



Norges miljø- og biovitenskapelige universitet

NMBU Veterinærhøgskolen  
Institutt for sports- og familiedyrmedisin  
Seksjon for smådyrsykdommer

Fordypningsoppgave 2022, 15pt

Fordypningsretning smådyrmedisin

## **Progesteronnivå i serum ved termin hos tisper med dystoki**

Progesterone Levels in Serum at Term in Bitches With Dystocia

Ellen Jorshammar, Vårin Sæbø og Tonje Vullum  
Kull 2017

Veiledere: Vibeke Rootwelt og Øyvind Stigen

# Innhold

|   |    |
|---|----|
| Forord .....  | 4  |
| Sammendrag .....  | 4  |
| Forkortelser .....  | 5  |
| Definisjoner .....  | 6  |
| Innledning.....   | 8  |
| Normal fødsel.....  | 9  |
| Drektighetslengde.....                                      | 10 |
| Fastslå termin .....  | 10 |
| Endokrinologi ved fødsel .....                              | 11 |
| Progesteron.....  | 12 |
| Dystoki .....   | 16 |
| Undersøkelse ved dystoki.....                               | 19 |
| Medisinsk behandling .....                                  | 20 |
| Kirurgisk forløsning .....                                  | 21 |
| Formål .....  | 22 |
| Oppgavens to deler.....                                     | 22 |
| Del 1: Litteraturstudie .....                               | 22 |
| Materiale og metoder for litteraturstudie.....              | 22 |
| Resultater av litteraturstudien.....                        | 26 |
| Del 2: Gjennomgang av kliniske kasus .....                  | 42 |
| Materiale og metoder for gjennomgang av kliniske kasus..... | 42 |
| Resultater fra journaldata .....                            | 43 |
| Resultater fra progesteronmålinger .....                    | 45 |

|  |    |
|--|----|
| Diskusjon.....                           | 49 |
| Progesteron.....                         | 49 |
| Ulike målemetoder .....                  | 51 |
| Årsaker til dystoki .....                | 52 |
| Rase .....                               | 52 |
| Antall valper.....                       | 53 |
| Alder.....                               | 54 |
| Paritet .....                            | 55 |
| Temperaturfall.....                      | 55 |
| Begrensninger og generaliserbarhet ..... | 56 |
| Konklusjon .....                         | 57 |
| Takk til bidragsyttere.....              | 57 |
| Summary .....                            | 58 |
| Referanser.....                          | 59 |
| Vedlegg .....                            | 65 |

## **Forord**

Fødselsproblemer er et tema det er blitt forsket bredt på, men store randomiserte studier mangler fortsatt hos tisper. Mye er kjent rundt det komplekse samspillet mellom hormonene som er aktive peripartum, men dog er det fremdeles store kunnskapshull. Da oppgaven “dystoki hos tisper” ble presentert, fattet temaet umiddelbart vår interesse. Vi har alle tre jobbet på smådyrklinikk gjennom studiet og har kommet i situasjoner der det hadde vært nyttig med økt kunnskap om reproduksjon og fødsel. Sammen med våre veiledere har vi utformet en oppgave som angår hormonet progesteron, både ved normal fødsel og dystoki. Det er begrenset med vitenskapelige publikasjoner om dette temaet, og arbeidet med oppgaven har gitt oss en innsikt som vi vil ta med oss videre inn i arbeidslivet.

## **Sammendrag**

*Tittel:* Serumprogesteron ved termin hos tisper med dystoki

*Forfattere:* Ellen Jorshammar, Vårin Sæbø og Tonje Vullum

*Veileder:* Vibeke Rootwelt og Øyvind Stigen, Institutt for sports- og familiedyrmedisin

Dystoki registreres til dels hyppig hos tisper, men det er allikevel mangel på kunnskap om årsaksforhold og de hormonelle endringene rundt fødsel. Progesteronets rolle under drektighet og fødsel er essensielt, men de eksakte endringene er ikke kjent.

I denne studien har vi sett på endringer i progesteron hos tisper peripartum, både med dystoki og eutoki, for å undersøke om progesteron kan brukes som en indikasjon for fødselstidspunkt og valpenes modenhet. Oppgaven er dels en litteraturstudie og dels en gjennomgang av journaler fra NMBU Dyresykehuset smådyr.

I litteraturstudien observeres en trend der små raser og brachycephale raser er overrepresentert blant tispene med dystoki. Litteraturstudien viser også at kullstørrelse kan ha betydning for dystoki, men korrelasjon mellom dystoki og paritet eller tispas alder ble ikke registrert.

Det ble ikke funnet en signifikant forskjell i progesteronnivået hos tisper med eutoki og dystoki i vårt materiale, men dette er rapportert i to av de seks artiklene i litteraturstudien.

