

Johanna Sulonen, Henna Laurila ja Helka Heikkilä

Retrospektiivinen tutkimus koiran sappirakon mukoseele Suomessa – elinajan ennusteeseen ja kuolemanriskiin vaikuttavat tekijät

Retrospective study of canine gallbladder mucocele in Finland – factors associated with survival and risk of death

YHTEENVETO

Sappirakon mukoseele on koirien yleisin ekstrahepaattisten sappiteiden sairaus. Mukoseelessa sappirakkoon kertyy viskoosia limaa, mikä voi johtaa sappirakon repeämään ja sappiperitoniittiin. Sairautta esiintyy vanhemmilla, pienikokoisilla koirilla. Mukoseelen etiopatogeneesiä ei täysin tunneta. Tunnettuja altistavia tekijöitä ovat rasva-aineenvaihdunnanhäiriöt, hyperadrenokortisismi ja hypotyreoosi. Alustava diagnoosi tehdään vatsaontelon ultraäänitutkimuksessa, jossa havaitaan laajentunut sappirakko ja sen sisällä kiinteää, seinämään takertuvaa sisältöä. Hoitovaihtoehdot ovat sappirakon poisto leikkauksessa tai konservatiivinen hoito ursodeoksikoolihapolla ja seuraamalla sairauden etenemistä. Leikkauksen pitkän ajan ennuste on hyvä, mutta perioperatiivinen kuolleisuus on korkea. Valinta leikkaushoidon ja konservatiivisen hoidon välillä voi olla vaikeaa. Tutkimme elinajanennustetta ja kuolemanriskiin vaikuttavia tekijöitä konservatiivisesti hoidetuilla ja leikatuilla sappirakon mukoseelediagnoosin saaneilla koirilla Suomessa. Lisäksi kartoitimme millaisia nämä koirat ovat ja miten niitä hoidetaan. Retrospektiivisessä tutkimuksessamme keräsimme tietoa Yliopistollisessa eläinsairaalassa ja kolmella Evidensian klinikalla hoidetuista 97 mukoseele-koirasta 5 vuodelta (2014–2018). Yleisin rotu oli shetlanninlammaskoira. Sairastuneiden keski-ikä oli 9,5 vuotta. Yleisin oire oli vatsakipu, 18 % koirista oli oireettomia. 56 % koirista hoidettiin konservatiivisesti ja 44 % kirurgisesti. Keskimääräinen seuranta-aika oli 10 kuukautta diagnoosista. Konservatiivisesti hoidettujen koirien kuolemanriski oli suurempi verrattuna kirurgisesti hoidettuihin >6–18 kuukautta diagnoosista, kun tarkasteltiin kokonaiskuolleisuutta. Muina ajankohtina kuolemanriski ei eronnut leikattujen ja konservatiivisesti hoidettujen koirien välillä. Ikä oli yhteydessä lisääntyneeseen kuolemanriskiin sekä leikatuilla että konservatiivisesti hoidetuilla koirilla. Alaniiniaminotransferaasiarvon nousu lisäsi kuolemanriskiä leikatuilla koirilla.

SUMMARY

Gallbladder mucocele is the most common biliary disease in dogs. It is defined as the accumulation of thick mucus in an extended gallbladder. This can lead to the rupture of the gallbladder and bile peritonitis. The etiopathogenesis of gallbladder mucocele is not completely known. Older, smaller dogs are predisposed. Hyperadrenocorticism, hypothyroidism and dyslipidemias have been recognized as predisposing factors. Gallbladder mucocele is diagnosed in abdominal ultrasonography by detecting a distended gallbladder with solid, immobile content. The treatment options are surgical removal of the gallbladder or conservative management with ursodeoxycholic acid and follow-up visits. Long-time prognosis is good after surgery, but perioperative mortality is

high. Decision making between surgery and conservative treatment can be challenging. We investigated the factors associated with survival and the risk of death in conservatively and surgically treated dogs with gallbladder mucocele in Finland. In addition, we wanted to study the characteristics and treatment of these dogs. We collected data of 97 dogs diagnosed with gallbladder mucocele at the Veterinary Teaching Hospital of the University of Helsinki and in three small animal clinics belonging to IVC Evidensia during a 5-year period. Shetland sheepdog was the most common breed. The mean age was 9,5 years. Abdominal pain was the most common clinical sign. Eighteen percent of the dogs were asymptomatic. Fifty-six percent were treated conservatively and 44% were treated surgically. The median follow-up time was 10 months after the diagnosis. Conservatively treated dogs had a higher overall mortality risk than surgically treated dogs during the period of >6–18 months after diagnosis. The mortality risk did not differ between conservatively and surgically treated dogs in other time periods. Advanced age was associated with the risk of death both in surgically and conservatively treated dogs. Elevation of alanine aminotransferase increased risk of death in surgically treated dogs.

YDINKOHDAT

- Sappirakon mukoseele on koiralla esiintyvä sairaus, jossa sappirakkoon kertyy limaa ja väkevöitynyttä sappinestettä.
- Mukoseele voi johtaa sappirakon repeämään ja hengenvaaralliseen sappiperitoniittiin.
- Hoitovaihtoehtoja ovat sappirakon poisto leikkauksessa tai konservatiivinen hoito.
- Aineistossamme yleisin rotu oli shetlanninlammaskoira,
- Suurimmalla osalla koirista oli vähintään yksi mukoseeleen liittyvä oire.
- Kuolemanriski leikattujen ja konservatiivisesti hoidettujen koirien välillä erosi vain ajanhetkellä >6–18 kuukautta diagnoosihetkestä. Riski oli suurempi konservatiivisesti hoidetuilla koirilla.
- Korkea ikä lisäsi kuolemanriskiä sekä konservatiivisesti hoidetuilla että leikatuilla koirilla.
- ALAT-pitoisuuden nousu lisäsi kuolemanriskiä leikatuilla koirilla.

Käsikirjoitus tuli toimitukseen 25.6.2020.

JOHDANTO

Sappirakon mukoseele on yksi koirien yleisimmistä sappiteiden sairauksista. Mukoseelessa sappirakkoon kertyy geelimäistä limaa ja väkevöitynyttä sappinestettä,¹⁻³ mikä aiheuttaa sappirakon ja sappitiehyeiden laajenemisen, sappirakon seinämän painevauriota ja verenkiertohäiriöitä. Tästä voi seurata sappirakon repeämä ja sappiperitoniitti, johon liittyy korkea kuolleisuus.¹⁻⁴

Sappirakon mukoseele on monisyys sairaus, jonka tarkka patogeenesi on selvittämättä. Altistavia tekijöitä ovat korkea ikä, rotu (shetlanninlammaskoira, cockerspanieli ja kääpiösnautseri), rasva-aineenvaihdunnan häiriöt ja hyperadrenokortisismi ja hypotyreoosi.^{1,5-8} Ympäristötekijöillä voi olla osuutensa etiopatogeenisissa, sillä imidaklopidilla hoidetuilla shetlanninlammaskoirilla on todettu lisääntynyt sairastumisriski.⁹ Runsasrasvainen ruokavalio saattaa olla sairaudelle altistava tekijä. Se lisää seerumin kolesterolipitoisuutta, muuntaa sappihappojen koostumusta toksisemmaksi ja vähentää sappirakon motiliteettia.¹⁰

Oireena esiintyy oksentelua, ruokahaluttomuutta, väsymystä, vatsaonteloperäistä kipua, ikterusta ja kuumetta.^{11,12} Mukoseele voidaan todeta sivulöydöksenä vatsaontelon ultraäänitutkimuksen yhteydessä. Noin kolmannes potilaista on oireettomia.^{1,8,11-13}

Sappirakon mukoseelen alustava diagnoosi tehdään etuvatsaontelon ultraäänitutkimuksessa, jossa todetaan laajentunut sappirakko ja sen sisällä liikkumatonta, juovikasta tai tähtimäistä, usein kiwi-hedelmää muistuttavaa, runsaskaikuista tiivistymää (kuva 1).^{11,14,15} Mukoseelen hyytelömäisestä koostumuksesta johtuen sappirakon sisältö pysyy liikkumattomana potilaan asennosta riippumatta toisin kuin sappirakon irtomainen sakka, joka liikkuu painovoiman mukaisesti.^{11,16,17} Epäyhtenäinen sappirakon seinämä, etuvatsaontelon voimakaskaikuiset rasvat, vatsaontelon vapaa neste ja heikkokaikuinen rengas sappirakon ympärillä antavat aiheutta epäillä sappiperitoniittia.^{14,17,18} Revenneen sappirakon toteaminen ultraäänitutkimuksessa ei kuitenkaan ole yksiselitteistä, sillä sappirakon repeämä voi jäädä huomaamatta. Jaffey ym. totesivat ultraäänitutkimuksen herkkyyden sappiperitoniitin toteamiselle olevan vain 56 %. Myöskään viiterajoissa oleva seerumin bilirubiinipitoisuus ei sulje pois sappiperitoniittia.¹⁹ Sappiperitoniitin toteamiseksi tulee ottaa näyte vatsaontelon vapaasta nesteestä.³ Sappiperitoniittidiagnoosi varmistuu, jos nesteen bilirubiinipitoisuus on vähintään kaksi kertaa seerumin bilirubiinipitoisuutta isompi.^{3,14}

