



Kuvassa Stefan ja hänen vaimonsa Jenni sekä heidän venäjänsininen kissansa Katzenhof Sophie Jätkäsaaren Pups 'n Pets -eläinlääkäriasemalla Helsingissä. Kuva Linnea Keltanen.

STEFAN BJÖRKMAN

*B.Sc, DVM, Ph.D, EBVS European Veterinary Specialist in Animal Reproduction
Adjunct Professor in Animal Reproduction
ESDAR Secretary, ECAR Examination Committee*

Stefan Björkman on saksalainen, nykyään jo suomalaistunut, eläinlääkäri, joka valmistui Berliinistä vuonna 2011. Valmistumisensa jälkeen Stefan muutti Suomeen työskennelläkseen Helsingin yliopistossa, jossa hän suoritti tohtorintutkinnon ja eurooppalaisen eläinten lisääntymistieteen erikoistumistutkinnon. Hän on toiminut tulevien eläinlääkäreiden klinisenä opettajana vuodesta 2017, ja hänet on nimitetty eläinten lisääntymistieteen dosentiksi.

Vuonna 2020 Stefan ja hänen vaimonsa Jenni perustivat yhdessä Eläinlääkäriasema Pups 'n Petsin kotikulmilleen Helsingin Jätkäsaareen. Jenni toimii klinikan toimitusjohtajana, ja Stefan on klinikan vastaava eläinlääkäri. Stefanilla on erityinen intohimo hedelmällisyysongelmista kärsivien kissojen sekä tiineiden, synnyttävien ja imettävien eläinten ja vastasyntyneiden hoitoon.

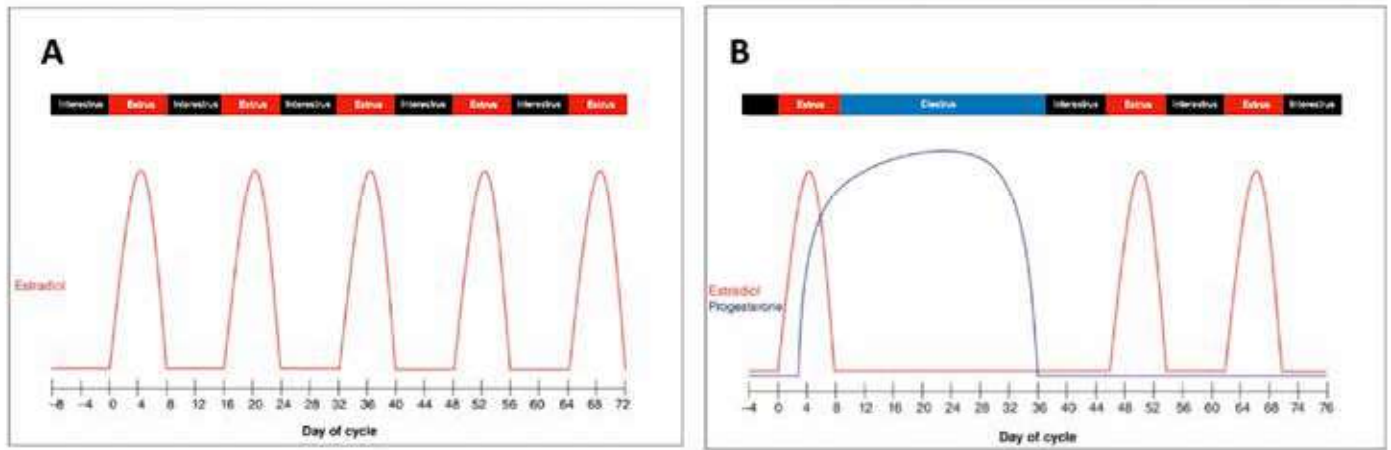
DESLORELIINI-IMPLANTTI

Käyttö vaihtoehtona kirurgiselle kastroatiolle ei-jalostuskissoilla sekä diagnostisena ja terapeuttisena apuna hedelmällisyysongelmista kärsivillä jalostusnaarilla

Naaraskissoilla kiimakierro on hormonien hallitsema, ja ne valmistavat kissan kiimaan, ovulaatioon ja mahdolliseen tiineyteen. Aivojen hormonikeskukset (hypotalamus ja aivolisäke) sekä munasarjat toimivat yhdessä pitääkseen

tämän kierron tasapainossa. Jalostuskissoilla tämä hormonitasapaino voi häiriintyä, mikä voi johtaa hedelmällisyysongelmiin. Desloreliini-implantti voi auttaa näiden ongelmien diagnosoimisessa ja hoidossa.