Videre oppgir de seks artiklene ulike grenseverdier for progesteron med hensyn til hvor nærstående fødsel er. Vi kan i denne oppgaven ikke konkludere om progesteron kan brukes som markør for dystoki eller fødselstidspunkt på grunn av begrensninger i studien.

## **Forkortelser**

|                |  |
|----------------|--|
| ACTH           | Adrenokortikotropisk hormon                    |
| CL             | Corpus luteum                                  |
| CLIA           | Chemiluminescent immunoassay                   |
| ELISA          | Enzyme-linked immunosorbent assay              |
| HF             | Hjertefrekvens                                 |
| LH             | Luteiniserende hormon                          |
| NMBU           | Norges miljø- og biovitenskapelige universitet |
| P <sub>4</sub> | Progesteron                                    |

|      |  |
|------|--|
| PGFM | 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin F <sub>2α</sub><br>(En metabolitt av prostaglandin F <sub>2α</sub> ) |
| PUI  | Primær uterin inert  |
| RIA  | Radioimmunoassay   |
| SUI  | Sekundær uterin inert  |
| TCD  | Tidspunkt for cervikal dilatasjon<br>(Brukt synonymt med start av fødsel)                                |
| UI   | Uterin inert   |

## **Definisjoner**

|                     |   |
|---------------------|---|
| Brachycephale raser | Hunderaser som har hodefasong med unormalt kort snute   |
| Dystoki             | Unormal fødsel  |
| Eutoki              | Normal fødsel   |
| Føtal dystoki       | Dystoki som skyldes forhold hos fosteret  |
| Hysterotomi         | Kirurgisk åpning av livmoren  |
| Inerti              | Betyr treghet. Felles betegnelse på tilstander som vil gi for langvarig fødsel. Brukes også om ve-svekkelse |
| Luteolyse           | Nedbrytning av corpus luteum  |
| Maternal dystoki    | Dystoki som skyldes forhold hos tispa   |

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Paritet               | Antall tidligere fødsler  |
| Peripartum            | Perioden rundt fødsel   |
| Prepartum             | Perioden før fødsel   |
| Primipar              | Første drektighet   |
| Primær uterin inert   | Ikke tilstrekkelige kontraksjoner i uterus for å forløse en valp av normal størrelse. Kan være fullstendig eller delvis   |
| Sekundær uterin inert | Fødsel som starter normalt, men som stopper opp på grunn av utmattelse i myometriet etter vedvarende kontraksjoner. Det oppstår som følge av en spesifikk årsak for dystoki, for eksempel obstruksjon |
| Termin                | Tid for fullgått drektighet med optimalt levedyktige valper   |

## **Innledning**

Dystoki er et problem hos hund (Cornelius et al., 2019; Münnich & Küchenmeister, 2009; Runcan & Coutinho da Silva, 2018) som hos mange andre arter. Ved å forstå fysiologien og endokrinologien ved normal fødsel (eutoki) hos tisper kan det settes inn forebyggende tiltak, diagnostisering og behandling ved abnormal fødsel (dystoki) (Johnston et al., 2001).

Det finnes noen kliniske parametere en kan benytte som hjelp til å bestemme om en tisper er nærstående fødsel, men å skille dystoki fra eutoki kan allikevel være utfordrende (Pretzer, 2008). En spesifikk parameter til å forutsi fødselstidspunkt, samt gi informasjon om hvor modne valpene er, vil i klinisk praksis bidra til å sikre medikamentell og/eller kirurgisk behandling til rett tid. Dette er viktig for både tispas og valpenes overlevelse (Cornelius et al., 2019; Münnich & Küchenmeister, 2009; Pretzer, 2008; Runcan & Coutinho da Silva, 2018) og vil være særlig relevant for tisper med stor risiko for dystoki og for tisper uten kjent ovulasjonstidspunkt (Nöthling et al., 2022). Parameteren må være lett å måle, samt objektiv å vurdere for å kunne brukes og ha en nytteverdi i klinisk praksis.

Hormonet progesteron (P<sub>4</sub>) spiller en viktig rolle i reproduksjon hos hund, både i tiden rundt paring og i tiden rundt fødsel. Det er kjent at konsentrasjonen i blodet synker like før fødsel, men det er likevel usikkert hvilken nytteverdi P<sub>4</sub>-måling har for å ta beslutning om eventuelt medisinsk/kirurgisk intervensjon ved dystoki. Det kreves ytterligere forskning omkring denne problemstillingen, og i denne oppgaven har vi sammenfattet relevant litteratur i en litteraturstudie (del 1) og gjennomgått journaldata fra NMBU Dyresykehuset smådyr fra tisper med dystoki, samt eventuell P<sub>4</sub>-måling (del 2).



