



Norges miljø- og biovitenskapelige universitet

NMBU Veterinærhøgskolen
Institutt for sports- og familiedyrmedisin
Seksjon for smådyrmedisin

Fordypningsoppgave 2020, 15 stp
Fordypningsretning smådyrmedisin

CRP och dess användbarhet vid akut diarrésyndrom och akut pankreatit hos hund

En litteraturstudie

The usefulness of CRP in acute diarrhea syndrome and acute pancreatitis in dogs
A literature review

Sofie Maria Jacobsson
Kull 2014

Veileder Ellen Skancke

Innehållsförteckning

Sammandrag	2
Definitioner och förkortningar	3
Inledning	11
Formål.....	12
Material och metoder	12
Bakgrund	14
<i>Akut diarrésyndrom</i>	14
<i>Akut pankreatit</i>	15
<i>Inflammation</i>	16
<i>Akutfasproteiner</i>	17
Resultat	22
<i>Del I: Akut diarrésyndrom</i>	22
CRP som markör vid inflammatorisk / icke-inflammatorisk diarré (humant)	22
CRP som markör vid <i>Clostridium difficile</i> -infektion (humant)	23
CRP och dess betydning vid parvovirusenterit (hund)	25
CRP-koncentration som indikation på magsår efter NSAID:s-användning (hund)	27
CRP och akut hemorragisk diarrésyndrom (AHDS)	28
<i>Del II: Akut pankreatit</i>	28
CRP-koncentrationer hos hundar med akut pankreatit / hundar med liknande symptom.....	28
CRP som markör för att förutse överlevnad / mortalitet	29
CRP som markör för att förutse uppställningstid	31
Diskussion	32
Konklusion.....	37
Referenser	40

Sammandrag

Titel: CRP och dess användbarhet vid akut diarrésyndrom och akut pankreatit hos hund

Författare: Sofie Maria Jacobsson

Veileder: Ellen Skancke, Institutt for sports- og familiedyrmedisin, Veterinærhøgskolen.

Uppsatsen bestod i en litteraturoversikt över studier gjorda på CRP:s kliniska betydning och potential som prognostisk markör hos hundar med akut diarré med eller utan kräkning samt hos hundar med akut pankreatit. Uppsatsen föreslog en ny betäckning på det traditionella begreppet "akut gastroenterit" med att kalla denna presentation av kliniska symptom för "akut diarrésyndrom". Då forskning på CRP vid akut diarrésyndrom hos hund är begränsat togs humanstudier på området med i analysen. CRP:s möjligheter att förutse prognos i form av överlevnad och uppställningslängd hos hundar med akut diarrésyndrom och akut pankreatit undersöktes. CRP visade sig vara användbar inom ett flertal områden hos hundar med denna sjukdomsproblematik och visade potential som prognostisk markör. Dock visade studien också på CRP:s begränsningar som en ospecifik markör för inflammation och bör sammantaget inte användas ensamt för att förutse prognos hos hundar med akut diarrésyndrom eller akut pankreatit.

Definitioner och förkortningar

Akut diarrésyndrom

När veterinärer skall diagnosticera hundar med akut

Akut gastroenterit

diarré med eller utan kräkningar används ofta termen

AHDS

akut gastroenterit. I en studie från 2013 kunde det dock

konstateras att hos hundar med akut hemorragisk

diarré, ett tillstånd som historiskt har kallats för

”hemorragisk gastroenterit” (HGE), endast sågs

lesioner i tunn- och tjocktarm och inte i magsäck. Vid

postmortemundersökningar av HGE-hundar sågs det

inte heller några indikationer på en inflammatorisk

reaktion i tarm och termen ”akut gastroenterit” vid

dessa tillstånd bör därför ifrågasättas. Det har föreslagits

att syndromet istället bör byta namn till ”**akut**

hemorragisk diarrésyndrom” (AHDS) (1). Det

kommer i denna uppsats inte göras skillnad på var i

tarm eller magsäck den akuta diarrén har uppstått

eftersom detta många gånger inte går att klarlägga i

kliniken eller har betydning för uppsatsens syfte (1). I

de studier eller källor som används kommer den term

som används av författarna till studierna att användas. I

övrigt när det inte är klarlagt vilka delar av mag- och

tarmkanalen som åsyftas kommer termen ”akut

diarrésyndrom” att användas då detta inte skiljer på

vilken del av tarm eller magsäck som är involverad eller

om det föreligger en inflammation eller ej. Med detta begrepp menas hundar med akut igångsättande av diarré med eller utan kräkning. Detta är ett nytt begrepp som inte finns beskrivet tidigare men är enligt författaren av denna uppsats en mer korrekt terminologi att använda för hundar med dessa symptom.

APPs

Akutfasproteiner (acute phase proteins) är proteiner som produceras i levern som respons på inflammatoriska stimuli (2).

Calprotectin (fekalt)

Calprotectin är ett protein som utsöndras av neutrofiler och förhöjda nivåer kan ses vid inflammationer i mag- och tarmkanalen. Analys av faeces för calprotectin används för att upptäcka inflammation i tarm och kan användas för att skilja mellan inflammatoriska och icke inflammatoriska tillstånd (3).

Ceruloplasmin

Kopparinnehållande enzym som binder det mesta av kroppens fria koppar. Har en roll i den inflammatoriska processen där den skyddar mot skada från fritt järn. Ceruloplasmin är ett moderat positivt akutfasprotein hos hund (4, 5).

CDAD

Clostridium Difficile-associerad diarré.

Community hospitals	American Hospital Association (AHA) definierar community hospitals som "all nonfederal, short-term general, and other special hospitals" (6).
CRP	C-reaktivt protein är ett akutfasprotein och är en sensitiv och specifik markör för inflammation. CRP är ett positivt, "major" akutfasprotein hos hund (2).
Cut-off värde	Ett värde som används för att dela in kontinuerliga resultat från diagnostiska eller screeningtester i kategorier; typisk positivt eller negativt (7). Vilken sensitivitet respektive specificitet ett test har beror på var man sätter "cut-off" (8).
Endometriehyperplasi	En vanlig respons hos uterus som sker under diöstrus. Innebär att endometriet har fler körtlar än normalt och i vissa fall bildar dessa cystor. Ger vanligtvis inga symptom och oftast ses ingen infektion eller inflammation men cystorna predisponerar för sekundär bakterieväxt och pyometra (9, 10).
ESR	Erythrocyte sedimentation rate. Är hastigheten vid vilket röda blodceller i okoagulerat blod sjunker i ett standardiserat rör under 1 timme. Hur snabbt erythrocyterna sjunker beror på deras tendens till så kallad myntrullebildning vilket ökar vid

inflammatoriska tillstånd. Kallas även
sänkingsreaktion (11).

FDC lip

Fuji Dri-Chem Lipase.

Mäter pankreaslipas kvantitativt i plasma eller serum
(12).

FOBT

Fecal occult blood test.

Test som undersöker faeces för ”dolt” blod, det vill säga
blod som inte kan ses med blotta ögat (13).

Hp

Haptoglobin.

Är ett protein som produceras i levern och som binder
till fritt hemoglobin från röda blodkroppar när dessa
bryts ned. En lägre nivå kan ses vid hemolys då
haptoglobin används upp fortare. Haptoglobin är ett
moderat positivt akutfasprotein (5, 14).

IBD

Inflammatory Bowel Disease

IL-6

Interleukiner är en grupp proteiner som förmedlar
signaler mellan de vita blodcellerna i immunsystemet.
IL-6 svarar omedelbart och produceras som respons på
infektioner och vävskada och bidrar till immunförsvaret
genom stimulation av akutfasproteiner, hematopoiesis
och immunreaktioner (15).

Laktoferrin (fekalt)

Ett protein som utsöndras av neutrofiler och liksom calprotectin kan det detektera inflammationstillstånd i mag- och tarmtraktus (16).

MPV

Mean platelet volume.

Mäter den genomsnittliga storleken på trombocyter i blodet och är ett mått på trombocyters aktivitet och aggregationskapacitet.. MPV har länge använts som en inflammatorisk markör och kan både stiga och sjunka vid olika inflammationstillstånd beroende på allvarlighetsgrad. MPV är omvänt proportionell till antalet trombocyter vilket har ett samband med kroppens upprätthållande av hemostasis och en konstant blodplättmassa. Detta innebär att en ökad produktion av trombocyter följs av en reduktion av dess volym (17).

Myeloperoxidase

Myeloperoxidase är ett toxiskt enzym som släpps ut från neutrofiler och som dödar patogener under infektion. Under sterila inflammationer tros myeloperoxidase vara patogen och förstärker inflammation och orsakar vävsskada (18). Myeloperoxidase är en specifik markör för neutrofilaktivitet och påvisning av enzymet i faeces är

tecken på intestinal inflammation. Nivån kan också mäta graden av inflammation (19).

NLR

Neutrofil-lymfocyt ratio.

NLR är antalet neutrofiler delat på antalet lymfocyter och används som en markör för systemisk inflammation (20).

NSAID:s

Ikke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (non-steroidal anti-inflammatory drugs).

Fecal occult blod

Dolt blod i faeces som kan ge indikation på sjukdom i mag- och tarmkanalen (13).

Pericolonic stranding

”Fat stranding”/fettsträngar i närheten av en förtjockad tarmvägg på CT-undersökning hos patienter med akut abdominal smärta ger indikation på en akut process i mag- och tarmkanal men differensialdiagnoserna är många (21).

PMN-e

Polymorphonuclear elastase.

Elastase är ett enzym som produceras av exokrina pankreas. Nivån av PMN-e i faeces kan hjälpa till i evalueringen av funktionen av patientens pankreas (22).

Primary care hospital

I texten refereras till studier gjorda på primary care

Primary emergency center

hospitals och primary emergency centers. Men detta

hänvisningssjukus

menas primärvård, det ställe som patienten gått till först

innan eventuell hänvisning. Författaren av denna uppsats har valt att behålla det engelska begreppet i texten då det inte har hittats en lämplig översättning. Primary care kan ses i motsättning till hänvisningssjukhus där patienten blivit hänvisad från annan klinik och således redan haft en första konsultation.

Pyometra

Infektion och var i livmodern (10).

SAA

Serumamyloid A är ett positivt, ”major” akutfasprotein hos hund (5).

Sensitivitet och specificitet

Sensitivitet är sannolikheten för att en sjuk patient får ett riktigt svar (positivt test). Specificiteten är sannolikheten för att en frisk patient får ett riktigt svar (negativt test) (23).

SIRS

Systemic Inflammatory Response Syndrome.

