

HELSINGIN YLIOPISTO

# **Gastroduodenaaliset mahahaavat koiralla**

Kirjallisuuskatsaus

ELK Iida Eskola

Eläinlääketieteen lisensiaatintutkielma

Eläinlääketieteellinen patologia ja parasitologia

Eläinlääketieteellisten biotieteiden osasto

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Helsingin Yliopisto

2025

**Tiedekunta:** Eläinlääketieteellinen tiedekunta

**Koulutusohjelma:** Eläinlääketieteen lisensiaatin koulutusohjelma

**Opintosuunta:** Eläinlääketieteellinen patologia ja parasitologia

**Tekijä:** Iida Eskola

**Työn nimi:** Gastroduodenaaliset mahahaavat koiralla

**Työn laji:** Eläinlääketieteen lisensiaatintutkielma

**Kuukausi ja vuosi:** 2/2025

**Sivumäärä:** 36

**Avainsanat:** koira, mahalaukku, mahahaava, maha-suolikanavahaava, melena

**Työn johtaja:** Professori Antti Sukura

**Ohjaaja:** Yliopistonlehtori Heli Nordgren

**Säilytyspaikka:** Helsingin yliopiston kirjasto, E-thesis

**Tiivistelmä:**

Tässä kirjallisuuskatsaustutkielmassa käsitellään koiran gastroduodenaalisia mahahaavoja patologian näkökulmasta. Mahahaavaumat ovat merkittävä sairaus koirilla heikentäen niiden hyvinvointia. Tila voi pahimmillaan johtaa henkeä uhkaavaan mahalaukun tai duodenumin perforaatioon. Koirien rodulla, iällä tai sukupuolella ei ole todettu olevan yhteyttä mahahaavan esiintyvyyteen. Tunnistamalla mahahaavojen taustatekijät sekä ymmärtämällä mahahaavojen patogeneesia voidaan mahdollisesti ennaltaehkäistä mahahaavojen syntyä. Hypoteesina tutkielmalla on, että koiran maha-suolikanavahaavan etiologia on monitekijäinen ja leesioin lokalisaation perusteella voidaan erotella eri etiologioita.

Mahaahaava on mahalaukun tai duodenumin seinämän limakalvovaurio, joka altistaa limakalvonalaikerroksen tai syvemmät seinämän kerrokset mahahapolle. Koiran maha-suolikanavahaava on patofysiologialtaan monitekijäinen sairaus. Mahahaavan patofysiologian taustalla on yleisimmin mahalaukku suojaavan limakalvoesteen toiminnan heikentyminen jonkin häiriön seurauksena. Toinen tunnettu mekanismi mahahaavan syntyyn on mahahappojen liikaeritys. Limakalvon uusiutumisella on merkittävä tehtävä normaalin mahalaukun ja duodenumin seinämärakenteen ylläpidossa ja heikentynyt limakalvon uusiutuminen voikin edesauttaa limakalvovaurion syntymistä.

Yleisimpiä mahahaavojen aiheuttajia ovat tulehduskipulääkkeet, kortikosteroidit sekä kasvainsairaudet. Tulehduskipulääkkeet ja kortikosteroidit ovat yleisesti käytössä eläinlääketieteessä. Lääkkeiden aiheuttamaa riskiä mahahaavalle voidaan vähentää välttämällä tarpeettoman pitkiä kuureja, valitsemalla maha-suolikanavan limakalvolle turvallisempia lääkkeitä ja ohjeistamalla koiran omistajaa lääkityksen toteuttamisesta. Mahahaavamuutosten ehkäisemiseksi tulee välttää kortikosteroidin ja tulehduskipulääkkeen yhteiskäyttöä. Mahalaukun primäärit kasvaimet ja muualla elimistössä sijaitsevat mastsolukasvaimet tai gastrinooma voivat aiheuttaa mahahaavan. Kasvaintyyppin mukaan mahahaava voi syntyä kasvaimen vaikuttaessa suoraan mahalaukun limakalvoon tai välillisesti lisäämällä suolahapon tuottoa mahalaukussa. Myös stressin, systeemisairauksien,

mahalaukun helikobakteeri-infektion ja äärimmäisen urheilun tiedetään olevan mahdollisesti yhteydessä mahahaavan syntyyn. Ymmärrys näiden tekijöiden merkittävydestä mahahaavan syntyyn on kuitenkin vielä epäselvää ja vaatii erityisesti lisätutkimuksia.

Mahahaavamuutoksen sijainnin perusteella voidaan tehdä joitakin päätelmiä haavauman etiologiasta. Kaikkien yleisten mahahaavan aiheuttajien kohdalla on kuvattu mahahaavan tyyppipaikkoja mahalaukussa ja/tai duodenumissa. Haavauman taustalla oleva tekijä voi kuitenkin aiheuttaa haavaumia myös laajalti eri puolille maha-suolikanavaa, ilman yhtä tiettyä tyyppipaikkaa. Koira voi olla oireeton, vaikka mahahaava olisi merkittävä ja siksi mahahaavan keston arvioinnissa leesion makroskooppinen ja histologinen tutkiminen on hyödyllistä. Histologia antaa myös tarkan selvityksen leesion laadusta mahalaukun kasvainten kohdalla. Tutkittaessa koiran maha-suolikanavan koepaloja tai ruoansulatuskanavan avaustutkimuksessa tulisi löydökset suhteuttaa anamneesissa saataviin tietoihin esimerkiksi oirekuvasta, lääkityksistä ja muista sairauksista, sillä anamneesi tukee tutkimuksien tuloksia ja päätelmiä mahahaavan etiologiasta. Eläinlääkärin on tärkeää osata epäillä mahahaavamuutosta ajoissa, sillä koiran ennuste on riippuvainen mahahaavan syvyydestä sekä taustalla olevan aiheuttajan hallintaan saamisesta.

# Sisällysluettelo

<b>1</b>	<b>Johdanto</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Kirjallisuuskatsaus</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Koiran mahalaukku</b>	<b>3</b>
2.1.1	Mahalaukun sijainti vatsaontelossa ja sen makroskooppinen rakenne	3
2.1.2	Mahalaukun histologinen rakenne	5
2.1.3	Mahalaukun normaali fysiologia	9
<b>2.2</b>	<b>Koiran duodenum</b>	<b>11</b>
2.2.1	Duodenumin anatomia ja makroskooppinen rakenne	11
2.2.2	Duodenumin histologinen rakenne	12
2.2.3	Duodenumin normaali fysiologia	13
<b>2.3</b>	<b>Mahahaavan patogeneesi</b>	<b>14</b>
2.3.1	Limakalvon suojaimekanismit mahahaavan ehkäisyssä	14
2.3.2	Limakalvon uusiutuminen	16
2.3.3	Mahahappojen liikatuotanto	17
<b>2.4</b>	<b>Mahahaavan tekijät ja niiden fysiologiset vaikutukset</b>	<b>18</b>
2.4.1	Lääkeaineet	18
2.4.2	Infektiiviset tekijät mahahaavan taustalla	21
2.4.3	Neoplastiset muutokset koiran mahahaavan taustalla	22
2.4.4	Muut mahahaavaan yhdistetyt tekijät	23
<b>2.5</b>	<b>Mahahaavan luokittelu</b>	<b>25</b>
2.5.1	Mahahaavan sijainti maha-suolikanavassa	25
2.5.2	Mahahaavan aiheuttaman limakalvovaurion syvyys	27
2.5.3	Mahahaavan kesto	27
2.5.4	Mahahaavan seuraukset	28
<b>2.6</b>	<b>Potilas vastaanotolla</b>	<b>29</b>
2.6.1	Mahahaavan oirekuva	29
2.6.2	Mahahaavan diagnosointi	29
<b>3</b>	<b>Pohdinta</b>	<b>32</b>
	<b>Lähteet</b>	<b>37</b>

# 1 Johdanto

Maha-suolikanavahaava on koirilla tärkeä ja patofysiologialtaan monitekijäinen sairaus, joka ilmenee ruoansulatuskanavan fysiologisen tasapainon häiriintyessä (Daure ym. 2017). Mahahaavaa sairastavien koirien rodulla, iällä tai sukupuolella ei ole todettu olevan yhteyttä mahahaavan esiintyvyyteen (Amorim ym. 2016), mutta mahahaava on yleisempi aikuisilla koirilla kuin pennuilla (Parrah ym. 2013). Yleisin mekanismi mahahaavan syntyyn on mahalaukun limakalvoa suojaavan limakalvoesteen toiminnan heikentyminen jonkin häiriön seurauksena (Parrah ym. 2013). Mahalaukun limakalvoeste on useista fysikaalisista ja kemiallisista tekijöistä koostuvaa suojausmekanismi ja merkittävä mahalaukun limakalvokerroksen suoja (Tolbert 2024). Toinen tunnettu mahahaavan taustalla oleva patofysiologinen syy voi olla mahahappojen liikaeritys (Gal ym. 2011). Limakalvon uusiutumisen rooli normaalin mahalaukun ja duodenumin seinämärakenteen ylläpidossa ja heikentynyt limakalvon uusiutuminen voi edesauttaa limakalvovaurion syntymistä (Laine ym. 2008).

Maha-suolikanavahaava voi olla seurausta esimerkiksi lääkeseinän käytöstä, kasvainsairaudesta, systeemisairaudesta tai stressistä (Washabau 2013). Tulehduskipulääkkeet ja kortikosteroidit ovat hyvin tunnettuja mahahaavan aiheuttajia koirilla ja yleensä mahahaava aiheutuu lääkeseinän ohjeiden vastaisesta käytöstä (Mabry ym. 2021, Rak ym. 2023). Kasvainsairauksista esimerkiksi mastsolukasvainten tiedetään aiheuttavan maha-suolikanavahaavaumia aktivoimalla mahalaukun suolahapon tuottoa vapauttamansa histamiinin vaikutuksesta (Sjaastad ym. 2016, de Nardi ym. 2022). Äärimmäisen urheilun, systeemisairauksien ja infektiivisten tekijöiden merkittävyyydestä ja mahahaavan aiheuttamasta patofysiologiasta ei ole vielä täyttä selkeyttä (Ritche ym. 2011, Jankowski ym. 2015, Pavlova ym. 2021, O’Kell ym. 2022, Tolbert 2024)

Mahaahaava voidaan luokitella anatomisen sijainnin, syvyyden sekä keston mukaan (Parrah ym. 2013). Mahahaavan anatominen sijainti vaihtelee tekijän mukaisesti (Amorim ym. 2016) ja patologisessa avaustutkimuksessa voidaan saada tietoa mahdollisesta mahahaavan aiheuttajasta jo makroskooppisesti muutoksen sijainnin perusteella. Syvyytensä mukaan mahahaava voidaan luokitella pinnallisesta yksinkertaisesta eroosiosta verta vuotavaan perforoituneeseen mahahaavaan (Uzal ym. 2017). Elävällä potilaalla gastroduodenaalisen

mahahaavan diagnoosi perustuu kliinisiin oireisiin sekä mahdolliseen maha-suolikanavan tähytykseen ja koepaloihin (Washabau 2013, Willard 2019). Yleisiä mahahaavasta seuraavia kliinisiä oireita ovat ylemmän ruoansulatuskanavan verenvuodosta aiheutuvat melena, veriset oksennukset sekä vatsaontelon palpaatiokipu (Washabau 2013).

Mahahaavat ovat valitettavan yleisiä koirilla aiheuttaen kipua, alentaen hyvinvointia ja pahimmillaan johtaen kuolemaan. Aiheen taustojen tunteminen ja altistavien tekijöiden tunnistaminen auttaa haavaumien ehkäisyssä. Tämän liseniaatintutkielman tavoitteena on esitellä ja tutkia kirjallisuuden avulla mahahaavaa patologian näkökulmasta. Kirjallisuuskatsauksessa perehdytään mahalaukun ja duodenumin anatomiaan, histologiaan ja fysiologiaan sekä mahahaavan patogeneesiin. Mahahaavan synnyn ymmärtämisen kannalta on tärkeää käsitellä yleisimmät mahahaavan tekijät sekä niiden fysiologiset vaikutukset mahalaukun ja duodenumin limakalvolle. Lisäksi tutkielma esittelee mahahaavan luokittelun eri perustein. Tutkielmassa ei käsitellä mahahaavan hoitokäytäntöjä, mutta käydään läpi yleisimmät oireet ja diagnostiikkaa.

Kirjallisuuskatsauksen hypoteesina on, että koiran maha-suolikanavahaavan etiologia on monitekijäinen ja leesion lokalisaation perusteella voidaan erotella eri etiologioita.

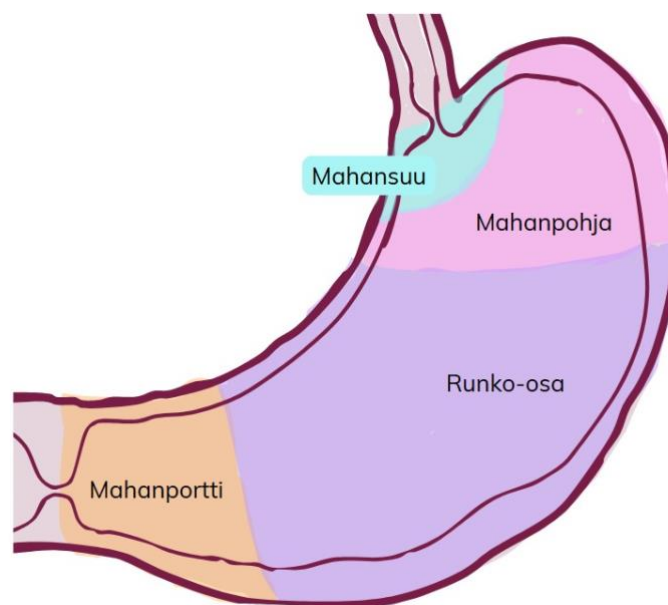
## 2 Kirjallisuuskatsaus

### 2.1 Koiran mahalaukku

#### 2.1.1 Mahalaukun sijainti vatsaontelossa ja sen makroskooppinen rakenne

Koiran mahalaukku on säkkimäinen ruoansulatuskanavan laajentuma nk. yksinkertainen mahalaukku. Yksinkertaisessa mahalaukussa on vain yksi lokero (König ym. 2020). Mahalaukku sijaitsee vatsaontelossa aivan pallean takana, (Sjaastad ym. 2016) ruokatorven ja ohutsuolten välissä (Evans ym. 2020). Se varastoi ja osittain sekoittaa ruokaa ja sen sisäpuolen rauhaset lisäävät ajoittain entsyymejä, limaa sekä suolahappoa mahalaukkuun (Evans ym. 2020).

Mahalaukku on jaettu anatomisesti alueisiin, jotka sulautuvat toisiinsa huomaamattomasti (Evans ja de Lahunta 2017). Mahalaukun neljä anatomista pääaluetta ovat oraalisiin mahansuun alue (*pars cardiaca*), mahanpohja (*fundus ventriculi*), runko-osa (*corpus ventriculi*) sekä aboraalisiin mahanportin alue (*pars pylorica*). Nämä muodostavat mahalaukun viskeraalisen ja parietaalisen pinnan sekä suuren ja pienen mahalaukun kaarteet (Evans ym. 2020, König ym. 2020) (Kuva 1).



