

Kissan neutrofiilinen ja lymfosytäärinen kolangiitti – kirjallisuuskatsaus

Feline neutrophilic and lymphocytic cholangitis – Review

YHTEENVETO

Neutrofiilinen ja lymfosytäärinen sappitietulehdus eli kolangiitti ovat kumpikin yleisiä kissojen maksasairauksia. Niiden diagnosoiminen saattaa olla vaikeaa vaihtelevan taudinkuvan vuoksi. Seerumin biokemiallisessa tutkimuksessa nähdään usein maksasairauksille tyypillisiä muutoksia. Nykyisistä kuvantamismenetelmistä on rajallisesti hyötyä kolangiittien diagnosoimisessa. Tarkka diagnoosi on kuitenkin perusedellytys mahdollisimman hyvälle hoidolle, sillä neutrofiilisen ja toisaalta lymfosytäärisen kolangiitin hoito eriävät jonkin verran toisistaan. Diagnoosi saadaan tutkimalla histologiset ja bakteriologiset näytteet maksasta ja sappirakosta. Neutrofiilinen kolangiitti on bakteeri-infektion aiheuttama sairaus, jota ensisijaisesti lääkitään antibiootein. Lymfosytäärisen tautimuodon ajatellaan johtuvan ensisijaisesti immuunivälitteisestä tulehduksesta. Sitä hoidetaan immunosuppressiivisella lääkityksellä. Lisäksi maksaa tukihoitetaan tarvittaessa muilla, vähemmän spesifeillä lääkkeillä ja ravintolisillä. Asianmukaisella hoidolla molempien sairauksien ennuste on hyvä tai kohtalainen.

SUMMARY

Neutrophilic and lymphocytic cholangitis are common forms of liver diseases in cats. Diagnosing these diseases can be difficult due to a varying clinical picture. Biochemical analysis of serum may show changes typical to liver diseases. Diagnostic imaging is of little benefit. A precise diagnosis is necessary so that these two specific diseases can be adequately treated. Diagnosis is made by analyzing histological and bacteriological samples from the liver and gall bladder. As neutrophilic cholangitis is a bacterial disease, an antimicrobial agent is the first line of treatment. Lymphocytic cholangitis is regarded to be primarily an immune-mediated inflammation. It is treated with immunosuppressive therapy. The prognosis for both diseases is good to moderate.

JOHDANTO

Kissojen maksasairaudet ovat yleisiä. Ne jaetaan karkeasti etiologian perusteella tulehduksellisiin ja ei-tulehduksellisiin sairauksiin. Ei-tulehduksellisia sairauksia ovat muun muassa hepaattinen lipidoosi, polykystinen maksasairaus, hepaattinen lymfooma, hepatosellulaarinen karsinooma, portosysteeminen shuntti ja ekstrahepaattinen sappitietukos. Tulehdukselliset maksasairaudet jaetaan sijainnin perusteella ensisijaisesti sappitiehyissä esiintyviin tulehduksiin (kolangiitteihin) ja kissoilla harvinaisempiin maksaparenkyymin primaareihin tulehduksiin (hepatiitteihin).¹ Kolangiittien on arvioitu olevan Yhdysvalloissa kissojen toiseksi yleisimpiä maksasairauksia hepaattisen lipidoosin jälkeen.¹ Koirilla sen sijaan kolangiitit ovat harvinaisia.

Määritelmä ja histopatologinen luokittelu

Kissojen sappitiehyiden tulehduksellisista sairauksista on aiemmin käytetty termiä kolangiohepatiitti. World Small Animal Veterinary Associationin (WSAVA) työryhmän suosituksen mukaan nykyisin tulisi käyttää termiä kolangiitti, sillä tulehdusten oletetaan saavan kissalla alkunsa sappitiehyistä ja usein rajoittuvan niihin. Kolangiitit jaotellaan histologisten löydösten perusteella kolmeen pääryhmään: 1 neutrofiiliseen kolangiittiin (aiemmin suppuratiivinen tai eksudatiivinen kolangiitti tai kolangiohepatiitti), 2 lymfositääriseen kolangiittiin (aiemmin nonsuppuratiivinen kolangiitti, kolangiohepatiitti, lymfositäärinen kolangiohepatiitti) ja 3 maksamatotartuntoihin liittyvään kolangiittiin. Neutrofiilinen kolangiitti esiintyy sekä akuuttina että siitä seuraavana kroonisena muotona.² Kissojen maksamatoja esiintyy etenkin trooppiikissa ja subtrooppisilla alueilla. Tartunnan mahdollisuus tulee huomioida, mikäli kolangiittia sairastava potilas on oleskellut tällaisella alueella.² Koska maksamatoja ei kirjoittajien tietojen mukaan ole toistaiseksi tavattu Suomessa, maksamatotartuntoihin liittyviä kolangiitteja ei tässä katsauksessa käsitellä.

Kissoilla tavataan usein kolangiitin yhteydessä haimatulehdusta ja tulehduksellista suolistosairautta. Nämä kolme sairautta tunnetaan yhteisnimellä triadiitti. Arviolta 32–50 %:lla neutrofiilista tai lymfositääristä kolangiittia sairastavista kissoista on triadiitti.²⁻⁷ Keskitymme kissan kolangiittiin itsenäisenä ongelmana.

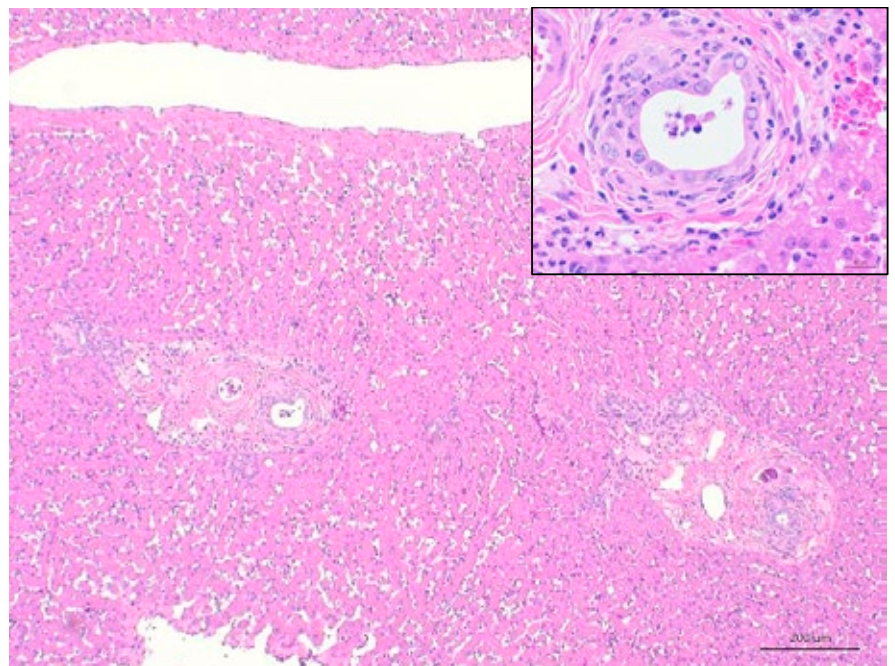
Vanhemmilla kissoilla tavataan yleisesti lieviä, lymfositäärisiä portaalisia hepatiitteja, joita ei tulisi sekoittaa varsinaisiin, hoitoa vaativiin kolangiitteihin. Weissin mukaan jopa yli 90 %:lla yli 15-vuotiaista kissoista on lymfositääristä infiltraatioita maksan porta-alueilla.⁸ Näiden epäspesifisten, reaktiivisten löydösten taustalla saattaa olla jokin maksan ulkopuolinen tulehdustila vatsaontelon elimissä tai paranemisivaiheessa oleva hepatiitti, jolloin maksan kautta poistuu tulehduksellista imunestettä. Reaktiiviseen hepatiittiin sairastuneilla kissoilla maksan entsyymiarvot voivat olla koholla. Ikterus on näillä potilailla harvinaista ja ennuste hyvä.⁸

