



Sveriges lantbruksuniversitet  
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin  
och husdjursvetenskap**  
Institutionen för kliniska vetenskaper

# Prognostiska markörer vid kirurgisk behandling av pyometra hos hund

*Mattias Jämtner*

*Uppsala  
2018*

*Examensarbete 30 hp inom veterinärprogrammet*

*ISSN 1652-8697  
Examensarbete 2018:02*



# Prognostiska markörer vid kirurgisk behandling av pyometra hos hund

## Prognostic markers in surgically treated canine pyometra

*Mattias Jämtner*

**Handledare:** *Ragnvi Hagman, institutionen för kliniska vetenskaper*

**Biträdande handledare:** *Ulf Emanuelsson, institutionen för kliniska vetenskaper*

**Examinator:** *Ann Pettersson, institutionen för kliniska vetenskaper*

*Examensarbete i veterinärmedicin*

**Omfattning:** 30 hp

**Nivå och fördjupning:** Avancerad nivå, A2E

**Kurskod:** EX0830

**Utgivningsort:** Uppsala

**Utgivningsår:** 2018

**Delnummer i serie:** Examensarbete 2018:02

**ISSN:** 1652-8697

**Elektronisk publicering:** <http://stud.epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** *pyometra, peritonit, sjukhusvistelse, komplikation, mortalitet, kirurgi, prognostisk, markör*

**Key words:** *pyometra, peritonitis, hospitalization, complication, mortality, surgery, prognostic, marker*

Sveriges lantbruksuniversitet

Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Institutionen för kliniska vetenskaper



## **SAMMANFATTNING**

Pyometra är en av de vanligaste sjukdomarna hos intakta tikar. Sjukdomen har ibland dödlig utgång och sjukdomsförloppet kan kompliceras av peritonit och systemiska effekter av infektion och inflammation vilket medför sämre prognos. Det är därför angeläget att identifiera tikar i riskzonen så tidigt som möjligt i sjukdomsförloppet. Syftet med denna studie var att identifiera prognostiska markörer för peritonit, morbiditet och mortalitet vid pyometra hos hund, samt att kartlägga förekomst av vanliga fynd som kan underlätta vid diagnostik av sjukdomen.

I denna retrospektiva studie av 862 tikar med pyometra noterades förekomst av ett flertal preoperativa anamnesticiska, kliniska och laborativa fynd, och associationer mellan dessa variabler och förekomsten av peritonit, förlängd postoperativ djursjukhusvistelse respektive mortalitet vid kirurgisk behandling av pyometra undersöktes.

Kirurgisk behandling av pyometra utfördes på 773 av tikarna. Av dessa hade 14,2 % peritonit, 7,9 % förlängd postoperativ djursjukhusvistelse definierat som tre dygn eller mer, och mortaliteten var 2,1 %.

Ett flertal prognostiska markörer för peritonit vid pyometra identifierades i denna studie, varav förekomst av diarré, livmoderförstoring, toxiska neutrofiler, normal/hög hematokrit och stegrat alkalisk fosfatas (ALP), laktat och CRP inte tidigare rapporterats vara associerade med förekomst av peritonit. Nya prognostiska markörer för förlängd postoperativ djursjukhusvistelse efter kirurgisk behandling som identifierades var förekomst av toxiska neutrofiler och stegrat ALP. Ett flertal prognostiska markörer för mortalitet vid pyometra kunde identifieras vilka inkluderade nedsatt allmäntillstånd, avvikande slemhinnefärg, avvikande slemhinnefärg, kräkning, diarré, dehydrering, leukopeni, neutropeni, avvikande glukos, förhöjt kreatinin och förhöjt laktat.

Förekomst av stavkärniga neutrofiler och förhöjt C-reaktivt protein (CRP) hos cirka 70 %, förekomst av toxiska neutrofiler och förhöjt laktat hos 25–30 % och livmoderförstoring hos nära 90 % av undersökta tikar var nya diagnostiska fynd som gjordes i studien.

Resultaten från studien kan bidra till diagnosticering av sjukdomen och tidig identifikation av hundar med ökad risk för komplikationer, vilket ger förutsättningar för optimering av behandling och därmed förbättrad prognos.

## **SUMMARY**

Pyometra is one of the most common diseases in intact bitches. The disease may be fatal and progression of the disease can be further complicated by peritonitis or systemic effects of infection or inflammation. Early identification of bitches at risk for complications is therefore important. The purpose of this study was to identify prognostic markers for peritonitis, morbidity and mortality in canine pyometra. Another aim was to further describe the presence of common findings in bitches with the disease.

History and preoperative clinical and laboratory data were retrospectively investigated in 862 bitches with pyometra, and associations between the variables and peritonitis, prolonged post-operative hospitalization and mortality in surgically treated dogs were analyzed.

Variables of possible diagnostic value which have not been described previously were discovered, and several new prognostic markers for peritonitis, prolonged post-operative hospitalization and mortality were identified.

In clinical practice the results of this study may facilitate diagnosis and an earlier identification of bitches at risk for complications, which in turn will aid in the optimization of treatments and subsequently improved prognosis.

# INNEHÅLL

Inledning.....	1
Litteraturoversikt.....	1
Etiologi och patogenes .....	1
Klinisk bild.....	2
Sjukdomsdebut.....	2
Kliniska sjukdomstecken.....	2
Hematologi och biokemi .....	2
Diagnostik .....	3
Behandling .....	3
Komplikationer och prognostiska markörer.....	3
Peritonit.....	3
Komplikationer som följd av infektion och inflammation.....	4
Förlängd postoperativ djursjukhusvistelse .....	4
Markörer för mortalitet.....	4
Material och metoder.....	5
Utformning av studien och datainsamling.....	5
Undersökta variabler .....	5
Anamnestiska uppgifter.....	5
Kliniska observationer.....	5
Hematologiska och biokemiska data .....	6
Statistisk analys .....	7
Gruppering vid statistisk analys .....	7
Litteratursökning .....	8
Resultat.....	8
Antal, ras, ålder och typ av behandling.....	8
Sjukdomsutveckling.....	8
Förekomst av anamnestiska och kliniska fynd.....	9
Förekomst av hematologiska och klinisk kemiska fynd.....	10
Mortalitet och komplikationer.....	11
Associationsanalyser .....	12
Peritonit.....	12
Förlängd postoperativ djursjukhusvistelse .....	14
Mortalitet.....	16
Diskussion .....	18
Peritonit.....	18
Förlängd postoperativ djursjukhusvistelse .....	19
Mortalitet.....	19
Sjukdomsutveckling .....	21
Förekomst av anamnestiska, kliniska och laborativa fynd.....	21
Felkällor .....	22
Konklusion .....	22
Referenser.....	23





## INLEDNING

Pyometra är en av de vanligaste sjukdomarna bland intakta tikar (Egenvall *et al.*, 2001; Whitehead, 2008). Sjukdomen är vanligast i och efter medelåldern och 19–24 % av alla tikar insjuknar innan 10 års ålder (Egenvall *et al.*, 2001; Jitpean *et al.*, 2012). Andelen som drabbas är i vissa raser över 50 %, vilket tyder på att en viss genetisk predisposition kan föreligga (Niskanen & Thrustfield, 1998; Egenvall *et al.*, 2001; Igna *et al.*, 2011; Jitpean *et al.*, 2012; Gibson *et al.*, 2013).

Obehandlad har sjukdomen dödlig utgång och trots att prognosen vid adekvat behandling generellt är god är det också vanligt att hundar avlivs i samband med att diagnosen ställs. Orsaker till detta kan vara hög ålder, andra sjukdomar och/eller ekonomiska begränsningar. Den totala mortaliteten (case fatality rate) har rapporterats vara cirka 10 %, och 1,3 % hos tikar som behandlas kirurgiskt (Jitpean *et al.*, 2014a). Högre mortalitet på 3,8–26,7 % vid kirurgisk behandling har rapporterats i andra studier (Fransson *et al.*, 2007; Hagman *et al.*, 2007; Küplülü *et al.*, 2009). Allvarliga komplikationer till pyometra så som peritonit och sepsis förknippas med ökad mortalitet (Jitpean *et al.*, 2014a). Korrekt diagnos och tidig identifikation av hundar med ökad risk för komplikationer och dålig prognos är essentiellt för ett gott behandlingsresultat.

Målet med denna studie är att undersöka prognostiska markörer som enkelt kan användas i klinisk verksamhet, med fokus på markörer för ökad mortalitet och komplikationer i form av peritonit och som ger förlängd postoperativ djursjukhusvistelse. Ett ytterligare mål är att vidare undersöka andelen tikar med förekomst av olika anamnestiska uppgifter, kliniska sjukdomstecken och blodprovförändringar vid pyometra, i syfte att underlätta vid diagnostik av sjukdomen.

## LITTERATURÖVERSIKT

### Etiologi och patogenes

Pyometra definieras som en infektion i livmodern med ackumulation av purulent material (Børresen, 1975; Sandholm *et al.*, 1975). Sjukdomen har multifaktoriell etiologi varav bakteriell infektion i kombination med hormonell påverkan på livmodern utgör viktiga komponenter (Teunissen, 1952; Dow, 1958; 1959a; Hardy & Osborne, 1974; Sandholm *et al.*, 1975).

Pyometra debuterar vanligen i diöstrus när livmodern står under progesteronpåverkan, oftast inom 12 veckor från senaste avslutade löp (Dow, 1958; De Bosschere *et al.*, 2001; Jitpean *et al.*, 2014a). Progesteron stimulerar proliferation av körtlar i endometriet och ökad sekretion, minskar myometriekontraktilitet och dämpar livmoderns lokala immunförsvar (Teunissen, 1952; Sugiura *et al.*, 2004). Det har också visats att *Escherichia coli* (*E. coli*) binder starkare till endometriet under progesteronpåverkan (Sandholm *et al.* 1975). Progesteronets effekt på livmoderslemhinnan är kumulativ, och kan leda till utveckling av cystisk endometriehyperplasi (CEH) (Dow, 1958; 1959a). CEH anses av många vara ett förstadium till pyometra då båda tillstånden induceras av progesteron och CEH i regel föregår pyometra vid experimentell induktion, men de två tillstånden kan också förekomma oberoende av varandra (Dow, 1958; Dow 1959a; De Bosschere *et al.*, 2001). Sammantaget leder progesteronets effekter på livmodern till en gynnsam miljö för bakteriell tillväxt, och därmed utveckling av pyometra. Närvaron av östrogen under östrus kan bidra till utveckling av pyometra genom att förstärka effekten av progesteron, men till skillnad från progesteron kan östrogen inte inducera pyometra på egen hand (Dow, 1958; 1959a).

*Escherichia coli* är den vanligast isolerade bakterien från livmödrar med pyometra och förekomsten har rapporterats som 55-90 %. *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Edwardsiella spp.* med flera förekommer i mindre utsträckning (Dow, 1958; Sandholm *et al.*, 1975; Fransson *et al.*, 1997; Hagman & Greko, 2005; Coggan

*et al.* 2008; K p l  *et al.*, 2009; Enginler *et al.*, 2014; Sant'Anna *et al.*, 2017). De flesta av dessa bakterier utg r normalflora i vagina hos tikar och n r livmodern ascenderande genom cervix, men även hematogent ursprung kan förekomma (Davidson, 2014).

Vid infektion med Gramnegativa bakterier finns risk för endotoxinemi, vilket orsakar mycket av den systemiska påverkan som förekommer vid pyometra (B rresen, 1975; De Schepper, 1987; Brady & Otto, 2001). Även infektion med Grampositiva bakterier kan ge systemiska och potentiellt livshotande effekter vid sjukdomen, och ett jämförbart systemiskt inflammationssvar (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) hos tikar med pyometra ses vid Gramnegativ infektion och Grampositiv infektion (Sant'Anna *et al.*, 2017).

## **Klinisk bild**

### **Sjukdomsdebut**

Pyometra drabbar huvudsakligen medelålders till äldre tikar med en medelålder vid sjukdomsdebut på 6,5 – 9,9  r, men kan inträffa redan i samband med första l pet (Niskanen & Thrustfield, 1998; Egenvall *et al.*, 2001; Hagman *et al.*, 2006; Fransson *et al.*, 2007; Whitehead, 2008; Hagman *et al.*, 2011; Igna *et al.*, 2011; Jitpean *et al.*, 2012; Gibson *et al.*, 2013; Jitpean *et al.*, 2014a).

Rasskillnader i medelålder vid sjukdomsdebut har rapporterats (Egenvall *et al.*, 2001).