Mukoseelen hoito on joko konservatiivinen tai sappirakon kirurginen poisto, kolekystektomia (kuva 2). Sappirakon seinämän histopatologisessa tutkimuksessa todetaan epiteelin ja submukoosan nekroosia, limarauhasten hypertrofiaa ja kystista hyperplasiaa, verenvuotoa ja suppuratiivista inflammaatiota (kuva 3).^{2,4,18-20} Maksan histopatologisessa tutkimuksessa todetaan usein vakuolaarista hepatopatiaa, portaalista hepatiittia tai fibroosia, sappitiehyeiden proliferaatiota ja kolangiittia.^{18,19,21} Osalla koirista voi olla lisäksi jokin muu maksasairaus. Sappirakon repeämävaaran takia kolekystektomia on perusteltu myös oireettomalla koiralla.^{1,2,18} Jos koiralla epäillään sappirakon repeämää, leikkaus tulee tehdä päivystysluontoisesti.^{2,13} Koiran sappirakko voidaan poistaa myös täyhystysavusteisesti.²²

Lääkkeellisenä hoitona käytetään ursodeoksikoolihappoa (10–15 mg/kg kerran vuorokaudessa suun kautta)²³ ja S-adenosyyylimetioniinia (20 mg/kg kerran vuorokaudessa suun kautta).^{2,23} Ursodeoksikoolihappo muuttaa sappihappoja vähemmän toksisemmiksi, lisää sapen virtausta, vähentää maksasolujen apoptoosia, stabiloit mitokondrioita ja vaikuttaa edullisesti immuunivasteeseen.²³ S-adenosyyylimetioniini suojaa maksasoluja oksidatiiviselta stressiltä, stabiloit solukalvoja, muokkaa sytokiiniiniantantoa ja vähentää maksasolujen apoptoosia.^{8,20,24} Vaikutusmekanisminsa puolesta S-adenosyyylimetioniinilla tuskin on merkitystä mukoseelen kehittymisessä. Kliinisiä tutkimuksia ursodeoksikoolihapon ja S-adenosyyylimetioniinin hyödyistä koiran mukoseelen hoidossa ei kuitenkaan ole julkaistu.

Konservatiivisesti hoidettavia koiria suositellaan seurattavan 1–3 kuukauden välein ultraäänitutkimuksin.^{11,13} Ruokavalioksi suositellaan vähärasvaista täysravintoa etenkin niille koirille, joilla on todettu rasva-aineenvaihdunnan häiriö.^{11,25} Hoitona käytetään myös antibiootteja, mikäli epäillään kolekystiittia.²

Koska kyseessä on sappirakkoon rajoittuva sairaus, sappirakon poisto on parantava toimenpide. Kuitenkin ainakin kolmen koiran mukoseelen on kuvattu parantuneen konservatiivisella hoidolla. Kahdella koiralla oli mukoseelen lisäksi hypotyreoosi, johon koirat saivat lääkityksen, ja yhdellä koiralla oli hyperlipidemia, jota hoidettiin ruokavalion avulla.^{8,21}

Tällä hetkellä ei ole konsensusta siitä, kannattaako kaikki mukoselediagnoosin saaneet koirat leikata vai voidaanko yrittää konservatiivista hoitoa. Vain yhdessä suhteellisen tuoreessa tutkimuksessa konservatiivisesti hoidettujen koirien elinajanennustetta on verrattu leikattujen koirien elinajanennusteeseen.¹³ Tutkimuksen perusteella leikattujen koirien pitkäaikaisennuste on parempi.¹³ Parkanzky ym.¹³ eivät kuitenkaan huomioineet kuolleisuutta 2 viikon sisällä diagnoosista, vaikka koiran omistajan kannalta tämä perioperatiivinen mortaliteetti on varmasti tärkeää. Prospektiivisiä tutkimuksia optimaalisesta leikkausajankohdasta ei ole julkaistu. Erityisesti oireettomalla koiralla leikkauspäätös voi olla vaikea tehdä, sillä koirat ovat iäkkäitä ja leikkaukseen liittyy korkeaa kuolleisuutta. Tieto ennusteeseen vaikuttavista tekijöistä helpottaa hoitopäätöksen tekemistä.

Tutkimuksemme tarkoitus oli selvittää elinajanennustetta ja kuolemanriskiin vaikuttavia tekijöitä konservatiivisesti hoidetuilla ja leikatuilla sappirakon mukoseele-koirilla Suomessa. Lisäksi halusimme kartoittaa, millaisia nämä koirat ovat ja miten niitä meillä hoidetaan.

AINEISTO JA MENETELMÄT

Toteutimme tutkimuksemme retrospektiivisenä potilassarjana käyttäen Yliopistollisen pieneläinsairaalan, Eläinsairaala Vethausin, Eläinsairaala Evidensia Tammiston ja Lahden eläinlääkäriaseman potilasmateriaalia. Inklusiokriteerimme oli ultraäänitutkimuksessa tai leikkauksessa diagnosoitu koiran sappirakon mukoseele ajanjaksolla 1.1.2014–31.12.2018. Keräsimme potilastiedot potilasohjelmasta (Provet, FNS, Suomi). Käytimme hakusanoja ”mukoseele”, ”mucosele” ja ”mucoseele”. Hakukohteina olivat ”hoitosuunnitelma”, ”kotiutusohje” ja ”yhteenveto”.

Seuranta-aika määritettiin diagnoosipäivästä joko kuolinpäivään, viimeiseen potilasohjelman merkintään tai päivämäärään 30.6.2019 asti. Kirjasimme tiedon kuolemasta tai eutanasiasta seuranta-aikana ja syyn kuolemaan, mikäli se selkeästi ilmeni potilastiedoista. Lisäksi keräsimme tiedon rodusta, sukupuolesta, iästä ja painosta, oireista diagnoosihetkellä, oireiden kestosta, kliinisen yleistutkimuksen löydöksistä ja lääkityksistä. Huomioimme albumiinin, kokonaisproteiinin, alkalisen fosfataasin (AFOS), alaniiniaminotransferaasin (ALAT), gammaglutamyyliinotransferaasin (GGT), kvantitatiivisen haimaspesifisen lipaasin (cPL), bilirubiinin, kolesterolin, triglyseridien, urean, kreatiniinin, natriumin, kaliumin ja C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuudet sekä muutokset verenkuvassa ja hyytymisajoissa sekä hyperadrenokortisismi- tai hypotyreoosidiagnoosin.

Leikatuista koirista kirjasimme ajan diagnoosipäivästä leikkauspäivään, sappirakon repeämän silmämääräisesti arvioituna, sappitiehyen huuhtelun, leikkauksen jälkeisen sairaalahoidon, kotiutumisen ja komplikaatiot. Vakava komplikaatio vaati joko uusintaleikkauksen tai johti koiran kuolemaan. Lisäksi kirjasimme sappinesteen viljelytuloksen.

Jatkuvien muuttujien jakauman arvioimme käyttämällä Shapiro–Wilk-testiä. Esitimme deskriptiiviset tulokset mediaanina sekä kvartiili- ja vaihteluväleinä. Ryhmien (leikatut ja konservatiivisesti hoidetut) välisessä vertailussa käytimme Mann Whitney U -testiä jatkuville ja Khiin neliötestiä diskreeteille muuttujille. Päävastemuuttujamme oli kokonaiselinaika diagnoosipäivästä kuolinpäivään. Karsimme materiaalista koirat, jotka olivat elossa seuranta-ajan lopussa. Toissijaisena vastemuuttujanamme oli mukoseeleen liittyvä elinaika eli aika

diagnoosipäivästä mukoseelesta johtuvaan kuolemaan. Karsimme koirat, jotka olivat elossa seuranta-ajan lopussa tai kuolivat muusta syystä. Koirat, joita ei leikattu ja joilta ei ollut mitään seurantatietoja, poistimme analyyseistä.

Vertailimme kokonaiselinaikaa ja mukoseeleen liittyvää elinaikaa leikattujen ja konservatiivisesti hoidettujen koirien välillä Kaplan–Meier-elinaikataulumenetelmällä ja stratifioimattomalla log-rank-testillä. Koska Kaplan–Meier-käyrien perusteella suhteellisen kuolemanriskin ei voitu olettaa olevan samankaltaista ryhmien välillä yli ajan, sovitimme aineistoon paloittaisen Coxin regressiomallin arvoidaksemme kuolemanriskiä tiettyjen aikavälien sisällä. Valitut aikavälit olivat 0–6 kuukautta, >6–18 kuukautta ja >18 kuukautta diagnoosipäivästä.

Pääasiallisten ryhmävertailujen lisäksi mallinsimme elinaikaa myös ryhmien (leikatut ja konservatiivisesti hoidetut) sisällä. Tavoitteenamme oli selvittää taustatietojen, tutkimuslöydösten ja laboratoriotutkimustulosten mahdollista vaikutusta kuolemanriskiin. Sovitimme yhden selittäjän stratifioimattoman, Coxin suhteellisten riskien mallin jokaiselle valitulle kuolemaa mahdollisesti selittävälle muuttujalle. Lisäksi sovitimme aineistoon monen selittäjän Coxin regressiomallin, johon otimme mukaan yksittäin tarkasteltuina tilastollisesti merkitsevät muuttujat. Verinäytetulokset luokittelimme normaaleiksi, jos ne olivat kyseisen laboratorion viiterajojen sisällä, tai epänormaaleiksi.

