

A-ryhmän streptokokki lapsivuodekuumeen aiheuttajana

Linda Katavisto
Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma
Turun yliopisto
Biolääketieteen koulutusohjelma
Lääketieteellinen tiedekunta
Biolääketieteen laitos
10.5.2024

Oppiaine: Biolääketiede

Tekijä: Linda Katavisto

Otsikko: A-ryhmän streptokokki lapsivuodekuumeen aiheuttajana

Ohjaaja: yliopistonlehtori Kirsi Gröndahl-Yli-Hannuksela

Sivumäärä: 28 sivua

Päivämäärä: 10.5.2024

Lapsivuodekuumeen (puerperaalisepsis) aiheuttaa raskauden tai synnytyksen aikainen bakteeri-infektio, ja se on henkeä uhkaava tila. Lapsivuodekuumeen aiheuttaja on usein lähtöisin naisen omasta mikrobistosta. Yleisimpiä aiheuttajabakteereita ovat muun muassa *Escherichia coli* ja *Staphylococcus aureus*, lisäksi tunnettuja taudinaiheuttajia ovat A- ja B-ryhmän streptokokit. Lapsivuodekuume on maailmanlaajuisesti yksi viidestä suurimmista äitikuolleisuuden aiheuttajista, ja yli 75 000 naista kuolee vuosittain tautiin. Lapsivuodekuume on erityisesti ongelma kehittyvissä maissa, mutta lapsivuodekuumetta esiintyy myös kehittyneissä maissa.

A-ryhmän streptokokki (*Streptococcus pyogenes*) on yksi vakavien lapsivuodekuumetapausten aiheuttajista. A-ryhmän streptokokki on gram-positiivinen ja beetahemolyyttinen bakteeri, joka on yksi ihmisen yleisimmistä taudinaiheuttajabakteereista. A-ryhmän streptokokin aiheuttamien tautien kirjo on hyvin laaja. Suurin tautipaine on lievissä infektioissa, joista erityisesti suurin osuus on nielutulehduksilla ja tulirokolla. A-ryhmän streptokokilla on kyky aiheuttaa vakavia invasiivisia infektioita, joista yksi on lapsivuodekuume. Muita invasiivisia infektioita ovat esimerkiksi nekrotisoiva faskiitti, verenmyrkytys sekä streptokokin aiheuttama toksinen sokki. A-ryhmän streptokokin aiheuttaman lapsivuodekuumeen synnyn mekanismeja ei tunneta tarkasti, ja tutkimuksia taudin vakavuuden ennustamisesta ei ole tarpeeksi.

A-ryhmän streptokokki tuottaa useita virulenssitekijöitä, jotka edesauttavat sen kykyä aiheuttaa vakavia, invasiivisia infektioita. A-ryhmän streptokokin tärkeimpiä virulenssitekijöitä ovat esimerkiksi M-pintaproteiini, hyaluronihappokapseli, streptolysiinit, streptokinaasit, superantigeenit ja lipoteikkohappo. Näistä merkittävimpanä pidetään M-pintaproteiinia, joka on merkittävä kohde rokotekehityksessä. M-pintaproteiinia koodittaa *emm*-geeni, ja sen avulla eri A-ryhmän streptokokkikannat voidaan erottaa toisistaan. M-pintaproteiinin pinnalla on hypervariaabeli osa, jonka eroavaisuuksien avulla streptokokkikantoja voidaan tyypittää. Useissa tutkimuksissa esimerkiksi kanta *emm28* on yhdistetty lapsivuodekuumeen puhkeamiseen.

Lapsivuodekuumeen nopea tunnistaminen, diagnosointi ja hoidon kehittäminen on tärkeää, jotta sairastuvuutta ja kuolleisuutta saadaan vähennettyä raskaana olevien ja synnyttäneiden keskuudessa. Tämän vuoksi tutkimus aiheesta on tärkeää. Tutkielman tavoitteena on selvittää A-ryhmän streptokokin merkitystä lapsivuodekuumeen taudinaiheuttajana, sekä mitkä tekijät edesauttavat sen taudinaiheuttamiskykyä.

Asiasanat: lapsivuodekuume, A-ryhmän streptokokki, *Streptococcus pyogenes*, äitikuolleisuus

Sisällys

1	Johdanto	4
2	Lapsivuodekuume	5
2.1	Yleistä lapsivuodekuumeesta	5
2.2	Lapsivuodekuumeen esiintyvyys	6
2.3	Lapsivuodekuumeen taudinaiheuttajat	7
3	A-ryhmän streptokokki	9
3.1	Yleistä A-ryhmän streptokokista	9
3.2	A-ryhmän streptokokin esiintyvyys	10
4	A-ryhmän streptokokki ja lapsivuodekuume	12
4.1	Taudin synty	12
4.2	A-ryhmän streptokokin aiheuttaman lapsivuodekuumeen esiintyvyys	13
5	A-ryhmän streptokokin merkittävimmät virulenssitekijät	14
5.1	Yleistä virulenssitekijöistä	14
5.2	M-pintaproteiini	15
5.3	R28	16
5.4	Hyaluronihappokapseli	17
5.5	Streptolysiinit	18
5.6	Superantigeenit	19
6	Yhteenveto	20
	Lähteet	22

1 Johdanto

Lapsivuodekuume eli puerperaaliseptis on yksi viidestä suurimmasta äitikuolleisuuden aiheuttajasta maailmassa, ja yli 75 000 naista kuolee vuosittain tautiin (Mason & Aronoff, 2012). Lapsivuodekuume on henkeä uhkaava tila, jonka aiheuttaa raskauden tai synnytyksen aikainen bakteeri-infektio. Lapsivuodekuumetta esiintyy erityisesti kehittyvissä maissa, mutta tautitapauksia ilmenee myös kehittyneissä maissa. (Hussein ym., 2011.) Lapsivuodekuumeen yleisimpiä aiheuttajabakteereita ovat muun muassa *Escherichia coli* ja *Staphylococcus aureus*, lisäksi tunnettuja aiheuttajia ovat A- ja B-ryhmän streptokokit (Knowles ym., 2015; Surgers ym., 2013). A-ryhmän streptokokin (*Streptococcus pyogenes*) aiheuttaman lapsivuodekuumeen yhteydessä äitikuolleisuus on merkittävää (Rottenstreich ym., 2019).

A-ryhmän streptokokin aiheuttamien tautien kirjo on hyvin laaja. Suurin tautipaine on lievissä infektioissa, joista suurin osa on nielutulehduksia ja tulirokkoa. A-ryhmän streptokokilla on myös kyky aiheuttaa vakavia invasiivisia infektioita, joita ovat esimerkiksi nekrotisoiva faskiitti, verenmyrkytys ja streptokokin aiheuttama toksinen sokki (streptococcal toxic shock syndrome). (Brouwer ym., 2023; Walker ym., 2014.) A-ryhmän streptokokki on tunnistettu yhdeksi vakavien lapsivuodekuumetaapausten aiheuttajaksi. Vakavien A-ryhmän streptokokki-infektioiden ilmaantuvuus on ollut viime vuosina nousussa ympäri maailmaa, myös Suomessa. (Knowles ym., 2015; Sherwood ym., 2022; THL, 2023.)

A-ryhmän streptokokin aiheuttaman lapsivuodekuumeen synnyn mekanismia ei tunneta tarkasti, eikä taudin vakavuuden ennustamisesta ole tarpeeksi tutkimusta. Lapsivuodekuumeen tunnistaminen aikaisessa vaiheessa ja nopea diagnosointi ovat tärkeää, jotta raskaana olevien ja synnyttäneiden naisten sairastuvuutta ja kuolleisuutta saadaan vähennettyä. (Reicher ym., 2023.) Tutkimus aiheesta on tärkeää, jotta estettävissä olevaa äitikuolleisuutta saadaan vähennettyä.

Tämän työn tarkoituksena on selvittää, mikä merkitys A-ryhmän streptokokilla on lapsivuodekuumeen taudinaiheuttajana ja mitkä tekijät edesauttavat A-ryhmän streptokokin taudinaiheuttamiskykyä.

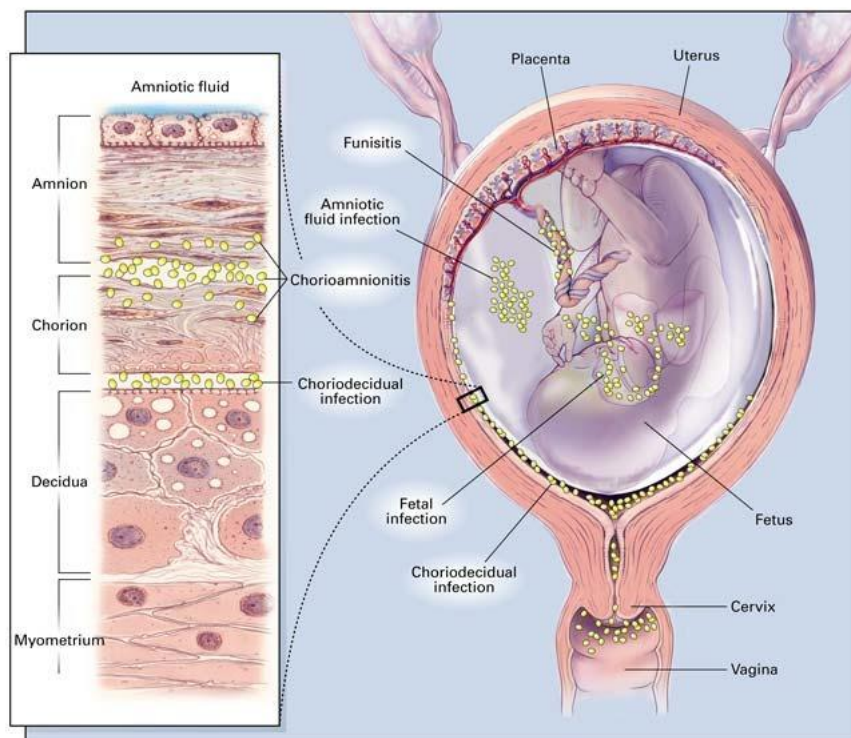
2 Lapsivuodekuume

2.1 Yleistä lapsivuodekuumeesta

Lapsivuodekuume on bakteeri-infektion aiheuttama hengenvaarallinen tauti, jota esiintyy raskaana olevilla ja juuri synnyttäneillä naisilla. Infektio on tyypillisesti synnytyskanavasta lähtöisin oleva lantion alueen infektio, endometriitti, endomyometriitti tai synnytyksen jälkeinen leikkaushaavan infektio. Lapsivuodekuume ilmenee usein nopeasti synnytyksen jälkeen, mutta sen kehittyminen on mahdollista vielä viikonkin päästä synnytyksestä. Lapsivuodekuumeen itämisaika on noin 1–3 vuorokautta, ja oireet alkavat tavallisimmin noin kahden vuorokauden sisällä synnytyksestä. (Reicher ym., 2023; THL, 2023.) Yleisimpiä tutkimuksissa esille tulleita oireita ovat synnytyksen jälkeinen kuume, vatsakivut ja sydämen rytmihäiriöt (Reicher ym., 2023). Muita oireita edellä mainittujen lisäksi ovat pahoinvointi ja oksentelu, ripuli, virtsaamisen häiriöt, kurkkukipu ja hengenahdistus (Rottenstreich ym., 2019).

