

KOIRAN NIVELRIKKO JA RAVINTOLISÄN KÄYTTÖ SEN HOIDOSSA

– PILOTTITUTKIMUS

Jenna Seppälä



Lisensiaatintutkielma

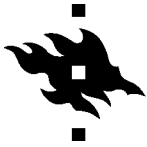
Pieneläinkirurgia

Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Helsingin yliopisto

2014



Tiedekunta - Fakultet – Faculty Eläinlääketieteellinen tdk		Osasto - Avdelning – Department Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto	
Tekijä - Författare – Author Jenna Seppälä			
Työn nimi - Arbetets titel – Title Koiran nivelrikko ja ravintolisän käyttö sen hoidossa-pilottitutkimus			
Oppiaine - Läroämne – Subject Pieneläinkirurgia			
Työn laji - Arbetets art – Level Lisensiaatintutkielma	Aika - Datum – Month and year 01/2014	Sivumäärä - Sidoantal – Number of pages 34	
<p>Tiivistelmä - Referat – Abstract</p> <p>Nivelrikko on koirilla yleinen sairaus, joka johtuu nivelruston rappeutumisesta. Edetessään nivelrikko vaikeuttaa koiran liikkumista ja aiheuttaa kipua. Nivelrikon hoidossa joudutaan usein turvautumaan pitkäaikaiseen tulehduskipulääkkeiden käyttöön, jolla voi olla tunnettuja haittavaikutuksia mm. ruoansulatuskanavaan, maksaan ja munuasiin. Siksi erilaisten ravintolisien, kuten glukosamiinin, kondroitiinin, omega-3-rasvahappojen ja antioksidanttien käyttö nivelrikon hoidossa on nostattanut kiinnostusta, sillä näillä aineilla on todettu haittavaikutuksia vain hyvin harvoin ja lievinä. Ravintolisien käyttöä koiran nivelrikon hoitoon on jonkin verran tutkittu, mutta tutkimustietoa kahden tai useamman ravintolisän yhtäaikaisesta käytöstä löytyy vähemmän.</p> <p>Tämän tutkielman tarkoituksena oli kartoittaa kirjallisuudesta tietämystä tiettyjen ravintolisien vaikutusmekanismeista sekä selvittää, voisiko ravintolisien käytöstä olla apua nivelrikon ja sen aiheuttaman kivun hoidossa koirilla. Hypoteesina oli, että ravintolisän käyttö saattaisi lievittää nivelrikkokipua pilottikoejärjestelyssä.</p> <p>Tutkielman kokeellisessa osuudessa selvitettiin sokkouttamattoman ja kontrolloimattoman, tapaussarja-tyyppisen pilottitutkimuksen avulla Nutrolin Nivel-yhdistelmäravintolisän vaikutusta koiran nivelrikkokipuun keräämällä tietoa tutkimukseen osallistuneiden koirien omistajilta kyselykaavakkeiden avulla. 12 koiraa osallistui tähän tutkimukseen. Tutkimukseen osallistuneet koirat söivät 13 viikon ajan Nutrolin Nivel-ravintolisävalmistetta ruoan mukana pakkauksen annosohjeen mukaisesti. Koirien omistajat täyttivät tutkimuksen aikana viisi kertaa mm. koiran nivelrikko-oireita, yleisvointia, elämänlaatua ja kipulääkkeiden käyttöä kartoittaneen kyselykaavakkeen, josta ennaltavalittujen kysymysten perusteella laskettiin koirille validoitu Helsinki Chronic Pain Index-arvo (HCPI) sekä liikkumista ja elämänlaatua ilmentävät jana-arvot (visual analogue scale, VAS). Verrattuna ravintolisätutkimuksen loppuhetkeä tutkimuksen alkuhetkeen, havaittiin koirien kroonista kipua mittaavan HCPI-arvon alentuneen tilastollisesti merkitsevästi ($P=0,048$). Myös liikkumisen ja elämänlaadun VAS-arvoissa oli tapahtunut pieneneminen kokeen lopussa, mutta nämä muutokset eivät saavuttaneet tilastollista merkitsevyyttä.</p> <p>Tutkimustuloksemme ja muiden samoja aineita tutkineiden tutkimusten tulosten perusteella on perusteltua olettaa tämän tyyppisellä ravintolisällä olevan jonkinlainen kipua lieventävä vaikutus nivelrikon hoidossa. Jatkossa kuitenkin ehdottomasti tarvitaan hyvin suunniteltu, kontrolloitu, sokkoutettu ja suuremmalla otoskoolla toteutettu kliininen tutkimus näiden suuntaa-antavien tulostemme vahvistamiseksi.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords koira, nivelrikko, omega-3-rasvahappo, kalaöljy, glukosamiini, kondroitiini, MSM, C-vitamiini			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Viikin kampuskirjasto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) – Instruktor och ledare – Director and Supervisor(s) Outi Vapaavuori Anna Hielm-Björkman Mikko Griinari			

SISÄLLYS

SISÄLLYS	2
1 JOHDANTO	2
2 KIRJALLISUUSKATSAUS.....	3
2.1 Nivelen makroskooppinen ja mikroskooppinen rakenne.....	3
2.2 Osteoartriitti	6
2.3 Osteoartriitin hoitoon käytettävä ravintolisä	10
2.3.1 Omega-3 rasvahapot	10
2.3.2 Glukosamiini ja kondroitiini	16
2.3.3 C-vitamiini	21
2.3.4 Metyylisulfonyylimetaani MSM.....	23
3 AINEISTO	25
4 MENETELMÄT.....	29
5 TULOKSET	31
6 POHDINTA	34
7 KIITOKSET	36
8 KIRJALLISUUSLUETTELO	37
9 LIITTEET	49
9.1 Kyselykaavake	49

1 JOHDANTO

Koirilla nivelrikko eli osteoartriitti on yleinen sairaus, joka johtuu nivelruston rappeutumisesta. Arviolta noin 20 % Yhdysvaltain koirapopulaatiosta sairastaa nivelrikkoa (Moore ym. 2001). Edetessään nivelrikko vaikeuttaa koiran liikkumista ja aiheuttaa kipua. Siksi nivelrikon hoidossa joudutaan usein turvautumaan tulehduskipulääkkeiden käyttöön (Johnston ym. 2008). Pitkäaikaisella tulehduskipulääkkeiden käytöllä voi olla tunnettuja haittavaikutuksia muiden muassa ruoansulatuskanavaan, maksaan, munuaisiin ja veren hyytymiseen liittyen (Kore 1990). Siksi on ymmärrettävää, että nivelrikon vaihtoehtoisia hoitomuotoja kohtaan on osoitettu kiinnostusta. Esimerkiksi ravintolisien käytöstä koiran nivelrikon hoitoon löytyy jonkin verran tutkimustietoa, mutta kahden tai useamman ravintolisän yhtäaikaista käyttöä ei ole juurikaan tutkittu. Mikäli tieteellisen näytön perusteella ravintolisät voisivat auttaa nivelrikon tai sen aiheuttaman kivun hoidossa, voitaisiin ravintolisien käytöllä saada pienennettyä nivelrikon hoidossa tarvittavan tulehduskipulääkkeen määrää tai ravintolisä voitaisiin käyttää esimerkiksi nivelrikon hoitoon koirille, joille pitkäaikainen tulehduskipulääkitys ei sovi.

Tämän tutkielman tarkoitus on selvittää, voisiko tietystä ravintolisästä olla apua nivelrikon ja sen aiheuttaman kivun hoidossa sekä kartoittaa kirjallisuudesta nykyistä tietämystä nivelrikon hoitoon käytettävien ravintolisien vaikutusmekanismeista.

Tutkielma sisältää tapausarja (case series)-tyyppisen kontrolloimattoman ja sokkouttamattoman kokeellisen osuuden, jossa tutkitaan glukosamiinia, kondroitiinisulfaattia ja kalaöljyn omega-3-rasvahappoja sisältävän yhdistelmäravintolisän (Nutrolin Nivel, Olini Oy, Espoo) vaikutusta koiran nivelrikon oireisiin. Tutkimukseen osallistuneet koirat söivät 13 viikon ajan ravintolisävalmistetta päivittäin kotonaan ja koirien omistajilta kerättiin tietoa koirien voinnista ja niiden nivelrikko-oireista lomakkeiden avulla. Kyseessä on eläinlääketieteellisessä tiedekunnassa (2012-13) tehty pilottitutkimus, joka on jatkoa aiemmalle akupunktiota koiran nivelrikon hoidossa käsitelleelle tutkimukselle. Tämän lisensiaatintutkielman tekijän osuus käsittää ravintolisätutkimuksessa saadun tiedon analysoinnin;

tutkimuksen suunnittelussa ja toteutuksessa en ole päässyt olemaan mukana. Hypoteesina tutkimuksessa oli, että glukosamiinia, kondroitiinisulfaattia, omega-3-rasvahappoja, metyyliisulfonyylimetaania (MSM) ja C-vitamiinia sisältävä yhdistelmäravintolisä saattaisi lievittää koiran nivelrikon oireita.

Koska ravintolisien kenttä on melko laaja, on tämän tutkielman kirjallisuusosassa tarkasteltavat ravintolisäaineet rajattu testatun valmisteeseen (Nutrolin Nivel, Olini Oy, Espoo) sisältämiin ainesosiin.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Nivelen makroskooppinen ja mikroskooppinen rakenne

Synoviaalinivelessä eli varsinaisessa nivelessä nivelruston peittämät luuosat yhtyvät siten, että niiden välille jää nivelnesteeseen täyttämä nivelontelo. Nivelonteloa ympäröi nivelkapseli. Nivelkapselin sisäpintaa verhoaa ohut nivelkalvo, kapselin ulompi osa on sidekudosta ja näiden kerrosten välissä kulkevat verisuonet, hermot ja imusuonet. Lisäksi useimmissa synoviaalinivelissä on niveltä tukevia ligamentteja ja jänteitä (Dyce ym. 2002).

Nivelkalvon solut erittävät nivelnesteeseen voitelevia aminoglykaaneja, muut nivelnesteeseen ainesosat ovat peräisin plasmasta. Nivelnesteeseen tehtävänä on tehdä nivelen sisäisistä osista liukkaita sekä ravita niitä (Dyce ym. 2002).

Nivelrusto on varsinaisissa nivelissä yleensä hyaliinirustoa, eikä se sisällä hermoja tai verisuonia (Dyce ym. 2002). Hyaliinirusto on monimutkainen elävä kudos, jonka tehtävänä on muodostaa vähäkitkainen nivelpinta sekä välittää niveleen kohdistuvia voimia edelleen luuhun. Ruston massasta vain 3-5 % on yksin tai ryhmässä sijaitsevia kondrosyyttejä ja lopun massasta muodostaa kondrosyyttien tuottama soluväliaine. Soluväliaineeseen on sitoutuneena runsaasti vettä, ja koko ruston massasta noin 60-80 % onkin vettä. Veden lisäksi soluväliaine sisältää kolmenlaisia aineita: kollageeneja, nonkollageenisia proteiineja ja proteoglykaaneja (Ross & Pawlina 2006).

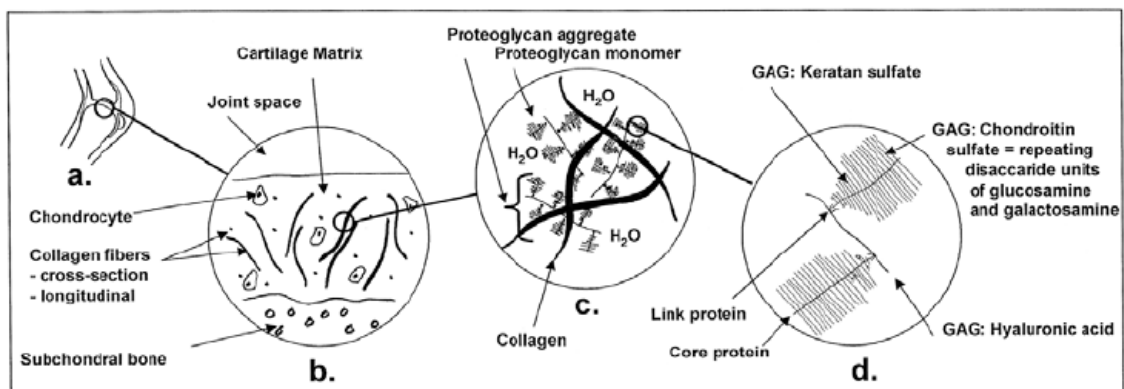
Edellämainituista soluväliaine sisältää eniten kollageenia, noin 15 %. Kollageenimolekyylit muodostavat rustokudokseen säiemäisiä rakenteita, joiden

pääkomponentti on tyypin II kollageeni. Hyaliinirustossa on myös muita rustospesifisiä kollageenimolekyylejä, kuten tyypin VI, IX, X ja XI kollageeneja. Nonkollageeniset proteiinit puolestaan ovat pienempikokoisia molekyylejä ja ne vaikuttavat kondrosyyttien ja soluväliaineen väliseen vuorovaikutukseen (Ross & Pawlina 2006).

Proteoglykaanit sisältävät glukosaminoglykaaneja (GAG), kuten kondroitiinisulfaattia, kerataanisulfaattia ja hyaluronia (Ross & Pawlina 2006). Glukosaminoglykaanit ovat vaihtelevan pituisia disakkarideista koostuvia ketjuja. Esimerkiksi kondroitiinisulfaatti koostuu toistuvista n-asetyyli-glukosamiini- ja glukuronihappodisakkarideista (Johnston 1997). Glukosaminoglykaanit ovat pitkälti vastuussa hyaliiniruston soluväliaineen vesipitoisuudesta; niiden sisältämällä sulfaattiryhmillä on negatiivinen varaus, joka sitoo vettä soluväliaineeseen. Rustokudoksen korkea vesipitoisuus vaikuttaa suuresti ruston painonkantokykyyn sekä soluväliaineen kykyyn reagoida siihen kohdistuviin vaihtelevan suuruisiin voimiin (Johnston 1997, Ross & Pawlina 2006). Glukosaminoglykaanit liittyvät ydinproteiiniin, jolloin muodostuu proteoglykaanimonomeereja (Ross & Pawlina 2006).

Koska proteoglykaanien nimeämiskäytännöt saattavat tuntua sekalaisilta, on tässä vaiheessa syytä korostaa, että proteoglykaanit voidaan jakaa kahteen ryhmään: aggregoituviin ja aggregoitumattomiin sen mukaan kykenevätkö proteoglykaanien sisältämät monomeerit sitoutumaan hyaluronimolekyylisiin vai eivät (Johnston 1997). Hyaluroniin nonkovalenttisesti sitoutuvia eli sen kanssa aggregoituvia monomeerejä nimitetään aggregaaneiksi, jotka ovat massassa mitattuina nivelruston merkittävin proteoglykaaniryhmä ja ne koostuvat kondroitiini- ja kerataanisulfaatista (Johnston 1997). Lukuisia tällaisia aggregaanimonomeereja liittyy linkkiproteiinien avulla pitkään hyaluronimolekyylisiin, jolloin muodostuu suurikokoinen proteoglykaaniaggregaatti eli aggregaaniaggregaatti. Yksi nivelruston aggregaaniaggregaatti voi sisältää jopa yli 100 aggregaanimonomeeriä (Johnston 1997, Ross & Pawlina 2006). Aggregaatit sitoutuvat soluväliaineen kollageenisäikeisiin elektrostaattisten vuorovaikutusten ja nonkollageenisten proteiinien avulla (Ross & Pawlina 2006). Nivelruston sisältämät muut monomeerit, kuten dekoriini ja biglykaani, eivät aggregoidu hyaluronin kanssa (Johnston 1997).

Hyaluroni luokitellaan glukosaminoglykaaniksi, mutta se ei muiden glukosaminoglykaanien tavoin sitoudu ydinproteiiniin, eikä se sisällä sulfaattiryhmiä. Sen sijaan ruston soluväliaineen ketjumainen hyaluroni sitoo itseensä proteoglykaanimonomeerejä edelläkuvatun mukaisesti. Hyaluroni on tärkeä ainesosa sekä nivelrustossa että nivelnesteessä. Kondrosyytit tuottavat ruston soluväliaineen hyaluronin ja nivelnesteen hyaluroni on peräisin tyyppin B synoviosyyteistä (Johnston 1997). Nivelruston koostumus ja eri osien suhteet on esitetty kaavakuvassa (kuva 1).



Kuva 1. Nivelruston hienorakenne. Synoviaalinivelen (a) nivelrusto koostuu kondrosyyteistä, kollageenisäikeistä ja soluväliaineesta (b). Soluväliaineessa on sitoutuneena runsaasti vettä sekä suurikokoisia proteoglykaaniaggregaatteja, jotka muodostuvat useiden proteoglykaanimonomeerien kiinnittyessä pitkään hyaluronimolekyylisiin (c). Proteoglykaanimonomeereissä on glukosaminoglykaaneja (GAG) liittyneenä ydinproteiiniin. Glukosaminoglykaanit, kuten kondroitiinisulfaatti tai kerataanisulfaatti, ovat negatiivisen varauksen omaavia disakkaridiketjuja (d). Kuvan lähde: Hiem-Björkman 2007.

