

Koiran keratoconjunctivitis sicca: taudinkuva, etiologia ja hoito

Lisensiaatin tutkielma

Kirjallisuuskatsaus

Caisa Inkinen

Helsingin yliopisto

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Eläinlääketieteellisten biotieteiden osasto

2021



Tiedekunta – Fakultet – Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Laitos – Institution – Department Eläinlääketieteellisten biotieteiden osasto	
Tekijä – Författare – Author Caisa Inkinen			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Koiran keratoconjunctivitis sicca: taudinkuva, etiologia ja hoito			
Oppiaine – Läroämne – Subject Oftalmologian oppiaine			
Työn laji – Arbetets art – Level lenssaatin tutkielma, kirjallisuuskatsaus		Aika – Datum – Year 2021	Sivumäärä – Sidoantal - Number of pages 52
<p>Tiivistelmä – Referat – Abstract</p> <p>Keratoconjunctivitis sicca (KCS) on koirilla yleisesti esiintyvä monisyinen silmänsairaus, jossa silmän pinta altistuu kroonisen kuivumisen myötä tulehduksille ja haavaumille. KCS ilmenee joko kyynelnesteen tuotannollisena riittämättömyytenä (kvantitatiivinen KCS) tai laadullisena heikkoutena (kvalitatiivinen KCS). Sairauden etiologia on monimuotoinen. Taustalla voi olla autoimmuunisairaus, kyynelrahasen hermotuksen häiriö, trauma, geneettinen alttius, synnynnäinen rakenteellinen ongelma, lääkeaineiden aiheuttama kyynelrauhaskudokseen kohdistuva toksisuus tai muusta hoidosta johtuva tila. Ihmisellä krooninen kuivasilmäisyys liittyy usein autoimmuunisairauteen, joka tunnetaan Sjögrenin syndroomana. Myös koiralla autoimmuunisairaus, jossa elimistö hyökkää elimistön omia soluja vastaan, on yleisin syy krooniseen kuivasilmäisyydelle. Taudin etiologiasta riippumatta lopputulema on sama: silmän sarveiskalvo kärsii kroonisesta kuivumisesta sekä ravinnon ja hapen puutteesta. Tämä puolestaan altistaa silmän sekundaarisille tulehduksille, sarveiskalvohaavoille sekä voi johtaa silmän sarveiskalvon pigmentoitumiseen. Krooninen kuivasilmäisyys aiheuttaa hoitamattomana koiralle jatkuvaa kipua ja epämukavuutta. Pahimmassa tapauksessa hoitamaton KCS johtaa silmän sokeutumiseen.</p> <p>Koiran kroonisen kuivasilmäisyyden etiologialla on merkitystä hoidon valinnassa. Immuunivälitteisen KCS:n hoidossa käytetyin lääkeaine on siklosporini, joka sekä hillitsee sarveiskalvon ja sidekalvojen paikallista tulehdusreaktiota että lisää kyynelnesteen tuotantoa. Muita immuunivälitteisen KCS:n hoidossa tutkittuja lääkeaineita ovat takrolimuusi, pimekrolimuusi, sirolimuusi ja lifitegrasti. Hermoperäisen KCS:n hoitoon käytetään pääasiassa pilokarpiinia. Kostuttavien silmätippojen eli keinokyynelvalmisteiden käyttö on tärkeä tukihoidon lääkehoidon ohessa. Vakavissa tapauksissa, joissa lääkinnällinen hoito ei riitä, voidaan kokeilla kirurgista sylkirauhastiehyen siirtoa silmän limakalvolle tai silmän kyynelpisteen okklusiota. Lievät tapaukset voivat puolestaan hyötyä kantasoluhoidosta. Vaihtoehtoiset tukihoidot, kuten funktionaalinen ruokavalio ja akupunktio, voivat vahvistaa koiran vastetta lääkinnällisiin hoitoihin.</p> <p>Kirjallisuuskatsaukseni tarkoitus on toimia tiivistävänä oppaana koiran kuivasilmäisyys sairauden diagnosoinnissa, oireiden vakavuuden arvioinnissa sekä hoitosuunnitelman laatimisessa. Sairauden luonnetta ymmärtääkseen eläinlääkäri on hyvä tuntea kyynelfilmin rakenne, sen muodostumiseen vaikuttavat tekijät, sekä silmän kyynelnestejärjestelmän, sidekalvon ja sarveiskalvon rakenteet, joita käsitellään kirjallisuuskatsauksen alkuosiossa.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords koiran keratoconjunctivitis sicca, KCS, koiran krooninen kuivasilmäisyys			
Ohjaaja tai ohjaajat – Handledare – Supervisor or supervisors professori Antti Iivanainen, yliopistonlehtori Sami Junnikkala			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited HELDA – Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto			

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	1
2	KIRJALLISUUSKATSAUS	2
2.1	Kyynelfilmi/kyynelneste	2
2.2	Kyynelnestejärjestelmä	5
2.2.1	Kyynelrauhaset ja vilkkuluomi	5
2.2.2	Luomitukirauhaset eli Meibomin rauhaset	7
2.2.3	Silmän sidekalvo	7
2.2.4	Kyyneltiehyet	8
2.2.5	Sarveiskalvo	9
2.3	Silmän immuunipuolustusjärjestelmä	10
2.4	Keratoconjunctivitis sicca	12
2.4.1	Diagnostiikka	13
2.4.1.1	Schirmer tear test (STT)	13
2.4.1.2	TFBUT	15
2.4.2	Etiologia	16
2.4.2.1	Immuunivälitteinen KCS	16
2.4.2.2	Synnyynnäinen KCS	18
2.4.2.3	Hermoperäinen ja traumasta aiheutuva KCS	19
2.4.2.4	Metabolisen sairauden indusoima sekundaarinen KCS	21
2.4.2.5	Infektion indusoima KCS	22
2.4.2.6	Iatrogeeninen KCS	23
2.4.2.6.1	Vilkkuluomen kyynelrauhaseen prolapsi	23
2.4.2.6.2	Sädehoidon indusoima KCS	24
2.4.2.7	Lääkeaineiden indusoima KCS	25
2.4.2.7.1	Atropiini	25
2.4.2.7.2	Sulfonamidi	26
2.4.2.7.3	Sedatiivit ja anestesia-lääkkeaineet	27
2.5	Hoito	29
2.5.1	Kalsineuriinin estäjät: siklosporiini, takrolimuusi ja pimekrolimuusi	30
2.5.2	Sirolimuusi	32
2.5.3	Lifitegrasti	33
2.5.4	Pilokarpiini	33
2.5.5	Kortikosteroidit	34
2.5.6	Keinokyynelvalmisteet	34
2.5.7	Korvasylkirauhastiehyen kirurginen siirto silmän sidekalvolle	35
2.5.8	Kyynelpisteen okklusio	37
2.5.9	Kantasoluhoidot	38
2.5.10	Vaihtoehtoiset tukihoidot	39
2.6	Ennuste	40
3	POHDINTA	42
4	KIITOKSET	44
5	KIRJALLISUUSLUETTELO	45

1 JOHDANTO

Keratoconjunctivitis sicca (KCS), joka tunnetaan myös kuivasilmäisyssyndroomana (eng. dry eye syndrome tai dry eye disease) (Sebbag ym. 2017), on monisyinen silmänsairaus, jota tavataan sekä ihmisillä että eläimillä kuten koirilla. Sairauden etiologia on hyvin vaihteleva. Sairauden taustalla voi olla autoimmuunivälitteinen sairaus, kyynelrauhanen hermotushäiriö, synnynnäinen kehityshäiriö tai iatrogeeninen eli lääkeaineiden indusoima tai lääketieteellisestä hoidosta johtuva sairaus. Lopputulema on kuitenkin aina sama eli silmien krooninen kuivuminen johtuen joko kyynelnesteen tuotannollisesta riittämättömyydestä tai sen laadullisesta heikkoudesta. Riittämätön kyynelnestetuotanto altistaa silmän tulehduksille, mikä voi johtaa silmän pysyviin vaurioihin tai jopa sokeutumiseen (Gould ja McLellan 2014).

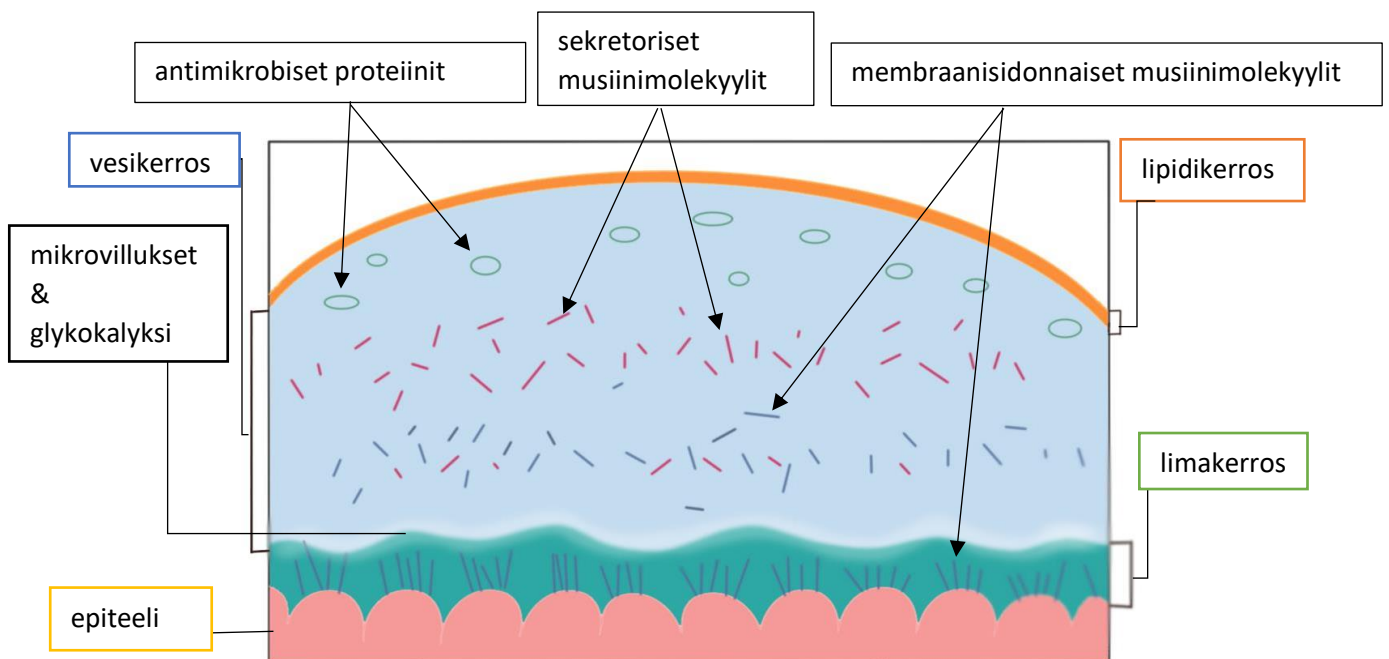
KCS on lemmikin elämänlaatua merkittävästi heikentävä, monissa tapauksissa elinikäinen sairaus, jonka hoito tulee ottaa vakavasti. Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on syventää lukijan tietämystä koiran kuivasilmäisyssairauden etiologian ja kehittymisen suhteen, kertoa sairauden oireista ja auttaa niiden tunnistamisessa. Samalla kirjallisuuskatsaus toimii tiivistävänä oppaana kuivasilmäisyydestä kärsivän koiran oireiden helpottamisessa ja sairauden hoidossa. Lisäksi työssä käydään läpi kyynelfilmin, silmän kyynelneitejärjestelmän ja sarveiskalvon rakennetta. Työn lukemisen helpottamiseksi selvennetään jo tässä vaiheessa kaksi termiä. Tässä työssä kyynelfilmi-termiä käytetään, kun puhutaan sarveiskalvon pinnalla olevasta kyynelnesteen toiminnallisesta rakenteesta. Kyynelneite-termiä kun puhutaan kyynelnesteen tuotannosta, sen muutoksista ja mittaamisesta.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Kyynelfilmi/kyynel neste

Koiran kyynelrauhasjärjestelmän tarkoituksena on tuottaa kyynelfilmiä, jonka tehtävänä on puhdistaa ja huuhdella silmän pintaa ja toimia liukasteena luomien ja silmämunan välissä. Lisäksi kyynelfilmi on silmän sarveiskalvon ensisijainen ravinteiden (Gould ja McLellan 2014, Leonardi ym. 2019) sekä hapen lähde (Aho ym. 2004). Kyynelfilmi sisältää kasvutekijöitä, proteiineja, vasta-aineita sekä entsyymejä ja on siten osa elimistön immunologista puolustusjärjestelmää (Gould ja McLellan 2014, Sebbag ym. 2018). Osa proteiineista ja entsyymeistä, kuten lysotsyymit, laktoferrini, lipokaliini ja immunoglobuliini A, tuotetaan ja eritetään kyynelrauhasista. Muut proteiinit, muun muassa albumiini, transferrini ja immunoglobuliini G, tuotetaan muualla elimistössä ja johdetaan kyynelfilmiin silmän sidekalvon kapillaarien kautta. Kyynelfilmin sisältämät proteiinit edistävät sarveiskalvohaavojen parantumista. Muutokset kyynelfilmin proteiinikoostumuksessa voivat viitata eri sairaustiloihin, myös systeemisiin sairauksiin kuten diabetes mellitukseen (Sebbag ym. 2018).

Koirilla mitattu kyynelfilmin paksuus on normaalisti noin 7 mikrometriä ja se muodostuu pääasiassa kolmesta kerroksesta: uloimmasta lipidikerroksesta, keskimmäisest vesipitoisesta kerroksesta sekä sisinnä olevasta, noin 1 mikrometrin paksuisesta limakerroksesta (Hicks ym. 1997, Visser ym. 2017). Kyynelfilmin rakennetta on esitetty tarkemmin kuvassa 1.



Kuva 1. Kyynelfilmin rakenne.

Kyynelfilmi koostuu kolmesta kerroksesta. Kerrokset eivät ole tiukasti järjestäytyneet, vaan enemminkin osittain sekoittuneet toisiinsa (Williams ym. 2012, Gould ja McLellan 2014). Lisäksi kyynelfilmin eri rakenneosasten ja pintojen välillä on paljon komplekseja vuorovaikutuksia (Williams 2018). Uloinna oleva lipidikerros ehkäisee kyynelfilmin haihtumista. Kyynelfilmin vesikerroksessa on vapaasti sekä musiinimolekyylejä että antimikrobisia proteiineja. Sisinnä olevan sarveiskalvon epiteelin pinnalla on mikro villuksia, jotka kasvattavat sarveiskalvon pinta-alaa. Epiteelin pinnalla oleva glykokalyksihuntu sitoutuu epiteelin limakerrokseen, mikä pitää kyynelfilmin silmän pinnalla (Gould ja McLellan 2014). (Kuva: Inkinen, 2021).

Luomitukirauhasten eli Meibomin rauhasten öljymäinen erite muodostaa kyynelfilmin uloimman lipidikerroksen (Gould ja McLellan 2014), joka on paksuudeltaan noin 0,1 mikrometriä (Maggs ym. 2008). Kyynelfilmin lipidikerroksesta käytetään myös lyhennettä TF-LL (eng. tearfilm-lipid layer) (Viñas ym. 2019). Lipidikerroksella on useita tehtäviä. Se muun muassa alentaa kyynelfilmin pintajännitystä sekä estää kyynelfilmin liiallista haihtumista ja vuotamista luomireunojen yli (Maggs ym. 2008, Gould ja McLellan 2014, Kitamura ym. 2019). Lipidikerroksen lipidit koostuvat monoestereistä, steroliestereistä, triglyserideistä, vapaista steroleista, vapaista rasvahapoista sekä polaarisisistä lipidimolekyyleistä (Gould ja McLellan 2014). Kyynelfilmin liiallisen haihtumisen eston lisäksi lipidit ovat välttämättömiä silmän pinnan terveyden ja eheyden ylläpitämisessä (Viñas ym. 2019).

Kyynelfilmin vesikerros kattaa suurimman osan kyynelfilmin tilavuudesta. Se sisältää vettä, elektrolyyttejä, glukoosia, ureaa, pinta-aktiivisia polymeerejä sekä proteiineja kuten immunoglobuliineja, entsyymejä ja kasvutekijöitä (Gould ja McLellan 2014). Vesikerroksen tehtävänä on huuhdella kaikki vierasmateriaali ja bakteeriat pois silmän sidekalvolta sekä liukastaa silmäluomen ja vilkkuluomien liikettä. Vesikerros toimii myös ainoana sarveiskalvon hapenlähteenä (Maggs ym. 2008).

Kyynelfilmin limakerros on noin 1–2 mikrometrin paksuinen kerros (Maggs ym. 2008), joka sisältää sekä liukoista musiinia (MUC7 ja MUC9) että runsaasti geelimäistä musiinia (MUC2, MUC5, MUC6 ja MUC19) (Williams 2008). Musiiniproteiinit ovat glykoproteiineja, joiden koko vaihtelee 20–200 aminohapon välillä (Williams ym. 2012). Musiiniproteiinit kiinnittyvät silmän sidekalvon ja sarveiskalvon epiteelikerrokseen (membraanisidonnaiset musiiniproteiinit) tai kelluvat vapaasti kyynelfilmissä (sekretoriset musiiniproteiinit) vaikuttaen samalla kyynelfilmin viskositeettiin (Williams ym. 2012, Gould ja McLellan 2014, Williams 2018). Musiinin ansiosta kyynelfilmi pysyy kosteuttavana kerroksena silmän pinnalla. Musiini toimii myös antibakteerisena aineena sekä auttaa silmään ajautuneiden vierasesineiden poistamisessa (Gilger 2008).

Kyynelnestetuotanto on normaali elintoiminto jokaisella näkevällä selkärangkaisella eläimellä (Hollingsworth ym. 1992). Tuotanto ei kuitenkaan ole systemaattisesti aina samansuuruista kaiken aikaa; koirilla tuotannon tiedetään vaihtelevan merkittävästi päivästä ja viikosta riippuen (Herring ym. 2000). Kyynelnestettä tuotetaan kahdesta eri syystä: silmän kosteuden ylläpitämiseksi, jolloin kyse on kyynelnesteen perustuotannosta, sekä refleksinomaisesti vasteena joko sentraaliseen tai perifeeriseen stimulusiin (Hollingsworth ym. 1992, Wegg 2020). Perifeerisiä stimuluksia ovat kaikki haitalliset ärsykkeet, joihin silmän tuntohermotuksesta vastaava hermohaara reagoi. Sentraalisen stimuluksen taustalla voi olla psykogeeninen ärsyke tai retinan ärsyke kuten liian kirkas valo. Psykogeenisen ärsykkeen aiheuttamaa kyynelnestetuotantoa eli itkemistä tapahtuu tiedettävästi vain ihmisillä (Hollingsworth ym. 1992). Autonominen hermosto säätelee sekä kyynelnesteen perustuotantoa että refleksinomaista tuotantoa (Carter ja Colitz 2002, Wegg 2020). Kyynelnestetuotantoa voidaan kokeellisesti hillitä parasympaattisilla antagonisteilla kuten atropiinilla (Hollingsworth ym. 1992).

