



HELSINGIN YLIOPISTO  
HELSINGFORS UNIVERSITET  
UNIVERSITY OF HELSINKI

Eläinlääketieteen lisensiaatintutkielma

# NAUDAN UTARETULEHDUSKIPU JA SEN HOITO

OLLI AUKIO

Eläinten pito ja hyvinvointi, Kliinisen tuotantoeläinlääketieteen osasto (TKO)

Helsingin yliopisto - Työn valmistumisvuosi 2020



Kuvan ottaja Ann-Helena Hokkanen, käytetty luvalla



Tiedekunta - Fakultet - Faculty		Osasto - Avdelning - Department	
Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Kliinisen tuotantoeläinlääketieteen osasto (TKO)	
Tekijä - Författare - Author			
Olli Aukio			
Työn nimi - Arbetets titel - Title			
Naudan utaretulehduskipu ja sen hoito			
Oppiaine - Läroämne - Subject			
Eläinten pito ja hyvinvointi			
Työn laji - Arbetets art - Level	Aika - Datum - Month and year	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages	
Lisensiaatintyö	28.05.2020	30	
Tiivistelmä - Referat - Abstract			
<p>Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli ottaa selvää naudan utaretulehduskivusta, sen hoidosta sekä hoitokäytännöistä. Utaretulehdus on yleinen vaiva, ja sen aiheuttamaa kipua on tutkittu verrattain vähän. Vaikka nautojen kivunlievityksen suhteen on nautataloudessa herätty viime vuosikymmenien aikana, on esimerkiksi lievien utaretulehdusten suhteen tietämys mahdollisesta kivusta ja sen hoitamisesta edelleen puutteellista. Nautojen kivun hoitamiseksi on myös tarpeen ymmärtää sitä. Suomessa ei ole kirjoittajan tietojen mukaan käytössä suoraan naudan utaretulehduskivun arviointiin tarkoitettua kivunarviointimenetelmää tämän tutkielman kirjoitushetkellä. Tämä hankaloittaa kivun arviointia käytännön työssä.</p> <p>Utaretulehdus eli mastiitti on yleinen sairaus niin Suomessa kuin maailmallakin. Sen vakavuus ja oireet ovat hyvin vaihtelevat riippuen sairauden aiheuttajasta. Tutkimustiedon perusteella kaikki mastiitit lievistä vakaviin endotoksemioihin ovat naudalle kipua aiheuttavia, vaikka kivun aste vaihtelee sairauden vakavuuden suhteen. Tämän takia kivun hoidon mastiitin yhteydessä tulisi olla olennainen osa sairauden hoitoa. Suuri osa mastiittikipua käsittelevistä tutkimuksista on toteutettu kokeellisina mastiitteina, jossa taudinaiheuttajan osien avulla aiheutetaan utaretulehdusta vastaava tulehdusreaktio ilman varsinaista infektiota. Tutkimuksissa on havaittu tulehduskipulääkkeiden käytöllä mastiitin hoidossa suoria vaikutuksia nautojen vointiin rippumatta utaretulehduksen vakavuusasteesta. Näissä tutkimuksissa on käytetty muun muassa ketoprofeenia, meloksikaamia ja fluniksiinimeglumiinia, jotka ovat Suomessakin naudoille sallittuja. Varsinaisten sairauden oireiden lisäksi tulehduskipulääkkeet vähensivät myös merkkejä kivusta ja palauttivat nautojen elimistön toimintoja lähemmäs normaalia.</p> <p>Tässä kirjallisuuskatsauksessa kerätty tieto voi olla sekä eläinlääkäreille että tuottajille jatkossa hyödyksi. Ymmärrys utaretulehduksen aiheuttamasta kivusta, sen tunnistamisesta ja hoidosta auttaa edistämään eläinten hyvinvointia nautataloudessa. Lisäksi kivunlievitys voi suoraan auttaa naudan parantumisessa utaretulehduksesta. Asianmukaisella kivunlievityksellä on myös havaittu tutkimuksissa lupaavia vaikutuksia muun muassa tuotantolukujen ja maidontuotannon palautuvuuden suhteen. Nautojen tuntemaa kipua utaretulehduksen aikana voidaan myös vähentää asianmukaisella tukihoidolla esimerkiksi tiennetyyn lypsyn ja makaavan lehmän kääntelyn, pehmeän makuuallustan ja nesteytyksestä huolehtimisen avulla. Tutkimustiedon suhteellisen vähyyden vuoksi aihe vaatii kuitenkin lisätutkimuksia. Lisätutkimusalueita voisivat olla nykyisiä käytäntöjä pidempien tulehduskipulääkekuurien terveysvaikutusten kartoittaminen naudoilla, suomalaisten eläinlääkärien kivunhoitokäytäntöjen kartoittaminen sekä lievien utaretulehdusten aiheuttamien fysiologisten muutosten ja kivun arvioiminen.</p>			
Avainsanat - Nyckelord - Keywords			
nauta, lehmä, utaretulehdus, kipu, kipulääkitys, tulehduskipulääkkeet, sairaskäyttäytyminen			
Säilytyspaikka - Förvaringställe - Where deposited			
HELDA - Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) - Instruktör och ledare - Director and Supervisor(s)			
Laura Hänninen (johtaja) Ann-Helena Hokkanen			

# TIIVISTELMÄ

## SISÄLLYS

1. JOHDANTO	1
2. KIRJALLISUUSKATSAUS	2
2.1. Sairaskäyttäytyminen	3
2.2. Kipu	4
2.3. Kivun arviointi	5
2.4. Mastiitti	11
2.5. Mastiitti naudalla ja sen vaikutus käyttäytymiseen	13
2.6. Kokeelliset mastiittitutkimukset	17
2.7. Mastiittikivun hoito	18
3. POHDINTA	23

## 1 JOHDANTO

Tämän liseniaatintyön lähtökohtana on ottaa selvää naudän utaretulehduskivusta. Aiheenvalinta johtuu kirjoittajan omasta kiinnostuksesta naudän sairauksia ja nautapraktiikkaa kohtaan. Praktiikkatyössä toimiessaan kirjoittaja myös kyseenalaisti omat oletuksensa kivusta ja sen hoidosta ja halusi aiheesta lisätietoa. Kirjoittaja haluaa kartuttaa lisätietoa utaretulehduksen piirteistä ja etenkin sen aiheuttamasta kivusta ja tämän asianmukaisesta hoidosta. Utaretulehdus on yleinen ja ainakin tietyiltä muodoiltaan hyvinkin kivuliaaksi koettu sairaus (Thomsen ym. 2018). Nautojen utaretulehduksen takia kärsimää kipua ei kuitenkaan ole tiedekirjallisuudessa tutkittu kovin paljoa, ja merkittävä osa olemassa olevasta tutkimustiedosta kivunlievityksessä keskittyy nautatalouden toimenpiteisiin ja niiden aiheuttaman kivun lievitykseen (Petersson-Wolfe ym. 2018, von Keyserlingk ym. 2009, Hewson ym. 2007, Weary ym. 2006). Sairauden aiheuttama kipu luo hoitamattomana merkittävän hyvinvointiongelman lehmätaloudessa pelkästään utaretulehdusten yleisyyden vuoksi. Työn tarkoituksena onkin kartoittaa olemassa olevaa

kirjallisuutta utaretulehduksen aiheuttamasta kivusta ja sen hoidosta käyttäen hyväksi aiheeseen liittyviä tutkimuksia sekä niiden sisältöä.

Kartoituksen tavoitteena on saada selvä kuva eläinlääketieteellisen tieteenalan nykykäsityksistä liittyen utaretulehdukseen ja sen aiheuttamaan kipuun. Näiden aiheiden lisäksi kirjallisuuskatsauksessa käsitellään myös utaretulehduksen taustaa. Utaretulehduksen taustaa ymmärtämällä voidaan tunnistaa sairauden merkit hyvissä ajoin, mahdollisesti jo ennen varsinaisten tyyppioireiden alkua. Utaretulehduksen kivun arvioimisen parantamiseksi työssä käydään läpi myös naudon kivunarviointia. Tätä tietoa hyväksikäyttäen utaretulehdukseen ja sen aiheuttamaan kipuun voidaan puuttua aiempaa aikaisemmin. Asianmukainen kivunlievitys mahdollisimman pian parantaa huomattavasti eläinten hyvinvointia. Kivunlievityksellä on myös tutkimuksissa havaittu olevan jonkinasteista positiivista vaikutusta muun muassa maidontuotannon palaamiseen sekä tuotantolukuihin. Joissain tapauksissa aikainen puuttuminen utaretulehduksen oireisiin voi estää tai vähentää utareen sairaudesta kärsimiä vaurioita. Lisäksi tavoitteena on saada lisäymmärrystä mastiittikivun hoidosta ja kivunlievityksen tehosta sekä kartoittaa kivun hoitokäytäntöjä Suomessa ja maailmalla.

Oletettavasti myös lievemmän tasoiset utaretulehdukset ovat naudoille kivuliaita tai vähintään epämukavuutta aiheuttavia. Tieteellinen ymmärrys subkliinisten ja lievien mastiittien kivuliaisuudesta on kuitenkin tehtyjen tutkimusten perusteella puutteellista, ja useimmat tutkimukset ovat keskittyneet käsittelemään joko kohtalaisia tai vakavia mastiitteja tai vastaavaa vakavuutta simuloivia, kokeellisia tartuntoja (Fitzpatrick ym. 2013, Banting ym. 2008). Myös tarkat tutkimustiedot eri taudinaiheuttajien aiheuttamista utaretulehduksista ja niiden kivuliaisuudesta ovat tarpeen, sillä tätäkin aihetta on tutkittu varsin vähän. Kuitenkin esimerkiksi *Klebsiellan* on todettu aiheuttavan muita koliformisia bakteereita voimakkaammat oireet, vaikka sitä hoidetaankin tyyppillisesti vain kolimastiittina (Klaas ym. 2017). Subkliinistä mastiittia puolestaan voidaan pitää jopa pahempina tautina kuin vakavampia mastiitteja, koska ilman aktiivista tarkkailua aikainen sairauden havaitseminen on hyvin vaikeaa. Subkliininen mastiitti on myös huomattavasti vakavampia tautimuotoja yleisempi sairaus, ja maailmalla sitä arvioidaan esiintyvän vakavampiin mastiitteihin verrattuna 15–40-kertainen määrä (Kumari ym. 2018). Suomessa toteutetussa tutkimuksessa subkliinistä mastiittia todettiin noin viidesosalla 200 000:sta naudasta, joiden meijeritietoja tutkittiin (Hiitiö ym. 2017).

## 2 KIRJALLISUUSKATSAUS

Kirjallisuuskatsauksessa käsitellään aihealueittain utaretulehdusta ja eri taudinaiheuttajien erityispiirteitä. Utaretulehduksen havainnoimisen kannalta käsitellään myös utaretulehduksen aiheuttamia muutoksia naudan käyttäytymisessä sekä kokeellisia utaretulehduksen tutkimuskäytäntöjä ja näiden tuloksia. Aiheen ymmärtämiseksi työssä käydään läpi myös kipuun ja sairauteen liittyviä muutoksia elimistössä, näihin liittyvien käyttäytymismuotojen taustaa ja perusteita sekä naudan tunteman kivun arviointia. Lisäksi kartoitetaan kivunlievittämiseen käytettävien lääkkeiden toimintaa, tutkimustietoa näiden vaikutuksesta utaretulehduskipuun sekä utaretulehduskivun hoidon käytäntöjä.

### 2.1 Sairaskäyttäytyminen

Sairaskäyttäytymiselle tarkoitetaan epäspesifisiä sairauden tai stressin läsnäoloa ilmentäviä oireita. Sairaskäyttäytyminen ei ole pelkkä reaktio sairauteen, vaan sen on todettu toimivan immuunivastetta tukevana käyttäytymisstrategiana (Aubert 1999). Yleisimpiä sairaskäyttäytymisen oireita ovat ruokahalun lasku tai puute, depressio, painonlasku, haluttomuus liikkua ja pidentynyt syvä uni. Eläimille yleisesti tyypillisiä sairaskäyttäytymisen piirteitä ovat myös vähentynyt juominen ja normaalin keuhonhoidon lopettaminen (Choe 2019).

Sairaskäyttäytyminen tapahtuu enimmäkseen sytokiinien aiheuttaman tulehdusreaktion vaikutuksesta elimistön toimintaan (Tizard 2008). Tämän takia sairaskäyttäytymisen oireisiin liitetään yleensä myös kuumeen nostaminen. Vaikka tämä ei varsinaisesti ole käyttäytymistä, kuumeen synty on osa samaa sytokiinien aloittamaa prosessia, joka johtaa sairaskäyttäytymiseen. Sairaskäyttäytymiseen vaikuttavia sytokiinejä ovat muun muassa tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukiini-6 (IL-6) ja high mobility group box protein-1 (HMGB-1) (Aubert 1999).

