte gick att skilja morfologiskt åt i ljusmikroskop. Eftersom bakteriers morfologi skiljer sig åt in vitro och in vivo (bakterier som växer i cellkultur istället för i en levande organism) var det först då tekniken med DNA-sekvensering och kartläggning av bakteriernas 16S rRNA samt 23S rRNA gener som man kunde särskilja arterna och ordna dem i rätt släkte. (Neiger et al., 2000).

H. felis och *H.heilmannii* är de två vanligaste GHLO som har kunnat artbestämmas genom dessa metoder och de har påvisats i magen hos både hund och katt. Andra arter man funnit hos hund är *H.bizzozeronii*, *H.salomonis*, "*Flexispira rappini*" och *H.bilis* medan man hos katt har funnit *H.pametensi* och *H.pylori* (Neiger et al., 2000). Förekomst av Helicobacter-infektion är hög hos katt och hund och forskare har uppmätt att 41-100 % av kliniskt friska katter samt 67-100 % av kliniskt friska hundar är infekterade (Simpson et al., 2000).

De arter man funnit hos både människa och djur är *H.heilmannii* (Jalava et al 2001) *H.felis* och *H.pylori* (Neiger et al., 2000). Dock är det sällsynt att samma subtyp av *H.heilmannii* infekterar människa och djur. (Priestnall et al., 2004).

Kliniska symptom vid Helicobacterinfektion

Människa

Hos människa kan en infektion av *H.pylori* orsaka magsår och bakterien spelar även en stor roll i utvecklingen av magsäckscancer (El-Zaatari et al., 1997) i form av lymfom och adenocarcinom (Jergens et al., 2009). *H.pylori* har klassats som cancerogen av International Agency of Research on Cancer (van Duynhoven et al., 2001). En människa med *H.pylori*-infektion löper 10-20 % risk att under sin livstid utveckla magsår medan risken för att utveckla magsäckscancer är 1-2 % (Jergens et al., 2009).

Forskare har även funnit att *H.heilmannii* kan kolonisera människa och orsaka gastrit. Bakterien har även associerats med magsår och i sällsynta fall med magsäckscancer (Singhal et al., 2005). *H.felis* har i en studie i Sydafrika inte visats ha någon specifik patogen effekt på människa (Fritz et al., 2006).

Djur

H.pylori är den mest uppmärksammade bakterien i släktet *Helicobacter*, och patogenicitet hos övriga arter i släktet är inte kartlagd i samma utsträckning. Det är oklart hur en *Helicobacter*infektion hos kliniskt friska respektive sjuka djur ser ut (Neiger et al., 2000).

Hundar och katter kan bli infekterade och koloniserade av flera *Helicobacter* arter samtidigt, till skillnad mot människa som domineras av *H.pylori* infektion (Simpson et al, 2000). Detta gör det svårare att kartlägga patogeniciteten hos specifika *Helicobacter*arter hos djur. Simpson et al. (2000) menar att det behövs fler studier, både experimentella och kliniska, för att bredda dagens kunskap om vilken inverkan *Helicobacter* har på gastrit hos hund och katt.

Forskare anser att detta utgör en risk inom veterinäryrket då information avseende *H.pylori* inom humanmedicin appliceras direkt på djur med *Helicobacter*infektion utan reflektion över att sjukdomsbilden skiljer sig mellan djurarter och för olika *Helicobacter*arter (Neiger et al., 2000).

Kommer en hund eller katt till veterinären med gastrit är det ovanligt att orsaken fastställs utan att man hänför sjukdomen till reaktion på bakteriella antigener, parasiter eller matallergier och intolerans (Simpson et al, 2000). Eftersom symptomfria hundar och katter kan vara koloniserade av olika *Helicobacter*arter i relativt hög grad indikerar inte ett fynd av *Helicobacter* sjukdom. Den höga prevalensen hos symptomfria djur kan indikera att *Helicobacter* inte är ett bakteriesläkte som är patogent för hund och katt. Detta vore dock att förhastat sig menar forskare eftersom det i vissa länder har uppmätts en prevalens hos människor på 80-90% av *H.pylori* men att endast 10-15 % av de infekterade individerna uppvisar kliniska symptom (Simpson et al, 2000).