Neutrofiilisen kolangiitin etiologia ja histologiset löydökset

Neutrofiilisen kolangiitin tarkkaa etiologiaa ei tunneta, mutta se lienee yhteydessä bakteeritulehdukseen. Bakteereja on löydetty kolangiittia sairastavilta kissoilta etenkin maksan porttilaskimosta, laskimosinuksista sekä maksaparenkyymistä

ja vähäisemmässä määrin sappitiehyistä.⁷ Kolangiittia sairastavien kissojen maksasta ja sapesta on pääasiassa eristetty suolistobakteereja, kuten *E. coli*, *Enterococcus* spp, *Bacteroides* spp, *Streptococcus* spp, *Clostridium* spp ja *Salmonella* spp -bakteereita.^{7,9,10} Bakteerien sijainti sekä tyypit tukevat teoriaa verenkierron kautta tapahtuvasta leviämisestä tai siirtymisestä suolenseinämän läpi, mutta sappiteiden kautta nouseva leviämistapa on myös mahdollinen.⁷ Lisäksi sappineste voi itsessään aiheuttaa niin kutsuttua kemiallista, neutrofiilista kolangiittia porta-alueilla. Tämän tyyppistä kolangiittia tavataan sappitiehyttukoksissa, joissa sappitiehyet laajenevat ja sappinestettä pääsee tihkumaan ympäröivään kudokseen.

Neutrofiilisen kolangiitin akuutissa muodossa neutrofiilisia granulosyytteja (NFG) on havaittavissa lähinnä sappitiehyiden lumenissa ja/tai epiteelissä. Lisäksi NFG:ta ja ödeemaa on porta-alueilla. Tulehdus voi levitä maksaparenkyymiin ja aiheuttaa märkäpesäkkeitä maksaloh-



KUVA 1 FIGURE

Maksa: kissan neutrofiilisen kolangiitin histologia. Maksan porta-alueilla erottuu vaihtelevan asteisesti neutrofiilisista granulosyyteistä ja lymfosyyteistä koostuva tulehdussoluinfiltraatti (suurennos) sekä sappitiehyeen ympärillä konsentrisesta sidekudostumista. Hematoksyliini-eosiinivärväys (HE), mittapalkki 200 µm. Suurennos HE, mittapalkki 20 µm.

The histological findings in feline neutrophilic cholangitis, consisting of portal infiltration by neutrophilic granulocytes and lymphocytes (inset) of varying severity in the liver, with concentric periductal biliary fibrosis. Hematoxylin and eosin stain (HE), bar 200 µm. Inset HE, bar 20 µm.

koihin. Ajan myötä akuutti neutrofiilinen kolangiitti saattaa edetä krooniseen muuttoon, jolle tyypillisiä histologisia muutoksia ovat NFG:ien lisäksi lymfosityytti- sekä plasmasoluiinfilitraatiot porta-alueilla, konsentrinen fibroosi sappitiehyiden ympärillä ja sappitiehyiden proliferaatio. Muutosten aste vaihtelee, ja vakavissa tapauksissa muutoksia on havaittavissa diffuusisti koko maksassa silloittuen porta-alueelta toiselle. Tällöin puhutaan sappitiekkirroosista. Lievissä tapauksissa muutokset rajoittuvat lähinnä porta-alueisiin.³

Lymfositäärinen kolangiitin etiologia ja histologiset löydökset

Lymfositäärinen kolangiitti on neutrofiilista muotoa harvinaisempi. Sairausten etiologia on tuntematon, mutta immuunivälitteistä tulehdusta epäillään. Sairaus muistuttaa histopatologisesti ihmisten primaaria, sklerosoivaa kolangiittia (PSC), jota pidetään autoimmuunitautina.¹¹⁻¹⁴

Tyypillisiä histologisia löydöksiä kissojen lymfositäärissä kolangiitissa ovat porta-alueilla esiintyvät pienet lymfositit, joissa on kypsä morfologia. Mahdollisia löydöksiä ovat lisäksi vähemmissä määrin

YDINKOHDAT

- Neutrofiilinen ja lymfositäärinen kolangiitti ovat yleisiä kissojen maksasairauksia.
- Oikea diagnoosi on onnistuneen hoidon perusedellytys.
- Diagnoosi tehdään histologisten ja bakteriologisten näytteiden perusteella.
- Neutrofiilisen kolangiitin ensisijainen hoito on mikrobilääkitys, lymfositääristä kolangiittia hoidetaan kortikosteroideilla.
- Ennuste on molemmissa sairauksissa kohtalainen tai hyvä.

Artikkeli tuli toimitukseen 10.6.2016.

plasmasolut ja eosinofiiliset granulosyytit porta-alueilla, sappitiehyiden proliferaatio sekä porta-alueiden fibroosi, joka voi olla merkittävää. Lymfositäärinen kolangiitin eteneminen kirroosiksi on harvinaista.³

Taudinkuva

Neutrofiilista kolangiittia esiintyy tyypillisesti nuorilla kissoilla, mutta sitä on kuvattu 3 kuukautta –16 vuotta vanhoilla kissoilla.^{6,15} Oireet alkavat yleensä akuutisti selvillä yleisvoimien muutoksilla: syömättömyydellä, väsymyksellä ja kuumeella. Vaikka ikterus on yleinen löydös, sen puuttuminen ei sulje pois sairauden mahdollisuutta. Kolangiitissa ikterus johtuu tavallisesti maksan sisäisestä sapen virtauksesta, mutta myös posthepaattinen ikterus on mahdollinen. Osalla sairastuneista kissoista esiintyy aristusta vatsan alueella, oksentelua ja lisääntyntä kuoлаamista. Askites on mahdollista, vaikkei kovin yleistä.^{2,9}