Myös hormonaaliset tekijät vaikuttavat kyynelnestetuotantoon. Hypotalamus-aivolisäke-gonadi-akselilla on epäsuora vaikutus kyynelrauhasten toimintaan adrenokortikotropiinin eli ACTH:n, melanosyyttejä stimuloivan hormonin, prolaktiinin, androgeenien, estrogeenien ja progestageenien välityksellä. Erityisesti androgeeneilla on kyynelnestetuotantoa voimistava vaikutus (Williams 2008).

2.2 Kyynelneitejärjestelmä

Koiran kyyneljärjestelmä koostuu useasta eri komponentista: silmäkuopassa dorsolateraalaisesti sijaitsevasta kyynelrauhasesta, vilkkuluomen kyynelrauhasesta, silmäluomia kehystävistä Meibomin rauhasista, silmän sidekalvon pikarisoluista ja kyynelpisteistä, kyyneltiehyistä, kyynelkanavasta sekä nenän kyynelpisteistä (Carter ja Colitz 2002, Hirt ym. 2012, Gould ja McLellan 2014). Kyynelrauhaset ja Meibomin rauhaset muodostuvat yksilönkehityksen aikana pinnallisesta ektodermistä, kun taas silmän sidekalvo ja sarveiskalvo koostuvat osittain myös hermostopienan soluista (Gould ja McLellan 2014). Minkä tahansa kyynelneitejärjestelmän osan toiminnan häiriö johtaa silmän pinnan homeostaasin järkkymiseen ja sitä kautta muun muassa kuivasilmäisyyden kehittymiseen (Viñas ym. 2019).

2.2.1 Kyynelrauhaset ja vilkkuluomi

Suurin osa eli noin 80 % kyynelrauhasten kudoksesta muodostuu asinaarisoluista. Asinaarisolut ovat pyramidin muotoisia soluja, jotka ovat liittyneet toisiinsa tiiviillä liitoksilla. Näiden lisäksi rauhanen sisältää tiehytsoluja, myoepiteelisoluja sekä lymfosyyttejä, plasmasoluja, dendriittisoluja ja makrofageja. Asinaarisolut vastaavat rauhasen vesipitoisen nesteen tuotannosta (Dartt 2009). Silmäkuopan kyynelrauhanen on tubuloalveolaarinen rauhanen, joka sijaitsee silmäkuopan ligamentin ja otsaluun supraorbitaalisen lisäkkeen alla ja erittää vesipitoista kyynelnestettä silmän ylempään sidekalvotaskuun avautuvien kolmen-viiden mikroskooppisen pienen tiehyen kautta (Maggs ym. 2008). Koirilla silmäkuopan kyynelrauhaseen muoto vaihtelee, kun taas muilla eläinlajeilla se on poikkeuksetta säännönmukainen. Epäsäännöllisen muodon lisäksi kyynelrauhaseen koko ja sijainti vaihtelevat paljolti eri rotujen välillä (Park ym. 2016).

Vilkkuluomi on monilla eri nisäkkäillä tavattu rakenne silmän ventromediaalisessa nurkassa (White ja Brennan 2018). Vilkkuluomen kyynelrauhanen sijaitsee vilkkuluomen takapinnalla ja kiinnittyy vilkkuluomen T-kirjaimen malliseen rustorakenteeseen. Vilkkuluomen reuna on usein pigmentoitunut, mutta voi esiintyä myös ilman pigmenttiä. Koiran vilkkuluomessa ei ole erillistä lihaksistoa, joten koiralla vilkkuluomen esiin työntyminen on riippuvaista silmämunan painumisesta. Kyynelrauhanen ja vilkkuluomen rauhanen vastaavat kyynelfilmin vesikerroksen tuotannosta. Valtaosa kyynelnesteestä, eli noin 70 % tuotetaan kyynelrauhasesta, ja loput 30 % vilkkuluomen rauhasesta (Gould ja McLellan 2014).

Kyynelrauhasella on sekä sympaattista että parasympaattista hermotusta (Williams 2008). Parasympaattinen järjestelmä kuitenkin dominoi rauhasen toiminnan säätelyä (Dartt 2009). Valtaosa kyynelrauhanen toiminnan säätelystä kulkee kolmoishermon kautta (Carter ja Colitz 2002). Kyynelrauhanen afferentti hermotus, eli sensorista viestiä tuova hermotus, kulkee kolmoishermoon (*n. trigeminus*, V) kuuluvan silmähermon (*n. ophthalmicus*, V₁) eri osien [kyynelhermo (*n. lacrimalis*), otsahermo (*n. frontalis*), silmä-sädekehähermo (*n. nasociliaris*)] sekä yläleukahermoon (*n. maxillaris*, V₂) kuuluvan poskipäähermon (*n. zygomaticus*) kautta. Kyynelrauhanen efferentti hermotus, eli keskushermostosta silmään viestiä vievä hermotus, kulkee aivorungon kasvohermotumakkeesta peräisin olevia parasympaattisia hermosyitä pitkin, jotka liittyvät kasvohermoon (*n. facialis*, VII). Kasvohermo kulkee kallioluun sisällä polvekehermosolmuun (*g. geniculi nervi facialis*), josta se jatkaa kulkuaan kasvohermonkanavan ulkoaukon kautta kallon pinnalle. Ennen polvekehermosolmua kasvohermosta haarautuu hermopäätteitä, jotka jatkavat isona kalliohermona (*n. petrosus major*). Kun tähän liittyy syvän kalliohermon (*n. petrosus profundus*) postganlionaarisia, sympaattisia hermopäätteitä, kutsutaan hermoa siipikanavahermoksi (*n. canalis pterygoidei*), joka kulkee siipilisäke-suulakihermosolmuun (*g. pterygopalatinum*). Tästä lähtevät postganlionaariset hermosyyt kulkevat lopulta poskipääohimohermon (*n. zygomatico-temporalis*) mukana kyynelrauhaseen (Matheis ym. 2012).

Silmähermon vapaat hermopäätteet hermottavat myös sarveiskalvoa (Carter ja Colitz 2002). Näiden sensoristen hermopäätteiden mekaaninen tuntoärsytys johtaa sarveiskalvon ja kyynelrauhasten välillä kulkevan refleksikaaren kautta kyynelrauhasten kyynelnestetuotantoon (Williams 2008).

Monet hermovälittäjäaineet kuten asetyylikoliini, vasoaktiivinen intestinaalinen peptidi (VIP), substanssi P, noradrenaliini sekä kalsitoniinigeeniin liittyvä peptidi vaikuttavat kyynelrauhan eritystoimintaan, mutta asetyylikoliinilla ja noradrenaliinilla on näistä voimakkain vaikutus (Williams 2008).

2.2.2 Luomitukirauhaset eli Meibomin rauhaset

Meibomin rauhaset sijaitsevat sekä ylä- että alasilmäluomien sisässä, mutta näiden laskuaukot ovat nähtävissä luomireunoilla säännöllisenä 20–40 kappaleen pisterivistönä (Carter ja Colitz 2002, Gould ja McLellan 2014). Meibomin rauhaset ovat erilaistuneita talirauhasia, jotka tuottavat lipidipitoista eritettä, meibumia, joka muodostaa kyynelfilmiin tarvittavan lipidin (Williams 2008, Gould ja McLellan 2014). Meibomin rauhasissa sijaitsevat erilaistuneet solut tuottavat meibumia holokriinisella mekanismilla, jossa tuotantosolut rappeutuvat ja vapauttavat lipidipitoisen sisältönsä silmäluomien reunalle aukeaviin tiehyisiin. Lipidierite levittyy silmän pinnalle luomien räpyttämisen kautta (Kitamura ym. 2019). Meibumi pysyy nestefaasin muodossa ollessaan ruumiinlämmössä (Gould ja McLellan 2014).

Meibomin rauhasen säätelytoiminnasta ei ole vielä täyttä selvyyttä. Rauhasen erityks on ainakin osittain parasympaattisen hermoston vaikutuksen alla, sillä parasympaattiset hermopäätteet ympäröivät rauhastiehyiden suita. Myös hormonaalinen säätely on mahdollista; tiedetään, että androgeenit toimivat säätelyn agonistisina ja estrogeenit antagonistisina tekijöinä (Gould ja McLellan 2014).

2.2.3 Silmän sidekalvo

Silmän sidekalvo on limakalvo, joka peittää silmäluomien sisäpintoja ja verhoaa silmän etuosan kovakalvoa. Sidekalvon epiteeliosa muodostuu yksilönkehityksen aikana ektodermistä, kun taas sidekalvon strooma on alun perin hermostopienasta erilaistunutta mesenkymaalista kudosta. Silmäluomen sisäpintaa verhoavaa sidekalvon kutsutaan palpebraaliseksi sidekalvoksi, kun taas silmän kovakalvoa verhoavaa sidekalvoa bulbaariseksi sidekalvoksi. Bulbaarinen sidekalvo on löyhemmin kiinnittynyt kuin palpebraalinen sidekalvo lukuun ottamatta limbusta, jossa sidekalvo kiinnittyy tiukasti silmämunan koteloon (vagina bulbi, Tenonin kotelo). Bulbaarisen sidekalvon löyhempi kiinnitys mahdollistaa silmämunan vapaan

liikkumisen silmäluomien alla (Gould ja McLellan 2014). Silmän palpebraalinen sidekalvo koostuu keratinisoitumattomasta kerrostuneesta epiteelistä ja yksittäisistä pikarisoluista (Hirt ym. 2012). Pikarisolut vastaavat kyynelfilmin limakerroksen tuotannosta (Gilger 2008, Gould ja McLellan 2014). Pikarisolut reagoivat sekä parasympaattisen että sympaattisen hermoston aktivaatioon, mikä käynnistyy, kun sidekalvon tuntohermot stimuloituvat esimerkiksi mekaanisesti ärsytyksestä (Gould ja McLellan 2014). Pikarisolujen musiinituotanto käynnistyy myös sytokiinin, kuten interleukiini-6:n ja gammainterferonin, stimuloimana. Bakteeri-infektiossa musiinin tuotantoa käynnistävä signaali välittyy Toll-like-reseptorien ja NF- κ B- signaalireitin (eng. nuclear factor-kappa B pathway) kautta (Gilger 2008).

Sidekalvon epiteelin vapaalla pinnalla on mikrovilluksia, jotka toimivat kyynelfilmin kiinnityspintana (Gould ja McLellan 2014). Epiteelin alainen sidekudos lamina propria muodostuu löyhästä sidekudoksesta ja sisältää yksittäisiä, seroosaa tuottavia rauhassoluja (Hirt ym. 2012). Sidekalvon strooma eli tukikerros on lymfaattista kudosta, joka on järjestäytynyt sekä diffuusisti että paikallisiksi keskittymiksi. Stroomassa kulkee paljon verisuonia, imusuonia sekä tuntohermosolujen haaroja. Silmän sidekalvo on herkkä aistimaan ylimääräisiä sinne kuulumattomia artefaktoja kuten roskia ja vierasesineitä. Sidekalvon tuntohermotuksesta vastaa kolmoishermosta haarautuva silmähermo (Gould ja McLellan 2014).

2.2.4 Kyyneltiehyet

Kyynelrauhassissa tuotettu kyynelneste kulkeutuu tarsaalisen sidekalvon kyynelpisteiden ja kyyneltiehyiden kautta pitkin noin 5–7 mm:n matkan ennen tiehyiden yhdistymistä kyynelpussiksi (Ali ym. 2019). Tiehyet koostuvat monikerroksisesta levyepiteelistä. Lisäksi tiehyiden ympärille on kerääntynyt pieniä lihassolukimppuja. Tiehyiden tyviepiteeli on kiinnittynyt sidekudoksella alempiin kudoksiin. Kyynelpussin suulla levyepiteeli vaihtuu kaksikerroksiseksi lieriöepiteeliksi. Kyynelpussi on noin 1 cm:n pituinen, seinämältään ylä- ja alatiehyitä hivenen paksumpi ja sijaitsee silmäkuopan sisäpinnalla *fossa lacrimalis* -rakenteen sisällä. *Fossa lacrimalis* -rakenteesta jatkuu yhtenäinen kyynelkanava, joka kulkee naaman luiden suojassa kohti saman puolen sierainta. Yhtenäisen kyynelkanavan pituus on keskimäärin noin 10 cm, lukuun ottamatta lyhytkuonoisia koirarotuja. Kanava voidaan

jakaa proksimaaliseen sekä perifeeriseen osaan (Hirt ym. 2012). Yläleuan raateluhampaan kohdalla kyynelkanava yhdistyy nenäontelon rakenteisiin, kapenee ja avautuu sierainaukkoon useamman eri kyynelpisteen kautta (Hirt ym. 2012, Gould ja McLellan 2014) .

2.2.5 Sarveiskalvo

Silmän etuosaa peittävä, valoa läpäisevä pinta on sarveiskalvo, joka jatkuu silmän pinnan muissa osissa valoa läpäisemättömänä valkoisena seinämänä, kovakalvona. Sarveiskalvon pinta on kovakalvoa kaartuneempi ja ovaalin mallinen. Sarveiskalvon paksuus vaihtelee eläinlajin, rodun, iän ja sukupuolenkin välillä, mutta keskimääräisesti se on koirilla noin 0,6 mm:n paksuinen. Uroksilla sarveiskalvo on hieman paksumpi kuin nartuilla (Gould ja McLellan 2014).

Sarveiskalvo koostuu neljästä kerroksesta, jotka ovat pinnasta syvempiin osiin lähtien epiteelikerros, strooma eli tukikerros, Descemetin kalvo sekä endoteelikerros. Sarveiskalvon epiteelikerros muotoutuu yksilönkehityksen aikana ektodermaalisesta kudoksesta (Gould ja McLellan 2014). Sikiön kehityksen aikana hermostoputkesta muodostunut silmä-rakkula erilaistuu mykiöksi, joka puolestaan indusoi yläpuolella olevaa ektodermia kehittymään sarveiskalvoksi. Mykiö vaikuttaa myös sarveiskalvon kaarevuuteen. Oikea kaarevuuskulma on tärkeä, sillä kaarevuus vaikuttaa suoraan valon taittumiseen verkkokalvolle ja täten eläimen näkökykyyn. Silmän paineella on suuri merkitys sarveiskalvon kaarevuuden ylläpidossa (Sariola ym. 2015).

Epiteelikerros koostuu yksikerroksisesta lieriöepiteelirivistä ja tämän basaalikerroksesta, monitahkoisesta solukerroksesta sekä uloimmasta levyepiteelikerroksesta. Uloimmat levyepiteelisolut uusituvat 7–10 päivän välein (Gould ja McLellan 2014). Uusia epiteelisoluja tuotetaan jatkuvasti basaalikerroksen kantasoluista, joista jakautuneet tytärsolut vaeltavat reunoilta kohti sarveiskalvon keskialuetta ja korvaavat erilaistuneet epiteelisolukerroksen solut (Morita ym. 2018). Levyepiteelisolujen pinnalla on mikroskooppisen pieniä poimuja ja villuksia. Lisäksi levyepiteelisolut erittävät pinnalleen hiilihydraattipitoisen musiinimolekyylihunnun eli glykokalyksin, joka toimii vuorovaikutuksessa kyynelfilmin musiinien kanssa. Glykokalyksin ja kyynelfilmin keskinäinen vuorovaikutus takaa kyynelfilmin adheesion

silmän pinnalla. Lisäksi tämä vaikuttaa kyynelfilmin toimintaan fysikaalisena suojana ulkopuolisia mikrobeja ja vierasesineitä vastaan (Gould ja McLellan 2014).

Sarveiskalvon strooma muodostuu mesenkymaalisen hermostopienan soluista (Gould ja McLellan 2014). Yksilönkehityksen aikana hermostopienan solut sekä sarveiskalvon endoteelisolut erittävät stroomakerrokseen kollageenia ja entsyymejä, jotka muokkaavat stroomasta läpinäkyvän (Sariola ym. 2015). Strooma rakentuu kollageenisäikeistä ja ekstrasellulaarisesta soluväliaineesta, jotka ovat järjestäytyneet parillisiksi lamelleiksi. Pääasiassa säikeet koostuvat kollageenityyppi I:stä, mutta mukana on myös neljää muuta kollageenityyppiä sekä elastiinia. Strooma käsittää valtaosan koko sarveiskalvon rakenteesta. Soluväliaine sisältää glykosaminoglykaaneja. Kollageenien ja glykosaminoglykaanien määrää säädelään tarkasti, sillä nämä vaikuttavat suoraan sarveiskalvon valonläpäisevyyteen. Näiden lisäksi strooma sisältää sidekudossoluja, jotka ylläpitävät strooman soluväliaineen oikeaa pitoisuutta (Gould ja McLellan 2014).

Myös sarveiskalvon endoteelikerros kehittyy hermostopienan soluista. Endoteeli on yhden solukerroksen paksuinen tiivis solukerros, jonka uusiutumiskyky aikuisilla eläimillä on hyvin rajoittunut. Endoteelillä on tärkeä rooli silmän nestetasapainon säätelyssä. Hydrostaattinen paine puskee jatkuvasti nestettä silmän etukammiosta sarveiskalvoon ja tätä nestettä endoteelin solut aktiivisesti siirtävät natrium- ja kaliumpumppujen avulla. Natrium-, kalium- ja kloridi-ioneja siirretään aktiivisesti ja neste liikkuu passiivisesti pitoisuusgradientin mukaisesti (Gould ja McLellan 2014).

2.3 Silmän immuunipuolustusjärjestelmä

Silmän immuunipuolustusjärjestelmä muodostuu sekä synnynnäisestä että adaptiivisesta immuunipuolustuksesta. Synnynnäisen immuunipuolustuksen ensimmäisestä linjasta vastaavat silmäluomet ja kyynelfilmi (Gilger 2008), joka silmien räpäytysliikkeen avustamana huuhtelee silmän pinnalta sekä mikro-organismeja että roskia (Aho ym. 2004). Myös silmän pinnan epiteeli toimii ensisijaisena mikro-organismeja estävänä yhtenäisenä pintana solujen välisten tiiviiden liitosten ansiosta. Epiteeli on hyvin nopeasti uusiutuvaa kudosta, joten vaurioituneet pinnalliset solut varisevat pois uusien solujen työntyessä tilalle. Lisäksi sidekalvon ja kyyneltiehytjärjestelmän epiteelisolut tuottavat useita antimikrobisia

peptidejä, joiden avulla silmä puolustautuu mikro-organismeja vastaan. Näihin peptideihin kuuluu muun muassa lysotsyymi, laktoferriini, lipokaliini, angiogeeni ja sekretorinen fosfolipaasi A₂ (Gilger 2008).

Adaptiivisesta immuunipuolustuksesta vastaavat imukudoksen solut.