Beskriver kroppens systemiska respons vid ett generellt inflammationstillstånd som ofta manifesterar sig i feber, ökt mängd vita blodceller och ökt hjärt- och andningsfrekvens. SIRS kan framkallas av en rad olika tillstånd som infektioner, trauma eller sterila inflammationer (24).

SNAP cPL Test

SNAP canine pankreas lipase. Snabbtest från laboratoriet IDEXX som mäter pankreaslipase. Ej kvantitativt test (25).

Spec-cPLI

Canine pancreas-specific canine lipase

Spec-cPLI mäter koncentrationen av lipase i blodet som har sitt ursprung från pankreas. Detta till skillnad från serum lipaseaktivitet som mäter lipase från andra upprinnelser i tillägg och som således är mindre specifik för sjukdom i pankreas (26).

Inledning

Canine C-reaktivt protein (CRP) är ett av de vanligast använda akutfasproteinerna på hund inom veterinärmedicin och dess koncentration stiger snabbt vid inflammatoriska tillstånd (27). CRP:s potential som prognostisk markör har utforskats och studier på bland annat hundar med Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS), pyometra och postoperativa sårinfektioner har visat att förändringar i CRP-koncentration kan förutse prognos (28-30). Det ursprungliga syftet med denna litteraturstudie var att se närmare på CRP:s användningsområde och potential som prognostisk markör inom gastrointestinala sjukdomar hos hund. Efter en genomgång av befintlig forskning på området valdes akut diarré med eller utan kräkningar, som i uppsatsen har fått benämningen ”akut diarrésyndrom”, och akut pankreatit ut till uppsatsens huvudfokus. Dessa tillstånd är vanligt förekommande och kliniskt relevanta sjukdomar på hund och CRP kan därför potentiellt spela en viktig roll i diagnostik, monitorering och prognos av hundar drabbade av akut diarrésyndrom och akut pankreatit.

Akut diarré och kräkningar är några av de vanligaste orsakerna till att djurägare uppsöker veterinär med sin hund (31). Den exakta patogenesen bakom dessa symptom är inte helt klarlagd, men allergisk, ärftlig, toxin och/eller medikamentinducerad, autoimmun och infektiös etiologi har föreslagits som orsaker (1, 32). Oftast är problemen fodringsrelaterade (33). Symptomen är ofta liknande oavsett orsak och ”akut diarrésyndrom” är tänkt som en mer generell beskrivning av dessa tillstånd. Då man inte alltid klarar av att fastställa utlösande orsak till akut kräkning och diarré hos hund och behandlingen ofta blir lik, är det önskvärt med en markör som kan ge en indikation på hur allvarligt tillståndet är och kan bli oavsett orsak och här kan CRP potentiellt spela en viktig roll.

Akut pankreatit kan variera i allt från en mild till allvarlig form och mortaliteten är ofta hög på grund av de systemiska effekterna sjukdomen kan ge. Det är därför av vikt att tidigt fastställa allvarlighetsgraden för att påbörja korrekt medicinering och intensivvård vid behov (34). Inom humanmedicin anses CRP vara en av de viktigaste prognostiska markörerna hos patienter med akut pankreatit och med över 85% sensitivitet och specificitet har CRP visat sig kunna förutse pankreasnekros (35). Inom veterinärmedicin används inte CRP per dags dato på samma vis men forskning på området öppnar för möjligheten till det i framtiden (34).

Formål

Formålet med denna studie är att genom befintlig litteratur undersöka CRP:s kliniska användbarhet och prognostiska möjligheter vid akut diarrésyndrom och akut pankreatit hos hund. Följande frågeställningar önskas besvaras.

Hos patienter med akut diarrésyndrom och akut pankreatit:

- Hur kan CRP vara behjälplig i diagnostiken?
- Kan CRP-koncentration förutse överlevnad och/eller mortalitet?
- Kan CRP-koncentration förutse uppställningstid?

Material och metoder

Studien är en litteraturstudie och syftet med urvalet av litteratur har varit att få en aktuell och översiktlig genomgång av relevant forskning gjord inom området för uppsatsens formål. Det huvudsakliga materialet består av resultat tagna från publicerade artiklar. Artiklarna som har använts har främst hittats via sökning i databasen PubMed och NMBU:s biblioteksdatabas

Oria. Söknad på följande kombinationer har gjorts: ”CRP +canine”, ”CRP +diarrhea”, ”CRP +diarrhea +canine”, ”CRP +pancreatitis”, ”CRP +pancreatitis +canine”. ”Canine” har även bytts ut mot ”dog” i de sökningar där detta ord förekommer. ”Diarrhea” har även bytts ut mot ”gastroenteritis”, ”enteritis”, ”gastritis”, ”colitis”, ”enterocolitis”. CRP har också bytts ut mot ”C-reactive protein” och ”Canine C-reactive protein”. Söknad har gjorts på ”CRP +prognostic factor +/- canine”. Det gjorde ingen tidsbegränsning bakåt i tid, men nyare studier prioriterades framför äldre. Det har även setts på referenslistor från aktuella artiklar från ovanstående sök och relevant litteratur och artiklar har tagits ut från dessa.

CRP och dess användning inom akut diarré/kräkning hos hund är i dagsläget inte ett väldokumenterat område. På humansidan har däremot forskningen kommit längre vilket gör att en större del av materialet till avsnittet om akut diarrésyndrom främst kommer från forskning på människor. Canine CRP mättes första gången 1972 medan humant CRP mättes redan 1930 på människor med bakteriell pneumoni. Metoder för att mäta Canine CRP har inte funnits på marknaden lika länge och kan vara en förklaring till att forskningen inte har kommit lika långt (5, 36). Urvalet av material skedde med utgångspunkt i aktualitet samt relevans för användning på hund. Förhoppningen är att paralleller kan dras till veterinärmedicin och fungera som förslag och inspiration till vidare forskning inom området.

Det finns flera studier gjorda på akut pankreatit och prognostiska markörer för denna sjukdom hos både människor och hund (35, 37-39). Det har inom ramen för denna uppsats inte varit möjligt att se på allt material angående detta, utan urvalet har skett med tanke på CRP och dess kliniska användbarhet. I samma studier har ofta andra markörer mätts och i en viss utsträckning har detta tagits med i uppsatsen för att ge en mer enhetlig bild av studierna när

detta ansetts som relevant. Syftet är dock inte att ge en enhetlig bild av andra markörer än CRP.

Bakgrund

Akut diarrésyndrom

Akut diarré och kräkningar är några av de vanligaste orsakerna till att djurägare uppsöker veterinär (31). De flesta tillfällena är milda och övergående men en del tillstånd kan bli fatala (32). Bakomliggande orsaker till kräkning och diarré kan vara många, men de flesta fall är fodringsbetingade (33). Det kan många gånger vara svårt att komma fram till orsak eller skilja mellan olika infektiösa agens endast genom anamnes och kliniska symptom och rutinmässig diagnostik är ofta inte nog för att identifiera en speciell etiologi hos dessa hundar (32).

Primära tillfällena av bakteriella mag- och tarminfektioner är hos hund mycket ovanligt och de flesta av dessa är milda och övergående och majoriteten av dessa patienter svarar bra på symptomatisk behandling (40). Avföringsprover för att påvisa patogena bakterier kan ge missvisande resultat, då många bakterier som isoleras hos sjuka hundar även ses hos kliniskt friska (1). Antibiotika bör enligt norska terapianbefallningar värderas ”ved sterk mistanke om eller dokumentert infeksjon med spesifikt enteropatogene bakterier og/eller ved alvorlig mukosaskade og tegn på sepsis” (33). Användning av antibiotika när det inte behövs kan påverka den normala bakteriefloran och selektera för resistentastammar (33). Virala agens som kan ge akut diarré och kräkning kan bland annat vara parvovirus, rotavirus, Canine Adenovirus (smittsam leverinflammation) och Canine Distempervirus (valpsjuka). Även parasiter kan vara en del av problematiken (32). Behandling med icke-steroida-antiinflammatoriska läkemedel (NSAID:s) kan också ge akut kräkning och/eller diarré,

speciellt i större doser under längre perioder. Biverkningar som reducerad matlust, kräkningar, diarré och blod i avföringen är rapporterat hos hundar som fått meloksikam, vilket är en vanlig typ av NSAID:s att ge till hund (41). NSAID:s har en antiinflammatorisk, analgetisk och antipyretisk effekt. De hämmar aktiviteten av cyclooxygenasezymer (COX-1 och COX-2) och därmed syntesen av prostaglandiner. Prostaglandiner har normalt en skyddande roll av magslemhinnan och reglerar genomblödningen av den. Hämmning av COX ger en ökad sekretion av magsyra och en minskning i slemhinneskyddande substanser och kan därför resultera i gastrointestinala blödningar, ulcerationer och perforation (42).

Plötslig akut kräkning och blodig diarré hos hund har länge gått under benämningen ”akut hemorragisk gastroenterit” (HGE). Det finns dock indikation på att denna term är missvisande, då ingen inflammation har kunnat påvisats vid prover tagna från mage och tarm från både avlidna och levande hundar med denna sjukdom. Däremot sågs nekrotiska epiteliära lesioner i tunn- och tjocktarm. Man har inte heller kunnat se att magsäcken är involverad vid detta tillstånd och därför kan ett mer riktigt begrepp att använda vara ”akut hemorragiskt diarrésyndrom” (1).

Akut pankreatit

Pankreatit är en inflammation av pankreas och kan uppträda i både en akut och kronisk form. Orsaken till sjukdom är ofta okänd men en del riskfaktorer har identifierats såsom ålder, övervikt, fettrik diet, vissa läkemedel, pankreastrauma, parasiter med mera (43). Akut pankreatit karaktäriseras av en infiltration av neutrofiler, moderat till allvarlig pankreasnekros, blödning och ödem. Kronisk pankreatit är en mer långvarig inflammation med bestående skador på pankreas. Många gånger är akut pankreatit mild och övergående

men vissa djur får allvarliga systemiska konsekvenser med död som följd. Kliniska symptom är ofta anorexi, letargi, diarré, kräkning och buksmärta. När sjukdomen blivit mer systemisk kan patienten få symptom som feber, andningsproblem och kardiovaskulär chock (44).