Lymfositääristä kolangiittia on aiemmin pidetty lähinnä nuorten tai keskiikäisten kissojen sairauteena, mutta uusimmissa tutkimuksissa sairautta on havaittu etenkin iäkkäämmillä kissoilla.^{5,6,12} Norjalaisilla metsäkipsoilla ja persialaiskipsoilla saattaa olla muita rotuja suurempi riski sairastua lymfositääriseen kolangiittiin.^{16,17}

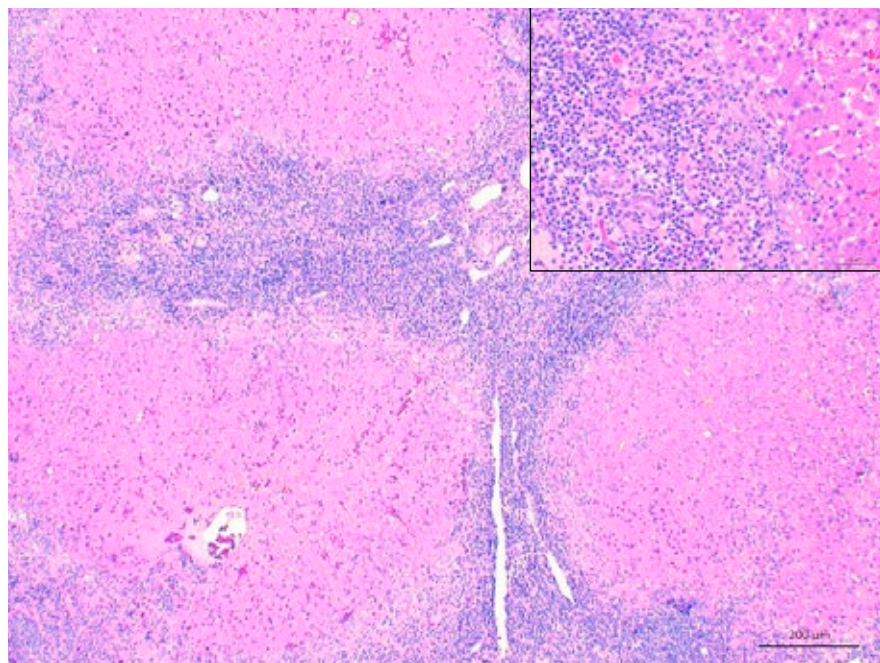
Lymfositäärinen kolangiitti on krooninen, yleensä hitaasti kuukausien tai jopa vuosien aikana etenevä sairaus.³ Sairastuneilla kissoilla on harvoin selviä yleisoireita kuten kuumeita. Oksentelu, ripuli ja väsymys ovat mahdollisia oireita. Osalla kissoista sairaus on niin vähäoireinen, että ainoa oire on laihtuminen yleensä hyvästä tai jopa lisääntyneestä ruokahalusta huolimatta. Lymfositäärinen kolangiitin tavallinen kliininen löydös on ikterus.¹⁸ Osalla potilaista on lisäksi peritoneumin effuusiota.¹⁹ Hepaattista enkefalopatiaa voi esiintyä sairauden molemmissa muodoissa, mikäli sairaus on edennyt maksakirroosiksi. Tämä on kuitenkin harvinaista.

Diagnoosi

Mikäli kliinisen kuvan perusteella epäillään neutrofiilista tai lymfositääristä kolangiittia, tulee jatkotutkimuksina suorittaa seerumin biokemialliset määritykset ja tutkia verenkuvaa, tehdä maksan ja sappirakon ultraäänitutkimus sekä ottaa viljely- ja kudoksenäytteet maksasta. Sappinesteestä tutkitaan sytologiset näytteet ja tehdään bakteeriviljely. Lisäksi selvitetään mahdollisen effusionesteen laatua.

Seerumin biokemialliset ja hematologiset määritykset

Kolangiittia sairastavilla kissoilla havaitaan yleisesti seerumin biokemiallisissa määri-



KUVA 2 FIGURE

Maksa: Kissan lymfositäärinen kolangiitin histologia. Porta-alueelta toiselle nähdään voimakas lymfosityyteistä koostuva tulehdussolukertymä (suurennos). HE, mittapalkki 200 µm. Suurennos HE, mittapalkki 50 µm.

The histological findings in feline lymphocytic cholangitis, consisting of porto-portal bridging infiltration of the liver by numerous lymphocytes (inset). HE, bar 200 µm. Inset HE, bar 50 µm.

TAULUKKO 1 TABLE

Kolangiitin hoitoon käytettyjen lääkkeiden esimerkkiannoksia.
Examples of drug dosages used in the treatment of cholangitis.

