

Analys av prostaglandin F_{2α}-metabolit i blodet -indikativt för pyometra hos tik?

Karin Berggren

**Handledare: Ragnvi Hagman
Inst. för kliniska vetenskaper, avdelningen för hund, katt och andra smådjur**

**Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap
Veterinärprogrammet**

**Examensarbete 2008:02
ISSN 1652-8697
Uppsala 2008**

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Summary	1
Sammanfattning	2
Introduktion	3
Bakgrund.....	3
Pyometra	3
Cystisk endometriehyperplasi.....	3
Bakterier.....	4
Endotoxiner.....	4
Prostaglandiner	4
Syfte	5
Material och metoder	6
Etisk prövning.....	6
Djurmaterial	6
Provtagning och analyser.....	6
Resultat	7
Analysresultat	7
Pyometra	7
Dystoki/pyometra.....	8
Neoplasi	8
Övrig sjukdom	9
Uro-genitalsjukdom	9
Mag-tarmsjukdom.....	10
Trauma	10
Alla grupper	11
Diskussion.....	12
Tack.....	16

Referenslista.....	17
Bilaga 1.....	21

SUMMARY

Pyometra (chronic purulent uterine inflammation) is a common disease in middle-aged and older intact bitches. The disease most frequently occurs in metoestrus and previous research studies have shown that both hormones and bacteria are involved in the development of the disease.

Analysis of the blood levels of prostaglandin metabolite 15-keto-13,14-dihydro-PGF_{2α} (PG-metabolite) has previously been shown to be clinically useful in the differentiation of canine uterine diseases such as pyometra and mucometra. The PG-metabolite concentration has also been correlated to severity in pyometra as determined by hospitalisation length. The purpose of the present study was to investigate if blood levels of PG-metabolite can differentiate uterine diseases such as pyometra from other diseases in female dogs. If so, a cage-side test for PG-metabolite analysis could be clinically useful and aid in diagnosis if it becomes available in the future.

The present study included 212 bitches, whereof 55 were diagnosed with pyometra, 133 were diagnosed with other diseases and 24 were healthy control dogs. The dogs in the patient group were admitted to the University Animal Hospital, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, Sweden, where they were examined and treated for a wide variety of diseases. From all the 212 dogs, a blood sample (lithium-heparinised collecting tubes) was collected at admission, and plasma was subsequently freeze-stored until analysis of PG-metabolite levels was performed. The obtained PG-metabolite concentrations were compared between groups of dogs suffering from different diseases, including pyometra, and also with the control group. In most of the bitches with pyometra, the PG-metabolite levels were moderately to highly increased (mean level 3089 pmol/l). The total white blood cell count (WBC) was more often increased in cases with pyometra compared with cases with other diseases. Of the bitches with pyometra 17 out of 34 had increased WBC, in comparison to 4 out of 40 bitches diagnosed with other diseases. Highly increased PG-metabolite levels were also detected in other diseases such as neoplasia, acute mastitis and metabolic diseases of the musculature (30 294 pmol/l, 4573 pmol/l and 21 166 pmol/l respectively). The highest PG-metabolite levels (7871 to >40 000 pmol/l) were detected in ten bitches with dystocia. In conclusion, a single test for PG-metabolite does not differentiate pyometra from other diseases. Analysis of PG-metabolite levels might, however, still be clinically useful for detection of an ongoing inflammatory response, and as such also diagnostically useful when combined with other examinations and laboratory analyses. Further studies including more patients in each disease-group and extended laboratory parameters, would be necessary to determine the diagnostic and prognostic abilities of PG-metabolite analysis in other diseases than pyometra.

SAMMANFATTNING

Pyometra (kronisk purulent livmoderinflammation) är en vanlig sjukdom hos medelålders och äldre intakta tikar. Sjukdomen utvecklas oftast i metöstrus och tidigare forskningsstudier har visat att både hormoner och bakterier har betydelse för utvecklandet av sjukdomen.

Att mäta nivån av 15-keto-13,14-dihydro-PGF_{2α} (PG-metabolit) i blodet har tidigare visat sig vara kliniskt betydelsefullt när det gäller att särskilja livmodersjukdomar som pyometra och mucometra. Nivån av PG-metabolit i blodet har också visats korrelera till morbiditeten hos tikar med pyometra mätt genom sjukhusvistelsens längd. Syftet med den här studien var att ta reda på om analys av blodnivån av PG-metabolit kan vara kliniskt användbar för att skilja livmodersjukdom som pyometra från andra sjukdomar hos tikar. Om så är fallet skulle ett så kallat "cage-side"-test för PG-metabolitanalys kunna vara kliniskt användbart om det blir tillgängligt i framtiden.

I den här studien ingick totalt 212 tikar, varav 55 med pyometra, 133 med andra sjukdomar och 24 friska kontrollhundar. Hundarna i patientgruppen inkom till Universitetsdjursjukhuset, Sveriges lantbruksuniversitet, Uppsala, för undersökning av pyometra och flertalet andra olika sjukdomar. Blodprov togs från alla 212 hundar vid besöket (lithium-heparinrör) och plasma förvarades i frys tills analys av PG-metabolitnivåerna utfördes. De uppmätta koncentrationerna av PG-metabolit i blodet jämfördes mellan gruppvis indelning av hundar med olika sjukdomar, inklusive pyometra, och kontrollgruppen. Gruppen pyometra hade generellt måttligt till kraftigt förhöjda PG-metabolitnivåer (medelvärde 3089 pmol/l), men även i andra sjukdomar som vissa neoplasier, akut mastit och metaboliska förändringar i muskulatur fanns patienter med kraftigt förhöjda PG-metabolitnivåer (30 294 pmol/l, 4573 pmol/l respektive 21 166 pmol/l). De högsta PG-metabolitnivåerna (7871 till >40 000 pmol/l) uppmättes hos 10 tikar med dystoki. Generellt sågs oftare ett förhöjt totalantal vita blodkroppar (WBC) hos tikar med pyometra jämfört med övriga tikar i den här studien. Av tikarna i pyometragruppen hade 17 av 34 förhöjt WBC, jämfört med 4 av 40 tikar diagnosticerade med andra sjukdomar. Analys av PG-metabolitnivån i blodet är inte som enda parameter diagnostiskt för pyometra eftersom förhöjda nivåer uppmättes vid flera andra sjukdomar. Analysen skulle däremot kunna vara kliniskt och diagnostiskt användbar i kombination med andra laboratorieanalyser. Fortsatta studier, som inkluderar fler patienter i varje sjukdomsgrupp, är nödvändiga för att utförligare kunna bedöma diagnostiska och prognostiska möjligheter med analys av PG-metabolit i blodet.

INTRODUKTION

Bakgrund

Pyometra

Pyometra (kronisk purulent livmoderinflammation) är en vanligt förekommande sjukdom hos intakta tikar (*Egenvall et al., 2001*). Pyometra förekommer framförallt hos medelålders och äldre tikar och diagnosticeras oftast under efterlöpsperioden (metöstrus) (*Dow, 1958*). I genomsnitt drabbas var fjärde tik av pyometra innan de uppnått 10 års ålder och sjukdomen leder till döden om den inte behandlas (*Egenvall et al., 2001*). Tikar med pyometra kan uppvisa kliniska symtom av varierande allvarlighetsgrad. Vanliga sjukdomstecken är anorexi, depression, ökad törst och urinering, men även kräkningar och gastro-intestinala besvär förekommer (*Nelson and Feldman, 1986*). Variga flytningar från vulva är ett annat vanligt sjukdomstecken och beror på att cervix i regel är öppen. Hos de tikar där cervix förblir sluten ses inga flytningar från vulva och graden av allmänpåverkan kan också vara allvarligare (*Dow, 1958*). Tikar med pyometra riskerar att utveckla endotoxemi och systemisk inflammation, vilket kan utvecklas till ett potentiellt livshotande tillstånd (*Haubro Andersen, 1992, Hardie, 1995, Fransson, 2003*).

Orsaken till att pyometra uppstår hos vissa tikar är inte helt klarlagd, men forskningsstudier har visat att både hormoner och bakterier bidrar till utvecklingen av sjukdomen (*Teunissen, 1952, Dow, 1957*). Tidiga teorier om etiologin var att hyperöstrogenism skulle inducera pyometra, men senare forskning har visat att det snarare är effekten av progesteron som är predisponerande för pyometra (*Teunissen, 1952, Dow, 1957*). Experimentellt administrerat östrogen har dock visats potentiella effekter av progesteron och kan därmed ha betydelse för utvecklandet av sjukdomen (*Dow, 1957*).

Forskningsstudier har inte kunnat påvisa några skillnader i blodets hormonnivåer hos de tikar som drabbas av pyometra jämfört med friska tikar (*Nomura, 1984, Schoon et al., 1992*). Detta har lett till teorier om att orsaken är att endometriet svarar onormalt på normala nivåer av progesteron, vilket gör livmodern mottaglig för en bakteriell invasion följt av pyometra (*Sandholm et al., 1975, Nelson and Feldman, 1986*).

Faktorer som anses öka risken för pyometra är hormonbehandling eller att tiken aldrig haft någon kull valpar (*Dow, 1958, Niskanen and Thrusfield, 1998*). Skendräktighet kan däremot vara en skyddande faktor (*Fidler et al., 1966*).

