

**KOIRAN TALIRAUHASTULEHDUS
(SEBACEOUS ADENITIS)**

Kukka-Maaria Helkiö
Pieneläinten sisätautien oppiaine
Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto
Eläinlääketieteellinen tiedekunta
Helsingin yliopisto
2013



Tiedekunta – Fakultet – Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto – Avdelning – Department Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto	
Tekijä – Författare – Author Kukka-Maaria Helkiö			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Koiran talirauhastulehdus (sebaceous adenitis)			
Oppiaine – Läroämne – Subject Pieneläinten sisätautien oppiaine			
Työn laji – Arbetets art – Level Kirjallisuuskatsaus	Aika – Datum – Month and year 20.3.2013	Sivumäärä – Sidoantal – Number of pages 70	
Tiivistelmä – Referat – Abstract			
<p>Koiran talirauhastulehdus (engl. sebaceous adenitis) on harvinainen ihosairaus, joka on yleistymässä. Sitä on tavattu jo yli 55 koirarodulla sekä sekarotuisilla koirilla. Osa roduista, kuten villakoira, akita, vizsla sekä viimeisimmissä tutkimuksissa myös havannakoira ja englanninspringerspanieli ovat alttiita sairastumaan. Tyypillisesti sairastuva koira on nuori aikuinen tai keski-ikäinen. Sukupuoli, sterilointi tai kastrointi eivät vaikuta sairastuvuuteen. Taudin uskotaan olevan jossain määrin perinnöllinen. Talirauhastulehdus ei tyypillisesti esiinny yhteydessä muiden sairauksien kanssa.</p> <p>Talirauhastulehduksen syytä ei tunneta, mutta sitä pidetään immuunivälitteisenä, mahdollisesti autoimmuuniperäisenä sairautena. Kliinisinä oireina havaitaan harvakarvaisuutta tai karvattomuutta sekä ihon ja karvapeitteen kuivuutta ja hilseilyä. Karvojen varsissa voidaan havaita keratiinimuodostumia. Muutokset alkavat yleensä pään alueelta, josta ne etenevät vartalon selkäpuolelle. Sairaus vaikuttaa vain ihoon eikä yleisoireita tavata. Diagnoosi varmistetaan ihon koepalassa havaittujen tyypillisten histologisten löydösten avulla. Kudosleikkeissä ihossa tavataan karvatuppien lähellä talirauhasten paikalla tulehdusreaktio, mikä tuhoaa talirauhaset. Tulehdusreaktion hälvettyä paikalle muodostuu arpinkudosta. Ihossa nähdään lisäksi liikasarveistumista.</p> <p>Talirauhastulehdusta ei voida täysin parantaa, mutta oireita voidaan lievittää. Yleensä hoito on elinikäinen. Jos hoito keskeytetään, oireet palaavat. Hoitona käytetään ihon paikallishoitoa ja/tai systeemistä immunosuppressiivista lääkitystä sekä suun kautta annettavaa rasvahappolisää. Paikallishoitona käytetään hilsettä irrottavia shampoita, öljykylpyjä ja kosteuttavia aineita. Immunosuppressiivisista lääkityksistä siklosporiinilla on eniten näyttöä hoidon tehosta. Retinoideja on myös käytetty. Glukokortikoideista on hyötyä vain hyvin harvoissa tapauksissa. Paikallishoidolla on lähes sama teho kuin siklosporiinilla ja yhdessä näillä on havaittu synergistinen etu. Hoidon teho on yksilöllinen. Siksi ennusteen antaminen yksilölle on vaikeaa: jotkut koirat vastaavat hoitoon erinomaisesti, jotkut eivät vastaa lainkaan. Mikäli sekundaariset bakteeritulehdukset pysyvät kurissa, on talirauhastulehdus koiralle lähinnä kosmeettinen haitta.</p> <p>Tämä liseniaatin tutkielma on kirjallisuuskatsaus, jonka tavoite on koota suomen kielellä tietoa koiran talirauhastulehduksesta. Tavoitteena on esitellä talirauhastulehdus sairautena niin, että tiedosta on hyötyä praktiikkaa tekeväälle eläinlääkärille. Tutkielma kattaa sairauden esiintyvyyden, altistavat tekijät, kliinisessä ja histologisessa kuvassa tavattavat muutokset, patogeenin ja etiologian selvittämiseksi tehdyt tutkimukset sekä diagnosoinnin ja eri hoitovaihtoehdot. Lisäksi kirjallisuuskatsauksessa kuvataan yksilön ennusteen asettamista ja sairauden vaikutusta koiran jalostuskäyttöön. Talirauhastulehdusta koskeva tieto pyritään kertomaan perusteellisesti, jotta lukija ymmärtää, mitä sairaudesta nykytietämyksen valossa tiedetään. Pohdintaosiossa on otettu kantaa tutkimustietoon sekä esitetty ehdotuksia siitä, mitä sairaudesta olisi vielä tarpeen tutkia.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Talirauhastulehdus, sebaceous adenitis			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Viikin kampuskirjasto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) – Instruktor och ledare – Director and Supervisor(s) Leena Saijonmaa-Koulumies Dermatologian dosentti, PhD, Pieneläinsairauksien erikoiseläinlääkäri			

SISÄLLYSLUETTELO

1 JOHDANTO	1
2 TALIRAUHASTULEHDUKSEN ESIINTYMINEN KOIRILLA	2
2.1 Talirauhastulehduksen historia	2
2.2 Esiintyvyys.....	2
2.3 Sairastumisikä ja oireiden keskimääräinen kesto ennen diagnosointia	3
2.4 Talirauhastulehdukselle alttiit koirarodut	4
2.5 Altistavat tekijät.....	4
2.6 Talirauhastulehdus muilla eläinlajeilla ja ihmisellä.....	4
3 IHON RAKENNE JA TOIMINTA	5
3.1 Iho	5
3.2 Karvan ja karvan juuritupen rakenne.....	6
3.3 Talirauhaset.....	7
4 KLIINISET MUUTOKSET JA OIREET.....	9
4.1 Muutosten esiintymisalueet	9
4.2 Karvapeitteessä havaittavat kliiniset muutokset	9
4.3 Ihossa havaittavat kliiniset muutokset	10
4.4 Ihon sekundaarinen bakteeritulehdus ja ulkokorvan tulehdus	11
4.5 Yleisoireet ja muut harvinaiset muutokset.....	12
4.6 Lyhyt- ja pitkäkarvaisten koirien kliinisten muutosten erot	13
5 IHOSSA HAVAITTAVAT HISTOLOGISET MUUTOKSET	15
5.1 Tulehdusreaktio	15
5.1.1 Lyhyt- ja pitkäkarvaisten koirien histologiset erot tulehdusreaktiossa.....	16
5.2 Muita histologisia muutoksia.....	17
5.2.1 Orvaskeden solujen erilaistumisen häiriöt.....	17
5.2.2 Karvatupissa ja karvoissa havaittavia muutoksia	18
5.2.3 Muita ihon histologisissa leikkeissä havaittuja muutoksia	19

5.2.4 Lyhyt- ja pitkäkarvaisten koirien histologiset erot muiden histologisten muutosten suhteen.....	20
5.3 Kliinisten ja histologisten muutosten yhteys	20
5.4 Talirauhastulehduksen etenemisen yksilölliset erot	21
6 HYPOTEESIT SAIRAUDEN SYNNYSTÄ JA HYPOTEESIEN TUTKIMUS.....	23
6.1 Hypoteeseja talirauhastulehduksen synnystä.....	23
6.1.1 Taudinaiheuttaja.....	23
6.1.2 Ihon rakenteesta tai toiminnasta johtuva vika.....	23
6.1.3 Immuunivälitteinen tuhoutuminen ja autoimmuunius	24
6.2 Immuunivälitteisiä mekanismeja käsittelevät tutkimukset	25
6.2.1 Yleistä immuunivasteesta	25
6.2.2 Immunoglobuliinien ja komplementtijärjestelmän tekijöiden tutkimus.....	26
6.2.3 Tulehdussolujen tyypitys ja tutkimus	26
6.3 Perinnöllisyys ja geneettinen alttius	27
7 TALIRAUHASTULEHDUKSEN DIAGNOSOINTI.....	28
7.1 Talirauhastulehdusta sairastavien potilaiden tutkimus	28
7.2 Differentiaalidiagnoosit	29
7.3 Talirauhastulehdus muiden sairauksien yhteydessä	29
7.4 Diagnoosi.....	30
7.5 Muita ehdotuksia diagnosointivaihtoehdoiksi	31
8 SYSTEEMINEN HOITO	31
8.1 Anti-inflammatoriset ja immunosuppressiiviset lääkkeet.....	32
8.1.1 Glukokortikoidit.....	32
8.1.2 Siklosporiini.....	33
8.2 Retinoidit eli A-vitamiini ja sen synteettiset johdokset	36
8.2.1 Synteettisiä retinoideja käsittelevät tutkimukset ja tulokset	37
8.2.2 Synteettisten retinoidien annostelu	38
8.2.3 A-vitamiinin käyttöä käsittelevät tutkimukset.....	39
8.2.4 Retinoidien sivuvaikutukset.....	40
8.3 Välttämättömät rasvahapot ja muut ravinteet	40

8.3.1 Antibiootin ja vitamiinilisän yhdistelmän käyttö.....	42
9 PAIKALLISHOITO	42
9.1 Hoitomenettely.....	43
9.1.1 Shampoopesu	43
9.1.2 Öljykylpy	44
9.1.3 Kosteutus	44
9.2 Hoitoväli	45
9.3 Paikallisen hoidon teho.....	45
9.4 Paikallisen ja systeemisen hoidon yhdistelmän teho	46
10 YKSILÖN ENNUSTEEN ARVIOIMINEN JA HOITOMUODON VALINTA.....	46
11 TALIRAUHASTULEHDUS JA JALOSTUS.....	48
11.1 Sairastuneiden koirien karsiminen jalostuksesta	48
11.2 Jalostussuositukset talirauhastulehduksen suhteen Suomessa.....	49
12 POHDINTA	50
12.1 Onko talirauhastulehdus autoimmuunisairaus?	50
12.2 Pohdintaa diagnosointitavoista	52
12.3 Ongelmia jalostuksessa.....	53
12.4 Sairauden yleistyminen, maailmanlaajuinen levinneisyys ja altistavat tekijät	54
12.5 Pohdintaa hoitomuotoja koskevista tutkimuksista.....	56
12.6 Tulehdusreaktion eteneminen ja talirauhasten tuhoutuminen	58
12.7 Pohdintaa karvattomuuden syistä	59
12.8 Missä sairauden vaiheessa koira ei enää vastaa hoitoon?.....	61
13 KIRJALLISUUSLUETTELO	63

1 JOHDANTO

Koiran talirauhastulehdus on harvinainen sairaus. Ensimmäiset havainnot siitä tehtiin 1980-luvun lopulla ja sen jälkeen sitä on tavattu lisääntyvässä määrin. Sairautta on tavattu yli 55 rodulla sekä sekarotuisilla koirilla. Tyypipirotuja ovat villakoira, akita ja vizsla. Sairaudessa talirauhaset tuhoutuvat soluvälitteisesti vielä tuntemattomasta syystä. Talirauhastulehduksen epäillään olevan mahdollisesti autoimmuunisairaus. Kliinisinä oireina havaitaan tyypillisesti pään ja selkälinjan alueella lisääntyntä hitaasti etenevää karvakatoa ja hilseilyä. Keratiinista muodostuneet paakut karvojen tyvessä kuuluvat tyypillisiin löydöksiin. Koirat eivät yleensä kutise tai muuten oireile. Sairaus altistaa ihon sekundaarisille bakteeritulehduksille. Hoito perustuu ihon paikallishoitoon ja/tai siklosporiinilääkitykseen sekä rasvahappolisien antoon. Hoito on elinikäinen. Se ei paranna sairautta vaan lähinnä lievittää oireita. On myös yksilöitä, jotka eivät vastaa yhteenkään käytössä olevaan hoitomuotoon.

Monelle eläinlääkärille sairaus on harvinaisuutensa vuoksi melko tuntematon. Koska talirauhastulehduksen oireet kehittyvät hitaasti ja koiran kliininen kuva muistuttaa montaa muuta yleisempää sairautta, esimerkiksi kilpirauhasen vajaatoimintaa, ei sitä aina osata tunnistaa ja hoitaa oikein. Sairauden varhainen tunnistus on tärkeää, sillä talirauhastulehdusta sairastavat potilaat vaikuttaisivat vastaavan paremmin hoitoon, mikäli hoito saadaan aloitettua ennen kuin talirauhaset ovat täysin tuhoutuneet ja ihossa oleva tulehdusreaktio on hävinnyt.

Kirjallisuuskatsauksen päätavoite on koota yhteen kattavasti talirauhastulehduksesta kertovaa tietoa lähinnä eläinlääkäreiden käyttöön. Tavoitteena on auttaa praktiikkaa tekevää eläinlääkärää ymmärtämään sairautta: kenellä talirauhastulehdusta tavataan, miten ihon tulehdusmuutokset näkyvät kliinisinä muutoksina, miten sairaus etenee, miten sairaus diagnosoidaan, millaisia hoitomuotoja on olemassa, mihin ne perustuvat, millaisia tuloksia eri hoidoilla on saatu, mitä yksilön ennusteesta pystyy sanomaan sekä miten sairaus vaikuttaa koiran jalostuskäyttöön. Kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on edellisten lisäksi selvittää, mitä talirauhastulehduksesta nykytietämyksen valossa tiedetään ja mitä jatkossa tulisi tutkia lisää.

2 TALIRAUHASTULEHDUKSEN ESIINTYMINEN KOIRILLA

2.1 Talirauhastulehduksen historia

Ensimmäiset raportoidut potilastapaukset talirauhastulehdusta (engl. sebaceous adenitis) sairastavista koirista kirjattiin 1980-luvun puolivälin jälkeen. Tällöin Yhdysvalloissa havaittiin irlanninsetterillä ja colliella voimakasta hilseilyä, ihon kuivuutta ja karvapeitteen ohentumista. Ihon kudosleikkeissä havaittiin tulehdussolupesäkkeitä talirauhasten kohdalla sekä ihon liikasarveistumista. Taudinaiheuttajaa ei löytynyt. Hilseily väheni hieman kosteuttavien voiteiden avulla, mutta sairaus ei parantunut hoidoista huolimatta. (Scott 1986) Samoihin aikoihin toiset tutkijat havaitsivat villakoirilla uudentyyppisen ihosairauden (Rosser ym. 1987). Merkittävimpinä oireina olivat selkälinjassa havaittavat symmetriset kutiamattomat hilseilevät ja osittain karvattomat ihoalueet. Ihon kudosleikkeissä muutokset olivat pääpiirteissään vastaavat kuin Scottin vuonna 1986 kuvailemissa löydöksissä.

Tämän jälkeen talirauhastulehdusta on diagnosoitu enenevässä määrin. Davisin yliopistossa Kaliforniassa tehdyssä retrospektiivisessä tutkimuksessa klinikan potilasaineistosta 18 vuoden ajalta (1990 - 2008) löytyi biopsialla varmistettuja talirauhastulehdukseen sairastuneita koiria 40 kappaletta (Lam ym. 2011). Ruotsissa vuonna 2008 tehdyssä tutkimuksessa pieneläinklinikoilta kerätyssä aineistossa talirauhastulehdusdiagnoosin saaneita koiria löytyi 15 vuoden ajalta (1992 - 2007) 104 kappaletta (Hernblad Tevell ym. 2008). Tutkimuksessa sairaus oli suurimmalla osalla (91 %) diagnosoitu viimeisen seitsemän vuoden aikana. Talirauhastulehdus on edelleen harvinainen ihosairaus mutta se näyttäisi olevan yleistymässä (Hernblad Tevell ym. 2008).

2.2 Esiintyvyys

Vertaamalla talirauhastulehdukseen sairastuneiden potilaiden määrää muiden ihosairauksien vuoksi eläinlääkärin vastaanotolle tulleiden potilaiden määrään esiintyvyydestä on saatu seuraavia tuloksia. Kanadassa Montrealin yliopistollisen pieneläinsairaalan potilasmateriaalin perusteella taudin esiintyvyydeksi saatiin koirilla

vuoden otoksen perusteella 0,24 % (Scott 1993). Tällöin ihosairauden vuoksi vastaanotolle tulleelta 419 koiralta vain yhdellä diagnosoitiin talirauhastulehdus. Potilasaineisto oli kerätty vuosilta 1987 - 1988. Yhdysvalloissa Cornellin yliopistossa vuodesta 1985 lähtien vuoteen 1993 saakka talirauhastulehdus diagnosoitiin 13 koiralla noin 7000:sta ihosairauden takia vastaanotolle tulleelta potilaalla (0,19 %) (Scott 1993).

Vertaamalla sairastuneiden koirien osuutta klinikoilla käyneiden saman rodun edustajien kokonaismäärään, on saatu taudin esiintymistiheydeksi springerspanielilla 0,6 %, villakoiralla 0,9 % ja akitoilla 3,4 % (Hernblad Tevell ym. 2008). Isovillakoirilla esiintymistiheydeksi on lisäksi arvioitu 2,7 % 800 villakoiran aineistosta (Pedersen ym. 2012). Huikeampia lukemia on saatu yhdysvaltalaisten ihosairauksiin erikoistuneiden läheteklinikoiden potilasmateriaaleista tehdyssä retrospektiivisessä tutkimuksessa. Siinä viiden vuoden aikana ihosairaudesta diagnoosin saaneista havannankoirista kahdellatoista 35:stä (34,2 %) todettiin talirauhastulehdus. (Frazer ym. 2011)

2.3 Sairastumisikä ja oireiden keskimääräinen kesto ennen diagnosointia

Talirauhastulehdus on pääasiassa nuorten aikuisten ja keski-ikäisten koirien sairaus (Reichler ym. 2001). Sairastumisiän on havaittu vaihtelevan niinkin nuoren kuin kolmen kuukauden ja 12 vuoden välillä (Scott 1993, Lam ym. 2011). Suurimmalla osalla koirista oireet ilmenevät noin 1,5 - 6 vuoden iässä (Scott 1993). Sekä 1990-luvun alun tutkimuslähteiden että etenkin villakoirilla ja havannankoirilla tehtyjen tutkimusten mukaan koirat sairastuivat yleensä nuorina aikuisina (Scarff 1994, Dunstan & Hargis 1995, Frazer ym. 2011). Viime vuosien tutkimusten perusteella koirat näyttävät sairastuvan talirauhastulehdukseen tätä vanhempana, jopa vasta 7 - 11 vuoden iässä (Hernblad Tevell ym. 2008, Rosser 2009, Lortz ym. 2010).

Tapauskertomuksissa ja tutkimuksissa potilailla on kuvattu kuukausien tai joskus vuosien ajan kestäneitä eteneviä iho-oireita, minkä perusteella omistajat ovat hakeutuneet lemmikkiensä kanssa eläinlääkäriin (Scott 1986, Lortz ym. 2010). Kahdessa tutkimuksessa koirat olivat oireilleet keskimäärin vuoden verran ennen diagnosointia tai tutkimukseen hakeutumista (Reichler ym. 2001, Lortz ym. 2010).

2.4 Talirauhastulehdukselle alttiit koirarodut

Talirauhastulehdusta on tavattu lukuisilla eri rotukoirilla ja sekarotuisilla koirilla. Minkä tahansa rotuinen koira voi sairastua (Nett 2008). Eniten sairautta on tavattu villakoirilla, akitoilla ja vizsloilla (Hernblad Tevell ym. 2008, Lam ym. 2011). Myös samojedien, kiinanpystykorvien, saksan- ja belgianpaimenkoirien, hovawartien ja viime aikoina englanninspringerspanielien ja havannankoirien on raportoitu olevan alttiita sairastumaan (Sousa 2006, Hernblad Tevell ym. 2008, Nett 2008, Frazer ym. 2011). Vuonna 1998 sairautta oli todettu jo 55 koirarodulla sekä sekarotuisilla koirilla (Reichler ym. 2001).

2.5 Altistavat tekijät

Koiran sukupuolen, steriloinnin tai kastroinnin ei ole havaittu vaikuttavan sairauden esiintyvyyteen (Scott 1993). Muista altistavista tekijöistä on vähän kirjallisuusmainintoja eikä varsinaisia tutkimuksia altistavista tekijöistä löytynyt. Akitoilla tehdyssä kartoituksessa mainittiin, että 16 omistajaa 23:sta ilmoitti, että ennen taudin puhkeamista koira oli kärsinyt jonkinlaisesta stressistä (Reichler ym. 2001). Stressiksi luettiin se, että koira oli ollut sairaana, kiimassa, yleisanestesiassa, se oli kastroidu tai steriloitu, se oli saanut glukokortikoidi- tai progestageenilääkitystä, sillä oli ollut karvanlähtöaika tai sen elinympäristössä oli ollut muutoksia (Reichler ym. 2001). Belgianpaimenkoirilla on mainittu auringonvalon pahentavan tautia (Muller ym. 2000). Toisen lähteen mukaan vuodenajan ei ole todettu vaikuttavan kliinisessä kuvassa tapahtuneeseen vaihteluun (Linek ym. 2005).

2.6 Talirauhastulehdus muilla eläinlajeilla ja ihmisellä

Talirauhastulehdus on pääasiallisesti vain koirien sairaus. Muilla eläinlajeilla ja ihmisellä vastaavan kaltaista sairautta on kuvattu lähinnä yksittäisinä tapauksina. Talirauhastulehdukseen sairastuneista kissoista on raportoitu muutamia potilaskertomuksia (Scott 1993, Baer ym. 1993, Gross ym. 2005, Noli & Toma 2006). Kaneilla vastaavan taudin tapauksia on kuvattu seitsemällä kanilla (White ym. 2000, Florizoone 2005, Florizoone ym. 2007, Jassies-van der Leer ym. 2008). Vain yhdellä hevosella on kuvailtu

talirauhastulehduksen tapaisia muutoksia (Osborne 2006). Lisäksi kolmella ihmisellä on tavattu kasvoissa ihomuutoksia, joissa histologisesti on havaittu tulehdus talirauhasten alueella (Renfro ym. 1993, Martins ym. 1997 ja Sanz Trelles & Gómez Moyano 2009). Koska muilla eläinlajeilla talirauhastulehduksen kaltaisia potilastapauksia on todettu näin vähäinen määrä, ei vertailevaa pohdintaa koiran ja muiden eläinlajien sairauksien eroista kannata tämän tutkielman tekijän mukaan tehdä. Tämän vuoksi muiden eläinlajien ja ihmisen talirauhastulehdusta ei käsitellä tämän liseniaatintutkielman muissa kappaleissa.