Det har inte påvisats något samband mellan *Helicobacter*infektion och gastrointestinala sår eller gastrisk neoplasia hos hund och katt (Simpson et al, 2000), men *Helicobacter* är konstant korrelerad med gastrit i både naturliga samt experimentella infektioner hos flera olika djurarter (Otto et al, 1994). Everly et al. (2011) skriver att naturlig *Helicobacter*infektion har orsakat gastrit hos katt, hund, gris och iller. Simpson et al (2000) menar även att *Helicobacter*arterna *H.heilmannii* och *H.mustelae* orsakar magsår hos gris respektive iller. Forskare konstaterar även att bakteriesläktet orsakat abort hos får, kolit och hepatit hos Rhesusapa, diarré hos katt och papegoja samt magsår hos val och delfin (Everly et al., 2011).

Hos hundar med en naturlig *Helicobacter*infektion har man kunnat se cirkulerande anti-*Helicobacter* antikroppar av IgG-klass, och en mild gastrit med lymfocyter och plasmaceller (Neiger et al., 2000). Neiger et al. skriver vidare att det kan uppkomma körteldegeneration i fundus, pyknos av parietalceller och förstörade canaliculi mellan dem. Katter infekterade med

H.pylori hade en allvarligare gastrit med lymfoid follikulär hyperplasi med infiltration av eosinofiler och neutrofiler (Neiger et al., 2000).

Simpson et al. (2000) beskriver att histopatologi från magsäcken hos koloniserade hundar var normal hos 52 % av hundar utan symptom medan den var normal enbart hos 19 % av de hundar som uppvisade symptom. Detta menar forskarna kunna bero på att olikheter mellan individers respons till infektion varierar eller att infektion med specifika *Helicobacter*arter påverkar vilken klinisk bild som kommer att uppträda.

Smittvägar

*Helicobacter*s exakta smittväg är inte fastställd, teorier finns kring fekal-oral smittväg och oral-oral smittväg (Neiger et al., 2000). Enligt Neiger et al har det även påvisats att *H.pylori* isolerats från ytvatten i USA och Sverige, vilket indikerar på att *Helicobacter* kan vara en vattenburen smitta som klarar klorifieringen bättre än släkten som *Escherichia*. Navamar et al. har undersökt förekomsten av *H.pylori* hos människa. Forskarna kunde genom PCR visa att de isolerat bakterien från både faces och saliv (Navamar et al 1995). Shojaee Tabrizi et al (2010) utförde en studie där de undersökte förekomsten av *Helicobacter* spp i saliv från munhålan hos katt. Forskarna fann inga spår av *H.pylori*, men att *H.felis* koloniserade munhålan hos 35 % av de katter som ingick i försöket. Forskarna upptäckte även att katter kunde ha *Helicobacter* i munhålan utan att gastrisk kolonisering inträffat. Utifrån detta drar de slutsatsen att om de inte har missat bakterien i sina noggranna undersökningar så är detta ett bevis för att munhålan kan agera reservoar för *Helicobacter* och därmed en oral-oral smittspridning. Kolonisering i munhålan reflekterar alltså inte infektionsstatusen i magsäcken.

Helicobacter som omvänd zoonos

Khoshnegah et al (2008) gjorde ett försök i syfte att undersöka infektion med *H.pylori* hos katt. Forskarna ville se om katt kan vara reservoar för bakterien och därmed vara en källa till zoonotisk smitta till människa. Författarna samlade in 16 vildkatter från olika platser i Teheran, Iran, som alla var friska symptomfria unga djur. De tog biopsier från alla katter för att se vilka *Helicobacter*arter katterna var naturligt infekterade med. Forskarna konstaterade att ingen av katterna var naturligt infekterade av *H.pylori*, men att 69 % respektive 46,6 % av katterna var infekterade med *H. heilmannii* och *H.felis*.