Nivelrusto jakautuu poikkileikkaussuunnassa neljään eri kerrokseen. Päälimmäisenä on tangentiaalinen painetta kestävä kerros, joka sisältää pidentyneitä ja litteitä kondrosyyttejä sekä nivelpinnan suuntaisesti järjestäytyneitä tyyppin II kollageenisäikeitä. Seuraava kerros on edellistä paksumpi välikerros, jossa on pyöreitä kondrosyyttejä ja kollageenisäikeitä sattumanvaraisesti järjestäytyneinä. Tämän kerroksen alla oleva syvä kerros koostuu pienistä ja pyöreistä jonoiksi järjestäytyneistä

kondrosyyteistä. Kollageenisäikeet ovat järjestäytyneet rustosolujonojen välisille alueille yhdensuuntaisesti luun pitkittäisakselin kanssa. Nivelruston alin kerros on kalkkeutunut kerros, joka liittää ruston luuhun (Ross & Pawlina 2006).

Nivelrustoa pidetään sen heikon verisuonituksen takia huonosti uusiutuvana kudoksena. Nivelruston sisältämät ainoat solut, kondrosyytit, ovat vastuussa uuden ruston soluväliaineen tuotosta ja organisoinnista. Nivelruston uusiutuminen onkin hidasta; aikuisella koiralla nivelruston kollageenin kokonaisuusiutumisajaksi on arvioitu 120 vuotta, mutta proteoglykaanin kokonaisuudistumisajaksi puolestaan 300 päivää (Maroudas ym. 1980, Akizuki ym. 1987, Todhunter 2006).

2.2 Osteoartriitti

Nivelrikko eli osteoartriitti (OA) on liikkuvien nivelten noninflammatorinen ja noninfektiivinen sairaus, jossa nivelrusto rappeutuu. Vaikka nivelrikko luokitellaan noninflammatoriseksi sairaudeksi, on sen tautiprosessissa kuitenkin usein mukana inflammatorinen komponentti (Schulz 2013). Vastineena suomenkieliselle termille nivelrikko esiintyy englanninkielisessä kirjallisuudessa termi *osteoarthritis* (OA), joka tarkoittaa rappeuttavaa nivelsairautta yhdessä samanaikaisesti ilmenevän tulehdusprosessin kanssa. Toinen nivelrikkoa tarkoittava termi englanninkielisessä kirjallisuudessa on monien kliinikkojen suosima *degenerative joint disease* (DJD), jolla tarkoitetaan nivelrikon patologista prosessia johon ei aina liity tulehdusreaktiota (Vaughan-Scott & Taylor 1997). Koska *osteoarthritis* vaikuttaa olevan ulkomaisessa kirjallisuudessa useammin käytetty termi, on tässäkin työssä päädytty käyttämään termejä osteoartriitti tai nivelrikko.

Nivelrikko voi olla joko primaari tai sekundaarinen. Primaari nivelrikko johtuu puutteellisesta nivelruston rakenteesta ja biosynteesistä, ja se on koirilla harvinainen (Vaughan-Scott & Taylor 1997). Koirilla yleisempi sekundaarinen nivelrikko puolestaan on seurausta joko normaaliin niveleen kohdistuvista epänormaaleista voimista (esim. ylipaino, murtumat, luksaatio) tai epänormaaliin niveleen kohdistuvista normaaleista voimista (esim. epänormaali nivelen konformaatio, lonkka- tai kyynärniveldysplasia, osteokondroosi) (Vaughan-Scott &

Taylor 1997, Schulz 2013). Ylipainoa voidaan pitää merkittävänä taustasyynä nivelrikon esiintymiselle. Koiralla, kuten myös ihmisellä, ylipainon on osoitettu olevan merkittävä nivelrikolle altistava tekijä (Felson ym. 1988, 1992, Kealy ym. 2000, Smith ym. 2006). Käänteisesti ajatellen alhaisen elopainon on osoitettu selvästi alentavan nivelrikkoon sairastumisen riskiä tai ainakin nostavan ikää jolloin nivelrikko ilmaantuu (Felson ym. 1988,1992, Kealy ym. 2000, Smith ym. 2006). Nivelrikkoon jo sairastuneilla koirilla painonpudotuksen on myös havaittu lievittävän ontumista (Impellizeri ym. 2000).

Kliinisesti nivelrikon yleisin oire on ontuminen. Koira voi myös olla haluton liikkumaan (Schulz 2013). Kliinisessä tutkimuksessa havaittavia nivelrikon oireita ovat palpoitavissa oleva nivelen effuusio ja krepitaatio, palpaatiokipu, nivelen instabiliteetti ja rajoittuneet liikeradat. Röntgenkuivissa voi nivelrikon vakavuusasteesta riippuen olla nähtävissä nivelen effuusiota, rustonalaisen luun skleroosia, artikulaarisia tai periartikulaarisia osteofyyttejä, nivelraon kaventumaa ja lihasatrofiaa. Nivelnesteessä nivelnesteeseen viskositeetti voi olla vähentynyt ja mononukleaarisolujen määrä voi olla noussut (Renberg 2005, Schulz 2013).

Vuosikymmenien tutkimustyöstä huolimatta nivelrikon etiopatogeneesi on edelleen epäselvä, mutta tähän mennessä tautiprosessiin on kuitenkin yhdistetty lukuisia nivelen muutoksia. Osteoartriitin alkuvaiheessa mikroskooppisella tasolla on havaittavissa nivelruston päälimmäisen kerroksen fibrillaatiota (McDevitt & Muir 1976, McDevitt ym. 1977, Stockwell ym. 1983). Fibrillaation edetessä se on havaittavissa jo makroskooppisella tasolla ja myös nivelruston syvemmät kerrokset voivat vaurioitua ja rustokudokseen voi muodostua syviä fissuuroja, jotka voivat ulottua jopa rustonalaiseen luuhun asti (Stockwell ym. 1983, Johnston 1997). Myös rustosoluissa tapahtuu muutoksia; kondrosyytit muuttuvat isommiksi ja ne ryhmittyvät rustokudoksessa epänormaalisti (Johnston 1997). Ruston paksuus ja vesipitoisuus kasvavat (McDevitt & Muir 1976, McDevitt ym. 1977, Altman ym. 1984).

Tärkeänä tekijänä nivelrikon patogeneesissä pidetään muutosta nivelruston proteoglykaanikoostumuksessa. Nivelrikkoisessa rustossa proteoglykaanien synteesi kiihtyy, mutta tuotetut proteoglykaanit ovat rakenteeltaan epänormaaleja (Malemud ym. 1995, Cs-Szabo ym. 1997). Erialaisten proteinaasien,

kuten aggregaasin, on osoitettu hajottavan nivelrikkoisen ruston proteoglykaaneja (Campbell ym. 1986, Pelletier ym. 1988, Innes ym. 2005). Proteoglykaanien kiihtyneestä tuotannosta huolimatta nivelrikon edetessä päädytään tilanteeseen, jossa kondrosyytit eivät enää pysty kompensoimaan proteoglykaanien menetystä, vaan mekaaninen kulutus ja entsyymien proteoglykaaneihin kohdistama hajotus siirtävät tasapainon katabolian puolelle (Martel-Pelletier ym. 2005). Nivelrikkoisesta rustosta saadaan uutettua proteoglykaaneja irti helpommin kuin terveestä rustosta (McDevitt & Muir 1976).

Molekyylitasolla tapahtuu myös toinen tärkeä muutos; kondrosyyttien, synoviosyyttien ja joidenkin tulehdussolujen tuottamat entsyymit hajottavat ruston kollageeneja ja kollageeniverkostossa on havaittavissa mikroskooppisia vaurioita (Altman ym. 1984, Johnston 1997, Panula ym. 1998). Erityisesti tyypin II kollageenin rakenteen hajoamista pidetään nivelrikon merkittävänä ominaispiirteenä. Kollageenien rakenteen tuhoutuminen yhdessä soluväliaineen hajoamisen kanssa johtaa ruston normaalin fysiologisen toiminnan heikkenemiseen (Martel-Pelletier ym. 2005).

Rustoa ja kollageenia hajottavat entsyymit voidaan jaotella kolmeen ryhmään: matriksmetalloproteinaasit, seriiniproteinaasit ja kysteiiniproteinaasit eli tioliproteinaasit (Martel-Pelletier ym. 2005). Merkittävimpänä ryhmänä nivelrikossa edellämainituista voidaan pitää matriksmetalloproteinaaseja (MMP), joihin lukeutuvat kollageenaasit, stromelysiinit, gelatinaasit, kalvotyyppin matriksmetalloproteinaasit (MT-MMP; membrane type-matrix metalloproteases) sekä adamalysiinit (ADAM, ADAMTS) (Martel-Pelletier ym. 2005). Kollageenaasit hajottavat tyypin II kollageenia ja kyseisten entsyymien ilmenemisen ja synteesin on osoitettu lisääntyvän nivelrikkoisten potilaiden nivelissä (Pelletier ym. 1983, Martel-Pelletier ym. 1994). Stromelysiinit hajottavat proteoglykaaneja, fibronektiiniä, elastiinia, laminiinia sekä tyypin II kollageenia ja proteoglykaaneja yhdistävää tyypin IX kollageenia. Näiden matriksmetalloproteinaasien transkriptiota edistävät proinflammatoriset sytokiinit interleukiini 1- β ja tumor necrosis factor α . MMP-ryhmän entsyymien toimintaa puolestaan estävät matriksmetalloproteinaasien kudosestäjät (TIMP; tissue inhibitor of metalloprotease) (Martel-Pelletier ym. 2005). Muista entsyymiryhmistä

seriini proteinaasien fysiologinen merkitys rustokudoksessa ei ole täysin selvillä, mutta niillä saattaa olla rooli nivelrikon patofysiologiassa. Kysteiini proteinaasit puolestaan toimivat myös kollageenin hajottamisessa (Martel-Pelletier ym. 2005).

Samanaikaisesti edellämainittujen tapahtumien kanssa ja kondrosyyttien vaurioituessa tapahtuu biokemiallinen reaktio, jonka seurauksena sytokiinien määrä nousee nivelkudoksessa (Johnston 1997). Nämä tulehdusvälittäjäaineet vaikuttavat ruston homeostaasiin muuttamalla kondrosyyttien metaboliaa muidenmuassa stimuloimalla kondrosyyttejä ja synoviosyyttejä tuottamaan ja vapauttamaan enemmän hajottavia entsyymejä (Johnston 1997, Martel-Pelletier ym. 2005). Tärkeimpiä osteoartriitin patogeenisissä mukana olevia tulehdusta edistäviä sytokiineja ovat interleukiini-1 β , interleukiini-6 ja tumor necrosis factor α (TNF- α), joiden pitoisuuksien on tutkimuksissa havaittu olevan koholla nivelrikkoisilla potilailla nivelissä (Farahat ym. 1993, Venn ym. 1993, Johnston 1997, Martel-Pelletier ym. 2005).

Edellämainittujen sytokiinien (IL-1 β ja TNF- α) ja joidenkin tulehdusvälittäjäaineiden on osoitettu stimuloivan ihmisen rustokudoksessa ja kondrosyyteissä epäorgaanisen vapaan radikaalin, typpioksidin (nitric oxide, NO) tuotantoa (Stadler ym. 1991, Palmer ym. 1993). Nivelrikkoinen nivelrustokudos tuottaa typpioksidia enemmän kuin terve nivelrusto (Pelletier ym. 1996). Typpioksidi vaikuttaa nivelrustossa monin ikävin tavoin ja osaltaan edistää nivelrikkoa. Typpioksidi esimerkiksi vähentää aggregaation ja kollageenin biosynteesiä, indusoi kondrosyyttien apoptoosia sekä edistää matriksmetalloproteinaasien aktiivisuutta (Hauselmann ym. 1994, Taskiran ym. 1994, Murrell ym. 1995).

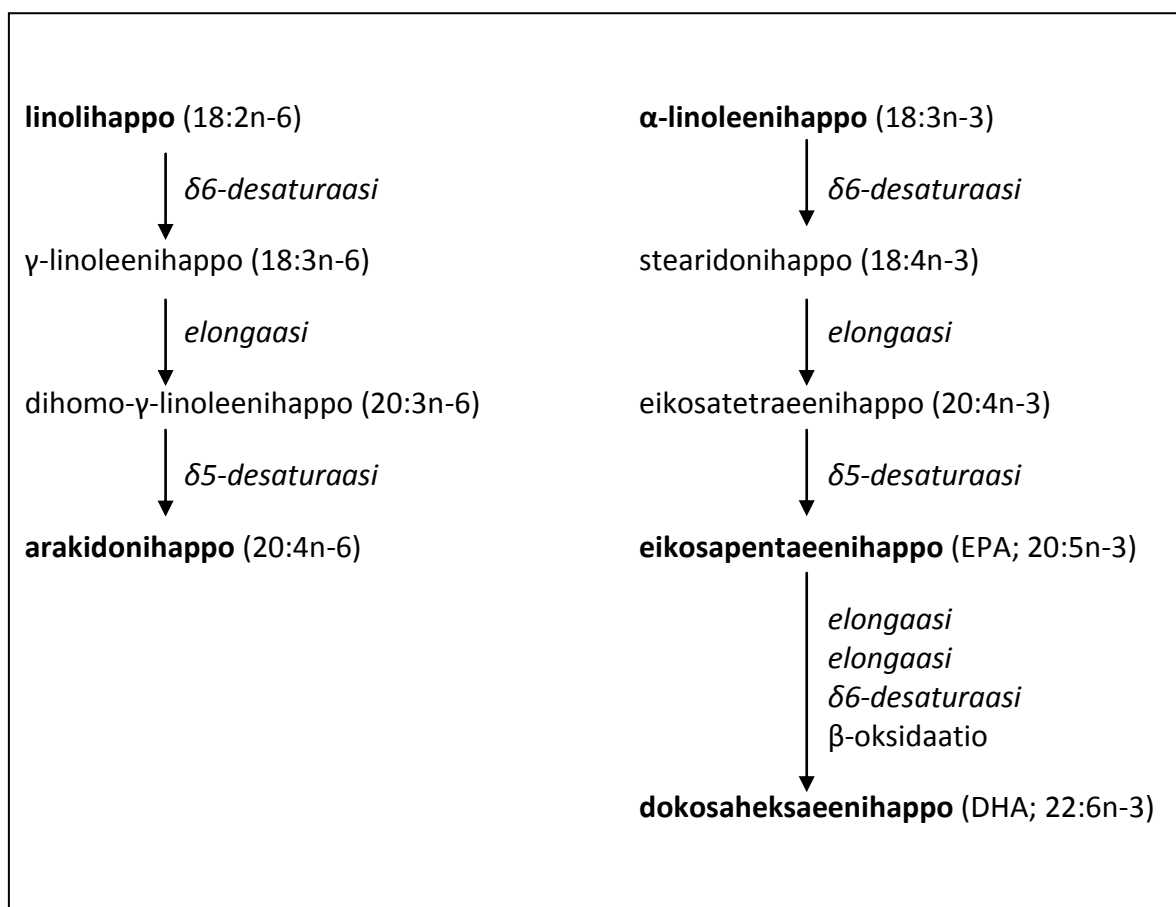
Nivelkudoksen yleisen proinflammatorisen tilanteen lisäksi nivelrikkoisissa nivelissä voidaan havaita myös nivelkalvon tulehdus ja paksuuntuminen, joka on mahdollisesti seurausta sairaaseen niveleen muodostuneista mikrokrysteleista, mekaanisesta rasituksesta tai ruston soluväliaineesta irronneista hajoamistuotteista (Martel-Pelletier ym. 2005).

2.3 Osteoartriitin hoitoon käytettävä ravintolisä

2.3.1 Omega-3 rasvahapot

Omega-rasvahapot voidaan luokitella ainakin neljään eri ryhmään riippuen siitä, millaisesta perusmolekyylistä ne ovat peräisin. Nämä ryhmät ovat ω 3-, ω 6-, ω 7-, ja ω 9-rasvahapot. Näistä omega-3- ja omega-6-rasvahapot, α -linoleenihappo ja linolihappo, ovat elimistölle ns. välttämättömiä rasvahappoja eli elimistö ei pysty niitä itse valmistamaan, vaan ne on saatava ravinnosta (Schoenherr ym. 2000). Välttämättömät rasvahapot ovat monityydyttymättömiä rasvahappoja, koska ne sisältävät kaksi tai useampia hiiliatomien välisiä kaksoissidoksia. Välttämättömillä rasvahapoilla on tärkeitä tehtäviä elimistössä; ne toimivat solukalvojen rakenneosina ja vaikuttavat sitä kautta solukalvojen läpäisevyyteen ja toimintaan. Lisäksi rasvahapot ja niiden metaboliitit toimivat toisilähetteinä ja niillä on todettu olevan anti-inflammatorisia ominaisuuksia (Das 2006).

Omega-3- ja omega-6-rasvahapporyhmien lähtömolekyyleinä toimii kummallakin ryhmällä eri molekyyli. Toisin kuin kasvit, eläinten elimistö ei pysty muuttamaan omega-3- ja omega-6-rasvahappoja toisikseen δ -15-desaturaasientsyymin puuttumisen takia. Omega-6-ryhmän rasvahapot ovat peräisin linolihaposta (18:2n-6), joka muuntuu edelleen γ -linoleenihapoksi, dihomogamma-linoleenihapoksi ja lopulta pidempiketjuiseksi arakidonihapoksi (20:4n-6). Omega-3-ryhmän rasvahapot puolestaan muodostuvat α -linoleenihaposta (18:3n-3). Tämä muuntuu välivaiheiden kautta eikosapentaeenihapoksi (EPA; 20:5n-3) ja dokosaheksaenihapoksi (DHA; 22:6n-3) kuvan 2 esittämällä tavalla (Schoenherr ym. 2000).