Cystisk endometriehyperplasi

Cystisk endometriehyperplasi (CEH) anses av vissa forskare vara ett förstadium till pyometra och vara en del i det så kallade CEH-pyometrakomplexet (*Dow, 1958, Sandholm et al., 1975*). Dow (1958) delade in sjukdomskomplexet i följande fyra grupper beroende på livmoderns histopatologiska bild och graden av iakttagna förändringar: cystisk hyperplasi, cystisk hyperplasi med plasmacellsinfiltration, cystisk hyperplasi med akut endometrit och kronisk endometrit (pyometra). CEH förekommer ofta i kombination med hydro- eller mucometra (ansamling av serös vätska respektive mucus i livmodern) och utvecklas som ett onormalt svar av livmodern på upprepad progesteronstimulering under lutealfaserna (*Dow, 1958*).

Pyometra kan dock förekomma utan tecken på CEH och *vice versa* (De Bosschere et al., 2001). Tikar med CEH kan uppvisa kliniska symtom som kan vara svåra att skilja från pyometra, men de brukar inte ha lika påverkat allmäntillstånd som den senare gruppen (Fransson et al., 1997). Många gånger upptäcks CEH som ett rent bifynd postoperativt eller *post mortem*, utan att tiken har haft några som helst symtom på livmoderstörning eller sjukdom (De Bosschere et al., 2001).

Bakterier

Den bakterie som vanligast isoleras vid odling från livmoderns innehåll vid pyometra är *Escherichia coli* (*E. coli*) (Fransson et al., 1997). I forskningsstudier har *E. coli* isolerats från livmodern i 70-90 % av sjukdomsfallen (Vandeplassche et al., 1991, Fransson et al., 1997). Experimentella försök att framkalla pyometra enbart genom att inokulera bakterier i livmodern var initialt fruktlösa (Teunissen, 1952, Nomura et al., 1988), men på senare tid har det lyckats vilket innebär att bakteriernas egenskaper också har betydelse för utvecklandet av sjukdomen även om de härstammar från tikens egen normalflora (Fransson et al., 1997, Tsumagari et al., 2005, Arora et al., 2006).

Endotoxiner

Endotoxiner (ET) är lipopolysackarider som finns i yttre cellväggen hos Gram-negativa bakterier och som kommer ut i blodcirkulationen när bakterierna växer till eller avdödas (Haubro Andersen, 1992). ET är inte toxiska i sig, men om leverns förmåga att ta hand om och avgifta ET överskrids, initierar fritt ET i cirkulationen en rad biologiska reaktioner i kroppen, till exempel frisättning av inflammationsmediatorer som prostaglandiner (Haubro Andersen, 1992, Miyamoto, 1993). Små doser av ET är stimulerande för immunförsvaret, men högre nivåer av ET i blodet orsakar kliniska symtom som feber, kräkning, leukocytos och minskad aptit (Hardy and Osborne, 1974, Hardie and Rawlings, 1983, Hardie et al., 1986). Många systemiska symtom som ses hos tikar med pyometra anses orsakas av endotoxemi/endotoxikos (Børresen, 1975, De Schepper et al., 1987). I en forskningsstudie hade tikar med Gram-negativa bakterier högre totalantal vita blodkroppar och en tydligare vänsterförskjutning jämfört med de tikar som var infekterade med andra bakterier (Fransson et al., 1997).

Prostaglandiner

Prostaglandiner (PG) har stor betydelse både inom reproduktionsfysiologin och i inflammationsprocessen (Bottoms et al., 1983). Prostaglandiner bildas både lokalt i livmodern, samt frisätts systemiskt från celler i immunförsvaret när ET kommer ut i cirkulationen, till exempel vid pyometra. Prostaglandiner bildas från arachidonsyra, som finns i cellmembranet i alla däggdjursceller (Kindahl, 1980, Mc Anulty, 1982). En skada på cellmembranet, som kan orsakas av ET, sätter igång en rad biokemiska reaktioner, som bland annat leder till bildandet av prostaglandin $F_{2\alpha}$ (PGF_{2 α}). ET kan också orsaka direkt endotelskada, disseminerad intravaskulär koagulation (DIC) och generaliserad organsvikt (Mc Anulty, 1982). Prostaglandiner kan syntetiseras av endometriet i livmodern och förhöjda blodnivåer har uppmätts vid patologiska inflammatoriska tillstånd i livmodern hos hund och flera andra djurslag (Heap and Poyser, 1975, Vandeplassche et al., 1991, Kindahl et al., 1992, Hagman et al., 2006B). Sannolikt beror detta på att endometriet börjar producera PG som svar på en bakteriell infektion i livmodern

med utsläpp av endotoxiner (*Heap and Poyser, 1975, Vandeplassche et al., 1991*). Låga nivåer av PG i blodet trots konstaterad pyometra kan förekomma vid kroniska tillstånd med svårt skadat och atrofiskt endometrium, vilket leder till minskad endogen produktion av prostaglandiner vilket har visats vid pyometra hos sto (*Hughes et al., 1979*). Det kan också bero på att inflammationen orsakats av infektion med Gram-positiva bakterier (*Fransson et al., 1997*). Den huvudsakliga plasmametaboliten av prostaglandin $F_{2\alpha}$ är 15-keto-13,14-dihydro-PGF $_{2\alpha}$ (PG-metabolit). Anledningen till att PG-metaboliten analyseras i stället för PGF $_{2\alpha}$ är att metaboliten är stabilare, har längre halveringstid, förekommer i högre koncentrationer i cirkulationen och det bildas inte heller artefakter vid hanteringen av provet (*Kindahl et al., 1976, Granström and Kindahl, 1982*).

En forskningsstudie har visat att vätska från livmoderlumen från ko, hund och iller med pyometra innehåller höga koncentrationer PGF $_{2\alpha}$ (*Heap and Poyser, 1975*). I en annan studie fann man att nivåerna av PG-metabolit var fem gånger högre i livmoderinnehållet än i blodet hos tikar med pyometra (*Vandeplassche et al., 1991*). I samma studie var också serumnivåerna av PG-metabolit mycket högre hos tikarna med pyometra jämfört med friska kontrollhundar (*Vandeplassche et al., 1991*). Troligtvis produceras prostaglandinerna av endometriet i livmodern, men möjligheten att bakterier syntetiserar och släpper fritt prostaglandiner ska inte uteslutas (*Heap and Poyser, 1975*). Resultat av en annan forskningsstudie har också visat att plasmanivåerna av PG-metabolit är signifikant förhöjda hos tikar med pyometra jämfört med friska tikar och tikar med CEH/mucometra (*Hagman et al., 2006A*). Koncentrationen av PG-metabolit i plasma vid pyometra har också visats vara korrelerad till endotoxinnivån hos individen (*Hagman et al., 2006B*). I en forskningsstudie var analys av PG-metabolit den parameter som hade högst sensitivitet (98,3%) och specificitet (80,0%) när det gällde att skilja pyometra från CEH/mucometra (*Hagman et al., 2006A*). Om analys av PG-metabolit kombinerades med procent bandneutrofiler (PBN), fick man en sensitivitet på 100,0% och en specificitet på 90,0% för diagnosen pyometra versus CEH (*Hagman et al., 2006A*). Pyometra innebär att patienten riskerar att utveckla endotoxisk eller septisk chock och har sämre överlevnadschanser jämfört med om den lider av mucometra som inte innebär en bakterieinfektion i livmodern. Analys av PG-metabolit har med andra ord ett högt diagnostiskt och prognostiskt värde vid livmodersjukdomar hos tikar.

Syfte

Syftet med den här studien var att undersöka om nivåerna av PG-metabolit i blodet är högre hos tikar med pyometra jämfört med andra sjukdomstillstånd och om analysen därmed ensamt eller i kombination med totalantalet vita blodkroppar (WBC) kan vara användbar i diagnostiskt och/eller prognostiskt syfte. Om så är fallet kan ett snabbtest för PG-metabolitanalys, som är både tids- och kostnadseffektivt, utvecklas i framtiden för att underlätta diagnos och bedömning av misstänkta pyometrapatienter.

MATERIAL OCH METODER

Etisk prövning

Före start var forskningsstudien godkänd av Uppsala Djurförsöksetiska Nämnd och skriftliga djurägarmedgivanden ifylldes för respektive hund innan hunden inkluderades i forskningsstudien.

Djurmateriel

De 212 tikar som ingick i studien inkom till Universitetsdjursjukhuset (UDS) Sveriges lantbruksuniversitet (SLU) på grund av symtom på sjukdom eller för att ge blod till blodbanken. Medelåldern var 7 år, medianåldern 8 år och åldersspannet 0-15 år. I studien var 78 olika hundraser representerade. Medelålder (och åldersspann) för respektive grupp var: Pyometra 8 år (1-14 år), neoplasi 9,0 år (2-15 år), övrig sjukdom 5,6 år (0-13 år), uro-genitalsjukdom 6,4 år (2-13 år), mag-tarmsjukdom 6,3 år (1-13 år), trauma 5,4 år (2-10 år) och kontrolltikarna 5,3 år (1-10 år). Blodprover till studien insamlades under tidsperioden september 2005 till september 2007. Diagnoser ställdes med hjälp av anamnes, klinisk undersökning, blodanalyser, samt eventuellt röntgen, ultraljud och patologanatomisk- histologisk bedömning. Information om eventuell behandling med NSAID före ankomsten till djursjukhuset var i de flesta fall inte noterad.