Kyynelrauhanen sekä sidekalvon ja kyyneltiehyejärjestelmän lymfaattiset kudokset muodostavat yhdessä silmän imukudoskokonaisuuden, jota kutsutaan lyhenteellä EALT (eng. eye-associated lymphoid tissue). EALT puolestaan katsotaan osaksi limakalvoon liittyvää lymfaattista kudosta, MALT:a (eng. mucosa-associated lymphoid tissue). EALT jaetaan kahteen erityyppiseen lymfaattiseen kudokseen: järjestäytyneeseen kudokseen, jossa lymfosyytit sijaitsevat follikkeleissa eli imukeräsissä, sekä diffuusiin lymfaattiseen kudokseen. Dendriittisolut ja makrofagit esittelevät imukeräsissä nappaamiaan antigeeneja uusille muodostuville lymfosyyteille, mikä johtaa näiden lymfosyyttien aktivaatioon, jakautumiseen ja erilaistumiseen B- tai T-lymfosyyteiksi. Erilaistuneet lymfosyytit vaeltavat imusuonten välityksellä verenkiertoon ja päätyvät lopulta kohdekudokseensa eli tässä tapauksessa kyynelrauhasen ja sidekalvoon. Lymfosyytit asettuvat sidekalvon ja kyynelrauhanen epiteeleissä basaalisolukerrokseen sekä lamina propriaan. Nämä lymfosyytit ovat pääasiassa plasmajäätösoluja sekä CD8⁺ sytotoksisia T-soluja, mutta pieni osa on erilaistunut myös CD4⁺ auttaja-T-soluiksi (Gilger 2008), tarkemmin vielä TH1- ja Th17 -auttajasoluiksi (Abidi ym. 2016). CD4 on proteiini, joka löytyy vain auttaja-T-solujen pinnalta ja toimii ko-reseptorina MHC II -kompleksille. CD8 ilmenee vain sytotoksisten T-solujen pinnalla ja toimii sekin ko-reseptorina MHC II -kompleksille. MHC II -kompleksi ilmentyy puolestaan antigeeneja esittelevien solujen pinnalla (Tizard 2009). Plasmajäätösolut vastaavat kudoksen sekretorisesta immuunivasteesta immunoglobuliinien välityksellä. Normaalisti kyynelrauhanen imukudos sisältääkin eniten juuri plasmajäätösoluja, jotka tuottavat immunoglobuliini A:ta sekä paikallisesti että kyynelfilmiin ja silmän pinnalle. Lymfosyytit ja IgA-positiiviset plasmajäätösolut sijaitsevat löyhässä sidekudoksessa kyynelrauhanen erittävien osien välissä. Sekä sidekalvo että kyynelrauhanen toimivat immunoglobuliini A:n paikallisina tuotantopaikkoina (Gilger 2008).

Antigeenejä esittelevien solujen MHC II -kompleksin ilmentymisessä on eroja. MHC II:n ekspressio on voimakkainta muun muassa dendriittisoluilla, makrofageilla, B-lymfosyyteillä ja Langerhansin soluilla. Verisuonten endoteelisoluilla ja

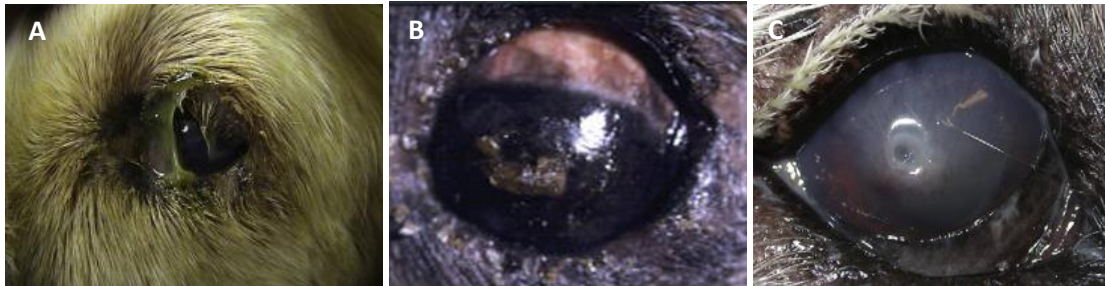
mesenkymaalisoluilla MHC II -kompleksin ekspressio on normaalisti vähäistä, mutta tulehdustilanteessa se voi nousta. Normaalitilanteessa silmän sarveiskalvossa ei juurikaan ole dendriittisoluja tai Langerhansin soluja, mutta tulehdusreaktiossa lymfosyyttien vapauttamat sytokiinit houkuttelevat näitä paikalle (Gilger 2008).

2.4 Keratoconjunctivitis sicca

Keratoconjunctivitis sicca on yleinen koirien silmänsairaus, joka ilmenee joko kyynelneesten tuotannollisena riittämättömyytenä (kvantitatiivinen KCS) tai laadullisena heikkoutena (kvalitatiivinen KCS) (Gould ja McLellan 2014, Bittencourt ym. 2016). Kvantitatiivisessa KCS:ssä tyypillisesti kyynelfilmin vesipitoisuus laskee, kun taas kvalitatiivisessa KCS:ssä kyynelfilmi on normaalia epästabiilimpaa johtuen kyynelfilmin musiini- tai lipidipitoisuuden laskusta (Carter ja Colitz 2002). Molemmat sairaudenmuodot johtavat silmien krooniseen kuivumiseen (Gould ja McLellan 2014, Bittencourt ym. 2016).

KCS:n tyypillisimpään oirekuvaan kuuluu silmien tahmainen, limaismärkäinen erite, joka tarttuu sarveiskalvon pintaan ohuina nauhoina, sekä toistuva tai säännöllisesti uusiutuva silmän sidekalvon tulehdus eli konjunktiviitti (Gould ja McLellan 2014). Edellisten lisäksi klinisiä oireita ovat sarveiskalvon tulehdus eli keratiitti, luomikouristus (Hendrix ym. 2011, Bittencourt ym. 2016) sekä sarveiskalvohaavaumat, jotka tyypillisesti eivät parane normaalilla nopeudella (Gould ja McLellan 2014). Silmän pinta saattaa näyttää samealta ja vakavissa tapauksissa tapahtuu myös sarveiskalvon verisuonittumista, pigmentaatiota, keratinisaatiota tai fibroosia (Bittencourt ym. 2016, Sebbag ym. 2017). Esimerkkejä klassisista oireista on havainnollistettu kuvassa 2. Myös Meibomin rauhasen toimintahäiriöt ja morfologiset muutokset ovat kytköksissä KCS:ään (Kitamura ym. 2019). Krooninen luomitulehdus eli blefariitti yhdistettynä Meibomin rauhasen tulehdukseen voi johtaa kyynelfilmin lipidikerroksen tuotannon laskuun (Best ym. 2014). Pitkään jatkuva silmän pinnan tulehdustila voi levitä myös silmää ympäröivälle alueelle ja siten vaikuttaa sekundaarisesti Meibomin rauhasen toimintaan (Kitamura ym. 2019). Lisäksi krooninen kuivasilmäisyys alistaa sarveiskalvon ja sidekalvon sekundaarisille bakteeritulehduksille. Hoitamattomana sarveiskalvon vauriot ovat pysyviä ja voivat

johtaa sokeutumiseen. Koska oirekuva vaihtelee paljon, voivat kaikkein lievimmät tapaukset jäädä usein kokonaan diagnosoimatta (Gould ja McLellan 2014).



Kuva 2. KCS:n kliiniset oireet.

Ohessa on esiteltyä KCS:n klassisia oireita kuten limaismärkäinen silmävuoto 6-vuotiaalla länsiylänmaanterrierillä (A), silmän pinnan pigmentaatio 12-vuotiaalla mopsilla (B) sekä sarveiskalvon syvä haavauma 9-vuotiaalla kultaisellanoutajalla (C) (Kuvat Williams 2008. Lupa uudelleenkäyttöön saatu D.L Williamsilta 14.04.2021).

2.4.1 Diagnostiikka

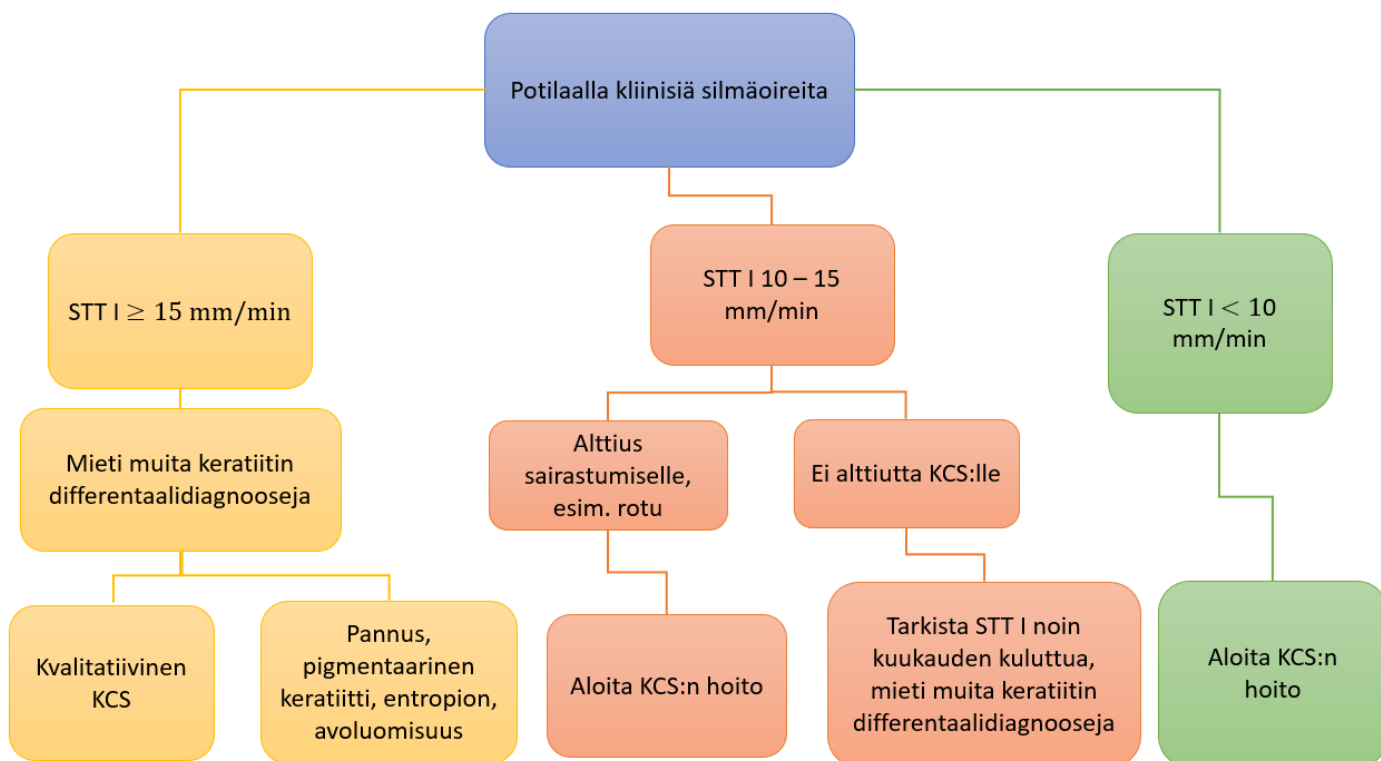
2.4.1.1 Schirmer tear test (STT)

KCS:n diagnostiikka perustuu silmän sidekalvon ja sarveiskalvon muutosten ja kliinisten oireiden lisäksi standardoituun Schirmerin kyyneltestiin (STT, Schirmer tear test), jolla arvioidaan kyynelneesten vesipitoisuutta ja tuotantoa (Sanchez ym. 2007, Bittencourt ym. 2016, Visser ym. 2017, Williams ja Hewitt 2017). STT-metodeja on kolmea eri luokkaa: STT I, STT II ja STT III. STT I on maailmanlaajuisesti käytetyin metodi koiran KCS:n, eritoten kvantitatiivisen KCS:n diagnosoimisessa (Best ym. 2014, Visser ym. 2017). STT I -metodissa noin 5 mm x 35 mm kokoinen, suodatinpaperista valmistettu liuska asetetaan potilaan ventraalisen sidekalvon pohjalle ja annetaan olla paikallaan 60 sekunnin ajan. STT I -metodissa ei käytetä paikallispuudutteita, jotka voisivat vaikuttaa testin tulokseen. Kyyneltestiliuska kastuu ja mittaa siihen imeytyneen kyynelneesten määrää, joka STT I -metodissa koostuu sekä refleksinomaisesta että normaalista kyynelneesten perustuotannosta. Kliinisesti normaaleilla koirilla kyyneltestiliuskan tulos vaihtelee 16,18 mm/min ja 21,42 mm/min välillä (Saito ja Kotani 2001). Kyynelneesten tuotto on alentunut, mikäli arvo on alle 15 mm/min (Sanchez ym. 2007, Gould ja McLellan 2014, Sebbag ym. 2017, Visser

ym. 2017). 10–15 mm/min tulos viittaa alkavaan tai subkliiniseen KCS:ään ja 6–9 mm/min lievään KCS:ään. Alle 5 mm/min tulos tarkoittaa jo vakavaa tautimuotoa (Gould ja McLellan 2014, Bittencourt ym. 2016). Erittäin vakavissa tapauksissa tulos saattaa jäädä jopa 0 mm/min (Hendrix ym. 2011). STT I tulee tehdä ennen muuta silmän manipulaatiota tai silmätippojen käyttöä (Gould ja McLellan 2014).

Humaanipuolella sairauden diagnosoimisessa käytetään enemmän Rose Bengal-värjäystä sekä kyynelnesteen osmolaliteetin määrittystä (Williams ja Hewitt 2017).

Sarveiskalvon haavaumat, rakenteelliset eroavaisuudet tai alaluomen epämuodostumat saattavat asettaa haasteita kyyneltestiliuskan asettamiseen STT I -metodissa. Lisäksi koirat tuntevat testiliuskan helposti ärsyttävänä alaluomen päällä. Visser ym. (2017) tekemässä tutkimuksessa vertailtiin alemman ja ylemmän silmän sidekalvotaskujen STT I -tuloksia toisiinsa vaihtoehtoisen mittauskohdan toivossa. Ylempään sidekalvotaskuun asetellulla kyyneltestiliuskalla tulos oli matalampi kuin alemmassa sidekalvotaskussa. Dorsaalistakin puolta voitaisiin siis käyttää, mutta tähän pitäisi määrittää oma asteikkonsa, jotta tulokset olisivat vertailukelpoisia ja diagnostisesti hyväksytyjä (Visser ym. 2017).



Kuva 3. Vuokaavio KCS:n diagnostiikasta.

KCS:n diagnostiikassa voidaan hyödyntää ohessa esitettyä algoritmia (kuva mukailen Best ym. 2014).

2.4.1.2 TFBUT

Kvalitatiivisessa KCS:ssä kyynelnestetuotanto saattaa määrällisesti olla normaali (STT I -tulos yli 15 mm/min), mutta kyynelneite voi olla laadullisesti heikkoa kyynelfilmin musiini- ja/tai lipidipitoisuuden laskiessa. Tällöin kyynelfilmin laatua voidaan mitata TFBUT-parametrilla (Best ym. 2014). TFBUT (tear film breakup time) on aika, joka kuluu ennen kuin sarveiskalvoon ilmestyy ensimmäinen kuiva kohta viimeisimmän räpsäytyksen jälkeen (Cullen ym. 2005, Best ym. 2014). Käytännössä tämä tapahtuu siten, että koiran silmään tiputetaan tippa fluoresiiniväriainetta samalla pitäen koiran silmäluomia manuaalasti auki. Samaan aikaan otetaan aikaa kellosta ja seurataan, milloin sarveiskalvon pintaan alkaa ilmestyä tummempia kohtia eli milloin fluoresiinin värjäämä kyynelfilmi ei enää muodosta yhtenäistä kalvoa silmän pinnalle. Tavallisesti TFBUT terveellä koiralla on yli 20 sekuntia. Kvalitatiivisessa KCS:ssä potilaan TFBUT-arvo on kuitenkin alle 5 sekuntia (Best ym. 2014). TFBUT-parametri siis indikoi kyynelfilmin kestävyyttä (Cullen ym. 2005).

2.4.2 Etiologia

Koiran KCS:n etiologiaa on tutkittu 80-luvulta lähtien (Williams 2008). Koiralla KCS:n etiologia on monisyinen. KCS voi ilmentyä immunologisena, hermostollisena tai perinnöllisenä sairautena. Sairaus voi puhjeta tietyn lääkeaineen indusoimana, toimenpiteen johdosta tai systeemisen sairauden seurauksena (Kang ym. 2014, Wegg 2020). KCS on tavattu muun muassa penikkataudin, diabetes mellituksen, Cushingin syndrooman, (Sanchez ym. 2007, Bittencourt ym. 2016), systeemisen lupus erythematosuksen (SLE) sekä kilpirauhasen vajaatoiminnan yhteydessä (Williams 2008). Osassa tutkimuksista KCS:ää esiintyy enemmän nartuilla kuin uroksilla, mikä saattaa viitata testosteronin ja androgeenien suojaavaan vaikutukseen. Muita taudille altistavia tekijöitä ovat korkea ikä ja tietty rotu (Sanchez ym. 2007).

2.4.2.1 Immuunivälitteinen KCS

Kyynelrauhan paikallinen autoimmuunireaktio on ylivoimaisesti yleisin patofysiologinen syy koirien KCS:n taustalla (Westermeyer ym. 2009, Hendrix ym. 2011, Spatola ym. 2018). Immuunivälitteisestä KCS:stä käytetään myös lyhennettä iKCS (Hendrix ym. 2011). Tarkkaa laukaisevaa tekijää sairauden puhkeamiselle ei tiedetä (Spatola ym. 2018). iKCS esiintyy valtaosassa tapauksista molemmissa silmissä (Hendrix ym. 2011) ja se on tilastojen mukaan yleisempää narttukoirilla kuin uroksilla (Gould ja McLellan 2014).

Monet löydökset osoittavat, että iKCS on erityisesti T-lymfosyyttivälitteinen sairaus (Williams ja Tighe 2018). iKCS:ssä kyynelrauhassessa sijaitsevien lymfosyyttien ja plasmasolujen kokonaismäärä kasvaa, mutta itse rauhaskudos surkastuu (Hendrix ym. 2011). Samalla lymfosyyttien keskinäinen suhde kääntyy pääläelleen; kyynelrauhaskudoksen CD4⁺ T-auttajasolujen määrä nousee (de Almeida ym. 2009, Williams ja Tighe 2018, Sgrignoli ym. 2019), mutta CD8⁺ T-lymfosyyttien määrä puolestaan laskee (Spatola ym. 2018). Normaalisti valtaosa kyynelrauhan lymfoidisista soluista on nimenomaan sytotoksisia CD8⁺ T-lymfosyyttejä ja pienempi osa CD4⁺ auttaja-T-lymfosyyttejä (Gilger 2008). Vastaavaa kokonaislymfosyyttimäärän kasvua ei ole havaittu terveellä tai hermostoperäistä KCS:ää sairastavalla koiralla (Williams ja Tighe 2018).