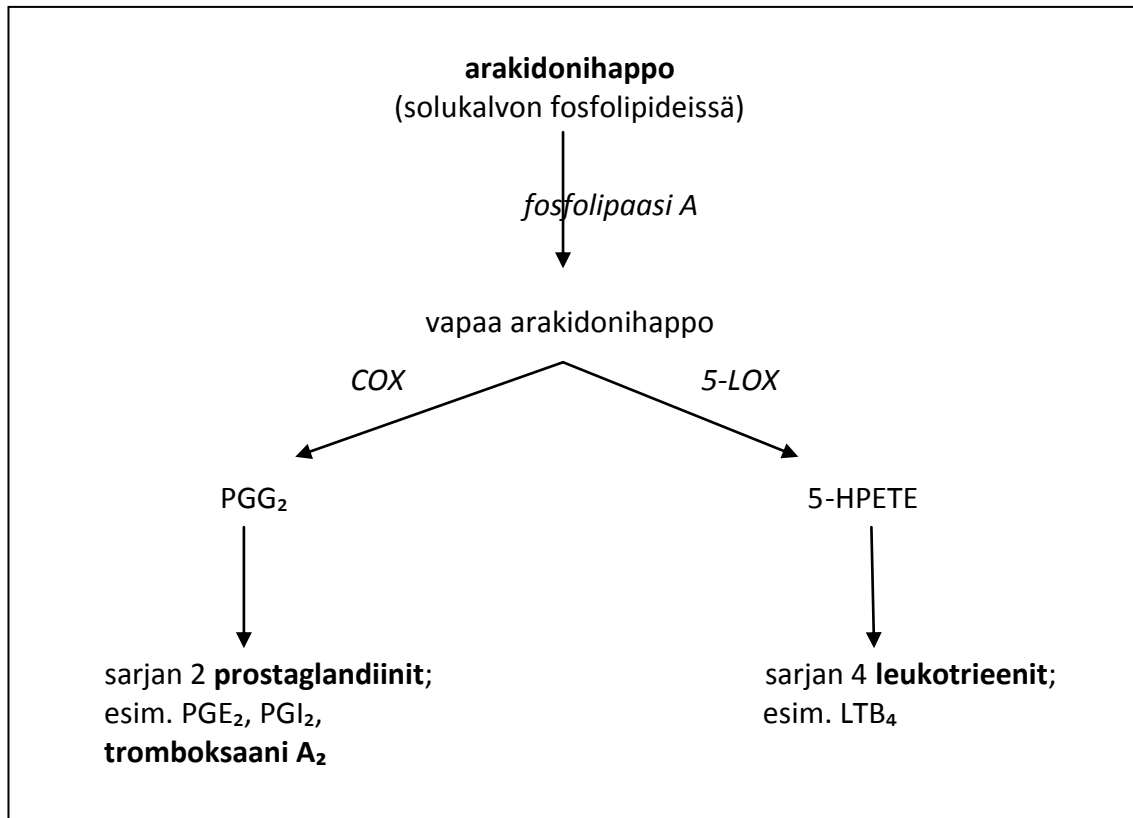


Kuva 2. Omega-6- ja omega-3-rasvahappojen muuttuminen pitkäketjuisempiin muotoihin. DHA=dokosaheksaeenihappo, EPA=eikosapentaeenihappo. Reaktioissa vaikuttavat entsyymit merkitty kursivilla. Kuva muokattu lähteestä Calder 2013.

Kummankin rasvahapporyhmän lähtömolekyylin muuttamiseksi pitkäketjuisempaan muotoon tarvitaan samoja entsyymejä, $\delta 6$ - ja $\delta 5$ -desaturaaseja. Iän myötä ja joidenkin sairaustilojen yhteydessä $\delta 6$ - ja $\delta 5$ -desaturaasien aktiivisuus voi alentua, jolloin eikosapentaeenihapon, dokosaheksaeenihapon ja arakidonihapon muodostuminen elimistössä hidastuu (Das 2006). Tällaisissa tilanteissa tulisi ruokavalioon erityisesti lisätä eikosapentaeenihappoa ja dokosaheksaeenihappoa, mikäli tavoitellaan omega-3-rasvahappojen tuomia hyötyjä (Waldron ym. 2012).

Elimistössä omega-3- ja omega-6-rasvahapporyhmien pitkäketjuisista rasvahappomuodoista (arakidonihaposta sekä eikosapentaeenihaposta ja

dokoheksaeenihaposta) tuotetaan erilaisia molekyyliä. Solukalvojen fosfolipideihin kiinnittynyt arakidonihappo muuttuu vapaaksi arakidonihapoksi fosfolipaasi A:n avulla. Vapaasta arakidonihaposta muodostuu syklo-oksigenaasin (COX) ja lipoksygenaasin (LOX) katalysoimissa reaktioissa eikosoideja kuvan 3 mukaisesti (Calder 2013).



Kuva 3. Eikosanoidien synteesi arakidonihaposta. *COX=syklo-oksigenaasi, 5-LOX=5-lipoksygenaasi, PGG₂, PGE₂, PGI₂=prostaglandiini G₂, E₂ ja I₂, 5-HPETE=5-hydroperoksieikosatetraeenihappo, LTB₄=leukotrieni B₄. Reaktioissa vaikuttavat entsyymit merkitty kursivilla. Selvyyden vuoksi kaikkia reaktiopolkuja ei ole merkitty kuvaan. Kuva muokattu lähteestä Calder 2002.*

Eikosanoidit ovat bioaktiivisia välittäjäaineita, kuten prostaglandiineja, tromboksaaneja ja leukotrienejä (Schoenherr ym. 2000). Eikosanoidit vaikuttavat inflammaatioprosessin keston ja voimakkuuteen. Eikosoideista erityisesti prostaglandiini E₂ ja leukotrieni B₄ tiedetään olevan proinflammatorisia (Calder

2002). PGE₂:ta tuotetaan arakidonihaposta useimmissa elimistön soluissa ja se muiden muassa indusoi kuumeen, lisää verisuonten läpäisevyyttä ja vasodilataatiota, edistää turvotusta ja kipua sekä lisää immunoglobuliini E:n tuotantoa (Funk 2001, Calder 2002). LTB₄:aa tuotetaan arakidonihaposta puolestaan pääosin vain leukosyyteissä, makrofageissa ja syöttösoluissa. LTB₄ edistää inflammaatiota lisäämällä verisuonten läpäisevyyttä ja paikallista verenkiertoa, edistämällä leukosyyttien kemotaksista ja neutrofiilien adheesiota, indusoimalla lysosomaalisten entsyymien vapautumista ja edistämällä TNF- α , IL-1 sekä IL-6 tuotantoa (Funk 2001, Calder 2002).

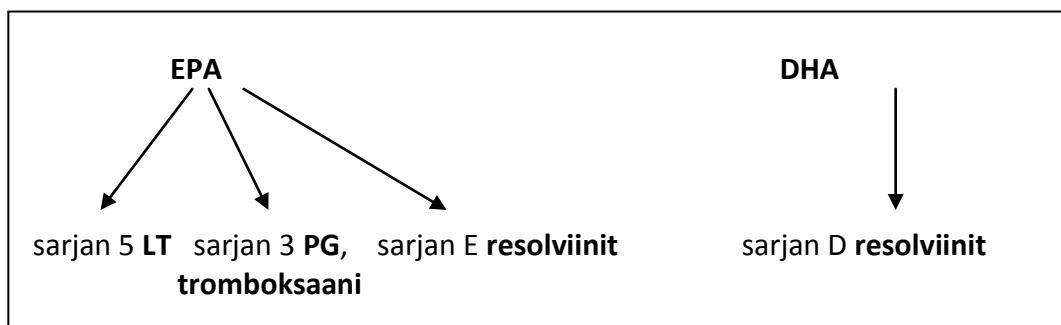
Omega-3-rasvahapoilla, eikosapentaeenihapolla ja dokosaheksaeenihapolla, on useita anti-inflammatorisena pidettyjä molekyyli- ja solutason ominaisuuksia. Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että omega-3-rasvahapoilla rikastetun ravinnon syöminen nostaa plasman EPA- ja DHA-pitoisuutta ja vastaavasti alentaa plasman arakidonihappopitoisuutta (Hall ym. 2005, Hall ym. 2006, Roush ym. 2010a). Omega-3-rasvahappojen nauttiminen ravinnon mukana muuttaa myös tulehdussolujen solukalvojen koostumusta siten, että EPA:n ja DHA:n osuus kasvaa ja arakidonihapon osuus vähenee (Peterson ym. 1998, Healy ym. 2000, Kew ym. 2004).

Tästä tulehdussolujen solukalvojen koostumuksen muutoksesta johtuen arakidonihaposta peräisin olevia eikosanoideja pystytään muodostamaan vähemmän, koska substraattina toimivaa arakidonihappoa on käytettävissä vähemmän (Calder 2002). On myös todettu, että EPA estää COX-2-entsyymin välityksellä tapahtuvaa arakidonihapon metaboliaa (Obata ym. 1999). Myöhemmissä tutkimuksissa on selvinnyt, että EPA ja DHA estävät sekä syklo-oksigenaasin (COX-2) että 5-lipoksigenaasin (5-LOX) toimintaa vähentämällä kyseisiä tulehdusvälittäjäaineita koodaavan lähetti-RNA:n määrää (Curtis ym. 2000, Zainal ym. 2009). COX-2 ja 5-LOX ohella EPA ja DHA vähentävät myös muiden tulehdusvälittäjäaineiden eli sytokiinien muodostumista elimistössä vaikuttamalla geeniekspressioon. Merkittävimpiä tällaisia sytokiineja ovat interleukiini-1 (IL-1), interleukiini-6 (IL-6) ja tuumorinekroositekijä- α (TNF- α) (Curtis ym. 2000, LeBlanc ym. 2008, Zainal ym. 2009). Suun kautta annostellun EPA:n ja DHA:n on todettu myös merkittävästi vähentävän ruston hajoamiseen

osallistuvien matriksmetalloproteinaasi-9 ja -2 aktiivisuutta ja lisäävän matriksmetalloproteinaasi-2-molekyylin kudosestäjän (TIMP-2) esiintymistä (Hansen ym. 2008).

Vaikka eikosapentaeenihappo ja dokosaheksaeenihappo estävät arakidonihapon metaboliaa, pystyvät ne itse toimimaan substraatteina COX- ja LOX-entsyymeille (Calder 2013). EPA:sta ja DHA:sta muodostuu toisenlaisia eikosanoideja kuin arakidonihaposta (kuva 4). Näitä omega-3-rasvahapoista peräisin olevia eikosanoideja pidetään biologisesti epäpotentimpina kuin arakidonihaposta peräisin olevia eikosanoideja (Calder 2002). Esimerkiksi on osoitettu, että EPA:sta peräisin olevat sarjan 5 leukotrieenit ovat biologisesti huomattavasti vähemmän potentteja kuin arakidonihappoperäiset sarjan 4 leukotrieenit (Grimminger ym. 1997).

Lähivuosina on löydetty uusi, omega-3-rasvahapoista peräisin olevien lipidivälittäjäaineiden ryhmä, resolviinit. Näihin lukeutuvat EPA:sta peräisin olevat E-resolviinit sekä DHA:sta peräisin olevat D-resolviinit ja protektiinit (Serhan ym. 2008). Resolviinit vaimentavat inflammaatiota ja niiden vaikutusten osalta on saatu lupaavia tuloksia tutkimuksista koskien muun muassa artriittia, koliittia ja astmaa (Arita ym. 2005, Aoki ym. 2008, Lima-Garcia ym. 2011).



Kuva 4. Eikosapentaeenihaposta ja dokosaheksaeenihaposta muodostuvat yhdisteet.

DHA=dokosaheksaeenihappo, EPA=eikosapentaeenihappo, LT=leukotrieni, PG=prostaglandiini. Kuva muokattu lähteestä Calder 2013.

Ihmisillä kalaöljyn ja sen sisältämien omega-3-rasvahappojen vaikutusta reuman hoitoon on tutkittu jo 1980-luvulta lähtien ja tutkimuksissa on osoitettu omega-3-rasvahapoista olevan hyötyä reuman hoidossa (Kremer ym. 1987, Nielsen ym. 1992, Galarraga ym. 2008). Koiralla omega-3-rasvahappojen käyttöön liittyvät satunnaistetut, kontrolloidut ja sokkoutetut tutkimukset on tehty vasta 2010-luvulla. Tutkimuksissa omega-3-rasvahappoja ruokansa mukana saaneilla koirilla todettiin tilastollisesti merkittävä parannus voimalevyanalyysin keskimääräisessä suurimmassa vertikaalisessa voimassa (PVF; mean peak vertical force) verrattuna lähtötilanteeseen ja lisäksi eläinlääkärin tai omistajan subjektiivisten arvioiden mukaan omega-3-rasvahappoja saaneiden koirien liikuntakyvyssä tapahtui pientä paranemista (Roush ym. 2010a, Roush ym. 2010b, Moreau ym. 2012). Kyseisissä tutkimuksissa ei kuitenkaan saatu tilastollisesti merkitsevää eroa omega-3-rasvahappoja saaneiden ryhmien ja kontrolliryhmien välille. Fritschin tutkimusryhmineen 2010 tekemässä tutkimuksessa omega-3-rasvahappoja saaneilla koirilla kipulääkkeen (karprofeeni) tarve väheni nopeammin kuin kontrolliryhmän koirilla. Kotimaisessa tutkimuksessa, jossa selvitettiin kalaöljyn käyttöä nivelrikon kivun hoitoon, saatiin samansuuntaisia tuloksia kuin edellämainituissa tutkimuksissakin. Kalaöljyä saaneilla koirilla voimalevyanalyysissä oli nähtävissä parannus lähtötilanteeseen verrattuna, rescue-analgeettien käyttö väheni ja omistajan arvion mukaan koiran elämänlaatu parani (Hielm-Björkman ym. 2012).

Tavallinen eläinten rehu sekä tyypillinen länsimainen ruokavalio sisältävät paljon n-6 monityydyttymättömiä (omega-6) rasvahappoja ja vähän n-3 monityydyttymättömiä (omega-3) rasvahappoja, mikä lisää solujen arakidonihappopitoisuutta (Schoenherr ym. 2000, Calder 2002). Omega-3-rasvahappojen saantia voi lisätä nauttimalla niitä runsaasti sisältäviä ruoka-aineita tai erityisiä ravintolisiä. Tärkein EPA:n ja DHA:n ravintolähde on rasvainen kala. α -linoleenihappoa on runsaasti tietyissä kasviöljyissä, kuten pellavansiemen- ja rapsiöljyissä sekä saksanpähkinöissä ja lehteissä vihreissä vihanneksissa (Das 2006). α -linoleenihappoa sisältävien ravintolisien käyttö ei ole kuitenkaan tehokasta, koska α -linoleenihaposta vain pieni osa muuntuu hyödyllisiä vaikutuksia omaaviksi EPA:ksi ja

DHA:ksi (Waldron ym. 2012). On myös huomattava, että EPA- ja DHA-rasvahappoja sisältävät kalaöljyt hapettuvat helposti ja niitä sisältävien ruokien tai valmisteiden käsittely ja säilytys voivat aiheuttaa rasvahappojen denaturoitumisen tai jopa muuttumisen haitallisiksi trans-muotoisiksi rasvahapoiksi (Das 2006).

Vaikka edelleen kaivattaisiin selvitystä, millä annoksella ja millä eri omega-3-rasvahappojen suhteilla omega-3-rasvahappoja tulisi annostella, jotta niistä olisi mahdollista hyötyä nivelrikon hoidossa, voi jo tehtyjen tutkimusten perusteella arvioida likimääräistä annostasoa. Useissa tutkimuksissa kokonaisomega-3-rasvahappojen määrällä 50-250 mg/kg/vrk on saavutettu anti-inflammatorisia ja nivelrikon hoidon kannalta positiivisia tuloksia (Endres ym. 1989, Lee ym. 1985, Kremer ym. 1995, Hansen ym. 2008). Omega-3-rasvahappojen käyttöä lisäravinteena pidetään myös melko turvallisena. Viimeaikaisissa koirilla tehdyissä tutkimuksissa omega-3-rasvahappojen käytön ei ole raportoitu aiheuttaneen merkittäviä haittavaikutuksia, ainoastaan yksittäisten eläinten kohdalla lieviä mahasuolikanavan oireita, kuten ripulia ja oksentelua, sekä omega-3-rasvahapoilla täydennetyin ruoan heikompa maistuvuutta (Fritsch ym. 2010, Roush ym. 2010a, Roush ym. 2010b, Hielm-Björkman ym. 2012, Moreau ym. 2012).

2.3.2 Glukosamiini ja kondroitiini

Glukosamiinin imeytyminen

Glukosamiini on aminomonosakkaridi, jota tarvitaan N-asetyyli-glukosamiinina ruston soluväliaineen glukosaminoglykaanien disakkaridialayksiköiden muodostamisessa (McNamara ym. 1997, Neil ym. 2005). Glukosaminoglykaanit ovat oleellisia rakenneosia ruston soluväliaineessa kuten luvussa 2.1 on kerrottu. Elimistössä suurin osa glukosamiinista on glukosamiini-6-fosfaatin muodossa. Elimistöön glukosamiini saadaan joko ravinnosta, ravintolisistä tai elimistö itse syntetisoi sitä glukosista (Neil ym. 2005).

