

---

# Mikrobilääkkeiden vaikutus kasvavaan porsaaseen

Helsingin yliopisto  
Eläinlääketieteellinen tiedekunta  
Tuotantoeläinten terveyden- ja sairaanhoito  
Lisensiaatin tutkielma 2017  
Hanna Koskinen

Tiedekunta □ - Fakultet – Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto □ - Avdelning – Department Kliinisen tuotantoeläinlääketieteen osasto	
Tekijä□□□ - Författare – Author Hanna Koskinen			
Työn nimi□□ - Arbetets titel – Title Mikrobilääkeaineiden vaikutus kasvavaan porsaaseen			
Oppiaine □ - Läroämne – Subject Kliininen tuotantoeläinlääketiede			
Työn laji□□ - Arbetets art – Level Lisensiaatin tutkielma	Aika□□ - Datum – Month and year 2017	Sivumäärä□□ - Sidoantal – Number of pages 35	
<b>Tiivistelmä - Referat – Abstract</b>			
<p>Tämä lisensiaatintyö liittyy kliinisen tuotantoeläinlääketieteen osaston tekemään tutkimukseen (Yun ym. 2017) joka selvitti vastasyntyneelle porsaalle annetun amoksisilliinin vaikutusta napatyrija ja -paiseiden esiintyvyyteen, kasvuun ja resistenttien koliformien esiintyvyyteen suolistossa porsailla. Tämän lisensiaatintyön kirjallisuuskatsaus kokoaa tietoa mikrobilääkkeiden vaikutuksista vastasyntyneille porsaille, ja tutkimusosion aiheena on miten ensimmäisenä elinpäivänä annettu amoksisilliini vaikuttaa porsaiden lääkitsemistarpeeseen imemis- ja vieroituskaudella.</p> <p>Työn kokeellisen osuuden tavoitteena on kerätä tieto siitä miksi porsaita on lääkitty, minkä ikäisinä porsaita on lääkitty, ja kuinka usein porsaat ovat tarvinneet uusintalääkityksiä. Kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on selvittää nykyinen tieto mikrobilääkkeiden vaikutuksista kasvavaan porsaaseen. Hypoteesina on, että amoksisilliinia vastasyntyneenä saaneet porsaat sairastuvat ripuliin useammin kuin kontrolliryhmän porsaat. Toisena hypoteesina että, mikäli amoksisilliinia vastasyntyneenä saanut porsas sairastuu, se tarvitsee useamman lääkityskerran kuin porsas, joka ei ole saanut amoksisilliinia vastasyntyneenä.</p> <p>Hyödynsin lisensiaatin tutkielmassani Yunin ym. (2017) tutkimuksen aineistoa, jossa oli 7156 porsasta. Noin puolet porsaita sai ensimmäisenä elinpäivänään amoksisilliini-injektion (ANT-ryhmä) ja noin puolet jätettiin ilman rutiinilääkitystä (KON-ryhmä). Muuten porsaiden olosuhteita tai lääkityksiä ei muutettu, vaan porsaita hoidettiin kuten muitakin kyseisen tilan porsaita. Porsaat syntyivät imetysosastolla porsituskarsinoihin, joissa ne olivat noin 28 ±3 päivää, kunnes ne siirrettiin vieroitusosastolle. Porsaiden lääkitykset kirjattiin emakkokortteihin, niin että mukana oli lääkityksen ajankohta, porsaan korvanumero, lääkityksen syy ja käytetty lääkeaine. Vieritusosastossa hoidot kirjattiin osastokohtaiseen kirjanpitoon.</p> <p>Imemiskaudella yhteensä viisi prosenttia porsaita tarvitsi lääkityksiä jonkin sairauden hoitoon. Suurin osa lääkityistä (2,4 %) annettiin jalkavaivojen takia. Yhteensä 1,4 % porsaita hoidettiin ripulin, 0,4 % iho-ongelmien ja 0,9 % muiden sairauksien takia. ANT-ryhmän porsaita lääkittiin kaikkien sairauksien osalta vähemmän kuin KON-ryhmän porsaita, eli myös ripulia esiintyi ANT-ryhmän porsaita imemiskaudella hypoteesin vastaisesti vähemmän kuin KON-ryhmän porsaita. Imemiskaudella porsaat tarvitsivat lääkityksiä jalkavaivoihin keskimäärin 15,3: n päivän, ripuleihin 6,1: n päivän ja iho-ongelmiin 12,6: n päivän ikäisinä. ANT-ryhmän porsaat lääkittiin keskimäärin KON-ryhmän porsaita nuorempina ripulin ja kaikkien sairauksien osalta yhteensä laskettuna.</p> <p>Vieroituskaudella jotakin lääkitystä tarvitsi noin 3,7 % porsaita, joista suurin osa (2,4 %) lääkittiin jalkavaivojen takia, 0,7 % hännäpurennan takia ja 0,5 % muiden sairauksien takia. Vieroituskaudella ei löydetty tilastollisesti merkitseviä eroja lääkitystarpeissa ANT- ja KON-ryhmien väliltä. Kaikista lääkityistä porsaita imemis- ja vieroituskaudella yhteensä vähintään yhden uusintalääkityksen tarvitsi 11,8 % kertaalleen lääkityistä porsaita. Toisen hypoteesin vastaisesti ANT- ja KON-ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa uusintalääkitysten tarpeessa.</p> <p>Tästä tutkimusosiosta voidaan päätellä, että Suomessa vain pieni osa kasvavista porsaita joudutaan lääkitsemään. Koko ryhmälle ei annettu ollenkaan lääkityksiä, vaan kaikki hoidot annettiin yksilöhoitoina. Sekä imemis- että vieroituskaudella porsaita lääkitään selkeästi eniten erilaisten jalkavaivojen takia. Yksi amoksisilliini-injektio annettuna vastasyntyneelle porsaalle ei lisännyt sen sairastuvuutta seuranta-aikana. Vieroituskauden lääkitystietoja ei pystytty täysin luotettavasti seuraamaan yksilötasolla, mikä voi vaikuttaa uusintalääkitysten tilastointiin. Noin joka kymmenes lääkitty porsas jouduttiin lääkitsemään uudelleen seuranta-aikana.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Mikrobilääke, porsas, vastasyntynyt, mikrobiota, sika, antibiootti			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Viikin kampuskirjasto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) – Instruktor och ledare – Director and Supervisor(s) Mari Heinonen, Jinhyeon Yun			

# 1 SISÄLLYS

1	SISÄLLYS .....	3
2	JOHDANTO .....	1
3	MIKROBILÄÄKKEIDEN KÄYTTÖSUOSITUKSET PORSAILLE SUOMESSA 3	
3.1	Porsaiden yleiset sairaudet ja niiden aiheuttajat.....	3
3.2	Mikrobilääkesuosituksset porsaille.....	4
4	MIKROBILÄÄKKEIDEN VAIKUTUS IMMUUNIPUOLUSTUKSEEN .....	5
4.1	Keskeisiä termejä .....	5
4.2	Vaikutus humoraaliseen immuunipuolustukseen.....	6
4.3	Vaikutus soluvälitteiseen immuunipuolustukseen .....	7
4.4	Suoliston mikrobiotan ja immuunipuolustuksen yhteys .....	8
5	MIKROBILÄÄKKEIDEN VAIKUTUS PAINOON JA KASVUUN.....	9
5.1	Miten mikrobilääkkeet edistävät kasvua .....	10
5.2	Mikrobilääkkeiden vaikutus rasvakudokseen ja luun tiheyteen.....	12
5.3	Mikrobilääkkeiden vaikutus suoliston hormoneihin .....	12
6	MIKROBILÄÄKKEIDEN VAIKUTUS SUOLISTOMIKROBEIHIN .....	13
6.1	Mikrobilääkkeiden aiheuttama ripuli .....	15
6.2	Mikrobiota ja sen vaikutus isäntäeläimelle .....	15
6.2.1	Mihin mikrobiota vaikuttaa .....	15
6.2.2	Kolonisaatioresistenssi.....	16
7	MIKROBILÄÄKERESISTENSSI .....	16
8	TUTKIMUSOSIO .....	18

8.1	Aineisto ja menetelmät.....	18
8.1.1	Eläimet ja karjan käsittely.....	19
8.1.2	Koesuunnitelma ja datan keruu.....	20
8.2	TULOKSET .....	21
8.2.1	Lääkintätarve imemiskaudella .....	21
8.2.2	Lääkintätarve vieroituskaudella.....	23
8.2.3	Lääkintätarve yhteensä imemis- ja vieroituskaudella.....	24
9	POHDINTA.....	25
9.1	Tulevaisuus .....	27
	KIRJALLISUUSLUETTELO.....	29

## 2 JOHDANTO

Yleisimmät käyttöaiheet mikrobilääkkeille Suomessa imevillä porsailta ovat ripulit ja jalkavaivat, ja vieroitetuilla porsailta nivel tulehdukset ja hännänpurenta (Heinonen 2017). Mikrobilääkkeitä on paljon erilaisia sen mukaan minkälaisiin mikrobeihin ne tehoavat. Mikrobilääke ei kuitenkaan erottele elimistölle hyödyllisiä ja haitallisia mikrobeita toisistaan, vaan se vaikuttaa kaikkiin kohtaamiinsa rakenteeltaan samankaltaisiin mikrobeihin samalla tavalla riippumatta siitä aiheuttaako kyseinen mikrobi eläimelle sairautta vai ei. Mikrobilääkkeillä on siis elimistöön laajempi vaikutus kuin mihin se on tarkoitettu. Lisäksi mikrobilääkkeet vaikuttavat ympäristöön (Orion 2000) esimerkiksi mikrobilääkkeitä saaneiden eläinten ulosteiden välityksellä. Mikrobilääkkeiden vaikutuksia kokonaisuudessaan ei ole kokonaisvaltaisesti koottu katsaukseksi porsailta. Mikrobilääkkeiden vaikutuksia on tutkittu paljon vastasyntyneisiin ihmisiin ja hiiriin, mutta vastasyntyneisiin, tai kasvaviin porsaisiin ylipäätään ei läheskään niin paljon. Humaanilääketiede on kuitenkin käyttänyt jonkin verran porsaita ihmismalleina. Sikojen ja ihmisten fysiologian samankaltaisuuden vuoksi tässä kirjallisuuskatsauksessa on myös humaanitutkimusten tuloksia.

Eläimen mikrobiotalla tarkoitetaan kaikkien eläimessä elävien mikro-organismien yhteisöä. Nisäkkäiden suolistossa elää ja lisääntyy monimuotoinen, monimutkainen ja dynaaminen mikrobiota (Schmidt ym. 2011). Kolonisaatiolla tarkoitetaan sitä, miten ja mitkä mikrobit asettuvat lisääntymään ja elämään suolistossa aiheuttamatta isännälle tautia missäkin järjestyksessä. Kolonisaatiolla on oletettu olevan merkittävä vaikutus tulehduksellisten ja autoimmuunisten sairauksien esiintymiseen myöhemmin elämässä (Schmidt ym. 2011). Näin ollen tekijöillä, jotka vaikuttavat suoliston kolonisaatioon voi olla tärkeitä seurauksia sekä eläinten, että ihmisten terveyteen (Schmidt ym. 2011). Esimerkiksi sikojen elinympäristö ja mikrobilääkkeet vaikuttavat niiden suoliston mikrobiotan koostumukseen (Schmidt ym. 2011). Vastasyntyneenä annetut mikrobilääkeaineet vaikuttavat suoliston kolonisaatioon, ja näin ollen varhaisella mikrobilääkityksellä voi olla vaikutusta eri sairauksien esiintyvyyteen porsaan myöhemmässä iässä. Mikrobilääkehoidon vaikutuksia porsaan koko elämään, ympäristöön ja tulevaisuuteen on vaikea tutkia kokonaisvaltaisesti. Lähes kaikki mikrobilääkkeiden vaikutukset liittyvät mikrobiotan muutoksiin, joten sen tutkiminen on ensiarvoisen tärkeää. Mikrobiotan tutkiminen viljelemällä on haastavaa, koska monia suoliston mikrobeja on vaikea saada viljeltyä. Nykyään käytetään kuitenkin laajasti viljelystä riippumatonta menetelmää, joka hyödyntää kaiken eristetyn DNA:n kaikista ulostenäytteessä olleista mikro-organismeista. Tekniikka tarjoaa suolistonlaajuisen näkymän bakteeriyhteisöön, ja auttaa ennakoimaan ekosysteemin toimintaa ja edelleen ymmärtämään bakteerievoluutiota (Looft ym. 2012).