Myös vilkkuluomen rauhasen ja sidekalvon solupopulaatioissa on havaittu muutoksia iKCS:ssä. iKCS-koirilla vilkkuluomen rauhanen sisältää yksitumaisia tulehdussoluja verrattain enemmän kuin terveen koiran tai hermostoperäistä KCS:ää sairastavan koiran rauhanen (Williams ja Tighe 2018). Sidekalvosta otettujen histologisen näytteiden perusteella sidekalvon epiteeliin muodostuu aktiivisia tulehdus- ja lymfositikeskittymiä, mikä aiheuttaa sidekalvossa pikarisolujen määrän laskua (Murphy ym. 2011). Lisäksi kyynelrauhasiin kertyy lymfoplasmasytääristä tiivistymää, mikä johtaa rauhasessa fibroottisen sidekudoksen lisääntymiseen sekä sidekalvon pikarisolujen katoon, jolloin kyynelrauhaskudoksen erityskapasiteetti laskee (de Almeida ym. 2009, Westermeyer ym. 2009).

Solumäärien vaihtelun ja solupopulaation rakenteen muuttumisen lisäksi silmässä tapahtuu muitakin muutoksia. Lymfositit ekspressoivat pinnalleen LFA-1-proteiineja (eng. lymphocyte function-associated antigen 1), jotka välittävät monia immunologiseen puolustukseen kuuluvia normaaleja toimintoja kuten solu-soluaadheesiota, T-solujen migraatiota kohti tulehdussolukkoa, T-solujen aktivaatiota ja sytokiinin vapautumista, T-soluriippuvaista B-solujen jakautumista sekä kohdesolujen tuhoutumista. LFA-1 sitoutuu sitä vastaavaan ligandiinsa, adheesiomolekyylisiin (ICAM-1), joka ilmentyy tavallisesti dendriittisoluisissa ja B-lymfosyyteissä. Inflammaatiossa ICAM-1:a ilmentyy edellä mainittujen lisäksi verisuonten endoteelissä, mikä auttaa fagosytoivia soluja siirtymään tulehtuneeseen kudokseen. ICAM-1 houkuttelee myös T-soluja tulehduspaikalle (Tizard 2009). iKCS:ssä ICAM-1-ligandin ilmentyminen kasvaa merkittävästi sekä sidekalvossa että kyynelrauhaskudoksessa (Murphy ym. 2011). Tämän lisäksi silmän pinnalla tapahtuu apoptoosia edistävien p53-, Fas- ja FasL-proteiinien ilmentymistä, mikä osaltaan liittyy silmässä tapahtuvaan immuunivälitteiseen tulehdusreaktioon (de Almeida ym. 2009). Myös tulehdusta edistävien sytokiininien, kuten interleukiininien IL-1 ja IL-6, tuumorinekroositekijä alfan (TNF α) sekä gamma-interferonin (IFN γ), pitoisuudet nousevat iKCS-potilaan kyynelrauhassa (Sgrignoli ym. 2019). IFN γ aiheuttaa musiinia tuottavien pikarisolujen apoptoosia. IFN γ :n määrän onkin havaittu olevan kääntäen verrannollinen pikarisolujen tiheyteen kuivasilmäisyyden yhteydessä (Guimaraes de Souza ym. 2018).

Ihmisillä tavatessa Sjögrenin syndroomassa on paljon samanlaisia piirteitä kuin koiran iKCS:ssä (Williams 2008). Sjögrenin syndrooma on krooninen

autoimmuunisairaus, jossa elimistö hyökkää omia kudoksia vastaan. Tämä johtaa avoeritteisten rauhasen, kuten kyynel- ja sylkirauhasten, toiminnan häiriöihin. Taudin oirekuvalla ominaista ovat silmien sekä suun voimakas kuivuminen (Donate ym. 2014), ientulehdukset, hammaskaries sekä kova janontunne. Muita sairauteen liittyviä liitännäissairauksia ovat nivelreuma, systeeminen lupus erythematosus, kilpirauhastulehdus, monilihashastulehdus (Tizard 2009) sekä muiden kohde-elinten paikallinen lymfosyyttinen tulehdusreaktio (Nabeta ym. 2019). Kuten Sjögrenin syndrooma, myös koirien iKCS on seurausta immuunivälitteisestä rauhas kudoksen tuhosta (Sebbag ym. 2017). Tämän vuoksi koiran iKCS tarjoaa valmiin ja toimivan tautimallin Sjögrenin syndrooman tutkimukselle, sillä sairaus esiintyy koiralla luonnollisesti ja yleensä kliinisesti pahempaan verrattuna muihin eläinmalleihin (Villatoro ym. 2015). Tätä voidaan hyödyntää niin ihmisten kuin koirienkin kuivasilmäisyys sairauksien tutkimuksessa sekä eri hoitomuotojen kehittämisessä (Bittencourt ym. 2016, Williams 2018).

2.4.2.2 Synnynnäinen KCS

Synnynnäinen alttius KCS:lle on yleistä useilla roduilla, kuten amerikan cockerspanielilla, cavalierkingcharlesinspanielilla, lhasa apsoilla, shih tzulla, englanninbulldogilla, mopsilla, vihikoiralla, bostoninterrierillä, kääpiösnautserilla, samojedilla, pekingeesillä (Williams 2008), yorkshirenterrierillä ja bedlingtoninterrierillä (Westermeyer ym. 2009). Yorkshirenterrieri, bedlingtoninterrieri ja cavalierkingcharlesinspanieli ovat sairaustilastoissa yliedustettuina.

Yorkshirenterriereillä KCS:ää on raportoitu esiintyvän jo hyvin nuorella iällä, kun normaalisti sairaus puhkeaa vasta vanhemmilla koirilla (Westermeyer ym. 2009).

Cavalierkingcharlesinspanielilla KCS voi liittyä kalansuomutautiin eli *ichthyosiform dermatosis* -sairauteen, jossa KCS kehittyy jo hyvin varhaisessa vaiheessa pian syntymän jälkeen, kun pentujen silmät aukeavat (Barnett 2006, Gould ja McLellan 2014). Näillä pennuilla on jo syntyessään normaalista poikkeava, karkea tai kihara turkki ja ensimmäisten elinkuukausien aikana pentujen iho hyperkeratinisoituu, hilseilee ja kutisee voimakkaasti (Barnett 2006, Gould ja McLellan 2014).

Vakavimmissa tapauksissa sarveiskalvon haavautumista on havaittavissa jo kahden viikon ikäisillä pennuilla. Valitettavasti useimmissa tapauksissa koirien ennuste hyvälaatuiseen elämään on erittäin huono (Barnett 2006).

Yleisyydestään huolimatta, synnyntäisen KCS:n kehityksestä ei tiedetä paljoa. Taustalla voi olla kyynelrahasen hypoplasia eli vajaakehitys tai aplasia eli täysi kehittymättömyys, kasvohermon parasympaattisen tumakkeen (eng. superior salivary nucleus) apalasia, sentraalisen tai perifeerisen hermoston toiminnan häiriö (Westermeyer ym. 2009) tai edellä mainittu kalansuomutauti (Barnett 2006). Useimmiten ongelma on vain toisessa silmässä, mutta myös bilateraalisia tapauksia esiintyy. Yleistä synnyntäisen KCS:n taudinkuvassa on, että STT I -tulos on 0 mm/min (Gould ja McLellan 2014). Humaanipuolella synnyntäisessä KCS:ssä esiintyviä lisälöydöksiä ovat itkeminen ilman kyyneleritystä, vierasesineen tuntu silmissä, epiteliaalinen keratiitti sekä limarihmat silmän pinnalla (Westermeyer ym. 2009). Ihmisillä kyynelrahasen aplasian on myös huomattu periytyvän autosomaalisesti dominantisti sekä resessiivisesti, mutta samaan aikaan aplasiaa voi esiintyä suvussa myös aivan yksittäistapauksina (Westermeyer ym. 2009).

Syntyperäinen KCS voi johtua myös rakenteellisista ongelmista. Lyhytkalloisilla roduilla voi olla ongelmana immuunivälitteisen tulehdusreaktion lisäksi kyynelfilmin liiallinen haihtuminen rakenteellisen ongelman vuoksi, mikäli koiran silmäluomet eivät sulkeutuessaan riittä täysin peittämään koko sarveiskalvon pintaa (Williams 2008, Gould ja McLellan 2014).

2.4.2.3 Hermoperäinen ja traumasta aiheutuva KCS

Hermoperäisen KCS:n taustalla voi olla kyynelrahasen perustuotannon säätelyyn osallistuvan kasvohermon tai sarveiskalvon tuntoaistimukseen liittyvän kolmoishermon ja sen osien toimintahäiriö tai vaurio (Gould ja McLellan 2014, Wegg 2020). Vaurion sijainti vaikuttaa paljon sen aiheuttamaan hermostolliseen puutokseen. Esimerkiksi väli- tai sisäkorvan tulehdus voi aiheuttaa vaurioita sekä kasvohermon preganglionaarisiin osiin (Gould ja McLellan 2014) että somaattisiin motorisiin hermosyihin, mikä voi johtaa Hornerin syndroomaan, kasvojen toispuoleiseen halvaukseen tai vestibulaarisyndroomaan (Matheis ym. 2012). Mikäli kasvohermon preganglionaarinen vaurio on riittävän kaukana polvekehermosolmusta, kasvohermon motoriset syyt säilyvät vaurioitumattomina eikä itse kasvohalvausta ilmene. Kallonpohjan vauriot voivat johtaa kolmoishermon vaurioitumiseen, ja mikäli vaurio ulottuu isoon kalliohermoon asti, voi seurauksena

olla KCS. Tällöin oireina esiintyy kuivasilmäisyyden lisäksi naaman tuntohermotuksen puutoksia ja kseromykteriaa, eli nenän kuivumista. Mikäli unilateraaliseen eli vain toisen silmän KCS:ään liittyy lisäksi ipsilateraalista eli saman puoleista kseromykteriaa, on vaurio todennäköisimmin siipilisäke-suulakihermosolmuun nähden preganglionaarissa parasympaattisissa hermosyissä. Postganglionaaristen parasympaattisen hermosyiden vaurio puolestaan johtaa KCS:ään ilman nenän kuivumista (Matheis ym. 2012).

Hyvin usein hermostoperäinen KCS on unilateraalista. Edellä mainittu kseromykteria on myös hyvin yleinen hermoperäisen KCS:n kanssa samaan aikaan esiintyvä oire (Gould ja McLellan 2014, Wegg 2020). KCS:n ja kseromykterian samanaikaista ilmentymistä on havainnollistettu kuvassa 4. Matheis ym. (2012) tekemän tutkimuksen perusteella hermoperäisestä KCS:stä kärsivät eniten keski-ikäiset narttukoirat. Rodulla ei ollut vaikutusta taudin yleisyyteen (Matheis ym. 2012).

Myös suoraan silmän alueelle kohdistuva trauma voi johtaa KCS:n kehittymiseen. Parasympaattisten hermojen vauriot johtavat monissa tapauksissa kyynelnestetuotannon totaaliseen laskuun, jolloin STT I -tulos on 0 mm/min (Gould ja McLellan 2014). Traumaperäinen hermostollinen KCS on yleensä toispuoleinen ja hermovaurio voi olla joko pysyvä (Sansom ja Barnett 1985) tai palautua ajan kanssa (Gould ja McLellan 2014).

Hermoperäisen KCS:n pääasiallinen hoito on taustalla olevan sairauden tai syyn hoito. Hermovaurion seurauksena muodostunut KCS vastaa yleensä hyvin huonosti kyynelnestetuotantoa stimuloiviin lääkkeisiin (Gould ja McLellan 2014). Mikäli koiralla ilmenee akuuttia unilateraalista kuivasilmäisyyttä kuivalla nenällä tai ilman, ja tämä ei vastaa paikallishoitoihin, tulee koira tutkia hermoperäisen vaurion varalta (Matheis ym. 2012).



Kuva 4. Hermoperäinen unilateraalinen KCS 9-vuotiaalla kultaisellanoutajalla. Kuvan koiralla on havaittavissa limaismärkäistä silmävuotoa oikeassa silmässä sekä saman puoleista sieraimen kroonista kuivumista. Taustalla hermoperäinen KCS (Kuva Williams 2008. Lupa uudelleenkäyttöön saatu D.L Williamsilta 14.04.2021).

2.4.2.4 Metabolisen sairauden indusoima sekundaarinen KCS

Metaboliset sairaudet voivat heikentää kyynelfilmin laatua (kvantitatiivinen KCS). Esimerkiksi diabetes mellituksen yhteydessä tämän oletetaan johtuvan sarveiskalvon alentuneesta tuntoherkkyydestä ja sitä myötä myös refleksinomaisen kyynelnestetuotannon laskusta (Gould ja McLellan 2014). Myös veren alentuneen insuliinipitoisuuden vaikutusta kyynelrahasen toimintaan on epäilty KCS:ää ja diabetesta yhdistäväksi tekijäksi, mutta asiasta ei vielä täyttä varmuutta (Williams ym. 2007). Muita diabeteksessä esiintyviä silmämuutoksia ovat muun muassa kataraktan eli kaihin muodostuminen, sarveiskalvon epiteelin muutokset sekä verkkokalvon rappeutuminen. Kaihi on yksi yleisimmistä diabeteksen yhteydessä esiintyvistä vakavista silmäsairauksista ja tästä syystä diabetesta sairastavat koirat ovat kaihileikkauksissa hyvin yleisesti tavattuja potilaita. Humaanilääketieteessä diabeetikkojen kyynelfilmin glukoosipitoisuus on verrattain korkeampi kuin normaalisti ja sama ilmiö on havaittavissa myös koirilla (Cullen ym. 2005). Cullen ym. (2005) tutkimuksessa vertailtiin 15:n diabetesta ja kaihia sairastavan, 15:n ei-diabeettisen kaihia sairastavan ja 15:n ei-diabeettisen kaihittoman koiran terveystilaa,

kuten perusverenkuva, seerumin biokemiallisia ominaisuuksia, virtsatutkimuksia sekä silmätutkimustuloksia. Sekä diabetesta että kaihia sairastavilla koirilla STT I - arvot olivat selvästi alentuneet verrattuna muiden koirien tuloksiin. Vaikka STT I - tulokset pysyttelivät vielä noin 10 mm/min tuntumassa, voi tämä vaikuttaa merkittävästi silmien kliiniseen hyvinvointiin etenkin niillä koirilla, joille tehdään kaihileikkaus. Tutkimukseen osallistuneilta koirilta mitattiin myös TFBUT-parametri. Diabetesta ja kaihia sairastavilla koirilla TFBUT oli selvästi alentunut verrattuna ei-diabeettisiin kaihittomiin sekä ei-diabeettisiin kaihia sairastaviin koiriin, mikä vahvistaa, ettei silmien alentunut kyynelnestetuotanto liity kaihimuutoksiin, vaan ennemminkin diabetekseen. Suurimmat eroavaisuudet havaittiin kuitenkin kyynelfilmin koostumuksessa. Kyynelfilmin glukoosipitoisuus oli huomattavasti korkeampi diabeettisilla kaihia sairastavilla koirilla kuin ei-diabeettisilla kaihittomilla tai ei-diabeettisilla kaihia sairastavilla koirilla. Glukoosipitoisuus ja TFBUT-arvo korreloivat keskenään. Kohonnut glukoosipitoisuus ei kuitenkaan aiheuttanut merkittävää muutosta kyynelfilmin mikrobipitoisuuteen, jossa ei havaittu eroavaisuuksia minkään ryhmän välillä (Cullen ym. 2005).

Toinen KCS:ään yhdistetty metabolinen sairaus on kilpirauhasen vajaatoiminta eli hypotyreoosi (Sansom ja Barnett 1985, Williams ym. 2007). Hypotyreoosi voi ilmetä primaarisena, sekundaarisena, tertiäärisenä, synnynnäisenä tai hankittuna sairautena. Kun hypotyreoosi ja KCS:n esiintyvät samaan aikaan, voi kyseessä olla sekä kilpirauhasen että kyynelrauhaseen kohdistuva autoimmuunitila. Toisinaan hypotyreoosi on liitetty myös neuropatioihin kuten Hornerin syndroomaan, jossa KCS ilmenee liitännäissairautena (Plummer ym. 2007).

2.4.2.5 Infektion indusoima KCS

Koiran penikkatauti aiheuttavan viruksen on raportoitu liittyvän sekä väliaikaisen että pysyvän KCS:n kehittymiseen (de Almeida ym. 2009). Penikkatauti, CD (eng. canine distemper), on paramyoksovirusiin kuuluvan morbilliviruksen aiheuttama, koiraeläinten keskuudessa erittäin herkästi tarttuva virustauti, joka aiheuttaa vakavia yleisinfektioita monissa eri elinjärjestelmissä kuten hengityselimistöissä, ruoansulatuskanavassa, virtsanerityselimistöissä sekä keskushermostossa (Rendon-Marin ym. 2019). Vakavimmillaan penikkatauti voi johtaa koiran kuolemaan. CD-

viruksen inkluusiokappaleet lisäävät tulehdusvälittäjäaineiden esiintymistä keskushermostossa. Viruksen inkluusiokappaleita on löydetty koiran silmän sidekalvon epiteeliltä asti (de Almeida ym. 2009). Sairastuneita eläimiä ei ole useinkaan rokotettu penikkatautia vastaan. CD-viruksen indusoima KCS ei kuitenkaan kliinisesti eroa merkittävästi muiden ei-infektiivisten KCS:n muodoista; tässäkin tapauksessa silmissä on limaismärkäistä eritettä, ja sarveiskalvot ovat vaurioituneet kuivumisen ja tulehdusreaktion seurauksena. Vilkkuluomen kyynelrauhanen sisältää usein paljon valkosoluja ja itse rauhasrakenne on tuhoutunut. Silmäoireiden lisäksi koirilla on usein sierainvuotoa, ruoansulatuskanava-, hengitys- ja hermosto-oireita sekä matalat veren valkosoluarvot. Silmien kuivuminen voi olla suoraan seurausta kyynelrauhaskudoksen tuhosta tai ilmetä sekundaarisena kyynelrauhanen hermotuksen puutoksen seurauksena, sillä CD-virus lamaannuttaa muun muassa kolmoishermon toimintaa. Mikäli koira selviää itse virusinfektiosta, KCS lieventyy itsestään neljästä kahdeksaan viikon kuluessa (Carter ja Colitz 2002).