Riskitekijöiksi lapsivuodekuumeen syntyyn on tunnistettu synnytyksen pitkittyminen, kalvojen pitkittynyt puhkeaminen, synnytyksen jälkeinen verenvuoto, hätäkeisarileikkaus, sisäsynnytintulehdus (endometriitti), anemia, ylipaino, heikentynyt immunitaetti, korkea ikä, toistuvat vaginan tutkimukset sekä terveydenhuollon tilojen huono hygienia-tila (Reicher ym., 2023; Sahle ym., 2023). Ylipaino, useampi synnytys, keisarileikkaus ja ennenaikainen synnytys on tunnistettu myös useissa muissa tutkimuksissa lapsivuodekuumeen riskitekijöiksi (Acosta ym., 2012; Surgers ym., 2013). Reicherin ym. (2023) tutkimuksessa tunnistettiin riskitekijäksi myös kalvojen ennenaikainen puhkeaminen.

Kalvojen pitkittynyt puhkeaminen ja kohdunkaulan avautumisen pitkittyminen mahdollistavat mikrobien pääsyn kohtuun (Kuva 1) ja muualle lisääntymiselimistöön (Sahle ym., 2023). Bakteeri-infektio kohdussa (Kuva 1) voi esiintyä äidin kudoksissa ja sikiökalvojen välissä (choriodecidual space), sikiökalvoissa (the amnion ja chorion), istukassa, lapsivedessä, napanuorassa tai sikiössä (Obert ym., 2000).

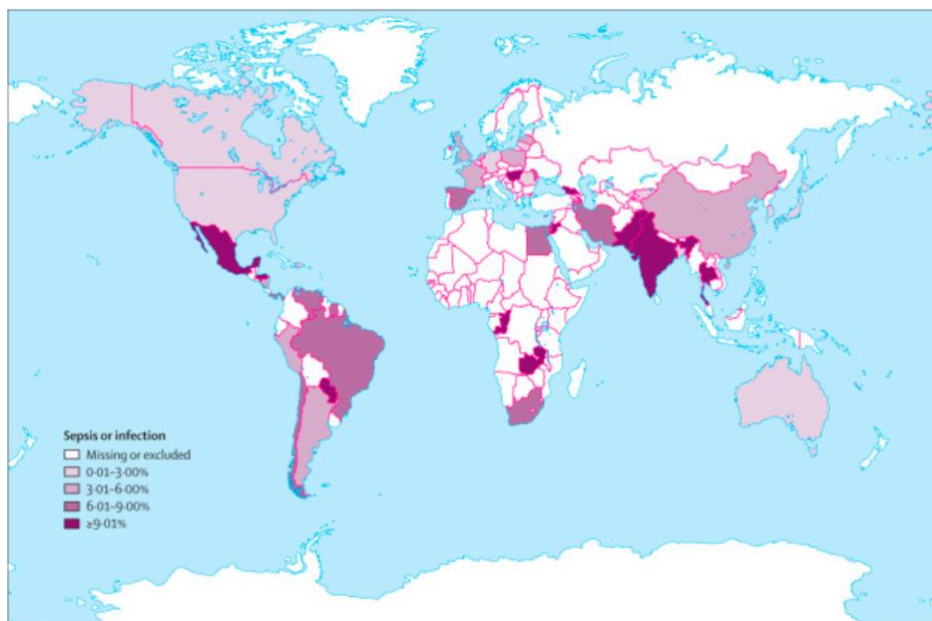


Kuva 1. Kohdussa sijaitsevat mahdolliset kohdat bakteeri-infektion syntymiselle. Fetus: sikiö, cervix: kohdunkaula, vagina: emätin, choriodecidual infection: äidin kudosten ja sikiökalvojen välinen infektiio, fetal infection: sikiön infektiio, chorioamnionitis: sikiökalvojen (suoni- ja vesikalvo) välinen infektiio, amniotic fluid infection: lapsiveden infektiio, funisitis: napanuoran infektiio, placenta: istukka, uterus: kohtu, myometrium: kohdun lihaskerros, decidua: katokalvo, kohdun seinämän osa, chorion: suonikalvo, amnion: vesikalvo, amniotic fluid: lapsivesi. Kuva lähteestä (Obert ym., 2000).

Rottenstreich:n ym. (2019) tutkimuksessa tunnistettiin ensisynnyttäjäyden ja suunnitellun keisarileikkauksen olevan mahdollisia lapsivuodekuumeelta suojaavia tekijöitä. Tämä on kuitenkin osittain ristiriidassa muiden tutkimusten kanssa, joissa on havaittu lapsivuodekuumeen esiintyminen useammin ensisynnyttäjillä (Kankuri ym., 2003; Knowles ym., 2015).

2.2 Lapsivuodekuumeen esiintyvyys

Lapsivuodekuumeen esiintyvyys vaihtelee maiden kehittyneisyysasteen mukaan. Esiintyvyys on korkeampaa kehittyvissä maissa, kuin kehittyneissä maissa. Sepsis ja infektiot äitikuolleisuuden aiheuttajina ovat yleisimpiä Afrikassa (9,7 %), Aasiassa (11,6 %), sekä Latinalaisessa Amerikassa ja Karibiassa (7,7 %). (Khan ym., 2006; Say ym., 2014.)



Kuva 2. Sepsiksen ja infektioiden esiintyvyys äitikuolleisuuden syynä. Valkoinen: puuttuvat tai poissuljetut tiedot. Kuva lähteestä (Khan ym., 2006).

Kehittyneissä maissa Euroopan alueella lapsivuodekuumeen ilmaantuvuus on noin 0,1–0,3 % tasolla (Kankuri ym., 2003; Knowles ym., 2015; Surgers ym., 2013). Suomessa Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin alueella tehdyssä tutkimuksessa todettiin lapsivuodekuumeen ilmaantuvuudeksi 0,1 % (1/1060 synnytyksestä) (Kankuri ym., 2003). Suomesta on vaikea löytää uudempaa tutkimustietoa. Irlannissa tehdyssä tutkimuksessa lapsivuodekuumeen ilmaantuvuus oli 1,81 tapausta per 1000 raskaana olevaa naista, eli 0,18 % (Knowles ym., 2015). Ranskassa tehdyssä tutkimuksessa lapsivuodekuumeen ilmaantuvuus oli 0,3 % (Surgers ym., 2013).

2.3 Lapsivuodekuumeen taudinaiheuttajat

Lapsivuodekuumeen taudinaiheuttaja on usein peräisin naisen omasta mikrobistosta. Tutkimuksissa lapsivuodekuumeen taudinaiheuttaja on usein peräisin naisen sukuelimistä. Taudinaiheuttaja voi olla peräisin myös esimerkiksi virtsateistä ja hengityselimistöstä. (Abir ym., 2017; Knowles ym., 2015; Surgers ym., 2013.)

Tutkimuksissa on esitetty yleisimpiä lapsivuodekuumeen taudinaiheuttajia, joita ovat *E. coli*, B-ryhmän streptokokki (*Streptococcus agalactiae*), *S. aureus* ja Candida-hiivasieni. Taudinaiheuttajien osuudet vaihtelevat tutkimuksissa, mutta *E. colin* on havaittu olevan yleisin lapsivuodekuumeen taudinaiheuttaja. (Abir ym., 2017; Knowles ym., 2015; Liu ym., 2023;

Surgers ym., 2013.) Suomesta julkaistua tietoa lapsivuodekuumeesta ja siihen liittyvistä taudinaiheuttajista on vain vähän. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin alueella tehdyssä tutkimuksessa yleisimmät lapsivuodekuumeen taudinaiheuttajat olivat beetahemolyyttiset streptokokit eli B- ja A-ryhmän streptokokit (*S. agalactiae* ja *S. pyogenes*), *E. coli* ja *S. aureus* (Kankuri ym., 2003). A-ryhmän streptokokki ei ole yleisin lapsivuodekuumeen taudinaiheuttaja, mutta se aiheuttaa noin puolet lapsivuodekuumeen kuolleisuudesta (Sriskandan, 2011), minkä vuoksi se on merkittävä taudinaiheuttajana.

3 A-ryhmän streptokokki

3.1 Yleistä A-ryhmän streptokokista

A-ryhmän streptokokki (*S. pyogenes*) on gram-positiivinen ja beetahemolyyttinen bakteeri, joka on hyvin yleinen ihmisen taudinaiheuttaja. A-ryhmän streptokokki leviää pisara- ja kosketustartuntana. Se aiheuttaa tavallisesti paikallisia infektioita, kuten pinnallisia ihotulehduksia, tulirokkoa ja nielutulehdusta. Lievistä infektioista suurin tautipaine on nielutulehduksilla ja tulirokolla. A-ryhmän streptokokki voi myös kolonisoida oireettomasti esimerkiksi ylempien ylähengitysteiden limakalvoja, sekä vaginan tai peräsuolen epiteelejä. (Brouwer ym., 2023; Walker ym., 2014.)