Diagnos sätts förutom med hjälp av kliniska symptom vanligen med laborietestning och bilddiagnostik såsom röntgen och ultraljud (44). Ökade nivåer av pankreasenzymerna amylas och lipas kan vara samstämmigt med pankreatit men är inte diagnostiskt för sjukdomen då de även kan vara förhöjda vid gastrointestinal sjukdom, leversjukdom eller azotemi. Normala nivåer utesluter heller inte sjukdomen. Den säkraste markören för akut pankreatit är att mäta specific canine pancreatic lipase (cPLI) (43). Resultat kan dock inte fås omedelbart utan måste utföras av ett kommersiellt medicinskt veterinärlaboratorium (44). Idexx har utvecklat ett snabbtest som kallas "SNAP cPL" som kan användas på kliniken. Denna metod har 95% överensstämmelse med cPLI-test utförd på ett referenslaboratorium, men resultat från denna ger inte ett specifikt värde och kvantifiering rekommenderas om SNAP-testet visar ett positivt resultat (25). Det är viktigt att tidigt få en korrekt diagnos och avgöra hur allvarligt tillståndet är hos patienten för att korrekt behandling skall kunna sättas in så fort som möjligt. Studier på människor har visat att det optimala terapeutiska fönstret är cirka 48-72 timmar efter första symptomen på smärta (45). Rapporterad dödlighet hos hundar med allvarlig akut pankreatit ligger mellan 27-42% (35). Traditionella markörer såsom hög amylas eller lipas har inte visat sig kunna förutse död hos dessa hundar (39). I humansjukvården har CRP blivit standard att använda för att förutse allvarlighetsgraden hos dessa patienter (46).

Inflammation

Inflammation kan brett förklaras som kroppens försvar mot skadliga agens. Det är en respons mot en infektion eller skada i blodförsynt väv som gör att olika celler och molekyler

rekryteras till skadestället för att hjälpa till i läkningsprocessen. Orsaker till inflammation kan till exempel vara infektion, aseptisk vävnadsskada, neoplasier eller immunologiska sjukdomar. De förändringar som sker i vävnaden har länge beskrivits i form av de fem klassiska kardinalsymptomen rodnad, svullnad, lokal värmeökning, smärta samt nedsatt funktion. Dessa förändringar kommer av att inflammationsresponsen ger en ackumulation av vätska, elektrolyter, plasmaproteiner och leukocyter i den extravaskulära vävnaden (47). I kliniken kan det vara användbart att skilja mellan lokal och systemisk inflammation då vidare diagnostik och behandling påverkas av detta. Det finns ingen klar åtskiljning mellan dessa tillstånd men djur med en systemisk inflammation visar ofta symptom som nedstämdhet, feber och anorexi, medan en lokal inflammation visserligen kan ge smärta och obehag men djurets allmäntillstånd är ofta opåverkat. En systemisk inflammation kan ibland diagnosticeras med hjälp av blodprov medan förändringar av en lokal inflammation ofta kan ses genom direkt examination/palpation av en svullen eller smärtsam struktur eller genom utvärdering av celler direkt från vävnad (48).

Akutfasproteiner

Under systemisk inflammation ändras proteinsyntesen i levern på grund av ökade koncentrationer av proinflammatoriska cytokiner. Akutfasproteiner (APPs) är proteiner som produceras i levern och som ökar i blodet som respons på inflammatoriska stimuli. Graden av ökning reflekterar graden av vävsskada och koncentrationen sjunker snabbt i takt med att inflammation läks/det inflammatoriska stimuli försvinner. Många inflammatoriska, immunmedierade eller infektiösa sjukdomar ger en mätbar ökning av APPs (5). Dessa proteiner har använts som biomarkörer för inflammation i humanmedicin i decennier. APPs kan användas i diagnostiken, i värderingen av prognos och i monitoreringen av respons på

behandling. Dessa användningsområden har inte utforskats i samma utsträckning inom veterinärmedicin men det har de senaste åren skett en signifikant utveckling i möjligheten att upptäcka och mäta APPs hos både husdjur och produktionsdjur. Därmed har möjligheterna att använda dem diagnostiskt ökat (2). Däggdjur har olika typer av akutfasproteiner. De kan klassificeras som ”major”, ”minor” eller ”negative”, beroende på hur dess koncentrationer ändrar sig under inflammation och vilka som klassas som vad skiljer sig åt mellan djurslag (27). Hos hund är de två ”major” positiva akutfasproteinerna Serum Amyloid A (SAA) och CRP de som effektivast kan mäta inflammation (5). SAA verkar vara en mer sensitiv markör än CRP men då automatiserade analysmetoder för SAA hos hund ej har varit kommersiellt tillgängliga är det CRP som blivit det mest använda akutfasproteinet hos dessa djur (5). Hos både hund och katt är albumin det viktigaste negativa akutfasproteinet. Detta protein sjunker marginellt under en inflammation, mest på grund av att levern fokuserar på att producera positiva akutfasproteiner istället (27). APPs har en hög sensitivitet att upptäcka inflammation, också subklinisk i tidiga stadier, och kan i vissa tillfällen förutse ett framtida insjuknande (49).

C-reaktivt protein

C-reaktivt protein är det huvudsakliga akutfasproteinet hos primater, kaniner, hamstrar och hundar (50). Att CRP återfinns hos många arter och har bevarats väl genom evolutionen indikerar att det är ett viktigt protein för immunförsvaret. CRP produceras huvudsakligen i levern och produktionen i hepatocyterna ökar i närvaro av interleukin-6 (IL-6). Det har registrerats en extrahepatisk CRP-produktion men nivåerna är så låga att de inte anses påverka CRP-koncentrationen i blodet. Det finns inte heller någon lagring av proteinet och därför förklaras den ökade koncentrationen vid inflammation av en *de novo* syntes. Friska

hundar har normalt en lågt cirkulerande nivå men ökning ses inom 4-6 timmar efter ett inflammatoriskt stimuli och når maximal koncentration efter ungefär 24-48 timmar.

Baskoncentrationen av CRP hos hund ligger normalt under 10 mg/l och påverkas inte av kön, ålder, dygnsrytm eller östruscykel. Det finns liten forskning gjord på skillnader mellan raser men det verkar som att endast marginella skillnader existerar. Ökade CRP-koncentrationer har setts vid en rad olika tillstånd. Utifrån vad vi känner till ses en akutfasproteinrespons vid de flesta naturligt förekommande och experimentellt inducerade infektiösa sjukdomar, och CRP är det protein som visat starkast respons av akutfasproteinerna vid infektion hos hund (5).

Ökning av CRP har sett vid babesiosis (51, 52), leishamniosis (53), leptospirosis (54) parvovirosis (55) och vid infektion med *Bordetella bronchiseptica* (56) och *Ehrlichia canis* (57). CRP-ökning har också setts vid autoimmuna sjukdomar såsom autoimmun hemolytisk anemi och reumatoid artrit (54). Det har även setts en ökning i CRP-koncentration vid olika kirurgiska ingrepp där ökningen i CRP var högre vid ingrepp som gav mer vävsskada, som till exempel ortopediska ingrepp (55). Ökningar har också setts vid tumörer, hemorragiska gastroenteriter och bakteriella enteriter (55). CRP-koncentration över 25 mg/l har tillsammans med ålder >8 år, body condition score <4 och en onormalt låg folatkoncentration kunnat skilja ut hundar med magsäckskarsinom från hundar med kronisk gastrit och dessa parametrar kan fungera som en indikation på att biopsi av magsäck bör tas ut hos dessa patienter (58). Hundar med steroid-responsiv-meningit-artrit (SRMA) har visats sig få förhöjda CRP-koncentrationer. Nivån hos dessa hundar var signifikant högre jämfört med hundar med andra neurologiska sjukdomar (intervertebral disksjukdom/degenerativ lumbosakral stenosis, tumörer som afficerade centralnervsystemet, idiopatisk epilepsi) samt negativa kontroller, men skilde sig inte åt jämfört med hundar med sepsis. Det var ingen skillnad i CRP-koncentration om hundarna innan provtagning hade blivit behandlade med glukokortikoider eller inte (59).

CRP-koncentrationen kan påverkas av dräktighet och en ökning till 77.5 mg/l 30-45 dagar efter ovulation har registrerats hos dräktiga tikar i jämförelse med icke-dräktiga hundar där CRP låg under 10 mg/l (60). Orsaken till detta är inte helt klarlagt och det finns andra studier där ingen ökning under denna period har registrerats (61). Fysisk aktivitet och dess påverkan på CRP har också undersökts. En studie av slädhundar under tävling visade att CRP-koncentrationen ökade signifikant. Efter kortvarig eller enklare ansträngning kunde endast en mild och klinisk osignifikant ökning registreras (62). CRP-koncentrationen berörs inte av behandling med icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID:s) eller glukokortikoider. Detta kan vara en fördel i jämförelse med andra inflammationsmarkörer såsom leukogramanalys och feber, som påverkas av behandling med detta (35).

CRP som markör för bakteriell versus viral infektion

CRP är en ospecifik respons på inflammationstillstånd i kroppen och en ökning är således inte unik för bakteriell eller viral etiologi (63). CRP-koncentrations kapacitet som markör för bakteriell infektion varierar stort mellan publicerade studier och är influerat av vilket organsystem som är involverat (64). Humant har inte CRP eller WBC-count individuellt eller kollektivt kunnat skilja mellan bakteriell eller viral etiologi hos barn med pneumoni (65). Det har däremot föreslagits att CRP kan användas för att både utesluta och inkludera allvarliga bakteriella infektioner, inklusive pneumoni, hos barn med feber (66, 67). Vid en CRP-koncentration <20 mg/l kunde man sannolikt exkludera bakteriell infektion, och värden över 80 mg/l hade ett signifikant positivt samband med systemisk bakteriell infektion (68). Det har setts liknande resultat inom veterinärmedicin. Hundar med bakteriella nedre luftvägssjukdomar har visats få högre CRP-koncentrationer jämfört med hundar med respiratorisk sjukdom utan bakteriell orsak. När CRP var över 100 mg/l kunde bakteriell

pneumoni tas ut med 100% specificitet och om CRP var under 20 mg/ml kunde bakteriell pneumoni med 100% specificitet räknas bort. Koncentrationer däremellan kunde dock återfinnas hos hundar med olika respiratoriska sjukdomsetiologier och kunde således inte användas diagnostiskt (69). I en studie på hundar med pyometra och endometriehyperplasi sågs det att en kombination av förhöjda nivåer av bandneutrofiler tillsammans med CRP-koncentration hade den högsta sensitiviteten (90%) av de testade parametrarna i studien för att skilja ut pyometra från hundar med endometriehyperplasi (29). Det finns andra studier som visar exempel på att CRP inte har möjlighet att differentiera mellan bakteriell och icke-bakteriell etiologi, exempelvis sågs vid en studie gjord på hundar med icke-septisk SIRS och hundar med sepsis ingen skillnad i CRP-nivå på dag 0, 1 och 2 från första kliniska undersökning. Sepsis definierades i studien som hundar med systemisk sjukdom på grund av infektion (30).