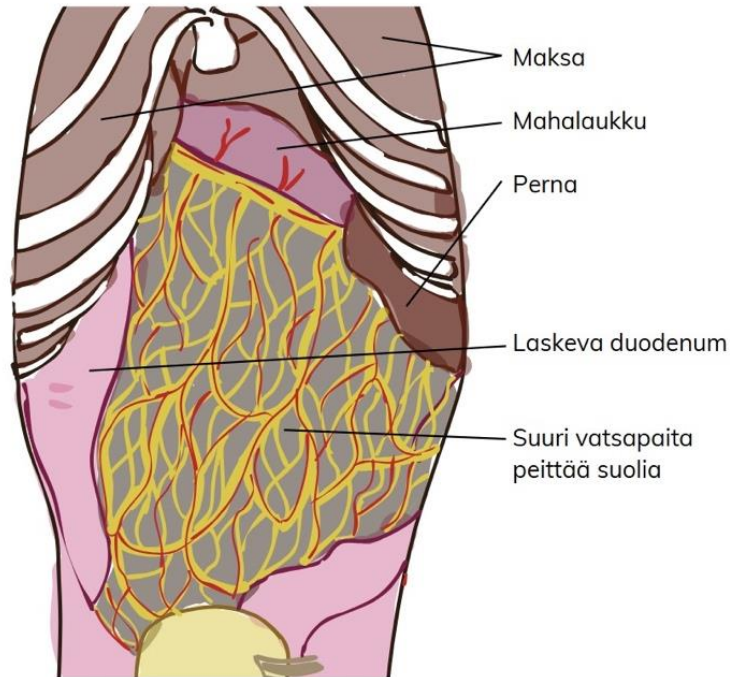
Kuva 1. Mahalaukku ja sen anatomiset pääalueet: mahansuu, mahanpohja, runko-osa ja mahanportti. Kuva on mukaelma Physiology of Domestic Animals- oppikirjan (3. p. sivu 677) kuvasta (Sjaastad ym. 2016).

Kohdassa, jossa ruokatorvi avautuu mahalaukkuun sijaitsee lihassoluja. Nämä lihassolut muodostavat sulkijalihaksen, jonka tehtävä on estää mahalaukun sisällön nouseminen takaisin ruokatorveen. Tätä liittymiskohtaa mahalaukkuun kutsutaan ruokatorven osaksi (*pars abdominalis oesophagi*) (Sjaastad ym. 2016). Mahansuun alue on mahalaukun anatomisesti pienin osa ja se sijaitsee lähimpänä ruokatorvea (Evans ja de Lahunta 2017) sulautuen yhteen ruokatorven kanssa (Evans ym. 2020). Mahanpohja on kupolin muotoinen alue, joka sijaitsee vasemmalla ja dorsaalisesti mahansuuhun nähden. Runko-osa on suuri alue keskellä mahalaukkuja, joka alkaa sen vasemmalla puolella sijaitsevasta mahanpohjasta kohti oikealla sijaitsevaa mahanporttia (Evans ja de Lahunta 2017). Mahanportin alue voidaan jakaa mahanportin soppiin (*antrum pyloricum*) sekä lähempänä ohutsuolen alkua sijaitsevaan mahanportin kanavaan (*canalis pyloricus*) (König ym. 2020), jotka yhdessä muodostavat distaalisesti noin kolmanneksen mahalaukusta (Evans ym. 2020). Yhdessä mahanportin soppi ja mahanportin kanava muodostavat mahanporttia kohti kraniaalisesti suuntautuvan epäsäännöllisen suppilon muodon (Evans ym. 2020). Mahansuun tavoin myös mahanporttia kontrolloidaan sulkijalihaksen eli sfinkterin avulla (König ym. 2020).

Mahalaukun viskeraalipinta (*facies visceralis*) on kupera ulkopinta, joka suuntautuu pääosin dorsaalisesti. Parietaalipinta (*facies parietalis*) suuntautuu vasemmalle, kraniaalisesti sekä ventraalisesti. Mahalaukun ollessa supistuneessa tilassa parietaalipinta on kontaktissa maksan kanssa. Laajentunut mahalaukku ulottuu maksan ulkopuolelle ja on kosketuksissa vatsaontelon seinämän kanssa. (Evans ym. 2020) (Kuva. 2).

Suuri mahalaukun kaarre (*curvatura ventriculi major*) on kuperan muotoinen linja mahalaukun ventraalipinnalla ulottuen mahansuusta mahanporttiin ja siihen kiinnittyy suuri vatsapaita. Pieni mahalaukun kaarre (*curvatura ventriculi minor*) on mahalaukun dorsaalipinnalla ja suuren kaarteeseen tavoin muodostuu mahansuun ja mahanportin välille. Pieni vatsapaita kiinnittyy pieneen mahalaukun kaarteeseen ja yhdistää pieneen kaarteeseen maksaan. Mahalaukun runko-osan ja mahanportin alueen välillä pienessä mahalaukun kaarteessa sijaitsee mahalaukun lovi (*incisura angularis*). (Evans ym. 2020, König ym. 2020). Loven voimakkuus vaihtelee yksilöittäin ja sillä voi olla merkitystä tähyystoimenpiteen onnistumisessa (König ym. 2020).

Mahalaukun seinämärakenne jaetaan neljään osaan: sisimpänä olevaan limakalvoon (*tunica mucosa*), limakalvonalaiskerrokseen (*tela submucosa*), lihaskerrokseen (*tunica muscularis*) sekä uloimpana sijaitsevaan mahalaukkua verhoavaan herakalvoon (*tunica serosa*) (Ross ja Pawlina 2016, König ym. 2020).



Kuva 2. Mahalaukun sijainti vatsaontelossa ventraalisesti kuvattuna. Tyhjä mahalaukku on pääosin kylkiluiden ja maksanlohkojen peittämä. Kuva on mukaelma oppikirjan Miller ja Evans' Anatomy of the Dog (5. p. sivu 721) kuvasta (Evans ym. 2020).

## 2.1.2 Mahalaukun histologinen rakenne

### 2.1.2.1 Mahalaukun sisäpintaa verhoava limakalvo

Mahalaukun sisäpinta on verhottu yksinkertaisella lieriöepiteelillä (König ym. 2020). Limakalvo muodostaa silminnähtäviä pitkittäissuuntaisia poimuja ja harjanteita mahalaukun luumenia kohden (Ross ja Pawlina 2016, Evans ym. 2020), jotka mahalaukun ollessa supistuneena ja tyhjänä voivat olla jopa 1 cm korkuisia (Evans ym. 2020). Nämä poimut mahdollistavat mahalaukun täyttymisen ja laajentumisen (Ross ja Pawlina 2016). Mahalaukun seinämä (*tunica mucosa gastrica*), lukuun ottamatta ruokatorven avautumiskohtaa, koostuu miljoonista kuoppamaisista rakenteista, joihin mahalaukun rauhaset avautuvat.

Mikroskooppisen pienet limakalvon uurteet ja matalat kuopat (*foveolae gastricae*) (König ym. 2020) lisäävät mahanesteen erittymisen käytössä olevaa pinta-alaa (Ross ja Pawlina 2016). Suurin osa mahanesteestä tuotetaan mahalaukun mahanpohjukan ja runko-osan alueilla, joissa myös suurin osa rauhasista sijaitsee (Sjaastad ym. 2016).

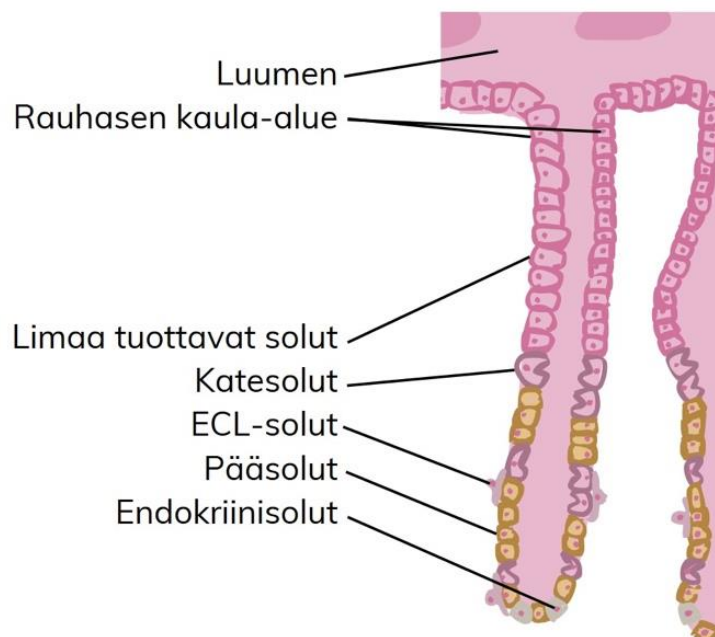
Mahalaukun limakalvo koostuu yksinkertaisen lieriöepiteelikerroksen lisäksi myös rauhaset sisältävästä limakalvon tukikerroksesta sekä limakalvon lihaskerroksesta (Evans ym. 2020). Epiteelikerroksen solut tuottavat paksua ja venyvää limaa, joka peittää epiteelisolut ja tekee niiden päälle suojaavan limakerroksen ruokapartikkelien mekaanista hankausta vastaan (Sjaastad ym. 2016). Limakerroksen korkeat bikarbonaatti- ja kaliumpitoisuudet suojaavat epiteelikerrosta mahanesteen happamuudelta (Ross ja Pawlina 2016) ja vähentynyt epiteelisolujen liman tuotto voikin johtaa mahahaavan syntyyn (Sjaastad ym. 2016).

Mahalaukun rauhaset (*glandulae gastricae*) ovat haarautuneita ja tubulaarisia rauhasia, jotka ulottuvat limakalvon lihaskerrokseen asti (Evans ym. 2020). Histologisesti mahalaukku voidaan jakaa kolmeen osaan limakalvon rauhasen sijainnin jakautumisen mukaisesti (König ym. 2020). Fundusrauhaset kattavat histologisesti suurimman alan, mahanpohjukan rauhasalueen (Ross ja Pawlina 2016), joka peittää noin 2/3 osaa mahalaukun limakalvon alasta (Liebich 2019). Kardiarauhaset muodostavat ruokatorven avautumiskohtaan ympärille rengasmaisen mahansuun rauhasalueen (Liebich 2019). Pylorusrauhaset sijaitsevat mahanportin sulkijalihaksesta proksimaalisesti ja muodostavat mahanportin rauhasalueen (Ross ja Pawlina 2016).

Fundusrauhaset koostuvat neljästä toiminnaltaan eroavasta solutyypistä: limaa tuottavat solut, pääsolut, katesolut sekä endokriinisolut, jotka kaikki yhdessä tuottavat mahalaukun mahanesteen (Sjaastad ym. 2016, Ross ja Pawlina 2016) (Kuva 3). Limaa tuottavat solut sijaitsevat rauhasen yläosassa kaula-alueella, lähellä rauhasen tiehyen avautumiskohtaa (König ym. 2020). Liman tuoton lisäksi nämä solut toimivat kantasoluina uusille mahalaukun epiteelisoluille (Sjaastad ym. 2016) ja voivat korvata myös syvemmillä sijaitsevia fundusrauhasen solutyyppejä (Liebich 2019). Fundusrauhasen pääsolut sijaitsevat syvemmissä osissa rauhasta (Ross ja Pawlina 2016) tuottaen pepsinogeenia, joka aktivoituu pepsiiniksi kontaktissa happaman mahanesteen kanssa (Sjaastad ym. 2016, Ross ja Pawlina 2016). Katesolut erittävät suolahappoa ja sisäistä tekijää eli glykoproteiinia, joka mahdollistaa

B12- vitamiinin imeytymisen (König ym. 2020). Katesolut sijaitsevat limaa tuottavien solujen tavoin rauhasen kaula-alueella ja lisäksi syvemmissä osissa rauhasta (Ross ja Pawlina 2016). Endokriinisolut sijaitsevat pääosin fundusrauhasen keskiosassa ja loppupäässä (Liebich 2019). Enterokromaffiinin kaltaiset solut eli ECL-solut tuottavat histamiinia ja ovat yksi endokriinisolutyyppi (Sjaastad ym. 2016).

Kardiarauhaset ovat putkimaisia ja haarautuneita rauhasia, jotka koostuvat pääosin emäksistä limaa tuottavasta rauhasepiteelistä (Liebich 2019). Limaa tuottavien solujen lisäksi kardiarauhasissa on satunnaisesti rauhasoluja (Ross ja Pawlina 2016). Rauhasolut tuottavat muun muassa serotoniinia, somatostatiinia ja endorfiineja, jotka imeytyvät mahalaukun seinämän pieniin verisuoniin ja ovat osa maha-suolikanavan endokriinista järjestelmää (Liebich 2019). Mahanportin alueen limakalvolla sijaitsevat pylorusrauhaset (König ym. 2020). Mahalaukun lisäksi pylorusrauhasia on myös pohjukaissuolen eli *duodenumin* limakalvonalaiskerroksessa (Evans ym. 2020). Pylorusrauhaset ovat haarautuneita, kiertyneitä, putkimaisia rauhasia, jotka muistuttavat toiminnaltaan epiteelikerroksen soluja. Pylorusrauhasten solut tuottavat epiteelikerroksen solujen tavoin viskoosista limaa, jonka tehtävä on suojata mahanportin alueen limakalvoa (Ross ja Pawlina 2016). Limaa tuottavien solujen lisäksi pylorusrauhasisissa on endokriinisia G-soluja, joiden tuottama gastriini stimuloi fundusrauhasten pääsolujen toimintaa (Liebich 2019).



Kuva 3. Yksinkertaistettu kuva mahanpohjukan rauhasalueen fundusrauhasesta ja sen eri tehtäviin erikoistuneista solutyypeistä. Kuva on mukaelma Physiology of Domestic Animals- oppikirjan (3. p. sivu 677) kuvasta (Sjaastad ym. 2016).

#### 2.1.2.2 Limakalvonalaiskerros limakalvon ja lihaskerroksen välissä

Mahalaukun limakalvonalaiskerros mukailee mahalaukun seinämärakenteen muotoa ja mahdollistaa mahalaukun kerrosten liikkumisen suhteessa toisiinsa (Liebich 2019). Limakalvonalaiskerros kiinnittyy tiukemmin yllä olevaan limakalvokerrokseen kuin alla olevaan lihaskerrokseen (Evans ym. 2020). Se koostuu vahvasta, mutta ohuesta kerroksesta löyhää sidekudosta, jonka verisuonet, rasvakudos ja hermot (König ym. 2020) yhdessä muodostavat Meissnerin plexuksen eli limakalvonalaispunoksen (Ross ja Pawlina 2016). Limakalvonalaiskerroksen hyvän verisuonituksen vuoksi (König ym. 2020) haavauma voi aiheuttaa koiralle verenhukkaa (Boysen 2015). Limakalvonalaiskerros erottuu limakalvokerroksesta limakalvon lihaskerroksella (*plexiform muscularis mucosae*), joka muodostaa mahalaukun sisäpinnalle pitkittäissuuntaisia poimuja mahalaukun ollessa tyhjä. Laskokset oikenevat ja katoavat mahalaukun laajentuessa (König ym. 2020).

#### 2.1.2.3 Mahalaukun lihaskerroksen histologinen rakenne

Mahalaukun lihaskerroksen tärkeimpiin tehtäviin kuuluu ruoan varastointi, ruokamassan hajottaminen ja sekoittaminen mahanesteeseen sekä mahalaukun tyhjentäminen ja ruokamassan kuljetus kohti duodenumia (Sjaastad ym. 2016). Lihaskerros koostuu kahdesta kerroksesta sileää lihaskudosta ja kerrosten rakenne vaihtelee eri osissa mahalaukua sen tehtävien mukaisesti (Ross ja Pawlina 2016, König ym. 2020). Ulomman ja sisemmän lihaskerroksen välissä kulkee gangliosoluista ja myelinisoitumattomista hermosäikeistä muodostunut lihaskerrosten välinen hermopunos (*plexus myentericus*), joka vastaa mahalaukun lihaskerrosten hermotuksesta (Ross ja Pawlina 2016).

Sisempi lihaskerros on rengasmaisen ja paksuuntuu kohti mahanporttia ja mahansuuta muodostaen mahansuun sulkijalihaksen (*m. sphincter cardiae*) sekä mahanportin sulkijalihaksen (*m. sphincter pylori*) (König ym. 2020). Ulompi pitkittäinen lihaskerros koostuu pitkittäisten lihassäikeiden lisäksi ulommista ja sisemmistä poikittaisista lihassäikeistä (Evans ym. 2020). Ulompi poikittainen lihaskerros yhdistyy ruokatorven ja pohjukaissuolen poikittaisiin lihaskerroksiin (König ym. 2020).