Invasiivisessa infektiossa bakteeri pääsee kulkeutumaan tavallisesti steriileihin kehonosiin, kuten verenkiertoon tai kudoksiin. A-ryhmän streptokokki kiinnittyy epiteelisolun ja tuottaa eksotoksiineja, kuten streptokokin pyrogeenistä eksotoksiini B:tä ja streptolysiini S:ää, jolloin epiteelisolujen solu-solu-liitokset hajoavat, ja A-ryhmän streptokokki pääsee kulkeutumaan epiteelin läpi. A-ryhmän streptokokin aiheuttamia invasiivisiä infektioita ovat esimerkiksi lapsivuodekuume, nekrotisoiva faskiitti, verenmyrkytys ja streptokokin aiheuttama toksinen sokki (streptococcal toxic shock syndrome). Erityisesti hoitamattoman A-ryhmän streptokokin aiheuttaman infektion seurauksena voi kehittyä myös jälkitauti. Yleisimpiä A-ryhmän streptokokki-infektion jälkitauteja ovat reumakuume (ARF, acute rheumatic fever), RHD (rheumatic heart disease) ja akuutti glomerulonefriitti. Jälkitautien esiintyvyys länsimaissa on alhainen. (Brouwer ym., 2023; Walker ym., 2014.)

A-ryhmän streptokokille on ominaista myös nielukantajuus, ja sen määritelmänä on, että A-ryhmän streptokokin esiintyminen nielussa on varmistettu, eikä kantajalla ole tyypillisiä nielutulehduksen oireita (Martin, 2016). A-ryhmän streptokokin kantajuuden mekanismia ei vielä tunneta täysin, mutta oireeton kantajuus on yleistä erityisesti kouluikäisillä lapsilla. Tutkimuksissa havaittiin yleisen oireettoman kantajuuden vallitsevuudeksi 7,0 %, ja alle 20-vuotiailla lapsilla vallitsevuus oli 8,0 %. Korkean tulotason maissa lasten oireeton kantajuus oli tutkimuksessa 10,5 %. (DeMuri & Wald, 2014; Oliver ym., 2018.) Oireeton kantajuus voi kestää viikkoja tai kuukausia, ja A-ryhmän streptokokki pystyy siirtymään uuteen isäntään kantajasta. Nielun limakalvot ja ihon pintakerrokset ovat tärkeimmät kudokset A-ryhmän streptokokin kolonisaatiolle. Nämä ovat myös yleisimpiä kudoksia, joissa A-ryhmän

streptokokki selviytyy, ja josta se voi siirtyä seuraavaan isäntään pisara- tai kosketustartuntana. (Bessen ym., 2018; Walker ym., 2014.)

A-ryhmän streptokokilla on kyky aiheuttaa epidemioita, erityisesti paikoissa, joissa ihmiset ovat tiiviisti kuten koulut ja päiväkodit. Laajat epidemiat aiheutuvat, kun A-ryhmän streptokokin hallitsevat muodot valtaavat alaa, esimerkiksi geneettisten ominaisuuksien kehittyessä. (Brouwer ym., 2023; Walker ym., 2014.) A-ryhmän streptokokkia vastaan ei ole olemassa vielä rokotetta, mutta tutkimuksia rokotteista on tehty paljon (Dale & Walker, 2020). A-ryhmän streptokokin antibioottiresistenssi on kasvussa (Musser ym., 2020), joten tehokkaan rokotteen kehitystyö on tärkeää.

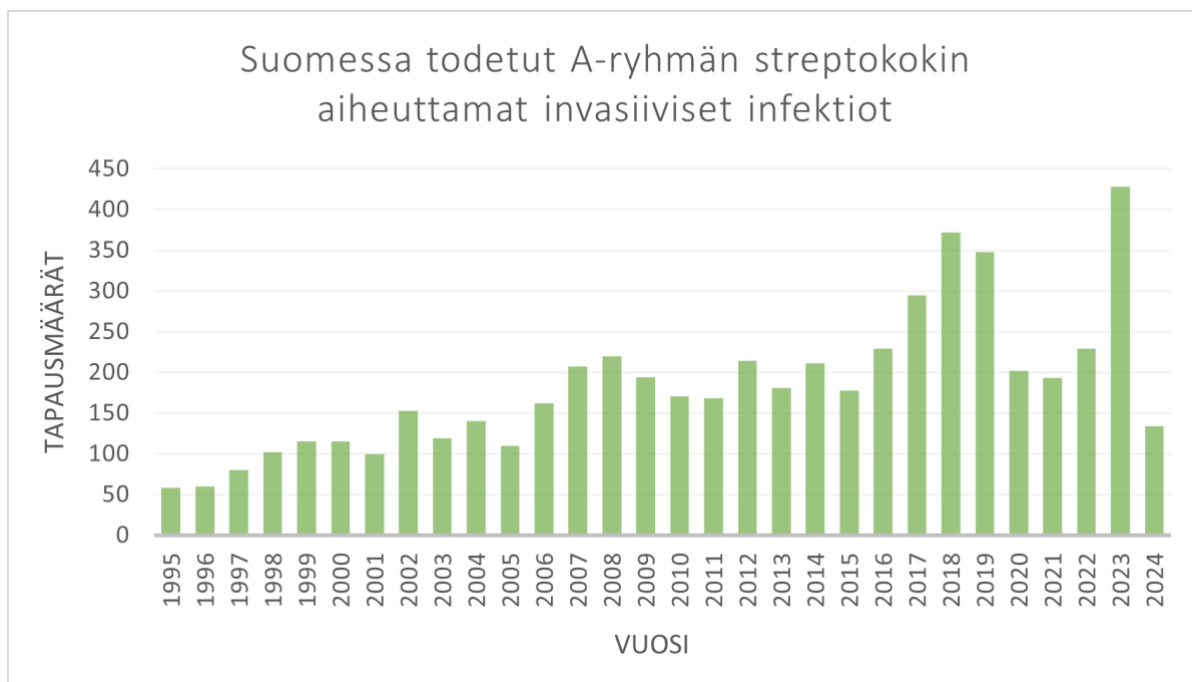
3.2 A-ryhmän streptokokin esiintyvyys

Maailmanlaajuisesti A-ryhmän streptokokin aiheuttamista lievistä infektiosta eniten esiintyy nielutulehduksia (yli 600 miljoonaa tapausta vuodessa) ja ihotulehduksia (yli 100 miljoonaa tapausta vuodessa). A-ryhmän streptokokin vakavien tautimuotojen esiintyvyys on arviolta noin 18,1 miljoonaa tapausta vuodessa, ja uusia tapauksia ilmenee noin 1,78 miljoonaa tapausta vuosittain. Invasiivisten infektioiden osuus tapauksista on korkea, noin 663 000 uutta tapausta ja 163 000 kuolemaa vuodessa. (Carapetis ym., 2005.) Kuolleisuus on vuosittain yli 600 000, jos huomioidaan myös A-ryhmän streptokokin aiheuttamien infektioiden jälkitaudit. Jälkitaudeista RHD aiheuttaa suurimman osan kuolleisuudesta. (Hand ym., 2020.)

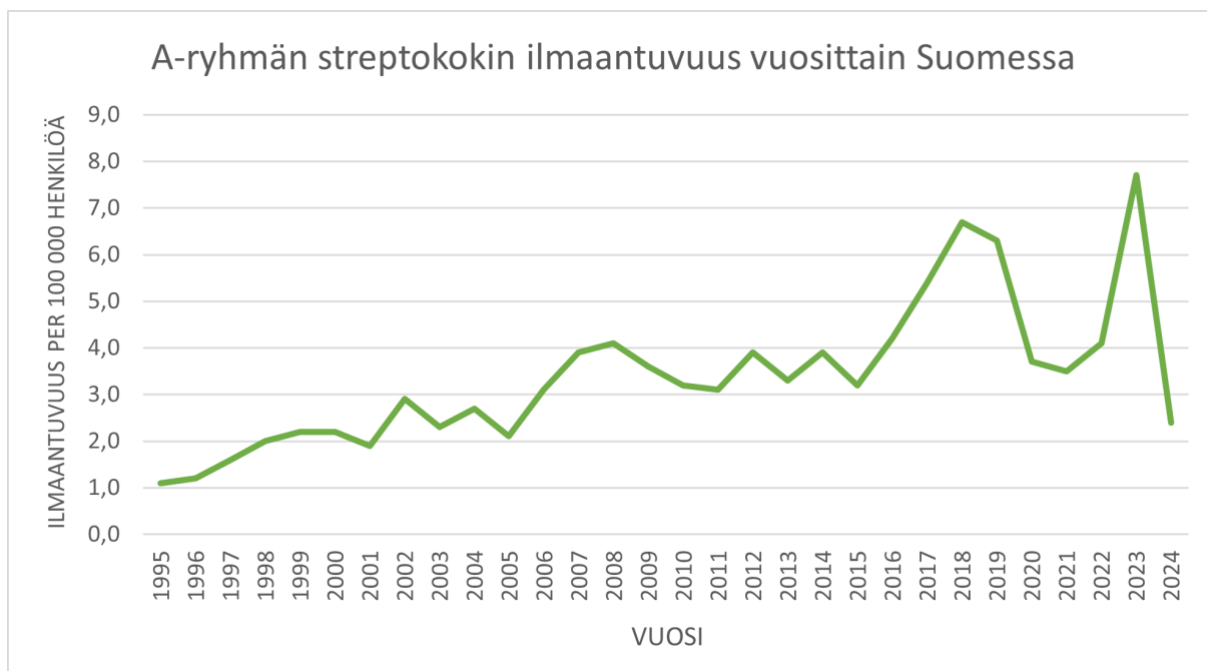
Suomessa vuonna 2022 A-ryhmän streptokokin aiheuttamia invasiivisia infektiota todettiin 229 tapausta (THL, 2023). Vuonna 2023 vakavia invasiivisiä infektiota ilmeni yli 400 (Kuva 2), mikä on huomattava nousu edellisiin vuosiin verrattuna. A-ryhmän streptokokin ilmaantuvuus on ollut nousussa ennen COVID-19 pandemiaa (-2019), ja jatkanut nousua sen jälkeisinä vuosina (2023-) (Kuva 3). A-ryhmän streptokokin esiintymishuippu sijoittuu useimmin talvikuukausille, mikä osittain selittää talvikuukausien korkeammat tapausmäärät (THL, 2024).