Provtagning och analyser

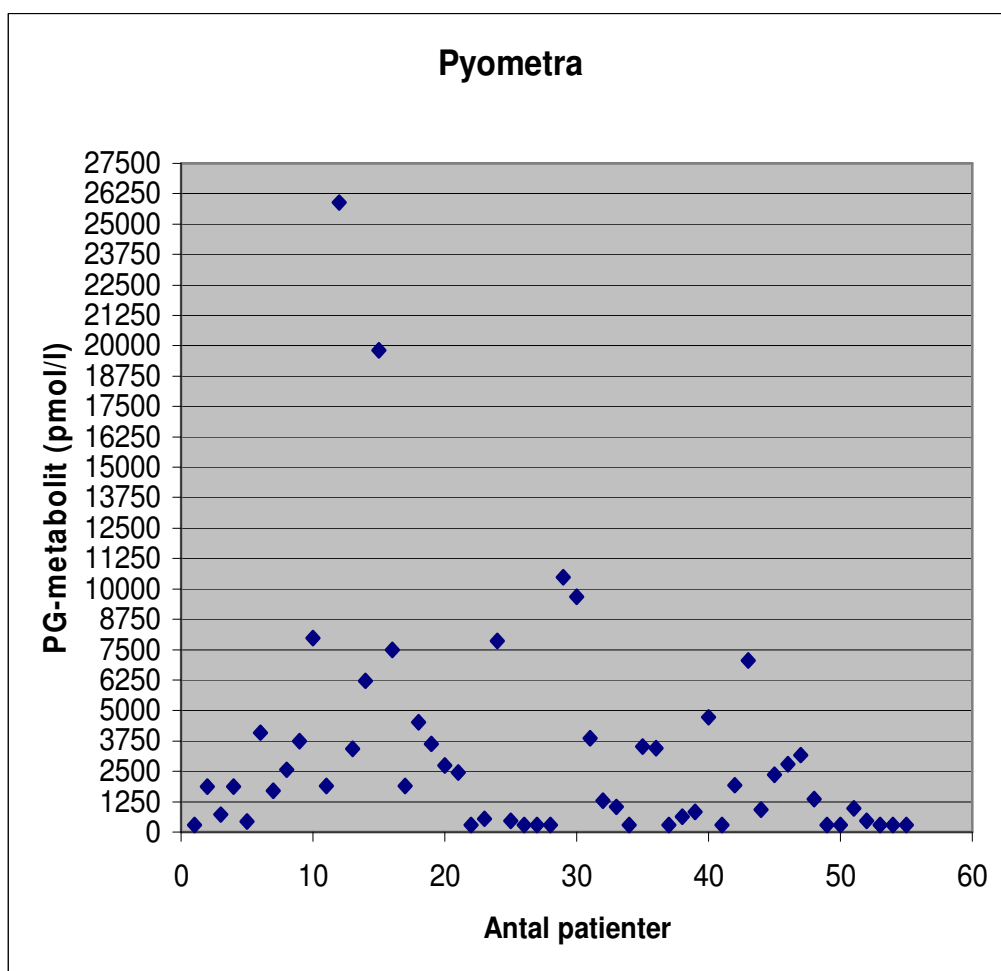
Blodprov togs från distala *vena cephalica* vid besöket på UDS (Lithiumheparinrör® Hettisch Labinstrument AB, Österrike). Utvalda biokemiska- och hematologiska parametrar analyserades direkt på Internlab, UDS, SLU, Uppsala eller på Klinisk kemiska laboratoriet, UDS, SLU, Uppsala. Plasma för analys av PG-metabolit sparades i rör (Cryorör®, VWR International, Sverige) i frys (-18°C) tills önskat antal prover hade samlats ihop. Analys av PG-metabolit (radioimmunoassay, RIA) gjordes på institutionen för Kliniska vetenskaper, avdelningen för reproduktion, SLU, Uppsala. En given mängd buffertlösning med antikroppar tillsätts till plasman man vill analysera. Antikropparna binder till PG-metaboliten i provet. Därefter tillsätts PG märkt med tritiumatomer, så kallad tracer, som också binder till antikropparna. Antikropparna med bundet PG (oavsett om det kommer från det ursprungliga provet eller från tracern) fälls ut och radioaktiviteten i supernatanten (tracer som ej bundit till antikropparna) analyseras i en β -räknare. Ett stort utslag (mycket scintljus) betyder att mycket radioaktivt PG (tracer) finns i supernatanten, det vill säga att en liten mängd bundit till antikropparna (som redan bundit det PG som fanns i provet) (*Granström and Kindahl, 1982*). Detektionsgränserna för PG-metabolit i den här studien var 300-40 000 pmol/l.

RESULTAT

Analysresultat

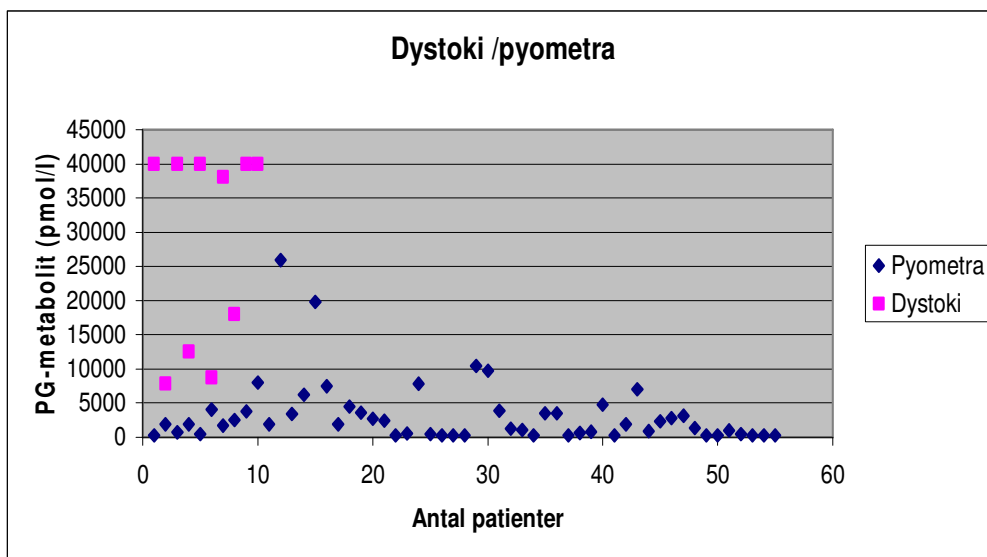
För att göra provsvaren mer överskådliga delades diagnoserna in i sex kategorier/grupper enligt följande: pyometra, mag-tarmsjukdom, neoplasi, övrig sjukdom, trauma och uro-genitalsjukdom. Plasmanivåerna av PG-metabolit i de olika grupperna redovisas i *figur 1-8*. Bilaga 1 innehåller alla data från samtliga analyser av PG-metabolit och WBC. PG-metabolitnivåer <600 pmol/l bedömdes som lindrigt förhöjda, 600-2000 pmol/l måttligt förhöjda och värden >2000 pmol/l som kraftigt förhöjda (*Kindahl, H., pers. comm.*).

Pyometra



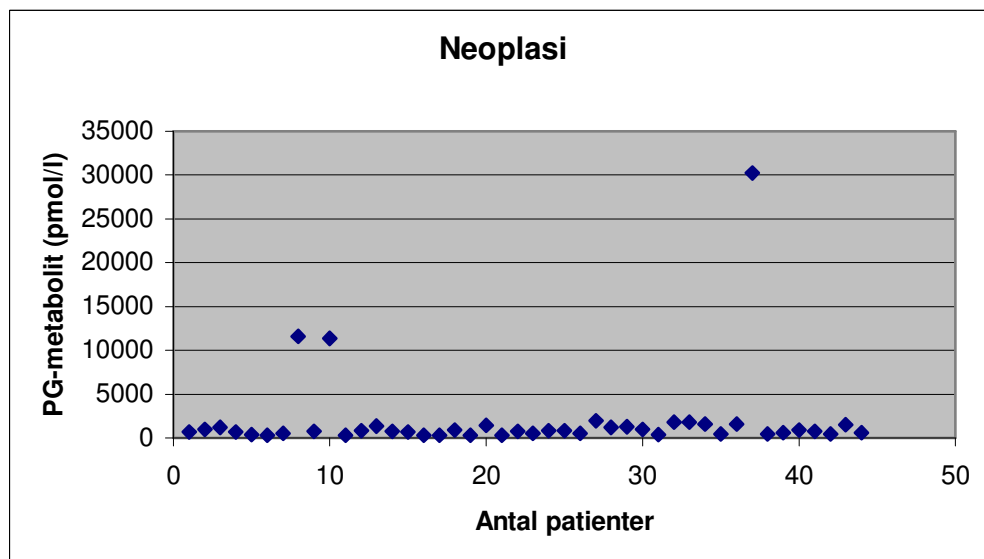
Figur 1. Blodnivåer av 15-keto-13,14-dihydro-PGF_{2α} (PG-metabolit) hos 55 tikar med pyometra.