#### 2.1.2.4 Herakalvo verhoaa mahalaukun ulkopintaa

Herakalvo eli *tunica serosa* on hyvin ohut ja elastinen kerros, joka peittää mahalaukun ulkopintaa ja jatkuu mahalaukun pinnalta suurena ja pienenä vatsapaitana (Evans yms. 2020). Herakalvo kiinnittyy kauttaaltaan alla olevaan lihaskerrokseen lukuun ottamatta mahalaukun suurta ja pientä kaarretta, joihin vatsapaidat kiinnittyvät (Evans ym. 2020, König ym. 2020). Kiinnittyminen lihaskerrokseen tapahtuu sidekudoksisen *tela subserosan* avulla (Evans ym. 2020).

#### 2.1.3 Mahalaukun normaali fysiologia

Mahalaukku on erityselin, jonka tärkeisiin tehtäviin kuuluu muun muassa ruoan mukana tulleiden proteiinien hajotuksen aloittaminen, haitallisten mikrobien tuhoaminen, mahalaukun ja haiman hormonaalisen erityksen säätely sekä mahalaukun sisällön voitelu limalla (Washabau 2013). Mahalaukun limakalvon epiteelisolujen kannalta tärkeitä ovat limakalvon erityssolut, jotka tuottavat suojaavaa limaa suojaamaan epiteelisoluja mahanesteen happamalta suolahapolta (Sjaastad ym. 2016). Näistä edellä mainituista tehtävistä vastaa mahalaukun limakalvolla toimivat rauhaset ja niiden erilaistuneet solut (Washabau 2013), joita on käsitelty yllä.

##### 2.1.3.1 Mahanesteen tuotto ja erityys

Mahanesteen määrän ja happamuuden säätely on fysiologisesti monimutkaista ja vaatii toimiakseen neurokriinisten, endokriinisten ja parakriinisten mekanismien yhteistyötä (Washabau 2013). 25-kiloinen koira tuottaa vuorokaudessa 0,5–1 litraa mahanestettä ja suurin osa mahanesteen erityksestä tapahtuu tuntien sisällä ruoan syömisestä samalla, kun ruokamassaa hajotetaan mahalaukussa (Sjaastad ym. 2016). Mahaneste koostuu veden ja elektrolyyttien lisäksi suolahaposta, pepsiinistä, limasta ja sisäisestä tekijästä (intrinsic factor) (Ross ja Pawlina 2016). Mahanesteen elektrolyyttejä ovat muun muassa vety-, kloridi-, natrium- ja kalium-ionit (Liebich 2019).

Mahalaukun limakalvon rauhasen katesolujen päätehtävä on tuottaa mahalaukun sisältöä happamoittavaa suolahappoa mekanismeilla, jossa hiilihaposta erottuu vety- ja bikarbonaatti-ioneja (Washabau 2013, Sjaastad ym. 2016). Suolahapon happamoittavalla vaikutuksella on useita tärkeitä tehtäviä. Sen myötä inaktiivinen pepsinogeeni muuntuu pepsiiniksi, ruoan

mukana tulleet haitalliset mikrobit tuhoutuvat ja ruoan sisältämät proteiinit denaturoivat, jolloin niiden pilkkoutuminen helpottuu. Vaikka suolahapon tuotto on merkittävä ruoansulatuksen kannalta, sen happamuus on riski mahahaavan synnylle (Sjaastad ym. 2016).

Fundusrauhasten pääsolut (*exocrinocytus principalis*) tuottavat mahanesteen pepsinogeenin, jota kutsutaan inaktiivisessa muodossaan proentsyymiksi (Sjaastad ym. 2016). Inaktiivinen pepsinogeeni muuntuu aktiiviseksi pepsiiniksi vety-ionien happaman vaikutuksen myötä ja pepsiini toimii optimaalisesti, kun mahalaukun pH on 1–2 (Washabau 2013). Pepsiinin tuotto ja erityis inaktiivisessa muodossa on tarpeen mahalaukun suojaamiseksi, jotta voidaan välttyä sen proteiineja hajottavan vaikutuksen kohdistumisesta tuotosta vastaaviin pääsoluihin (Sjaastad ym. 2016).

Suolahapon tuotantoa stimuloidaan histamiinin, gastriinin ja asetyylikoliinin avulla (Sjaastad ym. 2016, Liebich 2019). Asetyylikoliinin ja gastriinin vaikutukset ovat riippuvaisia histamiinin samanaikaisesta stimulaatiosta (Uzal ym. 2016). Histamiinia vapautetaan mahalaukun pylorusrauhasten enterokromaffiinin kaltaisista soluista (ECL-solut) ja yhdessä G-soluista vapautuvan gastriinin kanssa ne stimuloivat katesolujen suolahappotuotantoa. Asetyylikoliini vapautuu kolinergisista neuroneista ja stimuloi fundusrauhasten pääsolujen tuottaman pepsinogeenin ja katesolujen tuottaman suolahapon eritystä (Sjaastad ym. 2016).

Suolahapon tuotannon kontrollointi voidaan jakaa kefaaliseen, gastriseen ja intestinaaliseen vaiheeseen (Liebich 2019). Kefaalisessa vaiheessa näkö-, haju-, ja makuaistien havaittavat muutokset sekä ruoan pureskelu johtavat vagushermon aktivoitumiseen. Tämä saa aikaan G-solujen gastriinin tuoton ja erityksen verenkiertoon, ECL-solujen histamiinin tuoton sekä näiden yhdessä katesoluja stimuloivan vaikutuksen eli suolahapon tuoton (Sjaastad ym. 2016). Gastrinen vaihe vastaa suolahapon tuotannosta sen ajan, kun ruokamassa on mahalaukussa (Liebich 2019). Sen aikaansaama suolahapon tuotanto on merkittävää, sillä se kattaa 50–60 % suolahapon kokonaistuotannosta (Washabau 2013). Mahalaukun laajeneminen ruokamassan vaikutuksesta ja proteiinien hajoamisesta syntyvät peptidit saavat aikaan vegaalisten ja paikallisten refleksien aktivoitumisen eli gastrisen vaiheen (Sjaastad ym. 2016). Asetyylikoliinin vapautuminen stimuloi katesolujen suolahappotuotantoa suoraan. Lisäksi asetyylikoliinin vapautuminen stimuloi gastriinin ja histamiinin vapautumista ja näin vaikuttaa myös epäsuorasti katesolujen aktivoitumiseen (Sjaastad ym. 2016). Intestinaalivaiheessa

mahalaukusta duodenumiin kuljetetut aminohapot (Washabau 2013) saavat aikaan ohutsuolessa gastriinin erityksen, mahalaukun liikkeiden asteittaisen hidastumisen (Liebich 2019) sekä mahalaukun mahanesteen tuotannon vähenemisen (Sjaastad ym. 2016).

Pepsinogeenia tuotetaan kefaalisen ja gastrisen vaiheen aikana yhtä aikaa suolahapon kanssa (Washabau 2013). Pepsinogeenin tuotannon säätelymekanismeja ei kuitenkaan tunneta yhtä selkeästi kuin suolahapon vastaavia (Sjaastad ym. 2016). Lisätutkimus voisi auttaa ymmärtämään mahahaavan patogeenisää paremmin ja ehkäistä haavaumia.

### 2.1.3.2 Ruoan hajotus

Niely ruokamassa päättyy ensin mahalaukun proksimaaliosiin, kun aiemmin syöty ruoka on sijoittuneena mahalaukun seinämille ja sen distaaliosiin. Suussa sylkeen eritetty tärkkelystä pilkkova amylaasientsyymi pystyy toimimaan myös mahalaukussa, kunnes ruokamassa sekoittuu mahanesteeseen ja pH laskee amylaasille liian alhaiseksi (Sjaastad ym. 2016). Tärkkelys ja glykogeeni ovat koiran ruokavalion tärkeimmät hiilihydraatit ja niiden pilkkominen aloitetaan mahalaukussa, pääsiallisen hajotuksen tapahtuessa kuitenkin ohutsuolessa (Washabau 2013). Mahalaukun distaalisessa osassa ruokamassa sekoittuu tehokkaasti mahanesteeseen ja pepsiinin proteolyttinen eli proteiineja hajottava vaikutus alkaa. Pepsiini hajottaa tehokkaasti lihan sisältämää kollageenia (Sjaastad ym. 2016) ja hajottava vaikutus ruokamassaan jatkuu, kunnes se kuljetetaan ohutsuoleen (Washabau 2013). Ohutsuolessa bikarbonaatit lopettavat pepsiinin aktiivisuuden (Washabau 2013). Mahalaukku erittää myös lipaasia, jonka vaikutus ei kuitenkaan ole kovin merkittävä ruoan sisältämän rasvan hajotuksen kannalta (Sjaastad ym. 2016) ja pääsiallinen rasvojen hajotus tapahtuukin ohutsuolessa (Washabau 2013).

## 2.2 Koiran duodenum

### 2.2.1 Duodenumin anatomia ja makroskooppinen rakenne

Ohutsuolisto on ruoansulatuskanavan pisin osa ja pituudeltaan noin 3,5-kertainen koiran ruumiin pituuteen nähden (Evans ym. 2020). Ohutsuolen alkuosa duodenum alkaa mahalaukun pyloruksesta, vatsaontelon keskilinjan oikealta puolelta (Evans ja de Lahunta, 2017) ja on koiralla keskimäärin 25 cm pitkä (Evans ym. 2020). Se jaetaan lyhyeen

kraniaaliseen osaan, lähelle lantion alkuosaa ulottuvaan laskevaan osaan sekä nousevaan osaan. Näiden osien väliin sijoittuvat kaksi mutkaa (*flexura*): duodenumin kraniaalinen mutkan (*flexura duodeni cranialis*) sekä duodenumin kaudaalinen mutka (*flexura duodeni caudalis*) (Dyce ym. 2010, Evans ja de Lahunta 2017, Evans ym. 2020). Duodenumin nouseva osa on lyhyt ja päättyy duodenumin ja jejunumin väliseen mutkaan (*flexura duodenojejunalis*), minkä jälkeen ohutsuoli jatkuu jejunumina (Evans ym. 2020).

### 2.2.2 Duodenumin histologinen rakenne

Duodenumin seinämärakenne muodostuu mahalaukun seinämärakenteen tavoin limakalvosta (*tunica mucosa*), limakalvonalaiskerroksesta (*tela submucosa*), lihaskerroksesta (*tunica muscularis*) sekä herakalvosta (*tunica serosa*) (Evans ym. 2020). Limakalvoa peittää yksinkertainen epiteeli, joka muodostuu imeytymisessä mukana toimivista lieriöepiteelisoluista eli enterosyyteistä sekä limaa tuottavista pikarisoluista (goblet cells) (Evans ym. 2020, König ym. 2020). Nukkalisäkkeet eli villukset (*villi intestinales*) ja yksittäisten enterosyytti-solujen mikrovillukset lisäävät merkittävästi suolen sisäpinnan imeytymispinta-alaa (Ross ja Pawlina 2016). Sormimaiset nukkalisäkkeet nousevat 0,5–1,5 millimetriä kohti luumenia ja peittävät koko duodenumin pintaa tehden sille tyypillisen samettimaisen pinnan (Ross ja Pawlina 2016, Evans ym. 2020). Jokaisen nukkalisäkkeen sisällä kulkee oma pieni valtimo, laskimo sekä imusuoni, jotka yhdessä vastaavat imeytyvien ravinto-aineiden kuljetuksesta (König ym. 2020). Enterosyyttien pinnan mikroskooppisen pienet mikrovillukset lisäävät merkittävimmin duodenumin imeytymispinta-alaa (Ross ja Pawlina 2016).

Tiheään limakalvon pinnalta nousevien nukkalisäkkeiden väleihin avautuu mikroskooppisen pienet kuopakkeet eli ohutsuolen rauhaset (*glandulae intestinales*) (König ym. 2020). Rauhaset ovat yksinkertaisia, tubulaarisia rakenteita, joita peittää nukkalisäkkeiden tavoin yksinkertainen epiteeli (Ross ja Pawlina 2016). Kuopakkeiden epiteelisolut erittävät vettä ja elektrolyyttejä suolen luumeniin tehden ruokamassasta liukoisempaa ja neutraloiden mahalaukun suolahapon vaikutusta (Washabau 2013). Kuopakkeiden pohjalla sijaitsevat epiteelin kantasolut, jotka jatkuvasti uusivat epiteeliä ja sen imeytymispintaa (Liebich 2019).

Nukkalisäkkeitä ja rauhasia verhoava epiteeli koostuu enterosyyttien ja pikarisolujen lisäksi enteroendokriinisoluista sekä M-soluista (microfold cells) (Ross ja Pawlina 2016). Enterosyytit vastaavat lopullisesta ruoansulatuksesta ja imeytymisestä (Uzal ym. 2016). Ne toimivat

erittävinä soluina tuottaessaan entsyymejä ruoansulattamiseen sekä lisäksi vettä ja elektrolyyttejä (Ross ja Pawlina 2016). Pikarisolut tuottavat duodenumiin limaa, joka liukastaa suolen pintaa, suojaa mikrobeja ja muita ärsykeitä vastaan (Uzal ym. 2016) ja on tärkeä haavaumilta suojaava tekijä ohutsuolessa. Pikarisolujen määrä kasvaa mentäessä duodenumista kohti ileumia (Liebich 2019). Enteroendokriinisolut ovat duodenumissa toiminnaltaan samanlaisia, kuin edellä kuvattuna mahalaukussa tuottaen muun muassa kolekystokiniinia, sekretiinia ja motiliinia (Ross ja Pawlina 2016).

Limakalvonalaiskerros (*tela submucosa*) mukailee duodenumin ja koko ohutsuolen matkan mahalaukun vastaavaa kerrosta yhdistäen limakalvon ja lihaskerroksen toisiinsa (Evans ym. 2020). Limakalvonalaiskerroksessa on tavallisista ohutsuolen rauhasista eroavia haarautuvia, tubulaarisia duodenumin rauhasia (*glandulae duodenales*) eli Brunnerin rauhasia (Ross ja Pawlina 2016, König ym. 2020). Ne muistuttavat läheisesti mahalaukun pylorusrauhasia ja muodostuvat pienelle alueelle pyloruksen lähetyville limakalvonalaiskerrokseen (Evans ym. 2020). Brunnerin rauhaset tuottavat emäksistä limaa, jonka tehtävänä on suojata duodenumia mahalaukusta saapuvalta happamalta ruokasulalta, luoda lipaasia aktivoiva emäksinen ympäristö duodenumiin sekä liukastaa ruokasulaa ja ohutsuolen pintaa (Washabau 2013).

Duodenumin lihaskerroksen rakenne mukailee yllä kuvattua mahalaukun vastaavaa rakennetta. Duodenumin seinämän lihaskerroksen tehtävänä on lihassupistusten avulla sekoittaa suolen sisältöä (segmentaatio), varmistaa suolen sisällön pääsy epiteelisolujen tyveen sekä liikuttaa ruokasulaa hitaasti eteenpäin kohti ohutsuolen muita osia (peristaltiikka) (Sjaastad ym. 2016). Duodenumin herakalvo mukailee mahalaukun vastaavaa rakennetta (Evans ym. 2020), joka on kuvattu yllä.