Sairaskäyttäytymisen on ajateltu olevan käyttäytymismalli, jolla eläin pyrkii käyttäytymisellään tukemaan sairaudesta paranemiseen vaadittuja metabolisia ja fysiologisia muutoksia. Vähentynyt aktiivisuus ja pitempi nukkuma-aika säästävät energiaa kuumeen nostoa ja ylläpitoa varten (Aubert 1999).

Depressio ja haluttomuus liikkua taas vähentävät lämpöhukkaa ja energiankulutusta, sallien elimistön keskittyä lämmön tuottamiseen. Vaikka ne vaikuttavatkin haitalliselta selviytymiselle

sairaudesta, vähentynyt ruokahalu ja juominen alentavat eläimen motivaatiota liikkua ja näin säästävät energiaa. Luonnonoloissa ruoan ja veden etsiminen tuottavat runsaasti vaivaa. Paikallaan pysyminen vähentää myös sairaan eläimen todennäköisyyttä törmätä saalistajaan (Choe 2019).

Vaikka sairaan eläimen ruokahalu olisi vähentynyt, se saattaa syödä, jos ruokaa on tarjolla vaivattomasti. Tutkimuksissa on kuitenkin todettu selvä sairaan eläimen syömän ruoan ja juomisen määrän väheneminen. Sairaskäyttäytymisessä havaittu painonlasku johtuu kuitenkin lähinnä kehon rasvan valjastamisesta immuunipuolustuksen käyttöön. Lisäksi vähentynyt ruokahalu on liitetty osana sairaskäyttäytymistä patogeenin tarvitsemien mikroravinteiden kuten raudan tai sinkin eväämiseen (Aubert 1999).

Kehonhoidon loppuminen sairauden aikana johtaa tyypillisesti karva- tai höyhenpeitteen epäsiistiyteen tai likaantumiseen. Mahdollisten loisten kasvun estäminen peitteessä jää sairaskäyttäytymisen vaikutuksesta toissijaiseksi, koska sairas eläin pyrkii säästämään energiaa. Lisäksi kehonhoitoon liittyvä kehon nuoleminen johtaisi nesteen menetykseen. Vaikka kehonhoidon lopettaminen johtaisikin ulkoloistartuntaan, saatu hyöty energian ja nesteen säästössä ylittää haitat (Choe 2019).

## **2.2 Kipu**

Eläinten tuntema kipu on merkittävä tekijä eläinten hyvinvoinnissa. Kipu määritellään epämiellyttäväksi sensoriseksi tai emotionaaliseksi kokemukseksi, johon liittyy todellinen tai potentiaalinen kudonvaurio, tai kudonvauriota vastaava tila (IASP 2019).

Kipu on luonteeltaan suojausmekanismi, joka pyrkii saamaan tuntijansa välttämään kipua tuottavia ja potentiaalisesti kehoa vammauttavia tai vaurioittavia tekijöitä (Weary ym. 2006).

Kipua on eri tyyppisiä. On olemassa pinnallista kipua, syvää ja viskeraalista kipua. Pinnallinen kipu on peräisin ihon kipureseptorien stimulaatiosta. Syvä kipu taas juontuu lihaksista, jänteistä, periosteumista tai ligamenteista ja niiden vaurioista. Viskeraalinen kivuntuntemus taas aiheutuu vatsaontelon seinämän ja elinten venytysreseptoreista, jotka reagoivat asennon ja jännityksen muutoksiin sekä nosiseptoreita, jotka reagoivat tulehduksen välittäjäaineisiin. Pinnallinen kipu voidaan edelleen jakaa nopeaan ja hitaaseen kipuun riippuen siitä, onko kipureseptorin aksonilla

myeliinituppi vai eikö. Lisäksi kipu voidaan vielä jaotella akuuttiin ja krooniseen kipuun sen keston mukaan (Sukumarannair ym. 2002).

Eläimille on lyhyemmän elinikänsä vuoksi kuitenkin käytetty vaihtoehtoista määritelmää, jossa kipu jaetaan adaptiiviseen ja maladaptiiviseen kipuun. Adaptiivinen kipu on nosiseptista tai tulehduksellista kipua. Nosiseptisella kivulla tarkoitetaan tietyn kynnyksen ylittävää haitallista ärsykettä, kuten merkittävää kudolvauriota. Tulehduksellinen kipu taas on vaste kudolvaurioon, ja aiheuttaa kudoksessa paikallista herkistymistä kivulle. Adaptiiviselle kivulle on tyypillisesti selvä, reversiibeli syy, kuten vamma tai kirurginen toimenpide. Maladaptiivinen kipu taas ei ole kehon suojamekanismi, ja johtuu pääosin hermostossa tapahtuvista muutoksista. Maladaptiivinen kipu voidaan jakaa tarkemmin neuropaattiseen ja funktionaaliseen kipuun, jossa neuropaattinen johtuu suorasta hermokudoksen vauriosta. Funktionaalaisella kivulla taas ei ole selvää vauriollista tai tulehduksellista syytä, vaan se johtuu häiriöstä nosiseptiivisessä järjestelmässä (Adrian ym. 2017).

Kivuntuntemukseen, etenkin krooniseen tai tulehduksen yhdessä tapahtuvaan kipuun, liittyy hyperalgesia eli kivulle herkistyminen. Hyperalgesia määritellään haitallisen ärsykkeen aiheuttaman kivuntuntemuksen voimistumiseksi ja kivuntuntemuksen kynnyksen laskemiseksi. Primäärinen hyperalgesia tapahtuu esimerkiksi perifeerisen kudoksen vauriokohdassa, kun lokalisoitunut tulehdusreaktio aiheuttaa kipureseptorien herkistymisen ärsykeille. Tämä johtaa reseptorin signaalikynnyksen alenemiseen ja voimakkaampiin kivuntuntemuksiin, kun reseptori kohtaa haitallisen ärsykkeen. Reseptorin herkistyminen ärsykeitä kohtaan johtuu tulehdusvälittäjäaineiden (kuten prostaglandiinit, sytokiinit, adenosiniinirifosfaatti sekä vetyionit) vaikutuksesta olemassa reseptoriproteiineihin ja niiden toimintaan. Tulehdusvälittäjäaineet voivat myös herättää niin sanottuja ”nukkuvia kipureseptoreita”, jotka eivät normaalisti reagoi ärsykeisiin. Sekundäärinen hyperalgesia taas tapahtuu sentraalisen herkistymisen kautta, vahvistaen kivuntunnetta. Kivulle herkistymiseen liittyy myös ilmiö, jossa myös normaalisti kivuttomat ärsykkeet voivat saada aikaan kipureaktion. Tätä ilmiötä kutsutaan allodyniaksi (Egger ym. 2014).

## **2.3 Kivun arviointi**

On olemassa monenlaisia menetelmiä eläimen tunteman kivun arvioimiseen. Eri menetelmät voidaan karkeasti jakaa eläin- ja ihmispohjaisiin keinoihin. Näistä eläinpohjaiset ovat pääsääntöisesti

objektiivisempia ja perustuvat kivusta kertovaan käyttäytymiseen, oireisiin, sekä kiputuntemuksen aiheuttamiin fysiologisiin oireisiin. Ihmispohjaiset kivun arviointimenetelmät taas ovat luonteeltaan enemmän subjektiivisia, ja ne pohjautuvat arvioijan kykyyn tulkita ja havainnoida eläimen käyttäytymistä sekä olemassa olevaan tietoon tiettyjen toimenpiteiden ja sairauksien kivuliaisuudesta. Kivun arviointia kuitenkin hankaloittaa se, että muun muassa eläimen ikä ja kivuntunteen kesto voivat vaikuttaa kivuntuntemukseen ja eläimen siitä esittämiin merkkeihin kivusta (Egger ym. 2014).

Lisäksi kivusta kertovat oireet eivät varsinaisesti varmista eläimen tuntevan kipua, ja esimerkiksi kivun voimakkuuden arviointi voi olla hyvinkin vaikeaa (Sukumarannair ym. 2002).

Kivuntunne aiheuttaa muutoksia eläimen käyttäytymisessä. Käyttäytymisen muutosten tarkoituksena on tyypillisesti suojella elimistöä lisävahingolta ja välttää kivuntunnetta. Yleisesti ottaen kipua tunteva eläin on käyttäytymiseltään joko apaattinen ja haluton liikkumaan tai huomattavasti normaalia aktiivisempi. Muita yleisiä kivusta kertovia oireita ovat muutokset eläimen normaalissa käyttäytymisessä, ulkonäössä, seisoma-asennossa, liikkeessä, ruokahalussa, vasteessa käsittelyyn sekä painossa. Kipu voi myös aiheuttaa tarkemmin mitattavia fysiologisia muutoksia, kuten lisääntynyttä syljen erityystä, takypneaa ja -kardiaa, sekä erinäisiä verestä mitattavien hormonien konsentraatioiden muutoksia (Egger ym. 2014, Sukumarannair ym. 2002).

Kovasta akuutista kivusta tai sairaudesta kertovia käyttäytymisen muotoja ja oireita ovat yleisen käsityksen mukaan ruokahaluttomuus, ruoansulatuskanavan motiliteetin lasku, inaktiiviteetti sekä eristäytyminen edellä mainittujen yleisten kivun oireiden lisäksi. Tilannekohtaisia käyttäytymisiä ovat vokalisaatio ja pako- sekä puolustuskäyttäytyminen, ja niitä esiintyy lähinnä kivuliaiden tai epämiellyttävien toimenpiteiden yhteydessä, esimerkiksi kivuliasta kohtaa palpoitaessa (Egger ym. 2014).

Fysiologisia kivun aiheuttamia oireita ja muutoksia voivat olla yllä mainittujen mitattavien muutosten lisäksi myös muun muassa mydriaasi, silmän ja kasvojen ilmeen muutokset, levottomuus ja ontuminen. Verestä mitattavia muutoksia voi esiintyä veren glukoosin, kortisolin ja adrenokortikotrofisten hormonien (ACTH) konsentraatioissa (Weary ym. 2006, Sukumarannair ym. 2002). Myös akuutin faasin proteiinit, kuten seerumin amyloidi A sekä haptoglobiini, ovat osoittautuneet hyviksi kivun, stressin tai sairaustilan indikaattoreiksi (Leslie ym. 2012). Akuutin faasin proteiineja vapautuu, kun eläin kohtaa ulkoisia tai sisäisiä haasteita, kuten vammoja,



taudinaiheuttajia tai stressiä. Näistä edellä mainitut seerumin amyloidi A ja haptoglobiini ovat naudalla sensitiivisimpiä, ja niillä on osoitettu olevan yhteyksiä eriasteisiin mastiitteihin (Grönlund ym. 2005).

Näille mitattaville pitoisuuksille ei kuitenkaan ole olemassa selvää tasoa, joka suoraan kertoisi kivusta. Tulokset eivät myöskään kerro suoraan kivusta, vaan stressin läsnäolosta. Kivun tunne on stressiä aiheuttava tila, mutta myös muut ärsykkeet voivat aiheuttaa eläimelle stressiä ja näin nostaa edellä mainittujen veriarvojen pitoisuuksia (Sukumarannair ym. 2002).

Tietyissä kivun merkkejä piilottelevissa eläimissä veriarvojen mittaukset voivat ainakin teoriassa olla hyvinkin hyödyllisiä kivun asteen ja läsnäolon arvioinnissa. On kuitenkin otettava huomioon, että verinäytteiden tutkiminen potilaan vierellä on pääsääntöisesti hankalaa. Lisäksi itse näytteenotto ja näytteenottotilanne voivat aiheuttaa stressiä tai kipua ja näin aiheuttaa virheellisiä mittaustuloksia (Weary ym. 2006).

Akuuteissa fysiologisissa vasteissa stressiin esiintyy myös niin sanottu ”kattoefekti”. Tämä tarkoittaa sitä, että esimerkiksi kortisolien pitoisuus veressä ei enää nouse tietyn stressi- tai kiputason saavuttamisen jälkeen, joka voi haitata veriarvojen mittaamisen luotettavuutta kivunarviointimenetelmänä stressiä aiheuttavissa tilanteissa ja vakavassa kivussa (Rutherford 2002)

Ihmispohjaisiin menetelmiin pohjautuvia työkaluja ovat muun muassa erilaiset kipujanat (visual analogue scale, VAS) sekä numeropohjaiset arviointiasteikot (numerical rating scale, NRS) (Egger ym. 2014). Lisäksi on olemassa myös yksinkertaisia kuvaavia asteikkoja (simple descriptive scale, SDS) ja useampaan tekijään luottavia kipuasteikkoja (multifactorial pain scale, MFPS) (Sukumarannair ym. 2002).