Dystoki/pyometra



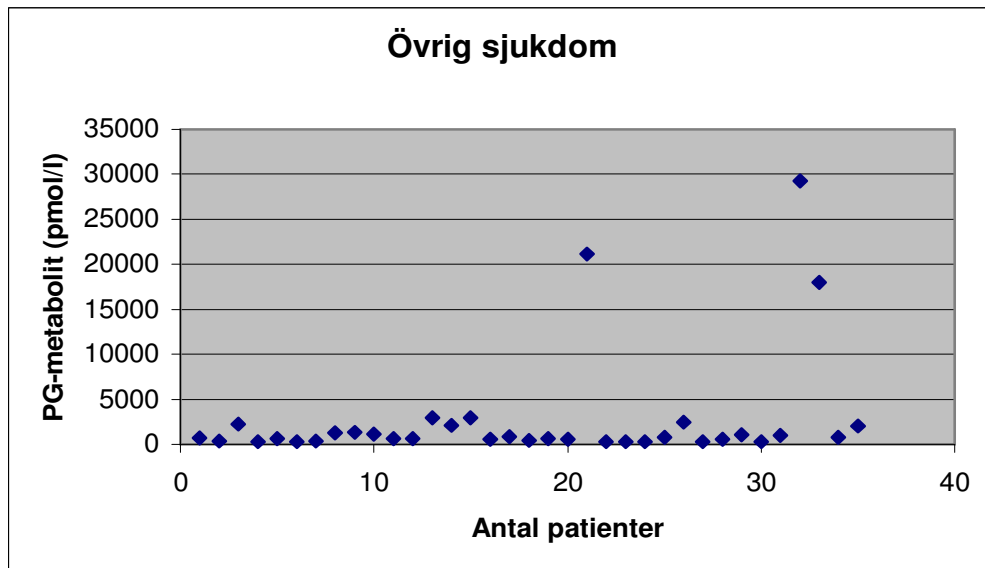
Figur 2. Blodnivåer av 15-keto-13,14-dihydro-PGF_{2α} (PG-metabolit) hos tikar med dystoki och pyometra. De markeringar som representerar en nivå på 40 000 pmol/l inkluderar även mätvärden >40 000 pmol/l.

Neoplasi



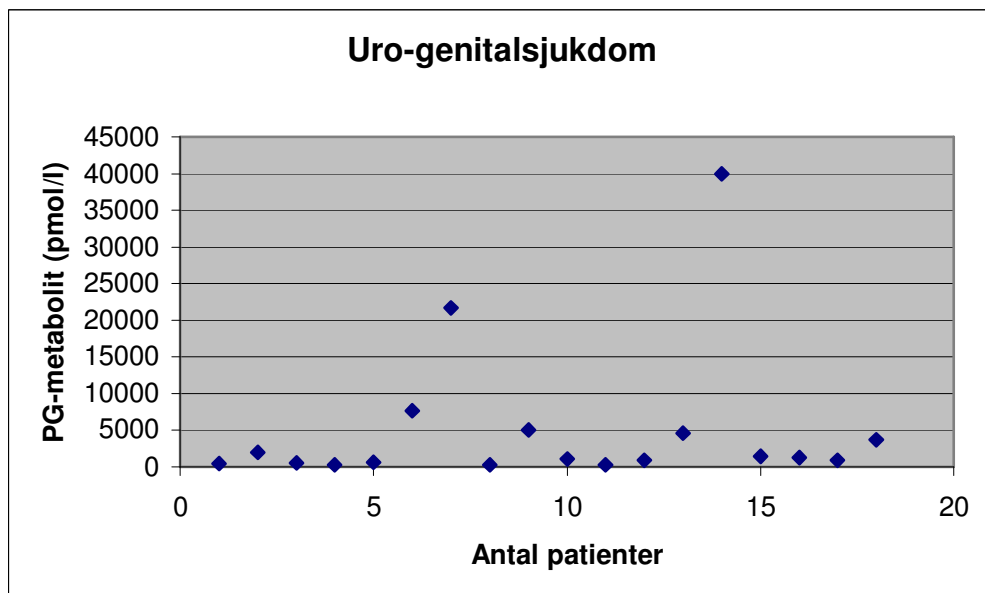
Figur 3. Blodnivåer av 15-keto-13,14-dihydro-PGF_{2α} (PG-metabolit) hos tikar med neoplastiska sjukdomar. De tre neoplasipatienter med kraftigt förhöjda nivåer av PG-metabolit var: neoplastiska förändringar hud/underhud (lipom hud/underhud) med 30 294 pmol/l, neoplastiska förändringar magsäck/ tarm med 11 562 pmol/l och symptom på neoplastisk sjukdom med 11 369 pmol/l.

Övrig sjukdom



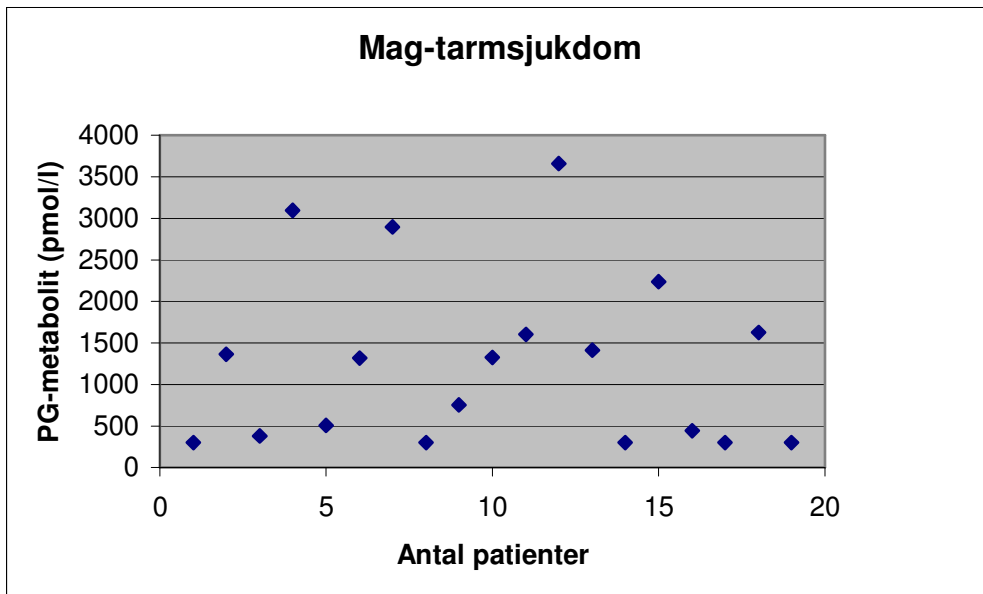
Figur 4. Blodnivåer av 15-keto-13,14-dihydro-PGF_{2α} (PG-metabolit) hos tikar med övrig sjukdom. I gruppen övrig sjukdom är tre värden mycket kraftigt förhöjda: symtom på trötthet (29 263 pmol/l), metaboliska förändringar muskulatur (21 166 pmol/l) och utan diagnos (18 007 pmol/l).

Uro-genitalsjukdom



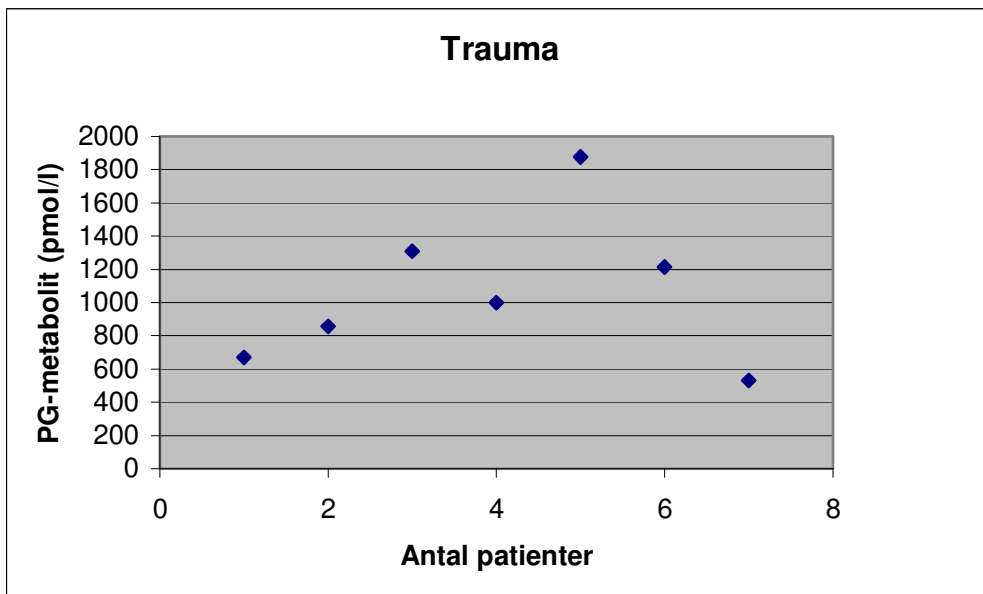
Figur 5. Blodnivåer av 15-keto-13,14-dihydro-PGF_{2α} (PG-metabolit) hos tikar med uro-genitalsjukdomar. De fyra sjukdomar/diagnoser som har höga PG-metabolitnivåer i Uro-genitalgruppen är: akut endometrit/metrit som nyligen valpat 40 000 pmol/l, symtom på polyuri/ polydipsi med 21 665 pmol/l respektive 7666 pmol/l och mucometra med 5008 pmol/l.