### 2.2.3 Duodenumin normaali fysiologia

Duodenumin ja koko ohutsuoliston merkittävä tehtävä on ruoansulatus ja sen tuotteiden imeyttäminen (Ross ja Pawlina 2016), sillä mahalaukusta lähtevän ruokasulan ravinteiden prosessointi ei ole vielä mahalaukussa edennyt kovin pitkälle (Sjaastad ym. 2016). Ruoansulatuksen tarkoitus on hajottaa ruokamassa entsyymaattisesti niin pieniksi osiksi, että sen lopputuotteet voivat imeytyä. Sappirakon sappitiehyt (*ductus choledochus*) laskee duodenumiin pohjukaissuolen nystyn (major duodenal papilla) kautta ja haiman lisätiehyt (*ductus pancreaticus accessorius*) pienen pohjukaissuolen nystyn kautta (minor duodenal

papilla) (Evans ym. 2020). Haima erittää entsyymejä duodenumiin ja sappirakon sappineste vastaa ruokasulan sisältämien rasvojen emulgoinnista (König ym. 2020). Ne hiilihydraatit ja proteiinit, jotka eivät hajoa ja imeydy ohutsuolessa, kuljetetaan paksusuoleen hajotettavaksi (Sjaastad ym. 2016).

Duodenumin ruoansulatusentsyymit voidaan jakaa suolen luumenissa toimiviin ja mikrovillusten membraanilla toimiviin (Sjaastad ym. 2016). Luumenin entsyymit ovat mahalaukun ja haiman erittämiä, kuten amylaasi, proteaasi ja lipaasi (Washabau 2013). Lopullinen hiilihydraattien ja proteiinien hajotus tapahtuu mikrovillusten kalvoilla toimivien entsyymien avulla (Sjaastad ym. 2016). Monosakkaridit, vapaat rasvahapot, aminohapot ja muut ruoansulatuksen tuotteet imeytyvät lopulta ohutsuolen luumenista epiteelisolujen villuksiin (Washabau 2013).

## **2.3 Mahahaavan patogeneesi**

Mahalaukun limakalvo altistuu jatkuvasti haitallisille aineille ja tekijöille, kuten proteolyttisille entsyymeille, lääkkeille ja haitallisille mikrobeille (Daure ym. 2017). Normaaliolosuhteissa limakalvoa suojaavat useat erilaiset suojamekanismit, jotka heikentyessään voivat aiheuttaa limakalvovaurion ja mahahaavan (Laine ym. 2008). Yleisimpiä eläinlääketieteessä tunnistettuja patofysiologisia mekanismeja mahahaavan synnylle ovat epiteelisolujen välisten tiukkojen liitosten heikentyminen, prostaglandiinien puute, limakalvon heikentynyt verenkierto sekä lisääntynyt mahahappojen tuotto (Washabau 2013).

### **2.3.1 Limakalvon suojamekanismit mahahaavan ehkäisyssä**

Mahalaukun ja duodenumin sisäpintaa verhoavaa epiteelikerrosta suojaavat useat eri tekijät, jotka ehkäisevät mahalaukun normaalista korkeiden suolahappo- ja pepsiinipitoisuuksien limakalvoa vaurioittavilta vaikutuksilta (Sjaastad ym. 2016). Mahalaukun limakalvoesteeksi (gastric mucosal barrier) kutsutaan useista eri fysikaalisista ja kemiallisista tekijöistä koostuvaa suojamekanismia, joka on merkittävä mahalaukun limakalvokerroksen suojelussa (Tolbert 2024). Mahalaukun limakalvoeste ja sen soluja suojaava vaikutus eli sytoprotektio muodostuu: 1) hydrofobisesta (Henderson ja Webster 2006) ja bikarbonaattipitoisesta limakalvoa suojaavasta limakerroksesta, 2) epiteelisoluista, jotka kykenevät nopeasti

uusiutumaan, 3) prostaglandiini tuotannosta ja sen suoja mekanismeja stimuloivasta vaikutuksesta sekä 4) limakalvon kattavasta verenkierto- ja immuunijärjestelmästä (Washabau 2013, Jankowski ym. 2014, Tolbert 2024). Duodenumin tärkein limakalvoa suojaava tekijä on sen limakalvon kuopakkeiden erittämät bikarbonaatti-ionit, jotka limakalvon limakerrokseen eritettynä neutraloivat ja yhdessä suojaavat mahalaukusta kulkeutuneelta suolahapolta (Ham ja Kaunitz 2008).

Limakalvoa suojaava limakerros on limakalvoesteen pinnallisin komponentti ja yksi tärkeimmistä soluja suojaavista mekanismeista (Daure ym. 2017), joka estää pepsiinin proteolyttisen vaikutuksen yltämisen epiteelikerroksen pinnalle (Laine ym. 2008). Epiteelikerroksen ja fundusrauhasten limaa erittävät solut tuottavat yhdessä limakalvon limakerroksen (Henderson ja Webster 2006). Tämä limasta, bikarbonaateista ja fosfolipideistä koostuva suojakerros muodostaa mahalaukun ja duodenumin epiteelisolujen pinnalle neutraalin noin pH 7 mikroympäristön (Laine ym. 2008). Bikarbonaattipitoinen lima neutralisoi vetyioneja ja syntyy hiilihappoa, joka hiilihappoanhydraasissa muutetaan hiilidioksidiksi ja vedeksi myöhempää eritystä varten (Washabau 2013).

Limakerroksen alla sijaitseva epiteelikerros erittää limaa ja bikarbonaatteja sekä tuottaa prostaglandiineja, jotka kaikki ovat tärkeitä tekijöitä sytoprotektiossa (Daure ym. 2017). Fosfolipidit epiteelisolujen pinnalla tekevät soluista hydrofobisia ja ne hylkivät happamia ja vesiliukoisia vaurioittavia tekijöitä (Laine ym. 2008). Epiteelisolujen väliset tiukat liitokset muodostavat esteen pepsiinin ja vetyionien takaisindiffuusiolle (Laine ym. 2008). Solujen lyhyt noin 3 päivän elinikä suojaa limakalvokerrosta (Washabau 2013), sillä epiteelikerroksen solut korvataan uusilla normaalisti jo ennen kuin mahahappo on aiheuttanut niihin vauriota (Sjaastad ym. 2016).

Paikallisesti limakalvon soluissa tuotetut prostaglandiinit, erityisesti prostaglandiini E2 ja I2 ovat mahalaukun limakalvoa suojaavia tekijöitä (Wallace 2008). Prostaglandiinien tärkeimpiä vaikutuksia ovat seinämärakenteen verenkierron säätely, limakalvon solujen liman ja bikarbonaattien erityksen stimulointi sekä limakalvon epiteelisolujen uusiutumisen tukeminen ja lisääminen (Tolbert 2024). Lisäksi prostaglandiinit inhiboivat histamiinin vaikutuksen alaista mahahappojen tuottoa (Uzal ym. 2016) liittymällä prostaglandiinireseptoriin katesolussa (Wallace 2008).

Prostaglandiinien tuotantoa säädellään COX-1 ja COX-2 entsyymien avulla ja näillä syklo-oksigenaaseilla on merkitystä mahalaukun ja duodenumin limakalvoesteen ylläpidossa ja limakalvon suojelussa (Laine ym. 2008). COX-1 välitteinen prostaglandiini-synteesi on pääasiassa vastuussa mahalaukun limakalvon eheyden ylläpidosta (Laine ym. 2008). COX-2 esiintyy jatkuvasti pieninä määrinä mahalaukussa ja duodenumissa, mutta limakalvovaurion ja tulehdusreaktion aikana sen ilmentyminen lisääntyy (Enberg ym. 2006, Wallace 2008). Lisäksi COX-2 vähentymisen on todettu olevan yhteydessä mahahaavan hidastuneeseen parantumiseen (Goodman ym. 2009). Näiden entsyymien inhibointi voi johtaa mahalaukun vaurioon (Ham ja Kaunitz 2008) ja mahdollisia syitä inhiboinnin aiheuttajina käsitellään edempänä.

Verenkierto limakalvoseinämän lamina propriaan ja mahalaukun rauhasen soluihin mahdollistaa hapen ja ravinteiden kuljetuksen sekä haitallisten aineiden poistumisen (Laine ym. 2008). Kokeellisesti runsaan verenkierron on todettu suojaavan limakalvovauriolta, kun puolestaan hapen puute on ulserogeeninen eli haavaumia aiheuttava tekijä (Uzal ym. 2016). Mahalaukun limakalvon altistuessa happamalle stimulantille verenkierto aktivoituu paikallisesti (Washabau 2013). Tällöin pienten verisuonien endoteelisolujen tuottamat prostasykliini ja typpioksidi toimivat vasodilataattoreina, jotka suojaavat vaurioilta ja estävät verisuonia supistavien aineiden limakalvoa vaurioittavilta vaikutuksilta (Laine ym. 2008). Lisääntynyt verenkierto aikaansaa bikarbonaattipitoisen liman erityksen lisääntymisen paikallisesti ja ennaltaehkäisee lisävaurioilta (Washabau 2013).

### 2.3.2 Limakalvon uusiutuminen

Epiteelin jatkuva ja hyvin kontrolloitu uusiutuminen limakalvon rauhasen kantasoluista ylläpitää ehjää limakalvon rakennetta ja mahdollistaa vanhentuneiden epiteelisolujen korvaamisen (Laine ym. 2008). Akuutissa fyysisen tai kemiallisen tekijän aiheuttamassa limakalvovauriossa epiteelisolut ja foveolaarisolut alkavat korjata vauriokohtaa nopeasti (Uzal ym. 2016). Tämä epiteelisolujen uusiutuminen fundusrauhasen kantasoluista eri kasvutekijöiden kontrolloimana ja limakalvon kattavan mikroverenkierron tukemana mahdollistaa mahalaukun epiteelipinnan täydellisen uusiutumisen muutamassa päivässä (Daure ym. 2017). Sylkirauhasten erittämä epidermaalinen kasvutekijä sekä mahalaukun limakalvolta paikallisesti erittyvä alfasvutekijä ovat merkittävimmät kasvutekijät, jotka

ohjaavat tätä nopeaa solujen uusiutumista (Laine ym. 2008). Epiteelin uusiutumisen tapahtuu jo muutamassa päivässä, mutta rauhassolujen uusiutuminen voi kestää useita kuukausia (Laine ym. 2008).

### 2.3.3 Mahahappojen liikatuotanto

Normaalisti mahalaukku säätelee ja inhiboi mahanesteen ja suolahapon tuotantoa vapauttamalla somatostatiinia D-soluista, kun mahalaukun pH on laskemassa lähelle kahta. Somatostatiinin tuotto estää gastriinin vapautumisen lähes kokonaan parakriinisten mekanismien kautta. Tämä tapahtumasarja on tärkeä mahalaukun ja duodenumin limakalvon suojelemiseksi liian suurilta happopitoisuuksilta ja limakalvovaurion syntymiseltä (Stjaastad ym. 2016)

Mahahappojen liikatuotto on tunnistettu mahdolliseksi tekijäksi koiran mahahaavan patogeneesissa (Washabau 2013). Mahahappojen tuotantoa stimuloivat histamiini, gastriini ja asetyylikoliini (Sjaastad ym. 2016, Liebich 2019), joista gastriinilla on erityinen merkitys (Osefo ym. 2009). Häiriö näiden säätelyhormonien tuotannossa, esimerkiksi hypergastrinemia tai hyperhistanemia voi johtaa mahahappojen liikatuotantoon (Osefo ym. 2009). Ihmisillä systeeminen mastosytoosi ja korkeat histamiinitasot lisääntyneiden mastsolujen vaikutuksesta on tunnistettu stimuloivan katesolujen suolahappotuotantoa (Schubert ja Peura 2008). Myös koirilla mastsolukasvain on yhteydessä mahahaavan syntyyn mahahapon liikaerityksen sekä mikrovaskulaaristen muutosten vuoksi ja eräässä 24:n koiran tutkimuksessa mastsolukasvainta sairastavista koirista 20:llä havaittiin mahalaukun ja duodenumin haavaumia (Uzal ym. 2016).

Gastriinin liikatuotanto on yleensä peräisin gastriinia tuottavien enteroendokriini-solujen kasvaimesta duodenumissa tai haimassa ja tätä tilaa kutsutaan ihmisillä Zollinger-Ellisonin syndroomaksi tai gastrinoomaksi (Ross ja Pawlina 2016). Gastriinin jatkuvan stimuloivan vaikutuksen seurauksena katesolut tuottavat ylimäärin suolahappoa (Osefo ym. 2009). Ylimääräistä suolahappoa ei pystytä neutraloida riittävästi duodenumissa, mikä johtaa gastroduodenaalisiin mahahaavoihin (Ross ja Pawlina 2016). Gastrinooma on seuraeläimillä hyvin harvinainen, mutta koirilla on raportoitu muutamia ihmisten Zollinger-Ellisonin syndroomaa vastaavia tapauksia (Fukushima ym. 2004 ja Gal ym. 2011). Gastrinoomaa käsitellään lisää kohdassa 2.4.3.3 Gastrinooma.

## 2.4 Mahahaavan tekijät ja niiden fysiologiset vaikutukset

### 2.4.1 Lääkeaineet

#### 2.4.1.1 Tulehduskipulääkkeiden mahahaavoja aiheuttavat mekanismit

Tulehduskipulääkkeet ovat perinteisiä ja hyvin toimivia kivunlievittäjiä varsinkin akuutin kivun hoidossa niiden tehokkaan anti-inflammatorisen vaikutuksen myötä (Tolbert 2024). Vaikka tulehduskipulääkkeiden tiedetään olevan yleinen mahahaavoja aiheuttava tekijä ja komplikaatioita nähdään sekä mahalaukussa että duodenumissa, ovat ne yleisesti käytössä eläinlääketieteessä (Mabry ym. 2021). Yleisesti komplikaatiot aiheutuvat tulehduskipulääkkeen sopimattomasta käytöstä ohjeistusta suuremmalla annoksella, saman aikaisesta systeemisairaudesta (esimerkiksi kasvainsairaus, sepsis) tai yhteiskäytöstä kortikosteroidin tai toisen tulehduskipulääkkeen kanssa (Mabry ym. 2021). Cariou ym. (2009) tutkimuksessa todettiin COX-2 selektiivisillä tulehduskipulääkkeillä olevan kuitenkin myös itsenäisesti mahdollinen potentiaali aiheuttaa perforoiva mahahaava ilman muita yhteisvaikuttavia tekijöitä.

Tulehduskipulääkkeet inhiboivat COX-entsyymien vaikutusta (Enberg ym. 2006) ja niiden tulehdusta ja kipua lievittävä vaikutus perustuu prostaglandiinien ilmentymisen sekä tulehdusvälittäjäaineiden kuten histamiinin ja muiden kiniinien vaikutusten rajoittamiseen (Luna ym. 2007). Tulehduskipulääkkeen aiheuttama limakalvovaurio on kahden tekijän summa: 1) suora paikallinen vaikutus mahalaukun ja duodenumin limakalvoon ja 2) systeeminen COX-entsyymien esto ja mahalaukku suojaavien prostaglandiinien vähentyminen (Henderson ja Webster 2006, Wooten ym. 2009). Paikallinen vaurio syntyy, kun hapan tulehduskipulääke siirtyy pintaepiteelisoluihin ja sitoo itseensä vety-ioneja samalla vähentäen mahalaukun pintaa suojaavan liman hydrofobisuutta. Tämän tapahtumaketjun seurauksena mahahappo ja pepsiini pääsevät vaurioittamaan pintaepiteeliä (Enberg ym. 2006). Tulehduskipulääkkeiden suora toksinen vaikutus mahalaukun ja duodenumin limakalvolle johtuu niiden heikosti happamasta luonteesta (Washabau 2009, Wooten ym. 2009, Tolbert 2024). Paikallista limakalvoon kohdistuvaa vaikutusta merkittävämpi on systeeminen prostaglandiinien puute. Tämä johtaa useisiin limakalvon vastustuskykyä heikentäviin vaikutuksiin, kuten vähentyneeseen liman ja bikarbonaattien tuotantoon, sekä heikentyneeseen limakalvon verenkiertoon ja epiteelin uusiutumiseen. Nämä seuraukset

mahdollistavat mahahappojen, pepsiinin, sappisuolojen ja tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat lisävauriot limakalvoon (Enberg ym. 2006). Lisäksi tulehduskipulääkkeet voivat lisätä mahalaukun lihaskerroksen lihassupistuksia, mikä johtaa mahalaukun seinämän pienten verisuonten verenkiertomuutoksiin ja limakalvon vaste vaurioille heikkenee (Uzal ym. 2016).