Kokonaisvaltaista suun kautta säännöllisesti annettavien mikrobilääkkeiden vaikutusta karjan mikrobiotaan ei ole tutkittu (Looft ym. 2012). Tässä lisensiaatintyössä kokoan mikrobilääkkeiden erilaisia vaikutuksia kasvaville porsaille. Työn kokeellisen osuuden tavoitteena on kerätä tieto kasvavien porsaiden lääkityssyistä, ja siitä minkä ikäisinä porsaita on lääkitty. Toisena tavoitteena on selvittää miten vastasyntyneenä annettu amoksisilliini vaikuttaa porsaiden sairastuvuuteen lihasikavaiheeseen asti. Hypoteesina on, että amoksisilliinin vastasyntyneenä saaneet porsaat sairastuvat ripuliin useammin kuin kontrolliryhmän porsaat. Toisena hypoteesina on että, mikäli amoksisilliinia vastasyntyneenä saanut porsas sairastuu, se tarvitsee useamman lääkityskerran kuin porsas joka ei ole saanut amoksisilliinia vastasyntyneenä.

Tämän katsauksen tietoja voidaan hyödyntää pohdittaessa kasvavan porsaan lääkintää laajemmassa mittakaavassa. On helpompaa katsoa mikrobilääkeaineen vaikutuksia yhteen asiaan. Sen sijaan vaikutus koko sian elämään on vaikea arvioida. Vielä vaikeampaa on arvioida vaikutuksia koko sikapopulaation sekä ympäristön ja ihmisten terveyden kannalta.

### **3 MIKROBILÄÄKKEIDEN KÄYTTÖSUOSITUKSET PORSAILLE SUOMESSA**

Suomen eläinlääkitsemislain (387/2014) tarkoituksena (1§) on ehkäistä ja vähentää eläinten lääkitsemisestä ihmisille, eläimille ja ympäristölle aiheutuvia haittoja sekä edistää tarkoituksenmukaista lääkkeiden käyttöä eläinlääkinnässä. Suomessa mikrobilääkkeille on annettu käyttösuosituksia jo vuodesta 1996 alkaen (Evira 2016).

#### **3.1 Porsaiden yleiset sairaudet ja niiden aiheuttajat**

Porsaiden sairaudet voidaan jakaa tuotannollisiin ja tartunnallisiin sairauksiin. Tuotannolliset sairaudet ovat sellaisia, jotka johtuvat ihmisen toimista eli esimerkiksi ruokinnasta tai sikalan olosuhteista. Tuotannollisia sairauksia ovat esimerkiksi niveltulehdukset, maitokuume, hännänpurenta, vieroitusripuli ja hengitystietulehdukset. Porsaita lääkitään Suomessa enemmän tuotannollisten kuin tartunnallisten sairauksien takia (Pohjola & Jääskeläinen 2013). Tartunnallisia sairauksia ovat esimerkiksi sikaruusu, afrikkalainen sikarutto ja salmonella. Kaksi viimeksi mainittua ovat myös esimerkkejä lakisääteisesti vastustettavista eläintaudeista (Pohjola & Jääskeläinen 2013).

Jalkavaivat ovat porsaiden yleisimpiä sairauksia. Tyypillisiä jalkavaivoja porsaille ovat niveltulehdukset, tapaturmat ja sorkkavaivat. Vuonna 2012 yleisin mikrobilääkityksen syy sioille oli Sikavan lääkityskirjanpidon mukaan niveltulehdus. Vieroittamattomilla porsaille yhdessä lihasikojen kanssa esiintyi enemmän niveltulehduksia kuin muilla eläinryhmillä (Pohjola & Jääskeläinen 2013). Useat ympäristön bakteerit, kuten streptokokit, stafylokokit, kuljetustautia aiheuttava *Haemophilus parasuis*, *Escherichia*

*coli* ja *Erysipelothrix rhusiopathiae* eli sikaruusua aiheuttava bakteeri voivat aiheuttaa porsaalle niveltulehdusta. Bakterin tulee kuitenkin ensin päästä elimistön sisään, mikä tapahtuu useimmiten veren välityksellä minkä tahansa ihovaurion kautta esimerkiksi hännänpurennan tai huolimattoman hampaiden hionnan seurauksena. Bakteeri voi myös päästä suoraan niveleen, jos iho nivelen päältä menee rikki (Pohjola & Jääskeläinen 2013). Sorkka-alueen tulehduksia voivat aiheuttaa esimerkiksi *Fusobacterium necrophorum* ja *Trueperella pyogenes* (Evira 2016).

Ripulit ovat yhdessä jalkavaivojen kanssa imevien porsaiden yleisimpiä sairauksia Suomessa (Heinonen 2017). Ennen vieroitusta ripulin aiheuttaja on usein joko hemolyyttinen *E.coli*, *Clostridium perfringens* tyyppi A tai C, rotavirus tai kokkidit (*Isospora suis*). Vieroituksen yhteydessä ripulien aiheuttajana on usein toksiineja tuottava *E.coli*. Joitakin viikkoja vieroituksen jälkeen voi esiintyä *Lawsonia intracellularis*- ja *Brakyspira pilosicoli*- bakteerien tai sirkoviruksen aiheuttamia ripuleita (Pohjola & Jääskeläinen 2013).

Myös hengitystiesairauksia esiintyy porsailla. Porsasyskä on saatu saneerattua Suomesta, mutta *Actinobacillus pleuropneumonie*-bakteerin aiheuttamaa paiseista keuhko- ja kauhkokalvon tulehdusta eli aktinobasilloosia esiintyy Suomessa välikasvattomoissa ja lihasikaloissa, mutta ei pikkuporsailla. Myös sikainfluenssaa on tavattu Suomessa vuodesta 2009 lähtien (Pohjola & Jääskeläinen 2013).

### 3.2 Mikrobilääkesuositukset porsaille

*Clostridium perfringes* tyyppi A:ta suositellaan hoidettavaksi ensisijaisesti bentsyylipenisilliineillä, ja tyyppi C:tä fenoksimetyylipenisilliineillä tai aminopenisilliineillä (Evira 2016). *E.coli* -bakteerin aiheuttamia ripuleita suositellaan hoidettavaksi trimetopriimi-sulfonamideilla tai aminopenisilliineillä (Evira 2016). Streptokokkien, *Haemophilus parasuisin* ja *Erysipelothrix rhusiopathiae* eli sikaruusun aiheuttamia niveltulehduksia, sorkka-alueen tulehduksia ja porsasrupea suositellaan hoitamaan ensisijaisesti bentsyylipenisilliineillä (Evira 2016). Jos sikaruusu on kuitenkin krooninen, eivät mikrobilääkkeet enää juurikaan auta sen aiheuttamiin niveltulehduksiin (Pohjola & Jääskeläinen 2013)

Uusimmissa Eviran mikrobilääkesuosituksissa (2016) kiinnitetään myös paljon huomiota tautien ennaltaehkäisyyn. Esimerkiksi *E.coli* -bakteerin aiheuttamia imevien porsaiden ripuleita voidaan ehkäistä emakoille annettavilla rokotuksilla. Myös olosuhteita ja ravitsemusta parantamalla voidaan ennaltaehkäistä monia sairauksia. Suuntaa antava suositus on, että porsaas lääkitään yksittäin, ja ruuan mukana annettavaan ryhmälääkitykseen siirytään, jos sairastuvuus ylittää 20 % tai kuolleisuus ylittää 2 %. Suosituksissa mainitaan myös ensikertaa mikrobilääkeaineresistenssi, muistutetaan että ehkäisevä ja turha mikrobilääkkeiden käyttö on Suomessa laitonta, ja kehoitetaan panostamaan sairauksien ehkäisyyn (Evira 2016).

## **4 MIKROBILÄÄKKEIDEN VAIKUTUS IMMUUNIPUOLUSTUKSEEN**

### **4.1 Keskeisiä termejä**

Kolonisaatio = mikrobin asettuminen lisääntymään normaalimikrobiotan osaksi ilman, että se aiheuttaa tautia

Kolonisaatioresistenssi = Luontainen bakteeristo iholla ja limakalvolla torjuu elimistölle haitallisia mikrobeja esimerkiksi viemällä niiltä ravinteita ja kasvutilaa, estämällä niiden kiinnittymisen soluihin ja tuottamalla myrkkyjä tunkeutujia vastaan.

Kommensaali = Eliö, joka ei ole riippuvainen toisesta, johon on läheisessä yhteydessä, esimerkiksi monet mikrobiotan mikrobit isäntäeläimen suolistossa.

Subterapeutin lääkemäärä = Lääkeainetta annetaan vähemmän, kuin mitä sitä käytetään sairauksien hoidossa.

Terapeutin lääkemäärä= Sairauksien hoidossa käytettävä määrä lääkeainetta.



Evoluutiobiologian mukaan mekanismien, jotka sallivat aktiivisten limakalvon vasteiden ilmentymisen tautia aiheuttavia mikrobeita vastaan estäen samalla vahingoittavien vasteiden ilmenemisen ruokaa tai isäntäeläimen kanssa läheisessä yhteydessä eläviä mikro-organismeja vastaan täytyy olla erittäin syväälle juurtunut immuunijärjestelmän toimintaan (Bailey 2009). Tämän mukaan sukulaislajien kuten hiiren, ihmisen ja sian mekanismit olisivat hyvin samanlaisia (Bailey 2009). Ymmärryksemme limakalvon immuunijärjestelmän toiminnasta ja säätelystä onkin kehittynyt jyrkijä- ja ihmiskokeiden tuloksena (Bailey 2009). Siksi tässäkin tutkielmassa viitataan sian lisäksi muihinkin lajeihin. Schokkerin ym. (2015) tutkimuksessa todettiin, että neljän päivän ikäisille porsaille annettu mikrobilääkeaine vaikutti porsaiden geenien ilmentymiseen 55:n ja 176:n päivän iässä mitattuna. Tämä tieto tukee hypoteesia, että vastasyntyneiden käsittely mikrobilääkeaineella tai mikrobilääkeaineella sekä altistaminen stressille vaikuttaa immuunijärjestelmän kehittymiseen geeni-ilmentymisen kautta (Schokker ym. 2015).

#### **4.2 Vaikutus humoraaliseen immuunipuolustukseen**

Humoraalinen immuunivaste on vasta-aineiden eli immunoglobuliinien välittämä (Tizard 2013). Humoraalinen immuunipuolustus on se osa hankittua immuniteettiä, joka suojelee elimistöä solun ulkoisilta taudinaiheuttajilta. Humoraalinen immuunipuolustus tunnistaa vieraat rakenteet B-lymfosyyteistä kehittyneiden plasmasolujen tuottamien vasta-aineiden eli immunoglobuliinien avulla (Tizard 2013). Immunoglobuliinit voidaan jakaa viiteen luokkaan niiden rakenteen mukaan (Tizard 2013). Immunoglobuliini G eli IgG on hallitseva immunoglobuliini seerumissa, ja se on pääasiassa vastuussa systeemisestä puolustuksesta (Tizard 2013). IgM on suurikokoinen immunoglobuliini, jota tuotetaan pääasiassa ensisijaisen immuunivasteen aikana (Tizard 2013). IgA:ta on paljon kehon pinnoilla, ja se on vastuussa suoliston ja hengityselimistön puolustuksesta (Tizard 2013). IgE:tä on vain vähän seerumissa, ja se on vastuussa allergioista ja immuniteetista loisista vastaan (Tizard 2013). IgD:tä on epäkypsyien lymfosyyttien pinnoilla, eikä sen merkitystä tiedetä (Tizard 2013).