3 IHON RAKENNE JA TOIMINTA

3.1 Iho

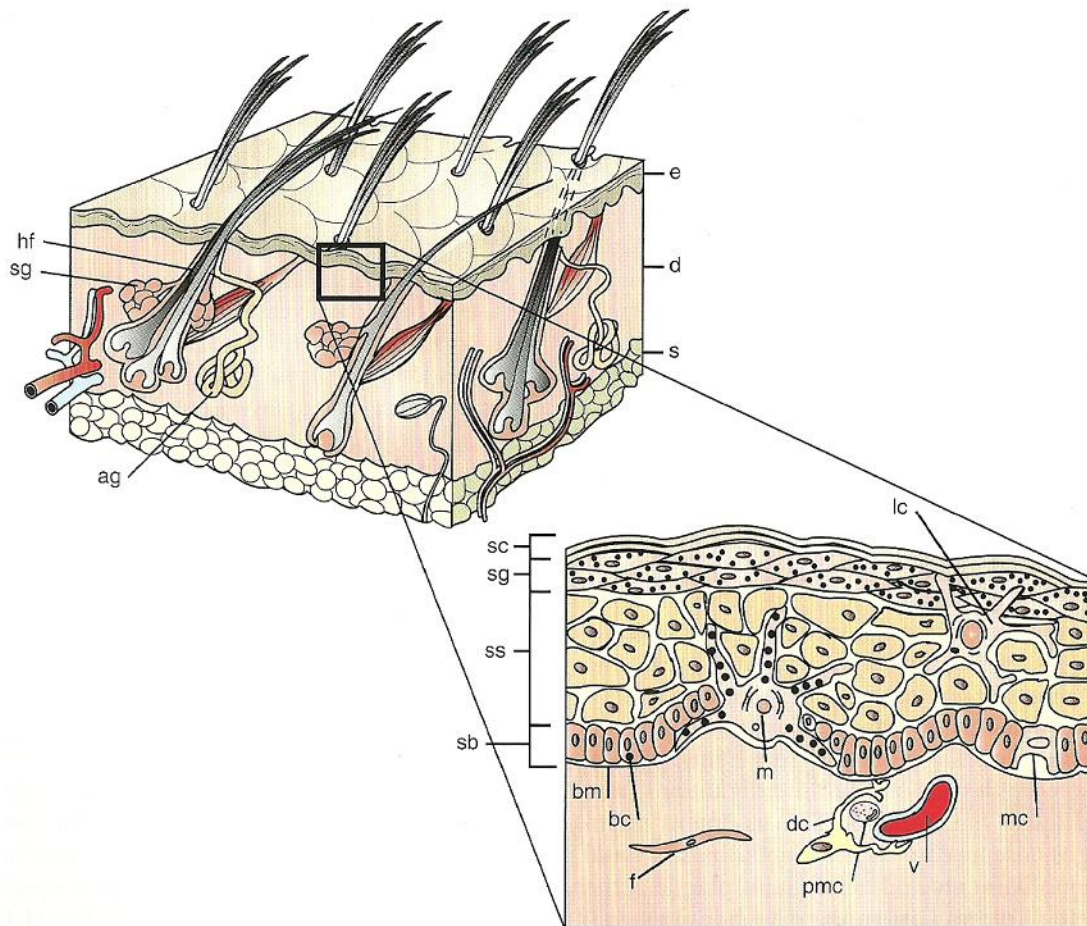
Iho on elimistön suurin elin ja sen tärkeimmät tehtävät ovat suojata elimistöä, tuoda sensorista ja immunologista informaatiota, osallistua elimistön lämpötilan ja vesitasapainon ylläpitoon, tuottaa D-vitamiinia sekä erittää muun muassa hikeä ja talia (Ross ym. 2003). Iho koostuu kahdesta kerroksesta: uloimmasta epidermiksestä eli orvaskedestä ja sisemmästä dermiksestä eli verinahasta. Verinahka koostuu sidekudoksesta ja sisältää kollageeni- ja elastiinisäikeitä, verisuonia, hermoja, sekä lukuisia soluja, kuten fibrosyyttejä, histiosyyttejä, mastsoluja ja plasmakosoluja. Ihossa on myös karvoja, hikirauhasia, talirauhasia, karvankohottajalihaksia ja muita rakenteita, joita dermis ympäröi. Ihon alla on ihonalaiskerros eli hypodermis. Ihonalaiskerros kiinnittää ihon alla olevaan faskiaan, lihakseen tai luuhun. (Dellman & Carithers 1996)

Ihon uloin kerros orvaskesi koostuu kerroksittain olevista litteistä sarveistuneista levyepiteelisoluista (Dellman & Carithers 1996). Nämä kerrokset on esitetty kuvassa 1. Orvaskeden pohjalla tapahtuu jatkuvaa tyvisolujen jakautumista, mikä siirtää ihosoluja kohti pintaa, josta ne hilseilevät ympäristöön (Ross ym. 2003). Hilseily on normaalisti tasapainossa tyvisolujen jakautumisen kanssa (Muller ym. 2000). Ihosolut erilaistuvat siirtyessään kohti ihon pintaa. Ne täyttyvät pehmeällä keratiini-proteiinilla ja niiden sisälle muodostuu lipidejä sisältäviä lamellaarisia granuloita, jotka ihon pinnan lähellä erittyvät soluvälitilaan. (Dellman & Carithers 1996, Ross ym. 2003)

Ihon lipideistä ja talirauhasten eritteestä muodostuu ihon pinnalle ainetta, mikä silottaa ihon epätasaisen pinnan ja yhdistää ihon solut toisiinsa kuten laasti yhdistää tiiliä (Muller ym. 2000, Sousa 2006). On ehdotettu, että ihon pinnan lipidit ovat koirilla pääasiassa orvaskedestä lähtöisin, kun ihmisillä ne ovat puolestaan pääasiassa talirauhasista peräisin. Näillä soluvälitilan lipideillä uskotaan olevan tärkeitä tehtäviä ihon puolustuksen ja hilseilyn kannalta. Lipideillä on mainittu olevan vaikutusta ihon suojamuurin ylläpitoon, sarveiskerroksen vedensidontakykyyn, orvaskeden solujen jakautumisen ja erilaistumisen kontrolliin, sekä ihosolujen väliseen koheesioon ja siten niiden toisistaan irtoamiseen eli hilseilyyn. (Muller ym. 2000)

3.2 Karvan ja karvan juuritupen rakenne

Karvat ovat joustavia epidermaalisia rakenteita, jotka suojaavat ihoa kemiallisilta, fysikaalisilta ja mikrobiologisilta vaurioilta (Dellman & Carithers 1996). Ne toimivat myös muun muassa lämmönsäätelyssä ja tuntoeliminä (Muller ym. 2000). Karvan varrella tarkoitetaan ihon pinnan ulkopuolella näkyvää karvan osaa ja karvan juurella ihon pinnan sisäpuolista osaa. Karvan alaosassa on laajentunut pää, karvasipuli. Karvan juurta ja karvasipulia verhoaa karvan juurituppi (engl. hair follicle). Karvan juurituppi on orvaskeden työntymä verinahkaan ja joskus se ylettyy ihonalaiskerrokseen saakka ja sitä ympäröi verinahan pinnallisen kerroksen jatke (engl. dermal sheath). (Dellman & Carithers 1996) Yleisesti ottaen uusia karvan juurituppia ei muodostu syntymän jälkeen. Karvat eivät kasva jatkuvasti vaan ne kasvavat sykleissä. (Muller ym. 2000)



Kuva 1. Ihon rakenne: orvaskesi (e), verinahka (d), ihonalaiskerros (s), karvan juurituppi (hf), talirauhanen (sg), apokriininen hikirauhanen (ag), tyvikalvo (bm), tyvisolu (bc), tyvisolukerros (sb), okasolukerros (ss), jyväiskerros (sg), sarveiskerros (sc), melanosyytti (m), Langerhansin solu (lc), Merkelin solu (mc), verisuoni (v), fibroblasti (f), perivaskulaarinen mastsolu (pmc) ja dendriittisolu (dc) (McGavin & Zachary 2007).

3.3 Talirauhaset

Talirauhasia tavataan kaikkialla karvaisella iholla. Talirauhasia on eniten ja ne ovat suurempia ihon ja limakalvon liitoskohdissa, leuassa, niskan, takapuolen ja hännän selkäpuolella sekä varpaiden välissä. Kirsusta ja polkuanturoista talirauhaset puuttuvat. (Muller ym. 2000) Talirauhaset sijaitsevat verinahassa karvojen lähellä ja niiden laskutiehyet aukeavat karvan juurituppeen (Scott 1986, Dellman & Carithers 1996). Talirauhasilla on runsas verisuonitus ja ne ovat ilmeisesti myös hermotettuja. Tutkimukset

ovat osoittaneet, että koiralla talirauhasten kantasolut ovat jakautuneet karvatupen lähelle ihon pinnan ja karvankohottajalihaksen väliselle alueelle. (Muller ym. 2000)

Talirauhaset ovat rakenteeltaan yksinkertaisia tai haarautuvia holokriinisesti toimivia alveolaarisia rauhasia. Niiden eritystoiminnan on ajateltu olevan hormonaalisesti säädeltyä siten, että androgeenit aiheuttaisivat solujen suurenemista sekä solujen määrän lisääntymistä ja estrogeenit ja glukokortikoidit puolestaan aiheuttaisivat talirauhasten surkastumista. (Muller ym. 2000)

Talirauhasten ulkopinnalla on tyvikalvokerros, joka on yhteneväinen karvan juuritupen uloimman kerroksen kanssa (Ross ym. 2003). Tyvikalvokerroksen sisäpuolella on hyvin basofiilisiä basaalisoluja, joita kutsutaan myös reservisoluiksi (Muller ym. 2000). Nämä solut jakautuvat muodostaen uusia soluja kohti talirauhasen sisustaa. Talirauhassolut kiinnittyvät toisiinsa desmosomein. Edetessään talirauhasen pohjalta kohti laskutiehyttä nämä solut tuottavat sisäänräsaasti rasvoja. Talirauhassolujen täytyessä rasvalla ne apoptoituvat, eli käyvät läpi ohjelmoidun solukuoleman, jolloin solujen sisältämät aineet sekä solujäte erittyvät talina karvan juurituppeen. (Ross ym. 2003) Tali koostuu lähinnä triglyserideistä ja vahaestereistä (Muller ym. 2000).

Karvan juuritupessa tali kontaminoituu lipaaseja tuottavilla bakteereilla (*Propionibacterium* spp., *Staphylococcus* spp.), mikä johtaa rasvahappojen muodostumiseen. Karvan kasvulla voi olla tärkeä talia karvan juuritupesta ulostyöntävä vaikutus. (Muller ym. 2000) Talirauhasten öljyinen erite muodostaa yhdessä hien ja epidermaalisten lipidien kanssa emulsion, joka leviää kaikkialle ihon ja karvojen pinnalle (Sousa 2006). Viimeisimmät tutkimukset ovat osoittaneet että tali todella liikkuu orvaskeden pinnalla (Muller ym. 2000).

Ihon ja karvojen pinnalle levitessään lipidit parantavat näiden vedenpitävyyttä ja tekevät karvoista kiiltäviä (Rosser ym. 1987, Muller ym. 2000). Ihon pinnalla tali auttaa sarveiskerrosta ylläpitämään ihoa riittävän kosteana, pehmeänä ja joustavana (Muller ym. 2000). Siten talin ja orvaskeden lipidit auttavat ihon fyysikaalisen esteen ylläpidossa (Rosser ym. 1987). Monilla talin rasvahapoilla tiedetään olevan antimikrobisia vaikutuksia (Muller ym. 2000). Talin ja epidermaalisten lipidien muodostama emulsio sisältää muun muassa

mikrobeja estäviä epäorgaanisia suoloja, proteiineja, rasvahappoja, interferoneita sekä immunoglobuliineja (Rosser ym. 1987, Sousa 2006). Talilla voi olla myös feromonaalisia ominaisuuksia (Muller ym. 2000).

4 KLIINiset MUUTOKSET JA OIREET

4.1 Muutosten esiintymisalueet

Ihomuutosten esiintymispaikat vaihtelevat koirayksilön, sairauden vaiheen ja vakavuuden mukaan (Dunstan & Hargis 1995, Sousa 2006). Sairaus etenee tyypillisesti siten, että muutoksia havaitaan ensimmäisenä pään alueella, korvalehdissä, niskassa tai hännässä ja näiltä alueilta muutokset voivat edetä vartalon selkäpuolelle (Lortz ym. 2010). Vain harvoissa tapauksissa sairaus näyttää etenevän muussa kuin edellä kuvatussa järjestyksessä (Scott 1993, Frazer ym. 2011). Pään alueella muutoksia tavataan yleisimmin kuonon päällä, ohimoilla, silmien ympärillä, pääläella, korvalehdissä ja ulkoisessa korvakäytävässä (Rosser 1992, Gross ym. 2005, Hernblad Tevell ym. 2008, Varjonen ym. 2010). Vartalon alueella muutoksia on useimmiten enemmän tai vähemmän symmetrisesti selkälinjassa, takamuksen päällä, kyljissä, reisissä ja hännässä (Scott 1993, Lortz ym. 2010). Rintakehässä, vatsapuolella, raajoissa ja tassuissa muutoksia nähdään hyvin harvoin tai ei koskaan (Rosser ym. 1987, Lortz ym. 2010).

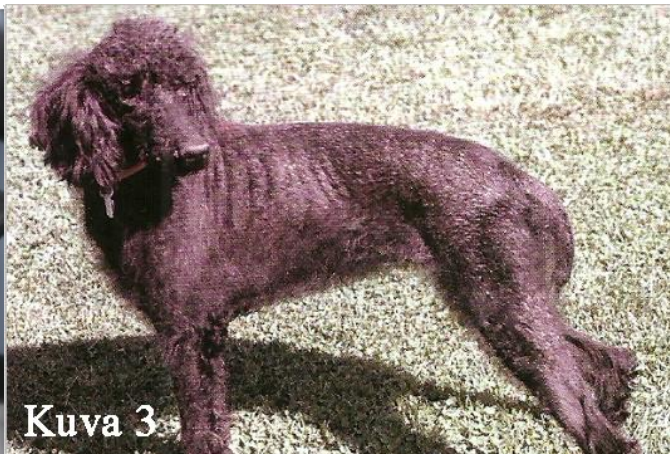
4.2 Karvapeitteessä havaittavat kliiniset muutokset

Turkissa näkyvät muutokset ovat tyypillisimmin asteittaista karvapeitteen ohenemista ja sairauden edetessä melko symmetrisesti sijaitsevia yhtenäisiä karvattomia alueita (kuva 2 ja kuva 3) (Scott 1993, Dunstan & Hargis 1995). Akitoilla on kuvattu lähtevän karvan olevan pääasiassa aluskarvaa (Reichler ym. 2001). Turkin laatu on huonontunut: se on himmeä, kiilloton ja erittäin kuiva (Scott 1986, Rosser ym. 1987, Sousa 2006). Karvat katkeilevat helposti, ne ovat hauraita ja helposti nypittävässä (Scott 1986, Rosser ym. 1987, Scott 1993, Gross ym. 2005). Karvoissa voidaan nähdä keratiinia tarttuneena karvan varteen eli niin sanottuja follicular cast -muutoksia (kuva 10) (Scott 1993, Sousa 2006). Follicular cast -

muutoksia on kuvattu tarkemmin kappaleessa 5.2.2. Villakoirilla on havaittu kiharan karvan muuttuvan suuremmaksi (Scott 1993, Sousa 2006). Turkin väri voi muuttua ruskeanpunertavaksi tai kullanväriseksi (Dunstan & Hargis 1995, Sousa 2006, Frazer ym. 2011). Hännässä muutokset voivat näkyä karvan harvenemisen seurauksena rotanhännän näköisenä muutoksena (Muller ym. 2000).



Kuva 2



Kuva 3

Kuva 2. Talirauhastulehdusta sairastava akita (Lam ym. 2011).

Kuva 3. Talirauhastulehdusta sairastava villakoira (McGavin & Zachary 2007).

4.3 Ihossa havaittavat kliiniset muutokset

Iho on muuttuneilta alueilta kuiva ja hilseilevä (Scott 1986, 1993). Rodusta ja turkin laadusta riippuen, hilseily voi olla lievää tai erittäin runsasta (Rosser 1992). Hilse voi olla hienojakoista, irtonaista ja kuivaa (Stewart ym. 1991, Scott 1993). Näin on etenkin lyhytkarvaisilla koirilla (Scott 1993). Pitkäkarvaisille koirille on tyypillistä, että hilse on tarttunut tiukasti kiinni karvoihin (kuva 4) (Dunstan & Hargis 1995, Lam ym. 2011). Ihoa peittämässä voidaan nähdä jopa hilsepaakkuja ja hyperkeratoottisia laattoja, joiden sekaan on takkuuntunut pieniä karvatuppoja (kuva 5) (Dunstan & Hargis 1995, Rosser 2009, Lam ym. 2011). Villakoirilla voidaan havaita keratiinipitoista sakkua, joka muistuttaa kynttilänvahasvaa (Gross ym. 2005). Akitoilla iho ja turkki voivat olla poikkeuksellisen rasvaisia (Rosser 2009). Akitoilla tavataan usein ihossa papuloita ja pustuloita (Rosser 2009). Harvinaisempia ihon ja karvan muutoksia kuvataan kappaleessa 4.5.

Tyypillisesti pelkästään talirauhastulehdusta sairastavien koirien iho ei haise pahalle tai kutise (Rosser 1992). Tosin mikäli koiralla on runsasta liikasarveistumista, voi ihossa olla tietynlainen eltaantunut haju (Dunstan & Hargis 1995). Kutina ja haju liittyvät usein sekundaarisen bakteriellin tulehduksen kehittymiseen (Rosser 2009, Moriello 1989). Kirjallisuudesta löytyi muutama tutkimustulos, joiden mukaan talirauhastulehdukseen sairastuneilla potilailla voi esiintyä myös kutinaa, vaikka ihon bakteeritulehdus on poissuljettu (Hernblad Tevellin ym. 2008, Lam ym. 2011).



Kuva 4. Karvatupen keratiinia tarttuneena karvoihin (Sousa 2006).

Kuva 5. Keratiinia karvojen varsissa (Linek 2008).

4.4 Ihon sekundaarinen bakteeritulehdus ja ulkokorvan tulehdus

Talirauhastulehdusta sairastavat koirat ovat terveitä koiria alttiimpia sairastumaan ihotulehduksiin (Frazer ym. 2011). Märkäistä ihotulehdusta (pyoderma) on tavattu talirauhastulehdukseen sairastuneilla koirilla vuoden seurantajakson aikana rodusta riippuen jopa 28 - 100 %:lla tutkituista koirista (Hernblad Tevellin ym. 2008). Koiran alttius sairastua karvatuppitulehdukseen (follikuliitti) kasvaa talirauhastulehduksen edetessä (Rosser 1992). Follikuliitin yleisyys vaihtelee myös roduittain (Lortz ym. 2010). Sekundaarisen bakteeriperäisen karvatuppitulehduksen aiheuttaa tavallisesti *Staphylococcus pseudintermedius* (ent. *S. intermedius*) (Rosser 1992). Sekundaarisen stafylokokki-infektion aikana iho voi olla rasvainen ja haiseva. Mikäli sekundaariset infektiot hoidetaan, hajukin poistuu ja ihosta voi tulla erittäin kuiva. (Marshall & Williams 1990) Hiivatulehdus on mainittu vain yhdessä artikkelissa ja vain yhdellä koiralla (Lam ym. 2011), joten se ei ole yleinen ihon sekundaaritulehdusten aiheuttaja.

Talirauhastulehduksen kanssa samanaikaisesti tavataan usein ulkokorvan tulehdus ja tämä voi olla ensimmäinen ja ainoa talirauhastulehduksen oire (Reichler ym. 2001, Hernblad Tevell ym. 2008, Linek 2008). Ulkokorvan tulehduserite voi olla vahamaista (Muller ym. 2000). Myös märkäinen ulkokorvantulehdus on mahdollinen (Muller ym. 2000, Zur & Botero-Anug 2011).

4.5 Yleisoireet ja muut harvinaiset muutokset

Talirauhastulehdukseen sairastuneet koirat ovat pääsääntöisesti hyvävointisia ja sairautta pidetäänkin lähinnä kosmeettisena häirtana (Scott 1993, Lam ym. 2011). Joillakin yksilöillä on silti raportoitu yleisoireita, kuten kuumetta, huonovointisuutta, painon laskua ja depressiota, sairauteen liittyen (Scott 1993, Hernblad Tevell ym. 2008).

Kirjallisuuden perusteella tätä tutkielmaa tekevän on vaikea sanoa, ovatko akitoilla tavatut papulat ja pustulat sekundaaristen bakteeritulehdusten seurausta vai ovatko ne nimenomaan talirauhastulehdukseen liittyvä piirre. Reichlerin ym. artikkelissa (2001) papuloiden ja pustuloiden kerrotaan olevan pitkäkarvaisilla koirilla tyypillisiä talirauhastulehduksen aiheuttamia sekundaarisia muutoksia. Toisaalta Lamin ym. tutkimuksessa (2011) papuloiden, pustuloiden sekä epidermaalisten kollarettien eli rengasmaisten hilseilevien ihomuutosten todettiin liittyvän pinnallisiin ihotulehduksiin.

Vizsloilla on kuitenkin kuvattu iholla punoittavia papulaarisia muutoksia, laattamaista ihottumaa, sekä eroosiota, ulseraatioita ja rupea ennen kuin talirauhastulehdukselle tyypilliset karvattomuus ja hilseily ovat kehittyneet (kuvat 6 ja 7) (Stewart ym. 1991, Scott 1993, Zur & Botero-Anug 2011). Tavallisesti sekundaarisia bakteeritulehduksia ja niiden aiheuttamia ihomuutoksia tavataan vasta, kun talirauhastulehdus on edennyt niin pitkälle, että koiralla havaitaan hilsepaakkuja, follicular cast -muutoksia ja takkuuntuneita karvoja (Rosser 1992).

Ihosairauksista kertova kirja kuvaa, että talirauhastulehdus voi näyttäytyä yhtäkkisesti alkavana yleistyneenä ekfoliatatiivisena erythrodermana, joka voi olla voimakkaasti

kutiseva (Muller ym. 2000). Eksfoliatiivinen erythroderma tarkoittaa sairaalloisen punoittavaa ihomuutosta, jossa iho kesii eli siitä irtoaa ohut kerros (Duodecim 2005). Näissä tapauksissa, kun tauti etenee, punoitus ja kutina vähenevät ja alkaa esiintyä karvattomuutta. Tätä tavataan erityisesti sellaisilla roduilla, jotka eivät ole sairaudelle alttiita. (Muller ym. 2000) Yllä mainittujen harvinaisten oireiden lisäksi yksittäisillä koirilla on havaittu turvotusta pään alueella ja hyperpigmentaatiota (Carothers ym. 1991, Vercelli ym. 2004, Varjonen ym. 2010, Zur & Botero-Anug 2011).



Kuva 6. Ulseratiivisia muutoksia korvalehdessä (Zur & Botero-Anug 2011).

Kuva 7. Kuvan 6 korvalehti hoidon jälkeen (Zur & Botero-Anug 2011).

4.6 Lyhyt- ja pitkäkarvaisten koirien kliinisten muutosten erot

Lyhyt- ja pitkäkarvaisten koirien kliiniset muutokset kuvataan usein kirjallisuudessa erikseen, sillä kliinisessä ja histologisessa kuvassa havaittujen eroavaisuuksien takia niitä pidetään talirauhastulehduksen eri muotoina (Rosser 1992, Sousa 2006, Gross ym. 2005). Lyhytkarvaisiksi roduiksi on luokiteltu esimerkiksi vizsla, kääpiöpinseri ja bokseri ja pitkäkarvaisiksi roduiksi villakoira, akita, samojedi, collie ja irlanninsetteri (Scott 1993, Rosser 2000).

Lyhytkarvaisilla koirilla ihomuutokset alkavat monesta kohtaa paikallisina rengasmaisina tai kehämäisinä karvattomina alueina, jotka etenevät hitaasti laajemmiksi karvattomiksi laikuiksi (kuva 8) (Stewart ym. 1991, Scott 1993). Nämä ensimmäiset muutokset saavat aikaan turkille koinsyömää muistuttavan ulkonäön (Moriello 1989, Spaterna ym. 2003). Muuttuneilla ihoalueilla voi havaita lievää tai kohtalaista hilseilyä, mutta tyypillisesti

lyhytkarvaisilla koirilla hyperkeratoottiset muutokset ovat lieviä tai niitä ei tavata ollenkaan (Rosser 1992). Hilse on valkoista ja hienojakoista eikä yhtä kiinnittyvää kuin pitkäkarvaisilla koirilla (Stewart ym. 1991, Scott 1993). Lyhytkarvaisilla koirilla tavatussa tautimuodossa on harvinaisempaa sairastua sekundaariseen bakteeriperäiseen karvatuppitulehdukseen (Rosser 1992).



Kuva 2. Talirauhastulehdusta sairastava vizsla (Lam ym. 2011).

Pitkäkarvaisilla koirilla muutokset voivat olla sairauden varhaisessa vaiheessa hyvin vähäisiä ja vaikeasti havaittavia (Sousa 2006). Ensimmäisinä muutoksina voidaan havaita, että karvoihin on tarttunut kiinni hilsepaakkuja ja keratiiniainesta ja että karvapeite on harventunut (Moriello 1989, Sousa 2006, Linek 2008). Kun sairaus etenee, ihosta voi tulla yksilöstä riippuen enemmän tai vähemmän kuiva (Scott 1993). Hilseily voi olla runsasta ja karvapeite saattaa harventua entisestään muodostaen täysin karvattomia alueita (Moriello 1989, Scott 1993, Sousa 2006). Pinnallisia bakteeritulehduksia voi tulla enenevässä määrin (Rosser 1992, Scott 1993). Tosin myös eri pitkäkarvaisten rotujen välillä on todettu eroja sairauden kliinisessä kuvassa (Gross ym. 2005).