Lisäksi jalostuskissoille, jotka eivät ole valmiita paritukseen, deslore-



Kuva 1 (Mukautettu lähteestä Vansandt, 2022): Kiimakieirron vertailu naaraskissojen välillä, jotka eivät ovuloi (A), ja niiden, jotka ovuloivat joko parittelun tai desloreliini-implantin avulla (B).

liini-implantti tarjoaa tilapäisen keinon estää kiima ja tiineys. Toisin kuin kirurginen sterilointi, joka pysäyttää hormonituotannon pysyvästi, desloreliini pitää hormonit matalalla, mutta antaa kierron palautua normaaliksi implantin poiston jälkeen. Tutkimukset osoittavat, että se on turvallinen tulevaa hedelmällisyyttä ajatellen, ja vaikutukset kestävät yhdestä kolmeen vuotta. Kuten kaikilla hoidoilla, myös tällä voi esiintyä sivuvaikutuksia, kuten nisien turvotusta tai painonnousua.

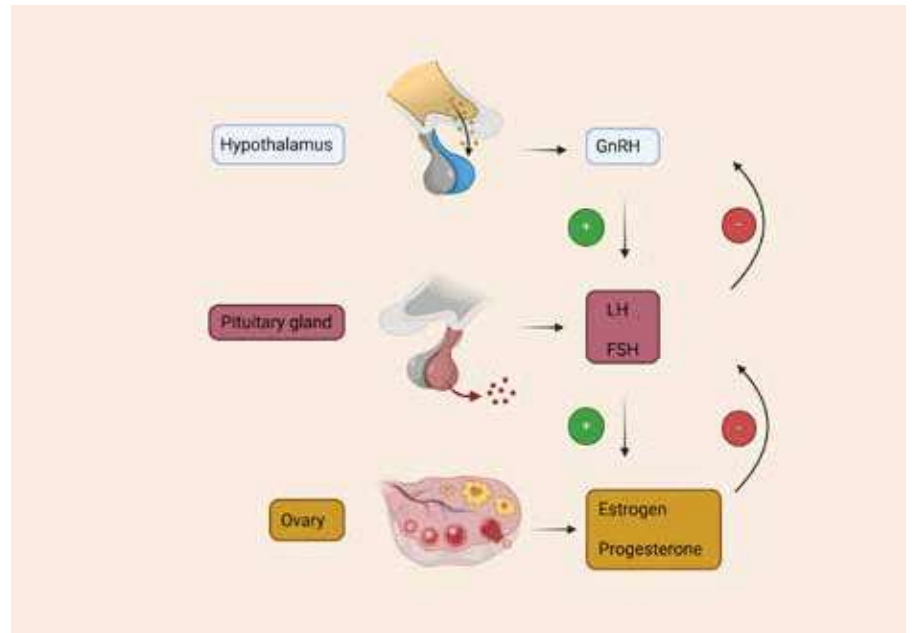
Ei-jalostuskissoilla desloreliinia voidaan myös käyttää pysyvästi estämään kiima ja tiineys. Sivuvaikutusten riski on yleensä pienempi kuin kirurgisessa steriloinnissa, jossa esiintyy suurempi riski ongelmiin, kuten lihavuuteen, diabetekseen, alempien virtsateiden sairauksiin ja kasvaimiin.