CRP som prognostisk markör

Det finns ett intresse både humant och inom veterinärmedicin för användbarheten av CRP:s potential att förutse prognos. Det har setts en association mellan serietagningar av CRP och överlevnad hos människor med allvarlig sepsis. Under tre mätningar var koncentrationerna av CRP signifikant högre hos de som inte överlevde än hos de som överlevde (70). Hos hundar med SIRS och sepsis gick det inte att förutse överlevnad från de initiala CRP-koncentrationerna, men man kunde däremot notera att koncentrationerna hos överlevande hundar sjönk signifikant under tre dagar från första kliniska undersökningen jämfört med de icke-överlevande. Monitorering av CRP kan således vara användbart i prognosen för överlevnad hos hundar med SIRS eller sepsis (30) och hos människor med allvarlig sepsis (70). Att ett enskilt CRP-prov inte räcker för att kunna förutsäga prognos stärks av ett flertal

studier på hundar med bland annat immunmedierad hemolytisk anemi (71), babesiosis (72) och hos hundar med acute abdomen syndrome (73). Mätning vid första konsultation efter hänvisning hos hundar med autoimmun kunde inte heller förutse längd på uppställning (71). Liknande resultat sågs på hundar med babesiose där CRP-koncentrationer vid första konsultation inte kunde förutse längden på uppställning hos de som överlevde (72).

Resultat

Del I: Akut diarrésyndrom

CRP som markör vid inflammatorisk / icke-inflammatorisk diarré (humant)

D. H. Kim et al. undersökte i sin studie på unga vuxna om CRP kunde användas för att differentiera mellan inflammatorisk och icke-inflammatorisk diarré hos patienter med akut infektiös diarré. De flesta fall av icke-inflammatorisk diarré hos människor orsakas av virus, parasiter eller bakterier och responderar oftast bra på oral vätskebehandling och anpassad föda. Diarréer som orsakas av mer invasiva bakterier såsom *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, enteroinvasiva *Escherichia coli* (EIEC), Shiga toxin producerande *E. Coli* (STEC) och *Entamoeba histolytica* ger dock oftast en kraftig inflammation i tarmen och kan behöva mer avancerad vård (74). Studien var retrospectiv och tog patientdata från ett militärsjukhus i Sydkorea. Alla patienter i studien hade vid presentation abdominal smärta, feber och diarré. Patienter med inflammatory bowel disease (IBD), intestinal tuberkulos, divertikulit och de som fått antibiotikabehandling exkluderades. Patienterna delades efter fynd på contrast tomographyundersökning (CT/datortomografi) och koloskopi in i två grupper. Grupp A bestod av de med inflammatorisk diarré och grupp B av de med icke-inflammatorisk diarré. Grupp A hade på CT förtjockad tarmvägg, ”pericolonic stranding” eller

vätskeansamling i distala ileum eller colon; eller ödem, blödning eller ulcer vid koloskopi.

Den icke-inflammatoriska gruppen bestod av patienter utan onormala fynd på CT eller koloskopi. Samtliga patienter testades på dagen för inskrivning för en rad olika laboratoriska parametrar, bland annat white blood cell count (WBC), alanine aminotransferase (ALT), aspartat aminotransferase (AST), blood urea nitrogen (BUN), kreatinin, erythrocyte sedimentation rate (ESR) och avföringsprov med testning för leukocyter och blod (fecal occult blood test: FOBT). Det gjordes även registreringar av kliniska symptom vid denna tidpunkt. Förutom illamående och uppkast, där detta var något vanligare i grupp A, var det ingen skillnad mellan grupperna i testade kliniska symptom såsom kroppstemperatur, varighet av symptom eller avföringsfrekvens. CRP var signifikant högre i den inflammatoriska diarrégruppen jämfört med den icke-inflammatoriska (49.2 mg/l versus 17.9 mg/l). ESR var också signifikant högre i grupp A men var mindre användbar som en markör än CRP. Det var ingen signifikant skillnad i WBC, positiv fekal leukocyttest eller positiv FOBT mellan grupperna. CRP var alltså den mest signifikanta markören för inflammatorisk diarré av de parametrar som testades i studien och var överlägsen andra undersökta inflammationsparametrar och kliniska fynd. Författarna konkluderar med att CRP-nivån vid inskrivning av dessa patienter kan vara ett hjälpmedel i beslutet om antibiotikaterapi skall igångsättas eller ej (74).

CRP som markör vid *Clostridium difficile*-infektion (humant)

Diarré orsakad av *Clostridium difficile* blir allt vanligare humant. *C. difficile* är en toxinproducerande, grampositiv anaerobisk stavbakterie. *C. difficile* kan i allvarliga fall ge pseudomembranös kolit, en allvarlig inflammation i kolon (75). Sjukdomen är en av de vanligaste hälsovårdsrelaterade infektionerna och enligt en studie från 2011 har sjukdomen

ersatt MRSA som den vanligaste orsaken till hälsovårdsrelaterade infektioner bland ”community hospitals” i sydöstra USA (76). Riskfaktorer för sjukdomen är inläggning på sjukhus, antibiotikaanvändning, ålder och multipla komorbiditeter (77, 78).

Nseir et al. undersökte i sin studie patienter infekterade med *Clostridium difficile* och kunde konstatera att förhöjda nivåer av CRP, neutrofil-lymfocyt ratio (NLR) och mean platelet volume (MPV) vid inskrivning kunde förutse mortalitet och allvarlighetsgrad hos infekterade patienter. Prover togs ut vid tidpunkten för diagnos och innan behandling med antibiotika. Patienter med *Clostridium difficile*-associerad diarré (CDAD) hade vid inskrivning ett genomsnitt på 121.7 mg/l i CRP-koncentration jämfört med kontrollgruppen som hade ett värde på 12.9 mg/l. Kontrollgruppen bestod av patienter med diarré som var negativa för *Clostridium difficile* och som var hospitaliserade under samma period. Det var ingen skillnad i hospitaliseringstid mellan CDAD-patienter och de i kontrollgruppen. 41 patienter av de 210 med CDAD avled. Alla parametrar inklusive NLR, MPV och CRP var vid inskrivning förhöjda hos de som dog, medan lymfocyter var signifikant högre hos patienterna som överlevde. Genomsnitt på CRP första inskrivningsdagen låg på 145.1 mg/l hos de CDAD-patienter som senare avled versus 70.6 mg/l hos de som överlevde (75).

Man har ännu inte kunnat fastställa om *Cl. difficile* hos hund är en opportunist som tillsammans med andra enteropatogener kan ge sjukdom eller bara är ett tillfälligt fynd (40). Det har setts en samband mellan HGE och överväxt av clostridier. Det går dock inte att klarlägga om överväxten är orsak till uppkomsten av HGE, eller om det kommer sekundärt till sjukdom (1). Inga studier har gått att finna på CRP och *C. difficile* hos hund.

CRP och dess betydning vid parvovirusenterit (hund)

Canine parvovirus typ 2 (CPV-2) är en allvarlig sjukdom som ger en kraftig blodig diarré hos hundar världen över. Tack vare utbredd vaccinering ses sjukdomen sällan i Norge. Sjukdomen ger förutom diarré vanligtvis symptom såsom letargi, anorexi, feber och kräkning. Viruset attackerar de intestinala krypterna som ger slemhinneskador och som in sin tur ofta leder till sekundär invasion av bakterier från tarmen till blodet och andra organ. Hundarna kan bli dehydrerade, få elektrolyttrubbningar, sepsis, SIRS och endotoxemi. Sjukdomen är speciellt farlig för unga hundar och valpar och kan ha ett snabbt förlopp med dödsfall inom ett par dagar (79) (80).

Kocaturk et al. undersökte 43 hundar under sex månaders ålder som var konstaterat infekterade med CPV-2 för att se om akutfasproteinrespons hos dessa hundar kunde förutse prognos. Fem friska kontrollhundar ingick också i studien. De akutfasproteinerna som testades var CRP, haptoglobin (Hp), ceruloplasmin (Cp) och albumin. Hundarna med parvoenterit testade negativt för koccidier, vissa parasiter (*Babesisa*, *Ehrlichia* och *Hepatozoonarter*) och Giardia. Blodprov togs ut vid första konsultation innan behandling. Behandlingen var lik för alla hundar och inkluderade vätskebehandling för att återställa hydreringsgrad, antibiotikabehandling och antiemetika. Efter hur hundarna responderade på behandling delades de in i två grupper; överlevande och icke överlevande. 23 hundar dog efter behandling och 20 stycken överlevde. Man fann att CRP-koncentrationen vid första konsultation innan behandling var signifikant högre hos hundar infekterade med CPV-2 än hos de friska kontrollhundarna. Även akutfasproteinerna haptoglobin (Hp) och ceruloplasmin (Cp) var signifikant förhöjda medan albuminnivåerna var lägre men dessa ökning/minskningar var milda i jämförelse med CRP som ökade 72-falt. CRP-koncentration

var vid inläggning högre hos icke-överlevande hundar med parvo (180 mg/l) än hos överlevande med parvo (130 mg/l). Detta samband sågs även med Cp-koncentration men det sågs ingen signifikant skillnad i Hp eller i albumin mellan överlevande och icke-överlevande hundar. Av de undersökta akutfasproteinerna visade CRP bäst sensitivitet och specificitet i att skilja mellan överlevande och icke-överlevande. Författarna konkluderar med att CRP potentiellt kan användas för att förutse överlevnad hos hundar med parvoenterit men att dessa resultat skall tas med försiktighet då det finns olika stammar av viruset som kan ge ett annat resultat samt att CRP bör mätas tillsammans med andra parametrar för att göra en korrekt bedömning av prognos (80).