Glukosamiini on pieni, molekyylipainoltaan noin 179 daltonin kokoinen vesiliukoinen molekyyli, joka imeytyy parhaiten ohutsuolesta (Setnikar ym. 1986, Neil

ym. 2005). Glukosamiinin imeytymistä ja hyväksikäytettävyyttä elimistössä on tutkittu paljon, mutta tulokset ovat melko vaihtelevia. Vanhemmissa, ihmisellä, rotalla ja koiralla tehdyissä tutkimuksissa glukosamiinin imeytymistä on tutkittu hyödyntämällä ¹⁴C-leimausta ja radiologiaa. Kyseisissä tutkimuksissa ¹⁴C-leimatun glukosamiinisulfaatin todettiin diffundoituvan nopeasti useimpiin kudoksiin ja elimiin ja lisäksi sillä todettiin olevan tropismia niveliin ja luuhun (Setnikar ym. 1984, 1986, 1993). Radiologiaa hyödyntävässä tutkimuksessa ei kuitenkaan pystytä erottelemaan glukosamiinista ja sen hajoamistuotteista peräisin olevaa säteilyä. Silti myöhemmissäkin tutkimuksissa glukosamiinivetykloridin on todettu imeytyvän, mutta hyötyosuus on paljon pienempi kuin aiemmissa tutkimuksissa, rotalla noin 19 % ja koirilla noin 12 % (Adebowale ym. 2002, Aghazadeh-Habashi ym. 2002). Alhainen hyötyosuus saattaa johtua myös siitä, että glukosamiinivetykloridin imeytymiseen vaaditaan kuljettajamolekyylä ja lisäksi suolessa ja maksassa tapahtuu glukosamiinin hävikkiä (ensivaiheen metabolia) ennen sen päätymistä systeemiseen verenkiertoon (Setnikar 1993, Ibrahim ym. 2012).

Glukosamiinia on ravintolisänä saatavana kolmessa eri muodossa; glukosamiinivetykloridina, glukosamiinisulfaattina sekä N-asetyyli-D-glukosamiinina (Neil ym. 2005). Glukosamiinin eri olomuotojen osalta on kiistelyä siitä, mikä niistä imeytyy parhaiten ja tehoaa parhaiten nivelrikon hoidossa. Hevosilla tehdyn tutkimuksen mukaan ainakin glukosamiinisulfaatin hyötyosuus (9,4%) on suurempi kuin glukosamiinivetykloridin hyötyosuus (6,1%) suun kautta annosteltuna, ja glukosamiinisulfaattia käytettäessä nivelnesteeseen glukosamiinipitoisuus nousee korkeammaksi ja säilyy korkeana pidempään kuin glukosamiinivetykloridia käytettäessä (Meulyzer ym. 2008). Muilta osin glukosamiinin eri olomuotojen imeytyminen ja tehokkuus kaipaa vielä lisätutkimuksia.

Kondroitiinisulfaatin imeytyminen

Kondroitiinisulfaatti on isompi molekyylä kuin glukosamiini ja sen rakenteessa vuorottelevat glukuronihappo sekä rikkiäinen N-asetyyli-D-glukosamiini (Adebowale ym. 2002). Kondroitiinisulfaatti on glukosaminoglykaani ja glukosamiinin tavoin tärkeä rakenneosä nivelruston soluväliaineessa (Ross & Pawlina 2006). Kondroitiinisulfaatin

molekyylipaino vaihtelee 6-50 kilodaltonin välillä (Neil ym. 2005). Suuresta molekyylikoostaan huolimatta kondroitiinisulfaatin on useissa tutkimuksissa osoitettu imeytyvän suun kautta annosteltuna.

Rotalla ja koiralla on osoitettu radioleimatun kondroitiinisulfaatin avulla suun kautta annosteltaessa imeytymisen olevan noin 70 % (Palmieri ym. 1990, Conte ym. 1995). Ihmisellä ja rotalla tehdyssä tutkimuksessa kondroitiinisulfaatin imeytyminen oli veteen sekoitettuna ja suun kautta annettuna nopeaa; Tmax 60 min ja 46 min vastaavasti. Samassa tutkimuksessa kondroitiinisulfaatin hyötyosuudeksi ihmisellä saatiin 12 % ja rotalla 15 % (Ronca ym. 1998). Kondroitiinisulfaatin farmakokineettisiä ominaisuuksia koiralla tarkastelevia tutkimuksia on vähän. Eräässä koiralla tehdyssä tutkimuksessa, jossa tutkittiin kondroitiinisulfaatin ja glukosamiinin yhtäaikaista käyttöä, kerta-annostelulla suun kautta kondroitiinisulfaatin hyötyosuudeksi saatiin noin 5 % ja toistuvilla annosteluilla kondroitiinisulfaatin todettiin merkittävästi kertyvän elimistöön (Adebowale ym. 2002). Kuten glukosamiinillakin, myös kondroitiinisulfaatilla on tropismia glukosaminoglykaaneja sisältäviin kudoksiin, esimerkiksi nivelrustoon (Palmieri ym. 1990, Ronca ym. 1998). *In vitro*-tutkimuksista saadun tiedon perusteella kondroitiinisulfaatin oletetaan imeytyvän ruoansulatuskanavan proksimaalipäästä kokonaisuutena molekyylinä mahdollisesti endosytoosilla ja ruoansulatuskanavan distaalipäästä pääosin kondroitiinisulfaatin hajoamistuotteina, disakkarideina, parasellulaarista reittiä käyttäen (Barthe ym. 2004, Jin ym. 2010). Tätä teoriaa tukevat myös tutkimustulokset, joiden mukaan kondroitiinisulfaatin annostelun jälkeen verestä löytyi sekä kondroitiinisulfaattia että sen molekyylipainoltaan erikokoisia metaboliitteja (Palmieri ym. 1990, Ronca ym. 1998).

Molekyyliekoon ohella kondroitiinisulfaatin imeytymiseen voi vaikuttaa myös sen alkuperä. Ihmisellä naudasta peräisin olevan kondroitiinisulfaatin on todettu imeytyvän paremmin kuin haista peräisin olevan. Ero saattaa selittyä niin molekyyliekoon erilaisuudella kuin sulfaattiryhmien määrän vaihtelulla eli molekyylien erilaisella varauksella (Volpi 2002, 2003).

Turvallisuus

Glukosamiinia ja kondroitiinisulfaattia pidetään turvallisina (Neil ym. 2005). Tutkimuksissa ei ole juurikaan saatu esiin glukosamiinin tai kondroitiinisulfaatin aiheuttamia haittavaikutuksia (McNamara 1996, Anderson ym. 1999, Gupta ym. 2012). Kondroitiinisulfaatti on hyvin siedetty myös ihmisillä (Busci & Poor 1998). Glukosamiinin ja kondroitiinisulfaatin käytön yhteydessä voidaan harvoin havaita maha-suolikanavan oireita (Anderson ym. 1999).

Vaikutusmekanismit

Aiemmin glukosamiinin yhtenä merkittävänä mekanismina nähtiin sen rooli ruston soluväliaineen ainesosien raaka-aineena. Tällä hetkellä kuitenkin eksogeenisen eli elimistöön annostellun glukosamiinin rooli tällaisena raaka-aineena on kiistanalaisempi, sillä in vitro-tutkimuksista on saatu ristiriitaisia tuloksia. Erään tutkimuksen mukaan suurellakaan määrällä eksogeenista glukosamiinia ei ole vaikutusta kondrosyyttien kondroitiinisulfaattituotantoon, vaan pääosa kondroitiinisulfaatista on peräisin glukosista ja siitä muodostuneesta endogeenisestä glukosamiinista (Mroz & Silbert 2003).

In vitro-tutkimuksissa glukosamiinilla on havaittu lukuisia ruston terveyttä edistäviä vaikutusmekanismeja. Soluviljemiin annostellun glukosamiinisulfaatin on todettu stimuloivan glukosaminoglykaanien ja proteoglykaanien synteesiä (Bassler ym. 1998a, Dodge & Jimenez 2003). Glukosamiini vähentää ruston soluväliaineen proteoglykaanien hajoamista sekä inhiboi rustoa hajottavien entsyymien (mm. MMP, aggregaasi ja kollagenaasi) tuotantoa ja aktiivisuutta (Sandy ym. 1998, Fenton ym. 2000, Fenton ym. 2002, Byron ym. 2003, Dodge & Jimenez 2003). Lisäksi glukosamiini estää tulehdusvälittäjäaineiden, kuten PGE₂, COX-2, IL-6 ja NO, synteesiä ja aktiivisuutta (Fenton ym. 2000, Shikhman ym. 2001, Fenton ym. 2002, Largo ym. 2003). Glukosamiini myös mahdollisesti estää spesifisesti nivelrikkoisessa rustokudoksessa IL-1 haitallisia vaikutuksia inhiboimalla nuclear factor kappa B:n (NFκB) toimintaa (Largo ym. 2003, Imagawa ym. 2011). NFκB on solunsisäinen viestimolekyyli, jota tarvitaan välittämään viesti solun pintaan sitoutuneesta IL-1-molekyylistä solun tumaan tiettyjen

geenien, kuten COX-2:ta koodaavan geenin, transkription aloittamiseksi (Newton ym. 1997). Kun COX-2-entsyymin tuotanto estetään, entsyymi ei pääse katalysoimaan reaktiota, jossa muodostuu prostaglandiineja (kts. kuva 3). Glukosamiini siis estää IL-1 stimuloiman nivelrustolle haitallisten aineiden tuotannon katkaisemalla solun sisäisen viestiketjun.

Kondroitiinisulfaattilla on todettu samantapaisia nivelruston terveyttä ylläpitäviä vaikutusmekanismeja kuin glukosamiinilla. In vitro-tutkimuksissa kondroitiinisulfaatin on osoitettu vähentävän lysosyymaalisten entsyymien vapautumista soluista ja suojaavan solukalvoja hapen aktiivisilta muodoilta (Ronca ym. 1998). Lisäksi kondroitiinisulfaatti lisää proteoglykaanien tuotantoa vaikuttamatta kuitenkaan tyypin II kollageenin tuotantoon. Samassa tutkimuksessa kondroitiinisulfaatin osoitettiin myös estävän IL-1 β :n haitallisia vaikutuksia, kuten PGE2 tuotannon lisäämistä (Bassleer ym. 1998b). Ihmisillä kondroitiinisulfaatin on osoitettu lisäävän hyaluronaatin eli suolamuotoisen hyaluronin määrää nivelnesteessä ja sitä kautta nivelnesteeseen viskositeettia (Ronca ym. 1998).

Kliiniset vaikutukset

Laadukkaita, glukosamiinin ja kondroitiinisulfaatin terapeuttisia vaikutuksia koirilla tarkastelevia tutkimuksia on tehty melko vähän. Usein tutkimuksissa on ollut mukana myös muita aineita kuin glukosamiinia ja kondroitiinisulfaattia. Kaupallista glukosamiinikondroitiinisulfaattivalmistetta käyttäneessä tutkimuksessa nivelrikkoa sairastaneilla koirilla havaittiin tilastollisesti merkittävää vähenemistä arvioidussa kivussa sekä paranemista painonkannossa ja yleistilassa, mutta pääsääntöisesti vasta 70 päivää ravintolisän käytön aloittamisen jälkeen (McCarthy ym. 2007). Kyseisessä tutkimuksessa käytetyssä ravintolisävalmisteessa oli glukosamiinin ja kondroitiinisulfaatin lisäksi C-vitamiinia ja sinkkisulfaattia, joten niilläkin voi olla vaikutusta lopputulokseen. Kaneilla tehdyssä tutkimuksessa glukosamiinin ja kondroitiinisulfaatin yhtäaikaisen käytön todettiin tuottavan paremman nivelrustoa suojelevan vaikutuksen ja histologisesti tutkitut rustokudoksen leesiot jäivät

vähäisemmiksi verrattuna pelkän glukosamiinin tai kondroitiinisulfaatin käyttöön (Lippiello ym. 2000).

Kahdessa ihmisillä tehdyssä tutkimuksessa, joissa verrattiin nivelrikon hoidossa keskenään glukosamiinia tai kondroitiinisulfaattia ja tulehduskipulääkettä, havaittiin glukosamiinin ja kondroitiinisulfaatin lievittävän nivelrikosta johtuvaa kipua ja ravintolisien positiivinen vaikutus kesti annostelun lopettamisen jälkeen selvästi pidempään kuin tulehduskipulääkkeiden vaikutus (Morreale ym. 1996, Thie ym. 2001). Polven osteoartriittia sairastavilla ihmisillä tehdyssä tutkimuksessa kondroitiinisulfaatin havaittiin ehkäisevän nivelruston volyymin pienenemistä (Wildi ym. 2011).

Tutkimuksissa glukosamiinin ja kondroitiinisulfaatin annostasoiissa on jonkin verran hajontaa. Glukosamiinivetykloridin osalta yleisimmin käytetty annos liikkuu välillä 20-35 mg/kg, mutta myös annosta 111 mg/kg on käytetty (Neil ym. 2005, McCarthy ym. 2007, Meulytzer ym. 2008, Gruenwald ym. 2009, Gupta ym. 2012). Kondroitiinisulfaatin osalta käytetyt annokset vaihtelevat välillä 8,8-89 mg/kg (Neil ym. 2005, McCarthy ym. 2007, Gupta ym. 2012).

2.3.3 C-vitamiini

C-vitamiini eli askorbiinihappo on vesiliukoinen aine, jota useimmat nisäkkäät pystyvät itse syntetisoimaan UDP-glukuronaatista solulimakalvoston entsyymien avulla maksassa (Machlin & Bendich 1987, Linster & Van Schaftingen 2007). Kädelliset, mukaan lukien ihminen, ja marsu eivät kuitenkaan kykene syntetisoimaan C-vitamiinia, koska näillä lajeilla ei ole C-vitamiinin synteetiketjussa tarvittavaa toimivaa L-gulonolaktonioksidaasia (GLO) geenin mutatoitumisen takia (Linster & Van Schaftingen 2007). Marsulla tehdyssä tutkimuksessa C-vitamiinin osoitettiin kertyvän elimistön monien muiden kudosten ohella myös selvästi nivelnesteeseen ja nivelrustoon (Stabler & Kraus 2003).

C-vitamiini toimii tärkeissä tehtävissä elimistön useissa kemiallisissa reaktioissa. C-vitamiini toimii kofaktorina Cu^+ -riippuvaisten mono-oksigenaasien ja Fe^{2+} -riippuvaisten dioksigenaasien katalysoimissa reaktioissa, se pystyy E-vitamiinin

ohella kaappaamaan vapaita radikaaleja sekä suoraan reagoimaan muidenmuassa superoksidin ja hydroksyyli-radikaalien kanssa (Machlin & Bendich 1987, Linster & Van Schaftingen 2007). Lisäksi C-vitamiinilla on merkittävä rooli kollageenin muodostamisessa; askorbiinihappo pelkistää raudan Fe^{3+} -muodosta Fe^{2+} -muotoon, mikä on välttämätöntä proliinin ja lysiinin hydroksylaatioreaktioissa, jotka puolestaan ovat tärkeitä kollageenimolekyylien muodostumisessa (Pacifi & Iozzo 1988, Richardson ym. 2000).

C-vitamiinin on marsuilla ja ihmisillä arveltu hidastavan nivelrikon etenemistä (Meacock ym. 1990, McAlindon ym. 1996). Marsulla sekä in vitro että in vivo tehdyissä tutkimuksissa askorbiinihappolisän havaittiin stimuloivan kondrosyyttien tyypin II kollageenin tuotantoa tai lisäävän ruston kollageenipitoisuutta, ja jossain määrin myös vaikuttavan positiivisesti kondrosyyttien aggregaation synteesiin (Clark ym. 2002, Kraus ym. 2004). Kummassakin tutkimuksessa askorbiinihapolla havaittiin myös negatiivisia ominaisuuksia; nivelrustosoluviljelmässä kaikki testatut askorbiinihapon muodot lisäsivät viljelmissä tapahtunutta oksidatiivista vahinkoa verrattuna kontrolliin sekä in vivo-tutkimuksessa askorbiinihappo pahensi histologisesti arvioituna spontaanin nivelrikon tilaa, mahdollisesti nivelessä lisääntyneen haitallisen transforming growth factor β (TGF- β) aktiivisuuden seurauksena (Clark ym. 2002, Kraus ym. 2004).

Ihmispuolen tutkimuksissa C-vitamiinilla on havaittu positiivisia vaikutuksia nivelrikkoon. Eräässä tutkimuksessa C-vitamiinin osoitettiin ennaltaehkäisevän nivelrikon muodostumista kun taas toisessa tutkimuksessa sen havaittiin ehkäisevän polven nivelrikon etenemistä ja mahdollisesti alentavan nivelrikkoperäisen polvikivun riskiä (McAlindon ym. 1996, Peregoy & Wilder 2011).

Ihmisillä ja marsuilla tehtyjen C-vitamiinitutkimusten perusteella ei kuitenkaan voi juurikaan vetää johtopäätöksiä C-vitamiinin käytöstä koirilla tai sen tehosta koirien nivelrikon hoitoon, koska koirat pystyvät itse syntetisoimaan elimistössään C-vitamiinia (Machlin & Bendich 1987, Linster & Van Schaftingen 2007). Tutkimuksia C-vitamiinin käytöstä koirien nivelrikon hoitoon ei juurikaan ole tehty, eikä eksogeenisen C-vitamiinin vaikutuksia koiran elimistössä tai nivelissä ole tutkittu

tarpeeksi. Tämä on kuitenkin aihealue, josta kaivattaisiin tutkimusten kautta lisätietoa, koska hypotettisesti voisi olettaa antioksidanttisten vaikutustensa takia askorbiinihapolla olevan vaimentavaa vaikutusta nivelrikon inflammaatioprosessiin myös koirilla.