Naaraskissan kiimakierto

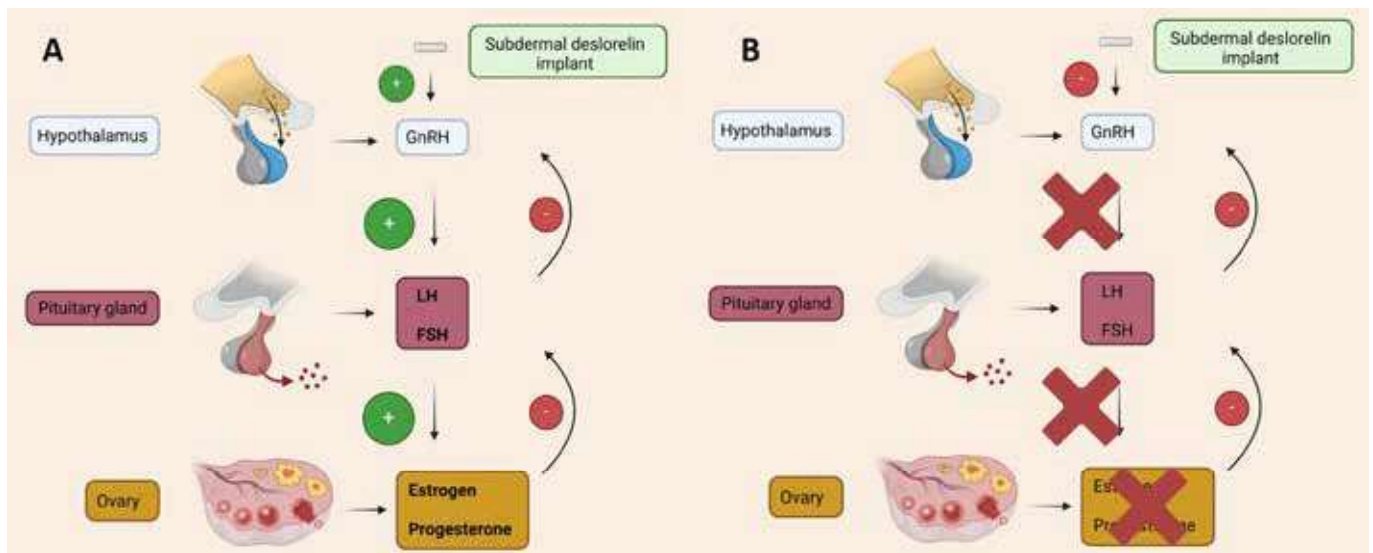
Useimpien kissanaaraiden kiimakausi kestää helmikuusta lokakuuhun, vaikka kotikissoilla kiima voi ilmetä myös muina kuukausina. Tänä aikana naaras näyttää kiimakäyttäytymistä, ja kiimajaksojen välinen aika on keskimäärin kahdesta kolmeen viikkoa. Kiimajaksojen välinen aika voidaan jakaa välikiimaan (1–2 viikkoa; ”interestrus”) ja kiimaan (enintään yksi viikko; Kuvio 1A; ”estrus”). Välikiiman aikana estro-

geenitasot ovat alhaiset, eikä naaras näytä kiimakäyttäytymistä. Kiiman aikana estrogeenitasot ovat korkeat, ja naaras osoittaa kiimakäyttäytymistä.

Jos naaras parittelee kollin kanssa kiiman aikana, ovulaatio tapahtuu. Ovulaation jälkeen estrogeeni laskee ja progesteroni nousee. Tätä jaksoa kutsu-



Kuva 2 (luotu BioRender.com-sivustolla): Yleiskatsaus lisääntymissteroidihormonien (estrogeeni ja progesteroni) erityksen hormonaalisesta sääntelystä munasarjoista. Hypotalamus vapauttaa gonadotropiinia vapauttavaa hormonia (GnRH). GnRH stimuloi aivolisäketä ja gonadotropiinien (FSH ja LH) vapautumista. Gonadotropiinit stimuloivat munasarjoja ja lisääntymissteroidihormonien vapautumista. Nämä hormonit puolestaan vaikuttavat negatiivisesti hypotalamukseen ja aivolisäkkeeseen sekä GnRH:n, FSH:n ja LH:n eritykseen.



Kuva 3 (luotu BioRender.com-sivustolla): Vaste desloreliiniin on kaksivaiheinen, ja siihen liittyy aluksi muutaman päivän/viikon kestävä stimuloivavaihe (A), jota seuraa pitkäkestoinen suppressiovaihe (B).

taan keltarauhasvaiheeksi ("diestrus"). Jos naaras ei ole tiine, tämä vaihe kestää 25–45 päivää (Kuvio 1B). Jos naaras on tiine, tämä vaihe kestää noin 65 päivää ja päättyy pentujen syntymään.