#### 2.4.1.2 Koirilla käytettyjen tulehduskipulääkkeiden vaikutukset

Tulehduskipulääkkeet voidaan jakaa vaikutusmekanisminsa perusteella ei-selektiivisiin COX-estäjiin sekä selektiivisiin COX-2-estäjiin (Mabry ym. 2021). Esimerkiksi etodolaakki on COX-2 selektiivinen inhibiittori ja meloksikaami ja karprofeeni COX-2 inhibitiota suosivia (Enberg ym. 2006, Amorim ym. 2016). Fluniksiinilla sekä ketoprofeenilla ei ole COX-2 selektiivistä inhibitiota (Luna ym. 2007). COX-2 selektiiviset tulehduskipulääkkeet ovat myöhemmin kehitettyjä ja niiden toiminta perustuu COX-2 entsyymien vapautumisen estoon (Luna ym. 2007). COX-1 entsyymillä on merkittävä rooli mahasuolikanavan limakalvon suojelussa, joten selektiivisesti COX-2 entsyymiä inhiboiva tulehduskipulääke on turvallisempi ja haittavaikutuksia on vähemmän verrattuna aiemmin kehitettyihin lääkeaineisiin, jotka estävät myös COX-1 entsyymien toiminnan (Wooten ym. 2009). Kuitenkin esimerkiksi Enberg ym. (2006) tapaussarjassa koirilla kuvaillaan viisi COX-2 selektiota suosivan meloksikaamin aiheuttamaa mahalaukun tai duodenumin perforaatiotapausta ja todetaan COX-2 selektiivisten tulehduskipulääkkeiden sisältävän yhtä lailla riskin mahasuoli-kanavan perforaatioon erityisesti tapauksissa, joissa annosteluohjeita ei noudateta.

Luna ym. (2007) tutkimuksessa koirilla suun kautta annostelulla karprofeenilla oli vähiten 90 päivän pitkäaikaiskäytöstä seuranneita haittavaikutuksia mahasuolikanavaan verrattuna saman ajan suun kautta annostellulla fluniksiinimeglumiinilla, meloksikaamilla, etodolaakilla ja ketoprofeenilla. Kaikilla fluniksiinilla, meloksikaamilla, etodolaakilla ja ketoprofeenilla lääkityillä koirilla havaittiin mahalaukun limakalvovaurioita, kun karprofeenilla lääkityistä koirista vain yhdellä kuudesta havaittiin muutoksia (Luna ym. 2007). Myös Mabry ym. (2021) tutkimuksessa havaittiin kuuden kuukauden mediaaniajan karprofeenilla, meloksikaamilla tai firokoksibilla lääkityistä koirista 83,3 % mahasuolikanavan eroosioita. Tutkimuksessa todettiin subkliinisten mahalaukun ja duodenumin eroosioiden olevan yleisempiä koirilla, jotka saivat pitkäaikaista tulehduskipulääkehoitoa verrattuna kontrollikoiriin, jotka eivät tutkimuksen aikana saaneet tulehduskipulääkettä (Mabry ym. 2021).

### 2.4.1.3 Kortikosteroidit mahahaavan aiheuttajina

Kortikosteroidit ovat eläinlääketieteessä tärkeä lääkeryhmä ja yleisesti käytössä useissa immuunivälitteisissä sairauksissa ja tulehdustiloissa (Tolbert 2024). Glukokortikoidien tiedetään voivan aiheuttaa mahasuolikanavan verenvuotoa sekä mahahaavoja (Rak ym. 2023). Maha-suolikanavan komplikaatiot ovat kuitenkin epätodennäköisempiä kuin tulehduskipulääkkeiden käytöstä aiheutuneet (Jankowski ym. 2014) ja anti-inflammatorisella annoksella annostellut glukokortikoidit kuten prednisoloni ja prednisoni aiheuttavat hyvin pienen riskin mahahaavalle (Willard 2019). Riski mahahaavan syntyyn ajatellaan perustuvan kortikosteroidien vaikutuksesta lisääntyneeseen gastriinin eritykseen (Jankowski ym. 2014) sekä fosfolipaasi A:n muodostumisen estoon, mikä vähentää prostaglandiinien ilmentymistä (Heather ja Leib 2009). Kortikosteroidien on myös osoitettu hidastavan jo muodostuneen mahahaavan paranemista (Parrah ym. 2013) muuttamalla mahalaukun limakerroksen liman koostumusta ja hidastamalla solujen uusiutumisenopeutta (Heather ja Leib 2009).

Elimistön itse tuottama peruspitoisuus kortikosteroideja on mahalaukun limakalvoa suojaava tekijä ja ylläpitää ruoansulatuskanavan limakalvon eheyttä (Filaretova ym. 2009). Rotilla tehdyissä tutkimuksissa lisääntyneeseen stressiin liittyvän lyhytaikaisen endogeenisen glukokortikoidi-pitoisuuksien nousun on havaittu toimivan mahalaukun limakalvoa suojaavana tekijänä ylläpitämällä verensokeritasoja (Filaretova ym. 2009). Vastaavaa tutkimusta ei ole kuitenkaan toteutettu koirilla hypoteesin vahvistamiseksi.

Terveillä koirilla tehdyissä tutkimuksissa 28 päivän ajan kerran päivässä suun kautta immunosuppressiivisella annoksella (2 mg/kg) annostellun prednisonin on todettu aiheuttavan mahalaukun verenvuotoja sekä vakavuudeltaan eriasteisia mahahaavoja (Whittemore ym. 2019a, Rak ym. 2023). Lisäksi glukokortikoidin samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeen kanssa on yhdistetty koirilla mahasuolikanavan verenvuotoihin, ja aspiriinin samanaikainen käytön on todettu aiheuttavan vakava-asteisia mahahaavamuutoksia terveillä koirilla (Whittemore ym. 2019a). Prednisolonin ja COX-2 selektiivisyyttä suosivan meloksikaamin käytön on havaittu aiheuttavan koirilla lievempiä mahalaukun limakalvomuutoksia verrattuna prednisolonin ja ketoprofeenin aiheuttamiin vakaviin mahalaukun limakalvomuutoksiin (Narita ym. 2007). Tutkimuksessa kuitenkin todetaan kortikosteroidien ja kaikkien

tulehduskipulääkkeiden yhteiskäytön olevan mahdollisesti kontraindikoitua vakava-asteisten haittavaikutuksien vuoksi (Narita ym. 2007).

#### 2.4.2 Infektiiviset tekijät mahahaavan taustalla

Infektiiviset tekijät koiran mahahaavan aiheuttajana eivät ole yhtä tunnettuja kuin esimerkiksi kasvainsairaudet ja lääkeaineet ja suurin osa infektiivisiä tekijöitä käsittelevistä tutkimuksista keskittyy helikobakteerien rooliin mahahaavan aiheuttajana. Helikobakteerit (*Helicobacter spp.*) ovat gram-negatiivisia spiraaleja bakteereja ja tärkeitä gastriitin ja gastroduodenaalisten mahahaavojen aiheuttajia ihmisillä. Lisäksi mahalaukun helikobakteerit lisäävät ihmisillä riskiä mahalaukun adenokarsinooman ja lymfooman kehittymiseen (Sykes 2014, Neiger ja Simpson 2000). Ihmisillä *Helicobacter pylori* on mahalaukun limakalvon pääasiallinen helikobakteeri, kun koirilla tavataan *H. pylorin* sijaan muun muassa *Helicobacter felis*, *Helicobacter heilmannii* sekä *Helicobacter salomonis* lajeja (Neiger ja Simpson 2000, Recordati 2009, Willard 2019). Tutkimuksissa terveiden koirien helikobakteeri-kantajuuden prevalenssin on todettu olevan korkea ja vaihtelevan 67–100 % välillä (Neiger ja Simpson 2000, Jankowski ym. 2015). Helikobakteerien on todettu aiheuttavan koirilla mahalaukkuun lymfoplasmasyyttistä gastriittia sekä lymfaattista follikulaarista hyperplasiaa (Sykes 2014). Teoreettisesti on mahdollista, että krooninen gastriitti tai helikobakteerin aiheuttama gastriitti heikentävät mahalaukun limakalvoseinämän tiukkoja liitoksia ja mahalaukun limakalvoestettä (Washabau 2013). On kuitenkin epäselvää miksi kaikki bakteerin kantajista eivät kehitä tulehduksellista reaktiota ja sen takia koirilla helikobakteeri-infektion rooli mahahaavan kehitymisessä on epäselvää (Washabau 2013, Jankowski ym. 2015). Mahahaavaan liittyy usein helikobakteeri-infektio, mutta yhteyttä niiden välillä on vaikea todistaa, sillä helikobakteerit ovat koirilla hyvin yleisiä (Jankowski ym. 2015).

*Physaloptera spp.* sukkulamadon lajit *Physaloptera rara* ja *Physaloptera canis* voivat harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa mahahaavauman koiralla. Sukkulamadot voivat olla vapaana mahalaukussa aiheuttaen lievän tulehdusreaktion tai yleisemmin kiinnittyneenä mahalaukun seinämän limakalvoon, mikä aiheuttaa limakalvolla pieniä tulehtuneita ja verta vuotavia vauriokohtia (Amorim ym. 2016).

### 2.4.3 Neoplastiset muutokset koiran mahahaavan taustalla

Mahalaukun pahanlaatuiset kasvaimet aiheuttavat vakavuudeltaan merkittäviä mahahaavaumia ja vaikuttavat suoraan mahalaukun limakalvoon (Washabau 2013). Pahanlaatuisia mahalaukun kasvaimia ovat muun muassa karsinooma, leiomyosarkooma sekä lymfooma ja näistä karsinooma on yleisin (Washabau 2013). Muualla elimistössä kuin mahalaukussa sijaitsevat kasvaimet kuten mastsolukasvain ja gastrinooma voivat myös olla mahahaavan taustalla lisäämällä suolahapon tuottoa mahalaukussa (Willard 2019).

#### 2.4.3.1 Mahalaukun karsinooma

Mahalaukun karsinooma kattaa 50–90 % kaikista mahalaukussa todetuista pahanlaatuisista kasvaintapauksista ja on yleisin mahalaukun kasvaintyyppi koirilla (Amorim ym. 2016). Mahalaukun karsinooman tyyppirotuja ovat erityisesti belgianpaimenkoirat, pitkäkarvainen skotlanninpaimenkoira sekä staffodshirenbullterrieri (Washabau 2013, Amorim ym. 2016, Candido ym. 2021). Useimmat kasvaimista ovat mahalaukun tähytyksessä tai avaustutkimuksessa silminnähtäviä ja esimerkiksi kirroottinen eli fibroottista koostumusta olevan adenokarsinooman voi havaita mahalaukun pinnalta paksuuntuneena, haavaisena muutoksena, jonka keskusta on kova ja mustunut (Willard 2019). Mahalaukun karsinooman ja muiden mahalaukun pahanlaatuisten kasvaimien ennuste on huono ja diagnosointihetkellä 70–90 % tapauksista raportoidaan myös etäpesäkkeitä (Kijan ym. 2023).

Mahalaukun primaari kasvain voi häiritä mahalaukun limakalvon verisuonten verenkiertoa ja johtaa hapen puutteeseen, mikä aiheuttaa mahahaavan. Mahalaukun kasvaimen kuten karsinooman aiheuttama mahahaava on tyypillisesti silminnähdessä huomattava ja pinta-alaltaan suuri (Jankowski ym. 2014).

#### 2.4.3.2 Mastsolukasvaimet

Mastsolukasvaimet ovat mastsoluista muodostuneita pahanlaatuisia kasvaimia. Ne ovat erityisen tärkeitä eläinlääketieteellisessä onkologiassa ollen koirien kolmanneksi yleisin kasvaintyyppi ja yleisin pahanlaatuinen ihokasvaintyyppi (de Nardi ym. 2022). Mastolukasvaimen tyypillisiä esiintymispaikkoja ovat iho, suolisto, maksa sekä perna (Grabarevic ym. 2009).

Mastsolukasvaimen granulan vapautuminen eli degranulaatio vapauttaa verenkiertoon muun muassa histamiinia (Washabau 2013). Histamiinireseptorien aktivaatio saa mahalaukun katesolut erittämään ylimäärin suolahappoa (Amorim ym. 2016, Sjaastad ym. 2016) ja mahalaukun lihassupistukset lisääntymään (de Nardi ym. 2022). Lisäksi suuret pitoisuudet histamiinia vaurioittaa mahalaukun seinämän verisuonia aiheuttaen pieniä verisuonitukoksia ja iskeemistä nekroosia limakalvolla (de Nardi ym. 2022).

Pahanlaatuiset mastsolut vapauttavat jopa 50 kertaa enemmän histamiinia verrattuna normaalisti toimiviin mastoluihin (Washabau 2013). Mastsolukasvaimia sairastavalla koiralla seerumin histamiinipitoisuudet ovat merkittävästi korkeammat ja seerumin gastriinipitoisuudet merkittävästi alhaisemmat kuin terveillä koirilla (Fox ym. 1990). Tämän seerumin matalan gastriinipitoisuuden ajatellaan johtuvan mahalaukun liikahappoisuudesta johtuvasta negatiivisesta palautesäätelystä (Washabau 2013).

#### 2.4.3.3 Gastrinooma

Gastrinooma on harvinainen pääasiassa haimassa esiintyvä pahanlaatuinen endokriininen kasvain, joka saa Langerhansin saarekkeiden D-solut erittämään ylimäärin gastriinia (Fukushima ym. 2004). Koirien ja kissojen gastrinoomasta ei ole julkaistu laajamittaisia tutkimuksia (Tolbert 2024). Gastrinooman aiheuttama gastriinin liikaeritys johtaa tyypillisesti vakavaan mahalaukun liikahappoisuuteen, mahalaukun ja duodenumin limakalvon haavaumiin sekä ruokatorven tulehdukseen (Washabau 2013, Willard 2019). Pahimmillaan jatkuva mahahappojen liikaeritys aiheuttaa mahalaukun perforaatioon, mikä johtaa vatsakalvon tulehdukseen (Fukushima ym. 2004).

#### 2.4.4 Muut mahahaavaan yhdistetyt tekijät

Edellä mainittujen lisäksi mahdollisia mahahaavan yhteydessä kuvattuja tekijöitä ovat muun muassa stressi, äärimmäinen urheilu (Willard 2019) sekä systeemisairaudet, kuten hypoadrenokortisismi, DIC (disseminoitunut intravaskulaarinen koagulopatia), maksasairaus ja uremia (Washabau 2013).

Stressin aiheuttama mahahaava ilmenee yleensä trauman, leikkauksen tai endotoksemian jälkeen ja näihin tapahtumiin liittyy tavallisesti vakava hypovolemia ja septinen tai neurogeeninen shokki (Willard 2019). Mahahaavan yhteydessä kuvattuja traumatapahtumia

ovat vakava palovamma, lämpöhalvaus sekä pää- ja selkärankavauriot (Amorim ym. 2016). Ruoansulatuskanava on koiran shokkielin ja siksi verenkierto esimerkiksi mahalaukkuun usein heikkenee akuutin ja vakavan sairauden myötä (Pavlova ym. 2021). Shokin seurauksena heikentynyt verenkierto aiheuttaa lisäksi elimistön asidoosin, mikä heikentää bikarbonaatti-ionien kuljetusta mahalaukun limakalvon limaesteelle (Parrah ym. 2013).