Teimme deskriptiivisen tilastotieteen IBM SPSS Statistics (versio 25; IBM, Armonk NY, Yhdysvallat) -ohjelmalla. Tilastolliset analyysit teimme SAS for Windows (versio 9,4; SAS Institute, Yhdysvallat) -ohjelmalla. Tuloksimme p-arvot tilastollisesti merkitseviksi >0.05:n tasolla. Esitetyt p-arvot ovat kaksisuuntaisia eikä niitä ole multiplisiteettikorjattu.

TULOKSET

Koirat

Tutkimukseen valikoitui 97 koira. Yleisin rotukoira oli shetlanninlammaskoira (24 koira, 25 %). Kääpiösnautsereita oli 8 (8 %), chihuahuoja 6 (6 %) ja skotlanninterrierejä 5 (5 %). Monirotuisia koiria oli 7. Muita rotuja esiintyi seuraavasti: borderterrieri (3), bichon frise (3), mäyräkoira (3), yorkshirenterrieri (3), amerikancockerspanieli (2), australianterrieri (2), beagle (2), havannankoira (2), keskikokoinen villakoira (2) mopsi (2), pomeranian (2) ja venäjäntoyterrieri (2). Seuraavia rotuja oli yksi: andalusianpodenco, berninpaimenkoira, brasilianterrieri, bullterrieri, cairnterrieri, coton de tuléar, islanninlammaskoira, isovillakoira, jackrusselinterrieri, kiinanharjakoira, kleinspitz, kääpiövillakoira, löwchen, novascotiannoutaja, saksanpystykorva, shiba inu, shih zu, skotlanninlammaskoira ja toyvillakoira.

Koirista narttuja oli 20 (21 %), steriloituja narttuja 25 (26 %), uroksia 25 (26 %) ja kastroitua uroksia 27 (28 %). Keski-ikä oli 9,5 vuotta [kvartiiliväli (interquartile range, IQ) 6,9–11,3 vuotta; vaihteluväli 2,0–14,5 vuotta]. Leikattujen ja konservatiivisesti hoidettujen koirien ikäjakaumassa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Lopetetut tai kuolleet koirat olivat eloonjääneitä koiria merkitsevästi vanhempia diagnoosihetkellä ($p < 0.0001$). Lopettujen tai kuolleiden koirien keski-ikä oli 11,0 vuotta (IQ 9,2–12,6 vuotta; vaihteluväli 2,0–13,8 vuotta) ja eloonjääneiden 8,4 vuotta (IQ 6,0–10,0 vuotta; vaihteluväli 2,0–14,5 vuotta).

Koirien keskipaino oli 8,4 kg (IQ 6,0–11,1 kg; vaihteluväli 1,9–50,0 kg). Leikatut koirat olivat merkitsevästi konservatiivisesti hoidettuja koiria kevyempiä ($p = 0.013$). Leikattujen koirien keskipaino oli 7,2 kg (IQ 5,5–9,3 kg; vaihteluväli 2,8–17,7 kg) ja konservatiivisesti hoidettujen koirien keskipaino oli 10,0 kg (IQ 6,5–12,7 kg; vaihteluväli 1,9–50,0 kg). Lopettujen tai

kuolleiden koirien ja eloonjääneiden koirien painojakaumassa ei ollut merkitsevää eroa.

Oireet ja tutkimuslöydökset

Koirista 82 % (80/97) oireili. Yleisimmät oireet on lueteltu taulukossa 1. Oireet olivat kestäneet alle viikon 41 %:lla (33/80), 1–4 viikkoa 30 %:lla (24/80), 1–3 kuukautta 15 %:lla (12/80) ja yli 3 kuukautta 14 %:lla (11/80) koirista.

Kliinisessä yleistutkimuksessa tehtiin sappitiesairauteen tai sen komplikaatioihin liittyviä löydöksiä 79 %:lla koirista (77/97). Yleisimmät löydökset on esitetty taulukossa 1.

Koirien verinäytetulokset diagnoosihetkellä on esitetty taulukossa 2. ALAT-pitoisuuden nousun kertaluokka ei eronnut konservatiivisesti hoidettujen ja leikattujen koirien välillä. Suuria ALAT-pitoisuuksia todettiin molemmissa ryhmissä yhtä paljon. Pitoisuus oli konservatiivisesti hoidetuilla noussut 3- ja leikatuilla koirilla keskimäärin 3,8-kertaiseksi viitearvojen ylärajaan verrattuna. 78 %:lla koirista (76/97) löytyi tieto mahdollisesta aineenvaihduntasairaudesta. 11 koiralla (14 %) oli todettu tai todettiin seuranta-aikana hyperadrenokortisismi ja seitsemällä koiralla (9 %) hypotyreoosi.

Lääkitykset

Diagnoosihetkellä 53 %:lla koirista (51/97) oli lääkityksiä. Yleisin lääkitys oli ursodeoksikoolihappo 19 %:lla koirista (18/97). Kipulääkityksellä oli 13 %:ia (13/97) ja antibioottia sai 12 %:ia koirista (12/97). Mahahapposalpaajia annettiin 8 %:lle (8/97) ja pahoinvoinninelääkettä 7 %:lle (7/97) koirista. Harvinaisempia lääkkeitä olivat muun muassa trilostaani ja kortisoni.

Diagnoosin jälkeen lääkityksiä määrättiin 66 %:lle (64/97) koirista. Ursodeoksikoolihappoa sai 47 % (46/97) koirista, kipulääkitystä 32 % (31/97), antibioottia 18 % (17/97), protonipumpun estäjää, histamiinireseptorin salpaajaa tai molempia sai 8 % (8/97) koirista ja pahoinvoinninelääkitystä 7 % (7/97).

Hoito

Diagnoosin jälkeen neljä koira (4 %) lopetettiin ilman hoitoa. 56 % (52/93) koirista hoidettiin konservatiivisesti ja 44 % (41/93) leikattiin.

Koirat leikattiin keskimäärin 10 päivää diagnoosin jälkeen (IQ 2–40 päivää, vaihteluväli 0–206 päivää). Leikatuista koirista 89 %:lla (36/41) oli vähintään yksi oire. Leikkauksessa sappirakon repeämä todettiin 29 %:lla (12/29) koirista. 93 %:lla (38/41) koirista löytyi yhteisen sappitiehyen huuhtelusta. 42 %:ssa (16/38) leikkauksista yhteinen sappitiehyt huuhdeltiin. Näistä 63 %:ssa (10/16) huuhdeltiin normogradisesti ja 38 %:ssa (6/16) retrogradisesti duodenumin kautta. 80 %:lle (33/41) koirista tehtiin sappinesteen bakteeriviljely. 85 % (28/33) viljelytuloksista oli negatiivisia. *Escherichia coli*, *Enterobacterium cloacae*, *Streptococcus gallolyticus* ja *Staphylococcus epidermidis* todettiin kukin yhdellä koiralla. Yhdeltä koiralta viljeltiin pidemmälle tyypittämätön grampositiivinen sauva.

Leikatuista koirista 93 % (38/41) jäi sairaalahoitoon leikkauksen jälkeen keskimäärin vuorokaudeksi (IQ 1–3 vuorokautta, vaihteluväli 0–4 vuorokautta). 22 %:lle (9/41) leikatuista koirista kehittyi vakava komplikaatio leikkauksen jälkeen. Näistä 78 %:lle (7/9) koiralle kehittyi sappiperitoniitti. Lisäksi nekrotisoiva hepatiitti, disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio, akuutti haimatulehdus ja vatsaontelonsisäinen verenvuoto todettiin kukin yhdellä koiralla. 67 %:lla

(6/9) vakavan komplikaation kehittäneistä koirista oli leikkauksessa todettu revennyt sappirakko. Koirat, joille tuli vakava komplikaatio, lopetettiin. Tämä tapahtui keskimäärin 2 päivää leikkauksen jälkeen (IQ 0,5-3,5 päivää; vaihteluväli 0–23 päivää).

Elinaika ja kuolemaa selittävät tekijät

Koirista 88 %:lta (85/97) saatiin kerättyä tiedot kuolinhetkeen tai seuranta-ajan päättymiseen asti. Keskimääräinen seuranta-aika oli 10 kuukautta diagnoosipäivästä (IQ 1,5–19 kuukautta; vaihteluväli 0–64 kuukautta). Kaikista koirista 40 % (39/97) kuoli tai lopetettiin seuranta-aikana. Leikatuista koirista 39 % (16/41) ja konservatiivisesti hoidetuista 40 % (21/52) kuoli tai lopetettiin seuranta-aikana. Leikatuista koirista 23 % (9/39) ja konservatiivisesti hoidetuista 12 % (6/49) kuoli tai lopetettiin mukoseeleen liittyvästä syystä. Kahden leikatun ja kolmen konservatiivisesti hoidetun koiran kuolinsyy ei selvinnyt.