Kiimakierto endokrinologia

Hypotalamus, aivojen pieni alue, lähettää hormonia nimeltä gonadotropiineja vapauttava hormoni (GnRH). Tämä hormoni käskee aivolisäketä (toinen pieni rauhanen aivoissa) vapauttamaan kahta muuta hormonia, follikkelia stimuloivaa hormonia (FSH) ja luteinisoivaa hormonia (LH). FSH ja LH kulkevat sitten verenkierron kautta munasarjoihin ja antavat niille signaalin kasvattaa follikkeleita eli munarakkuloita, vapauttaa estrogeenia ja lopulta ovuloida (kuvio 2).

Ovulaation jälkeen LH on tarpeen progesteronin tuotannolle ja vapauttamiselle. Molemmat näistä munasarjojen tuottamista hormoneista, estrogeenista ja progesteronista, auttavat hallitsemaan koko sykliä lähettämällä signaaleja takaisin hypotalamukseen ja aivolisäkkeeseen. Tämä palautesignaali käskee niitä hidastamaan GnRH:n, FSH:n ja LH:n vapauttamisen, mikä pitää hor-

moneiden tasot tasapainossa (kuvio 2).

Desloreliinin, GnRH:ta muistuttavan synteettisen hormonin käyttö

Desloreliini on laboratoriossa valmistettu hormoni, joka on samanlainen kuin GnRH, mutta se on 100 kertaa voimakkaampi kuin luonnollinen versio. Sitä myydään hitaasti vapautuvana implanttina pääasiassa ehkäisyyn uroskoirille, -kissoille ja -freteille. Tällä hetkellä markkinoilla on vain yksi pitkäkestoinen desloreliini-implantti (Suprelorin® 4,7 mg, Virbac), joka on hyväksytty uroksille tilapäisen hedelmättömyyden tarjoamiseen. Se toimii myös hyvin naaraskissoilla estäen kiiman ja saavuttaen tilapäistä hedelmättömyyttä.

Tämä implantti asetetaan ihon alle, missä se vapauttaa hitaasti pieniä annoksia desloreliiniä. Desloreliini stimuloi aluksi aivolisäketä ja aiheuttaa voimakkaan FSH:n ja LH:n vapautumisen (Kuvio 3A), mutta vähentää sitten nopeasti näiden hormonien tasoa ajan myötä, mikä tilapäisesti keskeyttää lisääntymissyklin (Kuvio 3B). Tämän alkustimulaation vaikutukset

naaraskissan munasarjoihin riippuvat hänen vaiheestaan lisääntymissyklissä. Naaraskissoilla, jotka ovat kiimassa tai välikiimassa, munasarjat reagoivat kasvattamalla follikkeleita, vapauttamalla estrogeenia ja käynnistämällä ovulaation. Kiimaa voidaan odottaa 2–5 päivän kuluttua implantin asettamisesta. Tämä tarkoittaa, että desloreliini voi auttaa indusoimaan kiimaa ja ovulaatiota naaraskissoilla, jotka kamppailevat ovuloimisen kanssa (tapaus 2), tai auttaa tutkimaan, tuotetaanko riittävästi progesteronia ovulaation jälkeisen diestruksen aikana (keltarauhashäiriö; tapaus 1).

Desloreliinin tehokkuus ja sen vaikutukset tulevaan lisääntymiseen naaraskissoilla

Naaraskissoilla, hedelmällisyysongelmien hoitamisen tai diagnosoimisen lisäksi, desloreliinia voidaan käyttää myös estämään kiima ja tiineys tilapäisesti, jos lisääntymistä on suunniteltu tulevaisuudessa. Naaraskissoilla desloreliinin vaikutus kestää keskimäärin 1,5 vuotta, tyypillisesti 1–3 vuoden ajan. Tutkimukset ovat osoittaneet, että implantin asettaminen 3 kuukauden – 3 vuoden

ajaksi ei vahingoita tulevaa lisääntymis-terveyttä. Kun implantaatti lakkaa vaikuttamasta tai poistetaan, naaraskissat palaavat normaaliin kiertoon ja hedelmällisyyteen 1–6 kuukauden sisällä, ja onnistunut paritus tuottaa yleensä terveitä pentueita, joissa on yhdestä seitsemään pentua.