Vastasyntyneellä porsaalla on todella vähän erilaisia antigeenejä sitovia reseptoreita. Suoliston mikrobiota auttaa merkittävästi porsaan B-solujen kehittymistä. B-solujen

määrä lisääntyy hurjasti kahden ensimmäisen elinviikon aikana, mutta reseptoreiden monimuotoisuus lisääntyy merkittävästi vasta 4-6 viikon iässä (Tizard 2013). Mikrobittomilla porsailla seerumin immunoglobuliinitasot ovat 20- 100 kertaa pienempiä kuin tavanomaisilla porsailla. Tavanomaiset porsaat ilmentävät paljon monimuotoisempia limakalvon IgM ja IgA geenejä kuin mikrobittomat porsaat (Tizard 2013).

Rehun mukana annetut terapeuttiset määrät tilmikosiinia, amoksisilliinia tai doksisykliiniä vähensivät humoraalisen immuunivasteen aktiivisuutta terveillä vieroitetuilla sioilla (Bosi ym. 2011). Mikrobilääkkeitä saaneiden sikojen IgM-pitoisuudet seerumissa olivat alhaisemmat kolmen viikon jälkeen verrattuna kontroleihin. Sikojen seerumien IgM-pitoisuuksissa ei ollut eroa, kun verrattiin eri mikrobilääkkeitä saaneita sikoja (Bosi ym. 2011). Seerumin IgM-pitoisuuden väheneminen voisi olla seurausta pienten, tautia aiheuttamattomien taudinaiheuttajamäärien puhdistumisesta ruuansulatuskanavasta silloin kun sika saa mikrobilääkkeitä suun kautta (Bosi ym. 2011). Tämä mekanismi näyttää ilmiselvältä erityisesti tilmikosiinin kohdalla, jolla on tehokas enterobakteereita vähentävä vaikutus. Kuitenkaan tämä lähestymistapa ei päde amoksisilliiniin, koska sillä lääkityillä sioilla oli ulosteissaan lisääntyneitä määriä enterobakteereita, joiden olisi pitänyt olla vastuussa IgM-pitoisuuksien noususta (Bosi ym. 2011). Kaikki vasta-aineet eivät kuitenkaan vähene mikrobilääkkeiden vaikutuksesta. Esimerkiksi Hill ym. (2012) huomasivat, että tahallinen toisilleen läheisten, mutta toisistaan riippumattomien bakteeripopulaatioiden muuttaminen suun kautta annetun mikrobilääkehoidon avulla nostaa seerumin IgE-konsentraatiota (Hill ym. 2012).

### **4.3 Vaikutus soluvälitteiseen immuunipuolustukseen**

Hiiriemojen altistaminen mikrobilääkeaineille aiheuttaa jyvässoluniukkuutta eli granulosityopeniaa ja interleukiini-17:n vähenemistä vastasyntyneillä hiirillä (Deshmukh ym. 2014). Granulositypenia on yhdisetty huonontuneeseen vastustuskykyyn ja lisääntyneeseen herkkyyteen saada koli- ja klebsiellabakteerien aiheuttamia vakavia tulehdustiloja, joissa bakteerit lisääntyvät veressä (Deshmukh ym. 2014). *Escherichia coli* ja *Klebsiella pneumoniae* eivät esiinny kovin runsaina normaaleissa oloissa, mutta

ne lisääntyvät usein mikrobiotan epätasapainossa (Becattini ym. 2016). Myös interleukiini-17:n väheneminen lisää riskiä vakaviin tulehdustiloihin, joissa bakteerit lisääntyvät veressä (Deshmukh ym. 2014).

Mikrobilääkehoito muuttaa hiirten mikrobiotaa, jolloin hiirten veren basofiilien määrä lisääntyy. Basofiilit saavat aikaan yliampuvia  $T_H2$ -solu vasteita ja allergisia tulehdusreaktioita. Edellisessä kappaleessa kerrottu mikrobilääkkeiden aiheuttama IgE-tasojen nousu lisää myös veren basofiilimääriä lisäten näin allergisia oireita (Hill ym. 2012). Suun kautta annettu mikrobilääkehoito ei vaikuttanut veren mastsolu- tai eosinofiilipopulaatioihin (Hill ym. 2012).

#### 4.4 Suoliston mikrobiotan ja immuunipuolustuksen yhteys

Varhainen altistus sopivalle mikrobiotalle saa aikaan tehokkaan immuunijärjestelmän laajenemisen ja kehittymisen (Inman ym. 2010). Evoluutiobiologian mukaan suolistossa olisi vain siellä kaikista nopeimmin lisääntyviä mikrobilajeja. Isäntäeläimillä, joilla on geneettisesti monimuotoinen mikrobiota, onkin perustavanlaatuihin ongelma, eli miten nopeimmin kasvava mikrobi ei alkaisi hallita isännälle hyödyllisten mikrobien sijaan (Ellner ym. 2012). Esimerkiksi vielä tänään ei tunneta tarkkoja mekanismeja miten useat ihmisille ja porsaille hyödylliset (Gibson & Wang 1994, Shu ym. 2001) *Bifidobacteria*-kannat säilyttävät asuinpaikkansa isännässä (Fanning ym. 2012). Smithin ja Jonesin (2012) mukaan sian immuunijärjestelmää voidaan käyttää ihmisen immuunijärjestelmän mallina.

Suoliston epiteelin uskotaan vaikuttavan paljon mikrobiotan koostumukseen. Epiteelin keinoja tähän ovat ravintoaineiden ja toisaalta antimikrobisten peptidien erityys (Ellner ym. 2012). Isännälle tärkeiden mikrobien ravintoaineiden saannista huolehditaan hinnalla millä hyvänsä (Becattini ym. 2016). Hiirillä tehdyssä kokeessa havaittiin, että suolistosairauden aikana isäntäeläimen suoliston epiteelisolujen energiansaannin kustannuksella joitakin aineenvaihduntareittejä muutetaan niin, että isäntäeläimelle hyödyllisten mikrobien energiansaanti turvataan (Pickard ym. 2014). Tämä esimerkiksi paransi hiiren kolonisaatioresistenssiä *C. rodentium*-infektiossa (Pickard ym. 2014). Muun muassa näiden mekanismien kehittyminen kuvastaa mikrobiotan tärkeyttä

isäntäeläimelle, emmekä voi olla varmoja, miten nämä mekanismit muuttuvat mikrobilääkityksen vaikutuksesta.

Isäntäeläimen suoliston immuunipuolustus ei saisi hyökätä suolistossa eläviä vaarattomia mikrobeita, eli kommensaaleja vastaan (Becattini ym. 2016). Bakteerien määrä suolen sisällössä voi olla jopa  $10^{12}$  pesäkettä muodostavaa yksikköä millilitrassa, ja isännän immuunijärjestelmä on kehittynyt reagoimaan haitallisiin mikrobeihin (Becattini ym. 2016). Suolistotulehduksen aikana toleranssi kommensaaleille häviää ja mikrobiotaspesifiset T-solut aktivoituvat ja erilaistuvat. Lisäksi nämä T-solut muodostavat muistisoluja, jotka ovat ilmenemisasultaan ja toiminnallisuudeltaan yhdenmukaisia patogeenispesifisten T-solujen kanssa (Hand ym. 2012). Mikrobi-infektioiden tunnistaminen ja voittaminen on välttämätöntä monisolujen eläinten selviytymiselle (Iwasaki & Medzhitov 2004). Patogeenien luotettava tunnistaminen on pelottava tehtävä patogeenien molekulaarisen heterogeenisuuden ja nopean evoluution takia (Iwasaki & Medzhitov 2004).

Kommentaaleilla mikrobeilla on myös piiloutumsstrategioita immuunipuolustusta vastaan. Jotkut runsaslukuiset isäntäeläimelle hyödylliset (Gibson & Wang 1994, Shu ym. 2001) *Bifidobacteria*-kannat tuottavat kahta vaihtoehtoa solun pinnan polysakkarideista vähentäen immuunijärjestelmän mahdollisuutta tunnistaa ne (Fanning ym. 2012).

## 5 MIKROBILÄÄKKEIDEN VAIKUTUS PAINOON JA KASVUUN

Mikrobilääkkeillä on suora vaikutus suoliston mikrobiotaan, erityisesti vastasyntyneillä. Tarkkoja mekanismeja, miten mikrobilääkkeet edistävät tuotantoeläinten kasvua ei tunneta, vaikka mikrobilääkkeiden kasvua edistävä vaikutus onkin kiistatonta (Anderson ym. 1999, Kim ym. 2012, Saari ym. 2015).

## 5.1 Miten mikrobilääkkeet edistävät kasvua

Mikrobilääkkeet edistävät kasvua parantamalla syöntikykyä (Anderson ym. 1999), mutta edistävät kasvua myös, vaikka ruokamäärä pidetään vakiona (Jones & Tarrant 1982). Anderson ym. (1999) toteavat koontiartikkelissaan, että mikrobilääkkeet parantavat enemmän nuorten kuin vanhojen sikojen kasvua ja rehuhyötysuhdetta. Useat kasvun edistämiseen käytetyt mikrobilääkkeet ovat rakenteeltaan ja antimikrobisilta ominaisuuksiltaan erilaisia (Anderson ym. 1999). Parantunut kasvuvauhti, joka on yhdistetty rehun mikrobilääkkeisiin, johtuu todennäköisesti lisääntyneestä proteiinisynteesistä (Anderson ym. 1999).

Penisilliinilisä ei edistä mikro-organismittomien kanojen kasvua (Coates ym. 1963). Mikro-organismittomat linnut luotiin erittäin tarkan ohjelman (Coates ym. 1963) mukaisesti. Munat kuoriutuivat tankeissa, jotka pidettiin steriileinä esimerkiksi huolehtimalla, että kaikki tankkiin tuleva materiaali, kuten ilma, vesi ja rehu olivat joko säteilytettyjä tai autoklavoituja. Kanoista ja tankeista otettiin näytteitä, joita viljeltiin veriagarilla niiden steriiliyden varmistamiseksi. Mikro-organismittomat kanat kasvoivat paremmin kuin tavanomaiset kanat, vaikka tavanomaiset kanat saivat penisilliiniä, joka paransi niiden kasvua verrattuna tavanomaisiin kanoihin, jotka eivät saaneet mitään mikrobilääkkeitä (Coates ym. 1963). Tavanomaiset kanat näyttivät kasvavan hieman huonommin steriloidulla ruualla kuin steriloimattomalla, mutta ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevää. Steriloitu ravinto oli kuitenkin riittävää kasvattamaan mikro-organismittomia kanoja selvästi enemmän kuin tavanomaisia kanoja (Coates ym. 1963). Näin ollen voidaankin olettaa, että mikrobilääkkeiden kasvua edistävä vaikutus pohjautuu mikrobiotan muutoksiin (Kim ym. 2012). Osa kasvua edistävästä mikrobilääkkeistä ei imeydy elimistöön, joten kasvua edistävän vaikutuksen täytyy keskittyä suolistoon (Dibner & Richards 2005). Giguere ym. (2013) kertovat kirjassaan, että jo pian sen jälkeen, kun mikrobilääkkeitä alettiin käyttää kasvunedistämiseen, niiden toiminta oli tunnistettu rajautuvan ruuansulatuskanavan bakteereihin kohdistuviin vaikutuksiin (Giguère ym. 2013). Tätä havaintoa tukee kuusi löydöstä. Ensiksi useat mikrobilääkkeet vaihtelevilla kemiallisilla rakenteilla ovat tehokkaita kasvunedistäjiä, poissulkien mahdollisuuden, että ne toimisivat yhteistyössä minkään välttämättömän kasvutekijän kanssa. Toiseksi mikrobilääkkeet eivät edistä kasvua mikrobittomilla eläimillä (Coates ym. 1963, Giguère ym. 2013), kolmanneksi mikrobilääkkeet eivät edistä kehittyvän

kanan alkion kasvua, neljänneksi sanitaatio vaikuttaa mikrobilääkkeen kasvua edistävään vaikutukseen, viidenneksi kasvua edistävä vaikutus todetaan vain suun kautta annetuilla, ei-imeytyvillä mikrobilääkkeillä ja viimeiseksi tiettyjen muuten kun suoliston kautta annettujen mikrobilääkkeiden kasvua edistävä vaikutus voidaan selittää niiden erittymisellä suolistoon (Giguère ym. 2013).