Indikaatio Indication	Lääke Drug	Annos Dosage	Lääkityksen kesto Treatment time	Tavallisimmat haittavaikutukset Most common adverse effects	Lähde Reference
Bakteeritulehdus Bacterial infection	Amoksisilliini – klavulaanihappo Amoxicillin/ clavulanate	12,5-20 mg/ kg IV tai PO 2-3 kertaa vrk:ssa 12.5-20 mg/ kg IV or PO 2-3 times a day	Vähintään 4-8 vko Minimum 4-8 weeks.	Ei merkittäviä No significant.	32,44
	Kefaleksiini Cephalexin	15 mg/ kg PO 2-3 kertaa vrk:ssa 15 mg / kg PO 2-3 times a day		Ei merkittäviä No significant.	18, 32, 44
	Marbofloksasiini Marbofloxacin	2,75-5,5 mg/ kg PO kerran vrk:ssa 2.75-5.5 mg/ kg PO once a day	Korkeintaan 30 vrk Not for more than 30 days.	Sokeutuminen, suuria annoksia käytettävä varoen. Vältä enroflok- sasiinin käyttöä. Ocular toxicity, use higher doses carefully. Avoid enrofloxacin.	32,44, 45
	Metronidatsoli Metronidazole	7,5-10 mg/ kg IV tai PO kahdesti vrk:ssa 7.5-10 mg/ kg IV or PO twice a day		Neuro- ja maksatok- sinen pitkäaikaiskäy- tössä. Neuro- and liver toxic- ity when used in chronic therapy.	32,44
Immunosuppressiivinen lääkitys, lymfocytaarinen kolangiitti Immunosuppressive therapy, lymphocytic cholangitis	Prednisoloni Prednisolone	Aloitussannos 1-2 mg/ kg PO 2 kertaa vrk:ssa Ylläpitoannos 1 mg/ kg PO joka toinen vrk Initial dose 1-2 mg/ kg PO twice a day Maintenance therapy 1 mg/ kg PO every other day	Suurempaa annosta käy- tetään kunnes remissio saavutetaan. Annosta pienennetään ylläpito- annokseen 6-12 vko:n aikana. Ylläpitoannoksel- la jatketaan tarvittaessa potilaan loppuiän. Continue with initial dosage until remission, then taper to mainten- ance therapy during 6-12 weeks. Continue therapy as long as needed.	Yleiset haitat lievempiä kuin koirilla. Common side effects less severe than in dogs.	15, 18, 32
	Klorambusiili Chlorambucil	2 mg suun PO toinen vrk 2 mg PO every other day	Jatkuva. Continuous.	Luuydinlama; anemia, leukopenia ja trombo- cytopenia. Ruoansula- tuskanavaoireet. Myelosuppression; anemia, leukopenia and thrombocytopenia. Gastrointestinal side effects.	32,44
	Metotreksaatti Methotrexate	2,5mg/ m2 PO 2-3 kertaa viikossa. 2.5 mg/ m2 PO 2-3 times weekly.	Jatkuva. Continuous.	Maksatoksisuus, ruo- ansulatuskanavaoireet. Sekundaariset infektiot. Liver toxicity, gastroin- testinal side effects.Se- condary infections.	15, 32, 44
	Syklosporiini Ciclosporine	3-4 mg/ kg PO kahdesti vrk:ssa 3-4 mg/ kg PO twice a day	Jatkuva. Continuous.	Ruoansulatuskanava- oireet. Gastrointestinal side effects.	44
Sapen virtauksen lisäys Bile flow increase	Ursodeoksikooli- happo Ursodeoxycholic acid	10-15 mg/ kg PO kerran päivässä tai jaettuna kahteen antokertaan 10-15 mg/ kg PO once a day or divided in two	Jatkuva. Continuous.	Ei merkittäviä No significant.	32,44
Nestehoito Fluid therapy	Parententeraaliset krystalloidit Parenteral crystalloids	Määräytyy dehydraatio- asteen perusteella Depends on the level of dehydration			32
Analgesia, Neutrofiilinen kolangiitti Analgesia, neutrophilic cholangitis	Buprenorfiini Buprenorphine	0,005-0,03 mg/ kg SC, IV tai IM jopa 4 kertaa vrk:ssa 0.005- 0.03 mg/ kg SC, IV or IM every 6 h	Akuutissa vaiheessa In the acute phase.	Harvinaisia. Muutokset käytöksessä. Rare. Behavioral effects.	18,44

Indikaatio Indication	Lääke Drug	Annos Dosage	Lääkityksen kesto Treatment time	Tavallisimmat haittavaikutukset Most common adverse effects	Lähde Reference
Ruokahalun stimulaatio. Appetite stimulant	Kyproheptadiini Cyproheptadine	1-2 mg/ kissa PO 1-2 kertaa päivässä 1-2 mg/ cat PO 1-2 times per day	Tarpeen mukaan. When needed.	Sedaatio ja agitaatio. Annosriippuvaisia. Sedation and agitation. Dose dependent.	44
	Mirtatsapiini Mirtazapine	1,875 mg/ kissa PO joka toinen vrk 1.875 mg/ cat PO every second day	Tarpeen mukaan. When needed.	Sedaatio, vokalisaatio, hypotension, takykardia. Annosriippuvaisia. Sedation, vocalization, hypotension, tachycardia. Dose dependent.	44
Pahoinvoinnin esto Antiemesis	Maropitantti Maropitant	1 mg/ kg SC tai PO kerran vrk:ssa 1 mg/ kg SC or PO once daily	Korkeintaan 5 vrk:n ajan. For up to 5 consecutive days.	Harvinaisia. Ei vakavia. Kuolaaminen, anoreksia, letargia. Rare. Hypersalivation, anorexia and lethargy.	32, 44
	Ondansetron Ondansetron	0,5-1 mg/ kg PO, SC, IV kahdesti vrk:ssa 0.5-1 mg/ kg PO, SC, IV twice daily	Tarpeen mukaan. When needed.	Harvinaisia. Ummetus, sedaatio, rytmihäiriöt, hypotensio. Rare. Constipation, sedation, arrhythmias, hypotension.	32, 44
Hyytymishäiriöiden hoito Treatment of coagulation disorders	K-vitamiini Vitamin K	0,5-1,5 mg/ kg SC tai IM kahdesti vrk:ssa 0.5-1.5 mg/ kg SC or IM twice daily	Annetaan 2 peräkkäisenä päivänä. On 2 consecutive days.	Anafylaksia. Anaphylaxis.	32
Antioksidantti (maksan tukihoito) Antioxidant	S-adenosyyli metioniini S-adenosyl-methionine	20 mg/ kg PO kerran vrk:ssa tyhjän mahaan 20 mg/ kg PO once daily on an empty stomach.	Voidaan antaa jatkuvasti. Continuous treatment.	Ei merkittäviä Not significant.	32, 44

tyksissä maksasairauksille tyypillisiä muutoksia. Neutrofiilisessa kolangiitissa alaniiniaminotransferaasin (ALAT) pitoisuus on usein lisääntynyt. Myös sapen virtaukseen korreloivat alkalisen fosfaatin (AFOS) ja gammaglutamyyli transferaasin (GGT) pitoisuudet ovat usealla potilaalla lisääntyneet. Lymfositärisessä muodossa ALAT:n, AFOS:n, GGT:n ja sappihappojen pitoisuuksien selkeä kasvu on yleistä, mutta toisaalta osalla potilaista pitoisuudet ovat viiterajoissa. On pidettävä mielessä, että kissalla AFOS:n puoliintumisaika on selkeästi lyhyempi kuin koiralla. Kissan maksassa on myös vähemmän varastoitunutta AFOS:ta kuin koiran maksassa. Tämän vuoksi AFOS:n pitoisuuden kasvu kissalla ei ole yhtä herkkä maksasairauden mittari kuin koiralla, ja nousu on usein maltillisempaa. Maksaentsyymien lisääntyminen ei kummassakaan sairauksessa välttämättä korreloi tulehdusasteeseen.¹ Bilirubiinipitoisuuden nousu on molemmissa sairauksissa mahdollista ja korreloi keltaisuuden kanssa. Akuutille neutrofiiliselle kolangiitille tyypillinen hematologinen muutos on neutrofilia ja vasemmalle siirtyminen.