Silti komplikaatioita voi joskus ilmetä muutaman viikon kuluessa desloreliini-implantaatin käytöstä. Nämä voivat johtua ovulaatiosta, jonka se käynnistää, mikä johtaa progesteronin tuotantoon, ja tämä voi aiheuttaa ongelmia, kuten turvotusta maitorauhasissa. Komplikaatioita voi myös syntyä, jos munasarjoissa tai kohdussa on olemassa olevia ongelmia, kuten jatkuvia kiiman merkkejä munasarjakystien vuoksi tai emättimen eritteitä infektioiden tai kohdun paksuuntumisen seurauksena. Tästä syystä on tärkeää tehdä naaraskissoille perusteellinen gynekologinen tutkimus kuten emättimen sytologia ja kohdun sekä munasarjojen ultraäänitutkimus ennen desloreliini-implantaatin aset-

tamista. Implantaatin tulisi myös olla helposti saavutettavassa paikassa, kuten lähellä napa-aluetta, jotta se voidaan poistaa tarvittaessa.

Desloreliinin käyttö vaihtoehtona kirurgiselle sterilisaatiolle

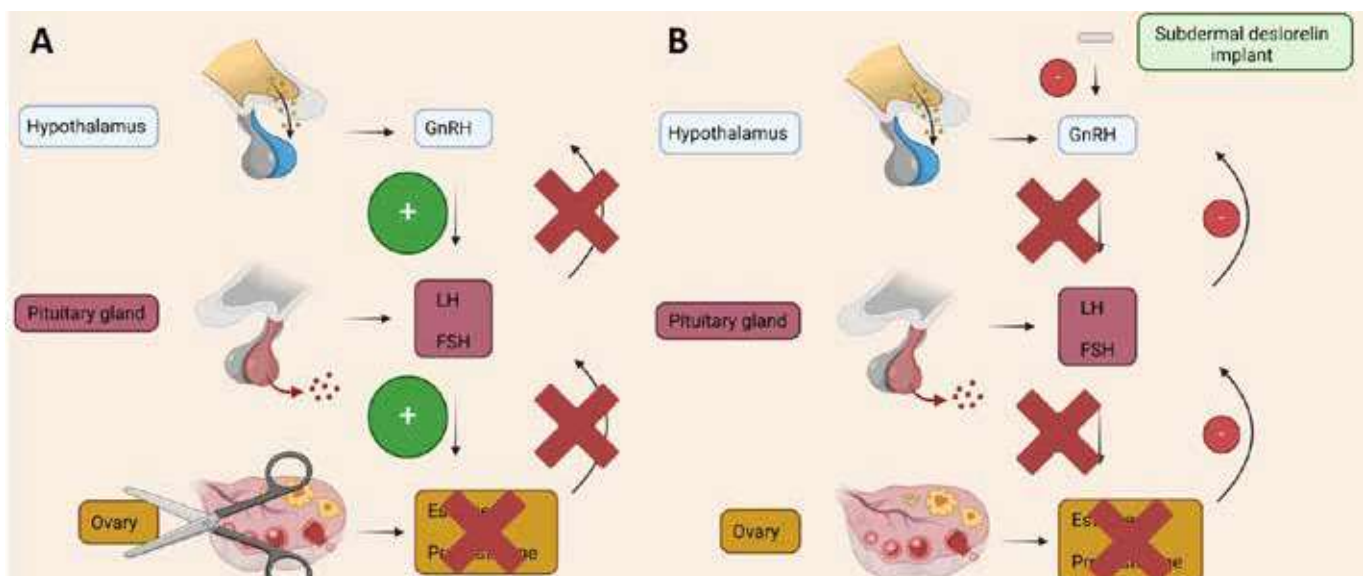
Kirurginen sterilisaatio estää pysyvästi elimistössä tuottamasta munasarjahormoneja (estrogeenejä ja progesteronia), mikä myös poistaa näiden hormonien (kuvio 2 ja 4A) luonnollisen negatiivisen palautteen, joka vaikuttaa aivojen hormonijärjestelmään (HPA). Ilman tätä palautetta LH- ja FSH-tasot veressä pysyvät korkeina. Alhaisten munasarjahormonitasojen ja korkeiden LH- ja FSH-tasojen yhdistelmä on se, mikä johtaa kirurgisen sterilisaation jälkeisiin haittavaikutuksiin.