5 IHOSSA HAVAITTAVAT HISTOLOGISET MUUTOKSET

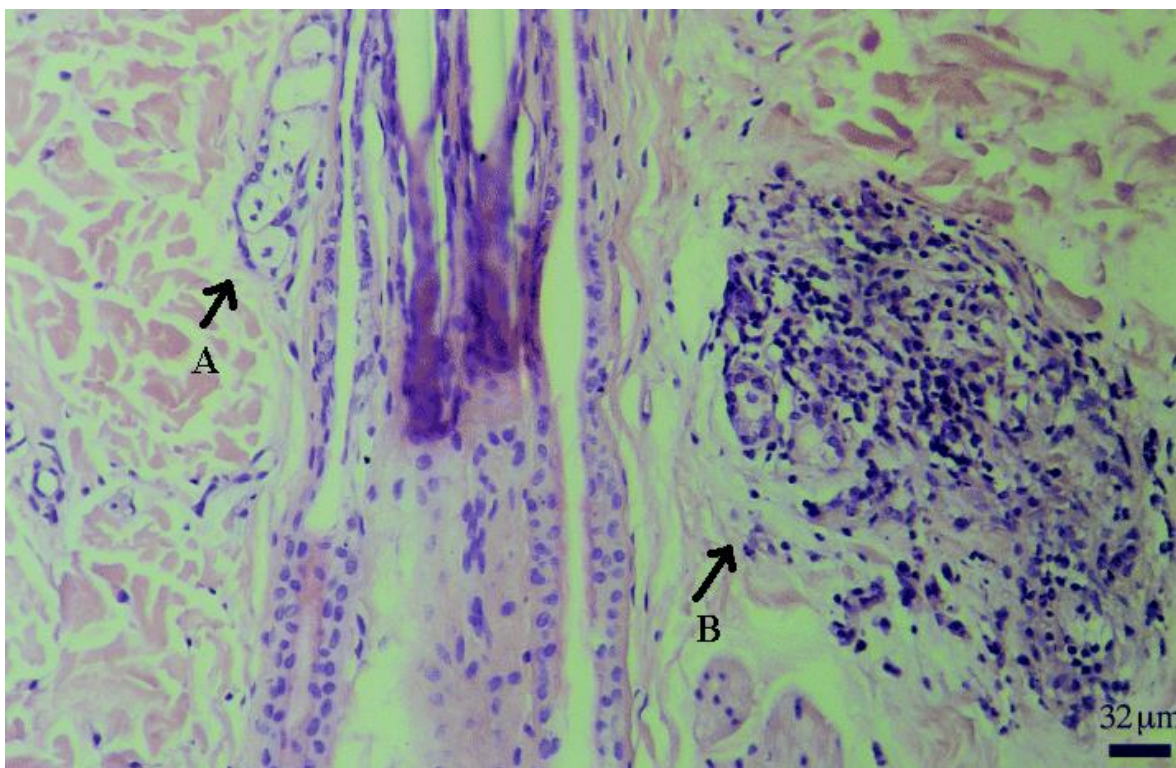
5.1 Tulehdusreaktio

Talirauhastulehduksessa ihon kudokset leikkeissä tavataan steriili granulomatoottinen tulehdusreaktio ja tulehdussolujen keskittyminen nimenomaan talirauhasten alueelle (kuva 9) (Scott 1993, Ross ym. 2003, Duodecim 2005). Tulehduksen aikaisessa vaiheessa havaitaan lievää tulehdusreaktiota paikallisesti karvan juuritupen keskivaiheella ja talirauhasen laskutiehyen ympärillä (Dunstan & Hargis 1995, Rybnicek ym. 1998). Vähitellen, kun useampi talirauhanen vahingoittuu, nähdään leikkeessä monessa kohtaa (multifokaalisesti) tulehdussolukeräymiä (Stewart 1990).

Talirauhastulehduksen edetessä tulehdusreaktio vahvistuu ja tulehdussolut peittävät koko talirauhasen alueen muodostaen nodulaarisia eli kyhmymäisiä granulomatoottisia tai pyogranulomatoottisia tulehdussolukeräymiä (Scott 1993, Rybnicek ym. 1998, Sousa 2006). Tässä vaiheessa yleensä kaikki leikkeen talirauhaset ovat vahingoittuneet (Carothers ym. 1991). Granulomatoottinen tulehdus on eräänlainen krooninen tulehdusreaktio, jossa pääsolupopulaation muodostavat pääasiassa monosyytti-makrofagi-sarjan solut. Pyogranulomatoottisessa tulehdussolukeräymässä voi näiden lisäksi havaita neutrofiilisiä granulosyyttejä. (McGavin & Zachary 2007) Tulehdussolutyypeistä kerrotaan tarkemmin kappaleessa 6.2.3.

Kun sairaus etenee, talirauhaset alkavat tuhoutua ja hävitä näkyvistä (Stewart 1990, Dunstan & Hargis 1995, White ym. 2000). Sairauden kroonisessa vaiheessa talirauhaset ovat tuhoutuneet, eikä niitä näy histologisessa leikkeessä (Scott 1993). Talirauhasten laaja-alainen puuttuminen on yleisin histopatologinen piirre kroonisessa talirauhastulehduksessa (Gross ym. 2005). Talirauhasten paikkeilla voi olla vielä näkyvillä tulehdussolukertymiä, mutta kun tulehdusreaktio aikaa myöten hälvenee, voi olla, ettei tulehdussoluja juurikaan havaita (Scott 1993, Nett 2008, Rybnicek ym. 1998). Kun tulehdusreaktio häviää, sen paikalla eli karvan juuritupen keskiosan ympärillä voidaan nähdä vaihtelevia määriä sidekudoistumista eli fibroosia (Scott 1993, Dunstan & Hargis 1995). Yleensä tulehdusreaktion vaikutukset eivät yllä karvan juurituppiin, hikirauhasiin ja

karvankohottajalihaksiin (Stewart 1990). Muutamissa tapauksissa on kuitenkin raportoitu karvan juuritupen ja sen läheisten rakenteiden myös tuhoutuneen (Rosser 1992).



Kuva 9. Tulehdussoluja karvatupen oikean puoleisen talirauhasen (nuoli B) alueella. Toisen talirauhasen (nuoli A) kohdalla tulehdusreaktiota ei ole havaittavissa (Reichler ym. 2001).

5.1.1 Lyhyt- ja pitkäkarvaisten koirien histologiset erot tulehdusreaktiossa

Lyhytkarvaisille koirille on tyypillistä suuret nodulaariset granulomatoottiset tai pyogranulomatoottiset tulehdussolukeräymät, jotka ovat näkyvissä koko sairauden ajan (Sousa 2006, Rosser 2009, Lam ym. 2011). Tulehdusreaktio keskittyy karvojen juuritupien keskiosaan eli talirauhastiehyen laskuaukon ja karvankohottajalihaksen väliselle alueelle (Sousa 2006). Joissain tapauksissa on havaittu laajempi tulehdusreaktio usein koko karvan juuritupen ympärillä (Sousa 2006). Joskus tulehdusmuutokset ulottuvat subkutikseen saakka (Muller ym. 2000). Yksittäistapauksena on kuvattu talirauhastulehduksen yhteydessä multinodulaarien syvä retikulaarinen pyogranulomatoottinen dermatiitti (Stewart ym. 1991). Talirauhasia ei yleensä erota granulooman sisältä (Muller ym. 2000). Lyhytkarvaisillakin koirilla yleensä vain

talirauhaset tuhoutuvat, mutta jossain tapauksissa tulehdusreaktio voi peittää tai hävittää muut läheiset rakenteet näkyvistä (Rosser 2009).

Pitkäkarvaisilla koirilla havaitaan lyhytkarvaisiin koiriin verrattuna histopatologisesti yleensä vähäinen tulehdusreaktio tai ei tulehdusreaktiota ollenkaan (Rosser 2009). Tulehdusreaktio koostuu myös pienemmistä granulomatoottisista- tai pyogranulomatoottisista noduleista talirauhasten paikkeilla (Scott 1993). Talirauhaset ovat samoin lähes täydellisesti poissa (Rosser 2009). Monilla villakoirilla on havaittu lymfoplasmasyyttistä tulehdusreaktiota talirauhasen laskutiehyen paikkeilla, kun talirauhaset ovat jo poissa (Scott 1993).

5.2 Muita histologisia muutoksia

5.2.1 Orvaskeden solujen erilaistumisen häiriöt

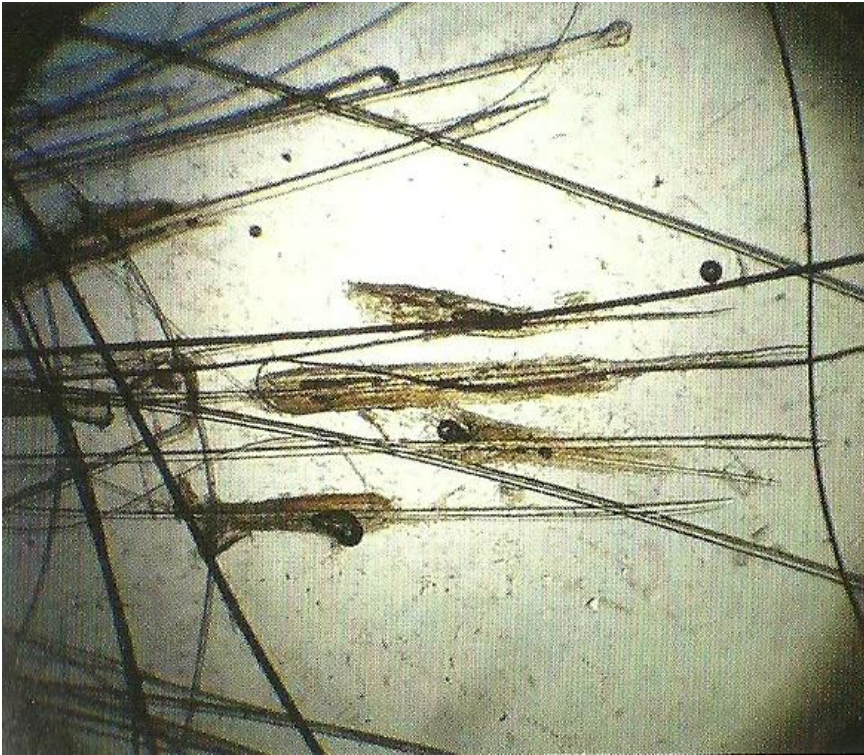
Talirauhasten tuhoutuessa myös talin tuotanto loppuu (Gross ym. 2005). Talin erityksen uskotaan olevan tärkeä veden haihtumisen ehkäisyyn vaikuttava tekijä (Dunstan & Hargis 1995). Talin erityksen väheneminen johtaa jossain määrin myös solujenvälisen lipidien vähenemiseen, vaikka ihon pinnan lipideistä ja talirauhasten eritteestä muodostuvan aineksen sanotaankin olevan pääasiassa orvaskeden soluista peräisin (Muller ym. 2000, Sousa 2006). Muutosten on ajateltu johtavan ihon kuivumiseen ja hyperkeratoosiin eli liikasarveistumiseen (Dunstan & Hargis 1995, Duodecim 2005, Sousa 2006).

Talirauhastulehdusta sairastavilla koirilla voidaan tavata kohtalaista tai vakavaa hyperkeratoosia (Rosser 1992, Scott 1993, Gross ym. 2005, Rosser 2009). Hyperkeratoosi on kornifikaation eli sarveisainetta tuottavien ihosolujen erilaistumisen häiriö, joka aiheuttaa orvaskeden uloimman sarveiskerroksen paksuuntumista (McGavin & Zachary 2007). Orvaskeden muutkin solukerrokset voivat paksuuntua (Stewart 1990, McGavin & Zachary 2007).

5.2.2 Karvatupissa ja karvoissa havaittavia muutoksia

Karvan juuritupen uloin osa on orvaskeden työntymä verinahkaan (Dellman & Carithers 1996, McGavin & Zachary 2007). Talirauhastulehduksessa tavataan orvaskeden liikasarveistumisen lisäksi karvan juuritupen liikasarveistumista eli follikulaarista hyperkeratoosia (Dellman & Carithers 1996, Sousa 2006, McGavin & Zachary 2007). Tämän seurauksena karvan juuritupet voivat laajentua ja tukkeutua (Gross ym. 2005, Nett 2008). Pitkälle edenneeseen talirauhastulehdukseen liittyy usein keratiinin eli sarveisaineen kertyminen karvan juuritupen yläosaan talirauhasen laskutiehyen ja ihon pinnan väliin (Dunstan & Hargis 1995). Karvojen juurituppien aukoista voidaan nähdä purkautuvan pystysuuntaan suuntautuneita keratiiniliuskoja (Sousa 2006).

Keratiini voi myös ympäröidä karvan vartta karvan tullessa esiin ihon pinnassa. Talin puutteen on päätelty johtavan ihon kuivumiseen sarveiskerroksessa, minkä on ajateltu aiheuttavan keratiinin kertymistä karvojen ympärille. (Dunstan & Hargis 1995) Karvan varressa voidaan myös silmin nähdä täinmunan kokoisia tummankellertäviä talista ja epiteelisoluista koostuvia muodostelmia (kuva 10). Nämä voivat ympäröidä yksittäisiä tai useampia karvoja eri kohdassa karvaa. (Scott 1993) Näitä karvoissa nähtäviä muutoksia sanotaan follicular cast tai follicular frond -muutoksiksi (Gross ym. 2005). Niitä voisi tutkielman kirjoittajan mukaan kutsua vapaasti suomennettuna keratiinipaakuiksi. Kliinisesti nähtävä karvan harventuminen on nähtävissä myös histologisesti. Karvan kasvun häiriintymistä on käsitelty pohdintaosiossa (12.7).



Kuva 10. Follicular cast -muutoksia karvojen varsissa (Patel ym. 2008).

5.2.3 Muita ihon histologisissa leikkeissä havaittuja muutoksia

Edellisten löydösten lisäksi talirauhastulehduksen yhteydessä on tehty havaintoja lievästä verinahan verisuonten laajentumisesta, verisuonia ympäröivästä turvotuksesta sekä lievästä pinnallisten verisuonten ympärillä olevasta tulehduksesta (Scott 1986, Rosser ym. 1987). Verisuonten ympärille on nähty kerääntyvän tulehdussoluja (Scott 1986, Rosser ym. 1987, Reichler ym. 2001).

Mikäli koiralla havaitaan sekundaarinen stafylokokkien aiheuttama tulehdus voi ihossa havaita myös follikuliittia tai furunkuloosia (Scott 1993). Furunkuloosi tarkoittaa karvan juuritupen tulehdusta, jossa juuritupen seinämä on revennyt (McGavin & Zachary 2007). Follikuliitin ja furunkuloosin lisäksi näillä koirilla voi löydöksenä olla orvaskeden sisäinen märkäpaiseinen tulehdus (intraepidermaalinen pustulaarinen dermatiitti) sekä nodulaarinen tai diffuusi pyogranulomatoottinen tulehdus ihossa tai ihonalaiskudoksessa (pannikuliitti) (Scott 1993).

5.2.4 Lyhyt- ja pitkäkarvaisten koirien histologiset erot muiden histologisten muutosten suhteen

Lyhytkarvaisilla koirilla hyperkeratoottiset muutokset ovat kohtalaisia, lieviä tai niitä ei tavata ollenkaan (Rosser 1992). Pitkäkarvaisilla koirilla todetaan yleensä merkittävää orvaskeden ja karvan juuritupen liikasarveistumista (Rosser 2009). Pitkäkarvaisille koirille tyypillistä on lisäksi karvan juuritupen täyttyminen ja keratiinin kertyminen karvan varteen (Rosser 2000, Gross ym. 2005). Tosin keratiinin kertymistä karvan varteen voidaan tavata myös lyhytkarvaisilla koirilla (Gross ym. 2005). Lyhyt- ja pitkäkarvaisilla koirilla on kummallakin tavattu karvan juuritupen ympärillä sidekudoistumista ja karvan kasvun häiriöitä (Stewart ym. 1991, Rosser 2009).

5.3 Kliinisten ja histologisten muutosten yhteys

Talirauhastulehdukseen sairastuneen koiran kliiniseen kuvaan vaikuttaa, kuinka paljon talirauhasia on tuhoutunut (Reichler ym. 2001, Dunstan & Hargis 1995). Mikäli talirauhaset olivat tuhoutuneet, kliiniset oireet olivat vakavat ja mikäli talirauhaset eivät olleet tuhoutuneet, oireet olivat lievemmat.

Talirauhastulehdukseen voi sairastua subkliinisesti, jolloin ihon koepalassa näkyy histologisesti talirauhastulehdusmuutoksia, mutta kliinisesti eläin näyttää terveeltä (Carothers ym. 1991, Scott 1993, Dunstan & Hargis 1995). Tämä löydös voi viitata siihen, että talirauhastulehdus voi edetä laajemmin levinneeseen muotoon kliinisesti hyvin aikaisessa vaiheessa (Carothers ym. 1991). On arvioitu, että talirauhastulehdusdiagnoosin saaneista villakoirista yli neljäsosa oli subkliinisesti sairaita (Dunstan & Hargis 1995). Näytteitä tosin otettiin kliinisesti terveiltä yksilöiltä pääasiassa sellaisista kenneleistä, joissa talirauhastulehdusta oli esiintynyt. Muista roduista näistä subkliinisesti sairaita koirista ei löydy julkaisuja (Frazer ym. 2011). Tutkielman kirjoittajan mukaan selittävänä tekijänä voisi olla se, että muiden rotujen terveitä yksilöitä ei yleensä tutkita.

Yleensä omistaja tuo koiransa eläinlääkärin vastaanotolle siinä vaiheessa, kun koiralla on ollut muutaman kuukauden ajan voimistuvia iho-oireita (Scott 1986). Tutkimuksissa on

laskettu, että tutkimukseen osallistumisen ajankohtana alle kymmenesosalla sairastuneista koirista muutokset rajoittuvat vain pään, korvalehtien ja korvakäytävän alueelle (Hernblad Tevell ym. 2008, Frazer ym. 2011). Sairailta koirilta otettujen koepalojen histopatologinen tutkiminen on paljastanut, että talirauhastulehdus on usein jo edennyt tulehduksen myöhäiseen vaiheeseen (Rosser 1992). Esimerkiksi havannankoirilla tehdyssä tutkimuksessa diagnosointivaiheessa nähtiin karvan juuritupen lähellä tulehdussoluja kaikilla 12 koiralla (100 %) (Frazer ym. 2011). Täydellinen talirauhasten puuttuminen havaittiin 10 koiralla 12 koirasta (83 %) ja kahdella koiralla nähtiin enää muutamia harvoja talirauhasia (17 %). Samansuuntaisia tuloksia on saatu muissa Lam ym. (2011) tutkimuksessa.

5.4 Talirauhastulehduksen etenemisen yksilölliset erot

Talirauhasiin kohdistuvan tulehduksen on ajateltu etenevän varhaisesta täysin kehittyneeseen ja myöhäiseen vaiheeseen muutamassa kuukaudessa (Dunstan & Hargis 1995). Eräässä tutkimuksessa (Reichler ym. 2011) näytti siltä, että koirilla, joilla sairaus oli kestänyt lyhyen aikaa, oli lievät kliiniset oireet ja histologisesti tulehdusreaktiota talirauhasten kohdalla. Vastaavasti koirilla, joiden sairaus oli kestänyt pidemmän aikaa, oli vakavampia kliinisiä oireita ja talirauhaset jo tuhoutuneet. Silti sairauden keston ja talirauhasten tuhoutumisen välillä ei pystytty osoittamaan tilastollisesti merkittävää suhdetta. (Reichler ym. 2001)

Talirauhastulehduksen etenemisessä on havaittu paljon yksilöllisiä eroja. Akitoilla on todettu, että osalla koirista talirauhaset tuhoutuvat lähes täydellisesti jo kahdessa kuukaudessa, mutta joillakin yksilöillä talirauhaset tuhoutuvat vähitellen paljon pidemmän aikavälin aikana. (Reichler ym. 2001) Akitojen talirauhastulehdusta tutkinut Ina Pfeiffer kertoo rotujärjestön uutislehdessä, että akitoilla talirauhaset voivat tuhoutua niinkin pitkän ajan kuin 8 - 9 vuoden kuluessa (Japanese Akita Inu Club 2007). Akitoilla on myös huomattu, että kaikilla yksilöillä sairaus ei etene kaikkien talirauhasten tuhoutumiseen saakka (Reichler ym. 2001). Myös subkliinistä talirauhastulehdusta sairastavien villakoirien seuranta on osoittanut, että näille koirille vain pienelle osalle kehittyi myöhemmin kliininen sairaus (Dunstan & Hargis 1995). Suurin osa pysyi kliinisesti terveen näköisinä

histologisista tulehdusmuutoksista huolimatta (Dunstan & Hargis 1995). On myös havaittu, että talirauhastulehduksen aiheuttaman kliiniset muutokset voivat pysyä lievinä ja paikallisina (Rosser 2009). Mikäli talirauhastulehdus on diagnosoitu, kannattaa kuitenkin varoittaa omistajaa siitä, että kliiniset oireet mitä luultavimmin etenevät (Moriello 1989).

Villakoirilla taudinkuvassa on havaittu syklistyyttä, jolloin välillä havaitaan oireiden spontaania paranemista ja välillä huononemista hoidosta riippumatta (Rosser 1992, Scarff 1994). Vuodenaikojen vaihtelun ei ole todettu vaikuttavan kliinisessä kuvassa tapahtuvaan spontaaniin paranemiseen tai huononemiseen (Linek ym. 2005). Havannankoirilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin, että yli vuoden ajan seurattujen koirien omistajista kaksi kolmesta raportoi koirillaan olleen satunnaista kliinisten oireiden pahenemista (Frazer ym. 2011). Erittäin harvoin koirat paranevat spontaanisti (Scott 1993).

Talirauhasten tuhoutumista on ennen pidetty lopullisena tapahtumana ja on ajateltu, että ei ole olemassa mitään tapaa saada talirauhasia kasvamaan uudelleen (Sousa 2006). Tämän takia potilaille, joilla on krooninen tai vakava talirauhastulehdus eikä histologisesti nähdä talirauhasia, on annettu hyvin rajattu ennuste. On kuitenkin havaittu, että koira voi vastata menestyksekkäästi hoitoon ja histologisesti voidaan nähdä jopa talirauhasten uudelleen muodostumista, vaikka alkuperäisessä histologisessa näytteessä näkyisi sidekudoistumista karvan juuritupen ympärillä ja talirauhaset puuttuisivat. (Rosser 2000) Vuonna 2001 akitoilla tehdyssä tutkimuksessa nähtiin histologisissa leikkeissä merkkejä talirauhasten regeneraatiosta (Reichler ym. 2001). Talirauhasten uusiutumista on nähty tämän jälkeenkin etenkin siklosporiinilääkityksen jälkeen (Linek ym. 2005, Lortz ym. 2010). Talirauhasten uudelleen ilmestymisen on ajateltu johtuvan karvan juurituppien keskiosan paikkeilla sijaitsevien kantasolujen jakautumisen seurauksena. Tällä hetkellä ei tiedetä, minkä takia joillakin koirilla havaitaan talirauhasten uusiutumista ja joillakin ei. (Linek ym. 2005) Akitoilla havaittu yksilöiden välinen ero taudin etenemisessä ei selity pelkästään talirauhasten tuhoutumisen eroissa, vaan ehkäpä yksilön kyvyllä muodostaa uusia talirauhasia on myös merkitystä (Reichler ym. 2001).

6 HYPOTEESIT SAIRAUDEN SYNNYSTÄ JA HYPOTEESIEN TUTKIMUS

6.1 Hypoteeseja talirauhastulehduksen synnystä

Koirien talirauhastulehduksen syntyyn ja kehitykseen vaikuttavia tekijöitä ei täysin tiedetä (Muller ym. 2000). Sairautta tutkineiden keskuudessa on ollut keskustelua siitä, onko kaikkien potilaiden kohdalla välttämättä edes kyse yhdestä ja samasta sairaudesta (Scott 1993).

6.1.1 Taudinaiheuttaja

Tähän mennessä talirauhastulehdukselle ei ole löytynyt taudinaiheuttajaa (Stewart ym. 1991, Muller ym. 2000). Aerobiset ja anaerobiset bakteeriviljelmät sekä viljelmät atyyppisten mykobakteerien ja sienien varalta ovat talirauhastulehduspotilaille olleet negatiivisia, mikäli koira ei ole kärsinyt sekundaarisesta ihon bakteeritulehduksesta (Stewart ym. 1991, Carothers ym. 1991, Rosser 1992). Ihon raapenäytteet sekä karvanäytteet ulkoloisten kartoittamiseksi ovat olleet negatiivisia (Rosser ym. 1987, Carothers ym. 1991, Vercelli ym. 2004). Mikro-organismeja ei ole myöskään havaittu erilaisilla ihon kudoksetyypillä erityisvärjäyksillä (Scott 1986, Carothers ym. 1991, Stewart ym. 1991, Zur & Botero-Anug 2011). Ihosta ei ole löydetty taudinaiheuttajaa edes valo- ja transmissioelektronimikroskopoinnilla (Stewart ym. 1991). Monille potilaille on käytetty hoitokokeiluna antibioottia ilman kliinistä tulosta (Carothers ym. 1991, Stewart ym. 1991).

6.1.2 Ihon rakenteesta tai toiminnasta johtuva vika

Koirien iho ja talirauhaset ovat syntyessä normaaleja. Myös talirauhastulehdukseen sairastuneiden koirien terveiltä ihoalueilta otetuissa ihon koepaloissa orvaskesi ja talirauhaset ovat näyttäneet histologisesti normaaleilta. (Rosser ym. 1987) Kirjallisuudessa on silti epäilty, että mahdollinen perinnöllinen tai kehityksellinen vika tai puute aiheuttaisi muutoksia talirauhasiin ja epidermikseen ja voisi johtaa ennalta määrättyyn talirauhasten tulehdukselliseen tuhoutumiseen (Rosser ym. 1987, Stewart ym. 1991, Muller ym. 2000,

Gross ym. 2005). Mahdollisesti talirauhasissa tai niiden laskutiehyissä oleva rakenteellinen vika voisi johtaa talin vuotamiseen kudoksiin ja sitä kautta vierasainereaktioon (Dunstan & Hargis 1995).