Kokonaiselinaika ja mukoseeleen liittyvä elinaika leikatuilla ja konservatiivisesti hoidetuilla koirilla on esitetty kuvissa 4 ja 5. Paloittaisen Coxin regressiomallin perusteella leikattujen ja konservatiivisesti hoidettujen koirien kuolemanriski erosi vain aikavälillä > 6–18 kuukautta diagnoosipäivästä, kun tarkasteltiin kokonaiskuolleisuutta. Tällä aikavälillä konservatiivisesti hoidetuilla oli suurempi riski kuolla (taulukko 3). Mukoseeleen liittyvää kuolleisuutta ei tarkasteltu, koska tapahtumia oli liian vähän.

Konservatiivisesti hoidetuilla koirilla vain ikä ($p = 0,001$) oli tilastollisesti merkitsevä kuolemaa selittävä tekijä [hasardisuhde (HR) 1,39; 95 % luottamusväli 1,14-1,69; $p < 0,05$]. Leikatuilla koirilla yhden selittäjän mallissa nousivat tilastollisesti merkitseviksi kuolemaa selittäviksi tekijöiksi ikä ($p = 0,016$), yleiskunnon romahtaminen ($p = 0,027$), väsyneisyys ($p = 0,031$) ja ALAT-pitoisuuden nousu ($p = 0,047$). Monen selittäjän regressiomallissa kuitenkin vain ikä ($p = 0,012$; HR 1,38; 95 %:n luottamusväli 1,08–1,78) ja ALAT-pitoisuuden nousu ($p = 0,040$; HR 0,25; 95 % luottamusväli 0,07–0,94) olivat tilastollisesti merkitseviä kuolemaa selittäviä tekijöitä.

POHDINTA

Tutkimuksemme tarkoitus oli selvittää kuolemanriskiin vaikuttavia tekijöitä ja elinajanennustetta sappirakon mukoseelea sairastavilla koirilla Suomessa sekä kartoittaa näiden potilaiden oireita, tutkimuslöydöksiä ja hoitoa. Laajan potilasotoksen saamiseksi otimme mukaan sekä Yliopistollisessa eläinsairaalassa että kolmella Evidensian klinikalla hoidetut koirapotilaat. Havaintomme shetlanninlammaskoirien suuresta osuudesta (25 %) on tehty muissakin tutkimuksissa eri puolilta maailmaa.^{1,17,18,27-29} Syyksi mukoseelen tavallisuuteen shetlanninlammaskoirilla on epäilty rasva-aineenvaihdunnan ja sappirakon motiliteetin häiriötä.^{21,27,28} Cockerspanieli on esiintynyt yhtenä yleisimmistä roduista useassa tutkimuksessa.^{12,13,18,21} Suomalaisessa aineistossamme cockerspanieleja oli vain kaksi (2 %). Kuten aiemmissakin julkaisuissa aineistossamme esiintyi tasaisesti narttuja ja uroksia.^{12,13,18,29,30} Sen sijaan leikkaamattomien koirien osuus oli huomattavasti suurempi, mikä heijastanee hoitokäytäntöeroja sterilisaation suhteen eri maiden välillä. Koiriemme keski-ikä oli 9,5 vuotta, eli hyvin samankaltainen kuin muissa tutkimuksissa, joissa keski-ikä on vaihdellut yllättävän vähän (9–11 vuotta).^{12,14,18,19,29,30}

Suurimmalla osalla (82 %) koirista oli vähintään yksi oire. Oireettomilla koirilla mukoseele-diagnoosiin johtanut vatsaontelon ultraäänitutkimus oli tehty maksa-arvojen nousun tai aiemmin todetun sappirakon sakan takia tai osana kasvainsairauden levinneisyyskartoitusta. Aineistossamme

yleisintä oiretta, vatsakipua (71 %:lla koirista), on muissa tutkimuksissa raportoitu vähemmän kuin meidän tutkimuksessamme, mutta seuraavaksi yleisimmät oireet oksentelu, ruokahaluttomuus ja heikkous ovat samoja kuin aiemmissa julkaisuissa.^{13,26,29,30} Vatsakipu oli koirillamme yleisin tutkimuslöydös (60 %:lla koirista).

Suurimmalla osalla koirista oireet olivat kestäneet joko alle viikon (41 % oireilevista) tai 1–4 viikkoa (30 % oireilevista koirista). Pike ym.¹² ja Jaffey ym.¹ raportoivat oireiden kestoksi keskimäärin 5 ja 4 päivää, minkä perusteella vaikuttaisi siltä, että suomalaiset koirat oireilevat näissä aiempien tutkimusten koiria pidempään ennen mukoseele-diagnoosia. Monessa aiemmassa julkaisussa oireiden kestoa ei yllättävää kyllä ole mainittu.^{8,12,14,20,21,26,29} Pohdimme, tehdäänkö muualla ruuansulatuskanavaoireisille koirille herkemmin vatsaontelon ultraäänitutkimuksia kuin Suomessa vai tunnistavatko ja raportoivatko suomalaiset omistajat lievempiä oireita herkemmin. Tutkimuksessamme yleisimmät veriarvomuutokset olivat AFOS- ja ALAT-pitoisuuden nousu (75 %:lla ja 68 %:lla koirista, joilta pitoisuudet oli tutkittu). Löydös on linjassa aiempien tutkimusten kanssa. Niissä yleisimmiksi veriarvomuutoksiksi on näiden lisäksi raportoitu myös GGT- ja bilirubiinipitoisuuden nousua.^{14,15} Vastaavia muutoksia todetaan muissakin maksan ja sappiteiden sairauksissa. Perusveren kuvassa on todettu vaihtelevasti neutrofiilista leukosytoosia ja vasemmalle siirtymistä.^{15,29,30} Aineistossamme leukosytoosi todettiin 26 %:lla ja leukopenia 9 %:lla koirista, joilta verenkuvaa tutkittiin. Emme keränneet tietoa vasemmalle siirtymästä. CRP-pitoisuus määritettiin 60 %:lla koirista. Näistä peräti 79 %:lla CRP-pitoisuus oli koholla. Tietääksemme CRP-pitoisuutta ei ole aiemmin määritetty sappirakon mukoseelea sairastavilta koirilta. Tutkimuksessamme CRP-pitoisuuden nousu ei lisännyt mukoseele-koirien kuolemanriskiä. Emme myöskään havainneet yhteyttä CRP-pitoisuuden nousulla ja sappinesteen bakteerikasvulla. Sappinesteen viljelyä herkempi menetelmä sappirakon bakteerikolonisaation toteamiseen olisi voinut olla fluoresoiva in situ -hybridisaatiotutkimus sappirakon seinämästä.²⁹ Sitä ei kuitenkaan tehty. Tutkimuksessamme sappinestettä ei viljelty kaikilta koirilta, ei esimerkiksi ollenkaan konservatiivisesti hoidetuilta. Tämä on ymmärrettävää, sillä sappirakkopunktaattiin saattaa mukoseele-potilailla liittyä lisääntynyt repeämisen riski.³²

Triglyseridipitoisuus oli koholla 62 %:lla ja kolesterolipitoisuus 23 %:lla niistä koirista, joilta nämä rasva-arvot analysoitiin. Merkittävää on, että suurimmalta osalta koiria (78 % kaikista mukoseele-koirista) triglyseridipitoisuutta ei tutkittu. Sekä triglyseridi- että kolesterolipitoisuuden määrittäminen olisi kuitenkin tärkeää mukoseelea epäiltäessä. Koirilla, joilla on hyperkolesterolemia tai hypertriglyseridemia, on osoitettu esiintyvän enemmän sappirakon mukoseelea kuin koirilla, joilla rasva-arvot ovat viiterajoissa.⁵ Rasva-aineenvaihdunnan häiriöt altistavat sappirakon mukoseelelle hidastamalla sappirakon supistuvuutta ja muuntamalla sappihappoja niiden toksisemmiksi muodoiksi.³¹ On mahdollista, että rasva-aineenvaihduntaan vaikuttavat endokrinopatiat edesauttavat sappirakon mukoseelen muodostumista. Toisaalta mukoseelen kehittymiseen saattaa vaikuttaa yhteinen mutta toistaiseksi tuntematon, mukoseelelle ja näille endokrinopatioille altistava rasva-aineenvaihduntaa häiritsevä tekijä.³³ Hypotyreoosia sairastavilla koirilla on kolminkertainen riski^{6,8,9} ja hyperadrenokortisismia sairastavilla koirilla on 29-kertainen riski sairastua mukoseeleen.⁶ 21–23 %:lla mukoseelea sairastavista koirista on todettu hyperadrenokortisismi.^{6,12} Lisäksi hyperadrenokortisismia on todettu heikentävän elinajanennustetta koirilla, jotka leikataan mukoseelen vuoksi.¹⁸ Tutkimuksessamme hyperadrenokortisismi diagnosoitiin 14 %:lla koirista (11/76) ja 9 %:lla koirista todettiin hypotyreoosi. 21 koiralla tätä

tietoa ei ollut saatavilla. Emme voineet huomioida endokrinopatioiden vaikutusta kuolemanriskiä analysoidessamme, sillä tapauksia kumpaakin ryhmää kohden (konservatiivisesti hoidetut ja leikatut) esiintyi hyvin vähän.

