

Ketoprofeenin vaikutus ontuvien emakoiden käyttäytymiseen ja paranemiseen

Eläinlääketieteen lisensiaatin tutkielma

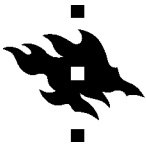
Pirita Ahonen

Helsingin yliopisto

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Kliinisen tuotantoeläinlääketieteen osasto

2010



Tiedekunta - Fakultet - Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto - Avdelning - Department Kliinisen tuotantoeläinlääketieteen osasto	
Tekijä - Författare - Author Pirita Ahonen			
Työn nimi - Arbetets titel - Title Ketoprofeenin vaikutus ontuvien emakoiden käyttäytymiseen ja paranemiseen			
Oppiaine - Läroämne - Subject Kliininen tuotantoeläinlääketiede			
Työn laji - Arbetets art - Level Lisensiaatin tutkielma		Aika - Datum - Month and year toukokuu 2010	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 56
Tiivistelmä - Referat - Abstract Lisensiaatin tutkielma koostuu kirjallisuuskatsauksesta ja tutkimusosiosta. Kirjallisuuskatsaus käsittelee emakoiden käyttäytymistä ja hyvinvointia, ei-tulehduksellisia jalkasairauksia ja ketoprofeeni-kipulääkitystä. Jalkasairaudet ovat sioilla yleisiä ja merkittävä syy emakoiden poistolle. Ne muodostavat emakoille hyvinvointiongelman ja altistavat muille sairauksille aiheuttaen taloudellisia tappioita sikatiloille. Sika on luontaisesti aktiivinen laumaeläin, joka tutkii ympäristöään. Kivun vaikutuksesta käyttäytyminen muuttuu eristäytyväksi ja normaalia passiivisemmaksi. Ketoprofeenin on todettu tehoavan sioilla kipuun. Jalkasairauksien hoidossa sen on todettu olevan tehokas muilla eläinlajeilla, mutta sioilla sen käyttöä ei ole tutkittu. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää tehoaako suun kautta annosteltava ketoprofeeni emakoiden ei-tulehduksellisiin jalkasairauksiin. Päivänä 0 tutkimukseen valittiin 13 ontuvaa emakkoa satunnaisotannalla tilan emakoiden joukosta. Ontuma-asteet määritettiin ja emakoille tehtiin kliininen yleistutkimus, joka sulki pois muut ontumien aiheuttajat. Emakoille valittiin yhtä monta kontrollia samoista elinoloista. Ontuvat emakot jaettiin päivänä 0 sokkoutetusti kolmeen eri lääkitysryhmään (4 mg/kg n=4, 2 mg/kg n=5 ja plasebo n=4). Lääkitykset aloitettiin päivänä 1 ja niitä jatkettiin 5 päivän ajan. Kaikista tutkimukseen osallistuneista emakoista otettiin verinäytteet haptoglobiinimäärityksiä varten ja tehtiin käyttäytymisseuranta 2 tunnin ajan päivinä 0 ja 5. Päivänä 5 emakoiden ontuminen arvioitiin uudelleen ja määritettiin hoidon teho. Ontuvista emakoista (n=13) seitsemän emakkoa parantui. Parantuneista emakoista kuusi emakkoa oli saanut ketoprofeenia ja yksi emakko plaseboa. Kolme lääkittyä ja kolme plaseboa saanutta emakkoa ei parantunut. Parantuneet emakot kävelivät ja liikkuivat enemmän kuin parantumattomat emakot (p=0,04). Parantuneiden ja terveiden kontrollien välillä ei ollut eroja. Parantumattomat makasivat enemmän (p=0,01), liikkuivat ja kävelivät vähemmän (p=0,02) ja seisoivat vähemmän (p=0,04) kuin terveet kontrollit. Plaseboa saaneet makasivat enemmän (p=0,03), liikkuivat vähemmän (p=0,04) ja kävelivät ja tutkivat kuivikkeita vähemmän (p=0,05) kuin terveet kontrollit. Lääkityt makasivat enemmän (p=0,05) ja seisoivat vähemmän (p=0,05) kuin terveet kontrollit ja tutkivat kuivikkeita enemmän (p=0,02) kuin plaseboa saaneet. Seinän vieressä aikaa viettivät enemmän parantumattomat (p=0,04) ja plaseboa saaneet (p=0,01) kuin terveet kontrollit. Myös plaseboa saaneet olivat enemmän seinän vieressä verrattuna lääkittyihin (p=0,01). Tutkimuksemme tukee teoriaa, jonka mukaan kipeät emakot ovat vähemmän aktiivisia ja eristäytyvät muusta laumasta. Haptoglobiiniarvot eivät eronneet ryhmien välillä. Tutkimuksemme osoittaa, että ketoprofeeni tehoaa emakoilla ei-tulehduksellisten jalkasairauksien aiheuttamaan kipuun ja on yksi suositeltavista hoitomuodoista emakoille.			
Avainsanat - Nyckelord - Keywords emakko, ontuminen, ketoprofeeni, käyttäytyminen, ei-tulehduksellinen jalkasairaus			
Säilytyspaikka - Förvaringställe - Where deposited Viikin kampuskirjasto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) - Instruktör och ledare - Director and Supervisor(s) Mari Heinonen (johtaja ja ohjaaja) ja Anna Valros (ohjaaja)			

Sisällysluettelo

1 JOHDANTO	1
2 SIKOJEN KÄYTTÄYTYMINEN	3
2.1 Luontainen käyttäytyminen	3
2.1.1 Sosiaalinen käyttäytyminen	3
2.1.2 Aktiivinen käyttäytyminen	4
2.1.3 Tutkimiskäyttäytyminen.....	4
2.2 Kipukäyttäytyminen	4
2.2.1 Kivunlievityksen vaikutus käyttäytymiseen	6
2.3 Stressireaktio ja -käyttäytyminen.....	7
2.4 Hyvinvoinnin määritelmät ja mittarit	8
3 SIKOJEN EI-TULEHDUKSELLISET JALKASAIRAUDET.....	11
3.1. Jalkasairauksien taloudelliset vaikutukset	11
3.2 Jalkasairauksille altistavat tekijät.....	12
3.3 Ontuvan sian tutkiminen.....	13
3.4 Nivelsairaudet	15
3.4.1 Osteoartroosi.....	15
3.4.2 Osteokondroosi	17
3.5 Myopatiat eli lihassairaudet.....	19
3.6 Osteopatiat eli luusairaudet.....	20
3.6.1 Osteoporoosi	20
3.6.2 Osteomalasia.....	21
3.8 Lihavauriot ja murtumat.....	22
3.9 Sorkkavauriot.....	23
4.1 Tulehduskipulääkkeiden vaikutukset	24
4.2 Tulehduskipulääkkeiden haittavaikutukset.....	24

4.3 Sioille käytössä olevat kipulääkkeet Suomessa	25
4.3.1 Ketoprofeeni	26
5 TUTKIMUSOSIO	28
5.1 Aineisto ja materiaalit.....	28
5.1.1 Tutkimustila ja eläinten valinta.....	28
5.1.2 Eläinten tutkiminen	28
5.1.3 Eläinten lääkitys	30
5.1.4 Käyttäytymisseuranta	30
5.1.5 Tilastollinen käsittely	32
5.2 Tulokset	32
5.2.1 Parantuminen	32
5.2.2. Käyttäytyminen lääkityksen jälkeen	33
5.2.3. Käyttäytymisen muutos	35
5.2.4 Haptoglobiinimääritykset	35
5.3 Pohdinta	36
LIITTEET	40
LÄHTEET	45

1 JOHDANTO

Jalkasairaudet ovat sioilla hyvin yleisiä ja ne ovatkin merkittävä syy emakoiden poistolle sekä suoraan että välillisesti (Thorup ym, 2008, Jørgensen, 2000). Jalkasairaudet itsessään muodostavat emakoille vakavan hyvinvointiongelman ja lisäksi altistavat muille sairauksille. Hyvinvointiongelma sikalassa aiheuttaa muun muassa huonoa tuotosta, ennenaikaisen kuolleisuuden lisääntymistä ja hedelmällisyshäiriöitä, jotka aiheuttavat sikatiloille jatkuvasti turhia taloudellisia tappioita (Jensen, 2002, Broom, 1991). Myös jalkasairaudet yksinään tuottavat suuret taloudelliset tappiot tuotantotiloille. (Whay ym, 2003, Nakano & Aherne, 1988).

Opiskelujeni aikana olen huomannut, että sikojen hoito on hyvin paljon tuottajien käsissä. Tällöin tuottaja kokee usein taloudellisemmaksi poistaa sairaan eläimen kuin kutsua eläinlääkärin hoitamaan sitä. Hoidon kannattavuudessa tulee ottaa huomioon myös siitä saatava taloudellinen hyöty hoidettavan emakon arvon ja lääkityksen kustannusten perusteella. Iäkkään mahdollisesti jo muutenkin lähiaikoina poistolistalla olevan tyhjän emakon hoito ei ole taloudellisesti kannattavaa, koska sen arvo on niin pieni verrattuna lääkityskustannuksiin. Nuoren ja jalostusarvoltaan hyvän, tiineen emakon hoito taas olisi kannattavaa, koska emakko on tilalle taloudellisesti arvokas. Lääkityksen avulla porsaas voitaisiin saada ainakin syntymään täysiaikaisina ja emakolla voisi olla myös tulevaisuudessa mahdollisuuksia tiinehtyä uudelleen, mikäli kyseessä on parantuva jalkasairaus.

Sikatalous perustuu ainakin oman käsityksen mukaan siihen, että työnteon tulee olla tehokasta eikä tuottajilla ole juurikaan aikaa perehtyä yhden sian ongelmaan, jos he haluavat saada työnsä kannattamaan. Tällöin hoitovaihtoehtojen tulisi olla helppoja ja nopeita tuottajalle toteuttaa. Tuotantoeläimille hyväksyty suun kautta annettava kipulääke on ketoprofeeni, jota saa käyttää siallekin kaskadisäännösten mukaan. Eri tutkimuksissa on todettu viitteitä suun kautta annettavan ketoprofeenin tehosta sioilla, mutta tämä vaatii lisää tutkimuksia (Larsen ym, 1992, Raekallio ym, 2008). Ketoprofeenin vaikutusta emakoiden jalkasairauksien hoidossa ei ole kuitenkaan tutkittu. Se on todettu tehokkaaksi sioilla muuhun kipuun ja lisäksi tehoaa muilla eläinlajeilla myös jalkasairauksien aiheuttamaan kipuun (Larsen ym, 1992, Raekallio

ym, 2008, Swinkels ym, 1994, Yoon ym, 2003, Shinkai ym, 2008). Lisäksi vuodesta 2009 lähtien on eläinlääkärin ollut mahdollista jättää tilalle pistettävää tulehduskipulääkettä, mikäli tuottaja kokee sen itselleen helpommaksi tavaksi lääkitä (MMM asetus 6/ EEO/2008).

Kirjallisuuskatsauksessa pyrin esittelemään sikojen käyttäytymistä, yleisimpiä emakoilla esiintyviä ei-tulehduksellisia jalkasairauksia ja suun kautta annettavaa ketoprofeeni tulehduskipulääkettä. Työssäni haluaisin selvittää onko suun kautta annettavalla ketoprofeenilla kipulääkitsemisestä hyötyä emakoiden ei-tulehduksellisten jalkasairauksien hoidossa. Ketoprofeenista saatavan hyödyn arviointi tapahtuu tutkimuksessa emakoiden käyttäytymisen ja näkyvien oireiden paranemisen perusteella. Ei-tulehduksellisen jalkasairauden oireena käsitettiin tässä meidän tutkimuksessa pääasiassa ontuminen. Lisäksi kaikista emakoista tutkittiin verinäytteistä akuutin faasin proteiineista haptoglobiiniarvot, joiden avulla oli tarkoitus saada lisätietoa jalkasairauksien laadusta ja vakavuudesta. Käyttäytymisseurantaa on käytetty hyväksi useissa tutkimuksissa, joissa on ollut tavoitteena arvioida eläinten kokemaa kivuntunnetta (Malavasi ym, 2006, Harvey-Clark ym, 2000, Reyes ym, 2002). Haptoglobiiniarvoja ja muita akuutin faasin proteiineja voidaan käyttää erityisesti tulehduksellisten sairauksien arvioinnissa (Eckersall ym, 1996, Heinonen ym, 2009). Lisäksi niitä voidaan käyttää kivun ja stressin mittareina (Salamano ym, 2008, Pineiro ym, 2007).

On tärkeää edistää sikojen hyvinvointia, sillä sen kautta pystymme vaikuttamaan suotuisasti myös sikatalouden kannattavuuteen. Emakoiden kipulääkitseminen voisi sekä parantaa ei-tulehduksellisten jalkasairauksien aiheuttamaa kivuntunnetta että vähentää turhien poistojen määrää hoidettavissa olevien jalkasairauksien osalta, jolloin se olisi myös tuottajille taloudellinen ja kannattava vaihtoehto. Tutkimusosioni tavoitteena on selvittää kivun ja erityisesti ketoprofeenilla aikaansaadun kivunhoidon vaikutus ei-tulehduksellisten jalkasairauksien vuoksi oireilevien emakoiden käyttäytymiseen ja mahdolliseen paranemiseen.

2 SIKOJEN KÄYTTÄYTYMINEN

2.1 Luontainen käyttäytyminen

Kotisiat polveutuvat villisioista (*Sus scrofa*) (Jensen, 2002). Kotisiat eroavat luonteeltaan joiltain osin luonnossa elävistä villisioista. Tämä on seurausta ihmisen tekemästä tahallisesta tai tahattomasta jalostusvalinnasta, minkä seurauksena sikapopulaatioon on valikoitunut enemmän helposti käsiteltäviä yksilöitä ja niiden jälkeläisiä. Nykypäivän kotisiat eivät välttämättä käyttäydy tuotanto-olosuhteissa niin kuin niiden esi-isät käyttäytyivät luonnossa. Mutta on myös todettu, että luontainen käytös palaa emakoille, kun ne laitetaan elämään luonnonmukaisiin olosuhteisiin (Fraser, 1985). Käyttäytymisen muutokset eivät kuitenkaan automaattisesti tarkoita niiden hyvinvoinnin huonontumista vaan ne voivat olla osittain seurausta kesyyntymisestä (Straw ym, 1999).

2.1.1 Sosiaalinen käyttäytyminen

Siat ovat laumaeläimiä ja luonnossa ne elävät pienissä ryhmissä. Emakoille on luontaista muodostaa pysyviä ryhmiä, jonka sisällä vallitsee tiukka arvojärjestys. Oma lauma on rauhallinen yhteisö, mikä on seurausta lauman sisäisestä hierarkiasta. Emakot välttävät tilanteita, joissa ne joutuvat kohtaamaan vieraan emakon, koska tällöin näiden välille syntyy taistelu (Fraser, 1985). Tuotanto-olosuhteissa emakon hyvinvoinnin kannalta suositeltavinta olisi 3-7 emakon ryhmäkoko ja mahdollisimman muuttumattomana pysyvä ryhmä, joka koostuisi mielellään saman pahnueen emakoista (Bracke ym, 2002). Tuotantosikaloissa emakoita pidetään yleensä joko ryhmäkarsinoissa tai yksilöhäkeissä. Ryhmäkarsinoissa emakot ovatkin sosiaalisempia, ne liikkuvat enemmän sekä mukavuuskäyttäytymistä on enemmän havaittavissa, mutta samalla myös emakoiden välinen taistelu on runsaampaa. Ryhmäkarsinat altistavatkin sosiaaliselle stressille ja emakoiden loukkaantumisriski voi kasvaa (Munsterhjelm ym, 2008). Ryhmien yhdistelemisen yhteydessä esiintyy aggressiivista käyttäytymistä sosiaalisen stressin ja pelon seurauksena, kun lauman hierarkia selvitetään uudelleen (Kongsted, 2004).

2.1.2 Aktiivinen käyttäytyminen

Sika on tavallisesti päiväeläin ja se lepää öisin, mutta kykenee siirtymään yöaktiivisuuteen melko vaivattomasti. Tuotanto-olosuhteissa aktiivisuus keskittyy ruokinta-aikojen ympärille ja niiden välissä sika yleensä lepää. Luonnossa sääolosuhteilla on suuri vaikutus sikojen aktiivisuuden ajankohtaan. Kuumalla ilmalla siat lepäävät päivällä ja ovat aktiivisimmillaan illalla kun on viileämpää (Jensen, 2002). Siat käyttävät suurimman osan lepoajastaan nukkuen (Fraser, 1985).