Yhden hypoteesin mukaan vika voisi olla ihon keratinisaatiossa eli ihosolujen erilaistumisessa (Rosser ym. 1987, Dellman & Carithers 1996). Epänormaali ihon keratinisaatio voisi tukkeuttaa talirauhasen laskutiehyen ja tämä voisi johtaa tulehdukseen talirauhasessa. Artikkelin mukaan ihmisten acne vulgaris -sairauden kohdalla on havaittu, että vika ihon keratinisaatiossa on johtanut talirauhasen laskutiehyen tukkeutumiseen ja talirauhasen tulehtumiseen. (Rosser ym. 1987) Jyrksijöillä tehdyssä tutkimuksessa on lisäksi havaittu, että karvan juurituppien tukkeutuminen ja karvan epänormaali kasvu juuritupessa voisi johtaa tulehdusreaktioon ja talirauhasen tuhoutumiseen (Muller ym. 2000).

Kirjallisuudesta löytyy myös paljon pohdintaa, olisiko vika alun perin lipidien aineenvaihdunnassa. Mahdollinen lipidien aineenvaihdunnan epänormaalius voisi vaikuttaa talin tuotantoon ja johtaa sekä talirauhastulehdukseen että liikasarveistumiseen (Rosser ym. 1987, Linek ym. 2005). Hypoteesia perustellaan sillä, että tietyissä iktyoosi-sairauksissa on havaittu lipidien epänormaaliutta (Rosser ym. 1987). Artikkeleista ei tosin käynyt ilmi, ajatellaanko vian olevan ihosolujen vai talirauhassolujen lipidituotannossa. Tutkielman tekijä ei löytänyt tutkimuksia tässä kappaleessa (6.1.2) esitettyjen hypoteesien todistamiseksi tai kumoamiseksi.

6.1.3 Immuunivälitteinen tuhoutuminen ja autoimmuunius

Talirauhasen tuhoutumisen on ajateltu olevan immuunivälitteistä (Sousa 2006). Yleinen olettaamus tuntuu olevan, että ihossa nähtävä tulehdusreaktio on suuntautunut nimenomaan talirauhasia vastaan (Stewart ym. 1991). Tulehdusreaktion laukaiseva antigeeni on mahdollisesti päässyt talirauhaseen tai se on talirauhasen rakenteen osa (Stewart ym. 1991, Scott 1993). Toisaalta on spekuloitu, onko tulehduksen laukaiseva antigeeni muualla ihossa ja tuhoutuvat talirauhaset vain niiden lähellä olevan tulehduksen seurauksena (Stewart ym. 1991).

6.2 Immuunivälitteisiä mekanismeja käsittelevät tutkimukset

6.2.1 Yleistä immuunivasteesta

Kun elimistöön pääsee vieras organismi, esimerkiksi bakteeri tai virus, elimistö tunnistaa siinä olevan vierasta materiaalia ja käynnistyy immuunivaste vieraan aineen eliminoimiseksi (McGavin & Zachary 2007). Immuunivaste koostuu synnynnäisestä eli luontaisesta immuunivasteesta ja opitusta eli adaptiivisesta immuunivasteesta. Luontainen immuunivaste käynnistyy, vaikka elimistöön pääsystä organismia ei ole kohdattu aiemmin, ja se toimii samalla tavalla eri organismeja vastaan. Luontaisen immuniteetin pääroolissa ovat neutrofiiliset granulositytit, makrofagit, luonnolliset tappajasolut sekä komplementtijärjestelmä. (Sjaastad ym. 2003)

Spesifinen eli opittu immuunivaste perustuu immunologiseen muistiin ja tällöin immuunivaste on nopeampi ja tehokkaampi kohdatessaan saman organismin uudelleen (Sjaastad ym. 2003). Spesifinen immuunivaste voidaan jakaa soluvälitteiseen ja vasta-ainevälitteiseen puolustukseen (Sjaastad ym. 2003, McGavin & Zachary 2007). Spesifisen immuniteetin pääosassa ovat lymfosyytit. Näistä T-lymfosyytit liittyvät soluvälitteiseen immuunivasteeseen ja B-lymfosyytit sekä plasmalolut vasta-ainevälitteiseen immuunivasteeseen. (Sjaastad ym. 2003). Kroonisissa tulehdustiloissa yleensä jompikumpi vaste dominoi (Sjaastad ym. 2003, McGavin & Zachary 2007).

Omien ja vieraiden rakenteiden tunnistuksessa auttavat solujen pinnalla olevat MHC-molekyylit (major histocompatibility complex), joita koirilla kutsutaan DLA-molekyyleiksi (dog leukocyte antigen) (McGavin & Zachary 2007, Pedersen ym. 2012). Luokan MHC I -molekyylejä on kaikkien muiden solujen paitsi punasolujen, verihiutaleiden ja hermosolujen pinnalla. Luokan MHC II -molekyylejä tavataan vain tiettyjen immuunivasteeseen liittyvien antigeeniä esittelevien solujen, kuten B-lymfosyyttien, makrofagien ja dendriittisolujen pinnalla. (Sjaastad ym. 2003)

6.2.2 Immunoglobuliinien ja komplementtijärjestelmän tekijöiden tutkimus

Ihosta, etenkin soluvältilasta, on etsitty suoralla immunofluoresenssilla ja peroksidaasi-anti-peroksidaasitestillä immunoglobuliineja eli vasta-aineita (IgA, IgG, IgM) ja komplementin osia (C3-tekijää) tuloksetta (Rosser ym. 1987, Carothers ym. 1991, Stewart ym. 1991). Sairastuneiden koirien seerumilla ja terveen ihon kudokseteillä tehdyllä epäsuoralla immunoperoksidaasitestillä ei havaittu verenkierrossa kiertäviä, elimistöön itseensä kohdistuvia vasta-aineita (IgG ja IgA) (Rybnicek ym. 1998). ANA-testin (engl. antinuclear antibody test) tulokset ovat olleet talirauhastulehduspotilailla negatiivisia (Carothers ym. 1991, Stewart ym. 1991, Scott 1993). Koska vasta-aineita (IgG ja IgA) ei löytynyt verestä ja kudoksista, on talirauhasten tuhoutumisen ajateltu olevan vasta-ainevälitteisyyden sijaan soluvälitteistä (Rybnicek ym. 1998, Linek ym. 2005).

6.2.3 Tulehdussolujen tyypitys ja tutkimus

Potilastapauksissa ja kliinisissä tutkimuksissa on toistuvasti kerrottu histologisissa leikkeissä tavatuista tulehdussolutyypeistä. Esimerkiksi Lam ym. (2011) tutkimuksessa talirauhastulehdukseen sairastuneilla koirilla havaittiin ihossa histiosyyttejä, neutrofiilejä ja pieniä määriä lymfosyyttejä ja plasmajoluja. Rybnicek ym. (1998) ovat määrittäneet tarkasti immunohistokemiallisin menetelmin talirauhastulehduksessa yleisimmät tavatut tulehdussolutyypit. Akuutissa vaiheessa yleisimmät solutyypit olivat antigeeniä esittelevät dendriittisolut (CD1c⁺ ja CD11c⁺), neutrofiilit sekä T-solut (CD3⁺). Lymfosyyteistä suurin osa oli TCRαβ⁺, CD8⁺ T-soluja ja CD4⁺ T-soluja. Myös tuplanegatiivisia T-soluja (TCRαβ⁺, CD3⁺, TCRαβ⁻, CD4⁻ ja CD8⁻) oli nähtävissä joissain tapauksissa. B-soluja (CD21⁺) ja plasmajoluja (MB-1⁺) oli yleisesti nähtävillä vain vähäisiä määriä.

Kahdellatoista havannankoirilla tehdyssä tutkimuksessa suurimmalla osalla (92 %) nähtiin lymfoplasmasyyttinen tulehdusreaktio (Frazer ym. 2011). Myös makrofageja, neutrofiilejä ja mastosoluja havaittiin. Artikkelin mukaan aiemmissä tutkimuksissa lymfosyytit eivät ole olleet pääsolutyypinä. Artikkelin kirjoittajien mielestä tämä oli merkittävä havainto ja voisi kertoa erilaisesta patologisesta prosessista tai vaihtoehtoisesti erilaisesta vasteesta samaan patologisteen prosessiin.

Eräissä siklosporiinin käyttöä käsittelevässä tutkimuksessa selvitettiin talirauhastulehdukseen sairastuneiden koirien ihon kudosleikkeiden tulehdussolutyyppejä (Linek ym. 2005). Tutkimusryhmä laski immunohistokemiallisen värjäyksen avulla kuinka monta makrofagia, MHC II:ta ekspressoivaa solua ja T-solua koirien iholeikkeissä oli ennen ja jälkeen siklosporiinilääkitystä. Näitä esiintyi runsaasti karvan juurituppien lähetyvillä ennen lääkitystä, mutta 12 kuukautta kestäneen lääkityksen jälkeen niiden määrät olivat vähentyneet tilastollisesti merkittävästi. Tulehdussolutyyppeiden ja immunosuppressiivisen siklosporiinin tehon perusteella kyseiset tutkijat epäilivät talirauhastulehduksen olevan soluvälitteinen autoimmuunisairaus. Sitä, onko talirauhastulehdus autoimmuunisairaus, on pohdittu kappaleessa 12.1.

6.3 Perinnöllisyys ja geneettinen alttius

Useissa tutkimuksissa on saatu todistusaineistoa talirauhastulehduksen perinnöllisyydestä. Villakoirilla ja akitoilla näyttää olevan rotualttiutta sairastua talirauhastulehdukseen ja vizsloilla tätä on myös epäilty (Stewart ym. 1991, Reichler ym. 2001). Tiettyjen sukulinjojen sekä yhdistelmien on havaittu olevan yhteydessä sairastumisriskiin (Vercelli ym. 2004, Frazer ym. 2011, Pedersen ym. 2012). Villakoirien ja akitojen kohdalla on sairauden epäilty periytyvän autosomaalista resessiivistä peritysmallia noudattaen (Dunstan & Hargis 1995, Reichler ym. 2001). Tätä periytymismallia ei ole pystytty vahvistamaan sukupuuanalyysillä (Reichler ym. 2001). Erään lähteen mukaan on kuitenkin havaittu olevan liian paljon kliinisesti normaaleja koiria siihen nähden mitä autosomaalisesti resessiivisesti periytyvälle sairaudelle voisi olettaa (Greer ym. 2003). Tämä johtunee siitä, että osa koirista on subkliinisesti sairaita tai, että tauti puhkeaa myöhään (Greer ym. 2003). Toisen lähteen mukaan sairauden esiintymistapa sekä toisilleen sukua olevien yksilöiden toisistaan poikkeava sairauden puhkeamisikä eivät sovi yksinkertaisesti resessiivisesti periytyvän sairauden malliin. On mahdollista, että talirauhastulehdus ei ole yhden geenivirheen aiheuttama vaan periytyy polygeenisesti. (Pedersen ym. 2012)

Vasta julkaistussa tutkimuksessa (Pedersen ym. 2012) pyrittiin löytämään geenialue, joka olisi yhteydessä talirauhastulehdukseen. Geenialuetta, mikä varmasti liittyisi

talirauhastulehdukseen, ei löytynyt. Tutkimusryhmä tutki talirauhastulehdukseen sairastuneiden ja terveiden villakoirien genomia seuraavilla menetelmillä. Villakoirilta määritettiin maternaalinen mitokondriaalinen DNA (mtDNA) sekä Y-kromosomin SNP- ja STR- haplotyyppit (engl. single nucleotide polymorphism, short tandem repeat). Lisäksi geneettistä monimuotoisuutta ja populaation rakennetta tutkittiin paneelilla, jossa oli 24 hyvin polymorfista STR-merkkijaksoa, jotka olivat jakautuneet 20 kromosomin alueelle. Koirilta tutkittiin DLA-aluetta, joka sisälsi kaikki DLA luokka II geenit. DLA-alue tutkittiin myös osana suurempaa koko genomia koskevaa assosiaatiotutkimusta (engl. genome-wide association study) käyttäen tiettyjä SNP-siruja (engl. SNP arrays). Tutkimusryhmän aiemmin tekemä suppeampi koko genomia koskeva assosiaatiotutkimus ei löytänyt yhteyttä genomien ja talirauhastulehduksen välillä.

Vaikka Pedersenin ym. (2012) tutkimusryhmä ei pystynytkään osoittamaan assosiaatiota genomien ja talirauhastulehduksen välillä, artikkelissa huomautetaan, että autoimmuunisairauksien, kuten talirauhastulehduksen ja hypoadrenokortikismin, esiintymistiheydet ovat suurentuneet villakoirapopulaatiossa samanaikaisesti tiettyjen sukulinjojen jalostuskäytön lisääntymisen myötä. Lisäksi harvinaisempia mtDNA haplotyypejä sisältävissä linjoissa ei juuri esiinny talirauhastulehdusta. Tämän takia spekuloidaan, että talirauhastulehdus on mahdollisesti jalostunut rotuun nyt yleisenä olevan mtDNA haplotyyppin mukana. Artikkelissa myös huomautetaan, että pienillä villakoirilla (toy ja miniature poodle) talirauhastulehdus ei ole yhtään niin yleinen kuin isovillakoirilla (standard poodle). Pienet villakoirarodut eivät ole geneettisesti yhtä läheisiä sukulaisia isovillakoirien kanssa, kuin mitä päällepäin voisi kuvitella.

7 TALIRAUHASTULEHDUKSEN DIAGNOSOINTI

7.1 Talirauhastulehdusta sairastavien potilaiden tutkimus

Tutkielman kirjoittajan käsityksen mukaan talirauhastulehdukseen sairastuneilta potilailta ei esitiedoissa, yleistutkimuksessa ja ihon tutkimuksessa löydy patognomisia eli vain tälle sairaudelle tyypillisiä löydöksiä. Keratiinin kertymistä karvan varteen eli follicular cast -

muutoksia tosin tavataan vain harvakseltaan muiden sairauksien yhteydessä (Muller ym. 2000, Nett 2008). Veri- ja virtsanäytteissä sekä vatsaontelon ultraäänitutkimuksessa ja rintaontelon röntgenkuvissa ei ole havaittu sairastuneilla koirilla normaalista poikkeavia löydöksiä, jotka liittyisivät talirauhastulehdukseen (Rosser ym. 1987, Carothers ym. 1991, Vercelli ym. 2004, Varjonen ym. 2010). Kirjallisuuslähteiden perusteella vain kahdelle koiralle on tehty ruumiinavaus sairauden aiheuttamien muutosten tarkemmaksi tutkimiseksi (Scott 1993, Reichler ym. 2001).

7.2 Differentiaalidiagnoosit

Talirauhastulehdus aiheuttaa kuivan ja hauraan karvapeitteen, hilseilyä, karvattomuutta sekä follicular cast -muutoksia (Frazer ym. 2011). Mikä tahansa sairaus, joka aiheuttaa muutoksia ihosolujen jakautumisessa, erilaistumisessa ja irtoamisessa saa aikaan seborrooisia muutoksia, kuten hilseilyä, rasvaisuutta tai kuivuutta ja keratiinipaakkuja (Nett 2008). Karvattomuutta ja follicular cast -muutoksia voivat aiheuttaa talirauhastulehduksen lisäksi muun muassa demodikoosi, dermatofytoosi, pyoderma, stafylokokkien aiheuttama follikuliitti, follikulaarinen dysplasia, steriili pyogranulomatoottinen sairaus, kilpirauhasen vajaatoiminta, hyperadrenokortikismi sekä iholyymfooma (Patel ym. 2008). Lisäksi hyperkeratoottisille muutoksille on mainittu differentiaalidiagnooseina primaari seborrhea, A-vitamiiniin vastaava dermatoosi sekä korvanlehdien seborrhea (Gross ym. 2005). Vasta julkaistussa artikkelissa painotetaan, että etenkin sairaudelle alttiiden rotujen yksilöillä, joilla tavataan vain ulkoisen korvakäytävän ja korvalehtien muutoksia, tulisi pitää mielessä talirauhastulehduksen mahdollisuus (Frazer ym. 2011).

7.3 Talirauhastulehdus muiden sairauksien yhteydessä

Talirauhaset voivat tuhoutua myös muiden sairauksien yhteydessä (Linek 2008). Tällöin havaitaan vastaavia hyperkeratoottisia muutoksia. Talirauhasten tulehtumista ja tuhoutumista on tavattu sekundaarisena muun muassa leishmanioosissa, yleistyneessä demodikoosissa, vakavissa follikuliiteissa, ruokayliherkkyydessä, uveodermatologisessa syndroomassa eli Vogt-Koyanagi-Harada-syndroomassa sekä eksfoliatiivisessa ihon lupus erythematouksessa (White ym. 1995, Linek 2008, Lam ym. 2011).

7.4 Diagnosointi

Talirauhastulehdusta voidaan epäillä potilaan rodun, iän, esitietojen ja kliinisen kuvan perusteella (Sousa 2006). Oikean diagnoosin saamiseksi on tärkeää varmistaa diagnoosi ihosta otettujen koepalojen histopatologisella arviolla (Spaterna ym. 2003, Nett 2008). Talirauhastulehdusta diagnosoidessa tulee osoittaa tulehdusreaktio talirauhasten kohdalla ja/tai talirauhasten tuhoutuminen (Sousa 2006, Frazer ym. 2011). Varmaa talirauhastulehdusdiagnoosia ei pitäisi tehdä, mikäli on nähtävissä monia talirauhasia, jotka ovat normaalin näköisiä eikä ympäristössä näy tulehduksen merkkejä (Gross ym. 2005). Diagnosoinnissa on huomioitava, että tulehdusmuutokset voivat poiketa eri ihokohdista otettujen koepalojen välillä (White ym. 1995). Esimerkiksi subkliinisesti sairailta koirilla voi tulehdusmuutoksia olla vain paikallisesti tietyllä ihoalueella tai vain yksittäisten talirauhasten kohdalla (Dunstan & Hargis 1995, Muller ym. 2000). Vähäiset ihobiopsiamäärät eivät siten kuvaa välttämättä riittävästi talirauhasten rakennetta ja toimintaa vaan voivat johtaa siihen, että muutokset jäävät huomaamatta ja tutkimuksen tulos on ”normaali” (Dunstan & Hargis 1995, White ym. 1995). Tästä huolimatta eläin voi olla kantaja ja saattaa sairastua myöhemmin elämässään (Dunstan & Hargis 1995). Ihosta tulisikin ottaa useita koepaloja, jotta nähdään riittävä määrä karvan juurituppi-talirauhasyksiköitä (Angus 2009, Gross ym. 2005).

Ihosta otetaan koepaloja kliinisesti sairailta koirilta diagnoosin varmistamiseksi sekä terveiltä koirilta mahdollisen subkliinisen talirauhastulehduksen diagnosoimiseksi ennen niiden jalostuskäyttöä (Dunstan & Hargis 1995, Rosser 2009). Talirauhastulehdusta epäiltäessä koepalat otetaan pääsääntöisesti kliinisesti normaalin näköiseltä iholta, lievästi muuttuneilta alueilta ja selvästi muuttuneilta alueilta (Rosser 2009). Ulkomailla OFA (Orthopedic Foundation for Animals) on antanut ohjeita koepalojen ottoon jalostuskäyttöön tulevilta eläimiltä (Sousa 2006, Orthopedic Foundation for Animals, haettu 20.8.2012). Jalostuskäyttöön tulevilta kliinisesti normaaleilta koirilta tulee ottaa vähintään kaksi 6 mm punch-biopsiaa niskasta pään ja säkän väliseltä alueelta Mikäli koiralla kuitenkin havaitaan hilseileviä ja karvattomia kohtia, tulee koepalat ottaa myös näiltä alueilta. (Dunstan & Hargis 1995, Orthopedic Foundation for Animals, haettu 20.8.2012)

7.5 Muita ehdotuksia diagnosointivaihtoehdoiksi

Kun sairaiden ja alttiiden yksilöiden tunnistus kliinisesti ja koepalojen avulla on osoittautunut hankalaksi, on toivo siirtynyt sopivan geenivirheen tai markkerin löytämiseksi, jotta saataisiin sopiva geenitesti näiden yksilöiden tunnistamiseksi (Reichler ym. 2001). Talirauhastulehdukseen liittyvää geenialuetta ei ole vielä löytynyt (Pedersen ym. 2012).

Ihon pinnan lipidikoostumuksen on ajateltu eroavan terveellä ja sairaalla koiralla. Villakoirien rotuyhdistyksen (The Poodle Club of America) internet-sivuilla kerrotaan, että eräässä julkaisemattomassa tutkimuksessa tutkittiin korvan talista tiettyjen lipidien määriä. Yrityksenä oli tunnistaa merkkejä talirauhastulehduksesta. Tutkimus kuitenkin keskeytettiin. Tutkielman kirjoittaja ei ole löytänyt julkaisuja, joiden mukaan talirauhastulehdukselle olisi tulossa lipidi-analyysi-tekniikkaan perustuvaa testiä. (The Poodle Club of America 2006)

8 SYSTEEMINEN HOITO

Talirauhastulehdusta hoidettaessa tavoitteena on vähentää talirauhasten tuhoutumisesta aiheutuvia kliinisiä oireita sekä pysäyttää tulehdusreaktio ja estää jäljelle jääneiden talirauhasten tuhoutuminen (Sousa 2006, Angus 2009). Käytännössä hoitovaihtoehtoina ovat paikallishoito erilaisilla shampoopesuilla, öljykylvyillä ja kosteuttavilla aineilla sekä systeeminen hoito immunosuppressiivisilla lääkkeillä ja rasvahappolisillä. (Angus 2009) Talirauhastulehdusta hoidettaessa on tärkeää hoitaa ihon sekundaariset bakteeritulehdukset (Rosser 2000, Sousa 2006). Kappaleessa 8 käsitellään suun kautta annettavia hoitovaihtoehtoja ja kappaleessa 9 esitellään paikallishoitovaihtoehtoja. Näitä hoitomuotoja voi myös yhdistellä ja niiden yhteisvaikutuksia on kuvattu kappaleessa 9.4. Yksilön ennusteen arvioimista ja käytännön hoitomuodon valintaa on kuvattu kappaleessa 10. Tällä hetkellä talirauhastulehdusta ei voi täysin parantaa ja monesti tarvitaan elinikäistä hoitoa (Linek 2008).

8.1 Anti-inflammatoriset ja immunosuppressiiviset lääkkeet

Monesti talirauhasten tuhoutumisen ja sairauden etenemisen ehkäisemiseksi tarvitaan anti-inflammatorista tai immunosuppressiivista lääkitystä. Kun tulehdusreaktio ja sen eteneminen on saatu pysäytettyä, lasketaan lääkeannos alimmalle mahdolliselle tasolle, jolla tulehdusreaktio pysyy kurissa. Kuten muissakin immuunivälitteisissä taudeissa, lääkityksen keskeytys saa yleensä aikaan tulehduksen palaamisen. Tämän takia monet koirat joutuvat olemaan immunosuppressiivisella lääkityksellä loppuelämänsä ajan. (Angus 2009)

Kirjallisuuden mukaan talirauhastulehduksen hoidossa käytetyimpiä valmisteita ovat siklosporiini sekä glukokortikoidit (Frazer ym. 2011, Zur & Botero-Anug 2011). Muita immunosuppressiivisiä lääkityksiä kuten atsatiopriinia, klorambusiilia, kultasuoloja ja syklofosfamidia ei suositella käytettävän tämän sairauden hoidossa. Näistä ei myöskään löydy tutkimustietoa. Vain jos kyseessä on potilas, jossa talirauhastulehdus jatkuvasti uusii ja mistään hoitomuodosta (myös retinoidit ja paikallishoidot) ei ole ollut apua, voi näiden käyttöä harkita. (Angus 2009)

8.1.1 Glukokortikoidit

Anti-inflammatorisilla tai immunosuppressiivisilla annoksilla käytetyt systeemiset glukokortikoidit eivät yleensä ole tehokkaita talirauhastulehduksen hoidossa (Scott 1986, Muller ym. 2000, Rosser 2000, Angus 2009). Glukokortikoidien käytön ei ole todettu vaikuttavan sairauden kulkuun, sillä talirauhasten tuhoutumista ja karvattomuutta esiintyy glukokortikoideja käytettäessä (Muller ym. 2000). Etenkin krooniset tapaukset, joilla histologisesti ei enää ole talirauhasia näkyvissä, eivät tunnu vastaavan prednisoniin (Scott 1986). Jotkut tutkijat ovat silti havainneet yksittäisten potilaiden hyötynneen prednisonista tai prednisolonista (1,1 - 2,2 mg/kg/vrk). Nämä potilaat ovat olleet lähinnä lyhytkarvaisia koiria, jotka ovat kärsineet aktiivisesta granulomatoottisesta tulehduksesta. (Scott 1993) Hyvin varhaiset tapaukset, jolloin talirauhasia on vielä histologisesti nähtävillä, voivat vastata suun kautta annettaviin glukokortikoideihin (Stewart 1990, Zur & Botero-Anug 2011).