Myös joihinkin koiran leishmanioosi -tapauksista on yhdistetty KCS-oireita sekä toispuoleista nenän kuivumista (Carter ja Colitz 2002). Valtaosa koiran ja ihmisen leishmanioosi -tapauksista johtuu *Leishmania infantum* -alkueläimen infektiosta, mutta myös muut *Leishmania*-lajit aiheuttavat sairautta. Leishmanioosin vakavuusaste vaihtelee paljon; osa koirista elää alkueläimen kanssa täysin oireettomana, kun taas osalla infektio johtaa kuolemaan. Viskeraalisen leishmanioosin oireita ovat eriaisteiset iholeesiot, imusolmukkeiden turpoaminen, anoreksia, ruoansulatuskanavaoireet, laihtuminen, maksan ja pernan koon muutokset sekä silmäoireet. Leishmanioosin vakavampi muoto johtaa munuaisten toiminnan pettämiseen (Ribeiro ym. 2018). Leishmanioosissa alkueläimien aiheuttama infektio tuhoaa itse silmän kyynelrauhaskudosta, mutta myös turruttaa sarveiskalvon tuntoherkkyttä, mikä johtaa kyynelnesteen refleksinomaiseen kyynelnestetuotannon laskuun (Carter ja Colitz 2002).

2.4.2.6 Iatrogeninen KCS

2.4.2.6.1 Vilkkuluomen kyynelrauhanen prolapsi

Vilkkuluomen takapinnalla sijaitseva vilkkuluomen kyynelrauhanen voi pullahtaa esiin ja haitata silmän toimintaa (Sanchez ym. 2007). Kliinisesti esiin pullahtaminen näkyy

silmän sisänurkassa punaisena massana, minkä vuoksi tilasta käytetäänkin usein nimitystä "kirsikkasilmä". Esiin pullahtaminen on yleisintä nuorilla, yleensä alle 2-vuotiailla koirilla. Kolmen ikävuoden jälkeen prolapsoitumisen riski merkittävästi laskee. Prolapsi on yleisintä lyhytkuonoisilla roduilla kuten bulldogeilla, mutta myös monella muulla eri rodulla kuten beaglella, shar peilla, amerikancockerspanielilla, tanskandogilla sekä mastiffeilla. Suoraa syytä prolapsille ei tiedetä, mutta mahdollisesti rauhasen kiinnityskudoksen löysyys altistaa esiin pullahtamiselle (Mazzucchelli ym. 2012). Hoitamaton, prolapsoitunut rauhanen luonnollisesti laskee silmän kyynelnestetuotantoa, mutta on lisäksi alttiina jatkuvalla ärsytykselle ja haavaumille (Maggs ym. 2008, Yaygingul ym. 2019). Viikkuluomen rauhasen poisto, esimerkiksi viikkuluomen pahalaatuisen kasvaimen tapauksessa, altistaa iatrogenisen KCS:n puhkeamiselle (Maggs ym. 2008, White ja Brennan 2018). Tilastojen mukaan rauhasen poisto laskee kyynelnestetuotantoa noin 29–57 % (Helper ym. 1974). Usein tällöinkin taustalla on ollut jo joku kuivasilmäisyyden kehittymiselle altistava tekijä, kuten tietty rotu, jolla on perinnöllisen rauhasen prolapsoitumisen lisäksi perinnöllinen alttius KCS:n kehittämiseksi (Sansom ja Barnett 1985). Prolapsin korjaukselle on useita eri kirurgisia tekniikoita ja valitsemalla tilanteeseen ja potilaalle juuri sopivan, voidaan riskiä KCS:n kehittymiselle pienentää (White ja Brennan 2018). Suositeltavaa kuitenkin on, että prolapsoitunut rauhanen reponoidaan eli asetetaan manuaalisesti takaisin paikalleen kirurgisen korjauksen sijasta. Reponointi tulisi tehdä mahdollisimman pian prolapsoitumisen jälkeen (Sanchez ym. 2007).

2.4.2.6.2 Säteihoidon indusoima KCS

Koirilla, kuten ihmisilläkin, voidaan käyttää sädehoitoa syöpäkasvaimien hoitoon. Sädetettäessä nenäontelon ja nenän sivuonteloiden kasvaimia myös kyynelrauhaset, sarveiskalvo, linssi ja verkkokalvo saavat tahattomasti säteilyä osakseen (Wolf ym. 2020). Säteily tuhoaa kyynelrauhaskudosta, jolloin seurauksena on kyynelrauhanen sekundaarinen atrofia. Tällöin myös kyynelnesteen tuotanto ja erittyminen laskevat radikaalisti, mikä johtaa silmien kuivumiseen. Vastaava tilanne on riskinä myös ihmispotilailla. Humaanilääketieteessä on mitattu, että alle 30 Gy:n annoksella kroonista kuivasilmäisyyttä ei esiinny yhdelläkään sädehoitopotilaalla eli ilmaantuvuus on 0 %, mutta jos säteilyannosta kasvatetaan yli 57 Gy:n,

kuivasilmäisyyden ilmaantuvuus nousee 100 %. Ihmisillä sellainen nenäontelon säteilytysannos, joka ei vielä aiheuta muutoksia kyynelrauhaseen, on noin 15–24,9 Gy, kun käytetään 2 Gy:n fraktiokokoa (Poirier ym. 2020). Poirierin ym. (2020) tekemässä tutkimuksessa tutkittiin koiran kyynelrauhaskudoksen säteilykestävyyttä ja etsittiin turvallista säteilyannosrajaa, joka ei aiheuttaisi kyynelrauhaskudoksen tuhoa ja siten KCS:ää. Koirilla alle 20 Gy:n säteilyannoksella KCS:n ilmaantuvuus on 0 prosenttia, mutta jo 20,1–30 Gy:n annoksilla ilmaantuvuusprosentti nousee 50:een. Tätä isommilla annoksilla ilmaantuvuus on 100 %. Koirilla sama säteilyfraktiokoko on kuitenkin suhteessa suurempi eli noin 4,2 Gy, jolloin ihmisille turvallisia säteilyannoksia ei voida suoraan soveltaa koirilla. Jotta tuloksia voitaisiin verrata keskenään, tulee säteilyannokset muuntaa 2 Gy:n fraktiokokoa vastaaviksi EQD₂-fraktiokaavalla eli $EQD_2 = D * \frac{d + (\frac{\alpha}{\beta})}{2 + (\frac{\alpha}{\beta})}$, jossa D on koko säteilyannos, d on annos per fraktio ja α/β -suhde koiran kyynelrauhasella on 3. Tällöin 20 Gy:n annos 4,2 Gy:n fraktiokoossa vastaa 28,8 Gy:n annosta 2 Gy:n fraktiokoossa. Turvallinen säteilyannosalue 4,2 Gy:n fraktiokoossa on silloin 10,4–17,3 Gy:tä. Koiran kyynelrauhanen kestää siis säteilyä suhteessa paremmin kuin ihmisen kyynelrauhanen (Poirier ym. 2020). Sädehoidon huolellisella kohdentamisella ja tarkalla annostuksella säteilyn aiheuttamia sivuvaikutuksia voidaan huomattavasti pienentää (Wolf ym. 2020).

2.4.2.7 Lääkeaineiden indusoima KCS

2.4.2.7.1 Atropiini

Atropiinia käytetään koirilla paikallisesti silmänsairauksien, kuten uveiitin, hoidossa. Atropiinia ei tule annostella yli neljää kertaa saman päivän aikana, ja etenkin pienikokoisilla potilailla atropiinin käytön suhteen tulee olla varovainen sen sivuvaikutuksen vuoksi. Lyhytaikainenkin atropiinilääkitys aiheuttaa koirilla kyynelnestetuotannon laskua ja sen käyttöä tulee harkita hyöty-haitta-arvion perusteella etenkin KCS-potilailla (Gould ja McLellan 2014). Vaikutus alkaa heti lääkkeen ensimmäisestä annoksesta; tuotannon lasku on mitattavissa jo 30 minuutin kuluttua lääkkeen annostelusta. Vaikutus saattaa jatkua vielä viikkoja atropiinin käytön lopettamisen jälkeenkin. Myös toisen, lääkitsemättömän silmän kyynelnestetuotanto laskee, vaikka atropiinia annosteltaisiin paikallisesti vain toiseen

silmään. Tämä viittaa atropiinin systeemiseen kyynelnestetuotantoa alentavaan vaikutukseen. Tällöin ero kyynelnestetuotannossa ovat havaittavissa kuitenkin vasta yhdeksännen lääkintäpäivän jälkeen. Normaalin kyynelnestetuotannon omaavilla koirilla atropiinin lyhytaikaisella käytöllä tuskin on kliinisesti merkitystä. Kuitenkin, jos atropiinkuuri jatkuu pitkään, olisi viisainta tehdä näille koirille STT I -mittaus. Koirilla, joilla STT I -tulokset ovat jo valmiiksi normaalin tuotannon alaviiterajalla, on korkeampi riski sairastua kuivasilmäisyyteen pitkien atropiinkuurien aikana. Näillä koirilla STT I olisikin syytä tehdä vähintään kerran viikossa koko paikallisesti annostellun atropiinkuurin ajan (Hollingsworth ym. 1992).

2.4.2.7.2 Sulfonamidi

Sulfonamidit ovat laajalti eläinlääketieteessä käytettyjä mikrobilääkkeitä muun muassa virtsatietulehduksen, eturauhastulehduksen tai laajan ihotulehduksen hoidossa. Sulfonamidien tiedetään aiheuttavan yliherkkyysoireita kuten kuumetta, ihomuutoksia, hepatotoksemiaa sekä niveltulehduksia (Trepanier ym. 2003).

Systeemisen sulfonamidilääkityksen on havaittu olevan yhteydessä myös akuutin KCS:n puhkeamiseen (Trepanier ym. 2003, Sanchez ym. 2006, Gould ja McLellan 2014). Yliherkkyysoireiden tarkkaa mekanismia ei tiedetä, mutta tähän arvellaan liittyvän niin immunologisia kuin metabolisiakin reittejä. Myös tiettyjen rotujen, kuten kääpiösnautserien ja samojedien, on huomattu olevan yliedustettuina sulfonamidien indusoimassa KCS:ssä. Toisaalta esimerkiksi kääpiösnautserit ovat yliedustettuina myös virtsatietulehduksissa, joten on mahdotonta sanoa, onko rotu herkempi sulfonamidien yliherkkyysoireille vai ovatko ne tilastollisesti edustettuina vain koska virtsatie-sairastapauksia, ja siten sulfonamidilääkityksiä, on rodulla tavallista enemmän (Trepanierin ym. 2003). Myös immuunivälitteistä KCS:ää esiintyy rodulla yleisenä (Dodi 2015).

Trepanierin ym. (2003) laatimassa 40 koiran yliherkkyysoireiden tutkimuksessa sulfonamidin indusoimia kliinisiä yliherkkyysoireita ilmeni vaihtelevasti 5–36 lääkitsemispäivän jälkeen, keskiarvoltaan 12 päivän kohdalla. Oireita saattoi ilmetä myös 10 päivää sulfonamidikuurin lopettamisen jälkeen. 25 % tutkituista koirista sairastui KCS:ään sulfonamidikuurin myötä, mutta usein tähän liittyi myös muita kliinisiä oireita (Trepanier ym. 2003). Joka tapauksessa pitkät, systeemiset sulfonamidikuurit voivat

johtaa pysyvän ja vakavan KCS:n kehittymiseen. Täten on suositeltavaa seurata potilaan STT I -tuloksia säännöllisesti koko hoidon ajan (Gould ja McLellan 2014).

2.4.2.7.3 Sedatiivit ja anestesia-aineet

Preanesteetit ja anestesia-aineet voivat laskea kyynelntuotantoa merkittävästi anestesian aikana ja sen jälkeen (Gould ja McLellan 2014). Medetomidiini on yleisesti eläinlääketieteessä käytetty sedatiivi, joka on kahden optisesti aktiivisen peilikuvaisomeerin optisesti inaktiivinen eli raseeminen seos (Lemke 2004).

Medetomidiinia käytetään yleensä joko yksin tai yhdistettynä opioideihin kuten butorfanoliin. Medetomidiini kuuluu α_2 -adnergisiin agonisteihin, eli se sitoutuu ja aktivoi α_2 -reseptoria, mikä laskee epinefriinin ja norepinefriinin pitoisuuksia ja siten inhiboi sympaattista hermostoa ja aiheuttaa keskushermoston sedaation.

Sedatiivisen vaikutuksen lisäksi α_2 -agonistit aiheuttavat sydämen harvallyöntisyyttä eli bradykardiaa, hengityslamaa, lihasrelaksaatiota, ruoansulatuskanavan peristaltiikan laskua sekä nostavat verisuonten virtausvastusta. Tutkimustiedon mukaan medetomidiini laskee kyynelntetuotantoa merkittävästi sekä yksinään että butorfanoliin yhdistettynä. Erot ovat olleet merkittäviä jo lyhytaikaisenkin sedaation aikana. Medetomidiinin sedatiivinen vaikutus on kumottavissa atipametsolilla, joka samalla palauttaa kyynelntetuotannon lähes samalle tasolle, mitä se on ennen sedaatiota (Sanchez ym. 2006).

Deksmedetomidiini on medetomiinimolekyylin dekstrorotatorinen eli valoa oikealle kiertävä S-enantiomeeri, jolla on sekä rauhoittava että kipua lievittävä vaikutus.

Medetomidiinin tavoin deksmedetomidiini aiheuttaa bradykardiaa ja hengityslamaa, nostaa verisuonten virtausvastusta ja lisäksi se laskee sydämen pumppaustehoa ja verenpainetta. Myös deksmedetomiidin vaikutusta kyynelntetuotantoon on tutkittu sekä yksinään vaikuttavana sedatiivina että yhdistettynä butorfanoliin.

Deksmedetomidiinin sedatiivinen vaikutus on medetomidiinin tavoin kumottavissa atipametsolilla, mutta toisin kuin medetomiinin kumoamisessa, deksmedetomidiinin kyynelntetuotantoa laskeva vaikutus ei kumoudukaan heti, vaan kyynelntetuotanto pysyy alentuneena 15 minuuttia sedatiivin kumoamisen jälkeenkin (Leonardi ym. 2019).

Butorfanoli on α 2-agonistien kanssa yleisimmin yhdistetty opioidi. Butorfanoli toimii κ -reseptorin agonistina ja μ -reseptorin antagonistina, ja sillä on sekä sedatiivinen että analgeettinen eli kipua lievittävä vaikutus (Leonardi ym. 2019). Butorfanoli laskee koiran kyynelnestetuotantoa sekä yksinään että muihin lääkeaineisiin yhdistettynä (Sanchez ym. 2006). Lasku on merkittävä jo yhdellä yksittäisellä 0,5 mg/kg:n annoksella (Leonardi ym. 2019). Mielenkiintoista kuitenkin on se, miten butorfanoli laskee kyynelnestetuotantoa määrällisesti hyvin eri tavalla eri lääkeaineeseen yhdistettynä (Dodam ym. 1998). Dodam ym. (1998) tekemässä tutkimuksessa vertailtiin rinnakkain eri lääkeaineyhdistelmien vaikutuksia kyynelnestetuotantoon tuotantoon. Yhdistelmät olivat asepromatsiini + oksimorfiini, diatsepaami + butorfanoli sekä ksylatsiini + butorfanoli. Kaikkien lääkeaineyhdistelmien kanssa oli havaittavissa kyynelnestetuotannon merkittävää laskua, mutta ksylatsiini+butorfanoli - yhdistelmässä tuotannon lasku oli kaikista dramaattisin. Kuitenkin, kun butorfanolia ja ksylatsiinia käytetään erillään, ksylatsiini ei vaikuta koiran kyynelnestetuotantoon lainkaan (Dodam ym. 1998). Ksylatsiini kuuluu medetomidiniin ja deksmedetomidiniin tavoin α 2-agonistihin, joskin medetomidini on ksylatsiinia kymmenkertaisesti reseptoriselektiivisempi (Lemke 2004, Sanchez ym. 2006).

Syitä sedatiivien ja opioidien aiheuttamalle kyynelnestetuotannon laskulle voi olla useampia. Lääkkeet vaikuttavat autonomisen hermostoon ja sitä kautta mahdollisesti kyynelrauhan hermotukseen ja siten suoraan kyynelrauhan toimintaan. Toinen vaihtoehto on lääkkeiden vaikutus kyynelrauhan verisuonten supistumiseen, mikä laskee kyynelnestetuotantoa. Lääkkeet mahdollisesti vaikuttavat myös kyynelrauhan metaboliaan jo solutasolla (Dodam ym. 1998).

Myös yleisanestesia laskee merkittävästi sekä kyynelneesten perustuotantoa että refleksimäistä tuotantoa (Dodam ym. 1998, Herring ym. 2000, Shepard ym. 2011). Herringin ym. (2000) tekemässä tutkimuksessa seurattiin yleisanestesian keston vaikutusta koiran kyynelnestetuotantoon. Tutkimukseen osallistui kaikkiaan 46 koiraa vaihtelevista ikäryhmistä sekä molemmista sukupuolista, joista osa oli kastroidu tai steriloitu. Kaikkien koirien STT I -tulokset olivat normaalirajoissa (vähintään 15 mm/min) ennen anestesiatoimenpidettä. Koirat jaettiin eri ryhmiin iän ja anestesian keston perusteella: alle 2-vuotiaisiin, 2–7-vuotiaisiin ja yli 7-vuotiaisiin sekä lyhytkestoiseen (kestoltaan alle kaksi tuntia), keskipitkään (kestoltaan kaksi-neljä tuntia) sekä pitkään (kestoltaan yli neljä tuntia) anestesiaan. Lisäksi 30 koiralle 46:sta

annettiin antikolinergeihin kuuluvaa glykopyrrolaattia esilääkityksenä tai anestesian aikana. Kyynel tuotanto laski merkittävästi kaikilla koirilla ja osalla vaikutus kesti seuraavaan päivään asti. Koiran ikä ei vaikuttanut kyynel nestetuotannon laskuun. Lyhyen anestesian jälkeen koirien kyynel nestetuotanto palautui merkittävästi nopeammin kuin keskipitkän tai pitkän anestesian jälkeen. Antikolinergilääkityillä koirilla STT I -tulos oli alhaisempi kuin kokeen muilla koirilla (Herring ym. 2000).

Hieman vastaavan kaltaisiin tuloksiin päädyttiin myös Shepard ym. (2011) tutkimuksessa, jossa tutkittiin yksinomaan inhalaatioanestesian vaikutusta kyynel nestetuotantoon. Kahdeksan koe-eläimeksi kasvatettua beaglea nukutettiin ilman erillistä esilääkitystä kahden eri inhalaatioanesteetin, desfluraanin tai isofluraanin, avulla. Anestesioiden kestot vaihtelivat kahden, kolmen ja neljän tunnin välillä. Kyynel nestetuotanto laski anestesioiden aikana merkittävästi, mutta itse inhalaatioanesteettien välillä ei havaittu merkittävää eroa. Tässä tutkimuksessa myöskään anestesian pituudella ei ollut merkittävää vaikutusta, vaan kyynel nestetuotanto laski yleisesti saman verran kaikissa eri anestesiaryhmissä. Kyynel nestetuotannon palautumisessa oli kuitenkin eroja sen mukaan, heräilikkö koira rauhallisessa vai aktiivisessa ja virikkeellisessä ympäristössä. Stressaava ympäristö aktivoi anestesiasta toipuvan koiran sympaattista hermostoa, joka stimuloi myös kyynel nestetuotantoa (Shepard ym. 2011).