Säännöllisellä ja intensiivisellä urheilulla on todettu olevan koirilla yhteys mahalaukun haavaumien kehittymiseen, mutta mekanismi mahahaavan syntyyn on epäselvä (Ritchey ym. 2011). Mahahaavan esiintyvyys ja vakavuus eivät ole kilparekikoirilla yhteydessä juostuun matkaan tai harjoituksen ajalliseen kestoon (Ritchey ym. 2011). Davis ym. (2003) ja Davis ym. (2006) tutkimuksissa alaskalaisilla kilparekikoirilla jatkuvan rasittavan harjoittelun huomattiin aiheuttavan sekä morfologisia että fysiologisia muutoksia mahalaukun limakalvolla ja limakalvomutoksia oli nähtävissä jo yhden urheilupäivän jälkeen. Vaikka mahalaukun limakalvovauriot esiintyvät jatkuvan harjoittelun ensimmäisenä päivänä, ei ole näyttöä, että limakalvovauriot muuttuisivat vakavammiksi harjoittelun jatkuessa (Davis ym. 2006). Iritarodin valjakkokilpailun 1771 km pitkälle matkalle osallistuneista koirista lähes puolella (48,5 %) todettiin kilpailun jälkeen tähytyksessä mahalaukun limakalvon haavaumia, eroosiota tai verenvuotoa (Davis ym. 2003). Mahdollisia tekijöitä urheilusuorituksen aikana kehittyneelle mahahaavalle on esitetty olevan fysiologinen stressi, heikentynyt verenkierto, verenkierron korkeat glukokortikoidipitoisuudet, kehon sisälämpötilan muutokset sekä runsasrasvainen ruokavalio (Davis ym. 2003, Davis ja Williamson 2016, Willard 2019). Runsa rasvainen ruokavalio hidastaa mahalaukun tyhjentymistä ja lisää mahahappojen tuottoa. Nämä kaksi tekijää yksin tai yhdessä stressin aiheuttaman seerumin glukokortikoidipitoisuuksien nousun kanssa voivat aiheuttaa mahasuolikanavan haavaumia koirilla (Davis ym. 2003).

Mahalaukun limakalvon heikentynyt verenkierto, epänormaalit elektrolyyttimuutokset sekä liikahappoisuus ovat mahahaavan yhteydessä kuvattuja patogeneeseja systeemisairauksissa (Amorim ym. 2016). Mahahaavan vakavuus voi olla systeemisairauksissa huomattava, mutta kliiniset oireet liittyvät yleensä sairauden muihin tekijöihin kuin mahahaavaan (Washabau 2013). Willard (2019) mukaan systeemisairauksista erityisesti maksan vajaatoiminta on tärkeä mahahaavan aiheuttaja. Kuitenkin Fitzgerald ym. (2017) retrospektiivisessä 82 koiran tutkimuksessa maksasairautta ei epäilty yhdenkään visuaalisesti vahvistetun maha-

suolikanavahaavan aiheuttajana. Pavlova ym. (2021) 168:n mahahaavaa sairastavan koiran retrospektiivisessä tutkimuksessa ei myöskään löydetty yhteyttä minkään maksasairauden ja mahahaavan välillä. Sekä akuutin että kroonisen maksasairauden aiheuttaman mahahaavan patogeneesi on siis epäselvä (Pavlova ym. 2021, O’Kell ym. 2022, Tolbert 2024). Useita ehdotettuja mekanismeja ovat muun muassa mahahappojen liikatuotto perustuen gastriinin ja histamiinin vähentyneeseen hajoamiseen maksassa ja vähentyneeseen mahasuolikanavan verenkiertoon portaalisen hypertension takia. Myös DIC:n aiheuttama tromboosi akuutissa maksan vajaatoiminnassa voi mahdollisesti heikentää verenkiertoa mahalaukkuun ja duodenumiin. Limantuoton heikentyminen ja epiteelisolujen uusiutumisen vähentyminen olisi tällöin sekundaarista heikentyneelle limakalvon verenkierrolle (Henderson ja Webster 2006).

## **2.5 Mahahaavan luokittelu**

Maha-suolikanavahaava on mahalaukun tai duodenumin limakalvovaurio, joka altistaa limakalvonalaiskerroksen tai syvemmät seinämän kerrokset mahahapolle (Cariou ym. 2009). Muodoltaan mahahaava on pyöreä tai ovaali, sen pohja on sileä ja reunat kohtisuorat limakalvoa vasten (Amorim ym. 2016). Haavauman mikroskooppinen ulkonäkö vaihtelee riippuen sen aggressiivisuudesta sekä haavan kehityspisteestä tarkasteluajankohtana (Uzal ym. 2016). Mahalaukun ja proksimaalisen duodenumin limakalvohaavaa kutsutaan myös peptiseksi ulseraksi, sillä haava on kosketuksissa happaman pepsiinin kanssa (Parrah ym. 2013, Uzal ym. 2016). Mahahaava voidaan luokitella esimerkiksi anatomisen sijainnin, limakalvovaurion syvyyden sekä kliinisen esiintyvyyden perusteella (Parrah ym. 2013).

### **2.5.1 Mahahaavan sijainti maha-suolikanavassa**

Mahaahaavan sijainti ja ulkonäkö vaihtelevat etiologian, vakavuuden ja keston mukaan (Amorim ym. 2016). Duodenumin haavaumat muistuttavat mahalaukun haavaumia mikroskooppisesti ja sijaitsevat yleensä proksimaalisesti haima- ja sappitiehyiden avautumiskohdista (Uzal ym. 2016).

Tulehduskipulääkkeiden käytöstä johtuvat mahahaavat sijaitsevat yleisimmin mahalaukun runko-osassa, mahaportin alueella sekä proksimaalisessa duodenumissa (Enberg ym. 2006,

Wooten ym. 2009, Tolbert 2024). Tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat haavaumat ovat yleensä halkaisijaltaan alle 2 cm, pieniä ja reunat kohoavat hieman ympäröivästä limakalvosta (Amorim ym. 2016). Wooten ym. (2009) tutkimuksessa koirilla tutkimukseen valikoidut tulehduskipulääkkeet olivat merkittävästi ärsyttävämpiä mahanportin limakalvolle kuin duodenumin limakalvolle. Tulehduskipulääkkeen käytön aiheuttama mahahaavan perforaation yleisin tyyppipaikka on mahanportin alue (Dayer ym. 2013). Kortikosteroidien aiheuttama verenvuoto, eroosiot ja ulserat keskittyvät erityisesti mahanportin alueelle, mutta muutoksia voidaan nähdä multifokaalisina myös muissa mahalaukun osissa (Whittemore ym. 2019a, b).

Mahalaukun primaari pahanlaatuinen kasvain, kuten (adeno)karsinooma ja sen aiheuttama mahahaava löydetään tyypillisesti mahalaukun pienestä kaarteesta tai mahanportin alueelta (Washabau 2013). Kijan ym. (2023) tutkimuksessa mahalaukun karsinoomaa sairastavista koirista 69 % kasvain paikallistui mahalaukun pieneen kaarteeseen ja 7 % mahansuulle. Mastsolukasvaimet aiheuttavat haavaumia pääasiassa mahalaukkuun ja harvemmin duodenumiin. Nämä limakalvovauriot ovat yleensä mahalaukun multifokaalisia (Amorim ym. 2016, de Nardi ym. 2022) ja pinnallisia muutoksia, mutta myös vakavampia haavaumia tavataan mastsolukasvaimen aiheuttamana (de Nardi ym. 2022). Gastrinooma aiheuttaa merkittäviä mahahaavoja yleisesti sekä mahalaukkuun että duodenumiin (Willard 2019, Tolbert ym. 2024). Fukushima ym. (2004) tapauselostuksessa haiman gastrinoomaa sairastavalla koiralla mahahaavat sijaitsivat mahanportin ja mahalaukun pienen kaarten välisellä alueella (gastric angle) ja duodenumissa nähtiin useita haavaumia, joista osa perforoituneita. Willard (2019) kuvaa gastrinooman aiheuttavan mahahaavoja duodenumin lisäksi erityisesti mahalaukun suuosan alueelle.

Stressin aiheuttamat mahahaavat ovat tyypillisesti mahalaukun runko-osassa, mahanportin alueella tai duodenumissa (Willard 2019). Äärimmäinen urheilu aiheuttaa mahalaukkuun hyvin eriasteisia limakalvovaurioita muutamista limakalvonlaiskerroksen pienistä verenpurkaumista useisiin aktiivisesti vuotaviin haavaumiin. Urheilun aiheuttamia limakalvovaurioita voi löytyä kaikista mahalaukun osista (Davis ja Williamson 2016).

## 2.5.2 Mahahaavan aiheuttaman limakalvovaurion syvyys

Mahalaukun tai duodenumin eroosioksi määritellään vaurio, joka ei ulotu limakalvon lihaskerrokseen saakka, vaan rajoittuu limakalvoon. Maha-suolikanavahaava on mahalaukun tai duodenumin seinämän vaurio, joka ulottuu limakalvolta limakalvon lihaskerroksen (muscularis mucosae) läpi seinämän syvempiin osiin limakalvonalaiskerrokseen tai lihaskerrokseen (Washabau 2013).

Riippumatta taustatekijästään, mahahaava aiheuttaa yleensä nopeasti etenevän mahalaukun tai duodenumin seinämän koagulatiivisen nekroosin. Akuutti seinämän limakalvovaurio on eroosio, jonka nekroosi levitessään seinämän limakalvon lihaskerroksen läpi aiheuttaa mahahaavan. Limakalvon pinnallisen osan tuhoutuessa sen luonnollinen puskurointikyky estyy ja limakalvon rauhaset eivät pysty toimimaan. Tämä johtaa epiteelin regeneraation estymiseen (Uzal ym. 2016). Mahahaavan voi liittyä verenvuotoa, jonka vakavuus vaihtelee limakalvovaurion syvyyden ja laajuuden mukaan. Verenvuodon suuruuteen vaikuttaa lisäksi vaurioituneen verisuonen halkaisija (Boysen 2014).

Mahalaukun tai duodenumin seinämän lihaskerroksen ja herakalvon läpi edennyt haava aiheuttaa seinämän perforaatioon (Uzal ym. 2016). Fitzgerald ym. (2017) retrospektiivisessä 82:n koiran tutkimuksessa perforoituneet mahahaavat sijaitsivat useammin suolistossa kuin mahalaukussa. Tutkimus kuitenkin toteaa aiempien raporttien löytäneen enemmistön perforoituneista haavoista mahahalukusta tai jakautumisen olleen tasaista suoliston ja mahalaukun välillä (Fitzgerald ym. 2017).

## 2.5.3 Mahahaavan kesto

Histologisiin tutkimuksiin ja ulkonäköön perustuen mahahaava voidaan luokitella kestoltaan akuutteihin ja kroonisiin. Mahahaavan kestoa voidaan arvioida haavauman vakavuuden sekä sitä korjaavien prosessien läsnäolon perusteella (Patel ym. 2018). Akuutisti kehittyvät mahahaavat ovat pinta-alaltaan pieniä, muoto on säännöllinen ja muutoksen reunat kohoavat lievästi limakalvon pinnalta (Amorim ym. 2016).

Mikroskooppisesti katsottuna subakuutit ja krooniset mahahaavat ovat paksuudeltaan vaihtelevaa granulaatiokudosta, jonka joukossa nähdään tulehdussoluja. Näiden mahahaavojen pintaa ja reunoja peittää ohut kerros nekroottista kudosta ja pinnalla voidaan

nähdä myös regeneratiivista epiteelin hyperplasiaa (Amorim ym. 2016, Patel ym. 2018). Krooniset mahahaavat ovat akuutteja haavaumia suurempia, mutta koko voi vaihdella. Haavan reunat ovat säännölliset ja kohoavat ympäröivän limakalvon pinnalta, jossa nähdään merkkejä tulehduksesta (Amorim ym. 2016).

Koiran krooninen mahahaava täytyy erottaa histologisen tutkimuksen avulla mahalaukun primaarista kasvaimesta, sillä muutokset voivat olla makroskooppisessa tarkastelussa melko samannäköisiä. Karsinoomaa muistuttavassa kroonisessa haavaumassa limakalvon reunat ovat paksuuntuneet, pohja on kirroottinen ja nähtävissä on mahdollinen herakalvon paksuuntuminen yhdessä tai ilman mahalaukun perforaation kanssa (Uzal ym. 2016).

#### 2.5.4 Mahahaavan seuraukset

82:n koiran retrospektiivisessä tutkimuksessa yleisimmin raportoituja mahahaavan aiheuttamia kliinisiä oireita olivat oksentelu (88 %), veren oksentamien (32 %), melena (31 %), letargia (9 %) sekä painonlasku (7 %) (Fitzgerald ym. 2017). Fitzgerald ym. (2017) tutkimuksessa havaittiin veren oksentelun liittyvän useimmin mahalaukun haavaumiin kuin suoliston haavaumiin ja melenan yhdessä painonlaskun kanssa ilmenevän useimmin ei-perforoivien kuin perforoivien haavaumien yhteydessä.

Melena tarkoittaa mustaa, tervamaista ulostetta, joka syntyy, kun veri pysyy mahalaukussa tai ohutsuolessa riittävän kauan ja ehtii osittain sulaa. Melenalla on ominainen epämiellyttävä haju, joka johtuu hemoglobiinin sisältämän raudan hapettumisesta (Washabau 2013). Melena vaatii merkittävän verenhukan lyhyessä ajassa muodostuakseen (Washabau 2013) ja oireena se viittaa voimakkaasti ylemmän ruoansulatuskanavan verenvuotoon (Willard 2019). Hematemesis eli veren oksentaminen viittaa melenan tavoin yläruoansulatuskanavan verenvuotoon. Veren oksentaminen voi vaihdella minimaalisesta runsaaseen määrään verta ja oire on erotettava mahanesteen punertavaksi värjäämästä sulaneen ruoan oksentamisesta (Washabau 2013). Ruoansulatuskanavan verenvuoto on tärkeä anemian aiheuttaja koiralla ja sen seuraukset voivat olla henkeä uhkaavia (Boysen 2014).

## 2.6 Potilas vastaanotolla

### 2.6.1 Mahahaavan oirekuva

Gastroduodenaaliset mahahaavat ovat merkittävä sairauden aiheuttaja sekä koirilla että kissoilla (Willard 2019, Tolbert 2024). Mahahaavoja esiintyy sekä nuorilla että aikuisilla koirilla, mutta suurempi osuus löydetään aikuisilta. Rodun, sukupuolen tai iän ei ole todettu olevan merkityksellinen tekijä mahahaavan suhteen (Parrah ym. 2013). Kliinisen tutkimuksen löydökset vaihtelevat suuresti taustalla olevan tekijän (Washabau 2013) sekä mahahaavan keston ja vakavuuden mukaan (Tolbert 2024). Mahahaavaa sairastavan koiran pääoire voi olla hyporeksia eli ruokahalun väheneminen. Heikentynyt ruokahalu johtuu yleensä vatsaontelokivusta ja aiheuttaa painonlaskua (Washabau 2013). Muita oireita voi olla esimerkiksi oksentaminen, veren oksentaminen ja melena. Anemiaa ja/tai hypoproteinemiaa saattaa esiintyä ja vakavassa tilanteessa nämä näkyvät nesteen kertymisinä kudoksiin, vaaleina limakalvoina, heikkoutena sekä hengenahdistuksena (Washabau 2013, Willard 2019). Mahahaavan perforoitumista seuraa yleensä septinen peritoniitti. Tällöin potilaalla voidaan nähdä vapaata nestettä vatsaontelossa sekä merkkejä shokista ja vakavasta elimistön tulehdustilasta (Washabau 2013).

Mahaavan tai eroosion mahdollisuutta ei voi poissulkea, vaikka potilaalla ei olisi kliinisiä verenvuotoon liittyviä oireita, kuten veren oksentelua tai anemiaa (Washabau 2013). Runsaastakin mahahaavan aiheuttamasta mahaverenvuodosta kärsivä koira voi näyttää ulospäin normaalilta (Washabau 2013). Myöskään kaikki vakavasta mahahaavastakaan kärsivistä koirista eivät osoita kipua vatsan palpaatiossa (Willard 2019).