## **Normal fødsel**

Normal fødsel deles i tre stadier. I den første fasen – oppblokkingsfasen – kontraheres myometriet synkront og progressivt. Disse kontraksjonene er ikke synlige klinisk (Runcan & Coutinho da Silva, 2018), men tisper kan vise atferdsendring som rastløshet, pesing, skjelvinger, engstelse, redebygging, anoreksi og noen ganger oppkast (Davidson, 2011; Pretzer, 2008). Allerede i denne fasen er Fergusons refleks aktiv (Ferguson, 1941), der økt press oppfattes av mekanoreseptorer i cervix og vagina og signaliserer dette videre til hypothalamus. Dette resulterer i økt oksytocin-frislipp fra hypofysens baklapp, noe som gir sterkere kontraksjoner i uterus (Arlt, 2020; Jutkowitz, 2005). Disse kontraksjonene gir progressiv dilatasjon av cervix. Når cervix er fullstendig dilatert, er første fase av fødselen ferdig. Totalt varer denne fasen i 6-12 timer, men hos nervøse, primipare tisper kan den ta opptil 36 timer (Smith, 2012) ettersom adrenerg firing påvirker veene negativt (Zhuk & Shchurevska, 2020).

Den andre fasen – utpressingsfasen – er den aktive fødselen, det vil si når valpen(e) forløses gjennom en fullstendig dilatert cervix (Pretzer, 2008). Fasen starter ved ruptur av fosterhinnene (Arlt, 2020; Runcan & Coutinho da Silva, 2018) og den første valpen fødes normalt innen 4 timer (Arlt, 2020; Pretzer, 2008; Runcan & Coutinho da Silva, 2018). Videre fødes de resterende valpene med intervall på 15 minutter til 2 timer (Pretzer, 2008). På vei ut av fødselskanalen vil valpene presse på sensoriske nerver, noe som aktiverer en spinal refleks der motoriske nevroner i ryggmargen aktiveres og gir kontraksjoner i bukmuskulaturen (Arlt, 2020). Dette sees klinisk i form av kraftige bukkontraksjoner (bukpress). Fergusons refleks er aktiv også i denne fasen av fødselen og fungerer som en positiv tilbakekoblingsmekanisme på samme måte som i oppblokkingsfasen (Arlt, 2020).

Den tredje og siste fasen av fødselen – etterbyrdsfasen – er utstøting av placenta. Dette skjer normalt innen 15 min etter at en valp er født (Arlt, 2020), og de fleste tisper vil derfor veksle mellom den andre og den tredje fasen av fødselen om det er flere valper i kullet (Biddle & Macintire, 2000).

## **Drektighetslengde**

Normal drektighetslengde hos tisper kan være vanskelig å forutsi, da termindatoen kun basert på tidspunkt for paring kan ligge innenfor 58-72 dager (Nöthling et al., 2022). Dette skyldes at tisper har et langt fertilt vindu og fordi sæden overlever lenge i tispas reproduksjonstraktus. For sikrere estimering av termin kan man basere seg på tid etter LH-topp, noe som gir en drektighetslengde på  $65 \pm 1$  dager (Rota et al., 2015). Dette er vanskelig i en klinisk situasjon ettersom det kreves blodprøve flere ganger daglig for å registrere denne toppen. Progesteron begynner å stige før ovulasjon og kan derfor brukes for estimering av LH-toppen (Concannon & Rendano, 1983; Kim et al., 2007). Drektighetslengden beregnes da til å være  $63 \pm 2$  dager fra ovulasjon (Mir et al., 2011). Lengden på drektigheten påvirkes av kullstørrelse, der man ser noe kortere lengde ved store kull og noe lengre ved færre valper enn gjennomsnittlig for rasen (Runcan & Coutinho da Silva, 2018). Å beregne forventet valpedato basert på LH-topp eller P<sub>4</sub>-økning er den mest nøyaktige metoden (Davidson, 2011).

## **Fastslå termin**

Ettersom tisper har en relativt kort drektighetslengde, og derfor et smalt tidsvindu omkring termin (Arlt, 2020), er det av stor klinisk betydning å vite når valpene er fullgatte og dermed levedyktige. Risikoen for at valper dør økes signifikant ved både for tidlig og for sen intervensjon (Nöthling et al., 2022), og det er derfor ikke anbefalt å utføre keisersnitt kun

basert på paringsdato (Runcan & Coutinho da Silva, 2018). Klinikere vil ofte presenteres for en høydrektig tisper med ingen eller lite detaljert info om estimert termin (Nöthling et al., 2022). Det er derfor blitt undersøkt ulike metoder for å kunne fastslå tidspunkt for fødsel (Nöthling et al., 2022). Røntgen- og ultralydsdiagnostikk er utprøvd med henblikk på å estimere fosteralder, men disse metodene mangler presisjon for å kunne estimere tidspunkt for fødsel (Nöthling et al., 2022). En annen indikator for nært forestående fødsel er et temperaturfall på omtrent 1 °C som kan komme cirka 12-24 timer før fødsel (Runcan & Coutinho da Silva, 2018). Dette skyldes P<sub>4</sub> sin termogene effekt, og P<sub>4</sub>-nivået avtar før fødsel. Det er derimot store individuelle variasjoner i temperaturfall (Fusi & Veronesi, 2022), og studier indikerer at fallet i seg selv ikke nødvendigvis kan benyttes til en klinisk vurdering (Nöthling et al., 2022).