Lymfositärisessä kolangiitissa neutrofilia on lievempää sairauden kroonisen luonteen takia. Lymfopenia ja lievä anemia ovat mahdollisia löydöksiä lymfositärisessä kolangiitissa. Gammaglobuliinien määrä saattaa lisääntyä merkittävästi sairauden lymfositärisessä muodossa. Hyytymisajat ovat trombotestillä mitattuna molemmissa sairauksissa usein pidentyneet.²⁰

Diagnostinen kuvantaminen

Ensisijainen kuvantamismenetelmä kolangiittia epäiltäessä on ultraäänitutkimus. Tulehdusellisissa maksasairauksissa maksaparenkyymin näyttää usein normaalilta tai harvakaikuiselta porta-alueiden ollessa korostuneita.²¹⁻²³ Kroonisemmassa kolangiitissa maksaparenkyymin kaikuisuus saattaa kuitenkin olla myös lisääntynyt, mikä johtuu maksan sidekudoksen lisääntymisestä.^{21,22} Paksuuntunut sappirakon seinämä, sappirakon sakka sekä laajentunut yhteinen sappitiehyt ovat yleisiä löydöksiä etenkin neutrofiilisessa kolangiitissa. Yhteisen sappitieheen halkaisija on kissalla normaalisti enintään 4 mm, ja yli 5 mm:n halkaisijaa pidetään laajentuneena.

na.^{22,24} Sappikivet ovat satunnainen löydös neutrofiilista kolangiittia sairastavilla kissoilla. Varmuudella ei tiedetä, ovatko ne kolangiitin aiheuttamia vai kolangiitin niiden seurausta.

Kolangiittidiagnoosia ei tule tehdä yksinomaan ultraäänilöydösten perusteella, sillä muissa diffuuseissa maksasairauksissa löydökset saattavat olla samankaltaisia. Ultraäänitutkimuksella ei ole mahdollista luotettavasti erottaa lymfositäristä ja neutrofiilista kolangiittia.¹⁹ Maksan normaali kaikuisuus ultraäänitutkimuksessa ei sulje pois maksasairauden mahdollisuutta. Tuoreessa retrospektiivisessä tutkimuksessa, jossa verrattiin histopatologisia löydöksiä ultraäänilöydöksiin maksasairailla kissoilla, saatiin ultraäänilöydöksille vain 20-25 %:n sensitiivisyys spesifisyyden ollessa 71-80 %.²⁵ Tämän vuoksi kudostutkimukset ovat keskeisessä asemassa oikean diagnoosin tekemisessä.

Röntgendiagnostiikasta on hyötyä lähinnä erotusdiagnoosien kuten kasvainsairauksien ja suolistotukosten poissulkeutumisessa. Magneettikuvantamisen hyöty on niin ikään rajallinen, sillä löydökset ovat

usein epäspesifisiä. Kolangiittia sairastavilla kissoilla saatetaan nähdä magneettikuvissa muun muassa sakkua sappirakossa sekä sappirakon seinämän paksuuntumista.²⁶

Näytteenotto maksasta ja sappirakosta

Kolangiitin diagnosoiminen edellyttää edustavien kudokset näytteiden tutkimista. Tällaisia näytteitä ovat paksuneulanäytteet ja maksan koepalat. Ohutneulanäytteet eivät sovellu maksan rakenteen arvioimiseen eivätkä hepatiitin erottamiseen kolangiitista, joten niiden hyöty kolangiitin diagnosoimisessa on rajallinen. Neutrofiilisen tulehdussoluinfiltraation ja solunsisäisten bakteerien osoittaminen ohutneulanäytteestä antaa kuitenkin viitteitä neutrofiilisestä kolangiitista.¹⁵ Sappirakosta otetut aspiraationäytteet tai maksasta otetut koepalat bakteeriviljelyä varten ovat edustavien histologisten näytteiden lisäksi tärkeässä asemassa diagnostiikassa ja etenkin mahdollisen mikrobilääkehoidon suunnittelussa.

Ennen näytteenottoa on syytä selvittää potilaan hyötymisstatus verenvuotoriskien minimoimiseksi. Vaikkei hyötymisaikojen ole todettu olevan suoraan yhteydessä maksan biopsia-alueiden verenvuodon määrään, tulee koepalojen ottoa välttää, mikäli hyötymisaikat ovat merkittävästi pidentyneet.²⁷ Näytteenottoa tulee myös välttää, mikäli potilaalla on verihitulekato (trombosyyttejä alle $80 \times 10^9/l$) tai kliinisiä merkkejä verenvuodoista.^{27,28} Profylaktista K-vitamiinilääkitystä tulee harkita (taulukko 1). Toimenpiteen jälkeen on syytä seurata potilasta komplikaatioiden, kuten verenvuotojen ja vatsakalvontulehduksen varalta.

Kudokset näyte

Diagnoosin varmistamiseksi tarvittavat koepalat voidaan ottaa maksasta avo- tai tähystysleikkauksella tai ultraääniohjatusti paksuneulalla ihon läpi. Avoleikkauksella saadaan helposti riittävän iso koepala, ja samalla nähdään maksan ja sappirakon makroskooppinen rakenne. Mahdolliset verenvuodot ovat helposti kontrolloitavissa. Laparatomian haittapuolia ovat suuri leikkaushaava, yleisanestesian tarve sekä pitkä toipumisaika leikkauksesta.²⁸ Tähystysleikkaus on vähemmän kajoava ja sen leikkaushaavat ovat pienempiä ja toipumisaika lyhyempi kuin avoleikkauksessa. Tähystimien suurennosten ansiosta pienetkin muutokset voi nähdä ja myös

sijainniltaan hankalasti nähtävissä olevat alueet voi instrumenttien avulla visualisoida. Komplikaatioriskit ovat vähäisiä, mutta yleisanestesia on välttämätön.²⁸ Paksuneulanäytteenotossa saadaan pienemmät kudospalat, mikä voi hankaloittaa histopatologisen diagnoosin tekemistä. Toisaalta paksuneulanäytteiden ottoa varten ei välttämättä tarvita yleisanestesiaa, mikäli näyte otetaan transkutaanisesti. Tämä voi etenkin huonokuntoisten potilaiden kohdalla olla ratkaisevaa tekniikkaa valittaessa. Paksuneulanäytteitä voidaan ottaa myös avo- ja tähystysleikkauksissa, jos halutaan kudokset näytteet syvemmältä kudoksista.²⁸ Kissoilta maksanäytteitä ei tulisi ottaa automaattisilla paksuneuloilla (automatic Tru-Cut biopsy gun), sillä niiden käyttöön liittyy äkkikuoleman riski. Riskin oletetaan liittyvän neulan aiheuttamaan voimakkaaseen paineaaltoon, joka voi aiheuttaa vakavan vagotonian ja shokin. Puoliautomaattisella paksuneulavälineistöllä (semiautomatic biopsy gun) vastaavaa ei sen sijaan ole raportoitu.²⁹