### 2.6.2 Mahahaavan diagnosointi

Kokonaisvaltainen, rektaalitutkimuksen sisältävä yleistutkimus on tärkeä mahahaavaa sairastavalle koiralle. Yleistutkimuksella ja koiran historiatietojen avulla voidaan löytää mahdollisia mahahaavalle altistavia tekijöitä, kuten äskettäinen tulehduskipulääkkeiden käyttö tai mastsolukasvaimen sopiva ihomassa (Washabau 2013). Oletettu mahahaava-diagnoosi perustuu mahahaavaan sopivaan oirekuvaan eli todisteiden löytämiseen mahasuolikanavan verenhukasta, kun koagulopatia on poissuljettu (Willard 2019). Kliinisten oireiden

lisäksi verinäytteessä voidaan nähdä normosyyttinen ja normokrominen anemia, hypoalbuminemia sekä neutrofilia (Tolbert 2024).

Ruoansulatuskanavan haavauma ei yleensä ole havaittavissa röntgentutkimuksessa, mutta mahahaavan perforoitua ilmantäyteinen vatsaontelo eli pneumoperitoneum on tärkeä röntgenkuvauslöydös (Fitzgerald ym. 2017, Tolbert 2024). Ultraäänitutkimuksella voidaan joskus havaita mahalaukun ja suoliston limakalvovaurioita (Tolbert 2024). Ultraäänitutkimuksella voidaan havaita esimerkiksi mahalaukun tai suolen seinämän paikallista paksuuntumista, seinämärakenteen häviämistä tai mahalaukun liikkuvuuden vähentymistä (Parrah ym. 2013). Mahalaukun lumenissa mahdollisesti olevasta sisällöstä ja mahalaukun sijainnista johtuen mahalaukun kattava ultraäänitutkimus ei aina ole mahdollinen ja mahahaava voi jäädä huomaamatta (Tolbert 2024). Maha-suolikanavan tähytys on herkin ja tarkin mahahaavan diagnosointiväline ja tähytyksen yhteydessä otettujen koepalojen avulla voidaan diagnosoida neoplastiset, tulehdukselliset ja infektiiviset muutokset mahalaukun tai duodenumin limakalvolla (Willard 2019). Mahahaavan ennuste on suotuista, jos sen taustalla oleva tekijä saadaan hallintaan ja haavan perforaatio voidaan estää (Willard 2019). Obduktiotutkimus ja histopatologia ovat myös tehokas keino potilaan kuoltua mahahaavan diagnosoinnissa (Uzal ym. 2016) ja haavauman lokalisaatio mahalaukun limakalvolla voi antaa viitteitä sen etiologiasta (Taulukko 1).

	Mahansuu	Mahanpohja	Runko-osa	Mahanportti	Mahalaukun pieni kaarre	Duodenum
Tulehduskipulääke (Uzal ym. 2016)			x	x		x
Kortikosteroidi (Whittemore ym. 2019a, b)	(x)	(x)	(x)	x		
Mahalaukun karsinoma (Washabau 2013, Kijan ym. 2023)				x	x	
Mastisolukasvain (de Nardi ym. 2022)	x	x	x	x		(x)
Gastrinoma (Fukushima ym. 2004, Willard 2019)	x			x		x
Stressi (Willard 2019)			x	x		x
Äärimmäinen urheilu (Davis ja Williamson 2016)	x	x	x	x		

Taulukko 1. Maha-suolikanavaaavaumien lokalisaatio mahalaukussa ja duodenumissa tunnettujen aiheuttajien mukaisesti.

### 3 Pohdinta

Kirjallisuuskatsauksen hypoteesina oli, että koiran maha-suolikanavahaavan etiologia on monitekijäinen ja leesion lokalisaation sekä makroskooppisen ja histologisen kuvan perusteella voidaan erotella eri etiologioita. Katsaus vahvistaa hypoteesin etiologian monitekijäisyydestä. Yleisimpiä maha-suolikanavahaavan aiheuttajia tunnustetaan olevan tulehduskipulääkkeet, kortikosteroidit sekä kasvaimet mahalaukussa tai muualla elimistössä (Washabau 2013). Stanton ja Bright (1989) 43:n koiran mahahaavatapauksen retrospektiivisessä tutkimuksessa yleisimmiksi aiheuttajiksi nimettiin tulehduskipulääkkeet, kortikosteroidit sekä maksasairaus. Kuitenkin puolet näistä mahahaavan saaneista maksasairautta sairastavista koirista oli lisäksi saanut myös joko tulehduskipulääkettä tai kortikosteroideja (Stanton ja Bright 1989). Nykytiedon valossa ei ole voitu vahvistaa maksasairauden ja mahahaavan yhteyttä (Fitzgerald ym. 2017, Pavlova ym. 2021, O’Kell ym. 2022) ja tulehduskipulääkkeiden tiedetään olevan yleinen mahahaavan aiheuttaja.

Mahahaavaumat ovat merkittävä sairaus koirilla heikentäen niiden hyvinvointia, ja tila voi pahimmillaan johtaa henkeä uhkaavaan mahalaukun tai duodenumin perforaatioon. Tunnistamalla mahahaavojen taustatekijät sekä ymmärtämällä paremmin mahahaavojen patogeneesia voidaan jossain määrin ennaltaehkäistä mahahaavojen syntyä. Tulehduskipulääkkeet, kortikosteroidit, stressi, systeemisairaudet, kasvainsairaudet ja äärimmäinen urheilu ovat kaikki yhdistetty mahahaavan syntyyn. Vaikka usean näistä kohdalla yhteys mahahaavaan on todistettu, lähes kaikki tutkimukset mainitsevat aiheen vaativan lisää tutkimuksia, jotta voidaan ymmärtää tekijän syvempi merkitys ja patofysiologia maha-suolikanavan limakalvolle. Tieto systeemisairauksien, stressin ja urheilun yhteydestä mahahaavan syntyyn on vielä enemmän epäselvää verrattuna tutkimustietoon tulehduskipulääkkeiden, kortikosteroidien tai näiden yhteiskäytöstä aiheutuvista mahahaavoista.

Tulehduskipulääkkeet ovat eläinlääketieteessä koirilla yleisesti käytössä ja niiden tiedetään olevan tehokkaita kivunlievittäjiä esimerkiksi nivelrikossa ja akuutissa kivun hoidossa esimerkiksi pehmytkudoskirurgian jälkeen. Näiden lääkkeiden mahahaavoja aiheuttava vaikutus vahvistettiin useissa tutkimuksissa (Enberg ym. 2006, Luna ym. 2007, Wooten ym. 2009, Mabry ym. 2021). Luna ym. (2007) tutkimuksessa karprofeeni ja meloksikaami

aiheuttivat vähiten maha-suoli-kanavan haittavaikutuksia. Molemmat näistä tulehduskipulääkkeistä kuuluvat ensisijaisesti COX-2 selektiivisiin inhibiittoreihin. Näiden uudempien tulehduskipulääkkeiden vaikutusmekanismia ei täysin tunneta, mutta niiden ajatellaan olevan turvallisempia maha-suolikanavan limakalvolle, kun COX-1 entsyymin toiminta ei esty. Tämän tiedon valossa olisi suositeltavaa ensisijaisesti valita näitä lääkkeitä koirien kivunlievitykseen haavaumien estämiseksi. Luna ym. (2007) tutkimuksessa mahalaukun limakalvon arviointi tehtiin mahalaukun tähytyksen avulla ilman biopsioiden arviointia. Silmämääräisesti tehty limakalvon arviointi voi kuitenkin mahdollisesti johtaa virheellisiin tuloksiin, jos mahalaukussa on esimerkiksi jäämiä syödyistä ruoista ja esteetön näkyvä limakalvolle on heikentynyt. Tarkemman kuvan eri tulehduskipuryhmien vaikutuksesta mahalaukun ja duodenumin limakalvolle saataisiin jakotutkimuksissa, joissa tähytykseen liitettäisiin biopsiat. Tutkimusta sekä täsmällisiä ja vertailukelpoisia tutkimusmenetelmiä tarvitaan lisää kehitettäessä koirille mahdollisimman turvallisia kipulääkkeitä.

Tulehduskipulääkkeiden aiheuttama riski mahahaavalle kasvaa, jos lääkettä annostellaan ohjeiden vastaisesti, käytetään pitkäaikaisesti tai yhdessä toisen tulehduskipulääkkeen tai kortikosteroidien kanssa. Mabry ym. (2021) tutkimuksessa pitkäaikaislääkityillä koirilla suurimmalla osalla (83,3 %) havaittiin subkliinisiä limakalvomuutoksia. Tutkimuksessa limakalvovaurioiden arviointiin käytetyn videokapseliendoskoopin luotettavuus ei ole tunnettu ja leesioita on voinut jäädä myös huomaamatta. Tällöin todellisten limakalvomuutosten määrä on voinut mahdollisesti olla ilmoitettua suurempikin. Lääkkeiden aiheuttamaa riskiä voidaan vähentää välttämällä tarpeettoman pitkiä kuureja ja käyttämällä harkintaa lääkkeen valinnassa sekä yhdistämisessä muihin lääkkeisiin. Omistajan selkeä ohjeistaminen lääkityksen toteuttamisesta ja sen mahdollisista vaaroista sekä eläinlääkäreiden kouluttaminen ja tietoisuuden lisääminen ovat myös tärkeitä keinoja hallita mahahaavan syntyä.

Kortikosteroidien rooli maha-suolikanavavaurioiden aiheuttajana vahvistettiin Whitemore ym. (2019a,b) ja Rak ym. (2023) tutkimuksissa. Glukokortikoideja käytetään koirilla esimerkiksi immuunivälitteisten sairauksien hoidossa ja lääkitystarve voi olla pitkäaikaista. Whitemore ym. (2019a,b) tutkimuksissa 28 päivän ajan terveille koirilla immunosuppressiivisella annoksella suun kautta annosteltu prednisoni aiheutti subkliinistä mahalaukun verenvuotoa ja

mahahaavoja. 28 päivän ajan annosteltu glukokortikoidi ei ole kuitenkaan riittävä esimerkiksi immuunivälitteisen hemolyyttisen anemian hoitosuosituksessa esitettyyn hoitojaksoon. Pohdittavaksi jää, olisiko tutkimuksessa havaitut leesiot vielä vakavampia hoitojakson pidentyessä tai jos koira olisi jo valmiiksi kliinisesti sairas. Kuten tulehduskipulääkkeiden kohdalla, myös kortikosteroidien aiheuttamia mahahaavoja voidaan ehkäistä valitsemalla maha-suolikanavan limakalvolle turvallisempia lääkeaineita ja vaikuttamalla lääkeannokseen. Lisäksi antoreitillä ja lääkehoidon kestolla on merkitystä mahahaavan ehkäisyssä.

Infektiivisistä tekijöistä erityisesti helikobakteerit nousevat esille mahahaavan etiologian yhteydessä, mutta niiden rooli on erityisen epäselvä. Ihmisillä *Helicobacter spp.* tiedetään aiheuttavan mahahaavoja, mutta koirien kohdalla roolia on vaikea todistaa, sillä 67–100 % kliinisesti terveistä koirista on bakteerin kantajia (Neiger ja Simpson 2000, Jankowski ym. 2015). Esimerkiksi Davis ym. (2003), Goodman ym. (2009), Wooten ym. (2009), Ritchey ym. (2011) ja Whittemore ym. (2019a) mainitsevat muihin mahahaavan etiologioihin keskittyvissä tutkimuksissaan tiedonpuutteen liittyen koirien mahalaukun helikobakteeri-infektion vaikutuksesta mahahaavan syntyyn yksin tai yhdessä toisen jo tunnistetun tekijän kanssa. Tästä aihealueesta tarvitaankin lisää tutkimusta, jotta voidaan ymmärtää bakteerin merkitys koirien mahahaavan suhteen. Kissoilla helikobakteerin merkitystä tutkitaankin jo muun muassa Helsingin yliopiston Eläinlääketieteellisen tiedekunnan patologian ja parasitologian osastolla (Nordgren, henkilökohtainen tiedonanto).

Kasvainsairauksista mahahaavan aiheuttajina löytyy tutkimustietoa erityisesti mastsolukasvainien osalta. Mastsolukasvaimet ovat koirien kolmanneksi yleisin kasvaintyyppi ja yleisin pahanlaatuinen ihokasvaintyyppi (de Nardi ym. 2022). Kasvaimen yleisyyden vuoksi eläinlääkärin on tärkeää osata epäillä mahahaava varsinkin, jos koiran ihosta löydetään epäilyttäviä ihomuutoksia ja nähdään ruoansulatuskanavaoireilua kuten oksentelua. Mahalaukun primaareista kasvaimista yleisimmästä karsinoomasta on rajoittuneesti tutkimustietoa mahahaavan osalta, vaikka niiden tiedetään voivan aiheuttaa merkittäviäkin mahahaavoja (Washabau 2013). Tämä voi osaltaan johtua kasvaimen huonosta ennusteesta; 70–90 % potilaista raportoidaan diagnosointihetkellä etäpesäkkeitä ja hoitojen alkaessa mediaani jäljellä oleva elinaika on 33–72 päivää (Kijan ym. 2023). Haiman pahanlaatuinen endokriininen kasvain eli gastrinooma on koirilla harvinainen, mutta sitä sairastavalla koiralla esiintyy vakavaa mahalaukun liikahappoisuutta sekä merkittäviä mahalaukun ja duodenumin

haavaumia (Fukushima ym. 2004). Gastrinooma kuvataan muutamissa tapauselostuksissa vuosikymmenten ajalta, mutta siitä ei ole julkaistu laajamittaisia tutkimuksia (Tolbert 2024). Näin ollen mahahaavan tekijänä se ei ole tärkeimmästä päästä verrattuna esimerkiksi lääkeaineisiin tai muihin kasvainsairauksiin. Kasvainsairauksien taustatekijät ovat monimutkaisia ja siten niiden aiheuttamien haavaumien ennaltaehkäisy ei ole yksinkertaista. Ennusteen kannalta tärkeää olisi mahdollisimman varhain saatu diagnoosi ja hoito ja siksi diagnositekniikoiden kehittäminen on tärkeässä roolissa ehkäistäessä kasvainten aiheuttamia haavaumia.

Muita tutkimuksissa kuvattuja mahahaavaan yhdistettyjä tekijöitä on muun muassa stressi ja äärimmäinen urheilu (Davis ym. 2003, Davis ym. 2006, Ritchey ym. 2011, Davis ja Williamson 2016, Willard 2019). Mahdollisia patofysiologioita urheilusuorituksen aikana kehittyneelle mahahaavalle on esitetty useita, mutta mekanismi on yhä epäselvä. Selvää kuitenkin on, että pitkiä kilpamatkoja juoksevilla rekikoirilla esiintyy huomattavan paljon mahalaukun limakalvovaurioita. Rajoituksia urheilusuorituksen aikana syntyvien mahahaavojen tutkimiseen tuo Alaskan rekikoirien yksipuolinen käyttö tutkimuspopulaationa ja koirien normaalista koiran ruokavaliosta poikkeava hyvin rasvainen ruokavalio. Davis ym. (2003), Davis ym. (2006) ja Ritchey ym. (2011) tutkimuksissa puuttui kontrolliryhmä, jonka koirat eläisivät samassa elinympäristössä syöden samaa rasvaista ruokaa, mutta ilman äärimmäistä kilpaurheilua. Koiria käytetään nykyään rekikoirina, työkoirina sekä harrastekoirina useissa eri tehtävissä, joihin kaikkiin liittyy voimakkaasti rasittavaa urheilua. Aihe vaatii lisää tutkimusta ja koirien parissa työskentelevien tietoisuuden parantamista, jotta koirien urheiluun liittyviä mahahaavoja voidaan ehkäistä ja tunnistaa ajoissa.