McClure et al. såg på CRP-koncentrationer över tid hos 79 parvoinfekterade hundar för att se om serietagningar av CRP kunde säga något om utfallet och/eller längden på uppställning. Lik den förra studien testade hundarna positivt för CPV-2 samt negativt för andra intestinala virussjukdomar, parasiter (*Babesia* spp, *Ehrlichia* och fekala: *Giardia* spp, *Isospora* spp och helminter) och hundar med tydliga tecken på andra inflammatoriska processer (uppenbara sår eller respiration- eller hudsjukdom) uteslöts. De mottog liknande behandling som i Kocaturks studie. CRP mättes vid inskrivning innan behandling, därefter två gånger dagligen de första 48 timmarna och sedan var 24:e timme till utskrivning eller död. En signifikant positiv association mellan CRP-koncentration vid inskrivning, efter 12 och 24 timmar och sannolikheten för senare död sågs. För överlevande var medelvärdet för CRP vid inskrivning 100.6, efter 12 timmar 81.3 och efter 24 timmar 67.6 mg/l. För icke överlevande var motsvarande siffror 146.3, 140.1 och 116.1 mg/l. CRP-koncentration med ett cut-offvärde på 97.3 mg/l 24 timmar efter inskrivning hade en sensitivitet på 86.7% och en specificitet på 78.7% att förutse död. Man fann dock ingen association mellan förändringar i CRP-koncentration från inskrivning och 12 timmar senare, från inskrivning och 24 timmar senare

eller mellan 12 och 24 timmar och oddsen för död. Hos de hundar som överlevde var längden på hospitalisering positivt associerad med CRP-koncentration vid 12, 24 och 36 timmar efter inskrivning. Författarna konkluderar med att CRP ej bör användas ensamt för att förutse prognos men att serietagningar kan vara användbart i monitoreringen av progressionen och respons på behandling av sjukdomen. (81)

CRP-koncentration som indikation på magsår efter NSAID:s-användning (hund)

Ökningar i CRP-koncentration har setts hos hundar som på grund av experimentell administrering acetylsalicylsyra, indomethacin och natriumklorid fått skada i magslemhinna (82, 83). Acetylsalicylsyra är ett icke-steroid-anti-inflammatoriskt läkemedel (NSAID:s) som är användbart i behandling av smärta och inflammatoriska tillstånd (83). Andra NSAID:s är dock rekommenderade som förstahandsval vid smärta (84). Behandling med NSAID:s, inklusive behandling med acetylsalicylsyra kan ofta ge gastrointestinala blödningar, erosioner och ulcerationer hos hund (85). CRP var signifikant förhöjt (98.89 mg/l) på dag 1 hos hundar efter att man gett dem en oral dos av 200 mg/kg acetylsalicylsyra dagen innan. Hundarna var vid dag 1 mindre aktiva men hade inga symptom på kräkning. Däremot kunde nedbrytet blod återfinnas i faces när man testade för occult blod. Endoskopi kunde konstatera hemorragiska, erosiva lesioner i magslemhinnan på dag 1 men det sågs inte något samband mellan CRP-koncentration och antalet lesioner i slemhinnan. Att CRP stiger kraftigt på dagen efter NSAID:sgiva bekräftas av en annan studie där CRP steg från 87 till 390 mg/l inom 3 dagar efter att 200 mg/kg acetylsalicylsyra hade getts. En av två testade hundar för acetylsalicylsyra hade kräkningar de 1-3 första dagarna. Hemorragiska lesioner sågs på dag 1 och höll i sig i 3-7 dagar. Resultatet blev liknande när hundarna gavs indomethacin och natriumklorid som alla gav liknande sår i magslemhinnan. CRP-mätningar korrelerade med

utvecklingen och försvinnandet av dessa lesioner vid gastroskopi och korrelerade med skada på magslemhinnan (82).

CRP och akut hemorragisk diarrésyndrom (AHDS)

I samband med utbrottet av AHDS i Østlandsområdet hösten 2019, blev det påvisat CRP-koncentrationer över normalnivåer (0-17 mg/l) hos 75% av patienterna där denna analys var tagen (CRP: 0,3-249,4 mg/l (mean 81.3 mg/l)). Det är än så länge inte utvärderat om det finns sammanhang mellan koncentration av CRP och överlevnad, uppställningslängd eller möjlig prognos (personlig meddelelse (86)).

Del II: Akut pankreatit

CRP-koncentrationer hos hundar med akut pankreatit / hundar med liknande symptom

CRP har i flera studier visat sig bli förhöjt hos hundar med akut pankreatit (34, 35, 39).

Exempelvis sågs i en studie att hundar med akut pankreatit vid dagen för diagnos hade signifikant högre CRP-koncentration än friska kontrollhundar (56.1 mg/ml versus 2.8 mg/ml) (35).

Yuki et al. undersökte CRP-koncentration hos hundar med akut pankreatit vid första konsultation och jämförde nivåerna med kontrollhundar som hade liknande symptom såsom letargi, anorexi, kräkning, diarré och magsmärta. Hundarna med akut pankreatit hade positiv Spec-cPL (koncentration över 400 mikrogram/l) samt symptombild och ultraljud förenliga med akut pankreatit. Kontrollhundarna var negativa på Spec-cPL (nivåer <200 mikrogram/l)

samt påvisad negativ ultraljudsbild för sjukdomen. Det togs ut blodprov på alla hundar för WBC-count, hematokrit, trombocyter, albumin, total kalcium, BUN, ALT, amylase och FDC lipase under första inskrivningsdagen. CRP och FDC lipaseaktivitet togs ut periodiskt på hundarna med akut pankreatit under tiden de låg inlagda. Resultat från inskrivning och fem dagar efter behandling jämfördes. Det kunde inte ses någon skillnad i CRP-nivåer tagna första dagen vid inskrivning mellan hundarna med akut pankreatit och hundarna med liknande symptom. De sågs en signifikant skillnad mellan grupperna i nivåerna av amylas och FDC lipase. Det sågs ingen signifikant skillnad i de övriga parametrarna som mättes mellan grupperna (44).

CRP som markör för att förutse överlevnad / mortalitet

Sato et al. mätte en rad parametrar hos hundar med akut pankreatit som var hänvisade till the Veterinary Medical Center of the University of Tokyo. Hundarna blev inskrivna och mottog adekvat behandling. CRP-koncentration och andra parametrar vid första kliniska undersökning från hänvisande veterinär jämfördes med överlevnad eller död efter 15 dagar. Resultatet visade att CRP-koncentration inte kunde förutse om hundarna inom 15 dagar skulle komma att överleva eller ej. WBC, FDC-lipase, ALP, ALT, kroppstemperatur, hjärtfrekvens eller hematokrit kunde inte heller förutse prognos. Minskade trombocyt-nivåer, kraftigt förökad Spec cPLI såväl som höjda nivåer av BUN och/eller kreatininnivåer vid första konsultation kunde dock användas som prognostiska faktorer för om hunden senare skulle komma att överleva eller ej (34). En annan studie (Mansfield et al., 2008) såg på liknande samband mellan CRP-koncentration och överlevnad/icke överlevnad hos hundar med akut pankreatit som togs emot på Murdoch University Veterinary Teaching Hospital (hänvisningssjukhus) och Murdoch Pet Emergency Centre (primary emergency center). CRP

blev mätt inom 24 timmar från konsultation men inget samband kunde ses mellan överlevnad eller död (39).

Som nämnt tidigare har upprepade CRP-mätningar visat sig användbart inom en del andra sjukdomar hos hund för att övervaka återhämtning och respons på behandling (30, 87). När man mätte CRP-koncentrationer hos akut pankreatithundar dag 1, 2, 3, 4 och 5 från inskrivning på ett hänvisningssjukhus visade resultatet att medianvärdet för CRP för de icke-överlevande på dag 3 och 4 var signifikant högre än för de överlevande. Ingen signifikant skillnad i koncentration hade setts under den första kliniska undersökningen mellan grupperna. Ingen signifikant skillnad i koncentration kunde ses mellan överlevande och icke-överlevande på dag 1, 2 eller 5. Att ingen korrelation sågs på dag 5 förklaras av att antal fall hade sjunkit vid denna tidpunkt (2 hundar dog), och 1 hund hade hög CRP-koncentration på 5:e dagen och dog på den 27:e dagen (studien mätte bara dödlighet inom 15 dagar). Inlagd tabell visar CRP-värdena vid de olika tidpunkterna (figur 1). Ett cut-off värde på 65 mg/l på dag 3 och 4 visade sig vara ett bra värde för att skilja överlevande från icke-överlevande (figur 2) (34).

Table 3. Time-course (days 1 to 5) change of C-reactive protein (CRP) concentration in survivors and nonsurvivors

Days	Median value (range), mg/dl		P-value
	Survivors	Nonsurvivors	
Day 1	6.3 (0.5–14.9)	10 (1.0–17.6)	0.3592
Day 2	3.4 (0.9–9.7)	6.7 (1.6–19.9)	0.3081
Day 3	2.55 (0.3–6.3)	6.8 (1.2–18.8)	0.0252 ^{a)}
Day 4	1.6 (0.3–4.7)	6.6 (0.8–14)	0.0438 ^{a)}
Day 5	1.0 (0.3–18.5)	7.55 (0.6–14.3)	0.3948

a) $P < 0.05$.

Figur 1. Förändringar i CRP-koncentration hos överlevande och icke överlevande. Tidsintervall dag 1-5. (Sato et al. "Assesment of severity and changes in C-reactive protein concentration and various biomarkers in dogs with pancreatitis" (34)).

Table 4. Differences in the number of survivors and nonsurvivors on days 3 and 4, categorized by C-reactive protein (CRP) concentration (cutoff 6.5 mg/dl)

Days	Groups	No.		P-value
		CRP \geq 6.5 mg/dl	CRP < 6.5 mg/dl	
Day 3	Survivors	0	15	0.0048 ^{a)}
	Nonsurvivors	4	3	
Day 4	Survivors	0	15	0.0048 ^{a)}
	Nonsurvivors	4	3	

a) $P=0.05$.

Figur 2. Antal överlevande på dag 3 och 4, kategoriserat i CRP-koncentration under och över 6.5 mg/dl (65 mg/l). (Sato et al. "Assesment of severity and changes in C-reactive protein concentration and various biomarkers in dogs with pancreatitis" (34)).

Det har också setts ett samband mellan CRP-koncentration taget inom 2 dagar efter att kliniska symptom uppträtt (till skillnad från exempelvis inskrivningsdatum) och överlevnad. Koncentrationen skilde sig åt signifikant mellan överlevande och ej överlevande hundar (90.6 samt 374.5 mg/l) tagna vid denna tidpunkt (39).

CRP som markör för att förutse uppställningstid

Att veta hur länge djuret kan komma att ligga inlagd kan vara av intresse både för behandlande veterinär och djurägare. Uppställningslängd hos akut pankreatithundar som kom in till Yuki Animal Hospital (primary care hospital) låg mellan 0-10 dagar (median: 4 dagar). 14% av hundarna i studien dog under uppställning. Hundarna delades in i olika grupper beroende på hur länge de var uppstallade: 0-3 dagar (grupp 1), 4-7 dagar (grupp 2), 8-11 dagar (grupp 3) och död under uppställning (grupp 4). Det sågs ingen signifikant skillnad mellan de olika grupperna i nivåerna av WBC, hematokrit, trombocyter, BUN, albumin, Spec-cPL, total kalcium, amylas eller CRP taget på dagen för diagnosticering. Endast ALT

visade sig ha ett samband med längre uppställningstid, men visade inget samband med risk för död under uppställningstiden (44).

När man mätte CRP-koncentrationen hos hundar med akut pankreatit på ett hänvisningssjukhus på dagen för diagnos samt 3 och 5 dagar efter visade resultatet att CRP-koncentrationerna på dag 3 och 5 var signifikant högre hos hundarna med akut pankreatit än hos kontrollhundarna (friska hundar) men visade också att CRP sjönk drastiskt under de 5 kontrollerade dagarna. Inga uppgifter om och när eventuell behandling hade startats gavs men behandlingen var likvärdig för alla hundar. Samtliga hundar som monitorerades visade klinisk förbättring och blev utskrivna. Detta kunde enligt författarna ge en indikation på att CRP kan vara användbar i monitoreringen av klinisk progression och respons på behandling.

Författarna poängterar att flera av hundarna i studien hade andra samtidiga sjukdomar och att dess påverkan på CRP ej kan klarläggas (35). Liknande resultat har setts i en liknande studie där en signifikant skillnad i CRP kunde ses från tidpunkt för diagnos och 5 dagar efter behandling (44).

Diskussion

Formålet med denna litteraturstudie har varit att se närmare på CRP:s användbarhetsområden inom akut diarrésyndrom och akut pankreatit hos hund. Aktuella studier på området har gåtts igenom och fokus har legat på CRP:s kliniska användbarhet samt prognostiska möjligheter vid dessa tillstånd.

CRP visade sig vara användbart för att skilja mellan inflammatorisk och icke-inflammatorisk diarré hos humanpatienter med infektiös diarré (74). I studien som undersökte detta framgick det inte hur författarna hade kommit fram till att diarrén var infektiös eller vilka agens patienterna var smittade med, vilket gör det svårt att dra några slutsatser baserat på orsak till diarrén. Indelningen i inflammatorisk och icke-inflammatorisk baserat på fynd på CT och koloskopi är också något problematisk då det inte framgår på vilket sätt dessa förändringar är förenliga med en inflammation. Oavsett visar studien en möjlighet att skilja på patienter med akut diarré som har liknande klinisk presentation, men som skiljer sig åt på fynd på CT/koloskopi av tarm och därmed förmodad allvarlighetsgrad. CRP var signifikant högre i den grupp som hade förändringar och var dessutom bättre på att ta ut dessa patienter jämfört med en rad andra inflammationsparametrar. Att CRP skulle vara till hjälp i beslutet om antibiotikabehandling bör igångsättas eller ej hos dessa patienter som författarna föreslår är utifrån den information som kan utläsas i studien inte möjligt att konkludera med.

Vid *Clostridium difficile*-infektioner hos människor visade sig CRP-koncentration vid inskrivning kunna förutse senare mortalitet. Även högre nivåer av NLR och MPV hade denna korrelation (75). Att tidigt få en indikation hos dessa patienter hur allvarligt tillståndet kan komma att bli kan vara viktigt vid planerandet av vård och behandling, så i detta sammanhang kan CRP och de övriga parametrarna spela en viktig roll. För att detta skall vara användbart måste man dock veta att patienterna är infekterade med *Clostridium difficile*, och det behövs fler studier som undersöker användbarheten av dessa markörer vid andra infektiösa diarrétillstånd. Bakteriella infektioner är sällan orsak till diarré hos hund och det är inte fullständigt klarlagt huruvida *C. difficile* kan ge sjukdom hos hund. Det är toxiner till *C. difficile* som skapar problem hos människa, och minst 3 olika toxiner har identifierats. De två som är mest utredda är toxin A (TcdA) och toxin B (TcdB) och dessa uppträder ofta

tillsammans (40). Även TcdA-negativa och Tcd-B-positiva stammar har visat sig viktiga kliniskt (88), och dessa har också identifierats hos hundar, dock uttryckte inte dessa hundar sjukdom (89). Efter mer forskning kring om *C.difficile* kan ge sjukdom hos hund, kan det eventuellt värderas om CRP kan utnyttjas i diagnostiken.

De båda studierna av hundar infekterade med parvoinfektion hade en del liknande resultat. CRP-nivån låg relativt högt på dagen för inskrivning innan behandling både för överlevande och icke överlevande hundar (80, 81). Det har setts att CRP endast var milt förhöjt (upp till 21.5 mg/l) hos hundar med kroniska enteropatier såsom IBD, infektion, neoplasia eller dietresponsiv kronisk gastrointestinal sjukdom. Detta handlar dock om mer kroniska sjukdomar och kan således förväntas ha ett annat utfall på CRP (90). Flera av hundarna i den ena studien på hundar med parvoenterit hade fler än två kriterier för SIRS och dessutom fanns misstanke om en hög incidens av sepsis hos hundarna (80). Detta kan vara en del av förklaringen till varför nivåerna ligger så högt hos hundar med denna sjukdom. CRP var signifikant högre vid inläggning, efter 12 och 24 timmar hos de hundar med parvoenterit som senare avled jämfört med de som överlevde (82). Ett annat akutfasprotein som är mindre använt i veterinärmedicinen i Norge, ceruloplasmin, visade sig också kunna förutse överlevnad när provet togs vid inläggning (81) och det är intressant att fundera på om Cp och andra akutfasproteiner kan komma att användas mer frekvent inom veterinärmedicin i Norge i framtiden. Ett intressant fynd var att förändringar, till skillnad från höga koncentrationer, i CRP-koncentration från inskrivning och 12 eller 24 timmar senare inte kunde säga något om överlevnad. En hög koncentration av CRP vid olika tidpunkter kunde alltså förutse död, men graden av förändring mellan tidpunkterna hade ingen relevans (82).

Behandling med NSAID:s hos hund kan ge biverkningar i form av kräkningar och diarré (91). Hundarna i studierna som undersökte CRP-koncentrationer vid experimentell giva av acetylsalicylsyra gavs en engångsdos på 200 mg/kg (82, 83). Rekommenderad dosering på acetylsalicylsyra är anekdotisk men varierar från 10-20 mg/kg var 12:e timme (84). Acetylsalicylsyra hämmar COX och ger en reducerad prostaglandinsyntes och kan alltså därmed ge samma skadliga effekt på magslemhinnan som andra mer använda NSAID:s på hund som meloksikam, karprofen eller robenakoxid (42). Hundarna i studien fick dock en relativt kraftig överdosering vilket kan antas förvärra de symptom de senare visade och det kan därför finnas vissa svårigheter med att dra paralleller till CRP-koncentrationer vid normala doseringar. Det har dock rapporterats att oral administrering av 25 mg/kg acetylsalicylsyra två gånger dagligen ger skador på magen efter 17 dagar (83). Ett intressant fynd var att hundarna på dag 1 efter oral giva hade en CRP-koncentration på 98.89 mg/l men inte visade några gastrointestinala symptom. Däremot kunde man konstatera lesioner i magsäcken och occult blod i avföringen vid denna tidpunkt. Hundarna visade en nedsatt aktivitet (83). Detta ger en indikation på att CRP kan upptäcka subklinisk sjukdom och vara ett hjälpmedel i kliniken vid misstänkta biverkningar av NSAID:s, speciellt i tillfällen där man inte har tillgång till, eller möjlighet att utföra en endoskopisk undersökning.

I de undersökta studierna i denna uppsats var CRP kraftig förökad hos hundar med akut pankreatit vid första konsultationstillfället. Detta är inte förvånande utan stämmer med andra studier gjorda hos hundar med inflammatoriska sjukdomar (2, 24). Motsvarande höjningar kunde ses hos hundar som kom in med liknande symptom men som senare inte visade sig ha akut pankreatit (71). CRP vid första konsultation bör alltså inte användas för att skilja ut akut pankreatitpatienter från andra och amylas och FDC lipase visade sig vara mer ämnade för detta syfte. Positivt Snap-cPL-test är också ett indikativt test som kan utföras vid första

konsultation men dess användbarhet har inte varit fokus i denna studie. Det sågs inte något samband mellan CRP-koncentration taget vid första konsultation och senare överlevnad eller död hos hundar med akut pankreatit. Detta var oberoende av om provet blev taget vid ett primärsjukhus eller senare på ett hänvisningssjukhus (34, 39). Dessa prover blev alltså dels uttagna då hundarna förmodligen precis insjuknat och dels något senare då det kan antas att hundarna varit sjuka under en något längre period vid ankomst till hänvisningssjukhuset. Däremot kunde mätningar 3 och 4 dagar efter behandling förutse om hunden senare skulle komma att överleva eller inte (34). Detta ger en indikation på att CRP-mätningar tagna innan igångsättande av behandling inte är särskilt informativt, men att det efter 3 eller 4 dagar kan ge prognostisk information. Det faktum att en studie fann ett samband mellan CRP-koncentration taget inom 2 dagar efter att kliniska symptom uppträtt och överlevnad kan dock motsäga denna teori (39). Det framgår dock inte i den studien om dessa hundar fått behandling inom dessa 2 dagar eller ej. Det är inte heller klarlagt om hundarna som blev hänvisade i artiklarna i första delen av detta stycke hade fått behandling innan hänvisning eller ej.

Något samband mellan CRP-koncentration taget vid dagen för diagnos och uppställningstid kunde inte ses hos hundar med akut pankreatit. Dock kunde förhöjda ALT-nivåer visa på detta samband men ALT hade inget samband med mortalitet (71). Vidare studier på ALT-nivåer skulle således vara intressant för att utforska om sambandet med förlängd uppställningstid kan ses vid andra tillfällen hos hundar med akut pankreatit. Det sågs drastiska sänkningar av CRP-koncentration från diagnosticering och efter påföljande behandling på dag 3 och 5. Alla hundar visade klinisk förbättring och skrevs ut, och resultatet kan således peka på att seriemätningar av CRP kan vara användbart för att monitorera respons på behandling (35). Dock hade samma studie inga hundar som avled med CRP-prov taget under samma

dagar, och det kan därför vara svårt att veta om CRP-koncentrationerna eventuellt hade sjunkit även hos dem.