Tilmikosiinin positiivinen vaikutus porsaiden kasvuun ja syöntikykyyn voi Bosin ym. (2011) mukaan olla peräisin vähentyneestä immuunipuolustuksen energiantarpeesta, joka on määritelty suoliston mikrobiotan aktiivisuuden perusteella. Porsaiden suoliston tai ulosteiden mikrobiotasta ei kuitenkaan löydetty selitystä sille, miten amoksisilliini ja doksisykliini edistävät kasvua (Bosi ym. 2011).

Saaren ym. tutkimuksessa (2016) vertailtiin 12 062 terveen lapsen tietoja muun muassa painosta, pituudesta ja lääketoista lasten ensimmäisten 24 kuukauden ajan. Jo aikaisemmin on tiedetty lapsuusajan mikrobilääkealtistuksen olevan yhteydessä suurentuneeseen painoon. Tässä tutkimuksessa todettiin, että altistus mikrobilääkkeille ennen kuuden kuukauden ikää tai toistuvasti varhaislapsuuden aikana on yhteydessä suurempaan painoon ja pituuteen terveillä lapsilla (Saari ym. 2015). Pituuden lisääntyminen voi kuitenkin olla toissijaista, koska lisääntynyt paino varhaislapsuudessa johtaa pituuskasvun kiihtymiseen (Saari ym. 2015). Vaikutus painoindeksiin oli suurin lapsilla, jotka olivat saaneet makrolidejä ensimmäisen kuuden elinkuukautensa aikana. Makrolidien vaikutus voi johtua niiden farmakokinetiikasta, koska ne eritetään sappeen ja ne osallistuvat suoliston ja maksan väliseen kiertoon (Saari ym. 2015). Sen sijaan amoksisilliini ja kefalosporiini poistetaan kehosta munuaisten kautta, eivätkä ne todennäköisesti ole kuin aivan vähän suorassa kosketuksessa paksusuolen mikrobiotan kanssa (Saari ym. 2015). Lisäksi huomattiin, että mikrobilääkkeet vaikuttivat enemmän poikien, kuin tyttöjen painoindeksiin (Saari ym. 2015). Toisessa tutkimuksessa huomattiin, että mikrobilääkkeet edistävät myös hiirillä kasvua enemmän uroksilla kuin naarailta (Cox ym. 2014). Mikrobilääkkeet voivat myös vähentää hiirten painoa tai hidastaa niiden kasvua, jos hiirten mikrobifloora on keinotekoisesti muokattu tavallista yksinkertaisemmaksi (Dubos ym. 1963). On olemassa NCS (Nelson-Collins-Swiss) hiirikanta, jotka ovat keisarinleikkauksella syntyneitä hiiriä, jotka on pidetty erossa taudinaiheuttajista (Dubos & Schaedler 1960). Näiden hiirten kasvu hidastuu tai paino laskee mikrobilääkkeiden vaikutuksesta verrattuna tavanomaisiin hiiriin. Vaikutus NCS

hiirten painoon on vielä suurempi, mikäli hiiret saavat aminohappokoostumukseltaan köyhää ravintoa verrattuna tavanomaisiin hiiriin samalla ravinnolla (Dubos ym. 1963).

## **5.2 Mikrobilääkkeiden vaikutus rasvakudokseen ja luun tiheyteen**

Mikrobilääkkeet lisäävät kehon rasvamassaa hiirillä, minkä oletetaan johtuvat suoliston mikrobiotian muutoksista (Turnbaugh ym. 2006, Cho ym. 2012). Näissä hiirikokeissa mikrobilääkkeiden vaikutus ei johtunut ainoastaan lisääntyneestä energian saannista tai kylläisyyttä säätelevien hormonien muutoksista, vaan se yhdistettiin myös muutoksiin mikrobien geneisissä, jotka edistävät hiilihydraattien muuttamista lyhytketjuisiksi rasvahapoiksi (Turnbaugh ym. 2006). Näin ollen tehokkaamman energian hyödyntämisen paksusuolella on oletettu vähentävän energianhukkaa ulosteissa (Saari ym. 2015). Hiirillä, jotka olivat saaneet matalia penisilliinitasoja vähän ennen syntymäänsä emon kautta ja aina vieroitukseen asti, havaittiin lisääntynyt kehon rasvapitoisuus. Lisäksi havaittiin epänormaalia rasvan kertymistä vatsaonteloon, sisäelimiin ja maksaan (Cox ym. 2014). Maksan rasvoittumiseen liittyen huomattiin merkittävästi lisääntynyt geenien ilmentyminen maksan adipogeneesiä, eli solujen erilaistuminen rasvasoluiksi ohjaavissa geneisissä (Cox ym. 2014).

Hiirillä, jotka olivat saaneet kolmen viikon ajan hoitoannoksia pienempiä määriä mikrobilääkkeitä, oli korkeampi luun tiheys verrattuna kontrolleihin. Tämä tulos koski kaikkia lääkittyjä hiiriryhmiä. Erilliset ryhmät oli lääkitty joko penisilliinillä, vankomysiinillä, penisilliinillä sekä vankomysiinillä tai klooritetrasykliinillä. Sen sijaan seitsemännen altistusviikon kohdalla merkittävää eroa luun tiheyksissä ei ollut mikrobilääkkeitä saaneiden ja verrokkiryhmien välillä (Cho ym. 2012).

## **5.3 Mikrobilääkkeiden vaikutus suoliston hormoneihin**

GIP (Gastric inhibitory polypeptide) -hormoni eli mahan inhibitorinen peptidi on suolistosta erittyvä hormoni, jonka vaikutuksesta suolen seinämästä erittyy suoloja ja vettä, insuliinin ja glukagonin erityys lisääntyy, ja mahalaukun toiminnot estyvät (Flamma & Netmot 2017). Eri mikrobilääkkeitä saaneilla hiiriryhmillä seerumin GIP-tasot olivat merkittävästi lisääntyneet verrattuna kontrolleihin (Cho ym. 2012). Lisääntyneitä GIP-

tasoja esiintyy johdonmukaisesti ylipainon hiirimalleilla. GIP-signaali edesauttaa rasvan kerääntymistä sen polttamisen sijaan (Zhou ym. 2005). GIP-tasojen nousu voi tarjota syyn sille, että subterapeuttisia mikrobilääkemääriä saaneiden (subtherapeutic antibiotic treatment= STAT) hiirien rasvakudoksen määrä on lisääntynyt, mutta se voi olla myös toissijainen muutos aineenvaihdunnallisille muutoksille (Cho ym. 2012). Sen sijaan paastonaikaiselle insuliinin kaltaiselle kasvutekijälle (IGF)-I, insuliinille, peptidi YY:lle, leptiinille, tai greliinille ei löytynyt merkittävää eroa STAT-hiirien ja kontrollien väliltä. Glukoosirasituskoee, joka tehtiin tutkimuksen kuudennella viikolla, antoi viitteitä siitä, että STAT-hiirillä olisi normaalia enemmän glukoosia veressään (Cho ym. 2012).

## 6 MIKROBILÄÄKKEIDEN VAIKUTUS SUOLISTOMIKROBEIHIN

Beactini ym. toteavat katsauksessaan (2016), jossa käyvät läpi lukuisia eri eläinlajeilla tehtyjä tutkimuksia, että mikrobilääkkeet muuttavat mikrobiotan koostumusta aiheuttaen lisääntynyttä riskiä sairauksille, toissijaisille infektioille, allergialle ja ylipainolle. Lisäksi ne edistävät lääkeaineille vastustuskykyisten taudinaiheuttajien leviämistä. Huonosti imeytyvät mikrobilääkkeet voivat tulla paksusuoleen aktiivisessa muodossa, häiritä herkkiä mikro-organismeja ja ekologista tasapainoa (Edlund & Nord 2000). Normaalin mikrobiotan tukahduttaminen voi johtaa vähentyneeseen kolonisaatioresistenssiin niin, että siitä seuraa jo olemassa olevien luonnollisesti resistenttien mikro-organismien, kuten hiivojen ja *Clostridium difficile*n ylikasvu (Edlund & Nord 2000). Myös uusia resistenttejä potentiaalisia taudinaiheuttajia voi ilmestyä suolistoon, ja ne voivat levitä yksilön sisällä tai yksilöiden välillä, ja aiheuttaa vakavia infektoita (Edlund & Nord 2000).

Eri mikrobilääkekatgorioilla on erilaisia vaikutuksia kommensaaliin mikrobiotaan (Bosi ym. 2011). Jatkuva subterapeuttinen mikrobilääkehoito (subtherapeutic antimicrobial treatment: STAT) ei muuta hiirten suoliston mikrobien kokonaismäärää (Cho ym. 2012, Cox ym. 2014). Myöskään Kim ym. (2012) eivät nähneet merkittävää eroa porsaiden ulosteiden mikrobien määrässä verrattaessa subterapeuttista tylosiinilisää saaneiden ja



verrokkien näytteitä porsaiden ollessa 10 –22:n viikon ikäisiä (Kim ym. 2012). Mikrobiotan koostumuksessa havaittiin kuitenkin muutoksia annettaessa hiirille subterapeuttisia määriä mikrobilääkkeitä suun kautta (Cho ym. 2012). Tylosiini aiheutti muutoksia sian mikrobien populaatioissa (Kim ym. 2012). Bosi ym. (2011) huomasivat mikrobilääkelisän rehussa vähentävän sikojen tyhjäsuoleissa olevien bakteerilajien määrää verrattuna kontroleihin (Bosi ym. 2011). Tärkeänä erona oli *Lachnospiraceae*-heimon lisääntynyt esiintyvyys jatkuvasti subterapeuttisia mikrobilääkemääriä saavilla, eli STAT hiirillä (Cho ym. 2012). Hillin ym. tutkimuksessa (2012) hiirten suoliston *Firmicutes* ja *Bacteroides* pääjaksojen bakteerit vähenivät suun kautta annetun mikrobilääkehoidon seurauksena. Myös Bennet ym. (2002) huomasivat tutkimuksessaan, että *Bacteroides*-pääjakson bakteerit vähentyivät ulostenäytteissä mittaamattoman pienille tasoille kun 1-3 kuukauden ikäisiä lapsia oli hoidettu eri mikrobilääkkeillä. Tutkimuksessa huomattiin lisäksi *Bifidobacterium*-suvun ja *Firmicutes*-pääjaksoon kuuluvien *Lactobacillus*-suvun bakteerien vähenevän samalla tavalla (Bennet ym. 2002). Toisaalta tylosiinilisä sikojen ruokinnassa kahden viikon ajan lisää laktobasillien suhteellista määrää ja sitä mitä laktobasillilajeja on eniten (Bosi ym. 2011). Myös Kim ym. (2012) huomasivat *Lactobacillus*-suvun bakteerien lisääntyvän tylosiinilisää saavien sikojen ulosteissa. Fenoksimetyylipenisilliini sen sijaan ei vähentänyt näiden bakteereiden määrää, ja sen vaikutus on ylipäätään vähäinen vastasyntyneiden mikroflooraan (Bennet ym. 2002). Kim ym. (2012) tutkimuksessa tylosiinilisällä ruokinnassa ei ollut merkittävää vaikutusta bakteereiden osuuksiin pääjaksoja vertailtaessa. Bakteerien sukutasolla eroja kuitenkin löytyi (Kim ym. 2012).