Khoshnegah et al. gav peroralt en blandning av *H.pylori* stammar till 12 av katterna, medan fyra katter utgjorde kontrollgrupp. Forskarna kunde i slutet av studien konstatera att fyra katter i försöksgrupperna visade positiva provsvar, medan alla katter i kontrollgruppen förblev *H.pylori* negativa. Forskarna ansåg att risken för att katter utgör en reservoar för *H.pylori* med zoonotisk risk att smitta människa är väldigt liten. Detta stöds av en studie som El-Zaatari utförde 1997. Khoshnegah et al (2008) menar vidare att de genom sin studie har visat att humana stammar av *H.pylori* kan infektera katter, vilket skulle stödja teorin om att de stött på en antropozoonos, ett agens som smittar från människa till djur. Författarna pekar på att för att

närmare kunna fastställa denna hypotes måste fler studier göras kring ämnet för att försäkra sig om att *H.pylori* återfinns hos katter som lever nära in på människan.

Elva år tidigare hade El-Zaatari et al (1997) gjort en studie med syfte att undersöka om infektion med *H.pylori* är vanlig förekommande hos vildkatter. Forskarna samlade 25 unga, friska katter till studien och tog biopsier från magsäcken på djuren som analyserades via bland annat PCR. Resultatet av studien var att ingen av de undersökta katterna var infekterad med *H.pylori*. Detta menar forskarna visar att *H.pylori* inte koloniserar katt naturligt, även om andra studier visat att en infektion av *H.pylori* kan induceras i katt (Khoshnegah et al. 2008). De konstaterar slutligen att *H.pylori* osannolikt är en zoonos, men att infektion hos katt visar att bakteriearten är en möjlig antropozoonos.

Annat som styrker denna möjlighet är en studie som gjorts av Every et al (2011) där de hävdar att de för första gången har belägg för att *H.pylori* är en antropozoonos. Forskarna har studerat en koloni av *Sminthopsis macroura*, ett slags pungdjur som lever i Australien, vars koloni har existerat i 26 år. Djuren har levt i burar som varit klimat och miljöanpassade efter deras behov. Det har inte funnits någon annan djurart i samma hus som kolonin. Dessa djur har enbart haft kontakt med omvärlden genom sina skötare. I denna koloni har det skett två utbrott med ökad dödlighet hos pungdjuren som kopplades samman med blödningar i magsäcken samt viktförlust. Forskarna menar att dessa utbrott skulle orsakats av humanpatogenen *H.pylori*.

Under ett normalt år dör under 10 % av djuren i kolonin, vilket under åren då utbrotten skedde ökade till omkring 30 % (Tabell 1). Djuren som avled under 2003 och 2004 var endast kring 1-2 år och kan enligt Every et al alltså inte ha avlidit på grund av hög ålder. Forskarna kunde även se en kraftig viktnedgång under parningsperioden då djuren normalt tappar i vikt, men inte i lika hög grad som under dessa två år. De flesta djuren verkade må bra fram till dagen innan de dog eller togs bort, trots att vissa hade svart avföring och tecken på anemi. Vid obduktion kunde forskarna observera att hälften av de döda djuren hade allvarliga blödningar i magsäcken.

Tabell 1. Dödsfall och viktnedgång i en koloni av *Sminthopsis macroura* under ett normalt år respektive utbrottsåren 2003 och 2004

	Normalt år	2003	2004
Dödsfall under året	< 10 %	29 %	30 %
Viktförlust honor	16 %	30,3 %	-
Viktförlust hanar	12 %	27,7 %	-

Utifrån prov från djurens magsäck kunde forskarna identifiera den *Helicobacter*art som infekterat kolonin. Det 16S rRNA som man sekvenserat fram från proverna överensstämde till 100 % med *H.pylori*-stammar, som man isolerat från olika delar av det gastrointestinala området hos människa (Every et al., 2011). Forskarna drar slutsatsen att eftersom *H.pylori* inte verkar vara en del i den normala floran hos djuren är möjligheten stor att smittan har

kommit in till kolonin via en infekterad djurskötare. De menar vidare att närvaron av *H.pylori* i samband med utbrotten av gastriska blödningar visar att bakteriearten kan ha bidragit till dessa utbrott. Dock anser Every och medarbetare inte att *H.pylori* ensam kan ha orsakat utbrotten eftersom de även påvisade bakterien åren efter utbrotten skett, men att den agerat som co-faktor. De tror vidare att stress kan vara en bidragande orsak eftersom viktminskningen ökade så markant under parningssäsongen som är en stressande period för djuren. Under 2007-2008 kunde forskarna inte detektera *H.pylori* hos djuren, detta förklarar de genom den möjlighet att den personal som spridit smittan kan ha slutat sitt arbete och ersatts av ny personal samt att den naturliga gastrointestinala floran hos djuren kan ha konkurrerat ut *H.pylori*. Detta skulle kunna visa på att *H.pylori* inte smittar mellan djuren i kolonin, utan att det krävs en human bärare för att infektionen ska spridas till djuren (Every et al., 2011).