Bakteriologiset näytteet

Näytteet bakteeriviljelyä varten otetaan aspiroimalla sappinestettä sappirakosta tai viljelemällä maksan kudospalat. Sappirakon aspiraationäytteistä saadaan maksanäytteitä todennäköisemmin positiivinen viljelytulos.^{9,10} Aspiraationäytteet voidaan ottaa ultraääniohjatusti ihon läpi tahi avotai tähystysleikkauksen yhteydessä. Sappinäytettä kerätään 2–3 ml käyttäen 22G:n tai 23G:n kokoista neulaa.⁹ Mikäli epäillään maksan ulkoista sappitiehyttökosta, tulisi toimenpidettä välttää sappirakon repeämisvaaran ja sapen tihkumisriskin takia.²⁸ Sappirakosta otetusta aspiraationäytteestä on mahdollista valmistaa sivelynäytteet ja värjätä näytteet esimerkiksi Diff-Quik- ja Gram-värjäysmenetelmillä mahdollisten bakteerien ja neutrofiilisen tulehduskuvan havaitsemiseksi mikroskooppitutkimuksessa. Näytteet viljellään sekä aerobi- että anaerobiosuhteissa, ja niistä tehdään antibioottiherkkyysemääritykset.⁹ Kuljetuksen ajaksi näytteet siirretään anaerobiputkiin, esimerkiksi Port-A-Cul Vial tai Port-F Portagerm. Moniresistenttien bakteerien mahdollisuus tulee pitää mielessä, sillä kolangiohepatiittia sairastavien koirien sappirakoista on eristetty ESBL-bakteereja (extended spectrum beta-lactamases).³⁰

Vatsaontelon effuusioneste

Kolangiittia sairastavilla potilailla vatsaon-

telon effuusioneste on lähinnä modifioitua transudaattia tai ei-septistä eksudaattia. Modifioitun transudaatin ja ei-septisen eksudaatin kertymisen taustalla voi kuitenkin olla useita muita sairauksia, joten kolangiittidiagnoosia ei voida spesifisestit varmistaa effuusionestettä tutkimalla. Etenkin lymfositäarisessä kolangiitissa effuusioneste on usein kellertävää ja runsasproteiinista, mikä yhdessä hyperglobulinemian kanssa voi vaikeuttaa sairauden erottelua FIP:stä (feline infectious peritonitis). FIP-potilaiden effuusionesteessä on kuitenkin usein runsaasti markofageja ja neutrofiileja, mitä ei nähdä kolangiittipotilaiden effuusionesteessä.³¹

HOITO

Neutrofiilisen kolangiitin hoito

Koska neutrofiilisen kolangiitin ajatellaan johtuvan bakteeritulehduksesta, perustuu sen hoito antibioottilääkitykseen. Empiirinen mikrobilääkitys voidaan aloittaa ennen viljelytulosten valmistumista tai mikäli sytologisessa näytteessä on todettu bakteereja negatiivisesta viljelytuloksesta huolimatta. Lääkitys kohdistetaan suolistobakteereihin ja sitä muokataan tarvittaessa viljelytulosten ja antibioottiherkkyysemääritysten perusteella.^{7,9,10} Yleisesti käytettyjä antibiootteja ovat amoksisilliini-klavulaanihappo, kefalosporiinit, fluorokinolonit ja metronidatsoli.³² Vaikka amoksisilliini-klavulaaniahapon käyttö kolangiitin hoidossa on yleistä, on jopa 25–45 % kissoilta eristetyistä *E. coli* -kannoista resistenttejä tälle antibiootille, mikä korostaa herkkyysemääritysten merkitystä.^{10,33} Mikrobilääkityksen optimaalisesta kestosta ei löydy tieteellisiä tutkimuksia, mutta 4 tai jopa yli 8 viikon kestoisia antibioottikuureja on suositettu.^{15,18} Potilailla, joilla hyvin paksu sappineste estää normaalin sapen kulun, joudutaan ajoittain turvautumaan leikkaushoitoon, lähinnä sappirakon poistoon, stenttien asettamiseen ja anastomoosin tekoon sappirakon ja jejunumin välille.³²

Lymfositäarisen kolangiitin hoito

Lymfositäarisen kolangiitin hoito on pitkälle empiristä. Ursodeoksikoolihaposta on uskottu olevan hyötyä, ja sitä on käytetty laajasti lymfositäarisen kolangiitin hoidossa viime vuosina. Käyttö on perustunut lääkkeen oletettuihin myönteisiin vaikutuksiin ihmisten PSC:n hoidossa.^{34,35} Lääkkeellä ei ole havaittu olevan merkittäviä haittavaikutuksia pitkäaikaiskäytössä-

kään.³⁶ Koska infektiivisiä syitä sairaudelle ei ole voitu sulkea pois, on tätä lääkettä pidetty turvallisempana vaihtoehtona perinteisesti käytetylle kortikosteroidilääkitykselle. Ursodeoksikoolihapon on todettu muun muassa stimuloivan sapeneritystä ja muokkaavan sapen koostumusta vähemmän toksiseksi. Sillä on myös uskottu olevan immunomodulatorista vaikutusta.³⁷

Kortikosteroideja on käytetty sairauden immuunivälitteisen luonteen takia ja tuoreessa tutkimuksessa prednisolonin on todettu vähentävän tulehdusta ursodeoksikoolihappoa tehokkaammin. Fibroosin kehittymiseen kummallakaan lääkellä ei vaikuta olevan tehoa.¹⁴ Toisen, melko tuoreen 26 kissan retrospektiivisen tutkimuksen mukaan prednisolonia ainoana lääkkeenä saaneiden elinikä oli merkittävästi pitempi kuin ainoastaan ursodeoksikoolihappoa saaneilla, mikä saattaa osittain johtua prednisolonin ruokahalua stimuloivasta vaikutuksesta.¹⁷ Tutkimukset ursodeoksikoolihapon ja prednisolonin samanaikaisesta käytöstä puuttuvat toistaiseksi. Kortisonilääkitystä jatketaan tarvittaessa potilaan loppuikä. Muita immunosuppressantteja, joiden käyttöä voidaan harkita, ovat klorambusiili, metotreksaatti ja siklosporiini. Niiden tehosta löytyy vähän tietoa eikä käyttö ole laajamittaista. Atsatiopriinia ei suositella käytettäväksi kissoilla lainkaan sen luuydintä lamaavan vaikutuksen takia. Sekundaari-infektioiden varalta suositellaan antibioottilääkitystä hoidon alkuvaiheessa.¹⁵