## **Endokrinologi ved fødsel**

Normal fødsel innebærer stegvise endringer i blodkonsentrasjon av ulike hormoner, blant annet prostaglandin F<sub>2α</sub>, progesteron, østradiol, oksytocin, vasopressin og kortisol (Bergström et al., 2010). Under drektigheten vil muskelcellene i uterus gradvis strekkes, men på grunn av den høye konsentrasjonen av P<sub>4</sub> i blodet undertrykkes myometrieaktiviteten, og cellene vil ikke kontrahere igjen før “progesteron-blokken” fjernes (Sjaastad et al., 2016).

Den utløsende faktoren for å initiere valping er ikke sikkert kjent, men det er nærliggende å tro at det skyldes samme mekanismer som er beskrevet for andre pattedyr, nemlig at føtalt kortisol skilles ut når fosterets hypothalamus-hypofyse-binyre-akse modnes (Arlt, 2020).

Kortisol hos tisper når en topp 24 timer før fødsel (O'Neill et al., 2017) og stimulerer til økt ACTH-sekresjon. Denne økningen er antatt å oppstå på grunn av føtalt stress, både i form av plassmangel og høye metabolske behov hos fosteret selv (Sjaastad et al., 2016). Det er lite

undersøkt om ACTH endrer seg signifikant før fødsel hos tisper. I en studie av Baan et al. (2008) kunne det ikke registreres noen signifikant endring i ACTH peripartum, men en signifikant økning av kortisol prepartum.

Kortisol stimulerer også produksjon av prostaglandin  $PGF_{2\alpha}$  i placenta (Sjaastad et al., 2016). Høye prostaglandinkonsentrasjoner kan bli registrert rundt 36 timer før fødsel. De høye verdiene induserer luteolyse av corpus luteum (CL) noe som fører til en nedgang i  $P_4$ -konsentrasjonen til under biologisk aktivt nivå 24-36 timer før start av fødsel (Concannon, 1989). Hos hund er det kun CL som produserer  $P_4$ . Progesteronet, som opprettholder drektigheten, fjernes derfor ved luteolyse og vil således initiere fødsel.

$P_4$  har kort halveringstid i blod (under én time), og etter luteolyse vil konsentrasjonen raskt synke (Sjaastad et al., 2016). Hos andre pattedyr vil en økning i østrogen dilatere cervix og øke uterus' sensitivitet for oksytocin under fødselen. Hos hund er det ikke registrert en økning i østrogens plasmakonsentrasjon prepartum, men det er derimot registrert enten nedgang eller stabilt konsentrasjonsnivå. Dette tyder på at CL hos hund spiller en rolle i produksjon av østrogen. Det antas at endringen i progesteron:østrogen-ratioen påvirker fødselen, og ikke østrogenkonsentrasjonen i seg selv (Fusi & Veronesi, 2022). Davidson (2011) skriver at nedgangen i  $P_4$ , eller den assosierte endringen i progesteron:østrogen-ratio, mest sannsynlig igangsetter fødselens første fase. De nøyaktige mekanismene for fødsel hos tisper er likevel uklare (Davidson, 2011).

## **Progesteron**

Progesteron ( $P_4$ ) er et steroidhormon. Steroidhormoner er fettløselige og diffunderer over cellemembraner, det vil si at de frigjøres etter syntetisering og lagres ikke i vesikler

intracellulært. Majoriteten av P<sub>4</sub> transporteres i plasma bundet til proteiner, mens 2% av den totale mengden er fri fraksjon og biologisk aktivt. Progesteron påvirker transkripsjon av DNA og utøver sin effekt ved å påvirke mRNA og proteinsyntese. Progesteron produseres i CL og har som primærfunksjon å skape gunstige forhold for vekst og utvikling av foster og placenta (Sjaastad et al., 2016). Ved negativ tilbakekobling inhiberer P<sub>4</sub> GnRH-sekresjonen fra hypothalamus, noe som forhindrer videre utvikling av follikler under drektigheten (Sjaastad et al., 2016). Progesteronnivå over 6,45 nmol/L (2 ng/mL) er assosiert med vedlikehold av drektighet hos tisper (Davidson, 2011).