2.1.3 Tutkimiskäyttäytyminen

Siat ovat hyvin uteliaita ja ne käyttävät suuren osan aktiivisesta ajastaan tutkimalla kärsällään ympäristöään eli tonkimalla, haistelemalla ja pureskelemalla (Fraser, 1985, Jensen, 2002). Jos sioilla on käytettävissä virikkeitä esimerkiksi olkea tai oksia, ne tutkivat ja pureskelevat niitä, kun taas ilman virikkeitä olevat siat kohdistavat käytöksen toisiin sikoihin tai karsinan rakenteisiin. Tonkimiskäyttäytyminen kuuluu suurena osana sian ruuanhankkimiseen ja sen onkin todettu olevan hyvin tärkeä osa sikojen luontaista käyttäytymistä (Jensen, 2002). Sioille on luontaista tonkia maata ja etsiä ruokaansa ja pureskella sitä pitkin päivää. Kuitenkin on havaittu, että aggressiivista käytöstä toisia sikoja kohtaan ilmenee sekä virikkeitä tarjoavassa että virikkeettömässä karsinassa. Tämän epäiltiin johtuvan virikkeettömien sikojen yleisestä passiivisuudesta, jolloin taistelutilanteita tulee vähemmän kuin aktiivisten sikojen joukossa. Virikkeet eivät siis täysin poista häiriökäyttäytymistä (Petersen ym, 1995).

2.2 Kipukäyttäytyminen

Eläimen kipua on hankala määrittää ja arvioida, sillä siihen liittyy sekä fyysisiä eli eläimen käyttäytymisessä näkyviä että psyykkisiä oireita eli niitä joita vain eläin itse tuntee, mitä emme pysty näkemään. Useimmat tahot ovat sitä mieltä, että kivuntunteen kokemiseen tarvitaan toimiva aivokuori ja haitallisen ärsykkeen tiedostaminen. Pelkkää refleksivastetta ärsykkeelle ei pidetä kivuntunteena (Kitchell ym, 1983). The International Association for the Study of Pain on määritellyt käsitteen kivuntunteesta. Kipua ajatellaan yleisesti epämiellyttävänä tunteena ja kokemuksena, mikä varoittaa

eläintä kudonvauriosta tai vaurion mahdollisuudesta. Kipu on selvä hyvinvointiongelma sioille, jos sikojen ajatellaan tuntevan kipua samalla tavalla kuin ihmiset tuntevat. On myös havaittu, että krooninen kipu voisi altistaa herkistyneelle kivuntunteelle, jolloin herkkyys akuutille kipuärsykkeille lisääntyy (Flecknell & Molony, 1997).

Sian kokeman kivun määrää pyritään arvioimaan kliinisen perustutkimuksen, käyttäytymisseurannan ja eri biokemiallisten useimmiten verestä tehtävien määritysten avulla esimerkiksi kortisolia ja β -endorfiinia mittaamalla (Malavasi ym, 2006). Mahdollisesti kivuliasta sikaa verrataan terveeseen kontrolliin tai samaan yksilöön, ennen kipuärsykettä esimerkiksi leikkausta, jolloin näiden tulosten välinen ero voidaan määrittää (Reyes ym, 2002, Malavasi ym, 2006).

Kipua voidaan arvioida kliinisen tutkimuksen perusteella fyysisen kipupisteytyksen avulla. Kipuun liittyviä oireita ovat lisääntynyt sydämen syke, lämmönnousu, hengitysfrekvenssin kohoaminen ja verenpaineen nousu. Hengitysfrekvenssin noustessa hengityksestä tulee samalla myös pinnallista (Reyes ym, 2002). Kivun absoluuttista määrää on kuitenkin hankala varmasti tietää, mutta sian käyttäytymistä seuraamalla voidaan pyrkiä arvioimaan sen kokemaa kivuntunnetta. Käyttäytymisen muutos voidaan erityisesti nähdä erona ennen ja jälkeen annetun kivunlievityksen (Broom, 1991). Fyysisissä traumaissa sika voi käyttäytyä kivuliaan oloisesti, jolloin eläimen toiminta on heikentynyt, ilman että se varsinaisesti kokee kivuntunnetta. Jos kipulääke ei täysin poista ontumista voi vaikeutunut kävely olla seurausta jalan rajoittuneesta liikkeestä, eikä siitä että eläin varoisi kipeän jalan käyttöä (Weary ym, 2008).

Kivuntunne muuttaa sian käyttäytymistä. Sillä on vaikutusta muun muassa sian liikkumiseen ja asentoon, eikä sika kivun seurauksena käyttäydy sille ominaisella tavalla, vaan esimerkiksi sen aktiivisuus vähenee. Eläinten erilaisia vasteita kivulle on voitu määrittää: eläin oppii välttämään kivuliasta tilannetta ja niillä voi esiintyä erilaisia suojaavia automaattisia refleksejä. Lisäksi on havaittu tapoja, jotka suojaavat kivulta tai auttavat parantumisessa esimerkiksi lisääntynyt makaaminen tai ontuminen tai muiden kanssa kommunikointi, jonka tarkoituksena on estää lisäkivuntunteen syntyminen (Flecknell & Molony, 1997). Ontuminen on hyvin helposti havaittava tuki- ja liikuntaelinkipuun viittaava oire sioilla (Malavasi ym, 2006, Reyes ym, 2002). Kipu

vaikuttaa myös huonontavasti sian ruokahaluun ja juomiseen. Ruokahalua onkin käytetty yhtenä arviointikeinona sian leikkauksen jälkeisen kivun paranemisen arvioinnissa (Andersen ym, 1997). Kipeän sian aktiivisuustaso muuttuu, se tulee levottomaksi ja usein ilmaisee kipua äänтелеväällä ja yrittämällä paeta kipua aiheuttavasta tilanteesta. Lisäksi kipeä sika voi tulla aggressiivisemmaksi muita sikoja tai ihmisiä kohtaan ja pelkkä sian lähestyminen voi johtaa kiljumiseen ja puremiseen (Reyes ym, 2002, Andersen ym, 1997). Kipeä sika ei välttämättä halua liikkua ollenkaan ja se voi yrittää piiloutua esimerkiksi kuivikkeiden alle ja eristäytyä muista (Reyes ym, 2002). Nämä ovat esimerkkeinä sian passiivisesta kipukäyttäytymisestä. Malavasi ym, 2006 havaitsivat tutkimuksessaan, että opioidikipulääkityt siat olivat tehdyn leikkauksen jälkeen aktiivisempia, söivät paremmin ja makasivat vähemmän kuin kontrolliryhmän siat. Lisäksi lääkityt siat alkoivat tonkia, syödä ja juoda aiemmin kuin lääkitsemättömät.

Joskus kipuoireet voivat olla niin huomaamattomia, että kokeneenkin tarkkailijan voi olla vaikea niitä havaita. Kivun määrittämiseen on käytetty erilaisia hormonimäärityksiä, kuten kortisolin, ACTH:n ja β -endorfiinin pitoisuuksien mittaamista verestä (Malavasi ym, 2006). Myös syljestä ja virtsasta tehtäviä kortisolimäärityksiä on kokeiltu kivun arvioinnissa (Street ym, 2007, Pol ym, 2002).

2.2.1 Kivunlievityksen vaikutus käyttäytymiseen

Vastetta kivunlievitykseen voidaan käyttää objektiivisena kivunmittarina. Tähän kuitenkin liittyy muutamia poikkeuksia, kuten vakavat kivut joille ei ole mitään tiedossa olevaa hoitoa sekä plasebohoito, joka vaikuttaa kivuntunteeseen vain uskomuksen kautta (Wall, 1992). Malavasi ym, 2006 määrittivät opioidikipulääkkeen vaikutusta sioilla leikkauksen jälkeiseen käyttäytymiseen. He havaitsivat, että kummallakaan ryhmällä ei lääkityillä eikä lääkitsemättömillä esiintynyt kipuoireita, mutta lääkityn ryhmän aktiivisuustaso oli korkeampi kuin lääkitsemättömän. Myös Harvey-Clark ym (2000) havaitsivat leikkauksen jälkeistä aktiivisuuden laskua sekä lääkityillä että lääkitsemättömillä, mikä voisi viitata riittävän kipulääkkeen aiheuttavan levoliaamman käyttäytymisen. Tässä tapauksessa lisääntynyt passiivisuus voisi olla merkinä

mukavuudenhaluisesta lepäämisestä eikä kipuoireilusta. Myös levottomuus katsotaan kuuluvaksi kipuoireiluun (Reyes ym, 2002).

2.3 Stressireaktio ja -käyttäytyminen

Stressi ajatellaan elimistön fysiologisena vasteena, jonka tarkoitus on säilyttää elimistön biologinen tasapaino. Elimistön tasapaino voi järkkäytyä eri fyysisten, henkisten tai tunneperäisten stressitekijöiden vaikutuksesta (Whittemore, 1998).

Suurimpia stressin aiheuttajia emakoilla ovat sairaudet, loukkaantumiset sekä liikuttaminen ja kuljettaminen paikasta toiseen (Salamano ym, 2008, Pineiro ym, 2007). Näitä voidaan yrittää välttää tehokkaalla terveydenhuollolla, hyvillä pito-olosuhteilla, hyvällä hoidolla ja pyrkimällä välttämään tilanteita, joista voi seurata aggressiivista käytöstä. Taistelu sikojen välillä liittyy usein esimerkiksi ruokintatilanteisiin tai kilpailuun vedestä tai makuutilasta mikäli tilaa on järjestetty liian vähän eläintä kohden. Ympäristöolosuhteilla on suuri vaikutus sikojen kokemaan stressiin sekä lieventävänä että pahentavana tekijänä (Whittemore, 1998).

Kun sika sairastuu tai loukkaantuu sen immuunipuolustusjärjestelmä käynnistyy. Kun vaurio on jo päässyt tapahtumaan ja elimistön ensimmäiset puolustusmekanismit ovat pettäneet, elimistössä alkaa akuutin faasin vastereaktio (Salamano ym, 2008). Akuutin faasin reaktioon kuuluu kuume, maksassa syntetisoitujen akuutin faasin proteiinien kohoaminen, plasman rauta-, sinkki- ja kuparipitoisuudet muuttuvat, veren valkosolut lisääntyvät ja eläimen käytös muuttuu. Akuutin faasin proteiinien on todettu kohoavan erityisen selvästi tulehduksellisissa sairauksissa (Eckersall ym, 1996, Heinonen ym, 2009). Myös stressin yhteydessä, ilman patogeenien vaikutusta ja ilman varsinaista tulehdusta, seurauksena on todettu akuutin faasin proteiinien määrän nousu. Tulehduksellisiin sairauksiin liittyy myös stressiä kivuntunteen aiheuttama, jolloin näiden aikaansaamia vaikutuksia voi olla vaikea erottaa toisistaan. Sioilla akuutin faasin proteiineja ovat haptoglobiini (Hp), C-reaktiivinen proteiini (CRP), suuri akuutin faasin proteiini (pig-MAP) ja seerumin amyloidi A (SAA) (Salamano ym, 2008, Pineiro ym, 2007). Stressireaktio voimistuu lisääntyneen hypotalamus-aivolisäke-lisämununuais-akselin (HPA akseli) hormonien ja sympaattisten hormonien erityksen vaikutuksesta.

HPA järjestelmä tuottaa pääasiassa kortikotropiineja vapauttavaa hormonia (CRH), joka stimuloi ACTH:n ja esimerkiksi β -endorfiinin eritystä. ACTH taas vaikuttaa glukokortikoidien eritykseen ja lisää muun muassa kortisolin eritystä. Sympaattisen hermoston aktivaatio taas lisää katekoliamiinien tuotantoa, mikä auttaa selviämään stressistä lisäämällä verenkierron glukoosin määrää (Einarsson ym, 2008). Akuutin faasin vastetta voimistavat vauriokohdasta vapautuvat sytokiinit (Carroll ym, 2007).

Akuutti stressireaktio pyrkii valmistamaan elimistön puolustusmekanismeja vauriosta seuraavaa mahdollista tulehdusta vastaan. Tällöin sen tarkoituksena on parantaa elimistön immuunipuolustusvastetta. Pitkäkestoisessa kroonisessa stressissä taas stressihormonien vaikutuksesta tapahtuu immuunipuolustuksen heikentämistä. Glukokortikoidipitoisuuden ollessa jatkuvasti korkealla elimistö vähentää puolustussolujen vastetta sen vaikutuksille. Tällöin puolustussolut voivat tulla glukokortikoidille toleranteiksi, jolloin seurauksena voisi olla kontrolloimaton tulehdus elimistössä. Myös sympaattisen hermoston erittämällä katekoliamiineilla on vaikutusta muutoksiin immuunipuolustusjärjestelmässä (Carroll ym, 2007). Tämä on todennäköisesti osasy sille miksi krooniset sairaudet muun muassa heikentävät emakoiden vastustuskykyä ja altistavat erilaisille patogeenien aiheuttamille tulehduksille.

Käyttäytymisen muutoksia ovat muun muassa väsyneisyys (Broom, 1991), ruokahalun puute tai syömättömyys, vähentynyt sosiaalinen ja seksuaalinen sekä aggressiivinen käytös sekä herkistynyt kivuntunto. Tällöin tilannetta voisi ajatella noidankehänä, kun kipu aiheuttaa stressiä ja stressi taas lisää kipuherkkyyttä, jolloin kivun voimistuessa stressireaktio voimistuu myös. Stressikäyttäytyminen voi näkyä sioilla myös stereotyyppisenä käytöksenä tai häiriökäyttäytymisenä, kuten hännänpurentana (Whittemore, 1998).

2.4 Hyvinvoinnin määritelmät ja mittarit

Tuotantoeläinten hyvinvoinnin arvioinnissa on käytetty hyväksi eri indikaattoreita: ennenaikaista kuolleisuutta, ruumiin ruhjeita ja muita traumoja, sairauksia, huonoa kasvua tai kuntoluokitusta, heikentynyttä vastustuskykyä, hedelmällisyshäiriöitä,

käyttäytymishäiriöitä sekä stressiä. Ei ole kuitenkaan niin yksinkertaista määritellä, mistä tietää onko eläin hyvinvoiva ja mitkä tekijät siihen vaikuttavat (Broom, 1991). Nykyään ajatellaan, ettei hyvinvointia ole pelkästään esimerkiksi kivun ja kärsimyksen puuttuminen vaan eläimellä tulee olla myös positiivisia kokemuksia ja mielihyvän tunteita, jotta sen voidaan sanoa olevan hyvinvoiva (Boissy ym, 2007).

Karkeasti hyvinvointi voidaan jakaa fyysiseen ja psyykkiseen hyvinvointiin, mutta kuitenkin täytyy muistaa että eläin on kokonaisuus ja kumpikin vaikuttaa toisiinsa (Straw ym, 1999). Usein määritetään helposti vain fyysistä hyvinvointia, sillä sitä on helpompi arvioida objektiivisesti, koska ongelmat ovat silmin nähtävissä ja havaittavissa eläimen käytöksestä (Whay ym, 2003). Hyvinvoinnin heikkeneminen voi kuitenkin ollakin vain fyysistä, esimerkiksi tilanteessa, missä eläin loukkaantuu, mutta ei kuitenkaan tunne kipua, jolloin psyykkinen hyvinvointi ei kärsi (Broom, 1991).

Kaikilla eläimillä on oikeus hyväksyttävään hyvinvoinnin tasoon, mutta onkin hyvin ihmisestä riippuvaa mitä hyvinvointiin määritellään kuuluvaksi. Eläimien oikeuksiksi voidaan määritellä oikeus riittävään ravintoon, hyvään elinympäristöön, terveyteen ja loukkaantumattomuuteen, toteuttaa luontaista käyttäytymistään ja vapauten pelosta ja stressistä (Farm animal welfare council, 1983). Näiden kriteerien täytyessä voitaisiin ajatella eläimen olevan vapaa kivusta ja huonosta voinnista niin fyysisesti kuin psyykkisesti, mutta nämä eivät välttämättä riitä siihen, että eläin olisi hyvinvoiva (Boissy ym, 2007). Ongelmia aiheuttaakin, ettei näiden täyttymistä kyetä tutkimaan yhdenvertaisesti joka eläimen kohdalla, vaan käsitys eläimen hyvinvoinnista on hyvin subjektiivinen (Straw ym, 1999).

Kliinisellä tutkimuksella saadaan vinkkejä sian terveydentilasta. Tulehdukset, ihovauriot ja ontuminen ovat esimerkkejä huonontuneesta terveydentilasta ja hyvinvoinnista. Esimerkiksi Whay ym, 2003 havaitsivat tutkimuksessaan, että ontuminen on tehokas ja näkyvä keino kertomaan eläimen terveydentilasta ja antaa tästä syystä myös helposti näkyviä viitteitä eläimen hyvinvoinnista. Tämä ei kuitenkaan aina päde toisinpäin vaan ulkoisesti normaalin näköinen sika voi kuitenkin voida huonosti. Esimerkiksi Whay ym, 2003 tutkimuksen ontumattomat siat eivät kuitenkaan käytännössä kaikki ole hyvinvoivia vaan vaadittaisiin eri määreitä niiden todellisen

hyvinvoinnin määrittämiseksi (Broom, 1991). Kliinisistä määreistä kuten sydämensykkeestä voidaan päätellä eläimen kipu- tai stressitilaa. Kohonnut syke kertoo jostain häiriöstä elimistössä (Pineiro ym, 2007).