Monille eri eläinlajeille on luotu niille ominaisia VAS- ja NRS- taulukoita ja ohjeita, jotka on joko kehitetty eläinlajille tyypillisten kivun oireiden kautta tai muokattu toisen eläinlajin vastaavasta menetelmästä. Naudoille on luotu oma NRS- taulukko, joka pohjautuu useampaan tekijään (Gleerup 2015). Ihmispohjaiset kivun arviointimenetelmät kuitenkin luottavat suurilta osin eläinlajiseen kivun arviointiin (yleistietoa tai Sukumarannair ym. 2002).

VAS- taulukossa tiettyjen oireiden läsnäoloa hyväksikäyttäen arvioija asettaa oman arvionsa mukaan eläimen tunteman kivun lineaariselle viiva-asteikolle, jonka toinen pääty kuvastaa kivutonta olotilaa, kun taas vastakkainen pääty kuvastaa pahinta kuviteltavissa olevaa kipua. Viiva-asteikko on yleensä leveydeltään 100 mm, ja vedetyn viivan paikka asteikolla vastaa pisteinä eläimen arvioitua

kivuntuntemusta. NRS taas asettaa kivuntuntemukselle arvon asteella 0–10 käyttäen hyväksi samoja menetelmiä kuin VAS (Sukumarannair ym. 2002).

SDS-menetelmä koostuu useammasta ilmeestä, jotka kuvaavat erilaisia kivun asteita, esimerkiksi asteikko kivuttomasta, lievään kipuun, kohtalaiseen kipuun ja voimakkaaseen kipuun. Kullekin ilmeelle on asetettu arvo, joka on kullekin ilmeelle ominainen kivuntuntemuksen arvo. MFPS taas on menetelmä, joka koostuu useammasta SDS-asteikosta käytettynä yhdessä, ja voi mitata ilmeiden lisäksi myös asentoa, liikkumista ja vasteita käsittelyyn (Sukumarannair ym. 2002).

Näiden keinojen lisäksi kivun läsnäoloa ja sen aiheuttamia oireita voidaan myös tarkastella kivunlievityksen näkökulmasta. Jos kivuliaalta vaikuttavalle eläimelle annetaan kivunlievitystä esimerkiksi lääkehoidolla, ja oireet katoavat, oli oireiden syynä todennäköisesti kyseessä kivuntuntemus. Jos kivunlievityksellä ei taas ollut vaikutusta oireisiin, voidaan tästä päätellä oireiden johtuvan jostakin muusta kuin kivusta. On kuitenkin tärkeää havainnoida myös kivuttomien eläinten käyttäytymistä ilman kivunlievitystä ja sen kanssa, jotta voidaan varmistua käyttäytymisen muutoksen johtuvan kivuntunteen katoamisesta. Kipulääkkeiden antoon liittyvää kivun arviointia voidaan myös hienosäätää muokkaamalla annettua lääkeannosta. Kuitenkin on otettava huomioon joidenkin kipulääkkeiden aiheuttamat arviointia haittaavat vaikutukset, kuten esimerkiksi opiaattien aiheuttama sedatoiva vaikutus (Weary ym. 2006).

Kivulle altistuessaan nauta pyrkii välittömästi perääntymään tai pakenemaan kipua aiheuttavaa ärsykettä, ja pyrkii suojautumaan lisäkivulta. Jos kyseessä on vamma, tätä seuraavien käytösten tavoitteena on tukea parantumista. Joskus nauta nuolee tai hankaa kipeää aluetta, joka voi auttaa kivun lievittämisessä. Nauta saattaa myös ottaa epänormaalin asennon välttääkseen kipeän alueen liikuttamista tai stimulaatiota. Yleensä tämä tarkoittaa joko jäykkää, köyryselkäistä seisoma-asentoa tai makaamista vammasta päinvastaisella kyljellä, mutta esimerkiksi mastiitissa voi myös johtaa poikkeavaan takajalkojen asentoon. Kipua kohdatessaan nauta voi myös eristäytyä laumasta. Tämän on ajateltu johtuvan kivun tapauksessa pyrkimyksestä välttää tilanteita, joissa toinen eläin koskettaisi arkaa aluetta (Gleerup 2017).

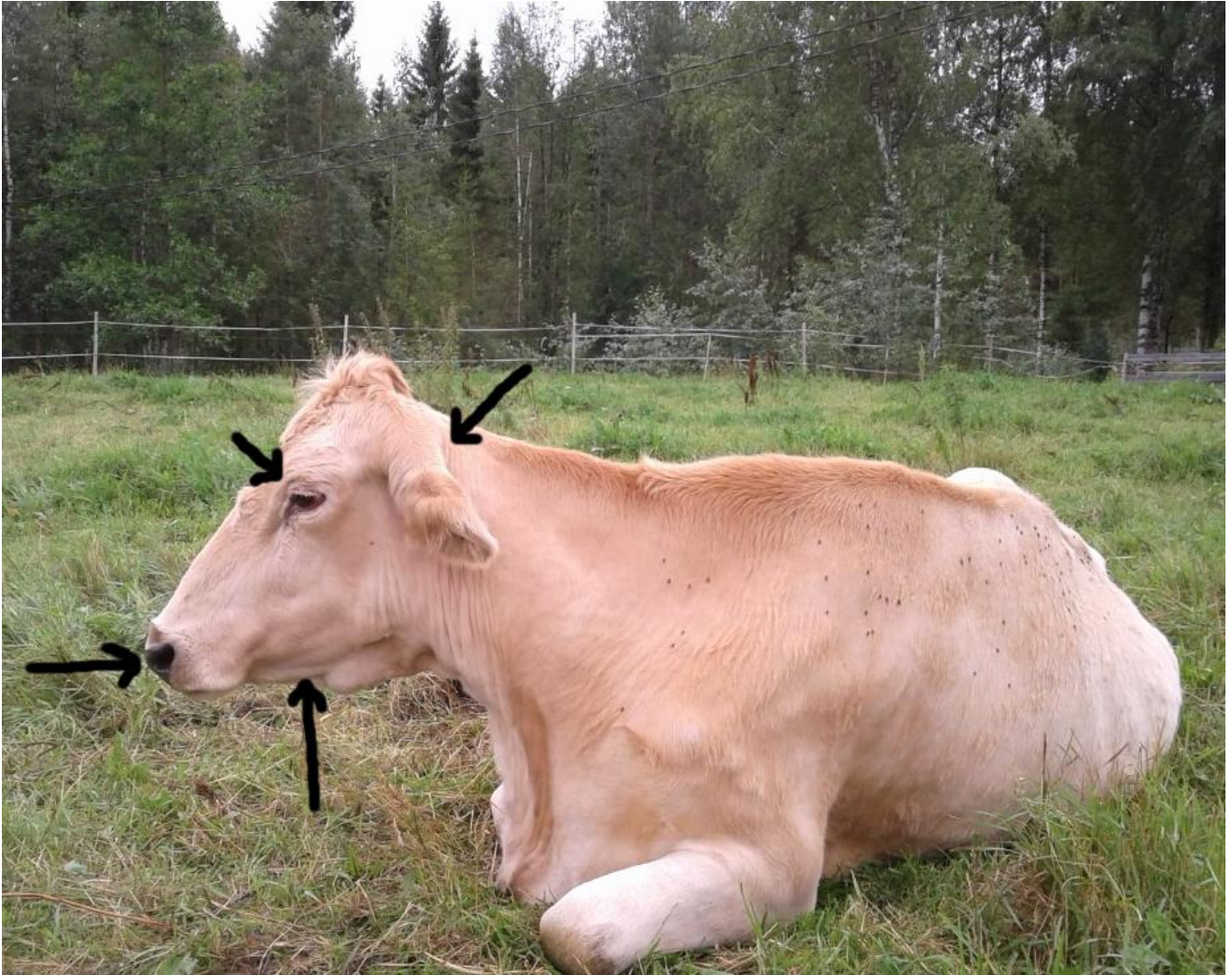
Yleisesti tunnettuja tapoja, joilla nauta ilmaisee kipua, ovat muun muassa hampaiden kiristely, vokalisaatio, korvien heiluttelu tai luimistelu, ontuminen sekä edellä mainitut muutokset asennossa ja sosiaalisessa käyttäytymisessä. Kivulias nauta voi myös reagoida eri tavalla ihmisen lähestymiseen, muun muassa pitämällä päänsä matalalla ja välttelemällä katsekontaktia (Gleerup

2017). Muita kivun merkkejä naudalla voivat olla myös esimerkiksi hännän poikkeava asento, tärinä tai vapina, karvojen pystyyn nousu etenkin selän ja niskan alueella sekä jalkojen polkeminen (de Boyer des Roches ym. 2017).

Naudat ovat kuitenkin saaliseläimiä, ja niitä pidetään luonteeltaan sairaskäyttäytymistä ja kivun merkkejä piilottelevina eläiminä. Tätä piirrettä kutsutaan stoikismiksi, ja sen on ajateltu liittyvän heikkouden merkkien piilottamiseen saalistajilta (Huxley 2007, Gleerup 2017). Stoikistiset eläinlajien on kuitenkin todettu näyttävän kivun ja sairauden merkkejä, kun eläimen tila on tarpeeksi vakava tai kipu sietämätöntä. Edellä mainitut kivun ilmaistavat kielivätkin yleensä hyvin voimakkaasta kivusta. Useilla muilla stoikistisilla lajeilla on kuitenkin havaittu, että muutokset kasvojen ilmeessä ovat hyviä kivun indikaattoreita. Spontaania kipuilmettä pidetään luonnollisena reaktiona kipuhermoratojen aktiivisuuteen, jonka vuoksi eläimen on hankala piilottaa sitä (Gleerup ym. 2015, Weary ym. 2006).

Naudan kipuilme (Kuva 1) voidaan jakaa neljään eri osa-alueeseen: korviin, silmiin, kasvojen lihaksiin sekä turpaan. Kipeän naudon korvat ovat jäykät ja kääntyneet osoittamaan taaksepäin tai alaspäin. Silmissä voi olla totinen tai poissaoleva katse. Lisäksi silmien ympäröivien lihasten jännitys voi aiheuttaa uurteita silmien ympäristöön. Kivuliaan naudon kasvojen lihakset pään sivuilla ovat jännittyneet ja näin ollen selvemmin nähtävissä ihon lävitse. Turvan muutokset kivuliaalla naudalla sijoittuvat sieraimiin ja huuliin. Sieraimet ovat jännittyneet ja ne voivat olla laajentuneet. Lihasten jännitys voi myös luoda sierainten ympäristöön selviä uurteita ja linjoja. Lisäksi huulissa on nähtävissä lisääntyntä tonusta (Gleerup ym. 2015, Gleerup 2017).

Kipuilmeen lisäksi naudoille on luotu kuusikohtainen kipuskaala (Taulukko 1). Tässä kipuskaalassa mitataan nautojen reagoitua ja huomion kiinnitystä lähiympäristöön, pään asentoa, korvien asentoa, ilmettä, vastetta lähestymiseen sekä selän asentoa. Kukin osa-alue pisteytetään asteikolla 0-2, ja pisteiden yhteenlaskettu summa kuvaa naudon tuntemaa kipua (Gleerup ym. 2015). Myöhemmin kipuskaalaan on lisätty osa-alueeksi myös ontuminen (Gleerup 2017).



**Kuva 1.** Naudan kipukasvot. (Kuva Ann-Helena Hokkanen, käytetty luvalla). Kivuliaan naudan korvat ovat suuntautuneet taakse- ja alaspäin, katse on totinen ja huulet ja sieraimet ovat jännittyneet.