DISKUSSION

Utifrån den litteratur som har studerats för detta arbete kan jag konstatera att det finns mycket forskning kvar att göra kring Helicobacter. Även om det har utförts studier kring smittvägar har ingen specifik väg kunnat fastställas med säkerhet. Navamar et al. (1995) har visat att Helicobacter kan återfinnas i saliv och faeces, vilket indikerar på att smittspridning kan ske både oral-oral samt faecal-oral. Att Helicobacter har återfunnits i ytvatten i USA och Sverige tyder på att bakterien kan vara vattenburen (Neiget et al., 2000). En vattenburen smitta kan indikera fekal förorening av vattnet, vilken i sin tur borde kunna återfinnas på ej upphettade grönsaker som kontaminerats av vatten innehållande Helicobacter. Den Helicobacterart som Neiger et al. beskriver har återfunnits i ytvatten var *H.pylori* som är tåligare mot klorering än *Escherichia coli*. Husdjuren i Sverige får ofta samma dricksvatten som ägaren, och är detta kontaminerat med *H.pylori* kan det finnas risk för djuren att bli smittade denna väg via en human reservoar.

Förekomsten av Helicobacter hos däggdjur är hög, och forskarna verkar vara överens om att de flesta djur har "sin" Helicobacterart som koloniserar dem. Detta skulle indikera att bakterien är värdspecifik. Dock har forskare även sett att samma Helicobacterart har återfunnits hos flera djurarter, exempel på dessa är *H.felis*, *H.heinmannii* och *H.pylori*. Under denna litteraturstudie har jag både funnit studier som visar att däggdjur inte bär på samma stam av en Helicobacterart (Priestnall et al., 2004) och studier som visat på att samma stam kan återfinnas hos två olika däggdjurarter som haft kontakt (Every et al., 2011). Av husdjuren är det ofta hund och katt som människa har en fysisk kontakt med. De har tillgång till hemmet som människan uppehåller sig i och en nära kontakt med ägaren genom pälsvård, kelande och pussande. Människan kan även ge sina husdjur rester som till exempel avgnagda kycklingklubbor eller annat från matbordet. Genom detta får patogener möjlighet till att överföras mellan däggdjur.

Husdjuren vi lever med har anpassat sig till människans miljö, men det behöver inte nödvändigtvis betyda samma sak som att de lever i sin naturliga miljö. I den studie som Every et al. (2011) utförde ansåg forskarna att *H.pylori* agerat co-faktor i utbrotten hos kolonin av

pungdjur i Australien som dog till följd av magsår och anemi. De menade att dödsfallen och viktminskningen främst skedde i samband med parningssäsonen vilket även under normala år är en stressande period för djuren. Då ett djur blir stressat kommer dess immunförsvar att gå ner och kroppen blir mer mottaglig för infektioner. En hund som lever bland människor möter många nya intryck, människor och andra hundar, vilka alla kan vara faktorer som verkar stressande på hunden. Vissa situationer kan vara stressande för dem utan att dess ägare tänker på det, blir denna stress långvarig går immunförsvaret ner och en smitta som *Helicobacter* kan få möjlighet att kolonisera.

Forskare har svårt att bestämt säga vilka kliniska symtom som *Helicobacter*infektion orsakar hos djur, detta beror till stor del på att djur kan kolonieras av flera arter samtidigt (Simpson et al, 2000). Vad forskare har kunnat se är att *Helicobacter* orsakar gastrit hos flertalet djurarter, och har visats sig orsaka magsår hos gris och iller (Simpson et al., 2000). Hos de Australienska pungdjuren som Everly et al. studerade kunde de se anemiska tecken, såsom svart avföring, hos djuren medan de levde och vid obduktion kunde forskarna konstatera att djuren haft allvarliga blödningar i magsäcken. Att djur uppvisar olika grad av symptom och olika sjukdomsbilder kan bero på olika faktorer, varav jag anser att stresspåverkan är en av de viktigaste att framhålla. Då immunsystemet går ner kommer opportunistiska bakterier att få möjlighet till att infektera värden.