Hormonaalisessa sterilisaatiossa, jossa käytetään desloreliinia, munasarjahormonitasot ovat myös matalat, mutta

toisin kuin kirurgisessa sterilisaatiossa, FSH- ja LH-tasot pidetään myös alhaalla vähentyneen GnRH vuoksi (kuvio 4B). Tämä ero tarkoittaa, että vaikka haittavaikutuksia voi silti esiintyä desloreliinin kanssa, näiden haittavaikutusten riski ja vakavuus ovat yleensä alhaisempia kuin kirurgisessa sterilisaatiossa.

Haittavaikutus, joka ilmenee sterilisaation jälkeen, erityisesti leikkauksen yhteydessä, on liikalihavuus. Steriloiduilla kissoilla on taipumus lihoa, koska ne usein syövät enemmän ja polttavat vähemmän kaloreita. Liikalihavuus kissoilla lisää riskiä sairastua tyyppin 2 diabetekseen sekä inkontinenssiin. Muita mahdollisia haittavaikutuksia kirurgisesti steriloiduilla kissoilla ovat esimerkiksi suurempi kasvainten riski ja alemmat virtsateiden ongelmat, kuten virtsakit ja infektiot. Kirurgisesti steriloiduilla kissoilla on 4–7 kertaa suurempi riski kehittää kasvaimia, mukaan lukien karsinooma, lymfooma ja sarkooma.

Kuva 4 (luotu BioRender.com-sivustolla): Haittavaikutusten vertailu kirurgisen sterilisaation (A) ja hormonaalisen sterilisaation desloreliinilla (B) välillä. Kirurgisessa sterilisaatiossa (A) munasarjat, jotka tuottavat lisääntymishormoneja, poistetaan. Tämä aiheuttaa haittavaikutuksia näiden hormonien (erityisesti estrogeenin) menetyksen ja niiden palautteen hallinnan menetyksen vuoksi muilla rauhasilla. Tämän seurauksena tiettyjen hormonien, erityisesti LH, tasot nousevat merkittävästi. Hormonaalisessa sterilisaatiossa desloreliinilla (B) hormonaalinen säätely alkaa aivojen korkeimmalta tasolta (hypotalamuksesta). Tämä menetelmä aiheuttaa vain haittavaikutuksia lisääntymishormonien menetyksestä ilman, että muiden hormonien tasot nousevat yhtä paljon.





Kuva 6 Sophie (oikealla) veljiensä kanssa muutama viikko syntymän jälkeen. Kuva Linnea Keltanen



Kuva 5: Stefan ja Jenni Björkmanilla on kotona kaksi venäjänsinistä kissaa, nimeltään Katzenhof Angela (vasemmalla) ja Katzenhof Sophie (oikealla). Angela on nimetty Angela Merkelin mukaan, joka oli ensimmäinen nainen, joka toimi Saksan liittokanslerina, kun taas Sophie on nimetty Sophie Schollin mukaan, joka oli saksalainen opiskelija ja aktivisti Valkoinen Ruusu -ryhmässä, rauhanomaisessa vastarintaliikkeessä natsien Saksassa. Sekä Angela että Sophie ovat sterilisoimattomia ja niillä on ihon alla lähellä napa-aluetta 4,7 mg desloreliini-implantti.

Tapaus 1 – Sophie

Insulin-like growth factor 1:llä (IGF-1) on tärkeä rooli FSH:n ja LH:n vaikutusten välittämisessä munasarjoille. Muiden eläinlajien kohdalla IGF-1-puutos on liitetty hedelmällisyyssongelmiin, kuten häiriintyneeseen follikulaariseen kasvuun ja ovulaatioon sekä keltarauhashäiriöihin. IGF-1:n rooli kisan hedelmällisyydessä on tuntematon.