Pisteytys	0	1	2
Huomion kiinnittäminen ympäristöön	Aktiivinen ja kiinnittää huomiota ympäristöönsä. Nauta märehdii, syö ja toteuttaa kehonhoitoa.	Hiljainen tai depressoitunut. Nauta ei ole aktiivinen, välttää arvioijan katsetta tai liikkuu pois tämän luota.	
Pään asento	Korkea, noin sään korkeudella. Nauta on aktiivinen, märehdii, syö ja on utelias.	Sään korkeudella. Nauta ei ole aktiivinen eikä syö, märehdi, toteuta kehonhoitoa tai nuku.	Matala. Nauta ei ole aktiivinen eikä syö, märehdi, toteuta kehonhoitoa tai nuku. Voi asettua maaten hetken nousun jälkeen.
Korvien asento	Molemmat korvat eteenpäin tai toinen korva eteen- tai taaksepäin ja toinen kuunteleva.	Molemmat korvat suuntautuneet taaksepäin tai liikkeet epäsymmetriset (liike ei eteen tai taakse).	”Lampaankorvat”. Korvat sivuilla ja normaalia alempana. Korvalehti suuntautunut alaspäin.
Kasvojen ilme	Attentiivinen tai neutraali ilme. Nauta kiinnittää huomiota ympäristöön ja on keskittynyt esimerkiksi syömiseen tai märehkimiseen tai nukkuu.	Jännittynyt ilme. Nauta näyttää huolestuneelta tai jännittyneeltä. Uurteita tai ryppyjä silmien ja sierainten yläpuolella.	
Vaste arvioijan lähestymiseen	Katsoo arvioijaa. Pää koholla, korvat suuntautuneet eteenpäin tai keskittynyt esimerkiksi syömiseen.	Katsoo arvioijaa. Korvat eivät suuntautuneet eteenpäin, väistyy tai poistuu lähestyttäessä.	Saattaa katsoa tai olla katsomatta arvioijaa. Pää matalalla, korvat eivät suuntautuneet eteenpäin, voi poistua hitaasti lähestyttäessä.
Selän asento	Normaali	Hieman köyristynyt	Selvästi köyryssä
Ontuminen	Ei onnu. Normaali astuminen ja kävelyn rytmi.	Ontuu. Lyhyet tai epärytmiset askeleet.	Ontuu selvästi. Ei varaa painoa yhdelle jalalle tai hyvin epätasaiset ja lyhyet askeleet

**Taulukko 1.** Naudan kivunilmaisuuksiin liittyviä käyttäytymisiä jaettuna Cow Pain Scalen (Gleerup 2015) mukaisiin pisteytyksiin.

## 2.4 Mastiitti

Mastiitti eli utaretulehdus on tarttuvan, opportunistisen tai ympäristöperäisen patogeenin aiheuttama maitorauhasen parenkyymien tulehdus. Tyypillisten sairaskäyttäytymisen oireiden lisäksi mastiitin oireisiin kuuluvat muun muassa tulehtuneen alueen paikallinen turvotus, paikallinen lämpö, kipu ja ödeema. Lisäksi itse maidossa voi esiintyä värimuutoksia, hyytymiä tai suuria määriä

leukosyyttejä. Varsinaiset oireet ja niiden voimakkuus voivat kuitenkin vaihdella suuresti riippuen patogeenistä ja infektion vakavuudesta (Constable ym. 2017).

Mastiitin kliiniset löydökset voidaan karkeasti jakaa poikkeavuuksiin maidon laadussa, maitorauhasessa tai eläimen elimistössä. Poikkeava maidon laatu on silmämääräisesti normaalista poikkeavaa tai selvästi nautittavaksi kelpaamatonta. Poikkeava maitorauhanen on selvästi laajentunut ja palpaatiossa muita maitorauhasia kovempi. Poikkeavuudet eläimen elimistössä viittaavat kuumeeseen, depression ja alentuneeseen ruokahaluun ja maidontuotantoon. Näiden luokittelujen lisäksi utaretulehdus voidaan luokitella vakavuuden ja tulehduksen keston mukaan. Tulehduksen vakavuusasteita ovat vakavuusjärjestyksessä vakavimmasta vähiten vakavaan perakuutti, akuutti ja subakuutti. Tulehduksen kesto taas voidaan luokitella lyhytkestoiseiin, rekuroiviin ja persistentteihin tulehduksiin. Tietyt vakavuusasteet ja tulehduksen kestot ovat tyypillisiä tietyille taudinaiheuttajille (Constable ym. 2017).

Maidon laadun muutoksia tarkastellaan yleisesti erillisessä astiassa, josta muutokset helposti erottuvat. Värimuutokset voivat johtua esimerkiksi verestä tai maidon vetisyydestä, joista jälkimmäinen on hyvin tyypillistä krooniselle mastiitille. Värien muutokset eivät välttämättä kerro varmasti utaretulehduksen läsnäolosta, jos muutokset näkyvät vain muutamassa ensimmäisessä maitosuihkussa. Hyytymät tai hiutaleet ovat löydöksiä aina merkittäviä mastiitin kannalta, ja viittaavat vakavampaan tulehdukseen. Tämä pätee myös silloin, kun muutoksia on havaittavissa vain muutamassa ensimmäisessä maitosuihkussa (Constable ym. 2017).

Maitorauhasen muutokset ovat pääsääntöisesti parhaiten havaittavissa palpaation avulla. Lievissä tapauksissa eron havaitsemiseen voidaan vaatia vastakkaisen rauhasen palpaatio samanaikaisesti. Maitorauhasen muutoksiin lukeutuu yleensä fibroosi, turvotus sekä maitorauhaskudoksen atrofia. Fibroosia voi esiintyä laajoina tai nodulaarisina alueina maitorauhasen sidekudoksessa. Akuutti tulehduksellinen turvotus on maitorauhasessa aina diffuusia. Lisäksi itse rauhanen on palpaatioarka, ja eritetty maito on normaalista poikkeavaa. Maitorauhaskudoksen atrofiaa esiintyy tyypillisesti kroonisen utaretulehduksen loppuvaiheessa (Constable ym. 2017).

Muutokset elimistössä viittaavat systeemiseen tulehdusreaktioon. Systeemiseen tulehdusvasteeseen voivat liittyä muun muassa toksemia, takykardia ja -pnea, lisääntynyt makaaminen ja painonlasku yllä mainittujen esimerkkien lisäksi. Kuten muutkin oireet, systeemisten muutosten löydökset voivat vaihdella suurestikin riippuen mastiitin vakavuudesta ja taudin

vaiheesta. Systeemiseen tulehdusvasteeseen liittyy joskus myös yleinen herkistyminen kivulle (Constable ym. 2017).

Koska oireiden esiintyminen vaihtelee taudin vakavuuden mukaan, mastiitin havaitsemiseen käytetään epäsuoria menetelmiä. Näihin kuuluvat niin sanottu solutesti, jossa mitataan maidon sisältämien somaattisten solujen määrää (Constable ym. 2017). Eräessä tutkimuksessa on havaittu myös merkkejä siitä, että maidossa olevan bradykiniinin havaittava taso nousee utaretulehduksessa. Bradykiniini on kiniineihin kuuluva tulehdusvälittäjäaine, ja se vaikuttaa muiden tulehdusvälittäjäaineiden vapautumiseen. Kiniinit tunnetaan yhtenä voimakkaimmista kipua ja turvotusta välittävistä välittäjäaineista. Tutkimuksessa löydettiin selvä yhteys maidon bradykiniinipitoisuuden ja utaretulehduksen välillä. Bradykiniinin pitoisuus maidossa nousi havaittavasti myös subkliinisessä mastiitissa, ja pitoisuus nousi mastiitin vakavuusasteen noustessa. Muutokset maidon bradykiniinipitoisuudessa näkyivät myös muissa kuin tulehtuneessa neljänneksessä. Veren bradykiniinipitoisuudet eivät kuitenkaan suoraan vastanneet maidossa havaittuja pitoisuuksia (Eshraghi ym. 1999).

Solutestin lisäksi utaretulehduksen havaitsemiseen on yleisessä käytössä markkinallisia PCR-testejä, joka tunnistaa tarkasti maidossa olevia bakteereja ja niiden verrannollisia määriä (Vakkamäki ym. 2017, Hiittiö 2018).

## **2.5 Mastiitti naudalla ja sen vaikutus käyttäytymiseen**

Naudan mastiitti on tyypillisesti bakteeriperäinen infektiosairaus, ja sitä pidetään yleisesti kivuliaana sairautena. Havaittavat kivun merkit vaihtelevat sairauden vakavuuden mukaan, ja lievässä tai kohtalaisen voimakkaassa utaretulehduksissa nauta ei välttämättä näytä selviä kivun merkkejä. Vakavissa kliinisissä mastiittitapauksissa nauta kuitenkin näyttää selvästi tyypillistä kipu- ja sairaskäyttäytymistä (Petersson-Wolfe ym. 2018).

Suomessa nautojen mastiitin yleisimpiä bakterielleja aiheuttajia ovat tutkimuksissa olleet koagulaasinegatiiviset stafylokokit (KNS) sekä *Staphylococcus aureus*. Lisäksi *Escherichia colia*, vaikkei se olekaan määrällisesti merkittävä patogeenibakteeri, pidetään merkittävänä mastiitin aiheuttajana sille ominaisen taudinkuvan vakavuuden vuoksi. *E. coli* -mastiitti voi vakavimmillaan olla naudalle hengenvaarallinen (Vakkamäki ym. 2017).

*S. aureus* voi aiheuttaa yleisesti joko akuutin, perakuutin tai kroonisen tulehduksen. Akuutissa ja perakuutissa tulehduksessa esiintyy utareen voimakasta turvotusta sekä maidossa märkäistä eritettä tai hyytymiä. *S. aureus* -mastiitti johtaa yleensä utareen fibroosiin ja atrofiaan. Tavallista ovat myös kuoliosta johtuvat sinertävät tai mustat värimuutokset utareessa. Perakuutissa muodossa ovat läsnä myös voimakkaat systeemiset oireet, täydellinen syömättömyys sekä lihasheikkous, joka on yleensä niin voimakasta, ettei lehmä pääse pystyyn. Perakuutin *S. aureus* -mastiitin taudinkuvan eteneminen on hyvin nopeaa, ja lehmä voi muutamassa tunnissa muuttua voinniltaan normaalista tajuttomaksi (Vakkamäki ym. 2017).

KNS-tartunnassa taas lehmällä ei tyypillisesti esiinny systeemisiä oireita, ja muutoksia on vain maidossa (Constable ym. 2017).

*E. coli* -mastiitin vakavuus ja oireet riippuvat sairastuvan naudan laktaatiovaiheesta. Kokeissa on osoitettu, että vastikään poikunut lehmä sairastuu *E. colista* vakavammin kuin pitemmällä lypsykaudessa oleva lehmä. Varsinainen sairaus aiheutuu *E. colin* sisältämästä endotoksiinista, joka vapautuu bakteerisolun kuollessa. Jos lehmän immuunivaste onnistuu estämään bakteerien runsaan kasvun, on endotoksiinin vapautumisesta seuraava tartunta lievä. Vastaavasti runsaasta bakteerikasvusta seuraa endotoksemia, joka voi johtaa kuolemaan jo muutaman päivän sisällä (Constable ym. 2017). Vaikka utaretulehdusta ei yleisesti koeta naudalle kovin kivuliaana, *E. colin* aiheuttamaa utaretulehdusta pidetään erään tuottajilla ja eläinlääkäreille tuotetun kyselytutkimuksen mukaan yhtenä kivuliaimmista naudan sairauksista (Thomsen ym. 2012).

Harvinaisemmista aiheuttajista mainittakoon *Streptococcus*- sekä *Klebsiella*-suvun bakteerit. *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* ja *Streptococcus uberis* ovat streptokokeista yleisimmät mastiittipatogeenit. Streptokokit aiheuttavat tyypillisimmin muutoksia maidossa tai harvinaisemmin utareen parenkyymissä. Utareen parenkyymiin vaikuttavat tulehdukset voivat aiheuttaa kipua ja epämiellyttävää tunnetta. Näistä *S. agalactiae* aiheuttaa yleensä toistuvia yksittäisiä subakuutteja tai akuutteja mastiittiepisodeja. *S. agalactiae* -mastiitissa maito on usein vetistä ja sisältää hyytymiä, ja joskus utare voi olla turvonnut ja normaalia lämpimämpi. Muut streptokokit aiheuttavat yleensä akuutin kliinisen mastiitin laktaation aikana. Muutokset rajoittuvat yleensä maitoon ja itse utareeseen ja systeemiset oireet ovat harvinaisia. *S. uberis* aiheuttaa tyypillisesti *S. dysgalactiaeta* vakavamman tulehduksen. *Klebsiella*-suvun bakteerit ovat mastiitin aiheuttajina muita mainittuja patogeenejä harvinaisempia (Constable ym. 2017). *Klebsiellaa* ei ole tutkittu yhtä paljoa kuin *E. colia*, mutta kokeellisissa tutkimuksissa se aiheuttaa samantyyppisiä,



joskin vakavampia, oireita kuin *E. coli* -utaretulehdus. *Klebsiella*-utaretulehduksessa kliiniset oireet ovat voimakkaat ja kuolleisuus tilalla korkea. Kuten *E. colin* tapauksessa, myös *Klebsiella* voi aiheuttaa oireettomia tai lieväoireisia tartuntoja. Eräiden tutkimusten perusteella on myös arveltu, että *Klebsiella* vastaa *E. colia* huonommin hoitoon (Klaas ym. 2017).