Kaikkien eläinten silmät tulisi kostuttaa sekä anestesian että siitä heräämisen ja toipumisen ajaksi (Gould ja McLellan 2014). Sarveiskalvo haavaumat ovat yleinen anestesian aikainen komplikaatio, mikäli silmien riittävästä kostutuksesta ei ole huolehdittu toimenpiteen aikana (Herring ym. 2000, Gould ja McLellan 2014). Etenkin lyhytkalloisten ja muiden avoluomisten rotujen edustajien silmät ovat tässä suhteessa erittäin herkkiä. Tämä hetkisen suosituksen mukaan kostuttavia silmätippoja tulisi annostella yleisanestesian aikana puolentoista tunnin välein. Silmien kostutus tulisi kuitenkin ottaa huomioon vielä 24–36 tuntia anestesian jälkeenkin, rodusta riippumatta (Herring ym. 2000).

2.5 Hoito

Sekä kvantitatiivisen että kvalitatiivisen KCS:n hoidon pääperiaatteina on stimuloida silmien omaa kyynel nestetuotantoa sekä huolehtia silmän riittävästä kostutuksesta

(Best ym. 2014, Spatola ym. 2018). Hoidossa käytetään pääasiassa kyyneltuotantoa stimuloivia lääkkeitä, anti-inflammatorisia lääkkeitä, silmää kostuttavia keinokyynelvalmisteita sekä mahdollisesti myös paikallisantibiootteja (Spatola ym. 2018). Vaste hoitoon vaihtelee heikon ja hyvän välillä pitkälti riippuen silmien kliinisestä tilasta sairauden diagnoosihetkellä (Destefanis ym. 2016). Vakavissa potilastapauksissa, joissa KCS on pysyvä eikä lääkinällisesti saada riittävää vastetta, voidaan harkita korvasylkirauhastiehyen kirurgista siirtoa silmän limakalvolle (Gould ja McLellan 2014). KCS:n hoito ja paranemisennuste ovat parantuneet merkittävästi viimeisten vuosikymmenten aikana uusien lääkehoitojen kehittymisen myötä (Spatola ym. 2018).

2.5.1 Kalsineuriinin estäjät: siklosporiini, takrolimuusi ja pimekrolimuusi

Yleisin, erityisesti immuunivälitteisen KCS:n hoitona käytetty lääkeaine on paikallisesti annosteltu siklosporiini (Bittencourt ym. 2016). Siklosporiini löydettiin alun perin 1970-luvun alussa, mistä lähtien sitä on käytetty laajalti sen anti-inflammatoristen ominaisuuksiensa vuoksi. Eläinlääketieteessä paikallista siklosporiinia on käytetty sekä kuivasilmäisyyden että silmän pinnan tulehdustilojen hoitoon jo vuodesta 1987 lähtien (Williams 1997). Siklosporiini on kalsineuriinin estäjä eli tulehdussalpaaja, joka estää kalsineuriinientsyymin toiminnan lymfosyytissä (Williams 2008). Kalsineuriini puolestaan on entsyymi, jota tarvitaan T-lymfosyytin sytoplasmassa sijaitsevan transkriptiotekijän, NF-AT:n (eng. nuclear factor of activated T cell) defosforylaatioon ja T-lymfosyytin aktivoitumiseen (Nell ym. 2005). Kalsineuriinin inhibitiolla tulehdussalpaajat siten sekä estävät T-solujen sytokiinien tuotannon ja vapautumisen että T-solujen lisääntymisen (Nell ym. 2005, Williams 2008).

iKCS:n hoidossa siklosporiini hillitsee kyynelrauhanen autoimmuunivälitteistä tulehdusreaktiota, mutta samalla se myös voimistaa kyynelnestetuotantoa (Spatola ym. 2018), myös terveissä silmissä (Williams 1997). Lisäksi siklosporiini stabiloi musiinia tuottavia pikarisoluja, hillitsee niiden solukuolemaa tulehdusreaktiossa (Spatola ym. 2018) ja myös suoraan lisää pikarisolujen määrää (Guimaraes de Souza ym. 2018). Siklosporiinin kyynelnestetuotantoa stimuloiva ja laatua parantava vaikutus tekee siitä erinomaisen lääkeaineen kuivasilmäisyyden hoitoon (Spatola ym. 2018).

iKCS:n hoidossa käytetty, koirille myyntiluvallisen siklosporiinivalmisteen lääkevahvuus on 0,2 % ja sitä annostellaan paikallisesti silmään vähintään kahdesti päivässä. Vakavissa iKCS-tapauksissa lääkitys on elinikäinen. Mitä aikaisemmin lääkitys saadaan aloitettua, sitä parempi ennuste on. Lääkkeen kyynelnestetuotantoa stimuloiva vaikutus alkaa vasta noin kahdesta neljään viikon käytön jälkeen, minkä aikana silmän kosteutuksesta tulisi huolehtia keinokyynelien avulla. Vakavissa KCS-tapauksissa voidaan kokeilla off-label vahvempaa, 1- tai 2-prosenttista siklosporiinia kahdesti päivässä, mutta tämä voi olla silmiä ärsyttävää (Gould ja McLellan 2014).

Monta kertaa päivässä tapahtuvan paikallisen lääkeannostelun sijaan koirien silmiin voidaan myös asettaa pitkäkestoisia siklosporiini-implantteja. Kliinisissä tutkimuksissa implantin antamalla jatkuvalla lääkeannostelulla on saatu parempia tuloksia kuin erillisellä paikallisellä lääkityksellä. Tämä saavutettiin jopa niillä potilailla, jotka eivät aikaisemmin vastanneet lainkaan erilliseen, paikallisesti annosteltavaan siklosporiiniin. Implantin vaikutus kestää ainakin 18 kuukauden ajan (Barachetti ym. 2015). Siklosporiinihoidon avulla silmän kyynelnestetuotanto on mahdollista palauttaa normaalille tai lähes normaalille tasolle taudin vakavuudesta riippuen (Williams ym. 2012). Kuitenkin noin 25 % KCS:ää sairastavista koirista ei vastaa edes vahvaan, paikalliseen siklosporiinilääkitykseen (Hendrix ym. 2011).

Siklosporiinin kanssa samaan kalsineuriinin estäjäperheeseen kuuluvilla, takrolimuusilla ja pimekrolimuusiilla, on myös saatu erittäin hyviä tuloksia KCS:n hoidossa (Williams 2008, Murphy ym. 2011). Takrolimuusi on *Streptomyces tsukubaensis* spp-bakteereista eristetty makrolidi (Silva ym. 2018), joka muistuttaa immunofarmakologiselta profiililtaan paljolti siklosporiinia, mutta on siklosporiinia potentimpi immunologisen vasteen hillitsijä (Hendrix ym. 2011). Öljypohjainen takrolimuusivalmiste on usein paremmin siedetty kuin öljypohjainen siklosporiinivalmiste (Gould ja McLellan 2014). Osa potilaista myös vastaa siklosporiinia paremmin juuri takrolimuusihoitoon (Spatola ym. 2018). Ihmisillä takrolimuusia käytetään atooppisen dermatiitin hoidossa (Gould ja McLellan 2014). Valitettavasti takrolimuusilla on havaittu ihosairauksien hoidon yhteydessä mahdollisesti karsinogeenisiä vaikutuksia, minkä vuoksi sitä suositellaan käytettävän dermatiitin hoidossa vasta toissijaisena lääkehoitona ja tällöinkin lyhytaikaisesti tai vain ajoittain. Koirilla takrolimuusin pitkäaikaiskäytön seurauksia ei tunneta (Hendrix ym. 2011). Pimekrolimuusi on puolestaan askomysiinin johdannainen, joka häiritsee

selektiivisesti T-solujen ja mast- eli syöttösolujen aktivaatiota sekä estää tulehdussytokiinin tuotantoa. Pimekrolimuusi on siklosporiinia molekyylikooltaan huomattavasti pienempi ja läpäisee kudoksia paremmin. Myös hoitovaste pimekrolimuusiin on tutkimuksien mukaan erinomainen ja aikaa myöden pimekrolimuusin käyttö iKCS:n hoidossa yleistyneenä lääkekehittelyn myötä (Nell ym. 2005).

Sarveiskalvon sekundaarisen bakteeri-infektion ennaltaehkäisyä iKCS-potilaat saattavat tarvita kalsineuriinin estäjien lisäksi myös paikallisantibioottia, kunnes kyynelnesteen normaalituotanto on palautunut edes osittain. Mikäli potilaat tarvitsevat paikallisantibioottia toistuvasti, olisi erittäin tärkeää ottaa sidekalvolta bakteeriviljelynäyte ja määrittää infektiota aiheuttavien bakteerien antibioottil herkkyys (Gould ja McLellan 2014).

Kalsineuriinin estäjistä ei useinkaan ole apua ainoana hoitona hermoperäisen KCS:n hoidossa, sillä kyse on hermovauriosta eikä paikallisen kyynelrauhaskudoksen tulehduksesta (Gould ja McLellan 2014, Wegg 2020).

2.5.2 Sirolimuusi

Sirolimuusi, joka tunnetaan myös rapamysiininä, on *Streptomyces bygroscopicus* -bakteerista eristetty laktoni, jolla on tulehdusta ja sieni-infektioita hillitseviä sekä verisuonten ja kasvainten muodostusta ehkäiseviä vaikutuksia. Sirolimuusi muistuttaa molekyyllirakenteeltaan hyvin paljon takrolimuusia ja se kiinnittyykin samaan solunsisäiseen proteiimirakenteeseen, FKPB12:sta. Sirolimuusi ei kuitenkaan toimi takrolimuusin tavoin kalsineuriinin estäjänä, vaan se aktivoi solunsisäistä MTOR-signaalireittiä (eng. mammalian target of rapamycin), joka on olennainen osa muun muassa T- ja B-lymfosyyttien toimintaa ja jakautumista. MTOR-signaalireitin inhibiitio johtaa sekä T- että B-solujen inaktivaatioon ja tulehdusreaktion liittyvien sytokiinin, kuten interleukiini-2:n ja tuumorinekroositekijä alfan, tuotannon ja toiminnan vaimentamiseen. Myös sirolimuusi nostaa kyynelnestetuotantoa jonkin verran sekä KCS:ää sairastavilla että terveillä koirilla, mutta selvästi vähemmän kuin siklosporiini tai takrolimuusi. Yhdistettynä muiden lääkeaineiden kanssa sirolimuusi saattaa tehostaa kyynelnestetuotantoa entisestään tai sitä voidaan käyttää potilailla,

joilla kalsineuriinin estäjät eivät syystä tai toisesta sovi. Täydelliseksi kalsineuriinin estäjien korvaajaksi sirolimuusista ei kuitenkaan vielä ole (Spatola ym. 2018).

2.5.3 Lifitegrasti

Lifitegrasti, joka tunnetaan tarkemmin molekyylinimellä SAR-1118 (Murphy ym. 2011), on lymfosyyttien pinnalla ilmentyvän LFA-1-proteiinin antagonisti, joka estää LFA-1:n sitoutumisen solunsisäiseen ICAM-1-ligandiin (Murphy ym. 2011, Chung ym. 2018, Guimaraes de Souza ym. 2018). Inhiboimalla LFA-1:n sitoutumista lifitegrasti estää dendriittisolujen ja T-solujen välisen immunologisen synapsin muodostumista ja näin ollen hillitsee CD4⁺ T-lymfosyyttien toimintaa (Guimaraes de Souza ym. 2018) ja siten immunologisten sytokiinien vapautumista (Murphy ym. 2011). Murphy ym. (2011) tekemässä tutkimuksessa havaittiin kolme kertaa päivässä paikallisesti annostellun 1-prosenttisen lifitegrasti -lääkeliuoksen lisäävän merkittävästi kyynelnestetuotantoa. Lifitegrasti myös laski merkittävästi sytokiinipitoisuuksia tulehtuneessa kyynelrauhhasessa. Lifitegrastia voidaan käyttää joko ainoana lääkinnällisenä hoitona tai esimerkiksi siklosporiinilääkityksen lisänä (Murphy ym. 2011). Lifitegrastista on olemassa vasta yksi lääkevalmiste, kauppanimeltään Xiidra, jolla ei tällä hetkellä kuitenkaan ole myyntilupaa EU-alueella tuotteen valmistajan takaisinvetäessä EMA-hakemuksensa vuonna 2020 (EMA: Xiidra: Withdrawal of the marketing authorisation application).

2.5.4 Pilokarpiini

Pilokarpiini on parasympatomimeetti sekä kolinergiagonisti, joka kiihdyttää parasympaattisen hermoston aktiivisuutta ja jota voidaan hyödyntää hermoperäisen KCS:n hoidossa. Pilokarpiinin terapeuttinen marginaali on hyvin kapea, sillä systeemisesti annettuna sillä on paljon sivuvaikutuksia, jotka kohdistuvat muun muassa ruonsulatusjärjestelmään ja sydän- ja verenkiertoelimistöön. Paikallisesti annosteltuna pilokarpiini voi aiheuttaa ärsytystä, luomikouristusta sekä paikallista kipua. Erään tutkimuksen mukaan paras hoitovaste saadaan yhdistelmähoidolla eli lääkkeiden sekä paikallisella että systeemillä annostetulla (Wegg 2020). Systemisesti suun kautta annettava 2-prosenttisen pilokarpiinin aloitusannostus on noin pisara kymmentä kiloa kohden. Annostusta voidaan nostaa asteittain, kunnes

haittavaikutuksia kuten kuolaamista, ruoansulatuskanavaoireita tai bradykardiaa ilmenee. Tämän jälkeen annosta lasketaan takaisin edelliselle siedetylle tasolle. Koska suun kautta annosteltu pilokarpiini maistuu kitkerälle, omistajia voi ohjeistaa sekoittamaan lääkkeen esimerkiksi ruokaan (Matheis ym. 2012). Paikallisesti silmään annettuna pilokarpiinin annos on 0,1–0,25 % laimennettuna suolaliuokseen (Gould ja McLellan 2014).

2.5.5 Kortikosteroidit

Monia tulehdusreaktioita voidaan hillitä kortikosteroideilla. Myös KCS:n hoidossa lyhytkestoinen paikallinen kortikosteroidien käyttö voi hetkellisesti helpottaa koiran oireita. KCS:n yhteydessä esiintyy kuitenkin monesti sarveiskalvohaavoja, joiden yhteydessä kortikosteroidien käyttöä ei suositella. Kortikosteroidien pitkäaikaista käyttöä tulisi välttää etenkin avoluomisilla tai suurisilmäisillä koirilla, joilla on suurempi riski sarveiskalvohaavaumille (Dodi 2015). Lyhytaikaisella kuurilla tarkoitetaan tässä noin 1–4 viikkoa. Tavallisimpia paikallisesti annosteltavia kortikosteroideja ovat 1-prosenttinen prednisoloniasetaatti tai 0,1-prosenttinen deksametasoni. Annosteluväli on noin 6–8 tuntia (Best ym. 2014).

2.5.6 Keinokyynelvalmisteet

Luonnollinen kyynelfilmi on hyvin monimutkainen yhdistelmä eri rakenteita ja faaseja. Tämän vuoksi kyynelfilmiä on hyvin hankala jäljitellä keinotekoisesti kosteuttavilla silmätippoilla eli keinokyynelvalmisteilla. Pelkästään luonnollisen kokoisen kyyneltipan annostelu on hankalaa. Kyynelfilmi on tavallisesti noin 3–7 mikrometriä paksu. Yksittäinen silmätippa levittäytyy silmän pinnalle puolestaan noin 25–70 mikrometrin paksuiseksi kerrokseksi eli monin kymmenkertaiseksi kerrokseksi verrattuna normaaliin kyynelfilmiin (Williams 2018).

Tuotemarkkinoilla on paljon erilaisia keinokyynelvalmisteita, kuten karboksi- ja hydroksimetyyliselluloosavalmisteita, karbomeerigeellejä, hyaluronihappovalmisteita, propyleeniglykolivalmisteita, lipidiemulsioita sekä keinotekoisia lakrimomimeetteja (Williams 2018). Karboksimetyyliselluloosa-pohjaisia sekä polyvinyyli-alkoholi-pohjaisia valmisteita tulee annostella silmän pinnalle hyvin tiheästi. Geelimäiset, karbomeeripohjaiset keinokyyneleet ovat pitkävaikutteisempia, mutta

haastattelututkimuksien perusteella omistajat kokevat geelimäiset tuotteet hankaliksi laittaa koirien silmiin. Jotta keinokyyneleet toimisivat, niiden tulisi muistuttaa kyynelfilmin rakennetta mahdollisimman paljon (Williams ym. 2012).

Hyaluronihappopitoiset silmätipat on havaittu tehokkaiksi valmisteiksi ihmisten kuivasilmäisyyden hoidossa ja sama on havaittu myös koiran KCS-tapauksissa (Williams ym. 2012). Hyaluronihappo on voimakkaasti hydrofiilinen glykosaminoglykaani, joka muodostuu glukuronihaposta sekä N-asetyyli-D-glukosamiinista. Hyaluronihappoa esiintyy luonnostaan kudosten soluväliaineessa tuoden kudokseen elastisuutta. Hyaluronihappo sitoutuu CD44-glykoproteiinireseptoriin, joka toimii osallisena silmän pinnan kosteudessa sekä korkean epiteelin uusiutumisessa. Hyaluronihappoa sisältävien keinokyyneelvalmisteiden hyaluronihappopitoisuudet vaihtelevat paljon. Lisäksi valmisteiden molekyylipainot, polymeeripitoisuudet, vaikuttavien aineiden kemialliset sidokset ja osmolariteetit voivat erota merkittävästi toisistaan (Aragona ym. 2019).

Etenkin vakavasta KCS:tä kärsivien koirien silmät voivat olla todella kivuliaat. Tällöin myös lääkkeiden ja keinokyyneelvalmisteiden annostelu voi tuntua koirasta hyvin epämukavalta, etenkin jos annosteltavat aineet sisältävät säilöntäaineita. Silmän kostutuksessa tulisikin käyttää mahdollisuuksien mukaan säilöntäaineettomia keinokyyneleitä. Monet säilöntäaineettomat keinokyyneleet on pakattu kertakäyttöisiin ampuilleihin, joiden käytön omistajat kokevat usein epäkäytännöllisenä (Best ym. 2014).