Sophie, kasvatukseen tarkoitettu venäjänsininen, syntyi 85 gramman painoisena ainoana naaraskissana neljän pennun pentueessa (kuva 6). Syntymähetkellä Sophien elinvoimaisuus ja kolostrumin saanti olivat heikkoja. Hän sai vain 6 grammaa lisää painoa ensimmäisten neljän päivän aikana. Kaksi kuukautta vanhana hän painoi 798 grammaa. Puberteetti alkoi 18 kuukauden iässä, kun hän saavutti 2,1 kg:n painon, ja kiimajakso kesti vain yhdestä kolmeen päivään

kuukaudessa. Tämän jälkeen Sophie on ollut useita kertoja uroskissan kanssa, mutta ei ole osoittanut mitään kiima- tai parittelukäyttäytymistä urosta kohtaan.

Kaksi vuotta täytettyään Sophien hedelmällisyyssongelmia tutkittiin Eläinlääkäriasemallamme Pups 'n Petsissä. Verikokeita tehtiin tyrokisiin (T4), anti-Müllerian hormonin (AMH) ja IGF-1:n mittaamiseksi. T4 oli normaali (23 nmol/L), kun taas AMH oli matala (27,5 pmol/L) ja IGF-1 hyvin matala (86,6 ng/mL). Ultraäänitutkimus osoitti, että hänen munasarjansa olivat pieniä (0,4 × 0,8 cm) ja niissä oli pieniä follikkeleita, ja hänen kohtunsa oli johdonmukaisesti 0,4 cm halkaisijaltaan. Sytologiatutkimukset osoittivat pääasiassa nuoria, kehittymättömiä soluja.

Hänelle annettiin 4,7 mg desloreliini-implantti, jotta nähtäisiin, voiko hän ovuloida ja kehittää terveitä keltarauhasia. Kaksi päivää myöhemmin hän osoitti kiiman merkkejä noin viiden päivän ajan. Viikko kiiman päättymisen jälkeen tehtiin verikoe progesteronitasojen tarkistamiseksi, jota seurasi toinen testi viikkoa myöhemmin. Nämä testit osoittivat epätavallisen laskun progesteronissa 51,0 nmol/L:sta 24,1 nmol/L:aan, mikä viittaa siihen, että hänen munasarjansa eivät toimineet kunnolla. IGF-1 tutkittiin uudelleen ja se oli 80,3 ng/mL.

Yhteenvetona, Sophie saavutti puberteetin myöhään, hänen kiimansa olivat lyhyitä ja hänen progesteroninsa laski nopeasti ovulaation jälkeen, mikä viittaa keltarauhashäiriöön ja hedelmättömyyteen. Tämä saattaa liittyä hidastuneeseen varhaiseen kasvuun, ensimaidon saantiin ja mataliin IGF-1-tasoihin. Desloreliini-implantti jätettiin paikoilleen, jotta voitaisiin tarkistaa, parantaako painonnousu hänen IGF-1-tasojaan. Kuitenkin kuuden kuukauden jälkeen hänen IGF-1:nsä oli edelleen matala (71,3 ng/mL), mikä viittaa siihen, että desloreliini ei ratkaissut hänen hedelmällisyyssongelmiaan, ja todennäköisesti hän ei voi tulla tiineeksi.

Tapaus 2 — Valo

IvanaKallio's Valo syntyi 03/2022 yhtenä neljästä naaras-pennusta. Valo sai ensimmäisen pentueensa 05/2023, mikä osoittaa Valon olevan lisääntymiskykyinen. Lisäksi Valolla ei ollut komplikaatioita ensimmäisen tiineyden, synnytyksen tai imetyksen aikana.

Ensimmäisen pentueen jälkeen kasvattaja yritti astuttaa Valoa useita kertoja talven 2023—24 aikana eri lisääntymiskykyisillä uroksilla. Valitettavasti raskautta ei saatu aikaan, ja Valolla jatkui kiima kahden viikon välein, mikä viittaa anovulatoriseen (interestrus) kiimakiertoon.