Hyvinvoinnin arviointia voidaan tehdä käyttäytymisseurannalla, tarkkailemalla sikaa tasaisesti tietyn ajan. Alentunut aktiivisuus viittaa eläimen hyvinvoinnin heikkenemiseen (Broom, 1991). Myös stereotypiat tai muut häiriökäyttäytymiset tulevat usein esiin käytöstä seuraamalla tasaisesti pidemmän aikaa.

Tuotoksen seuranta on yksi hyvä mittari hyvinvoinnista ja huono tuotos kertoo usein hyvinvointi ongelmasta. Tämä ei kuitenkaan päde toisinpäin eli hyvä tuotos ei kuitenkaan välttämättä kerro siitä, että eläin voisi hyvin (Jensen, 2002). Ennenaikaisen kuolleisuuden lisääntyminen ja hedelmällisyshäiriöt sikalassa ovat merkinä hyvinvointiongelmasta (Broom, 1991).

Stressin arviointia ei pystytä tekemään kunnolla pelkästään eläintä tarkkailemalla tai tutkimalla sen tuotoksen tunnuslukuja. Stressin mittaamiseen käytetään erityisiä arviointitapoja kuten plasman, virtsan tai syljen kortisolipitoisuutta (Pol ym, 2007).

Hyvinvoinnin mittarina ja stressin indikaattorina voidaan myös käyttää akuutin faasin proteiinien (APP) määrän kohoamista. Määritykset voidaan tehdä seeruminäytteistä. Arvot pysyvät pidemmän aikaa kohonneina kuin esimerkiksi seerumin kortisoliarvo. Tällöin voisi olla hyödyllisempää tutkia pidempiaikaista jatkuvaa stressiä seeruminäytteestä mittaamalla akuutin faasin proteiineja eikä kortisolia (Salamano ym, 2008, Pineiro ym, 2007).

3 SIKOJEN EI-TULEHDUKSELLISET JALKASAIRAUDET

3.1. Jalkasairauksien taloudelliset vaikutukset

Sikojen jalkasairauksiin kuuluu luiden, nivelten, lihasten, sorkkien ja jalan ihon sairauksia. Tuki- ja liikuntaelinsairaudet jaetaan usein tulehdusperäisiin ja ei-tulehdusperäisiin sairauksiin. Tulehdusperäisiä sairauksia ovat muun muassa eri taudinaiheuttajien aiheuttamat myosiitit (lihastulehdukset), osteomyeliitit (luumädät) ja atriitit (niveltulehdukset). Ei-tulehdusperäisiä sairauksia ovat taas myopatiat (lihassairaudet), osteodystrofiat (luun kasvuhäiriöt) ja artropatiat (muut nivelsairaudet) (Radostits ym, 1999).

Tuki- ja liikuntaelinsairaudet aiheuttavat huomattavia tappioita tuotantoeläintiloille ja lisäksi ne huonontavat eläinten hyvinvointia (Whay ym, 2003, Nakano ym, 1988). Jalkasairaudet vaikuttavat monien eri vaikutusten kautta sikatilojen tuotantotappioon. Suuret taloudelliset tappiot aiheutuvat erityisesti jalostuseläinten ennenaikaisesta poistosta (Engblom ym, 2008, Anil ym, 2005). Suorat vaikutukset tuotantoon näkyvät emakoiden vähentyneenä kasvuna, osa- tai kokoruhohylkäyksenä teurastamoilla sekä ylimääräisinä raatojen hävityskustannuksina, jotka ovat seurausta teuraaksi kelpaamattomista sioista (Engblom ym, 2008). Jalkasairaudet ovat yksi yleisimmistä poistosyistä sioilla ja lisäksi ne muodostavat vakavan hyvinvointiongelman (Thorup ym, 2008, Jørgensen, 2000). Christensen ym, 1995 tutkivat tanskalaisten emakoiden kuoleman tai poiston syitä. Emakot oli jaettu ryhmiin sen mukaan oliko niiden sairashistoria tiedossa vai ei. Kaikille emakoille tehtiin ruumiinavaus kuoleman jälkeen. Tässä tutkimuksessa saatiin selville, että kummallakin ryhmällä yleisin poisto tai kuolinsyy oli jalkaheikkous (28,5% ryhmästä, josta tiedot oli saatavissa ja 16,1% joista ei ollut). Tämän lisäksi ne vaikuttavat muihin merkittäviin poistosyihin altistavana tekijänä. Ontuminen yhdistetään muun muassa naudoilla hedelmällisyshäiriöihin ja on epäilty, että sillä voisi olla vaikutusta myös emakoiden lisääntymiseen. Emakoilla tutkimustulokset ovat kuitenkin olleet päinvastaisia, joissa ontuman ja huonon hedelmällisyyden välille ei ole saatu yhteyttä (Heinonen ym, 2006).

Näkyvin oire jalkasairauksissa on ontuminen. Lisäksi oireina on esimerkiksi liikelaajuuden väheneminen, virheasennot ja heikkous pitää tiettyä asentoa (Radostits ym, 1999). Usein emakoille ei saada tarkkoja diagnooseja vaan niiden poisto tuotannosta tapahtuu oireiden perusteella, arvioiden onko sairaus hoidettavissa vai ei. Ruotsissa (Engblom ym, 2008) tehdyn tutkimuksen mukaan yleisimmin havaittu kliininen oire, joka johti emakon tai ensikon poistoon tuotannosta oli ontuminen. Poistopäätökset tehdään käytännössä katsoen aina kliinisten oireiden perusteella (Engblom ym, 2008).

3.2 Jalkasairauksille altistavat tekijät

Ympäristöolosuhteet vaikuttavat huomattavasti jalkasairauksien esiintyvyyteen. Tärkein ympäristötekijä on sikalan rakenteet, joista erityisesti lattian rakenne on merkittävä. Lattian liukkaus vaikuttaa nivelten liikelaajuuteen ja niihin kohdistuvaan rasitukseen, kun emakko varoo askeliaan eikä välttämättä kävele niin mielellään. Vaikutus on suurempi etujalkoihin kuin takajalkoihin, mikä todennäköisesti johtuu etujalkoihin kohdistuvasta suuremmasta painorasituksesta (Thorup ym, 2008). Liukas lattia aiheuttaa loukkaantumisia, lihasrevähtymiä ja luunmurtumia, kun taas karkea lattia aiheuttaa ihon hiertymistä rikki ja sitä kautta märkiviä tulehduksia. Pitävä lattia on suositeltavaa sian terveyden kannalta (Bracke ym, 2002). Liian suuret raot rakolattiakarsinoissa voivat johtaa sorkkien tai jalan juuttumiseen rakoon ja jalan vaurioitumiseen. Lisäksi Gjein ym, 1995 havaitsi tutkimuksessaan, että riski ontumiselle oli 2,4 kertaa suurempi betoniritilälattialla kuin muoviritilällä. Kuivituksen merkityksestä ontumisen esiintymiseen on tehty useita eri tutkimuksia. Useissa tutkimuksissa olkikuivitettu karsina on todettu alentaneen ontumisen esiintymistä, verrattuna tavalliseen rakolattiakarsinaan (Cagienard ym, 2005).

Ryhmäkoolla on myös vaikutusta jalkasairauksien esiintyvyyteen. Suuremmissa ryhmissä sioilla havaittiin enemmän jalkavaurioita ja ontumista kuin pienemmissä ryhmissä. Tarkkaa syytä tähän ei tiedetä, mutta epäillään, että suurempi tila liikkuu voisi lisätä jalkavaurioiden riskiä. Toisaalta on taas todettu, että liikunnan puute häkkikarsinoissa altistaa ontumiselle (Marchand ym, 1996). Lisäksi tutkimuksessa oli todettu, että suuremmissa ryhmäkarsinoissa siat vaihtoivat nukkuma-asentoa enemmän,

mikä voisi altistaa ihovaurioille ja sitä kautta ontumiselle (Street ym, 2008). Toisaalta taas on tehty useita tutkimuksia, joissa on havaittu liikunnan positiivinen vaikutus sekä nivelsairauksiin että jalkaheikkouteen (Fredeen & Sather, 1978, Hani & Troxler 1984, Perrin & Bowland 1977). Lisäksi tutkimuksissa on todettu, ryhmäkarsinoissa saadun liikunnan parantavan emakoiden lihaskuntoa verrattuna yksilöhäkeissä eläviin sikoihin (Marchant ym, 1996). Kuitenkaan Schenck ym, 2008 tekemässä tutkimuksessa liikunnan määrää lisäämällä ei saatu eroja ontumisen esiintymiseen eikä lihassmassan kasvun välille. Tosin syyksi lihassmassan lisääntymättömyyteen arvioitiin kokeen lyhyttä kestoa ja pohdittiin sen todellista vastaavuutta lihasvoimaan, koska kuitenkin lihasvoima näytti olevan liikkuneilla emakoilla parempi kuin liikkumattomilla.

Useat tutkimukset osoittavat, että suurin osa luun muotoutumisesta ja kehitymisestä tapahtuu kasvuvaiheessa (Iwamoto ym, 2000, Marchand ym, 1996). Tuki- ja liikuntaelinsairauksia tulisikin ennaltaehkäistä eläimen ollessa nuori. Iwamoto ym, 2000 havaitsivat rotilla tehdyssä tutkimuksessaan, että nuorena saatu liikunta lisäsi luun painoa ja sen kokoa. Samassa tutkimuksessa todettiin myös, että liikunnan edut menetetään, jos liikunta lopetetaan kesken. Eli liikunta tulisi jatkua koko elämän ajan, jotta sen edut säilytettäisiin.

3.3 Ontuvan sian tutkiminen

Ontumatutkimus on parasta tehdä yksittäiselle sialle, jolloin ontumat huomataan parhaiten. Ontuvien emakoiden löytämiseksi voidaan käyttää ryhmätarkastusta, mutta tällöin joku ontuva emakko voi jäädä huomaamatta ja saadut tulokset vääristyvät (Cagienard ym, 2005).

Jalkavaivainen emakko tulee ottaa ontumatutkimuksen ajaksi karsinasta käytävälle, jotta sen liike nähdään kunnolla. Jalkavaivaista sikaa tutkittaessa tulee kiinnittää huomiota siihen haluaako se ylipäättään liikkua sekä sen kävelytyyliin. Lisäksi tulee havainnoida missä asennossa emakko seisoo ja onko paino jakaantunut tällöin tasaisesti. Lisäksi tulee huomioida lihasten yhdenmuotoisuus (Straw ym, 1999). Ontuminen ja lihassurkastuma antavat viitteitä jalassa olevasta sairaudesta.

Ontumisen vakavuusaste tulee myös arvioida ja huomioida myös, jos emakko ontuu useampaa jalkaa. Ontumisen aste tulee arvioida jalan käytön perusteella. Asteen määrittämisessä voi käyttää esimerkiksi seuraavia termejä: jäykkä, ei kannata painoa jalalla kunnolla, lepuuttaa jalkaa maassa tai pitää sitä ylhäällä, kävellessä ei kannata painoa kunnolla tai ei astu sille ollenkaan tai vaikeimmat asteet jolloin emakko ei pysty kävelemään tai seisomaan ilman apua (Straw ym, 1999). Lisäksi usein ontumisen astetta kuvataan numerokoodeilla.

Ontumatutkimuksessa löytnyt vaurioalue tutkitaan tarkemmin tunnustelemalla sekä mahdollisesti taivuttelemalla. Tunnustelu ja taivuttelu voivat saada aikaan kipua vauriokohdassa ja lisäksi sen avulla voidaan havaita nivelen pois paikaltaan meno tai luunmurtuma. Murtumaa epäiltäessä voidaan kivun lisäksi tuntea krepitaatiota eli rahinaa kun vaurioituneet luun päät osuvat toisiinsa. Lihaksia tunnustelemalla voidaan havaita turvotusta, kipua tai lihassurkastumaa (Radostits ym, 1999). Lisäksi emakolta tulee tarkastaa sorkat myös nostamalla jalka ylös, jolloin pystyy tutkimaan sorkkaseinämän ja anturapohjat mahdollisten vaurioiden, sorkkamädän, tulehdusten, haavaumien, liikakasvun tai vierasesineiden varalta (Straw ym, 1999).

Kliinistä ontumatutkimusta on pyritty käyttämään hyväksi selvittäessä ontuman aiheuttajaa. Ontumisen syytä on kuitenkin usein mahdotonta luotettavasti selvittää ilman kuoleman jälkeistä tutkimusta. Tanskassa 2008 tehdyssä tutkimuksessa onkin pyritty löytämään eri syistä aiheutuville ontumille tyypillisiä kliinisiä oireita, jolloin diagnooseja voitaisiin tehdä luotettavimmin kliinisten oireiden perusteella. Tutkimuksella saatiin viitteitä vastaavuudesta joidenkin oireiden ja vaurioituneiden nivelten välillä. Tilastollisesti merkittävimpänä pidettiin havaintoa jäykkyydestä etu- ja takajaloissa sekä etujalkojen kääntymistä ulospäin, mitkä kumpikin olivat merkkejä osteokondroosi- tai osteoartroosimuutoksista kyynärnivelessä. Lisätutkimuksia teorian vahvistamiseksi kuitenkin tarvitaan (Kirk ym, 2008).

Kliinisen ontumatutkimuksen lisäksi voidaan apuna käyttää veriarvomäärityksistä akuutin faasin proteiinien määrittämistä. Suomessa 2006 tehdyssä tutkimuksessa todettiin, että ainakin tietyt akuutin faasin proteiinit olivat korkeammat ontuvilla emakoilla kontrolleihin verrattuna. Tutkimuksessa määritettiin sekä haptoglobiini- että

C-reaktiiviset proteiiniarvot. Muutokset arvoissa olivat havaittavissa erityisesti vakavasti ontuvilla emakoilla (Heinonen ym, 2006).

3.4 Nivelsairaudet

Nivelrusto koostuu pääasiassa vedestä ja kiinteästä aineesta, jossa on tyypin II kollageenia ja toisiinsa liittyneitä proteoglykaaneita (Jubb ym, 2008). Proteoglykaanit muodostavat suuren osan ruston matriksista eli perusaineesta. Proteoglykaanien rakenne ja sen konsentraatio rustossa vaikuttavat ruston mekaanisiin ominaisuuksiin. Proteoglykaanit ovat matriksissa liittyneenä toisiinsa, mikä suurimmaksi osaksi vastaa nivelen painonsietokyvystä (Nakano ym, 1985). Vauriot rustorakenteeseen nuorena voivat myöhemmin altistaa rappeuttaville nivelsairauksille (Simunek ym, 1972). Osteoartroosi ja osteokondroosi ovat pääsyyt sikojen ontumiseen (Kirk ym, 2008).

3.4.1 Osteoartroosi

Osteoartroosia kutsutaan myös degeneratiiviseksi artropatiaksi ja degeneratiiviseksi nivelsairaudeksi (DJD). Sairaus voi olla joko primaarinen tai sekundaarinen. Primaarisen DJD:n patogeneesi on huonosti tunnettu, mutta emakoiden saamaa rajoitettua liikuntaa on ajateltu mahdollisena altistavana tekijänä (Kirk ym, 2008). Lisäksi primaarinen DJD havaitaan usein vanhemmilla eläimillä. Sekundaarisen DJD:n taustalla on usein nivelen tai sen tukikudosten kehityshäiriö, mikä altistaa nivelen ylimääräiselle vauriolle, väljyydelle ja epänormaalille kulumiselle ja sitä kautta sen ennenaikaisille rappeutumismuutoksille (Jubb ym, 2008).

DJD:ssä havaitaan nivelruston säikeistymistä ja haavautumista. Lisäksi nivelruston alainen luu kovettuu osteofyyttimuodostuksen eli liikaluun muodostumisen seurauksena (Dewey ym, 1993). Nivelkapseli ja nivelnestettä erittävä kudos paksuuntuvat tulehduksen seurauksena (Jubb ym, 2008). Muutokset ovat yleisimpiä distaalisessa olkaluussa ja reisiluussa ja ne ovat usein molemminpuolisia (Kirk ym, 2008). Vaurion syntymekanismia on pyritty selvittämään eri tutkimuksilla.