### ***Prøvetaking og måling***

For de fleste hormonelle, immunologiske og biokjemiske analyser foretrekkes serum som analysemateriale, men enkelte analytter kan måles i både serum og plasma. Sentrallaboratoriet benytter Immulite 2000 Progesterone fra Siemens som målemetode for P<sub>4</sub> (Sentrallaboratoriet, 2022a). Leverandøren oppgir kun serum som materiale (Sentrallaboratoriet, 2022b), og EDTA-plasma kan ikke benyttes. Holdbarheten til P<sub>4</sub> refererer til tiden det tar før P<sub>4</sub> endres så mye at analyseresultatet påvirkes signifikant (Sentrallaboratoriet, 2022a). Holdbarheten kan variere fra metode til metode. Ved Sentrallaboratoriet kan P<sub>4</sub> oppbevares i 7 dager ved 2-8 °C og i 3 måneder ved -20 °C (Sentrallaboratoriet, 2022b). Serum separeres fra blodcellene, helst innen to timer, og pipetteres over i rør uten tilsetning (Sentrallaboratoriet, 2022a). Det er mange teknikker tilgjengelig for å måle konsentrasjonen av P<sub>4</sub>, men mest brukt er RIA, CLIA og ELISA (Gloria et al., 2018). Immulite 2000 Progesterone analyserer med CLIA (Sentrallaboratoriet, 2015).

RIA er metoden som tradisjonelt har blitt valgt for å estimere sirkulerende P<sub>4</sub> hos tisper.

Relativt store kostnader ved bruk av denne metoden og håndteringen av radioaktive isotoper

reduserer kommersiell bruk. Dermed har andre metoder som CLIA og ELISA blitt mer aktuelle på markedet. Konklusjonen fra studien til Gloria et al. (2018) er at perioovulatoriske målinger gir lavere P<sub>4</sub>-verdier ved bruk av RIA, intermediære verdier med CLIA og høyere verdier ved bruk av ELISA. Da flere kliniske beslutninger blir tatt på grunnlag av blodkonsentrasjonen av P<sub>4</sub>, bør således kvantifiseringsmetoden tas i betraktning (Gloria et al., 2018).

### ***Tolkning av prøveresultat***

Sirkulerende P<sub>4</sub>-nivå i blodet faller før fødsel (Concannon et al., 1988; De Cramer & Nöthling, 2018; Nohr et al., 1993; Nöthling & De Cramer, 2018; O'Neill et al., 2017; Onclin & Verstegen, 1997; Veronesi et al., 2002). Flere har undersøkt “cut off-verdier” for fallet i P<sub>4</sub>-konsentrasjon, dvs. en terskelverdi som tilsier at fødsel vil starte innen en gitt tid (Nöthling & De Cramer, 2018; Rota et al., 2015). Det er stor individuell variasjon i P<sub>4</sub>-konsentrasjonen før termin (Nöthling & De Cramer, 2018; Rota et al., 2015). En nedgang i P<sub>4</sub>-konsentrasjon til under 6,45 nmol/L (2 ng/ml) er en terskelverdi som flere artikler bruker (Beccaglia et al., 2016; Concannon, P. et al., 1977; Concannon et al., 2001; Davidson, 2001; Feldman & Nelson, 1987; Graf, 1978; Günzel-Apel et al., 2006; Johnston et al., 2001). Det varierer mellom artiklene hvor lenge før fødsel P<sub>4</sub> faller under terskelverdien. De fleste er enige om at fødsel starter 24-48 timer etter at P<sub>4</sub>-nivået har kommet under 6,45 nmol/L (2 ng/ml). Det er også publisert artikler fra 2018 og 2022 som har foreslått nye terskelverdier (Nöthling & De Cramer, 2018; Nöthling et al., 2022). De Cramer og Nöthling fant fire terskelverdier for tisper i 2018, som igjen ble testet ut av Nöthling et al. i 2022. Se tabell 1 for oppsummering.

Tabell 1: Terskelverdien for P<sub>4</sub> oppgitt i litteraturen (ng/ml og nmol/L) og tid før fødsel.

| Referanse  | P <sub>4</sub> -verdi i ng/ml                                | P <sub>4</sub> -verdi i nmol/L                                  | Tid fra P <sub>4</sub> faller til partus   |
|--|--|---|--|
| Beccaglia et al., 2016                                       | < 2 ng/ml*   | 6,45 nmol/L   | 24-36 timer før fødsel   |
| Concannon, P. W. et al., 1977                                | < 2 ng/ml*   | 6,45 nmol/L   | Nærmer seg fødsel  |
| Johnston et al., 2001  | < 2 ng/ml*   | 6,45 nmol/L   | 26-48 timer før fødsel   |
| Concannon et al., 2001; Graf, 1978; Günzel-Apel et al., 2006 | < 2 ng/ml*   | 6,45 nmol/L   | 24 timer før fødsel  |
| Davidson, 2001; Feldman & Nelson, 1987                       | < 2 ng/ml*   | 6,45 nmol/L   | 24-48 timer før fødsel   |
| Rota et al., 2015  | < 3,4 ng/ml*   | 11,00 nmol/L  | Vil valpe dagen etter  |
| Nöthling & De Cramer, 2018; Nöthling et al., 2022            | ≥ 4,90 ng/ml<br>≥ 2,70 ng/ml<br>< 2,70 ng/ml<br>< 0,99 ng/ml | ≥15,8 nmol/L*<br>≥8,7 nmol/L*<br>< 8,7 nmol/L*<br><3,18 nmol/L* | - Høyst usannsynlig fødsel (TCD) innen 12 timer<br>- Usannsynlig fødsel (TCD) innen 12 timer<br>- Fødselsstart innen 48 timer<br>- Fødselsstart innen 24 timer |