Den varierade graden av virulensfaktorer hos olika stammar av *Helicobacter* borde kunna påverka i vilken utsträckning bakterien kan kolonisera värden. Utformningen av bakteriecellen samt placering och antal flageller påverkar riktning och hastighet hos bakteriens rörelseförmåga. Ureasproduktionen som vissa stammar använder sig av påverkar möjligheten för bakterien att kolonisera magsäcken. Om en stam producerar mycket ureas kommer den annars så sura miljön i magsäcken att neutraliseras vilket gör det lättare för bakterien att leva där. Att tänka på är att den nya miljön i magsäcken även borde kunna gynna andra opportunistiska bakterier så att även de lättare kan kolonisera och att det inte är säkert att den buffrande bakterien alltid är den ”vinnande”, utan att en annan bakterieart kan ta möjligheten. För opportunistiska bakterier i magsäcken kan *Helicobacter* vara den co-faktor de behöver för att själva kolonisera.

Forskare har kunnat påvisa samma *Helicobacter*art hos olika djurarter, men sällan uttalat sig om det skulle röra sig om samma stam. Under min litteratursökning har jag endast funnit en studie där forskare kunnat konstatera att en stam av *H.pylori* naturligt har gått över från människa till djur. Everly et al. visade att den *H.pylori*-stam de funnit hos pungdjur i den koloni som drabbades av utbrott i Australien var av samma typ som man identifierat hos människa. Dessa djur var isolerade från omvärlden förutom den kontakt de hade med sina djurskötare, vilket visar att smittan måste ha kommit in med en human smittbärare.

Slutsats

Det är oklart i vilken omfattning *Helicobacter* kan smitta från människa och djur. *H.pylori* har i studier visat sig kunna smitta mellan människa till djur. Det verkar som att även andra faktorer har betydelse för om smittan kan överföras. Kraftig eller långvarig stress kan öka infektionsrisken. Virulensen varierar mellan olika stammar av *Helicobacter* och detta skulle kunna påverka risken för att människa smittar djur. Symtomen hos djur är svårtolkade och det sker sällan tillräckligt uttömmande undersökningar och provtagningar för att man ska kunna konstatera *Helicobacter*infektion hos djur.