### **Kliniska sjukdomstecken**

Vanliga sjukdomstecken som förekommer hos >50 % av tikar med pyometra inkluderar vaginal flytning, partiell eller total anorexi, nedsatt allmäntillstånd, polyuri och polydipsi (Jitpean *et al.*, 2014a). Andra vanligt förekommande sjukdomstecken  r kräkning, diarré, feber eller hypotermi, dehydrering, viktnedgång, buksmärta, palpabel livmoder, bleka eller hyperemiska slemhinnor och h lta (B rresen, 1979; Mateus & Eilts, 2010; MacPhail, 2013; Jitpean *et al.* 2014a; Davidson, 2014)

### **Hematologi och biokemi**

I en tidigare studie av 356 tikar med pyometra rapporterades vid det första preoperativa blodprovet leukocytos, neutrofil, monocytos och anemi hos cirka hälften av dem (Jitpean *et al.*, 2014a). I samma studie förekom hos 10–37 % av tikarna stavkärniga neutrofiler, förhöjd alkalisk fosfatas (ALP), förhöjda gallsyror och förhöjt laktat. Toxiska neutrofiler, leukopeni, neutropeni, monocytopeni, förhöjt blood urea nitrogen (BUN), förhöjt kreatinin, hyper- och hypoglykemi förekom hos en mindre andel, f rre än 10 %.

Andra förändringar som beskrivits i litteraturen  r hyperproteinemi, hyperglobulinemi, elektrolyttrubbningsr vid allvarlig kräkning/diarré (MacPhail, 2013), och hypoalbuminemi (Enginler *et al.*, 2014).

Vidare har flera studier visat förhöjda koncentrationer av C-reaktivt protein (CRP) i blodet hos tikar med pyometra, men hur vanligt förhöjt CRP  r hos tikar med sjukdomen har inte beskrivits (Fransson *et al.*, 2004; 2007; Karlsson *et al.*, 2012; Enginler *et al.*, 2014; Jitpean *et al.*, 2014b; Toydemir Karabult *et al.*, 2016). Pyometra med stängd cervix har visats ge kraftigare stegring av CRP  n vid öppen cervix (Dabrowski *et al.*, 2013; Enginler *et al.*, 2014).

Andelen stavkärniga neutrofiler var den parameter som enskilt hade starkast korrelation med pyometra jämfört med CEH/mukometra enligt en studie (Fransson *et al.*, 2004), men detta samband kunde inte påvisas i en senare studie (Toydemir Karabult *et al.*, 2016). I studien av Fransson *et al.* (2004) konstaterades att andelen stavkärniga neutrofiler i kombination med CRP eller ALP var de analyser som hade högst sensitivitet respektive specificitet för pyometra.

## Diagnostik

Då den kliniska bilden kan skilja sig mycket mellan patienter och det hos somliga endast föreligger enstaka avvikelser krävs ofta en sammanvägning av historik, fynd vid klinisk inklusive gynekologisk undersökning, blodprovsförändringar och bilddiagnostik för att diagnostisera pyometra och utesluta differentialdiagnoser. Vaginal flytning, ofta blodig till mukopurulent och illaluktande, anses vara ett karaktäristiskt fynd och kan ses antingen kontinuerligt eller intermittent men endast hos tikar med öppen cervix (Dow, 1959b; Børresen, 1979).

Ultraljudsundersökning är användbar för att ställa diagnosen CEH och för att se ackumulation av vätska i livmodern förenligt med pyometra (Bigliardi *et al.*, 2004; Barr, 2011). Det är dock inte möjligt att med säkerhet differentiera pyometra från andra tillstånd med vätskefylld livmoder enbart med hjälp av ultraljud. Röntgen är en mindre exakt metod för att diagnostisera pyometra men om livmodern är förstörd kan tubulära strukturer av mjukdelstäthet ses kaudoventralt i buken (Pretzer, 2008; Davidson, 2014).

Verifiering av diagnos sker genom histopatologisk undersökning i kombination med odling från livmodern (Dow, 1958; Dow, 1959a).

## Behandling

Ovariehysterectomi (OHE) anses vara den säkraste och mest effektiva behandlingen vid pyometra och rekommenderas i synnerhet för tikar som ej ska användas i avel, är systemiskt påverkade eller har stängd cervix, efter pre-operativ stabilisering enligt behov (Hardy & Osborne, 1974; Mateus & Eilts, 2010). Det kirurgiska ingreppet finns väl beskrivet i litteraturen (Fransson, 2012; MacPhail, 2013).

Medicinsk behandling, ofta med prostaglandiner, progesteronreceptorblockare eller dopaminagonister i kombination med antibiotika, är ett möjligt alternativ i utvalda fall men är inte alltid kurativt trots upprepade behandlingar (Trasch *et al.*, 2003; Mateus & Eilts, 2010; Ros *et al.*, 2014). Risken för recidiv har rapporterats som cirka 20 % inom ett år (Trasch *et al.*, 2003; Ros *et al.*, 2014) och vid uppföljning över 6 år som nära 50 % totalt eller cirka 85 % för tikar som var >5 års ålder vid första behandlingstillfället (Ros *et al.*, 2014). Förekomst av östrogenproducerande äggstockscystor har förknippats med ökad risk för recidiv (Jurka *et al.*, 2010).

## Komplikationer och prognostiska markörer

Komplikationer som uppstår till följd av pyometra kan vara potentiellt livshotande och inkluderar peritonit, systemiska komplikationer till följd av infektion och inflammation, och specifik organsjukdom varav skador på lever, njurar och det kardiovaskulära systemet är exempel (MacPhail, 2013). Vid kirurgisk behandling förekommer samma komplikationer som vid elektiv OHE, men även stumpypyometra och uterusruptur med efterföljande peritonit (MacPhail, 2013).

### Peritonit

Förekomst av peritonit i samband med pyometra har rapporterats i 12,4 % av fallen (Jitpean *et al.*, 2014a). Peritonit kan uppstå i samband med uterusruptur men även när livmodern till synes är hel, möjligen som följd av transmural spridning genom den inflammerade livmoderväggen eller genom läckage via bursa ovarica (Swann & Hughes, 2000; Van Israel *et al.*, 2002; Rubio *et al.*, 2014).

Kliniska sjukdomstecken som nedsatt allmäntillstånd, feber, kräkning, buksmärta och illamående kan ses vid septisk peritonit (Willard, 2014) men förekommer ofta hos tikar med pyometra utan peritonit (Jitpean *et al.*, 2014a), varför andra kliniskt användbara biomarkörer vore värdefulla.

Leukopeni vid pyometra har associerats med 18 gånger ökad risk för peritonit (Jitpean *et al.*, 2014a). Andra kliniska markörer för peritonit var feber, nedsatt allmäntillstånd, avvikande slemhinnefärg,

avvikande CRT, dehydrering, buksmärtor, kräkning, neutropeni, monocytopeni, förhöjt kreatinin och hypoglykemi. Normal mängd leukocyter visades vara starkare associerat med peritonit jämfört med leukocytos; detta föreslogs kunna bero på att blodprovet insamlats vid en övergångsperiod från leukocytos till leukopeni (Jitpean *et al.*, 2014a).

### **Komplikationer som följd av infektion och inflammation**

Vid pyometra rapporteras SIRS i mer än hälften av fallen (Hagman *et al.*, 2006; Fransson *et al.*, 2007). SIRS definieras som den kliniska manifestationen av det systemiska svaret på skada eller mikrobiell invasion, medan sepsis mer specifikt avser det systemiska svaret på infektion (Brady & Otto, 2001). SIRS/sepsis kan leda till utveckling av disseminerad intravaskulär koagulation (DIC) och multiple organ dysfunction syndrome (MODS) vilka förknippas med hög mortalitet (Brady & Otto, 2001; Kenney *et al.*, 2010; Guillermo Couto, 2014).

Hos hund har tachykardi, tachypné eller hypokapné, feber/hypotermi, och leukocytos/leukopeni föreslagits som kriterier för SIRS (Brady & Otto, 2001). Fyra kriterier för sepsis föreslogs i en annan studie som feber, tachykardi, leukocytos och ökad mängd stavkärniga neutrofiler, där närvaro av två eller fler kriterier var indikativt för sepsis med upp till 97 % sensitivitet och 64 % specificitet beroende på valda referensvärden (Hauptman *et al.*, 1997).

I en studie påvisades signifikant högre nivåer av serum amyloid A (SAA) hos septiska tikar med pyometra än hos icke-septiska, ett samband som inte sågs för CRP, och det föreslogs att analys av SAA eller andra biomarkörer skulle kunna användas för att öka sensitivitet och specificitet för sepsis ytterligare (Jitpean *et al.*, 2014c). En association mellan förhöjt CRP och SIRS har påvisats i en annan studie av pyometra (Fransson *et al.*, 2007). Att förutspå vidare utveckling från SIRS/sepsis till MODS utgör en utmaning på grund av avsaknad av goda prognostiska markörer (Brady & Otto, 2001).

### **Förlängd postoperativ djursjukhusvistelse**

Postoperativ djursjukhusvistelse har föreslagits som mått på morbiditet vid pyometra, och har definierats som >2 dagar eller ≥3 dagar i olika studier (Hagman *et al.*, 2006; Fransson *et al.*, 2007; Jitpean *et al.*, 2014a). Andelen tikar som har förlängd postoperativ djursjukhusvistelse efter kirurgisk behandling har tidigare rapporterats vara 15,5–19 % (Fransson *et al.*, 2007; Jitpean *et al.*, 2014a).

Leukopeni identifierades i en studie som en viktig markör med 3,5 gånger ökad risk för förlängd postoperativ djursjukhusvistelse (Jitpean *et al.*, 2014a). Andra variabler associerade med ökad morbiditet var nedsatt allmäntillstånd, avvikande slemhinnefärg, dehydrering, buksmärtor, kräkning, polydipsi, neutropeni, monocytopeni, förhöjt kreatinin, hypoglykemi och förhöjt laktat. Normal mängd leukocyter förknippades med ökad risk för förlängd postoperativ djursjukhusvistelse jämfört med leukocytos (Jitpean *et al.*, 2014a). I en studie var förhöjda koncentrationer av CRP associerat med förlängd postoperativ djursjukhusvistelse (Fransson *et al.*, 2007), men sambandet har inte kunnat påvisas i alla studier (Jitpean *et al.*, 2014b).

Feber och SIRS-positiv status var i en studie associerade med förlängd postoperativ djursjukhusvistelse efter kirurgisk behandling av pyometra (Fransson *et al.*, 2007).

### **Markörer för mortalitet**

Förhöjda blodnivåer av urea och kreatinin har associerats med ökad mortalitet i en studie av pyometra hos tik (Küplülü *et al.*, 2009).

## MATERIAL OCH METODER

### Utformning av studien och datainsamling

En retrospektiv studie utfördes baserad på patientjournaldata från alla tikar som diagnostiserats med pyometra vid Universitetsdjursjukhuset (UDS), Sveriges lantbruksuniversitet (SLU), Uppsala, Sverige under åren 2013 – 2016. Sökning i det journalsystem (Trofast) som nyttjats vid UDS under dessa år genererade 886 journaler i vilka tikar fått diagnosen ”pyometra” eller ”livmoderinflammation” (diagnoskod KA4121) under det aktuella tidsspannet. Journalerna studerades och utvalda data noterades i Microsoft Excel för senare analys. Av olika skäl exkluderades 24 tikar från studien (Tabell 1).

Tabell 1. Antal tikar som exkluderats från studien och anledning till exklusion

Anledning till exklusion	Antal
Sannolik feldiagnos	
Post-partum metrit	5
Ej vätskefylld livmoder	3
Livmoderomvridning	1
Mukometra verifierad med PAD	1
Annan allvarlig sjukdom/behandling med systemisk påverkan	3
Immunologisk sjukdom	1
Leukemi	1
Mjältruptur	1
Gallgångsruptur	1
Gastroenterit med tarmnekros	1
Cytostatikabehandling	
Ej behandlad vid UDS	
Kirurgisk behandling av pyometra utförd på annan klinik	5
Endast obduktion	1

*PAD = Patologanatomisk diagnos. UDS = Universitetsdjursjukhuset, Sveriges lantbruksuniversitet, Uppsala, Sverige.*

Då endast journaldata som redan fanns tillgänglig har använts var etiskt tillstånd inte nödvändigt för denna studie.

### Undersökta variabler

#### **Anamnestiska uppgifter**

De anamnestiska uppgifter som undersöktes var tid från att sjukdomstecken debuterade och från senaste avslutade lopp, anorexi, polyuri, polydipsi, kräkning, diarré och vaginal flytning. Även ålder, ras och vikt noterades. Anamnestiska uppgifter baserades på ägarens observationer och i enstaka fall uppgifter från remitterande veterinär.