Mastiittia aiheuttavat patogeenit ovat alkuperältään joko tarttuvia, opportunistisia tai ympäristöperäisiä. Tarttuvat patogeenit ovat lähtöisin joko lehmän omista tulehtuneista neljänneksistä tai muista eläimistä. Opportunistiset patogeenit taas ovat utareen pinnan normaaliflooraa, ja voivat tietyissä tilanteissa aiheuttaa tulehduksen. Ympäristöperäiset patogeenit ovat nimensä mukaisesti lähtöisin naudän elinympäristöstä ja voivat aiheuttaa tulehduksen päästessään vetimen sisään. Edellä mainituista bakteereista tarttuvia ovat *S. aureus* sekä *S. agalactiae*, opportunistisia patogeeneja lähinnä KNS-bakteerit ja ympäristöperäisiä *E. coli*, *Klebsiella*, *S. uberis* ja *S. dysgalactiae* (Constable ym. 2017).

Mastiittia sairastaessaan lehmillä kuitenkin esiintyy myös poikkeuksia normaaliin sairaskäyttäytymiseen mastiitin erikoispiirteiden sekä oireiden vakavuuden vaihtelun vuoksi (Siivonen ym. 2011). Tyypillisimpiä mastiitti-sairaskäyttäytymisen piirteitä lehmällä ovat muutokset märehitimisessä ja siihen käytetyssä ajassa. Näitä muutoksia esiintyi muutamaa päivää tai tuntia ennen kliinisten oireiden ilmentymistä myös subkliinisissä tulehduksissa, jolloin lehmä ei missään vaiheessa ilmentänyt selvempiä oireita kuten kuumetta, turvotusta tai värinmuutoksia (Peters ym. 2015).

Muutoksia ruokailussa onkin ehdotettu utaretulehdusta ennakoivaksi diagnostiseksi työkaluksi. Useissa tutkimuksissa on todettu naudän ruokailuun käyttämän ajan ja syödyn ruoan määrän muutoksia jo ennen kliinisten oireiden ilmaantumista (Peters ym. 2015). Vähentynyt syöminen on eräissä tutkimuksissa havaittu oireena jo 5 päivää ennen selvää mastiittidiagnoosia. Tänä aikana naudat kuluttivat enemmän aikaa syömiseen, mutta söivät vähemmän ja syrjäyttivät harvemmin muita nautoja ruokintakoneelta. Lisäksi nautojen todettiin käyttävän vähemmän automaattisia harjoja kehonhoitoon. Nämä oireet vastaavat normaalia sairaskäyttäytymistä ja voi kertoa huonosta olosta jo ennen varsinaisia kliinisiä oireita (Fogsgaard ym. 2012, Sepúlveda-Varas ym. 2016).

Poikkeavasti verrattuna normaaliin sairaskäyttäytymiseen mastiittia sairastavat lehmät tapaavat seistä normaalia enemmän. Myös syömiseen kulutetun ajan määrän on tutkimuksissa todettu kasvavan normaaliin verrattuna, mutta märehitimiseen ja juomiseen kulutettu aika taas laski.

Muutos pystyssä vietetyssä ajassa johtunee utareen tai utareneljänneksen turvotuksesta ja kivuliaisuudesta, jolloin lehmä pyrkii vähentämään kipua tai epämukavuutta seisomalla. Tätä ajatusta tukee myös se, että makuulle mennessään utaretulehdusta sairastavat naudat tapaavat asettua makaamaan päinvastaiselle kyljelle, kuin missä tulehtunut neljännes sijaitsee (Siivonen ym. 2011).

Eräässä tutkimuksessa osoitettiin myös, että nautojen kipukynnys oli laskenut tulehtuneen neljänneksen puoleisella kyljellä. Asiaa tutkittiin lämmityslaitteella, joka mittasi samalla lämpötilakynnystä, jonka kohdalla nauta potkaisi tai liikutti jalkaansa. Laitteella käsiteltiin nautojen jalkoja kummaltakin puolelta, ja kliinistä mastiittia sairastavat naudat olivat kivuntuntemukselle herkempiä (Peters ym. 2015).

Eräässä tutkimuksessa myös havaittiin kipukynnyksen pysyvän madaltuneena, vaikka itse utaretulehdus oli jo mennyt ohi. Tutkimuksessa käytettiin eriasteisia luonnollisia mastiitteja useammalta tilalta, ja mastiittia sairastavien nautojen kipuherkkyyttä verrattiin pelkkää antibioottia saavaan kontrolliryhmään sekä terveisiin nautoihin. Kipuherkkyys testattiin laitteella, joka aiheutti tylppää painetta naudän jalkaan, kunnes tämä reagoi joko liikuttamalla jalkaa tai siirtämällä painoa pois jalalta. Mastiittinaudat saivat kipulääkityksenään suonensisäistä fluniksiinimeglumiinia. Pelkän antibioottihoidon saaneet naudat, joilla oli lievä mastiitti, näyttivät merkkejä madaltuneesta kipukynnyksestä vielä 4 päivää lääkitymisen alun jälkeen. Vastaavasti laskenutta kipukynnystä esiintyi kohtalaisen lievää mastiittia sairastaneilla nautoilla vielä 20 päivää lääkitymisen jälkeen. Nautoilla, jotka saivat kivunlievitykseen suonensisäistä fluniksiiniä, kipukynnys palasi normaalille tasolle seuraavana päivänä lääkkeen annosta. Lääkkeen vaikutusajan loputtua kipuherkkyys kuitenkin palasi. Vastaavaa kipuherkkyyttä vähentävää vaikutusta ei havaittu kohtalaisen voimakkaassa mastiitissa, mutta tutkijat epäilivät tämän johtuvan liian pienestä annoksesta. Tutkimuksessa testattiin myös ryhmää, joka lääkittiin intramammaarisella fluniksiinimeglumiinilla, mutta tällä ryhmällä kipuherkkyys nousi merkittävästi eikä laskenut missään vaiheessa tutkimusta (Fitzpatrick ym. 1998).

Mastiitissa myös naudän seisoma-asento tavanomaisesti muuttuu, ja tämän on tutkimusten perusteella arveltu liittyvän kivun välttämiseen. Voimakasta kipua tunteva nauta tyypillisesti seisoo lähes jähmettyneenä, mahdollisesti selkä köyryssä, ilmeisesti pyrkiäkseen välttämään kipeän kohdan liikettä. Kliinisessä mastiitissa naudän takajalat ovat normaalia leveämmässä asennossa, jotta kipeään utareeseen kohdistuva paine vähenisi. Tutkimuksissa takajalkojen kintereiden välistä

etäisyyttä onkin testattu soveltuvaksi utaretulehduksen diagnostiikkaan. Eräässä tutkimuksessa terveiden eläinten ja mastiittia sairastavien lehmien kintereiden välisessä etäisyydessä havaittiin merkittävä ero, ja mastiittia sairastavien lehmien takajalkojen asento oli keskiarvoltaan kontrolliryhmää leveämpi. Merkittävää eroa lievän ja kohtalaisen mastiitin välillä ei kintereiden etäisyydessä kuitenkaan havaittu (Kemp ym. 2008).

## 2.6 Kokeelliset mastiittitutkimukset

Varsinaisen bakteeri-infektion indusoimisen sisältämien eettisten ongelmien vuoksi mastiitin kaltainen reaktio elimistössä aiheutetaan tutkimuksissa yleensä infusoimalla patogeenebakteerin soluseinän osia maitorauhaskudokseen, tyypillisesti intramammaarisesti. Yleisimmät tutkimuskäytössä olevat bakteeriproteiinit ovat *E. colista* eristetty lipopolysakkaridi (LPS) sekä *S. aureuksesta* eristetty lipoteikkohappo (LTA). Molemmat bakteerit ovat yleisiä mastiitin aiheuttajapatogeenejä. Spontaanisissa mastiitissa *E. coli* aiheuttaa tavanomaisesti akuutin kliinisen sairauden, kun taas *S. aureus* aiheuttaa tyypillisesti kroonisen subkliinisen sairauden (Giovannini ym. 2017).

LPS ja LTA eivät infusoituna aiheuta samanlaista taudinkuvaa, vaikka käytettävät annokset olisivatkin toisiaan vastaavat. Erot esiintyvät kuitenkin lähinnä immuunivasteen rakenteessa, mutta LPS:n ja LTA:n välillä esiintyy eroja myös muun muassa kivuntunteessa (Giovannini ym. 2017, Wellnitz ym. 2011).

Kuitenkin myös infusioita viljellyllä bakteerilla on käytetty viimeaikaisissakin tutkimuksissa. Eräässä tutkimuksessa koenautojen utareeseen infusoitiin kliinisestä mastiitista eristettyä *S. uberis* -bakteeria tulehduksen indusoimiseksi. Koska kyseessä oli oikean infektion indusoiminen, naudat saivat asianmukaista antibioottihoitoa joko kun lehmän maidon soluluku ylitti tietyn raja-arvon tai kun utare alkoi näyttää mastiitin kliinisiä oireita (Kester ym. 2015).

Eräässä elävää *E. coli*-bakteeria käyttäneessä mastiittitutkimuksessa havaittiin, että kokeellisesti indusoidun mastiitin voi jakaa vaiheisiin. Ennen inokulaatiota olevan vaiheen jälkeiset vaiheet jaettiin prekliiniseen, akuuttiin ja remissiovaiheeseen. Nämä vaiheet vastasivat ajankohtina vastaavasti 0-8 tuntia, 12-24 tuntia sekä 32-80 tuntia inokulaation jälkeen. Ensimmäisen kahdeksan tunnin aikana *E. coli* määrä maidossa lisääntyi, mutta maidon soluluku sekä tulehdusmarkerit SAA

ja haptoglobiini pysyivät normaalilla tasolla. Naudoilla esiintyi prekliinisessä vaiheessa kuitenkin poikkeavaa käyttäytymistä, kuten vähentynyttä asentojen vaihtelua sekä laskenutta kiinnostusta ympäristöön. Akuutissa vaiheessa *E. colin* konsentraatiot alkoivat laskea, ja soluluvut sekä tulehdusmarkkerit puolestaan nousivat. Lisäksi myös sentraalinen ruumiin lämpötila nousi. Perustuen nautojen käyttäytymisen ja fysiologisten vasteiden havainnointiin tutkijat olettivat, että nauta oli akuutissa vaiheessa kivulias. Remissiovaiheessa *E. colin* konsentraatio maidossa palasi lähelle normaalia, ja maidon solulukku laski hieman verrattuna akuuttiin vaiheeseen. Tulehdusarvot olivat kuitenkin edelleen korkeat. Remissiovaiheessa naudoilla ei havaittu muutoksia käyttäytymisessä eikä merkkejä stressistä nähty. Tästä päätellen naudoilla ei remissiovaiheessa esiintynyt kipua (de Boyer des Roches ym. 2017).

Toisessa tutkimuksessa LPS-infuusiolla toteutetussa *E. coli* -tulehdusreaktiossa todettiin utareen kipuherkkyuden nousevan muutama tunti infuusion jälkeen. 6 tuntia LPS:n infuusion kohteena ollut neljännes kesti huomattavasti vähemmän painetta kuin verrokina käytettynä terve neljännes. Muissa tutkimuksissa on havaittu myös kasvanutta palpaatioarkuutta muutaman tunnin kuluttua kokeellisen mastiitin indusoinnista (Fitzpatrick ym. 2013).

## 2.7 Mastiittikivun hoito

Eläinlääkinnässä kivunlievitykseen käytettäviä lääkkeitä on useita. Yleisimmin käytössä olevat luokat ovat tulehduskipulääkkeet (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) sekä opioidit, mutta tietyissä tilanteissa ja toimenpiteissä myös erilaisia puudutteita käytetään kivun vähentämiseen (Stock ym. 2015). Kirjallisuuskatsauksessa keskitytään kivunlievityksen osalta lähinnä tulehduskipulääkkeisiin, koska ne ovat Suomessa yleisimmin käytössä oleva kliinisten lääkkeiden luokka naudat kivunlievitykseen. Opioideja voidaan kuitenkin käyttää hyvin voimakkaaseen kipuun myös tulehduskipulääkkeiden rinnalla käyttäen hyväksi kaskadivaroaikoja.

Tulehduskipulääkkeet ovat eläinlääkinnässä yleisessä käytössä, ja niillä on sekä analgeettisia että anti-inflammatorisia ominaisuuksia. Yksinkertaistettuna tulehduskipulääkkeet toimivat pääsääntöisesti inhiboimalla syklo-oxygenaasientsyymin toimintaa (COX). COX-entsyymejä on olemassa tyyppejä COX-1, COX-2, ja ne osallistuvat muun muassa prostaglandiinien tuotantoon lähes kaikkialla elimistössä, ja näin ovat osa normaalia homeostaattista säätelyä sekä kivun ja tulehduksen välitysmekanismeja (Grimm ym. 2015).