2.3.4 Metyylisulfonyylimetaani MSM

Metyylisulfonyylimetaani (MSM) on orgaaninen rikkiyhdiste, dimetyylisulfoksidin (DMSO) hapettunut metaboliatuote. Metyylisulfonyylimetaani tunnetaan myös nimellä dimetyylisulfoni (DMSO_2). Metyylisulfonyylimetaania löytyy luonnostaan viljoista, vihanneksista, hedelmistä ja erityisesti lehmän maidosta (Pearson ym. 1981, Ezaki ym. 2013). Metyylisulfonyylimetaania löytyy ravintolisistä sekä yksittäisenä aineena että lisäaineena esimerkiksi glukosamiinikondroitiinivalmisteissa. DMSO annostellaan topikaalisesti, MSM useimmissa tuotteissa suun kautta.

Metyylisulfonyylimetaanin osalta on saatu *in vivo*- ja *in vitro*-tutkimuksissa viitteitä siitä, että aineella saattaisi olla jonkinlaisia hyödyllisiä ominaisuuksia. Erinäisissä tutkimuksissa MSM:lla on havaittu anti-inflammatorisiin ominaisuuksiin liittyviä vaikutuksia; MSM estää prostasykliinin (PGI_2) synteesiä, vaikuttaa hyödyllisesti eikosanoidimetaboliaan ja mahdollisesti sitoo vapaita radikaaleja (Alam & Layman 1983, Beilke ym. 1987, Ezaki ym. 2013).

Kliinisesti metyyliisulfonyylimetaanin on osoitettu hiirillä tehdyssä kokeessa ehkäisevän nivelrikon etenemistä annosriippuvaisesti (Ezaki ym. 2013). Kahdessa 12 viikkoa kestäneessä ihmisillä tehdyssä tutkimuksessa metyyliisulfonyylimetaania käytettiin toisessa annoksella 1500 mg/päivä ja toisessa annoksella 6 g/päivä. Kummassakin tutkimuksessa saatiin tulokseksi kipuindeksillä arvioituna tilastollisesti merkittävä kivun määrän aleneminen ja toisessa tutkimuksessa lisäksi potilaiden fyysinen suoriutuminen parantui (Usha & Naidu 2004, Kim ym. 2006). Debbi tutkimusryhmineen (2011) ei puolestaan saanut tutkimuksessaan MSM- ja plaseboryhmän välille juurikaan eroa useallakaan kipumittarilla tarkasteltuna.

Nykyisten tutkimusten valossa metyyliisulfonyylimetaanin teho osteoartriitin tai sen aiheuttaman kivun hoidossa kaipaa vielä lisäselvityksiä. Tällä

hetkellä myös tuntemus mekanismeista joiden kautta MSM vaikuttaa elimistössä on vielä puutteellinen. Hypoteesina on esitetty, että MSM saattaisi vaurioituneessa nivelessä toimia rikin lähteenä runsaasti rikkiä sisältävien ruston ainesosien synteesissä, mutta kyseistä teoriaa tukevaa näyttöä ei ole.

Metyylisulfonyylimetaanin farmakokineettisiä ominaisuuksia on tutkittu rotilla (Magnuson ym. 2007a). MSM imeytyy suun kautta annosteltuna kohtalaisen nopeasti ja tehokkaasti, konsentraatiomaksimi saavutetaan keskimäärin 2,1 tunnin (t_{max}) kuluttua annostelusta. MSM jakautuu melko tasaisesti elimistöön ja erityyy tehokkaasti pois elimistöstä valtaosin munuaisten erittämänä, puoliintumisajan ($t_{1/2}$) ollessa rotalla 12,2 tuntia. Ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa MSM:n on havaittu suun kautta tapahtuneen annostelun jälkeen kulkeutuvan myös aivoihin ja aivoselkäydinnesteeseen (Rose ym. 2000, Engelke ym. 2005).

Turvallisuus

Metyylisulfonyylimetaanin haittavaikutustutkimukset ovat erimielisiä mahdollisista haitoista. Rotilla tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu MSM:n aiheuttamia haittavaikutuksia, kun metyyliisulfonyylimetaania annosteltiin suun kautta kertaannoksella 2 g/kg tai 1,5 g/kg päivittäin 90 päivän ajan (Horvath ym. 2002). Tiineille rotille annosteltuna suun kautta MSM:a annoksella 1000 mg/kg/päivä tiineyypäivinä 6-20 MSM:n ei todettu aiheuttavan haittavaikutuksia tiineille rotille tai niiden jälkeläisille (Magnuson ym. 2007b). Ezaki tutkimusryhmineen (2013) puolestaan raportoi haittavaikutuksia: kehon ja sisäelinten massan pienenemistä havaittiin rotilla annoksella 0,6 ja 6 g/kg/päivä ja hiirillä annoksella 0,6 g/kg/päivä. Ihmisillä metyyliisulfonyylimetaanin käytön yhteydessä on raportoitu pahoinvointia, ripulia ja päänsärkyä (Barrager ym. 2002).

3 AINEISTO

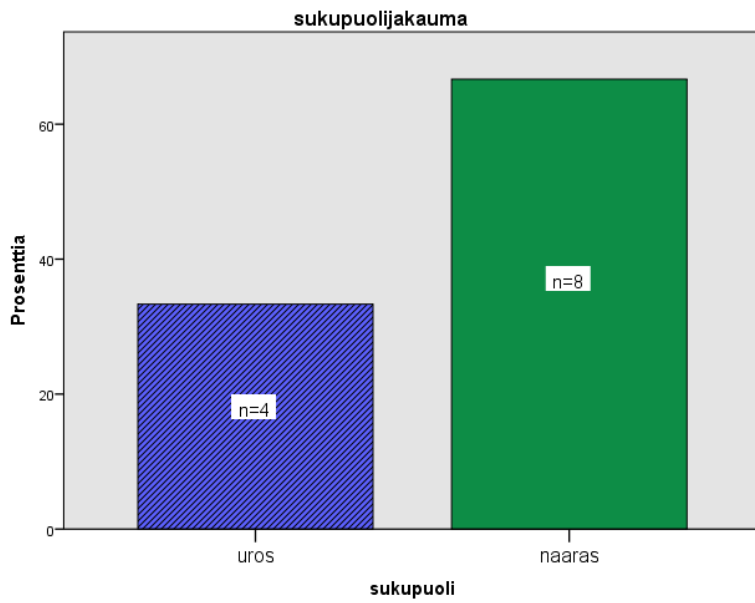
Koirat

Koirat jatkoivat tähän pilottitutkimukseen edellisestä, akupunktioon liittyneestä tutkimuksesta. Edelliseen akupunktiota käsitelleeseen tutkimukseen koiria oli kerätty lehti-ilmoitusten, internet-mainonnan sekä eläinkauppoihin, eläinlääkäriasemille ja koirapuistoihin jaettujen mainosten avulla. Vastanneista 22 koiraa valittiin esikäynnille, jossa koirista otettiin röntgenkuvat nivelrikkodiagnoosin varmistamiseksi sekä tehtiin kliininen yleistutkimus ja otettiin verinäytteet muiden sairauksien poissulkemiseksi. 19 koiraa valittiin tähän ensimmäiseen 4 viikkoa kestäneeseen akupunktio tutkimukseen, josta tullaan raportoimaan kahdessa muussa tiedekunnassamme tehdyssä lisensiaatintutkielmassa. Koska koirat olivat hyvin diagnostisoituja, annettiin koirien omistajille mahdollisuus kokeilla myös toisenlaista hoitoa koiriensa nivelrikkoon ravintolisätutkimuksen kautta.

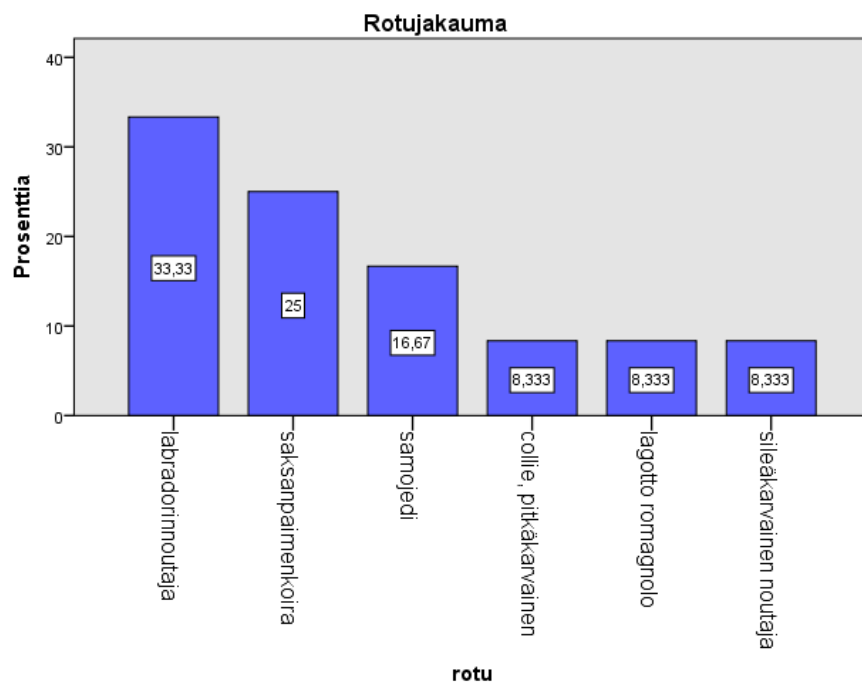
Ravintolisätutkimukseen osallistui 12 koiraa, joka on melko pieni määrä mutta riittävä pilottitutkimuksen toteuttamiseen. Osa koirista oli kuulunut edellisessä akupunktio tutkimuksessa hoitoa saaneeseen ryhmään (n=6) ja osa lumeryhmään (n=6). Ravintolisätutkimuksen alkaessa oli kuitenkin kaikilla akupunktiota edellisessä tutkimuksessa saaneilla koirilla edellisestä akupunktiohoidosta kulunut vähintään 2,5 kuukautta.

Ravintolisätutkimuksen koirat olivat iältään 2-13-vuotiaita (ka. 8,0±SD 3,25 vuotta) ja painoivat 18-38 kg (tutkimuksen alussa ka. 28,5±SD 5,8 kg). Koirien joukossa oli edustettuna sekä uroksia että narttuja, sukupuolijakauma on esitetty kuvassa 5. Tutkimukseen osallistui kuuden eri koirarodun edustajia, rotujakauma on esitetty kuvassa 6. Ravintolisätutkimukseen valituista 12 koirasta 11 jatkoi tutkimuksen loppuun saakka. 1 koira keskeytti tutkimuksesta johtumattomasta syystä (jalan murtuminen).

Ravintolisätutkimukseen hyväksytyt koirat sairastivat diagnosoidusti nivelrikkoa. Omistajien ilmoitusten mukaan 25 %:lla koirista nivelrikko-oireita oli ilmennyt 1-2 vuoden ajan ja 75 %:lla koirista yli 2 vuoden ajan.



Kuva 5. Tutkimukseen osallistuneiden koirien sukupuolijakauma.



Kuva 6. Tutkimukseen osallistuneiden koirien rotu.

Ravintolisävalmiste ja ruoat

Tutkimuksessa käytettiin Nutrolin Nivel-valmistetta (Olini Oy, Espoo, Suomi), jonka Olini Oy toimitti veloitusetta. Ravintolisävalmisteen koostumus on esitetty taulukossa 1. Ravintolisää annosteltiin koirille 13 viikon ajan päivittäin suun kautta pakkauksessa olevan valmistajan antaman annosohjeen mukaisesti. Annosohje on esitetty taulukossa 2. Kyseinen annostelu merkitsee siis tässä tutkimuksessa alle 30 kg painaville koirille kahta tablettia (2200 mg) ja 5 ml öljyä vuorokaudessa. Yli 30 kg painaville valmistetta annosteltiin kolme tablettia (3300 mg) ja 7,5 ml öljyä vuorokaudessa.

Taulukko 1. Tutkimuksessa käytetyn Nutrolin Nivel-valmisteen koostumus.

Koostumus tabletti/ Ingredienser tablett 1100 mg:
glukosamiini HCl/glukosamin HCl 330 mg
kondroitiinisulfaatti/kondroitinsulfat 220 mg
MSM 110mg
krilli/krill (Euphausia superba) 110 mg
C-vitamiini 33 mg
apuaineet/hjälpsubstanser 297 mg
Koostumus kalaöljy/ Ingredienser fiskolja** 2,5ml:
ETA (C20:4) 15 mg
EPA (C20:5) 358 mg
DPA (C22:5) 52 mg
DHA (C22:6) 243 mg
Omega-3 698mg
**lääkelaatu/läkemedelskvalitet (GMP/API)

Taulukko 2. Valmistajan antama ravintolisän vuorokausiannossuositus.

Koiran paino kg	Tabletti 1100 mg	Öljyä ml
5-15	1	2,5
15-30	2	5
30-50	3	7,5
yli 50	4	10

Tutkimuksen aikana koirat söivät tutkimuksen tekijöiden antamaa kuivamuonaa (Belcando Lamb&Rice, Bewital petfood GmbH & Co., Coesfeld, Saksa) joka ei sisältänyt kalajauhoa tai kalaöljyä eli se ei sisältänyt kalaperäisiä omega-3-rasvahappoja. Ruoan sisältö on esitetty taulukossa 3. Tutkimukseen osallistuneista koirista kaksi eivät pystyneet syömään kyseistä ruokaa. Nämä kaksi koira söivät tutkimuksen ajan niiden tavanomaista ruokaa.

Taulukko 3. Koirien tutkimuksen aikana syömän kuivamuonan koostumus ja ravintosisältö

BELCANDO LAMB&RICE			
Koostumus: Riisi (40 %); Lampaanlihajauho (15 %); korkealaatuinen kuivattu kananliha (12,5 %); kauraryyni; siipikarjanrasva; puhdistettu kasviöljy; viinirypäleensiemen josta poistettu öljy; oluthiiva; Chian siemeniä (1,5 %); kuorittu kauralese; pellavansiemenet; hydrolysoitu kananmaks; natriumkloridi; kalium kloridi; Yrttejä (yhteensä 0,2 %: nokkosen lehdet, katkerojuuri, rohtosappi, kamomilla, fenkoli, kumina, misteli, siankärsämö, karhunvatukka); yucca schidigera			
Ravintoaineet (%): proteiini 23,0; raakarasva 12,5; raakatuhka 6,5; raakakuitu 3,2; kosteus 10,0; Ca 1,40; P 0,90; Na 0,30; K 0,50; Mg 0,10			
Ravitsemukselliset lisäaineet (per kg):			
<i>vitamiinit:</i>			
A	13 000 I.E	nikotiinihappo	55 mg
D3	1 300 I.E	Ca-P-pantotenaatti	25 mg
E	130 mg	foolihappo	1,8 mg
B1	12 mg	C	37 mg
B2	15 mg	biotiini	560 mcg
B6	10 mg	koliinikloridi	1 500 mg
B12	225 mcg		
<i>hivenaineet:</i>			
Fe	200 mg	Mn	40 mg
Cu	12 mg	Se	0,15 mg
Zn	150 mg	J	2 mg

4 MENETELMÄT

Koejärjestely

Kyseessä oli sokkouttamaton, kontrolloimaton koejärjestely, jossa oli tarkoituksena verrata kuvailevasti tutkimuksen alku- ja lopputilanteita toisiinsa, case series-tyyppisesti.

Koe alkoi tutkimukseen osallistuvien koirien ja omistajien käynnillä Yliopistollisessa pieneläinsairaalassa, jolloin omistajille opastettiin toimintaohjeet tutkimuksen aikana. Osallistujille jaettiin ravintolisävalmiste, tutkimuksen ajan syötettävä kuivamuona sekä tutkimuksen aikana täytettävät kyselykaavakkeet ohjeineen. Kaikille kokeeseen osallistuville koirille jaettiin ravintolisävalmistetta (Nutrolin Nivel, Olini Oy, Espoo), jota ne söivät ruokansa mukana koko tutkimuksen ajan eli 13 viikkoa taulukossa 2 esitetyn annostusohjeen mukaisesti.

Aloituskäynnillä omistajat myös täyttivät koirastaan ensimmäisen kyselykaavakkeen, jossa kyseltiin koiran yleisestä terveydentilasta ja oireilusta sillä hetkellä. Kaavake sisälsi 23 koiran yleistilaa ja liikkumista käsittelevää kysymystä, joihin kuhunkin oli 5 vastausvaihtoehtoa (0=paras, 4=pahin). Näistä 23 kysymyksestä oli ennaltamääräen valittu 11 kysymystä, joiden perusteella laskettiin koirille omistajien arvioima kroonisen kivun indeksi, validoitu Helsinki Chronic Pain Index (HCPI). Lisäksi kyselykaavake sisälsi kaksi 10 cm pitkää janaa (visual analogue scale, VAS), joihin rastin merkitsemällä omistajan tuli arvioida koiran liikkumavaikeuksia sekä koiran elämänlaatua. Omistajan asettaman rastin mukaan VAS saa arvoja välillä 0-10. Janojen vasen pää kuvasi parasta mahdollista tilannetta ja oikea pää pahinta mahdollista tilannetta. Kaavakkeessa kysyttiin myös koiran kipulääkkeiden ja muiden mahdollisten lääkkeiden käytöstä, ruokahalusta, ihon tai ruuansulatuskanavan ongelmista sekä omistajan mielipidettä hoidosta/tutkimuksesta.