#### **Kliniska observationer**

Uppgifter som noterades från klinisk undersökning var allmäntillstånd, munslemhinnans färg, kapillär återfyllnadstid (CRT), vätskestatus, temperatur, buksmärta, palpabel uterus och vaginal flytning. Endast data från den första kliniska undersökningen analyserades.

Även antibiotikaanvändning (antibiotikagrupp och behandlingstid), livmoderstorlek (i fallande ordning baserat på kirurgens beskrivning, ultraljud och/eller röntgen) och längd på postoperativ djursjukhusvistelse noterades.

Dessutom studerades mortalitet, orsak till dödsfall och komplikationer i form av peritonit och förlängd postoperativ djursjukhusvistelse. Diagnosen peritonit ställdes i samband med buköppning eller med ultraljud. Brusten livmoder med fri vätska i buken tolkades som peritonit även om det inte skrivits uttryckligen i journaltexten. Förlängd postoperativ djursjukhusvistelse definierades som  $\geq 3$  dagar. Urinvägsinfektion (UVI) noterades i förekommande fall, diagnostiserat genom växt på odling och kommentar från behandlade veterinär i journaltexten. Enbart växt på odling utan kommentar har i denna studie inte tolkats som UVI då växten kan ha haft andra förklaringar som ej antecknats i journalen.

### **Hematologiska och biokemiska data**

De hematologiska och biokemiska variabler som undersöktes var totalantal vita blodceller (LPK), stavkärniga- och segmentkärniga neutrofiler, toxiska neutrofiler, monocyter, hemoglobin, hematokrit, ALP, kreatinin, gallsyror, glukos, laktat och CRP. Endast data från de första preoperativa blodproverna och i förekommande fall kompletterande preoperativa blodprover analyserades.

Hematologiska och biokemiska analyser utfördes antingen av Klinisk kemiska laboratoriet vid UDS eller av personal vid Smådjurskliniken UDS på kliniskens jourlaboratorium. För hematologiska analyser användes hematologiinstrumenten Advia 2120, Siemens Healthcare, Erlangen Tyskland (Advia), ProCyte Dx IDEXX, Westbrook Maine USA (ProCyte) och LaserCyte Dx, IDEXX, Westbrook Maine USA (LaserCyte). Vid analys av hematologiska prover på Klinisk kemiska laboratoriet analyserades alla prover både med hematologiinstrumentet Advia och manuell bedömning av blodutstryk i mikroskop. För klinisk kemiska analyser användes Architect c4000, Abbott, Abbott Park Illinois USA, (Architect), Catalyst Dx IDEXX, Westbrook Maine USA (Catalyst) och VetTest, IDEXX, Westbrook Maine USA (VetTest), och för blodgasanalyser användes ABL90 FLEX, Radiometer, Brønshøj Danmark (ABL90).

Eftersom flera instrument hade använts för analys av hundarnas blodprover gjordes en bedömning av vilka instrument som för olika variabler förväntades ge resultat med för studiens syfte god överensstämmelse. Om fler än ett instrument hade använts vid samma tidpunkt för att fastställa en viss variabels värde inkluderades endast ett mätvärde per tik i studiens statistiska analyser. I fallande ordning prioriterades mätvärden från Advia/blodutstryk, ProCyte/LaserCyte, Architect, Catalyst/VetTest och ABL90, med undantag för variablerna alkalisk fosfat och kreatinin där värden från Catalyst/VetTest prioriterades först då dessa instrument var mest frekvent använda för fastställande av dessa variabler och anses ge jämförelsebara resultat med Architect. Antal prover från respektive mätinstrument som använts för dessa analyser redovisas i Tabell 2.

För leukocyter analyserades mätvärden från Advia/blodutstryk, ProCyte och LaserCyte gemensamt. För neutrofiler analyserades mätvärden från Advia/blodutstryk både separat och gemensamt med data från ProCyte och LaserCyte. För stavkärniga neutrofiler och toxiska neutrofiler analyserades endast mätvärden från Advia/blodutstryk. För monocyter analyserades endast värden från Advia/blodutstryk då ProCyte har begränsad förmåga att uppmäta denna celltyp korrekt. För hemoglobin analyserades mätvärden från Advia, ProCyte, LaserCyte och ABL90 gemensamt. För hematokrit analyserades mätvärden från Advia, ProCyte och LaserCyte gemensamt. Värden från ABL90 användes inte för hematokrit då de konsekvent var högre än för övrig utrustning. För alkalisk fosfat och kreatinin analyserades mätvärden från Architect och Catalyst/VetTest gemensamt. För glukos analyserades mätvärden från Architect, Catalyst/VetTest och ABL90.

Tabell 2. Förteckning över användning av mätinstrument för variabler där mätvärden från fler än ett instrument tolkats tillsammans

Variabel	Totalt	Advia/ blodutstryk	Pro Cyte	Laser Cyte	ABL90	Mikro- hematokrit	Architect	Catalyst/ VetTest
Hematokrit	619	226	243	140		10		
Hemoglobi n	711	226	246	145	94			
Leukocyter	621	224	250	147				
Neutrofiler	616	222	248	146				
ALP	528						152	376
Glukos	561				450		33	75
Kreatinin	612						172	440

ALP = Alkalisk fosfatas. Advia = Siemens Advia 2120. ProCyte = IDEXX Procyte Dx. LaserCyte = IDEXX LaserCyte Dx. ABL90 = Radiometer ABL90 FLEX. Architect = Abbott Architect c4000. Catalyst = IDEXX Catalyst Dx. VetTest = IDEXX VetTest

## Statistisk analys

Statistiska analyser utfördes i Minitab18 (Minitab Inc., Pennsylvania, USA). Chi<sup>2</sup>-test och Fisher's test användes för univariabel associationsanalys mellan potentiella riskfaktorer bland anamnestiska data, kliniska- och laborativa fynd och komplikationer i form av mortalitet, peritonit respektive förlängd postoperativ djursjukhusvistelse. Gränsen för statistisk signifikans sattes vid  $p < 0,05$ .

## Gruppering vid statistisk analys

Vid deskriptiv analys av kliniska sjukdomstecken, laboratoriefynd, mortalitet och förekomst av komplikationer samt tid från debut av kliniska sjukdomstecken och senaste lopp inkluderades hela studiepopulationen (n=862).

Associationsanalyser av undersökta variablers koppling till peritonit, postoperativ djursjukhusvistelse och mortalitet utfördes även. Vid dessa analyser inkluderades endast hundar som behandlats kirurgiskt eller var så påverkade av sjukdomen att de avlivades utan behandling på grund av dålig prognos (n = 784). Hundar som behandlades medicinskt (n = 5) eller avlivades utan behandling på grund av andra orsaker än dålig prognos av pyometra så som hög ålder, förekomst av andra orelaterade sjukdomar eller ekonomiska begränsningar (n = 73) exkluderades således från samtliga associationsanalyser. Vid associationsanalys för mortalitet exkluderades ytterligare en hund, vilken hade genomgått OHE men avlivades på djurägarens begäran fyra dagar postoperativt av orsak orelaterad till pyometra. Associationsanalyser för postoperativ djursjukhusvistelse utfördes både med och utan inklusion av hundar som dog/avlivades postoperativt.

Utöver ovanstående indelningar utfördes samtliga associationsanalyser både med och utan hundar som uppvisade annan huvudproblematik och som hade diagnosen pyometra som bifynd eller tikar som hade andra samtidiga sjukdomar och/eller behandlingar som kunde misstänkas ha viss påverkan på undersökta variabler, dock inte så påtaglig påverkan att exklusion från studien bedömdes vara nödvändig. Dessa hundar refereras till som Grupp X (n=31) i detta arbete. Anledningar som föranledde placering i Grupp X var en eller flera av följande: nedre luftvägsinflammation, akut mastit, pyelonefrit, septisk artrit, kraftig parodontit/stomatit, hypoadrenocorticism, hyperadrenocorticism, diabetes mellitus, fistulerande flegmon buk, problem gallblåsa, malignt lymfom tre månader senare, misstänkt men ej diagnostiserad immunmedierad hemolytisk anemi, sudden acquired retinal degeneration syndrome, operation av corpus al, operation av nybildning i äggstockar, urinblåsa (transitional cell carcinoma) eller binjurar (feokromocytom), behandling med fenobarbital eller glukokortikoider.

## Litteratursökning

Databaserna PubMed, WebOfScience, GoogleScholar, Scopus och Proquest användes för att hitta relevanta artiklar på området. Sökord som användes var pyometra, canine, dog, dogs, surgical treatment, marker, CRP, mortality, peritonitis, SIRS och sepsis. Även läroböcker i veterinärmedicin nyttjades.

## RESULTAT

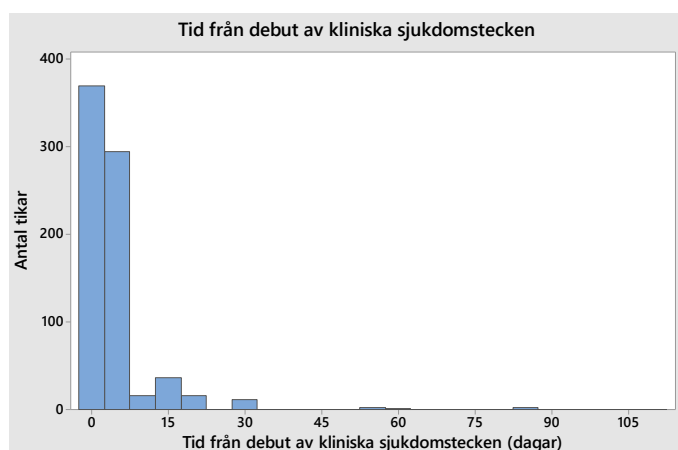
### Antal, ras, ålder och typ av behandling

Totalt inkluderades 862 tikar i studien. Bland dessa fanns 143 raser representerade med jämn fördelning av små (<10 kg), mellanstora (10–25 kg) och stora (>25 kg) hundar. Olika storlekar och varianter av tax och belgisk vallhund betraktades som samma ras. Irländsk röd setter och irländsk röd och vit setter behandlades som separata raser, likaså olika storlekar av schnauzer, pinscher och pudel. Vanligast förekommande ras var blandras (15,2 %) följt av golden retriever (6,6 %) och labrador retriever (5,5 %). Medelåldern var 8,3 år. Den lägsta åldern vid diagnos var 6 månader och den högsta åldern 16 år.

Av de 862 hundarna behandlades 773 (89,68 %) kirurgiskt, fem (0,58 %) enbart medicinskt och 84 (9,74 %) avlivades utan behandling.

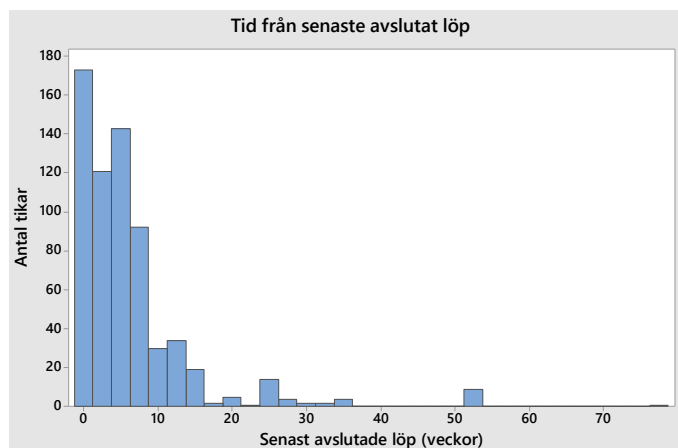
### Sjukdomsutveckling

Kliniska sjukdomstecken på pyometra, enligt anamnestiska uppgifter, debuterade i genomsnitt 5 dagar innan besöket vid UDS (median 3 dagar). Spridningen i tid för debut av sjukdomstecken var stor med allt ifrån från samma dag som besöket vid UDS till som längst 112 dagar före besöket (Figur 1). Tid för debut av sjukdomstecken var <3 dagar hos 65 % av tikarna och <7 dagar hos 88 % av tikarna. Information om denna variabel fanns tillgänglig för 756 av de 862 tikarna.



Figur 1. Tid från debut av kliniska sjukdomstecken vid diagnos.

Tid från senast avslutade löp räknat från besöket var enligt anamnestiska uppgifter i medeltal 6,5 veckor (median 4 veckor). En femtedel (20 %) av tikarna rapporterades vara i löp vid besöket, och längst tid efter senaste löp var 78 veckor (Figur 2). Tid från senast avslutade löp var <8 veckor hos 81 % av tikarna och <12 veckor hos 90 %. Information om senaste löp fanns tillgänglig för 656 av de 862 tikarna.



Figur 2. Tid från senast avslutade löp vid diagnos.



## Förekomst av anamnestiska och kliniska fynd

Förekomst av anamnestiska och kliniska fynd redovisas i Tabell 3.