Mag-tarmsjukdom



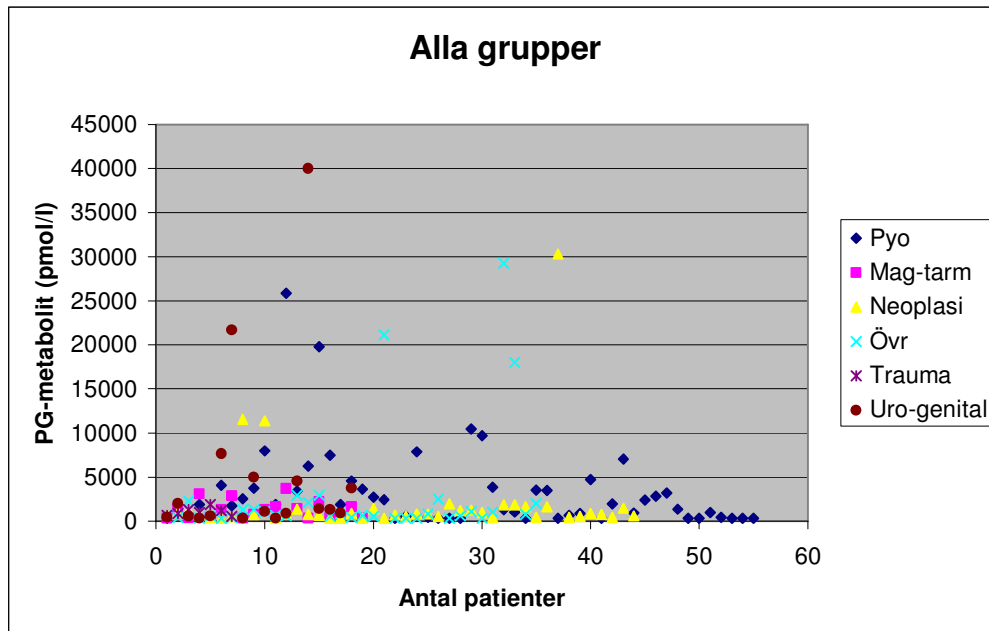
Figur 6. Blodnivåer av 15-keto-13,14-dihydro-PGF_{2α} (PG-metabolit) hos tikar med mag-tarmsjukdom.

Trauma



Figur 7. Blodnivåer av 15-keto-13,14-dihydro-PGF_{2α} (PG-metabolit) hos tikar som råkat ut för trauma.

Alla grupper



Figur 8. Blodnivåer av 15-keto-13,14-dihydro-PGF_{2α} (PG-metabolit) hos samtliga patientgrupper utom dystokier. Pyo= pyometra, Övr= övrig sjukdom.

DISKUSSION

Hos 38 av 55 tikar med pyometra (69%) var PG-metabolitkoncentrationerna måttligt till kraftigt förhöjda. Dock förekom patienter med höga PG-metabolitnivåer även i flera andra sjukdomsgrupper, varför ett ensamt test som mäter PG-metabolitnivån inte kan vara diagnostiskt för pyometra. Att man får förhöjda PG-metabolitnivåer vid pyometra beror bland annat på att sjukdomen oftast är en infektion med Gramnegativa bakterier som leder till frisättning av endotoxiner i cirkulationen (*Hagman et al., 2006B*). Endotoxinerna initierar en systemisk produktion av prostaglandiner, samtidigt som endometriet också producerar prostaglandiner lokalt i livmodern. I en tidigare forskningsstudie av *Hagman et al. (2006A)* uppmättes medelvärde av PG-metabolit i blodet hos 10 tikar med pyometra till 9830 pmol/l. I den här studien var medelvärdet hos pyometratikarna 3241 pmol/l, men även det är kraftigt förhöjda nivåer jämfört med hos friska tikar. Diagnosen pyometra ställdes i den här studien med hjälp av anamnes, klinisk undersökning, ultraljud/röntgen samt inspektion av livmodern *post operativt*. Några få tikar med mucometra, som kliniskt kan vara svårt att särskilja från pyometra, kan i den här studien ha inkluderats i pyometragruppen eftersom inte bakterieodling från livmoderinnehållet eller histopatologisk undersökning utfördes. Mucometra är dock ovanligt i jämförelse med pyometra, så det borde endast röra sig om någon enstaka tik i detta patientmaterial som kan ha fått diagnosen pyometra istället för mucometra. Om så är fallet kan detta vara en orsak till att PG-metabolitkoncentrationerna i denna studie var något lägre än i andra studier (*Hagman et al., 2006A, Hagman et al., 2006B*). Lägre PG-metabolitnivåer kan också bero på patienturvalet eftersom låga koncentrationer även kan fås när endometriet är så gravt skadat att det inte längre kan producera prostaglandiner (*Hughes et al., 1979*). Behandling med Non-steroid anti-inflammatoriska läkemedel (NSAIDs) som hämmar inflammationskaskaden och PG-frisättningen, kan också ha bidragit till att lägre PG-metabolitnivåer uppmättes i detta patientmaterial. Det är dock oklart hur stor del av tikarna i denna forskningsstudie som behandlades med NSAID. Vid kroniska sjukdomar med endotoxinfrisättning som pågått under en längre tid utvecklas också en tolerans mot endotoxin. Forskningsstudier har visat att det inflammatoriska svaret och PG-metabolitkoncentrationen blir mindre efter upprepade endotoxingivningar (*Holst et al., 1993*). Eftersom pyometra är en kronisk sjukdom kan detta också vara en förklaring till att vissa tikar kan ha lägre PG-metabolitnivåer trots uttalad endotoxinemi och inflammation. Det är tidigare visat att endotoxin- och PG-metabolitnivåerna är korrelerade med varandra vid pyometra hos tikar och PG-metabolitnivån har visats vara en pålitlig och känslig markör för endotoxinemi hos flera arter (*Fredriksson, 1984, Aiumlamai, 1990, Hagman, 2006B*). PG-metaboliten är, till skillnad från endotoxiner, mer stabil och har längre halveringstid i plasma, vilket innebär att mätning av PG-metabolit i blodet skulle kunna användas som ett mått på endotoxinfrisättning. Analys av PG-metabolit skulle också i kombination med andra blodparametrar som totalantalet vita blodkroppar fortfarande vara användbart för diagnosticering av allvarlighetsgraden av pyometra om ett snabbt och billigt test utvecklas i framtiden (*Hagman et al., 2006B*).

Resultaten av den här studien visade att PG-metabolitnivåerna var kraftigt förhöjda vid förlossningskomplikationer/dystoki, med värden över 40 000 pmol/l, (figur 1 och 2). Mycket högre värden sågs vid dessa tillstånd jämfört med övriga diagnoser. PG-metabolitnivån i blodet är fysiologiskt mycket kraftigt förhöjd i samband med förlossning (Veronesi *et al.*, 2002, Olsson *et al.*, 2003). Resultaten av forskningsstudien av Olsson *et al.* (2003) visade att PG-metabolitnivån i blodet börjar stiga veckan innan förlossning och att koncentrationen av hormoner som adrenocorticotropt hormon (ACTH) och cortisol är korrelerade till PG-metabolitkoncentrationen. Förklaringen till de höga PG-metabolitnivåerna anses vara att fostret initierar förlossningen genom att producera ACTH (Noakes *et al.*, 2001). Denna fysiologiska ökning av ACTH, i kombination med tikens egenproducerade ACTH (inducerat av stress och smärta) kan också bidra till ökade koncentrationer av PG-metabolit i blodet vid dystoki.

I *neoplasigruppen* fanns ett antal patienter med mycket höga PG-metabolitnivåer. Diagnosen *neoplasia hud/underhud (lipom hud/underhud)* hade en PG-metabolitkoncentration på 30 294 pmol/l (figur 3), vilket kan jämföras med den högsta nivån i pyometragruppen som var 25 877 pmol/l, (figur 1). Även diagnoserna *neoplasia magsäck- tarm* och *symtom på neoplastisk sjukdom* hade patienter med kraftigt förhöjda PG-metabolitnivåer, 11 562 pmol/l respektive 11 369 pmol/l. Kategorin *neoplasia hud/underhud* innefattade även vissa patienter med PG-metabolitnivåer under detektionsgränsen, det vill säga under 300 pmol/l. De låga PG-metabolitnivåerna kan möjligen avspegla hundar med godartade, lokala neoplasier, som inte har spridit sig eller har någon kraftig tillväxt och därmed inte ger någon systemisk påverkan av djuret. Höga PG-metabolitnivåer vid neoplasia kan man å andra sidan tänkas få vid systemiska processer och neoplasier med snabb tillväxt och spridning, vilket har visats i forskningsstudier där man sett en positiv koppling mellan PG-metabolitkoncentrationen i blodet och utvecklingen av cancer (Marnett, 1992). Likaså kan långtidsbruk av NSAIDs minska risken för vissa typer av cancer (Tremblay *et al.*, 1999). För enkelhetens skull har i denna studie snarlika diagnoser förts samman i sjukdomskategorier och som exempel återfinns diagnoser som *hudtumör* och *lipom hud/underhud* i kategorin *neoplastiska förändringar hud/underhud*. I kategorierna *neoplasia magsäck- tarm* och *symtom på neoplastisk sjukdom* fanns bara en patient för vardera diagnosen, varför det är svårt att dra några generella slutsatser om PG-frisättningen vid dessa neoplasityper.