Sappirakon mukoseelea sairastaville koirille suositellaan ursodeoksikoolihappolääkitystä ja S-adenosyyylimetioniini-ravintolisää.³⁴ Aineistomme koirilla yleisin diagnoosin jälkeen määrätty lääkitys olikin ursodeoksikoolihappo 47 %:lla koirista. Se, ettei sitä määrätty kaikille koirille, on voinut johtua siitä, että koira leikattiin heti diagnoosin jälkeen tai että koiralla epäiltiin sappitietukosta, joka on kontraindikaatio lääkkeen käytölle.²³ Emme kirjanneet ylös koirille annettuja ruokavaliosuosituksia. 19 %:lle aineistomme koirista oli aloitettu ursodeoksikoolihappolääkitys jo ennen mukoselediagnoosia. Osalla koirista lääkitys lienee aloitettu maksasairauden tukihoidoksi ja osalla sappirakossa ultraäänitutkimuksessa todetun sakan vuoksi.

Tutkimuksessamme suurin osa koirista, 56 %, hoidettiin konservatiivisesti ja vain 44 % leikattiin. Tämä eroaa aiemmista julkaisuista, joissa mukoseelea sairastavista koirista 64–82 % on leikattu.^{11-13,21} Valinta konservatiivisen hoidon ja leikkaussuosituksen välillä on vaikeaa erityisesti oireettomilla mukoseelea sairastavilla koirilla, sillä leikkaukseen on liitetty korkea kuolleisuus. Lisäksi joissakin vanhemmissa julkaisuissa oireettomille mukoseele-potilaille on suositeltu konservatiivista hoitoa.^{11,35}

Parkanzky ym.¹³ osoittivat, että leikattujen koirien pitkän aikavälin elinajanennuste on parempi kuin konservatiivisesti hoidettujen koirien. Toisin kuin meidän tutkimuksessamme, he eivät huomioineet kuolleisuutta 2 viikon sisällä diagnoosista eivätkä tutkineet oireiden vaikutusta ennusteeseen. On kuitenkin todettu, että leikkaukseen liittyvä kuolleisuus on selvästi pienempi oireettomilla (5 %) kuin oireilevilla (20 %) mukoseele-koirilla.²⁶ Tämä puoltaisi oireettomienkin mukoselediagnoosin saaneiden koirien leikkaushoitoa.

Tutkimuksessamme konservatiivisesti hoidettujen koirien riski kuolla oli suurempi kuin leikatuilla koirilla, kun tarkasteltiin kokonaiskuolleisuutta. Leikattujen ja konservatiivisesti hoidettujen koirien riski kuolla erosi kuitenkin vain aikavälillä >6–18 kuukautta diagnoosihetkestä. Tällä aikavälillä konservatiivisesti hoidettujen koirien riski kuolla oli jopa yhdeksänkertainen. Tuolloin konservatiivisesti hoidetuista koirista 12 ja leikatuista yksi menehtyi tai lopetettiin. Yhden konservatiivisesti hoidetun koiran kuolinsyy oli sappiteiden repeämä, mutta kaikki muut lopetettiin muista kuin mukoseeleen liittyvistä syistä.

Aineistossamme leikkaukseen liittyi suuri kuolleisuus – 22 % leikatuista koirista sai vakavan komplikaation leikkauksen jälkeen ja kuoli tai lopetettiin. Kuolleisuus on ollut suuri myös aiemmissa julkaisuissa, joissa leikkaukseen on liitetty 5–40 % kuolleisuus.^{11,12,18,21,26,30}

Sappirakon repeämä ei lisännyt kuolemanriskiä aineistossamme, vaikka se todettiin 29 %:lla leikatuista koirista ja näistä 69 %:lle kehittyi kuolemaan johtanut komplikaatio leikkauksen jälkeen. Jaffeyn ym.¹⁸ raportoivat, että sappirakon repeämä ja sappiperitoniitti lisäsivät kuolemanriskin 2,7-kertaiseksi verrattuna koiriin, joiden sappirakko oli ehjä.

Kiinnostavaa on, että tästä leikkaukseen liittyneestä 22 % kuolleisuudesta huolimatta kuolemanriski ei kuitenkaan merkitsevästi eronnut aikavälillä 0–6 kuukautta diagnoosihetkestä leikatuilla ja konservatiivisesti hoidetuilla koirilla aineistossamme, koska myös seitsemän konservatiivisesti hoidettua koira menehtyi tai lopetettiin. Näiden koirien kuolinsyyt olivat munuaisten vajaatoiminta (kaksi koira) ja diabetes, maksa- ja haimatulehdus, diabeettinen ketoasidoosi, peritoniitti, yleiskunnon heikentyminen ja nivelrikko kukin yhdellä koiralla. Koska tutkimus oli

retrospektiivinen, pohdimme, olivatko konservatiiviseen hoitoon päätyneet koirat kuitenkin huonokuntoisempia ja oliko niillä enemmän perussairauksia kuin leikatuilla koirilla, mikä selittäisi mukoseelesta riippumatonta kuolleisuutta konservatiivisesti hoidetuilla koirilla.

Tutkimuksessamme ainoa tilastollisesti merkitsevä kuolemaa selittävä tekijä sekä leikatuilla että konservatiivisesti hoidetuilla koirilla oli ikä. Korkean iän todettiin heikentävän elinajanennustetta myös kahdessa aiemmassa tutkimuksessa.^{17,18} Myös tuloksia, joissa ikä ei ole vaikuttanut elinajanennusteeseen, on julkaistu.¹³

Sekä omistaja että eläinlääkäri päätyvät todennäköisesti helpommin eutanasiaan iäkkään kuin nuoremman koiran kohdalla. Eutanasian mahdollisuus vaikeuttaa korkeampaan ikään liittyvän todellisen kuolemanriskin arvioimista lemmikeillä.¹⁸ Tästä syystä korkeaan ikään huonona ennustetekijänä tulisi suhtautua harkiten. Ihmisillä on osoitettu, että iän sijasta vanhuuden hauraus–raihnausoireyhtymä eli gerastenia on merkitsevä ennusteeseen vaikuttava tekijä leikkauskomplikaatioiden ja elinajanennusteen suhteen.^{36,37} Aliravitsemus, matala aktiivisuustaso, huono liikuntakyky, heikkous ja väsymys lyhentävät elinajanennustetta myös koiralla riippumatta koiran iästä, terveydentilasta ja todetuista sairauksista.³⁸ Näistä tekijöistä vain väsymyksen vaikutusta elinajanennusteeseen tarkasteltiin tutkimuksessamme, eikä vaikutusta todettu. Ehkä eläinlääkäriin kuitenkin kannattaisi huomioida näitä tekijöitä arvioidessaan iäkkään koirapotilaansa elinajanennustetta.

Suuri ALAT-pitoisuus heikensi tutkimuksessamme elinajanennustetta leikatuilla koirilla. Myös Youn ym.²⁶ tekivät saman havainnon. Heidän aineistossaan ALAT-pitoisuus oli korkeampi koirilla, joiden sappirakko poistettiin päivystysluontoisesti kuin koirilla, jotka leikattiin elektiiivisesti. Suurella ALAT-pitoisuudella ja diagnoosista leikkaukseen kuluneella ajalla ei meidän tutkimuksessamme todettu yhteyttä. Aineistossamme noussut ALAT-pitoisuus ei vaikuttanut ennusteeseen konservatiivisesti hoidetuilla koirilla. Myös nousseiden AFOS-, aspartaattiaminotransferaasi-, bilirubiini-, kreatiniini-, urea-, fosfaatti- ja laktaattipitoisuuksien ja hypoalbuminemian on osoitettu liittyvän huonompaan ennusteeseen mukoseelea sairastavilla koirilla.^{13,21,26,30}

Koiran oireilu, mikään yksittäinen oire tai tutkimuslöydös eivät olleet kuolemanriskiä lisääviä tekijöitä tutkimuksessamme. Tämä eroaa aiemmista julkaisuista, joissa oireiden esiintymisen ja yksittäisinä oireina ja tutkimuslöydöksinä oksentelun, syömättömyyden, heikkouden ja omistajan havaitseman ikteruksen on osoitettu huonontavan ennustetta mukoseelen vuoksi leikatuilla koirilla.^{7,26} Toisaalta oksenteluoireen on myös osoitettu liittyvän parempaan ennusteeseen.⁷

Tutkimuksemme suurin heikkous on sen retrospektiivisuus. Emme voineet arvioida mukoseele-diagnosiin johtaneita ultraäänikuvia. Epäyhtenevästä kirjaustavasta johtuen emme pystyneet tekemään yhteenvetoa mukoseele-koirien maksakudoksen ja sappirakon histopatologiasta. Koirien kuntuoluokka oli kirjattu vain kolmasosalla koirista, joten esimerkiksi lihavuuden yleisyydestä ei saatu tietoa. Veriarvojen vaikutus kuolemanriskiin olisi voinut muuttua, mikäli olisimme analysoineet myös veriarvomuutosten suuruutta.