Tabell 3. Anamnestiska och kliniska fynd hos 862 tikar med pyometra

Variabel	Antal tikar med respektive fynd/ totalt antal tikar med tillgängliga data	Andel tikar med respektive fynd (%)
<b>Anamnes</b>		
Anorexi <sup>a</sup>	522/661	79,0
Polydipsi	361/607	59,5
Polyuri	248/428	58,0
Kräkning	255/448	56,9
Diarré	148/399	37,1
<b>Kliniska fynd</b>		
Livmoderförstoring (>12 mm)	655/750	87,3
Vaginal flytning	613/789	77,7
Palpabel livmoder	221/332	66,6
Nedsatt AT totalt	538/843	63,8
Lindrigt nedsatt AT	376/843	44,6
Måttligt nedsatt AT	109/843	12,9
Kraftigt nedsatt AT	53/843	6,3
Spänd buk vid bukpalpation	253/718	35,2
Smärta vid bukpalpation	222/718	30,9
Avvikande slemhinnefärg totalt	250/757	33,0
Hyperemiska slemhinnor	142/757	18,8
Bleka slemhinnor	89/757	11,8
Toxiska slemhinnor	19/757	2,5
Avvikande temperatur totalt	199/656	30,3
Feber (>39,2°C)	190/656	29,0
Hypotermi (<37,5°C)	9/656	1,4
Dehydrering totalt	153/621	24,6
Lindrig dehydrering	134/621	21,6
Måttlig dehydrering	17/621	2,7
Kraftig dehydrering	2/621	0,3
Avvikande CRT totalt	41/584	7,0
CRT >2s	23/584	3,9
CRT <1s	18/584	3,1

*a = omfattar partiell och total anorexi. AT = Allmäntillstånd. CRT = Capillary refill time*

## Förekomst av hematologiska och klinisk kemiska fynd

Förekomst av hematologiska och klinisk kemiska fynd i den studerade populationen redovisas i Tabell 4. Medelvärden, median och range för undersökta parametrar redovisas i Tabell 5.

Tabell 4. *Hematologiska och klinisk kemiska fynd hos 862 tikar med pyometra*

Variabel	Antal tikar med respektive fynd/totalt antal tikar med tillgängliga data	Andel tikar med respektive fynd (%)	Enhet	Normalt referensintervall
<b>Hematologi</b>				
Stavkärniga neutrofiler	163/223	73,1	10e9/L	(0–0,3)
Neutrofil <sup>a</sup>	110/222	49,6	10e9/L	(3–11,5)
Neutrofil <sup>b</sup>	288/615	46,8	10e9/L	(2–12)
Leukocytos	285/621	45,9	10e9/L	(5,1–16,9)
Monocytos	92/220	41,8	10e9/L	(0,2–1,4)
Toxiska neutrofiler	57/187	30,5		
Låg Hematokrit	185/619	29,9	L/L	(0,37–0,62)
Lågt Hemoglobin	93/711	13,1	g/L	(120–219)
Leukopeni	32/621	5,2	10e9/L	(5,1–16,9)
Neutropeni <sup>b</sup>	29/615	4,7	10e9/L	(2–12)
Neutropeni <sup>a</sup>	7/222	3,2	10e9/L	(3–11,5)
Monocytopeni	4/220	1,8	10e9/L	(0,2–1,4)
<b>Klinisk kemi</b>				
Förhöjt CRP	186/252	73,8	mg/L	(<17)
Förhöjt Laktat	118/465	25,4	mmol/L	(0,8–2,2)
Förhöjt ALP	133/528	25,2	U/L	(23–212)
Förhöjda Gallsyror	6/29	20,7	µmol/L	(<30)
Hypoglykemi	15/561	2,7	mmol/L	(3,8–8,0)
Förhöjt Kreatinin	15/612	2,5	µmol/L	(44–159)
Hyperglykemi	11/561	2,0	mmol/L	(3,8–8,0)

*a = analyserat med Advia 2120/blodutstryk. b = analyserat med Advia 2120/blodutstryk, ProCyte och LaserCyte. ALP = Alkalisk fosfatas. CRP = C-reaktivt protein.*

Tabell 5. Medelvärde, median och range för hematologiska och klinisk kemiska fynd hos 862 tikar med pyometra

Variabel	Antal prover	Medelvärde	Median	Min-Max	Enhet	Normalt referensintervall
<b>Hematologi</b>						
Hematokrit	619	0,41	0,41	0,09–0,71	L/L	(0,37–0,62)
Hemoglobin	711	145,5	145	29,0–241,0	g/L	(120–219)
Leukocyter	621	19,8	15,3	0,8–118,0	10e9/L	(5,1–16,9)
Monocyter	220	1,6	1,0	0,1–13,6	10e9/L	(0,2–1,4)
Neutrofiler <sup>a</sup>	222	14,7	11,1	0,5–68,0	10e9/L	(3–11,5)
Neutrofiler <sup>b</sup>	615	14,4	11,1	0,1–100,1	10e9/L	(2–12)
Stavkärniga neutrofiler <sup>a</sup>	223	3,5	1,2	0,0–34,4	10e9/L	(0–0,3)
<b>Klinisk kemi</b>						
ALP	528	175,0	126,0	3,0–2262,0	U/L	(23–212)
CRP	252	133,8	115,5	3,5–600	mg/L	(<17)
Gallsyror	30	24,4	2,4	0,1–180,0	µmol/L	(<30)
Glukos	561	5,5	5,4	1,0–29,0	mmol/L	(3,8–8,0)
Kreatinin	612	85,8	79,0	31,0–844,0	µmol/L	(44–159)
Laktat	465	1,9	1,6	0,5–9,8	mmol/L	(0,8–2,2)

*a* = analyserat med Advia 2120/blodutstryk. *b* = analyserat med Advia 2120/blodutstryk, ProCyte och LaserCyte. ALP = Alkalisk fosfatase. CRP = C-reaktivt protein.

## Mortalitet och komplikationer

Mortalitet och förekomst av komplikationer i den studerade populationen redovisas i Tabell 6.

Tabell 6. Mortalitet och komplikationer hos 862 tikar med pyometra

Tikar	n	Mortalitet n (%)	Peritonit n (%)	Förlängd postoperativ djursjukhusvistelse n (%)
Samtliga	862	100 (11,6)	117 (14,2 <sup>b</sup> )	61 (7,1)
Kirurgiskt behandlade	773	16 (2,1)	110 (14,2)	61 (7,9)
Medicinskt behandlade	5	0 (0)	0 (0 <sup>c</sup> )	0 (0)
Avlivade utan behandling och/eller på djurägarens begäran <sup>a</sup>	84	84 (100)	7 (14,9 <sup>d</sup> )	0 (0)

*a* = Av dessa avlivades 10 hundar på grund av dålig prognos av pyometra, och övriga på grund av andra orsaker än dålig prognos av pyometra. Inräknat en hund som genomgick kirurgisk behandling men avlivades postoperativt på djurägarens begäran av orsak orelaterad till pyometra. *b* = Beräknat på 823 tikar då data om förekomst av peritonit saknades för 39 tikar. *c* = Beräknat på 3 tikar då data om förekomst av peritonit saknades för 2 tikar. *d* = Beräknat på 47 tikar då data om förekomst av peritonit saknades för 37 tikar.

Bland de 16 kirurgiskt behandlade tikar som ej överlevde avled fem (31,3 %) tikar intraoperativt och 11 (68,8 %) tikar postoperativt. Av de fem tikar som avled intraoperativt fick två (40 %) hjärtstopp och tre (60 %) avlivades på grund av peritonit med dålig prognos. Av de 11 tikar som avled postoperativt var det en (9,1 %) som självdog, en (9,1 %) avlivades på grund av blödningskomplikation och övriga (81,8 %) avlivades på grund av att de ej blev friska från sin pyometra/peritonit. Hunden som självdog hade vid OHE peritonit och brusten urinblåsa.

Av de 862 tikarna var det totalt 26 tikar som dog/avlivades på grund att de var mycket påverkade av sin pyometra. Peritonit påvisades hos 17 (65,4 %) av dessa tikar och avsaknad av peritonit hos fyra (15,4

%) av dem. Bland de fyra tikarna där peritonit ej kunde påvisas drabbades en (25 %) av DIC och en (25 %) av blödningsskomplikation. En (25 %) av dem tillfrisknade inte postoperativt och utvecklade lungödem, och den sista (25 %) avlivades utan behandling på grund av kraftig allmänpåverkan. För fem (19,2 %) tikar var det ej möjligt att avgöra förekomst eller avsaknad av peritonit då de varken genomgick ultraljud eller operation. Av dessa fem tikar drabbades två (40 %) av chock, en (20 %) av misstänkt DIC och SIRS/sepsis, och ytterligare två (40 %) tikar avlivades på grund av kraftig allmänpåverkan.

Av de kirurgiskt behandlade tikarna med förlängd postoperativ djursjukhusvistelse hade 36/61 (59,0 %) peritonit. Bland de 25/61 (41 %) tikar där peritonit inte påvisades rapporterades anemi och blödningsskomplikationer hos sju (28 %) tikar, arytmier och/eller myokardit hos tre (12 %) tikar, SIRS/sepsis hos en (4 %) tik, gastrointestinal störning hos en (4 %) tik och hos resterande 13 (52 %) tikar var det inte möjligt att utläsa anledningen till förlängd postoperativ djursjukhusvistelse.

## Associationsanalyser

### Peritonit

Associationsanalyser utfördes både med och utan inklusion av hundar med andra samtidiga sjukdomar eller behandlingar (Grupp X). Resultat från analyser där Grupp X inkluderades redovisas i Tabell 7. Samtliga resultat från de analyser som utfördes utan inklusion av hundar med andra samtidiga sjukdomar eller behandlingar (Grupp X) var av jämförelsebar signifikans med den större populationen och redovisas därför inte.

Tabell 7. Univariabel analys av association mellan anamnestiska uppgifter, kliniska fynd och laboriefynd och risk för peritonit hos 784 tikar med pyometra

Variabel	Utfall	Antal tikar med variabelns utfall och peritonit/antalet tikar med variabelns utfall totalt n (%)	Antal tikar utan tillgängliga data för variabeln n	p-värde (Chi2-test/Fisher's test)
<b>Anamnes</b>				
Anorexi <sup>a</sup>	Ja	62/474 (13,1)	183	0,594
	Nej	14/124 (11,3)		
Diarré	Ja	23/131 (17,6)	422	0,027
	Nej	22/230 (9,6)		
Kräkning	Ja	62/229 (27,1)	379	<0,001
	Nej	16/175 (9,1)		
Polydipsi	Ja	37/332 (11,1)	227	0,837
	Nej	26/222 (11,7)		
Polyuri	Ja	22/233 (9,4)	385	0,917
	Nej	16/164 (9,8)		
<b>Kliniska Fynd</b>				
Bukömhets	Normal	20/227 (8,8)	129	<0,001
	Spänd	33/228 (14,5)		
	Buköm	44/197 (22,3)		
CRT	Normal (1-2s)	66/514 (12,8)	253	0,060
	Avvikande	4/13 (30,8)		
Livmoderstorlek	≤ 12 mm	3/89 (3,4)	83	0,002
	> 12 mm	96/611 (15,7)		
Nedsatt AT	Normal	16/292 (5,5)	15	<0,001
	Lindrigt	49/333 (14,7)		
	Måttligt	20/97 (20,6)		
	Kraftigt	27/42 (64,3)		

Palpabel livmoder	Ja	21/197 (10,7)	480	0,918
	Nej	11/107 (10,3)		
Slemhinnefärg	Normal	53/472 (11,2)	90	0,003
	Bleka	14/79 (17,7)		
	Hyperemiska + Toxiska	31/138 (22,5)		
Temperatur	<39,2°C	44/428 (10,3)	187	<0,001
	≥39,2°C	43/165 (26,1)		
Vaginal flytning	Ja	81/555 (14,6)	63	0,746
	Nej	22/162 (13,6)		
Vätskestatus	Normal	48/434 (11,1)	209	0,001
	Dehydrerad	31/139 (22,3)		
<b>Hematologi</b>				
Hematokrit	Låg	14/174 (8,1)	204	0,002
	Normal + Hög	73/404 (18,1)		
Hemoglobin	Lågt	9/90 (10,0)	115	0,123
	Normal + Hög	94/576 (16,3)		
LPK	Leukopeni	14/28 (50,0)	202	<0,001
	Normal + Leukocytos	75/552 (13,6)		
Monocyter	Monocytos	11/85 (12,9)	576	0,599
	Normal + Monocytopeni	13/123 (10,6)		
Neutrofiler <sup>b</sup>	Normal	9/103 (8,7)	574	0,229
	Avvikande	14/107 (14,0)		
Neutrofiler <sup>c</sup>	Normal	36/261 (13,8)	208	<0,001
	Neutropeni	17/38 (44,7)		
	Neutrofili	35/275 (12,7)		
Stavkärniga neutrofiler	Normal	1/76 (1,3)	573	0,001
	Ökad	22/135 (16,3)		
Toxiska neutrofiler	Ja	10/52 (19,2)	606	0,030
	Nej	10/126 (7,9)		
<b>Klinisk kemi</b>				
ALP	Normal + Låg	48/374 (12,8)	283	0,010
	Hög	28/125 (22,4)		
CRP	Normal	0/65 (0,0)	542	<0,001
	Hög	31/177 (17,5)		
Gallsyror	Normal	3/23 (13,0)	756	1
	Hög	1/5 (20,0)		
Glukos	Normal	84/504 (16,7)	256	<0,001
	Avvikande	10/21 (47,6)		
Kreatinin	Normal + Låg	81/568 (14,3)	203	0,004
	Hög	5/11 (45,5)		
Laktat	Normal + Låg	55/329 (16,7)	348	0,012
	Hög	29/104 (27,9)		