8.1.2 Siklosporiini

Siklosporiini-A eli siklosporiini (engl. ciclosporin, cyclosporin ja cyclosporine) on sienen aineenvaihdunnan tuottama syklinen polypeptidi (Carothers ym. 1991, Robson & Burton 2003). Sitä on alun perin käytetty ihmislääketieteessä ehkäisemään hylkimisreaktioita elinsiirtopotilailla (Robson & Burton 2003). Siklosporiini on nykyään ensisijainen suun kautta systeemisesti annettava lääkitys koiran talirauhastulehduksen hoidossa (Angus 2009). Immunosuppressiivisista lääkkeistä se on ainoa, jonka käytöllä on havaittu talirauhasten uusiutumista kliinisen kuvan paranemisen ja tulehdusreaktion vähenemisen lisäksi (Linek ym. 2005, Angus 2009, Lortz ym. 2010).

Siklosporiini suppressoi valikoivasti sytotoksisten T-solujen kehittymistä ja jakaantumista (Linek ym. 2005). Lisäksi siklosporiini voi myös estää muiden immuunisolujen, kuten eosinofiilisten, basofiilisten ja neutrofiilisten granulosityttien sekä mastsolujen, makrofagien ja Langerhansin solujen aktivoitumista (Noli & Toma 2006). Lisäksi tiedetään, että hiirellä siklosporiini on tehokas karvan kasvuvaiheen indusoija. Tällä tavalla siklosporiini voisi talirauhastulehdusta sairastavilla koirilla inhiboida karvasyklin lepovaiheen alkamista sekä karvatuppien atrofiaa. Siklosporiini voi aiheuttaa hypertrikoosia ja lisääntyneen karvankasvun myötä se mahdollisesti auttaa poistamaan keratiinimaista ainesta karvan juuritupista. (Linek ym. 2005) Tosin koirien talirauhastulehduksen hoidossa siklosporiini ei ole juurikaan vaikuttanut follikulaarisen hyperkeratoosin määrään (Linek ym. 2005, Rosser 2009). Siklosporiinin on lisäksi huomattu aiheuttavan suoraa sytotoksista vaikutusta viljeltyihin keratinosyytteihin sekä suoraa inhiboivaa vaikutusta keratinosyyttien proliferaatioon ihmisten soluissa (Carothers ym. 1991).

8.1.2.1 Siklosporiinin teho suun kautta annosteltuna

Ensimmäinen maininta siklosporiinin käytöstä talirauhastulehduksen hoitoon raportoitiin vuonna 1991, jolloin kääpiöpinslerille annettiin suun kautta siklosporiinia hyvin kliinisin tuloksin: karva kasvoi lähes täysin takaisin ja ihon hilseily väheni voimakkaasti (Carothers ym. 1991). Tämän jälkeen siklosporiinin käyttöä talirauhastulehdukseen sairastuneilla koirilla ovat tutkineet Linek ym. (2005) 12 koiralla, Lortz ym. (2010) 24 koiralla ja Frazer

ym. (2011) kymmenellä havannankoiralla. Frazerin ym. tutkimuksessa (2011) tosin suurin osa havannankoirista sai siklosporiinilääkityksen ohella paikallishoitoa. Tämän vuoksi sen tuloksia ei käsitellä tässä yhteydessä.

Sekä Linekin ym. (2005) että Lortzin ym. (2010) tutkimuksessa koirat saivat siklosporiinilääkitystä (5 mg/kg/vrk) vähintään puolen vuoden ajan. Koirilta tutkittiin tutkimuksen alussa ja sen kuluessa muun muassa ihobiopsiat sekä kliiniset oireet pisteyttämällä eri ihoalueet. Tutkimuksissa havaittiin jo neljän kuukauden kuluttua tutkimuksen aloituksesta karvattomuuden laajuuden ja hilseilyn vakavuuden vähentyneen selvästi alkuperäiseen verrattuna.

Näissä tutkimuksissa histologisesti arvioituna tulehdusreaktion ja laskettujen tulehdussolujen määrä väheni merkittävästi jo ensimmäisen neljän kuukauden kuluessa. Tutkimuksissa myös talirauhasten määrä nousi lääkityksen myötä. Hoidon alussa talirauhaset puuttuivat koirilta lähes täysin. Linekin ym. (2005) tutkimuksessa vuosi hoidon aloittamisen jälkeen karvatuppien määrästä niiden karvatuppien osuus, minkä yhteydessä oli talirauhanen, oli neljällä koiralla ≥ 70 %, kolmella 20 - 50 % ja viidellä < 10 %. Kuitenkaan korrelaatiota sairauden keston, koiran iän tai rodun vaikutuksesta talirauhasten regeneraatioon ei löydetty (Linek ym. 2005). Lortzin ym. (2010) tutkimuksessa oli kolme ryhmää, joista yksi sai pelkästään siklosporiinia, yksi pelkästään paikallishoitoa ja yksi siklosporiinia ja paikallishoitoa. Talirauhasten määrä nousi neljän kuukauden hoidon aikana ja siklosporiini- sekä yhdistelmäryhmässä nousu oli tilastollisesti merkittävä verrattuna paikallishoitoon. Tämä viittaa siihen, että siklosporiinilla talirauhasten regeneraatio on tehokkaampaa kuin paikallishoidolla. (Lortz ym. 2010)

Vaikka tutkimustulokset ovat lupaavia, Lortzin tutkimuksessa havaittiin yksilö, joka ei vastannut lainkaan siklosporiinilääkitykseen. Lisäksi kummassakin tutkimuksessa osalla yksilöistä huomattiin hoidon aikana ajoittaista karvattomuuden ja hilseilyn pakenemista ja paranemista. Osalla myös oireet palasivat lääkityksen lopettamisen jälkeen. Tämän vuoksi, useimmat koirat tarvitsevat elinikäistä siklosporiinilääkitystä tai paikallishoitoa talirauhastulehduksen kontrolloimiseksi. (Linek ym. 2005)

8.1.2.2 Siklosporiinin annostelu suun kautta

Talirauhastulehduksen hoitoon siklosporiinia on käytetty suun kautta annoksella 5 mg/kg/vrk (Linek ym. 2005, Lortz ym. 2010). Kun vaste saavutetaan, vähennetään lääkityksen määrää (Angus 2009). Lortzin ym. tutkimuksessa (2010) lääkkeen annostelua vähennettiin, kun hilseilyn ja karvattomuuden määrä oli kliinisesti vähentynyt puoleen alkuperäisestä. Tutkimuksessa tämä piste saavutettiin lähes kaikilla koirilla tarkastuksessa, joka tehtiin neljä kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen. Tässä vaiheessa lääkitystä vähennettiin antamalla sama annos jokapäiväisen annostelun sijaan joka toinen päivä.

Toisen kirjallisuuslähteen mukaan (Angus 2009) talirauhastulehduksen hoito aloitetaan siklosporiinilääkityksellä siten, että siklosporiinia annetaan ensin annoksella 5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Toivotun vasteen saavuttamisen jälkeen lääkkeen antoa vähennetään 2 - 4 viikon välein poistamalla aina yksi viikottaista lääkityspäivistä. Näin etsitään alhaisin viikottaisten lääkityspäivien määrä, millä sairaus pysyy kurissa.

8.1.2.3 Siklosporiinin sivuvaikutukset

Talirauhastulehdusta sairastavilla potilailla on kuvattu annoksella 5 mg/kg/vrk siklosporiinin olevan hyvin siedetty ja turvallinen käyttää (Linek 2008). Lortzin ym. (2010) tutkimuksessa tällä annoksella 24 koirasta viidellä todettiin liikakarvaisuutta, kolmella ikenien hyperplasiaa ja kahdella oksentelua ja ripulia. Artikkelin mukaan näiden sivuvaikutusten vuoksi lääkitys joudutaan keskeyttämään vain harvoin. Koiralla siklosporiinin aiheuttamiksi sivuvaikutuksiksi annoksella 20 - 30 mg/kg/vrk on mainittu muun muassa maha-suolikanavan ärsytys, ikenien hyperplasia, liikakarvaisuus, munuais- ja maksatoksisuus, papillomatoosi, suurempi bakteeri- ja virusinfektioiden esiintymistiheys sekä lymfoplasmasyyttinen dermatiitti. (Muller ym. 2000)

8.1.2.4 Siklosporiini paikallisesti annosteltuna

Harvinaisempi tapa käyttää siklosporiinia on sekoittaa siklosporiinin oraalisuspensiota veteen tai öljyyn ja käyttää seosta paikallisesti muuttuneille ihoalueille (Paterson 2004,

Cantagallo ym. 2009, Rosser 2009). Patersonin tutkimuksessa 20:lle talirauhastulehdusdiagnoosin saaneelle koiralle aloitettiin paikallinen siklosporiinilääkitys, kun pelkät shampoopesut ja rasvahapporavinneliset eivät olleet saaneet aikaan karvan kasvua. Koirille suihkutettiin kerran päivässä turkkiin sekoitusta, jossa oli 25 ml siklosporiinia (Neoral oral solution, 100 mg/ml) ja 225 ml steriiliä vettä. Kuuden viikon päästä kontrollikäynnillä havaittiin paranemista ja joissakin tapauksissa uuden karvan kasvu oli selvää. Artikkelin mukaan hoito oli tuloksellista jokaisen potilaan kohdalla. Tosin moni omistaja koki hoidon liian työlääksi ja keskeytti hoidon hyödyistä huolimatta. Lopuilla koirista karva oli kasvanut takaisin 8 - 12 viikon päästä ja annosteluväliä voitiin harventaa kahteen tai kolmeen kertaan viikossa. Kuudelta koiralta mitattiin yhdeksän viikon jälkeen veren siklosporiinipitoisuus, mutta siklosporiinia ei näytteissä havaittu.

Rosserin (2009) suosituksen mukaan paikallisesti käytettävässä seoksessa siklosporiinia on 25 ml (Neoral, Novartis; 100 mg/ml) ja vettä 250 ml. Tätä levitetään karvattomille alueille kerran päivässä. Jo kahdessa viikossa nähdään, vastaako koira hoitoon eli näkykö karvojen uudelleen kasvua. Mikäli karvan kasvua nähdään, voi annostelua vähentää tehtäväksi kahdesti viikossa. Pitkäkarvaisilla koirilla karvat tulisi pitää lyhyenä, jotta seos pääsee vaikuttamaan ihoon. Omistajaa tulee ohjeistaa käyttämään käsineitä lääkkeen annon aikana ja koiran turkin pitää antaa kuivua 10 minuuttia ennen kuin koskee koira. Tämän takia olisi suositeltavaa tehdä hoito illalla, jotta koiran käsittely olisi mahdollisimman vähäistä. Artikkelissa mainitaan, ettei tällä hoidolla ole raportoitu tietoa toksisuudesta tai haittavaikutuksista. Hoitoainetta tai humektantteja tulisi käyttää aina paikallisen siklosporiinin annostelun jälkeen.

8.2 Retinoidit eli A-vitamiini ja sen synteettiset johdokset

Retinoidit ovat sekä luonnossa esiintyviä että synteettisiä yhdisteitä, joilla on A-vitamiinin biologinen aktiivisuus (Kwochka 1989, Power & Ihrke 1990). Nisäkkäillä vain kolmella luonnollisella yhdisteellä retinolilla, retinaldehydilla ja retinoiinihapolla (engl. retinol, retinal ja retinoic acid) on A-vitamiinin aktiivisuus ja näistä vain retinoli pystyy tuottamaan kaikki A-vitamiinin tehtävät ja sitä sanotaan sen vuoksi A-vitamiiniksi (Power & Ihrke 1990). Synteettisistä johdoista isotretinoiini kuuluu ensimmäisen polven ja etretinaatti

sekä asitreiini kuuluvat toisen polven synteettisiin retinoideihin (Lam ym. 2011). Etreinaatti on tätä nykyä poistunut markkinoilta ja asitreiiniä on pidetty vaihtoehtona sille (Lortz ym. 2010). Retinoideista isotretinoiinia, etretinaattia, asitreiiniä sekä A-vitamiinia on käytetty talirauhastulehduksen hoitoon koiralla (Power & Ihrke 1990, Muller ym. 2000, Lam ym. 2011). Kolmannen polven retinoidien, kuten adapalenen ja tazarotenen, käyttöä talirauhastulehduksen hoitoon ei ole tutkittu (Lam ym. 2011).

Retinoideilla on monia biologisia vaikutuksia orvaskeden, karvatuppien ja talirauhasten toiminnassa (Carothers ym. 1991, Angus 2009). Ihmisillä lääkkeenä käytettävällä isotretinoiinilla on havaittu neljä tärkeää vaikutusmekanismia: talintuotannon väheneminen, tulehdusreaktiota vähentävä vaikutus, sarveistumista estävä vaikutus sekä vaikutus normaalimikrobistoon (Stewart ym. 1991). On myös ehdotettu, että retinoideilla olisi antiproliferatiivisia sekä antineoplastisia vaikutuksia (Kwochka 1989). Eri retinoidit voivat vaikuttaa eri tavoilla (White ym. 1995). Täysin ei vielä ymmärretä, miten esimerkiksi isotretinoiini vaikuttaa talirauhastulehduksen hoidossa (Moriello 1989). Eläinlääketieteessä retinoideja käytetään koirilla pääasiassa ihon keratinisaatiohäiriöiden hoitoon (Power & Ihrke 1990).

Pohjois-Amerikassa synteettisten retinoidien käytöstä eläinlääkinnässä on tehty erittäin hankalaa tiukan lainsäädännön ja varotoimien avulla (Rosser 2009, Lam ym. 2011). Ihmisille todetun teratogeenisyyden ja lääkkeiden mahdollisten sivuvaikutusten vuoksi retinoideja suositellaan käytettävän vasta, kun muut hoitokeinot on kokeiltu (Angus 2009, Lam ym. 2011). Lisäksi kallis hinta rajoittaa niiden käyttöä (Lam ym. 2011).

8.2.1 Synteettisiä retinoideja käsittelevät tutkimukset ja tulokset

Synteettisistä retinoideista isotretinoiinin ja etretinaatin käyttöä koiran talirauhastulehduksen hoidossa on tutkittu eniten (Muller ym. 2000). Kuitenkin tutkielman kirjoittaja löysi vain vähän systemaattisia tutkimuksia retinoidien tehosta talirauhastulehduksen hoidossa. Viitatuimpia artikkeleita ovat lääketutkimus (White ym. 1995) sekä tapauskertomus (Stewart ym. 1991). Whiten ym. tutkimuksen (1995) hoitotulokset esitellään lyhyesti seuraavassa kappaleessa. Uusin tapauskertomus

isotretinoiinin käytöstä on vuodelta 2011 (Zur & Botero-Anug 2011). Lisäksi muissa artikkeleissa (Kwochka 1989, Moriello 1989, Power & Ihrke 1990, Carothers ym. 1991, Scott 1993) mainitaan yksittäisten potilaiden vastanneen lähinnä isotretinoiini- tai etretinaatti-lääkitykseen. Viittauksia uudempien synteettisten retinoidien (mm. asitreiini) käyttöön löytyi niukasti (Muller ym. 2000, Angus 2009).

Whiten ym. (1995) tutkimuksessa 13 koiraa lääkittiin isotretinoiinilla (0,8 - 3,5 mg/kg/vrk) ja kymmenen etretinaatilla (0,7 - 1,8 mg/kg/vrk) vähintään kahden kuukauden ajan. Koirista kaksi (15 %) ei vastannut isotretinoiiniin ja viisi (50 %) etretinaattiin, ja näille vaihdettiin toinen retinoidi. Hoitovastetta pidettiin menestyksekkäänä, mikäli hilseilyn vakavuus sekä karvattomuuden laajuus vähenivät yli 50 %. Tällainen menestysekäs hoitovaste saatiin 47 % isotretinoiinilla hoidetuista koirista ja 53 % etretinaatilla hoidetuista koirista.

Kaiken kaikkiaan isotretinoiinin on ajateltu olevan tehokas vizslojen talirauhastulehduksen hoidossa (Kwochka 1989, Power & Ihrke 1990, Stewart ym. 1991, Scott 1993). Joidenkin lähteiden mukaan isotretinoiini tehoaa myös muilla roduilla (Kwochka 1989, Moriello 1989, Sousa 2006), mutta toisten tutkimusten mukaan sen teho on huono tai vain vähäinen (Power & Ihrke 1990, Carothers ym. 1991, Scott 1993). Etretinaatin (1 - 2 mg/kg/vrk suun kautta) on ajateltu olevan tehoton (Scott 1993). Silti Whiten ym. tutkimuksessa (1995) myös etretinaatilla saatiin menestysekäs vaste. Tutkimuksessa ei osattu ennustaa kumpi retinoideista olisi tehokkaampi pitkäkarvaisten rotujen talirauhastulehduksen hoidossa. Tämän vuoksi pitkäkarvaisilla koirilla uusiutuviin talirauhastulehduksiin voi suositella joko isotretinoiinia tai etretinaattia (Rosser 2000). Asitreiinin kerrotaan olevan tehokas uusiutuvien talirauhastulehdusten hoidossa (Angus 2009), mutta mitään tutkimustietoa aiheesta ei löytynyt.

8.2.2 Synteettisten retinoidien annostelu

Isotretinoiinia tai etretinaattia suositellaan käytettäväksi aluksi kuusi viikkoa annoksella 1 mg/kg 12 - 24 tunnin välein (Rosser 2000). Tämän jälkeen tavoitteena on alentaa annos vähitellen ylläpitoannokseksi 0,5 - 1 mg/kg 48 tunnin välein (Rosser 2000, Sousa 2006,

Angus 2009). Vaste tulisi nähdä ensimmäisten kuuden viikon aikana. Jos näin ei käy, tulee lääke vaihtaa toiseen retinoidiin. (Rosser 2000) Joidenkin lähteiden mukaan suurempi aloitusannos (3 mg/kg/vrk) voisi olla tehokkaampi (Scott 1993). Asitretiini on korvannut etretinaatin ja asitretiinin annos on 0,5 - 2 mg/kg 24 tunnin välein (Muller ym. 2000). Retinoidi-lääkitystä täytyy pääsääntöisesti jatkaa loppuelämän ajan, sillä kliininen tila monesti huononee lääkkeen annon lopettamisen jälkeen (Power & Ihrke 1990). Joillakin yksilöillä voi tosin pitää lääkevapaita jaksoja (Stewart ym. 1991).

8.2.3 A-vitamiinin käyttöä käsittelevät tutkimukset

A-vitamiinia on käytetty talirauhastulehduksen hoidossa, mutta erittäin harvoin ainoana hoitona (Frazer ym. 2011, Lam ym. 2011). Kattavin tutkimus A-vitamiinin käytöstä talirauhastulehduksen hoidossa on tehty Kaliforniassa eläinlääketieteellisessä yliopistossa. Tutkimuksen 21 koirasta vain kaksi sai pelkästään A-vitamiinia. Näistä toisen kliiniset oireet paranivat 50 % kolmen kuukauden hoidon jälkeen ja toisella ei nähty hoitovastetta. Tutkimuksessa ei havaittu korrelaatiota A-vitamiinin annoksen ja hoitoon vastaamisen välillä. (Lam ym. 2011) DeManuelle ja E. Rothsteinin työpajassa (2002) keskusteltiin A-vitamiinin käytöstä koiran talirauhastulehduksen hoidossa. Tosin keskustelussa mainituista potilaista kaikki saivat samanaikaisesti paikallishoitoa (DeManuelle & Rothstein 2002). Uusien tutkimusten perusteella pelkällä paikallishoidolla voidaan saavuttaa hyviä hoitotuloksia (Lortz ym. 2010). Tämän vuoksi hoitotulokset eivät tutkielman kirjoittajan mukaan kerro luotettavasti A-vitamiinin tehosta eikä tutkimustuloksia esitetä tässä yhteydessä.

A-vitamiinin antosuosituksia löytyi kirjallisuudesta jonkin verran, ja näistä suurin osa perustuu lähinnä DeManuelien ja Rothsteinin (2002) kirjoitukseen (Sousa 2006, Linek 2008, Rosser 2009). A-vitamiinin antamista suositellaan annoksella 8,000 - 10,000 KY 12 tunnin välein (DeManuelle & Rothstein 2002, Rosser 2009). Mikäli paranemista ei tällä annoksella nähdä kolmessa kuukaudessa, voi annoksen nostaa 20,000 - 30,000 KY:öön 12 tunnin välein. A-vitamiinin käyttöä samanaikaisesti retinoidien kanssa ei suositella. (DeManuelle & Rothstein 2002)

8.2.4 Retinoidien sivuvaikutukset

Synteettisiä retinoideja ei ole hyväksytty käytettäväksi koirilla (Stewart 1990). Mahdollisia sivuvaikutuksia voi olla lukuisia, mutta yleensä ne ovat harvinaisia ja lieviä (Muller ym. 2000). Lisäksi sivuvaikutukset poistuvat usein lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen (Lam ym. 2011). Retinoidien haittavaikutuksiksi on kuvattu kuivasilmäisyys (KCS), konjunktiviitti, teratogeenisyys, kohonneet seerumin triglyseridi- ja kolesteroli-pitoisuudet, kohonneet maksaentsyymien arvot, painon lasku, syömättömyys, oksentelu, ripulointi, kutina, ihon punoitus, ihon ja limakalvojen kuivuminen, karvattomuus, lihasjäykkyys sekä käyttäytymismuutokset (Moriello 1989, Stewart ym. 1991, Scott 1993, White ym. 1995, Lam ym. 2011). A-vitamiinia käytettäessä suositus on, että Schirmer-testi tutkittaisiin säännöllisesti (Lam ym. 2011). Erään lähteen mukaan A-vitamiinia käytettäessä kuivat tulehtuneet huulet ovat ensimmäisiä toksisuuden merkkejä (Angus 2009).

Nykyään osa eläinlääkäreistä pitää A-vitamiinia taloudellisena ja turvallisena vaihtoehtona synteettisille retinoideille (Lam ym. 2011). Tutkielman kirjoittajan mukaan näkemys on kiinnostava, sillä alun perin A-vitamiinin terapeuttista käyttöä rajoitti sen toksisuus ja tämä innosti kehittämään vähemmän toksisia sekä teholtaan parempia synteettisiä retinoideja (Power & Ihrke 1990).

8.3 Välttämättömät rasvahapot ja muut ravinteet

Normaalin keratinisaation edellytys on lukuisten ravinteiden saanti. Näitä ovat muun muassa proteiinit, rasvahapot, sinkki, kupari, sekä A- ja B-vitamiinit. (Muller ym. 2000) Talirauhastulehdusta sairastaville koirille on annettu muiden hoitojen ohella suun kautta sinkkimetioniinia, A- ja E- vitamiinia sekä kasvi- ja eläinrasvoja ilman mainittavaa hyötyä (Scott 1986, Rosser ym. 1987, Scott 1993). A-vitamiinin käyttöön liittyviä tutkimuksia on esitelty kappaleessa 8.2.3, B3-vitamiinia on käsitelty kappaleessa 8.3.1 ja rasvahappolisiä on käsitelty seuraavassa.

Talirauhastulehdusta sairastaville koirille suositellaan rasvahappoja sisältävää ravintolisää (Marshall & Williams 1990, Rosser 2000, Angus 2009). Etenkin omega 3- ja omega 6-

rasvahappoja sisältävien ravintolisien on raportoitu olevan hyödyllisiä (Scott 1993). Rasvahappolisän tiedetään vaikuttavan lipidiaineenvaihduntaan (White ym. 1995). Välttämättömillä rasvahapoilla on lisäksi antibakteerisia ominaisuuksia. Rasvahappojen puutteen oletetaan johtavan ihon normaalibakteerien suurempaan määrään tai jopa patogeenisten bakteerien pääsyyn ihon sisälle. (Rosser ym. 1987) Omega-6 rasvahapot ovat tärkeämpiä epidermoksen normaalille rakenteelle ja toiminnalle kuin omega-3 rasvahapot. Kuitenkin omega-3 rasvahappojen anti-inflammatorinen vaikutus voi olla myös hyödyllinen. Omega-6-rasvahappoja saa muun muassa auringonkukansiemen- ja safloriöljystä ja omega-3-rasvahappoja kalaöljystä, pellavansiemenöljystä ja helokista. On epätodennäköistä, että rasvahappolisän syöttämisestä olisi potilaalle haittaa. (Angus 2009) Joskus havaittavia sivuvaikutuksia ovat oksentelu, ripuli ja ilmavaivat (Rosser 2009).

Yleensä koirat saavat rasvahappolisää muiden hoitojen kanssa samanaikaisesti, joten niiden tehosta yksinään on vaikea tehdä johtopäätöksiä (Frazer ym. 2011). Lyhyen tiedotteen (Scarff 1994) mukaan vuonna 1994 aloitettiin rasvahappolisän käyttöä käsittelevä tutkimus, jossa tarkoituksena oli syöttää talirauhastulehdukseen sairastuneille koirille 12 viikon ajan suurina pitoisuuksina joko helokki- tai kalaöljyä. Tiedotteen mukaan tätä oli aiemmin kokeiltu kahdella koiralla merkittävien tuloksien. Näillä kliininen tila oli huonontunut hoidon lopettamisen jälkeen. (Scarff 1994) Tiedotteessa mainitun kahtatoista koiraa koskevan tutkimuksen valmistumisesta ja tuloksista ei löytynyt tietoa. Kliinisten tutkimusten puuttuessa rasvahappoja sisältävien valmisteiden syöttämisestä talirauhastulehdukseen sairastaville koirille on kirjallisuudessa lähinnä yksittäisiin potilastapauksiin liittyvää tietoa.

Rasvahappolisät voivat vähentää jossain määrin kliinisiä oireita ja ainakin yksittäiset koirat voivat hyötyä rasvahappolisistä etenkin suurilla annoksilla annettuina (Marshall & Williams 1990, Power & Ihrke 1990, Rosser 1992, Muller ym. 2000). Eräässä artikkelissa on maininta potilaasta, joka on tullut toimeen pelkällä kalaöljyllä (DeManuelle & Rothstein 2002). Kuitenkaan kaikki eivät ole olleet kovin vakuuttuneita rasvahappojen tehosta, eikä toivottua vastetta saada jokaisen koiran kohdalla (Scott 1993, Muller ym. 2000).

Kirjallisuudessa on mainittu kaksi tapaa syöttää rasvahappovalmistetta suurilla annoksilla. Nett (2008) kertoo joidenkin koirien vastaavan omega-3 rasvahappoihin annoksella 180 mg

eikosapentaenihappoa viittä painokiloa kohden. Toisessa lähteessä (Rosser 2009) suositellaan syöttämään kahta rasvahappovalmistetta kahdesti vuorokaudessa. Kertaannoksena annetaan 500 mg helokkiöljyä (EPO, Efamol) ja yksi kapseli mm. kalaöljyä, safloriöljyä ja purasruohon siemenöljyä sisältävää valmistetta (Derm Caps ES Dermatologics for Veterinary Medicine). Tätä hoitoa tulisi jatkaa kahden kuukauden ajan, ennen kuin se voidaan todeta tehottomaksi. (Rosser 2009)

8.3.1 Antibiootin ja vitamiinilisän yhdistelmän käyttö

Tetrasykliini-antibiootin ja niasiiniamidi-vitamiinilisän yhdistelmän käytöstä talirauhastulehduksen hoidossa löytyi yksittäisiä mainintoja (Muller ym. 2000, Sousa 2006, Angus 2009). Niasiiniamidi on B3-ryhmän vitamiini (The Merck Veterinary Manual, haettu 24.8.2012a). Lääkeannosten suuruus poikkeaa lähteestä riippuen. Sousan (2006) mukaan alle 25 kg koirien annos on 250 mg kumpaakin lääkettä ja yli 25 kg koirille 500 mg kumpaakin lääkettä kolme kertaa vuorokaudessa suun kautta. Anguksen (2009) mukaan annokset ovat vähän isompia: alle 10 kg koirille 250 mg kumpaakin lääkettä ja yli 10 kg koirille 500 mg kumpaakin lääkettä kolme kertaa vuorokaudessa suun kautta. Lääkekuurin pituudesta tai hoitotuloksista ei mainita kummassakaan lähteessä. Oksentelu, ripuli ja syömättömyys ovat yleisimpiä sivuvaikutuksia (The Merck Veterinary Manual, haettu 24.8.2012b). Yhdistelmän tarkkaa vaikutusmekanismia ei tiedetä (The Merck Veterinary Manual, haettu 24.8.2012b).

9 PAIKALLISHOITO

Talirauhastulehduksen hoito paikallisesti on tärkeää ihon normaalin toiminnan palauttamiseksi (Angus 2009). Päämääränä on poistaa kiinnitarttuneet hilseet ja keratiiniainekset, korvata epidermisen lipidejä, palauttaa ihon suojatoiminta, palauttaa epiteelisolujen hilseily normaalille tasolle, avata tukkeutuneita karvatuppia sekä mahdollistaa karvojen uudelleen kasvua (Angus 2009, Frazer ym. 2011).

Paikallishoito perustuu nykyään suurissa määrin (1) hilseilyä vähentäviin shampoisiin, (2) öljykylpyihin sekä (3) kosteutukseen turkkia pehmentävien ja kosteuttavien hoito-aineiden ja vettä sitovien aineiden avulla (Lortz ym. 2010). Harvemmin talirauhastulehdusta sairastaville koirille määrätään myös korvaan paikallisesti laitettavia aineita, kuten korvatippoja tai korvanpuhdistusaineita (Frazer ym. 2011).

Paikallisen hoidon kiistaton hyvä puoli on, että hoidolla ei ole havaittu haittavaikutuksia (Lortz ym. 2010). Hoitomuoto on omistajalle hyvin työläs, mutta sillä voidaan saada erinomaisia tuloksia (Lortz ym. 2010, Frazer ym. 2011).

9.1 Hoitomenettely

Tyypillinen hoitomenettely sisältää vähintään shampoopesun ja kosteutuksen (Lortz ym. 2011). Näiden lisäksi on hyvä tehdä öljykylpyjä, mikäli koiralla on suuria alueita kiinnitarttunutta hilsettä. Tätä on tavattu etenkin villakoirilla. (Rosser 2009) Karvojen ajelu helpottaa hoitamista ja on siksi suositeltava pitkäkarvaisille koirille. Pehmeä harja voi helpottaa karvojen ja hilseiden poistoa. Omistajaa on hyvä varoittaa siitä, että aluksi turkista voi irrota enemmän karvaa, kun kuolleet ja kiinnitarttuneet karvat irtoavat. Aluksi koira voi myös hilseillä enemmän, kun ihossa kiinni olevat hilseet lähtevät irti, mutta jäävät vielä kiinni turkkiin. (Angus 2009)

9.1.1 Shampoopesu

Koira vaahdotetaan shampooilla, joka jätetään vaikuttamaan 10 minuutin ajaksi irrottamaan hilsettä (Lortz ym. 2010). Tällä aikaa koiran turkkia voi hieroa ja harjata hellästi pehmeällä harjalla (Linek 2008). Tämä auttaa hilseen irrottamisessa ja se voi kiihdyttää karvojen uudelleen kasvua (Sousa 2006, Linek 2008). Koiran turkki huuhdellaan hyvin ja kuivataan pyyhkeellä (Linek 2008). Mikäli öljykylpyä ei tehdä, voi shampoopesun jälkeen siirtyä suoraan turkin kosteuttamiseen (Sousa 2006).

Shampooiksi suositellaan hilseilyä vähentävää valmistetta esimerkiksi rikkiä, salisyylihappoa tai 2,5 - 3 % bentsyyliperoksidia sisältävää shampooa (Rosser ym. 1987,

Scott 1993, Sousa 2006, Lortz ym. 2010). Myös etyyliilaktaattia sisältävää valmistetta voi käyttää (Lortz ym. 2010). Mikäli koiralla on ihon sekundaarinen bakteeritulehdus, se on hyvä pestä 1 - 2 kertaa viikossa antibakteerisella shampoolla esimerkiksi bentsyyliperoksidia tai klorheksidiiniä sisältävällä shampoolla ja tulehduksesta riippuen käytetään systeemistä antibioottia (Rosser ym. 1987, Rosser 1992, Frazer ym. 2011).

9.1.2 Öljykylpy

Shampoopesun jälkeen koiran turkkiin voi hieroa runsaasti öljyä (Linek 2008). Öljynä käytetään mitä tahansa mineraaliöljyä sisältävää kylpyöljyä esimerkiksi vauvaöljyä (Angus 2009, Rosser 2009, Lortz ym. 2010). Öljyä voi käyttää joko sellaisenaan tai laimentaa lämpimällä vedellä 1:1 suhteessa esimerkiksi niin, että kumpaakin tulee yhden kahvikupin verran (Muller ym. 2000, Angus 2009).

Turkkiin hierottu öljy jätetään vaikuttamaan tunnista kuuteen tuntiin (Muller ym. 2000). Monessa kirjallisuuslähteessä öljy on suositeltu jätettäväksi kahdeksi tunniksi (Linek 2008, Angus 2009, Lortz ym. 2010). On huomattava, että koira on öljyämisen jälkeen hyvin liukas ja sotkun välttämiseksi koiran oleskelutilaa kannattaa rajata ja sille voi pukea t-paidan päälle (Linek 2008, Angus 2009).

Vaikutusajan loputtua ylimääräinen öljy pestään pois shampoopesulla, joka toistetaan kolmesta seitsemään kertaan (Angus 2009). Yleensä kolme pesua riittää (Rosser 2009). Tähän tarkoitukseen voi käyttää mietoa pesushampoota, antimikrobista shampoota tai nestemäistä astianpesuainetta (Linek 2008, Angus 2009, Frazer ym. 2011). Pesun aikana turkkia voi hangata pehmeällä harjalla (Rosser 2009). Pesun jälkeen turkki kosteutetaan hoitoaineella (Rosser ym. 1987).

9.1.3 Kostutus

Pesun jälkeen turkkia kosteutetaan hilseilyn vähentämiseksi ja ihon ja turkin pehmentämiseksi (Rosser ym. 1987). Kosteutukseen voi käyttää erilaisia hoitoaineita tai propyleeniglykoli-vesi-sekoitusta (Rosser 2009). Propyleeniglykoli-vesi -sekoitusta on

käytetty monesti paikallishoitona talirauhastulehdusta sairastaville koirille (Muller ym. 2000). Propyleeniglykolin osuudeksi seoksessa suositellaan 50 - 75 % (Angus 2009, Rosser 2009). Propyleeniglykoli toimii hygroskooppisena lipidien liuottajana, joka tunkeutuu ihon sarveiskerrokseen ja lisää sen vesipitoisuutta (Rosser 1992). Vettä sitovana aineena eli humektanttina se parantaa turkin ja ihon laatua (Nett 2008, Linek 2008). Lisäksi tiettyjen phytosphingosinea sisältävien suihkeiden ja valesuihkeiden on huomattu auttavan terveen turkin ja ihon ylläpidossa (Nett 2008, Angus 2009).

9.2 Hoitoväli

Yllä mainittua hoitomenettelyä suositellaan tehtäväksi yhdestä kolmeen kertaan viikossa (Lortz ym. 2010). Hoitomenettelyä jatketaan aluksi viikon välein noin 4 - 6 viikon ajan. Heti kun uutta karvankasvua havaitaan, voi öljykylpyjen väliä pidentää tehtäväksi kerran kahdessa viikossa. (Angus 2009) Kun paikallishoidolla on saavutettu paras hoitovaste, voi hoitoväliä pidentää kolmeen tai neljään viikkoon tai hoitomenettelyn voi toistaa vain tarvittaessa (Muller ym. 2000, Rosser 2009). Propyleeniglykolia ja muita kosteuttavia aineita voi lisätä tarpeen mukaan pesujen välillä (Angus 2009).

9.3 Paikallisen hoidon teho

Paikallishoidon tehosta on vaihtelevia kokemuksia (Scarff 1994). Yleisesti on ajateltu, että paikallishoito lähinnä lieventää kliinisiä oireita (Moriello 1989). Paikallishoidosta on apua etenkin runsaan hilseen poistamisessa, kuivuuden kontrolloimisessa ja se voi joissain tapauksissa mahdollistaa uuden karvan kasvun (Scott 1986, Rosser 2000). Osalla koirista pelkällä paikallishoidolla on saatu hyviä tuloksia (Linek 2008). Lortzin ym. (2010) tekemä tutkimus kuvaa kattavimmin pelkän paikallishoidon vaikutuksia talirauhastulehdukseen. Tutkimuksessa paikallishoidolla havaittiin hilseilyn vähenevän, karvan kasvavan, ihon tulehdusreaktion vähenevän sekä talirauhasten määrän lisääntyvän. Yleisesti ottaen lievää talirauhastulehdusta sairastavilla potilailla sairaus voi pysyä kontrollissa ihon paikallishoidon ja ruokaan lisättävien rasvahappojen avulla (Muller ym. 2000, Hernblad Tevell ym. 2008, Nett 2008).

9.4 Paikallisen ja systeemisen hoidon yhdistelmän teho

Lortzin ym. (2010) tutkimuksessa vertailtiin myös pelkän siklosporiinilääkityksen ja paikallishoidon tehoa yhdistelmähoitoon. Siklosporiini yksinään ja yhdessä paikallishoidon kanssa edesauttoi talirauhasten uusiutumista paremmin kuin pelkkä paikallishoito. Paikallishoito oli tehokkaampi hilseilyn kontrolloimisessa yksin tai yhdessä siklosporiinilääkityksen kanssa kuin siklosporiinilääkitys yksinään. Tutkimuksessa pelkän siklosporiinilääkityksen ja paikallishoidon tulosten keskinäiset erot olivat silti marginaalisia.

Synergistinen etu havaittiin yhdistämällä nämä kaksi hoitomuotoa. Karvattomuus, hilseily ja talirauhasia ympäröivä tulehdusreaktio väheni parhaiten näiden kahden yhdistelmällä. (Lortz ym. 2010) Toisen lähteen (Angus 2009) mukaan on havaittu, että mitä enemmän talirauhastulehduksen hoidossa käytetään paikallishoitoa, sitä vähemmän tarvitsee käyttää immunosuppressiivista lääkitystä. Tämän arveltiin johtuvan siitä, että mahdollisesti ihossa talirauhastulehduksen seurauksena havaittavat muutokset, kuten sekundaariset infektiot, orvaskeden suojaesteen huononeminen, karvatuppien ja talirauhasten laskutiehyiden täyttyminen, edelleen pahentaisivat talirauhasiin kohdistuvaa tulehdusreaktiota.

10 YKSILÖN ENNUSTEEN ARVIOIMINEN JA HOITOMUODON VALINTA

Talirauhastulehduksen pitkäaikainen hoito voi olla omistajalle ja eläinlääkärille hyvin turhauttavaa, koska eri yksilöt voivat vastata hoitoon hyvin eri tavoin ja voi olla, ettei yksilö vastaa yhteenkään nykyään suositeltuun hoitomuotoon (Muller ym. 2000, Rosser 2009, Lortz ym. 2010). Eri hoitovaihtoehtoja tulisi kokeilla vähintään 6 - 8 viikkoa ennen kuin niiden teho voidaan arvioida (Rosser 2009). Kun etenkin siklosporiinin ja paikallishoidon tehossa ei ole havaittu mainittavaa eroa, hoitovaihtoehdon valinnan voi perustaa sille, mikä hoitomuoto on teknisesti ja taloudellisesti mahdollista toteuttaa. Siklosporiinilääkitys voi pitkäaikaisena lääkityksenä tulla omistajalle kalliiksi ja lääkkeellä voi olla sivuvaikutuksia. Paikallishoidolla ei ole todettu sivuvaikutuksia, mutta sen toteuttaminen on työlästä ja monen omistajan mielestä liian epäkäytännöllistä. (Lortz ym.

2010) Uudessa tutkimuksessa havaittiin, että parempi kliininen vaste näytti olleen yhteydessä pidempään hoitoaikaan (Frazer ym. 2011). Omistajalle tulee painottaa, että sairautta ei voida täysin parantaa vaan sitä voidaan ainoastaan kontrolloida (Rosser ym. 1987). Kliinisten oireiden hillitsemiseksi useimpien koirien kohdalla tarvitaan elinikäistä hoitoa (Linek ym. 2005, Rosser 2009). Talirauhastulehdukseen sairastuneelle koiralle on annettava varovainen paranemisennuste (Moriello 1989, Carothers ym. 1991, Muller ym. 2000, Rosser 2009).

Talirauhastulehdukseen sairastuneelle yksilölle voi olla haastavaa antaa tämän tarkempaa ennustetta. Hoitovasteen on ajateltu riippuvan jossain määrin koiran rodusta, mutta tutkimustieto ei ole tätä vahvistanut (White ym. 1995, Muller ym. 2000, Lortz ym. 2010). Hernblad Tevellin ym. tutkimuksessa (2008) talirauhastulehdukseen sairastuneiden springerspanieleiden ja akitojen elinaika oli villakoiria lyhyempi. Springerspanieleilla ja akitoilla kliinisten oireiden on kuvattu olevan vakavampia kuin esimerkiksi villakoirilla (Rosser 1992, Hernblad Tevell ym. 2008). Kenties vakavammista oireista kärsivien koirien sairautta on työläämpi ja vaikeampi hoitaa, ja tämä lyhentäisi koirien elinaikaa ja siten huonontaisi ennustetta.

Yleisesti on uskottu, että ennustetta huonontaa, jos sairaus on vakava tai krooninen ja talirauhaset puuttuvat täysin (Muller ym. 2000, Rosser 2000, Hernblad Tevell ym. 2008). Kuitenkaan Whiten ym. (1995) tutkimuksessa ei hoitovastetta voitu ennustaa kliinisten oireiden, histopatologisten löydösten tai talirauhasten paikallaolon tai puuttumisen perusteella. Myös muissa tutkimuksissa on havaittu yksilöitä, jotka vastaavat hoitoon hyvin, vaikka histologisesti ei ole enää nähtävissä talirauhasia (Carothers ym. 1991, White ym. 1995, Lortz ym. 2010). Kuitenkin immunosuppressiivisten lääkkeiden kohdalla on spekuloitu, että hoito tehoaisi paremmin niin kauan kun ihossa on nähtävissä vielä tulehdusreaktiota (Linek ym. 2005).

Tutkielman kirjoittajan käsityksen mukaan harvoja vakavista uusiutuvista bakteeritulehduksista tai erittäin harvinaisista ulseratiivisista muutoksista kärsiviä potilaita lukuun ottamatta talirauhastulehdus ei yleensä ole koiralle kivulias tai henkeä uhkaava sairaus vaan sitä voidaan pitää enemmän esteettisenä haittana. Pitää muistaa, että joka

potilaan kohdalla ei hoidolla päästä kliinisesti ja kosmeettisesti hyväksyttävään lopputulokseen. Joskus hoitotasapainoon pääsemättömyys sekä työläs ja elinikäinen hoito voivat johtaa koiran eutanasiaan. (Hernblad Tevell ym. 2008) Vuonna 2008 julkaistussa tutkimuksessa (Hernblad Tevell ym. 2008) kartoitettiin, kuinka pitkään koirat elivät talirauhastulehduksen diagnosoinnin jälkeen. Koirien elinajan mediaaniksi saatiin 42 kk. Suurimmalla osalla lopetussyyinä oli pääasiassa talirauhastulehdus.

11 TALIRAUHASTULEHDUS JA JALOSTUS

11.1 Sairastuneiden koirien karsiminen jalostuksesta

Kun ymmärrettiin, että talirauhastulehdukseen voi liittyä perinnöllistä alttiutta, on siihen yritetty puuttua jalostuksella. Perusajatuksena on vähentää taudin esiintyvyyttä tunnistamalla sairastuneet yksilöt ja tautialttiuden kantajat ja olla käyttämättä näitä yksilöitä jalostuksessa. Villakoirien kohdalla tiedetään, että risteyttämällä subkliinisesti sairastuneita yksilöitä keskenään, on jälkeläisillä yhtä suuri riski sairastua kuin risteyttämällä oireilevia yksilöitä keskenään. Tämän perusteella on epäilty, että subkliinisesti sairastuneet yksilöt eivät ole vain taudin kantajia vaan itse asiassa sairastavat taudin lievää muotoa. Tämä voi myös selittää, miksi tauti on päässyt niin yllättäen yleistymään rodussa. Kasvattajien tietoisuutta sairaudesta on myös pyritty lisäämään. Muun muassa the Genodermatosis Research Foundation -järjestö on kerännyt tietoa talirauhastulehduksesta ja julkaissut uutiskirjettä vuodesta 1990 lähtien. (Dunstan & Hargis 1995)

Sairastuneiden yksilöiden kirjaamista varten Yhdysvalloissa on alettu pitää talirauhastulehdusdiagnoosin saaneista koirista erilaisia rekistereitä. Vuonna 1992 perustettiin villakoirille oma rekisteri Sebaceous Adenitis Registry for Standard Poodles. Rekisteri toimii the Institute for Genetic Disease and Control in Animals -järjestön kautta. Suositeltavaa on, että kaikki yli 18 kuukautta vanhemmat villakoirat, joita käytetään jalostukseen, kirjattaisiin rekisteriin. Muidenkin rotujen sairastuneiden yksilöiden tiedot tulisi tallentaa. Artikkelin kirjoittajat myös ehdottavat, että koirista otettaisiin uuden koepalat vuosittain, jotta rekisteri pysyisi aktiivisena. (Dunstan & Hargis 1995) Myös the

Orthopedic Foundation of America -järjestö on kerännyt talirauhastulehdukseen sairastuneista koirista rekisteriä (Sousa 2006). Koiran tuloksen saaminen OFA:n tietokantaan edellyttää koiralta 12 kk ikää. Jalostukseen käytettäviltä koirilta suositellaan otettavan uudet ihon koepalat 1 - 2 vuoden välein. (Orthopedic Foundation for Animals, haettu 20.8.2012)

11.2 Jalostussuositukset talirauhastulehduksen suhteen Suomessa

Suomen Villakoirakerho ry:n tekemä Villakoirien jalostuksen tavoiteohjelma 2007 - 2011 kertoo talirauhastulehdustutkimuksen olleen pakollinen vaatimus vain jalostukseen käytettäville isovillakoirille vuodesta 2006 lähtien (Suomen Villakoirakerho Ry 2006). Myös uusimmassa jalostusohjelmassa kerrotaan, että jalostukseen käytettävät isovillakoirat on tutkittava talirauhastulehduksen osalta, tutkimustulos ei saa olla kahta vuotta vanhempi, eikä sairaita tai kantajia tule käyttää jalostukseen (Suomen Villakoirakerho Ry 2011). Jalostuksen tavoiteohjelmassa kerrotaan, että vuosina 2001 - 2005 on tarkastettu 70 isovillakoira, joista kaikki ovat olleet terveitä talirauhastulehduksen suhteen. Samassa yhteydessä mainitaan, että kerholle on raportoitu kaiken kaikkiaan 15 talirauhastulehdukseen sairastunutta isovillakoira, yksi keskikokoinen ja yksi kääpiövillakoira. (Suomen Villakoirakerho Ry 2006). Sivustolla on myös kirjattu kaikkien nähtävillä talirauhastulehdusta sairastavat koirat kennelnimeä myöten (Suomen Villakoirakerho Ry 2008).

Suomen akitojen rotuyhdistys pitää myös kaikkien vapaasti käytettävissä olevaa listaa talirauhastulehdukseen sairastuneista akitoista (Akita Ry 2011). Akitojen jalostusohjelmassa (2009 - 2013) on myös suosituksia sairauden vähentämiseksi. Nykyään suositellaan otettavan ennen astutusta koepala talirauhastulehduksen varalta. Tulos on akitoilla voimassa kaksi vuotta. Tätä ennen sairauden vastustamiseksi suositeltiin, että jalostukseen ei tule käyttää koiria, jotka ovat sairaita ja kantajia. (Akita Ry 2009) Havannankoirien jalostusohjelmassa (2009 - 2013) talirauhastulehdukseen sairastuminen estää jalostuskäytön (Havannalaiset Ry 2007). Muiden rotuyhdistysten yrityksistä hillitä sairautta jalostuksen keinoin ei tutkielman kirjoittajalla ole tietoa.

12 POHDINTA

12.1 Onko talirauhastulehdus autoimmuunisairaus?

Kirjallisuuslähteissä talirauhastulehdus luokitellaan yleensä immuunivälitteiseksi sairaudeksi, mutta autoimmuunisairaudeksi sitä kutsutaan lähinnä Pedersenin ym. (2012) tutkimuksessa. Tosin Linekin ym. tutkimuksessa (2005) talirauhastulehduksen epäiltiin olevan soluvälitteinen autoimmuunisairaus. Tutkielman kirjoittaja jäi miettimään, voitaisiinko talirauhastulehdus luokitella autoimmuunisairaudeksi ja mitkä ovat sen kriteerit?