Johtopäätökset

Konservatiivisesti hoidettujen mukoseelean sairastavien koirien elinajanennuste oli huonompi kuin leikattujen koirien, kun tarkasteltiin kokonaiskuolleisuutta. Elinajanennuste erosi kuitenkin vain ajanjaksolla >6–18 kuukautta diagnoosihetkestä. Leikkaushoitoon liittyi 22 % kuolleisuus, mutta elinajanennuste ei silti eronnut leikattujen ja konservatiivisesti hoidettujen koirien välillä 0–6 kuukautta diagnoosihetkestä, sillä myös moni konservatiivisesti hoidettu koira menehtyi tällä aikavälillä. Noussut ALAT-pitoisuus selitti kuolemanriskiä leikatuilla koirilla ja korkea ikä selitti kuolemaa molemmissa ryhmissä. Mukoseelean esiintyminen erityisesti shetlanninlammaskoirilla. Prospektiivinen tutkimus leikkauksen tai konservatiivisen hoidon vaikutuksesta elinennusteeseen toisi arvokasta lisätietoa hoitovaihtoehtojen valintaan erityisesti oireettomilla koirilla.

KIITOKSET

Kiitämme Jouni Junnilaa, 4 Pharma, tilastollisesta analyysistä. Kiitämme Evidensian klinikoita ja YES pieneläinsairaalaan potilastietojen luovuttamisesta tutkimusta varten. Kuvista ja kuvateksteistä kiitämme Pernilla Syrjää, Vilma Reunasta ja Milja Sjöblomia.

LÄHDEKIRJALLISUUS

1. Jaffey JA, Pavlick M, Webster CR, Moore GE, McDaniel KA, Blois SL ym. Effect of clinical signs, endocrinopathies, timing of surgery, hyperlipidemia, and hyperbilirubinemia on outcome in dogs with gallbladder mucocele. *Vet J.* 2019;105350.
2. Center SA. Diseases of the gallbladder and biliary tree. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2009;39:543-98.
3. Neer TM. A review of disorders of the gallbladder and extrahepatic biliary tract in the dog and cat. *J Vet Intern Med.* 1992;6:186-92.
4. Escobar MC, Neel JA. Pathology in practice. Gallbladder mucocele rupture, bile peritonitis, cholestasis, and liver inflammation and necrosis. *J Am Vet Med Assoc.* 2011;239:65-7.
5. Kutsunai M, Kanemoto H, Fukushima K, Fujino Y, Ohno K, Tsujimoto H. The association between gall bladder mucoceles and hyperlipidaemia in dogs: a retrospective case control study. *Vet J.* 2014;199:76-9.
6. Mesich ML, Mayhew PD, Paek M, Holt DE, Brown DC. Gall bladder mucoceles and their association with endocrinopathies in dogs: A retrospective case-control study. *J Small Anim Pract.* 2009;50:630-5.
7. Kim KH, Han SM, Jeon KO, Kim HT, Li Q, Ryu MO ym. Clinical relationship between cholestatic disease and pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs: A retrospective case series. *J Vet Intern Med.* 2017;31:335-42.
8. Walter R, Dunn ME, d'Anjou M, Lacuyer M. Nonsurgical resolution of gallbladder mucocele in two dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2008;232:1688-93.
9. Gookin JL, Correa MT, Peters A, Malueg A, Mathews KG, Cullen J ym. Association of gallbladder mucocele histologic diagnosis with selected drug use in dogs: a matched case-control study. *J Vet Intern Med.* 2015;29:1464-72.
10. Kakimoto T, Kanemoto H, Fukushima K, Ohno K, Tsujimoto H. Effect of a high-fat high-cholesterol diet on gallbladder bile acid composition and gallbladder motility in dogs. *Am J Vet Res.* 2017;78:1406-13.

11. Besso JG, Wrigley RH, Gliatto JM, Webster CR. Ultrasonographic appearance and clinical findings in 14 dogs with gallbladder mucocele. *Vet Radiol Ultrasound*. 2000;41:261-71.
12. Pike FS, Berg J, King NW, Penninck DG, Webster C. Gallbladder mucocele in dogs: 30 cases (2000-2002). *J Am Vet Med Assoc*. 2004;224:1615-22.
13. Parkanzky M, Grimes J, Schmiedt C, Secrest S, Bugbee A. Long-term survival of dogs treated for gallbladder mucocele by cholecystectomy, medical management, or both. *J Vet Intern Med*. 2019;33:2057-66.
14. Crews LJ, Feeney DA, Jessen CR, Rose ND, Matise I. Clinical, ultrasonographic, and laboratory findings associated with gallbladder disease and rupture in dogs: 45 cases (1997-2007). *J Am Vet Med Assoc*. 2009;234:359-66.
15. Cook AK, Jambhekar AV, Dylewski AM. Gallbladder sludge in dogs: ultrasonographic and clinical findings in 200 patients. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2016;52:125-31.
16. Newell SM, Selcer BA, Mahaffey MB, Gray ML, Jameson PH, Cornelius LM ym. Gallbladder mucocele causing biliary obstruction in two dogs: ultrasonographic, scintigraphic, and pathological findings. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1995;31:467-72.
17. Uno T, Okamoto K, Onaka T, Fujita K, Yamamura H, Sakai T. Correlation between ultrasonographic imaging of the gallbladder and gallbladder content in eleven cholecystectomised dogs and their prognoses. *J Vet Med Sci*. 2009;71:1295-300.
18. Jaffey JA, Graham A, VanEerde E, Hostnik E, Alvarez W, Arango J. ym. Gallbladder mucocele: variables associated with outcome and the utility of ultrasonography to identify gallbladder rupture in 219 dogs (2007-2016). *J Vet Intern Med*. 2018;32:195-200.
19. Choi J, Kim A, Keh S, Oh J, Kim H, Yoon J. Comparison between ultrasonographic and clinical findings in 43 dogs with gallbladder mucoceles. *Vet Radiol Ultrasound*. 2014;55:202-7.
20. Kovatch RM, Hildebrandt PK, Marcus LC. Cystic mucinous hypertrophy of the mucosa of the gall bladder in the dog. *Pathol Vet*. 1965;2:574-84.
21. Aguirre AL, Center SA, Randolph JF, Yeager AE, Keegan AM, Harvey HJ ym. Gallbladder disease in Shetland Sheepdogs: 38 cases (1995-2005). *J Am Vet Med Assoc*. 2007;231:79-88.
22. Kanai H, Hagiwara K, Nukaya A, Kondo M, Aso T. Short-term outcome of laparoscopic cholecystectomy for benign gall bladder diseases in 76 dogs. *J Vet Med Sci*. 2018;80:1747-53.
23. Plumb DC. *Plumb's Veterinary drug handbook*. 7.painos. Ames (IA): Wiley-Blackwell; 2011.
24. Webster CR, Cooper J. Therapeutic use of cytoprotective agents in canine and feline hepatobiliary disease. *Vet Clin Small Anim Pract*. 2009;39:631-52.
25. Xenoulis PG. The association between hyperlipidemia and gall bladder mucoceles in dogs. *Vet J*. 2014;200:353-4.
26. Youn G, Waschak MJ, Kunkel KAR, Gerard PD. Outcome of elective cholecystectomy for the treatment of gallbladder disease in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2018;252:970-5.
27. Mori N, Lee P, Muranaka S, Sagara F, Takemitsu H, Nishiyama Y ym. Predisposition for primary hyperlipidemia in Miniature Schnauzers and Shetland Sheepdogs as compared to other canine breeds. *Res Vet Sci*. 2010;88:394-9.
28. Ruggerone B, Giraldi M, Paltrinieri S, Scarpa P. Hematologic and biochemical reference intervals in Shetland Sheepdogs. *Vet Clin Pathol*. 2018;47:617-24.
29. Wennogle SA, Randall EK, Priestnall SL, Twedt DC, Simpson KW. Eubacterial fluorescence in situ hybridisation and histologic features in 25 dogs with gallbladder mucocele. *J Small Anim Pract*. 2019;60:291-7.
30. Malek S, Sinclair E, Hosgood G, Moens NM, Baily T, Boston SE. Clinical findings and prognostic factors for dogs undergoing cholecystectomy for gall bladder mucocele. *Vet Surg*. 2013;42:418-26.
31. Laukkanen J, Sand J, Aittomäki S, Pörsti I, Kööbi P, Kalliovalkama J ym. Mechanism of the prorelaxing effect of thyroxine on the sphincter of Oddi. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:667-73.

32. Schiborra F, McConnell JF, Maddox TW. Percutaneous ultrasound-guided cholecystocentesis: complications and association of ultrasonographic findings with bile culture results. *J Small Anim Pract.* 2017;58:389-94.
33. Aicher KM, Cullen JM, Seiler GS, Lunn KF, Mathews KG, Gookin JL. Investigation of adrenal and thyroid gland dysfunction in dogs with ultrasonographic diagnosis of gallbladder mucocele formation. *PLoS ONE.* 2019;14:e0212638.
34. Smalle TM, Cahalane AK, Köster LS. Gallbladder mucocele: A review. *J S Afr Vet Assoc.* 2015;86:1318.
35. Quinn R, Cook AK. An update on gallbladder mucoceles in dogs. *Vet Med.* 2009;104:4.
36. Kojima G, Iliffe S, Walters K. Frailty index as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2017;47:193-200.
37. Watt J, Tricco AC, Talbot-Hamon C, Pham B, Rios P, Grudniewicz A ym. Identifying older adults at risk of harm following elective surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2018;16:2.
38. Hua J, Hoummandy S, Muller C, Pouchelon JL, Blondot M, Gilbert C ym. Assessment of frailty in aged dogs. *Am J Vet Res.* 2016;77:1357-65.