*a = inkluderar partiell och total anorexi. b = analyserat med Advia 2120/blodutstryk. c = analyserat med Advia 2120/blodutstryk, ProCyte och LaserCyte. AT = Allmäntillstånd. CRT = Capillary refill time. LPK = Leukocytpartikelkoncentration. ALP = Alkalisk fosfatas. CRP = C-reaktivt protein. Normala referensvärden för hematologiska och klinisk kemiska parametrar redovisas i Tabell 5.*

## Förlängd postoperativ djursjukhusvistelse

Associationsanalyser för förlängd postoperativ djursjukhusvistelse utfördes både med och utan inklusion av hundar som dog/avlivades postoperativt. Då ingen skillnad i signifikans påvisades i resultaten för dessa analyser redovisas endast de resultat som genererades vid inklusion av ovan nämnda hundar, se Tabell 8.

Associationsanalyserna för förlängd postoperativ djursjukhusvistelse utfördes också både med och utan inklusion av hundar med andra samtidiga sjukdomar eller behandlingar (Grupp X). Resultaten från de analyser som utfördes utan inklusion av Grupp X redovisas inte i sin helhet då majoriteten av analyserna påvisade jämförelsebar signifikans med den större populationen. De analyser där skillnad i signifikans kunde påvisas redovisas i Tabell 9.

Tabell 8. *Univariabel analys av association mellan anamnestiska uppgifter, kliniska fynd och laboratoriefynd och risk för förlängd postoperativ djursjukhusvistelse ( $\geq 3$  dagar) hos 757 tikar med pyometra*

Variabel	Utfall	Antal tikar med variabelns utfall och förlängd sjukdomsvistelse/antalet tikar med variabelns utfall totalt n (%)	Antal tikar utan tillgängliga data för variabeln n	p-värde (Chi2-test/Fisher's test)
<b>Anamnes</b>				
Anorexi <sup>a</sup>	Ja	36/460 (7,8)	174	0,433
	Nej	7/122 (5,7)		
Diarré	Ja	14/123 (11,4)	407	0,023
	Nej	11/227 (4,9)		
Kräkning	Ja	30/213 (14,1)	370	<0,001
	Nej	6/174 (3,5)		
Polydipsi	Ja	23/325 (7,1)	213	0,345
	Nej	11/217 (5,1)		
Polyuri	Ja	13/225 (5,8)	279	0,719
	Nej	8/162 (4,9)		
<b>Kliniska Fynd</b>				
Bukömhets	Normal	10/224 (4,5)	124	0,005
	Spänd	17/219 (7,8)		
	Buköm	25/188 (13,3)		
CRT	Normal (1-2s)	40/503 (8,0)	241	0,051
	Avvikande	3/13 (23,1)		
Livmoderstorlek	$\leq 12$ mm	2/86 (2,3)	77	0,036
	$> 12$ mm	53/593 (8,9)		
Nedsatt AT	Normal	9/289 (3,1)	14	<0,001
	Lindrigt	28/325 (8,6)		
	Måttligt	12/96 (12,5)		
	Kraftigt	12/31 (38,7)		
Palpabel livmoder	Ja	3/105 (2,9)	457	0,070
	Nej	16/195 (8,2)		
Slemhinnefärg	Normal	18/466 (3,9)	85	<0,001
	Bleka	14/76 (18,4)		
	Hyperemiska + Toxiska	22/129 (17,1)		
Temperatur	$<39,2^{\circ}\text{C}$	26/418 (6,2)	180	0,061
	$\geq 39,2^{\circ}\text{C}$	17/157 (10,8)		

Vaginal flytning	Ja	45/538 (8,4)	59	0,956
	Nej	13/158 (8,2)		
Vätskestatus	Normal	25/427 (5,9)	198	0,061
	Dehydrerad	14/132 (10,6)		
<b>Hematologi</b>				
Hematokrit	Låg	13/172 (7,6)	194	0,586
	Normal + Hög	35/391 (9,0)		
Hemoglobin	Låg	12/90 (13,3)	110	0,118
	Normal + Hög	46/557 (8,3)		
LPK	Leukopeni	8/25 (32,0)	193	<0,001
	Normal + Leukocytos	40/539 (7,4)		
Monocyter	Monocytos	4/81 (4,9)	552	0,642
	Normal + Monocytopeni	8/123 (6,5)		
Neutrofiler <sup>b</sup>	Normal	7/103 (6,8)	551	0,774
	Avvikande	6/103 (5,8)		
Neutrofiler <sup>c</sup>	Normal	19/257 (7,4)	198	0,006
	Neutropeni	8/34 (23,5)		
	Neutrofil	21/268 (7,8)		
Stavkärniga neutrofiler	Normal	4/76 (5,3)	550	0,802,
	Ökade	8/131 (6,1)		
Toxiska neutrofiler	Ja	9/52 (17,3)	582	0,001
	Nej	4/123 (3,3)		
<b>Klinisk kemi</b>				
ALP	Normal + Låg	22/365 (6,0)	270	<0,001
	Hög	21/122 (17,2)		
CRP	Normal	2/65 (3,1)	523	0,080
	Hög	17/169 (13,7)		
CRP <sup>d</sup>	Normal	3/65 (4,6)	523	0,004
	Hög	34/169 (20,1)		
Gallsyror	Normal	4/21 (19,1)	731	1
	Högt	1/5 (20,00)		
Glukos	Normal	45/490 (9,2)	250	0,241
	Avvikande	3/17 (17,7)		
Kreatinin	Normal + Låg	46/557 (8,3)	192	0,025
	Högt	3/8 (37,5)		
Laktat	Normal + Låg	26/320 (8,1)	341	0,015
	Hög	16/96 (16,7)		

*a = inkluderar partiell och total anorexi. b = analyserat med Advia 2120/blodutstryk. c = analyserat med Advia 2120/blodutstryk, ProCyte och LaserCyte. d = analyserat med förlängd postoperativ djursjukhusvistelse definierat som >2 dagar. AT = Allmäntillstånd. CRT = Capillary refill time. LPK = Leukocytpartikelkoncentration. ALP = Alkalisk fosfatas. CRP = C-reaktivt protein. Normala referensvärden för hematologiska och klinisk kemiska parametrar redovisas i Tabell 5.*

Tabell 9. Skillnader i signifikans vid univariabel analys av association mellan anamnestiska uppgifter, kliniska fynd och laboratoriefynd och förlängd postoperativ djursjukhusvistelse - med/utan inklusion av hundar med andra sjukdomar eller behandlingar (Grupp X)

Tikar	p-värde (Chi2-test/Fisher's test)	
	Grupp X inkluderad (n = 757)	Grupp X exkluderad (n = 728)
CRT	0,051	0,039
Diarré	0,023	0,054
Kreatinin	0,025	0,108
Livmoderstorlek	0,036	0,059
Temperatur	0,061	0,019

### Mortalitet

Associationsanalyser utfördes både med och utan inklusion av hundar med andra samtidiga sjukdomar eller behandlingar (Grupp X). Resultat från analyser där Grupp X inkluderades redovisas i Tabell 10. Resultat från analyser där Grupp X ej inkluderades redovisas inte i sin helhet då majoriteten av analyserna påvisade jämförelsebar signifikans med den större populationen. Den analys där skillnad i signifikans kunde påvisas redovisas i Tabell 11.

Tabell 10. Univariabel analys av association mellan anamnestiska uppgifter, kliniska fynd och laboratoriefynd och risk för mortalitet hos 783 tikar med pyometra.

Variabel	Utfall	Antal tikar med variabelns utfall som avled/antalet tikar med variabelns utfall totalt n (%)	Antal tikar utan tillgängliga data för variabeln n	p-värde (Chi2-test/Fisher's test)
<b>Anamnes</b>				
Anorexi <sup>a</sup>	Ja	15/476 (3,2)	183	0,358
	Nej	2/124 (1,6)		
Diarré	Ja	8/131 (6,1)	422	0,011
	Nej	3/230 (1,3)		
Kräkning	Ja	16/229 (7,0)	379	0,001
	Nej	1/175 (0,6)		
Polydipsi	Ja	8/334 (2,4)	227	0,637
	Nej	4/222 (1,8)		
Polyuri	Ja	7/233 (3,0)	385	0,456
	Nej	3/165 (1,8)		
<b>Kliniska Fynd</b>				
Bukömhets	Normal	3/227 (1,3)	128	0,055
	Spänd	8/229 (3,5)		
	Buköm	11/199 (5,5)		
CRT	Normal (1-2s)	12/515 (2,3)	252	0,008
	Avvikande	3/16 (18,8)		
Livmoderstorlek	≤ 12 mm	2/89 (2,2)	83	0,712
	> 12 mm	18/611 (3,0)		
Nedsatt AT	Normal	3/292 (1,0)	14	<0,001
	Lindrigt	7/333 (2,1)		
	Måttligt	1/97 (1,0)		
	Kraftigt	15/47 (31,9)		
Palpabel livmoder	Ja	2/197 (1,0)	479	0,533
	Nej	2/107 (1,9)		



Slemhinnefärg	Normal	7/473 (1,5)	89	<0,001
	Bleka	3/79 (3,8)		
	Hyperemiska + Toxiska	12/142 (8,5)		
Temperatur	<39,2°C	11/429 (2,6)	186	0,088
	≥39,2°C	9/168 (5,4)		
Vaginal flytning	Ja	19/558 (3,4)	63	0,312
	Nej	3/162 (1,9)		
Vätskestatus	Normal	7/434 (1,6)	209	0,008
	Dehydrerad	8/140 (5,7)		
<b>Hematologi</b>				
Hematokrit	Låg	2/174 (1,2)	204	0,120
	Normal + Hög	14/405 (3,5)		
Hemoglobin	Låg	0/90 (0,0)	115	0,066
	Normal + Hög	21/578 (3,6)		
LPK	Leukopeni	4/29 (13,8)	202	0,008
	Normal + Leukocytos	13/552 (2,4)		
Monocyter	Monocytos	4/85 (4,7)	575	0,015
	Normal + Monocytopeni	0/123 (0,0)		
Neutrofiler <sup>b</sup>	Normal	0/103 (0,0)	573	0,048
	Avvikande	4/107 (3,7)		
Neutrofiler <sup>c</sup>	Normal	5/262 (1,9)	208	<0,001
	Neutropeni	5/39 (12,8)		
	Neutrofili	6/274 (2,2)		
Stavkärniga neutrofiler	Normal	0/76 (0,0)	572	0,130
	Ökade	4/135 (3,0)		
Toxiska neutrofiler	Ja	0/52 (0,0)	605	0,557
	Nej	3/126 (2,4)		
<b>Klinisk kemi</b>				
ALP	Normal + Låg	10/375 (2,7)	283	0,871
	Hög	3/125 (2,4)		
CRP	Normal	0/65 (0,0)	541	0,081
	Hög	8/177 (4,5)		
Gallsyror	Normal	2/23 (8,7)	755	1
	Hög	0/5 (0,0)		
Glukos	Normal	14/504 (2,8)	256	<0,001
	Avvikande	6/23 (26,1)		
Kreatinin	Normal + Låg	11/568 (1,9)	203	<0,001
	Hög	4/12 (33,3)		
Laktat	Normal + Låg	8/328 (2,4)	348	0,001
	Hög	11/107 (10,3)		

*a = inkluderar partiell och total anorexi. b = analyserat med Advia 2120/blodutstryk. c = analyserat med Advia 2120/blodutstryk, ProCyte och LaserCyte. AT = Allmäntillstånd. CRT = Capillary refill time. LPK = Leukocytpartikelkoncentration. ALP = Alkalisk fosfatas. CRP = C-reaktivt protein. Normala referensvärden för hematologiska och klinisk kemiska parametrar redovisas i Tabell 5.*

Tabell 11. Skillnader i signifikansnivå vid univariabel analys av association mellan anamnestiska uppgifter, kliniska fynd och laboratoriefynd och mortalitet - med/utan inklusion av hundar med andra sjukdomar eller behandlingar (Grupp X)

Tikar	p-värde (Chi2-test/Fisher's test)	
	Grupp X inkluderad (783 tikar)	Grupp X exkluderad (754 tikar)
Neutrofiler <sup>a</sup>	0,048	0,050

*a = analyserat med Advia 2120/blodutstryk.*

## DISKUSSION

### Peritonit

Enligt resultaten i denna studie var peritonit den vanligaste komplikationen till pyometra och den enskilt vanligaste orsaken till försämrad prognos i form av förlängd postoperativ djursjukhusvistelse och ökad mortalitet som påvisades. Totalt diagnostiserades 14,2 % av hundarna med peritonit. Dessa resultat är i överensstämmelse med vad som påvisades i en tidigare svensk studie utförd på samma djursjukhus där andelen tikar med peritonit var 12,4 % (Jitpean *et al.*, 2014a). Bland de kirurgiskt behandlade tikarna som hade peritonit var mortaliteten 11,8%, vilket var ungefär 26 gånger högre än hos tikar där peritonit inte kunde påvisas (0,45 %). Tidig upptäckt av peritonit kan förbättra prognosen för överlevnad eftersom anpassad behandling kan insättas tidigt i sjukdomsförloppet.