Omistajat täyttivät tällaisen kaavakkeen aloituskerralla, seuraavan kotona yhden viikon kuluttua ja seuraavat 3 kaavaketta kotona yhden kuukauden välein. Muissa paitsi aloituskaavakkeessa oli myös vertailevien kysymysten osuus, jossa

kartoitettiin koiran liikkumista ja käyttäytymistä verrattuna aikaan ennen ravintolisän syöttämistä. Malli tutkimuksessa käytetystä kaavakkeesta löytyy tutkielman luvusta 8 (Liitteet).

Eettisistä syistä varmistettiin jokaiselle koiranomistajalle mahdollisuus koiran kipulääkintään tarvittaessa. Kaikille tutkimukseen osallistuneille koirille määrättiin tarvittaessa käytettäväksi samaa tulehduskipulääkettä; meloksikaami (Metacam-oraalisuspensio) annoksella 0,1 mg/kg/vrk. Mahdollisista kipulääkityksistä omistajia pyydettiin pitämään kirjaa ja niistä myös kysyttiin erikseen kyselykaavakkeissa.

Tutkimukseen osallistuneiden koirien omistajat olivat allekirjoittaneet suostumusasiakirjan koiransa osallistumisesta ravintolisätutkimukseen. Lisäksi koejärjestelyllä oli Helsingin yliopiston Viikin kampuksen tutkimustoiminnan eettisen toimikunnan hyväksyntä. Tutkimukseen osallistuvien koirien omistajilla oli oikeus millä tahansa hetkellä syytä esittämättä keskeyttää koiransa osallistuminen tutkimukseen.

Koska tutkimukseen osallistuvat koirat jatkoivat tähän koejärjestelyyn edellisestä, akupunktiota käsitelleestä tutkimuksesta, ei ravintolisätutkimuksen alkuhetkenä käytetty alkukäynnillä täytettyä lomaketta akupunktion mahdollisen sekoittavan vaikutuksen poissulkemiseksi, vaan ravintolisätutkimuksen alkuhetkeksi valittiin akupunktiotutkimuksen aloitushetki. Akupunktiotutkimuksen alkaessa koirat olivat olleet ilman kipulääkettä 2 viikon ajan, eivätkä ne olleet saaneet muitakaan nivelrikkokipuun vaikuttavia hoitoja, kuten Cartropheniä. Akupunktiotutkimuksen alkuhetkeä pystyttiin käyttämään ravintolisätutkimuksemme alkuhetkenä myös siksi, että tutkimusten kyselykaavakkeet olivat samanlaiset.

Mittauspisteet merkittiin ajanhetkien mukaan seuraavasti: akupunktiotutkimuksen alku ja ravintolisätutkimuksen alkuhetki viikko -16, ravintolisätutkimuksen alkukaavakkeen täyttö ja ravintolisän syöttämisen aloittaminen viikko 0 sekä ravintolisätutkimuksen loppu viikko 13.

Tulosmittarit

Tulosmittareina ravintolisätutkimuksessa käytettiin Helsinki Chronic Pain Indexiä (HCPI) sekä kahta eri visual analogue scale-janaa (VAS). HCPI on koirien kroonisen kivun mittaamiseen validoitu indeksi, joka lasketaan edellä selostetulla tavalla (Hielm-Björkman ym. 2003, Hielm-Björkman ym. 2009). HCPI:n arvot vaihtelevat välillä 0-44. Arvot 0-6 merkitsevät että koiralla ei ole kroonista kipua, arvot 7-11 ovat tulkinnallisesti harmaata aluetta ja arvot yli 12 merkitsevät että koiralla on kroonista kipua.

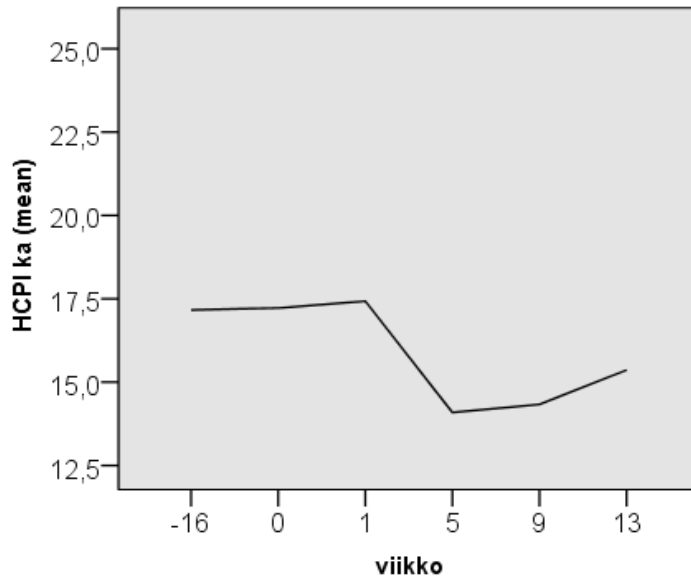
Käytetyt VAS-janat mittasivat koirien liikkumista ja elämänlaatua omistajien arvioimana. VAS-arvojen määrittäminen on kuvattu edellä koejärjestelyjen yhteydessä. VAS-janat eivät ole loppuun asti validoituja koirilla, mutta kuitenkin tunnetusti käytettyjä.

Tilastolliset menetelmät

Muuttujien normalisuus testattiin sekä Kolmogorov-Smirnovin testillä että Shapiro-Wilkin testillä. Muuttujat olivat normaalisti jakautuneita ($p < 0,05$). Muuttujien alku- ja lopputilanteita verrattiin toisiinsa parillisten muuttujien T-testillä ja tulosten katsottiin olevan tilastollisesti merkitseviä kun $p < 0,05$.

5 TULOKSET

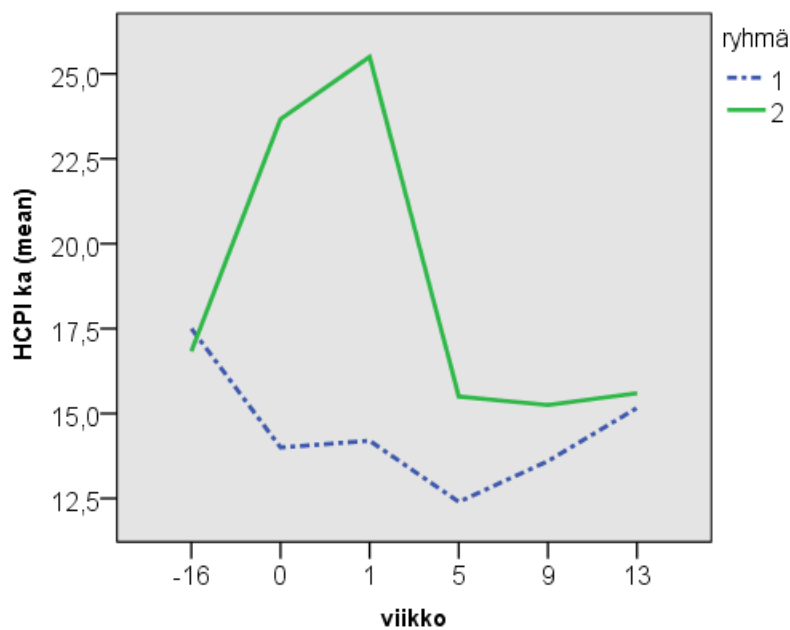
Tutkimuksen lopun HCPI-arvo aleni tilastollisesti merkittävästi ($P=0,048$) tutkimuksen alkuhetkeen (vko -16) verrattuna. Akupunktio tutkimuksessa akupunktiohoitoa saaneilla koirilla HCPI-arvo oli ravintolisän syönnin aloitushetkellä (vko 0) alhaisempi kuin aiemmassa tutkimuksessa plaseboryhmään kuuluneilla koirilla ja aiemmin akupunktioita saaneilla koirilla arvo myös pysyi huomattavasti alhaisempana koko ravintolisätutkimuksen ajan plasebokoiriin verrattuna. HCPI-arvon muutos ajan suhteen on esitetty kuvissa 7 ja 8.



Kuva 7. Kaikkien koirien Helsinki Chronic Pain Index-arvot tutkimuksen aikana.

Viikkosta -16 viikkoon -13 koirat osallistuivat edeltävään akupunktio tutkimukseen.

Viikkojen -13 ja 0 välillä koirat eivät saaneet akupunktiohoitoa. Viikkoina 0-13 koirat saivat ravintolisävalmistetta.



Kuva 8. Koirien Helsinki Chronic Pain Index-arvot tutkimuksen aikana esitettynä edeltävän tutkimuksen ryhmien suhteen.

Ryhmä 1= edellisessä tutkimuksessa akupunktiota saaneet koirat, ryhmä 2= edellisessä tutkimuksessa lumeryhmään kuuluneet koirat.

Myös sekä liikunta- että elämänlaatu-VAS alenivat tutkimuksen aikana, mutta kyseiset muutokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Kaikkien tulospittareiden arvot on havainnollistettu taulukossa 4.

Yhdelläkään koiralla ei havaittu testattavaan valmisteeseen liittyviä vakavia haittavaikutuksia tutkimuksen aikana. Ennen akupunktio tutkimuksen alkua (vko -16) koirat olivat olleet 2 viikkoa kipulääkkeettä. Yhteensä kuusi omistajaa ilmoitti käyttäneensä koiralleen kipulääkettä ravintolisäjaksen aikana. Näistä neljällä koiralla kipulääkkeiden käyttö rajoittui 1-3 viikon jaksoon 1-7 kertaa viikossa tapahtuneella annostelulla ja kahdella koiralla kipulääkettä käytettiin miltei koko ravintolisäjaksen ajan. Koirien lääkitykset sijoittuvat eri vaiheisiin ravintolisäjaksos. Kipulääkettä lyhyen jakson saaneista koirista kaksi oli kuulunut edellisen akupunktio tutkimuksen lumeryhmään ja kaksi hoitoryhmään. Kipulääkettä ravintolisäjaksen aikana säännöllisemmin saaneista koirista toinen oli kuulunut akupunktio tutkimuksen lumeryhmään ja toinen akupunktiohoitoa saaneeseen ryhmään.

Taulukko 4. Tulosuuttujat viikolla -16 ja tutkimuksen lopussa.

P-arvo kuvastaa muutoksen merkitsevyyttä näiden kahden arviointipisteen välillä.

Muuttuja	Alussa		Lopussa		alku-loppu P-arvo
	N	ka (±SD)	N	ka (±SD)	
HCPI	11	17,82 (±2,75)	11	15,36 (±4,84)	0,048
Liikunta-VAS	11	5,88 (±1,39)	11	5,34 (±1,63)	0,302
Elämänlaatu-VAS	11	4,95 (±1,81)	11	4,69 (±1,89)	0,566

6 POHDINTA

Tuloksissamme saatiin esiin HCPI-arvon alentuminen tutkimuksen aikana ravintolisää nauttineilla koirilla, mikä viittaa kroonisen nivelrikkokivun vähenemiseen. Tarkasteltaessa erikseen HCPI-arvojen muutoksia edellisen akupunktiotutkimuksen eri ryhmien suhteen oli havaittavissa että akupunktiohoitoa edellisessä tutkimuksessa saaneilla koirilla HCPI-arvot olivat selvästi alhaisemmat ravintolisän annostelun alkaessa ja koko tutkimuksen ajan verrattuna edellisessä tutkimuksessa lumeryhmään kuuluneisiin koiriin. Tämä voi johtua jonkinlaisista akupunktiohoidon jälkivaikutuksista, jotka tosin ovat epätodennäköisiä koska ravintolisän annostelun alkaessa akupunktiohoitoa saaneilla edellisistä akupunktiohoidoista oli kulunut vähintään 2,5 kuukautta. Kyseessä voi olla myös koirien omistajien ravintolisään kohdistamien ennako-oletusten vaikutus kyselykaavakkeisiin vastaamiseen tai ravintolisän käyttöön liittyvä, omistajiin vaikuttava lumevaikutus. Myös kahdessa muussa muuttujassa todettiin liikkumisen ja elämänlaadun paranemisesta indikoivat VAS-arvojen alenemiset, mutta VAS-arvojen muutokset eivät olleet tilastollisesti merkittäviä. Huomionarvoista on se, että tilastollisesti merkittävä muutos saatiin esiin ainoassa kroonisen kivun mittaamiseen validoidussa muuttujassa ja näinkin pienellä koiramäärällä.

Pilottitutkimuksemme on tietääkseni ensimmäinen kerta kun koiralla testataan nivelriikon ja nivelrikkokivun hoitoon yhdistelmäravintolisävalmistetta, joka sisältää sekä omega-3-rasvahappoja, glukosamiinivetykloridia, kondroitiinisulfaattia, metyyliisulfonyylimetaania että C-vitamiinia. Muissa, yksittäisiä ravintolisäaineita testanneissa tutkimuksissa on kuitenkin saatu samantyyppisiä, kroonisen kivun vähenemiseen viittaavia tuloksia omega-3-rasvahappojen suhteen (Fritsch ym. 2010, Hielm-björkman ym. 2012), glukosamiinin, kondroitiinisulfaati ja C-vitamiinin suhteen (McCarthy ym. 2007) sekä ihmisillä metyyliisulfonyylimetaanin suhteen (Usha & Naidu 2004, Kim ym. 2006). Siltä osin kuin kirjallisuudesta on saatavilla tietoa näiden eri aineiden annostasoista, oli tutkimuksemme annostasot glukosamiinin, kondroitiinin ja omega-3-rasvahappojen suhteen samaa suuruusluokkaa kuin aiemmin tehdyissä tutkimuksissakin (Lee ym. 1985, Endres ym. 1989, Kremer ym. 1995, Neil ym. 2005,

McCarthy ym. 2007, Hansen ym. 2008, Meulytzer ym. 2008, Gruenwald ym. 2009, Gupta ym. 2012). Ravintolisätutkimuksessamme käytetty ravintolisävalmiste ei aiheuttanut koirille haittavaikutuksia, eikä muissakaan näitä ravintolisäaineita testanneissa tutkimuksissa ole raportoitu merkittävästä haittavaikutuksista.

Ravintolisätutkimukseen osallistuneiden koirien määrä olisi saanut olla suurempi, mutta katson että tämäkin koiramäärä juuri ja juuri riitti pilottitutkimuksen tarpeisiin. Koirien valinnassa saattoi myös tapahtua vinoutumista, koska akupunktioitutkimuksen jälkeen kiinnostuneet koiranomistajat saivat koiransa kanssa jatkaa ravintolisätutkimukseen. Koska koirat asuivat kotioiloissa, ei voida sulkea pois niiden elinoloissa tapahtuneiden muutosten (esim. liikunnan määrän tai aktiviteettityyppien muutos) vaikutusta tutkimuksen lopputulokseen. Tutkimuksen aikana koiran syömän ravinnon vaikutus kuitenkin pyrittiin ottamaan huomioon ja siksi kaikille omistajille jaettiin samaa ruokaa syötettäväksi koiralle tutkimuksen aikana. Kaksi koiraakin ei pystynyt tässä tutkimuksessa noudattamaan yhteistä ruokavaliota. Myös ravintolisän ohjeiden mukainen annostelu oli koirien omistajien vastuulla. Koirilta olisi myös voitu säännöllisesti ottaa verinäytteet ja niistä lopulta verrata alku- ja lopputilanteen välillä esimerkiksi seerumin rasvahappopitoisuuksia ja näin varmistua että koirat ovat ravintolisävalmistetta saaneet. Vuodenajalla on myös saattanut olla vaikutusta tuloksiin. Tutkimushan toteutettiin lokakuun ja tammikuun välillä, ja on mahdollista että kylmenevä ilma vaikuttaa nivelrikon oireisiin negatiivisesti.

Koska tutkimuksemme perusteella näyttää siltä, että yhdistelmäravintolisän syöttäminen nivelrikosta kärsiville koirille vähentää niiden kroonista kipua ja täten ravintolisän käytöstä saattaisi olla hyötyä nivelrikon hoidossa, tarvitaan tulevaisuudessa ehdottomasti kontrolloitu, sokkoutettu ja suuremmalla koiramäärällä toteutettu laajempi kliininen tutkimus tämän suuntaa-antavan tuloksen varmistamiseksi.

7 KIITOKSET

Kiitos ohjaajilleni Anna Hielm-Björkmanille sekä Mikko Griinarille työni hyvästä ohjaamisesta ja kommentteista. Kiitos myös klinikkaryhmälleni F2 vertaistuesta lisensointityön teon aikana. Tahdon myös kiittää perhettäni ja erityisesti äitiäni tutkielmani oikolukemisesta ja kommentoinnista.

8 KIRJALLISUUSLUETTELO

Adebowale A, Du J, Liang Z, Leslie JL, Eddington ND. The bioavailability and pharmacokinetics of glucosamine hydrochloride and low molecular weight chondroitin sulfate after single and multiple doses to beagle dogs. *Biopharm Drug Dispos.* 2002;23(6):217-225.

Aghazadeh-Habashi A, Sattari S, Pasutto F, Jamali F. Single dose pharmacokinetics and bioavailability of glucosamine in the rat. *J Pharm Pharm Sci.* 2002;5(2):181-184.

Akizuki S, Mow VC, Muller F, Pita JC, Howell DS. Tensile properties of human knee joint cartilage. II. Correlations between weight bearing and tissue pathology and the kinetics of swelling. *J Orthop Res.* 1987;5(2):173-186.

Alam SS, Layman DL. Dimethyl sulfoxide inhibition of prostacyclin production in cultured aortic endothelial cells. *Ann N Y Acad Sci.* 1983;411:318-320.

Altman RD, Tenenbaum J, Latta L, Riskin W, Blanco LN, Howell DS. Biomechanical and biochemical properties of dog cartilage in experimentally induced osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1984;43(1):83-90.