KIRJOITTAJIEN OSOITTEET

Johanna Sulonen, eläinlääkäri
Eläinlääkäriasema Helmi, Heimolantie 1, 12400 Tervakoski
johanna.sulonen@fimnet.fi

Artikkeli on osa kirjoittajan erikoistumisopintoja.

Henna P. Laurila, pieneläinten sisätautien dosentti, pieneläinsairauksien erikoiseläinlääkäri
Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto, ELTDK, Helsingin yliopisto ja Lahden eläinlääkäriasema

Helka Heikkilä, ELT, pieneläinsairauksien erikoiseläinlääkäri, klinikan johtaja
Lahden eläinlääkäriasema

TAULUKKO 1 TABLE

Yleisimmät oireet ja kliinisen yleistutkimuksen löydökset mukoseelean sairastavilla koirilla diagnosihetkellä (n=97).

Most common clinical signs and clinical examination findings in dogs with gallbladder mucocele at the time of diagnosis (n=97).

Oire Clinical sign	(%) Kyllä / kaikki, joilla oireita (%) Yes / all dogs with clinical signs
Vatsakipu Abdominal pain	71 % (57/80)
Oksentelu Vomiting	69 % (55/80)
Huono ruokahalu Loss of appetite	68 % (54/80)

Väsymys Lethargy	64 % (51/80)
Yleiskunnon romahdus Collapse of general condition	23 % (18/80)
Ripuli Diarrhoea	20 % (16/80)
PU/PD ^a	18 % (15/80)
Laihtuminen Weight loss	9 % (7/80)
Löydös Finding	(%) Kyllä / kaikki, joilla löydöksiä (%) Yes / all dogs with findings
Vatskipu Abdominal pain	60 % (46/77)
Apaattisuus Apathy	42 % (32/77)
Nahkeat limakalvot Tacky mucous membranes	21 % (16/77)
Ikterus Icterus	18 % (14/77)
Levottomuus Restlessness	17 % (13/77)
Pulleavatsaisuus Distended abdomen	14 % (11/77)
Shokin oireet Signs of shock	10 % (8/77)

^aPolyuria/polydipsia

TAULUKKO 2 TABLE

Verinäytetulokset mukoseelean sairastavilla koirilla diagnoosihetkellä (n=97).

Results of blood tests in dogs with gallbladder mucocele at the time of diagnosis (n=97).

Muuttuja Variable	Viiterajoissa Within reference range	Yli viiterajan Above reference range	Alle viiterajan Below reference range	Ei tutkittu Not analyzed
Albumiini Albumin	76 % (68/90)	- ^a	24 % (22/90)	7 % (7/97)
Glukoosi Glucose	88 % (78/89)	8 % (7/89)	4 % (4/89)	8 % (8/97)
Kokonaisproteiini Total protein	76 % (68/90)	6 % (5/90)	19 % (17/90)	7 % (7/97)
AFOS ^b	25 % (23/91)	75 % (68/91)		6 % (6/97)
ALAT ^c	32 % (29/91)	68 % (62/91)	-	6 % (6/97)

Julkaistavaksi hyväksytty käsikirjoitus

Suomen Eläinlääkärilehti 14.1.2021

Bilirubiini Bilirubin	73 % (58/80)	28 % (22/80)	-	18 % (17/97)
T4 ^d	88 % (14/16)	0 % (0/16)	13 % (2/16)	84 % (81/97)
GGT ^e	53 % (25/47)	47 % (22/47)	-	52 % (50/97)
Kolesteroli Cholesterol	77 % (60/78)	23 % (18/78)	-	20 % (19/97)
Triglyseridit Triglycerides	38 % (8/21)	62 % (13/21)	-	78 % (76/97)
Urea	78 % (70/90)	11 % (10/90)	11 % (10/90)	7 % (7/97)
Kreatiniini Creatinine	90 % (78/87)	6 % (5/87)	5 % (4/87)	10 % (10/97)
Hematokriitti Hematocrite	87 % (74/85)	2 % (2/85)	11 % (9/85)	12 % (12/97)
Leukosyytit Leukocytes	65 % (55/85)	26 % (22/85)	9 % (8/85)	12 % (12/97)
Trombosyytit Thrombocytes	78 % (66/85)	21 % (18/85)	1 % (1/85)	12 % (12/97)
Natrium Sodium	84 % (72/86)	3 % (3/86)	13 % (11/86)	11 % (11/97)
Kalium Potassium	80 % (69/86)	5 % (4/86)	15 % (13/86)	11 % (11/97)
APTT ^f	84 % (31/37)	16 % (6/37)	-	62 % (60/97)
PT ^g	86 % (31/36)	14 % (5/36)	-	63 % (61/97)
CRP ^h	21 % (12/58)	79 % (46/58)	-	40 % (39/97)

^aEi oleellinen

Not relevant

^bAlkalinen fosfataasi

Alkaline phosphatase

^cAlaniiniaminotransferaasi

Alanine aminotransferase

^dTyroksiini

Thyroxine

^eGammaglutamyylitransferaasi

Gamma glutamyl transferase

^fAktiivinen partiaalinen tromboplastiiniaika

Active partial thromboplastin time

^gProtrombiiniaika

Prothrombin time

^hC-reaktiivinen proteiini

C-reactive protein

TAULUKKO 3 TABLE

Julkaistavaksi hyväksytty käsikirjoitus

Suomen Eläinlääkärilehti 14.1.2021

Paloittainen Coxin regressiomalli kokonaiselinajalle sappirakon mukoseelean sairastavilla koirilla.
Piecewise Cox proportional hazard model for overall survival of dogs with gallbladder mucocele.

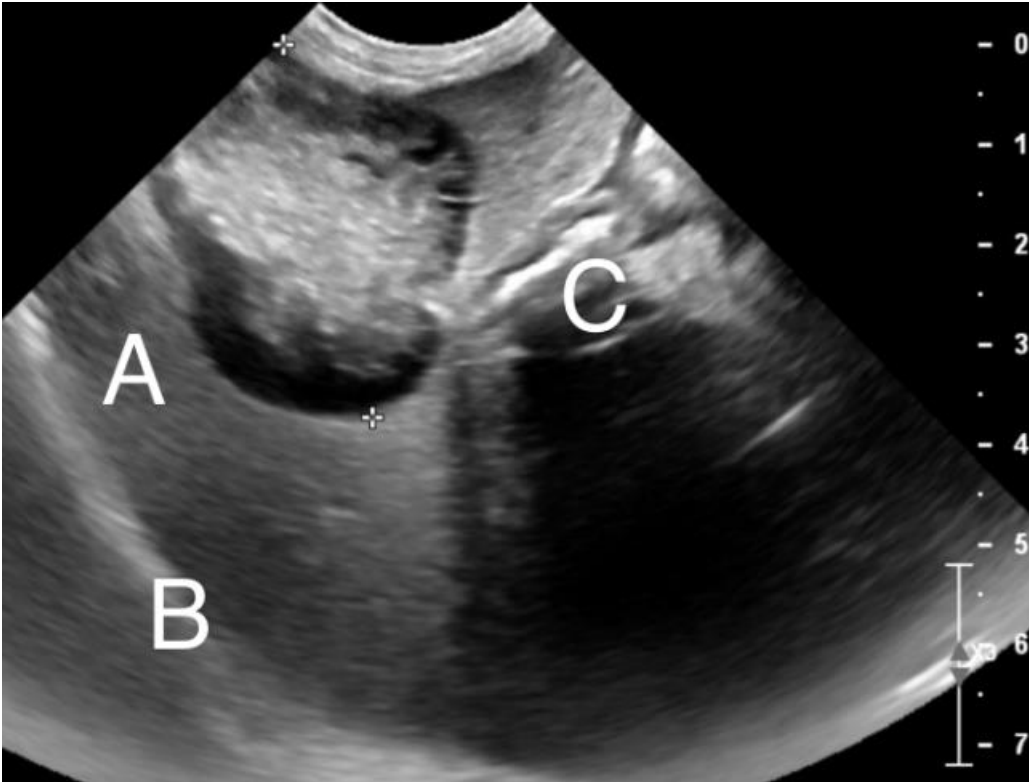
	Konservatiivisesti hoidetut Non-operated	Leikatut Operated	Kaikki Total
Aikaväli 0–6 kk			
Period 0–6 months			
Kuolleet / sensuroidut ^a Dead / censored	7 / 5	12 / 1	19 / 6
HR ^b konservatiivisesti hoidetut vs. leikatut (95 % CI ^c)			0,44 (0,17-1,11)
HR for non-operated vs. operated (95 % CI)			
p-arvo p-value			0,083
Aikaväli > 6kk–18 kk			
Period > 6–18 months			
Kuolleet / sensuroidut Dead / censored	12 / 14	1 / 13	13 / 27
HR konservatiivisesti hoidetut vs. leikatut (95 % CI)			9,42 (1,22 – 72,5)
HR for non-operated vs. operated (95 % CI)			
p-arvo p-value			0,031*
Aikaväli > 18 kk			
Period > 18 months			
Kuolleet / sensuroidut Dead / censored	2 / 12	3 / 11	5 / 23
HR konservatiivisesti hoidetut vs. leikatut (95 % CI)			0,79 (0,13 - 4,80)
HR for non-operated vs. operated (95 % CI)			
p-arvo p-value			0,798

^a Koirat, jotka olivat elossa seurannan lopussa, sensuroitiin
Dogs alive on the date of last follow-up were censored

^b Riskitiheyssuhde
Hazard ratio

^c Luottamusväli
Confidence interval

* Tilastollisesti merkitsevä ero
Statistically significant difference



KUVA 1 FIGURE

Sappirakon mukoseele ultraäänitutkimuksessa. Sappirakossa (+...+) on niin sanottu kypsä, tähti-
mäinen mukoseele, jossa sappirakon keskiosan täyttää runsaskaikainen, tiivistynyt sappilieju täh-
denmuotoisena alueena. Tätä reunustaa lähes kaiuton, limainen sappineste. Sappirakon sisältö ei
liikkunut painovoiman mukana. Sappirakon seinämät ovat hieman epäsäännöllisen muotoiset mut-
teivät paksuuntuneet. A = maksa, B = pallea, C = mahalaukku.