Nedsatt allmäntillstånd, kräkning, feber, buksmärta, dehydrering, avvikande slemhinnefärg, leukopeni, förekomst av stavkärniga neutrofiler, förhöjt kreatinin och hypo-/hyperglykemi var andra variabler som också var associerade med peritonit. Dessa resultat är i enlighet med vad som rapporterats i tidigare studier (Willard, 2014; Jitpean *et al.*, 2014a).

Resultaten visade även att förekomst av diarré, livmoderförstoring, toxiska neutrofiler, normal/hög hematokrit och stegrat ALP, laktat var associerade med förekomsten av peritonit, vilket inte observerades i en tidigare studie där sådan association undersöktes (Jitpean *et al.*, 2014a). CRP studerades inte i den tidigare studien men var i denna studie starkt associerad ( $p < 0,001$ ) med peritonit. Septisk peritonit ger ofta tydliga kliniska sjukdomstecken och progredierar vanligen till SIRS (Willard, 2014) vilket utgör en möjlig förklaring till stegringar i CRP och även till rubbningar som reflekteras i avvikelser i andra variabler. Gällande livmoderns storlek kan påverkan av subjektiv bedömning inte uteslutas då datan ibland baserades på kirurgens utlåtande och exakt mätning av livmoderdiameter inte utförs rutinmässigt vid OHE. Det är dock tänkbart att en koppling kan finnas mellan livmoderförstoring och kraftigare lokal påverkan i livmodern av endotoxiner och/eller ökat intrauterint tryck på grund av ökad ansamling av var, vilket i sin tur kan tänkas leda till ökat läckage av bakterier och endotoxiner till bukhålan antingen som följd av ruptur av livmoderväggen eller via bursa ovarica/tuba uterina som tidigare studerats av Rubio *et al.*, (2014). Livmoderförstoring definierades i studien som >12 mm för samtliga hundar, och jämförelse av variablerna har endast gjorts mellan hundar med och utan livmoderförstoring. Huruvida associationen till peritonit är beroende av graden av livmoderförstoring har således inte studerats än, och det går därmed inte att utröna om kraftig livmoderförstoring är förenligt med sämre prognos än lindrig förstoring utifrån resultaten. Vidare användes data både från tikar med öppen och stängd cervix utan åtskillnad vid dessa analyser. Eventuella skillnader avseende association till peritonit beroende på om cervix var öppen eller stängd har därmed inte studerats och kan således inte uteslutas. I klinisk verksamhet begränsas nyttan av livmoderförstoring som prognostisk markör av att de flesta tikar med pyometra (87 %) har förstörad livmoder och även tikar med normal livmoderdiameter vid pyometra kan drabbas av peritonit och andra komplikationer.

## Förlängd postoperativ djursjukhusvistelse

Av de kirurgiskt behandlade tikarna (n=773) hade 61 (7,9 %) förlängd postoperativ djursjukhusvistelse, vilket är något lägre andel än vad som tidigare rapporterats (Jitpean *et al.*, 2014a). Majoriteten (59 %) av tikarna med förlängd postoperativ djursjukhusvistelse hade peritonit. Andra specifika komplikationer sågs hos 20 % av tikarna och hos resterande 21 % av tikarna kunde den förlängda postoperativa djursjukhusvistelsen inte kopplas till någon specifik komplikation. Att flera olika komplicerande faktorer till sjukdomen samlades upp under begreppet förlängd postoperativ djursjukhusvistelse talar för dess värde som mått på morbiditet.

Vid UDS är kirurgiskt behandlade tikar med pyometra vanligen inskrivna 1–2 dagar efter OHE. Förekomst av specifika komplikationer, påverkat allmäntillstånd som kräver monitorering och/eller annan samtidig sjukdom är faktorer som kan leda till förlängd postoperativ djursjukhusvistelse. Förlängd postoperativ djursjukhusvistelse definierades som  $\geq 3$  dagar i denna studie för att korrigera för icke-sjukdomsrelaterade orsaker till förlängning av den postoperativa djursjukhusvistelsen så som ägarens möjlighet att hämta upp tiken efter tillfrisknande.

Nedsatt allmäntillstånd, avvikande slemhinnefärg, buksmärta, kräkning, leukopeni och förhöjt laktat var samtliga associerade med förlängd postoperativ djursjukhusvistelse, i enlighet med resultaten av en tidigare studie (Jitpean *et al.*, 2014a). Utöver detta associerades även toxiska neutrofiler och stegrat ALP med förlängd postoperativ djursjukhusvistelse i detta arbete. Förekomst av toxiska neutrofiler förknippas huvudsakligen med systemiska processer (Aroch *et al.*, 2005) och mer påtaglig systemisk påverkan kan rimligen innebära ökat behov av monitorering och också en förlängd postoperativ djursjukhusvistelse. Neutrofiltoxicitet kan föregå förändringar i neutrofilantal och vänsterförskjutning och kan därmed ha ett egenvärde som prognostisk markör. Även stegring av ALP kan återspegla en kraftigare systemisk påverkan och endotoxinemi.

CRP kunde i denna studie inte associeras till förlängd postoperativ sjukhusvistelse, vilket är i enlighet med Jitpean *et al.* (2014a) men skiljer sig från de resultat som rapporterats av Fransson *et al.* (2007). Dessa skillnader skulle delvis kunna förklaras av att förlängd postoperativ djursjukhusvistelse definierades som  $>2$  dagar i studien av Fransson *et al.* (2007) och som  $\geq 3$  dagar i studien av Jitpean *et al.*, (2014a) precis som i detta arbete. Om definitionen  $>2$  dagar användes för samma analys i detta arbete fanns CRP istället vara starkt associerat med förlängd postoperativ vistelse på djursjukhuset ( $p = 0,004$ ). Detta illustrerar att resultaten delvis påverkas av den valda definitionen av förlängd postoperativ djursjukhusvistelse, och måste tolkas därefter i olika studier. Dessa resultat kan tolkas som att CRP inte är en tillräckligt stark markör för att associeras med postoperativ djursjukhusvistelse  $\geq 3$  dagar, men associationen till postoperativ djursjukhusvistelse  $>2$  dagar visar att CRP ändå har ett visst värde som prognostisk markör eftersom även detta är att betrakta som förlängd postoperativ djursjukhusvistelse vid UDS, SLU.

## Mortalitet

I denna studie avled 100 av totalt 862 hundar (11,6 %) vilket är jämförbart med en tidigare svensk studie utförd på samma djursjukhus (Jitpean *et al.*, 2014a). Av dessa tikar dog eller avlivades 26 (26 %) tikar på grund av dålig prognos. Övriga 74 (74 %) tikar avlivades utan behandling och/eller på djurägarens begäran i samråd med veterinär. Vanliga anledningar till avlivning på djurägarens begäran var hög ålder, andra samtidiga sjukdomar och/eller ekonomisk begränsning. Resultaten av denna studie visar att sjukdomen pyometra ofta har allvarliga konsekvenser och är en potentiellt livshotande sjukdom. Sjukdomens mortalitet och höga prevalens bland okastrerade tikar bör tas med i beräkningarna vid diskussioner om fördelar och nackdelar med elektiv OHE, och vid behandling av pyometra krävs noga monitorering för att upptäcka komplicerande faktorer och optimering av behandlingen för att minska djurlidande och mängden dödsfall.

Mortaliteten vid kirurgisk behandling var 2,1 % vilket är något högre än de 1,3 % som rapporterades tidigare av Jitpean *et al.* (2014a), men lägre än vad som observerats i andra studier (Fransson *et al.*, 2007; Hagman *et al.*, 2007; Küplülü *et al.*, 2009). Den högre mortaliteten (6,9–26,7 %) i andra studier kan delvis förklaras av ett mindre urval av hundar där enstaka dödsfall ger större utslag. Andra faktorer som kan påverka mortaliteten är kompetens, resurser och erfarenhet av behandling av pyometra. Kirurgisk mortalitet vid pyometra kan därmed vara högre i länder där elektiv OHE är vanligare och erfarenheten av pyometra därför är lägre både hos veterinärer och djurägare vilket kan göra att sjukdomen upptäcks senare i sjukdomsförloppet, eller på kliniker där möjlighet till bland annat diagnostik och övervakning är mer begränsad. Trots stor erfarenhet och goda möjligheter till diagnostik och behandling av sjukdomen i Sverige är mortalitet och djurlidande inte försumbara, i synnerhet inte med tanke på sjukdomens höga prevalens, och det finns därför ett behov av mer kunskap på området och markörer för tidig diagnostik.

Tidigare studier av prognostiska markörer vid pyometra har huvudsakligen fokuserat på att identifiera markörer för komplikationer som i sin tur kopplats till ökad mortalitet, snarare än att identifiera specifika markörer för mortalitet oavsett orsak (Fransson *et al.*, 2007; Jitpean *et al.*, 2014a; 2014b; 2014c). Komplikationer till pyometra och OHE så som SIRS/sepsis eller tidiga stadier av peritonit kan vara svåra att diagnostisera och markörer specifika för mortalitet kan i teorin vara värdefulla för att tidigt identifiera tikar med sämre prognos för överlevnad. Markörer för mortalitet kan även vara ett sätt att fånga upp tikar med vissa samtidiga, orelaterade och eventuellt odiagnostiserade sjukdomar som påverkar prognosen vid pyometra negativt. Bland de 26 hundar som dog/avlivades i denna studie på grund av dålig prognos rapporterades peritonit, chock, DIC och/eller SIRS/sepsis hos majoriteten (80,8 %). En hund (3,8 %) avlivades på grund av att den ej tillfrisknade postoperativt och utvecklade lungödem, för övriga 15,4 % ställdes ingen specifik diagnos men samtliga avlivades på grund av kraftigt nedsatt allmäntillstånd. Förekomsten av allvarliga komplikationer i form av peritonit, chock, DIC och SIRS/sepsis illustrerar väl hur farlig sjukdomen pyometra kan vara.

Ett flertal markörer kunde för första gången associeras med mortalitet vid pyometra (Tabell 10), däribland leukopeni, hypo-/hyperglykemi, förhöjt laktat och förhöjt kreatinin. Leukopeni har i tidigare studier associerats med ökad mortalitet vid andra sjukdomar med systemisk påverkan hos människor och djur (Kiehl *et al.*, 1997; Eichenberger *et al.*, 2016). Anledningen till detta förmodas vara ökad mottaglighet för sepsis och sekundära sjukdomar på grund av nedsatt förmåga att bekämpa infektion. Vidare begränsas förmågan att bekämpa infektion av nedsatt neutrofilfunktion och nedsatt lymfocytaktivitet vid pyometra (Bartoskova *et al.*, 2007; Ström Holst *et al.*, 2013) vilket gör dessa tikar särskilt utsatta. Rubbningar i glukos- och laktatnivåer är vanligt förekommande vid endotoxinemi och sepsis hos hund (Wolfe *et al.*, 1977; Nelson, 2014) vilket utgör en möjlig förklaring till associationen mellan dessa parametrar och ökad mortalitet. Förekomsten av dessa tillstånd i den studerade populationen kunde dock inte undersökas på ett bra sätt retrospektivt, varför anledningen inte kan fastställas med säkerhet. Förhöjt kreatinin var i detta arbete starkt associerat ( $p < 0,001$ ) med mortalitet vid pyometra. Detta är i enlighet med resultat från en tidigare, prospektiv studie i vilken mortaliteten dock var markant högre (26,7 %) och förhöjt kreatinin definierades som  $>1,5\text{mg/dL}$  motsvarande 132,6 i mmol/L, till skillnad från  $>159\text{ mmol/L}$  i detta arbete (Küplülü *et al.*, 2009). Orsak till nedsatt njurfunktion och huruvida den förelegat tidigare eller uppkommit i samband med pyometra och MODS analyserades inte i detta arbete. Kreatinin stiger först när  $\frac{3}{4}$  av njurens funktion är nedsatt, och är därmed en ganska trubbig markör. Det är därför inte förvånande att förmågan att klara av sjukdom och behandling är nedsatt hos hundar med förhöjda kreatininkoncentrationer i blodet. Baserat på resultaten av detta arbete och andra studier är preoperativ analys av kreatinin hos tikar med pyometra värdefullt, i synnerhet hos äldre och/eller systemiskt påverkade tikar där sannolikheten för samtidig njurfunktionsnedsättning är särskilt stor.