Suomessa A-ryhmän streptokokin aiheuttamien invasiivisten infektioiden ilmaantuvuutta aikuisilla on tutkittu vuosina 2007–2018, ja ajan kuluessa ilmaantuvuus on noussut. Yleinen ilmaantuvuus vuosina 2007–2018 oli 3,52 tapausta 100 000 henkilöä kohden. Tutkimuksen

korkein ilmaantuvuus havaittiin vuonna 2018, jolloin ilmaantuvuus oli 7,93 tapausta 100 000 henkilöä kohden. (Vilhonen ym., 2020.)



Kuva 2. Suomessa todetut A-ryhmän streptokokin aiheuttamat invasiiviset infektiot esitettyinä vuosittaisina tapausmäärinä. Kuvaajassa mukana vuoden 2024 osalta rekisteröidyt tapaukset aikavälillä tammikuu-huhtikuu. Kuvaaja tehty Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen tilastoista (THL, 2024).



Kuva 3. A-ryhmän streptokokin ilmaantuvuus vuosittain Suomessa. Vuoden 2024 osalta kuvaajassa on huomioitu aikavälin tammikuu-huhtikuu tapaukset. Kuvaaja tehty Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen tilastoista (THL, 2024).

4 A-ryhmän streptokokki ja lapsivuodekuume

4.1 Taudin synty

A-ryhmän streptokokin aiheuttaman lapsivuodekuumeen synnyn mekanismi on yhä epäselvä (Reicher ym., 2023). Tutkimuksissa raskaana olevien naisten on todettu olevan 20-kertaisessa riskissä saada A-ryhmän streptokokin aiheuttama invasiivinen infektio kuin saman ikäisten ei-raskaana olevien naisten (Rottenstreich ym., 2019). Suomen tilastoissa nähdään myös kohonnut invasiivisten A-ryhmän streptokokki-infektioiden ilmaantuvuus 24–35-vuotiaiden naisten joukossa (Paspaliari ym., 2023; Smit ym., 2015). A-ryhmän streptokokki tuottaa useita virulenssitekijöitä, jotka vaikuttavat sen kykyyn aiheuttaa vakavaa lapsivuodekuumetta. Muita edesauttavia tekijöitä lapsivuodekuumeen syntymiselle ovat esimerkiksi synnytyksen aikana syntyvät limakalvovauriot, äidin muuntunut immuunipuolustuksen tila, viivästynyt lapsivuodekuumeen diagnoosi, antibioottien käyttö synnytyksen aikana ja äidin altistuminen ympäristölle. A-ryhmän streptokokki voi löytyä ihmisen normaalista mikrobistosta, mutta sen määrä ei ole yleensä riittävä aiheuttamaan invasiivista infektiota. (Mason & Aronoff, 2012.)

A-ryhmän streptokokin aiheuttaman lapsivuodekuumeen synnyn mekanismeja ei tunneta täysin, ja tutkimusta aiheesta on vain vähän. On olemassa hypoteeseja siitä, miten raskaana oleva nainen saa A-ryhmän streptokokkitartunnan. A-ryhmän streptokokki voi esimerkiksi olla peräisin naisen omasta nielusta, josta se kulkeutuu verenkierron välityksellä muualle elimistöön. (Mason & Aronoff, 2012.) A-ryhmän streptokokin vaginakantajuus on harvinaista (Mead & Winn, 2000). Lapset ovat usein A-ryhmän streptokokin oireettomia kantajia, jolloin lasten kanssa tekemisissä oleminen voi altistaa infektiolle esimerkiksi kotona tai työpaikalla. Oireettoman kantajuuden vuoksi sairaalassa tapahtuvat tartunnat ovat myös mahdollisia syitä raskaana olevien naisten infektioille. Tutkimuksissa on kuitenkin havaittu, etteivät A-ryhmän streptokokkitartunnat ole yleisesti sairaalasta peräisin, vaan todennäköisempää on, että nainen saa sen muualta ennen tai jälkeen synnytyksen. (Reicher ym., 2023; Rottenstreich ym., 2019; Shinar ym., 2016.)

A-ryhmän streptokokin aiheuttamalle invasiiviselle infektiolle altistavat raskauden tai synnytyksen aikana sairastettu ylähengitystieinfektio, A-ryhmän streptokokin kantajien kanssa kontaktissa oleminen raskauden aikana, sekä synnytyksessä ennenaikainen kalvojen puhkeaminen, limakalvovauriot ja hätäkeisarileikkaus (Reicher ym., 2023). Toisaalta A-

ryhmän streptokokin aiheuttamalta lapsivuodekuumeelta suojaa A-ryhmän streptokokin kantajien kanssa kontaktin välttäminen (esimerkiksi lapset) ja keisarileikkaus, jossa on käytössä ennaltaehkäisevä antibioottihoito (Rottenstreich ym., 2019).

4.2 A-ryhmän streptokokin aiheuttaman lapsivuodekuumeen esiintyvyys

A-ryhmän streptokokin aiheuttamien invasiivisten infektioiden ilmaantuvuutta raskauden ja synnytyksen jälkeisenä aikana on tutkittu maailmanlaajuisesti, ja ilmaantuvuus on ollut kasvussa ympäri maailmaa (Sherwood ym., 2022; Vilhonen ym., 2020). Sherwoodin ym. (2022) meta-analyysissä raskaana olevien ja synnyttäneiden äitien invasiivisten A-ryhmän streptokokki-infektioiden ilmaantuvuus per 1000 elävänä syntynyttä lasta oli 0,12 % (95 % luottamusväli 0,11–0,14). Taulukosta 1 nähdään, että suurin ilmaantuvuus A-ryhmän streptokokin aiheuttamille invasiivisille infektioille oli Norjassa, ja matalin Irlannissa. Analyysissä käytetyt tutkimukset ajoittuvat vuosille 1992–2019, ja tutkimustietoa oli saatavilla vain korkean tulotason maista. Matalan tulotason maissa ilmaantuvuus on mahdollisesti korkeampi. (Sherwood ym., 2022.) Suomessa tehdyssä tutkimuksessa vuosina 1995–2004 havaittiin A-ryhmän streptokokin aiheuttamia lapsivuodekuumeetapauksia 17 potilaalla 314:ta tutkimuksen potilaasta, eli noin 5 %:lla (Rantala ym., 2009). Suomessa A-ryhmän streptokokin aiheuttaman lapsivuodekuumeen esiintyvyys tällä hetkellä on 0,6–0,7/10 000 synnytystä (THL, 2023).

Taulukko 1. Raskauden aikana ja synnytyksen jälkeen esiintyvien A-ryhmän streptokokin aiheuttamien invasiivisten infektioiden ilmaantuvuus per 1000 elossa syntynyttä lasta. Ilmaantuvuudessa on huomioitu raskaus, ja synnytyksen jälkeiset 42 päivää. Taulukko muokattu (Sherwood ym., 2022) mukaan. Suomen ilmaantuvuus (THL, 2023).

Maa	Ilmaantuvuus/1000 elävänä syntynyttä lasta	(95 % luottamusväli)
Kanada	0,07 ja 0,12	(0,07–0,07) ja (0,12–0,13)
Irlanti	0,05 ja 0,09	(0,05–0,05) ja (0,08–0,09)
Iso-Britannia	0,08	(0,08–0,08)
Norja	0,30	(0,29–0,30)
Yhdysvallat	0,08	(0,08–0,08)
Israel	0,12 ja 0,20	(0,12–0,12) ja (0,20–0,20)
Suomi	0,6–0,7/10 000 synnytystä	-

5 A-ryhmän streptokokin merkittävimmät virulenssitekijät

5.1 Yleistä virulenssitekijöistä

A-ryhmän streptokokki ilmentää useita virulenssitekijöitä, jotka parantavat sen taudinaiheuttamiskykyä. Eri A-ryhmän streptokokkikannat saattavat ilmentää vaihtelevasti virulenssitekijöitä riippuen kannasta ja A-ryhmän streptokokin ympäristöstä, mikä vaikuttaa eri kantojen taudinaiheuttamiskykyyn. Virulenssitekijät vaikuttavat muun muassa isännän kudoksiin, soluihin ja immuunivasteeseen. Tärkeitä A-ryhmän streptokokin virulenssitekijöitä ovat esimerkiksi M-pintaproteiini, streptolysiinit, streptokinaasit, hyaluronihappokapseli, superantigeenit ja lipoteikkohappo. (Brouwer ym., 2023.) Ei ole vielä täysin selvää, mitkä virulenssitekijät edesauttavat esimerkiksi lapsivuodekuumeen syntyä. A-ryhmän streptokokin muutamia tärkeitä virulenssitekijöitä ja niiden tehtäviä on esitetty lyhyesti taulukossa 2.

Taulukko 2. A-ryhmän streptokokin keskeisimmät virulenssitekijät ja niiden tehtävä infektiossa. Taulukko muokattu (Walker ym., 2014) mukaan.