Ennen käyntiä Eläinlääkäriasemallamme Pups 'n Petsissä, hänen kohtunsa ja munasarjansa tutkittiin ultraäänellä toisella klinikalla, ja hän sai antibioottihoitoa epäillyn sukelintulehduksen vuoksi. Antibioottihoito ei kuitenkaan parantanut lisääntymisongelmaa.

Eläinlääkäriasemallamme tehtiin jatkotutkimuksia, kuten virtsa- ja verikokeet, mukaan lukien kilpirauhashormonin mittaaminen, jonka tiedetään voivan aiheuttaa ovulaatiohäiriöitä. Alhaisia kaliumpitoisuuksia lukuun ottamatta (3,2 mmol/L), muita poikkeavuuksia ei havaittu. Kaliumpitoisuuden merkitystä kissan hedelmällisyydessä ei tiedetä, mutta ihmistutkimukset viittaavat siihen, että mineraaleilla ja hivenaineilla on merkitystä follikkelitoiminnassa ja ovulaatiossa. Tämän vuoksi Valolle aloitettiin suun kautta annettava kaliumlisä.

Selkeitä syitä Valon ovulaatio-ongelmiin ei kuitenkaan löytynyt. Tämän vuoksi päätimme käyttää desloreliini-implanttien GnRH-, FSH- ja LH-tasojen alkuvaiheen stimulaatiota auttamaan ovulaatioprosessissa. Implantti asetettiin elokuussa 2024, pari päivää sen jälkeen, kun Valolla

alkoi näkyä kiiman merkkejä. Valo rauhoitettiin ja implantti asetettiin ihon alle lähelle napaa. Valo vietiin uroskissan luo samana päivänä, ja parittelu havaittiin. Valo astutettiin uudelleen seuraavana päivänä ja kolmen päivän kuluttua.

Noin kymmenen päivää viimeisen astutuksen jälkeen otettiin verinäyte progesteronitason mittaamiseksi. Progesteroni oli 48,8 nmol/L, mikä todisti, että Valo oli ovuloinut. Koska implantin mahdollisia haittavaikutuksia tiineyden kulkuun ei tiedetä, implantti poistettiin ihon alta. Tähän mennessä oli olemassa vain kaksi tapausselostusta desloreliinin käytöstä tiineyden aikana. Toisessa tapausraportissa 4,7 mg:n implantti asetettiin 5-vuotiaalle naaraalle 2–3 viikoksi raskauden jälkipuoliskolla ja poistettiin viikko ennen synnytystä. Raskauteen tai sikiöiden elinvoimaan ei havaittu negatiivista vaikutusta. Kissa osoitti emonvaistoja ja normaalin maidontuotannon. Toisessa tapausraportissa 4,7 mg:n implantti asetettiin viikko astutuksen jälkeen. Tämä kissa synnytti neljä tervettä pentua, mutta maidontuotanto, imetys ja hoiva eivät olleet riittäviä.

Valolle tehtiin raskausultraääni noin 10 päivää implantin poiston jälkeen. Ultraäänitutkimuksessa näkyi kolmen sikiön sydämenlyönnit. Valo synnytti noin 1,5 kuukautta myöhemmin. Syntymäpäivämäärä viittaa siihen, että ovulaatio tapahtui implantin ansiosta eikä uroksen kanssa tapahtuneen astutuksen seurauksena.

Synnytys sujui ilman komplikaatioita, ja kolme pentua syntyi syntymäpainoiltaan 89, 94 ja 97 grammaa. Valitettavasti pienin pentu kuoli 2 päivää syntymän jälkeen, mutta kaksi muuta pentua kehittyvät normaalisti. Niiden paino on noussut tasaisesti ensimmäisten viiden päivän aikana (157 ja 166 grammaa), ja Valo imettää ja hoitaa pentuja normaalisti.

Kuva 7. Implantti asetettiin elokuussa 2024, pari päivää sen jälkeen, kun Valolla alkoi näkyä kiiman merkkejä. Kuvassa Valo kun implantti poistettiin.



Kuva 8. Valon kaksi pentua kehittyvät normaalisti. Kuollut pentu lähetettiin kuolinsyyn selvitykseen patologille. Valon kuvat Thomas Isomäki.