2.5.7 Korvasylkirauhastiehyen kirurginen siirto silmän sidekalvolle

Korvasylkirauhastiehyen kirurgista siirtoa voidaan hyödyntää potilailla, joilla ei saada lääkinnällisesti riittävää hoitovastetta. Toimenpiteessä korvasylkirauhastiehyt sekä korvasylkirauhastiehyen nysty siirretään kirurgisesti koiran suuontelosta silmän alempaan sidekalvotaskuun, jolloin koiran sylkirauhasen tuottama sylki ohjautuu sarveiskalvolle ja sidekalvolle (Gould ja McLellan 2014). Toimenpiteestä käytetään lyhennettä PDT (eng. parotid duct transposition). PDT:n tavoitteena on käyttää sylkeä sarveiskalvon kostuttamiseen, voiteluun sekä silmän pinnan suojaamiseen. Kyynelfilmin ja syljen kemialliset koostumukset ovat suhteellisen lähellä toisiaan. Sylki sisältää hieman enemmän eri kivennäisaineita kuin kyynelfilmi, mutta pH,

osmolariteetti, valon läpäisevyys ja lysotsyymipitoisuus ovat pitkälti samat. Onnistuessaan PDT tarjoaa hyvän hoitomahdollisuuden KCS:n vakavimmille tapauksille (Schilke ja Sapienza 2012). PDT on hyödynnetty koirilla ensimmäisen kerran jo vuonna 1966 (Rhodes ym. 2012).

PDT voidaan tehdä joko avoimella tai suljetulla metodilla. Avoimessa tekniikassa korvasylkirauhasen tiehyt ja korvasylkirauhastiehyen nysty dissekoidaan esiin poskeen tehdyn ihoviillon kautta. Dissekoinnin aikana on varottava kasvohermoa sekä sitä myötäilevää verisuonta. Kun tiehyt on saatu rostraalipuolelta irti, posken iho avataan ja dissekoidaan tylopästi kanava alempaan sidekalvotaskuun asti, johon korvasylkirauhastiehyen nysty ommellaan kiinni. Suljetussa tekniikassa sylkirauhastiehyt dissekoidaan sylkirauhaseen asti suun limakalvolle tehtävän viillon kautta, jolloin vältetään kasvojen viiltämiseltä. Korvasylkirauhastiehyen nysty ommellaan kiinni alempaan sidekalvotaskuun vastaavalla tavalla kuin avoimessa metodissa. Suljetun tekniikan haittapuolia on huono näkyvyys, kun joudutaan operoimaan suun sisäpuolella. Toisaalta lopputulos on ulkoisesti huolitellumpi, kun koiran poskea ei tarvitse avata. Tekniikasta riippumatta sylkitiehyttä on käsiteltävä toimenpiteen aikana hyvin varoen. Kaikki tarpeeton kudosaaurio johtaa kudoksen fibroosiin ja kiinnikkeiden muodostumiseen, jolloin toimenpide voi epäonnistua (Gould ja McLellan 2014).

Kuten kaikissa kirurgisissa toimenpiteissä, myös PDT:ssä on komplikaatoriskinsä. PDT:n onnistumisprosentit vaihtelevat 63–80 %:n välillä. Kirurgisia komplikaatioita ovat muun muassa kyyneltiehyen vaurioituminen, tiehyen väliaikainen tai pysyvä toimintahäiriö, operaation jälkeinen kasvojen turvotus sekä kasvon alueen leikkaushaavojen paranemiseen liittyvät ongelmat. Pitkävaikutteisia komplikaatioita ovat myös sarveiskalvon ja silmäluomien kalkkisaostumat, limainen kyynelerite, sidekalvon hyperemia sekä sarveiskalvon pigmentoituminen, jotka monissa tapauksissa johtuvat silmän kroonisesti altistumisesta syljelle ja siitä seuraavasta ärsytyksestä (Rhodes ym. 2012). Sylkirauhanen tuottaa helposti silmän riittävään kostutukseen nähden ylimäärin sylkeä, etenkin ruokailujen yhteydessä. Tämän seurauksena riskinä on silmien liiallinen vettäminen ja silmänympäryksen kastuminen, mikä voi puolestaan altistaa silmää ympäröivän ihon tulehduksille (Rhodes ym. 2012, Schilke ja Sapienza 2012). Sylkineste sisältää myös jonkin verran saostumia, jotka voivat aiheuttaa kroonista keratiittia, sidekalvojen hyperemiaa ja

blefariittia eli silmäluomien tulehdusta. Muita harvinaisempia komplikaatioita ovat sialoseele eli syljen täyteinen rakkula, mukoseele eli limantäyteinen rakkula tai sialolitiaasi eli sylkikivimuodostus (Schilke ja Sapienza 2012) sekä kyyneltiehyen laajentuminen (Rhodes ym. 2012).

Silmän ylivettymistä voidaan pyrkiä välttämään ligatoimalla sylkitiehyet osittain PDT-toimenpiteen jälkeen. Tarvittavien ligatuurien määrä ja sijainti vaihtelevat yksilöllisesti joka potilaan kohdalla. Yleisesti tiehyen ligatointi sylkirauhasen lähetyvillä johtaa parempaan lopputulokseen kuin ligatointi tiehyen keskiosissa. Keskiosan ligatointi on käytännöllisesti helpompaa, mutta tämä voi myös johtaa tiehyen täydelliseen tukkeutumiseen, jolloin koko PDT-toimenpiteen hyöty menetetään (Schilke ja Sapienza 2012).

2.5.8 Kyynelpisteen okklusio

Niillä potilailla, jotka eivät saa riittävää hoitovastetta lääkinnällisestä hoidosta, voidaan kokeilla kyynelpisteen okklusiota eli osittaista tukkimista. Tässä tekniikassa kyynelkanavaan asetetulla silikonisella tulpalla pyritään kasvattamaan silmään muodostuvan kyynellammikon tilavuutta. Tulppaa voidaan käyttää joko väliaikaisesti tai pysyvänä hoitona. Hoidon toimivuuden ehtona on, että potilaan kyynelnestetuotanto ei ole laskenut noltaan (STT I 0 mm/min), eli potilaalla tulee olla omaa kyynelnestetuotantoa edes jollain tasolla. Williamsin (2002) kokeellisessa tutkimuksessa kymmenelle bilateraalista KCS:ää sairastavalle koiralle asennettiin molempien silmien ventraalisten kyynelpisteiden eteen silikoninen tappi, jonka leveys vaihteli 0,4 millimetristä 0,8 millimetriin. Kyynelnestetuotanto mitattiin sekä ennen tulpan asennusta että tulpan asennuksen jälkeen. STT I -lukema nousi neljästätoista silmässä kahdestakymmenestä. Niissä silmissä, joissa STT I oli alun alkaenkin 0 mm/min, kyynelpisteen tukkiminen ei tuonut toivottua tulosta. Tämä on ymmärrettävää, sillä tulppa ei vaikuta itse kyynelnestetuotantoon millään tavalla, vaan se ainoastaan pyrkii pitämään jo tuotetun kyynelfilmin silmän pinnalla kauemmin. Toimenpide asettaa omat haasteensa, muun muassa silikonisen tapin oikean koon valitsemisessa sekä sen asettamistekniikassa. Erityisesti suurikokoisilla roduilla tulpan asettaminen kyynelpisteeseen on osoittautunut vaikeaksi.

Kyynelpisteen okklusio voi kuitenkin olla toimiva hoitomuoto niillä potilailla, joilla kyynelnestetuotantoa ei pystytä lääkkeellisesti lisäämään (Williams 2002).

2.5.9 Kantasoluhoidot

Kantasoluja hyödynnetään monien immunoreaktiivisten sairauksien hoidossa niin humaani- kuin eläinlääketieteessä (Bittencourt ym. 2016). Kantasoluilla on kyky jatkuvaan solujakautumiseen ja erilaistumiseen. Kantasoluja on aikuisellakin yksilöllä kaikissa sellaisissa kudoksissa, jotka pystyvät uusiutumiseen, kuten luuytimessä, ihossa ja suolistossa. Jopa keskushermostosta on löydetty kantasolumaisia ominaisuuksia omaavia soluja, vaikka hermoston uusiutumiskykyä on perinteisesti pidetty erittäin rajallisena (Sariola ym. 2015). Kantasoluhoidojen tarkoituksena on uusia elimistön autovasta-aineiden tuhoamat kudokset. Kudoksen uusiutumisen lisäksi kantasolut vapauttavat immuunivastetta aktiivisesti heikentäviä molekyylejä, jotka hillitsevät erityisesti CD4⁺ T-auttajalymfosyyttejä ja B-lymfosyyttejä. Samalla myös interleukiinien, kuten IL-6:n, vapautuminen rajoittuu. Kantasolut stimuloivat tuhoutuneen kudoksen angiogeneesiä eli verisuonten muodostumista ja solujen jakautumista sekä inhiboivat apoptoosia ja tulehdusvälittäjäaineiden vapautumista (Sgrignoli ym. 2019).

Rasvakudoksen mesenkymaaliset kantasolut ovat multipotentteja soluja, jotka kykenevät erilaistumaan moniksi, täysin alkuperästään poikkeaviksi solulinjoiksi. Mesenkymaaliset kantasolut ilmentävät MHC-geeniperheestä MHC I -kompleksia, mutta eivät MHC II -pintamolekyylejä, joten ne eivät laukaise elimistön puolustusmekanismia ja siten aktivoi T- ja B-lymfosyyttejä, NK-soluja tai dendriittisoluja. Tämä ominaisuus osaltaan mahdollistaa mesenkymaalisten kantasolujen allogeenisen käytön (Villatoro ym. 2015).

Bittencourt ym. (2016) tekemässä tutkimuksessa koiran rasvakudoksesta eristettyjä mesenkymaalisia kantasoluja istutettiin onnistuneesti viidelletoista KCS:stä kärsivän koiran kyynelrauhasiin. Puolen vuoden seurannan aikana STT I -tulos oli parantunut kaikilla, suurimmalla osalla normaalin kyynelnestetuotannon tasolle. Vuoden seurannan jälkeen osalla potilaista KCS relapsoitui eli taudin oireet palasivat, mutta osalla kyynelnestetuotanto pysyi yhä normaalilla tasolla. Tuloksia tarkastellessa

kantasoluhoidoilla vaikuttaisi toimivan lievän tai keskivaikean KCS:n hoidossa, mutta vakavissa tapauksissa hoidosta ei ole pysyvää hyötyä (Bittencourt ym. 2016).

Kantasoluhoidon käyttö on verrattain turvallista. Yhdellekään Bittencourt ym. (2016) kantasolusiirretutkimuksessa mukana olleella koirapotilaalla ei ilmennyt sivuvaikutuksia kuten silmäkipua, inflammaatiota, luomikouristusta, valonarkuutta tai lisääntyntä räpyttelyä koko toimenpiteen jälkeisen seurantajakson (7–28 päivää tai 6–12 kuukautta) aikana (Bittencourt ym. 2016). Vastaaviin tuloksiin on päästy myös Villatoro ym. (2015) ja Sgrignoli ym. (2019) tekemissä kantasolusiirretutkimuksissa.

2.5.10 Vaihtoehtoiset tukihoidot

Vaikka lääkinnälliset hoidot ovatkin KCS:n ensisijaisia hoitomuotoja, voidaan potilaiden vastetta näihin yrittää tehostaa vaihtoehtoisilla tukihoidoilla. Mielenkiintoisia tuloksia on saatu esimerkiksi Destefanis ym. (2016) tekemässä tutkimuksessa, jossa tutkittiin funktionaalisen eli terveystuettujen ruokavalion vaikutusta koiran KCS:n hoidossa. Tutkimuksessa funktionaalisen ruokavalion toimi kaupallinen ravintovalmiste, joka sisälsi muun muassa kalaproteiinia, riisiä, erinäisiä hedelmiä (muun muassa melonia, papaijaa, granaattiomenaa), maustekurkumaa, *aloe veraa* sekä merilevää. Monet ravintovalmisteissa käytetyt raaka-aineet sisältävät luonnollisia antioksidanteja. Tutkimuksessa käytetyt koirat jaettiin kahteen ryhmään, joissa oli sekä uroksia että naaraita sekalaisesti eri roduista. Toisen ryhmän koiria ruokittiin tavanomaisella ruokavaliolla (SD-ryhmä) ja toisen ryhmän koiria funktionaalisella ruokavaliolla (ND-ryhmä). Ruokavaliosta riippumatta kaikkien testikoirien silmiä hoidettiin 60 päivän ajan kahdesti päivässä takrolimuusilla sekä viidesti päivässä kostuttavilla silmätippoilla. Ruokavaliot vastasivat prosentuaalisilta ravintoarvoiltaan toisiaan ja erosivat pääasiallisesti vain kasvipohjaisten raaka-aineiden perusteella, joita SD-ryhmän ruokavalio ei sisältänyt. 60 päivän koejakson jälkeen ryhmien välillä oli havaittavissa eroavaisuuksia muun muassa kyynelnestetuotannon, sidekalvon kliinisen tilan, liman erityksen sekä sarveiskalvon pigmentaation suhteen. Kaikkien koirien kyynelnestetuotanto ja silmien kliininen tila parani koejakson aikana lääkinnällisen hoidon myötä, mutta ND-ryhmällä tulokset olivat kontrolliryhmään nähden merkittävästi parempia (Destefanis ym. 2016). Myös Silva ym. (2018) tutkimuksessa päädyttiin vastaavanlaisiin tuloksiin

tutkittaessa anti-inflammatoristen omega-3-rasvahappojen vaikutusta KCS:ää sairastavien koirien hoitovasteeseen. Tutkimuksessa paikallisen 0,03-prosenttisen takrolimuusilääkityksen lisäksi tutkimusryhmän koirat saivat suun kautta omega-3-rasvahappolisää. Tutkimusjakson päättyessä rasvahappolisää saaneilla koirilla oli kontrolliryhmäänsä nähden paremmat TFBUT-arvot sekä laskennallisesti vähemmän tulehdusreaktion liittyviä neutrofiileja ja puolestaan enemmän musiinia tuottavia pikarisoluja sidekalvoillaan. Omega-3-rasvahapot siis selvästi lisäsivät paikallisen takrolimuusin vaikutusta KCS:n hoidossa (Silva ym. 2018).

Toinen varteenotettava tukihoido lääkinällisen hoidon rinnalle on akupunktio. Akupunktio määritellään hoidoksi, jossa kehon pinnalla olevia pisteitä stimuloidaan akupunktioneuloilla, mikä johtaa joko terapeuttiseen tai homestaattiseen vaikutukseen elimistössä. Itämaisessa lääketieteessä akupunktion sanotaan vaikuttavan kehon energiavirtoihin, kun taas länsimaisessa lääketieteessä vaikutus nähdään yleisesti hermojärjestelmän stimulaationa. Akupunktiossa käytetyt pisteet sijaitsevat neuroimmunologisilla alueilla (Roynard ym. 2018), minkä vuoksi akupunktiosta saattaa olla hyötyä erityisesti hermoperäisen KCS:n hoidossa (Cho ja Kim 2008). Esimerkiksi Cho ja Kim (2008) tapauselostuksessa 1-vuotiasta, idiopaattisesta Hornerin-syndroomasta kärsivää englannincockerspanielia hoidettiin akupunktiolla. Koiralla esiintyi Hornerin syndrooman tyypillisimpiä oireita eli silmän mioosia, riippuomaisuutta, silmämunan vajoamista sekä vilkkuluomen prolapsia. Koiraa hoidettiin akupunktiolla kahdesti kahden päivän ajan. Jo ensimmäisen hoitokerran jälkeen suurin osa Hornerin syndrooman kliinisistä oireista oli helpottanut, ja toisen hoitokerran jälkeen niitä ei ilmennyt enää lainkaan (Cho ja Kim 2008).

2.6 Ennuste

Immuunivälitteisen KCS:n ennuste on erittäin hyvä, etenkin jos hoito aloitetaan ajoissa ja toteutetaan eläinlääkärin antamien ohjeiden mukaisesti. Hoitamaton KCS uhkaa koiran näkökykyä enenevässä määrin sarveiskalvon pigmentoitua, verisuonittua ja keratinisoitua. Akuutissa vaiheessa sarveiskalvohaavat paranevat hitaasti tai ne saattavat komplisoitua. Sarveiskalvohaavan perforaatio on tavanomaista hyvin progressiivisessa KCS:ssä (Gould ja McLellan 2014).

Hermoperäisessä ja lääkeaineen indusoimassa KCS:ssä on usein hyvin varauksellinen ennuste, ja näiden hoito vaatii omistajalta sitoutumista keinokyynevalmisteiden toistuvaan ja jatkuvaan annosteluun.

Keinokyynevalmisteilla ei kuitenkaan pystytä täysin korvaamaan alkuperäistä kyynelnestettä, sillä niistä puuttuvat kyynelnesteen luontaiset ominaisuudet, kuten immunoglobuliinit, ravinteet ja happi. PTD-toimenpiteellä voidaan yrittää parantaa silmän hyvinvointia, mutta toimenpiteeseen liittyy monia komplikaatoriskejä (Gould ja McLellan 2014), kuten kappaleessa 2.5.7 on kuvattu.

3 POHDINTA

Krooninen kuivasilmäisyys on yleinen lemmikkikoirilla tavattu silmänsairaus, joka tulee toistuvasti vastaan aivan tavanomaisessa pieneläinpraktiikassa. Kuivat, kutisevat ja arat silmät aiheuttavat koiralle jatkuvaa epämukavuutta ja kipua, ja hoitamattomana sairaus johtaa sokeutumiseen. Omistajat eivät aina välttämättä osaa yhdistää lievää silmärahmintää kovinkaan vakavaan sairauteen ja valitettavan monesti lievät KCS:n tapaukset jäävätkin kokonaan vaille diagnoosia ja asianmukaista hoitoa (Gould ja McLellan 2014). Omistajan on tärkeää ymmärtää, että lemmikin kuivasilmäisyys vaatii elinikäistä hoitoa, johon omistajan tulee sitoutua sataprosenttisesti. Itse lääkeaineiden annostelun lisäksi koiran silmät vaativat jatkuvaa puhdistusta ja kostutusta etenkin sairauden alkuvaiheessa. Sairauden hoito vaatii omistajalta niin viitseliäisyyttä, taloudellista panostusta että jatkuvaa seurantaa. Etenkin vakavasta KCS:stä kärsivien koirien hoitaminen voi alkuun olla erittäin työlästä.

Oireilun taustalla olevan syyn selvittäminen ja sairauden diagnosointi on tärkeää hyvän hoitovasteen saavuttamiseksi, sillä esimerkiksi immuunivälitteistä ja hermoperäistä KCS:ää hoidetaan eri tavoin. Koska sairauden etiologia on hyvin vaihteleva, saattaa tarkan diagnoosin saaminen vaatia useita käyntejä. Myöskään eläinlääkäri ei saa luovuttaa potilaansa suhteen. On muistettava, että jokainen koira on sairautensa kanssa yksilö. Se mikä sopii toiselle, ei välttämättä toimi ollenkaan seuraavalla. Vaikka diagnosoinnissa ja hoidossa on omat haasteensa, vaste lääkityksiin on pääasiassa hyvä ja moni koira voi elää huoletonta lemmikinelämää, kun hoitovaste on saavutettu.