*\*Verdier merket med (\*) er enheten referanseartikkelen oppgir P<sub>4</sub>-verdien i. Verdier som ikke er merket, er omgjorte med Sentrallaboratoriets faktor for omregning mellom SI-enheter (nmol/L) og gamle enheter (ng/mL). Faktoren for P<sub>4</sub> er 0,31 (Sentrallaboratoriet, 2022a).*

## **Dystoki**

Dystoki (gresk dys=vanskelig, tokos=fødsel) (Jutkowitz, 2005) er definert som en forstyrrelse i normal fødselsprosess (Münnich & Küchenmeister, 2009), en vanskelig fødsel eller manglende evne til å få ut fosteret gjennom fødselskanalen uten medisinsk assistanse (O'Neill et al., 2017). Dette sees regelmessig hos tisper (Cornelius et al., 2019; Münnich & Küchenmeister, 2009; Runcan & Coutinho da Silva, 2018), og forekomsten varierer fra 3,7-16% i ulike studier (Bergström et al., 2006; O'Neill et al., 2017; Pretzer, 2008). Dystoki øker risikoen for mortalitet for både tisper og valpene i kullet (Cornelius et al., 2019; Münnich & Küchenmeister, 2009; Pretzer, 2008; Runcan & Coutinho da Silva, 2018).

Dystoki kan skyldes maternale eller føtale faktorer, eventuelt en kombinasjon, og deles basert på dette inn i to hovedgrupper – maternal og føtal dystoki (Arlt, 2020; Pretzer, 2008; Runcan & Coutinho da Silva, 2018). Maternal dystoki er vanligst og oppgis å stå for 75% av dystokier hos hund (Frehner et al., 2018; Smith, 2012).

De maternale faktorene som er årsak til dystoki kan deles i anatomiske og fysiologiske faktorer (Jutkowitz, 2005). Uterin inert (UI) er en av de vanligste formene for maternal dystoki. Det defineres som mangelfulle uteruskontraksjoner, som resulterer i manglende vaginal forløsning (Jutkowitz, 2005; Runcan & Coutinho da Silva, 2018). UI kan ha mange årsaker og deles generelt inn i primær eller sekundær uterin inert. Primær uterin inert (PUI) defineres som normal drektighetslengde uten tegn til oppstart av aktiv fødsel (Jutkowitz, 2005). Dette kan skyldes manglende myometriekontraksjoner som er arvelig betinget, eller at



initiering av fødsel uteblir grunnet for få fostre (Runcan & Coutinho da Silva, 2018). Ved sekundær uterin inertie (SUI) vil normal fødsel starte, men avbrytes på grunn av utmattelse i myometriet som følge av langvarig uterin kontraksjon (Frehner et al., 2018). SUI kan komme av langvarig fødsel som skyldes obstruerende valper i fødselskanalen (Jutkowitz, 2005).

Morfologisk maternal dystoki defineres som et anatomisk avvik som leder til obstruksjon av fødselskanalen (Jutkowitz, 2005), noe som er vanlig hos raser med rasetypisk trang bekkenkanal som for eksempel Bulldog, Boston Terrier og Scottish terrier. Hos disse rasene vil valper av normal størrelse kunne obstruere fødselskanalen. Morfologisk maternal dystoki kan også skyldes en bekkenfraktur eller uterustorsjon (Jutkowitz, 2005).

Føtal dystoki utgjør omtrent 25% av dystokitilfellene hos tisper (Frehner et al., 2018; Smith, 2012). Holdnings-, stillings- og leiefeil er blant de vanligst forekommende føtale årsakene hos hund (Münnich & Küchenmeister, 2009; Pretzer, 2008). Andre føtale årsaker til dystoki er for stort foster (absolutt eller relativt i forhold til tispas fødselskanal) og misdannet eller dødt foster (Arlt, 2020; Jutkowitz, 2005; Münnich & Küchenmeister, 2009; Pretzer, 2008).