Nivelrusto saa tarvitsemansa hapen ja ravinteet diffuusion välityksellä nivelnesteestä. Nivelnesteeseen ja nivelruston happipitoisuuksien välille syntyy pitoisuusero, jonka vaikutuksesta happi siirtyy nivelnesteeseen suuremmasta pitoisuudesta ruston sisään pienempää pitoisuutta kohti. Nivelen liikuttaminen voi lisätä hapen kuljetusta niveleen. Nivelruston vaurioon liittyy lisääntyneen typpioksidin tuotanto. Typpioksidin vauriomekanismiin liittyy sen kyky muodostaa happiradikaaleja. Onkin saatu tuloksia, joissa vaurion vakavuutta on saatu vähennettyä typpioksidisyntaasin estäjillä ja lisäksi myös antioksidanteilla voi olla vaikutusta oksidatiivisia vaurioita vastaan. Esimerkiksi tulehdus ja mekaaninen painorasitus voivat johtaa typpioksidin ja prostaglandiinien tuotantoon, mikä vähentää hapen pitoisuutta rustossa. Vaurioitunut nivelrusto on todennäköisesti hapenpuutteesta kärsivä. Happipitoisuudella voi olla merkittäviä vaikutuksia nivelruston aineenvaihdunnalle esimerkiksi proteoglykaanisynteesille (Fermor ym, 2007).

Glykosaminoglykaanien menetyksen on todettu tapahtuvan osteoartriitin alkuvaiheessa. On todettu, ettei rustosolujen glukosaminoglykaanipuutos yksinään aiheuta rustosolujen kuolemaa, mutta mekaaninen vaurio tällaiselle rustosolualueelle aiheuttaa rustosolujen kuolioitumista. Mekaaninen vaurio terveelle alueelle aiheuttaa taas rustosolujen ohjelmoitua solukuolemaa. Rustosolujen ohjelmoidut solukuolemat voidaan ainakin osittain estää kaspasi-inhibiittoreita käyttämällä (Otsuki ym, 2008).

3.4.2 Osteokondroosi

Osteokondroosin etiologia ja syntytaapa on huonosti tunnettu, mutta sen ajatellaan olevan monisyinen. Osteokondroosin ajatellaan olevan seurausta endokondraalisen luutumisen häiriöstä nivelrustossa tai kasvulevyssä (Kirk ym, 2008, Ekman ym, 1998). Nivelruston tai kasvulevyn osteokondroosin syntytaavan on todettu eroavan toisistaan jonkin verran. Kuitenkin kummankin vaurion syntymekanismiin liittyy paikallinen hapenpuute rustokanavien verenkiertohäiriön seurauksena, mikä johtaa kehittyvän ruston kuolioitumiseen. On löytynyt viitteitä siitä, ettei osteokondroosia tulisi ajatella rustoitumisen häiriönä vaan pikemminkin seurauksena ennenaikaisesta verenkierron loppumisesta rustokanavissa verisuonten vauriotumisen seurauksena, minkä seurauksena vaurioalueesta alaspäin ilmenee iskeemista eli hapenpuutteesta johtuvaa kuolioitumista. Verisuonten vaurioitumista voi saada aikaan perinnölliset tekijät tai mekaaninen rasitus alueelle (Ytherus ym, 2004). Endokondraalisen ruston luutuminen häiriintyy kun luutumisaalue saavuttaa nekroottisen ruston alueen. Tällöin kuolioalue ulottuu rustonalaiseen luuhun asti (Ekman ym, 1998).

Kuolioituneen rustoalueen ollessa tarpeeksi suuri, niveleen kohdistuva riittävä rasitus saa aikaan ruston pinnalle kehittyvän halkeaman, joka ulottuu rustonalaiseen luuhun asti. Tällöin seurauksena muodostuvat osteokondroosin aiheuttamat kliiniset oireet: tulehdusmuutokset nivelnesteessä, nivelen täyttyminen ja kipu sekä siitä aiheutuva ontuminen (Ekman ym, 1998).

Osteokondroosista voi kehittyä osteokondrosis dissekans (OD) kun vaurioituneesta rustosta irtoaa pala eli nivelhiiri nivelpussin sisään. Niveleen kohdistuvan vaurion on arveltu altistavan OD:lle. Kanadassa 1988 tehdyn tutkimuksen mukaan kuljetuksen aikana kahdeksan aiemmin jaloistaan jäykkää sikaa olivat alkaneet ontua kuljetuksen jälkeen. Kuoleman jälkeisessä tutkimuksessa näiltä sioilta havaittiin irtopalat etupolvissa (Nakano ym, 1988).

Perinnöllisyydellä uskotaan olevan merkittävä vaikutus osteokondroosin kehittymiselle. Jalostusvalinta on tärkeä tekijä pyrkimyksissä vähentää osteokondroosin esiintyvyyttä. Perinnöllisyyden lisäksi taudin esiintyvyyteen vaikuttaa raskas ruokinta, nopea kasvu ja

mekaaninen rasitus tai vaurio (Engblom ym, 2008, Ekman ym, 1998). Onkin epäilty, että nykyinen sikojen nopea kasvuvauhti saa aikaan, ettei epäkypsä nivelrusto pysty kantamaan suhteellisesti liian suurta kehittyvän sian painoa vaan niveliin kehittyy osteokondroosimuutoksia (Simunek ym, 1972). Yhdessä tutkimuksessa todettiin, että vakavasti sairaassa osteokondroosirustossa proteoglykaanit ovat tilastollisesti merkittävästi vähemmän liittyneenä toisiinsa kuin terveessä rustossa. Proteoglykaanien liittyminen toisiinsa tapahtuu hyaluronihapon vaikutuksesta. Ei kuitenkaan tiedetä varmaksi johtuvatko muutokset siitä, että hyaluronihappoa olisi liian vähän nivelrustossa vai siitä etteivät proteoglykaanit pysty reagoimaan siihen. Kuitenkaan hyaluronihapon lisäys ei lisännyt proteoglykaanien yhteenliittymistä, joten jälkimmäistä vaihtoehtoa epäillään todennäköisimmäksi syyksi (Nakano ym, 1985).

Osteokondroosia tavataan yleisimmin etupolvessa sekä olka-, kinner- ja lonkkanivelissä. Tarkemmin eriteltynä sioilla osteokondroosia tavataan olka- ja reisiluun sisänivelnastoissa, processus anconeuksessa, lannenikamissa, telaluun sisäyläosassa, olkaluun päässä, lapaluun olkanivelen nivelkuopassa, kyynärluun alaosassa ja lonkkamaljan yläosassa. Vauriot ovat usein molemminpuoleisia ja ne voivat olla myös muodoltaan ja laajuudeltaan samanlaisia (Jubb ym, 2008).

Osteokondroosi on merkittävä syy ensikoiden ja emakoiden ontumiseen ja jalkojen heikkouteen. Ruotsissa 2008 tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että lopetetuista ensikoista ja emakoista osteokondroosi oli toiseksi yleisin löydös kuoleman jälkeisessä tutkimuksessa. Osteokondroosia ei havaittu pelkästään nuorilla vaan myös vanhemmilla emakoilla (Engblom ym, 2008). Toisaalta erään kirjallisuuden maininnan mukaan sioilla esiintyisi todellisuudessa osteokondroosimuutoksia paljon enemmän kuin mitä silmillä havaittavat makroskooppiset löydökset antavat ymmärtää. Joissakin tutkimuksissa oli havaittu, että 100 % nopeasti kasvavista nuorista sioista oli mikroskooppisia muutoksia kasvulevyissään tai nivelrustoissaan. Näistä kuitenkin suurin osa ei kehity kliinisesti merkittäväksi (Jubb ym, 2008).

3.5 Myopatiat eli lihassairaudet

Lihassairaudet voivat olla synnynnäisiä, perinnöllisiä tai hankittuja. Ne voivat olla myös joko ensisijaisia tai toissijaisia (Radostits ym, 1999).

Ensisijaisessa lihassairaudessa lihassolujen vauriot vaihtelevat rappeutumisesta hyytymäkuolioitumiseen. Yleisimmin tuotantoeläimillä esiintyy ravintoperäistä lihassairautta, joka on yksi ensisijaisen lihassairauden muoto. Sioilla esiintyvä ravintoperäinen lihassairaus on seleenin ja E-vitamiinin puutteesta johtuva. Tälle altistavat nopea kasvu, paljon tyydyttymättömiä rasvahappoja ravinnossa ja yhtäkkinen liikunta. Lihassolujen solukalvojen hapettuminen, johtaa niiden vaurioitumiseen ja kuolioitumiseen. Kliinisinä oireina havaitaan eriasteista lihasheikkoutta, lihaskipua, makaamaan jäämistä, jäykkyyttä, halvausta ja hengitystie- ja sydänoireiden kehittymistä. Myös muut ensisijaiset lihassairaudet aiheuttavat samanlaisia oireita. Lisäksi ensisijainen lihassairaus voi aiheuttaa tuki- ja liikuntaelinoireiden ohella lämmönnousua ja joissakin tapauksissa käsillä tunnusteltaessa löydöksinä turvotusta, kovuutta tai lihas voi tuntua kumimaiselta. Aikuisilla eläimillä tällainen ensisijainen lihassairaus on harvinaisempaa, mutta toissijainen lihassairaus voi kehittyä makaamisen seurauksena (Radostits ym, 1999).

Ensisijaisen lihassairauden hoito on oireenmukainen ja tukihoito on kaikissa tapauksissa oleellista. E-vitamiinin ja seleenin puutteessa näiden antaminen on tietysti tärkeää. Perushoitoon kuuluu alustan hyvä kuivitus ja pehmenys, kääntely kyljeltä toiselle säännöllisesti, nestehoito estämään virtsan sisältämän lihaspunan aiheuttamaa munuaisvauriota ja hyvin sulava, ravinteikas ruokavalio. Myös ennaltaehkäisevänä riittävä ravinnon seleeni ja E-vitamiini pitoisuus ovat tärkeitä tekijöitä ruokintaa suunniteltaessa (Radostits ym, 1999).

3.6 Osteopatiat eli luusairaudet

Kasvuiässä olevalla sialla merkityksellisiä ovat luiden kehityshäiriöt kun taas täysikasvuisilla sioilla kuten emakoilla yleensä erilaiset puutoshäiriöt aiheuttavat luuheikkoutta. Myös kasvuiässä alkunsa saaneet kehityshäiriöt voivat aiheuttaa oireita vasta täysikasvuisena aivan kuten osteokondroosissakin (Jubb ym, 2008).

Kalsiumin (Ca), fosforin (P) ja D-vitamiinin saanti ja imeytyminen ovat tärkeitä luun rakenteen kannalta. Ruokinnan vaikutusta luiden kehittymiseen on pyritty selvittämään useilla eri tutkimuksilla. Erityisesti ruokinnan määrä ja kalsim-fosfori-suhteen merkitys luiden kehittymiselle on ollut monen tutkimuksen kohteena. Tutkimustulokset ovat kuitenkin joiltain osin hieman vastakkaisia. Ca ja P vajaukset ruokavaliossa, erityisesti tiineillä tai imettävillä emakoilla, aiheuttavat luiden lisääntyntä herkkyyttä murtumille (Marchant ym, 1996). Arthur ym, 1983 tehdyn tutkimuksen mukaan ad libitum eli vapaa ruokinta lisää putkiluiden painoa ja leveyttä sekä niiden kestävyttä. Samassa tutkimuksessa tutkittiin myös suositusten mukaisen vs. ylimäärä kalsium/fosfori (Ca/P) -suhteen merkitystä, mutta sillä ei saatu niin paljon merkitseviä eroja aikaiseksi. Ainoastaan luun ympärysmittan todettiin olevan merkittävästi suurempi yli suositusten olevilla Ca/P-suhteilla. Samassa tutkimuksessa havaittiin myös, että luun mitat kasvoivat toiseen porsimiseen asti, mutta tämän jälkeen ne pysyivät samoina tai pienenevät.

3.6.1 Osteoporoosi

Osteoporoosi tarkoittaa luun massan pienenemistä ja sen hohkaluu-rakenteen heikkenemistä, jolloin luun murtumariski kasvaa (Teo ym, 2006). Osteoporoosissa luuta hajotetaan enemmän kuin sitä muodostetaan uudelleen, jolloin siitä seuraa luun massan väheneminen luun mineraalikoostumuksen pysyessä samana (Spencer, 1979). Osteoporoosiin viittaavia löydöksiä ovat luun alentunut ominaispaino, pienentynyt kuorikerroksen pinta-ala verrattuna luun koko pinta-alaan (C/T-suhde), pienentynyt luun tuhkan määrä ja patologiset murtumat epätavallisissa paikoissa. Alentuneen C/T-suhteen epäillään olevan seurausta luun keskiosan ontelon suurenemisesta (Doige, 1982).

Doige, 1982 tehdyn tutkimuksen mukaan 10 emakolla 19:sta, joiden oireena oli ontuminen, jalkaheikkous tai paralyysi imettämisen aikana, löytyi kuoleman jälkeisessä tutkimuksessa osteoporoosimuutoksia tai patologisia murtumia. Tutkimuksessa epäiltiin, että suurin syy jalkaoireiden esiintymiselle pian imettämisen jälkeen olisi kalsiumin puute ja epänormaali Ca/P-suhde. Imetyksen aikana maidontuotantoon kuluu huomattavia määriä kalsiumia, jolloin sitä aletaan ottaa elimistön luuston kalsiumvarastoista. Lisäksi altistavina tekijöinä pidettiin mahdollisesti vähäistä liikuntaa ja ruokinnallista osteoporoosia.

Osteoporoosin aiheuttamat kliiniset oireet ovat seurausta luun lisääntyneestä murtumaherkkyydestä ja murtuman aiheuttamasta kivusta. Osteoporoottisella emakolla murtuma voi tulla ilman taustalla olevaa traumaa. Joskus osteoporoosia ei välttämättä saada kiinni myöskään kuoleman jälkeisellä tutkimuksella, sillä luu näyttää ulospäin normaalilta (Jubb ym, 2008). Patologisia murtumia havaitaan muun muassa reisiluussa, varpaissa tai selkärangan nikamissa (Spencer, 1979).

3.6.2 Osteomalasia

Emakoilla voi esiintyä osteomalasiaa, kun taas nuorilla eläimillä puhutaan riisitaudista. Osteomalasiassa on kyse luun epänormaalista mineralisaatiosta, jota tapahtuu luun uudelleenmuodostumisen aikana (Jubb ym, 2008).

Osteomalasiaa voi aiheuttaa oikeastaan mikä tahansa, mikä vaikuttaa luun mineralisaatioon, mutta yleisin syy on ravinnosta saatavien fosforin ja D-vitamiinin puute (Jubb ym, 2008).

Osteomalasiassa luut eivät kestä normaalia määrää painoa ja jännitettä. Tällöin luuta kertyy eniten kohtiin, missä rasitus on voimakkainta esimerkiksi jänneiden kiinnittymiskohtaan. Taudin edetessä luut ovat herkkiä murtumaan, luuydinontelo laajenee ja se voi ulottua epifyysiin asti sekä luun kuorikerros ohenee ja se tulee sienimäiseksi ja pehmeäksi (Jubb ym, 2008).

3.7 Neurologiset ontumat

Motoristen hermojen taudit sioilla ovat harvinaisia. Sioilla voi esiintyä kuitenkin hermostollista lihasten surkastumista, jolloin lihasmassa pienenee, esiintyy velttohalvausta, refleksit häviävät ja eivätkä ne palaudu. Mikäli suuret lihasmassat vaurioituvat voi olla ettei sika pysty käyttämään kyseistä jalkaa (Straw ym, 1999).

3.8 Lihavauriot ja murtumat

Loukkaantumisen seurauksena sika yleensä tuntee kipua, mutta sen lisäksi eläimen selviytyminen yleensä heikkenee toimintakyvyn huonotessa. Loukkaantuneena eläin kärsii usein nälästä ja janosta, koska sen liikkuminen on huonontunut (Appleby & Hughes, 1997).

Loukkaantumiset voivat olla seurausta huonoista rakenteista tuotantoympäristössä (Appleby & Hughes, 1997). Sveitsissä 100 kg:n painoisilla lihasioilla tehdyn tutkimuksen mukaan eläinten hyvinvoinnin huomioon ottavissa sikaloissa (karsinoissa olkikuivikkeet ja ulkoilumahdollisuus päivittäin) oli havaittavissa vähemmän pahoja loukkaantumisia kuin tavallisissa sikaloissa (Cagienard ym, 2005). Toisaalta taas Schenck ym, 2008 havaitsivat, että tutkimuksen aikana liikuntaa saavien ensikoiden ontumia ja loukkaantumisia havaittiin enemmän kuin kontroleilla. Tämä voi kuitenkin johtua siitä, että liikkuvien ensikoiden jalkavaurioita on helpompi havaita kuin karsinassa olevien kontrollien ja toisaalta taas he epäilivät, että vaikutusta voisi olla myös sillä, että liikkeessaan ensikot olivat alttiimpia erilaisille loukkaantumisille esimerkiksi törmäämään karsinan rakenteisiin.

Liikunnan rajoittaminen lisää luiden murtumariskiä (Marchand ym, 1996).