Konklusion

CRP har i denna studie visat sig kunna vara användbar på flera områden hos hundar med akut diarrésyndrom och akut pankreatit. Vid akut diarrésyndrom har CRP humant visat en möjlighet att kunna skilja ut akut diarrépatienter som har inflammatoriska förändringar i mag- och tarmkanalen från de utan och därmed kunna vara behjälplig i att värdera allvarlighetsgrad. Liknande studier behövs på hundar för att kunna dra samma slutsatser inom veterinärmedicin. CRP visade sig ha klinisk betydning vid gastrointestinala slemhinneskador efter experimentellt tillfört NSAID:s hos hund, där endoskopiska fynd och slemhinneskadors utveckling överensstämde med CRP-koncentrationer. CRP visade sig också kunna upptäcka skador på slemhinnan innan hunden visade gastrointestinala symptom. Studier av hundar med parvoenterit visade att CRP potentiellt kan förutse överlevnad/mortalitet vid prover tagna vid första konsultation men att CRP inte är lämpligt att använda som ensam markör för detta. Även serietagningar av CRP visade sig kunna förutse prognos och högre CRP-koncentration vid 12, 24 och 36 timmar efter inskrivning hade en korrelation med längre uppställningstid. CRP kunde inte hjälpa till att skilja på patienter med akut pankreatit och hundar med liknande symptom. CRP taget vid första konsultation eller efter hänvisning visade sig inte kunna förutse om hundar med akut pankreatit skulle överleva eller hur länge de skulle komma att ligga inlagda. Däremot var CRP-koncentrationer som mättes på dag 3 och 4 efter uppställning signifikant förhöjda för de som senare avled jämfört med de som överlevde och serietagningar kunde även ge en indikation på respons på behandling.

Sammantaget visade CRP potential att kunna fungera som en prognostisk markör hos hundar med akut diarrésyndrom och akut pankreatit. Studien visade också på flera andra potentiella användningsområden i kliniken för CRP hos hundar med dessa sjukdomstillstånd. CRP:s många tillämpningsområden gör den till en spännande markör att utforska vidare. Samtidigt framgick det i denna studie att användandet av CRP kan innebära en viss osäkerhet och visade på svårigheter att dra slutsatser mellan olika sjukdomstillstånd. Detta gör att CRP inte bör användas ensamt för att förutse prognos av hundar med akut diarrésyndrom eller akut pankreatit.

Summary

Title: The usefulness of CRP in acute diarrhea syndrome and acute pancreatitis in dogs

Authors: Sofie Maria Jacobsson

Supervisor: Ellen Skancke, Department of Companion Animal Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine.

This study consisted of a literature review of the clinical importance of CRP and its potential as a prognostic marker in dogs with acute diarrhea with or without vomiting and in dogs with acute pancreatitis. The study introduced the new term "acute diarrhea syndrome" to describe dogs with acute diarrhea with or without vomiting who in veterinary medicine traditionally has been called "acute gastroenteritis". There has not been a lot of studies done on CRP and dogs with acute diarrhea syndrome so therefore human studies has been implemented as part of the review. The ability of CRP to anticipate prognosis as in survival and time in hospital in dogs with acute diarrhea syndrome and acute pancreatitis were investigated. CRP showed to be valuable in different areas and showed potential as a prognostic marker. The study did illustrate the limitations of CRP as a non specific marker for inflammation and therefore should not be used alone to predict outcome in dogs with acute diarrhea syndrome or acute pancreatitis.

Referenser

1. Unterer S, Busch K, Leipzig M, Hermanns W, Wolf G, Straubinger RK, et al. Endoscopically visualized lesions, histologic findings, and bacterial invasion in the gastrointestinal mucosa of dogs with acute hemorrhagic diarrhea syndrome. *J Vet Intern Med.* 2014;28(1):52-8.
2. Eckersall PD, Bell R. Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *Vet J.* 2010;185(1):23-7.
3. Calprotectin Lab Tests Online [Available from: <https://labtestsonline.org/tests/calprotectin>].
4. Cray C. Acute phase proteins in animals. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2012;105:113-50.
5. Hillström A. Canine C-reactive protein: validation of two automated canine-specific C-reactive protein assays and studies on clinical and research applications [Doktorsavhandling]. Uppsala: Swedish University of Agricultural Sciences; 2016.
6. Fast Facts on U.S. Hospitals, 2019 American Hospital Association [Available from: <https://www.aha.org/statistics/2020-01-07-archived-fast-facts-us-hospitals-2019>].
7. cut-off value GET-IT glossary [Available from: <https://www.vin.com/Members/Associate/Associate.plx?from=GetDzInfo&DiseaseId=97&pid=607>].
8. Ludvigsson JF, Ekbohm A. Medicinsk statistik - diagnostiska tester internetmedicin.se 2017-12-17 [Available from: <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=3282>].
9. Zachary JF, McGavin MD. *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. Fifth ed. Stringer S, editor. Missouri: Penny Rudolph; 2012.
10. Wåhlberg S. Cystisk endometriehyperplasi/pyometrakomplexet hos hund: orsaker och patogenes. 2011.
11. Sänkningsreaktion Wikipedia [Available from: <https://sv.wikipedia.org/wiki/S%C3%A4nkningsreaktion>].
12. FUJI DRI-CHEM SLIDE LIP-P Fuji film [Available from: https://www.fujifilm.com/products/medical/fdc/pdf/index/LIP_9903200-A4.pdf].
13. Fecal Immunochemical Test and Fecal Occult Blood Test Lab Tests Online [Available from: <https://labtestsonline.org/tests/fecal-immunochemical-test-and-fecal-occult-blood-test>].
14. Jain S, Gautam V, Naseem S. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *J Pharm Bioallied Sci.* 2011;3(1):118-27.
15. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(10):a016295.
16. Lactoferrin Labtests Online [Available from: <https://labtestsonline.org/tests/lactoferrin>].

17. Tanju C, Ekrem G, Berksoy Emel A, Nur A. Mean platelet volume as a negative marker of inflammation in children with rotavirus gastroenteritis. *Iran J Pediatr.* 2014;24(5):617-22.
18. Strzepa A, Pritchard KA, Dittel BN. Myeloperoxidase: A new player in autoimmunity. *Cell Immunol.* 2017;317:1-8.
19. Saiki T. Myeloperoxidase concentrations in the stool as a new parameter of inflammatory bowel disease. *Kurume Med J.* 1998;45(1):69-73.
20. Wan H, Wang Y, Fang S, Chen Y, Zhang W, Xia F, et al. Associations between the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Diabetic Complications in Adults with Diabetes: A Cross-Sectional Study. *J Diabetes Res.* 2020;2020:6219545.
21. Pereira JM, Sirlin CB, Pinto PS, Jeffrey RB, Stella DL, Casola G. Disproportionate fat stranding: a helpful CT sign in patients with acute abdominal pain. *Radiographics.* 2004;24(3):703-15.
22. Stool Elastase Lab tests online [Available from: <https://labtestsonline.org/tests/stool-elastase>].
23. Lydersen S. Hva er sannsynligheten for riktig resultat av en diagnostisk test? : *Tidsskriftet den norske legeforening;* 2017 [Available from: <https://tidsskriftet.no/2017/10/medisin-og-tall/hva-er-sannsynligheten-riktig-resultat-av-en-diagnostisk-test?fbclid=IwAR2pxL4fTeWzWUi1M3YfZ4ZKQENlzXMKwFAScCBiksohROp08mWJ0BjLyWY>].
24. Gommeren K, Desmas I, Garcia A, Bauer N, Moritz A, Roth J, et al. Inflammatory cytokine and C-reactive protein concentrations in dogs with systemic inflammatory response syndrome. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2018;28(1):9-19.
25. SNAP cPL Test—reference laboratory accuracy pet-side: IDEXX; 2016 [Available from: <https://www.idexx.com/files/snap-cpl-accuracy-white-paper.pdf>].
26. Exocrine Pancreatic Diseases in Cats and Dogs Laboklin [Available from: <https://laboklin.com/ro/laboklin-newsletters/details/article/exocrine-pancreatic-diseases-in-cats-and-dogs/>].
27. Bell R, Eckersall D, Torrance A. Laboratory: Laboratory updates: Acute phase protein tests for diagnosis and monitoring of disease in small animals. *Companion Animal.* 2008;13(9):82-5.
28. Groznik M, Cimerman M, Lusa L, Gorenjec NR, Ihan A. Increased perioperative C-reactive protein and decreased postoperative albumin is associated with acute posttraumatic osteomyelitis in patients with high-energy tibial fractures. *Injury.* 2019;50(4):827-33.
29. Fransson BA, Karlstam E, Bergstrom A, Lagerstedt A-S, Park JS, Evans MA, et al. C-reactive Protein in the Differentiation of Pyometra From Cystic Endometrial Hyperplasia/Mucometra in Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association.* 2004;40(5):391-9.
30. Gebhardt C, Hirschberger J, Rau S, Arndt G, Krainer K, Schweigert FJ, et al. Use of C-reactive protein to predict outcome in dogs with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.* 2009;19(5):450-8.
31. Francais I. VPI Reveals Top 10 Pet Disorders 2015 [Available from: <https://www.veterinarypracticenews.com/vpi-reveals-top-10-pet-disorders/>].
32. Nelson RW, Couto CG. *Small Animal Internal Medicine: Elsevier Mosby;* 2014.
33. Terapianbefaling: bruk av antibakterielle midler til hund og katt. *Statens legemiddelverk;* 2014.