Tulehduskipulääkkeet luokitellaan niiden COX-entsyymispesifisyyden mukaan nonselektiivisiin, tiettyä entsyymityyppiä suosiviin sekä selektiivisiin. Jotkin tulehduskipulääkkeet estävät enemmän COX-2-entsyymejä, ja kokonaan COX-2 selektiivisiä tulehduskipulääkkeitä, koksibeja, käytetään lähinnä pieneläimillä ja ihmislääketieteessä (Petersson-Wolfe ym. 2018).

Tulehduskipulääkkeiden kyvystä estää myös elimistön välttämättömien prostaglandiinien tuotantoa syntyy suurin osa niiden käyttöön liittyvistä haittavaikutuksista. Näihin haittavaikutuksiin lukeutuvat muun muassa ruoansulatuskanavan toiminnan häiriöt ja niistä johtuvat vauriot sekä munuaisvauriot. COX-1-entsyymit vastaavat pääosin ruoansulatuskanavan suojusta, ja COX-2-entsyymit munuaisten toiminnasta. Tulehduskipulääkkeiden ruoansulatuskanavaan kohdistuvien haittavaikutusten taustalla ovat joko lääkeaineiden aiheuttama suora ärsytys suun kautta annettaessa tai prostaglandiinin tuotannon eston aiheuttamat vaikutukset. Suora ärsytys aiheutuu happaman tulehduslääkkeen diffundoituessa ruoansulatuskanavan limakalvon soluihin. Ruoansulatuskanavan prostaglandiinit puolestaan suojaavat ruoansulatuskanavan soluja, ja tulehduskipulääkkeiden aiheuttama prostaglandiinituotannon estyminen ja verenkierron vähentyminen voivat johtaa vaurioiden syntymiseen limakalvolla. Tulehduskipulääkkeet voivat aiheuttaa munuaisvaurioita estämällä prostaglandiinien tuotantoa, koska niillä on munuaisissa tärkeä rooli verisuonien tonuksen sekä vesi- ja suolatasapainon säätelyssä. Terveet eläimet pystyvät kuitenkin yleensä kompensoimaan tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksia. Kuivuneet tai hypotensiosta kärsivät eläimet ovat kuitenkin herkkiä tulehduskipulääkkeiden sivuvaikutuksille, jonka vuoksi sellaisilla potilailla niiden käyttöä tulee harkita (Grimm ym. 2015).

Suomessa naudalle rekisteröityjä ja mastiitin hoitoon indikoituja tulehduskipulääkkeitä ovat ketoprofeeni, meloksikaami, karprofeeni ja fluniksiinimeglumiini. Näistä ketoprofeeni on nonselektiivinen ja lyhyen puoliintumis- ja näin ollen myös varoaikansa vuoksi yleisesti käytetty. Ketoprofeenin antoreitit riippuvat valmisteesta, ja sitä on suun kautta annettavana jauheena sekä suonon- tai lihaksensisäisesti annettavana injektiovalmisteena. Meloksikaami on useimmilla eläinlajeilla COX-2 spesifinen ja puoliintumisajaltaan pitkä, mutta tätä ei ole naudalla erikseen todistettu. Meloksikaami annostellaan valmisteiden mukaan joko nahanalaisesti, suonensisäisesti tai lihaksensisäisesti injektoiden. Karprofeenin toimintatavasta ei ole olemassa tarkkaa tietoa, mutta sitä pidetään COX-2-reseptoria suosivana ja sen puoliintumisaika on pitkä. Karprofeenin annostelureitti on joko nahanalainen tai suonensisäinen injektio. Fluniksiinimeglumiini taas on nonselektiivinen ja puoliintumisajaltaan ketoprofeenia pitempi mutta meloksikaamia ja

karprofeenia lyhyempi. Fluniksiinimeglumiinin annostusreitti on suurimmalla osalla sallituista valmisteista suonensisäinen injektio, mutta siitä on olemassa myös valeduliuos. Lääkekohtaiset varoajat on ilmaistu taulukossa 2. (Kariaho ym. 2020, Grimm ym. 2015, Petersson-Wolfe ym. 2018).

Lääkeaine (lääkenimi)	Varoaika lihalle	Varoaika maidolle
Ketoprofeeni (Dinalgen)	2 vrk	0 vrk
Ketoprofeeni (Comforion ja Ketovet vet) injektionesteenä	4 vrk	0 vrk
Ketoprofeeni (Comforion ja Ketovet vet) suun kautta annettavana	1 vrk	0 vrk
Ketoprofeeni (Ketodolor vet)	1 vrk laskimonsisäisesti 4 vrk lihaksensisäisesti	0 vrk
Meloksikaami (Melovem, Meloxidolor, Metacam, Loxicom)	15 vrk	5 vrk
Karprofeeni (Carprodolor)	21 vrk	0 vrk
Fluniksiinimeglumiini	14 vrk	2 vrk

**Taulukko 2.** Tulehduskipulääkkeiden varoajat naudoilla.

Ketoprofeenia voidaan annostella lehmälle useita eri reittejä, usein joko lihaksensisäisesti tai suun kautta annettuna. Eräissä tutkimuksissa vertailtiin eri antoreittien aiheuttamaa eroa kivun ja tulehduksen lievittämisessä käyttäen tulehduksen indusointiin LPS-infuusiota. Lehmien kipua arvioitiin tutkimuksen aikana juuri ennen infuusiota ja sen jälkeen 2, 6, 8, 10, 24, 34, 48 ja 72 tunnin kohdalla. Kipulääkettä annosteltiin 2 tuntia LPS-infusion jälkeen. Kivun arviointiin käytettiin 10 senttimetrin pituista kipujanaa, jossa vasen reuna vastasi kivutonta olotilaa ja oikea reuna pahinta kuviteltavissa olevaa kipua. Hoidetuilla lehmillä korkeimmat kipupistemäärät, keskiarvoltaan 32,2 mm janan vasemmasta reunasta, arvioitiin 4 tunnin kohdalla, eli 2 tuntia kipulääkkeen annon jälkeen. Tämän jälkeen kipuarvioiden pistemäärät laskivat nopeasti, ja 48 tunnin kohdalla vain yhdellä lehmällä kustakin ryhmästä kivunarvioinnin pistemäärä oli positiivinen. Kontrolliryhmällä taas kipupistemäärien huippu saavutettiin 6 tuntia infusion jälkeen, ja puolella ryhmästä oli vielä 48 tunnin kohdalla pisteitä kipujanalla arvioitaessa. Kivun lisäksi tutkimuksessa mitattiin lehmien hengitystiheyttä, pötsin kontraktiivisuutta, rektaalilämpöä ja utareen turvotusta samoilla

aikaväleillä. Kaikkien arvojen mittaustulokset palasivat käytännössä normaalille tasolle hoidetuilla lehmillä 24 tunnin sisällä. Hoitamattomalla ryhmällä mittaustulokset olivat normaalista poikkeavia vielä 48 tuntia infuusion jälkeen. Molempien hoidettujen lehmäryhmien vasteet kipulääkkeelle olivat samanlaiset antoreitistä riippumatta. Käytetyt annokset olivat suun kautta 4 mg/kg ja lihaksensisäisesti 3 mg/kg. Vaikka suun kautta annettu annos oli hieman lihaksensisäistä suurempi, suurta laskua tulehduskipulääkkeen vaikutuksessa ei huomattu, vaikka suun kautta annettu annos puolitettiin (Banting ym. 2008).

Meloksikaamin vaikutuksesta utaretulehduksen aiheuttamaan kipuun on tehty useita tutkimuksia. Eräessä tutkimuksessa, jossa käytettiin LPS-infuusiota simuloimaan utaretulehdusta, tutkittiin nahanalaisesti annetun meloksikaamin vaikutusta utareen kipuherkkyyteen, naudan yleisvointiin ja tulehduksen oireisiin. Naudoilta mitattiin kipuherkkyyttä painealgonometriin avulla, utareen turvotusta sille laaditulla asteikolla sekä solulukua solutestillä kuuteen kertaan tutkimuksen aikana: 3 vuorokautta ennen LPS-infuusiota, juuri ennen LPS-infuusiota, jonka jälkeen 3, 6, 12 ja 24 tunnin kuluttua infuusiosta. Märehtimisaikaa ja syödyn kuiva-aineksen määrää mitattiin jatkuvasti kaulurien avulla. Lisäksi nautojen lämpötilaa tarkkailtiin jatkuvasti 1 minuutin välein, käyttäen hyväksi vaginaan asetettua mittaustaitetta. Meloksikaami- tai lumelääkeannos annettiin kontrolli- ja tutkimuslehmille sokkoutettuna heti LPS-infuusion jälkeen. Tutkimuksessa havaittiin utareen kipuherkkyyden nousevan selvästi kontrollinaudoilla, ja kipuhuippu saavutettiin 6 tunnin kuluttua LPS-infuusiosta. Meloksikaamilla hoidetuilla nautoilla kipuherkkyyden nousua ei esiintynyt ollenkaan. Tämä osoittaa, että meloksikaamilla voi olla kipuherkkyyttä lievittävä vaikutus myös varsinaisen utaretulehduksen hoidossa. Meloksikaami ei kuitenkaan vaikuttanut päivittäiseen märehtimiseen kulutettuun aikaan. Meloksikaami myös laski utareen turvotusta, joskin muissa tutkimuksissa samanlaista vaikutusta ei ole havaittu samalla lääkeaineella. Ruumiinlämmön nousu infuusion jälkeen tapahtui kontrollilehmässä nopeammin kuin meloksikaamilla lääkityissä, ja lämpötilan huippu oli korkeampi. Vaikka meloksikaami hidasti ruumiinlämmön nousua ja laski huippulämpötilaa, tutkimuksen lähteenä käytetyssä toisessa tutkimuksessa vastaavaa vaikutusta ei havaittu. Tutkijat kuitenkin arvelivat tämän johtuvan eroista mittaussiväleissä sekä meloksikaamin huonosti ymmärretyissä antipyreettisistä vaikutuksista. Meloksikaamilla ei myöskään havaittu vaikutusta maidon solulukuun eikä syödyn kuiva-aineksen määrään. Meloksikaamin käytetty annostus tutkimuksessa oli 0,5 mg/kg (Fitzpatrick ym. 2013).

Useissa tutkimuksissa on erilaisia tulehduskipulääkkeitä käyttämällä tutkittu myös tulehduskipulääkkeiden vaikutusta utaretulehdukseen kivunlievityksen lisäksi. Eräässä tutkimuksessa ei todettu merkittävää muutosta parantuvuudessa käsitellessä vakavaa mastiittia sairastavia nautoja fluniksiinimeglumiinilla ja fenyylibutasonilla verrattuna kontrolliryhmään (Dascanio ym. 1995). Toisessa tutkimuksessa kuitenkin havaittiin meloksikaamilla olevan vaikutus eriaisteisia utaretulehduksia sairastaneiden lehmien poistojen määrään verrattuna kontrolliryhmiin, ja kipulääkityksen saaneita eläimiä poistettiin karjasta vähemmän kuin muita nautoja. Sen sijaan suoraa vaikutusta ei löydetty maidontuotannon lisääntymiseen tai hoidon epäonnistumisriskiin joko uusintahoidon, kuoleman tai neljänneksen menetyksen takia (McDougall ym. 2009). Ketoprofeenilla on kuitenkin eräässä tutkimuksessa osoitettu olevan positiivinen vaikutus sekä maidontuotannon palautumiseen normaaliksi että taudista parantumiseen. Ketoprofeenilla hoidettujen mastiittitapausten parantuvuus ja selvinneisyys olivat kummatkin huomattavasti korkeampia kuin kontrolliryhmän nautoilla, ja maidontuotannon havaittiin palanneen jopa 75 %:iin aiemmasta tuotannosta. Kyseisessä tutkimuksessa spontaanien mastiittien hoito toteutettiin 5 vuorokauden mittaisilla, lihaksensisäisillä ketoprofeeni-injektioilla (Shpigel ym. 1994).

Useissa tutkimuksissa on todettu tulehduskipulääkkeiden hyödyt utaretulehduksen hoidossa. On kuitenkin muistettava, että useat näistä tutkimuksista on toteutettu kokeellisia mastiittitapauksia käyttämällä, eikä niiden tuloksia voi siitä syystä suoraan soveltaa tosielämän tapauksiin (Roberson 2012).