Lihavauriot voivat olla seurausta ulkoisesta traumasta tai ne voivat tulla lihaksen tai lihaskalvon repeämästä. Repeämät voivat tapahtua usein voimakkaasta supistumisesta tai harvemmin yliojennuksesta. Voimakas supistuminen voi johtaa lihaskimpun tyräytymiseen tai repeämään ja verenvuotoon (Radostits ym, 1999).

3.9 Sorkkavauriot

Sorkkavaurioiden esiintyminen liittyy emakoiden karsinan lattiarakenteeseen, ravintoon, perinnöllisyyteen ja hoitoon (Gjein ym, 1995). Ravinnon biotiinin merkitystä on pyritty selvittämään muun muassa Simmins ym, 1988 tutkimuksessa. Tutkimuksessa todettiin, että varhaisesta kehitysvaiheesta saakka annettu biotiinilisä paransi emakoiden sorkkien kuntoa niiden elämän myöhäisemmässä vaiheessa. Myös muissa tutkimuksissa on saatu samantyyppisiä tuloksia, mutta biotiinin vaikutusmekanismia ei kuitenkaan täysin tunneta eikä sen avulla pystytä kokonaan estämään sorkkavaurioita (Bryant ym, 1985).

Gjein ym, 1995 tutkimuksessa havaittiin, että irrallaan elävien emakoiden sikaloissa esiintyi häkeissä elävien emakoiden sikaloita enemmän sorkkavaurioita ja lisäksi ne olivat vakavampia kuin häkeissä elävillä. Vaurioita löydettiin useimmin ulkosorkista. Lisäksi takasorkkien ulko-osat olivat vaurioituneet useammin kuin etujalkojen ulkosorkat. Eläimen iän ja sorkkavaurioiden esiintymisen välillä näytti olevan lievä yhteys niin, että sorkkavauriot yleistyivät hieman mitä vanhempia eläimet olivat. Useimmiten löydettiin seinämän halkeamia sorkkien sivuissa, joita oli irrallaan elävistä emakoista löydettävissä 80 %:sta emakoita ja häkkisikaloista 51%:ssa emakoita. Kantavaurioita löytyi myös suurella osalla emakoista (irrallaan 77% ja häkeissä 53%). Lisäksi kummastakin sikalamuodosta löydettiin valkoviivan repeämiä, halkeamia varpaan ja sorkan välissä, halkeamia varpaassa ja ylikasvaneita sorkkia. Ylikasvaneita sorkkia tavattiin useimmin emakoilta, jotka elivät kosteilla lattiapinnoilla.

Toisessa tutkimuksessaan Gjein ym, 1995 huomasivat, että kaikista ontuvista emakoista 65%:lla oli sorkkavaurio, mutta taas toisaalta ontumattomista emakoista 57% löytyi ontumattomuudestaan huolimatta jonkinlainen sorkkavaurio. Ontuminen oli sitä yleisempää mitä vaikeampiasteisia sorkkavauriot olivat.

4 TULEHDUSKIPULÄÄKKEET ELI NSAID:T

4.1 Tulehduskipulääkkeiden vaikutukset

Tulehdusreaktio aiheuttaa elimistössä punoitusta, turvotusta, kuumotusta, kipua ja huonontunutta toimintaa. Tulehdusreaktio välittyy elimistössä prostanoidien vaikutuksesta. Normaalisti terveessä kudoksessa ei ole juurikaan syklo-oksigenaasi-2 entsyymiä (COX-2). Entsyymien synteesi alkaa tulehdusta voimistavien tekijöiden (esimerkiksi sytokiinien, bakteerituotteiden ja kasvutekijöiden) vaikutuksesta. COX-2 entsyymi taas voimistaa tulehdusreaktiota lisäämällä prostaglandiinien tuotantoa kohdekudoksessa (Moilanen ym, 2007).

Tulehduskipulääkkeillä on kipua lievittävä eli analgeettinen vaikutus, kuumetta alentava eli antipyreettinen vaikutus sekä tulehdusreaktiota lievittävä eli anti-inflammatorinen vaikutus. NSAID:n vaikutus perustuu prostaglandiinien synteesin estoon. NSAID:t vaikuttavat COX-1 ja COX-2 entsyymeihin eli prostaglandiinisyntaasientsyymeihin niiden synteesiä vähentävästi (Moilanen ym, 2007). Tutkimusta on tehty myös vain COX-2 selektiivisillä aineilla, ja näin vertailtu niiden tehoa perinteisiin NSAID:hin. COX-2 selektiivinen aine vähensi tulehdusprostaglandiinien määrää ja tulehdusalueen kivuntunnetta yhtä tehokkaasti kuin perinteiset NSAID:t (Zhang ym, 1997).

Prostaglandiinisynteesin estoon perustuvat myös NSAID:ien haittavaikutukset. Karkeasti voidaan sanoa, että terapeutiset vaikutukset välittyvät COX-2 entsyymien eston kautta, kun taas NSAID:ien haittavaikutukset välittyvät pääasiassa COX-1 entsyymien eston kautta fysiologisten eli niin sanotusti tarpeellisten prostanoidien synteesin estyessä (Mitchell ym, 1993).

4.2 Tulehduskipulääkkeiden haittavaikutukset

Elimistön tuottamat prostanoidit säätelevät monia tärkeitä fysiologisia toimintoja ja suojaavat mahan limakalvoa. NSAID:ien haittavaikutukset perustuvat pääasiassa näiden fysiologisten prostanoidien synteesin estymiseen. Tämä synteesi välittyy COX-1

entsyymien välityksellä jolloin NSAID:n aiheuttama COX-1 inhibiatio estää fysiologisten prostanooidien muodostumista (Masferrer ym, 1994).

Epäselektiivisten NSAID:n yleisimpiä haittavaikutuksia ovat COX-1 entsyymien estämisen aikaansaamat limakalvovauriot ja limakalvon ärtyminen pitkäaikaiskäytössä. COX-2 selektiivisten tulehduskipulääkkeiden ei ole todettu huonontavan mahan limakalvon prostaglandiini tuotantoa sellaisilla pitoisuuksilla, millä on todettu olevan terapeuttinen vaikutus tulehduksen aiheuttamien prostanooidien muodostumiseen (Masferrer ym, 1994). Lisäksi ne voivat lisätä mahan happojen muodostumista (Weir ym, 2000).

COX-2 entsyymien eston on todettu lisäävän sydänvaurion riskiä ja nostavan verenpainetta. Vaikutus on huomattu COX-2 selektiivisillä NSAID:illa. Tämä perustuu sydäntä suojaavien prostaglandiinien esimerkiksi PGI₂ ja PGE₂ vähentyneeseen muodostumiseen (Wang ym, 2009).

NSAID:t voivat haitata munuaisten toimintaa vähentämällä munuaisten verenkiertoa. Tämä vaikutus välittyy pääasiassa COX-1 entsyymien välittämän prostaglandiinien tuoton vähentymisen välityksellä. Prostaglandiinit pitävät yllä munuaisten verenkiertoa muun muassa munuaisten verisuonia laajentamalla ja suonten vastusta vähentämällä. Lisäksi erityisesti COX-2 entsyymien estolla on vaikutus suolojen ja nesteen erittymiseen. COX-2 toimintaa estettäessä nestettä ja suoloja eritetään vähemmän, mikä lisää nesteen kertymistä elimistöön ja lisää taas osaltaan verenpainetta. NSAID:n käytöstä voi olla seurauksena merkittävä munuaisten verenkierron väheneminen ja sitä kautta akuutti munuaisvika (Weir ym, 2002). Sekä perinteisillä että COX-2 entsyymiä estävillä tulehduskipulääkkeillä on todettu vaikutuksia munuaisten toimintaan (Moilanen ym, 2007).

4.3 Sioille käytössä olevat kipulääkkeet Suomessa

Tuotantoeläimille on sekä pistettäviä että suun kautta annettavia tulehduskipulääkkeitä. Sioille hyväksytyjä myyntiluvallisia injektiovalmisteita ovat tällä hetkellä ketoprofeeni (Comforion vet®, Ketovet vet® ja Romefen vet®), fluniksiinimeglumiini (Finadyne vet

® ja Meflosyl vet®), meloksikaami (Metacam®). Lisäksi sioille voidaan käyttää kaskadisäännösten mukaan muille tuotantoeläimille rekisteröityjä injektiovalmisteita kuten karprofeenia (Rimadyl bovis®) ja fluniksiinimeglumiinia (Flunixin vet®). Suun kautta annettavia sioille myyntiluvallisia tulehduskipulääkkeitä ei tällä hetkellä ole saatavilla, mutta kaskadisäännöksen mukaan niille voidaan käyttää ketoprofeeni- (Ketovet vet®), fluniksiinimeglumiini- (Finadyne vet®), meloksikaami- (Metacam®) ja vedaprofeeni- (Quadrisol®) valmisteita (Pharmaca Fennica Veterinaria, 2009).

4.3.1 Ketoprofeeni

Kirjallisuuskatsauksessa käsittelen sioilla käytettävistä tulehduskipulääkkeistä vain ketoprofeenia, koska se on mielenkiinnon kohteena myös tutkimusosiossani.

Ketoprofeeni on ei-selektiivinen tulehduskipulääke, joka vaikuttaa siis sekä COX-1 että COX-2 entsyymeihin. Sen kumpikin enantiomeeri eli molekyytirakenteen muoto vaikuttaa enemmän COX-1 entsyymeihin kuin COX-2 entsyymeihin (Carabaza ym, 1996).

Ketoprofeenia on saatavilla sekä injektiona että suun kautta annettavassa muodossa. Näiden lisäksi ketoprofeeni-laastareiden käyttöä on tutkittu eläinmalleilla (Shinkai ym., 2008). Ketoprofeenin imeytymistä sian suolistosta on selvitetty eri tutkimusten avulla. Tutkimustulokset viittaavat siihen, että suun kautta annettavalla ketoprofeenilla pitäisi saada aikaan riittävä teho sikojen kivunhoidossa (Larsen ym, 1992, Raekallio ym, 2008). Kuitenkin kliinisiä kokeita tämän todistamiseksi tarvitaan (Raekallio ym, 2008).

Ketoprofeenin on todettu olevan tehokas hoitamaan kipua, kuumetta ja tulehdusta (Lu ym, 2001). Swinkels ym, 1994 tekemässä tutkimuksessa havaittiin, että ketoprofeenilla oli selvä kuumetta alentava ja ruokahalua parantava vaikutus sikoihin joihin oli tartutettu *A. pleuropneumoniae* verrattuna lääkitsemättömiin kontrollieläimiin. Kyseissä kokeissa ei sioilla havaittu merkkejä vatsahaavasta ruumiinavauksen yhteydessä.

Shinkai ym, 2008 rotilla tekemässä tutkimuksessa havaittiin, että ketoprofeeni vähensi merkittävästi PGE2 tuotantoa polvinivelessä ja paransi vaurioituneen nivelen rasituksen

sietokykyä. Eräässä tutkimuksessa oli taas havaittu, että NSAID:t vähensivät rustosolujen ohjattua solukuolemaa ja rustosolujen erikoistumattomuutta ilman, että niiden vaikutukset välittyivät COX-2 ja PGE2 tuotannon kautta (Yoon ym, 2003). Yhdessä tapauselostuksessa Duroc-karjun osteokondroosi oli saatu kliinisesti oireettomaksi käytettäessä 5 viikon ketoprofeenikuuria 3 mg/kg pistoksena joka toinen päivä. Ontuminen oli tänä aikana parantunut täysin. Kuurin lopettamisen jälkeen oireet kuitenkin palasivat. Kuoleman jälkeisessä tutkimuksessa oli varmistettu, että kyseessä olivat osteokondroosimuutokset karjun nivelissä (Oomah, 2008). Toisaalta taas ketoprofeenin vaikutus nautojen ontumiin on todettu olevan melko vaatimaton. Arviointiin arvellaan kuitenkin vaikuttavan myös muut tekijät, jotka vaikuttavat eläimen käytökseen eikä yksinomaan kipu ja kipulääkkeen teho (Flower ym, 2008).

5 TUTKIMUSOSIO

5.1 Aineisto ja materiaalit

5.1.1 Tutkimustila ja eläinten valinta

Emakoiden käyttäytymistä seurattiin isolla porsastuotantotilalla keväällä 2008. Tilalla on emakoita yhteensä noin 850. Tilalla emakoita pidetään erikokoisissa ryhmäkarsinoissa. Tutkimukseen osallistuneiden emakoiden ryhmäkoko vaihteli 9:stä 11 emakkoon. Karsinoissa on noin kolmasosa lattiapinta-alasta ritilää. Makuualueen kuivikkeena tilalla käytetään kutterinpurua, jota karsinoissa oli keskimäärin alle 0,5 cm paksuudelta. Tilalla käytetään ruokintana liemiruokintaa.

Eläinkoelupa ketoprofeenikokeeseen oli hankittu. Kokeeseen otettaville eläimille tehtiin ontumistutkimus, johon valittiin eläimet satunnaisesti kaikkien tilan emakoiden joukosta. Imettävät emakot, yli 100 päivää tiineenä olevat emakot ja eläimet jotka oli lääkitty NSAID:lla, glukokortikosteroideilla tai antibiooteilla 14 päivää ennen kokeen alkamista suljettiin pois tutkimuksesta. Käyttäytymisseurannassa oli mukana 13 ontuvaa emakkoa ja näille yhtä monta kontrollieläintä samassa karsinassa olleiden terveiden emakoiden joukosta. Yhteensä seurattavia emakoita oli 26 eli kontrollien kanssa otoskoko oli 26 ja ilman kontrolleja 13.

5.1.2 Eläinten tutkiminen

Päivänä 0 ja päivänä 5 emakot tutkittiin ontumisen varalta aamulla. Iltapäivällä emakoiden käyttäytymistä seuranneet opiskelijat eivät olleet paikalla, jolloin ontumistutkimuksen tulokset eivät olleet heillä tiedossa. Päivänä 0 kaksi tutkijaa tarkkaili emakoita ensin ryhmässä 2-5 minuutin ajan. Mikäli tällä tavoin ei pystytty saamaan selkeää kuvaa ontumasta, emakko otettiin käytävälle tarkemman tutkimuksen ajaksi. Kaikki tutkimukseen otetut emakot tutkittiin yksittäin käytävällä. Emakoiden kävelyä seurattiin 10 metrin pituisella matkalla kovalla lattialla ja arvioitiin ontuman aste. Arvioinnissa käytettiin asteikkoa viisiasteista pisteystystä 0-4, jossa 0 oli ontumaton ja 4 vakavasti ontuva (Taulukko 1). Päivänä 0 tutkimukseen otettiin emakot, joiden ontuma oli tasoa yli tai yhtäsuuri kuin 2. Kaikille tutkimukseen osallistuville tehtiin

perusteellinen kliininen perustutkimus. Ontuva jalka tutkittiin tarkemmin ja tunnusteltiin läpikotaisin. Lisäksi jokaisen eläimen lämpö mitattiin peräsuolesta. Eläinten paino laskettiin käyttäen laskukaavaa: ympärysmitta² (cm) x pituus (cm) / 13781. Tutkimukseen haluttiin emakoita, joilla on ei-tulehduksellinen jalkasairaus. Tästä syystä tutkimuksesta suljettiin pois emakot, joilla tunnettiin jalassa murtuma, infektoituneita haavoja tai ruumiinlämpö oli yli 39,5 astetta. Lisäksi eläimet, joilla havaittiin jokin muu sairaus, suljettiin pois tutkimuksesta. Näille ontuville, tutkimukseen osallistuville emakoille valittiin yhtä monta kontrollieläintä, jotka elivät samoissa olosuhteissa eli samassa karsinassa kuin ontuvat emakot, mutta olivat kliinisesti terveitä. Myös kontrollieläimet tutkittiin samalla tavoin kuin ontuvat emakot. Kaikista tutkimukseen osallistuvista emakoista otettiin verinäyte joko *v. Saphenasta* tai häntäsuonesta haptoglobiinimäärityksiä varten. Verinäytteet jäähdytettiin jääkaappilämpötilaan ja pidettiin siinä, kunnes ne tutkittiin seuraavana päivänä. Verinäytteiden haptoglobiinipitoisuudet määritettiin käyttäen analyysimenetelmänä naudoille kehitettyä hemoglobiiniin sitoutunutta haptoglobiinia. Analyysimenetelmää oli muokattu enemmän sioille sopivaksi Heinonen ym (2009) tehdyn mallin mukaisesti. Tutkimuksessa mukana olleet eläimet yksilöitiin ennalta sovituin merkein eläinten merkitsemissprayta käyttäen. Ontumatutkimus, kliininen yleistutkimus ja verinäytteenotto toistettiin tutkimuseläimille päivänä 5.