I gruppen *övrig sjukdom* var PG-metabolitnivåerna generellt lindrigt till måttligt förhöjda och hos tre individer mycket kraftigt förhöjda (*symtom på trötthet* (29 263 pmol/l), *metaboliska förändringar muskulatur* (21 166 pmol/l) och *utan diagnos* (18 007 pmol/l)) (figur 4). Samtliga dessa fall är tikar med ospecifika diagnoser, varför det är svårt att utröna orsaken till PG-frisättning. Ett intressant observandum var att 4 av 7 blodgivarhundar hade måttligt förhöjda PG-metabolitnivåer (spann 300-1315 pmol/l). En PG-frisättning kan ha orsakats av subklinisk sjukdom eller kvarstående inflammatorisk reaktion efter övergående sjukdomstillstånd. Om blodgivarna varit helt utan inflammatorisk reaktion hade nivåerna av PG-metabolit varit <300 pmol/l. Dock var WBC inom referensgränserna för friska hundar hos samtliga blodgivarhundar. Analys av PG-metabolit i blodet före blodtappning skulle kunna vara användbart som screening för att kunna undvika risker med att ge blod från donatorer med

inflammationsutveckling (förhöjda PG-metabolitnivåer) till svaga och medtagna hundar i behov av blodgiva.

De fem sjukdomar/diagnoser som hade högst PG-metabolitnivåer i *uro-genitalgruppen* var: akut endometrit (nyligen valpat) >40 000 pmol/l, symtom på polyuri/polydipsi (21 665 pmol/l respektive 7666 pmol/l), mucometra (5008 pmol/l) och akut mastit (4573 pmol/l) (*figur 5*). Uro-genitalgruppen har ett brett spann på uppmätta blodnivåer av PG-metabolit. Den diagnos som tydligt skiljer sig från övriga är *förlossningskomplikation/dystoki*, med kraftigt förhöjda PG-metabolitkoncentrationer och ingen annan diagnos kommer ens i närheten av så höga värden. Hos hundar med diagnosen njursjukdom (4 st)(ej medräknat *symtom på polyuri/polydipsi*) uppmättes måttligt förhöjda PG-metabolitnivåer. Det är dock oklart om dessa hundar precis hade insjuknat eller om sjukdomen pågått en längre tid. Endotoxemi kan orsaka njurskador, vilket gör det svårt att veta om njurskadan i sig var orsaken till de förhöjda PG-metabolitnivåerna.

Trots att tikar oftast drabbas av mastit orsakad av Grampositiva bakterier (*Schäfer-Somi et al., 2003*), som inte ger samma endotoxinfrisättning som Gramnegativa infektioner, var PG-metabolitnivåerna kraftigt förhöjda hos de två tikar som diagnosticerades med akut mastit. Detta kan tänkas bero på att tikar oftast drabbas av mastiter under laktationen och att PG-metabolitnivåerna då fortfarande är höga efter förlossningen, eller på att infektionen hos dessa individer var med Gram-negativa bakterier. I uro-genitalgruppen (undantaget *förlossningskomplikation/dystoki*) ingick ungefär lika många patienter med lindrigt, måttligt som kraftigt förhöjda nivåer av PG-metabolit (Bilaga 1).

I *mag-tarmsjukdomsgruppen* uppmättes de högsta PG-metabolit koncentrationerna vid *diarré, corp al tunntarm* och *kräkning & diarré* (3660 pmol/l, 3096 pmol/l respektive 2894 pmol/l) (*figur 6*). Att tikarna med *corp al* i tunntarmen hade högre nivåer av PG-metabolit i blodet än tikarna med *corp al* i magsäcken (381 pmol/l) kan bero på att en främmande kropp i tunntarmen ger ett mer markant stopp och därmed även större vävnadsskada och utsvämning av endotoxiner i cirkulationen jämfört med vid främmande kroppar i magsäcken då födan oftast kan passera förbi föremålet. Patienter i grupperna *diarré* respektive *kräkning & diarré* är oftast hundar som är hängiga, mår illa, står på begränsat födointag på grund av kräkningarna och/eller diarrén, eller inte får behålla någon mat, vilket kan liknas vid ett svälttillstånd. Svält har visats kunna ge förhöjda nivåer av PG-metabolit i blodet (*Dantzer et al., 1980, Silver and Fowden, 1982*). Mag-tarmstörningar kan också ge förhöjda blodnivåer av PG-metabolit då riktigt dåliga patienter med septisk chock får lågt blodtryck med en omdistribuering av blodtillförseln och en intestinal vasokonstriktion som leder till hypoxi i tarmslemhinnan och villidöd (*Hardie and Rawlings, 1983*). När villi påverkas i tarmen blir den mer permeabel och större mängd endotoxiner absorberas från tarmlumen, vilket i sin tur initierar förhöjda nivåer av PG i blodet. Även stress i samband med sjukdom kan ge ökad frisättning av PG då ACTH utsöndras från hypofysen vid stress. Att ACTH ger förhöjda PG-metabolit koncentrationer i blodet, kan ske vid exogen tillförsel (*Razdan, 2003*) såväl som endogen produktion (*Tsuma, 1995, Tsuma et al., 1995*). Forskningsstudier med suggor har visat att fasta/svält leder till förhöjda blodnivåer av PG-metabolit i blodet (*Dantzer et al., 1980*). En ren frustration över att inte få mat ger en ökning av ACTH och därmed även PG-frisättning (*Dantzer et al., 1980*). Svält ger även en

ökning av fria fettsyror, triglycerider och fosfolipider i blodet, vilket leder till en ökad koncentration av arachidonsyra, som är en prekursor för PG (*Silver and Fowden, 1982*). PG-metabolitkoncentrationerna i mag-tarmgruppen är av varierande nivåer (spann 300-3660 pmol/l), men gruppens maxvärden nådde ej samma höga nivåer som i de andra grupperna.

Traumapatienterna hade generellt måttligt förhöjda PG-metabolitnivåer (spann 532-1878 pmol/l) vilket kan förklaras av en akut skada som leder till vävnadsskada/död och igångsättande av inflammationskaskaden med bildande av PG.

Sammanfattningsvis gav många olika sjukdomar förhöjda PG-metabolitnivåer i blodet. Analys av PG-metabolitkoncentrationen kan således inte som enda test särskilja tikar med pyometra från de med andra sjukdomar. PG-metabolitanalysen kan däremot vara till prognostisk och diagnostisk nytta i kombination med andra blodanalyser, eller för att särskilja mucometra från pyometra hos tik med vätskefylld livmoder (*Hagman et al., 2006B*). Analysen kan också vara användbar för att utesluta pågående inflammatorisk reaktion eller subklinisk sjukdom hos potentiella bloddonatorhundar. Ytterligare studier med ett större patientmaterial där man tittar på frisättningen av PG-metabolit, eventuellt i kombination med andra hematologiska och biokemiska parametrar, behövs för att utförligare kunna bedöma möjliga framtida prognostiska och diagnostiska användningar av PG-metabolitanalysen för andra sjukdomar än pyometra.