## Sjukdomsutveckling

Kliniska sjukdomstecken debuterade i genomsnitt fem dagar innan diagnos. En möjlig anledning till att inte veterinärvård uppsöktes tidigare kan vara att kliniska sjukdomstecken ibland är få och/eller lindriga till en början. Det är också möjligt att vissa djurägare inte hade kännedom om sjukdomen tidigare och att observerade förändringar från normaltillståndet därför inte kopplades till något onormalt eller sjukdom.

Tid från senaste löp var <8 veckor för 81 % av tikarna vilket likt tidigare studier talar för att tikar huvudsakligen insjuknar i pyometra under diöstrus (Dow, 1958; De Bosschere *et al.*, 2001; Jitpean *et al.*, 2014a). 10 % av tikarna insjuknade >12 veckor från senaste löp och var troligen i anöstrus. I enstaka fall rapporterades tiden från senaste löp som 52 och 78 veckor vilket är ovanligt lång tid för sjukdomen, och kan vara ett resultat av att tiken haft tysta löp vilka inte observerats eller på ett åldersrelaterat längre intervall mellan löp. En femtedel (20 %) av tikarna rapporterades vara i löp vid besöket, vilket inte är typiskt för sjukdomen eftersom progesteronnivåerna är som lägst i östrus och hormonets betydelse för sjukdomsutvecklingen har klarlagts i flera tidigare studier (Teunissen, 1952; Dow, 1958; Dow 1959a; Sugiura *et al.*, 2004). Då denna studie använt retrospektiva data och kontroll av fas i löpcykeln inte görs rutinmässigt vid pyometra baserades resultaten på djurägarens utlåtande kring när tiken senast löpte. Detta medför en viss osäkerhet som delvis korrigeras av materialets storlek men kan vara en betydande anledning till den stora andelen tikar som angavs vara i löp vid sjukdomsdebut. Företeelsen kan bero på att patologiska flytningar ofta är hemorragiska (Dow, 1958) vilket kan medföra svårigheter att särskilja dem från normala flytningar vid löp. Förekomst av onormala löp såväl i längd som intensitet och intervall var också vanligt bland tikarna i denna studie vilket kan ha försvårat bedömning av fas i löpcykeln ytterligare. Förekomst av onormala löp noterades inte specifikt i studien men då utvecklingen av pyometra är hormonberoende är samtidigt förändringar i löpcykeln som följd av onormal hormonpåverkan inte otänkbara. Medvetenhet hos den kliniskt verksamme veterinären om att djurägare ofta beskriver det som att tiken löper vid pyometra eller som att det kan ha gått mycket lång tid sedan senaste löp är viktig för att undvika ett för tidigt och felaktigt uteslutande av diagnosen.

## Förekomst av anamnestiska, kliniska och laborativa fynd

Andelen tikar med olika fynd (Tabell 3, Tabell 4) överensstämde i stort med vad som rapporterats tidigare (Jitpean *et al.*, 2014a). Mindre skillnader kan förklaras av variationer i bedömning och journalföring hos behandlande veterinärer, justeringar och förbättringar av vissa blodprovanalyser och av att den studerade populationen var mer än dubbelt så stor i detta arbete jämfört med den tidigare studien. För ett antal av de undersökta variablerna var skillnaderna dock påtagliga. Andel tikar med kräkning, diarré och palpabel livmoder var alla cirka 2–3,5 gånger större i detta arbete än i den tidigare studien. Denna skillnad kan eventuellt bero på skillnader i tolkning av journaltext. Exempelvis tolkades alla uppgifter om att avföring varit lösare än normalt i denna studie som diarré även om det inte uttryckligen stod diarré i journaltexten. Skillnaden kan också vara en effekt av att uppgifter om dessa variabler saknades hos många tikar i denna studie, vilket inte var fallet i den tidigare studien trots att även den byggde på retrospektiva data. Det är sannolikt att avvikande fynd förs in i journalen i större utsträckning än normala fynd, och om uppgift saknas hos många tikar förväntas andelen tikar där ett visst fynd rapporterats bli falskt hög. För blodprovparametrar är detta problem mindre eftersom så väl normala som avvikande resultat alltid förs in i journalen. Ökad benägenhet att utföra vissa blodprovanalyser på mer kraftigt påverkade patienter kan dock inte uteslutas och är något som skulle kunna ge viss påverkan på resultaten. Andelen tikar med stavkärniga neutrofiler, toxiska neutrofiler och förhöjt laktat var cirka 2,5–5 gånger större i detta arbete än i studien av Jitpean *et al.*, (2014a). Laktat var en ovanlig analys i den tidigare studien men analyserades hos majoriteten av hundarna i denna studie. Skillnaden i förekomst av stavkärniga och toxiska neutrofiler är intressant då antalet hundar för vilka dessa analyser gjordes var jämförbart mellan studierna, och analyserna utfördes på samma laboratorium. Då den tidigare studien baserades på data från år 2006–2007 är detta möjligen effekter av mer utvecklade analysmetoder. Förekomst av stavkärniga neutrofiler var i denna studie det vanligaste hematologiska fyndet och förekom hos cirka 70 % av tikarna. I den tidigare studien var anemi ett av de vanligaste

hematologiska fynden (49,7 %) men förekom i denna studie bara hos 29,9 % av tikarna. Anledningen till denna skillnad mellan studierna är oklar.

Förekomst av livmoderförstoring och förhöjt CRP vid pyometra har rapporterats många gånger tidigare (Fransson *et al.*, 2004; 2007; Karlsson *et al.*, 2012; Enginler *et al.*, 2014; MacPhail, 2014; Jitpean *et al.*, 2014b; Toydemir Karabult *et al.*, 2016), men andelen tikar med dessa fynd har aldrig redovisats i en studie av detta arbetes storlek. Livmoderförstoring (definierat som >12 mm i diameter) rapporterades i denna studie hos cirka 87 % av tikarna och var därmed det vanligaste kliniska fyndet. Att nära 13 % av tikarna hade normalstor livmoder är viktig information som visar att diagnosen inte bör avfärdas enbart på grund av att livmoderdiametern är normal vid röntgen- eller ultraljudsundersökning. Förhöjt CRP definierades i denna studie som  $\geq 17$  mg/L i enlighet med fastställd gräns för klinisk relevans (Christensen *et al.*, 2014). Andelen tikar med pyometra som också hade förhöjda koncentrationer av CRP var cirka 74 % och därmed det klart vanligaste klinisk kemiska fyndet. Som beskrivet tidigare i studien är höjning av CRP förväntat vid systemisk inflammation, vilket ofta förekommer vid pyometra. Möjliga anledningar till att CRP inte var förhöjt hos 26 % av tikarna kan vara att inflammationen var lokal i livmodern och ännu inte hunnit ge systemisk påverkan, eller att systemisk påverkan initierats men att CRP ännu inte hunnit stiga vid blodprovtagningstillfället. Stegringar i CRP sker vanligen inom 4–8 timmar efter inflammatoriskt stimuli och når maxkoncentration först efter 24–48 timmar (Ganrot, 1973; Yamashita *et al.*, 1994; Kjelgaard-Hansen *et al.*, 2013; Kuribayashi *et al.*, 2015). Då verifiering av diagnos ej utfördes med bakterieodling eller makroskopisk och histopatologisk undersökning av livmodern kan det inte heller uteslutas att vissa av tikarna hade mukometra/hydrometra som ger lindrigare eller inga stegringar av CRP (Fransson *et al.*, 2004; 2007; Karlsson *et al.*, 2012; Enginler *et al.*, 2014; Jitpean *et al.*, 2014b; Toydemir Karabult *et al.*, 2016).

## Felkällor

Då studien baserades på retrospektiva data fanns olika mycket information tillgänglig om undersökta variabler för olika tikar beroende på hur, när och av vem fallet handlagts. Det är sannolikt att avvikande fynd skrivits in i journalen i större utsträckning än normala fynd vilket för vissa analyser riskerar att ge falska utslag, och styrkan i resultaten bör därför korreleras till antalet tikar där data fanns tillgänglig. För blodprovsanalyser där såväl normala som onormala fynd alltid rapporteras in i journalen är denna begränsning mindre påtaglig. Däremot kan mätfel bland annat på grund av hemolys, lipidemi eller felhantering av prover inte uteslutas. Uppenbart felaktiga värden exkluderades från studien och eventuella kvarvarande mätfel förväntas på grund av det stora urvalet inte påverka resultaten nämnvärt. Vidare påverkades resultaten av hur journaltexten tolkades vid datainsamlingen. Ett ramverk för konsekvent tolkning etablerades för att minimera risken för inkonsekventa bedömningar. Påverkan av andra samtidiga sjukdomar och/eller behandlingar på undersökta variabler kan inte uteslutas. För att korrigera för påverkan av samtidiga sjukdomar och/eller behandlingar på undersökta variabler utfördes associationsanalyser både med och utan inklusion av tikar där sådant rapporterats i journaltexten (Grupp X). Vid associationsanalyser för förlängd postoperativ djursjukhusvistelse och mortalitet sågs för fem respektive en variabel skillnad i signifikans beroende på om Grupp X inkluderats i analysen eller ej. Dessa variabler kan ha ett värde som prognostiska markörer men bör tolkas med försiktighet och inte jämföras med de variabler som var signifikanta både med och utan inklusion av Grupp X.

## KONKLUSION

Peritonit och andra komplikationer bidragande till förlängd postoperativ djursjukhusvistelse och ökad mortalitet observerades hos tikarna med pyometra. Ett flertal nya, kliniskt tillgängliga prognostiska markörer för peritonit, förlängd postoperativ djursjukhusvistelse och mortalitet identifierades och förekomst av ett antal kliniska fynd och blodprovsp parametrar som aldrig tidigare granskats kartlades. Resultaten från studien är värdefulla i klinisk verksamhet där de kan bidra till förbättrad diagnostik och möjliggöra tidig identifikation av tikar med sämre prognos för tillfrisknande och överlevnad, vilket kan leda till reducerad dödlighet, djurlidande och kostnad vid pyometra.

