



Överföring av karprofen från tik till diande valpar

Maja Hagard och Rebecca Hilton



Självständigt arbete i djuromvårdnad • 15 hp
Sveriges lantbruksuniversitet, SLU
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Djursjukskötprogrammet
Uppsala 2023

Överföring av karprofen från tik till diande valpar

Transfer of carprofen from dam to nursing puppies

Maja Hagard och Rebecca Hilton

Handledare: Anneli Rydén, Sveriges lantbruksuniversitet, institutionen för kliniska vetenskaper
Bitr. handledare: Desirée Ferrari, Sveriges Lantbruksuniversitet, institutionen för kliniska vetenskaper
Examinator: Patricia Hedenqvist, Sveriges Lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper

Omfattning: 15 hp
Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E
Kurstitel: Självständigt arbete i djuromvårdnad
Kurskod: EX0994
Program: Djursjukskötarprogrammet
Kursansvarig inst.: Institutionen för kliniska vetenskaper
Utgivningsort: Uppsala
Utgivningsår: 2023
Upphovsrätt: Alla bilder används med upphovspersonens tillstånd
Omslagsbild: Rebecca Hilton

Nyckelord: Dystoki, Immunitet, Karprofen, Laktation, Mjök, NSAID, Tik, Valp
Keywords: Bitch, Carprofen, Dystocia, Immunity, Lactation, Milk, NSAID, Puppy

Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Institutionen för kliniska vetenskaper

Djuromvårdnad

Sammanfattning

Den dräktiga eller lakterande tiken kan drabbas av diverse komplikationer som kan ge upphov till smärta, exempelvis dystoki eller mastit och vid dessa sjukdomstillstånd kan det vara aktuellt med smärtbehandling. Däremot är frågan om lämplig smärtlindring för dräktiga eller lakterande tikar svårbesvarad. Detta beror på att det för närvarande finns för få studier angående utsöndring av non-steroidal anti-inflammatorisk drog (NSAID) i mjölken hos tikar. Syftet med pilotstudien var därmed att undersöka överföringen av karprofen (NSAID) från tikens mjölk till diande valpar.

Studien är ett kandidatarbete inom djurmvårdnad och utformades som en pilotstudie med litteraturoversikt. Pilotstudiens data kom från en tik och hennes sju valpar som ägs av Sveriges Lantbruksuniversitet (SLU). Tiken förlöstes genom assisterad valpning och smärtbehandlades därefter med en subkutan injektion av karprofen (4 mg/kg), följt av en per oral (p.o.) dos av karprofen (2 mg/kg) två gånger dagligen under en behandlingsperiod av fem dagar. Insamlingen av data skedde under tre provtagningstillfällen. Vid det första provtagningstillfället, dag 2 post partum (p.p.), samlades mjölk- och blodprover in från tiken vid specifika tider efter dosering av karprofen. Blod- och urinprover samlades även in från valparna efter doseringen vid bestämda tider. Ytterligare ett provtagningstillfälle genomfördes när tiken fick mastit och mjölkprover togs från friska juverdelar och juverdelen med mastit under en period av tio dagar. Vid provtagningstillfället när valparna var 30 dagar gamla samlades enbart urinprover från valparna.

Den högsta koncentrationen av karprofen som uppmättes i tikens plasma var 13 900 ng/ml och 35,4 ng/ml i valparnas plasma. Den högsta koncentrationen av karprofen i tikens mjölk uppmättes till 67,6 ng/ml. Under de tio behandlingsdagarna som tiken smärtlindrades med karprofen på grund av mastit var den högsta uppmätta koncentration av karprofen i mjölken från juverdelen med mastit 70,4 ng/ml som observerades vid första behandlingsdagen och för de resterande dagarna var koncentrationen < 30 ng/ml. Koncentrationen av karprofen i mjölken från de friska juverdelarna var $\leq 20,4$ ng/ml.

Pilotstudiens resultat indikerar att det möjligtvis är säkert för den neonatala valpen att dia från en tik som blir behandlad med karprofen. Det var dock ett för lågt antal individer i pilotstudiens urvalsgrupp för att kunna dra några tillförlitliga slutsatser kring om förtäringen av karprofen via tikens mjölk medför risker för den neonatala valpen. Mer forskning behövs inom området för att säkerställa att smärtbehandling med karprofen för den lakterande tiken inte medför några risker för tikens diande valpar.

Nyckelord: Dystoki, Immunitet, Karprofen, Laktation, Mjölk, NSAID, Tik, Valp

Abstract

The pregnant or lactating bitch can suffer from various complications that can give rise to pain, for example dystocia or mastitis. Therefore, pain treatment may have to be administered to the bitch when these complications arise. However, the question regarding suitable pain relief for pregnant or lactating bitches is difficult to answer within veterinary medicine. This is because there are currently too few studies regarding the degree of excretion of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) in the milk of bitches. The aim of the pilot study was therefore to investigate the transfer of carprofen from the bitch's milk to the nursing puppies.

The study is a bachelor's thesis in veterinary nursing and consisted of a pilot study with a literature overview. The pilot study's data came from a bitch and her seven puppies that are owned by Swedish University of Agricultural Sciences (SLU). The bitch whelped by assisted birthing and was afterwards treated with a subcutaneous injection of carprofen (4 mg/kg) and thereafter a per oral (p.o) dose of carprofen (2 mg/kg) twice daily for a period of five days. The collection of data took place during three sampling occasions. At the first sampling occasion, day 2 post-partum (p.p), milk and blood samples were collected from the bitch at specific times after the p.o dose of carprofen. Blood and urine samples were also collected from the puppies after the p.o dose of carprofen at set times. Another sampling occasion occurred when the bitch had mastitis and milk samples were taken from healthy mammary glands and the mammary gland with mastitis during a ten-day period. At the sampling occasion when the puppies were 30 days old, only urine samples from the puppies were collected.

The highest concentration of carprofen measured in the bitch's plasma was 13 900 ng/ml and 35,4 ng/ml in the puppies' plasma. The highest concentration of carprofen in the bitch's milk was 67,6 ng/ml. During the ten treatment days that the bitch was administered carprofen as pain-relief for mastitis, the highest measured concentration of carprofen in the milk of the mammary gland with mastitis was 70,4 ng/ml which was observed during the first day of treatment and for the remaining days the concentration was < 30 ng/ml. The concentration of carprofen in the milk from the healthy mammary glands was \leq 20.4 ng/ml.

The results of the pilot study indicate that it is possibly safe for the neonatal puppy to nurse from a bitch treated with carprofen. However, the number of individuals in the pilot study sample group was too small to allow drawing any reliable conclusions from the results. More research is needed within this field of study to establish if carprofen as pain treatment for the lactating bitch poses any risk to the nursing puppies.

Keywords: Bitch, Carprofen, Dystocia, Immunity, Lactation, Milk, NSAID, Puppy

Innehållsförteckning

Figurförteckning	7
Förkortningar	8
1. Inledning	9
1.2 Syfte och frågeställningar.....	10
2. Litteraturoversikt	11
2.1 Komplikationer.....	11
2.2 Smärtpåverkad lakterande tik	12
2.3 NSAID	14
2.3.1 Påverkan av NSAID på valpar	15
2.3.2 Utsöndring av NSAID i mjölk.....	15
2.4 Passiv immunitet	17
2.5 Mjölkersättning	19
3. Material och Metod	21
3.1 Litteraturoversikt.....	21
3.2 Pilotstudie	21
3.2.1 Studiedesign	21
3.2.2 Etiskt godkännande	22
3.2.3 Urval.....	22
3.2.4 Datainsamling	22
3.2.5 Dataanalys	23
4. Resultat	24
4.1 Resultat från provanalyserna	25
5. Diskussion	29
5.1 Metoddiskussion.....	29
5.2 Resultatdiskussion	31
6. Konklusion	39
Referenser	40
Tack	43
Bilaga 1	44
Bilaga 2	45
Bilaga 3	46

Figurförteckning

- Figur 1. Koncentration av karprofen i tikens plasma (ng/ml). 0,0 timmar visar koncentrationen 12 timmar efter den första p.o karpfrofengivan (2 mg/kg), (0-prov). Direkt efter 0-provet gavs den andra p.o karprofengivan till tiken. 25
- Figur 2. Koncentration av karprofen i tikens mjölk (ng/ml). 0,0 timmar visar koncentrationen 12 timmar efter den första p.o karpfrofengivan (2 mg/kg), (0-prov). Direkt efter 0-provet gavs den andra p.o karprofengivan till tiken. 26
- Figur 3. Koncentration av karprofen i valparnas plasma (ng/ml) när valparna var 48 timmar gamla (2 dagar p.p). 0 timmar visar koncentrationen 12 timmar efter den första p.o karpfrofengivan (2 mg/kg) till tiken (0-prov). Direkt efter 0-provet gavs den andra p.o karprofengivan till tiken. 26
- Figur 4. Förhållande mellan koncentration av karprofen i valparnas plasma (ng/ml) när valparna var 48 timmar gamla (2 dagar p.p) och i tikens mjölk. 0,0 timmar visar koncentrationen 12 timmar efter den första p.o karpfrofengivan (2 mg/kg) till tiken (0-prov). Direkt efter 0-provet gavs den andra p.o karprofengivan till tiken. Inget mjölkprov samlades från tiken vid 0, 1, 2,5, 3, 3,5, 5 timmar. Vid 1 timme visas koncentrationen från två olika valpar. 27
- Figur 5. Förhållande mellan koncentration av karprofen i mjölk (ng/ml) från friska juverdelar och juverdelen med mastit under behandling med karprofen p.o (2 mg/kg). 27

Förkortningar

COX	Cyklooxygenas
Ig	Immunoglobulin
Kcal	Kilokalori
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
p.o.	Per oral
p.p	Post partum
s.c	Subkutan

1. Inledning

Vid dräktighet och laktation kan tiken drabbas av komplikationer såsom dystoki och mastit. Smärtlindring med non-steroidal anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID) kan bli aktuellt vid dessa tillstånd. Dystoki är ett vanligt förekommande akut tillstånd som inträffar vid cirka 5 % av alla förlossningar och denna incidensgrad varierar mellan 3,7 % - 28 % hos olika raser (Runcan & Coutinho da Silva 2018). Behandling av dystoki kan ske medicinskt alternativt kirurgiskt enligt Bergström (2006). Vidare beskrivs att cirka 60 % av tikar med dystoki behöver genomgå kejsarsnitt.

Kejsarsnitt klassificeras som mjukdelskirurgi och anses vara ett smärtsamt ingrepp hos hundar (Schneider et al. 2015). Smärta kan påverka tikens förmåga att sköta om valparna, då den obehandlade smärtan kan leda till aggression gentemot valparna och även avvisande av hela kullen (Lezama-Garcia et al. 2019). Inom djursjukvården saknas idag tillräcklig forskning angående i vilken utsträckning NSAID överförs via mjölk från den lakterande tiken till valparna och därför är få läkemedel godkända under laktation. Det innebär att smärtlindring endast ges i låg utsträckning till tikar efter, till exempel ett kejsarsnitt (Ferrari et al. 2022).

Den otillräckliga forskningen medför att valpar till tikar som har behov av behandling med NSAID kan behöva få sin näring antingen från en annan tiks mjölk eller från mjölkersättning. Utfodring med mjölkersättning kan påverka valpens hälsa. I studien av Heinze et al. (2014) framkommer det att näringsinnehållet i mjölkersättningsprodukter potentiellt skulle kunna ha stora avvikelser från tikens mjölk. Ytterligare tas det upp i studien att avvikelserna kan vara allt från en lägre energidensitet till brist på essentiella fettsyror som sedan kan påverka den neonatala valpens tillväxt och mognad.

Den neonatala valpen kommer även behöva en ersättning för råmjölk, så kallat kolostrum, om den inte får dia från en tik som behandlas med NSAID. Det beror på att valpen går miste om den passiva immuniteten som överförs från tiken till valpen genom kolostrumet. Den neonatala valpen är född med hypogammaglobulinemi, vilket innebär en brist på immunoglobuliner (Ig) (Mila et al. 2014). Därav är det ytterst viktigt med överföringen av tikens immunitet till valpen genom förtäring av kolostrum rikt på immunoglobulin G (IgG) (Chastant & Mila 2019). Intaget av kolostrum ska ske inom de första 24 timmarna av valpens liv, då upptaget via

tarmepitelet minskar drastiskt efter första dygnet (Day 2007). En otillräcklig passiv immunitet medför bland annat en ökad risk för neonatal dödlighet hos valpar, då deras kroppar är mer mottagliga för patogener som finns i den omgivande miljön än vad en vuxen individ är (Chastant 2019).

Det förekommer ett flertal studier om exkretion av NSAID, exempelvis karprofen-utsöndring i mjölken från kor, inom humanmedicin samt några enstaka studier om NSAID-utsöndring i mjölken hos tikar. I en studie på nötkreatur har det visat sig att en nästintill oupptäckbar nivå av karprofen utsöndrades i mjölken hos kor (Lohuis et al. 1991). Ett liknande resultat har observerats i studien av Ferrari et al. (2022) där det förekom en låg överföring av NSAID från tikens blod till mjölken. Såvitt författarna av denna pilotstudie känner till finns det dock inga studier som undersöker koncentrationen av karprofen i valparnas blod vid förtäring av karprofen via tikens mjölk.

1.2 Syfte och frågeställningar

Studiens syfte är att undersöka överföringen av karprofen från tikens mjölk till diande valpar.

- Överförs karprofen från lakterande tikar till diande valpar?

2. Litteraturöversikt

2.1 Komplikationer

Det beskrivs i artikeln av Runcan och Coutinho da Silva (2018) att definitionen av dystoki innebär ”svår födsel” och diagnosticeras vid utdragen förlossning samt när tiken har svårt att krysta och driva ut valpen genom cervix, vagina och vestibulum. Vidare framgår det att den mest förekommande orsaken till dystoki hos tiken är värksvaghet, vilket innebär att livmodern inte kan kontrahera. I artikeln framhävs det flera bidragande faktorer till värksvaghet, som exempelvis genetiska komponenter, sepsis, sjukdomar och degenerativa förändringar. I ett flertal studier beskrivs det att den huvudsakliga värksvagheten inträffar när det är ett för lågt antal valpar i kullen för att förlossningen utan svårighet ska kunna initieras, då otillräckligt med hormoner frisätts hos tiken (Münnich & Küchenmeister 2009; Hollinshead & Hanlon 2017; Runcan & Coutinho da Silva 2018).

Förekomst av dystoki hos hund är relativt låg jämfört med förlossning utan komplikationer. Incidensgraden för dystoki hos hundar är cirka 5 % (Pretzer 2008), men brakycefala raser kan ha en incidensgrad på närmare 100 % (Runcan & Coutinho da Silva 2018). I artikeln av Runcan et al. (2018) framkommer att dystoki är vanligare hos brakycefala raser med ett lågt antal valpar i kullen, utdragen förlossning och genetiska komponenter samt hos små raser där valpen blir överdimensionerad i förhållande till tikens storlek. Vidare belyser Runcan et al. (2018) att tidig diagnosticering av dystoki och efterföljande kirurgisk eller medicinsk behandling är livsviktigt för tiken och valparnas hälsa.

I artikeln av Mathews (2000) beskrivs att injicerbara NSAID såsom karprofen kan användas initialt efter ett kejsarsnitt. Ytterligare framkommer det i artikeln betydelsen av att välja lämplig smärtlindring eftersom hundar är mer mottagliga för biverkningarna av NSAID än vad människor är. Det rekommenderas vidare en begränsad användning av NSAID exempelvis att en engångsdos administreras efter kejsarsnitt. Dessa rekommendationer grundar sig på att det inte finns specifika studier som undersöker potentiella biverkningar och säkerheten i användning av

godkända NSAID för behandling av postoperativ smärta inom veterinärmedicin, såsom meloxicam och karprofen (Mathews 2005).

Runcan och Coutinho da Silva (2018) belyser att val av behandling för dystoki baseras på den bakomliggande orsaken och den mest förekommande orsaken är inaktivitet av livmodern. Inaktivitet av livmodern delas upp i två kategorier; primär eller sekundär (Bennett 1974). I studien av Ahmed et al. (2020) beskrivs att primär inaktivitet av livmodern är vanligt förekommande och kännetecknas av svagare och mindre frekventa eller kortare livmoderkontraktioner än det som förekommer normalt under valpningen. Ytterligare förekommer det i studien att primär inaktivitet av livmodern kan anses vara antingen fullständig eller partiell. I samma studie förklaras det att fullständig inaktivitet av livmodern medför att det andra stadiet av valpningen inte kan påbörjas och därmed kan inte några valpar födas fram. Partiell primär inaktivitet av livmodern karakteriseras av en normal valpning inledningsvis, men livmoderns aktivitet är för låg för att alla valparna ska kunna födas fram utan ett medicinskt ingripande (Bennett 1974). Det framkommer i studien av Ahmed et al. (2020) att en form av medicinskt ingripande som kan vara aktuell vid partiell primär inaktivitet av livmodern är assisterad valpning. Assisterad valpning kan innebära både användning av läkemedel såsom oxytocin samt manuell manipulation av valpens position i förlossningskanalen (Ahmed et al. 2020).

Mastit är ytterligare en komplikation som en tik kan påverkas av och uppstår oftast efter valpning (Gonzales 2018). Gonzales (2018) beskriver att mastit är en septisk inflammation i en eller flera bröstkörtlar, framför allt orsakat av bakterier som tränger in i bröstvävnaden vid digivning. Vidare framkommer det i studien att den medicinska smärtbehandlingen av mastit hos den lakterande tiken består av opioider och NSAID. Vidare belyser Gonzales (2018) att det finns för få studier för att kunna bekräfta att smärtbehandling med NSAID är ett säkert alternativ att använda under tikens laktation. Därför bör veterinären väga risker mot fördelar vid användning av smärtlindrande läkemedel (Gonzales 2018). Mathews (2000) framhäver att inflammatoriska tillstånd, såsom mastit, kan behandlas med NSAID och leder till smärtlindring, ökad aptit samt ett ökat välbefinnande hos tiken.

2.2 Smärtpåverkad lakterande tik

Under valpningen och den neonatala perioden genomgår tiken både fysiologiska och neuroendokrina förändringar som ska främja utvecklingen av lämpliga modersbeteenden gentemot valparna, såsom stimulering av defekering och urinering, digivning och kontakt med valparna (Santos et al. 2020). Resultaten från ett flertal studier om nyfödda däggdjur visar att sannolikheten för överlevnad hos

den neonatala valpen beror på utvecklingen av modersbeteende (Lezama-García et al. 2019; Santos et al. 2020). Nyfödda valpar har inte förmågan att reglera kroppstemperatur själva eller att eliminera avföring och urin utan hjälp (Santos et al. 2020). Det är det sårbara och omogna fysiologiska stadiet hos de neonatala valparna som gör dem fullständigt beroende av skötseln från tiken (Indrebø et al. 2007). I studien av Fontaine (2012) framhävs att det är ytterst viktigt att valparna diar direkt efter födseln eftersom vätskan från mjölken behövs för att den neonatala valpen ska ha ett fungerande cirkulationssystem. Således kan cirkulationssvikt uppstå hos den neonatala valpen om mjölkintaget är otillräckligt (Fontaine 2012).

Det kan uppstå problem med mjölkproduktion och modersbeteende om tiken är smärtpåverkad (Lezama-García et al. 2019). I en humanstudie av Katz (2002) framhävs det att en pågående och okontrollerad smärta kan ha en stor negativ påverkan på en individs liv, då det leder till kroppslig stress, ångest och en rubbad funktionell kapacitet, såsom att modern inte kan vårda sitt barn. Det har visat sig i flera studier att en hög nivå av stress efter valpning kan orsaka onormalt modersbeteende hos tikan till exempel aggression, kannibalism och avvisande av kullen (Lezama-García et al. 2019). I review-artikeln av Lezama-García et al. (2019) tas det upp att en viss nivå av aggression, såsom vaktbeteende kan förekomma normalt hos tiken, då tiken vill skydda sina avkommor. Ytterligare framkommer det i artikeln att aggression anses som onormalt när tiken exempelvis uppvisar aggression gentemot valparna. Denna aggression kan bero på ett smärtsamt tillstånd hos tiken, såsom mastit (Lezama-García et al. 2019). Vidare nämns det i artikeln av Lezama-García et al. (2019) att kannibalism är ett annat onormalt beteende som kan uppkomma hos tiken på grund av stress och smärta. Lezama-García et al. (2019) förklarar att moderlig kannibalism är när tiken dödar och äter upp valparna och anses som ett avvikande beteende om tiken inte gör det som en strategi, exempelvis att döda en valp som är defekt. Därutöver beskrivs att ett onormalt modersbeteende hos tiken är avvisande av hela kullen och inte enbart den enstaka valpen, då det normalt kan förekomma att en tik avvisar en valp på grund av att valpen inte anses vara frisk. Om hela kullen blir avvisad kan det tyda på att tiken lider av ett smärtsamt tillstånd vilket kräver medicinsk behandling (Lezama-García et al. 2019).

Smärta och stress hos tiken kan även påverka mjölkproduktionen, då tillståndet kan leda till minskat mat- och vattenintag och nedsatt omhändertagande av valparna (Traas 2008), såsom att guida valparna till tikens juverdelar för att dia (Lezama-García et al. 2019). Det är genom stimulation av juverdelen som prolaktin frisätts (McGuire 2018), ett hormon som främjar mjölkproduktionen (Lezama-García et al. 2019). Även om valparna tillåts dia från tiken kan det hända att mjölk inte släpps ner till mjölkkörtlarna, eftersom det är hormonet oxytocin som stimulerar

mjölknedsläppet (Lezama-García et al. 2019) och frisättningen av oxytocin kan förhindras av katekolaminer som produceras av kroppen vid stress eller smärta (McGuire 2018). Minskningen av mjölkproduktion, på grund av smärta och stress, har en stor påverkan på den neonatala valpen, eftersom mjölken är valpens enda källa till energi och näringsämnen under de första levnadsveckorna (Fontaine 2012). Valparna behöver även vätskan i mjölken för att upprätthålla ett fungerande cirkulationssystem under de första levnadsveckorna (Fontaine 2012). Vid otillräckligt näringsintag riskerar den neonatala valpen att utveckla ”Fading puppy syndrome” (Indrebø et al. 2007). Detta sjukdomstillstånd innebär en snabb nedgång av den neonatala valpens hälsa under den första levnadsveckan och valpen dör sedan utan någon fastställd orsak, även om den bedöms vara frisk vid födseln (Blunden 2012).

2.3 NSAID

Vid måttlig till svår akut och kronisk smärta samt postoperativ smärta används NSAID som verkar antiinflammatoriskt och smärtlindrande (Mathews 2000). Mathews (2000) beskriver att NSAID hämmar enzymet cyklooxygenas (COX), vilket minskar produktionen av prostaglandiner. I Norlén och Lindströms (2014) bok beskrivs att enzymet COX delas in i två grupper, COX-1 och COX-2, där NSAID oftast hämmar både COX-1 och COX-2. Vanligtvis förekommer enzymet COX-1 i de flesta av kroppens vävnader och bildar regelbundet prostaglandiner, som bland annat skyddar magsäcken mot magsaften (Norlén & Lindström 2014). Vidare belyser Norlén och Lindström (2014) att biverkningar av COX-hämmare kan leda till livshotande blödningar eftersom magslemhinnan skadas. Magtarmstörningar kan uppstå vid bland annat karprofenbehandling, när den cellskyddande funktionen i magsäcken hämmas och vanligt förekommande biverkningar är kräkningar, aptitlöshet, letargi, diarré eller lös avföring samt fekalt blod (*Norocarp vet - FASS Djurläkemedel* (u.å.)).

Karprofen tillhör gruppen propionsyraderivat och ingår i den största klassen av NSAID, vilket innebär att karprofen har en anti-inflammatorisk, antipyretisk och analgetisk effekt genom att hämma cyklooxygenas (Clark et al. 2003). Läkemedlet metaboliseras till stor del i levern för att sedan elimineras via gallan (Maire-Gauthier et al. 1998). Vidare framkommer att cirka 34 % av dosen genomgår enterohepatisk recirkulation, vilket innebär att läkemedlet utsöndras från levern via gallan för att sedan resorberas i tarmen på nytt (Maire-Gauthier et al. 1998). Upptaget av karprofen i kroppen sker hastigt och en maximal plasmakoncentration uppnås därmed vid 2 timmar efter en per oral (p.o) giva av 4 mg/kg kroppsvikt och halveringstiden är runt 8 timmar (Clark et al. 2003). Karprofens farmakologiska egenskaper medför att läkemedlet endast behöver administreras en till två gånger

per dygn för att uppnå önskad smärtlindringseffekt vilket resulterar i en högre följsamhet hos djurägaren (Kalchofner Guerrero et al. 2015). Resultaten från studien av Clark et al. (2003) visar att, vid jämnviktskoncentration, den genomsnittliga maximala nivån av karprofen i plasman hos en vuxen hund uppmäts till 18 700 ng/ml efter en p.o. giva av dosen 2 mg/kg. Ytterligare förklarar Clark et al. (2003) att koncentrationen av karprofen som hämmar 50 % av COX-2 hos en vuxen hund är 102 ng/ml. Flera studier har visat effektiviteten av den smärtlindrande verkan av karprofen vid postoperativ smärtlindring av tikan som bland annat genomgår ovariohysterektomi (Dzikiti et al. 2006; Shih et al. 2008; Kalchofner Guerrero et al. 2015).

2.3.1 Påverkan av NSAID på valpar

De nuvarande rekommendationerna gällande NSAID är att läkemedlet inte ska administreras till djur som har nedsatt njur- och leverfunktion (Bergh & Budsberg 2005). Den neonatala valpens njurar är inte fullt utvecklade förrän vid tre veckors ålder (Horster et al. 1971) och därmed bör inte NSAID administreras till den neonatala valpen. Rekommendationen baseras delvis på att NSAID potentiellt kan vara toxiskt för både njurar och lever och kan därmed tillföra ytterligare skada om dessa organ redan har en nedsatt funktion (Bergh & Budsberg 2005).

Utöver toxicitet hämmar NSAID också COX-2 enzymet som behövs för utvecklingen och mognaden av den neonatala valpens njurar (Mathews 2008). Mathews (2008) påpekar att valpen ska vara minst sex veckor gammal och att det är ytterst viktigt att undersöka funktion av levern samt njurarna hos valpen innan administrering av NSAID, då dessa organ fortfarande kan vara under utveckling.

Vasiu et al. (2021) teoretiserar att NSAID med lång halveringstid kan ansamlas i vävnad hos de nyfödda valparna och gastrointestinala blödningar kan uppstå. Det finns dock inga kliniska studier som undersöker hur karprofen ackumuleras i valpens vävnad och plasma.

2.3.2 Utsöndring av NSAID i mjölk

Enligt Vasiu et al. (2021) kan smärtlindring av lakterande tikan vara problematiskt, eftersom smärtstillande läkemedel utsöndras i tikens mjölk. NSAID kan därmed medföra risker för nyfödda valpar som får i sig läkemedlet via digivning (Vasiu et al. 2021). Kontraindikationer för NSAID är dräktiga och lakterande tikan eftersom den veterinärmedicinska forskningen om läkemedlets effekt på diande valpar inte har utförts (*Carprodyl vet. - FASS Djurläkemedel* (u.å)). Farmaceutiska Specialiteter i Sverige (FASS) beskriver att studier med motsvarande

karprofendoser som används hos hund har använts på råtta och kanin och dessa NSAID doser har visat sig vara skadliga för foster.

Schneider et al. (2015) beskriver att cimicoxib, ett nyligen registrerat och godkänt NSAID i Europeiska unionen kan användas för smärtlindring vid perioperativa tillstånd. Vidare framkommer att detta läkemedel sällan används vid smärtbehandling av den kejsarsnittade tiken och den huvudsakliga anledningen till detta är att det saknas tillräcklig forskning i vilken utsträckning NSAID överförs till tikens mjölk. Resultaten från studien av Schneider et al. (2015) som undersökte överföring av cimicoxib från tik till diande valp visade att de lakterande tikarna hade en hög koncentration av cimicoxib i mjölken jämfört med plasman, vilket tyder på en hög överföring till mjölken. Dock visar dessa resultat även att de diande valparna hade en låg plasmakoncentration av cimicoxib och därmed exponerades minimalt, efter en klinisk dos av cimicoxib till tiken. Resultaten från studien av Schneider et al. (2015) tyder på att valparna inte riskerar att få några skador av cimicoxib och inga kliniska avvikelser rapporterades hos vare sig valpar eller tikar.

Ytterligare framkommer att överföring av NSAID till mjölk hos mjölkkor har undersökts i tidigare studier och syftet med dessa studier var att beräkna karenstiden för att kunna förhindra skadliga effekter till konsumenter. Resultaten från studier med mjölkkor visar att klassiska NSAID har en relativt låg överföring till mjölk, vilket innebär att människor som dricker mjölk inte kommer att utsättas för skadliga effekter av detta läkemedel. Vidare belyser Schneider att för livsmedelsdjur finns det ännu inte några godkända COX-2-hämmare. Coxiber som är mer fettlösliga NSAID än klassiska NSAID, skulle kunna ha en högre överföring än klassiska NSAID till mejerimjölk.

Schneider et al. (2015) beskriver att NSAID används regelbundet inom humanmedicin, för att behandla smärtsamma postoperativa ingrepp såsom kejsarsnitt. Vidare framkommer att kejsarsnittade mödrar som behandlas med NSAID får en snabbare återhämtning och kan minimera användning av opioider. Humanstudier som undersökte överföringen av parecoxiber till bröstmjölk indikerar låga koncentrationer av läkemedlet i mjölken, vilket tyder på en låg överföringshastighet till de ammande spädbarnen. Schneider et al. (2015) belyser att ammande spädbarn till mödrar som administrerats parecoxiber troligtvis inte kommer drabbas av negativa effekter. Resultaten från dessa humanstudier skiljer sig från de veterinärmedicinska studierna på lakterande tikar av Schneider et al. (2015) där resultaten hos tikar indikerar en högre koncentration av cimicoxib i mjölken än de uppmätta koncentrationerna i plasman. Dessa skillnader kan förklaras genom de olika mjölksammansättningarna hos människa och hund, då hundmjölk innehåller cirka 10 % fett och bröstmjölk innehåller cirka 3 till 5 % fett.

Vidare ansåg Schneider et al. (2015) att en förklaring till den ökade överföringshastigheten av cimicoxib beror på att dessa läkemedel är mer fettlösliga än parecoxib och således beror skillnaderna på att hundmjölk innehåller en högre fetthalt än bröstmjölk.

2.4 Passiv immunitet

Den neonatala valpen har en ökad tarmgenomsläpplighet som tillåter immunglobuliner att passera från tarmlumen till plasman under de första levnadstimmarna (Chastant & Mila 2019). Om NSAID ges efter valpning riskerar den neonatala valpen att absorbera en större koncentration av NSAID på grund av denna ökning av tarmgenomsläpplighet. Alternativt, kan tiken få NSAID efter valpning och då kan valparna få mjölk- eller kolostrumersättning för att minska risken att valpen exponeras för NSAID. Dock har mjölk och kolostrumersättning varken en likvärdig immunologisk sammansättning eller näringsinnehåll som tikens egna kolostrum (Mila et al. 2017).

Den första mjölken tiken producerar är kolostrum som består av livsviktiga näringsämnen, tillväxtfaktorer och immunglobuliner IgG, IgA och IgM (Gonzales, 2018). En av de viktigaste effekterna kolostrum har på valpens hälsa är att den överför immunskydd till den neonatala valpen genom upptag via tarmepitelet (Day 2007). Helst ska intaget av kolostrum ske inom de närmaste 8 timmarna från födseln, eftersom upptaget av IgG hos den neonatala valpen är nästintill obefintlig efter 12-16 timmar (Chastant & Mila 2019). Denna överföring av tikens IgG ger valpen ett skydd mot både medfödda infektioner och ett fungerande immunförsvar under de första levnadsveckorna innan valpen bildar ett eget immunförsvar. Den neonatala valpen utsätts också för liknande patogener i hemmiljön som tiken själv exponeras för (Hunziker & Kraehenbuhl 1998). Denna överföring av immunskydd från tik till valp genom kolostrum kallas för passiv immunitet.

Immunsystemet hos den neonatala valpen består under de första levnadsveckorna mestadels av den passiva immunitet individen får genom intaget av kolostrum rikt på IgG (Fontaine 2012). Kolostrum är viktigt eftersom valpen enbart har en låg koncentration av IgG, 0.3 g/L vid födseln jämfört med koncentrationen 8-25 g/L av IgG hos vuxna hundar (Chastant & Mila 2019). I review-artikeln av Chastant och Mila (2019) framhävs att valpen kan få en otillräcklig passiv immunitet om den får i sig för liten mängd kolostrum, vilket sedan bidrar till en ökad risk för neonatal dödlighet. Detta beror på att valpen inte har ett tillräckligt fungerande immunskydd som kan användas för att bekämpa infektioner (Mila et al. 2014). Sepsis är en potentiell konsekvens av infektionerna och är en vanlig orsak till att neonatala valpar dör (Gonzales 2018).

Resultaten från studien av Mila et al. (2014) påvisade att gränsen för otillräcklig passiv immunitet är när den neonatala valpens IgG koncentration är $\leq 2,3$ g/L. Valpar vars ålder är mellan 0–21 dygn och vars IgG koncentration är $\leq 2,3$ g/L har en mortalitet på 44,4 %. Jämförelsevis har gruppen av valpar som har en halt av IgG $> 2,3$ g/L en mortalitet på 4,9 %. Resultatet visar att den neonatala valpens chans för överlevnad under de första levnadsveckorna markant beror på grad av passiv immunitet som de har fått från kolostrum (Chastant & Mila 2019).

Immunoglobulin G är inte den enda immunoglobulin i kolostrum som har en stor påverkan på den neonatala valpens immunsystem och hälsa. Immunoglobulin A (IgA) utgör 16–40 % av den totala mängd immunoglobuliner i mjölken i början av laktationen. I studien av Chastant-Maillard et al. (2017) framhävs att IgA har en stor roll i den lokala immuniteten i det respiratoriska systemet och matsmältningskanalen. Det tas ytterligare upp i studien att anledningen till att IgG och IgA är viktiga för den lokala immuniteten, specifikt i matsmältningskanalen, är att de har förmågan att både fånga patogener och presentera antigener till vita blodkroppar. Under de första levnadsdagarna är utvecklingen av tarmens immunförsvar avgörande för att den neonatala valpens immunförsvar ska kunna anpassa sig till smittoämnen i miljön och på så vis kunna begränsa uppkomsten av infektioner, inflammatoriska sjukdomar och allergier (Chastant & Mila 2019).

Chastant-Maillard et al. (2017) påpekar att det finns ytterligare komponenter i tikens kolostrum vars funktioner spelar en viktig roll inom den neonatala valpens immunsystem, såsom laktoferrin och lysozym som har antibakteriella funktioner. Det tas även upp i studien att det förekommer vita blodkroppar, exempelvis makrofager och neutrofiler, i kolostrumet som sedan absorberas av den neonatala valpens tarmepitel under de första timmarna efter födseln. Det förklaras att dessa vita blodkroppar som finns i kolostrumet delvis utgör valpens cellulära immunitet samt det lokala matsmältningssystemets immunitet. Ytterligare beskrivs det i studien av Chastant-Maillard et al. (2017) att kolostrum innehåller hormoner såsom insulin och kortisol, som hjälper att skydda valpen indirekt genom att stimulera stängningen av tarmepitelet. Denna stimulering av tarmepitelet har funktionen att begränsa patogenerns möjlighet att förflytta sig genom tarmepitelet till valpens blodbanan (Chastant-Maillard et al. 2017).

Ersättning av de immunologiska komponenterna i kolostrumet kan bli aktuellt att ge till en neonatal valp om valpen inte har möjlighet att förtära kolostrum, exempelvis på grund av att tiken får smärtlindring i form av NSAID. Fontaine (2012) framhäver att den mest optimala ersättningen för tikens kolostrum är att ha en surrogat tik som valparna kan dia från, däremot är denna lösning svår att

genomföra om inte tiken och hennes valpar är från en stor avelsanläggning. Det tas även upp i artikeln att det går att använda fruset kolostrum från tikar eller serumet från en vuxen hund. I studien av Mila et al. (2017) diskuteras olika ersättningar för kolostrum där serum från en vuxen hund har en positiv påverkan på den neonatala valpens hälsa, dock har serum en för låg energidensitet för att kunna användas enskilt och behöver därmed kompletteras med mjölkersättning. Mila et al. (2017) anser att den mest lovande ersättningen av eller komplement till kolostrum är hyperimmunt äggpulver som innehåller både energi och antikroppar mot patogener som uppkommer specifikt hos hund. Hyperimmunt äggpulver tillverkas genom att patogener specifika för hundar överförs till äggulan hos hönor som är vaccinerade mot hundmikrober (Mila et al. 2017).

2.5 Mjölkersättning

Den neonatala valpen behöver få i sig näring från en annan källa, exempelvis mjölkersättning, om tiken blir smärtbehandlad med NSAID. I studien av Fontaine (2012) beskrivs att det är viktigt att använda sig utav en mjölkersättning av god kvalitet med liknande sammansättning som tikens mjölk. Om det är för stor skillnad mellan mjölkersättningens sammansättning och tikens mjölk finns risk att valpen får matsmältningsbesvär, såsom diarré, vilket kan ha en påverkan på valpens utveckling (Fontaine 2012).

Fontaine (2012) belyser i studien att de nyfödda valparnas magsäck enbart kan rymma 10–20 ml mjölk, vilket innebär att matintaget under de första levnadsveckorna mestadels beror på magsäckens storlek. Därför diar valparna varannan timme från tiken, vilket resulterar i att djurägaren bör utföra flaskmatning 8–12 gånger per dag om valparna får mjölkersättning. Det framhävs även i studien att när valparna är fyra veckor gamla börjar övergången till fast föda, då tikens mjölk inte längre innehåller tillräckligt med nutrition för att stödja valparnas tillväxt. Denna övergång från mjölk till fast föda är vanligtvis klar vid sex veckors ålder, vilket innebär att valparna är beroende av mjölken från tiken alternativt mjölkersättningen under dessa sex veckor för överlevnad (Fontaine 2012).

I studien av Heinze et al. (2014) framhävs att det inte finns tydliga riktlinjer när det gäller näringsinnehållet i mjölkersättning för valpar, vilket gör det svårt att hitta en lämplig mjölkersättning. Syftet med studien av Heinze et al. (2014) var att analysera och jämföra näringsinnehållet av 15 mjölkersättningar med mjölk från tikar där sammansättningen av fettsyror var av särskilt intresse då dessa, exempelvis docosahexaenoisyra (DHA), spelar en stor roll för hundars retinala och neurala utveckling. Resultatet från studien visade en stor variation mellan de 15 olika mjölkersättningarna gällande näringsämneskoncentrationerna och ingen av

ersättningarna var i närheten att kunna motsvara mjölken från tikarna. Ytterligare framkom det i resultatdelen att halten av de 21 essentiella näringsämnen i mjölkersättningarna inte var inom intervallet för halten som fanns i mjölkproven från tikarna. Dessutom hade de tre mjölkersättningarna som ansågs vara de närmaste motsvarigheterna till tikens mjölk potentiellt viktiga näringsproblem, såsom låg energidensitet, dålig fosfor-kalciumkvot, en för hög halt av fettsyran linolsyra alternativt att DHA inte var detekterbar. Resultatet från studien angående energidensiteten i de 15 mjölkersättningarna visade att det enbart fanns tre vars bruttoenergi var inom intervallet för mjölkproverna från tikarna.

I studien av Corbee et al. (2011) jämförs näringsinnehållet av åtta kommersiell tillgängliga mjölkersättningar med mjölk från fyra olika tikar. Resultat från studien visade att vitamin D halten i en av mjölkersättningarna var sju gånger det rekommenderade dygnsbehovet för en valp. Vidare framförs det att en överdosering av vitamin D kan resultera i ortopediska utvecklingsproblem, såsom onormal tillväxt av skelettet, senare i valpens liv. Ytterligare förekom det att utfodring med mjölkersättning baserades på uppfödarens erfarenheter i stället för att följa instruktionerna från tillverkaren och i många fall resulterade detta i överutfodring. Denna överutfodring av mjölkersättning fick till följd att valparnas kalciumintag översteg den rekommenderade gränsen, vilket kan leda till rubbningar i valpens tillväxt av skelett (Corbee et al. 2011).

3. Material och Metod

3.1 Litteraturöversikt

Insamlingen av litteratur för litteraturöversikten hämtades från databaserna Web of Science, Primo, PubMed och Google Scholar. Sökorden som användes i olika kombinationer var: "Assisted whelping", Lactation, NSAID, NSAIA, carprofen, analgesia, cesarean, canine, dog, bitch, dam puppy*, dystocia, mastitis, pyometra, endometritis, parturition, postoperative, neonatal, "milk replacement", "maternal behaviour", pain, transference, excretion, milk, breastfeeding och cow.

Urvalet av relevanta artiklar från sökningarna gjordes utifrån en granskning av sammanfattningarna och en översiktlig läsning av artiklarnas innehåll. Väsentlig litteratur hämtades även från referenslistan av de utvalda artiklarna.

3.2 Pilotstudie

3.2.1 Studiedesign

Studien var ett kandidatarbete inom djuromvårdnad och utformades som en pilotstudie där den insamlade datan kom från en beagle tik samt hennes valpar, ägda av Sveriges Lantbruksuniversitet (SLU). Tiken valpade i december 2022.

De första proverna togs dag två post partum (p.p) och under denna dag samlades det mjölkprover vid ett flertal tillfällen från tiken för att analysera vilken mängd karprofen som utsöndrades i mjölken (Se Bilaga 1). Blodprov samlades från både tik och valpar för att analysera koncentrationen av karprofen i plasma vid olika tider. Urinprov samlades även från valparna med syfte att undersöka njurarnas funktion (Se Bilaga 2). Tiken fick mastit när valparna var 14 dagar gamla och blev behandlad med karprofen under 10 dagar. Det samlades in ett mjölkprov per dag både från de friska juverdelarna och juverdelen med mastit under behandlingsdagarna. Ett blodprov togs från alla valparna när de var 15 dagar gamla i samband med mjölkprovstagningen den dagen.

Det tredje provtagningstillfället genomfördes när valparna var 30 dagar gamla och enbart urinprover från valparna samlades in. Resultatet av urinalyserna finns inte beskrivet i det här arbetet.

3.2.2 Etiskt godkännande

Etiskt tillstånd beviljades av den etiska kommittén för djurförsök i Uppsala, Sverige med referens 5.8.18-15533/2018

3.2.3 Urval

Inklusionskriterierna för studien var en beagletik, ägd av SLU, som valpade genom naturlig förlossning eller kejsarsnitt under perioden 1/12 2022 till 1/2 2023 och tikens valpar. Uteslutningskriterierna var kliniska fynd som avviker från en frisk tik samt förändringar i njur- eller leverfunktion hos tiken. Njur- och leverfunktionen hos tiken kontrollerades genom analys av alaninaminotransferas (ALAT) och kreatininkoncentration i blod som samlades i ett EDTA-rör före administrationen av karprofen till tiken.

3.2.4 Datainsamling

3.2.4.1 Administration av läkemedel och provtagning av tiken och valparna

Tiken födde med assisterad valpning och det administrerades karprofen 4 mg/kg (Rimadyl[®] vet injektionslösning, 50 mg/ml) subkutant (s.c.) till tiken direkt efter valpning. I samband med den s.c karprofengivan samlades urinprover in från alla valpar. Den första p.o. dosen karprofen (2 mg/kg, Rimadyl[®] vet, tuggtablett, 50 mg) administrerades till tiken vid dag 1 p.p. Under dag två p.p samlades ett blodprov och mjölkprov från tiken och ett blodprov från valparna. Efter provtagningarna dag 2 p.p administrerades en karprofengiva p.o. Ytterligare blod- och mjölkprover samlades in från tiken 30 minuter, samt 1, 5, 2, 4, 6 och 7 timmar efter karprofengivan.

Samtidigt som blod från tiken samlades in, 30 minuter efter den andra p.o karprofengivan, samlades blod från en av valparna, följt av insamling var 30:e minut de första 4 timmarna och var 60:e minut de nästföljande tre timmarna (Se Bilaga 2). Olika valpar provtogs vid de olika tillfällena och varje valp provtogs högst två gånger under samma dygn med det största möjliga tidsintervallet mellan provtagningarna.

I samband med blodprovstagningen från valparna samlades spontankastad urin i ett 1,5 ml Eppendorfrör. Ytterligare urinprover togs när valparna var en månad gamla. Spontankastad urin från valparna samlades in genom stimuleringen av urinering

med en blöt trasa eller bomullsboll runt genitalier för att efterlikna moderns sätt att slicka och vårda valparna.

Vid provtagningstillfället när valparna var 30 dagar gamla samlades det in enbart urinprover från alla valpar.

3.2.4.2 Provtagning av tiken vid mastit

Tiken fick mastit när valparna var 14 dagar gamla, av den anledningen ordinerade veterinären ytterligare en karprofenbehandling, 2 mg/kg p.o (Rimadyl[®] vet, tuggtabletter, 50 mg) 2 gånger dagligen i 10 dagar. Juverdelen med mastit täcktes med plåster för att förhindra valparna att dia från den. Insamling av mjölkprov från tiken vid mastit pågick under 10 dagar. Mjolkprover togs en gång per dag från de friska juverdelarna och juverdelen med mastit. Tidpunkten för mjölkprovstagning varierade mellan provtagningsdagarna. Inga blodprover från tiken togs, för att undvika att tiken blev för stressad. Ett blodprov samlades in från alla valpar när de var 15 dygn gamla, då tiken var under behandling för mastit.

3.2.4.2 Provstagningsteknik

Inför blodprovstagning från valpens vena jugularis applicerades lokalbedövningskrämen EMLA 30 minuter innan tillfället för att minska obehaget hos valpen vid provtagning. För blodprovstagningen av valparna användes 23 gauge blodprovtagningsskanyler och heparinmikrorör. Till tiken användes en permanent intravenös kateter i vena cephalica till blodprovstagningen och heparinmikrorör för att samla in blodet. Mjolkproven samlades från olika juverdelar vid varje provtagningstillfälle i ett 1,5 ml Eppendorfrör och den totala mjölmängden vid varje tillfälle var 1 ml. Efter provtagningen centrifugerades blodprovsrören och plasma separerades från heparinmikro-rören och samlades in i kryorör. Plasman, mjölkproverna och urinproverna förvarades i -80 °C i väntan på analys vid Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA, Uppsala) och urinprover analyserades vid Klinisk kemiska laboratoriet på Universitetsdjursjukhuset vid SLU.

3.2.5 Dataanalys

All data från studien lagrades och blev skyddad mot obehörig åtkomst på Sveriges Lantbruksuniversitet (SLU), Uppsala, Sverige. Den statistiska analysen av data gjordes vid samma institution.

4. Resultat

Denna kull var tikens första och förlossningen assisterades manuellt, eftersom dystoki uppkom under valpningsperioden. Tikens dystoki behandlades medicinskt med oxytocin och kalcium. I pilotstudien ingick det 10 valpar, varav 7 valpar (6 tikar och 1 hane) med en median vikt på 260 g (177 g – 316 g) inkluderades. Tre av valparna i kullen exkluderades: en dödfödd valp, en som avlivades på grund av gomspalt och en som självdog efter 24 timmar. Hos en av valparna (valp 2) som inkluderades i pilotstudien upptäcktes en felaktig benställning som rättade till sig under de första levnadsveckorna med hjälp av konservativ behandling i form av fysiska övningar, såsom ståträning. Inga andra avvikande fynd upptäcktes hos valparna vid de schemalagda veterinärundersökningarna. Karprofen tolererades bra av både tiken och hennes valpar, då inga bieffekter noterades.

Tikens förlossning varade i cirka 13 timmar. Första valpen (valp 1) föddes några minuter efter att tikens krystvärkar startade. Fyra valpar föddes med assisterad valpning och sex valpar föddes utan assisterad valpning. Valp 6 var död vid födseln och valp 8 hade en viktnedgång på 24 g dagen efter födsel och dog samma dag. Den enda avvikelser som hittades vid obduktion var en tom magsäck hos valpen. Valp 10 avlivades två dagar efter födsel på grund av gomspalt och inga andra avvikelser hittades vid obduktionen (Se Bilaga 3).

Första provtagningstillfället dag två p.p. utfördes utan komplikationer. De sju mjölkproverna som samlades från tiken vid olika tidpunkter gick som planerat och den totala mängden mjölk var 1 ml vid varje provtagning från olika juverdelar (Se Bilaga 1). Blodprovstagning av tiken skedde utan anmärkningar, då hon hade en permanentkanyl i vena cephalica som underlättade insamling av blod. Blodprovstagning från valparna utfördes utan svårighet. Den totala volymen av blod var 1 ml per provtagning för tiken. Blodvolymen som togs från valparna vid varje blodprovstagning varierade mellan 0,5–0,7 ml. Enbart ett urinprov kunde samlas in under provtagningstillfället.

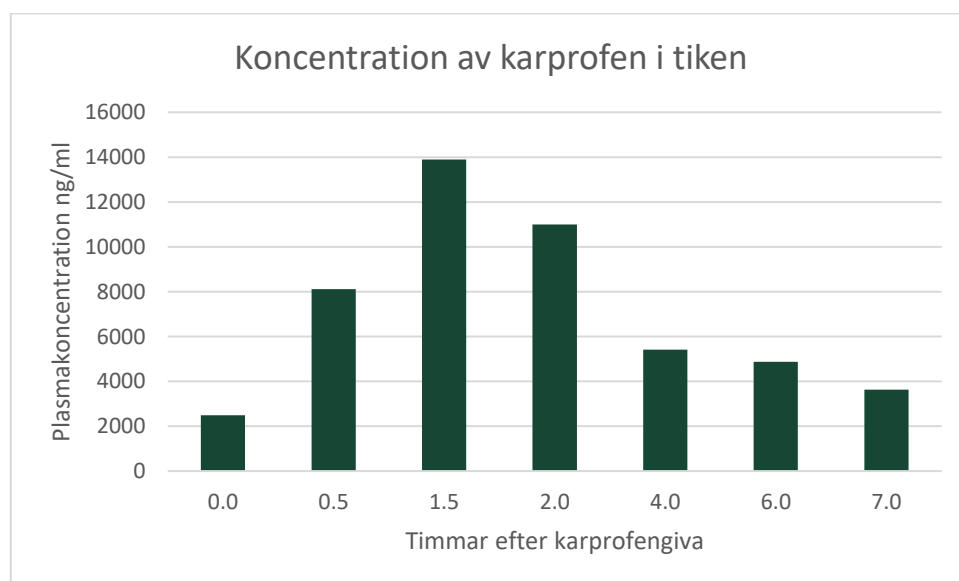
Insamlingen av mjölkproven när tiken hade mastit utfördes med viss svårighet, då endast mjölkprover från sju av dagarna kunde analyseras på grund av otillräcklig insamlad mängd under de resterande tre dagarna. Den totala mängden mjölk som

samlades in vid varje provtagningstillfälle var 1 ml både från de friska juverdelarna och juverdelen med mastit. Blodprovstagningen utfördes utan anmärkning när valparna var 15 dagar gamla och genomfördes i samband med insamlingen av mjölkprover. Den totala mängden blod som samlades in från varje enskild valp översteg aldrig 1 ml.

När valparna var 30 dagar gamla samlades urinprover in från alla valpar. Inga blod- och mjölkprover kunde samlas in från tiken och valparna, då tiken bedömdes vara för stresspåverkad på grund av återhämtning från mastit. Inga resultat från analyser av urinprov kommer att presenteras i det här arbetet.

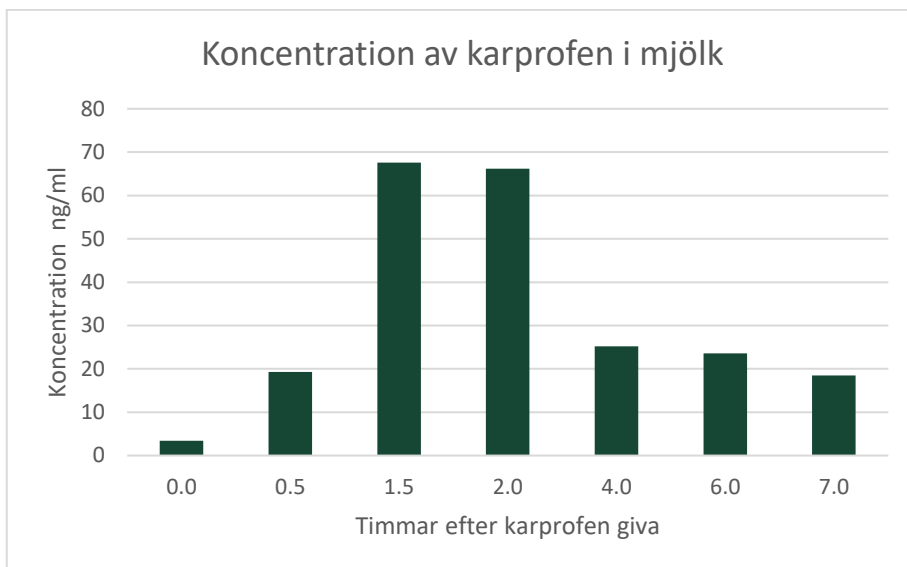
4.1 Resultat från provanalyserna

Plasmakoncentrationerna av karprofen hos tiken redogörs i Figur 1. Den högsta nivån av karprofen i tikens plasma var 13 900 ng/ml och uppnåddes 1,5 timmar efter administration av den andra p.o karprofengiva (Se Figur 1).



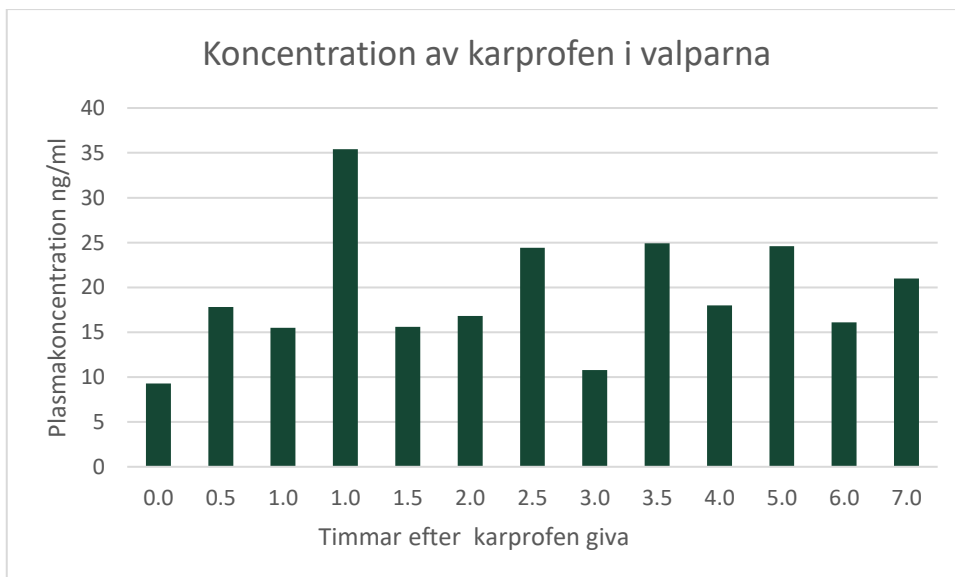
Figur 1. Koncentration av karprofen i tikens plasma (ng/ml). 0,0 timmar visar koncentrationen 12 timmar efter den första p.o karprofengivan (2 mg/kg), (0-prov). Direkt efter 0-provet gavs den andra p.o karprofengivan till tiken.

Koncentration av karprofen i tikens mjölk redogörs i Figur 2. Den högsta koncentrationen av karprofen som uppnåddes i tikens mjölk 1,5 timmar efter den andra p.o karprofengiva var 67,6 ng/ml (Se Figur 2).



Figur 2. Koncentration av karprofen i tikens mjölk (ng/ml). 0,0 timmar visar koncentrationen 12 timmar efter den första p.o karpforfengivan (2 mg/kg), (0-prov). Direkt efter 0-provet gavs den andra p.o karprofengivan till tiken.

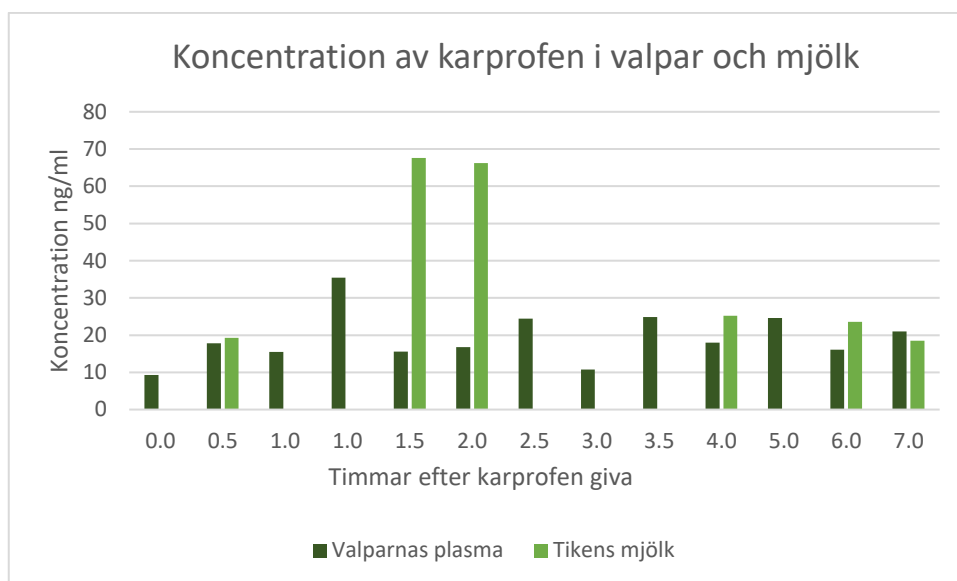
Plasmakoncentrationerna av karprofen från blodproverna hos valparna redogörs i Figur 3. Den högsta koncentrationen karprofen i valparnas plasma var 35,4 ng/ml och uppnåddes två timmar efter tikens andra p.o karprofengiva (Se Figur 3).



Figur 3. Koncentration av karprofen i valparnas plasma (ng/ml) när valparna var 48 timmar gamla (2 dagar p.p). 0 timmar visar koncentrationen 12 timmar efter den första p.o karpforfengivan (2 mg/kg) till tiken (0-prov). Direkt efter 0-provet gavs den andra p.o karprofengivan till tiken.

Förhållandet mellan koncentrationen av karprofen i valparnas plasma och i tikens mjölk redogörs i Figur 4. Den högsta koncentrationen av karprofen i tikens mjölk var 67,7 ng/ml och vid samma tidpunkt var koncentrationen karprofen 15,6 ng/ml

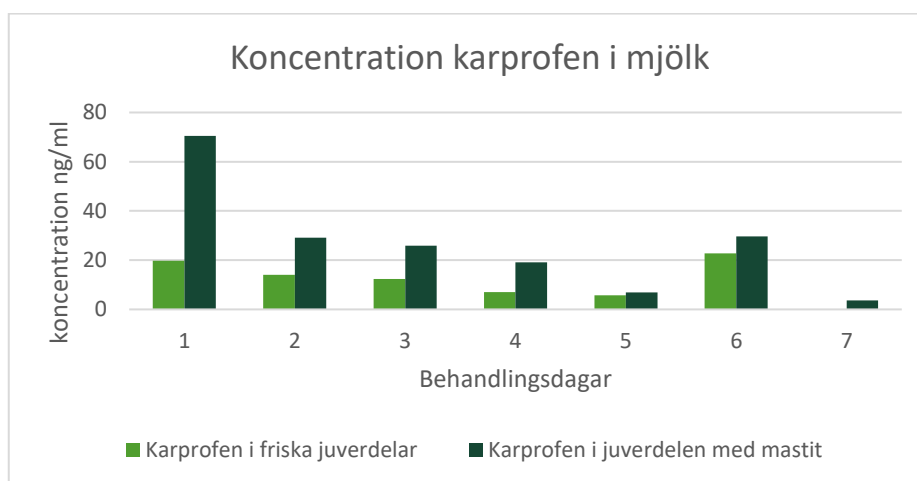
hos en av valparna. Vid en annan tidpunkt uppmättes 35,4 ng/ml som var den högsta koncentrationen karprofen i plasman hos en annan valp.



Figur 4. Förhållande mellan koncentration av karprofen i valparnas plasma (ng/ml) när valparna var 48 timmar gamla (2 dagar p.p) och i tikens mjölk. 0,0 timmar visar koncentrationen 12 timmar efter den första p.o karprofengivan (2 mg/kg) till tiken (0-prov). Direkt efter 0-provet gavs den andra p.o karprofengivan till tiken. Inget mjölkprov samlades från tiken vid 0, 1, 2,5, 3, 3,5, 5 timmar. Vid 1 timme visas koncentrationen från två olika valpar.

4.2 Resultat från juverdel med mastit

Under den första behandlingsdagen av p.o karprofengivan till tiken var den högsta nivån av karprofen i tikens mjölk från juverdelen med mastit 70,4 ng/ml jämfört med 19,8 ng/ml i tikens mjölk från friska juverdelar (Se Figur 5).



Figur 5. Förhållande mellan koncentration av karprofen i mjölk (ng/ml) från friska juverdelar och juverdelen med mastit under behandling med karprofen p.o (2 mg/kg).

Plasmakoncentrationer av karprofen hos valparna när tiken hade mastit redogörs i Tabell 1. Den högsta observerade koncentrationen av karprofen i valparnas plasma var 20,4 ng/ml (Se Tabell 1).

Tabell 1. Koncentration av karprofen i valparnas plasma under perioden tiken hade mastit.

Valpar	Koncentration karprofen (ng/ml)
Valp 1	20,4
Valp 2	16,4
Valp 3	15,0
Valp 4	12,9
Valp 5	8,87
Valp 7	7,97
Valp 9	7,48

5. Diskussion

5.1 Metoddiskussion

Den enda förändringen av studieplanen vid det första provtagningstillfället av tiken och valparna var tidpunkten för den första p.o givan av 2 mg/kg karprofen. Tiken fick sin första dos 24 timmar efter den s.c givan, vilket innebär att tiken fick den första p.o givan 12 timmar innan det första provtagningstillfället. Den ursprungliga planen var att ge den första p.o givan av karprofen efter att ett 0-prov hade samlats in från tiken och från en av valparna på morgonen när valparna var 48 timmar gamla. Ändringen i studieplanen gjordes på grund av smärta som uppstod hos tiken kvällen innan det första provtagningstillfället och tikens hälsa bör alltid prioriteras. Det första provtagningstillfället kunde inte genomföras på kvällen i samband med den första p.o. karprofengivan. Det första provtagningstillfället fullföljdes som planerat på morgonen när valparna var 48 timmar gamla. Detta kan anses som en felkälla men sannolikt påverkades inte resultaten eftersom karprofennivåerna når en plåtå, vilket troligtvis leder till att det är samma nivå av karprofen i plasman hos tiken för både dos ett och dos två. Därmed bör koncentrationen av karprofen i tikens mjölk uppnå liknande nivåer efter både den första och andra p.o karprofengivan.

Plasmakoncentrationen av karprofen hos de neonatala valparna kan ha uppnått högre värden efter den s.c karprofengivan än värdena från det första provtagningstillfället som genomfördes dag 2 p.p. Tarmepitelet är mer genomsläppligt under valpens första 16 levnadstimmar (Chastant & Mila 2019), vilket kan innebära att upptaget av karprofen sker i en större utsträckning. Det skulle vara önskvärt att ta blodprover under valparnas första levnadstimmar för att undersöka om det blir ett större upptag av karprofen. Dock kan det vara svårt att genomföra, då den nyfödda neonatala valpens blodvolym kan vara otillräcklig och det är därmed en risk att valpen drabbas av cirkulationssvikt. Blodprovstagningar medför en ökad infektionsrisk hos den neonatala valpen och överföringen av den passiva immuniteten genom valpens tarmepitel pågår tills valpen är cirka 16 timmar gamla. Detta innebär att den nyfödda valpens immunsystem har en begränsad förmåga att hantera infektioner tills överföringen av den passiva immuniteten har genomförts.

Risken för stress hos tiken i samband med blodprovstagning minimerades genom att hon fick en intravenös kateter i vena cephalica i samband med den första blodprovstagningsinsamlingen som sedan användes vid efterföljande provtagningar. Stress för valparna vid blodprovstagningen reducerades, då de fick vara nära tiken. Tiken kan ha blivit påverkad av stress genom att vara tillsammans med valparna under provtagningarna. Det skulle eventuellt varit mer lämpligt för tikens välbefinnande om tiken separerades från valparna under blodprovstagningen av valparna. EMLA kräm applicerades även på valpens vena jugularis 30 minuter innan blodprovstagningen för att minimera valpens obehag. Upprepad användning av EMLA kräm hos den neonatala valpen ska dock göras med försiktighet (Kahn & Line 2010:1862). Under tiden EMLA krämen är applicerad på valpens hud, bör djurhälsopersonal övervaka valpen för att säkerställa att de andra valparna inte slickar i sig läkemedlet och att valpen inte uppvisar några biverkningar.

Urinprover samlades in enligt studieplanen vid tre tillfällen. Vid det första urinprovtagningstillfället efter valparnas födsel kunde spontankastad urin samlas in obehindrat från alla valpar, innan tikens orala karprofengiva på morgonen. Spontankastad urin kunde även samlas in från samtliga valpar när de var en månad gamla. Volymen spontankastad urin varierade mellan 0,3–1 ml per urinprov beroende på hur mycket valparna urinerade. Att det uppkom problematik vid insamling av spontankastad urin när valparna var 48 timmar gamla kan ses som en felkälla. I samband med valparnas första provtagningstillfälle för blod- och urinprover när valparna var 48 timmar gamla, gjordes försök att samla in spontankastad urin från alla valpar. Detta kunde inte genomföras, då valparnas urin inte kunde initieras på grund av att valparna antingen hade en tom urinblåsa eller att det uppkom svårigheter med stimuleringen av att samla in spontankastad urin. Valparna var tillsammans med tiken för att minimera stress vid urinprovtagning. Tiken kunde på så sätt själv stimulera urinerings genom att slicka på valparna. Detta medförde att enbart ett spontankastat urinprov kunde samlas in från valparna vid det första provtagningstillfället. Inga resultat från urinproven från de olika provtagningstillfällena har kunnat inkluderas i författarnas kandidatarbete inom djuromvårdnad, till följd av att svaren från urinprovanalyserna fördröjdes från det externa laboratoriet. Avsaknad av urinanalyserna på grund av tidsbrist är en av studiernas begränsningar.

Insamlingen av mjölkproverna under dagarna när tiken hade mastit valdes att utföras under en period av tio dagar för att minimera stress hos tiken. Provinsamlingen följde inte protokollet som användes under det första provtagningstillfället, då omständigheterna var annorlunda på grund av mastiten och tikens hälsa prioriterades. Resultaten från mjölkprovanalyserna inkluderades i studien för att undersöka om karprofenkoncentrationen i mastit mjölkproverna hade

liknande nivåer som de höga nivåerna som observerades i studien av Ferrari et al. (2022). Enbart mjölkproven som togs vid sju av tio tillfällen kunde analyseras, eftersom vid tre tillfällen var mängden mjölk som samlades in för liten för att kunna erhålla några resultat.

Vid det tredje provtagningstillfället när valparna var 30 dagar gamla togs enbart urinprover från valparna. Det togs inga blodprover vare sig från tiken eller valparna på grund av att tiken fick komplikationer i form av mastit och abscess i en juverdel cirka två veckor innan provtagningstillfället. Abscessen opererades bort och tiken fick ytterligare karprofenbehandling. Tiken bedömdes således vara för stresspåverkad på grund av återhämtning från mastit för ytterligare provtagningar när valparna var 30 dagar gamla. Därmed bestämdes det även att inga blodprover skulle samlas in från valparna.

En av pilotstudiens största begränsningar som författarna vill uppmärksamma är att det endast togs blod- och mjölkprover från en tik samt blodprover från tikens valpar, eftersom det var den enda tiken som valpade under perioden 1/12 2022 till 1/2 2023. Om författarna hade haft tillgång till flera lakterande tikaner samt tikarnas valpar under studieperioden för kandidatarbetet i djuromvårdnad hade de kunnat få ett större urval och resultatet skulle eventuellt sett annorlunda ut.

5.2 Resultatdiskussion

Smärtpåverkad tik

I pilotstudien observerades att tikens omvårdnad inte var den mest fördelaktiga för valparna eftersom hon inte hade uppsikt över alla valpar. Brist i tikens omhändertagande av valparna kan bero på att det var tikens första kull och att tidigare erfarenhet av omhändertagande av valpar saknades. Tiken kunde sätta sig på valparna och en av valparna dog dagen efter födseln. Vid obduktion på den avlidna valpen upptäcktes en tom magsäck, vilket skulle kunna indikera att valpen försumrades av tiken.

Tiken hade en svår förlossning och valpningen assisterades, vilket potentiellt skulle kunnat leda till att tiken påverkats av smärta efter förlossningen. Det finns för lågt antal studier kring skador som kan uppkomma vid assisterad valpning och tikens smärtupplevelse efter naturlig förlossning. Det förekommer även enbart ett fåtal studier som berör normalt och onormalt modersbeteende hos tikaner. Troligtvis påverkades inte tiken av smärta efter förlossningen, eftersom tiken inte avvisade hela kullen i denna pilotstudie. Ett smärtsamt tillstånd hos tikaner kan däremot leda till att tiken försummar hela kullen. Hos en tiks normala modersbeteende kan det

förekomma att tiken avvisar en valp om den inte anses vara frisk (Lezama-García et al. 2019), vilket tikens negligering av valpen i kullen skulle kunna tyda på.

En annan potentiell bakomliggande orsak till att valpen försumrades kan ha varit att tiken upplevde smärta. Om en smärtpåverkad tik inte får adekvat smärtlindring kan det leda till ökad postoperativ morbiditet hos valparna, då tikens omvårdnad av valparna genom att exempelvis hjälpa valpen att hitta till juverdelar minskas (Lezama-García et al. 2019). Den tomma magen hos valpen kan tyda på att tiken inte assisterade valpen att hitta en juverdel att dia från. Valpar behöver mjölken för att överleva, då exempelvis vätskan från mjölken bidrar till upprätthållningen av blodcirkulationen (Fontaine 2012).

I en artikel av Søndergaard et al. (2012) beskrivs att en smärtpåverkad tik kan få en reducerad aptit, vilket minskar tikens vätske- och foderintag. Detta kan sedan resultera i en sämre mjölkproduktion och ha en negativ påverkan på valparnas utveckling (Søndergaard et al. 2012). Brist på postoperativ smärtlindring skulle även kunna medföra en minskning av den lakterande tikens kolostrum och att tiken inte tillåter att valparna diar (Søndergaard et al. 2012). I denna pilotstudie accepterade tiken att valparna diade och detta skulle kunna indikera att tiken var tillräckligt smärtlindrad. Om tiken hade haft bristfällig mjölkproduktion orsakat av exempelvis smärta skulle alla valpar i kullen fått ett nedsatt vätskeintag och försämrad blodcirkulation. Därmed orsakades troligtvis inte valpens död av bristfällig mjölkproduktion hos tiken. Det går däremot inte att säkerställa om valpens död förorsakades på grund av exempelvis brist i tikens omhändertagande av valpen.

Det kan fortfarande förekomma myter om att djur känner mindre smärta än människor (Grant 2006). Enligt Grant (2006) finns det mycket låga vetenskapliga evidens som stödjer dessa falska argument som påstår att djur antas leva i nuet och inte kan minnas känslor från tidigare upplevelser. Ytterligare belyser Grant (2006) att ett liknande smärtstimulus för människor som för djur skulle kunna leda till samma smärtupplevelsegrad, eftersom djur och människor har nästan identiska nervsystem som tolkar smärtsamma stimuli på likartade sätt. Möjliga argument till att djurägare inte skulle ifrågasätta att postoperativ smärtlindring inte ges till lakterande tikar efter ett kejsarsnitt kan vara på grund av sådana myter.

Human- och veterinärmedicinska studier

Den maximala koncentrationen av karprofen som uppmättes i tikens mjölkprover var 67,6 ng/ml 1,5 timmar efter den andra p.o karprofengivan. Även den högsta nivån av karprofen i tikens plasma mättes 1,5 timmar efter den andra p.o karprofengivan och uppmättes till 13 900 ng/ml. Plasmakoncentrationen av karprofen i tikens blod överensstämmer relativt bra med den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen 18 700 ng/ml av karprofen i vuxna hundars plasma efter en karprofengiva på 25 mg, 2 gånger dagligen under 7 dagar, i studien av Clark et al. (2003).

I pilotstudien är M/P förhållandet mellan tikens maximala nivå av karprofen i mjölk och i plasma cirka 0,0049, vilket är under M/P förhållandet > 1 som klassificeras som en hög nivå i studien av Spigset och Hägg (2000). Liknande fynd angående utsöndring av karprofen i tikens mjölk har observerats i en tidigare studie av Ferrari et al. (2022) där en låg överföring av karprofen till mjölken förekom i friska juverdelar och M/P förhållandet beräknades vara $< 0,0048$. Därmed visar resultaten från pilotstudien och Ferrari et al. (2022) att karprofen har en låg utsöndring till tikens mjölk. Däremot, i studien av Schneider et al. (2015) var utsöndringen av cimicoxib i tikens mjölk hög eftersom M/P förhållande varierade mellan 1,7 och 1,9. Skillnaden i utsöndringen i tikens mjölk mellan dessa två NSAID läkemedel kan bero på ett flertal farmakologiska faktorer, exempelvis att cimicoxib är mer fettlösligt än karprofen. Därav bör inte resultaten från pilotstudien användas för att direkt förespråka användningen av andra NSAID preparat utan att tidigare studier har gjorts på preparaten. Även om pilotstudiens resultat tyder på att karprofen kan ges till lakterande tigar, innebär det inte att andra NSAID preparat kommer ha en liknande låg överföring till mjölken.

I artikeln av Clark et al. (2003) nämns att 102 ng/ml är koncentrationen av karprofen som hämmar 50 % av COX-2 hos en vuxen hund och det anses vara den lägsta gränsen för att karprofen ska få klinisk effekt. Resultaten från pilotstudien visar att den högsta koncentrationsnivån av karprofen i valparnas plasma var 35,4 ng/ml, vilket är under gränsen för den kliniskt verksamma dosen av karprofen. Det finns inga tidigare studier i forskningsområdet som berör överföring av karprofen från tikens mjölk till diande valpar och därmed har vi inga studier som kan stärka våra fynd. Utifrån avsaknaden av tidigare studier samt en begränsad studiepopulation i pilotstudien kan inga slutgiltiga slutsatser dras utifrån pilotstudiens resultat. Det kan ha även förekommit högre plasmakoncentrationer av karprofen under valparnas första levnadsdygn, då tarmepitelet hos den neonatala valpen är mer genomsläppligt under denna period. Det förekommer heller inga studier som undersöker till vilken utsträckning olika nivåer av karprofen hämmar COX-2 hos neonatala valpar.

Därmed går det inte att dra en säker slutsats om 35,4 ng/ml är en skadlig nivå eller inte, även om värdet är under 102 ng/ml.

Pilotstudiens resultat liknar resultaten från humanstudier. Det observerades i humanstudierna att en låg halt av NSAID förekom i moderns mjölk och att det var en låg risk för toxicitet hos spädbarnet vid konsumering av NSAID via mjölken (Bloor & Paech 2013). Dessa studier i artikeln av Bloor och Paech (2013) indikerar därmed att användning av NSAID under tidig laktation hos mödrar är säkert för friska spädbarn. Samma indikation ses även utifrån pilotstudiens resultat, då den maximala plasmakoncentrationen av karprofen i valparnas blod aldrig översteg den kliniska verksamma gränsen. Det går däremot inte att påstå att en risk för toxicitet inte förekommer hos den neonatala valpen vid förtäring av karprofen via mjölken.

Liknande resultat bekräftas även i ett fåtal studier hos lakterande tikar och kor. Resultaten från studien av Lohuis et al. (1991) visar att en låg nivå av karprofen utsöndrades i mjölken hos friska kor. I studien av Ferrari et al. (2022) förekom det låga nivåer av karprofen i mjölken hos friska tikar. Slutsatsen som drogs från studien av Ferrari et al. (2022) var att användning av karprofen för att smärtlindra troligen är en säker behandlingsmetod för lakterande tikar och deras valpar under en kortare period såsom 2–5 dagar. Samma slutsats kan dras utifrån resultaten från pilotstudien, då liknande nivåer av karprofen förekom i tikens mjölk och koncentrationen av karprofen i valpens blod aldrig uppnådde den potentiellt skadliga nivån 102 ng/ml.

Pilotstudiens resultat från mjölkprover från juverdelen med mastit indikerar låga karprofen koncentrationer jämfört med tidigare studier. I studien av Ferrari et al. (2022) visar mjölkproverna att koncentrationen karprofen var > 700 ng/ml hos tikar med mastit. Författarna till denna studie hade förväntat sig högre karprofen koncentrationer i tikens mjölk, med tanke på tidigare resultat från studien Ferrari et al. (2022). Den högsta koncentrationen av karprofen i mjölken hos den mastit påverkade tiken var 70,4 ng/ml, vilket indikerar en låg överföring av karprofen även vid mastit. Vid samma tidpunkt som den högsta koncentrationen karprofen uppmättes i den mastit påverkade tikens mjölk, låg koncentrationen av karprofen i valparnas plasma på 20,4 ng/ml, vilket också indikerar låga nivåer av karprofen hos valparna.

Alla mastit påverkade tikar i studien av Ferrari et al. (2022) hade högre koncentrationer karprofen i mjölken jämfört med tiken i denna pilotstudie. Således framhävs det i studien av Ferrari et al. (2022) att behandling med karprofen hos lakterande tikar som samtidigt har pågående mastit bör användas med försiktighet. Detta beror på att valparna potentiellt skulle kunna nå högre plasmakoncentrationer

av karprofen, vilket skulle kunna leda till ökad risk för att valparna får negativa hälsoeffekter (Ferrari et al. 2022). Vidare belyser Ferrari et al. (2022) att om smärtbehandling med karprofen är nödvändigt att använda hos lakterande tikar med mastit, bör valparnas tillgång till att dia från inflammerade juverdelar begränsas eller alternativt ge valparna mjölkersättning. Endast under den första behandlingsdagen när tiken hade mastit observerades en markant skillnad i karprofennivåer i tikens mjölk mellan friska juverdelar och juverdelen med mastit. Under tikens resterande behandlingsdagar uppmättes inte motsvariga värden, dock uppmättes det högre koncentration av karprofen i mjölken från juverdelen med mastit jämfört med de friska juverdelarna. Dessa resultat avviker mycket från en tidigare studie av Ferrari et al. (2022) där den lägsta karprofennivån av karprofen i mjölken från juverdelar med mastit uppmättes till 700 ng/ml, vilket är en betydligt högre koncentration av karprofen i mjölken från juverdelar med mastit jämfört med friska juverdelar. Utifrån pilotstudiens resultat behöver inte valparna utfodras med mjölkersättning eller ha en begränsad tillgång till juverdelar med mastit.

Det går dock inte att dra några säkra slutsatser utifrån pilotstudiens resultat angående om det generellt är en ökad risk eller inte för valpen att nå en högre koncentration av karprofen i plasma när den diar från juverdelen med mastit. Detta beror på att pilotstudiens urvalsgrupp var för liten, då den endast inkluderade en tik. Det kan förekomma individuella skillnader mellan olika mastit påverkade tikar. Valparna fick inte tillgång att dia från juverdelen med mastit och således visar resultaten från blodproverna endast överföringen av karprofen från de friska juverdelarna. Det behövs ytterligare studier, för att kunna bekräfta resultaten från studien av Ferrari et al. (2022) att höga plasmakoncentrationer av karprofen förekommer i mjölken vid mastit och att dessa höga nivåer av karprofen kan leda till negativa hälsoeffekter hos valparna.

En av begränsningarna med pilotstudien var att det enbart fanns ett fåtal studier kring utsöndring av karprofen från tikens blod till mjölken. Detta medför att det finns enstaka studier vars resultat kan jämföras med och styrka vår pilotstudies resultat. Ytterligare en begränsning är avsaknaden av studier angående överföringen av karprofen i tikens mjölk till valpar vid digivning. Till följd av detta kan inga tillförlitliga slutsatser kring studiens resultat dras, då inga studier kan stödja pilotstudiens fynd.

Passiv immunitet

Att förhindra den neonatala valpen från att dia från en tik som blir behandlad med karprofen och att i stället ge den kolostrum- & mjölk ersättning kan potentiellt leda till mer skada än förtäringen av en låg dos av karprofen.

Den neonatala valpen är beroende av den passiva immuniteten den får vid förtäringen av kolostrum som är rikt på IgG, då den neonatala valpen har hypogammaglobulinemi vid födsel (Mila et al. 2014). Ytterligare innebär immunitetsbristen hos den neonatala valpen att den inte har ett tillräckligt fungerande immunsystem vid födseln som kan bekämpa vanliga infektioner. Även om den neonatala valpen kan börja dia igen efter tikens NSAID behandling och därmed konsumera de immunologiska komponenter som finns i tikens mjölk, såsom immunoglobuliner och lysozymer, kommer komponenterna att endast ha effekt på den lokala immuniteten i tarmepitelet och inte i den systemiska immuniteten. Detta beror på att överföringen av immunologiska komponenter från mjölken efter valpens första levnadsdygn stannar av eftersom tarmepitelets genomsläpplighet avtar (Chastant & Mila 2019).

När det kommer till att tillföra passiv immunitet till valpen finns det diverse ersättningar för kolostrum såsom hyperimmunt äggpulver. Det framkommer dock i studien av Mila et al. (2017) att ersättningarna inte är likvärdiga med tikens kolostrum och därav kan det vara en större risk för valpen att få en otillräcklig passiv immunitet om kolostrum ersättning administreras. Resultaten från studien av Mila et al. (2014) belyser att valpar med en otillräcklig överföring av passiv immunitet har en betydligt högre mortalitet än valparna som inte hade det.

Därmed förblir intaget av kolostrum och mjölk från tiken den optimala garantin för överlevnad och uppkomst av ett fungerande immunskydd hos den neonatala valpen. Det beror på faktumet att både kolostrumet och mjölken förser valpen med tillväxtfaktorer, immunitet och adekvat näring. Jämförelsevis, kan inte nuvarande kolostrum ersättningar förse den neonatala valpen med allt den behöver för överlevnad enligt Mila et al. (2017). Därav är det mest fördelaktigt utifrån ett djur omvårdnads perspektiv att den neonatala valpen kan dia från tiken även om tiken får NSAID.

Resultaten från både denna pilotstudie och studien av Ferrari et al. (2022) stödjer diandet av valparna från en tik som blir behandlad med NSAID vid icke-inflammatoriska tillstånd i juver. Eftersom den maximala plasmakoncentrationen av karprofen i valparnas blod var 35,4 ng/ml, tyder detta på en låg överföring av karprofen från tikens mjölk och en låg risk för ackumulering i valpens plasma.

Mjölkersättning

Det finns ytterligare anledningar varför det är viktigt för den neonatala valpen att dia från tiken i första hand även om tiken blir behandlad med karprofen. En av anledningarna är att det finns ett fåtal studier kring mjölkersättning och dess påverkan på den neonatala valpen. Därmed finns det en begränsad kunskap om de potentiella negativa effekterna av mjölkersättning. Det finns heller inte några studier angående hur den neonatala valpen påverkas av att inte förtära tikens mjölk.

Resultatet från ett flertal studier visar diverse brister gällande näringsinnehållet i mjölkersättningarna och att dessa brister kan orsaka försämrad livskraft och tillväxt hos den neonatala valpen (Heinze et al. 2014; Corbee et al. 2012). Bristfälligheterna i mjölkersättningarna berörde exempelvis en för hög halt av vitamin D, som kan påverka valpens tillväxt av skelettet (Corbee et al. 2012) och en för låg halt av essentiella fettsyror, som behövs för en normal utveckling av den neonatala valpens neurologiska funktion (Heinze et al. 2014). Enligt Heinze et al. (2014) beror problematiken på avsaknad av förväntningar och rekommendationer kring sammansättningen av mjölkersättning till valpar och därmed fanns det inte en enda mjölkersättning vars näringsinnehåll var likvärdig med tikens mjölk. Utifrån resultaten från ovannämnda studier angående mjölkersättning och från pilotstudien som berör utsöndring av karprofen i tikens mjölk, löper den neonatala valpen troligtvis större risk för negativa hälsoeffekter vid utfodring av mjölkersättning än vid förtäring av de låga halterna av karprofen som förekommer i tikens mjölk.

En annan anledning varför det kan vara mer fördelaktigt för den neonatala valpen att dia från en tik som får NSAID i stället för att utfodras med mjölkersättning är den ofullkomliga följsamheten hos djurägarna gällande utfodring av mjölkersättning. I studien av Corbee et al. (2011) har det visats vara en bristfällig följsamhet hos djurägare till att ge mjölkersättning på ett adekvat sätt till neonatala valpar, då uppfödare förlitade sig mer på personlig erfarenhet än produktens instruktioner. Uppfödarna hade en tendens att mata efter behag i stället för att enbart ge mängd mjölkersättning som tillverkaren rekommenderade. I ett flertal fall resulterade detta i överutfodring, där den neonatala valpen fick en för hög halt av exempelvis kalcium och vitamin D, vilket skulle kunna ge upphov till negativ hälsopåverkan hos valpen. Studien från Corbee et al. (2011) framhäver även problematiken gällande näringsinnehållet och utfodring av tillgängliga mjölkersättningar. Risken för fel utfodring och dess konsekvenser minskar med största sannolikhet om valpen har möjlighet att dia från tiken, eftersom svårigheten med följsamhet hos uppfödaren vid utfodring av mjölkersättning avlägsnas. Detta bidrar sedan till en säkrare omvårdnad av de neonatala valparna.

Resultaten från pilotstudien antyder att det bör vara säkert för valpar att dia från en tik som blir behandlad med karprofen, då en låg koncentration av karprofen förekom i valparnas plasma. Åtgärder kan ändå tas för att minska valpens förtäring av karprofen via mjölken för att uppnå en högre nivå av patientsäkerhet vid omvårdnad av den neonatala valpen, både på kliniken och i hemmet. En åtgärd är att enbart administrera den lägsta effektiva dosen till tiken. Vidare är en annan åtgärd att förhindra valparna från att dia vid tidpunkterna där den maximala karprofen koncentrationen i mjölken inträffar. Resultaten från pilotstudien visar att den maximala karprofen koncentrationen sker 1,5 timmar efter administreringen av den p.o karprofengivan och liknande resultat har observerats i studien av Clark et al. (2003). Dessa åtgärder som främjar den neonatala valpens säkerhet kan bidra till en ökad vilja hos djurägaren att smärtlindra tiken efter valpning och att tillåta valparna dia från tiken i stället för att utfodra med mjölkersättning.

6. Konklusion

Pilotstudiens resultat indikerar att det möjligtvis är säkert för den neonatala valpen att dia från en tik som blir behandlad med karprofen. Det var dock ett för lågt antal individer i pilotstudiens urvalsgrupp för att kunna dra några tillförlitliga slutsatser kring om förtäringen av karprofen via tikens mjölk medför risker för den neonatala valpen. Mer forskning behövs inom området för att säkerställa att karprofen behandling för den lakterande tiken inte medför några risker för tikens diande valpar.

För att framtida studier ska kunna dra säkra slutsatser från resultatet bör utformningen av studien inkludera en större urvalsgrupp av lakterande tikan, där fler mjölk- och blodprover kan samlas in. Framtida studier kan även inkludera urinprover för att undersöka om förtäringen av karprofen som den neonatala valpen intar via tikens mjölk påverkar njurarna hos valpen, då karprofen är en COX-2 hämmare. Utifrån ett djuromvårdnads perspektiv skulle framtida studier kunna utformas för att utvärdera smärtupplevelsen hos den lakterande tiken efter exempelvis en assisterad valpning och hur smärta påverkar tikens omhändertagande av valparna genom att använda objektiva utvärderingsmetoder såsom smärtskalor och beteendeskalar.

Referenser

- Ahmed, N., Sharma, M., Yadav, S.N., Sarma, B., Devi, R., Thakuria, P. & Nath, A. (2020). Assisted delivery method in managing partial primary uterine inertia in a German Shepherd bitch. *Indian Journal of Animal Health*, 59, 212–214. <https://doi.org/10.36062/ijah.59.2.2020.212-214>
- Bennett, D. (1974). Canine dystocia—a review of the literature. *Journal of Small Animal Practice*, 15 (2), 101–117. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1974.tb05667.x>
- Bergh, M.S. & Budberg, S.C. (2005). The Coxib NSAIDs: Potential Clinical and Pharmacologic Importance in Veterinary Medicine. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19 (5), 633–643. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2005.tb02741.x>
- Bloor, M. & Paech, M. (2013). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs During Pregnancy and the Initiation of Lactation. *Anesthesia & Analgesia*, 116 (5), 1063. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31828a4b54>
- Blunden, T. (2012). Fading puppies – reality or myth? *In Practice*, 34 (6), 314–321. <https://doi.org/10.1136/inp.e4125>
- Carprodyl vet.* - *FASS Djurläkemedel* (u.å.). <https://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=20060725000017> [2023-03-13]
- Chastant, S. & Mila, H. (2019). Passive immune transfer in puppies. *Animal Reproduction Science*, 207, 162–170. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2019.06.012>
- Chastant-Maillard, S., Aggouni, C., Albaret, A., Fournier, A. & Mila, H. (2017). Canine and feline colostrum. *Reproduction in Domestic Animals*, 52 (S2), 148–152. <https://doi.org/10.1111/rda.12830>
- Clark, T.P., Chieffo, C., Huhn, J.C., Nimz, E.L., Wang, C. & Boy, M.G. (2003a). The steady-state pharmacokinetics and bioequivalence of carprofen administered orally and subcutaneously in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 26 (3), 187–192. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.2003.00475.x>
- Clark, T.P., Chieffo, C., Huhn, J.C., Nimz, E.L., Wang, C. & Boy, M.G. (2003b). The steady-state pharmacokinetics and bioequivalence of carprofen administered orally and subcutaneously in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 26 (3), 187–192. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.2003.00475.x>
- Corbee, R.J., Tryfonidou, M.A., Beckers, I.P. & Hazewinkel, H. a. W. (2012). Composition and use of puppy milk replacers in German Shepherd puppies in the Netherlands. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 96 (3), 395–402. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2011.01153.x>
- Day, M.J. (2007). Immune System Development in the Dog and Cat. *Journal of Comparative Pathology*, 137, S10–S15. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2007.04.005>

- Dzikiti, T.B., Joubert, K.E., Venter, L.J. & Dzikiti, L.N. (2006). Comparison of morphine and carprofen administered alone or in combination for analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Journal of the South African Veterinary Association*, 77 (3), 120–126. <https://doi.org/10.4102/jsava.v77i3.358>
- Ferrari, D., Lundgren, S., Holmberg, J., Edner, A., Ekstrand, C., Nyman, G., Bondesson, U. & Hagman, R. (2022). Concentration of carprofen in the milk of lactating bitches after cesarean section and during inflammatory conditions. *Theriogenology*, 181, 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2022.01.016>
- Fontaine, E. (2012). Food Intake and Nutrition During Pregnancy, Lactation and Weaning in the Dam and Offspring. *Reproduction in Domestic Animals*, 47 (s6), 326–330. <https://doi.org/10.1111/rda.12102>
- Gonzales, K. (2018). Periparturient Diseases in the Dam. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 48 (4), 663–681. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.02.010>
- Heinze, C.R., Freeman, L.M., Martin, C.R., Power, M.L. & Fascetti, A.J. (2014). Comparison of the nutrient composition of commercial dog milk replacers with that of dog milk. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 244 (12), 1413–1422. <https://doi.org/10.2460/javma.244.12.1413>
- Hollinshead, F.K. & Hanlon, D.W. (2017). Factors affecting the reproductive performance of bitches: A prospective cohort study involving 1203 inseminations with fresh and frozen semen. *Theriogenology*, 101, 62–72. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.06.021>
- Horster, M., Kemler, B.J. & Valtin, H. (1971). Intracortical distribution of number and volume of glomeruli during postnatal maturation in the dog. *Journal of Clinical Investigation*, 50 (4), 796–800
- Indrebø, A., Trangerud, C. & Moe, L. (2007). Canine neonatal mortality in four large breeds. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 49 (1), S2. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-49-S1-S2>
- Kahn, C. & Line, S. (2010). *The Merck Veterinary Manual*. 10 uppl., Whitehouse Station, N.J: Merck & Co INC. s1862.
- Kalchofner Guerrero, K.S., Schwarz, A., Wuhrmann, R., Feldmann, S., Hartnack, S. & Bettschart-Wolfensberger, R. (2015). Comparison of a new metamizole formulation and carprofen for extended post-operative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Journal*, 204 (1), 99–104. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.01.028>
- Lezama-García, K., Mariti, C., Mota-Rojas, D., Martínez-Burnes, J., Barrios-García, H. & Gazzano, A. (2019). Maternal behaviour in domestic dogs. *International Journal of Veterinary Science and Medicine*, 7 (1), 20–30. <https://doi.org/10.1080/23144599.2019.1641899>
- Maire-Gauthier, R., Buronfosse, T., Magdalou, J., Herber, R., Besse, S., Delatour, P. & Benoit, E. (1998). Species-dependent enantioselective glucuronidation of carprofen. *Xenobiotica*, 28 (6), 595–604. <https://doi.org/10.1080/004982598239344>
- Mathews, K.A. (2000). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Analgesics: Indications and Contraindications for Pain Management in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 30 (4), 783–804. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(08\)70007-X](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(08)70007-X)
- Mathews, K.A. (2005). Analgesia for the pregnant, lactating and neonatal to pediatric cat and dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 15 (4), 273–284. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2005.00170.x>
- Mathews, K.A. (2008). Pain Management for the Pregnant, Lactating, and Neonatal to Pediatric Cat and Dog. *Veterinary Clinics of North America: Small*

- Animal Practice*, 38 (6), 1291–1308.
<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.07.001>
- McGuire, T.M. (2018). Drugs affecting milk supply during lactation. *Australian Prescriber*, 41 (1). <https://doi.org/10.18773/austprescr.2018.002>
- Mila, H., Feugier, A., Grellet, A., Anne, J., Gonnier, M., Martin, M., Rossig, L. & Chastant-Maillard, S. (2014). Inadequate passive immune transfer in puppies: definition, risk factors and prevention in a large multi-breed kennel. *Preventive Veterinary Medicine*, 116 (1), 209–213.
<https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2014.05.001>
- Mila, H., Grellet, A., Mariani, C., Feugier, A., Guard, B., Suchodolski, J., Steiner, J. & Chastant-Maillard, S. (2017). Natural and artificial hyperimmune solutions: Impact on health in puppies. *Reproduction in Domestic Animals*, 52 (S2), 163–169. <https://doi.org/10.1111/rda.12824>
- Münnich, A. & Küchenmeister, U. (2009). Dystocia in Numbers – Evidence-Based Parameters for Intervention in the Dog: Causes for Dystocia and Treatment Recommendations*. *Reproduction in Domestic Animals*, 44 (s2), 141–147.
<https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2009.01405.x>
- Norocarp vet - FASS Djurläkemedel* (u.å.).
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=20080723000024>
 [2023-04-06]
- Pretzer, S.D. (2008). Medical management of canine and feline dystocia. *Theriogenology*, 70 (3), 332–336.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.04.031>
- Runcan, E.E. & Coutinho da Silva, M.A. (2018). Whelping and Dystocia: Maximizing Success of Medical Management. *Topics in Companion Animal Medicine*, 33 (1), 12–16.
<https://doi.org/10.1053/j.tcam.2018.03.003>
- Santos, N.R., Beck, A., Blondel, T., Maenhoudt, C. & Fontbonne, A. (2020). Influence of dog-appeasing pheromone on canine maternal behaviour during the peripartum and neonatal periods. *Veterinary Record*, 186 (14), 449–449. <https://doi.org/10.1136/vr.105603>
- Schneider, M., Kuchta, A., Dron, F. & Woehrlé, F. (2015). Disposition of cimicoxib in plasma and milk of whelping bitches and in their puppies. *BMC Veterinary Research*, 11 (1), 178. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0496-4>
- Shih, A.C., Robertson, S., Isaza, N., Pablo, L. & Davies, W. (2008). Comparison between analgesic effects of buprenorphine, carprofen, and buprenorphine with carprofen for canine ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35 (1), 69–79. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2007.00352.x>
- Spigset, O. & Hägg, S. (2000). Analgesics and Breast-Feeding. *Paediatric Drugs*, 2 (3), 223–238. <https://doi.org/10.2165/00128072-200002030-00006>
- Traas, A.M. (2008). Surgical management of canine and feline dystocia. *Theriogenology*, 70 (3), 337–342.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.04.014>
- Vasiu, I., Dąbrowski, R. & Tvarijonaviciute, A. (2021). Lactation-related mammary gland pathologies—A neglected emergency in the bitch. *Reproduction in Domestic Animals*, 56 (2), 208–230.
<https://doi.org/10.1111/rda.13866>

Tack

Författarna vill rikta ett stort tack till Anneli Rydén som har bidragit med värdefull vägledning och återkoppling under skrivprocessen. Varmt tack även till vår biträdande handledare Desirée Ferrari för all stöttning och hjälp med arbetets kliniska del och analys av resultaten. Slutligen vill vi tacka vår ämnesexaminator Patricia Hedenqvist för värdefulla synpunkter.

Bilaga 1

Provtagningsprotokoll för provtagning av mjölk vid första provtagningstillfället

Datum: 20/12–2022

Klockslag för mjölkprov tik	Tid efter karprofengiva (h)	Mjölmängd (ml)
8:15	0-prov	1 ml
9:30	0,5	1 ml
10:30	1,5	1 ml
11:00	2	1 ml
13:00	4	1 ml
15:00	6	1 ml
16:00	7	1 ml

h; timmar, ml; milliliter

Bilaga 2

Provtagning av blod från tiken och hennes valpar vid första provtagningsstillfället.

Datum: 20/12-2022

	Valp 9 (I)	Valp 1 (A)	Valp 2 (B)	Valp 3 (C)	Valp 4 (D)	Valp 5 (E)	Valp 7 (G)	Tik
0-prov innan. tikens p.o. giva			9:00					8:15
0,5 h		9:30						9:30
1 h				10:00	10:00			
1,5 h						10:30		10:30
2 h							11:00 + urin	11:00
2,5 h	11:30							
3 h			12:00					
3,5 h		12:30						
4h				13:00				13:00
5 h					14:00			
6 h						15:00		15:00
7h							16:00	16:00

Bilaga 3

Valpningsjournal för tik och valpar

Datum: 18/12-2022

Tidpunkt då bäddbeteende/oro först noterades: Natt mellan 17 och 18/12		
Tidpunkt för vattenavgång: 18/12 kl. 8:00		
Start värkar: 18/12 kl. 11:25		
Start krystvärkar: 18/12 kl. 11:25		
Kommentar: Första blåsan ute kl. 8:00, kl. 9 UL → 200 HF på en valp. Kl. 11:20 UL → 120 HF på två valpar, ger kalcium 1,5 ml intravenöst över 30 min. Kl. 18:00 ny kalcium 1,5 ml. Kl. 20 Partoxin 0,03 ml intramuskulärt		
Valp nr 1 ute: 11:29	Kön: F	ID: Ljusrosa
300g	Kommentar: Hjälpt ut	
Valp nr 2: 11:50	Kön: M	ID: Mörkblå
265g	Kommentar: Hjälpt ut	
Valp nr 3: 12:30	Kön: F	ID: Magenta
260 g	Kommentar: Helt själv	
Valp nr 4: 13:43	Kön: F	ID: Lila
264 g	Kommentar: Hjälpt ut	
Valp nr 5: 14:49	Kön: F	ID: Ljusblå
177 g	Kommentar: Själv, efter paus mat och promenad	
Valp nr 6: 15:43	Kön: F	ID: Valpen var död vid födelse
124 g	Kommentar: Obduktion 20/12 → inga fynd	

Valp nr 7: 16:11	Kön: F	ID: Ljusgrön
237 g	Kommentar: Helt själv	
Valp nr 8: 16:56	Kön: F	ID: Gul
200 g	Kommentar: Helt själv. Dog dagen efter, gått ner i vikt till 176. Obduktion 20/12: tom magsäck, ingen annan avvikelse.	
Valp nr 9: 18:30	Kön: F	ID: Neongul
316 g	Kommentar: Sitter fast, hjälpt ute, lång tid.	
Valp nr 10: 20:56	Kön: F	ID: -
300 g	Kommentar: Avlivat pga gomspalt. Obduktion 20/12: ingen annan avvikelse.	

g; Gram, HF; Hjärtfrekvens, ml; milliliter, UL; Ultraljud

Publicering och arkivering

Godkända självständiga arbeten (examensarbeten) vid SLU publiceras elektroniskt. Som student äger du upphovsrätten till ditt arbete och behöver godkänna publiceringen. Om du kryssar i **JA**, så kommer fulltexten (pdf-filen) och metadata bli synliga och sökbara på internet. Om du kryssar i **NEJ**, kommer endast metadata och sammanfattning bli synliga och sökbara. Även om du inte publicerar fulltexten kommer den arkiveras digitalt. Om fler än en person har skrivit arbetet gäller krysset för samtliga författare. Du hittar en länk till SLU:s publiceringsavtal på den här sidan:

- <https://libanswers.slu.se/sv/faq/228316>.

JA, jag/vi ger härmed min/vår tillåtelse till att föreliggande arbete publiceras enligt SLU:s avtal om överlåtelse av rätt att publicera verk.

NEJ, jag/vi ger inte min/vår tillåtelse att publicera fulltexten av föreliggande arbete. Arbetet laddas dock upp för arkivering och metadata och sammanfattning blir synliga och sökbara.

Föreliggande arbete ska publiceras med 12 månaders fördröjning av fulltexten (tillfälligt läsningsembargo). Därefter ger jag/vi härmed min/vår tillåtelse till att föreliggande arbete publiceras enligt SLU:s avtal om överlåtelse av rätt att publicera verk.