TACK

Ett stort tack till

Ragnvi Hagman, min handledare, som med stor omsorg och entusiasm har hjälpt mig med examensarbetet

Hans Kindahl, som analyserat PG-metabolit i blodproverna och bidragit med fakta, tips och idéer samt korrekturläsning av arbetet

Mikael Hovberg, för teknisk support dygnet runt och allmänt stöttande

Referenslista

- Aiumlamai, S., Fredriksson, G., Kindahl, H., Edqvist, L.-E., Kulander, L., Eriksson, Ö. 1990. Endotoxin concentrations in the blood following intravenous injection and effect on prostaglandin F_{2α} release, calcium and bile acids in goats. *Res Vet Sci*, 48, 190-195.
- Aiumlamai, S., Kindahl, H., Fredriksson, G., Edqvist, L.-E., Kulander, L., Eriksson, Ö. 1990. A role of endotoxins? I. In induced ruminal acidosis in calves. *Acta Vet Scand* 33,117-127
- Aiumlamai, S., Kindahl, H. 1990. Clinical and blood biochemical changes during induction of endotoxemia in heifers. *Acta Vet Scand*, 31, 504-504
- Arora, N., Sandford, J., Browning, G.F, Sandy, J. R., Wright, P.J. 2006. A model for cystic endometrial hyperplasia/pyometra complex in the bitch. *Theriogenology* 66, 1530-1536
- Bottoms, G.D., Johnson, M.A., Roesel, O.F. 1983. Endotoxin-induced hemodynamic changes in dogs: Role of thromboxane and prostaglandin I₂. *Am J Vet Res*, 44, 1497-1500
- Børresen, B. 1975. Microbial, immunological and toxicological aspects of canine pyometra. *Acta Vet Scand* 1977, 18, 569-571
- Dantzer, R., Arnouf, M., Mormede, P. 1980. Effects of frustration on behaviour and plasma corticosteroid levels in pigs. *Physiol Behav* 24, 1-4
- De Bosschere, H., Ducatelle, R., Vermerisch, H., Van Den Broeck, W., Coryn, M. 2001. Cystic endometrial hyperplasia- pyometra complex in the bitch: should the two entities be disconnected? *Theriogenology* 55,1509-1519
- De Schepper, J., Van Der Stock, J., Capiiau, E. 1987. The characteristic pattern of aminotransferase and alanine aminotransferase in the bitch with the cystic hyperplasia-pyometra complex: Effect of medical or surgical treatment. *Vet Res Commun*, 11, 66-75
- Dow, C.. 1957. The cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in the bitch. *The Vet Rec* 69, 1409-1414
- Dow, C. 1958. The cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in the bitch. *The Vet Rec* 69, 1102-1110
- Egenvall, A., Hagman, R., Bonnett, B.N., Hedhammar, Å., Olsson, P., Lagerstedt, A.-S., 2001. Breed risk of pyometra in insured dogs in Sweden. *J Vet Int Med* 15, 530-538
- Fidler, I.J, Brodey, R.S., Howson, A.E., Cohen, D. 1966. Relationship of estrous irregularity, pseudopregnancy, and pregnancy to canine pyometra. *J Am Vet Med Assoc*, 149, 1043-1046

- Fransson, B.A. 2003. Systemic inflammatory response in canine pyometra. *Acta Univ Agric Sueciae vet* 167, 9-48
- Fransson, B., Lagerstedt, A.-S., Hellmén, E. and Jonsson, P. 1997. Bacteriological findings, blood chemistry profile and plasma endotoxin levels in bitches with pyometra or other uterine diseases. *J Vet Med A*, 44, 417-426
- Fredriksson, G. 1984. Some reproductive and clinical aspects of endotoxins in cows with special emphasis on the role of prostaglandins. *Acta Vet Scand*, 25, 365-377
- Granström, E., Kindahl, H. 1982. Radioimmunoassay of the major plasma metabolite of PGF_{2α}, 15-Keto-13,14-dihydro- PGF_{2α}. *Meth Enzymol*, 86, 320-339
- Hagman, R., Kindahl, H., Fransson, B.A., Bergström, A., Stöm Holst, B., Lagerstedt, A.-S. 2006A. Differentiation between pyometra and cystic endometrial hyperplasia/mucometra in bitches by prostaglandin F_{2α} metabolite analysis. *Theriogenology* 66, 198-206
- Hagman, R., Kindahl, H., Lagerstedt, A.-S. 2006B. Pyometra in bitches induces elevated plasma endotoxin and prostaglandin F_{2α} metabolite levels. *Acta Vet Scand*, 47, 55-68
- Hardie, E.M., Rawlings, C.A. 1983. Septic shock. *Comp Cont Edu Pract*, 5, 369-375
- Hardie, E.M. 1995. Life-threatening bacterial infection. *Comp Cont Edu Pract*, 17, 763-775
- Hardy, R.M., Osborne, C.A. 1974. Canine pyometra: Pathophysiology, diagnosis and treatment of uterine and extra-uterine lesions. *J Am Anim Hosp Assoc*, 10, 245-267
- Haubro Andersen, P. 1992. Bakterielle toksiner i den veterinære klinik. *Dansk Veterinærtidssk*, 75, 809-815
- Heap, R.B., Poyser, N.L. 1975. Prostaglandins in pyometrial fluid from the cow, bitch and ferret. *Br J Pharmac*, 55, 515-519
- Holst, H., Edqvist, L.-E., Kindahl, H. 1993. Reduced response to intravenous endotoxin injections following repeated oral administration of endotoxin in the pig. *Acta Vet Scand* 34, 405-419
- Hughes, J.P., Stabenfelt, G.H., Kindahl, H., Kennedy, P.C., Edqvist, L.-E., Neeley, DP. 1979. Pyometra in the mare. *J Reprod Fertil*, 27, 321-9
- Kindahl, H. 1980. Prostaglandin biosynthesis and metabolism. *J Am Vet Med Assoc* 176,1173
- Kindahl, H., Edqvist, L.-E., Bane, A., Granström, E. 1976. Blood levels of progesterone and 15-keto-13,14-dihydro-prostaglandin F_{2α} during the normal oestrus cycle and early pregnancy in heifers. *Acta endocrinol*, 82, 134-148

- Kindahl, H., Odensvik, K., Aiumlamai, S., Fredriksson, G. 1992. Utero-ovarian relationships during the bovine post-partum period. *Anim Reprod Sci*, 28, 363-369
- Marnett, L.J. 1992. Aspirin and the potential role of prostaglandins in colon cancer. *Cancer res* 52, 557-5589
- Mc Anulty, J.F. 1982. Septic chock in the dog: A Review. *J Am Anim Hosp Assoc*, 19, 827-836
- Miyamoto, T. 1993. Changes in cytokine activities and other parameters in experimentally induced endotoxin shock in dogs. *Jpn J Vet Res* 41, 32
- Nelson, R.W., Feldman, E.C. 1986. Pyometra. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 16, 561-575
- Niskanen, M., Thrusfield, M.V. 1998. Associations between age, parity, hormonal therapy and breed, and pyometra in Finnish dogs. *The Vet Rec*, 31, 493-498
- Noakes, D.E., Parkinson, T.J., England, G.C.W. 2001. *Arthur's Veterinary Reproduction and Obstetrics 8ed, Saunders, China, pp. 155-161*
- Nomura, K. 1984. Clinical signs, intrauterine bacteria and plasma progesterone level in bitches with pyometra. *J Jpn Vet Med Assoc* 37, 83-89
- Nomura, K., Yoshida, K., Funahashi, H., Shimada, Y. 1988. The possibilities of uterine infection of *Escherichia coli* inoculated into the vagina and development of endometritis in bitches. *Jpn J Anim Reprod* 34, 199-203
- Olsson, K., Bergström, A., Kindahl, H., Lagerstedt, A.-S. 2003. Increased plasma concentrations of vasopressin, oxytocin, cortisol and the prostaglandin F_{2α} metabolite during labour in the dog. *Acta Physiol Scand*, 179, 281-287
- Razdan, P. 2003. Stress and early pregnancy in sows. Effect on endocrinology, ova transport and embryo development. *Doctoral dissertation. Acta Univ Agric Sueciae vet* 153, 11-34
- Sandholm, M., Vasenius, H., Kivistö, AK. 1975. Pathogenesis of canine pyometra. *J Am Vet Med Assoc*, 167, 1006-1010
- Schoon, H.A., Schoon, D. und Nolte, I. 1992. Untersuchungen zur pathogenese des "Endometritis-Pyometra-Komplexes" der hündin. *J Vet Med A* 39, 43-56
- Schäfer-Somi, S., Spergser, J., Breitenfellner, J., Aurich, J.E. 2003. Bacteriological status of canine milk and septicemia in neonatal puppies –a retrospective study. *J Vet Med Series B*, 50, 343-346
- Silver, M., Fowden, A.L. 1982. Uterine prostaglandin F metabolite production in relation to glucose availability in late pregnancy and a possible influence of diet on time of delivery in the mare. *J Reprod Fertil, suppl* 32, 511-519
- Teunissen, G.H.B. 1952. The development of endometritis in the dog and the effect of oestradiol and progesterone on the uterus. *Acta endocrinol* 9, 407-420

- Tremblay, C., Doré, M., Bochsler, P.N., Sirois, J. 1999. Induction of prostaglandin G/H synthase-2 in a canine model of spontaneous prostatic adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 91, 1398-1403
- Tsuma, V.T. 1995. Clinical and endocrine studies in primiparous sows. Effect of weaning during lactation and group housing and fasting during early pregnancy. *Swe Univ Agric Sci*, 23-30
- Tsuma, V.T., Einarsson, S., Madej, A., Kindahl, H., Lundheim, N. 1995. Effect of food deprivation during early pregnancy on endocrine changes in primiparous sows. *Swe Univ Agric Sci*, 1-17
- Tsumagari, S., Ishinazaka, T., Kamata, H., Ohba, S., Tanaka, S., Ishii, M., Memon, M.A. 2005. Induction of canine pyometra by inoculation of *Escherichia coli* into the uterus and its relationship to reproductive features. *Anim Reprod Sci* 87, 301-308
- Vandeplassche, M., Coryn, M., De Schepper, J. 1991. Pyometra in the bitch: Cytological, bacterial, histological and endocrinological characteristics. *Vlaams Diergeneeskd Tijdschr*, 60, 207-211
- Veronesi, M.C., Battocchio, M., Marinelli, L., Faustini, M., Kindahl, H., Cairoli, F. 2002. Correlations among body temperature, plasma progesterone, cortisol and prostaglandin F_{2α} of the periparturient bitch. *J Vet Med A*, 49, 264-268

BILAGA 1

Tabell 1

PG-metabolitnivå och WBC/LPK hos patienter med pyometra.