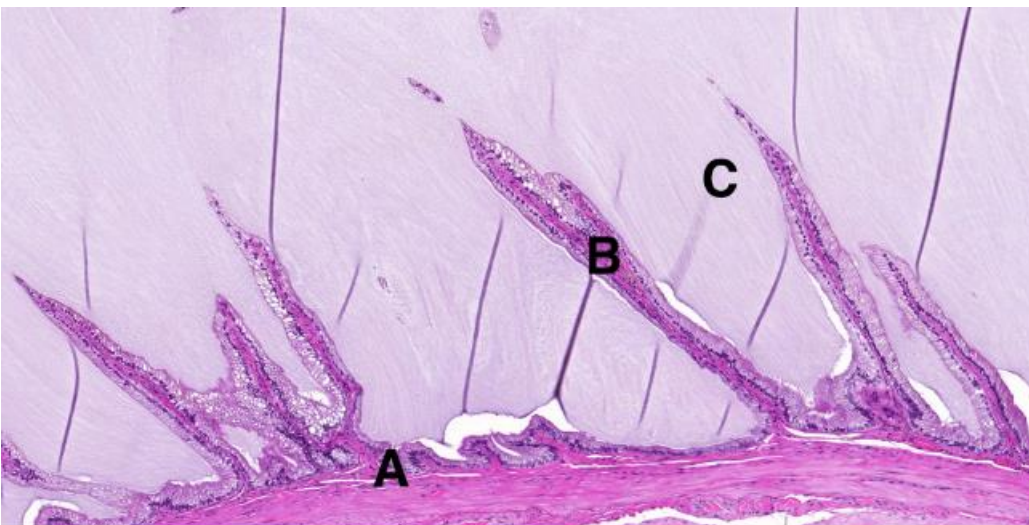
Gallbladder mucocoele in abdominal ultrasonography (+...+). There is a mature, star-like mucocoele
in the bladder. It has a hypoechogenic layer in the exterior and a hyperechogenic star-like biliary
sludge in the middle. The gallbladder content is immobile. Bladder walls are irregular but not
thickened.



KUVA 2 FIGURE

Mukoseelen vuoksi poistettu sappirakko. Sappirakko on halkaistu pituussuunnassa sappirakon poiston jälkeen. Mukoseele-materiaali on täyttänyt sappirakon ja tarttunut kiinni sappirakon limakalvoon. Kuva on otettu 3 viikkoa kuvan 1 ultraäänitutkimuksen jälkeen.

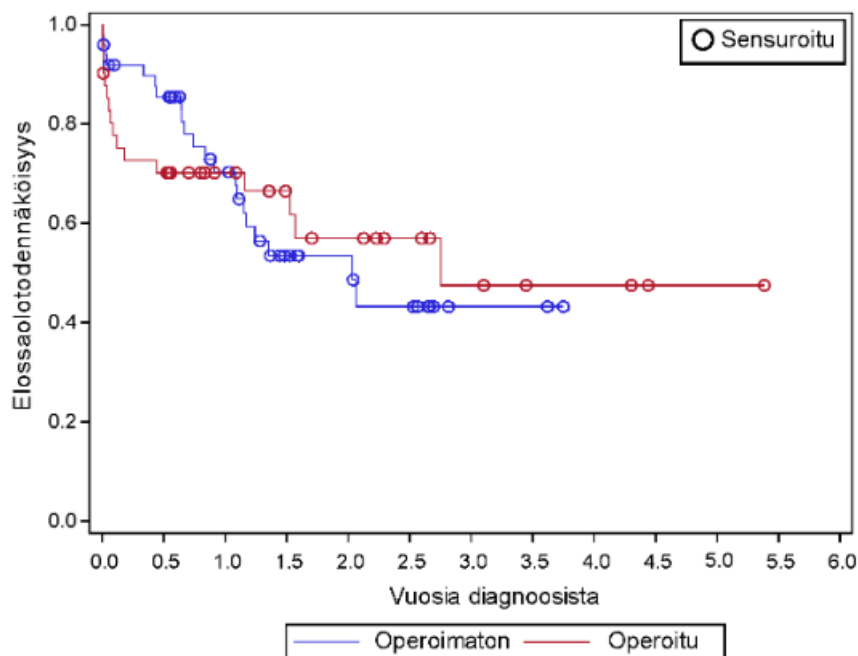
Removed gallbladder with mucocoele. Gallbladder has been resected after the removal. Slimy and thickened bile is attached to the gallbladder wall. This is the gallbladder of the dog in figure 1 3 weeks later.



KUVA 3 FIGURE

Histopatologinen kuva sappirakon mukoseelesta. Poikkileikkaus sappirakon seinämästä 9,5-kertaisena suurennoksena. Kuvassa nähdään sappirakon seinämä limakalvoineen (A) ja siitä sappirakon sisäpuolelle ulkonevia poimuja (B), jotka ovat tyypillisiä mukoseelelle. Mukoseele-materiaali (C) jää kiinni limakalvoon jopa kudospesoinnin jälkeen toisin kuin paksuuntunut sappineste tai sakka. Histologinen tutkimus on tehty 3 viikkoa kuvan 1 ultraäänitutkimuksen jälkeen. Hematoksyliini-eosiinivärjäys.

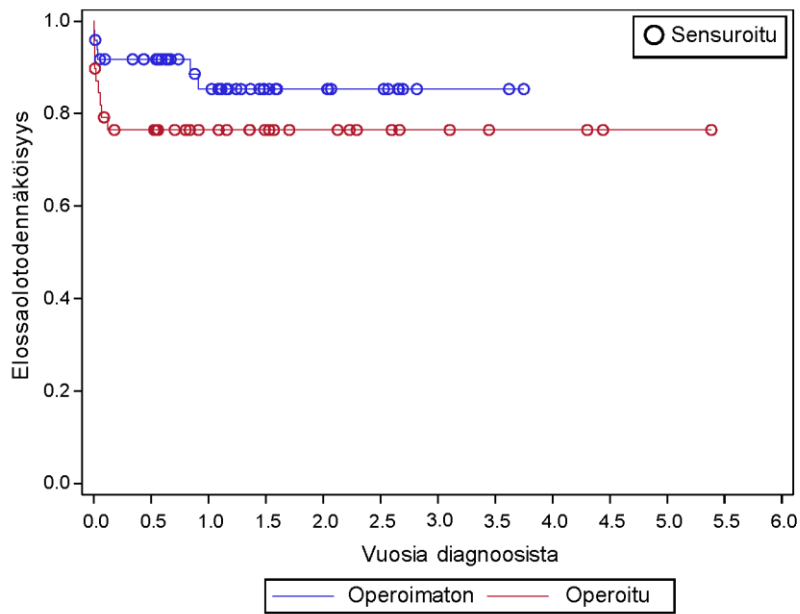
Histopathological image of a gallbladder mucocoele. Cross-section of a gallbladder wall with 9,5 x enlargement. The figure illustrates gallbladder mucosa (A), and mucosal folds projecting inside the gallbladder, these folds are typically seen in mucocoele. Mucocoele-material (C) is attached to the mucosa even after the procession of the sample. Histologic exam was done 3 weeks after the ultrasound examination of the gallbladder seen in figure 1. Hematoxylin-eosin stain.



KUVA 4 FIGURE

Kaplan-Meier-käyrä kokonaiselinajasta konservatiivisesti hoidetuilla ja leikatuilla mukoseelea sairastavilla koirilla.

Kaplan-Meier plot for overall survival in conservatively and surgically treated dogs with gallbladder mucocoele.



KUVA 5 FIGURE

Kaplan-Meier-käyrä mukoseeleen liittyvästä elinajasta konservatiivisesti hoidetuilla ja leikatuilla mukoseelea sairastavilla koirilla.

Kaplan-Meier plot for mucocele specific survival in conservatively and surgically treated dogs with gallbladder mucocele.