Autoimmuunisairauksissa elimistö reagoi spesifisellä tulehdusvasteella omia rakenteitaan vastaan. Autoimmuunius voi olla elinkohtaista, paikallista tai yleistynyttä. (McGavin & Zachary 2007) Useimmiten ensimmäiset omat proteiinit, mitkä tunnistetaan elimistölle vieraiksi, ovat rauhasen osia (mm. kilpirauhanen, talirauhanen, perianaalirauhanen, kyynelrauhanen, lisämunuaisrauhanen, lisäkilpirauhanen) sekä verisolujen pintaproteiineja (punasolut, verihiutaleet, valkosolut). Tämä johtuu mahdollisesti siitä, että tämän tyyppisten solujen proteiinit muistuttavat eniten vieraiden patogeenisten organismien pintarakenteita. (Pedersen, haettu 31.3.2010)

Monissa kroonisissa tulehduksellisissa tiloissa antigeeniä on paikalla pitkän aikaa. Tällaisissa tiloissa vauriot ovat yleensä pitkäkestoisia, kyteviä ja kehittyvät usein salakavalasti. Alussa vauriot ovat pieniä ja huomaamattomia, mutta lopulta ne suurenevat ja laajenevat kooltaan, mikä johtaa kliinisiin oireisiin ja/tai ne pystytään havaitsemaan tunnustelemalla tai diagnostisten menetelmien avulla. Juuri tämän salakavalan vaiheen aikana etenkin dendriittisolut esittelevät antigeenin CD4+ T-lymfosyyteille ja aloittavat näin adaptiivisen eli opitun immuunivasteen. Kun autoimmuunisairaus on alkanut, kliininen kuva on usein etenevä ja monissa autoimmuunisairauksissa havaitaan syklistä vaihtelua paranemisen ja huonontumisen välillä. Kuten missä tahansa muussakin immuunivälitteisessä sairaudessa, antigeenin läsnäolo vaaditaan, jotta toimiva immuunivaste pysyy käynnissä. (McGavin & Zachary 2007)

Tutkielman kirjoittajan mielestä moni yllä mainitusta sopii talirauhastulehdukseen. Tulehdusreaktion on havaittu kohdistuvan rauhasrakenteeseen, joten autoimmuunius voisi talirauhastulehduksen kohdalla olla elinkohtaista ja paikallista. Sairaus etenee hitaasti ja huomaamattomasti, ja kun se vihdoinkin aiheuttaa kliinisiä oireita, on tulehdusreaktio jo adaptiivisen immunitetin vaiheessa ja paikalla havaitaan muun muassa lymfosyyttejä. Kun talirauhaset ovat tuhoutuneet, histologisissa leikkeissä havaitaan tulehdusreaktion rauhoittuminen: tulehdussolut häviävät ja talirauhasten paikalle muodostuu sidekudosta. Lisäksi monilla potilailla on kuvattu kliinisten oireiden syklistyyttä.

Autoimmuunisairauden diagnosoinnin kriteerejä ovat muun muassa: 1) suora osoitus, kuten että sairaus voi siirtyä solujen tai vasta-aineiden välityksellä, 2) epäsuora osoitus, kuten antigenein tunnistaminen ja sen jälkeen sairauden puhkeamisen osoitus annostelemalla antigeenia eläinmallille, 3) eristämällä omiin kudoksiin reagoivia vasta-aineita tai T-lymfosyyttejä ja 4) perusteellinen näyttö, kuten esiintyminen suvussa, lymfosyyttien infiltraatio, yhteys MHC:hen ja kliininen paraneminen immunosuppressiivisella hoidolla. (McGavin & Zachary 2007). Tutkimusta ei löytynyt siitä, että kukaan olisi yrittänyt 1) osoittaa sairauden siirtymistä solujen tai vasta-aineiden välityksellä, 2) tunnistanut antigeeniä tai 3) eristänyt omiin kudoksiin reagoivia T-lymfosyyttejä tai vasta-aineita. Tähän mennessä on näyttöä, että 4) talirauhastulehdusta esiintyy enemmän tietyissä sukulinjoissa, histologisissa leikkeissä nähdään lymfosyyttien infiltraatiota ja sairaus osalla yksilöistä paranee jonkin verran immunosuppressiivisellä lääkityksellä. Autoimmuunisairauden neljäntenä kriteerinä mainittu yhteys MHC:hen (eli koiralla DLA:han) on vielä todistamatta. Suurimmalla osalla ihmisten autoimmuunisairauksista on vahva geneettinen alttius ja parhaiten tutkitut geneettiset komponentit keskittyvät MHC-molekyylien kohdalle (McGavin & Zachary 2007). Tosin akitojen rotuyhdistysten liiton internetsivuilta löytyi maininta akitoilla (2007) tehdystä geenitutkimuksesta, jossa on löydetty jonkinlainen alustava assosiaatio DLA12-haplotyyppiin ja sairastumisalttiuden välille (World Union of Akita Clubs 2007).

Autoimmuunisairauksien monimutkaisuutta kuvastaa myös se, että ei-patologisia omiin kudoksiin reagoivia T-lymfosyyttejä ja vasta-aineita voi löytyä myös normaaleilta yksilöiltä. Autoimmuunifenotyypin ekspressio ei luultavasti ole yhden geenin puutteen

aiheuttamaa. Tietyn DLA-molekyylin olemassaolo tarkoittaa vain alttiutta sairastua eli muitakin tekijöitä tarvitaan autoimmuunisairauden puhkeamiseen. (McGavin & Zachary 2007)

12.2 Pohdintaa diagnosointitavoista

Kuten kappaleessa 7.4 todettiin, ihon histologinen tutkimus varmistaa diagnoosin, kun koira on kliinisesti sairas. Subkliinisesti sairaiden koirien tunnistaminen on koepalojen avulla epävarmempaa. Ihomuutokset voivat poiketa huomattavasti eri ihokohtien välillä ja muutaman koepalan otto ei luotettavasti kuvaa koko ihoa. Ihon lipidien muutoksiin perustuva diagnosointitavassa voisi kuvitella olevan samoja ongelmia. Tämä tapa todennäköisesti tunnistaisi vain sairaat yksilöt, joiden lipidimuutoksissa on jo eroja, ei alttiita yksilöitä. Myös subkliinisten yksilöiden tunnistus luotettavasti voisi olla vaikeaa, sillä muutokset voivat olla hyvin paikallisia. Lisäksi ihon lipidien muutoksiin voi liittyä niin paljon muitakin tekijöitä, että ihon koepalat kertovat kuitenkin luotettavammin sairaudesta.

Kun etenkin alttiiden yksilöiden tunnistus kliinisesti ja koepalojen avulla osoittautui hankalaksi, on pääpaino siirtynyt sopivan geenivirheen tai markkerin löytämiseksi, jotta saataisiin sopiva geenitesti näiden yksilöiden tunnistamiseksi (Reichler ym. 2001). Altistavan geenin löytyminen toisi monenlaista helpotusta, sillä tällöin myös sairaudelle alttiit yksilöt olisi mahdollista tunnistaa ennen jalostuskäyttöä. Lisäksi tutkielman kirjoittajan käsityksen mukaan geenitestin pystyy usein tekemään verinäytteen lisäksi harjalla tai vanupuikolla otetusta solunäytteestä, mikä eläinlääkärin on vaivatonta ottaa. Tämä olisi myös omistajalle ja koiralle usein miellyttävä vaihtoehto.

Tietoa koiran talirauhastulehdusta koskevista geenitutkimuksista löytyi lähinnä internetistä etsimällä. Talirauhastulehduksen tutkimusta on rahoittanut muun muassa American Kennel Clubin Canine Health Foundation -yhdistys. Yhdistys on internetsivujensa mukaan rahoittanut neljää talirauhastulehdusta käsittelevää tutkimusta, joista yksi käsitteli havannankoiria, yksi villakoiria ja kaksi akitoja (American Kennel Club Canine Health Foundation, haettu 30.8.2012). Ainoa julkaistu näistä on Pedersenin ym. tutkimus (2012).

Geenialuetta, mikä varmasti liittyisi talirauhastulehdukseen, ei ole tähän mennessä löytynyt. On mahdollista, että talirauhastulehdus periytyy polygeenisesti (Pedersen ym. 2012). Pedersen ym. (2012) kirjoittavat tutkimusartikkelissaan, että Mendelin sääntöjen mukaan periytyviä sairauksia on huomattavan helppo löytää pienelläkin potilasaineistolla, mutta monimutkaisemmin periytyvien sairauksien tutkiminen on huomattavasti haastavampaa. Siten täysin luotettavan ja helposti tulkittavan geenitestin kehittäminen ei välttämättä ole nopea ja helppo tehtävä.

Mitä muita vaihtoehtoja on tutkia talirauhastulehdukseen sairastuneita koiria ja terveitä koiria kuin verrata ihon koepaloja, lipidikoostumusta sekä DNA:ta? Tutkielman kirjoittaja löysi akitojen rotuyhdistysten liiton (W.U.A.C, World Union of Akita Clubs) internetsivuilta talirauhastulehdusta tutkivan Ina Pfeifferin kirjoittaman esittelyn (2004) eräästä hänen tutkimuksestaan. Kyseisessä akitoilla tehdyssä tutkimuksessa verrattiin RNA:n ja proteiinien ekspression eroja talirauhastulehdukseen sairastuneiden ja terveiden koirien ihon koepaloissa ja veressä. Ilmeisesti veren RNA:n ekspressiossa oli merkittävä ero terveiden ja sairaiden koirien välillä. Tutkimustuloksia ei tosin ole julkaistu alan lehdissä. Kenties tällä menetelmällä voitaisiin saada vastauksia siihen, mitä muutoksia talirauhastulehdus aiheuttaa ja minkä geenin ilmentymisestä on kyse. Tutkimustulosten avulla pystyttäisiin mahdollisesti joskus arvioimaan hoidon tehoa. Subkliinisesti sairaiden koirien tunnistus voisi myös helpottua. Jos erot liittyvät vain tulehdusreaktioon, voi tutkimuksen soveltamisessa käytäntöön tulla hankaluuksia. Etenkin, jos samaa RNA:ta tuotetaan muissakin ihon tulehdustiloissa. (World Union of Akita Clubs 2004)

12.3 Ongelmia jalostuksessa

Kun talirauhastulehduksen tiedetään olevan jossain määrin perinnöllistä, on tärkeää karsia sairaat, subkliinisesti sairaat ja sairaudelle alttiit koirat mahdollisuuksien mukaan pois jalostuksesta. Käyttämällä subkliinisesti ja kliinisesti sairaita koiria jalostukseen, on populaatiossa mahdollista lisätä alttiutta ja riskiä sairastua talirauhastulehdukseen taudin perinnöllisen luonteen vuoksi. Vaikka subkliinisesti sairastavat koirat eivät sairastuisikaan elinaikanaan kliinisesti, on mahdollista, että populaatiossa sairaiden osuus silti kasvaisi.

Jalostuksen kannalta harmia tuottaa subkliinisten ja sairastuneiden koirien suuri määrä. Yhden tutkimuksen mukaan villakoirista jopa 25 % voi sairastaa subkliinisesti tätä tautia (Dunstan & Hargis 1995). Lisäksi ainakin akitoilla talirauhastulehdusta on havaittu kaikissa akitojen jalostuslinjoissa, ja jalostusyksilöiden karsiminen tällä perusteella kaventaisi geneettistä pohjaa entisestään (Reichler ym. 2001). Myös Pedersen ym. (2012) antavat ymmärtää, että talirauhastulehdus on mahdollisesti jalostunut nykyään yleisimpänä olevan mtDNA haplotyyppin mukana ja on siten populaatiossa laajalle levinnyt. Artikkelissa ehdotetaan kasvattajia etsimään, mahdollisesti mtDNA tyyppien avulla, yksilöitä sellaisista jalostuslinjoista, joissa autoimmuunisairauksia ei esiinny. Eli vaikka tulevaisuudessa vahvistuisi, että tietty haplotyyppi näyttäisi altistavan sairaudelle, ei tämä välttämättä tuo apua jalostukselle. Voi nimittäin olla että haplotyyppi on rodussa liian yleinen tai esimerkiksi eri haplotyyppijä on rodussa niin vähän, ettei sen perusteella sairautta voi jalostaa pois koko koirapopulaatiosta.

Merkille pantavaa on, että tällä hetkellä ei ole tapaa millä tunnistaa talirauhastulehdukselle alttiita koiria ennen niiden sairastumista. Käytännössä talirauhastulehdukseen voi sairastua vasta vanhemmalla iällä, jolloin koiraa on jo ehditty käyttää jalostukseen (Reichler ym. 2001). Jos sairautta ei voi täysin kitkeä koirapopulaatiosta, pitää ainakin alttiilla roduilla löytää keinoja sairastuvuuden ja sairauden vakavien muotojen vähentämiseksi.

12.4 Sairauden yleistyminen, maailmanlaajuinen levinneisyys ja altistavat tekijät

Kun mietitään talirauhastulehdukselle altistavia tekijöitä, on mielenkiintoista pohtia, mitkä tekijät ovat saaneet talirauhastulehduksen esiintymistiheyden kasvamaan 1980-luvulta lähtien. Subkliininen tautimuoto on varmasti edesauttanut talirauhastulehduksen yleistymistä. Pedersenin ym. tutkimus (2012) ja näyttö talirauhastulehduspotilaiden määrän suurenemisesta villakoirapopulaatiossa ovat todiste siitä, että sairauden esiintymistiheyttä voi lisätä koirapopulaatiossa, oli se sitten tietoista ja harkittua tai vain jalostuksen ei-toivottu seuraus. Tämän vuoksi tietynlainen geeniperimä on tällä hetkellä tärkein tiedossa oleva altistava tekijä.

Nyt jo tiedetään, että autoimmuunisairaudet ovat tulleet yleisemmiksi puhdasrotuisilla koirilla. Koirien sukusiitoksen lisääntyminen vähentää geneettistä monimuotoisuutta ja siinä samalla myös DLA-geenien monimuotoisuutta. Kun DLA-molekyylit liittyvät omien ja vieraiden rakenteiden tunnistukseen, on ymmärrettävää, että geneettisen monimuotoisuuden väheneminen DLA:ssa tekee myös entistä hankalammaksi omien ja vieraiden rakenteiden erottelun. Tämä voi johtaa siihen, että elimistö alkaa kohdistaa immuunivastetta omia proteiineja kohtaan. (Pedersen, haettu 31.3.2010). Mahdollisesti jalostuksen seurauksena kaventunut geeniperimä sekä DLA-tyyppien monimuotoisuuden väheneminen voisivat selittää sen, että sairaus puhkesi vasta 1980-luvulla ja on yleistynyt sen jälkeen.

Löytämässäni artikkeleissa ei ole juurikaan tutkittu ja pohdittu sitä, kuinka laajalle talirauhastulehdus on levinnyt maantieteellisesti. Pedersen ym. (2012) ovat tutkineet talirauhastulehdusta Iso-Britannian ja Yhdysvaltojen villakoirapopulaatioissa. Käsittääkseni varsinainen maailmanlaajuinen kartoitus sairauden esiintyvyydestä on vielä tekemättä. Talirauhastulehdusta koskeva kirjallisuus on kirjoitettu pääasiassa Pohjois-Amerikassa ja Euroopassa. Lisäksi Brasiliassa on pidetty eläinten ihosairauksiin keskittyvä kongressi, jossa talirauhastulehdustakin on käsitelty. Australiassa, Aasiassa ja Afrikassa kirjoitettuja tapauksertomuksia tai tutkimuksia ei kirjallisuushaussa löytynyt. Yhdessä vielä julkaisemattomassa tutkimuksessa tosin viitattiin Japanin akitojen rotuyhdistyksen rahoittaneen aiheeseen liittyvää tutkimusta. Mikäli altistava geneettinen tekijä löytyy, geenivapaiden koirakantojen etsintä ympäri maailman on ajankohtainen ja mielenkiintoinen tutkimusaihe.

Tällä hetkellä löytyi hyvin vähän tietoa siitä, mikä käynnistää tulehdusreaktion talirauhasia kohtaan. Talirauhastulehdusta koskevassa artikkelissa esitetään, että vaikka tietty yksittäinen geenivirhe olisi talirauhastulehduksen takana, muut tekijät todennäköisesti vaikuttavat taudin puhkeamiseen. Muuten ei ole selitettävissä, miten tauti voi puhjeta niin eri-ikäisille koirille. (Reichler ym. 2001) Talirauhastulehdusta koskevassa kirjallisuudessa ei löytynyt pohdintaa, mitä tällaiset muut tekijät voisivat olla. Altistavista tekijöistä ei löytynyt tieteellistä tutkimusta. Tosin tutkimus on näin harvinaisen taudin ollessa kyseessä erityisen hankalaa. Mikäli geenitutkimuksilla löytyisi jokin perimässä oleva yhdistävä

tekijä talirauhastulehdukseen sairastuneiden koirien välillä, voitaisiin jatkossa seurata saman perimän komponentin omaavia koiria ja yrittää selvittää, mitkä ympäristötekijät voisivat vaikuttaa sairauden puhkeamiseen, miten eri yksilöillä sairaus kehittyy ja miten ne vastaavat hoitoon.

12.5 Pohdintaa hoitomuotoja koskevista tutkimuksista

Harvinaisen sairauden ollessa kyseessä potilasmäärältään kattavia kliinisiä tutkimuksia on tehty vähän. Hoitosuositukset perustuvat siten suppeaan tieteelliseen näyttöön. Lisäksi uudehkon tutkimuksen (Lortz ym. 2010) tuloksena paikallishoidolla saatiin lähes sama teho kuin siklosporiinilla. Muutamassa tutkimuksessa (DeManuelle & Rothstein 2002, Frazer ym. 2011) koirat ovat saaneet suun kautta annettavan lääkityksen ohella paikallishoitoa ja osa lääkkeen tehosta voisi olla siten paikallishoidosta johtuvaa. Esimerkiksi A-vitamiinia käsittelevässä tutkimuksessa 22 koiraa 24 koirasta saivat A-vitamiinin lisäksi paikallishoitoa ja vain kaksi sai pelkästään A-vitamiinia (Lam ym. 2011). Mitä tutkimus todella kertoo A-vitamiinin tehosta? Lisäksi monissa tapauskertomuksissa (Kwochka 1989, Moriello 1989, Marshall & Williams 1990, Power & Ihrke 1990, Carothers ym. 1991, Paterson 2004) koirien saamaa paikallishoitoa ei ole kuvattu ja raportoitu tarkasti.

Lääketutkimusten suunnittelussa etenkin hoidon seuraamisen osalta on puutteita joidenkin tutkimusten osalta. Esimerkiksi Lamin ym. tutkimuksessa (2011) hoidon tehoa arvioitiin omistajalle suunnatun kyselyn avulla ja Frazerin ym. tutkimuksessa (2011) osalla potilaista hoidon tehoa arvioitiin omistajalle tehdyn puhelinhaastattelun perustella. Subjekttiivinen arviointi ei välttämättä anna luotettavaa kuvaa hoidon tehosta. Omistaja, joka on käyttänyt paljon rahaa eläinlääkärikuluihin ja lääkkeisiin tai käyttänyt runsaasti aikaa koiran shampoopesuun, voi olla taipuvainen uskomaan, että tällä kaikella on edes jotain edesauttavaa vaikutusta koiran sairauteen. Lisäksi esimerkiksi paikallishoitoa käsittelevässä tutkimuksessa (Lortz ym. 2010) omistajille annettiin ohjeet, että koiria tulee hoitaa yhdestä kolmeen kertaa viikossa, mutta tutkimuksessa ei seurattu, kuinka usein paikallishoitoa käytännössä tehtiin. Voisi olla hyvä perusta, että tutkimuksissa seurattaisiin, hoidettiinko ja lääkittiinkö koiria todella ohjeiden mukaisesti. Lääketutkimuksissa voisi olla hyvä esimerkiksi mitata veren siklosporiini-pitoisuuksia, jotta voitaisiin varmistua siitä, että

yksilölliset erot lääkkeen imeytymisessä ja siten terapeuttisen pitoisuuden saavuttamattomuus eivät ole syy lääkkeen tehottomuuteen. Tällöin, mikäli yksilö ei vastaa hoitomuotoon, tiedettäisiin ainakin, ettei kyse ole hoidon toteutuksen virheistä.

Lääketutkimuksissa pyritään monesti löytämään keskiarvoja, kuinka monella potilaalla keskimäärin muutokset paranivat. Toki tutkimuksissa on myös mainittu, kuinka suuri osa potilaista ei vastannut hoitoon. Talirauhastulehduksesta kuitenkin tiedetään, että lähes joka lääketutkimuksessa on havaittu potilaita, joiden kohdalla ei saavuteta kliinisesti haluttua lopputulosta ja joiden yksilöllinen vaste on poikennut huomattavasti ryhmän keskimääräisestä vasteesta. Kun otetaan huomioon, kuinka harvinainen sairaus on ja kuinka pienet potilasmäärät ovat eri tutkimuksissa, on mielestäni tutkimisen arvoista, miksi hoitoon ei vastata? Mikä selittää sen, että lääke toimii toisella yksilöllä, mutta toisella ei ja mihin hoidon teho perustuu? Tämä on tärkeää, sillä tällä hetkellä ei osata ennustaa, mikä yksilö ja missä sairauden vaiheessa vastaa hoitoon. Näitä yksilöllisiä eroja voisi myös yrittää tutkia, jos ne otettaisiin huomioon hypoteesina tutkimuksen suunnittelussa.

Esimerkiksi retinoideista ei vielä kukaan tiedetä, mihin niiden vaikutus perustuu ja mitä ne vaativat toimiakseen. On kummallista, että Whiten ym. tutkimuksessa (1995) osa koirista ei vastannut toiseen retinoidiin, mutta lääkkeen vaihtaminen toiseen retinoidiin tai annoksen nostaminen taas auttoi. Mielenkiintoista on, että osa koirista on voinut aluksi vastata tiettyyn retinoidiin, mutta myöhemmin kliininen tila on voinut huonontua, eikä koira ole enää vastannut samaan lääkkeeseen (Moriello 1989). Lisäksi esimerkiksi Zur & Botero-Anugin tutkimuksessa (2011) yhdellä koiralla vartalon alueella olevat ihomuutokset paranivat isotretinoiinilla, mutta toisella koiralla vain korvien ihomuutokset paranivat isotretinoiinilla, vartalon muutosten pysyessä muuttumattomina.

Samoin olisi mielenkiintoista yrittää selvittää, miksi esimerkiksi glukokortikoidit immunosuppressiivisilla annoksilla eivät saa aikaan tulehdusreaktion rauhoittumista. Zur & Botero-Anugin (2011) tutkimuksessa yhden viszlan korvien ulseratiiviset ihomuutokset paranivat prednisonilla, mutta koiran vartalon alueelle ilmestyi karvattomia alueita. Alueilta otetuissa koepaloissa oli histologisesti talirauhastulehdukselle tyypillisiä tulehdussolukeräymiä. Huomattavaa on, että vartalon ihomuutokset kehittyivät viikkoja

kestäen prednisoni-lääkityksen kanssa samaan aikaan. Jatkossa tutkimista riittää siinä, miksi ja miten glukokortikoidien ja siklosporiinin vaikutusmekanismit poikkeavat toisistaan.

12.6 Tulehdusreaktion eteneminen ja talirauhasten tuhoutuminen

Mielenkiintoista olisi saada selville, mikä tulehdusreaktion käynnistää ja mikä sitä pitää yllä. Esimerkiksi laboratoriohiirillä on tehty havainto, jossa autoimmuunisairaus on kehittynyt infektion jälkiseurauksena (McGavin & Zachary 2007). Jos ajatellaan, että tämä elimistön tulehdusreaktion kohteena oleva antigeeni on jokin talirauhasen komponentti, miksi tulehdus alkaa ja keskittyy pään ja selän alueelle, eikä esimerkiksi raajojen alueelle? Talirauhaset mitä luultavimmin ovat rakenteeltaan melko samanlaisia ympäri kehoa. Poikkeavatko talirauhaset eri ihoalueilla? Onko antigeeni kuitenkin talirauhasen osa?

Tutkimusmielessä sairastuneilta koirilta voisi ottaa koepaloja ympäri kehoa, myös terveiltä alueilta, ja seurata, tuhoutuvatko kaikki talirauhaset ja talirauhasten kaltaiset rakenteen kaikkialta kehosta. Tätä olisi myös mielenkiintoista tutkia potilailla, jotka eivät saisi mitään hoitoa. Etenisikö sairaus joillain yksilöillä kaikkien talirauhasen tuhoon ja kaiken karvan irtoamiseen? Missä vaiheessa ja minkälaisia oireita koiralle aiheutuisi, jotta tutkimus pitäisi eettisistä syistä keskeyttää? Tällaisesta tutkimuksesta en kuitenkaan löytänyt tuloksia. Jos talirauhastulehdus on autoimmuunisairaus ja antigeeni olisi talirauhasen osa, olisi oletettavissa, että tulehdus pysyy yllä niin kauan, kuin antigeeniä on jäljellä.