Maailmalla käytännöt tulehduskipulääkkeiden käytöstä mastiitissa sekä käsitykset mastiitin kivuliaisuudesta sairautena vaihtelevat. Yleisesti ottaen kuitenkin sekä tuottajat että eläinlääkärit ovat kyselytutkimuksissa olleet jokseenkin samaa mieltä eriaisteisten utaretulehdusten kivuliaisuudesta. Vaikka eri eläinlääkäreiden ja tuottajien välillä esiintyykin maiden välisiä eroja, pääsääntöisesti mastiitti asettuu kyselytutkimuksissa asteikolla 0-10 noin 2-3 alueelle. Kukin tutkimus käytti samaa subjektiivista asteikkoa, jossa 0 kuvastaa kivutonta tilaa ja 10 pahinta kuviteltavissa olevaa kipua. Vaikka mastiittia ei koeta kovin kivuliaaksi sairaudeksi, toksista ja *E. coli* -mastiittia koetaan kyseisellä kipuasteikolla sijoittuvan pisteisiin 7-10 (Huxley ym. 2006, Laven 2009, Thomsen ym. 2012).

Suurin osa kirjoista, tutkimuksista ja artikkeleista suosittelee tulehduskipulääkkeiden käyttöä antibioottien kanssa utaretulehduksen hoidossa, joskin yleensä suositusta käsitellään vain vakavien akuuttien ja perakuuttien mastiittien yhteydessä (Constable ym. 2017, Roberson 2012, Waller



2016). Tulehduskipulääkkeiden on kuitenkin osoitettu laskevan rektaalilämpötilaa, tulehdusoireita, sydämen syketiheyttä sekä tukevan pötsin motiliteettia. Näin ollen tulehduskipulääkkeiden käytön hyödyille myös lievissä ja kohtalaisissa utaretulehduksissa on olemassa näyttöä ainakin parantuvuuden ja eläinten hyvinvoinnin kannalta (Leslie ym. 2012). Tulehduskipulääkkeistä ainakin fluniksiinimeglumiinilla on todettu olevan myös anti-endotokseemisia vaikutuksia, joista on hyötyä toksisten ja yleisoireita aiheuttavien utaretulehdusten hoidossa (Stock ym. 2015). Tarkempaa tutkimustietoa tulehduskipulääkkeiden vaikutuksesta lievien mastiittien hoidossa kuitenkin tarvitaan.

Käytettäessä tulehduskipulääkkeitä naudalla on otettava huomioon myös niiden haittavaikutukset ruoansulatuskanavassa ja munuaisissa. Haittavaikutusten estämiseksi kipulääkkeiden käytössä tulee arvioida kuurin pituus sekä elimistön toimintaa tukevan nestehoidon tarve. Hyvävointinen, lievän tai kohtalaisen voimakkaasta mastiitista kärsivä nauta ei kuitenkaan käytännössä tarvitse nestehoitoa, mutta akuutti voimakas tai endotokseeminen mastiitti voivat aiheuttaa normaalin käyttäytymisen häiriöiden ja sairauden vakavuuden vuoksi naudalle hypovolemian, joka vaarantaa tulehduskipulääkkeiden sekä tiettyjen antibioottien käytön yhteydessä elimistön toiminnan. Riippuen naudannesteen voinnista, nestehoidon voi antaa joko suun kautta tai suonensisäisesti. Jos pötsin toiminta ei kuitenkaan ole riittävä, on hyvä käyttää suonensisäistä antoreittiä. Hypovolemian lisäksi vakavaa utaretulehdusta sairastava nauta kärsii todennäköisesti metabolisesta asidoosista. Tämän vuoksi pelkän nesteen lisäksi vakavan utaretulehduksen nestehoidossa pyrkii korjaamaan myös elimistön happoemästasapainoa. Suonensisäisen nesteenannon lisäksi nauta kannattaa myös letkuttaa normaalisti, koska kaikki hypertoniasta nestehoitoa saaneet eivät välttämättä juo riittävästi hoidon jälkeen (Roberson 2012).

Utaretulehduksen ja sen aiheuttaman kivun hoidossa tulee ottaa huomioon myös umpeenpanohoidot. Eräissä tutkimuksissa arvioitiin erilaisia umpeenpanokeinoja laittamalla tulehtunut utareneljännes umpeen äkisti tai vähitellen. Tutkimuksissa arvioitiin utareessa näkyviä tulehduksen merkkejä kuten kovuutta ja turvotusta, sekä kipua lypsyt ja utareen käsittelyn yhteydessä. Umpeenpanoa verrattiin lypsyt jatkoon, ja kaikki tutkimuksissa käytetyt utaretulehdukset olivat asteeltaan subkliinisiä ja lieviä. Umpeenpannuista naudoista kolmasosa näytti selviä kivun merkkejä ainakin kerran 40 päivän seurannan aikana (Skarbye 2018).

### 3 POHDINTA

Mastiitti on yleinen tulehdussairaus nautataloudessa, ja sen aiheuttaman kivun hoito vaikuttaa merkittävästi lehmien hyvinvointiin. Kivun esiintyessä sitä tulisi hoitaa mahdollisuuksien mukaan. Utaretulehduskipua, sen piirteitä ja sen hoitoa ei kuitenkaan ole tutkittu kovin laajasti, ja tutkittaessakin lähestymistavat ja koemenettelyt ovat pohjautuneet pitkälti kokeellisesti aiheutettuihin utaretulehduksiin ja lyhytaikaiseen seurantaan. Vaikka näistä tutkimuksista onkin saatu merkittävää tietoa, sitä ei välttämättä pystytä soveltamaan suoraan luontaisiin utaretulehduksiin, taudin seurauksiin eikä praktiikkaan, koska kokeellisesti indusoitu mastiitti simuloi vain tulehdusreaktiota eikä varsinaista tulehdusta. Myöskään muissa tutkimuksissa havaittua, pitkäaikaista kipukynnyksen alenemista ei ole suurilta osin huomioitu. Tulee kuitenkin ottaa huomioon myös, että luontaisten mastiittien käyttäminen tutkimuksissa on hankalaa mastiittien sporadisen ilmenemisen ja aiheuttajien ja vakavuuden vaihtelujen vuoksi.

Usein utaretulehdus huomataan vasta, kun selviä muutoksia on havaittavissa joko itse eläimessä tai maidossa, jolloin tauti voi olla jatkunut jo useiden päivien ajan. Tutkimuksissa kipuperkkyyden piikki on asettunut yleensä 1-2 vuorokauden sisälle siitä, kun mastiitti huomataan, jossa vaiheessa eläin voi olla kärsinyt kivusta normaalissa elämässään jo useamman päivän, joissakin tapauksissa jopa viikon, ajan. Tutkimuksissa toimiviksi todettuja utaretulehduksen havaitsemismekanismia voisi käyttää hyödyksi tämän ongelman ratkaisemisessa. Esimerkiksi märehäntymiskaulureita voitaisiin käyttää sairaskäyttäytymisen aiheuttamien muutosten havaitsemiseen ruokailussa. Sairaskäyttäytymiseen pohjautuvat nautojen havainnointikeinot voisivat soveltua myös muunlaisien sairauksien aikaiseen havaitsemiseen. Koska sairaskäyttäytyminen on fysiologinen reaktio, eläimen mahdollinen oireiden ja kivun piilottelu ei vaikuta sen esiintymiseen. Näin ollen sairaskäyttäytymisen merkkejä tarkkailemalla voitaisiin havaita tehokkaasti myös lievempiä sairauksia ja puuttua niihin. Nautojen tilaa seuraamalla voitaisiin näin puuttua kivuliaisiin sairauksiin, kuten utare- tai kohtutulehduksiin, jo hyvin aikaisessa vaiheessa. Oikeanlaisen valistuksen avulla myös tuottajat voisivat saada tarkempaa tietoa karjan eläinten terveydentilasta ja puuttua asiaan esimerkiksi suun kautta annettavaa kipulääkettä antamalla. Eläinlääkärien puolesta taas bradykiniinipitoisuuden mittaaminen maidosta vaikuttaisi lupaavalta työkalulta mastiittien vakavuuden ja ainakin oletettavan kivuliaisuuden mittaamiseen. Lisätutkimus aiheesta olisi kuitenkin tarpeen, ja tietääkseni kirjoitushetkellä bradykiniinin mittausta varten ei ole tarjolla

diagnostista palvelua. Bradykiniinipitoisuuksien mittaukset voisi muun muassa yhdistää muuhun utaretulehduskipua arvioivaan tutkimukseen.

Niin eläinlääkäreitä kuin tuottajakin tulisi pyrkiä jatkossa valistamaan naudan kivusta ja etenkin sen arviointiin käytettävistä menetelmistä. Eräässä Ranskassa toteutetussa tutkimuksessa, jossa utaretulehduksen aiheuttamaa kipua arvioitiin käyttämällä useampaa eri metodia ja arviointitapaa, esitettiin että lisääntyneestä nautojen tuntemaan kipuun liittyvästä tiedosta huolimatta itse kivunarviointi jää käytännössä pintapuoliseksi. Kyseisessä tutkimuksessa myös huomioitiin, että suurin osa muista aiheeseen liittyvistä tutkimuksista oli kivunarvioinnin yhteydessä käsitellyt kivunarviointia vain yhden tai kahden lähestymistavan, kuten käyttäytymisen, kliinisten oireiden tai tulehduksen merkkien kannalta. Mahdollisesti Suomeenkin tulisi laatia naudan kivun arviointiin tarkoitettu asteikko, jossa kuvattaisiin ja pisteytettäisiin naudan ilmaisemia kivun merkkejä ja oireita. Tällaisesta asteikosta voisi olla hyötyä niin eläinlääkäreille kuin tuottajillekin. Olemassa on jo erilaisia asteikkoja ja ohjeita naudan kivun arviointiin, ja niitä olisi suhteellisen helppo yhdistää yhdeksi kokonaisuudeksi.

Mastiittikipua lähestyessä tulee myös ottaa huomioon, että kipuherkkyys sekä utareessa että tulehtuneen utareen puoleisessa takajalassa on noussut, ja siksi on mahdollista, että nauta tuntee normaalin päivittäisen toimintansa tai osan siitä kivuliaaksi. Ilman kipulääkitystä tila voi jatkua tutkimusten perusteella pitkäänkin, hoitamattomana jopa 20 päivän ajan. Lisätutkimus mastiitin vaikutuksista pitkäaikaisen kipuherkkyden nousun suhteen voisi olla hyödyllistä. Lisäksi voitaisiin tutkia myös tulehduskipulääkkeiden tarkempaa vaikutusta kipuun ja kipukynnykseen utaretulehduksessa esimerkiksi eripituisia kuureja ja erikokoisia annoksia käyttämällä. Tulehduskipulääkkeiden pitkäaikainen käyttö voi kuitenkin vaarantaa ruoansulatuskanavan ja munuaisten toimintaa, jonka vuoksi nykyistä pidempien kuurien terveysvaikutukset vaatisivat lisää tutkimusta.

Edellisten havaintojen lisäksi voisi olla kiinnostavaa tutkia myös subkliinisten tai muuten lievien utaretulehdusten vaikutusta kipuherkyyteen sekä mahdollisen tulehduskivun läsnäoloa ja kestoa. Lievät mastiitit ovat huomattavasti kliinisiä mastiitteja yleisempiä, jonka vuoksi niiden vaikutukset koskettavat montaa eläintä karjassa kuin karjassa. Niiden aiheuttamat oireet ja mahdollinen kipu jäävät kuitenkin usein huomaamatta, ja lievä utaretulehdus voi jatkua kroonisena pitkäänkin. Tällaisella tutkimuksella voisi olla merkitystä esimerkiksi arvioidessa kipulääkkeen tarvetta ja tehoa tällaisten tulehdusten hoidossa, ja muun muassa umpeenpanohoitoa toteuttaessa. Aiheeseen

kuitenkin vaadittaisiin todennäköisesti joko laaja tutkimus tai useampia erillisiä tutkimuksia kunnollisten tulosten saavuttamiseksi. Lievempien mastiittien kipua, sen tason luokittelua ja arviointia ei ole tutkittu miltei ollenkaan, jonka vuoksi niiden aiheuttaman tai mahdollisesti aiheuttaman kivun hoitoon ei ole myöskään olemassa yleisiä hoitokäytäntöjä.

Myös muulla kuin kipulääkityksellä voidaan lievittää naudan tuntemaa kipua. Esimerkiksi *E. colin* aiheuttamassa endotoksemiassa sairaan naudan oloa voidaan lievittää ja tilanteen paheneminen voidaan estää asianmukaisella nestehoidolla. Nestehoito voi osaltaan lievittää kipua tai ainakin estää lisävaurioita elimistölle sekä siitä aiheutuvaa kipua ja komplikaatioita. Kolimastiitin tai sen aiheuttaman endotoksemian hoidossa tulee kuitenkin pitää mielessä, että sairausta pidetään yleisesti yhtenä kivuliaimmista naudan sairauksista, joten myös tulehduskipulääkkeen käytölle on tarvetta eläimen hyvinvoinnin varmistamiseksi. Lisäksi kolimastiitin hoitoon kuuluvat olennaisesti pehmeä makuualusta sekä makaavan potilaan normaalihoito paine- ja muiden vaurioiden ehkäisemiseksi. Myös potilaan ruoan ja veden saannista tulee huolehtia hoidon ajan.