Det behövs mer forskning kring symtom och smittvägar gällande *Helicobacter*infektion hos djur så att både djur och människor skyddas på bästa vis.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Backert S & Selbach M. (August 2008). Role of type IV secretion in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Cellular Microbiology*, Vol.10, issue 8, ss.1573-1581.
- Boyanova L. (2011). *H.pylori* Virulence Factors. *Helicobacter pylori*, chapter 4.
- El-Zaatari F.A.K, Woo J.S, Badr A., Osato M.S., Serna H., Lichtenberg L.M., Genta R.M. & Graham D.Y. (1997). Failure to isolate *Helicobacter pylori* from stray cats indicates that *H.pylori* in cats may be an anthroponosis- an animal infection with a human patogen. *Journal of Medical Microbiology*. Vol.46 (1997) ss. 372-376.
- Everly A.L., Selwood L., Castano-Rodriguez N., Lu W., M Windsor H., Wee LK J., Swierczak A., J. Marshall B., O. Kaakoush N., M Mitchell H., Sutton P. (2011). Did transmission of *Helicobacter pylori* from humans cause a disease outbreak in a colony of Stripe-faces Dunnarts (*Sminthopsis macroura*)? *Veterinary Research* 2011, 42:26
- Fritz EL., Slavik T., Delpont W., Oliver B. & van der Merve SW. (2006) Incidence of *Helicobacter felis* and the effect of coinfection with *Helicobacter pylori* on the gastric mucosa in the African population. *Journal of Clinical Microbiology*, Nr.5.ss.1692-6.
- Föreningen för Medicinsk Mikrobiologi vid Svenska Läkaresällskapet & Folkhälsomyndigheten. (2002). *Helicobacter pylori*. Tillgänglig från: http://referensmetodik.folkhalsomyndigheten.se/w/Helicobacter_pylori (Besökt 4 Februari 2014).
- Hubálek Z. (2003). Emerging Human Infectious Diseases: Anthroponoses, Zoonoses, and Saponoses. *Emerging Infectious Diseases Journal*, Vol.9,Nr.3.ss.403-404.
- Jalava K.,(1999), Taxonomic Studies on Canine and Feline Gastric *Helicobacter* Species. *American Society for Microbiology*. Vol.65. ss.877.
- Jergens A.E., Pressel M., Crandell J., Morrison J.A., Sorden S.D., Haynes J, Craven M., Baumgart M. & Simpson K.W. (2009). Fluorescence In Situ Hybridization Confirms Clearance of Visible *Helicobacter* spp. Associated with Gastritis in Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* .Vol.23, ss.16-23.
- Khoshnegah J., Jamshidi S., Mohammadi M., S. Tabrizi A., Mohajerani N. & Z Salehi T.(2007). Experimental infection of stray cats with human isolates of *Helicobacter pylori*. *Iranian Journal of Veterinary Research*, Vol.9, No.2, ss.150-157.
- Leibniz Institute DSMZ-German Collection of Microorganisms and Cell cultures, (2014). Tillgänglig från: <http://www.dsmz.de/bacterial-diversity/prokaryotic-nomenclature-up-to-date/prokaryotic-nomenclature-up-to-date.html> (Besökt 13 Februari 2014).
- Neiger R. & Simpson W K. (1999). *Helicobacter* Infection in Dogs and Cats: Facts and Fiction. *Jorunal of Veterinary Internal Medicine* 2000;14. ss.125-133.
- Otto G., Hazell S.H., Fox J.G., Howlett C.R., Murphy J.C., O'rourke J.L. & Lee a. (1994). Animal and Public Health Implications of Gastric Colonization of Cats by *Helicobacter*-Like Organisms. *Journal of Clinical Microbiology*, Nr 4., ss.1043-1049.
- Simpson K., Neiger R., DeNovo R. & Sherding R. (2000). The Relationship of *Helicobacter* spp. Infection to Gastric Disease in Dogs and Cats*. *Journal of Veterinary Medicine* 2000;14. ss.223-227.
- Singhal AV. & Sepulveda AR.(2005) *Helicobacter heilmannii* gastritis: a case study with review of literature. *The American journal of surgical pathology*, Nr.11:1537-9.
- Shojaee Tabrizi, A., Jamshidi, S., Oghalaei, A., Zahraei Salehi, T., Bayati Eshkaftaki, A., Mohammadi, M. (2010). Identification of *Helicobacter* spp. in oral secretion vs. gastric mucosa of stray cats. *Veterinary Microbiology* 140, ss.142-146.

Strugatsky D., McNulty R., Munson K., Chen C.K., Soltis S. M., Sachs G. & Luecke H. (2012). Structure of the proton-gated urea channel from the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 493, ss.255-258.

Priestnall, S.L., Wiinberg, B., Spohr, A., Neuhaus, B., Kuffer, M., Wiedmann, M., Simpson, K.W. (2004). Evaluation of “*Helicobacter heilmannii*” subtypes in the gastric mucosas of cats and dogs. *Journal of Clinical Microbiology* 42, ss.2144-2151.

van Duynhoven Y. & de Jonge R. (2001). Transmission of *Helicobacter pylori*: a role for food? *Bulletin of the World Health Organisation*, 2001, 79:455-460.

Viala J, Chaput C, Boneca IG., Cardona A., Girardin SE., Moran AP., Athman R., Mémet S., Huerre MS., Coyle AJ., DiStefano PS., Sansonetti PJ., Labigne A., Bertin J., Philpott DJ. & Ferrero RL.. (2004). Nod1 responds to peptidoglycan delivered by the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island. *Nature Immunology*, Nov 5(11).ss. 1166-74.

World health Organisation, Geneva (1959). Expert committee on zoonoses, *Second report, Technical Report Series* Nr. 169.