Taulukko 1. Ontuma-asteikko oireiden mukaan

0 Ontumaton

1 Minimaalinen ontuma: jäykkä, horjuva tai huujuva askel, lyhentynyt askel

2 Lievä ontuma: Oireileva jalka nähtävissä, mutta ei haittaa eläintä ja liikkuu normaalin määrän

3 Keskivaikea ontuma: Oireileva jalka selvästi nähtävissä koko ajan (pään nyökytyksen kanssa), mahdollisesti laahaa jalkaa,, vaikeuksia liikkua normaalia määrää, lievä köyryselkäinen asento

4 Vakava ontuma: juuri ja juuri kantaa painoa/ ei kannaa painoa jalalla, niin ontuva kuin vain voi olla niin, että pystyy kuitenkin vielä käyttämään jalkaa, laahaa jalkaa, vakava köyryselkäinen asento

5.1.3 Eläinten lääkitys

Ontuvat emakot jaettiin 3 eri ryhmään ja niiden lääkitseminen aloitettiin päivänä 1. Yhdelle ryhmälle annettiin suun kautta plaseboa (4 eläintä), toiselle ketoprofeenia 2mg/kg (5 eläintä) ja viimeiselle ryhmälle ketoprofeenia 4 mg/kg (4 eläintä) kerran päivässä yhteensä viiden päivän ajan. Kyseessä oli sekä kaksoissokkoutettu että satunnaistettu koe, missä sekä lääkkeen antajat että ontumis- ja käyttäytymistutkimukset tehneet ihmiset eivät tienneet mihin ryhmään kukin emakko kuului. Kontrollieläimiä ei lääkitty millään tavoin.

Lääkityksissä käytettiin Ketovet vet 2.4 g suun kautta annettavaa jauhetta (Provivo Ltd.). Annoksella 4 mg/kg käytettiin pelkästään Ketovet vet 2.4 g jauhetta ja annoksella 2 mg/kg Ketovet vet 2.4 g jauheen ja plasebon 1:1 tehtyä seosta. Plasebo sisälsi 14 g maltodekstriinia ja 1 g:n karmelloosinatriumia. Yliopiston apteekki valmisti 2 mg/kg seoksen ja plasebon sekä uudelleen pakkasi ja merkitsi pussit. Pakkausten ulkonäkö oli kaikissa identtinen. Kaikki numeroidut pussit jaettiin satunnaisesti ryhmiin ketoprofeini 4 mg/kg, ketoprofeini at 2 mg/kg and plasebo ja numeroitiin. Eläimen painon perusteella tutkijat laskivat jokaiselle eläimelle päivittäisen annoksen ja kaatoivat jauheen käyttämättömään muovipulloon ja sulkiivat pullon korkilla. Jokaiselle viidelle päivälle tehtiin identtiset annokset erillisiin pulloihin. Lääkitsijälle opastettiin eläinten lääkitseminen. Ennen lääkitystä lääkitsijä tilalla lisäsi pulloon 10 ml hanavettä ja sekoitti pullon sisällön hyvin. Sen jälkeen lääkitsijä veti seoksen 20 ml ruiskuun ja antoi sen eläimelle suun kautta.

5.1.4 Käyttäytymisseuranta

Käyttäytymisseurannan tehneet opiskelijat eivät tienneet, mikä emakko kuului sairaisiin ja mikä kontrollieläimiin. Käyttäytymistä seurattiin kahden tunnin ajan sekä päivänä 0 ennen kipulääkitystä että päivänä 5, viiden päivän kipulääkekuurin jälkeen. Tarkkailu aloitettiin 10 minuutin kuluttua ruuan antamisesta iltapäivällä. Jokainen yksilöity emakko tarkkailtiin 5 minuutin välein ja sen suorittamat toiminnot ja olinpaikka merkittiin valmiiksi tehtyyn kaavakkeeseen (Liite 1). Kaavakkeeseen täytettiin ruokinnan alkamisen ajankohta, havainnoinnin alkamis- ja päättymisaika, emakon

karsinan numero ja tarkkailuajat. Emakon käyttäytymisestä merkittiin ylös emakon sijainti (makuualue, ritilä, ruokintapöytä), asento, toiminta, onko eläin seinän vieressä vai ei ja jos tilanteessa tapahtui jotain poikkeavaa, mikä voisi mahdollisesti vaikuttaa käyttäytymiseen. Poikkeavat tapahtumat olisivat olleet esimerkiksi ihmisen tulo osastoon, jolloin eläimet voisivat hetkellisesti käyttäytyä hermostuneemmin ja vaihtaa paikkaa tai nousta ylös. Käyttäytymisseurannan pohjana käytettiin Camilla Munsterhjelmin (2005-2006) tekemää käyttäytymisseurantaa tiineytysosastoissa.

Käyttäytymisseurantaan oli valmiiksi tehty emakoiden käyttäytymistä kuvaava taulukko (Liite 2) ja kaavake (Liite 1), johon eri toiminnot kirjattiin ennalta sovituin koodein. Käyttäytymisessä otettiin ensin huomioon emakoiden perustoiminnot: istuminen, seisominen, makaaminen ja liikkuminen. Sen jälkeen arvioitiin tarkemmin onko emakon toiminta aktiivista vai passiivista. Passiivinen toiminta merkitsi emakon täydellistä paikallaan pysymistä perustoimintoasennossaan ilman, että se suoritti mitään muuta samalla aikaa. Liikkuminen on edelleen jaettu pienempiin osa-alueisiin: heittelee päätänsä, kuopii, kävelee, juoksee. Lisäksi aktiivista toimintaa katsottiin olevan tutkiva toiminta: kuivikkeiden tai rakenteiden haistelu, mukavuuskäyttäytyminen, jonka kanssa samaan ryhmään kuuluvat venyttely, hinkkaus ja piehtarointi, sosiaalinen toiminta tai kohteena oleminen: toisten emakoiden haistelu, astuminen, töniminen tai työntäminen, koskettaminen, aggressiivinen käytös, muut toiminnot kuten syöminen, juominen, ulostaminen tai virtsaaminen. Mikäli emakon toiminta ei sopinut yhteenkään edellisistä ryhmistä laitettiin sille koodi muu käyttäytyminen tai edelleen, mikäli emakkoa ei jostain syystä näkynyt niin sekin merkattiin omalla koodilla. Käyttäytymisseurajat keskustelivat keskenään eri käyttäytymistapojen ilmenemisestä, jotta tulokset olisivat mahdollisimman yhtenäiset ja arviointi olisi tarkkailijasta riippumatonta.

5.1.5 Tilastollinen käsittely

Käyttäytymisseurannan tulokset analysoitiin tilastollisesti Mann-Whitney U-testillä. Tuloksia tarkasteltaessa kaikki kipulääkettä saaneet eläimet käsiteltiin yhtenä ryhmänä, sillä alustavissa analyyseissä lääkkeen tehossa ei havaittu eroja eri annoksilla.

Käyttäytymisen muutos on laskettu saman emakkoryhmän sisällä päivän 0 ja päivän 5 välisestä erosta eli siitä kuinka paljon jonkin tietyn toiminnon esiintymistiheys on keskimääräisesti muuttunut samojen emakoiden käyttäytymisessä, kun näitä eri päiviä vertaillaan keskenään.

Haptoglobiinitulokset analysoitiin tilastollisesti Stata Intercooler versio 10.0 (Stata Corporation, Texas, USA) ohjelmalla.

Minä tutkin kipulääkkeen vaikutusta emakoiden käyttäytymiseen. Eli otin huomioon käyttäytymistutkimuksen tulokset päivänä 5 ja mahdollisen emakoiden käyttäytymisen muutokset päivästä 0 päivään 5 verrattuna.

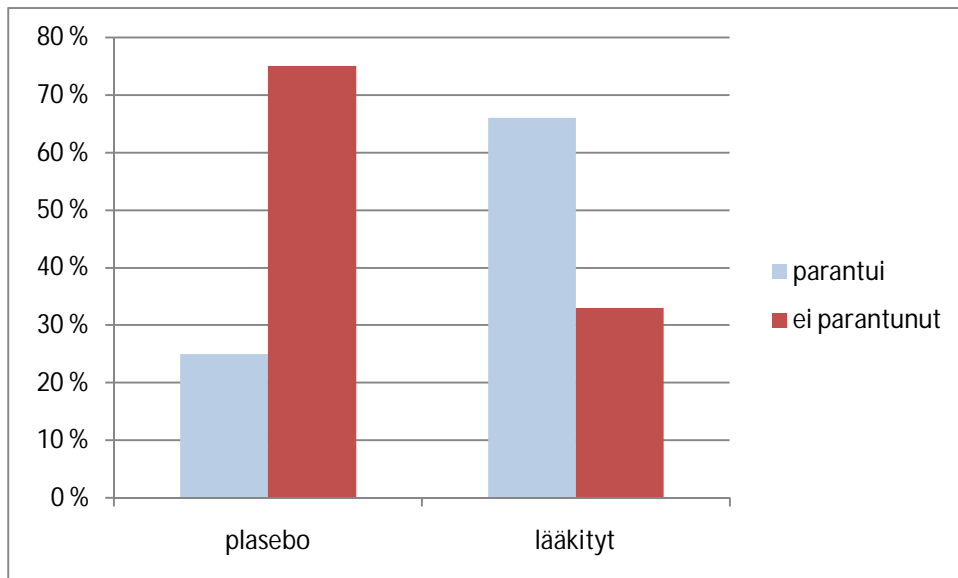
5.2 Tulokset

5.2.1 Parantuminen

Hoidon onnistuminen ja emakon parantuminen arvioitiin päivänä 5. Emakoille tehtiin samanlainen ontumatutkimus kuin päivänä 0. Arviointiin käytettiin samaa ontuma-asteikkoa kuin päivänä 0 (Taulukko 1). Mikäli emakko oli päivänä 5 ontuma-asteella 0, teho oli erinomainen. Kun taas aste oli 1, pidettiin hoidon tehoa hyvänä. Mikäli ontuman aste oli pienentynyt 3:sta 2:een tai 4:sta 3:een, teho oli välttävä. Jotta hoito katsottiin onnistuneeksi ja emakko parantuneeksi, vaadittiin ontuma-asteen muutokseksi joko erinomainen tai hyvä teho eli ontuman piti olla joko astetta 0 tai 1.

Tutkimukseen osallistuneista ontuvista 13 emakosta parantui viiden päivän aikana 7 emakkoa. Näistä 7 emakosta 6 oli saanut lääkitystä jommallakummalla annoksella ja

yksi oli saanut plaseboa. Kolme lääkittyä ja kolme plaseboa saanutta emakkoa ei parantunut (Kuva 1).



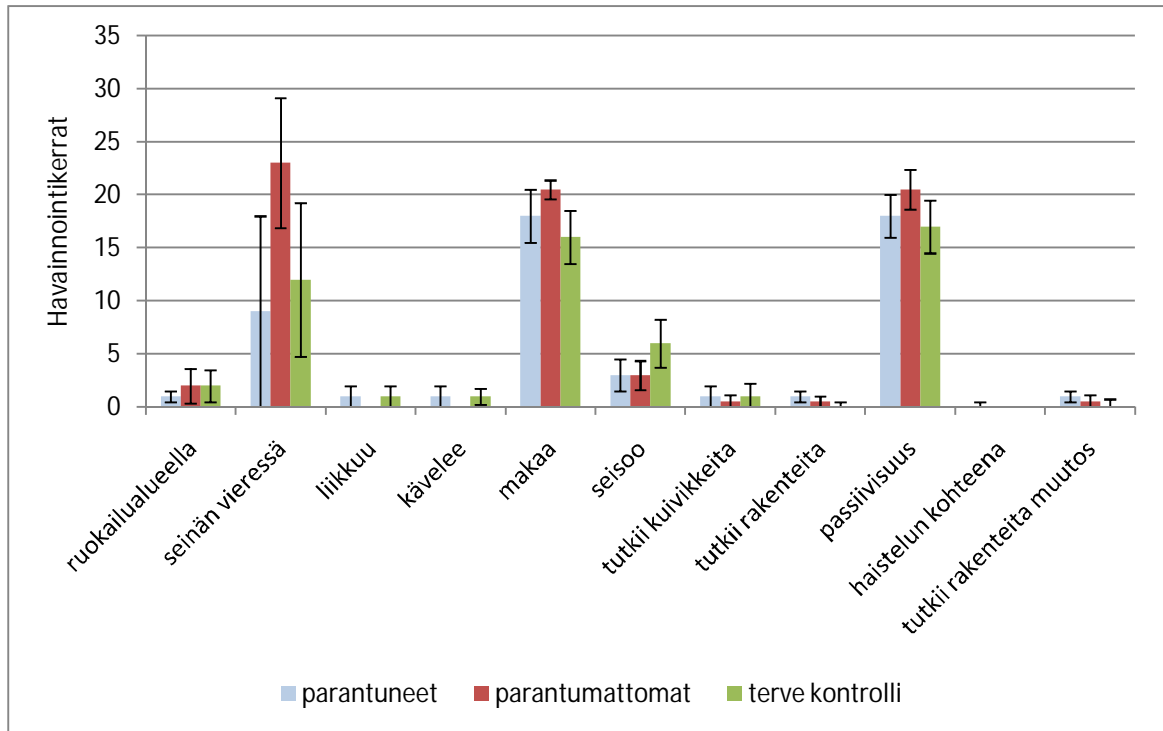
Kuva 1. Ontuvien emakoiden (n=13) parantuminen viiden päivän suun kautta annetun ketoprofeenilääkityksen tai plasebon jälkeen.

5.2.2. Käyttäytyminen lääkityksen jälkeen

Parantuneet emakot liikkuivat ($p=0,04$) ja kävelivät ($p=0,04$) enemmän kuin parantumattomat emakot. Lisäksi parantumattomat emakot viettivät lähes tilastollisesti merkittävästi ($p=0,06$) enemmän aikaa seinän vieressä kuin parantuneet emakot (Kuva 2).

Eniten tilastollisesti merkittäviä eroja emakoiden aktiivisuudessa saatiin kun vertailtiin terveitä kontrolleja ja parantumattomia emakoita keskenään. Parantumattomat emakot makasivat enemmän ($p=0,01$) ja liikkuivat vähemmän ($p=0,02$) kuin terveet kontrollit päivänä viisi. Lisäksi parantumattomat seisoivat vähemmän ($p=0,04$), kävelivät vähemmän ($p=0,02$) ja olivat seinän vieressä enemmän ($p=0,04$) kuin terveet kontrolliemakot. Lisäksi melkein tilastollisesti merkitsevä ero saatiin yleisessä passiivisuudessa ($p=0,06$), minkä mukaan parantumattomat olivat passiivisempia eli viettivät enemmän aikaa toimettona kuin terveet kontrollit (Kuva 2).

Parantuneet emakot viettivät lähes tilastollisesti merkittävästi enemmän aikaa ruokinta-alueella ($p=0,06$) ja olivat useammin haistelun kohteena ($p=0,06$) terveisiin kontrolliemakoihin nähden.



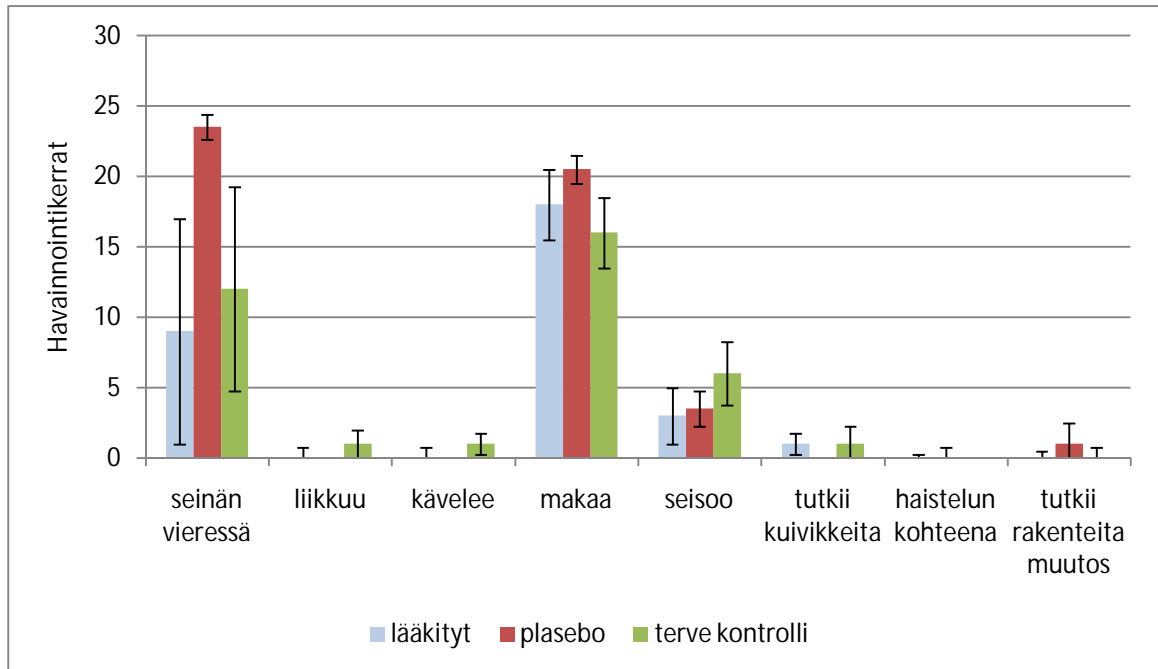
Kuva 2. Havainnointikertojen mediaanit ja interquartile range kahden tunnin ajalta parantuneilla ($n=7$), parantumattomilla ($n=6$) ja terveillä kontrolleilla ($n=13$)

Lääkittyjen ja plaseboa saaneiden emakoiden välillä eroja oli ainoastaan seinän vieressä olossa ja kuivikkeiden tutkimisessa. Plaseboa saaneet viettivät enemmän aikaa seinän vieressä ($p=0,01$) kuin lääkitystä saaneet ja tutkivat kuivikkeita vähemmän ($p=0,02$) kuin lääkityt (Kuva 3).