Maksapotilaan tukihoito

Tukihoito on maksapotilaalla spesifisen hoidon lisäksi usein tarpeellista. Ensihoito määräytyy kliinisten oireiden, verinäytetulojen sekä kuvantamislöydösten perusteella. Oireenmukaiseen hoitoon kuuluu akuutissa vaiheessa tarvittaessa parenteraalinen nestehoito ja elektrolyyttihäiriöiden korjaus. Kipulääkitys buprenorfinilla on tarpeen etenkin hoidettaessa akuuttia neutrofiilista kolangiittia. Kissojen kivun asteen arvioiminen voi olla vaikeaa, koska ne eivät aina näytä kipua selkeästi. Anorektiset kissat tulee saada syömään pian, sillä etenkin ylipainoiset potilaat ovat riskissä sairastua hyvin nopeasti hepaattiseen lipidoosiin. Hepaattinen lipidoosi voi puhjeta jo 2-7 vrk:n paaston tai huonon ruokahaluun jälkeen.³⁸ Tarvittaessa aloitetaan avustettu ruokinta esimerkiksi nenänielu- tai ruokatorviletkun kautta.³² Ensimmäisten päivien aikana on tärkeää saada potilaat

syömään mitä vain, mutta myöhemmin voidaan harkita maksan vajaatoiminnasta kärsiville kissoille suunniteltuja ruokia, jotka ovat helposti sulavia, sisältävät rajoitetusti proteiinia ja joihin on lisätty karnitiinia ja arginiinia. Ruokahalua stimuloivia lääkkeitä, kuten kyproheptadiinia ja mirtatsapiinia, voidaan käyttää stabiloinnin jälkeen. Pahoinvoinnin estoon voidaan oksenteleville potilaille antaa maropitantia ja/tai ondansetronia. Hepatobiliaarisairauksista kärsivillä kissoilla on usein K-vitamiiniresponsiivisia hyyttymishäiriöitä. K-vitamiinilääkityksellä hyyttymisajat palautuvat yleensä normaaleiksi muutamassa päivässä. Lääkityksen tehoa voidaan seurata monitoroimalla hyyttymistoimintaa trombotestin avulla.²⁰ K-vitamiinia käytetään myös vähentämään oksidatiivista stressiä.³² Antioksidanteista, kuten asetyylikysteiniinistä ja S-adenosyl-metioniinista, saattaa olla hyötyä hepatobiliaarisairauksien hoidossa.^{39,40} Ursodeoksikoolihappoa voidaan käyttää lymfositäärin kolangiitin lisäksi neutrofiilisessä kolangiitissa, mikäli täydellinen sappitietukos on poissuljettu. Tukospotilailla tämän lääkkeen käyttöä pidetään kontraindikoituna. Mikäli vatsaontelossa on runsaasti nestettä ja se vaikeuttaa hengittämistä pallean kohdistuvan paineen vuoksi, voidaan nestettä poistaa punktoimalla. Nesteenpoistolääkkeitä, kuten furosemidia tai torasemidia, voidaan kokeilla. Furosemidin käyttöön liittyy kissoilla hypokalemian ja siitä johtuvan myopatian sekä alkaloosin riski. Hypokalemian riski on pienempi huomattavasti potentimmalla torasemidilla, joka on kaliumia säästävä loop-diureetti.^{41,42} Lääkkeiden annokset ja tavallisimmat haittavaikutukset löytyvät taulukosta 1.

Ennuste

Kolangiittien ennuste tunnetaan rajallisesti. Eräässä neutrofiilisesta kolangiitista tehdysä tutkimuksessa (n=6) viisi kissaa oli elossa vuoden kuluttua diagnoosista ja kaksi kissaa 6 vuotta diagnoosin jälkeen.⁹ Toisessa tutkimuksessa (n=15) yli puolet kissoista eli vuoden diagnoosista ja keskimääräinen elinikä diagnoosin tekemisen jälkeen oli 29 kuukautta.⁴³ Mikäli neutrofiilista kolangiittia on hoidettava leikkauksellisesti, on ennuste huonompi komplikaatioriskien vuoksi. Onnistuneen leikkauksen jälkeen ennuste on kuitenkin hyvä.^{33,34} Samanaikainen haimatulehdus ja tulehduksellinen suolistosairaus vaikeuttavat hoidon suunnittelua ja heikentävät ennustetta.

Lymfositäärin kolangiitin ennusteesta kertoo yksi laajempi tutkimus, jossa 25 kissan keskimääräinen elinikä diagnoosista oli 37 kuukautta ja 16 kissaa eli yli vuoden.⁴³ Hoitovaste on yleensä hyvä. Vatsaontelon effuusioneste heikentää ennustetta ja liittyy usein voimakkaaseen fibroosiin ja pidemmälle edenneeseen sairauteen. Omistajia tulee varoittaa mahdollisista relapseista hyvästä hoitovasteesta huolimatta. Osalla potilaista ei voida luopua prednisolonilääkityksestä koskaan.

LÄHDEKIRJALLISUUS

- Gagne JM, Weiss DJ, Armstrong PJ. Histopathologic evaluation of feline inflammatory liver disease. *Vet Pathol.* 1996;33:521-6.
- Zawie DA, Garvey MS. Feline hepatic disease. *Vet Clin North Am.* 1984;14:1201-30.
- Van den Ingh TS, Cullen JM, Twedt DC, Van Winkle T, Desmet VJ, Rothuizen J. Morphological classification of biliary disorders of the canine and feline liver. *Kirjassa: Rothuizen J, Bunch SE, Charles JA, Cullen JM, Desmet VJ, Szatmari Vym. WSAVA standards for clinical and histological diagnosis of canine and feline liver diseases.* Philadelphia: Elsevier, 2006, 68-71.
- Basu AK, Charles RA. A review of the cat liver fluke *Platynosomum fastosum* Kossack, 1910 (Trematoda: Dicrocoeliidae). *Vet Parasitol.* 2014;200:1-7.
- Weiss DJ, Gagne JM, Armstrong PJ. Relationship between inflammatory hepatic disease and inflammatory bowel disease, pancreatitis and nephritis in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 1996;209:1114-6.
- Callahan Clark JE, Haddad JL, Brown DC, Morgan MJ, Van Winkle TJ, Rondeau MP. Feline Cholangitis: a necropsy study of 44 cats (1986-2008). *J Feline Med Surg.* 2011;13:570-6.
- Twedt DC, Cullen J, McCord K, Janeczko S, Dudak J, Simpson K. Evaluation of fluorescence in situ hybridization for the detection of bacteria in feline inflammatory liver disease. *J Feline Med Surg.* 2014;16:109-17.
- Weiss DJ, Gagne JM, Armstrong PJ. Characterization of portal lymphocytic infiltrates in feline liver. *Vet Clin Pathol.* 1995;24:91.
- Brain PH, Barrs VR, Martin P, Baral R, White JD, Beatty JA. Feline cholecystitis and acute neutrophilic cholangitis: clinical findings, bacterial isolates and response to treatment in six cases. *J Feline Med Surg.* 2006;8:91-103.
- Wagner KA, Hartmann FA, Trepanier LA. Bacterial culture results from liver, gallbladder, or bile in 248 dogs and cats evaluated for hepatobiliary disease: 1998-2003. *J Vet Intern Med.* 2007;21:417-24.
- Day MJ. Immunohistochemical characterization of the lesions of feline progressive lymphocytic cholangitis/cholangiohepatitis. *J Comp Pathol.* 1998;19:135-47.
- Warren A, Center S, McDonough S, Chiotti R, Goldstein R, Mesek E ym. Histopathologic features, immunophenotyping, clonality, and eubacterial fluorescence in situ hybridization in cats with lymphocytic cholangitis/cholangiohepatitis. *Vet Pathol.* 2011;48:627-41.
- Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology* 2013;145:521-36.
- Otte CM, Rothuizen J, Favier RP, Penning LC, Vreman