Yhdeltä akitalta otettiin ruumiinavauksessa biopsioita usealta eri ihoalueelta (Reichler ym. 2001). Tällä koiralla talirauhaset puuttuivat korvalehdistä, leuasta, niskasta, selästä ja kivespusseista. Tulehdusreaktiota nähtiin lisäksi hännässä ja kurkunpäässä. Kirsun päällä nähtiin vain vähäistä tulehdusreaktiota. Perianaalialueella ja varpaissa ei nähty muutoksia. Biopsioissa silmäluomen Meibomin rauhaset, jotka ovat talirauhasten kaltaisia rakenteita, olivat normaalirakenteiset, vaikka silmäluomen talirauhaset olivat tuhoutuneet (Reichler ym. 2001, Dellman & Carithers 1996). Tämän perusteella voisi ajatella, että antigeeni ei ole rakenne, joka on yhteinen talirauhasille ja Meibomin rauhasille.

Koska varpaiden ja perineaalialueen ihossa ei tulehdusmuutoksia nähty, voisi kuvitella alueiden säästyneen vain siksi, ettei tulehdus ole jostain syystä levinnyt sinne saakka. Kenties eri ihoalueet ovat keskenään erilaisia ja tämän vuoksi talirauhastulehdus alkaa ja pahenee ensin tietyillä ihoalueilla. Paikallishoidolla saadut hyvät hoitotulokset saavat pohtimaan, mikä oikeastaan vaikuttaa tulehduksen etenemiseen ja kliinisiin oireisiin? Lortzin ym. (2010) tutkimuksessa paikallishoidon huomattiin vähentävän tulehdusreaktiota ja lisäävän jonkin verran talirauhasten määrää. On myös arveltu, että ihossa talirauhastulehduksen seurauksena havaittavat muutokset edelleen pahentaisivat talirauhasiin kohdistuvaa tulehdusreaktiota (Angus 2009). Mielenkiintoista olisi saada selville, mitkä tekijät vaikuttavat siihen, että muutokset alkavat pään ja selän alueelta raajojen talirauhasten säästyessä. Tällöin ehkä ymmärrettäisiin, mikä tulehdusreaktiolle altistaa, mikä muuttaa subkliiniset muutokset kliiniseksi ja mikä pahentaa kliinisiä oireita.

12.7 Pohdintaa karvattomuuden syistä

Karvojen lähdön ja siitä seuraavan karvattomuuden on ajateltu johtuvan karvan juurituppea ympäröivästä arpeutumisesta (Dunstan & Hargis 1995). Karvan juurituppea ympäröivä sidekudoistuminen voi häiritä karvatupen normaalia toimintaa ja johtaa karvan kasvun pysähtymiseen lepoaiheeseen tai pitkälle edenneenä jopa karvan juuritupen dysplasiaan tai atrofiaan (Linek ym. 2005, Sousa 2006). Karvan dysplasialla tarkoitetaan kasvuhäiriötä tai kehityshäiriötä ja atrofialla surkastumista (Duodecim 2005). Yleisesti ottaen tekijät, jotka säätelevät karvan juuritupen sykliä eroavat niistä tekijöistä, jotka säätelevät karvan juuritupen muotoa. Muutokset niissä tekijöissä, esimerkiksi hormoneissa, jotka kontrolloivat karvafollikkelin sykliä johtavat follikulaariseen atrofiaan. Sen sijaan muutokset niissä tekijöissä, jotka säätelevät karvafollikkelin rakennetta johtavat follikulaariseen dysplasiaan. (Muller ym. 2000)

Villakoirilla tavattava suorentuva karva voisi olla mahdollinen sidekudoistumisesta johtuva karvafollikkelin dysplastisen häiriön seuraus, jolloin karva pystyy kasvamaan, mutta se ei vastaa muodoltaan täysin normaalia. Tiedetään nimittäin, että karvan juuritupet, jotka ovat suorina, tuottavat suorina karvoja ja spiraalimaiset karvan juuritupet tuottavat kiharia karvoja (Muller ym. 2000). Kenties karvan juuritupen ympärille muodostuva sidekudos voi muuttaa

karvanjuuritupen rakennetta ja tämä voisi johtaa suurempiin karvan juurituppiin ja siten karva voisi muuttua suuremmaksi. Mikäli karvafollikkeli atrofioiduu, ei se mitä luultavimmin tuota uusia karvoja. Sidekudoistuminen voisi myös tuhota karvafollikkelin niin perusteellisesti, että uuden karvan muodostaminen epäonnistuu. Koska karvan kasvu voi jossain määrin palautua, on esitetty, että karvattomuus ei johdu ainoastaan karvan juuritupen tuhoutumisesta, vaan että karvan juurituppea ympäröivä sidekudoistuminen häiritseisi näillä alueilla olevien kantasolujen toimintaa (Dunstan & Hargis 1995).

Vaikka ajatusta ei suoranaisesti tuotu esiin talirauhastulehdusta koskevassa kirjallisuudesta, ei tutkielman kirjoittaja pidä mahdottomana, että arpeutumisen lisäksi karvafollikkelien ympärillä meneillään oleva tulehdusreaktio voisi olla osasy syy karvattomuuteen. Karvojen kasvusta tiedetään seuraavaa. Karvafollikkelin täytyy yhä uudestaan käynnistää uusi kasvuvaihe tuottaakseen uusia karvoja. Karvafollikkelin syklin ja karvan kasvun säätely on erittäin monimutkaista ja vielä huonosti tunnettua. Nykyään tiedetään, että syklin eri vaiheiden suhteelliseen keston vaikuttaa muun muassa valojakso, ympäristön lämpötila, ravinto, hormonit, terveys, perimä, yksilön ikä, kehon alue, rotu, sukupuoli sekä fysiologisten ja patologisten tekijät. Myös karvafollikkelin, karvanystyn ja muiden solujen, kuten lymfosyyttien, makrofagien ja mastosolujen tuottamien kasvutekijöiden ja sytokiinien on ajateltu vaikuttavan karvojen kasvuun. Esimerkiksi karvafollikkelin ja sitä ympäröivän mesenkyymien alueelle on paikallistettu monia kasvutekijöitä ja reseptoreita, jotka ovat näyttäneet säätelevän solujen jakautumista ja kollagenaasien vapautusta viljellyissä karvafollikkeleissa. Lisäksi on havaittu, että etenkin siirtymävaiheen (katageenivaihe) aikana karvan kasvua säätelee MHC I:n ekspression, kondroiittiproteglykaanien ja makrofagien keskinäinen vuorovaikutus. (Muller ym. 2000)

Tämän perusteella ainakin tutkielman kirjoittajasta vaikuttaisi mahdolliselta, että tulehdusreaktio ja sen välittäjäaineet voisivat johtaa karvan kasvun pysähtymiseen, karvan irtoamiseen, estää uuden karvasyklin käynnistymisen ja johtaa siten karvattomuuteen. Villakoirilla on havaittu, että niillä yksilöillä, joilla oli kliinisesti runsasta karvojen lähtöä, oli histologisesti myös intensiivisempi ja diffuusimpi tulehdusreaktio sekä enemmän arpeutumismuutoksia (Dunstan & Hargis 1995). Ainakin tutkielman kirjoittajan käsityksen mukaan karvattomuutta esiintyy tulehdusreaktion aikana eikä vain vasta arpeutumisen

ilmettyä. Lisäksi tulehdusreaktion hillitseminen esimerkiksi siklosporiinilääkityksellä voi palauttaa karvan kasvua. Siklosporiini tuskin poistaisi arpeutumismuutoksia. Tätä tukevaa todistusaineistoa ei löytynyt, mutta asiaa olisi mielenkiintoista tutkia lisää.

12.8 Missä sairauden vaiheessa koira ei enää vastaa hoitoon?

Talirauhastulehdusta koskevaa kirjallisuutta lukiessa on tullut vaikutelma, että mikäli tulehdusreaktiokin on hävinnyt ja koiralla on ollut kliinisiä oireita vuosien ajan, on epätodennäköistä, että hoidolla saataisiin mainittavia tuloksia tai ainakaan täydellistä paranemista. Samoin on yksilöitä, jotka eivät vastaa yhteenkään käytössä olevaan hoitomuotoon. Olisi tärkeää selvittää, mikä tekee kliinisistä muutoksista pysyviä ja palautumattomia? Mikä on se piste, ettei hoitoon enää vastata? Missä sekä kliinisessä että histologisesti nähtävässä sairauden vaiheessa näin tapahtuu? Vielä ei myöskään tiedetä, mikä aiheuttaa sen, etteivät talirauhaset enää regeneroidu. Sitä ei myöskään tiedetä, miksi talirauhaset regeneroituvat joillakin yksilöillä. Miten osaisimme ennustaa ja arvioida, mikä koirayksilö vastaa hoitoon? Kysymyksiin ei kuitenkaan löytynyt vastauksia kirjallisuudesta.

Jotta tämä saataisiin selville, olisi hyvä tietää, mikä saa aikaan talirauhastulehduksessa kliiniset muutokset? Mitä vaaditaan, että subkliiniset muutokset muuttuvat kliinisiksi muutoksiksi? Estääkö esimerkiksi tulehdusreaktio ja sen välittäjäaineet karvan kasvun käynnistymisen? Muuttuvatko muutokset pysyviksi, kun karvan juuritupen rakenne häiriintyy sidekudoistumisen vuoksi? Tuhoako tulehdusreaktio alueella sijaitsevat kantasolut, mikä estää karvan uudelleen kasvun ja talirauhasten regeneroitumisen? Jos tämä piste saataisiin selville, olisi myös aiheellista selvittää, mikä on kliinisen kuvan korrelaatio histologisen kuvan kanssa. Jos vain seurataan kliinisessä kuvassa havaittavia muutoksia, voiko talirauhastulehdus edetä salakavalasti sellaiseen pisteeseen, että kliiniset muutokset eivät ole enää parannettavissa? Pitäisikö potilailla seurata myös histologista kuvaa, jotta tietäisi, miten hoito vaikuttaa tulehdusreaktioon ja talirauhasiin? Mikäli näihin kysymyksiin saataisiin vastauksia, voitaisiin hoidon seuranta varten kehittää kriteerejä ja toimintamalleja.

Jos tietäisimme, minkä histologisten ja kliinisten muutosten jälkeen sairauden aiheuttamat muutokset ovat pysyviä, voisi eläinlääkäri paremmin arvioida, milloin hoito kannattaa viimeistään aloittaa, jotta koiran kliininen kuva voisi palautua mahdollisimman normaaliksi. Tällöin myös immunosuppressiivisen lääkityksen tarve ja ajoitus osattaisiin paremmin määrittää, eikä lääkettä tarvitsisi antaa jatkuvasti. Useinhan turkki voi aluksi vain harventua eikä tämä välttämättä haittaa sen enempää koiraa kuin omistajaakaan. Mikäli bakteeritulehdukset saadaan hallintaan vähemmillä ponnistuksilla, ei omistaja välttämättä koe mielekkääksi karvan kasvun palauttamiseksi tehtävää työlästä paikallishoitoa sekä kallista ja mahdollisesti sivuvaikutuksia aiheuttavaa siklosporiinilääkitystä. Samoin tiedettäisiin, milloin hoitoa ei kannata aloittaa tai jatkaa, ja ennusteen antaminen yksilötasolla helpottuisi huomattavasti.

13 KIRJALLISUUSLUETTELO

Akita Ry. Jalostuksen tavoiteohjelma akitalle 2009 - 2013. 2009.

<http://www.akitayhdistys.fi/images/stories/jto/JTO20092013v1.1.pdf>, haettu 20.8.2012.

Akita Ry. Terveysrekisteri. 18.10.2011. <http://www.akitayhdistys.fi/rodusta/sa-a-uds-rekisteri>, haettu 20.8.2012.

American Kennel Club Canine Health Foundation. Funded research.

http://www.akcCHF.org/research/funded-research/?grant_status=&needs_funding=&breed=&research_area=&disease=184792534, haettu 30.8.2012.

Angus J. How I treat sebaceous adenitis (S27Pe). Western veterinary conference. 2009.

<http://www.vin.com>, haettu 7.1.2010.

Baer K, Shoulberg N, Helton K. Sebaceous adenitis-like skin disease in two cats. *Vet Pathol* 1993, 30: 437.

Cantagallo KL, Jericó MM, Rolan RT. Sebaceous adenitis: a new therapy option – case report. *Proceedings of the World Congress of World Small Animal Veterinary Association, São Paulo, Brasilia, 2009.* <http://www.vin.com>, haettu 1.3.2010.

Carothers MA, Kwochka KW, Rojko JL. Cyclosporine-responsive granulomatous sebaceous adenitis in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1991, 198: 1645 - 1648.

Dellman H-D, Carithers JR. *Cytology and microscopic anatomy.* William & Wilkins, Philadelphia 1996.

DeManuelle T, Rothstein E. Food allergy and nutritionally related skin disease. Teoksessa: Thoday KL, Foil CS, Bond R (toim.) *Advances in Veterinary Dermatology.* Vol. 4. Blackwell Science, Oxford 2002: 224 - 230.

Dunstan RW, Hargis AM. The diagnosis of sebaceous adenitis in Standard Poodle dogs. Teoksessa: Bonangura JD (toim.) Kirk's current veterinary therapy. 12. p. WB Saunders, Philadelphia 1995: 619 - 622.

Duodecim. Lääketieteen termit. 4. p. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki, 2005.

Florizoone K. Thymoma-associated exfoliative dermatitis in a rabbit. *Vet Dermatol* 2005, 16: 281 - 284.

Florizoone K, van der Luer R, van den Ingh T. Symmetrical alopecia, scaling and hepatitis in a rabbit. *Vet Dermatol* 2007, 18: 161 - 164.

Frazer MM, Schick AE, Lewis TP, Jazic E. Sebaceous adenitis in Havanese dogs: a retrospective study of the clinical presentation and incidence. *Vet Dermatol* 2011, 22: 267 - 274.

Greer KA, Cargill EJ, Cox ML, Clark LA, Tsai KL, Credille KM, Dunstan RW, Venta PJ, Murphy KE. Digging up the canine genome – a tale to wag about. *Cytogenet Genome Res* 2003, 102: 244 - 248.

Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, Affolter VK. Skin diseases of the dog and cat: clinical and histopathologic diagnosis. 2. p. Blackwell Science, Oxford 2005.

Havannalaiset Ry. Jalostuksen tavoiteohjelma vuosille 2009 - 2013. 2007.

<http://www.bichonhavanais.fi/Jalostus/JTO.pdf>, haettu 20.8.2012.

Hernblad Tevell E, Bergvall K, Egenvall A. Sebaceous adenitis in Swedish dogs, a retrospective study of 104 cases. *Acta Vet Scand* 2008, 50: 11.

Japanese Akita Inu Club. Japanese Akita Inu Club Newsletter. Issue 2. 2007.

http://www.japaneseakita-inu.co.uk/Files/Newsletters/02_aug07.pdf, haettu 24.8.2012.

Jassies-van der Leer A, van Zeeland Y, Kik M, Schoemaker N. Successful treatment of sebaceous adenitis in a rabbit with ciclosporin and triglycerides. *Vet Dermatol* 2008, 20: 67 - 71.

Kwochka KW. Retinoids in dermatology. Teoksessa: Kirk RW (toim.) *Kirk's Current Veterinary Therapy X*. 10. p. WB Saunders Co, Philadelphia 1989: 553 - 560.

Lam ATH, Affolter VK, Outerbridge CA, Gericota B, White SD. Oral vitamin A as an adjunct treatment for canine sebaceous adenitis. *Vet Dermatol* 2011, 22: 305 - 311.

Linek M, Boss C, Haemmerling R, Hewicker-Trautwein M, Mecklenburg L. Effects of cyclosporine A on clinical and histologic abnormalities in dogs with sebaceous adenitis. *J AmVet Med Assoc* 2005, 226: 59 - 64.

Linek M. Sebaceous adenitis in the dog. *Veterinary Focus* 2008, 18: 12 - 16.

Lortz J, Favrot C, Mecklenburg L, Nett C, Rüfenacht S, Seewald W, Linek M. A multicentre placebo-controlled clinical trial on the efficacy of oral ciclosporin A in the treatment of canine idiopathic sebaceous adenitis in comparison with conventional topical treatment. *Vet Dermatol* 2010, 21: 593 - 601.

Marshall C, Williams J. Re-establishment of hair growth, skin pliability and apparent resistance to bacterial infection after dosing fish oil in a dog with sebaceous adenitis. Teoksessa: Tschärner C, Halliwell REW (toim.) *Advances in Veterinary Dermatology*. Vol. 1. Ballière Tindall, London 1990: 446.

Martins C, Tellechea O, Mariano A, Baptista AP. Sebaceous adenitis. *J Am Acad Dermatol* 1997, 36: 845 - 846.

McGavin MD, Zachary JF. *Pathologic basis of veterinary diseases*. 4. p. Mosby Elsevier, Missouri 2007.

Moriello KA. Dermatology update: applying recent advances to practice. *Vet Med -US* 1989, 84: 1075 - 1080.

Muller GH, Kirk RW, Scott DW, Miller HW, Griffin CE. *Small animal dermatology*. 6. p. Saunders, Philadelphia 2000.

Nett CS. Canine sebaceous adenitis and other scaling disorders. *Proceedings of the 6th World Congress of Veterinary Dermatology, Hong Kong, Kiina 2008*: 241 - 245.

Noli C, Toma S. Three cases of immune-mediated adnexal skin disease treated with cyclosporin. *Vet Dermatol* 2006, 17: 85 - 92.

Orthopedic Foundation for Animals. About sebaceous adenitis.
http://www.offa.org/sa_info.html, haettu 20.8.2012.

Osborne C. Sebaceous adenitis in a 7-year-old Arabian gelding. *Canadian Vet J* 2006, 47: 583 - 586.

Patel A, Forsythe P, Smith S. *Small animal dermatology*. Elsevier, Edinburgh 2008.

Paterson S. Successful therapy of sebaceous adenitis with topical cyclosporine in 20 dogs. *Vet Dermatol* 2004, 15: 64.

Pedersen NC. Determining whether risk for sebaceous adenitis of Standard Poodles is associated with a specific DLA class II genotype.
http://www.vetmed.ucdavis.edu/CCAH/local-assets/pdfs/sebaceous_adenitis_PROJECT_DESCRIPTION_3-31-2010.pdf, haettu 31.3.2010.

Pedersen NC, Liu H, McLaughlin B, Sacks BN. Genetic characterization of healthy and sebaceous adenitis affected Standard Poodles from the United States and the United Kingdom. *Tissue Antigens* 2012, 80: 46 - 57.

Power HT, Ihrke PJ. Synthetic retinoids in veterinary dermatology. *Vet Clin North Am-Small* 1990, 20: 1525 - 1539.

Reichler IM, Hauser B, Schiller I, Dunstan RW, Credille KM, Binder H, Glaus T, Arnold S. Sebaceous adenitis in the Akita: clinical observations, histopathology and heredity. *Vet Dermatol* 2001, 12: 243 - 253.

Renfro L, Kopf AW, Gutterman A, Gottlieb GJ, Jacobson M. Neutrophilic sebaceous adenitis. *Arch Dermatol* 1993, 129: 910 - 911.

Robson DC, Burton GG. Cyclosporin: applications in small animal dermatology. *Vet Dermatol* 2003, 14: 1-9.

Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. *Histology: a text and atlas with cell and molecular biology*. 4. p. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2003.

Rosser EJ, Dunstan RW, Breen PT, Johnson GR. Sebaceous adenitis with hyperkeratosis in the Standard Poodle: a discussion of 10 cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 1987, 23: 341 - 345.

Rosser EJ. Sebaceous adenitis. *Teoksessa: Kirk RW, Bonagura JD (toim.) Kirk's Current Veterinary Therapy XI*. 11. p. WB Saunders Co, Philadelphia 1992: 534 - 536.

Rosser EJ. Therapy for sebaceous adenitis. *Teoksessa: Bonagura JD (toim.) Kirk's Current Veterinary Therapy XIII*. 13. p. WB Saunders Co, Philadelphia 2000: 572-573.

Rosser EJ. Sebaceous adenitis. *Teoksessa: Bonagura JD, Twedt DC (toim.) Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. 14. p. WB Saunders Co, Philadelphia, 2009: 451 - 453.

Rybnicek J, Affolter VK, Moore PF. Sebaceous adenitis: an immunohistological examination. Teoksessa: Kwochka KW, Willemse T, von Tscharner C (toim.) Advances in veterinary dermatology. Vol. 3. Butterworth Heinemann, Oxford 1998: 539 - 540.

Sanz Trelles A, Gómez Moyano E. A new case of neutrophilic sebaceous adenitis: A photodermatosis? J Am Acad Dermatol 2009, 60: 887 - 888.

Scarff DH. Sebaceous adenitis in the Standard Poodle. Vet Rec 1994, 135: 264.

Scott DW. Granulomatous sebaceous adenitis in dogs. J Am Anim Hosp Assoc 1986, 22: 631 - 634.

Scott DW. Sterile granulomatous sebaceous adenitis in dogs and cats. Vet Annu 1993, 33: 236 - 243.

Sjaastad ØV, Hove K, Sand O. Immunology. Teoksessa: Steel C (toim.) Physiology of domestic animals. Scandinavian Veterinary Press, Oslo 2003: 306 - 322.

Sousa CA. Sebaceous adenitis. Vet Clin N Am-Small 2006, 36: 243 - 249.

Spaterna A, Antognoni MT, Cappuccini S, Tesei B. Sebaceous adenitis in the dog: three cases. Vet Res Commun 2003, 27: 441 - 443.

Stewart LJ. Newly reported skin disease syndromes in the dog. Vet Clin N Am-Small 1990, 20: 1603-1613.

Stewart LJ, White SD, Carpenter JL. Isotretinoin in the treatment of sebaceous adenitis in two Vizslas. J Am Anim Hosp Assoc 1991, 27: 65 - 71.

Suomen Villakoirakerho Ry. Villakoirien jalostuksen tavoiteohjelma 2007 - 2011. 2006. <http://www.villakoirakerho.com/JALOSTUKSEN%20TAVOITEOHJELMA.pdf>, haettu 20.8.2012.

Suomen Villakoirakerho Ry. Terveys sivusto. 19.8.2008.
<http://villakoirakerho.com/terveys/sasairaat.htm>, haettu 20.8.2012.

Suomen Villakoirakerho Ry. Jalostusohje. 25.1.2011.
<http://www.villakoirakerho.com/jalostusohj.htm>, haettu 20.8.2012.

The Merck Veterinary Manual. Nutrition in hepatic disease in small animals. 2012.
http://www.merckmanuals.com/vet/digestive_system/hepatic_disease_in_small_animals/nutrition_in_hepatic_disease_in_small_animals.html?qt=niacinamide&alt=sh, haettu 24.8.2012a.

The Merck Veterinary Manual. Immunomodulators for integumentary diseases. 2012.
http://www.merckmanuals.com/vet/pharmacology/systemic_pharmacotherapeutics_of_the_integumentary_system/immunomodulators_for_integumentary_diseases.html?qt=%20niacinamide&alt=sh, haettu 24.8.2012b.

The Poodle Club of America. Update On Sebaceous Adenitis. 2006.
<http://www.poodleclubofamerica.org/healthsa.htm>, haettu 24.8.2012.

Varjonen K, Rest J, Bond R. Alopecia in a black Labrador retriever associated with focal sub-follicular panniculitis and sebaceous adenitis. *Vet Dermatol* 2010, 21: 415 - 419.

Vercelli A, Cornegliani L, Tronca L. Sebaceous adenitis in three related Hovawart dogs. *Vet Dermatol* 2004, 15: 52.

White SD, Rosychuk RAW, Scott KV, Hargis AM, Jonas L, Trettien A. Sebaceous adenitis in dogs and results of treatment with isotretinoin and etretinate: 30 cases (1990 - 1994). *J Am Vet Med Assoc* 1995, 207: 197 - 200.

White SD, Linder KE, Schultheiss P, Scott KV, Garnett P, Taylor M, Best SJ, Walder EJ, Rosenkrantz W, Yaeger JA. Sebaceous adenitis in four domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Vet Dermatol* 2000, 11: 53 - 60.

World Union of Akita Clubs. Interim Findings of the Research Project on SA. 2004.
<http://www.wuac.info/images/Studie/SAEN3.pdf>, haettu 28.8.2012.

World Union of Akita Clubs. Sebaceous adenitis (SA) research. Wiesbaden. 2007.
<http://www.wuac.info/images/Studie/SAWiesbaden2007EN1.pdf>, haettu 24.8.2012.

Zur G, Botero-Anug A-M. Severe ulcerative and granulomatous pinnal lesions with granulomatous sebaceous adenitis in unrelated Vizslas. J Am Anim Hosp Assoc 2011, 47: 455 - 460.