Schokker ym. (2015) huomasivat tutkiessaan vastasyntyneille porsaille annetun mikrobilääkkeen vaikutusta mikrobiotaan ja immuunijärjestelmään, että vastasyntyneenä mikrobilääkettä saaneilla porsaille oli 176:n päivän iässä selkeästi pienempi mikrobien monimuotoisuus verrattuna kontroleihin (Schokker ym. 2015). Vähentyneissä bakteereissa oli sekä tautia aiheuttavia että hyödyllisiä bakteereita (Schokker ym. 2015). Mikrobilääkeainetta tarvinneiden 1-3:n kuukauden ikäisten lasten ulostenäytteitä tutkittaessa huomattiin *Escherichia coli* lisääntyneen penisilliini- tai kefalosporiinihoidon aikana (Bennet ym. 2002). Sen sijaan erytromysiini tai kotrimoksatsolehoidot eivät vaikuttaneet *E. coli* määrään. Muut enterobakteerit lisääntyivät tai niitä ilmestyi muilla mikrobilääkeaineilla, paitsi kotrimoksatsolilla

(sisältää sulfametoksatsolia (sulfonamidi) ja trimetopiimia) lääkityille lapsille (Bennet ym. 2002).

## 6.1 Mikrobilääkkeiden aiheuttama ripuli

Mikrobilääkkeet ovat lääkeaineryhmä, joka aiheuttaa usein ripulia verrattuna muihin lääkeaineryhmiin. Mikrobilääkkeisiin liittyvään ripuliin viitataan termillä AAD (antibiotic-associated diarrhea) (Tisdale & Miller 2010). Esiintyvyys antibioottiripulille (AAD) on sama sekä suun kautta, että muuten kuin ruuansulatuskanavan kautta annetuille mikrobilääkkeille (Tisdale & Miller 2010). Ihmisillä *Clostridium difficile* hoidon sivuvaikutuksena antibioottiripuli on yleistä, erityisesti käytettäessä klindamysiiniä, kefalosporiineja ja penisilliinejä (Tisdale & Miller 2010). Yli 700 lääkeainetta on yhdistetty ripuliin, ja noin 25% näistä lääkkeistä on mikrobilääkkeitä. Ihmisistä vanhukset ja lapset ovat herkimpiä lääkeaineiden aiheuttamille ripuleille, ja he ovat suuremmassa vaarassa saada vakavia komplikaatioita heikentyneen tai kehittymättömän ruuansulatuskanavan toiminnan takia (Tisdale & Miller 2010). Antibioottiripulia esiintyy mikrobilääkkeille resistenttien bakteerien, sienten tai toksiinia tuottavan *C. difficile* ylikasvun seurauksena. (Tisdale & Miller 2010). Bosin ym. (2011) tutkimuksessa syötettiin terveille vieroitetuille porsaille terapeuttisia määriä tilmikosiinia, amoksisilliiniä tai doksisykliiniä kolmen viikon ajan. Sikojen terveys oli kokeen ajan optimaalinen ja ulosteiden koostumus hyvä (Bosi ym. 2011). Sikojen antibioottiripulista ei ole julkaistu alkuperäistutkimuksia.

## 6.2 Mikrobiota ja sen vaikutus isäntäeläimelle

### 6.2.1 Mihin mikrobiota vaikuttaa

Forsythen ja Kuntzen koontiartikkelin (2012) mukaan useiden eläinlajien suoliston bakteerikolonisaatio on kriittistä monien fysiologisten osa-alueiden kuten immuuni- ja umpieritysjärjestelmän normaalille kehitymiselle. Suoliston mikrobiota voi myös muokata isännän hermostollista kehitystä, ja toimintaa aikuisena suolistoon liittyvässä hermostossa, sekä ääreis- ja keskushermostossa (Forsythe & Kunze 2012).

Mikrobiota suojelee infektioita ja muita patologisia tiloja vastaan suoraan estämällä tunkeutuvat mikrobit tai aikaansaamalla sopivan immuunivasteen. Toisaalta kommensaalien tuottamat aineenvaihduntatuotteet voivat edistää useita sairauksia kuten valtimonkovettumatautia ja syöpää (Becattini ym. 2016). Suolistomikrobiotalla on vahva vaikutus immuunivasteeseen (Becattini ym. 2016). Suolistomikrobiota, erityisesti ollessaan epätasapainossa voi edesauttaa useita patologisia tiloja (Becattini ym. 2016).

### **6.2.2 Kolonisaatioresistenssi**

Mikrobiota voi tarjota suojaa patogeenejä vastaan, tätä ilmiötä kutsutaan kolonisaatioresistenssiksi, jota mikrobilääkehoito vakavasti häiritsee (Buffie & Pamer 2013). On ajateltu, että kolonisaatioresistenssi on seurausta mikro-organismien suorasta taudinaiheuttajien estämisestä, mikä ei siis vaadi isännän osallistumista (Buffie & Pamer 2013). Nykyään on kuitenkin huomattu, että kommensaalit bakteerit voivat myös epäsuorasti hallita hyökkääviä taudinaiheuttajia tehostamalla isännän immunitettiin suolistossa (Buffie & Pamer 2013). Tämä tunnetaan immuunivälitteisenä kolonisaatioresistenssinä (Buffie & Pamer 2013) tai epäsuorana kolonisaatioresistenssinä (Becattini ym. 2016). Esimerkiksi liman tuottaminen on yksi epäsuoraa kolonisaatioresistenssiä aiheuttava tekijä (Becattini ym. 2016). Mikrobilääkehoito vähentää sekä suoraa inhibitiota että mikrobiota kautta tapahtuvaa synnynnäistä immuunipuolustusta tappamalla kommensaaleja mikro-organismeja ja näin mahdollistaa jäljelle jääneiden, mikrobilääkkeille vastustuskykyisten lajien lisääntymisen ja usein hallitsemisen limakalvon pinnalla (Buffie & Pamer 2013).

## **7 MIKROBILÄÄKERESISTENSSI**

Mikrobilääkeaineet ovat merkittävästi vähentäneet tautien esiintyvyyttä, sairastuvuutta ja kuolleisuutta, sekä ovat tehneet mahdolliseksi tuottaa enemmän ravitsevaa, korkealaatuista ja edullista ruokaa ihmisten kulutettavaksi kuin mitä ilman mikrobilääkkeitä nykyisillä tuotantomenetelmillä olisi mahdollista (Oliver ym. 2011).

Looftin ym. tutkimuksessa (2012) subterapeutisten mikrobilääkemäärien antaminen suun kautta sioille tarkoituksena edistää niiden kasvua lisää niiden mikrobiotan mikrobilääkeresistenssigeenien määrää ja monimuotoisuutta. Laaja mikrobilääkeresistenssigeenien monimuotoisuus myös säilyy sian mikrobiotassa, vaikka valintapainetta eli mikrobilääkkeiden käyttöä ei olisikaan.

Mikrobilääkeaineyhdistelmiä käytetään yhä useammin, jotta saataisiin laajakirjoinen antimikrobinen aktiivisuus, tai jotta voitaisiin edistää tuotantoeläinten kasvua paremmin. Laajakirjoisten mikrobilääkeaineiden käytön haittapuolia ovat kommensalien mikroorganismien muutokset ja valtava monimuotoisuus mikrobilääkeaineresistenssi-geenejä ja monilääkeresistenttejä bakteerikantoja eläimissä. Laajakirjoisten mikrobilääkeaineden ennaltaehkäisevän käytön negatiiviset vaikutukset on pitkään jätetty huomiotta, mutta viime vuosina ne ovat saaneet enemmän huomiota (Hao ym. 2014). Jopa lyhytaikainen vain vähän mikrobilääkkeitä sisältävän mikrobilääkerekhun syöttäminen sioille lisää mikrobilääkeresistenssigeenien määrää ja monimuotoisuutta. Resistenssiä ilmenee myös ristiresistenssinä niitä mikrobilääkeaineita vastaan, joita sioille ei annettu (Looft ym. 2012). Bakteerien resistenssi useille mikrobilääkeaineille oli yleistä Hendriksenin ym. (2008) tutkimuksessa, kun useita mikrobilääkeaineita eri maissa tarkkailtiin. Sairaista sioista löytyy selvästi enemmän resistenttejä isolaatteja kuin terveistä sioista (Hendriksen ym. 2008).

Mikrobilääkeaineresistenssin leviäminen ei kunnioita eri eläinlajien tai maiden välisiä rajoja (Guardabassi ym. 2008). Resistenssi voi siirtyä eläimistä ihmisiin ruuan, veden, suoran kosketuksen tai ulosteiden kautta (Guardabassi ym. 2008). Lisäksi resistenssigeenit ja resistentit bakteerit voivat levitä maantieteellisten rajojen yli ihmisten, eläinten, rehun ja ruuan mukana (Guardabassi ym. 2008). Mikrobilääkeaineiden käyttö eläimillä voi siis aiheuttaa seurauksia ihmisten resistenssitilanteeseen ja resistanssiongelma voi levitä maasta toiseen (Guardabassi ym. 2008). Mikrobilääkeaineresistenssi humaanissa ja ”nonhumaanissa” ympäristössä ovat toisistaan riippuvaisia globaalissa mittakaavassa (Guardabassi ym. 2008). Näin ollen, kun osoitetaan ongelmia mikrobilääkeaineresistenssissä, on otettava maailmanlaajuinen ja kokonaisvaltainen lähestymistapa, joka huomioi eri sektorit ja ekologiset lokerot (Guardabassi ym. 2008).

Mikrobilääkeaineresistenssi on maailmanlaajuinen terveydenhuollon ongelma, ja on yhä enemmän tieteellistä näyttöä siitä, että mikrobilääkeaineiden käyttö sekä ihmisille että eläimille on vaikuttanut siihen negatiivisesti (Guardabassi ym. 2008). Mikrobilääkeaineiden käyttöä pyritään vähentämään muun muassa, jotta nykyisten mikrobilääkkeiden teho säilyisi (Kim ym. 2012). Mikrobilääkkeille resistenttien bakteerikantojen kehittymisestä ja resistenssi geenien vaikutuksesta ihmisten terveyteen ollaan yhä enemmän huolissaan. Siksi Euroopan unioni on kieltänyt mikrobilääkkeiden käytön kasvun edistämiseen sikojen ja karjan tuotannossa 1. tammikuuta 2006. Suomessa on hiljattain julkaistu mikrobilääkeresistenssin torjunnan kansallinen toimintaohjelma vuosille 2017–2021, jossa otetaan laajasti huomioon mikrobilääkeresistenssin torjuminen kokonaisuudessa sosiaali- ja terveysalalla, eläinten lääkinnässä ja ympäristön kannalta (Sosiaali- ja terveysministeriö 2017).

## **8 TUTKIMUSOSIO**

### **8.1 Aineisto ja menetelmät**

Tässä liseniaatintyössä hyödynnetään Helsingin yliopiston tuotantoeläinlääketieteen osaston tekemää tutkimusta vastasyntyneenä annetun amoksisilliini-injektion vaikutuksista porsaiden tyrien ja paiseiden esiintyvyyteen, kasvuun ja suoliston koliformien bakteereiden ampisilliiniresistenssiin. Tämän liseniaatin työn aineistona on edellä mainitussa tutkimuksessa (Yun ym. 2017) saatu tieto porsaiden sairauksista ja lääkityksistä imemis- ja osittain myös välikasvatuskaudella. Helsingin yliopiston eettinen toimikunta laitospeläinten käytöstä ja hoidosta arvioi ja hyväksyi tämän tutkimuksen menettelytavan. Koe suoritettiin yhdessä porsastuotantosikalassa Etelä-Suomessa elokuun 2015 ja tammikuun 2016 välillä.

### 8.1.1 Eläimet ja karjan käsittely

Tutkimuskarjassa oli noin 850 Landrace × Yorkshire emakkoa. Emakot ja ensikot (tästä eteenpäin emakot) siirrettiin porsituskarsinoihin kolmesta kahdeksaan päivää ennen porsimista, ja pidettiin siellä vieroitukseen asti. Karsinassa oli tavanomainen teräksinen porsitushäkki ja porsaiden suoja lämpölampulla yhdessä kulmassa. Lattia oli puoliksi rakolattia ja puoliksi kiinteä, niin että porsaiden suoja oli kiinteällä lattialla. Kiinteälle lattialle laitettiin ämpärillinen sahanpurua päivittäin. Emakoilla oli vapaa pääsy juomanipalle jatkuvasti, ja ne ruokittiin normaalilla imetyskauden rehulla kolme kertaa päivässä automaattisella kuivaruokintajärjestelmällä. Imeville porsaille tarjottiin porsasrehua (NE 11.0 Mj/kg; CP 19.0%) 14 päivän iästä vieroitukseen asti.