Anderson MA, Slater MR, Hammad TA. Results of a survey of small-animal practitioners on the perceived clinical efficacy and safety of an oral nutraceutical. *Prev Vet Med.* 1999;38(1):65-73.

Aoki H, Hisada T, Ishizuka T, Utsugi M, Kawata T, Shimizu Y. Resolvin E1 dampens airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine model of asthma. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;367(2):509-515.

Arita M, Yoshida M, Hong S, Tjonahen E, Glickman JN, Petasis NA. Resolvin E1, an endogenous lipid mediator derived from omega-3 eicosapentaenoic acid, protects against 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(21):7671-7676.

Barrager E, Veltmann JR, Jr, Schauss AG, Schiller RN. A multicentered, open-label trial on the safety and efficacy of methylsulfonylmethane in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Altern Complement Med.* 2002;8(2):167-173.

Barthe L, Woodley J, Lavit M, Przybylski C, Philibert C, Houin G. In vitro intestinal degradation and absorption of chondroitin sulfate, a glycosaminoglycan drug. *Arzneimittelforschung.* 2004;54(5):286-292.

Bassleer C, Rovati L, Franchimont P. Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritic articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998a;6(6):427-434.

Bassleer CT, Combal JP, Bougaret S, Malaise M. Effects of chondroitin sulfate and interleukin-1 beta on human articular chondrocytes cultivated in clusters. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998b;6(3):196-204.

Beilke MA, Collins-Lech C, Sohnle PG. Effects of dimethyl sulfoxide on the oxidative function of human neutrophils. *J Lab Clin Med*. 1987;110(1):91-96.

Bucsi L, Poor G. Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6 Suppl A:31-36.

Byron CR, Orth MW, Venta PJ, Lloyd JW, Caron JP. Influence of glucosamine on matrix metalloproteinase expression and activity in lipopolysaccharide-stimulated equine chondrocytes. *Am J Vet Res*. 2003;64(6):666-671.

Calder PC. Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc Nutr Soc*. 2002;61(3):345-358.

Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(3):645-662.

Campbell IK, Roughley PJ, Mort JS. The action of human articular-cartilage metalloproteinase on proteoglycan and link protein. Similarities between products of degradation in situ and in vitro. *Biochem J*. 1986;237(1):117-122.

Clark AG, Rohrbaugh AL, Otterness I, Kraus VB. The effects of ascorbic acid on cartilage metabolism in guinea pig articular cartilage explants. *Matrix Biol*. 2002;21(2):175-184.

Conte A, Volpi N, Palmieri L, Bahous I, Ronca G. Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. *Arzneimittelforschung*. 1995;45(8):918-925.

Curtis CL, Hughes CE, Flannery CR, Little CB, Harwood JL, Caterson B. N-3 Fatty Acids Specifically Modulate Catabolic Factors Involved in Articular Cartilage Degradation. *J Biol Chem*. 2000;275(2):721-724.

Cs-Szabo G, Melching LI, Roughley PJ, Glant TT. Changes in messenger RNA and protein levels of proteoglycans and link protein in human osteoarthritic cartilage samples. *Arthritis Rheum*. 1997;40(6):1037-1045.

Das UN. Essential fatty acids: biochemistry, physiology and pathology. *Biotechnol J*. 2006;1(4):420-439.

Debbi EM, Agar G, Fichman G, Ziv YB, Kardosh R, Halperin N ym. Efficacy of methylsulfonylmethane supplementation on osteoarthritis of the knee: a randomized controlled study. *BMC Complement Altern Med*. 2011;11:50.

Dodge GR, Jimenez SA. Glucosamine sulfate modulates the levels of aggrecan and matrix metalloproteinase-3 synthesized by cultured human osteoarthritis articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11(6):424-432.

Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG. Some basic facts and concepts. *Teoksessa: Textbook of veterinary anatomy*. 2. p. Saunders, Yhdysvallat 2002: 1-31.

Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, van der Meer JW ym. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med*. 1989;320(5):265-271.

Engelke UF, Tangerman A, Willemsen MA, Moskau D, Loss S, Mudd SH ym. Dimethyl sulfone in human cerebrospinal fluid and blood plasma confirmed by one-dimensional (1)H and two-dimensional (1)H-(13)C NMR. *NMR Biomed*. 2005;18(5):331-336.

Ezaki J, Hashimoto M, Hosokawa Y, Ishimi Y. Assessment of safety and efficacy of methylsulfonylmethane on bone and knee joints in osteoarthritis animal model. *J Bone Miner Metab*. 2013;31(1):16-25.

Farahat MN, Yanni G, Poston R, Panayi GS. Cytokine expression in synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(12):870-875.

Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Walker AM, Meenan RF. Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1988;109(1):18-24.

Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1992;116(7):535-539.

Fenton JI, Chlebek-Brown KA, Caron JP, Orth MW. Effect of glucosamine on interleukin-1-conditioned articular cartilage. *Equine Vet J Suppl*. 2002;(34)(34):219-223.

Fenton JI, Chlebek-Brown KA, Peters TL, Caron JP, Orth MW. Glucosamine HCl reduces equine articular cartilage degradation in explant culture. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000;8(4):258-265.

Fritsch DA, Allen TA, Dodd CE, Jewell DE, Sixby KA, Leventhal PS ym. A multicenter study of the effect of dietary supplementation with fish oil omega-3 fatty acids on carprofen dosage in dogs with osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc*. 2010;236(5):535-539.

Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science*. 2001;294(5548):1871-1875.

Galarraga B, Ho M, Youssef HM, Hill A, McMahon H, Hall C ym. Cod liver oil (n-3 fatty acids) as a non-steroidal anti-inflammatory drug sparing agent in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(5):665-669.

Grimminger F, Wahn H, Mayer K, Kiss L, Walmrath D, Seeger W. Impact of arachidonic versus eicosapentaenoic acid on exotoxin-induced lung vascular leakage: relation to 4-series versus 5-series leukotriene generation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(2):513-519.

Gruenewald J, Petzold E, Busch R, Petzold HP, Graubaum HJ. Effect of glucosamine sulfate with or without omega-3 fatty acids in patients with osteoarthritis. *Adv Ther*. 2009;26(9):858-871.

Gupta RC, Canerdy TD, Lindley J, Konemann M, Minniear J, Carroll BA ym. Comparative therapeutic efficacy and safety of type-II collagen (uc-II), glucosamine and chondroitin in arthritic dogs: Pain evaluation by ground force plate. *J Anim Physiol Anim Nutr*. 2012;96(5):770-777.

Hall JA, Henry LR, Jha S, Skinner MM, Jewell DE, Wander RC. Dietary (n-3) fatty acids alter plasma fatty acids and leukotriene B synthesis by stimulated neutrophils from healthy geriatric Beagles. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005;73(5):335-341.

Hall JA, Picton RA, Skinner MM, Jewell DE, Wander RC. The (n-3) fatty acid dose, independent of the (n-6) to (n-3) fatty acid ratio, affects the plasma fatty acid profile of normal dogs. *J Nutr*. 2006;136(9):2338-2344.

Hansen RA, Harris MA, Pluhar GE, Motta T, Brevard S, Ogilvie GK ym. Fish oil decreases matrix metalloproteinases in knee synovia of dogs with inflammatory joint disease. *J Nutr Biochem*. 2008;19(2):101-108.

Hauselmann HJ, Oppliger L, Michel BA, Stefanovic-Racic M, Evans CH. Nitric oxide and proteoglycan biosynthesis by human articular chondrocytes in alginate culture. *FEBS Lett*. 1994;352(3):361-364.

Healy DA, Wallace FA, Miles EA, Calder PC, Newsholm P. Effect of low-to-moderate amounts of dietary fish oil on neutrophil lipid composition and function. *Lipids*. 2000;35(7):763-768.

Hielm-Björkman A. Assessment of chronic pain and evaluation of three complementary therapies (gold implants, green lipped mussel and a homeopathic combination preparation) for canine osteoarthritis, using randomized, controlled, double-blind study designs [väitöskirja]. Helsingin yliopisto, 2007.

Hielm-Björkman AK, Rita H, Tulamo RM. Psychometric testing of the Helsinki chronic pain index by completion of a questionnaire in Finnish by owners of dogs with chronic signs of pain caused by osteoarthritis. *Am J Vet Res.* 2009;70(6):727-734.

Hielm-Björkman AK, Kuusela E, Liman A, Markkola A, Saarto E, Huttunen P ym. Evaluation of methods for assessment of pain associated with chronic osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2003;222(11):1552-1558.

Hielm-Björkman A, Roine J, Elo K, Lappalainen A, Junnila J, Laitinen-Vapaavuori O. An un-commissioned randomized, placebo-controlled double-blind study to test the effect of deep sea fish oil as a pain reliever for dogs suffering from canine OA. *BMC Vet Res.* 2012;8:157.

Horvath K, Noker PE, Somfai-Relle S, Glavits R, Financsek I, Schauss AG. Toxicity of methylsulfonylmethane in rats. *Food Chem Toxicol.* 2002;40(10):1459-1462.

Ibrahim A, Gilzad-kohan MH, Aghazadeh-Habashi A, Jamali F. Absorption and bioavailability of glucosamine in the rat. *J Pharm Sci.* 2012;101(7):2574-2583.

Imagawa K, de Andres MC, Hashimoto K, Pitt D, Itoi E, Goldring MB ym. The epigenetic effect of glucosamine and a nuclear factor-kappa B (NF-kB) inhibitor on primary human chondrocytes--implications for osteoarthritis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;405(3):362-367.

Impellizeri JA, Tetrick MA, Muir P. Effect of weight reduction on clinical signs of lameness in dogs with hip osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc.* 2000;216(7):1089-1091.

Innes JF, Little CB, Hughes CE, Caterson B. Products resulting from cleavage of the interglobular domain of aggrecan in samples of synovial fluid collected from dogs with early- and late-stage osteoarthritis. *Am J Vet Res.* 2005;66(10):1679-1685.

Jin M, Satsu H, Yamada K, Hisada N, Totsuka M, Shimizu M. Permeation of disaccharides derived from chondroitin sulfate through human intestinal Caco-2 cell monolayers via the paracellular pathway. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2010;74(6):1243-1249.

Johnston SA. Osteoarthritis. Joint anatomy, physiology, and pathobiology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1997;27(4):699-723.

Johnston SA, McLaughlin RM, Budsberg SC. Nonsurgical management of osteoarthritis in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2008;38(6):1449-1470.

Kealy RD, Lawler DF, Ballam JM, Lust G, Biery DN, Smith GK ym. Evaluation of the effect of limited food consumption on radiographic evidence of osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2000;217(11):1678-1680.

Kew S, Mesa MD, Tricon S, Buckley R, Minihane AM, Yaqoob P. Effects of oils rich in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on immune cell composition and function in healthy humans. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(4):674-681.

Kim LS, Axelrod LJ, Howard P, Buratovich N, Waters RF. Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14(3):286-294.

Kore AM. Toxicology of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1990;20(2):419-430.

Kraus VB, Huebner JL, Stabler T, Flahiff CM, Setton LA, Fink C ym. Ascorbic acid increases the severity of spontaneous knee osteoarthritis in a guinea pig model. *Arthritis Rheum.* 2004;50(6):1822-1831.

Kremer JM, Jubiz W, Michalek A, Rynes RI, Bartholomew LE, Bigaouette J ym. Fish-oil fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. A double-blinded, controlled, crossover study. *Ann Intern Med.* 1987;106(4):497-503.

Kremer JM, Lawrence DA, Petrillo GF, Litts LL, Mullaly PM, Rynes RI ym. Effects of high-dose fish oil on rheumatoid arthritis after stopping nonsteroidal antiinflammatory drugs. Clinical and immune correlates. *Arthritis Rheum.* 1995;38(8):1107-1114.

Largo R, Alvarez-Soria MA, Diez-Ortego I, Calvo E, Sanchez-Pernaute O, Egido J ym. Glucosamine inhibits IL-1beta-induced NFkappaB activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003;11(4):290-298.

LeBlanc CJ, Horohov DW, Bauer JE, Hosgood G, Mauldin GE. Effects of dietary supplementation with fish oil on in vivo production of inflammatory mediators in clinically normal dogs. *Am J Vet Res.* 2008;69(4):486-493.

Lee TH, Hoover RL, Williams JD, Sperling RI, Ravalese J,3rd, Spur BW ym. Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *N Engl J Med.* 1985;312(19):1217-1224.

Lima-Garcia JF, Dutra RC, da Silva K, Motta EM, Campos MM, Calixto JB. The precursor of resolvin D series and aspirin-triggered resolvin D1 display anti-hyperalgesic properties in adjuvant-induced arthritis in rats. *Br J Pharmacol.* 2011;164(2):278-293.

Linster CL, Van Schaftingen E. Vitamin C. Biosynthesis, recycling and degradation in mammals. *FEBS J.* 2007;274(1):1-22.

Lippiello L, Woodward J, Karpman R, Hammad TA. In vivo chondroprotection and metabolic synergy of glucosamine and chondroitin sulfate. *Clin Orthop Relat Res.* 2000;(381)(381):229-240.

Machlin LJ, Bendich A. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. *FASEB J.* 1987;1(6):441-445.

Magnuson BA, Appleton J, Ames GB. Pharmacokinetics and distribution of [35S]methylsulfonylmethane following oral administration to rats. *J Agric Food Chem.* 2007a;55(3):1033-1038.

Magnuson BA, Appleton J, Ryan B, Matulka RA. Oral developmental toxicity study of methylsulfonylmethane in rats. *Food Chem Toxicol.* 2007b;45(6):977-984.

Malemud CJ, Papay RS, Hering TM, Holderbaum D, Goldberg VM, Haqqi TM. Phenotypic modulation of newly synthesized proteoglycans in human cartilage and chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 1995;3(4):227-238.

Maroudas A, Bayliss MT, Venn MF. Further studies on the composition of human femoral head cartilage. *Ann Rheum Dis.* 1980;39(5):514-523.

Martel-Pelletier J, McCollum R, Fujimoto N, Obata K, Cloutier JM, Pelletier JP. Excess of metalloproteases over tissue inhibitor of metalloprotease may contribute to cartilage degradation in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Lab Invest.* 1994;70(6):807-815.

Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP. Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Teoksessa: Koopman WJ, Moreland LW (toim.) Arthritis and allied conditions.* 15. p. Lippincott Williams & Wilkins, Yhdysvallat 2005: 2199-2226.

McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y, Hannan MT, Aliabadi P, Weissman B ym. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum.* 1996;39(4):648-656.

McCarthy G, O'Donovan J, Jones B, McAllister H, Seed M, Mooney C. Randomised double-blind, positive-controlled trial to assess the efficacy of glucosamine/chondroitin sulfate for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet J.* 2007;174(1):54-61.

McDevitt CA, Muir H. Biochemical changes in the cartilage of the knee in experimental and natural osteoarthritis in the dog. *J Bone Joint Surg Br.* 1976;58(1):94-101.

McDevitt C, Gilbertson E, Muir H. An experimental model of osteoarthritis; early morphological and biochemical changes. *J Bone Joint Surg Br.* 1977;59(1):24-35.

McNamara PS, Barr SC, Erb HN. Hematologic, hemostatic, and biochemical effects in dogs receiving an oral chondroprotective agent for thirty days. *Am J Vet Res.* 1996;57(9):1390-1394.

McNamara PS, Johnston SA, Todhunter RJ. Slow-acting, disease-modifying osteoarthritis agents. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1997;27(4):863-881.

Meacock SC, Bodmer JL, Billingham ME. Experimental osteoarthritis in guinea-pigs. *J Exp Pathol (Oxford)*. 1990;71(2):279-293.

Meulyzer M, Vachon P, Beaudry F, Vinardell T, Richard H, Beauchamp G ym. Comparison of pharmacokinetics of glucosamine and synovial fluid levels following administration of glucosamine sulphate or glucosamine hydrochloride. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(9):973-979.

Moore GE, Burkman KD, Carter MN, Peterson MR. Causes of death or reasons for euthanasia in military working dogs: 927 cases (1993-1996). *J Am Vet Med Assoc*. 2001;219(2):209-214.

Moreau M, Troncy E, Del Castillo JR, Bedard C, Gauvin D, Lussier B. Effects of feeding a high omega-3 fatty acids diet in dogs with naturally occurring osteoarthritis. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2012; Jul 14.

Morreale P, Manopulo R, Galati M, Boccanera L, Saponati G, Bocchi L. Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1996;23(8):1385-1391.

Mroz PJ, Silbert JE. Effects of [3H]glucosamine concentration on [3H]chondroitin sulphate formation by cultured chondrocytes. *Biochem J*. 2003;376(Pt 2):511-515.

Murrell GA, Jang D, Williams RJ. Nitric oxide activates metalloprotease enzymes in articular cartilage. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;206(1):15-21.

Neil KM, Caron JP, Orth MW. The role of glucosamine and chondroitin sulfate in treatment for and prevention of osteoarthritis in animals. *J Am Vet Med Assoc*. 2005;226(7):1079-1088.

Newton R, Kuitert LM, Bergmann M, Adcock IM, Barnes PJ. Evidence for involvement of NF-kappaB in the transcriptional control of COX-2 gene expression by IL-1beta. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;237(1):28-32.

Nielsen GL, Faarvang KL, Thomsen BS, Teglbjaerg KL, Jensen LT, Hansen TM ym. The effects of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double blind trial. *Eur J Clin Invest*. 1992;22(10):687-691.

Obata T, Nagakura T, Masaki T, Maekawa K, Yamashita K. Eicosapentaenoic acid inhibits prostaglandin D2 generation by inhibiting cyclo-oxygenase-2 in cultured human mast cells. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(8):1129-1135.