Lääkittyjen ja terveiden kontrollien vertailussa saatiin merkittävät erot makaamisen ja seisomisen osalta, eikä muita tilastollisesti merkittäviä eroja löytynyt. Lääkityt makasivat enemmän ($p=0,05$) ja seisovivat vähemmän ($p=0,05$) kuin terveet kontrollit (Kuva 3).

Plaseboryhmän ja terveiden kontrollien välillä merkittävät erot saatiin makaamisen ja liikkumisen osalta. Plasebo-ryhmän eläimet makasivat enemmän ($p=0,03$), liikkuvivat vähemmän ($p=0,04$) ja kävelivät vähemmän ($p=0,05$) kuin terveet kontrollit. Lisäksi

havaittiin, että plaseboa saaneet viihtyivät paremmin seinän vieressä kuin terveet kontrollit ($p=0,01$). Plaseboa saaneet tutkivat kuivikkeita vähemmän kuin terveet kontrollit ($p=0,05$) (Kuva 3).



Kuva 3. Havainnointikertojen mediaanit ja interquartile range kahden tunnin ajalta lääkityillä ($n=9$), plaseboa saaneilla ($n=4$) ja terveillä kontrolleilla ($n=13$)

5.2.3. Käyttäytymisen muutos

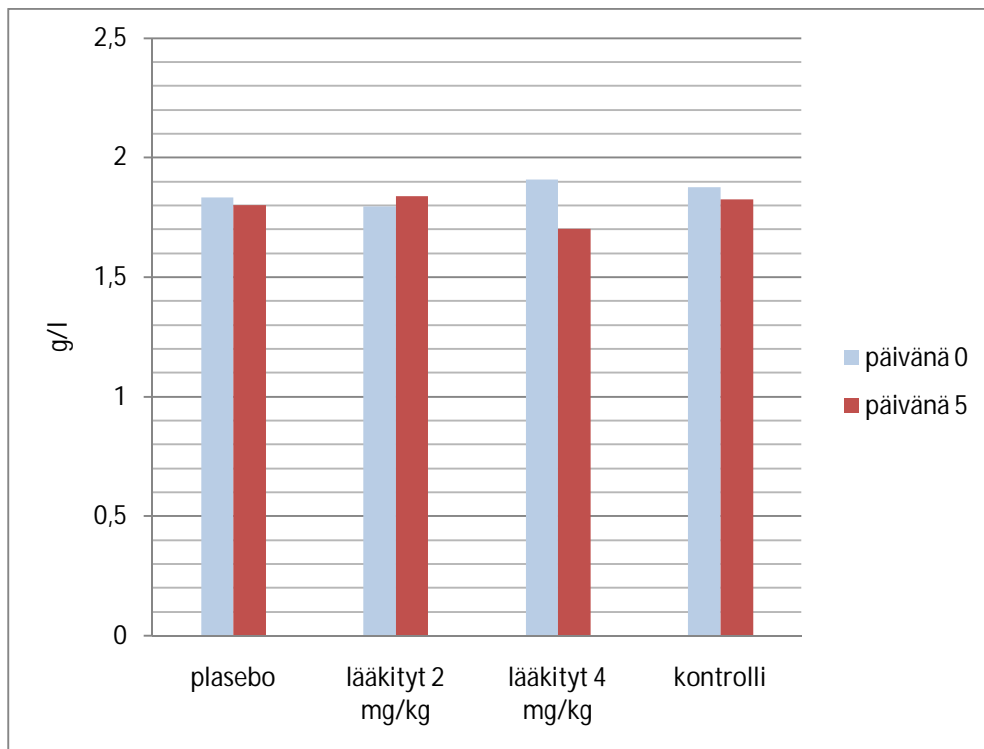
Parantuneiden emakoiden ja terveiden kontrollien välillä oli lähes tilastollisesti merkitsevä ero rakenteiden tutkimisen muutoksessa ($p=0,06$) (kuva 2). Parantuneiden emakoiden rakenteiden tutkimisen muutos oli suurempi kuin terveiden kontrollien.

Plasebon ja terveiden kontrollien välillä oli tilastollisesti merkittävä ero rakenteiden tutkimisen muutoksessa. Plasebo-ryhmässä muutos oli suurempi ($p=0,05$) kuin terveiden kontrollien ryhmässä (Kuva 3).

5.2.4 Haptoglobiinimääritykset

Kaikista tutkimukseen osallistuneista emakoista määritettiin verinäytteistä haptoglobiiniarvot sekä päivänä 0 että päivänä 5. Näistä arvoista laskettiin keskiarvot

eri ryhmille ja niitä vertailtiin keskenään sekä päivänä 0 että päivänä 5 ja näiden päivien välillä tapahtuneita muutoksia arvoissa eri ryhmien välillä. Haptoglobiiniarvot olivat kaikissa ryhmissä samaa luokkaa eivätkä arvot muuttuneet kipulääkityksen vaikutuksesta (Kuva 4). Haptoglobiiniarvojen määrittäminen oli osa suurempaa tutkimusta, johon kuului myös kaikki meidän tutkimuksen emakot. Tutkimuksessa otoskoko (n=271) on siis ollut paljon suurempi kuin meidän muun tutkimuksen otoskoko (n=26).



Kuva 4. Emakoiden (n=271) keskimääräiset haptoglobiinipitoisuudet seeruminäytteistä.

5.3 Pohdinta

Tutkimustuloksissa saatiin selvä vaste suun kautta annettavaan ketoprofeeniin ja huomattiin sen positiivinen vaikutus emakon aktiiviseen käyttäytymiseen ja ontuman vähenemiseen. Plaseboa saaneista emakoista vain 25 % parani kun taas kipulääkityistä emakoista 66 % parani. Plasebo-ryhmän yksi parantunut eläin voi olla spontaani parantuma, mutta samalla tulee tietysti arvioida kriittisesti myös lääkittyjen ryhmien parantumisia erityisesti ottaen huomioon sen, että pienemmällä annoksella 2 mg/kg lääkittyjen joukosta 80 % parani kun taas suuremman 4 mg/kg ryhmän joukosta vain 50 % emakoista parani. Tosin tästä voisi myös vetää johtopäätöksen, että ketoprofeeni mahdollisesti tehoaa ainakin joillekin emakoille jo annoksella 2 mg/kg, kun yleisesti

niille käytetään 3 mg/kg annosta. Tähän samaan viittaa myös käyttäytymisseurannan tulokset joiden mukaan eri lääkitysryhmien välille ei saatu eroja alustavissa laskelmissa, vaan ryhmät käsiteltiin yhtenä vertailtaessa tuloksia tilastollisesti. Tämä on tietysti hyvä asia ottaen huomioon, että yleensä emakoiden painot ovat arvioita, eikä lääkeannoksia saada täysin tarkoiksi kenttäolosuhteissa. Tutkimuksen otoskoko oli kuitenkin pieni, joten myös tämä vaikuttaa tuloksiin. Näin pienessä otoskoossa yksittäisten poikkeamatulosten merkitys kasvaa ja se tulee ottaa huomioon tutkimuksen luotettavuutta arvioitaessa ja johtopäätöksiä tehtäessä.

Merkittävimmät erot käyttäytymisen osalta nähdään terveiden kontrollien ja parantumattomien emakoiden keskinäisessä vertailussa. Näistä löytyi useita tilastollisesti merkitseviä eroja eri käyttäytymisen osalta. Pääasiassa voidaan sanoa, että parantumattomien emakoiden aktiivisuus on paljon matalampi kuin terveiden kontrollien. Tämä vahvistaa käsityksiämme kivun negatiivisesta vaikutuksesta emakoiden aktiivisuuteen. Samaa teoriaa vahvistavat myös havainnot, joiden mukaan parantuneiden ja terveiden emakoiden aktiivisuuden välille ei saatu tilastollisesti merkitseviä tuloksia minkään käyttäytymisen osalta. Tämä myös kertoo hoidon tehoavan, sillä ennestään terveiden ja parantuneiden aktiivisuudet eivät suuresti eroa toisistaan. Muutamia lähellä tilastollista merkitsevyyttä olevia tuloksia oli kuitenkin tässäkin ryhmässä.

Lääkittyjen ja terveiden kontrollien väliset erot olivat pienemmät, vertailtaessa niitä plaseboryhmän ja terveiden kontrollien välisiin eroihin. Tämä kertoo terveiden kontrollien ja lääkittyjen käyttäytymisen olevan lähempänä toisiaan kun plaseboa saaneiden ja kontrolliemakoiden käyttäytyminen. Tästä voidaan päätellä, että lääkitys tehoaa paremmin kuin plasebo kipuun ja lisää emakoiden aktiivista käyttäytymistä.

Yleisesti käyttäytymisseurannan perusteella voidaan sanoa, että kipeät emakot ovat vähemmän aktiivisia eli liikkuvat vähemmän ja makaavat enemmän kuin terveet emakot. Emakoiden luontainen käyttäytyminen on aktiivista ja tutkivaa (Fraser, 1985, Jensen, 2002). Tästä voidaan päätellä, että emakko on todennäköisemmin hyvinvoivempi ilman kipua, sillä silloin sen käyttäytyminen on lähempänä sille luonteenomaista käyttäytymistä. Myös muissa tutkimuksissa on saatu samankaltaisia

tuloksia, missä on todettu kipeiden eläinten aktiivisuuden laskevan ja käyttäytymisen muuttuvan samalla tavoin kuin tässä tutkimuksessa (Malavasi ym, 2006, Harvey-Clark ym, 2000, Reyes ym, 2002). Tämä tutkimus tukee myös muita aiheesta aiemmin tehtyjä tutkimuksia.

Käyttäytymisseurannan tuloksissa parantumattomat ja plaseboa saaneet olivat seinän vierustalla useammin verrattuna parantuneisiin, lääkittyihin ja terveisiin kontrolleihin nähden. Parantuneita ja terveitä kontrolleja tai lääkittyjä ja terveitä kontrolleja keskenään vertailtaessa, seinän vierellä oloaika ei eronnut ryhmien välillä. Tämä viittaa siihen, että kipeät yksilöt hakeutuvat ja viihtyvät paremmin seinän vierellä. Syynä tähän voi olla esimerkiksi turvallisuuden tunne seinän vierellä, jolloin ”hyökkääjä” ei pääse yllättämään kipeää yksilöä selän takaa. Tämä on esimerkkinä emakoiden suojautuvasta ja eristäytyvästä käytöksestä, minkä tarkoitus on estää emakolle aiheutuva lisäkivuntunteen muodostuminen (Flecknell & Molony, 1997). Seinän vierellä kipeän emakon ei todennäköisesti tarvitse myöskään nousta vaihtamaan paikkaa niin usein, kuin keskellä lattiaa makaavien emakoiden. Havainto on ilmeisen merkittävä, sillä se toistui useissa eri ryhmien välisissä vertailuissa.

Tässä tutkimuksessa saadut haptoglobiinitulokset eivät tue muissa tutkimuksissa saatuja tuloksia, joiden mukaan myös stressi nostaisi akuutin faasin proteiinien kuten haptoglobiinin pitoisuutta veressä (Salamano ym, 2008, Pineiro ym, 2007). Kuitenkin samaan aikaan tuloksemme puhuvat sen puolesta, että tutkimukseen otettujen emakoiden ontuman syynä on ollut ei-tulehduksellinen sairaus. Tulehduksellisissa sairauksissa haptoglobiiniarvojen on todettu kohoavan merkittävästi normaalin terveen sian arvoihin verrattuna (Eckersall ym, 1996, Heinonen ym, 2009).

Farm animal welfare council (1983) on määritellyt yhdeksi eläinten oikeuksiksi vapauden stressistä ja oikeuden terveyteen. Kaikilla eläimillä, myös emakoilla, tulisi olla oikeus kivunhoitoon, mikäli se sitä tarvitsee. Kipu aiheuttaa eläimille stressiä ja alentunutta aktiivisuutta, kun taas kipulääke kuten ketoprofeeni lievittää kipua ja sitä kautta stressiä. Tässä tutkimuksessa emakoiden ei-tulehduksellisiin jalkasairauksiin saatiin positiivinen vaste ketoprofeenilla. Tämä tutkimus puhuu sen puolesta, että

ketoprofeeni tehoaa emakoilla ei-tulehduksellisten jalkasairauksien aiheuttamaan kipuun ja on yksi suositeltavista hoitomuodoista emakoiden kivunhoitoon.

LIITTEET

Liite 1.

Ontumatutkimus 2008

Käyttäytymisseuranta

Rehun jako (klo):

Havainnointi alkoi (klo):

Havainnointi loppui (klo):

Pvm:

Tila:

Havainnoitsija:

Karsina	Emakko	Aika	Sijainti	Asento	Toiminta	Seinä	Poikkeus
---------	--------	------	----------	--------	----------	-------	----------

Liite 2.

I= istuu	Istuu takapuolellaan etujalat suorina
M= makaa	Makaa kyljellään tai rinnan päällä
S= seisoo	Seisoo neljällä jalalla
L= liikkuu HP =heittelee päätään KU= kuopii K= kävelee J= juoksee	Ravistelee päätä puolelta toiselle (ei sisällä oljen kanssa leikkimistä) Kuopii alustaa etujalkoja käyttäen Kävelee Juoksee
P= passiivinen	Ei tee mitään (nukkuu, katselee jne)
TR= tutkii rakenteita	Haistelee, tonkii, koskettaa, nuolee, puree tai imee jotakin karsina alustan tai –rakenteiden osaa, ei sisällä syömistä tai juomista eikä kuivikkeisiin kohdistuvaa toimintaa
TK= tutkii kuivikkeita	Haistelee, tonkii, koskettaa, nuolee, puree, kantaa tai imee kuivikkeita tai korsirehua
MU= mukavuus VE= venyttelee HI= hinkkaa PI=piehtaroi	Venytteläe, haukottelee Hinkkaa ruumista karsinarakenteeseen Piehtaroi
Sosiaalinen käyttäytyminen +K= kohteena AS=astuu TÖ = tönii, työntää	Emakon etupää toisen emakon selässä, paino etujaloilla ja/ tai rintakehän kohdalla / astumisen kohteena Työntää tai tönii toista emakkoa kärsällä, päällä tai muulla ruumiinosalla, tavoitteena päästä tiettyyn kohteeseen, esim.

HA = haistelee KO = koskettaa	makuuhäkkiin, nipalle jne (ei sisällä tappeluun liittyvää tönimistä, jolloin kohteena on selvästi toinen emakko) /työntämisen kohteena Haistelee tai koskettaa toisen emakon ruumista /haistelun kohteena
A= Aggressiivinen käyttäytyminen +K=kohteena	Työntäminen, töniminen, pureminen, kärsällä nostaminen, hyökkääminen / kohteena oleminen
Toiminnot: SY= syö JU= juo U= ulostaa V= virtsaa	Kärsä ruokintakaukalossa, näyttää syövän (ei sisällä kuivikkeen syömistä) Emakko juomanipalla tai pää kaukalossa, näyttää juovan Ulostaa, on ulostamisasennossa Virtsaa, on virtsaamisasennossa
MUU= muu käyttäytyminen	Muu tai tunnistamaton käyttäytyminen
EI NÄY= emakkoa ei näy	Emakkoa ei näy

ASENTOKOODIT:

I= istuu

S= seisoo

M= makaa

L= liikkuu

AKTIIVISUUSKOODIT:

P= passiivinen

Liikkuminen

HP = heittelee päätä

KU = kuopii

K = kävelee

J = juoksee

TR= tutkii rakenteita

TK= tutkii kuivikkeita

Mukavuus

VE = venyttelee

HI = hinkkaa

PI= piehtaroi

Sosiaalinen käyttäytyminen, K= kohteena

AS / ASK = astuu /astumisen kohteena

TÖ / TÖK = tönii / tönimisen kohteena

HA / HAK = haistelee/koskettaa / haistelemisen/koskettamisen kohteena

A= Aggressiivinen käyttäytyminen, AK= kohteena

Toiminnot:

SY= syö

JU= juo

U= ulostaa

V= virtsaa

MUU=Muu käyttäytyminen

EI NÄY= Emakkoa ei näy

LÄHTEET

Andersen H.E.A, Fosse R.T, Kuiper K.K.J, Nordrehaug J.E, Pettersen R.J. Ketorolac (Toradol®) as an analgesic in swine following transluminal coronary angioplasty. *Laboratory Animals* 1998, 32:307-315.