Pahnueet tasattiin kahden päivän sisällä syntymästä. Kahden- viiden päivän ikäisille porsaille työntekijät antoivat yksilöllisesti rautainjektioita, 200mg (Ursoferran®, 200 mg/ml) lihakseen, ja suun kautta kokkidiostaatti toltratsurilia 20 mg/kg (Toltarox®, 50 mg/ml). Samalla käsittelykerralla urosorsaat kastroiditiin. Ne saivat ensin meloksikaamia 0.4 mg/kg (Metacam®, 5 mg/ml) lihakseen. Porsaiden hampaita ei hiottu rutiinisti, paitsi niiden jotka purivat emakon utareita huomattavasti. Porsaiden häntiä ei typistetty.

Porsaat vieroitettiin noin  $28 \pm 3$  päivän iässä ja rokotettiin sirkovirusta vastaan noin viikko vieroituksen jälkeen niin, että lihakseen pistettiin 1 ml Ingelvac Circoflex®-rokotetta. Porsaat kuljetettiin lämmitettyyn huoneeseen, kun ne vieroitettiin. Jokaisessa huoneessa oli 20 karsinaa ( $2.5 \times 5.0$  m), joissa jokaisessa oli 20-25 porsasta. Karsinat puhdistettiin kauttaaltaan, desinfioitiin ja kuivattiin ennen porsaiden siirtoa. Jokaisessa karsinassa oli kiinteä betonilattia, josta 25% oli ritilöityä lanta-aluetta. Karsina kuivitettiin päivittäin kolmella ämpärillisellä sahanpurua. Kun porsaat olivat muuttaneet karsinoihin, sahanpurua annettiin ylimääräinen lapiollinen päivässä, jos pohja oli likainen. Jokaisessa karsinassa porsaille oli aina vettä saatavilla kolmesta juomanipasta, ja ne saivat normaalia vieroitusrehua (NE 10.5 Mj/kg; CP 17.5%) kymmenen päivää, ja kasvurehua (NE 9.9 Mj/kg; CP 16.5%) seuraavat 28 päivää.

### 8.1.2 Koesuunnitelma ja datan keruu

Yhteensä 480 pahnuetta (12 erää, noin 40 pahnuetta yhdessä erässä, jonka emakot synnyttivät viikon sisällä), jotka tuottivat yhteensä 7156 porsasta, oli jaettu kahteen ryhmään ensimmäisen elinpäivän aikana. Joka toisella viikolla syntyneet porsaat saivat ensimmäisenä elinpäivänään amoksisilliini-injektion, ja joka toisella viikolla syntyneet porsaat eivät saaneet ensimmäisenä elinpäivänään rutiinilääkityksiä. Yhden viikon aikana syntyneet porsaat muodostivat yhden erän. Ensimmäisen erän kohdalla heitettiin kolikkoa siitä, otetaanko se ANT-ryhmään, jotka saavat amoksisilliiniä vai KON-ryhmään, jotka eivät saa amoksisilliiniä ensimmäisenä elinpäivänään. Joka toinen seuraavista eristä määritettiin ANT-ryhmään (kuusi erää) tai KON-ryhmään (kuusi erää). Sikalan työntekijät nostivat jokaisen porsaan kärryihin lääkitystä ja korvamerkintää varten: 1) ANT-ryhmään yhteensä 3661 porsasta 240:stä pahnueesta kuudesta erästä saivat yksilöllisesti numeroidut vihreät korvamerkit vasempaan korvaansa ja niihin injektoitiin 75 mg amoksisilliiniä (0.5 ml of Vetrimoxin®, vet 150 mg/ml, Ceva Sante Animale) niskalihakseen, 2) KON-ryhmään yhteensä 3495 porsasta 240:stä pahnueesta kuudesta erästä saivat yksilöllisesti numeroidut oranssit korvamerkit oikeaan korvaan, ja ne eivät saaneet mitään mikrobilääkkeitä ensimmäisenä elinpäivänään. Pahnueiden taseus oli sallittua ainoastaan saman ryhmän sisällä. Vieroituksessa saman ryhmän porsaat olivat keskenään samoissa karsinoissa. Tutkijat, jotka osallistuivat arviointeihin ja tilastollisiin analyysiin olivat tietämättömiä porsaiden jakaantumisesta eri ryhmiin koko sen ajan, kun näytteitä kerättiin tai tilastollista analyysiä tehtiin.

Tilan henkilökunta hoiti porsaiden sairauksia karjan terveydenhuoltoeläinlääkäriin neuvojen mukaan. He tallensivat hoidettujen porsaiden korvanumerot ja päivämäärät sekä hoitojen syyt emakkokorttiin, joka roikkui porsituskarsinan yläpuolella. Tutkija teki emakkokorttien perusteella Excel-taulukon, jossa on porsaiden syntymäajat, korvanumerot, emakon korvanumero, merkintä siitä kuuluiko porsas ANT vai KON ryhmään ja kuolinpäivä, mikäli porsas oli kuollut ennen kokeen päättymistä. Minä lisäsin Exceliin tiedot mitä lääkkeitä ja mihin vaivaan porsaat olivat milloinkin saaneet. Eli ennen vieroitusta voitiin yksilöidä tarkasti, mikä porsas oli milloinkin saanut mitään lääkettä. Vieroitusosastolla lääkintäkirjanpito oli karsinakohtaista, eivätkä saman pahnueen porsaat päätyneet aina samaan karsinaan vaan kokoonpanot sekoittuvat tässä

vaiheessa. Kaikkia lääkintätietoja ei pystytty enää luotettavasti yksilöimään ja siksi vieroituksen jälkeinen aika on otettu vain joiltakin osin tähän tutkimukseen mukaan. Yleisesti ottaen amoksisilliiniä käytettiin hoitamaan jalkavaivoja ja ihotulehduksia imevillä porsailla, ja dihydrostreptomysiiniä käytettiin ripulin hoitamiseen.

## 8.2 TULOKSET

### 8.2.1 Lääkintätarve imemiskaudella

Taulukko 1: Kokeessa olleiden porsaiden hoitosyyt ensimmäisellä ja toisella hoitokerralla ja hoidettujen osuudet amoksisilliiniä vastasyntyneenä saaneista sekä kontrolliporsaista imemiskaudella.

	ANT <sup>1</sup>	KON <sup>2</sup>	P-arvo	Yhteensä
	% porsaista hoidettu	% porsaista hoidettu		% porsaista hoidettu
Jalkavaivat	1,8	3,0	<0,01	2,4
Ripuli	1,0	1,7	<0,01	1,4
Iho-ongelmat	0,2	0,6	0,02	0,4
Muut sairaudet	0,6	1,1	0,01	0,9
Mikä tahansa sairaus	3,7	6,4	<0,01	5,0

<sup>1</sup>= Amoksisilliini-injektion vastasyntyneenä saaneiden porsaiden ryhmä, n=3661

<sup>2</sup>= Kontrolliryhmä, eli porsaas jotka eivät saaneet mikrobilääkkeitä vastasyntyneenä, n=3495

Kaikki taulukon 1 arvot ovat tilastollisesti merkitseviä (P<0,05) khii-neliötestillä testattuna kun verrataan ANT- ja KON- ryhmiä toisiinsa. Eli ANT-ryhmän porsailla



esiintyi imemiskaudella vähemmän jalkavaivoja, ripuleita, iho-ongelmia, muita sairauksia ja kaikkia sairauksia yhteensä kuin KON- ryhmän porsailla.

Yleisimmät hoitosyyt sekä ANT- että KON ryhmissä olivat erilaiset jalkavaivat. Jalkavaivoihin sisältyy esimerkiksi sorkka- ja nivelongelmia. Molemmilla ryhmillä seuraavaksi yleisin hoitosyy oli ripuli ja sen jälkeen erilaiset iho-ongelmat. Muihin lääkityssyihin kuuluu heikkoja ja huonokuntoisia porsaita sekä lääkityksiä, joiden syy ei ole selvillä.

Taulukko 2. Kokeessa olleiden porsaiden hoitoikä amoksisilliiniä vastasyntyneenä saaneilla sekä kontrolliporsailta imemiskaudella.

	ANT <sup>1</sup>	KON <sup>2</sup>	Yhteensä
	Hoitoikä, vrk	Hoitoikä, vrk	Hoitoikä, vrk
	keskiarvo ±	keskiarvo ±	keskiarvo ±
	keskihajonta	keskihajonta	keskihajonta
Jalkavaivat	14,4±6,7	15,8±5,9	15,3±6,3
Ripuli	3,7*±2,1	7,7*±6,6	6,1±5,7
Iho-ongelmat	14,0±7,3	12,0± 7,6	12,6±7,4
Mikä tahansa sairaus	10,0*±7,6	11,7*±7,3	11,1±7,4

<sup>1</sup>= Amoksisilliini-injektion vastasyntyneenä saaneiden porsaiden ryhmä, n=3661

<sup>2</sup>= Kontrolliryhmä, eli porsaat jotka eivät saaneet mikrobilääkkeitä vastasyntyneenä, n=3495

\*Ero on tilastollisesti merkitsevä ANT- ja KON- ryhmien välillä (P<0,05)

Yhteensä kaikkien sairauksien osalta ANT-porsaita on hoidettu runsasta päivää aikaisemmin kuin KON-porsaita (Taulukko 2). Ero on t-testillä testattuna tilastollisesti merkitsevä ( $P < 0,05$ ). Jalkavaivojen takia KON- ja ANT ryhmän porsaat on lääkitty ensimmäisen kerran keskimäärin saman ikäisinä, koska tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien väliltä ei löytynyt ( $P = 0,17$ ). ANT-ryhmän porsaita on hoidettu ripulin takia tilastollisesti merkitsevästi aiemmin kuin KON-ryhmän porsaita ( $P = 0,01$ ). Iho-ongelmien takia ANT- ja KON-ryhmän porsaat on lääkitty keskimäärin saman ikäisinä, koska tilastollisesti merkitsevää eroa ei löytynyt ( $P = 0,49$ ). Yhteensä kaikilla porsailta jalkavaivoja ja iho-ongelmia lääkittiin tilastollisesti merkitsevästi ( $P < 0,05$ ) myöhemmin kuin ripuleita.

### 8.2.2 Lääkintätarve vieroituskaudella

Taulukko 3: Porsaiden lääkitystarpeet ja lääkityssyyt amoksisilliini-injektion vastasyntyneenä saaneiden ja kontrolliporsaiden ryhmissä vieroituskaudella.

	ANT <sup>1</sup> , %	KON <sup>2</sup> , %	P-arvo	Yhteensä, %
Jalkavaivat	2,1	2,6	0,2	2,4
Ripuli	0	0	-	0
Hännänpurenta	0,7	0,6	0,6	0,7
Muut sairaudet	0,5	0,5	0,8	0,5
Mikä tahansa sairaus	3,6	3,7	0,9	3,7

1= Amoksisilliini-injektion vastasyntyneenä saaneiden porsaiden ryhmä, n=3339

2= Kontrolliryhmä, eli porsaat jotka eivät saaneet mikrobilääkkeitä vastasyntyneenä, n=3060

Vieroituskaudella molempien ryhmien porsaisissa oli vähemmän lääkitystä vaativia yksilöitä kuin imemiskaudella. Myös porsaiden kokonaismäärä oli vieroituskaudella pienempi kuin imemiskaudella. Kokeen alussa porsaita oli 7156, ja kokeen lopussa 6399. Porsaita kuoli pitkin koetta, mutta suurin osa kuolemista tapahtui imemiskaudella. Siksi imemiskauden lääkintöjä laskettaessa porsaiden määränä on käytetty alkuperäistä

määrää, ja vieroituskauden lääkintöjä laskettaessa porsaiden määränä on käytetty kokeen lopussa elossa olleiden porsaiden määrää.