Kirjallisuuskatsauksen toisena hypoteesina oli, että leesion lokalisaation perusteella voidaan erotella eri etiologioita. Katsauksen perusteella voidaan todeta, että leesion ulkonäön, sijainnin ja histologian perusteella voidaan tehdä joitakin päätelmiä haavauman etiologiasta sekä kestosta. Koirat voivat olla oireettomia, vaikka mahahaava olisi merkittäväkin ja siksi mahahaavan keston arvioinnissa subkliinisen leesion makroskooppinen ja histologinen tutkiminen on hyödyllistä. Pinnallinen, pinta-alaltaan pieni limakalvon eroosio viittaa akuuttiin vaurioon, kun kroonisessa mahahaavassa nähdään vaurion ulottuminen seinämän syvempiin kerroksiin ja laajempi vaikutusalue.

Lääke-aineiden aiheuttamista leesioista löytyy kirjallisuudesta eniten kuvailuja, johtuen siitä, että aiheuttaja on tunnettu ja kattavimmin tutkittu. Kaikkien yleisten mahahaavan aiheuttajien kohdalla on kuvattu tyyppipaikkoja mahahaavoille mahalaukussa ja/tai duodenumissa, mutta esimerkiksi gastrinooman kohdalla eri kirjallisuus- ja tutkimuslähteet kuvaavat toisistaan eroavia sijainteja mahahaavoille (Fukushima ym. 2004, Willard 2019, Tolbert 2024). Lisäksi mahahaavan aiheuttaja voi aiheuttaa haavaumia laajalti eri puolille maha-suolikanavaa, ilman yhtä tiettyä tyyppipaikkaa mahalaukussa tai duodenumissa. Multifokaalisia haavaumia aiheuttavia tekijöitä voivat olla erityisesti kortikosteroidit (Whittemore ym. 2019a,b), mastosolukasvaimet (de Nardi ym. 2022) ja äärimmäinen urheilu (Davis ja Williamson 2016). Tutkittaessa koirien maha-suolikanavan koepaloja tai ruoansulatuskanavan avaustutkimuksessa tulisi löydökset suhteuttaa tarkkoihin anamneesissa saataviin tietoihin esimerkiksi oirekuvasta, lääkityksistä, käytetystä lääkeaineesta, lääkityksen kestosta ja muista sairauksista. Nämä osaltaan tukevat histologisen tutkimuksen tulosta tai avauslöydöksiä ja päätelmiä mahahaavan etiologiasta.

Maha-suolikanavahaavaa sairastavan koiran kliininen tila, verikoetulokset sekä kuvantamisen löydökset voivat olla merkittävät vasta haavauman ollessa hyvin vakava tai perforoitunut. Tämän takia eläinlääkäri on tärkeää osata epäillä eroosiota tai syvempää haavaumaa ja tunnistaa tälle altistavat tekijät. Ennuste on riippuvainen mahahaavan syvyydestä ja aiheuttajan hallintaan saamisen onnistumisesta. Perforoituneen mahahaavan ennuste on ei-perforoitunutta heikompi ja siksi ajoissa tehty diagnoosi voi olla merkittävä koiran selviämisen kannalta. Näin ollen, potilaan hoidossa klinikon, omistajan ja patologin yhteistyö on ennusteen kannalta merkittävää.

## Lähteet

Amorim I, Taulescu MA, Day MJ, Catoi C, Reis CA, Carneiro F, Gärtner F. Canine Gastric Pathology: A Review. *Journal of Comparative Pathology* 2016, Volume 154, Issue 1,9–37. doi: 10.1016/j.jcpa.2015.10.181.

Boysen SR. Gastrointestinal hemorrhage. *Small Animal Critical Care Medicine* 2015,630–4. doi: 10.1016/B978-1-4557-0306-7.00119-7.

Cândido MV, Syrjä P, Hanifeh M, Lepajõe J, Salla K, Kilpinen S, Noble PM, Spillmann T. Gastric mucosal pathology in Belgian Shepherd dogs with and without clinical signs of gastric disease. *Acta Vet Scand* 2021, Feb 9;63(1):7. doi: 10.1186/s13028-021-00570-6.

Cariou M, Lipscomb VJ, Brockman DJ, Gregory SP, Baines SJ. Spontaneous gastroduodenal perforations in dogs — a retrospective study of 15 cases. *Veterinary Record* 2009, 165: 436-441. doi: 10.1136/vr.165.15.436.

Davis MS, Willard MD, Nelson SL, Mandsager RE, McKiernan BS, Mansell JK, Lehenbauer TW. Prevalence of Gastric Lesions in Racing Alaskan Sled Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2003, 17: 311-314. doi: 10.1111/j.1939-1676.2003.tb02453.x.

Davis M, Willard M, Williamson K, Royer C, Payton M, Steiner JM et al. Temporal Relationship between Gastrointestinal Protein Loss, Gastric Ulceration or Erosion, and Strenuous Exercise in Racing Alaskan Sled Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2006, 20: 835-839. doi: 10.1111/j.1939-1676.2006.tb01794.x.

Davis MS, Williamson KK. Gastritis and gastric ulcers in working dogs. *Front Vet Sci* 2016, 3:30. doi: 10.3389/fvets.2016.00030.

Daure E, Ross L, Webster CRL. Gastroduodenal Ulceration in Small Animals: Part 1. Pathophysiology and Epidemiology. *J Am Anim Hosp Assoc* 2017, 53 (1): 1–10. doi: 10.5326/JAAHA-MS-6635.

Dayer T, Howard J, Spreng D. Septic peritonitis from pyloric and non-pyloric gastrointestinal perforation: prognostic factors in 44 dogs and 11 cats. *J Small Anim Pract* 2013; 54: 625–629. doi: 10.1111/jsap.12151

de Nardi AB, Dos Santos Horta R, Fonseca-Alves CE, de Paiva FN et al. Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Cutaneous and Subcutaneous Mast Cell Tumors. *Cells* 2022, Feb 10;11(4):618. doi: 10.3390/cells11040618.

Dyce K, Sack W, Wensing C. *The Abdomen of the Dog and Cat*. Teoksessa: Dyce, Sack, Wensing's Textbook of Veterinary Anatomy. 5 p. Elsevier, St Louis, Missouri, Yhdysvallat 2010. 724-765.

Enberg TB, Braun LD, Kuzma AB. Gastrointestinal perforation in five dogs associated with the administration of meloxicam. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2006,16:34-43. doi: 10.1111/j.1476-4431.2005.00157.x.

Evans HE, Hermanson JW, de Lahunta A. *The digestive Apparatus and Abdomen*. Teoksessa: Miller and Evans' Anatomy of the Dog. 5. p. Elsevier, St. Louis, Missouri, Yhdysvallat 2020. 659-796.

Evans HE, de Lahunta A. *The abdomen, pelvis, and pelvic limb*. Teoksessa: Guide to the Dissection of the Dog. 8. p. Elsevier, St. Louis, Missouri, Yhdysvallat 2017. 149-218.

Fox LE, Rosenthal RC, Twedt DC, Dubielzig RR, MacEwen EG, Grauer GF. Plasma Histamine and Gastrin Concentrations in 17 Dogs with Mast Cell Tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1990, 4: 242-246. doi: 10.1111/j.1939-1676.1990.tb03116.x.

Filaretova L, Podvigina T, Bagaeva T, Morozova O. Dual action of glucocorticoid hormones on the gastric mucosa: how the gastroprotective action can be transformed to the ulcerogenic one. *Inflammopharmacology* 2009, 17:15–22. doi: 10.1007/s10787-008-8046-3.

Fitzgerald E, Barfield D, Lee KCL, Lamb CR. Clinical findings and results of diagnostic imaging in 82 dogs with gastrointestinal ulceration. *J Small Anim Pract* 2017, 58: 211-218. doi: 10.1111/jsap.12631.

Fukushima U, Sato M, Okano S, Aramaki Y, Ito H, Yoshioka K et al. A case of gastrinoma in a Shih-Tzu dog. *Journal of veterinary medical science* 2004, 66(3), 311–313. doi: 10.1292/jvma.66.311.

Gal A, Ridgway MD, Fredrickson RL. An unusual clinical presentation of a dog with gastrinoma. *Can Vet J* 2011; Jun;52(6):641–4. PMID: 22131581.

Goodman L, Torres B, Punke J, Reynolds L, Speas A, Ellis A, Budsberg S. Effects of Firocoxib and Tepoxalin on Healing in a Canine Gastric Mucosal Injury Model. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2009, 23: 56-62. doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0226.x.

Grabarevic Z, Spoljar J, Gudan Kurilj A, Sostaric I, Artuković B et al. Mast cell tumor in dogs - Incidence and histopathological characterization. *Collegium antropologicum* 2009, 33: 253-258. PMID: 19408634.

Ham M, Kaunitz JD. Gastroduodenal mucosal defense. *Curr Opin Gastroenterol* 2008, 24(6):665. doi: 10.1097/MOG.0b013e328311cd93.

Heather Graham A, Leib MS. Effects of Prednisone Alone or Prednisone with Ultralow-Dose Aspirin on the Gastroduodenal Mucosa of Healthy Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2009, 23: 482-487. doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0312.x.

Henderson AK, Webster CRL. Disruption of the Gastric Mucosal Barrier in Dogs. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 2006; 28:340–357.

Hinton LE, McLoughlin MA, Johnson SE, et al. Spontaneous gastroduodenal perforation in 16 dogs and seven cats (1982–1999). *J Am Anim Hosp Assoc* 2002, 38: 176–187. doi: 10.5326/0380176.

Jankowski M, Spuzak J, Kubiak K, Glińska K, Biernat M, Kiełbowicz Z. Risk Factors of Gastric Ulcers in Dogs. *Pakistan Veterinary Journal* 2015, 35. 93-97.

Kijan C, Hugen S, Thomas RE, Oberbauer AM, Leegwater PA et al. The Histopathological Characteristic of Gastric Carcinoma in the Belgian Tervueren and Groenendael Dog: A

Comparison of Two Classification Methods. *Animals* 2023, 13(9), 1532. doi: 10.3390/ani13091532.

König HE, Sótonyi P, Schöpfer H, Liebich HG. Digestive system. Teoksessa: König HE, Liebich HG (toim.) *Veterinary Anatomy of Domestic Animals*. 7. p. Schattauer, Stuttgart, Saksa 2020.

Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology* 2008; 135:41–60. doi: 10.1053/j.gastro.2008.05.030.

Luna SP, Basílio AC, Steagall PV, Machado LP, Moutinho FQ, Takahira RK, Brandão CV. Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. *Am J Vet Res* 2007, Mar;68(3):258-64. doi: 10.2460/ajvr.68.3.258.

Mabry K, Hill T, Tolbert MK. Prevalence of gastrointestinal lesions in dogs chronically treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2021, 35, 853-859. doi: 10.1111/jvim.16057.

Narita T, Sato R, Motoishi K, Tani K, Naito Y, Hara S. (2007) The interaction between orally administered Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Prednisolone in healthy dogs. *J Vet Med Sci* 2007, 69, 353–363. doi: 10.1292/jvms.69.353.

Neiger R, Simpson KW. *Helicobacter* Infection in Dogs and Cats: Facts and Fiction. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2000, 14: 125-133. doi: 10.1111/j.1939-1676.2000.tb02225.x.

O'Kell AL, Gallagher AE, Cooke KL. Gastroduodenal ulceration in dogs with liver disease. *J Vet Intern Med* 2022, 36(3): 986–992. doi: 10.1111/jvim.16413.

Osefo N, Ito T, Jensen RT. Gastric acid hypersecretory states: recent insights and advances. *Curr Gastroenterol Rep* 2009, Dec;11(6):433–41. doi: 10.1007/s11894-009-0067-6.

Parrah J, Moulvi BA, Gazi MA, Makhdoomi DM, Athar H, Dar SH. Gastric ulceration in dog: A review. *Veterinary World* 2013, 6(7):449. doi: 10.5455/vetworld.2013.449–454.

Patel PK, Patel SK, Dixit SK, Ruthore RS. Gastritis and Peptic Ulcer Diseases in Dogs: A Review. *Int J Curr Microbiol App Sci* 2018, 7(3):2475-2501. doi: 10.20546/ijcmas.2018.703.288.

Pavlova E, Gold RM, Tolbert MK, Lidbury JA. Medical conditions associated with gastroduodenal ulceration or erosion in 168 dogs: 2008-2018. *J Vet Intern Med*. 2021, 35(6): 2697-2704. doi: 10.1111/jvim.16275.

Rak MB, Moyers TD, Price JM, Whittemore JC. Clinicopathologic and gastrointestinal effects of administration of prednisone, prednisone with omeprazole, or prednisone with probiotics to dogs: A double-blind randomized trial. *J Vet Intern Med* 2023; 37(2): 465–475. doi: 10.1111/jvim.16672.

Recordati C, Gualdi V, Craven M, et al. Spatial Distribution of *Helicobacter* spp. in the Gastrointestinal Tract of Dogs. *Helicobacter* 2009, 14: 180-191. doi: 10.1111/j.1523-5378.2009.00674.x.

Ritchey JW, Davis MS, Breshears MA, et al. Gastritis in Alaskan racing sled dogs. *Journal of Comparative Pathology* 2011,145, 68-76. doi: 10.1016/j.jcpa.2010.11.008.

Ross MH & Pawlina W. *Histology: A text and atlas: With correlated cell and molecular biology*. 7. p. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Yhdysvallat 2016.

Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology* 2008; 134:1842-1860. doi: 10.1053/j.gastro.2008.05.021.

Stanton ME, Bright RM. Gastroduodenal ulceration in dogs. Retrospective study of 43 cases and literature review. *J Vet Intern Med* 1989 Oct-Dec;3(4):238-44. doi: 10.1111/j.1939-1676.

Sjaastad ØV, Hove K, Sand O. *Physiology of Domestic Animals*. 3. p. Scandinavian Veterinary Press, Oslo, Norja 2016.

Sykes JE. *Canine and Feline Infectious Diseases*. 1. p. Saunders, Saint Louis, Missouri, Yhdysvallat 2014.

Tolbert MK. Gastric Diseases. Teoksessa: Cote E, Ettinger SJ, Feldman EC. Ettinger's Textbook of Veterinary Internal Medicine. 6 p. Elsevier- Health Sciences Division 2024. 1667-1682.

Uzal FA, Plattner BL, Hostetter JM. Alimentary System. Teoksessa: Maxie MG (toim.) Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 3. 6. p. Elsevier Inc., St. Louis, Missouri, Yhdysvallat 2016.

Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiol. Rev* 2008, 88:1547–1565. doi: 10.1152/physrev.00004.2008.

Washabau RJ. Biology of the Gastrointestinal Tract, Pancreas, and Liver. Teoksessa: Washabau RJ, Day MJ (toim.) Canine and Feline Gastroenterology. 1. p. Elsevier- Health Sciences Division 2013.

Whittemore JC, Mooney AP, Price JM, Thomason J. Clinical, clinicopathologic, and gastrointestinal changes from aspirin, prednisone, or combination treatment in healthy research dogs: A double-blind randomized trial. *J Vet Intern Med* 2019a, 33: 1977–1987. doi: 10.1111/jvim.15577.

Whittemore JC, Mooney AP, Price JM, Thomason J. Clinical, clinicopathologic, and gastrointestinal changes from administration of clopidogrel, prednisone, or combination in healthy dogs: A double-blind randomized trial. *J Vet Intern Med* 2019b, 33(6):2618-2627. doi: 10.1111/jvim.15630.

Willard MD. Digestive system disorders. Teoksessa: Nelson RW, & Couto CG. Small Animal Internal Medicine. 6. p. Elsevier, St. Luis, Missouri, Yhdysvallat 2019. 389-517.

Wooten JG, Bliklager AT, Marks SL, Law JM, Graeber EC & Lascelles BD. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with varied cyclooxygenase-2 selectivity on cyclooxygenase protein and prostanoid concentrations in pyloric and duodenal mucosa of dogs. *American Journal of Veterinary Research* 2009, 70(10), 1243-1249. doi: 10.2460/ajvr.70.10.1243.