34. Sato T, Ohno K, Tamamoto T, Oishi M, Kanemoto H, Fukushima K, et al. Assessment of severity and changes in C-reactive protein concentration and various biomarkers in dogs with pancreatitis. *J Vet Med Sci.* 2017;79(1):35-40.
35. Holm JI, Rozanski EA, Freeman LM, Webster CRL. C-reactive protein concentrations in canine acute pancreatitis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.* 2004:183-6.
36. Ansar W, Ghosh S. *Biology of C Reactive Protein in Health and Disease*: Springer, New Delhi; 2016.
37. Chen CC, Wang SS, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Proinflammatory cytokines in early assessment of the prognosis of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(1):213-8.
38. Cridge H, MacLeod AG, Pachtinger GE, Mackin AJ, Sullivant AM, Thomason JM, et al. Evaluation of SNAP cPL, Spec cPL, VetScan cPL Rapid Test, and Precision PSL Assays for the Diagnosis of Clinical Pancreatitis in Dogs. *Journal of veterinary internal medicine.* 2018;32(2):658-64.
39. Mansfield CS, James FE, Robertson ID. Development of a clinical severity index for dogs with acute pancreatitis. *J Am Vet Med Assoc.* 2008;233(6):936-44.
40. Marks SL, Rankin SC, Byrne BA, Weese JS. Enteropathogenic bacteria in dogs and cats: diagnosis, epidemiology, treatment, and control. *J Vet Intern Med.* 2011;25(6):1195-208.
41. Metacam vet. Felleskatalogen [Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/metacam-vet-boehringer-ingelheim-vetmedica-gmbh-561376>].
42. Hsu WH. *Handbook of Veterinary Pharmacology*. Iowa, USA: Wiley-Blackwell; 2008.
43. Shell L. Pancreatitis Vincylopedia: VIN; 2012 [Available from: <https://www.vin.com/Members/Associate/Associate.plx?from=GetDzInfo&DiseaseId=2549&pid=607>].
44. Yuki M, Hirano T, Nagata N, Kitano S, Imataka K, Tawada R, et al. Clinical Utility of Diagnostic Laboratory Tests in Dogs with Acute Pancreatitis: A Retrospective Investigation in a Primary Care Hospital. *J Vet Intern Med.* 2016;30(1):116-22.
45. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg.* 1998;175(1):76-83.
46. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Melot C, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest.* 2003;123(6):2043-9.
47. Zachary JF, McGavin, M. Donald. *Pathologic Basis of Veterinary Diseases*. fifth ed. Missouri: Penny Rudolph; 2012.
48. Hillström A, Bylin J, Hagman R, Björhall K, Tvedten H, Königsson K, et al. Measurement of serum C-reactive protein concentration for discriminating between suppurative arthritis and osteoarthritis in dogs. *BMC Veterinary Research.* 2016;12(1):240.
49. Ceron JJ, Eckersall PD, Martynez-Subiela S. Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Vet Clin Pathol.* 2005;34(2):85-99.
50. Tizard IR. *Veterinary Immunology*. 8 ed. Missouri: Saunders Elsevier; 2009.
51. Matijatko V, Mrljak V, Kis I, Kucer N, Forsek J, Zivicnjak T, et al. Evidence of an acute phase response in dogs naturally infected with *Babesia canis*. *Vet Parasitol.* 2007;144(3-4):242-50.

52. Lobetti RG, Mohr AJ, Dippenaar T, Myburgh E. A preliminary study on the serum protein response in canine babesiosis. *J S Afr Vet Assoc.* 2000;71(1):38-42.
53. Martinez-Subiela S, Tecles F, Eckersall PD, Ceron JJ. Serum concentrations of acute phase proteins in dogs with leishmaniasis. *Vet Rec.* 2002;150(8):241-4.
54. Caspi D, Snel FW, Batt RM, Bennett D, Rutteman GR, Hartman EG, et al. C-reactive protein in dogs. *Am J Vet Res.* 1987;48(6):919-21.
55. Yamamoto S, Shida T, Miyaji S, Santsuka H, Fujise H, Mukawa K, et al. Changes in serum C-reactive protein levels in dogs with various disorders and surgical traumas. *Vet Res Commun.* 1993;17(2):85-93.
56. Yamamoto S, Shida T, Honda M, Ashida Y, Rikihisa Y, Odakura M, et al. Serum C-reactive protein and immune responses in dogs inoculated with *Bordetella bronchiseptica* (phase I cells). *Vet Res Commun.* 1994;18(5):347-57.
57. Rikihisa Y, Yamamoto S, Kwak I, Iqbal Z, Kociba G, Mott J, et al. C-reactive protein and alpha 1-acid glycoprotein levels in dogs infected with *Ehrlichia canis*. *J Clin Microbiol.* 1994;32(4):912-7.
58. Seim-Wikse T, Skancke E, Nodtvedt A, Jorundsson E, Grotmol T, Kristensen AT, et al. Comparison of body condition score and other minimally invasive biomarkers between dogs with gastric carcinoma and dogs with chronic gastritis. *J Am Vet Med Assoc.* 2019;254(2):226-35.
59. Bathen-Noethen A, Carlson R, Menzel D, Mischke R, Tipold A. Concentrations of acute-phase proteins in dogs with steroid responsive meningitis-arteritis. *J Vet Intern Med.* 2008;22(5):1149-56.
60. Kuribayashi T, Shimada T, Matsumoto M, Kawato K, Honjyo T, Fukuyama M, et al. Determination of serum C-reactive protein (CRP) in healthy beagle dogs of various ages and pregnant beagle dogs. *Exp Anim.* 2003;52(5):387-90.
61. Ulutas PA, Musal B, Kiral F, Bildik A. Acute phase protein levels in pregnancy and oestrus cycle in bitches. *Res Vet Sci.* 2009;86(3):373-6.
62. Fergestad ME, Jahr TH, Krontveit RI, Skancke E. Serum concentration of gastrin, cortisol and C-reactive protein in a group of Norwegian sled dogs during training and after endurance racing: a prospective cohort study. *Acta Vet Scand.* 2016;58:24.
63. Francis NA, Gillespie D, White P, Bates J, Lowe R, Sewell B, et al. C-reactive protein point-of-care testing for safely reducing antibiotics for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the PACE RCT. *Health Technol Assess.* 2020;24(15):1-108.
64. Zav'yalov VP, Hämäläinen-Laanaya H, Korpela TK, Wahlroos T. Interferon-Inducible Myxovirus Resistance Proteins: Potential Biomarkers for Differentiating Viral from Bacterial Infections. *Clinical Chemistry.* 2019;65(6):739-50.
65. Don M, Valent F, Korppi M, Canciani M. Differentiation of bacterial and viral community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics International.* 2009;51(1):91-6.
66. Sanders S, Barnett A, Correa-Velez I, Coulthard M, Doust J. Systematic Review of the Diagnostic Accuracy of C-Reactive Protein to Detect Bacterial Infection in Nonhospitalized Infants and Children with Fever. *The Journal of Pediatrics.* 2008;153(4):570-4.e3.
67. Flood RG, Badik J, Aronoff SC. The Utility of Serum C-Reactive Protein in Differentiating Bacterial from Nonbacterial Pneumonia in Children: A Meta-Analysis of 1230 Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2008;27(2).

68. Van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, Stevens R, Moll H, Lakhanpaul M, et al. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *BMJ*. 2011;342:d3082.
69. Viitanen SJ, Laurila HP, Lilja-Maula LI, Melamies MA, Rantala M, Rajamaki MM. Serum C-reactive protein as a diagnostic biomarker in dogs with bacterial respiratory diseases. *J Vet Intern Med*. 2014;28(1):84-91.
70. Memiş D, Gursoy O, Tasdogan M, Süt N, Kurt İ, Türe M, et al. High C-reactive protein and low cholesterol levels are prognostic markers of survival in severe sepsis. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2007;19(3):186-91.
71. Mitchell KD, Kruth SA, Wood RD, Jefferson B. Serum acute phase protein concentrations in dogs with autoimmune hemolytic anemia. *J Vet Intern Med*. 2009;23(3):585-91.
72. Koster LS, Van Schoor M, Goddard A, Thompson PN, Matjila PT, Kjelgaard-Hansen M. C-reactive protein in canine babesiosis caused by *Babesia rossi* and its association with outcome. *J S Afr Vet Assoc*. 2009;80(2):87-91.
73. Galezowski AM, Snead EC, Kidney BA, Jackson ML. C-reactive protein as a prognostic indicator in dogs with acute abdomen syndrome. *J Vet Diagn Invest*. 2010;22(3):395-401.
74. Kim DH, Kang SH, Jeong WS, Moon HS, Lee ES, Kim SH, et al. Serum C-reactive protein (CRP) levels in young adults can be used to discriminate between inflammatory and non-inflammatory diarrhea. *Dig Dis Sci*. 2013;58(2):504-8.
75. Nseir W, Khamisy-Farah R, Amara A, Farah R. The Prognostic Value of Inflammatory Markers in *Clostridium difficile*-associated Diarrhea. *Isr Med Assoc J*. 2019;21(10):658-61.
76. Miller BA, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated *Clostridium difficile* Infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32(4):387-90.
77. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Journal of Hospital Infection*. 1998;40(1):1-15.
78. Vaishnavi C. Established and potential risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Indian J Med Microbiol*. 2009;27(4):289-300.
79. Parvovirus: Statens veterinärmedicinska anstalt 2019-12-07 [Available from: <https://www.sva.se/djurhalsa/djursjukdomar-a-o/parvovirus-hos-hund/>].
80. Kocaturk M, Martinez S, Eralp O, Tvarijonaviciute A, Ceron J, Yilmaz Z. Prognostic value of serum acute-phase proteins in dogs with parvoviral enteritis. *J Small Anim Pract*. 2010;51(9):478-83.
81. McClure V, van Schoor M, Thompson PN, Kjelgaard-Hansen M, Goddard A. Evaluation of the use of serum C-reactive protein concentration to predict outcome in puppies infected with canine parvovirus. *J Am Vet Med Assoc*. 2013;243(3):361-6.
82. Otabe K, Ito T, Sugimoto T, Yamamoto S. C-reactive protein (CRP) measurement in canine serum following experimentally-induced acute gastric mucosal injury. *Lab Anim*. 2000;34(4):434-8.
83. Bayramli G, Ulutas B. Acute phase protein response in dogs with experimentally induced gastric mucosal injury. *Vet Clin Pathol*. 2008;37(3):312-6.
84. BSAVA Small Animal Formulary. 7 ed. Ramsey I, editor. Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association; 2011.

85. Reimer ME, Johnston SA, Leib MS, Duncan RB, Jr., Reimer DC, Marini M, et al. The gastroduodenal effects of buffered aspirin, carprofen, and etodolac in healthy dogs. *J Vet Intern Med.* 1999;13(5):472-7.
86. Skancke E. NMBU Veterinærhøgskolen.
87. Bathen-Noethen A, Carlson R, Menzel D, Mischke R, Tipold A. Concentrations of Acute-Phase Proteins in Dogs with Steroid Responsive Meningitis-Arteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 2008;22(5):1149-56.
88. Alfa MJ, Kabani A, Lyerly D, Moncrief S, Neville LM, Al-Barrak A, et al. Characterization of a toxin A-negative, toxin B-positive strain of *Clostridium difficile* responsible for a nosocomial outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol.* 2000;38(7):2706-14.
89. Lefebvre SL, Waltner-Toews D, Peregrine AS, Reid-Smith R, Hodge L, Arroyo LG, et al. Prevalence of zoonotic agents in dogs visiting hospitalized people in Ontario: implications for infection control. *J Hosp Infect.* 2006;62(4):458-66.
90. McCann T, Ridyard AE, Simpson JW. Evaluation of the Utility of C-Reactive Protein in the Diagnosis of Chronic Gastrointestinal Disease in Dogs. 2008.
91. Monteiro-Steagall BP, Steagall PVM, Lascelles BDX. Systematic Review of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Adverse Effects in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 2013;27(5):1011-9.



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Postboks 5003
NO-1432 Ås
67 23 00 00
www.nmbu.no