- S. A morphological and immunohistochemical study of the effects of prednisolone or ursodeoxycholic acid on liver histology in feline lymphocytic cholangitis. *J Feline Med Surg.* 2014;16:796-804.
15. Center SA. Diseases of the gallbladder and biliary tree. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2009;39:543-98.
 16. Lucke VM, Davies JD. Progressive lymphocytic cholangitis in the cat. *J Small Anim Pract.* 1984;25:249-60.
 17. Otte CM, Penning LC, Rothuizen J, Favier RP. Retrospective comparison of prednisolone and ursodeoxycholic acid for the treatment of feline lymphocytic cholangitis. *Vet J.* 2013;195:205-9.
 18. Harvey AM, Gruffydd-Jones TJ. Feline inflammatory liver disease. Kirjassa: Ettinger SJ, Feldman EC. *Textbook of veterinary internal medicine.* 7. painos. Kanada; 2010,1643-8.
 19. Marolf AJ, Leach L, Gibbons DS, Bachand A, Twedt D. Ultrasonographic findings of feline cholangitis. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2012;48:36-42.
 20. Center SA, Warner K, Corbett J, Randolph JF, Erb HN. Proteins invoked by vitamin K absence and clotting times in clinically ill cats. *J Vet Intern Med.* 2000;4:292-7.
 21. Newell SM, Selcer BA, Girard E, Roberts GD, Thompson JP, Harrison JM. Correlations between ultrasonographic findings and specific hepatic diseases in cats: 72 cases (1985-1997). *J Am Vet Med Assoc.* 1998;213:94-8.
 22. Penninck D, Berry C. Liver imaging in the cat. *Semin Vet Med Surg Small Anim.* 1997;12:10-21.
 23. Biller DS, Kantrowitz B, Miyabayashi T. Ultrasonography of diffuse liver disease. A review. *J Vet Intern Med.* 1992;6:71-6.
 24. Léveillé R, Biller DS, Shiroma JT. Sonographic evaluation of the common bile ducts in cats. *J Vet Intern Med.* 1996;10:296.
 25. Freiche V, Faucher MR, German AJ. Can clinical signs, clinicopathological findings and abdominal ultrasonography predict the site of histopathological abnormalities of the alimentary tract in cats? *J Feline Med Surg.* 2015;26.
 26. Marolf AJ, Kraft SL, Dunphy TR, Twedt DC. Magnetic resonance (MR) imaging and MR cholangiopancreatography findings in cats with cholangitis and pancreatitis. *J Feline Med Surg.* 2013;15:285-94.
 27. Bigge LA, Brown DJ, Penninck DG. Correlation between coagulation profile findings and bleeding complications after ultrasound-guided biopsies: 434 cases (1993-1996). *J Am Anim Hosp Assoc.* 2001;37:228-33.
 28. Rothuizen J, Twedt DC. Liver biopsy techniques. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2009;39:469-80.
 29. Proot SJ, Rothuizen J. High complication rate of an automatic Tru-Cut biopsy gun device for liver biopsy in cats. *J Vet Intern Med.* 2006;20:1327-33.
 30. Timofte D, Dandrieux J, Wattret A, Fick J, Williams NJ. Detection of extended-spectrum-lactamase-positive *Escherichia coli* in bile isolates from two dogs with bacterial cholangiohepatitis. *J Clin Microbiol.* 2011;49:3411-4.
 31. Hartmann K. Feline infectious peritonitis and feline coronavirus infection. Kirjassa: Ettinger SJ, Feldman EC. *Textbook of veterinary internal medicine.* 7. painos. Kanada; 2010,940-5.
 32. Simpson KW. Pancreatitis and triaditis in cats: causes and treatment. *J Small Anim Pract.* 2015;1:40-9.
 33. Walker AL, Jang SS, Hirsh DC. Bacteria associated with pyothorax of dogs and cats: 98 cases (1989-1998). *J Am Vet Med Assoc.* 2000;3:359-63.
 34. Beuers U, Spengler U, Kruis W, Aydemir U, Wiebecke B, Heldwein W ym. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 1992;16:707-14.
 35. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med.* 1997;336:691-5.
 36. Nicholson BT, Center SA, Randolph JF. Effects of oral ursodeoxycholic acid in healthy cats on clinicopathological parameters, serum bile acids and light microscopic and ultrastructural features of the liver. *Res Vet Sci.* 1996;61:258-62.
 37. Webster CR, Cooper J. Therapeutic use of cytoprotective agents in canine and feline hepatobiliary disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2009;39:631-52.
 38. Center SA. Feline hepatic lipidosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2005;35:225-69.
 39. Center SA, Warner KL, Erb HN. Liver glutathione concentrations in dogs and cats with naturally occurring liver disease. *Am J Vet Res.* 2002;3:1187-97.
 40. Center SA, Randolph JF, Warner KL, McCabe-McClelland J, Foureman P, Hoffmann WE ym. The effects of S-adenosylmethionine on clinical pathology and redox potential in the red blood cell, liver, and bile of clinically normal cats. *J Vet Intern Med.* 2005;19:303-14.
 41. HAY S, Hopper K, Epstein SE. Incidence, nature, and etiology of metabolic alkalosis in dogs and cats. *J Vet Intern Med.* 2013;27:847-53.
 42. Uechi M, Matsuoka M, Kuwajima E, Kaneko T, Yamashita K, Fukushima U ym. The effects of the loop diuretics furosemide and torsemide on diuresis in dogs and cats. *J Vet Med Sci.* 2003;65:1057-61.
 43. Gagne JM, Armstrong PJ, Weiss DJ, Lund EM, Feeney DA, King VL. Clinical features of inflammatory liver disease in cats: 41 cases (1983-1993). *J Am Vet Med Assoc.* 1999;15:513-6.
 44. Plumb DC, toim. *Plumb's Veterinary Drug Handbook.* 8. Painos. 2015.
 45. Gelatt KN, van der Woerd A, Ketrings KL, Andrew SE, Brooks DE, Biros DJ ym. Enrofloxacin-associated retinal degeneration in cats. *Vet Ophthalmol.* 2001;4:99-106.

KIRJOITTAJIEN OSOITTEET

Emilia Gordin ELL
Kliininen hevos- ja pieneläinlääketieteeseen osasto, eläinlääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto
emilia.gordin@helsinki.fi

Artikkeli kuuluu kirjoittajan erikoistumisopintoihin.

Thomas Spillmann, sisätautien professori, Dipl. ECVIM-CA
Kliininen hevos- ja pieneläinlääketieteeseen osasto, eläinlääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto
Pernilla Syrjä, ELT, kliininen opettaja, Dipl. ECVP
Eläinlääketieteellisten biotieteiden osasto, eläinlääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto