



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för Kliniska Vetenskaper

Laktatnivån i blodet

**- en prognostisk markör för tikar med
pyometra?**

Hanna Bergström Ledin

Handledare: Ragnvi Hagman
Inst. för kliniska vetenskaper

Biträdande handledare: Bert Jan Reezigt
Blå Stjärnans Djursjukhus i Göteborg

SLU
Sveriges lantbruksuniversitet

Laktatnivån i blodet

**- en prognostisk markör för tikar med
pyometra?**

Författare: Hanna Bergström Ledin

Nyckelord: laktat, prognostisk markör, pyometra, hund, tik

Handledare: Ragnvi Hagman, Inst. för kliniska vetenskaper
Biträdande handledare: Bert Jan Reezigt, Blå Stjärnans
Djursjukhus i Göteborg
Examinator: Professor Anne-Sofie Lagerstedt

Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för Kliniska Vetenskaper
Examensarbete inom veterinärprogrammet
EX0239 30 hp, Avancerad D
Uppsala 2011 nr 35
ISSN 1652-8697

1.	Summary	4
2.	Bakgrund	5
2.1	Pyometra	5
2.2	Patogenes	6
2.2.1	Hormonella faktorer	6
2.2.2	Cystisk endometrie hyperplasi	6
2.2.3	Bakteriella faktorer	7
2.3	Systemiska effekter av pyometra	7
2.3.1	Endotoxiner och systemisk inflammation	7
2.3.2	Njurpåverkan vid pyometra	8
2.4	Diagnos samt prognos	8
2.4.1	Klinisk undersökning	8
2.4.2	Blodanalyser	9
2.5	Prognostiska markörer	9
2.6	Laktat	10
2.6.1	Laktatbildning	10
2.6.2	Laktatmätning som prognostisk markör	11
2.7	Syftet med studien	13
3.	Material och metod	13
3.1	Statistiska beräkningar	14
4.	Resultat	15
5.	Diskussion	19
6.	Referenser	22

1. Summary

The purpose of the present study was to explore if blood lactate levels are increased in bitches with pyometra, and if the lactate measurement could be used as a prognostic indicator and to determine outcome. The present study included 16 bitches with pyometra that were admitted to the University Animal Hospital, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, Sweden. For comparison, a control group consisting of 14 healthy staff-owned bitches was also evaluated. In all bitches, a physical examination was performed and blood samples for analysis of haematological and biochemical parameters were obtained. In all bitches with pyometra, surgical ovariohysterectomy was performed and a uterine sample for bacteriological culture and identification was collected. The diagnosis pyometra was subsequently confirmed by post-surgical pathological examination.

In conclusion, there was no significant difference in the preoperative blood lactate levels between bitches with pyometra and healthy control bitches. Increased blood lactate levels were not associated with longer hospitalization. According to the results of the present pilot study, a single preoperative lactate measurement is not a valuable prognostic marker for pyometra bitches in general. If the present study had included a larger number of bitches or the selected individuals been more severely affected by their disease, at least a few patients with distinctly increased blood lactate levels could have been expected. Still, lactate analysis is probably valuable for prognosis, optimizing treatment and monitoring of the individual patient where extraordinary levels are demonstrated. The value of repeated lactate measurement for those patients still remains to be evaluated.

2. Bakgrund

2.1 Pyometra

Pyometra är en vanlig sjukdom hos vuxna intakta tikar (Teunissen 1952, Dow 1958). Namnet pyometra kommer från det grekiska språket och betyder ”var i livmodern” (Ettinger and Feldman 2005). Sjukdomen karakteriseras av en inflammation och bakterieinfektion i livmodern som i vissa fall blir så kraftig att många organsystem påverkas med ökad risk för en dödlig utgång (Hardy and Osborne 1974). Hur den kliniska symtombilden yttrar sig kan vara mycket varierande. Variga flytningar från vulva kan ibland vara det enda tecknet på sjukdom men polyuri, polydipsi, inappettens, kräkningar, bukömhet, feber och nedsatt allmäntillstånd är också vanligt förekommande symtom (Dow 1958, Hardy and Osborne 1974). Tikar med sluten cervix och som därmed inte har några flytningar får oftast ett sämre allmäntillstånd samt uppvisar fler och allvarigare symtom jämfört med tikar med dilaterad cervix (Dow 1958). Om sjukdomen inte behandlas finns risk för livshotande komplikationer som ruptur av uterus med påföljande peritonit. En obehandlad pyometra kan också leda till att septisk chock utvecklas (Ettinger and Feldman 2005). Andra vanliga komplikationer till sjukdomen är påverkan på lever- och njurfunktionen (Hardy and Osborne 1974). Den säkraste och mest effektiva behandlingen för pyometra är kirurgisk i form av ovariehysterektomi (OHE) (Hardy and Osborne 1974). I vissa fall kan medicinsk behandling vara ett alternativ men då är risken stor för återfall av sjukdomen vid efterföljande löp (Ettinger and Feldman 2005).

Pyometra drabbar i första hand medelålders och äldre tikar i efterlöpsperioden (metöstrus) (Wheaton *et al* 1989, Sevelius *et al* 1990, Egenvall *et al* 2001). Egenvall *et al* (2001) visade i sin studie att ungefär en fjärdedel av svenska tikar utvecklade pyometra före 10 års ålder. Denna studie kunde också påvisa en rasmässig predisposition, där hälften av tikarna inom vissa raser (collie, rottweiler, berner sennenhund) utvecklade sjukdomen, medan motsvarande andel kunde vara 10 procent i andra raser (t. ex. beagle).

I Sverige är det ovanligt att kastrera tikar om det inte är medicinskt indikerat. En studie från 1999 av den svenska hundpopulationen visade att ca 7% av tikarna var kastrerade (Egenvall *et al* 1999). Detta gör att vi i Sverige har ett stort antal hundar som kan utveckla sjukdomar i livmodern. Som jämförelse kastreras uppemot 90% av alla tikar i USA (Manning och Rowan 1992). Sannolikt skulle pyometra vara en lika vanlig sjukdom i dessa länder om man inte kastrerade tikarna i så stor omfattning.

2.2 Patogenes

Pyometra utvecklas genom en kombination av hormonella och bakteriologiska faktorer samt tikens egen förmåga till immunologiskt svar på infektion.

2.2.1 Hormonella faktorer

Hos tikar sker en snabb stegring av östrogennivåerna under proöstrus innan tiken är parningsvillig för att under östrus sjunka igen. Progesteronnivåerna börjar stiga redan under östrus när östrogennivåerna har börjat sjunka. Det som skiljer hundar från andra djurslag är deras långa lutealfas vilket ger höga progesteronnivåer under metöstrus, oavsett om de är dräktiga eller inte. Metöstrus periodens längd skiljer sig inte heller hos dräktiga respektive icke dräktiga tikar (Noakes *et al* 2001).

Progesteron och östrogen har länge ansetts ha en viktig betydelse i utvecklingen av pyometra eftersom sjukdomen främst drabbar äldre tikar i metöstrus som gått igenom flertalet löpcykler (Dow 1958, Hardy och Osborne 1974). Höga nivåer av hormonet progesteron ger effekter som minskade myometriekontraktioner samt en funktionell slutning av cervix (Hardy and Osborne 1974). Injektioner med progesteron till tikar i fertil ålder har visats ge en tillväxt av endometriet och dess körtlar (Teunissen 1952). Förhöjda progesteronnivåer påverkar också graden av inflammatorisk reaktion i uterus (Dow 1958). Hos kor har man visat att hormonet progesteron kan öka reproduktionsorganens mottaglighet för infektioner (Noakes *et al* 2001). De flesta forskningsstudier av pyometra hos hundar har inte demonstrerat förhöjda nivåer av progesteron i blodet. I en studie hade dock 72% av tikarna med pyometra förhöjda värden av progesteron i blodet medan 21% hade normala värden (Vandeplassche *et al* 1991). Östrogen har inte experimentellt visats inducera pyometra, men hormonet förstärker effekten av tillfört progesteron och kan därför bidra till ökad risk för pyometra vid exogen tillförsel (Teunissen 1952, Hardy and Osborne 1974).

2.2.2 Cystisk endometrie hyperplasi

I en forskningsstudie från 1958 visades att cystisk endometrie hyperplasi (CEH) förekommer hos 17% av tikar över 5 års ålder (Dow 1958). Dessa resultat ledde till man antog att CEH utvecklas efter upprepad påverkan av progesteron. Vid CEH, till skillnad från pyometra, har tiken sällan kliniska tecken på sjukdom men hos vissa individer ses en mukoid flytning vid metöstrus. Om cervix förblir sluten kan uterus fyllas med mukus, vilket kallas mukometra (Hardy and Osborne 1974). Pyometra och CEH beskrevs av Dow som ett gemensamt sjukdomskomplex, där CEH klassades som ett tidigt stadie i sjukdomsutvecklingen och pyometra som det allvarligaste slutstadiet (Dow 1958). Senare studier har dock visat att tikar med CEH respektive pyometra har olika mängd östrogen- α och progesteronreceptorer i

uterus (De Bosschere *et al* 2002). Patogenesen för CEH respektive pyometra antas därför ha olika mekanismer som styr sjukdomsutvecklingen (De Bosschere *et al* 2002). Vid CEH ses ingen bakterieväxt i livmodern (Fransson *et al* 1997). Prognosen vid CEH får därför anses betydligt bättre än vid pyometra då det inte föreligger någon risk för komplikationer som sepsis och endotoxinemi.

2.2.3 Bakteriella faktorer

Vid pyometra har ett flertal olika bakteriearter isolerats från livmodern t ex *Escherichia coli* (*E. coli*), *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp* (Hardy and Osborne 1974). Det vanligaste bakterieisolatet är *E. coli* som återfinns hos 70-90% av tikarna med pyometra (Hagman *et al* 2006, Fransson *et al* 1997). Normalt förekommer *E. coli* i vaginalfloran hos friska tikar (Bjurström och Lindforsberg 1992). Studier har visat att hos tikar med pyometra där *E. coli* isolerats från livmodern förekommer samma bakteriestam i tikens tarmflora (Wadås *et al* 1996). Hos tikar med både pyometra och subklinisk urinvägsinfektion isoleras oftast samma stam av *E. coli* från både uterus och urinvägarna (Hagman and Kühn 2002). Om livmodern eller urinvägarna infekteras först hos dessa tikar, är fortfarande oklart. Tidigare forskningsstudier har också visat att urinvägsepitel och progesteronpåverkat endometrium och myometrium har affinitet för *E. coli* (Sandholm *et al* 1975).

2.3 Systemiska effekter av pyometra

2.3.1 Endotoxiner och systemisk inflammation

Liksom andra Gramnegativa bakterier har *E. coli* en cellvägg vars yttre membran innehåller lipopolysackarider (LPS). Dessa LPS är inte toxiska i sig men har toxiska egenskaper om de kommer ut i blodcirkulationen, och därför kallas de endotoxiner. Endotoxin frigörs då bakteriecellen lyserar vilket sker exempelvis vid kraftig bakterietillväxt eller bakteriedöd (Brock *et al* 1994). Tikar med pyometra har förhöjda nivåer av endotoxiner i blodet (Hagman *et al* 2006). Små mängder av endotoxin stimulerar immunförsvaret men stora mängder kan initiera chock och vävnadsnekros samt orsaka dödsfall (Brock *et al* 1994). Fritt endotoxin aktiverar neutrofiler och makrofager vilka då frisätter en mängd inflammatoriska cytokiner, interleukiner (IL) såsom IL-1, IL-6, IL-8. Även cytokinen TNF- α (tumor necrosis factor- α) samt NO (kväveoxid) ökar i serum. Tillsammans kan cytokinerna orsaka symptom som feber samt acidosis, hypotension, intravaskulär koagulation, komplementaktivering och endotelskador, vilket kan leda till att septisk chock utvecklas (Tizard 2000).

Både vid sepsis, septiskt syndrom och septisk chock kan man hos patienten få ett liknande svar i form av systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Vid SIRS blir kroppens eget inflammatoriska svar så kraftigt att det får negativa konsekvenser för individen i form av hypotension, intravaskulär koagulation, komplementaktivering och endotelskador. Dessa skador kan i värsta fall bli så allvarliga att de leder till döden (Hardie 1995).

Förekomsten av SIRS hos hundar kan identifieras genom att de uppfyller vissa förutbestämda kriterier avseende kliniska tecken resultat av blodanalyser. I en studie av Hauptmann *et al* (1997) definierade man förekomsten av SIRS då två eller fler av följande kriterier var uppfyllda: andningsfrekvens >20 andetag/min, hjärtfrekvens >120 slag/min, total antal leukocyter <6 eller >16 x 10⁹/L eller % stavkärniga neutrofiler >3% eller en temperatur <38,1°C eller >39,2°C. En patient med SIRS har hög risk att utveckla dysfunktion av flera organ, vilket kan leda till döden. I vilken ordning organen drabbas varierar mellan individer men hos hund är det vanligen magtarmkanalen som först slås ut följt av lever, njurar och lungor (Hardie 1995).

2.3.2 Njurpåverkan vid pyometra

Pyometra kan orsaka sekundär njurinsufficiens och njurskador. Forskningsstudier har visat att prerenal uremi, primär glomeruli skada, minskad kapacitet hos tubuli att koncentrera urin och tidigare njurskada eller en kombination av alla dessa kan förekomma hos tikar med sjukdomen. Njurarnas minskade kapacitet att koncentrera urin leder till polyuri med påföljande polydipsi, båda vanliga symtom vid pyometra (Hardy och Osborne 1974). Det har föreslagits flera olika mekanismer till njurens minskade koncentrationsförmåga. Sandholm *et al* (1975) visade i sin studie att *E. coli* antigen fäste till epitelet i njurtubuli under utvecklingen av pyometra. Man föreslog därför att bakterierna därigenom skulle kunna påverka tubulicellernas förmåga att koncentrera urinen. Hos tikar med pyometra kan njurpåverkan också utgöras av endast glomeruliskador vilka vanligen föregår skador i proximala njurtubuli (De Schepper *et al* 1989).

2.4 Diagnos samt prognos

Diagnosen pyometra ställs utifrån anamnestiska uppgifter från djurägaren, resultat av klinisk undersökning, blodanalyser samt röntgen och/eller ultraljudsundersökning. Dessa undersökningar och analyser är också viktiga för att utesluta andra tänkbara orsaker till de kliniska symtomen samt för att kunna göra en korrekt bedömning av patientens status och prognos för tillfrisknande.

2.4.1 Klinisk undersökning

De kliniska tecknen kan ge en viss vägledning för att kunna skilja tikar med pyometra från tikar med CEH och/eller mukometra. Det är mer sannolikt att

de tikar som har opåverkat allmäntillstånd har CEH/mukometra jämfört med de tikar som uppvisar tre eller fler kliniska tecken som polyuri/polydipsi, svaghet, kräkning och inappetens (Fransson *et al* 2004). Vid CEH/mukometra är prognosen bättre än vid pyometra där tillståndet snabbt kan försämrans och bli livshotande.

2.4.2 Blodanalyser

Hos tikar med pyometra visar undersökningar av blodbilden ofta en leukocytos med neutrofil och en regenerativ vänsterförskjutning (Hardy and Osborne 1974, Sandholm *et al* 1975, Sevelius *et al* 1990). Neutrofil är kroppens svar på inflammation (Tizard 2000). Förekomsten av toxiska neutrofiler är inte ovanlig hos tikar med pyometra och de ses framför allt hos tikarna med sluten cervix (Hardy and Osborne 1974). En normocytisk och normokrom anemi förekommer också ofta vilket antas bero på att toxinpåverkan på benmärgen ger en minskad erythropoes samt dessutom pågående förluster av erythrocyter till uterusrummet (Hardy and Osborne 1974, Børresen 1980). Hos mer än 70% av tikar med pyometra ses en hyperproteinemi med hypoalbuminemi och förhöjda nivåer av globuliner (Børresen 1980). Dessutom demonstreras ofta förhöjda värden för urea (blood urea nitrogen, BUN) och kreatinin, samt sänkt urinspecifik vikt vilket kan indikera njurinsufficiens (Børresen 1980, Stone *et al* 1988, Hardy and Osborne 1974). Blodnivåerna av alkaliskt fosfat (ALP) är ofta förhöjt, medan koncentrationen av alanin aminotransferas (ALAT) vanligen är inom normalgränserna, vilket tyder på att leverdysfunktionen vid pyometra inte beror på nekros av hepatocyter utan snarare av en cholestas (Børresen 1980).

2.5 Prognostiska markörer

Inom humanmedicinen använder man sig av C-reaktivt protein (CRP) och TNF- α som markörer för pågående inflammation (Morita *et al* 2005). Inom veterinärmedicinen har det visats att andelen stavkärniga neutrofiler tillsammans med CRP-koncentrationen i blodet kan användas för att kunna särskilja pyometra och CEH/mukometra (Fransson *et al* 2004). Detta användningsområde begränsas av att det idag inte finns någon billig och lättillgänglig analysmetod för CRP i blodet hos hund.

Man har visat att tikar med pyometra har högre nivåer av endotoxiner i blodet jämfört med friska kontrolltikar, men det finns en stor individuell variation (Hagman *et al* 2006). Endotoxinerna försvinner från cirkulationen inom bara några minuter efter det att de bildats vilket främst sker genom eliminering via levern (Fox *et al* 1990). Eftersom utsöndringen av endotoxin är pulsartad och endotoxinet elimineras snabbt gör detta att endotoxinanalys av plasma är svår att bedöma och använda som rutinanalys hos tikar med pyometra. Dessutom finns stor risk för kontaminering av endotoxiner från miljön.

Tikar med pyometra har förhöjda nivåer av inflammationsmediatorn prostaglandin 15-keto-13,14-dihydro $\text{PGF}_{2\alpha}$ i blodet, vilket kan mätas genom dess stabila metabolit (PGM). Blodnivåerna av PGM har visat sig korrelera väl med endotoxinnivåerna och analys av PGM skulle därmed kunna användas som en indikator på endotoxinemi hos tikar med pyometra eftersom PGM är stabil och kvar i blodet länge (Hagman *et al* 2006). Den inflammerade livmodern är troligen huvudkällan till de förhöjda värdena av PGM (Vandeplassche *et al* 1991). Andra studier har också visat att PGM kan användas för att särskilja tikar med pyometra från tikar med CEH/mukometra (Hagman *et al* 2006). Idag finns dock ingen analys av PGM tillgänglig för rutinmässigt bruk.

Pyometra kan utvecklas till septisk chock med stor risk för dödlig utgång (Wheaton *et al* 1989). Vid septisk chock övergår den cellulära metabolismen i kroppen från aerob till anaerob och biprodukten laktat och vätejoner bildas (McAnulty 1983). Analys av laktatnivån i blodet skulle därför kunna användas som prognostisk markör för att bedöma om tikar med pyometra är på väg in i septisk chock. Fördelarna med laktatanalys är att den redan idag finns tillgänglig för rutindiagnostik och analysen är förhållandevis billig, snabb och enkel att utföra. Laktatmätaren är dessutom lätt och portabel och analysen kan därmed utföras vid patienten som ett sk. ”bed-side-test”.

2.6 Laktat

2.6.1 Laktatbildning

Då det råder brist på syre i en cell eller för muskelceller i intensivt arbete kan den anaeroba glykolysen vara en värdefull källa till energi. Vid anaerob glykolys är energiutbytet, i form av bildandet av adenosin trifosfat (ATP) från glukos, inte lika stort som vid aerob glykolys. Vid aerob glykolys omvandlas en glukosmolekyl till slutligen 36 ATP-molekyler medan anaerob glykolys ger 2 ATP-molekyler och 2 laktatmolekyler. Vid cirkulationsvikt och medföljande syrebrist får man förhöjda laktatnivåer i blodet eftersom den anaeroba glykolysen då är kroppens enda sätt att bilda energi (i form av ATP) på. Det laktat som bildas vid den anaeroba glykolysen transporteras sedan med blodet till levern där det genom glukoneogenesen omvandlas till glukos igen, en process som i sin tur kräver syre. Det extra syre som behövs för denna återhämtning är ett mått på hur stor syrebristen var initialt (Champe and Harvey 1994, Lehninger *et al* 1993).

Vid septisk chock övergår cellmetabolismen också till en anaerob glykolys. Även om det totala energiutbytet är mindre har den anaeroba glykolysen fördelen att kunna ske snabbare än den aeroba (McAnulty 1983). Ökad anaerob metabolism ger en ökad produktion av laktat vilket i sin tur kan ge laktatacidos, en orsak till metabolisk acidosis (Cunningham 2002).

Mekanismen bakom den hyperlaktatemi som ses vid septisk chock har man försökt kartlägga i flera forskningsstudier. En teori är att en systemisk hypoperfusion vid sepsis ger en generell hypoxi (Hughes 2000). Flera andra förslag där generell vävnadshypoxi inte är den främsta orsaken till den ökade laktatbildningen har också framförts. Gore *et al* (1996) föreslog i sin studie att en ökad pyruvatproduktion kunde ge ökad laktatbildning. Andra teorier är att laktatbildningen ökar på grund av en inhibering av enzymet pyruvat dehydrogenas vilket skulle ge en minskad oxidering av pyruvat och därmed stimulera en ökad bildning av laktat (Vary *et al* 1988) En ytterligare teori är att den ökade laktatbildningen i första hand beror på cytopatisk hypoxi (Fink 2002). Med cytopatisk hypoxi syftar man på en störd cellandning i mitokondrien då vissa enzym i elektrontransportkedjan är inhiberade, samt att poly-ADP-ribosyl-polymerase (PARP), ett enzym i cellkärnan uppgraderas och orsakar en brist på NAD^+/NADH vilket ger störd cellandning. Hos PARP knock-out möss har man sett att de dödliga skadorna av tillförda endotoxiner blir mindre, vilket stöder det senare resonemanget (Fink 2002).

2.6.2 Laktatmätning som prognostisk markör

Analys av laktatnivån i blodet har länge använts inom humanmedicinen som en parameter för övervakning av intensivvårdspatienter. Manikis *et al* (1995) visade att inte bara laktatnivån initialt utan även längden på en eventuell hyperlaktatemi är avgörande för om man skall överleva eller dö efter ett trauma. Därför rekommenderades det i den studien att man rutinmässigt bör göra upprepade mätningar av blodlaktatnivåerna hos patienter som drabbats av allvarligt trauma. Det är också visat i andra forskningsstudier att upprepade mätningar av blodlaktatnivåerna är en bra prognostisk markör hos patienter med allvarlig sepsis och septisk chock. Ju kortare tid av hyperlaktatemi desto snabbare återgår den generella vävnadshypoxin till normalläget och därmed fås en bättre prognos för patienten (Nguyen *et al* 2004, Bakker *et al* 1996). Det är också visat hos barn med sepsis att mätning av laktatnivån i blodet ger en tidig indikation på prognosen för patientens överlevnad (Duke *et al* 1997).

Inom veterinärmedicinen har laktatnivån i blodet börjat användas som ett prognostiskt index för överlevnad hos flera djurslag. Hos hästar med kolik har man i olika modeller inkluderat laktat för att kunna göra en prognostisk bedömning av överlevnadschansen (Orsini *et al* 1988; Furr *et al* 1995).

Vad gäller normalvärden hos hundar uppmättes laktatnivåerna i blodet hos 30 stycken vuxna friska hundar till 1.80 ± 0.84 mmol/L (McMichael *et al* 2005). I samma studie visade man också att laktatnivåerna i blodet är högre hos valpar yngre än 28 dagar jämfört med hos vuxna djur. Detta innebär att referensvärden framtagna för vuxna hundar inte bör användas för valpar yngre än 28 dagar. Hughes *et al* (1999) visade i sin studie att det fanns en signifikant skillnad i uppmätta laktatnivåer hos samma individ beroende på om provet togs från *vena cephalica* (v. *cephalica*), *arteria femoralis* (a. *femoralis*) eller *vena jugularis* (v. *jugularis*). Högst laktatnivå uppmättes i v.

cephalica, följt av *a. femoralis* och lägst nivå uppmättes i *v. jugularis*. Studien visade också att upprepade mätningar gav högre laktatnivåer oavsett provställe, vilket troligen berodde på att ökat motstånd hos hunden ökade laktatbildningen i muskelcellerna. Trots de skillnader som uppmättes ansåg man ändå att provtagningsstället var av mindre betydelse för att få en uppfattningen om graden av hyperlaktatemi hos patienten. Vid hyperlaktatemi är troligen skillnaderna i laktatnivåer mellan de olika provtagningsställena mindre. Enligt resultaten från denna studie föreslog man ett referensområde för laktatnivåer hos friska hundar på 0,3 till 2,5 mmol/L (Hughes *et al* 1999).

I en studie av hundar med *corp al* visade Boag *et al* (2005) att 40,5% av dessa hundar hade hyperlaktatemi (>2.4 mmol/L). Eftersom många av hundarna med höga laktatvärden inte hade ischemiska skador stora nog att föranleda resektion av tarmen vid operation, ansåg man att hyperlaktatemin sannolikt berodde på en systemisk hypoperfusion och inte av ischemi i tarmen. Hypoperfusionen hos dessa hundar ansågs uppstå genom en ökad vätskeförlust in till mag- tarmkanalen kombinerat med ett otillräckligt vätskeintag. Man har även visat att ett preoperativt värde på laktatkoncentrationen i plasma är en bra indikator för prognosen hos hundar med magomvridning (de Papp *et al* 1999). I studien av de Papp *et al* (1999) hade hundar med magomvridning och en plasmalaktatnivå under 6.0 mmol/L goda chanser att överleva medan hundar med laktatnivåer över 6.0 mmol/L hade i stort sett lika stor chans att överleva som att dö. Enligt artikelförfattarna berodde de ökade laktatnivåerna hos hundar med magomvridning på en nekros av magsäcken men även på graden av systemisk hypoperfusion (de Papp *et al* 1999). Hos hundar med allvarlig babesios har det visats att analys av laktatnivån i blodet kan användas för att förutspå utgången. Hundar med blodlaktatnivå på >40mg/dL trots initial behandling hade mycket sämre prognos än de hundar där blodlaktatnivån sjönk till <40mg/dL efter 24 timmar (Nel *et al* 2004).

Sammanfattningsvis har man för vissa typer av sjukdomar hos hundar visat att mätningar av laktatnivån i blodet kan användas som prognostisk markör. För tikar med pyometra kan man också anta att laktatnivån i blodet kan fungera som en prognostisk markör för hur allvarligt sjukdomen har påverkat hundens allmäntillstånd och därmed behov av intensivvård och snabbt insatt behandling.

För att nå ett framgångsrikt resultat vid behandling av tikar med pyometra är det viktigt med en tidig diagnos och korrekt bedömning av tillståndet hos det enskilda djuret. Alla indikatorer som kan stödja den kliniska bedömningen av djurets status blir därför mycket värdefulla. Som beskrivits ovan har hundar med pyometra ofta en endotoxinemi och många uppvisar kliniska tecken på SIRS. Vid pyometra kan den systemiska perfusionen i vävnaderna vara försämrade och ge en generell vävnadshypoxi vilket också skulle kunna ge förhöjda nivåer av laktat i blodet. En komplikation som kan uppstå vid pyometra är sepsis, som genom de andra mekanismer som beskrivits ovan också skulle kunna leda till en ökad laktatbildning.

2.7 Syftet med studien

Syftet med den här studien var att undersöka om (i) laktatnivån i blodet är högre hos tikar med pyometra preoperativt jämfört med friska tikar samt (ii) om tikar med höga nivåer av laktat i blodet har högre mortalitet och morbiditet mätt genom sjukhusvistelsens längd jämfört med de tikar som har låga nivåer.

3. Material och metod

Studien är godkänd av den etiska prövningsnämnden, Uppsala Djurförsöksetiska Nämnd, Tierp. Alla djurägare informerades om projektet och valde själva om deras tik fick ingå i studien. Studien bestod av två grupper med tikar, en sjukdomsgrupp samt en kontrollgrupp. Sjukdomsgruppen bestod av 16 tikar som inkom till Universitetsdjursjukhuset, Sveriges Lantbruksuniversitet (SLU), Uppsala, Sverige, med misstänkt pyometra och där diagnosen senare bekräftades genom inspektion efter kirurgiskt ingrepp samt vid makroskopisk patologisk undersökning av veterinär Erika Karlstam, Avdelningen för patologi, Statens Veterinärmedicinska Anstalt (SVA). Kontrollgruppen bestod av 2 tikar som inkom till Universitetsdjursjukhuset, SLU för normalkastration samt 12 friska personalägda tikar.

Alla hundar i studien undersöktes av veterinär vid ankomst till Djursjukhuset, och följande parametrar noterades: temperatur (°C), hjärtfrekvens (HF) (slag/min), andningsfrekvens (AF) (andetag/min), slemhinnefärg, kapillär återfyllnadstid (mer eller mindre än tre sekunder), smärta vid bukpalpation (ingen, kraniala abdomen, kaudala abdomen), dehydreringsgrad (ingen, lindrig, måttlig, kraftig), samt allmäntillstånd (normalt, lindrigt nedsatt, måttligt nedsatt, kraftigt nedsatt). Därefter lades en permanentkanyl i *v. cephalica* och blodprov togs i två EDTA rör, ett serumrör, ett heparinrör samt ett citratrör. Vid avdelningen för klinisk kemi, Institutionen för bildiagnostik och veterinär folkhälsovetenskap, SLU, gjordes följande analyser: totalantal leukocyter (WBC) med differentialräkning, alkalisk fosfatas (ALP), alanin aminotransferas (ALAT), kreatenin, urea, kolesterol, gallsyror, total protein, albumin samt elektrofores för globuliner. När blodprovsrören fyllts och stasen släppts togs en droppe blod till laktatmätaren, Lactate Pro® LT-1710, (ARKRAY Inc, Kyoto, Japan). Om ett förhöjt laktatvärde (>2 mmol/L) uppmättes togs uppföljande prov inom de närmsta 24 timmarna. Om värdet sjunkit till mindre än 2 mmol/L gjordes ingen ytterligare mätning. Från heparinröret togs blod för analys av blodgaser med i-STAT (Corporation®, NJ, USA) där följande parametrar analyserades: pH, koldioxidtrycket (pCO₂, kPa), syretrycket (pO₂, kPa), Base excess (BE.B, mmol/L), vätekarbonat (HCO₃, mmol/L), total tryck

koldioxid (TCO₂, mmol/L), syremättnad (sO₂, %), Natrium (Na, mmol/L), Kalium (K, mmol/L), Calcium (iCa, mmol/L), glukos (Glu, mmol/L), hematokrit (Hct, %PCV) och hemoglobin (Hb, g/L via Hct). För att kunna uppskatta om tikarna hade utvecklat SIRS användes definitionen enligt Hauptmann *et al* (1997).

För de tikar som ingick i sjukdomsgruppen bekräftades den kliniska misstanken om pyometra med hjälp av klinisk undersökning, blodprov samt röntgen och/eller ultraljud och de behandlades kirurgiskt med operation (OHE). Efter operationen togs livmodern ut och klipptes upp. Det mesta av varet fick rinna ut innan en Culturette® (COPAN innovation, Brescia, Italien) drogs mot livmoderväggen för bakteriologisk provtagning. Culturetten skickades sedan till Avdelningen för Bakteriologi, SVA, för bakterieodling och antimikrobiell resistensbestämning. Livmodern fixerades därefter i 10% formalin och skickades till veterinär Erika Karlstam Avdelningen för Patologi, SVA, för makroskopisk patologisk bedömning. Livmödrarna klassificerades som pyometra, pyometra med atrofiskt endometrium, mukometra, CEH eller endometrit och endast de tikar som klassades som pyometra eller pyometra med atrofiskt endometrium vid den makroskopiska bedömningen ingick i sjukdomsgruppen (totalt 16 stycken). Tikarna som opererats för pyometra stannade kvar på stationärvårdsavdelningen där de kliniska parametrarna undersöktes dagligen och dessa samt sjukhusvistelsetidens längd noterades.

3.1 Statistiska beräkningar

För statistiska beräkningar användes Microsoft® Excel 2002, SP3, samt Minitab® for Windows version 14.20 © 2005, Minitab Inc, Pennsylvania, USA. För alla parametrar beräknades medelvärde, standardavvikelse (SD) och minsta samt maximala värdet. T-test utfördes för att se om någon signifikant skillnad förelåg mellan medelvärdet för kontrolltikarna jämfört med pyometratikarna. För vissa parametrar som differentialräkning av leukocyter samt laktat var den nedre detektionsgränsen $<0,1 \times 10^9/L$ respektive $<0,8$ mmol/L. Värden under detektionsgränserna sattes till 0 i beräkningarna och medianvärdet räknades ut för dessa grupper. Mann-Whitney U test användes för att jämföra medianvärden hos kontrollgruppen med de hos pyometragruppen.

4. Resultat

Resultaten från de kliniska undersökningarna redovisas i tabell 1 och tabell 2. För parametrarna temperatur ($p=0,06$) och hjärtfrekvens ($p=0,06$) var skillnaderna i medelvärden mellan de två grupperna inte signifikanta (t-test). Andningsfrekvensen var signifikant högre hos pyometratikarna ($p=0,04$). Även om kontrolltikarna hade värden inom normalgränserna i stort, hade en av kontrolltikarna temperatur $>39^{\circ}\text{C}$, en annan hade en hjärtfrekvens >120 slag/min och tre hade andningsfrekvens >20 andetag/min. Däremot hade ingen av dem smärta vid bukpalpation eller var dehydrerad. Kontrolltikarna hade också normalt allmäntillstånd, ingen förekomst av toxiska neutrofiler eller uppfyllda kriterier för SIRS. Hos pyometratikarna uppfyllde däremot 73% de valda kriterierna för SIRS (tabell 2).

	ref. värden*	Pyotikar		Kontrolltikar		p-värde
		medelvärde \pm SD. (intervall)	n	medelvärde \pm SD. (intervall)	n	(t-test)
Temperatur ($^{\circ}\text{C}$)	38,9 \pm 0,5	39 \pm 0,7 (38,1-40,4)	16	38,6 \pm 0,4 (38,1-39,3)	13	0,059
Hjärtfrekvens (/min)	70-120	112 \pm 27 (60-160)	16	94 \pm 23 (60-134)	14	0,06
Andningsfrekvens (/min)	18-34	32 \pm 15 (20-60)	8	19 \pm 8 (10-40)	14	0,04

Tabell 1. Medelvärde, standardavvikelse, minsta samt maximala värdet för temperatur, hjärtfrekvens och andningsfrekvens hos de två grupperna pyometratikar samt kontrolltikar. *Referens värden från Aiello and Mays (1998).

	Pyometratikar		Kontrolltikar	
	Andel	n	Andel	n
Temperatur >39 °C	44%	16	8%	13
Hjärtfrekvens >120slag/min	31%	16	7%	14
Andningsfrekvens >20 andetag/min	50%	8	21%	14
Smärta vid bukpalpation (%):				
ingen	6%	15	100%	14
kraniala abdomen	27%	15		
kaudala abdomen	27%	15		
diffus	40%	15		
Dehydrering (%):				
ingen	23%	13	100%	14
lindrig	54%	13		
måttlig	23%	13		
kraftig				
Allmäntillstånd (%):				
normalt	19%	16	100%	14
lindrigt nedsatt	50%	16		
måttligt nedsatt	25%	16		
kraftigt nedsatt	6%	16		
Toxiskt utseende på neutrofiler	25%	12	0%	14
SIRS+	73%	11	0%	14

+Uppfyller två eller fler av kriterierna för SIRS (Hauptmann *et al* 1997).

Tabell 2. Här redovisas andelen pyometratikar respektive kontrolltikar i olika kliniska parametrar, toxiska neutrofiler och SIRS (systemic inflammatory response syndrome).

Blodvärden för hematologi redovisas nedan för tikar med pyometra och kontrolltikar (tabell 3 och 4).

	ref. värde*	Pyotikar		Kontrolltikar		Mann-Whitney U test p-värde
		medianvärde	n	medianvärde	n	
Laktat (mmol/L)	1,80±0,84	1,2	13	1,15	14	0,3173
Leukocyter (*10⁹/L)	5,2-14,1	13	12	8,75	14	0,0505
stavkärniga (*10⁹/L)	0-0,3	1,35	12	0	14	0
% stavk. neutr. av tot.neutr.		10	12	0	14	0
segmentkärniga (*10 ⁹ /L)	3,0-11,5	8,25	12	4,95	14	0,1982
Basofiler (*10 ⁹ /L)	sällsynta		12		14	###
Eosinofiler (*10⁹/L)	0,1-1,25	0	12	0,55	14	0,0009
Lymfocyter (*10 ⁹ /L)	1,4-4,8	2,05	12	2,05	14	0,5537
Monocyter (*10⁹/L)	0,15-1,4	1,4	12	0,4	14	0,0018

Kan ej utföra Mann-Whitney U test eftersom en grupp endast består av samma värde (kontrollgruppen endast 0)

Tabell 3 Medianvärden och p-värden (Mann-Whitney U tests) för parametrarna laktat och totalantal leukocyter med differentialräkning hos tikar med pyometra och friska kontrolltikar.

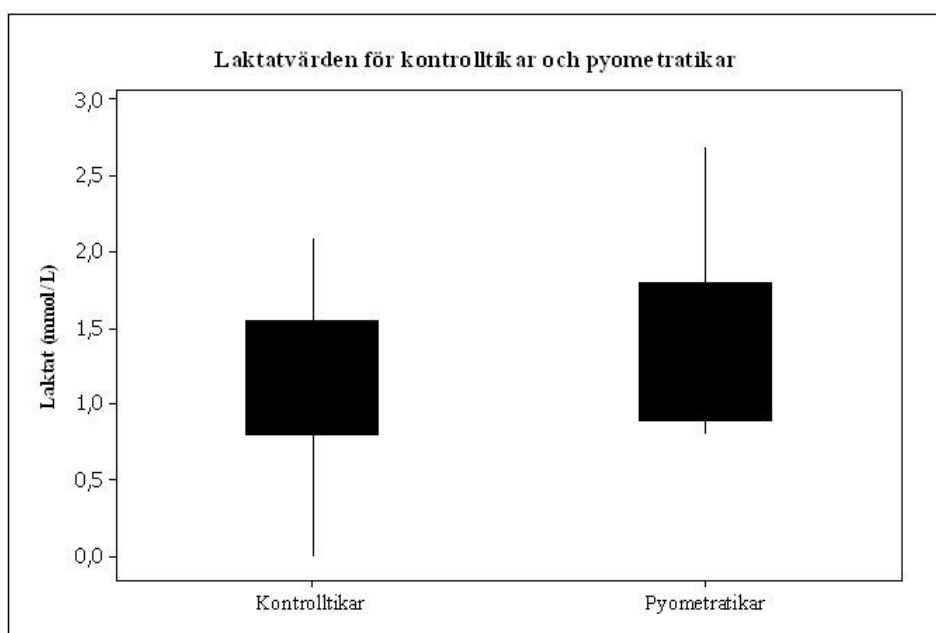
*Referensvärden från Avdelningen för klinisk kemi, Institutionen för bildiagnostik och veterinärfolkhälsovetenskap, SLU, förutom laktat som är från McMichael *et al* (2005).

	ref. värde*	Pyotikar		Kontrolltikar		T-test p-värde
		medelvärde ± SD. (intervall)	n	medelvärde ± SD. (intervall)	n	
S-ALAT(µkat/L)	<1,2	0,5±0,3 (0,1-1,1)	13	0,5±0,1 (0,4-0,7)	12	0,715
S-ALP (µkat/L)	<5,0	8,4±8,3 (1,3-32,4)	13	2,4±1,4 (0,9-5,9)	12	0,023
S-Urea (mmol/L)	2,5-8,5	5,8±4,2 (1,7-18,6)	13	6,95±2,7 (3-14)	12	0,436
S-Kreatinin (µmol/L)	40-130	84±22 (59-132)	13	78±14 (55-111)	12	0,477
S-Gallsyror (µmol/L)	<30	11,6±11,7 (2,1-39,5)	13	4,5±2,5 (1,8-8,9)	12	0,062
S-Protein (g/L)	54-72	60±11 (41-77)	14	59±6 (49-70)	12	0,849
S-ALBU (g/L)	28-37	22±6 (10-32)	13	29±4 (22-36)	12	0,003
S-alfa1 globuliner (g/L)	6-12	2±1 (1-4)	13	2±1 (1-4)	12	0,443
S-alfa2 globuliner (g/L)	3-10	14±4 (9-23)	13	11±2 (8-14)	12	0,014
S-β1 globuliner (g/L)	5-12	6±2 (3-8)	13	3±1 (2-5)	12	0,0002
S-β2 globuliner (g/L)	4-8	10±2 (6-15)	13	8±2 (5-12)	12	0,035
S-Gammaglobuliner (g/L)	4-9	7±3 (3-13)	13	6±2 (4-9)	12	0,454
S-Kolesterol (mmol/L)	2,9-8,5	10,0±3,3 (5,6-17,7)	13	7,3±2,2 (3,8-10,8)	12	0,022

*referensvärden för analyser gjorda av klinisk kemi SLU gällande hund, kolesterolvärdet gäller vid ≥12 h fasta

Tabell 4. Medelvärden, standardavvikelse, minsta och maximala värdet för de olika blodparametrar som analyserades i de två grupperna (pyometratikar samt kontrolltikar).

I figur 1 syns fördelningen av laktatvärden hos kontrolltikar och pyometratikar.



Figur 1. Boxplot som visar fördelningen av laktatvärden i de båda grupperna, kontrolltikar och pyometratikar.

Resultaten av bakterieodling från livmödrarna från tikarna med pyometra redovisas i tabell 5.

	Pyotikar	n	%
<i>Escherichia coli</i>	11	16	69%
<i>Pasteurella multocida</i>	1	16	6%
Grampositiv, katalas neg stav, ev <i>Lactobacillus</i> species	1	16	6%
Beta-hemolyserande streptokock Lancefield grupp C	1	16	6%
Ingen växt av bakterier påvisad	2	16	13%

Tabell 5. Bakterierarter isolerade från uteri hos tikarna med pyometra samt andelen tikar med respektive bakterieart.

Sjukhusvistelsetiden för pyometratikarna var i genomsnitt 3,4 dagar. I tabell 6 redovisas bakterieisolat i uterus samt antal sjukhusvistelsedagar för de tikar med pyometra som hade laktatvärden >1,8mmol/L.

Laktat >1,8mmol/L	Bakterier påvisade i uterus	Sjukhusvistelsetid (dagar)
1,9	måttlig växt av hemolyserande <i>E.coli</i> i nästan renkultur	3
2,3	måttlig-riklig växt av hemolyserande <i>E.coli</i>	5
2,7	riklig växt av <i>E.coli</i> i renkultur	2

Tabell 6. Laktatvärden för de pyometratikar som hade laktat >1,8mmol/L, uterusbakterieisolat samt sjukhusvistelsetid.

Medelvärden, standardavvikelse, minsta och maximala värdet för blodgaser samt elektrolyter analyserade i de båda grupperna, se tabell 7. För att se om någon signifikant skillnad förelåg i medelvärde i de båda grupperna, pyometratikar och kontrolltikar, utfördes T-test och p-värdet för respektive parameter redovisas också i tabell 7.

	ref.värde*	Pyotikar		Kontrolltikar		p-värde (t-test)
		medelvärde ± SD. (intervall)	n	medelvärde ± SD. (intervall)	n	
pH	7,36	7,40 ±0,04(7,33-7,46)	13	7,36±0,04(7,28-7,43)	14	0,012
pCO ₂ (kPa)	4,7-6,0	3,98 ±0,67(3,03-5,3)	13	5,04±0,77(3,95-6,15)	14	0,0007
pO ₂ (kPa)		9,4 ±6,3(4,4-27,1)	13	7,63±3,67(4,1-19,3)	14	0,392
BE.B (mmol/L)		"-5" ±2(-9 "-2")	13	"-3"±3("-6"-5)	14	0,044
HCO ₃ (mmol/L)	21-27	18,6 ±2,6(15-21,9)	13	21,2±2(18,2±24,8)	14	0,008
TCO ₂ (mmol/L)	17-25	19 ±3(16-23)	13	22±2(19-26)	14	0,006
sO ₂ (%)		85 ±12(66-100)	13	83±10(59-99)	14	0,545
Na (mmol/L)	142-150	140 ±2(136-144)	12	142±1(139-144)	14	0,083
K (mmol/L)	3,0-4,2	4 ±0,3(3,6-4,6)	12	4,1±0,2(3,6-4,4)	14	0,83
iCa (mmol/L)	1,12-1,40	1,30 ±0,08(1,14-1,43)	13	1,33±0,05(1,24-1,41)	12	0,182
Glu (mmol/L)	3,6-6,7	5,2 ±0,9(4,1-7,4)	13	5,1±0,6(4-6,1)	14	0,696
Hct (%PCV)	35-50	37 ±8(22-48)	12	42±5(33-49)	14	0,042
Hb (g/L) (via Hct)	120-170	124 ±28(75-163)	12	144±16(112-167)	14	0,041

Tabell 7. Medelvärde, standardavvikelse, minsta samt maximalavärde för blodgasparametrar och elektrolyter för de två grupperna pyometratikar och kontrolltikar.
* Referens värden från i-STAT för venöst blod förutom pH från DiBartola (2000).

5. Diskussion

Enligt resultaten av denna studie kunde inte någon signifikant skillnad demonstreras i laktatnivåerna i blodet hos tikar med pyometra jämfört med laktatnivåerna hos friska tikar. Utifrån dessa resultat är därmed en preoperativ mätning av laktatnivån i blodet hos tikar med pyometra inte av något prognostiskt värde. Man bör dock beakta att detta endast är en pilotstudie med ett begränsat antal individer. Eftersom studien endast omfattat 16 pyometratikar och 14 kontrolltikar får undersökningsmaterialet anses förhållandevis litet och det återspeglar inte hela den sanna populationen. En annan orsak till att ingen skillnad förelåg i laktatnivåer kan vara att pyometratikarna inte ännu utvecklats septisk chock eftersom de oftast kommer under veterinärvård och behandling innan infektionen hunnit bli så allvarlig.

Förhöjda laktatnivåer i blodet ses vid bland annat vävnadshypoxi och sepsis (Hughes 2000). Hos tikar med pyometra kan man anta att sepsis skulle vara en viktig orsak till förhöjda laktatnivåer om de diagnosticerats. Både sepsis, septiskt syndrom och septisk chock kan ge ett liknande svar hos patienten i form av SIRS (Hardie 1995). Hos pyometratikarna i denna studie uppfyllde 73% kriterierna för SIRS enligt definitionen av Hauptmann *et al* (1997) (tabell 2). Hauptmann *et al* (1997) visade även i sin studie att dessa kriterier för att identifiera SIRS hos hund har en hög sensitivitet (97%) och låg specificitet (64%) varför andelen SIRS kommer att överdiagnosticeras. För pyometratikarna i denna studie är andelen som verkligen har SIRS lägre än 73%.

Sjukhusvistelsestidens längd var i genomsnitt 3,4 dagar för tikarna med pyometra. Endast tre tikar hade laktatnivåer >1,8mmol/L och dessa hade i genomsnitt 3,3 dagars sjukhusvistelsestid. Ingen koppling mellan högre laktatnivå och längre sjukhusvistelsestid kunde ses och tiken med högst laktatnivå hade kortast sjukhusvistelsestid. Ingen statistisk jämförelse har gjorts då andelen pyometratikar med förhöjda laktatvärden var alldeles för liten. Men resultaten visar att ingen förlängd sjukhusvistelsestid är att förvänta för tikar med lindrigt förhöjda laktatvärden. Om någon tik hade haft kraftigt förhöjt laktatvärde kanske bilden varit en annan. Enligt resultaten av denna studie så har pyometratikar oftast inte kraftigt förhöjda laktatvärden.

Hos den enskilda patienten som drabbas av endotoxinfrisättning och är på väg in i septisk chock kan förhöjda laktatnivåer förväntas påvisas. För dessa individer kan upprepad laktatmätning användas vid bedömning av prognos. Inom humanmedicinen har man visat att prognosen är bäst för de individer där laktatnivåerna sjunker snabbast (Nguyen *et al* 2004, Bakker *et al* 1996). Hos hund borde man förvänta sig samma resultat och upprepade laktatmätningar bör därför göras om förhöjda laktatvärden påvisas för att få en indikation av hur snabbt laktatnivån sjunker.

Pyometratikarna i denna studie hade ett tydligt inflammatoriskt svar vilket visade att de svarat på infektionen i uterus, se tabell 3. Andelen stavkärniga

neutrofiler var signifikant högre hos pyometratikarna ($p < 0,0001$) och skillnaden i totalantalet leukocyter var nästan signifikant högre hos pyometratikarna ($p = 0,051$). Skillnaden i monocyter är signifikant, med högre andel hos pyometratikarna ($p < 0,01$) medan det för eosinofiler är en signifikant lägre nivå hos pyometratikarna ($p < 0,001$). En sänkning av antalet eosinofiler är vanligt vid ett inflammatoriskt svar (SLU 2004). Andelen toxiska neutrofiler hos pyometratikarna var 25 % men hos kontrolltikarna var samma andel 0 %, vilket också tyder på att neutrofilerna var mer påverkade hos pyometratikarna (tabell 2). I tabell 4 ses värdena för elektrofores analys av globulinerna vilka visar att följande fraktioner var signifikant skilda mellan de två grupperna med högre nivåer hos pyometratikarna: alfa 2-globuliner ($p = 0,014$), β 1-globuliner ($p = 0,0002$) och β 2-globuliner ($p = 0,035$). I dessa fraktioner återfinns främst akutfasproteiner samt en del immunoglobuliner (SLU 2004). Som grupp betraktat visar pyometratikarna i den här studien ett tydligt inflammatoriskt svar vilket visar att de börjat motarbeta infektionen i uterus.

Hos 69 % av tikarna med pyometra i denna studie isolerades *E. coli* från uterus (tabell 5), vilket korrelerar väl med resultaten av tidigare studier (Sandholm *et al* 1975). Infektion med Gramnegativa bakterier som *E. coli* infektion kan ge en endotoxinfrisättning med septisk chock som följd (Tizard 2000). Vid septisk chock kan en hyperlaktatemi demonstreras vars mekanism man försökt kartlägga i flera forskningsstudier. Det flesta teorierna till dess orsak handlar om icke funktionella enzym i den aeroba glykolysen och cellandningen snarare än en direkt vävnadshypoxi (Gore *et al* 1996, Vary *et al* 1988, Fink 2002). I tabell 6 redovisas de pyometratikar med högst laktatnivå i denna studie. Alla tre var förvisso infekterade med *E. coli* i uterus men endast en av pyometratikarna hade en laktatnivå (2,7 mmol/L) över det referensspann som föreslagits av Hughes *et al* (1999) $> 2,5$ mmol/L eller 1.80 ± 0.84 mmol/L (McMichael *et al* 2005). Även om tikar med pyometra ofta är infekterade med *E. coli* och riskerar en potentiell septisk chock där hyperlaktatemi kan uppkomma tyder denna studie på att så oftast inte har skett preoperativt.

Isolering av en beta-hemolyserande streptokock Lancefield grupp C gjordes från livmodern hos en tik. Enligt bakteriologen, SVA, är denna bakterie ett ovanligt fynd hos hund och isoleras vanligen från häst. För denna hund fanns inga uppgifter i anamnesen om den haft hästkontakter. Annars torde vistelse i närhet av hästar och i stallmiljö kunna vara en möjlig ”smittkälla”.

För pyometratikarna kunde även en påverkan på leverfunktionen ses (tabell 4). Alkalisk fosfatas (ALP) var signifikant förhöjt hos pyometratikarna ($p < 0,05$) medan nivåerna av alanin aminotransferas (ALAT) inte var signifikant skilda mellan de två grupperna. Detta överensstämmer med tidigare studier av Børresen (1980) och tyder på att leverdysfunktionen vid pyometra inte beror på nekros av hepatocyter utan snarare cholestas. När det gäller analys av gallsyror sågs ingen signifikant skillnad mellan de två grupperna ($p > 0,05$). Kolesterolvärdet var signifikant högre hos pyometratikarna ($p < 0,05$) vilket skulle kunna tyda på att fettmetabolismen hos pyometratikarna var påverkad. Men eftersom medelvärdet för kolesterol

för pyometratikarna var strax över referensvärdet och referensvärdet gäller för hundar som fastat ≥ 12 timmar kan man inte dra för stora slutsatser utifrån skillnad i kolestrolvärdet mellan pyometratikar och kontrolltikar. Totalprotein var inte signifikant skiljt ($p=0,849$) mellan de två grupperna medan albumin var signifikant lägre hos pyometratikarna ($p=0,003$) vilket korrelerar till den inflammations bild som diskuterats ovan.

Hos pyometratikarna kunde ingen påverkan på njurfunktionen ses (tabell 4). Det fanns ingen signifikant skillnad i vare sig kreatinin eller ureavärden mellan de två grupperna.

För pyometratikarna kunde en alkalos ses där pH var signifikant förhöjt ($p=0,012$) och medelvärdet låg även över referensvärdet för pH. För att fastslå om alkalosen var metabolisk eller respiratorisk får man se på de övriga parametrarna. Vid en metabolisk alkalos är pH förhöjt, HCO_3^- förhöjt och pCO_2 kompensatoriskt förhöjt medan man vid en respiratorisk alkalos ser förhöjt pH sänkt pCO_2 samt kompensatoriskt sänkt HCO_3^- (DiBartola 2000). Hos pyometratikarna i den här studien var koldioxidtrycket (pCO_2) signifikant lägre ($p<0,001$) och medelvärdet låg lägre än referensvärdet. HCO_3^- var signifikant lägre hos pyometratikarna ($p=0,008$) och medelvärdet låg under referensvärdet. Detta tyder på att pyometratikarna hade en respiratoriskt alkalos. Respiratorisk alkalos kan bland annat ses vid hypoxemi t ex orsakad av hypotension eller vid gramnegativ sepsis (DiBartola 2000). Hos tikarna i den här studien kan den respiratoriska alkalosen ha uppstått genom hyperventilation orsakad av en kombination av faktorer. Inflammationen i uterus ger upphov till smärta och stress vilket inducerar hyperventilation. Förekomst av SIRS kan leda till hypotension och minskad syresättning som i sin tur inducerar hyperventilation. Om tikarna hade haft kraftigt förhöjda laktatnivåer kunde man istället ha förväntat sig demonstrera en metabolisk acidosis.

Sammanfattningsvis kan man utifrån resultaten i denna pilotstudie inte påvisa någon skillnad i preoperativa laktatnivåer hos pyometratikar jämfört med friska kontrolltikar. Ingen koppling kan heller göras mellan höga laktatnivåer och längre sjukhusvistelsestid. Detta gör att preoperativ laktatmätning är en mindre bra prognostisk markör för en genomsnittlig tik med pyometra. Den främsta orsaken till att inga förhöjda laktatnivåer kunde demonstreras är sannolikt att pyometratikarna oftast inte har utvecklat septisk chock innan de kommer under veterinärvård. För de enskilda tikar där sjukdomsförloppet fortskridit längre skulle man dock kunna förvänta sig förhöjda laktatnivåer i blodet. Hos dessa patienter skulle det vara intressant att studera upprepade mätningar av laktatnivåerna för att närmare undersöka den prognostiska betydelsen och värdet av analysen i sitt mest användbara sammanhang.

6. Referenser

- Aiello S. E. and Mays A.** 1998. The Merck Veterinary manual. Eighth edition. Merck & Co., Inc, New York, USA.
- Bakker J., Gris P., Coffernils M., Kahn R.J. and Vincent J-L.** 1996. Serial Blood Lactate Levels can Predict the Development of Multiple Organ Failure following Septic Shock. The Am J of Surgery. Vol. 171, 221-226.
- Bjurström L. and Linde-Forsberg C.** 1992. Long-term study of aerobic bacteria of the genital tract in breeding bitches. Am J Vet Res. Vol. 53, No. 5, 665-669.
- Boag A. K., Coe R. J., Martinez T.A. and Hughes D.** 2005. Acid-Base and Electrolyte Abnormalities in Dogs with Gastrointestinal Foreign Bodies. J Vet Int Medicine. Vol.19, 816-821.
- Børresen B.** 1980. Pyometra in the dog –A pathophysiological investigation IV: Functional dearangement of extra-genital organs. Nord Vet-Med. Vol. 32, 255-268.
- Brock T.D., Madigan M. T., Martinko J. M. and Parker J.** 1994. Biology of microorganisms
Seventh edition, Prentice Hall, USA
- Champe P.C. and Harvey R.A.** 1994 Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry Second edition, Philadelphia, USA, 95-97.
- Cunningham J. G.** 2002. Textbook of veterinary physiology. Third edition, W.B. Saunders Co., Philadelphia, USA, 522-532.
- De Bosschere H., Ducatelle R., Vermeirsch H., Simoens P. and Coryn M.** 2002. Estrogen- α and progesterone receptor expression in cystic endometrial hyperplasia and pyometra in the bitch. Anim Reprod Sci. Vol.70, 251-259.
- DiBartola S. P.** 2000. Fluid therapy in small animal practice. Second edition W.B. Saunders Co., Philadelphia, USA.
- Dow C.** 1958. The cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. The Vet Rec. Vol. 6, 1102-1110.
- Duke T.D., Butt W. and South M.** 1997 Predictors of mortality and multiple organ failure in children with sepsis. Int Care Medicine. Vol. 23, 684-692.
- Egenvall A., Hedhammar Å., Bonnett B. N. and Olson P.** 1999. Survey of the Swedish dog population: Age, gender, breed, location and enrolment in animal insurance. Acta Vet Scand. Vol. 40, 231-240.