## REFERENSER

- Aroch, I., Klement, E. & Segev, G. (2005). Clinical, biochemical and hematological characteristics, disease prevalence, and prognosis of dogs presenting with neutrophil cytoplasmic toxicity. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19:64-73.
- Barr, F. (2011). Uterus. I: Barr, F. & Gaschen, L. (red), *BSAVA Manual of Canine and Feline Ultrasonography*. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 172-176.
- Bartoskova, A., Vitasek, R., Leva, L. & Faldyna, M. (2007). Hysterectomy leads to fast improvement of haematological and immunological parameters in bitches with pyometra. *Journal of Small Animal Practice*, 48:564-568.
- Bigliardi, E., Parmigiani, E., Cavirani, S., Luppi, A., Bonati, L. & Corradi, A. (2004). *Reproduction in Domestic Animals*, 39:136-140.
- Børresen, B. (1975). Pyometra in the dog – a pathophysiological investigation 1. The pyometra syndrome, a review. *Nordisk Veterinærmedicin*, 27:508-517.
- Børresen, B. (1979). Pyometra in the dog II - a pathophysiological investigation II. Anamnestic, clinical and reproductive aspects. *Nordisk Veterinærmedicin*, 31:251-257.
- Brady, C.A. & Otto, C.M. (2001). Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and multiple organ dysfunction. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practise*, 31:1147-1162.
- Christensen, M.B., Langhorn, R., Goddard, A., Andreassen, E.B., Moldal, E., Tvarijonaviciute, A., Kirpensteijn, S., Jakobsen, S., Persson, F. & Kjelgaard-Hansen, M. (2014). Comparison of serum amyloid A and C-reactive protein as diagnostic markers of systemic inflammation in dogs. *The Canadian Veterinary Journal*, 55:161-168.
- Coggan, J.A., Melville, P.A., de Oliveira, C.M., Faustino, M., Moreno, A.M. & Benites, N.R. (2008). Microbiological and histopathological aspects of canine pyometra. *Brazilian Journal of Microbiology*, 39:447-483.
- Dąbrowski, R., Kostro, K. & Szczubiał, M. (2013). Concentrations of C-reactive protein, serum amyloid A, and haptoglobin in uterine arterial and peripheral blood in bitches with pyometra. *Theriogenology*, 80:494-497.
- Davidson, A.P. (2014). Female and male infertility and subfertility. I: Nelson, R.W. & Couto, C.C. (red). *Small Animal Internal Medicine*. 5 ed. St. Louis Missouri: Elsevier Mosby, 951-965.
- De Bosschere, H., Ducatelle, R., Vermeirsch, 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. & Capiou, E. (1986). The characteristic pattern of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in the bitch with cystic hyperplasia-pyometra complex: Effect of medical or surgical treatment. *Veterinary Research Communications*, 11:65-75.
- Dow, C. (1958). The cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. *The Veterinary Record*, 70:1101-1110.
- Dow, C. (1959a). Experimental reproduction of the cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. *The Journal of Pathology and Bacteriology*, 78:267-278.
- Dow, C. (1959b). The cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. *Journal of Comparative Pathology and Therapeutics*, 69: 237-250.
- Egenvall A., Hagman R., Bonnett B., Hedhammar Å., Olson P. & Lagerstedt A. (2001). Breed risk of pyometra in insured dogs in Sweden. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15:530-538.

- Eichenberger, R.M., Riond, B., Willi, B., Hofmann-Lehmann, R., & Deplazes, P. (2016). Prognostic markers in acute *Babesia canis* infections. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30:174-182.
- Enginler, SO., Ateş, A., Diren Siğirci, B., Sontaş, BH., Sönmez, K., Karaçam, E., Ekici, H., Evkuran Dal, G. & Gürel, A. (2014). Measurement of C-reactive protein and Prostaglandin F<sub>2α</sub> metabolite concentrations in differentiation of canine pyometra and cystic endometrial hyperplasia/mucometra. *Reproduction in Domestic Animals*, 49:641-647.
- Fransson, B.A., Karlstam, E., Bergström, A., Lagerstedt, A., Park, J.S., Evans, M.A. & Ragle, C.A. (2004). C-reactive protein in the differentiation of pyometra from cystic endometrial hyperplasia/mucometra in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40:391-399.
- Fransson, B.A. (2012). Ovaries and uterus. I: Tobias, K.M & Johnston, S.A. (red). *Veterinary Surgery: Small Animal*. St. Louis Missouri: Elsevier Saunders, 1871-1891.
- Fransson, B.A., Lagerstedt, A., Bergström, A., Hagman, R., Park, J.S., Chew, B.P., Evans, M.A. & Ragle, C.A. (2007). C-reactive protein, tumor necrosis factor α, and interleukin-6 in dogs with pyometra and SIRS. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 17:373-381.
- Fransson, B.A., Lagerstedt, A., Hellmen, E. & Jonsson, P. (1997). Bacteriological findings, blood chemistry profile and plasma endotoxin levels in bitches with pyometra or other uterine diseases. *Journal of Veterinary Medicine. Series A*, 44:417-426.
- Ganrot, K. (1973). Plasma protein response in experimental inflammation in the dog. *Research in Experimental Medicine*, 161:251-261.
- Gibson, A., Dean, R., Yates, D. & Stavisky, J. (2013). A retrospective study of pyometra at five RSPCA hospitals in the UK: 1728 cases from 2006 to 2011. *The Veterinary Record*, 173:396.
- Guillermo Couto, C. (2014). Disorders of hemostasis. I: Nelson, R.W. & Couto, C.C. (red). *Small Animal Internal Medicine*. 5 ed. St. Louis Missouri: Elsevier Mosby, 1245-1263.
- Hagman, R. & Greko, C. (2005). Antimicrobial resistance in Escherichia coli isolated from bitches with pyometra and from urine samples from other dogs. *Veterinary Record*, 157:193-197.
- Hagman, R., Kindahl, H., Fransson, B.A., Bergström, A., Ström Holst, B. & Lagerstedt, A. (2006). Differentiation between pyometra and cystic endometrial hyperplasia/mucometra in bitches by prostaglandin F<sub>2α</sub> metabolite analysis. *Theriogenology*, 66:198-206.
- Hagman, R., Lagerstedt, A., Fransson, B.A., Bergström, A. & Häggström, J. (2007). Cardiac troponin I levels in canine pyometra. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 49:6.
- Hardy, M. & Osborne, C.A. (1974). Canine pyometra: pathophysiology, diagnosis and treatment of uterine and extra-uterine lesions. *Journal of The American Animal Hospital Association*, 10:245-268.
- Hauptman, J.G., Walshaw, R. & Olivier, N.B. (1997). Evaluation of the sensitivity and specificity of diagnostic criteria for sepsis in dogs. *Veterinary Surgery*, 26:393-397.
- Ignă, V., Schuszler, L., Dascalu, R., Sabau, M., Kutzyk, M., Bumb, D. & Ignă, C. (2011). Associations between hormonal therapy, pyometra and canine mammary tumours. *Lucrari Stiintifice medicina veterinara* 44:33-40.
- Jitpean, S., Hagman, R., Ström Holst, B., Höglund, O.V., Pettersson, A & Egenvall, A. (2012). Breed variations in the incidence of pyometra and mammary tumours in swedish dogs. *Reproduction in Domestic Animals*, 47:347-350.
- Jitpean, S., Pettersson, A., Höglund, O.V., Ström Holst, B., Olsson, Ulf. & Hagman, R. (2014c). Increased concentrations of Serum amyloid A in dogs with sepsis caused by pyometra. *BMC Veterinary Research*, 10:273.



- Jitpean S., Ström-Holst B., Emanuelson U., Höglund O., Pettersson A., Alneryd-Bull C. & Hagman R. (2014a). Outcome of pyometra in female dogs and predictors of peritonitis and prolonged postoperative hospitalization in surgically treated cases. *BMC Veterinary Research*, 10:6.
- Jitpean, S., Ström Holst, B., Höglund, O.V., Pettersson, A., Olsson, U., Strage, E., Södersten, F. & Hagman, R. (2014b). Serum insulin-like growth factor-I, iron, C-reactive protein and serum amyloid A for prediction of outcome in dogs with pyometra. *Theriogenology*, 82:43-48.
- Jurka, P., Max, A., Hawrýnska, K. & Snochowski, M. (2010). Age-related pregnancy results and further examination of bitches after aglepristone treatment of pyometra. *Reproduction in Domestic Animals*, 45:525-529.
- Karlsson, I., Hagman, R., Johannisson, A., Wang, L., Kalrstam, E. & Wernersson, S. (2012). Cytokines as immunological markers for systemic inflammation in dogs with pyometra. *Reproduction in Domestic Animals*, 47:337-341.
- Kenney, E.M., Rozanski, E.A., Rush, J.E., deLaforcade-Buress, A.M., Berg, J.R., Silverstein, D.C., Montealegre, C.D., Jutkowitz, L.A., Adamantos, S., Ovbey, D.H., Boysen, S.R. & Shaw, S.P. (2010). Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases (2003-2007). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 236:83-87.
- Kiehl, M.G., Ostermann, H., Meyer, J. & Kienast, J. (1997). Nitric oxide synthase inhibition by L-NAME in leukocytopenic patients with severe septic shock. *Intensive Care Med*, 23:561-566.
- Kjelgaard-Hansen, M., Strom, H., Mikkelsen, L.F., Eriksen, T., Jensen, A.L. & Luntang-Jensen, M. (2013). Canine serum C-reactive protein as a quantitative marker of the inflammatory stimulus of aseptic elective soft tissue surgery. *Veterinary Clinical Pathology*, 42: 342-345.
- Küplülü, S., Vural, MR., Demirel, A., Polat, M. & Akçay, A. (2009). The comparative evaluation of serum biochemical, haematological, bacteriological and clinical findings of dead and recovered bitches with pyometra in the postoperative process. *Acta Veterinaria*, 59:193-204.
- Kuribayashi, T., Seita, T., Momotani, E., Yamazaki, S., Hagimori, K. & Yamamoto, S. (2015). Elimination half-lives of acute phase proteins in rats and beagle dogs during acute inflammation. *Inflammation*, 38:1401-1405.
- MacPhail, C.M. (2013). Surgery of the reproductive and genital Systems. I: Welch Fossum, T. (red.) *Small animal surgery*. 2. ed. St. Louis Missouri: Elsevier Mosby, 780-855.
- Mateus, L. & Eilts, B.E. (2010). Cystic endometrial hyperplasia and pyometra I: Ettinger, S.J. & Feldman, E.C. (red), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 7. ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 1878-1883.
- Niskanen, M. & Thrustfield, M.V. (1998). Associations between age, parity, hormonal therapy and breed, and pyometra in Finnish dogs. *Veterinary Record*, 143:493-498.
- Nelson, R.W. (2014). Disorders of the endocrine pancreas. I: Nelson, R.W. & Couto, C.C. (red). *Small Animal Internal Medicine*. 5 ed. St. Louis Missouri: Elsevier Mosby, 777-823.
- Pretzer, S.D. (2008). Clinical presentation of canine pyometra and mucometra: A review. *Theriogenology*, 70:359-363.
- Ros, L., Ström Holst, B. & Hagman, R. (2014). A retrospective study of bitches with pyometra, medically treated with aglepristone. *Theriogenology*, 82:1281-1286.
- Rubio, A., Boyen, F., Tas, O., Kitshoff, A., Polis, I., Van Goethem, B. & de Rooster, H. (2014). Bacterial colonization of the ovarian bursa in dogs with clinically suspected pyometra and in controls. *Theriogenology*, 82:966-971.
- Sandholm, M., Vasenius, H. & Kivistö, A-K. (1975). Pathogenesis of canine pyometra. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 167:1006-1010.

- Sant'Anna, M.C., Trautwein, L.G.C., Giordano, L.G.P., Justino, R.C., Flabian, K.K.M.C. & Martins, M.I.M. (2017). The importance of Gram positive bacteria as the cause of canine pyometra. *Semina: Ciências Agrárias*, 38:1077-1082.
- Ström Holst, B., Hagberg Gustavsson, M., Lilliehöök, I., Morrison, D. & Johannisson, A. (2013). Leucocyte phagocytosis during the luteal phase in bitches. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 153:77-82.
- Sugiura, K., Nishikawa, M., Ishiguro, K., Tajima, T., Inaba, M., Torii, R., Hatoya, S., Qijewardana, V., Kumagai, D., Tamada, H., Sawada, T., Ihekara, S. & Inaba, T. (2004). Effect of ovarian hormones on periodical changes in immune resistance associated with estrous cycle in the beagle bitch. *Immunobiology*, 209:619-627.
- Teunissen, G.H.B. (1952). The development of endometritis in the dog and the effect of oestradiol and progesterone on the uterus. *Acta Endocrinologica*, 9:407-420.
- Toydemir Karabult, T.S.F., Inal Gültekin, G., Ateş, A., Turna Yılmaz, Ö., Enginler, S.Ö., Kirşan, I., Erdoğan Bamaç, Ö., Arun, S.S. & Demirtaş, B. (2016). Effects of pyometra on some oxidative stress parameters, inflammatory mediators and neutrophil segmentation in bitches. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 22: 837–846.
- Van Israel, N., Kirby, B.M. & Munro, E.A.C. (2002). Septic peritonitis secondary to unilateral pyometra and ovarian bursal abscessation in a dog. *Journal of Small Animal Practice*, 43:452-455.
- Whitehead, M.L. (2008). Risk of pyometra in bitches treated for mismating with low doses of oestradiol benzoate. *The Veterinary Record*, 162:746-749.
- Willard, M.D. (2014). Disorders of the Peritoneum. I: Nelson, R.W. & Couto, C.C. (red). *Small Animal Internal Medicine*. 5 ed. St. Louis Missouri: Elsevier Mosby, 492-500.
- Wolfe, R.R., Elahi, D. & Spitzer, J. (1977). Glucose and lactate kinetics after endotoxin administration in dogs. *American Journal of Physiology*, 232:E180-185.
- Yamashita, K., Fujinaga, T., Miyamoto, T., Hagio, M., Izumisawa, Y. & Kotani, T. (1994). Canine acute phase response: relationship between serum cytokine activity and acute phase protein in dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 487–492.