Flere studier har vist at det finnes en korrelasjon mellom flere ulike faktorer for utvikling av dystoki. Rase, alder på tisper og kullstørrelse (Bergström et al., 2006; Cornelius et al., 2019; Jutkowitz, 2005; Münnich & Küchenmeister, 2009; O'Neill et al., 2017) er rapportert å ha betydning. Risikofaktorer for dystoki er oppsummert i tabell 2. Hos brachycephale raser kan de anatomiske trekkene predisponere da det er misforhold mellom størrelsen på valpens hode og tispas bekken (Jutkowitz, 2005; Pretzer, 2008). Små raser og miniatyrraser er rapportert å ha større risiko for dystoki. En mulig årsak er at deres valpekull er små, som i seg selv er en disponerende årsak (Münnich & Küchenmeister, 2009). Miniatyrraser defineres som hunder

under 5 kg og små raser defineres som hunder mellom 5 og 10 kg (Royal Canin). Studier har vist at alder spiller en signifikant rolle i utvikling av UI (Runcan & Coutinho da Silva, 2018), der primipare tisper over 6 år har en høyere risiko for å utvikle dystoki enn tisper under 6 år.

*Tabell 2: Risikofaktorer for dystoki (Jutkowitz, 2005; Münnich & Küchenmeister, 2009)*

| <b>Variabel</b>  | <b>Risikofaktorer</b>   |
|------------------|---|
| Alder og paritet | Primipar > 6 år   |
| Rase             | Brachycephale raser; for eksempel fransk bulldog, boston terrier, mops<br>Miniaturraser og små raser; for eksempel chihuahua, pekinese, yorkshire terrier, dachshund, puddel. |
| Kullstørrelse    | “Single pup”-drekthet   |

I litteraturen er det oppgitt ulike kriterier for å kunne identifisere tisper med dystoki. Basert på disse skal en veterinær evaluere behovet for en obstetrisk undersøkelse av tispas. Kriteriene varierer noe mellom ulike kilder (Jutkowitz, 2005; Runcan & Coutinho da Silva, 2018). I tabell 3 er det presentert et sett kriterier man kan benytte.

*Tabell 3: Kriterier for å identifisere tisper med dystoki (Runcan & Coutinho da Silva, 2018)*

|   |   |
|---|---|
| 1 | Forlenget drektighet (>65 dager fra ovulasjon eller >75 dager fra paring)           |
| 2 | Rektal temperatur har sunket 1 °C og gått tilbake til normalen uten tegn til fødsel |
| 3 | Mer enn fire timer mellom avgått fostervann og første valp                          |
| 4 | Mer enn 30 minutter med abdominale kontraksjoner uten forløsning av valp            |

|   |   |
|---|---|
| 5 | Mer enn to timer mellom valpene   |
| 6 | Grønnsvart utflod fra vulva før første valp, og fravær av abdominale pressveer og fødsel i mer enn to timer |
| 7 | Tispe som er syk, har feber, kollapset eller er i sjokk   |
| 8 | Tispe som har vært i andre fase av fødselen i over tolv timer   |
| 9 | Tispe som har født dødfødt(e) valp(er)  |

### Undersøkelse ved dystoki

Ved mistanke om dystoki er det viktig med en god anamnese. Dette inkluderer blant annet info om tidligere valpinger, paringsdato(er), kliniske tegn på fødsel og varighet på fødselen (Biddle & Macintire, 2000; Jutkowitz, 2005). En generell klinisk undersøkelse må gjøres for å vurdere tispas allmenntilstand og avdekke eventuelt systemisk sykdom (Jutkowitz, 2005).

I tillegg til en generell klinisk undersøkelse der man undersøker tispas allmenntilstand for eventuelt systemisk sykdom (Jutkowitz, 2005), må man gjennomføre en obstetrisk undersøkelse. Ved undersøkelsen palperes abdomen for å evaluere størrelse på uterus og om mulig antall valper. I tillegg gjøres en undersøkelse av vulva (Pretzer, 2008) hvor man evaluerer eventuell utflod. Deretter bør man gjøre en digital undersøkelse av vestibulum og ytre del av vagina. Cervikal dilatasjon indikerer at første del av fødselen har startet. Samtidig bør man undersøke for abnormaliteter eller valp i fødselsveien. Ved å legge press mot den dorsale vaginalveggen, kan man initiere refleks-kontraksjoner som kan bidra til å fremme fødsel. Ved vaginalundersøkelse er det viktig med sterile hansker, lubrikant og forsiktig håndtering (Jutkowitz, 2005).

Videre bør en ultralydundersøkelse utføres for å få et inntrykk av valpenes vitalitet og størrelse. Hjerterefrekvensen (HF) til valpene synker ved hypoksi slik at en lav HF indikerer føtalt stress (Arlt, 2020). Hva som oppgis som normal HF varierer mellom ulike kilder, med en nedre grense for god vitalitet på 150-180/min (Arlt, 2020; Biddle & Macintire, 2000; Jutkowitz, 2005). Arlt (2020) oppgir at normal HF er 180-220/min og at HF på 140-160/min indikerer føtalt stress og dårlig vitalitet på valper som ikke fødes innen tre timer, mens HF under 140 indikerer at det er nødvendig med umiddelbar intervensjon.