Vieroituskaudella ANT- ja KON- ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja lääkitystarpeiden suhteen (Taulukko 3, P-arvot > 0,05). Tilastollisesti merkitsevää eroa ei löytynyt khii-neliötestillä testattuna minkään lääkityssyyntä osalta ANT- ja KON-ryhmien väliltä. Muihin sairauksiin sisältyi heikkoutta, paiseita, yksi tasapainohäiriö, kuumetta, rupia ja yskää sekä lääkityksiä, joiden syy ei ole selvillä.

### 8.2.3 Lääkintätarve yhteensä imemis- ja vieroituskaudella

Yhteensä laskettuna sekä imemis- että vieroituskaudella ANT- ryhmän porsaista lääkittiin kaikkien sairauksien takia yhteensä pienempi osuus kuin kontrolliryhmän porsaista. Jalkavaivojen osalta tarkasteltuna tulos on sama, eli ANT- ryhmän porsaista lääkittiin imemis- ja vieroituskaudella yhteensä vähemmän kuin KON- ryhmän porsaista.

Taulukko 5: Kuinka monta kertaa (prosenttia vähintään kerran lääkityistä) lääkitty porsas on jouduttu lääkitsemään uudestaan imemis- ja vieroituskaudella. Vähintään kerran minkä tahansa sairauden takia lääkittyjä oli yhteensä 536, ja jalkavaivojen takia vähintään kerran lääkittyjä oli yhteensä 289.

	ANT <sup>1</sup>		KON <sup>2</sup>		Yhteensä	
	1	2	1	2	1	2
Uusintalääkitysten määrä vähintään						
Jalkavaivat	(12,9 %)	(3,0 %)	(14,6 %)	(4,5 %)	13,5 %	3,8 %
Mikä tahansa sairaus	(13,3 %)	(3,0 %)	(15,2 %)	(3,0 %)	11,8 %	3,2 %

<sup>1</sup>= Amoksisilliini-injektion vastasyntyneenä saaneiden porsaiden ryhmä, n=3661

<sup>2</sup>= Kontrolliryhmä, eli porsaat jotka eivät saaneet mikrobilääkkeitä vastasyntyneenä, n=3495

(%) ANT ja KON ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa (P>0,05)

Imemis- ja vieroituskaudella yhteensä nähdään, että noin 12 prosenttia kerran lääkityistä porsaista tarvitsivat lääkitystä vielä vähintään kerran uudelleen (Taulukko 5). Yksi lääkitys tarkoittaa tässä siis joko lääkekuuria tai kertalääkitystä lääkeaineesta ja hoitosyystä riippuen. ANT- ja KON- ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa uusintalääkitysten tarpeessa imemis- ja vieroituskaudella yhteensä, eikä jalkavaivojen osalta erikseen katsottuna. ANT- ryhmän porsaat näyttivät tarvitsevan keskimäärin hieman vähemmän uusintalääkityksiä kuin kontrolliryhmän porsaat kaikkiin sairauksiin yhteensä, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä khii-neliötestillä testattuna ( $P=0,52$ ). ANT- ryhmän porsaat näyttivät tarvitsevan hieman kontrolliryhmän porsaita useammin uusintalääkityksen jalkavaivojen takia, mutta ero ei kuitenkaan ollut khii-neliötestillä testattuna tilastollisesti merkitsevä ( $P=0,66$ ). Porsaita, joita on pitänyt lääkittää jalkavaivojen takia kolme kertaa tai enemmän, eli joilla uusintalääkityksiä on ollut vähintään kaksi, näyttäisi olevan kontrolliryhmässä hieman enemmän kuin ANT-ryhmässä. Ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä ( $P=0,53$ ) khii-neliötestillä testattuna. ANT- ja KON- ryhmien porsaat tarvitsivat keskimäärin yhtä usein vähintään kaksi uusintalääkitystä, kun otetaan kaikki sairaudet huomioon, koska tilastollista eroa ryhmien väliltä ei löytynyt ( $P=0,99$ ).

## 9 POHDINTA

Tuloksista voidaan päätellä, että Suomessa vain pieni osa kasvavista porsaista lääkittää. Jalkavaivojen on tiedetty olevan porsaiden yleisimpiä sairauksia Suomessa, mikä käy ilmi myös tässä tutkimuksessa. Seuraavaksi yleisimpiä sairauksia porsailla tässä tutkimuksessa olivat ripulit ja iho-ongelmat. Näihin kaikkiin sairauksiin voidaan vaikuttaa olosuhteiden, hoidon ja ravitsemuksen avulla, joten voidaan olettaa että Suomessa nämä asiat ovat porsailla kunnossa, koska sairastuneita oli niin vähän. Hypoteesin vastaisesti ANT- ryhmä ei sairastunut ripuliin kontrolliryhmää useammin imemis- eikä vieroitusosastolla. Imemisosastolla ANT-ryhmän porsaita lääkittiin vähemmän ripulin takia kuin KON-ryhmän porsaita.

Vaikka ANT-ryhmän porsaas sairastuivat hypoteesin vastaisesti vähemmän ripuliin kuin KON-ryhmän porsaas niin ANT-ryhmän porsaas kuitenkin sairastuivat ripuliin keskimäärin nuorempina kuin KON-ryhmän porsaas. Vieroitusosastolla ripulin takia ei lääkitty yhtäkään porsasta. Vaikka mikrobilääkeaineet muuttavatkin porsaan suoliston mikrobiota, ei tämä yksi amoksisilliini-injektio ole ilmeisesti häirinnyt mikrobiota niin paljon, että se olisi aiheuttanut lisääntyntä ripulia. Esimerkiksi hyvät olosuhteet, ruokinta ja ternimaidon saanti parantavat porsaan vastustuskykyä ripuleita vastaan. Jos nämä asiat ovat kunnossa, ei yksittäinen mikrobilääkeannos välttämättä aiheuta ripulia. Muuttunut mikrobiota on kuitenkin saattanut olla osallisena ANT-ryhmän nuorempaan keski-ikään ripuliin sairastuneiden porsaiden keskuudessa.

Toisena hypoteesina oli, että sairastuessaan ANT-ryhmän porsaas tarvitsisivat useammin uusintalääkityksen kuin KON-ryhmän porsaas. Uusintalääkitysten tarpeissa ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja ANT- ja KON-ryhmien välillä imemis- ja vieroituskaudella yhteensä. Tähän hypoteesiin liittyi olettaus, että amoksisilliini-injektio altistaisi porsaas mikrobilääkeresistenssille, jolloin käytetyt mikrobilääkkeet eivät tehoaisi niin hyvin. On mahdollista, että tämä hypoteesi ei käynyt toteen, koska kaikilla porsailla todettiin saman verran mikrobilääkeresistenssiä ulostenäytteiden bakteereissa (Yun ym. 2017). Tämä taas voi johtua siitä, että tutkimuksen tilalla on jo pitkään käytetty jonkin verran mikrobilääkkeitä. Tilan porsaiden *E. coli*-kannoissa esiintyi ylipäättään enemmän eri mikrobilääkkeille resistenttejä kantoja kuin suomalaisilla sikatiloilla keskimäärin (Yun ym. 2017).

Vieroitusosaston lukuarvot eivät ole täysin luotettavia, koska porsaryhmät sekoittuivat vieroituksessa, ja vieroituskaudella joitakin porsaita siirrettiin karsinasta toiseen. Lisäksi osassa vieroituksen aikaisia lääkintöjä oli saatettu merkitä, että koko karsina oli lääkitty, mutta varmuudella ei pystytty selvittämään tarkalleen mitkä kaikki porsaas olivat lääkityksen aikana kyseisessä karsinassa. Vieroituksen aikaiset lääkinnät on kuitenkin otettu mielenkiinnosta mukaan, koska lääkityskertojen ja porsaiden lukumäärä olivat kuitenkin tarkasti tiedossa. Porsaita ei myöskään vaihdeltu karsinoista toiseen ANT- ja KON-ryhmien välillä jolloin voidaan etsiä eroja näiden ryhmien lääkitysten väliltä. Lisäksi porsaiden kuolleisuus kokeen aikana voi vaikuttaa tuloksiin, koska porsaita kuoli eri aikoina. Imemiskauden tulokset laskettiin porsaiden alkuperäisellä lukumäärällä, ja vieroituskauden tulokset laskettiin kokeen lopussa elossa olevien porsaiden määrällä.

Imemiskauden sairaiden osuudet voivat siis vaikuttaa hieman todellisuutta pienemmiltä, kun taas vieroituskaudella sairaiden osuudet voivat vaikuttaa hieman todellisuutta suuremmilta.

Tämän tutkimusosion pohjalta voidaan todeta mielestäni, että yksi amoksisilliiniannos vastasyntyneelle porsaalle ei lisää porsaiden sairastuvuutta minkään sairauden osalta imemiskaudella. Tätä tulosta voidaan yleistää samankaltaisiin porsastuotantosikaloihin Suomessa, kuin missä tämän tutkimuksen porsaat kasvoivat. Tämä tutkimusosio ei kuitenkaan anna suoraan vastauksia tämän liseniaatintyön keskeisimpään kysymykseen, eli siihen miten vastasyntyneenä annetut mikrobilääkkeet vaikuttavat porsaaseen kokonaisuutena sen koko elämän ajan. Tässä tutkimuksessa käytettiin vastasyntyneille porsaille vain yhdenlaista mikrobilääkettä. Olisi hyvä tutkia myös muiden mikrobilääkkeiden vaikutuksia vastaavalla tavalla. Olisi hyödyllistä tutkia jatkossakin porsaiden lääkityksiä porsaskohtaisesti. Vaikka lääkitykset sikaloissa kirjataan ylös, on kuitenkin erittäin vaikea seurata porsaan elämän ajan mitä kaikkia lääkityksiä yksittäinen porsas on saanut. Olisi hyödyllistä tehdä tutkimus, jossa seurattaisiin kunkin porsaan saamia lääkityksiä aina syntymästä teurastukseen. Näin saataisiin arvokasta tietoa lääkitysten tehosta. Onko esimerkiksi porsaalla pian lääkityksen jälkeen sama vaiva, jota vastaan se on jo useamman kerran lääkitty? Ja onko niillä porsilla, jotka eivät ole saaneet elämänsä aikana yhtäkään lääkekuuria joitakin yhteisiä tekijöitä olosuhteissaan tai perimässään, joita voitaisiin saada lisättyä karjaan jalostuksen avulla tai olosuhteita muuttamalla?

## 9.1 Tulevaisuus

Uusia strategioita kehitetään korvaamaan tai täydentämään mikrobilääketerapioita. Tavoitteena on kehitellä valikoivasti vain taudinaiheuttajiin kohdistuvia hoitoja. Eli lääkkeitä, jotka eivät häiritse mikrobiota, tai edistävät tasapainoisen mikrobiotan kasvua (Becattini ym. 2016). Täytyy muistaa, että mikrobilääkeaineet maksavat tuottajille, ja on epätodennäköistä, että he maksaisivat niistä, jos he eivät näkisi hyötyvänsä niiden käytöstä (Burch 2013). Sikatalous on ottanut suuria edistysaskelia hoito- ja tuotantotavoissa vähentääkseen mikrobilääkkeiden käyttöä (Burch 2013). Esimerkkejä

ovat bioturvallisuuden kehittäminen eli tautien pitäminen ulkona ja geneettisesti terveen karjan hankkiminen (Burch 2013).

Mikrobilääkkeet ovat tärkeitä porsaiden sairauksien hoidossa, ja sairas porsas on jo eläinsuojelulain (247/1996) nojalla hoidettava. Sikojen terveydenhoito ei voi olla hyvää, ellei sairaita sikoja diagnosoida ja lääkitä ilman turhaa viivytystä (Orion 2000). Mikrobilääkeaineen ja annosmäärän valintaan on kuitenkin kiinnitettävä huomiota. Sairaalan eläimen hoitoon käytettävän mikrobilääkeaineen valinnan tulisi ensisijaisesti perustua tietoon paikallisesta resistenssin esiintymisestä (Hendriksen ym. 2008). Joillekin bakteerilajeille herkkyysmääritystietoja on saatavissa, kun taas joillakin lajeilla herkkyystiedot vaihtelevat tai eivät ole tiedossa (Hendriksen ym. 2008). Näin ollen empiirisen hoidon täytyy perustua enimmäkseen yleiseen tietoon suhteessa tiettyjen lääkkeiden onnistuneeseen käyttöön kyseessä olevalla maatilalla (Hendriksen ym. 2008).