Tietyissä mastiiteissa hoitokeinona käytetty tihennetty lypsy voi myös osaltaan auttaa kivun välttämässä. Utareen liiallinen täytyminen voi olla naudalle epämiellyttävää tai jopa kivuliasta, ja lypsämällä utareesta saadaan poistettua tulehduseritettä ja bakteereita. Esimerkiksi kolibakteerien aiheuttamassa mastiitissa, jossa oireet syntyvät pääsääntöisesti elimistön kohdatessa hajonneen bakteerin solurakenteita, voidaan lypsyllä lievittää oireita ja välttää tai lievittää sairauden aiheuttamaa kipua.

Tulehduskipulääkkeet ovat tällä hetkellä Suomessa yleisimmässä käytössä oleva naudoille sallittu kipulääke. Tämän lisäksi harvinaisemmassa käytössä kivunlievitykseen ovat myös opioidit butorfanoli ja levometadoni. Kivunlievityksen lisäksi tulehduskipulääkkeiden käytöllä on tutkimuksissa havaittu olevan poistoja vähentävä vaikutus. Vaikka tulosta ei ole pystytty muissa tutkimuksissa toistamaan, saatiin eräässä Israelissa toteutetussa tutkimuksessa lupaavia tuloksia myös maidontuotannon palautumisen suhteen. Eräässä ranskalaisessa tutkimuksessa taas havaittiin kipulääkittyjen lehmien pötsin toiminnan palaavan nopeammin takaisin normaalille tasolle. Voisi olla hyödyllistä luoda yhtenäinen linjaus eläinlääkäreille ja tuottajille tulehduskipulääkkeiden käytöstä. Osapuolien välisen yhteistyön avulla kivunlievitystä voitaisiin toteuttaa huomattavasti nykyistä perustasoa tehokkaammin. Myös tutkimukset eri ikäisten eläinlääkärien käytännöistä tulehduskipulääkkeiden käytön suhteen voisivat olla hyödyksi esimerkiksi mahdollisen koulutuksen kohdentamisessa. Yksi tutkimus eläinlääkärien

suhtautumisesta eläinten kipuun on tietääkseni tehty Suomessa, mutta kyseinen tutkimus keskittyi lähinnä pieneläimiin ja käsitteli nautojen osalta vain nivel- ja kohtutulehduksia. Tutkimus, joka kartoittaisi naudun sairauksien, myös mastiitin, kivunlievityksen käytäntöjä sekä suhtautumista naudun kipuun niin eläinlääkärien kuin tuottajienkin osalta voisi tuottaa hyödyllisiä tuloksia kivunlievityksen käytännöistä nautapraktiikassa.

## 4 LÄHDELUETTELO

- Adrian D, Papich M, Bayner R, Murrell J, Duncan B, Lascelles X. Chronic maladaptive pain in cats: a review of current and future drug treatment options. *Vet. J.* 2017, 230: 52–61.
- Anderson D, Muir W. Pain Management in Cattle. *Vet. Clin. North Am.: Food Anim.* 2005, 21: 623–635.
- Aubert A. Sickness and behaviour in animals: a motivational perspective. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1999, 23: 1029-1036.
- Banting A, Banting S, Heinonen K, Mustonen K. Efficacy of oral and parenteral ketoprofen in lactating cows with endotoxin-induced acute mastitis. *Vet. Rec.* 2008, 163: 506–509.
- Boyer des Roches A, Faure M, Lussert A, Herry V, Rainard P, Durand D, Foucras G. Behavioral and patho-physiological response as possible signs of pain in dairy cows during *Escherichia coli* mastitis: A pilot study. *J. Dairy Sci.* 2017, 100: 8385–8397.
- Choe J. *Encyclopedia of Animal Behavior*. 2. p., s. 171-175. Elsevier, 2019.
- Constable P, Hinchcliff K, Done S, Grünberg W. *Veterinary Medicine: A Textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats*. 11. p., s. 1904-1984. Elsevier 2017.
- Dascanio J, Mechor G, Gröhn Y, Kenney D, Booker C, Thompson P, Chiffelle C, Musser J, Warnick L. Effect of phenylbutazone and flunixin meglumine on acute toxic mastitis in dairy cows. *Am. J. Vet. Res.* 1995, 56: 1213–1218.
- Egger C, Love L, Doherty T. *Pain management in veterinary practice*. 1. p. Wiley-Blackwell, Ames, Iowa, Yhdysvallat 2014.
- Eshraghi H, Zeitlin I, Fitzpatrick J, Ternent H, Logue D. The Release of Bradykinin in Bovine Mastitis. *Life Sciences* 1999, 64: 1675-1687.

- Fitzpatrick J, Young F, Eckersall D, Logue D, Knight C, Nolan A. Recognizing and controlling pain and inflammation in mastitis. Proceedings of the British Mastitis Conference, AxiEnt 1998, 36–44.
- Fitzpatrick C, Chapinal N, Petersson-Wolfe C, DeVries T, Kelton D, Duffield T, Leslie K. The effect of meloxicam on pain sensitivity, rumination time, and clinical signs in dairy cows with endotoxin-induced clinical mastitis. *J. Dairy Sci.* 2013, 96: 2847–2856.
- Fogsgaard K, Røntved C, Sørensen P, Herskin M. Sickness behaviour in dairy cows during *Escherichia coli* mastitis. *J. Dairy Sci.* 2012, 95: 630–638.
- Giovannini A, Borne B, Wall S, Wellnitz O, Bruckmaier R, Spadavecchia C. Experimentally induced subclinical mastitis: are lipopolysaccharide and lipoteichoic acid eliciting similar pain responses? *Acta Vet. Scand.* 2017, DOI 10.1186/s13028-017-0306-z.
- Gleerup K, Andersen P, Munksgaard L, Forkman B. Pain evaluation in dairy cattle. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 2015, 171: 25-32.
- Gleerup K. Identifying Pain Behaviors in Dairy Cattle. Western Canadian Dairy Seminar 2017, vol. 35.  
[https://www.researchgate.net/publication/317400878\\_Identifying\\_Pain\\_Behaviors\\_in\\_Dairy\\_Cattle](https://www.researchgate.net/publication/317400878_Identifying_Pain_Behaviors_in_Dairy_Cattle)
- Grimm K, Lamont L, Tranquilli W, Greene S, Robertson S. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 5. Wiley-Blackwell, Ames, Iowa, Yhdysvallat, 2015.
- Grönlund U, Sandgren C, Waller K. Haptoglobin and serum amyloid A in milk from dairy cows with chronic sub-clinical mastitis. *Vet. Res.* 2005, 36: 191–198.
- Hewson C, Dohoo I, Lemke K, Barkema H. Canadian veterinarians' use of analgesics in cattle, pigs, and horses in 2004 and 2005. *Can. Vet J.* 2007, 48: 155–164.
- Hiittiö H. Multiplex Real-Time PCR in Bovine Mastitis Diagnostics. Väitöskirja, Helsinki, Helsingin Yliopisto, 2018. Saatavilla: <http://urn.fi/URN:ISBN:978-951-51-4392-1>
- Hiittiö H, Vakkamäki J, Simojoki H, Autio T, Junnila J, Pelkonen S, Pyörälä S. Prevalence of subclinical mastitis in Finnish dairy cows: changes during recent decades and impact of cow and herd factors. *Acta Vet. Scand.* 2017, <https://doi.org/10.1186/s13028-017-0288-x>
- Huxley J, Whay H. Current attitudes of cattle practitioners to pain and the use of analgesics in cattle. *Vet. Rec.* 2006, 159: 662–668.
- Huxley J. Should we control the pain of mastitis?. *International Dairy Topics* 2007, 6: 17–19.

- IASP. IASP Terminology. <https://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576>, haettu 30.1.2019, päivitetty 14.12.2017.
- Kemp M, Nolan A, Cripps P, Fitzpatrick J. Animal-based measurements of the severity of mastitis in dairy cows. *Vet. Rec.* 2008, 163: 175–179.
- Kester H, Sorter D, Hogan J. Activity and milk compositional changes following experimentally induced *Streptococcus uberis* bovine mastitis. *J. Dairy Sci.* 2015, 98: 999–1004.
- Klaas C, Zadoks R. An update on environmental mastitis: Challenging perceptions. *Transbound Emerg. Dis.* 2018; 65: 166–185. <https://doi.org/10.1111/tbed.12704>
- Kumari T, Bhakat C, Choudhary R. A Review on Sub Clinical Mastitis in Dairy Cattle. *Int. J. Pure App. Biosci.* 2018, 6: 1291–1299.
- Laven R, Huxley J, Whay H, Stafford K. Results of a survey of attitudes of dairy veterinarians in New Zealand regarding painful procedures and conditions in cattle. *N. Z. Vet. J.* 2009, 57: 215–220.
- Leslie K, Petersson-Wolfe C. Assessment and Management of Pain in Dairy Cows with Clinical Mastitis. *Vet. Clin. North Am.: Food Anim.* 2012, 28: 289–305.
- Kariaho E, Gruzdaitis P, Hednäs P, Järvinen H, Kokkonen M, Leppä E, Leppänen R, Oinonen A, Snellman V, Tuderman P. *Pharmaca Fennica Veterinaria 2020. Lääketietokeskus 2020.*
- von Keuserlingk M, Rushen J, de Passillé A, Weary D. The welfare of dairy cattle – Key concepts and the role of science. *J. Dairy Sci.* 2009, 92: 4101–4111.
- Mcdougall S, Bryan M, Tiddy R. Effect of treatment with the nonsteroidal antiinflammatory meloxicam on milk production, somatic cell count, probability of re-treatment, and culling of dairy cows with mild clinical mastitis. *J. Dairy Sci.* 2009, 92: 4421–4431.
- Peters M, Silveira I, Fischer V. Impact of subclinical and clinical mastitis on sensitivity to pain of dairy cows. *Animal* 2015, 9: 2024–2028
- Petersson-Wolfe C, Leslie K, Swartz H. An Update on the Effect of Clinical Mastitis on the Welfare of Dairy Cows and Potential Therapies. *Vet. Clin. North Am.: Food Anim.* 2018, 34: 525–535.
- Roberson J. Treatment of Clinical Mastitis. *Vet. Clin. North Am.: Food Anim. Pract.* 2012, 28: 271–288.
- Rutherford KMD. Assessing pain in animals. *Animal Welfare* 2002, 11: 31–53.

- Seegers H, Fourichon C, Beaudeau F. Production effects related to mastitis and mastitis economy.
- Sepúlveda-Varas P, Proudfoot K, Weary D, von Keyserlingk M. Changes in behaviour of dairy cows with clinical mastitis. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 2016, 175: 8–13.
- Shpigel N, Chen R, Winkler M, Saran A, Ziv G, Longo F. Anti-inflammatory ketoprofen in the treatment of field cases of bovine mastitis. *Res. Vet. Sci.* 1994, 56: 62–68.
- Siivonen J, Taponen S, Hovinen M, Pastell M, Lensink B, Pyörälä S, Hänninen L. Impact of acute clinical mastitis on cow behaviour. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 2011, 132: 101–106.
- Skarbye A, Krogh M, Sørensen J. The effect of individual quarter dry-off in management of subclinical mastitis on udder condition and milk production in organic dairy herds: A randomized field trial. *J. Dairy Sci.* 2018, 101: 11186–11198.
- Stock M, Coetzee J. Clinical Pharmacology of Analgesic Drugs in Cattle. *Vet. Clin. North Am.: Food Anim.* 2015, 31: 113–138.
- Sukumarannair A, Anil L, Deen J. Challenges of pain assessment in domestic animals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2002, 220: 313–19.
- Thomsen P, Anneberg I, Herskin M. Differences in attitudes of farmers and veterinarians towards pain in dairy cows. *Vet. J.* 2012, 194: 94–97.
- Tizard I. Sickness behaviour, its mechanisms and significance. *Anim. Health Res. Rev.* 2008, 9: 87-99.
- Vakkamäki J, Taponen S, Heikkilä A-M, Pyörälä S. Bacteriological etiology and treatment of mastitis in Finnish dairy herds. *Acta Vet. Scand.* 2017, DOI 10.1186/s13028-017-0301-4.
- Weary D, Niel L, Flower F, Fraser D. Identifying and preventing pain in animals. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 2006, 100: 64–76.
- Wellnitz O, Arnold E, Bruckmaier R. Lipopolysaccharide and lipoteichoic acid induce different immune responses in the bovine mammary gland. *Am. Dairy Sci. Assoc.* 2011, DOI: 10.3168/jds.2010-3931.