Virulenssitekijä	Tehtävä
M-pintaproteiini	Suojaa isännän immuunivasteelta ja osallistuu isäntäsoluun kiinnittymiseen
Hyaluronihappokapseli	Suojaa A-ryhmän streptokokkia isännän immuunivasteelta
Streptolysiinit	Hajottaa isännän solujen (makrofagit, neutrofiilit, epiteelisolut) solukalvoja, aiheuttaa verihiutaleiden ja neutrofiilien keräytymistä yhteen
Streptokinaasi	Aktivoi isännän plasminogeeniä, mikä auttaa bakteerin leviämässä
Lipoteikkohappo	Auttaa A-ryhmän streptokokkia kiinnittymään isäntäsoluun
Superantigeenit	Eksotoksiineja, jotka yhdistävät antigeeniä esitteleviä soluja ja T-soluja, saavat aikaan hallitsemattoman sytokiinivasteen

A-ryhmän streptokokin aiheuttamien tautien mekanismit ovat monimutkaisia, ja useat virulenssitekijät vaikuttavat merkittävästi eri tavoin. Seuraavissa luvuissa käsitellään muutamia A-ryhmän streptokokin virulenssitekijöitä, joita pidetään merkittävänä tekijöinä invasiivisen infektion syntymisessä.

5.2 M-pintaproteiini

Virulenssitekijöistä merkittävimpana pidetään M-pintaproteiinia, joka rajoittaa solusyöntiä estämällä opsonoivien vasta-aineiden ja komplementin sitoutumista A-ryhmän streptokokin pinnalle. Lisäksi A-ryhmän streptokokki kiinnittyy ja kulkeutuu M-pintaproteiinin avulla isäntäsoluun. M-pintaproteiini on kiemurainen, kahdesta polypeptidiketjusta muodostuva säierakenne, joka on kiinnittyneenä gram-positiivisen bakteerin soluseinän ulkopinnalle. M-pintaproteiini on merkittävä kohde A-ryhmän streptokokkirokotteiden kehittämisessä. (Mcmillan ym., 2013.)

Ihmisen komplementtijärjestelmä on tärkeä suoja taudinaiheuttajia vastaan, ja sen aktivoituminen johtaa taudinaiheuttajien opsonointiin ja lopulta solusyöntiin. M-pintaproteiini suojaa A-ryhmän streptokokkia syöjäsoluilta estämällä komplementin sitoutumista bakteerin pinnalle. A-ryhmän streptokokki välttää passiivisesti komplementtivälitteisen tuhoutumisen sitoutumalla M-pintaproteiinin avulla isännän plasman proteiineihin, kuten fibrinogeeniin ja albumiiniin. Eri M-pintaproteiineilla on havaittu erilaisia tapoja suojautua solusyönniltä, ja komplementilta suojautumisen kehittyminen kuvaa sitä, kuinka merkittävä tekijä M-pintaproteiini on A-ryhmän streptokokin selviytymisessä. (Smeesters ym., 2010.)

M-pintaproteiinia koodittaa *emm*-geeni, jonka monimuotoisuuden avulla A-ryhmän streptokokin eri kannat voidaan erottaa toisistaan. *Emm*-geenistä koodattavan M-pintaproteiinin pinnalla N-terminuksessa on hypervariaabeli osa, jonka erojen avulla kantoja tyypitetään. (Mcmillan ym., 2013.) Kyseisen *emm*-geenin vaihtelevuuden perusteella on tunnistettu maailmanlaajuisesti jo yli 260 *emm*-tyyppiä (Centers for Disease Control and Prevention, 2021). Erilaisten *emm*-tyyppien kudoshakeutuvuus vaikuttaa A-ryhmän streptokokkikannan kykyyn infektoida nielua tai ihoa, mutta *emm*-tyyppien kudoshakeutuvuuden mekanismit eivät ole täysin selvillä eikä *emm*-tyypistä voi päätellä infektioiden kohdentumista. (Walker ym., 2014.)

Suomessa yleisesti esiintyviä *emm*-tyyppejä on useampia, ja tyyppien esiintyvyydessä on havaittu eroja ikäryhmien, sukupuolten ja vuodenaikojen välillä. Suomessa tehdyssä tutkimuksessa vuosina 2007–2018 invasiivisissa A-ryhmän streptokokki-infektioissa yleisimmin esiintyvä *emm*-tyyppi oli *emm28*, ja seuraavaksi yleisimmät *emm1*, *emm89*, *emm12* ja *emm4* (Vilhonen ym., 2020). Vuonna 2022 yleisimmät invasiivisiä infektioita aiheuttaneet *emm*-tyypit Suomessa olivat *emm59* ja *emm77*, muita esiintyneitä tyyppieitä olivat *emm89*,

emm28, *emm12*, *emm4*, *emm1* ja *emm84* (THL, 2023). Tutkimuksessa, jossa selvitettiin Varsinais-Suomessa ja Pirkanmaalla havaittujen A-ryhmän streptokokin aiheuttamien nielutulehdusten *emm*-tyyppijakaumaa, havaittiin yleisimpinä tyypit *emm12*, *emm28*, *emm89* ja *emm1*. Invasiivisissa A-ryhmän streptokokki-infektioissa tunnistetut *emm*-tyypit olivat *emm1*, *emm28*, *emm4*, *emm84*, *emm77* ja *emm89*. (Virolainen ym., 2024.)

A-ryhmän streptokokkikanta *emm28* on liitetty tutkimuksissa lapsivuodekuumeen puhkeamiseen (Gaworzewska & Colman, 1988; Golińska ym., 2016; Gröndahl-Yli-Hannuksela ym., 2021; Luca-Harari ym., 2009). Nuorten, lisääntymisikäisten naisten on havaittu olevan yliedustettuna A-ryhmän streptokokin *emm28*-tyypin aiheuttamissa bakteremioissa. Näissä *emm28*-tyypin aiheuttamissa, lisääntymisikäisten naisten tautitapauksissa havaittiin myös merkittävä määrä synnytykseen ja lapsivuodeajaninfektioihin yhdistyviä infektioita. (Gröndahl-Yli-Hannuksela ym., 2021.)

Careyn ym. (2016) tutkimuksessa on havaittu A-ryhmän streptokokin invasiivisissa infektioissa esiintyvien tyyppien *emm1* ja *emm28* kykyä levitä naarashiiren lisääntymiselimistössä, mikä tukee teoriaa siitä, että A-ryhmän streptokokilla on kyky levitä naisen lisääntymiselimistössä. *Emm28*-kannasta on löytynyt tutkimuksissa myös muita tekijöitä, jotka edesauttavat sen kykyä aiheuttaa lapsivuodekuumetta, kuten esimerkiksi antigeeni R28 (Stålhammar-Carlemalm ym., 1999).

5.3 R28

Epidemiologisissa tutkimuksissa on esitetty, että tietyistä A-ryhmän streptokokkikannoista löytyvä antigeeni R28 olisi merkittävä tekijä kannan kyvyssä aiheuttaa lapsivuodekuume. Antigeeni R28 ilmenee erityisesti A-ryhmän streptokokkikannassa *emm28*. (Stålhammar-Carlemalm ym., 1999.)

R28 on samankaltainen proteiini, kuin B-ryhmän streptokokista (*S. agalactiae*) löytyvät proteiinit Rib ja α . Rib- ja α -proteiinien roolia B-ryhmän streptokokin aiheuttamissa infektioissa ei tunneta, mutta niiden oletetaan osallistuvan B-ryhmän streptokokin kiinnittymiseen vaginan ja kohdunkaulan epiteelisoluihin. R28 osallistuu A-ryhmän streptokokin soluun kiinnittymiseen, erityisesti kohdunkaulan ja vaginan epiteelisoluihin. Tutkimuksissa on havaittu, että A-ryhmän streptokokkikanta *emm28* on voinut saada antigeeniä

R28 koodaavan geenialueen, RD2:n (region of difference 2), B-ryhmän streptokokilta. (Jain ym., 2019; Sitkiewicz ym., 2011; Stålhammar-Carlemalm ym., 1999.)

Cattonin ym. (2023) tutkimuksessa tunnistettiin ihmisen CEACAM1-reseptori (carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1), johon A-ryhmän streptokokin *emm28*-kannasta löytyvä antigeeni R28 kohdentuu. R28-antigeenin ja CEACAM1-reseptorin vuorovaikutus saa mahdollisesti aikaan tapahtumaketjun, joka auttaa lapsivuodekuumeen syntymisessä. Tapahtumaketjun vaiheita ovat bakteerin voimakkaampi kiinnittyminen epiteeliin, epiteelin parantumisen häiriintyminen, synnynnäisen immunitetin heikentyminen ja bakteerien jakautumisen tehostuminen veressä. CEACAM1-reseptori ilmentyy naisen lisääntymiselimistöön epiteeleissä, jolloin R28-antigeenin läsnä ollessa A-ryhmän streptokokki voi sitoutua CEACAM1-reseptoriin kohdunkaulan epiteelissä. Epiteelien läpäisyä edesauttaa mahdollisesti synnytyksestä aiheutuneet limakalvovauriot. (Catton ym., 2023.)

5.4 Hyaluronihappokapseli

Useimpien A-ryhmän streptokokkikantojen pintaa peittää hyaluronihappokapseli, ja sen tehtävänä on vastustaa opsonointia ja siten solusyöntiä isännän elimistössä (Dale ym., 1996). Kapselillisia kantatyyppisiä löytyy erityisesti invasiivisista infektioista (Stollerman & Dale, 2008). A-ryhmän streptokokin hyaluronihappokapseli muodostuu glukuronihapon disakkaridisyksiköistä ja N-asetyyli-glukosamiinista. Hyaluronihappokapselin rakenne on identtinen ihmisen hyaluronihapon kanssa. Hyaluronihappo on ihmiselle tärkeä rakenne solunulkoisessa väliaineessa monissa kudoksissa, esimerkiksi side- ja epiteelikudoksissa. Rakenteiden samankaltaisuuden vuoksi A-ryhmän streptokokki onnistuu välttelemään isännän immuunivastetta. (Brouwer ym., 2023.)

A-ryhmän streptokokki pystyy hyaluronihappokapselin avulla välttämään komplementin sitoutumista ja opsonointia, ja siten solusyöntiä. Kapseli auttaa A-ryhmän streptokokkia selviytymään neutrofiilien solunulkoisista pyydyksistä (neutrophil extracellular traps eli NET's). Kapselittomat A-ryhmän streptokokin kantatyyppit ovat alttiimpia solusyönnille. (Walker ym., 2014.) A-ryhmän streptokokin hyaluronihappokapseli sitoutuu ihmisen CD44-glykoproteiiniin epiteelisoluissa, mikä saa aikaan muutoksia solujen tukirangoissa. Tukirangan muutoksien vaikutuksesta solujen väliset liitokset avautuvat ja A-ryhmän streptokokki pääsee siirtymään epiteelin läpi muihin kudoksiin. (Cywes & Wessels, 2001.)

Floresin ym. (2019) tutkimuksessa huomattiin, että esimerkiksi A-ryhmän streptokokkikannalla *emm28* ei ole hyaluronihappokapselia. Tämä vaatii lisää tutkimusta, mutta on mahdollista, että *emm28* streptokokkikannalla on muita merkittävämpiä virulenssitekijöitä, jotka edesauttavat invasiivisten infektioiden puhkeamista (Flores ym., 2019). Invasiivisia infektioita aiheuttavan *emm89*-tyypin on todettu olevan myös hyaluronihappokapseliton, mutta tuottavan tavallista enemmän toksineja (esimerkiksi streptolysiini O:ta). Havainnot kapselittomuudesta ja toksinien suuremmasta tuotosta viittaavat siihen, että kapselittomilla *emm*-tyypeillä on silti mahdollisuuksia aiheuttaa invasiivinen infektio. (Zhu ym., 2015.)

5.5 Streptolysiinit

A-ryhmän streptokokki ilmentää streptolysiinejä (streptolysiini S eli SLS ja streptolysiini O eli SLO), jotka ovat solunulkoisia toksineja ja saavat aikaan A-ryhmän streptokokin aiheuttaman beetahemolyysireaktion kasvatusmaljalla. Infektion yhteydessä streptolysiinit tuhoavat esimerkiksi epiteelisoluja ja immuunipuolustuksen soluja tekemällä solukalvoihin reikiä. (Sierig ym., 2003.)

Streptolysiini O:lla (SLO) on monia tehtäviä A-ryhmän streptokokin virulenssitekijänä. SLO estää solusyöntiä tuhoamalla isännän immuunipuolustuksen solujen solukalvoja, mikä johtaa esimerkiksi makrofagien ja neutrofiilien nopeaan kaspasivälitteiseen apoptoosiin. SLO vähentää myös isäntäsolujen tuumorinekroositekijä alfan (TNF- α) ja interleukiini-1 β :n tulehdusvastetta, mikä edesauttaa invasiivisen infektion syntymistä. (Timmer ym., 2009.) SLO:n lisäksi A-ryhmän streptokokki ilmentää NAD-glykohydrolaasia, joka kulkeutuu SLO:n aiheuttamista solukalvon aukoista sisään. NAD-glykohydrolaasi tyhjentää solun energiavarastot ja lisää näin solutuhoa. (Madden ym., 2001.)

Streptolysiini S (SLS) on sytolyytinen toksini, joka muodostaa hydrofiilisiä aukkoja neutrofiilien solukalvoihin. SLS hajottaa isännän erilaisia soluja, kuten esimerkiksi punasoluja, imusoluja ja verihiutaleita. Mekanismi auttaa A-ryhmän streptokokkia välttämään isännän immuunivastetta. (Miyoshi-Akiyama ym., 2005; Ofek ym., 1970.)

5.6 Superantigeenit

Superantigeeneilla katsotaan olevan monipuolinen rooli A-ryhmän streptokokin kyvyssä aiheuttaa tulehduksia kudoksissa. A-ryhmän streptokokin superantigeeneja on tunnistettu useita, ja niitä ovat streptokokin pyrogeeniset solun ulkoiset toksiinit (SpeA, SpeC, SpeG - SpeM), streptokokin superantigeeni (SSA) ja streptokokin mitogeeninen solunulkoinen toksiini Z (SmeZ). Superantigeenit sitoutuvat CD4+ T-soluihin ja MHC II -molekyyleihin antigeeniä esittelevissä soluissa. Superantigeenit yhdistävät antigeeniä esitteleviä soluja immuunijärjestelmän efektorisolujen kanssa, mikä johtaa efektorisolujen polyklonaaliseen aktivaatioon. Aktivaatio johtaa edelleen T-solujen kiihtyvään jakautumiseen, ja tulehdusta edistävien sytokiinien nopeaan vapautumiseen. Tämä saa aikaan ylimitoitettun tulehdusvasteen aktivoitumisen, ja se johtaa elinten pettämiseen ja lopulta sokkiin. (Norrby-Teglund ym., 2001; Olsen ym., 2009.)

A-ryhmän streptokokki saa aikaan patologisen tulehdusta edistävän sytokiinivasteen tulehdusalueella indusoimalla tiettyjä reseptoreita, jotka edesauttavat T-solujen ja antigeeniä esittelevien solujen kulkeutumista tulehdusalueelle. Superantigeenien katsotaan myös parantavan A-ryhmän streptokokin kiinnittymistä isäntäsoluun. (Norrby-Teglund ym., 2001.) Kolme superantigeenia (SpeA, SpeC ja SSA) on yhdistetty A-ryhmän streptokokin parempaan taudinaiheuttamiskykyyn invasiivisten infektioiden suhteen (Brouwer ym., 2023).

6 Yhteenveto

A-ryhmän streptokokilla on erilaisia merkittäviä virulenssitekijöitä, jotka edesauttavat sen taudinaiheuttamiskykyä ja selviytymistä ihmisen elimistössä. Eri A-ryhmän streptokokkikannat saattavat ilmentää vaihtelevasti virulenssitekijöitä riippuen *emm*-tyypistä ja ympäristöstä, mikä vaikuttaa eri kantojen taudinaiheuttamiskykyyn. Tietyt *emm*-tyypit saattavat aiheuttaa helpommin invasiivisia infektiota, kuin toiset.

A-ryhmän streptokokin aiheuttaman lapsivuodekuumeen taudin mekanismia ei tunneta täysin, mutta on ajateltu, että A-ryhmän streptokokkitartunta voisi olla peräisin naisen lähipiiriltä tai hoitohenkilökunnalta. A-ryhmän streptokokki voi levitä tartunnan saaneen naisen omasta nielusta verenkierron välityksellä muualle elimistöön. A-ryhmän streptokokki kiinnittyy epiteelisoluihin esimerkiksi M-pintaproteiinin ja lipoteikkohapon avulla, ja erittää eksotoksiineja hajottamaan epiteelin solu-solu-liitoksia. Solu-solu-liitosten hajotessa A-ryhmän streptokokki pääsee epiteelin läpi alapuolisiin kudoksiin. A-ryhmän streptokokilla on useita virulenssitekijöitä, joiden avulla se pystyy väistämään isännän immuunipuolustusta. M-pintaproteiini estää opsonoivien vasta-aineiden ja komplementin sitoutumista A-ryhmän streptokokin pinnalle, ja estää näin solusyöntiä. A-ryhmän streptokokin erittämät streptolysiinit hajottavat muun muassa immuunipuolustuksen soluja, punasoluja, imusoluja ja verihiutaleita. Superantigeenien tuotto saa aikaan ylimitoitettun tulehdusvasteen syntymisen kudoksissa. Superantigeenit yhdistävät antigeeniä esitteleviä soluja immuunijärjestelmän efektorisolujen kanssa ja tämä johtaa T-solujen kiihtyvään jakautumiseen ja sytokiinien nopeaan vapautumiseen. Joillain A-ryhmän streptokokkikannoilla on hyaluronihappokapseli, jonka avulla se väistää isännän immuunipuolustusta, kiinnittyy CD44-glykoproteiiniin epiteelisoluissa ja pääsee epiteelin läpi alapuolisiin kudoksiin. Muun muassa näiden mekanismien avulla A-ryhmän streptokokki kykenee aiheuttamaan invasiivisia infektiota.

Esimerkiksi *emm28*-tyypiltä on löydetty tyypillisten virulenssitekijöiden lisäksi antigeeni R28, joka tehostaa A-ryhmän streptokokin taudinaiheuttamiskykyä ja kiinnittymistä lisääntymiselimistön epiteelisoluihin. *Emm28*:lla on havaittu myös muutoksia perimässä yli 20 vuoden ajalla seurattuna (Gröndahl-Yli-Hannuksela et al., 2021). *Emm28*:lla näyttää tutkimusten mukaan olevan yhteys B-ryhmän streptokokkiin perimämateriaalin siirtymisen kautta, mutta se ei silti kolonisoivaa vaginää samalla tavalla kuin B-ryhmän streptokokki. Perimämateriaalin siirtyminen esimerkiksi B-ryhmän streptokokilta voi mahdollistaa

synnytysinfektioita edesauttavien uusien virulenssitekijöiden siirtymisen A-ryhmän streptokokille. B-ryhmän streptokokki kolonisoi naisen lisääntymiskanavaa yleisesti noin 18 %:lla raskaana olevista naisista, ja se on tunnettu synnytysinfektioiden ja vastasyntyneiden vakavien infektioiden aiheuttaja (Russell ym., 2017).

A-ryhmän streptokokin rooli lapsivuodekuumeen taudinaiheuttajana on merkittävä, sillä A-ryhmän streptokokki on liitetty vakaviin ja kuolleisuutta aiheuttaviin tautitapauksiin. A-ryhmän streptokokin aiheuttamien invasiivisten infektioiden ilmaantuvuus raskaana olevien ja synnyttäneiden naisten keskuudessa on matala, mutta ilmaantuvuudessa on havaittu maailmanlaajuisesti nousua viimeisten vuosien aikana. Virulenssitekijöiden kehittyminen ja uusien, taudinaiheuttamiskykyä edesauttavien tekijöiden siirtyminen A-ryhmän streptokokille voivat aiheuttaa ilmaantuvuuden nousua tulevaisuudessakin.

A-ryhmän streptokokin aiheuttamien vakavien infektioiden ilmaantuvuuden kasvu ja lapsivuodekuumeen vajavainen diagnostiikka ovat syitä, miksi tutkimus aiheesta on tärkeää. A-ryhmän streptokokin aiheuttaman lapsivuodekuumeen tunnistaminen, nopea diagnosointi ja hoidon aloitus on tärkeää, jotta estettävissä olevaa äitikuolleisuutta saadaan vähennettyä. Suomessa B-ryhmän streptokokin vagina- ja peräsuolikantajuus on yleistä (10–30 % raskaana olevista naisista) ja kantajuus seulotaan raskaana olevilta naisilta. Raskaana olevien naisten kantajuutta hoidetaan antibiooteilla naisten ja vastasyntyneiden B-ryhmän streptokokki-infektioiden ehkäisemiseksi. (THL, 2024.) Jos naisten A-ryhmän streptokokin nielukantajuus osoittautuisi myös korkeaksi raskauden aikana, seulontatutkimukset voisivat olla hyödyllisiä. Oireettomien kantajien antibiootihoidolla voitaisiin ehkäistä A-ryhmän streptokokin aiheuttamien invasiivisten infektioiden, kuten lapsivuodekuumeen, syntymistä raskaana olevilla ja synnyttäneillä naisilla.

Lähteet

- Abir, G., Akdagli, S., Butwick, A., & Carvalho, B. (2017). Clinical and microbiological features of maternal sepsis: a retrospective study. *International Journal of Obstetric Anesthesia*, 29, 26–33.
- Acosta, C. D., Bhattacharya, S., Tuffnell, D., Kurinczuk, J. J., & Knight, M. (2012). Maternal sepsis: a Scottish population-based case-control study. *BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 119(4), 474–483.
- Bessen, D. E., Smeesters, P. R., & Beall, B. W. (2018). Molecular Epidemiology, Ecology, and Evolution of Group A Streptococci. *Microbiology Spectrum*, 6(5).
- Brouwer, S., Rivera-Hernandez, T., Curren, B. F., Harbison-Price, N., De Oliveira, D. M. P., Jespersen, M. G., Davies, M. R., & Walker, M. J. (2023). Pathogenesis, epidemiology, and control of Group A Streptococcus infection. *Nature Reviews Microbiology* 2023 21:7, 21(7), 431–447.
- Carapetis, J. R., Steer, A. C., Mulholland, E. K., & Weber, M. (2005). The global burden of group A streptococcal diseases. *The Lancet Infectious Diseases*, 5(11), 685–694.
- Carey, A. J., Weinberg, J. B., Dawid, S. R., Venturini, C., Lam, A. K., Nizet, V., Caparon, M. G., Walker, M. J., Watson, M. E., & Ulett, G. C. (2016). Interleukin-17A Contributes to the Control of Streptococcus pyogenes Colonization and Inflammation of the Female Genital Tract. *Scientific Reports*, 6.
- Catton, E. A., Bonsor, D. A., Herrera, C., Stålhammar-Carlemalm, M., Lyndin, M., Turner, C. E., Soden, J., van Strijp, J. A. G., Singer, B. B., van Sorge, N. M., Lindahl, G., & McCarthy, A. J. (2023). Human CEACAM1 is targeted by a Streptococcus pyogenes adhesin implicated in puerperal sepsis pathogenesis. *Nature Communications*, 14(1).
- Centers for Disease Control and Prevention. (2021). Streptococcus Laboratory, M protein Gene (*emm*) Typing. <https://www.cdc.gov/streplab/groupa-strep/emm-background.html>, viitattu 24.4.2024.
- Cywes, C., & Wessels, M. R. (2001). Group A Streptococcus tissue invasion by CD44-mediated cell signalling. *Nature* 2001 414:6864, 414(6864), 648–652.
- Dale, J. B., & Walker, M. J. (2020). Update on Group A Streptococcal Vaccine Development. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 33(3), 244.
- Dale, J. B., Washburn, R. G., Marques, M. B., & Wessels, M. R. (1996). Hyaluronate capsule and surface M protein in resistance to opsonization of group A streptococci. *Infection and Immunity*, 64(5).

- DeMuri, G. P., & Wald, E. R. (2014). The Group A Streptococcal Carrier State Reviewed: Still an Enigma. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 3(4), 336–342.
- Flores, A. R., Chase McNeil, J., Shah, B., Van Beneden, C., & Shelburne, S. A. (2019). Capsule-Negative emm Types Are an Increasing Cause of Pediatric Group A Streptococcal Infections at a Large Pediatric Hospital in Texas. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 8(3), 244–250.
- Gaworzewska, E., & Colman, G. (1988). Changes in the pattern of infection caused by *Streptococcus pyogenes*. *Epidemiology and Infection*, 100(2), 257.
- Golińska, E., van der Linden, M., Więcek, G., Mikołajczyk, D., Machul, A., Samet, A., Piórkowska, A., Dorycka, M., Heczko, P. B., & Strus, M. (2016). Virulence factors of *Streptococcus pyogenes* strains from women in peri-labor with invasive infections. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases : Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 35(5), 747–754.
- Gröndahl-Yli-Hannuksela, K., Beres, S. B., Hyyryläinen, H. L., Kallonen, T., Musser, J. M., & Vuopio, J. (2021). Genetic evolution of invasive emm28 *Streptococcus pyogenes* strains and significant association with puerperal infections in young women in Finland. *Clinical Microbiology and Infection : The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 27(3), 420–427.
- Hand, R. M., Snelling, T. L., & Carapetis, J. R. (2020). Group A Streptococcus. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*, 429.
- Hussein, J., Mavalankar, D. V., Sharma, S., & D'Ambruso, L. (2011). A review of health system infection control measures in developing countries: What can be learned to reduce maternal mortality. *Globalization and Health*, 7(1), 1–9.
- Jain, I., Sarkar, P., Danger, J. L., Medicielo, J., Roshika, R., Calfee, G., Ramalinga, A., Burgess, C., & Sumbly, P. (2019). A Mobile Genetic Element Promotes the Association Between Serotype M28 Group A Streptococcus Isolates and Cases of Puerperal Sepsis. *The Journal of Infectious Diseases*, 220(5), 882–891.
- Kankuri, E., Kurki, T., Carlson, P., & Hiilesmaa, V. (2003). Incidence, treatment, and outcome of peripartum sepsis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 82(8), 730–735.
- Khan, K. S., Wojdyla, D., Say, L., Gülmezoglu, A. M., & Van Look, P. F. (2006). WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*, 367(9516), 1066–1074.
- Knowles, S. J., O'Sullivan, N. P., Meenan, A. M., Hanniffy, R., & Robson, M. (2015). Maternal sepsis incidence, aetiology and outcome for mother and fetus: a prospective study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 122(5), 663–671.

- Liu, P., Zhang, X., Wang, X., Liang, Y., Wei, N., Xiao, Z., Li, T., Zhe, R., Zhao, W., & Fan, S. (2023). Maternal sepsis in pregnancy and the puerperal periods: a cross-sectional study. *Frontiers in Medicine, 10*.
- Luca-Harari, B., Darenberg, J., Neal, S., Siljander, T., Strakova, L., Tanna, A., Creti, R., Ekelund, K., Koliou, M., Tassios, P. T., Van Der Linden, M., Straut, M., Vuopio-Varkila, J., Bouvet, A., Efstratiou, A., Schalén, C., Henriques-Normark, B., & Jasir, A. (2009). Clinical and Microbiological Characteristics of Severe Streptococcus pyogenes Disease in Europe. *Journal of Clinical Microbiology, 47*(4), 1155.
- Madden, J. C., Ruiz, N., & Caparon, M. (2001). Cytolysin-Mediated Translocation (CMT): A Functional Equivalent of Type III Secretion in Gram-Positive Bacteria. *Cell, 104*(1), 143–152.
- Martin, J. (2016). The Streptococcus pyogenes Carrier State. *Streptococcus Pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*.
- Mason, K. L., & Aronoff, D. M. (2012). Postpartum group a Streptococcus sepsis and maternal immunology. *American Journal of Reproductive Immunology (New York, N.Y. : 1989), 67*(2), 91–100.
- McMillan, D. J., Drèze, P. A., Vu, T., Bessen, D. E., Guglielmini, J., Steer, A. C., Carapetis, J. R., Van Melderen, L., Sriprakash, K. S., Smeesters, P. R., Michael Batzloff, Towers, R., Goossens, H., Malhotra-Kumar, S., Guilherme, L., RosangelaTorres, Low, D., Mc Geer, A., Krizova, P., ... Tanz, R. (2013). Updated model of group A Streptococcus M proteins based on a comprehensive worldwide study. *Clinical Microbiology and Infection : The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 19*(5).
- Mead, P. B., & Winn, W. C. (2000). Vaginal-Rectal Colonization With Group A Streptococci in Late Pregnancy. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology, 8*, 217–219.
- Miyoshi-Akiyama, T., Takamatsu, D., Koyanagi, M., Zhao, J., Imanishi, K., & Uchiyama, T. (2005). Cytocidal effect of Streptococcus pyogenes on mouse neutrophils in vivo and the critical role of streptolysin S. *Journal of Infectious Diseases, 192*(1), 107–116.
- Musser, J. M., Beres, S. B., Zhu, L., Olsen, R. J., Vuopio, J., Hyyryläinen, H. L., Gröndahl-Yli-Hannuksela, K., Kristinsson, K. G., Darenberg, J., Henriques-Normark, B., Hoffmann, S., Caugant, D. A., Smith, A. J., Lindsay, D. S. J., Boragine, D. M., & Palzkill, T. (2020). Reduced In Vitro Susceptibility of Streptococcus pyogenes to β -Lactam Antibiotics Associated with Mutations in the pbp2x Gene Is Geographically Widespread. *Journal of Clinical Microbiology, 58*(4), 1993–2012.