Porsaiden olosuhteita, ternimaidon saantia, ruokintaa, käsittelyä, rokotesuojaa, toimivaa osastojakoa ja sairaskarsinoiden käyttöä parantamalla voidaan vähentää sairauksien esiintyvyyttä ja näin vähentää mikrobilääkkeiden tarvetta sairauksien hoitamisessa (Evira 2016). Sen lisäksi, että mikrobilääkehoito ei ole Suomessa sallittua ilman eläinlääketieteellisiä perusteita, voidaan ylipäätään miettiä missä tuotanto-olosuhteissa ennaltaehkäisevien, turhien tai epäsopivien mikrobilääkkeiden kustannukset alittavat niistä saadut hetkelliset voitot. Ja ennen kaikkea mitkä ovat tällaisen mikrobilääkityksen hyödyt haittoihin verrattuna yksittäisen porsaan, sen karsinatoverien, koko sikalan, sen työntekijöiden, sianlihan kuluttajien, ihmisten terveyden ja ympäristön kannalta nyt ja tulevaisuudessa.

## KIRJALLISUUSLUETTEO

Anderson D, McCracken V, Aminov R, Simpson J, Mackie R, Verstegen M, Gaskins H. Gut Microbiology and growth-promoting antibiotics in swine. *Nutr Abstr Rev* 1999, 20: 115-122.

Bailey M. The mucosal immune system: recent developments and future directions in the pig. *Dev Comp Immunol* 2009, 33: 375-383.

Becattini S, Taur Y, Pamer EG. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends Mol Med* 2016, 22: 458-478.

Bennet R, Eriksson M, Nord CE. The fecal microflora of 1-3-month-old infants during treatment with eight oral antibiotics. *Infection* 2002, 30: 158-160.

Bosi P, Merialdi G, Scandurra S, Messori S, Bardasi L, Nisi I, Russo D, Casini L, Trevisi P. Feed supplemented with 3 different antibiotics improved food intake and decreased the activation of the humoral immune response in healthy weaned pigs but had differing effects on intestinal microbiota. *J Anim Sci* 2011, 89: 4043-4053.

Buffie C, Pamer E. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat rev immunol* 2013, 13: 790-801.

Burch DGS. Antimicrobial Drug Use in Swine. *Teoksessa: Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. John Wiley & Sons, Inc, 2013: 553-568.

Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methe BA, Zavadil J, Li K, Gao Z, Mahana D, Raju K, Teitler I, Li H, Alekseyenko AV, Blaser MJ. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature* 2012, 488: 621-626.

Coates ME, Fuller R, Harrison GF, Lev M, Suffolk SF. A comparison of the growth of chicks in the Gustafsson germ-free apparatus and in a conventional environment, with and without dietary supplements of penicillin. *Br J Nutr* 1963, 17: 141-150.

Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko AV, Leung JM, Cho I, Kim SG, Li H, Gao Z, Mahana D, Zarate Rodriguez JG, Rogers AB, Robine N, Loke P, Blaser MJ. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell* 2014, 158: 705-721.

Deshmukh HS, Liu Y, Menkiti OR, Mei J, Dai N, O'Leary CE, Oliver PM, Kolls JK, Weiser JN, Worthen GS. The microbiota regulates neutrophil homeostasis and host resistance to *Escherichia coli* K1 sepsis in neonatal mice. *Nat Med* 2014, 20: 524-530.

Dibner JJ, Richards JD. Antibiotic growth promoters in agriculture: history and mode of action. *Poult Sci* 2005, 84: 634-643.

Dubos R, Schaedler RW, Costello RL. The Effect of Antibacterial Drugs on the Weight of Mice. *J Exp Med* 1963, 117: 245-257.



Dubos RJ, Schaedler RW. The effect of the intestinal flora on the growth rate of mice, and on their susceptibility to experimental infections. *J Exp Med* 1960, 111: 407-417.

Edlund C, Nord CE. Effect on the human normal microflora of oral antibiotics for treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2000, 46 Suppl A: 41-48.

Ellner SP, Schluter J, Foster KR. The Evolution of Mutualism in Gut Microbiota Via Host Epithelial Selection. *PLoS Biology* 2012, 10: e1001424.

Evira E 2016. Mikrobilääkkeiden käyttösuositukset eläinten tärkeimpiin tulehdus- ja tartuntatauteihin. <https://www.evira.fi/tietoa-evirasta/julkaisut/elaimet/oppaat/mikrobilaakkeiden-kayttosuositukset-elainten-tarkeimpiin-tulehdus--ja-tartuntatauteihin/>, haettu 12/28/2016.

Fanning S, Hall LJ, Cronin M, Zomer A, MacSharry J, Goulding D, Motherway MO, Shanahan F, Nally K, Dougan G, van Sinderen D. Bifidobacterial surface-exopolysaccharide facilitates commensal-host interaction through immune modulation and pathogen protection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012, 109: 2108-2113.

Flamma KO, Netmot Hy 2017. MOT-sanakirja, GIP. <https://flamma.helsinki.fi/portal/home/fh?nfpb=true&pageLabel=netmot>, haettu 6/8.

Forsythe P, Kunze WA. Voices from within: gut microbes and the CNS. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2012, 70: 55-69.

Gibson GR, Wang X. Regulatory effects of bifidobacteria on the growth of other colonic bacteria. *J Appl Bacteriol* 1994, 77: 412-420.

Giguère S, Prescott JF, Dowling PM. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*, sivut 379-394 ja 553-568. . 5 p. Wiley, 2013.

Guardabassi L, Jensen L, Kruse H. *Guide to Antimicrobial Use in Animals*, sivut 1-43. 1st. p. Blackwell, Oxford, UK 2008.

Hand TW, Dos Santos LM, Bouladoux N, Molloy MJ, Pagan AJ, Pepper M, Maynard CL, Elson CO, 3rd, Belkaid Y. Acute gastrointestinal infection induces long-lived microbiota-specific T cell responses. *Science* 2012, 337: 1553-1556.

Hao H, Cheng G, Iqbal Z, Ai X, Hussain HI, Huang L, Dai M, Wang Y, Liu Z, Yuan Z. Benefits and risks of antimicrobial use in food-producing animals. *Front Microbiol* 2014, 5: 288.

Heinonen M. Henkilökohtainen tiedonanto. 2017.

Hendriksen RS, Mevius DJ, Schroeter A, Teale C, Jouy E, Butaye P, Franco A, Utinane A, Amado A, Moreno M, Greko C, Stark KD, Berghold C, Myllyniemi AL, Hoszowski A, Sunde M, Aarestrup FM. Occurrence of antimicrobial resistance among bacterial pathogens and indicator bacteria in pigs in different European countries from year 2002 - 2004: the ARBAO-II study. *Acta Vet Scand* 2008, 50: 19-0147-50-19.

Hill DA, Siracusa MC, Abt MC, Kim BS, Kobuley D, Kubo M, Kambayashi T, Larosa DF, Renner ED, Orange JS, Bushman FD, Artis D. Commensal bacteria-derived signals regulate basophil hematopoiesis and allergic inflammation. *Nat Med* 2012, 18: 538-546.

Inman CF, Haverson K, Konstantinov SR, Jones PH, Harris C, Smidt H, Miller B, Bailey M, Stokes C. Rearing environment affects development of the immune system in neonates. *Clin Exp Immunol* 2010, 160: 431-439.

Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat Immunol* 2004, 5: 987-995.

Jones PW, Tarrant ME. The effect of various factors on the efficacy of tylosin as a growth promoter in clinically healthy pigs. *Anim Prod* 1982, 34: 115-121.

Kim HB, Borewicz K, White BA, Singer RS, Sreevatsan S, Tu ZJ, Isaacson RE. Microbial shifts in the swine distal gut in response to the treatment with antimicrobial growth promoter, tylosin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012, 109: 15485-15490.

Loft T, Johnson TA, Allen HK, Bayles DO, Alt DP, Stedtfeld RD, Sul WJ, Stedtfeld TM, Chai B, Cole JR, Hashsham SA, Tiedje JM, Stanton TB. In-feed antibiotic effects on the swine intestinal microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012, 109: 1691-1696.

Oliver SP, Murinda SE, Jayarao BM. Impact of antibiotic use in adult dairy cows on antimicrobial resistance of veterinary and human pathogens: a comprehensive review. *Foodborne Pathog Dis* 2011, 8: 337-355.

Orion PE. Mikrobilääkkeet 2000- luvun eläinlääkinnässä. 1 p. Orion-yhtymä Oyj, Orion Pharma Eläinlääkkeet, Turku 2000.

Pickard JM, Maurice CF, Kinnebrew MA, Abt MC, Schenten D, Golovkina TV, Bogatyrev SR, Ismagilov RF, Pamer EG, Turnbaugh PJ, Chervonsky AV. Rapid fucosylation of intestinal epithelium sustains host-commensal symbiosis in sickness. *Nature* 2014, 514: 638-641.

Pohjola L, Jääskeläinen T 2013. HALLITTU LÄÄKKEIDEN KÄYTTÖ SIKATILALLA.

[https://www.ett.fi/sites/default/files/user\\_files/uutiset/La%CC%88a%CC%88kitysopas\\_FI.pdf](https://www.ett.fi/sites/default/files/user_files/uutiset/La%CC%88a%CC%88kitysopas_FI.pdf), haettu 6/7.

Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, Dunkel L, Saxen H. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatrics* 2015, 135: 617-626.

Schmidt B, Mulder IE, Musk CC, Aminov RI, Lewis M, Stokes CR, Bailey M, Prosser JI, Gill BP, Pluske JR, Kelly D. Establishment of normal gut microbiota is compromised under excessive hygiene conditions. *PLoS One* 2011, 6: e28284.

Schokker D, Zhang J, Vastenhouw SA, Heilig HG, Smidt H, Rebel JM, Smits MA. Long-lasting effects of early-life antibiotic treatment and routine animal handling on gut microbiota composition and immune system in pigs. *PLoS One* 2015, 10: e0116523.

Shu Q, Freeman Q, Harsharnjit SG. Probiotic Treatment Using Bifidobacterium lactis HN019 Reduces Weanling Diarrhea Associated With Rotavirus and Escherichia coli Infection in a Piglet Model. J PEDIATR GASTR NUTR 2001, 33: 171-177.

Smith A, Jones CL. Probiotics : Sources, Types and Health Benefits. Nova Science Publishers, Inc, Hauppauge, NY 2012.

Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö 2017. Mikrobilääkeresistenssin torjunnan kansallinen toimintaohjelma 2017–2021. <http://julkaisut.valtioneuvosto.fi/handle/10024/79886>, haettu 6/8/2017.

Tisdale JE, Miller DA. SECTION VIII Drug-Induced Gastrointestinal Diseases. Teoksessa: Drug-Induced Diseases—Prevention, Detection, and Management. Second p. American Society of Health-System Pharmacists©, Bethesda 2010: 729.

Tizard I. Veterinary Immunology. 9 p. Elsevier, Texas 2013.

Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature 2006, 444: 1027-1031.

Yun J, Olkkola S, Hanninen ML, Oliviero C, Heinonen M. The effects of amoxicillin treatment of newborn piglets on the prevalence of hernias and abscesses, growth and ampicillin resistance of intestinal coliform bacteria in weaned pigs. PLoS One 2017, 12: e0172150.

Zhou H, Yamada Y, Tsukiyama K, Miyawaki K, Hosokawa M, Nagashima K, Toyoda K, Naitoh R, Mizunoya W, Fushiki T, Kadowaki T, Seino Y. Gastric inhibitory polypeptide modulates adiposity and fat oxidation under diminished insulin action. Biochem Biophys Res Commun 2005, 335: 937-942.