Egenvall A., Hagman R., Bonnett B. N., Hedhammar Å., Olsson P. and Lagerstedt A-S. 2001. Breed Risk of Pyometra in Insured Dogs in Sweden. *J Vet Int Medicine*. Vol. 15, 530-538.

Ettinger S. J. and Feldman E. C. 2005. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Sixth edition volume II. Elsevier Saunders, USA, 1676-1680.

Fink M. P. 2002. Cytopathic hypoxia. Is oxygen use impaired in sepsis as a result of an acquired intrinsic derangement in cellular respiration? *Crit Care Clinics*. Vol. 18, No. 1, 165-175.

Fox E. S., Thomas P. and Broitman S. A. 1990. Hepatic mechanisms for clearance and detoxification of bacterial endotoxins. *J Nutr Biochem*. Vol. 1, 620-628.

Fransson B. A., Lagerstedt A-S., Hellmen E. and Jonsson P. 1997. Bacteriological findings, blood chemistry profile and plasma endotoxin levels in bitches with pyometra or other uterine diseases. *J Vet Med A*. Vol. 44, 417-426.

Fransson B. A., Karlstam E., Bergstrom A., Lagerstedt A-S., Park J. S., Evans M. A. and Ragle C. A. 2004. C-reactive protein in the differentiation of pyometra from cystic endometrial hyperplasia/mucometra in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*. Vol. 40, 391-399.

Furr M. O., Lessard P. and White N. A. 1995. Development of a colic severity score for predicting the outcome of Equine colic. *Vet Surg*. Vol. 24, 97-101.

Gore D. C., Jahoor F., Hibbert J. M. and DeMaria E. J. 1996. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Annals of Surgery*. Vol. 224, No. 1, 97-102.

Hagman R and Kühn I. 2002. *Escherichia coli* strains isolated from the uterus and urinary bladder of bitches suffering from pyometra: comparison by restriction enzyme digestion and pulsed-field gel electrophoresis. *Vet Microbiol*. Vol. 84, 143-153.

Hagman R. Kindahl H. and Lagerstedt A-S. 2006. Pyometra in bitches induces elevated plasma endotoxin and prostaglandin F_{2α} metabolite levels. *Acta Vet Scand*. Vol. 47, 55-68.

Hagman R., Kindahl H., Fransson B. A., Bergström A., Ström Holst B. and Lagerstedt A-S. 2006. Differentiation between pyometra and cystic endometrial hyperplasia/mucometra in bitches by prostaglandin F_{2α} metabolite analysis. *Theriogenology* Vol. 66, 198-206.

Hardie E. M. 1995. Life-Threatening bacterial infection. CE series: Emerg Med/Crit Care. Vol. 17, No. 6, 763-777.

- Hardy R. M. and Osborne C. A.** 1974. Canine pyometra: Pathophysiology, Diagnosis and treatment of uterine and extra-uterine lesions. *J Am Anim Hosp Assoc.* Vol. 10, 245-268.
- Hauptman J. G., Walshaw R. and Olivier N. B.** 1997. Evaluation of the sensitivity and specificity of diagnostic criteria for sepsis in dogs. *Vet Surg.* Vol. 26, No. 5, 393-397.
- Hughes D., Rozanski E. R., Shofer F. S. Laster L. L. and Drobatz K.J.** 1999. Effect of sampling site, repeated sampling, pH, and PCO₂ on plasma lactate concentration in healthy dogs. *AJVR.* Vol. 60, No. 4, 521-524.
- Hughes D.** 2000. Lactate measurement: Diagnostic, Therapeutic, and Prognostic Implications in Kirk's Current Veterinary Therapy edited by Bonagura J. D. W.B. Saunders Co., Philadelphia, USA, 112-116.
- Lehninger A.L., Nelson D. L. and Cox M. M.** 1993. Principles of Biochemistry. Second edition, Worth Publishers, New York, USA, 416-417.
- Manning A. M. and Rowan A. N.** 1992. Companion animal demographics and sterilization status: Results from a survey in four Massachusetts towns. *Anthrozoös.* Vol. 5, No 3, 192-201.
- Manikis P., Jankowski S., Zhang H., Kahn R. J. and Vincent J-L** 1995. Correlation of Serial Blood Lactate Levels to Organ Failure and Mortality After Trauma. *Am J of Emerg Medicine.* Vol. 13, 619-622.
- McMichael M.A., Lees G. E., Hennessey J., Sanders M. and Boggess M** 2005. Serial plasma lactate concentrations in 68 puppies aged 4 to 80 days. *J of Vet Emerg and Crit Care.* Vol. 15, No. 1, 17-21.
- McAnulty J. F.** 1983. Septic Shock in the dog: A review. *J of the Am Anim Hosp Association.* Vol. 19, 827-836.
- Morita H., Hosoya M., Kato A., Kawasaki Y. and Suzuki H.** 2005. Laboratory characteristics of acute encephalopathy with multiple organ dysfunctions. *Brain & Development.* Vol. 27, 477-482.
- Nel M., Lobetti R.G., Keller N. and Thompson P. N.** 2004. Prognostic Value of Blood Lactate, Blood Glucose, and Hematocrit in Canine Babesiosis. *J Vet Int Medicine.* Vol. 18, 471-476.
- Nguyen H. B., Rivers E. P., Knoblich B. P., Jacobsen G., Muzzin A. Ressler J. A. and Tomlanovich M.C.** 2004. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Medicine.* Vol. 32, No 8, 1637-1642.

Noakes D. E., Parkinson T. J., England G. C.W. and Arthur G. H. 2001. Arthur's veterinary reproduction and obstetrics. Eighth edition. W. B. Saunders Co., Philadelphia, USA.

Orsini J. A., Elser A. H. Galligan D.T. Donawick W. J. and Kronfeld D. S. 1988. Prognostic index for acute abdominal crisis (colic) in horses. Am J Vet Res. Vol. 49, No. 11, 1969-1972.

De Papp E., Drobatz K. J. and Hughes D. 1999. Plasma lactate concentration as a predictor of gastric necrosis and survival among dogs with gastric dilatation-volvulus: 102 cases (1995-1998). JAVMA Vol. 215. No. 1, 49-53.

Sandholm M., Vasenius H. and Kivistö A-K. 1975. Pathogenesis of Canine Pyometra. JAVMA Vol 167, No. 11, 1006-1011.

De Schepper I., De Cock I. and Capiou E. 1989. Urinary γ -glutamyl transferase and the degree of renal dysfunction in 75 bitches with pyometra. Res Vet Sci. Vol. 46, 396-400.

Sevelius E., Tidholm A and Thoren-Tolling K. 1990. Pyometra in the dog Journal of the Am Anim Hospital Assoc Vol. 26, 33-38.

SLU (Sveriges Lantbruks Universitet) 2004. Kompendium i klinisk kemi. Uppsala, Sverige.

Stone E. A. Littman M. P., Robertson J. L. and Bovée K. C. 1988. Renal dysfunction in dogs with pyometra. JAVMA. Vol. 193, No. 4, 457-464.

Teunissen G. H. B. 1952 The development of endometritis in the dog and the effect of oestradiol and progesterone on the uterus. Acta endocrinol. Vol. 9, 421-427.

Tizard I R. 2000. Veterinary Immunology An Introduction W.B. Saunders Co., Philadelphia, USA.

Vandeplassche M., Coryn M. and Schepper J. 1991. Pyometra in the bitch: Cytological, bacterial, histological and endocrinological characteristics. Vlaams Diergeneesk Tijdschr Vol. 60, 207-211.

Vary T. C., Siegel J. H., Tall B. D. and Morris J. G. 1988. Metabolic effects of partial reversal of pyruvate dehydrogenase activity by dichloroacetate in sepsis. Circulatory Shock. Vol. 24, 3-18.

Wadås B., Kühn I., Lagerstedt A-S. and Jonsson P. 1996. Biochemical phenotypes of Escherichia coli in dogs: Comparison of isolates isolated from bitches suffering from pyometra and urinary tract infection with isolates from faeces of healthy dogs. Vet Microbiol. Vol. 52, 293-300.

Wheaton L. G., Johnson A. L., Parker A. J. and Kneller S. K. 1989.
Results and complications of surgical treatment of pyometra: A Review of
80 Cases. J of the Am Anim Hospital Assoc Vol. 25, 563-569.