- Norrby-Teglund, A., Thulin, P., Gan, B. S., Kotb, M., McGeer, A., Andersson, J., & Low, D. E. (2001). Evidence for Superantigen Involvement in Severe Group A Streptococcal Tissue Infections. *The Journal of Infectious Diseases*, *184*(7), 853–860.
- Obert, R., Oldenberg, L. G., Ohn, J., Auth, C. H., & Ndrews, W. A. (2000). Intrauterine Infection and Preterm Delivery, *342*(20), 1500–1507.
- Ofek, I., Bergner-Rabinowitz, S., & Ginsburg, I. (1970). Oxygen-stable Hemolysins of Group A Streptococci VII. The Relation of the Leukotoxic Factor to Streptolysin S. *The Journal of Infectious Diseases*, *122*(6), 517–522.
- Oliver, J., Malliya Wadu, E., Pierse, N., Moreland, N. J., Williamson, D. A., & Baker, M. G. (2018). Group A Streptococcus pharyngitis and pharyngeal carriage: A meta-analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, *12*(3).
- Olsen, R. J., Shelburne, S. A., & Musser, J. M. (2009). Molecular mechanisms underlying group A streptococcal pathogenesis. *Cellular Microbiology*, *11*(1), 1–12.
- Paspaliari, D. K., Sarvikivi, E., Ollgren, J., & Vuopio, J. (2023). Invasive beta-haemolytic streptococcal infections, Finland, 2006 to 2020: increase in Lancefield group C/G infections. *Eurosurveillance*, *28*(31), 2200807.
- Rantala, S., Vuopio-Varkila, J., Vuento, R., Huhtala, H., & Syrjänen, J. (2009). Clinical presentations and epidemiology of β -haemolytic streptococcal bacteraemia: A population-based study. *Clinical Microbiology and Infection*, *15*(3), 286–288.
- Reicher, L., Attali, E., Dominski, O., Cohen, Y., Jalal, A. H., Many, A., Yogeve, Y., & Fouks, Y. (2023). Estimating predictors of severity of group A Streptococcus infection in pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, *36*(1).
- Rottenstreich, A., Benenson, S., Levin, G., Kleinstern, G., Moses, A. E., & Amit, S. (2019). Risk factors, clinical course and outcomes of pregnancy-related group A streptococcal infections: retrospective 13-year cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*, *25*(2).
- Russell, N. J., Seale, A. C., O’Driscoll, M., O’Sullivan, C., Bianchi-Jassir, F., Gonzalez-Guarin, J., Lawn, J. E., Baker, C. J., Bartlett, L., Cutland, C., Gravett, M. G., Heath, P. T., Le Doare, K., Madhi, S. A., Rubens, C. E., Schrag, S., Sobanjo-Ter Meulen, A., Vekemans, J., Saha, S. K., & Ip, M. (2017). Maternal Colonization With Group B Streptococcus and Serotype Distribution Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *65*(Suppl 2).

- Sahle, S. G., Weldemariam, S., Mehari, M. ab, & Abraha, T. A. (2023). Determinants of puerperal sepsis among post-partum mothers in Mekelle city public hospitals, Tigray, Ethiopia, 2021: a case control study. *BMC Women's Health*, 23(1).
- Say, L., Chou, D., Gemmill, A., Tunçalp, Ö., Moller, A. B., Daniels, J., Gülmezoglu, A. M., Temmerman, M., & Alkema, L. (2014). Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health*, 2(6), e323–e333.
- Sherwood, E., Vergnano, S., Kakuchi, I., Bruce, M. G., Chaurasia, S., David, S., Dramowski, A., Georges, S., Guy, R., Lamagni, T., Levy-Bruhl, D., Lyytikäinen, O., Naus, M., Okaro, J. O., Oppegaard, O., Vestheim, D. F., Zulz, T., Steer, A. C., Van Beneden, C. A., & Seale, A. C. (2022). Invasive group A streptococcal disease in pregnant women and young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 22(7), 1076–1088.
- Shinar, S., Fouks, Y., Amit, S., Pauzner, D., Tarabeia, J., Schechner, V., & Many, A. (2016). Clinical Characteristics of and Preventative Strategies for Peripartum Group A Streptococcal Infections. *Obstetrics and Gynecology*, 127(2), 227–232.
- Sierig, G., Cywes, C., Wessels, M. R., & Ashbaugh, C. D. (2003). Cytotoxic Effects of Streptolysin O and Streptolysin S Enhance the Virulence of Poorly Encapsulated Group A Streptococci. *Infection and Immunity*, 71(1), 446.
- Sitkiewicz, I., Green, N. M., Guo, N., Mereghetti, L., & Musser, J. M. (2011). Lateral gene transfer of streptococcal ICE element RD2 (region of difference 2) encoding secreted proteins. *BMC Microbiology*, 11(1), 1–12.
- Smeesters, P. R., McMillan, D. J., & Sriprakash, K. S. (2010). The streptococcal M protein: a highly versatile molecule. *Trends in Microbiology*, 18(6), 275–282.
- Smit, P. W., Lindholm, L., Lyytikäinen, O., Jalava, J., Pätäri-Sampo, A., & Vuopio, J. (2015). Epidemiology and emm types of invasive group A streptococcal infections in Finland, 2008–2013. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 34(10), 2131–2136.
- Sriskandan, S. (2011). Severe peripartum sepsis. *The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*, 41(4), 339–346.
- Stålhammar-Carlemalm, M., Areschoug, T., Larsson, C., & Lindahl, G. (1999). The R28 protein of *Streptococcus pyogenes* is related to several group B streptococcal surface proteins, confers protective immunity and promotes binding to human epithelial cells. *Molecular Microbiology*, 33(1), 208–219.

- Stollerman, G. H., & Dale, J. B. (2008). The importance of the group A Streptococcus capsule in the pathogenesis of human infections: A historical perspective. *Clinical Infectious Diseases*, 46(7), 1038–1045.
- Surgers, L., Valin, N., Carbonne, B., Bingen, E., Lalande, V., Pacanowski, J., Meyohas, M. C., Girard, P. M., & Meynard, J. L. (2013). Evolving microbiological epidemiology and high fetal mortality in 135 cases of bacteremia during pregnancy and postpartum. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 32(1), 107–113.
- THL Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. (2024). A-streptokokin aiheuttamien vakavien infektioiden määrä on ollut tänä talvena suuri. <https://thl.fi/-/a-streptokokin-aiheuttamien-vakavien-infektioiden-maara-on-ollut-tana-talvena-suuri>, viitattu 24.4.2024.
- THL Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. (2023). A-ryhmän streptokokin esiintyvyys Suomessa. <https://thl.fi/aiheet/infektiaudit-ja-rokotukset/taudit-ja-torjunta/taudit-ja-taudinaiheuttajat-a-o/a-ryhman-streptokokki/a-ryhman-streptokokin-esiintyvyys-suomessa>, viitattu 24.4.2024.
- THL Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. (2024). B-ryhmän streptokokki. <https://thl.fi/aiheet/infektiaudit-ja-rokotukset/taudit-ja-torjunta/taudit-ja-taudinaiheuttajat-a-o/b-ryhman-streptokokki>, viitattu 9.5.2024.
- THL Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. (2024). Tartuntatautirekisterin tapaukset alueittain. https://sampo.thl.fi/pivot/prod/fi/ttr/cases/summary_region?reportgroupsel_0=877647×el_0=878344×el_1=&areasel_0=877686&areasel_1=&measuresel_0=877837, viitattu 24.4.2024.
- THL Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. (2023). Toimenpideohje A-ryhmän streptokokkitapauksiin. <https://thl.fi/aiheet/infektiaudit-ja-rokotukset/taudit-ja-torjunta/taudit-ja-taudinaiheuttajat-a-o/a-ryhman-streptokokki/toimenpideohje-a-ryhman-streptokokkitapauksiin>, viitattu 26.4.2024.
- Timmer, A. M., Timmer, J. C., Pence, M. A., Hsu, L. C., Ghochani, M., Frey, T. G., Karin, M., Salvesen, G. S., & Nizet, V. (2009). Streptolysin O Promotes Group A Streptococcus Immune Evasion by Accelerated Macrophage Apoptosis. *The Journal of Biological Chemistry*, 284(2), 862.
- Vilhonen, J., Vuopio, J., Vahlberg, T., Gröndahl-Yli-Hannuksela, K., Rantakokko-Jalava, K., & Oksi, J. (2020). Group A streptococcal bacteremias in Southwest Finland 2007–2018: epidemiology and role of infectious diseases consultation in antibiotic treatment selection. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 39(7), 1339–1348.

- Virolainen, M., Gröndahl-Yli-Hannuksela, K., Rantakokko-Jalava, K., Seiskari, T., Lönnqvist, E., Kolari, T., Rissanen, T., Hyyryläinen, H. L., Kailankangas, V., Syrjänen, J., Vilhonen, J., Oksi, J., Vuento, R., & Vuopio, J. (2024). Epidemiology and emm types among group A streptococcal pharyngitis in Finland: a prospective laboratory-based study. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, *43*(2), 233–241.
- Walker, M. J., Barnett, T. C., McArthur, J. D., Cole, J. N., Gillen, C. M., Henningham, A., Sriprakash, K. S., Sanderson-Smith, M. L., & Nizet, V. (2014). Disease manifestations and pathogenic mechanisms of group A Streptococcus. *Clinical Microbiology Reviews*, *27*(2), 264–301.
- Zhu, L., Olsen, R. J., Nasser, W., De La Riva Morales, I., & Mussera, J. M. (2015). Trading Capsule for Increased Cytotoxin Production: Contribution to Virulence of a Newly Emerged Clade of emm89 Streptococcus pyogenes. *MBio*, *6*(5).