Pacifici M, Iozzo RV. Remodeling of the rough endoplasmic reticulum during stimulation of procollagen secretion by ascorbic acid in cultured chondrocytes. A biochemical and morphological study. *J Biol Chem*. 1988;263(5):2483-2492.

Palmer RM, Hickery MS, Charles IG, Moncada S, Bayliss MT. Induction of nitric oxide synthase in human chondrocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993;193(1):398-405.

Palmieri L, Conte A, Giovannini L, Lualdi P, Ronca G. Metabolic fate of exogenous chondroitin sulfate in the experimental animal. *Arzneimittelforschung*. 1990;40(3):319-323

Panula HE, Hyttinen MM, Arokoski JP, Langsjo TK, Pelttari A, Kiviranta I ym. Articular cartilage superficial zone collagen birefringence reduced and cartilage thickness increased before surface fibrillation in experimental osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1998;57(4):237-245.

Pearson TW, Dawson HJ, Lackey HB. Natural occurring levels of dimethyl sulfoxide in selected fruits, vegetables, grains, and beverages. *J Agric Food Chem*. 1981;29(5):1089-1091.

Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Malemud CJ. Canine osteoarthritis: effects of endogenous neutral metalloproteoglycanases on articular cartilage proteoglycans. *J Orthop Res*. 1988;6(3):379-388.

Pelletier JP, Mineau F, Ranger P, Tardif G, Martel-Pelletier J. The increased synthesis of inducible nitric oxide inhibits IL-1ra synthesis by human articular chondrocytes: possible role in osteoarthritic cartilage degradation. *Osteoarthritis Cartilage*. 1996;4(1):77-84.

Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Altman RD, Ghandur-Mnaymneh L, Howell DS, Woessner JF, Jr. Collagenolytic activity and collagen matrix breakdown of the articular cartilage in the Pond-Nuki dog model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 1983;26(7):866-874.

Peregoy J, Wilder FV. The effects of vitamin C supplementation on incident and progressive knee osteoarthritis: a longitudinal study. *Public Health Nutr*. 2011;14(4):709-715.

Peterson LD, Jeffery NM, Thies F, Sanderson P, Newsholme EA, Calder PC. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids alter rat spleen leukocyte fatty acid composition and prostaglandin E2 production but have different effects on lymphocyte functions and cell-mediated immunity. *Lipids*. 1998;33(2):171-180.

Renberg WC. Pathophysiology and management of arthritis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2005;35(5):1073-1091.

- Richardson DC, Zentek J, Hazewinkel HAW, Toll PW, Zicker SC. Developmental orthopedic disease in dogs. Teoksessa: Hand MS, Thatcher CD, Remillard RL, Roudebush P (toim.) Small Animal Clinical Nutrition. 4.p. Mark Morris Institute, Yhdysvallat 2000:505-524.
- Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. Osteoarthritis Cartilage. 1998;6 Suppl A:14-21.
- Rose SE, Chalk JB, Galloway GJ, Doddrell DM. Detection of dimethyl sulfone in the human brain by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy. Magn Reson Imaging. 2000;18(1):95-98.
- Ross MH, Pawlina W. Cartilage. Teoksessa: Ross MH (toim.) Histology: a text and atlas. 5. p. Lippincott Williams & Wilkins, Yhdysvallat 2006: 182-201.
- Roush JK, Dodd CE, Fritsch DA, Allen TA, Jewell DE, Schoenherr WD ym. Multicenter veterinary practice assessment of the effects of omega-3 fatty acids on osteoarthritis in dogs. J Am Vet Med Assoc. 2010a;236(1):59-66.
- Roush JK, Cross AR, Renberg WC, Dodd CE, Sixby KA, Fritsch DA ym. Evaluation of the effects of dietary supplementation with fish oil omega-3 fatty acids on weight bearing in dogs with osteoarthritis. J Am Vet Med Assoc. 2010b;236(1):67-73.
- Sandy JD, Gamett D, Thompson V, Verscharen C. Chondrocyte-mediated catabolism of aggrecan: aggrecanase-dependent cleavage induced by interleukin-1 or retinoic acid can be inhibited by glucosamine. Biochem J. 1998;335 (Pt 1)(Pt 1):59-66.
- Schoenherr WD, Roudebush P, Swecker WS. Use of fatty acids in inflammatory disease. Teoksessa: Hand MS, Thatcher CD, Remillard RL, Roudebush P (toim.) Small Animal Clinical Nutrition. 4.p. Mark Morris Institute, Yhdysvallat 2000: 907-921.
- Schulz KS. Diseases of the joints. Teoksessa: Fossum TW (toim.) Small animal surgery. 4. p. Mosby, Canada 2013: 1215-1374.
- Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. Nat Rev Immunol. 2008;8(5):349-361.
- Setnikar I, Giachetti C, Zanol G. Absorption, distribution and excretion of radioactivity after a single intravenous or oral administration of [¹⁴C] glucosamine to the rat. Pharmatherapeutica. 1984;3(8):538-550.
- Setnikar I, Giacchetti C, Zanol G. Pharmacokinetics of glucosamine in the dog and in man. Arzneimittelforschung. 1986;36(4):729-735.
- Setnikar I, Palumbo R, Canali S, Zanol G. Pharmacokinetics of glucosamine in man. Arzneimittelforschung. 1993;43(10):1109-1113.

- Shikhman AR, Kuhn K, Alaaeddine N, Lotz M. N-acetylglucosamine prevents IL-1 beta-mediated activation of human chondrocytes. *J Immunol.* 2001;166(8):5155-5160.
- Smith GK, Paster ER, Powers MY, Lawler DF, Biery DN, Shofer FS ym. Lifelong diet restriction and radiographic evidence of osteoarthritis of the hip joint in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2006;229(5):690-693.
- Stabler TV, Kraus VB. Ascorbic acid accumulates in cartilage in vivo. *Clin Chim Acta.* 2003;334(1-2):157-162.
- Stadler J, Stefanovic-Racic M, Billiar TR, Curran RD, McIntyre LA, Georgescu HI ym. Articular chondrocytes synthesize nitric oxide in response to cytokines and lipopolysaccharide. *J Immunol.* 1991;147(11):3915-3920.
- Stockwell RA, Billingham ME, Muir H. Ultrastructural changes in articular cartilage after experimental section of the anterior cruciate ligament of the dog knee. *J Anat.* 1983;136(Pt 2):425-439.
- Taskiran D, Stefanovic-Racic M, Georgescu H, Evans C. Nitric oxide mediates suppression of cartilage proteoglycan synthesis by interleukin-1. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;200(1):142-148.
- Thie NM, Prasad NG, Major PW. Evaluation of glucosamine sulfate compared to ibuprofen for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: a randomized double blind controlled 3 month clinical trial. *J Rheumatol.* 2001;28(6):1347-1355.
- Todhunter R. Surgical biology of joints. Teoksessa: Houlton JEF, Cook JL, Innes JF, Langley-Hobbs SJ (toim.) *BSAVA Manual of musculoskeletal disorders.* 1. p. BSAVA, Intia, 2006: 144-150.
- Usha PR, Naidu MU. Randomised, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of Oral Glucosamine, Methylsulfonylmethane and their Combination in Osteoarthritis. *Clin Drug Investig.* 2004;24(6):353-363.
- Vaughan-Scott T, Taylor JH. The pathophysiology and medical management of canine osteoarthritis. *J S Afr Vet Assoc.* 1997;68(1):21-25.
- Venn G, Nietfeld JJ, Duits AJ, Brennan FM, Arner E, Covington M ym. Elevated synovial fluid levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor associated with early experimental canine osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 1993;36(6):819-826.
- Volpi N. Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf) and its constituents in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002;10(10):768-777.
- Volpi N. Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003;11(6):433-441.

Waldron MK, Hannah SS, Bauer JE. Plasma phospholipid fatty acid and ex vivo neutrophil responses are differentially altered in dogs fed fish- and linseed-oil containing diets at the same n-6:n-3 fatty acid ratio. *Lipids*. 2012;47(4):425-434.

Wildi LM, Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Beaulieu A, Bessette L, Morin F ym. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):982-989.

Zainal Z, Longman AJ, Hurst S, Duggan K, Caterson B, Hughes CE ym. Relative efficacies of omega-3 polyunsaturated fatty acids in reducing expression of key proteins in a model system for studying osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(7):896-905.

9 LIITTEET

9.1 Kyselykaavake

NUTROLIN-TUTKIMUSPOTILAAN ALKU (I) KAAVAKE

Päiväys _____ Koiran nimi _____ Ikä _____ Sukup.

Virallinen nimi _____ Rekkari

Omistajan
nimi _____

Kaavakkeen täyttäjän
allekirjoitus _____

Koiran
pääoireet: _____

Koira syö nyt:

Koiralle vaihdetaan uusi ruoka, mikä?

Muistakaa että:

- Jokaiseen kysymykseen tulee laittaa yksi vastaus. (Ei enempää eikä vähempää.)
- Kysymyksiin tulee vastata joka kerta samalla lailla, eli arvioitte koiran vointia ajatellen aina samaa tilannetta. (Esim. jos olette aina vastanneet kysymyksiin arvioiden koiran vointia esim. pitkän lenkin jälkeen, tulee teidän jatkossakin verrata koiran vointia lenkin jälkeiseen tilanteeseen.)
- Jotta vastaukset ovat vertailukelpoisia, tulee saman henkilön vastata kysymyksiin joka kerta. Jos lomake on täytetty yhdessä, tulee se aina täyttää yhdessä.
- Merkatkaa ylös miten olette käyttäneet kipulääkkeitä tähän lomakkeeseen
- Ilmoittakaa aina, jos koiranne vahingossa onkin saanut jotakin muuta hoitoa.

Potilaan yleistila nyt

Rastita yksi vaihtoehto / kysymys; se joka parhaiten vastaa koirasi tilaa **menneellä viikolla** (edellisen tutkimuskäynnin jälkeen).

1. Mielentila on:
erittäin virkeä virkeä ei virkeä, eikä apea apea erittäin apea
2. Koira heiluttaa häntäänsä:
hyvin usein usein silloin tällöin harvoin hyvin harvoin
3. Koira leikkii:
hyvin mielellään mielellään vastahakoisesti hyvin vastahakoisesti ei ollenkaan
- 4a. Koira kävelee:
hyvin mielellään mielellään vastahakoisesti hyvin vastahakoisesti ei ollenkaan
- 4b. Koira kävelee:
erittäin helposti helposti kohtalaisesti vaikeasti hyvin vaikeasti
- 5a. Koira ravaa (siirtää ristikkäistä etu- ja takajalkaa samanaikaisesti):
hyvin mielellään mielellään vastahakoisesti hyvin vastahakoisesti ei ollenkaan
- 5b. Koira ravaa (siirtää ristikkäistä etu- ja takajalkaa samanaikaisesti):
erittäin helposti helposti kohtalaisesti vaikeasti hyvin vaikeasti
6. Koira peitsaa (siirtää samanpuoleista etu- ja takajalkaa samanaikaisesti):
hyvin harvoin harvoin silloin tällöin usein hyvin usein
- 7a. Koira laukkaa:
hyvin mielellään mielellään vastahakoisesti hyvin vastahakoisesti ei ollenkaan
- 7b. Koira laukkaa:
erittäin helposti helposti kohtalaisesti vaikeasti hyvin vaikeasti
8. Koiran tapa laukata muistuttaa takaa jänistä: molemmat takajalat liikkuvat yhdessä
hyvin harvoin harvoin silloin tällöin usein hyvin usein
9. Koira liikkuu oma-aloitteisesti ulkona:
hyvin mielellään mielellään vastahakoisesti hyvin vastahakoisesti ei ollenkaan

10. Koira liikkuu pidemmän levon jälkeen:
- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| erittäin helposti | helposti | kohtalaisesti | vaikeasti | hyvin vaikeasti |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
- 11a. Koira hyppää (esim. sohvaan, autoon tms.):
- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| hyvin mielellään | mielellään | vastahakoisesti | hyvin vastahakoisesti | ei ollenkaan |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
- 11b. Koira hyppää (esim. sohvaan, autoon tms.):
- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| erittäin helposti | helposti | vaikeasti | erittäin vaikeasti | ei ollenkaan |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
12. Koira kulkee rappusia ylös:
- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| hyvin mielellään | mielellään | vastahakoisesti | hyvin vastahakoisesti | ei ollenkaan |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
13. Koira kulkee rappusia alas:
- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| hyvin mielellään | mielellään | vastahakoisesti | hyvin vastahakoisesti | ei ollenkaan |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
14. Koira menee makuulle:
- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| erittäin helposti | helposti | kohtalaisesti | vaikeasti | hyvin vaikeasti |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
15. Koira nousee makuulta:
- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| erittäin helposti | helposti | kohtalaisesti | vaikeasti | hyvin vaikeasti |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
16. Koira läähättää kivun vuoksi:
- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ei juuri koskaan | harvoin | joskus | usein | hyvin usein |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
17. Koira valittaa kipuja:
- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ei juuri koskaan | harvoin | joskus | usein | hyvin usein |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
18. Koira valittaa kun takajalkoja venytetään taakse:
- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ei juuri koskaan | harvoin | joskus | usein | hyvin usein |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
19. Koira liikkuu kovan rasituksen jälkeen:
- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| erittäin helposti | helposti | kohtalaisesti | vaikeasti | hyvin vaikeasti |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Koiran liikuntavaikkeudet

Arvioi koiran liikkumavaikeus piirtämällä rasti alla olevalle janalle, siihen missä se parhaiten kuvaa tämänhetkisen tilanteen:

Ei mitään _____ Pahin mah-
vaikkeuksia _____ dollinen
tilanne _____
-

Koiran elämänlaatu

Arvioi koiran elämänlaatua piirtämällä rasti alla olevalle janalle, siihen missä se parhaiten kuvaa tämänhetkisen tilanteen:

paras _____ Pahin
mahdollinen _____ mahdollinen
(Jatkuu vielä)

Kun täytitte yllä olevat kysymykset, millaista todellista kiputilaa arvioisitte että vastauksenne vastaavat:

- Vastaukset vastaavat tosi tilannetta, sillä koira ei ole syönyt kipulääkettä ollenkaan tai se syö niitä hyvin harvoin ja nytkin siitä on ainakin yli 3 vrk aikaa
- Vastaukset saattavat osoittaa että koiran tila ehkä on hieman parempi kuin se olisi ilman mitään kipulääkettä, sillä se on ajoittain saanut kipulääkitystä
- Vastaukset eivät välttämättä vastaa koiran todellista normaalia kiputilaa ollenkaan. Ne osoittavat todennäköisesti että koira on paremmassa kunnossa, sillä se on saanut kipulääkettä useasti

Onko koira saanut kipulääkettä edellisen tutkimuskäynnin jälkeen?

- Ei
- Kyllä, edellisen kerran _____ tuntia /vrk sitten

Kipulääkkeen nimi: _____

Viime viikon kipulääkitykset:

Pvm ____: _____ antokertaa
Pvm ____: _____ antokertaa
Pvm ____: _____ antokertaa
Pvm ____: _____ antokertaa
Pvm ____: _____ antokertaa

Pvm ____: _____ antokertaa
Pvm ____: _____ antokertaa

eli viikon aikana:

0 päivänä

1 päivänä

2-3 päivänä

4-5 päivänä

6-7 päivänä

Muu kipuhoito edellisen viikon aikana:

-

-

Koiran muu lääkitys edellisen viikon aikana:

(Jatkuu vielä)

Edellisen kuukauden eli noin noin 4 viimeisen viikon kipulääkitykset:

Koiralle viikoittain annettu kipulääkitys: Yksi viiva per päivä
(Jos koira ei ole saanut lääkettä, jätä tyhjäksi)

1 viikko sitten (ma-su): _____ päivänä
2 viikkoa sitten (ma-su): _____ päivänä
3 viikkoa sitten (ma-su): _____ päivänä
4 viikkoa sitten (ma-su): _____ päivänä

eli kuukauden aikana:

0 kertaa

1-2 kertaa

1-2 x /viikko

3-5 x / viikko

Päivittäin tai
melkein päivittäin

Muut hoidot ja lääkitykset edellisen 4 viikon aikana:

Akupunktio hoito:

Tällä kaavakkeella seurataan koirien yleistä hyvinvointia.

1. Ruokahalu on edellisen kuukauden aikana ollut:

erittäin hyvä

hyvä

tydyttävä

huono

erittäin huono

2. Koira on edellisen kuukauden aikana oksennellut:

0 kertaa / kk

1-2 kertaa / kk

1 x / viikko

3-5 x / viikko

melkein päivittäin

3. Koira on edellisen kuukauden aikana ripuloinut:

0 kertaa / kk

1-2 kertaa / kk

1 x / viikko

3-5 x / viikko

melkein päivittäin

4. Koiralle on edellisen kuukauden aikana noussut iho-oireita ja/tai kutinaa

0 kertaa / kk

1-2 kertaa / kk

1 x / viikko

3-5 x / viikko

melkein päivittäin

5. Koira on edellisen kuukauden aikana saanut yleiskuntoon, niveliin tai lihaksiin vaikuttavia ravintolisiä

0 kertaa / kk

1-2 kertaa / kk

1 x / viikko

3-5 x / viikko

melkein päivittäin

Mitä ja miten usein

Mitä tuotteita (ravintolisiä, koiraamuonaa, lääkkeitä ym.) annoitte koirallenne ennen tutkimusta ja ajattelette nyt että lopetatte tutkimuksen ajaksi?

Muuta kommenttia:

KIITOKSIA VAIVANNÄÖSTÄ!