Anil S.S., Anil L., Deen J. Evaluation of patterns of removal and associations among culling because of lameness and sow productivity traits in swine breeding herds, *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2005, 226 No. 6:956-961.

Appleby M.C, Hughes B.O; *Animal Welfare*, CABI Publishing, 1997:63-73.

Arthur S.R, Kornegay E.T, Thomas H.R, Veit H.P, Notter D.R, Webb K.E jr, Baker J.L. Restricted energy intake and elevated calcium and phosphorus intake for gilts during growth. IV. Characterization of metacarpal, metatarsal, femur, humerus and turbinate bones of sows during three parities. *Journal of Animal Science* 1983, 57:1200-1214.

Boissy A, Manteuffel G, Bak Jensen M, Oppermann Moe R, Spruijt B, Keeling L.J, Winckler C, Forkman B, Dimitrov I, Langbein J, Bakken M, Veissier I, Aubert A. Assessment of positive emotions in animals to improve their welfare. *Physiology & Behavior* 2007, 92:375–397.

Broom D. M. *Animal Welfare: Concepts And Measurement*, Review. *Journal of Animal Science* 1991, 61:4167-4175.

Bracke M, Spruijt B. M, Metz J. H. M., Schouten W. G. P. Decision support system for overall welfare assessment in pregnant sows A: Model structure and weighting procedure. *Journal of Animal Science* 2002, 80:1819-1834.

Bryant K. L, Kornegay E. T, Knight J.W, Webb Jr. K. E, Notter D.R. Performance, Plasma Biotin and Toe Lesions in Developing Gilts Supplemental Biotin for Swine. I. Influence on Feedlot. *Journal of Animal Science* 1985, 60:136-144.

Burne T. H.J, Murfitt P.J.E, Johnston A.N.B. $\text{PGF}_{2\alpha}$ -induced nest building and choice behavior in female domestic pigs. *Applied animal behavior science* 2001, 73 (4):267-279.

Cagienard A, Regula G, Danuser J. The impact of different housing systems on health and welfare of grower and finisher pigs in Switzerland. *Preventive Veterinary Medicine* 2005, 68:49-61.

Carabaza A, Cabré F, Rotllan E, Gómez M, Gutiérrez M, García L, Mauleón D. Stereoselective inhibition of inducible cyclooxygenase by chiral nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Journal of clinical Pharmacology* 1996, 36:505-512.

Carroll J.A, Forsberg N.E. Influence of Stress and Nutrition on Cattle Immunity. *Veterinary clinics Food animal Practise* 2007, 23:105-149.

Christensen G, Vraa-Andersen L, Mousing J. Causes of mortality among sows in Danish pig herds. *The Veterinary Record* 1995, 137:395-399.

de Leeuw J.A, Bolhuis J.E, Bosch G, Gerrits W.J.J. Effects of dietary fibre on behavior and satiety in pigs. *Proceedings of the Nutrition Society* 2008, 67:334-342.

Dewey C.E, Friendship R.M, Wilson M.R. Clinical and postmortem examination of sows culled for lameness. *The Canadian Veterinary Journal* 1993, 34:555-556.

Doige C.E. Pathological Findings Associated with Locomotory Disturbances in Lactating and Recently Weaned Sows. *Canadian Journal of Comparative Medicine* 1982, 46(1):1-6.

Einarsson S, Brandt Y, Lundeheim N, Madej A. Stress and its influence on reproduction in pigs: a review. *Acta Veterinaria Scandinavica* 2008, 50:48.

Eckersall P. D, Saini P. K and McComb C. The acute phase response of acid soluble glycoprotein, α_1 -acid glycoprotein, ceruloplasmin, haptoglobin and C-reactive protein,

in the pig. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1996, 1 June:377-385.

Ekman S, Carlson C.S. The Pathophysiology of Osteochondrosis. *The Veterinary Clinics of North America, small animal practice* 1998, 28:1:17-32.

Engblom L, Eliasson-Selling L, Lundeheim N, Belák K, Andersson K, Dalin A-M. Post mortem findings in sows and gilts euthanized or found dead in a large Swedish herd. *Acta Veterinaria Scandinavica* 2008, 50:25.

Farm Animal Welfare Council. Codes Of Recommendations For The Welfare Of Livestock, Amended 1983, Alnwick, United Kingdom: Ministry Of Agriculture, Fisheries And Food, 1983: Leaflet 7-1, Cattle; Leaflet 702, Pigs.

Fermor B, Christensen S.E, Youn I, Cernanec J.M, Davies C.M, Weinberg J.B. Oxygen, nitric oxide and articular cartilage. *European Cells and Materials* 2007, 13:56-65.

Flower F. C., Sedlbauer M., Carter E., von Keyserlingk M. A. G., Sanderson D. J. and D. M. Weary. Analgesics Improve the Gait of Lamé Dairy Cattle. *Journal of Dairy Science* 2008, 91:3010-3014.

Fraser A.F. Ethology of Farm animals A Comprehensive Study of the Behavioural Features of the Common Farm Animals, subseries A. A. Neimann-Sorensen, Elsevier 1985:17-43, 233-245, 265-274, 453.

Gjein H, Larssen R.B. Housing of pregnant sows in loose and confined systems - a field study. 2. Claw lesions: morphology, prevalence, location and relation to age. *Acta Veterinaria Scandinavica* 1995, 36:433-442.

Gjein H, Larssen R.B. 2. The effect of claw lesions and claw infections on lameness in loose housing of pregnant sows. *Acta Veterinaria Scandinavica* 1995, 36:451-459.

Harvey-Clark C.J, Gilespe K, Riggs K.W. Transdermal fentanyl compared with parenteral buprenorphine in post-surgical pain in swine: a case study. *Laboratory Animals* 2000, 34:386-398.

Heinonen M, Oravainen J, Orro T, Seppä-Lassila L, Ala-Kurikka E, Virolainen J, Tast A, Peltoniemi O.A.T. Lameness and fertility of sows and gilts in randomly selected loose-housed herds in Finland. *The Veterinary Record* 2006, 159:383-387.

Heinonen M, Orro T, Kokkonen T, Munsterhjelm C, Peltoniemi O, Valros A. Tail biting induces a strong acute phase response and tail-end inflammation in finishing pigs. *Veterinary Journal* 2009, April 25:303-307.

Iwamoto J, Yeh J.K, Aloia J.F. Effect Of Deconditioning On Cortical And Cancellous Bone Growth In The Exercise Trained Young Rats. *Journal of Bone Mineral Research* 2000, 15:1842-1849.

Jensen P. The ethology of domestic animals an introductory text. CABI publishing 2002:1-78,159-172.

Jubb K.V.F, Kennedy P.C, Palmer N. Pathology of domestic animals vol. 1, 5.p. 2008. Saunders:1-184.

Jørgensen B. Longevity of breeding sows in relation to leg weakness symptoms at six months of age. *Acta Veterinaria Scandinavica* 2000, 41:105-121.

Kirk R.K, Jørgensen B, Jensen H.E. Research: The impact of elbow and knee joint lesions on abnormal gait and posture of sows. *Acta Veterinaria Scandinavica* 2008, 50:5.

Kitchell R.L, Erickson H.H. Animal Pain-Perception and Alleviation. Bethesda: American Physiological Society

Kongsted A.G. Stress and Fear as Possible Mediators of Reproduction Problems in Group Housed Sows: A Review. *Acta Agriculturae Scandinavica A* 2004, 54:58-66.

Larsen F, Jensen BH, Olesen HP, Larsen C. Multiple oral administration of a ketoprofen-dextran ester prodrug in pigs: assessment of gastrointestinal bioavailability by deconvolution. *Pharmaceutical Research* 1992, 9:915-919.

Lu WL, Zhang Q, Zheng L, Wang H, Li RY, Zhang LF, Shen WB, Tu XD. Antipyretic, analgesic and anti-inflammatory activities of ketoprofen beta-cyclodextrin inclusion complexes in animals. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 2004, Oct;27(10):1515-20.

Maa- ja metsätalousministeriön asetus lääkkeiden käytöstä ja luovutuksesta eläinlääkinnässä. 6/EEO/2008.

Malavasi L.M, Nyman G, Augustsson H, Jacobson M, Jensen-Waern M. Effects of epidural morphine and transdermal fentanyl analgesia on physiology and behaviour after abdominal surgery in pigs. *Laboratory Animals* 2006, 40:16-27.

Marchant J.N, Broom D.M. Effects of dry sow housing conditions on muscle weight and bone strength. *Animal science* 1996, 62:105-113.

Masferrer J.L, Zweifel B.S, Manning P.T, Hauser S.D, Leahy K.M, Smith W.G, Isakson P.C, Seibert K. Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 in vivo is antiinflammatory and nonulcerogenic. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1994, 91:3228-3232.

Mitchell J.A, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower R.J, Vane J.R
Selectivity Of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs As Inhibitors Of
Constitutive And Inducible Cyclooxygenase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1993, 90:11693-11697.

Moilanen E, Kankaanranta H, Martio J. Eikosanoidit ja tulehduskipulääkkeet, *Farmakologia ja Toksikologia*. 6. p. Koulu, Tuomisto 2007:293-326.

Molony V, Kent J.E. Assessment of Acute Pain in farm Animals Using Behavioral and Physiological Measurements. *Journal of Animal Science* 1997, 75:266-272.

Munsterhjelm C, Valros A, Heinonen M, Hälli O, Peltoniemi OAT. Housing during early pregnancy affects fertility and behaviour of sows. *Reproduction in Domestic Animals* 2008, 43:581-591.

Nakano T, Thomson J.R, Aherne F.X. Cartilage Proteoglycans from Normal and Osteochondrotic Porcine Joints. *Canadian Journal of Comparative Medicine* 1985, 49:219-226.

Nakano T, Aherne F.X. Involvement of Trauma in the Pathogenesis of Osteochondritis Dissecans in Swine. *Canadian Journal of Veterinary Research* 1988, 52:154-155.

Oomah K, Palliative therapy of osteochondrosis dissecans in a Duroc boar. *The Canadian Veterinary Journal* 2008, January; 49(1):82–83.

Otsuki S, Brinson D.C, Creighton L, Kinoshita M, Sah R.L, D’Lima D, Lotz M. The effect of glycosaminoglycan loss on chondrocyte viability a study on porcine cartilage explants. *Arthritis and rheumatism* 2008, 58:1076-1085.

Petersen V, Simonsen H.B, Lawson L.G. The effect of environmental stimulation on the development of behavior in pigs. *Applied animal behavior science* 1995, 45 (3-4):215-224.

Pharmaca fennica veterinaria.Lääketietokeskus, 2009:50-53.

Pineiro M, Pineiro C, Carpintero R, Morales J., Campbell F. M, Eckersall P. D, Toussaint M.J.M, Lampreave F. Characterisation of the pig acute phase protein response to road transport. *The Veterinary Journal* 2007, 173:669-674.

Pol F, Courboulay V, Cotte J-P, Martrenchar A, Hay M, Mormede P. Urinary cortisol as an additional tool to assess the welfare of pregnant sows kept in two types of housing. *Veterinary Research* 2002, 33:13-22.

Radostits O.M, Gay C.C, Blood D.C, Hinchcliff K.W. *Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses*. 9.p. W.E Saunders, 1999:3-40,551-578, 1477-1560.

Raekallio M.R, Mustonen K.M, Heinonen M.L, Peltoniemi O.A.T, Säkkinen M.S, Peltoniemi M, Honkavaara J.M, Vainio O.M. Evaluation of bioequivalence after oral, intramuscular, and venous administration of racemic ketoprofen in pigs. *American Journal of Veterinary Research* 2008, 69:108-113.

Reyes L, Tinworth K.D, Li K.M, Yau D.F, Waters K.A. Observer-blinded comparison of two nonopioid analgesics for postoperative pain in piglets. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour* 2002, 73:521-528.

Salamano G, Mellia E, Candiani D, Ingravalle F, Bruno R, Ru G, Doglione L. Changes in haptoglobin, C-reactive protein and pig-MAP during a housing period following long distance transport in swine. *The Veterinary Journal* 2008, 177:110-115.

Schenk E.L, McMunn K.A, Rosenstein D.S, Stroshine R.L, Nielsen B.D, Richert B.T, Marchant-Forde J.N, Lay D.C jr. Exercising stall-housed gestating gilts: Effects on lameness, the musculo-skeletal system, production, and behavior. *Journal of Animal Science* 2008, 86:3166-3180.

Shinkai N, Korenaga K, Mizu H, Yamauchi H. Intra-articular penetration of ketoprofen and analgesic effects after topical patch application in rats. *Journal of Controlled Release* 2008, 131:107–112.

Simmins P.H, Brooks P.H. Supplementary biotin for sows: effect on claw integrity. *Veterinary Record* 1988, 122 (18):431-435.

Šimůnek Z, Muir H. Proteoglycans of the knee-joint cartilage of young normal and lame pigs. *The Biochemical Journal* 1972, 130:181-187.

Spencer G.R. Pregnancy and lactational osteoporosis. Animal model: porcine lactational osteoporosis. *the American journal of Pathology* 1979, 95(1):277-280.

Straw B.E, D'Allaire S, Mengeling W.L, Taylor D.J. *Diseases of swine*. 8.p. Blackwell publishing, 1999:87-112, 1069-1074.

Street B.R, Gonyou H.W. Effects of housing finishing pigs in two group sizes and at two floor space allocations on production, health, and physiological variables. *Journal of Animal Science* 2008, 86:982-991.

Swinkels JM, Pijpers A, Vernooij JC, Van Nes A, Verheijden JH. Effects of ketoprofen and flunixin in pigs experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1994, 17:299-303.

Teo J.C.M., Si-Hoe K. M, Keh J.E.L., Hin Teoh S. Relationship between CT intensity, micro-architecture and mechanical properties of porcine vertebral cancellous bone. *Clinical Biomechanics* 2006, 21:235–244.

The international association for the study of pain. <http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Home&Template=/CM/ContentDisplay.cfm&ContentID=6633>

Thorup V.M, Laursen B, Jensen B.R. Net joint kinetics in the limbs of pigs walking on concrete floor in dry and contaminated conditions. *Journal of Animal Science* 2008, 86:992-998.

Wall P.D. Defining “Pain in Animals” .Teoksessa: *Animal Pain* (Short C.E, van Poznak A).New York: Churchill Livingstone, 1992:63-79.

Wang D, Patel VV, Ricciotti E, Zhou R, Levin MD, Gao E, Yu Z, Ferrari VA, Lu MM, Xu J, Zhang H, Hui Y, Cheng Y, Petrenko N, Yu Y, FitzGerald GA. Cardiomyocyte

cyclooxygenase-2 influences cardiac rhythm and function. Proceedings of the National Academy of Sciences U S A 2009, May 5;106(18):7548-52.

Weary D.M, Huzzey J.M, von Keyserlingk M.A.G. Board-invited review: Using behavior to predict and identify ill health in animals. Journal of Animal Science 2008, 87:770-777.

Weir MR, Froch L. Weighing the renal effects of NSAIDs and COX-2 inhibitors. Clinical Dilemmas 2000, 1:3–12.

Weir MR. Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2002, 69 Suppl 1:SI53-8.

Whay H. R, Main D.C J, Greent L.E, Webster A.J.F . Animal-Based Measures For The Assessment Of Welfare State Of Dairy Cattle, Pigs And Laying Hens: Consensus Of Expert Opinion. Animal Welfare 2003, 12:205-217.

Whittemore. The Science and Practise of pig Production. 2.p. Blackwell publishing, 1998:148-183.

Yoon JB, Kim SJ, Hwang SG, Chang S, Kang SS, Chun JS.Non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit nitric oxide-induced apoptosis and dedifferentiation of articular chondrocytes independent of cyclooxygenase activity. The Journal of Biological Chemistry, 2003 Apr 25;278(17):15319-25.

Ytherus B, Ekman S, Carlson C.S, Teige J, Reinholt F.P. Focal changes in blood supply during normal epiphyseal growth are central in the pathogenesis of osteochondrosis in pigs. Bone 2004, 35:1294-1306.

Zhang Y, Shaffer A, Portanova J, Seibert K, Isakson P.C. Inhibition Of Cyclooxygenase-2 Rapidly Reverses Inflammatory Hyperalgesia And Prostaglandin E2 Production. The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics 1997, 283:1069-1075.