Kuivasilmäisyys tulisi ottaa huomioon koiran jalostuskäyttöä suunniteltaessa. Koska KCS on osittain perinnöllinen suuressa osassa rotuja (Westermeyer ym. 2009), sen yleistymistä ei tule vahvistaa. Perinnöllisten sairastumisalttiuden lisäksi kasvattajan tulisi kiinnittää huomiota myös koiran fyysiseen rakenteeseen etenkin lyhytkuonoisilla ja muilla suurisilmäisillä roduilla kuten chihuahualla, joilla KCS:n taustalla on usein kyynelfilmin liiallinen haihtuminen (Williams 2008, Gould ja McLellan 2014).

Eläinlääkäriin tulee tuntea määräämiensä eläinlääkkeiden haittavaikutukset. Tilanne on punnittava hyöty-haitta-arvioinnissa aina tapauskohtaisesti ja omistajaa on muistettava myös varoittaa lääkkeiden mahdollisista haittavaikutuksista, jotta tilanteeseen pystytään puuttamaan ajoissa. Muun muassa sulfonamidien ja atropiinin

pitkäaikaiskäyttö sisältää todellisen riskin kuivasilmäisyyden kehittymiselle (Trepanier ym. 2003, Sanchez ym. 2006, Gould ja McLellan 2014). Myös tavalliset rutiinitoimenpiteet, kuten anestesia, voivat altistaa potilaan tilapäisestä kyyneltuotannon laskusta aiheutuville ongelmille (Dodam ym. 1998, Herring ym. 2000, Shepard ym. 2011). Anestesian aikaisesta silmän riittävästi kostutuksesta tulisi huolehtia ja kostutusta mahdollisesti jatkaa vielä pari päivää anestesiatoimenpiteen jälkeenkin, etenkin riskiroduilla (Herring ym. 2000, Gould ja McLellan 2014). Tämä on asia, mihin ei rutiininomaisesti välttämättä praktiikassa kiinnitetä riittävästi huomiota.

Koira toimii erinomaisena tautimallina kuivasilmäisyyden hoidon kehittämisessä niin ihmisille kuin koirille (Villatoro ym. 2015). Lääkinnällisistä hoitomuodoista siklosporiini on edelleen käytetyin sen tulehdusta hillitsevän ja kyynelnestetuotantoa stimuloivan vaikutuksen vuoksi (Bittencourt ym. 2016). Muut lääkeaineet, kuten takrolimuusi (Hendrix ym. 2011), pimekrolimuusi (Nell ym. 2005), sirolimuusi (Spatola ym. 2018) ja lifitegrasti (Murphy ym. 2011), ovat kuitenkin varteenotettavia vaihtoehtoja siklosporiinin rinnalle, mikäli näistä vain on eläimille myyntiluvallisia valmisteita saatavilla. Muut toimenpiteet, kuten korvasylkirauhastiehyen kirurginen siirto (Gould ja McLellan 2014) ja kyynelpisteen okklusio (Williams 2002) voivat tarjota apua niille koirille, joilla ei lääkinällisillä hoidoilla saada riittävää vastetta. Kyynelrauhanen kantasoluhoidot mahdollistavat kyynelrauhanen kliinisen paranemisen ilman jatkuvaa lääkitystarvetta (Villatoro ym. 2015, Bittencourt ym. 2016). On myös mielenkiintoista seurata, miten klassisia lääkkeitä tukevat tukihoidot kuten akupunktio (Cho ja Kim 2008), funktionaalinen ruokavalio (Destefanis ym. 2016) ja rasvahappolisät (Silva ym. 2018) tulevat jatkossa näyttäytymään KCS:n hoidossa.

4 KIITOKSET

Kiitokset ohjaajilleni professori Antti Iivanaiselle sekä yliopistonlehtori Sami Junnikkalalle mahdollisuudesta toteuttaa kirjallisuuskatsaus käytännönläheisestä aiheesta. Suurkiitos eläinlääkäri Minna Mustikalle asiantuntijakommenteista sekä avusta termien suomentamisessa. Erityiskiitos isälleni, joka jälleen kerran suostui oikolukemaan tieteellistä tekstiä, jonka konteksti on hänelle aivan vieras.

5 KIRJALLISUUSLUETTELO

Abidi A, Shukla P, Ahmad A: Lifitegrast: A novel drug for treatment of dry eye disease. J Pharmacol Pharmacother 7: 194-198, 2016

Aho VV, Nevalainen TJ, Saari KM: Kynnelsesteen antimikrobiset proteiinit. 120(13):1569-7: 2004

Ali MJ, Rehorek SJ, Paulsen F: A major review on disorders of the animal lacrimal drainage systems: Evolutionary perspectives and comparisons with humans. Ann Anat 224: 102-112, 2019

Aragona P, Simmons PA, Wang H, Wang T: Physicochemical Properties of Hyaluronic Acid-Based Lubricant Eye Drops. Transl Vis Sci Technol 8: 2, 2019

Barachetti L, Rampazzo A, Mortellaro CM, Scevola S, Gilger BC: Use of episcleral cyclosporine implants in dogs with keratoconjunctivitis sicca: pilot study. Vet Ophthalmol 18: 234-241, 2015

Barnett KC: Congenital keratoconjunctivitis sicca and ichthyosiform dermatosis in the cavalier King Charles spaniel. J Small Anim Pract 47: 524-528, 2006

Best LJ, Hendrix D V H, Ward D A: Diagnosis & treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs (online). Today's Veterinary Practice, 2014

Saatavissa Internetissä: <https://todaysveterinarypractice.com/diagnosis-treatment-of-keratoconjunctivitis-sicca-in-dogs/>

Haettu 16.03.2021

Bittencourt MK, Barros MA, Martins JF ym.: Allogeneic Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Dogs With Keratoconjunctivitis Sicca. Cell Med 8: 63-77, 2016

Carter R, Colitz CMH: The causes, diagnosis, and treatment of canine keratoconjunctivitis sicca. Vet Med 97: 683-694, 2002

Cho SJ, Kim O: Acupuncture treatment for idiopathic Horner's syndrome in a dog. J Vet Sci 9: 117-119, 2008

Chung JK, Spencer E, Hunt M, McCauley T, Welty D: Ocular Distribution and Pharmacokinetics of Lofexidine in Pigmented Rabbits and Mass Balance in Beagle Dogs. *J Ocul Pharmacol Ther* 34: 224-232, 2018

Cullen CL, Ihle SL, Webb AA, McCarville C: Keratoconjunctival effects of diabetes mellitus in dogs. *Vet Ophthalmol* 8: 215-224, 2005

Dartt DA: Neural regulation of lacrimal gland secretory processes: relevance in dry eye diseases. *Prog Retin Eye Res* 28: 155-177, 2009

de Almeida DE, Roveratti C, Brito FL ym.: Conjunctival effects of canine distemper virus-induced keratoconjunctivitis sicca. *Vet Ophthalmol* 12: 211-215, 2009

Destefanis S, Giretto D, Muscolo MC ym.: Clinical evaluation of a nutraceutical diet as an adjuvant to pharmacological treatment in dogs affected by Keratoconjunctivitis sicca. *BMC Vet Res* 12: 214-016-0841-2, 2016

Dodam JR, Branson KR, Martin DD: Effects of intramuscular sedative and opioid combinations on tear production in dogs. *Vet Ophthalmol* 1: 57-59, 1998

Dodi PL: Immune-mediated keratoconjunctivitis sicca in dogs: current perspectives on management. *Vet Med (Auckl)* 6: 341-347, 2015

Donate A, Voigt A, Nguyen CQ: The value of animal models to study immunopathology of primary human Sjögren's syndrome symptoms. *Expert Rev Clin Immunol* 10: 469-481, 2014

EMA. Human medicines

Xiidra: Withdrawal of the marketing authorisation application

Saatavissa Internetissä: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/xiidra>

Haettu 19.4.2021, päivitetty 14.7.2020

Gilger BC: Immunology of the ocular surface. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 38: 223-31, v, 2008

Gould D, McLellan GJ: BSAVA Manual of Canine and Feline Ophthalmology. 3. ed. British Small Animal Veterinary Association, 2014

Guimaraes de Souza R, Yu Z, Stern ME, Pflugfelder SC, de Paiva CS: Suppression of Th1-Mediated Keratoconjunctivitis Sicca by Lifitegrast. *J Ocul Pharmacol Ther* 34: 543-549, 2018

Helper LC, Magrane WG, Koehm J, Johnson R: Surgical induction of keratoconjunctivitis sicca in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 165: 172-174, 1974

Hendrix DV, Adkins EA, Ward DA, Stuffle J, Skorobohach B: An investigation comparing the efficacy of topical ocular application of tacrolimus and cyclosporine in dogs. *Vet Med Int* 2011: 487592, 2011

Herring IP, Pickett JP, Champagne ES, Marini M: Evaluation of aqueous tear production in dogs following general anesthesia. *J Am Anim Hosp Assoc* 36: 427-430, 2000

Hicks SJ, Carrington SD, Kaswan RL, Adam S, Bara J, Corfield AP: Demonstration of discrete secreted and membrane-bound ocular mucins in the dog. *Exp Eye Res* 64: 597-607, 1997

Hirt R, Tektas OY, Carrington SD ym.: Comparative anatomy of the human and canine efferent tear duct system--impact of mucin MUC5AC on lacrimal drainage. *Curr Eye Res* 37: 961-970, 2012

Hollingsworth SR, Canton DD, Buyukmihci NC, Farver TB: Effect of topically administered atropine on tear production in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 200: 1481-1484, 1992

Kang MH, Lim CY, Park HM: Uveodermatologic syndrome concurrent with keratoconjunctivitis sicca in a miniature poodle dog. *Can Vet J* 55: 585-588, 2014

Kitamura Y, Maehara S, Nakade T ym.: Assessment of meibomian gland morphology by noncontact infrared meibography in Shih Tzu dogs with or without keratoconjunctivitis sicca. *Vet Ophthalmol* 22: 744-750, 2019

- Lemke KA: Perioperative use of selective alpha-2 agonists and antagonists in small animals. *Can Vet J* 45: 475-480, 2004
- Leonardi F, Costa GL, Stagnoli A ym.: The effect of intramuscular dexmedetomidine-butorphanol combination on tear production in dogs. *Can Vet J* 60: 55-59, 2019
- Maggs DJ, Miller PE, Ofri R, Slatter DH: *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. 4. painos. Elsevier Health Sciences, 2008
- Matheis FL, Walser-Reinhardt L, Spiess BM: Canine neurogenic Keratoconjunctivitis sicca: 11 cases (2006-2010). *Vet Ophthalmol* 15: 288-290, 2012
- Mazzucchelli S, Vaillant MD, Wéverberg F ym.: Retrospective study of 155 cases of prolapse of the nictitating membrane gland in dogs. *Vet Rec* 170: 443, 2012
- Morita M, Fujita N, Abe M ym.: Canine corneal epithelial cells possess a sustained proliferative capacity and generate a spontaneously derived cell line. *Exp Eye Res* 171: 155-163, 2018
- Murphy CJ, Bentley E, Miller PE ym.: The pharmacologic assessment of a novel lymphocyte function-associated antigen-1 antagonist (SAR 1118) for the treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52: 3174-3180, 2011
- Nabeta R, Kambe N, Nakagawa Y ym.: Sjögren's-like syndrome in a dog. *J Vet Med Sci* 81: 886-889, 2019
- Nell B, Walde I, Billich A, Vit P, Meingassner JG: The effect of topical pimecrolimus on keratoconjunctivitis sicca and chronic superficial keratitis in dogs: results from an exploratory study. *Vet Ophthalmol* 8: 39-46, 2005
- Park SA, Taylor KT, Zwingenberger AL ym.: Gross anatomy and morphometric evaluation of the canine lacrimal and third eyelid glands. *Vet Ophthalmol* 19: 230-236, 2016
- Plummer CE, Specht A, Gelatt KN: Ocular manifestations of endocrine disease. *Compend Contin Educ Vet* 29: 733-743, 2007

Poirier VJ, Matsuyama A, Kim C, Darko J, Fleck A: Clinical-dosimetric relationship between lacrimal gland dose and keratoconjunctivitis sicca in dogs with sinonasal tumors treated with radiation therapy. *J Vet Intern Med* 34: 867-872, 2020

Rendon-Marin S, da Fontoura Budaszewski R, Canal CW, Ruiz-Saenz J: Tropism and molecular pathogenesis of canine distemper virus. *Virology* 16: 30-019-1136-6, 2019

Rhodes M, Heinrich C, Featherstone H ym.: Parotid duct transposition in dogs: a retrospective review of 92 eyes from 1999 to 2009. *Vet Ophthalmol* 15: 213-222, 2012

Ribeiro RR, Michalick MSM, da Silva ME, Dos Santos CCP, Frézard FJG, da Silva SM: Canine Leishmaniasis: An Overview of the Current Status and Strategies for Control. *Biomed Res Int* 2018: 3296893, 2018

Roynard P, Frank L, Xie H, Fowler M: Acupuncture for Small Animal Neurologic Disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 48: 201-219, 2018

Saito A, Kotani T: Estimation of lacrimal level and testing methods on normal beagles. *Vet Ophthalmol* 4: 7-11, 2001

Sanchez RF, Innocent G, Mould J, Billson FM: Canine keratoconjunctivitis sicca: disease trends in a review of 229 cases. *J Small Anim Pract* 48: 211-217, 2007

Sanchez RF, Mellor D, Mould J: Effects of medetomidine and medetomidine-butorphanol combination on Schirmer tear test 1 readings in dogs. *Vet Ophthalmol* 9: 33-37, 2006

Sansom J, Barnett KC: Keratoconjunctivitis sicca in the dog: a review of two hundred cases. *The Journal of small animal practice* 26: 121-131, 1985

Sariola H, Frilander M, Heino T ym.: *Kehitysbiologia - Solusta yksilöksi*. 2. painos. Duodecim, 2015

Schilke HK, Sapienza JS: Partial ligation of the transposed parotid duct at the level of the parotid gland for excessive salivary secretions. *Vet Ophthalmol* 15: 411-416, 2012

Sebbag L, McDowell EM, Hepner PM, Mochel JP: Effect of tear collection on lacrimal total protein content in dogs and cats: a comparison between Schirmer strips and ophthalmic sponges. *BMC Vet Res* 14: 61-018-1390-7, 2018

Sebbag L, Park SA, Kass PH, Maggs DJ, Attar M, Murphy CJ: Assessment of tear film osmolarity using the TearLab(™) osmometer in normal dogs and dogs with keratoconjunctivitis sicca. *Vet Ophthalmol* 20: 357-364, 2017

Sgrignoli MR, Silva DA, Nascimento FF ym.: Reduction in the inflammatory markers CD4, IL-1, IL-6 and TNF α in dogs with keratoconjunctivitis sicca treated topically with mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res* 39: 101525, 2019

Shepard MK, Accola PJ, Lopez LA, Shaughnessy MR, Hofmeister EH: Effect of duration and type of anesthetic on tear production in dogs. *Am J Vet Res* 72: 608-612, 2011

Silva DA, Nai GA, Giuffrida R ym.: Oral omega 3 in different proportions of EPA, DHA, and antioxidants as adjuvant in treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *Arq Bras Oftalmol* 81: 421-428, 2018

Spatola R, Nadelstein B, Berdoulay A, English RV: The effects of topical aqueous sirolimus on tear production in normal dogs and dogs with refractory dry eye. *Vet Ophthalmol* 21: 255-263, 2018

Tizard IR: The systemic immunological diseases: Sjögren's syndrome. Kirjassa: *Veterinary Immunology: An Introduction*, s. 439, 8. painos. Anonymous Elsevier Health Sciences, 2009

Trepanier LA, Danhof R, Toll J, Watrous D: Clinical findings in 40 dogs with hypersensitivity associated with administration of potentiated sulfonamides. *J Vet Intern Med* 17: 647-652, 2003

Villatoro AJ, Fernández V, Claros S, Rico-Llanos GA, Becerra J, Andrades JA: Use of adipose-derived mesenchymal stem cells in keratoconjunctivitis sicca in a canine model. *Biomed Res Int* 2015: 527926, 2015

Viñas M, Maggio F, D'Anna N, Rabozzi R, Peruccio C: Meibomian gland dysfunction (MGD), as diagnosed by non-contact infrared Meibography, in dogs with ocular surface disorders (OSD): a retrospective study. *BMC Vet Res* 15: 443-019-2203-3, 2019

Visser HE, Tofflemire KL, Love-Myers KR ym.: Schirmer tear test I in dogs: results comparing placement in the ventral vs. dorsal conjunctival fornix. *Vet Ophthalmol* 20: 522-525, 2017

Wegg ML: A retrospective evaluation of systemic and/or topical pilocarpine treatment for canine neurogenic dry eye: 11 cases. *Vet Ophthalmol* 23: 341-346, 2020

Westermeyer HD, Ward DA, Abrams K: Breed predisposition to congenital alacrima in dogs. *Vet Ophthalmol* 12: 1-5, 2009

White C, Brennan ML: An Evidence-Based Rapid Review of Surgical Techniques for Correction of Prolapsed Nictitans Glands in Dogs. *Vet Sci* 5: 75. doi: 10.3390/vetsci5030075, 2018

Williams DL: Optimising tear replacement rheology in canine keratoconjunctivitis sicca. *Eye (Lond)* 32: 195-199, 2018

Williams DL: Immunopathogenesis of keratoconjunctivitis sicca in the dog. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 38: 251-68, vi, 2008

Williams DL: Use of punctal occlusion in the treatment of canine keratoconjunctivitis sicca. *J Small Anim Pract* 43: 478-481, 2002

Williams DL, Hewitt H: Tear ferning in normal dogs and dogs with keratoconjunctivitis sicca. *Open Vet J* 7: 268-272, 2017

Williams DL, Middleton S, Fattahian H, Moridpour R: Comparison of hyaluronic acid-containing topical eye drops with carbomer-based topical ocular gel as a tear

replacement in canine keratoconjunctivitis sicca: A prospective study in twenty five dogs. *Vet Res Forum* 3: 229-232, 2012

Williams DL, Pierce V, Mellor P, Heath MF: Reduced tear production in three canine endocrinopathies. *J Small Anim Pract* 48: 252-256, 2007

Williams DL, Tighe AA: Immunohistochemical evaluation of lymphocyte populations in the nictitans glands of normal dogs and dogs with keratoconjunctivitis sicca. *Open Vet J* 8: 47-52, 2018

Wolf F, Meier VS, Pot SA, Rohrer Bley C: Ocular and periocular radiation toxicity in dogs treated for sinonasal tumors: A critical review. *Vet Ophthalmol* 23: 596-610, 2020

Yaygingul R, Bozkan Z, Şen BZ, Kurt KB, Bulut O, Belge A: Surgical Treatment of Prolapse of the Third Eyelid Gland in Dogs using Modified Morgan Pocket Technique. 2019