Pyometra	PG	WBC/LPK	PG	WBC/LPK	PG	WBC/LPK
	25 877	ua	19 810		10 482	ua
	9686	25,5*	7976		7492	33,99
	7851	ua	7043	33,2*	6220	19,34
	4726		4535		4078	
	3862	ua	3748		3614	14,6*
	3506	24,89	3466	37,83	3420	27,79
	3175	14,5*	2807	19*	2724	29,4*
	2564		2441	15,2*	2365	21,6*
	1931	ua	1906		1905	
	1871	ua	1869	19,96	1710	
	1357	ua	1283		1044	ua
	986		912	ua	849	33,3*
	734	ua	641		535	
	454	16,9*	453		424	
	301	ua	300		300	
	300		300		300	
	300	26,9*	300	ua	300	ua
	300	ua	300	ua	300	ua
	300	ua				

Tabell 1. Diagnos och blodnivå av 15-keto-13,14-dihydro-PGF_{2α} (PG-metabolit) för samtliga hundar i studien, samt totalantal vita blodkroppar (WBC eller LPK) i de fall dessa är analyserade. Värden inom referensramen för vita blodkroppar är utmärkta ua. Värden med * efter anger LPK, övriga värden WBC.

PG= uppmätta PG-metabolitvärden i pmol/l.
WBC x10⁹/l. Referensvärde (5,50-16,90)x10⁹/l
LPK x10⁹/l. Referensvärde (5,2-14,1) x10⁹/l

Tabell 2

PG-metabolitnivå och WBC/LPK hos patienter med neoplasi.

Neoplasi	PG	WBC/LPK	PG	WBC/LPK	PG	WBC/LPK
Hemangiosarkom	694	ua				
Leukemi/ leukos	949					
Lungmetastaser	1233					
Malignt lymfom	1193		687		548	ua
	300					
Mastocytom	888		369			
Neoplastiska förändringar hud/underhud	30 294		1829		1250	

	801		300	ua	300	ua
Neoplastiska förändringar lever	782		510			
Neoplastiska förändringar magsäck/ tarm	11 562					
Osteosarkom	759					
Symtom på neoplastisk sjuk	11 369					
Tumör i juver	1948		1 826		1609	
	1470		1422		950	
	840		1607		442	
	744					
	719		542		565	
	449	ua	362		428	
	300		300	ua	300	ua
Tumör livmoder	848					
Tumör i urinblåsa	1358	ua				

Tabell 2. Diagnos och blodnivå av 15-keto-13,14-dihydro-PGF_{2α} (PG-metabolit) för samtliga hundar i studien, samt totalantal vita blodkroppar (WBC eller LPK) i de fall dessa är analyserade. Värden inom referensramen för vita blodkroppar är utmärkta ua. Värden med * efter anger LPK, övriga värden WBC.

PG= uppmätta PG-metabolitvärden i pmol/l.
WBC x10⁹/l. Referensvärde (5,50-16,90)x10⁹/l
LPK x10⁹/l. Referensvärde (5,2-14,1) x10⁹/l

Tabell 3

PG-metabolitnivå och WBC/LPK hos patienter med övriga sjukdomar.

Övriga sjukdomar	PG	WBC/LPK	PG	WBC/LPK	PG	WBC/LPK
Akut pankreatit	690					
Analsocksinfektion	359	ua				
Ascites	2271					
Blodgivare	1315		1281		1099	
	622	ua	356		300	ua
	300					
Blödn till bukhåla. Avl	655	ua				
DCM	603	ua				
Diabetes mellitus	2934					
Dyspné	2104	21,68				
Ehrlichia	2954					
Epileptiforma kramper	538	ua				
Feber	829		416	ua		
Feber, akut uveit	641					
Förstorade submandibulära lymfkörtlar	556					
Metaboliska förändringar i muskulatur	21 166					
Non-regenerativ anemi. Avl	300	ua				
Ormbett	300		300			
Rävsbete	803	ua				
Symtom på förgiftning	2471					
Symtom på infektionssjukdom	300	ua				

Symtom på neurologisk sjuk	594	ua		
Symtom på sjuk utan fastställd orsak bukvägg/ bäckenhåla. Nyligen kastr.	1063			
Symtom på sjuk utan fastställd orsak hud/ underhud	1004		300	
Symtom på sjuk utan fastställd orsak luftvägar	534			
Symtom på trötthet	29 263	ua	2282	
Utan diagnos	18 007			
Vestibularissyndrom	780	ua		
Ytlig akut pyodermi, klåda	1996	ua		

Tabell 3. Diagnos och blodnivå av 15-keto-13,14-dihydro-PGF_{2α} (PG-metabolit) för samtliga hundar i studien, samt totalantal vita blodkroppar (WBC eller LPK) i de fall dessa är analyserade. Värden inom referensramen för vita blodkroppar är utmärkta ua. Värden med * efter anger LPK, övriga värden WBC.

PG= uppmätta PG-metabolitvärden i pmol/l.
WBC x10⁹/l. Referensvärde (5,50-16,90)x10⁹/l
LPK x10⁹/l. Referansvärde (5,2-14,1) x10⁹/l

Tabell 4

PG-metabolitnivå och WBC/LPK hos patienter med uro-genitalsjukdomar.

Uro-genitalsjukdomar	PG	WBC/LPK	PG	WBC/LPK	PG	WBC/LPK
Akut cystit (livmoder)	884	19,3				
Akut mastit	4573	17,79	3730	2,6*		
Akut endometrit/metrit,nyss valpat	>40 000					
Förlossningskomplikation/ dystoki	>40 000		>40 000		>40 000	
	>40 000		>40 000		38 055	
	17 979		12 546		8720	
	7871					
Kron infl tillstånd njure/ uretär	1413					
Kongenitalt inguinalbräck, urinsten	1297	ua				
Mucometra	5008					
Njure/ uretär	300					
Symtom pu/ pd	21 665		7666		1983	ua
	612		542		430	ua
	300		300			
Äggstockscysta	902					
Övr toxisk nefros	1095					

Tabell 4. Diagnos och blodnivå av 15-keto-13,14-dihydro-PGF_{2α} (PG-metabolit) för samtliga hundar i studien, samt totalantal vita blodkroppar (WBC eller LPK) i de fall dessa är analyserade. Värden inom referensramen för vita blodkroppar är utmärkta ua. Värden med * efter anger LPK, övriga värden WBC.

PG= uppmätta PG-metabolitvärden i pmol/l.

Tabell 5

PG-metabolitnivå och WBC/LPK hos patienter med mag-tarmsjukdomar.

Mag- tarmsjukdomar	PG	WBC/LPK	PG	WBC/LPK	PG	WBC/LPK
Akut gastrit	300	ua				
Akut gastroenterit	1602		1364	ua		
Corp al magsäck	381	ua				
Corp al tunntarm	3096					
Diarré	3660	ua	506			
Kräkning	1413	ua	1319	ua		
Kräkning & diarré	2894	ua	1628		444	
	300	ua				
Magsäcksomvridning	2242		300		300	
Parodontit	754					
Symtom på magsmärtor	1324					
Tandsten	607		597		300	

WBC x10⁹/l. Referensvärde (5,50-16,90)x10⁹

LPK x10⁹/l. Referensvärde (5,2-14,1) x10⁹

Tabell 5. Diagnos och blodnivå av 15-keto-13,14-dihydro-PGF_{2α} (PG-metabolit) för samtliga hundar i studien, samt totalantal vita blodkroppar (WBC eller LPK) i de fall dessa är analyserade. Värden inom referensramen för vita blodkroppar är utmärkta ua. Värden med * efter anger LPK, övriga värden WBC.

PG= uppmätta PG-metabolitvärden i pmol/l.

WBC 10⁹/l. Referensvärde (5,50-16,90)x10⁹/l

LPK x10⁹/l. Referensvärde (5,2-14,1) x10⁹/l

Tabell 6

PG-metabolitnivå och WBC/LPK hos patienter som råkat ut för trauma.

Trauma	PG	WBC/LPK	PG	WBC/LPK	PG	WBC/LPK
Bitsår	1001	ua				
Korsbandsskada	1216					
Kompl till op	532					
Tandfraktur	1309		859		669	ua
Vulnus morsum	1878	ua				

Tabell 6. Diagnos och blodnivå av 15-keto-13,14-dihydro-PGF_{2α} (PG-metabolit) för samtliga hundar i studien, samt totalantal vita blodkroppar (WBC eller LPK) i de fall dessa är analyserade. Värden inom referensramen för vita blodkroppar är utmärkta ua. Värden med * efter anger LPK, övriga värden WBC.

PG= uppmätta PG-metabolitvärden i pmol/l.

WBC x10⁹/l. Referensvärde (5,50-16,90)x10⁹/l

LPK x10⁹/l. Referensvärde (5,2-14,1) x10⁹/l