Røntgenbilder kan vurderes for å fastslå antall valper, størrelse på valpene og deres posisjon, samt for å evaluere tispas bekkenmorfologi og tegn på fosterdød (Münnich & Küchenmeister, 2009; Pretzer, 2008). Det bør også tas blodprøver for undersøkelse av hematologiske og biokjemiske verdier, inkludert glukose og ionisert kalsium (Smith, 2012). For tisper som har gått over termin uten å vise tegn på fødsel, bør P<sub>4</sub> måles (Biddle & Macintire, 2000).

### **Medisinsk behandling**

Basert på undersøkelse av tispa, årsak til dystoki, varighet på utpressingsfasen, føtal hjerterefrekvens og antall valper igjen må man vurdere, og diskutere med eier, om man skal forsøke med medisinsk behandling eller umiddelbart utføre keisersnitt (Arlt, 2020).

Medisinsk behandling av dystoki innebærer å administrere oksytocin og eventuelt kalsium. Begge disse er medikamenter som initierer og støtter kontraksjonene i uterus. Oksytocin øker frekvensen på kontraksjonene og kalsium er av mange hevdet å forsterke kontraksjonene (Jutkowitz, 2005; Runcan & Coutinho da Silva, 2018; Smith, 2012). Hvis tispa er i god form, fødselen ikke har pågått for lenge, det er fire eller færre valper igjen og det ikke er tegn til føtalt stress, kan medikamentell behandling vurderes (Runcan & Coutinho da Silva, 2018).

Det er kontraindisert ved obstruerende dystoki på grunn av fare for uterusruptur (Humm et al., 2010; Runcan & Coutinho da Silva, 2018).

Oksytocin kan administreres s.c., i.m. eller i.v. Doseringsanbefalingene varierer noe i litteraturen, men generelt har de blitt nedjustert fra de tidligere tradisjonelle dosene. Runcan & Coutinho da Silva (2018) anbefaler mikrodoser på 0,25-0,5 IE og maks 5 IE pr. tispe, mens Pretzer (2008) anbefaler 0,5-2 IE pr. tispe. Dosen kan gjentas etter 15-30 minutt, men hvis man har gitt 2-3 doser uten at det er forløst noen valp ansees den medikamentelle behandlingen som inadekvat og keisersnitt som indisert (Münnich & Küchenmeister, 2009).

Kalsium oppgis flere steder å kunne gis dersom man ikke får tilstrekkelig respons på oksytocin alene eller ved påvist hypokalsemi (Jutkowitz, 2005; Pretzer, 2008; Runcan & Coutinho da Silva, 2018; Smith, 2012). Bruk av kalsium er kontroversiell ettersom det er vevsirriterende hvis gitt ekstravasalt og i tillegg kan gi hjertearytmi (Legemiddelhåndboka, 2017). Det finnes heller ingen gode, entydige studier som viser økt overlevelse hos valpene. Kalsium gis ikke humant ved fødsel (Rossen et al., 2020), og det er heller ingen preparater markedsført til tispe med dystoki som indikasjon. Dekstrose (glukose) er indisert ved påvist hypoglykemi (Jutkowitz, 2005).

### **Kirurgisk forløsning**

Keisersnitt er indisert ved føtalt stress, ved obstruksjon, om medikamentell behandling ikke har tilfredsstillende effekt, ved UI (primær og sekundær) og ved mistanke om uterusruptur-/torsjon (Runcan & Coutinho da Silva, 2018; Smith, 2012). Keisersnitt utføres ved hysterotomi (Biddle & Macintire, 2000).

## **Formål**

Det overordnede formålet med fordypningsoppgaven var å gi en oversikt over normalt fødselsforløp, årsaker til dystoki og progesteronets rolle under drektighet og fødsel. Det spesifikke formålet var å undersøke i hvilken grad progesteronmåling hos tisper peripartum kan benyttes som en parameter for å indikere fødselstidspunkt og valpenes modenhet, og dermed kunne bruke det som et ledd i undersøkelse og beslutningstaking ved dystoki.

## **Oppgavens to deler**

Fordypningsoppgaven består av to deler. Den første delen er en litteraturstudie der vi presenterer relevant litteratur med hensyn til progesteronverdier hos tisper som valper normalt og tisper med dystoki. I tillegg har vi sett på andre årsaker til dystoki. Den andre delen presenterer et klinisk materiale av tisper med dystoki som er undersøkt ved NMBU Dyresykehuset smådyr, inkludert P<sub>4</sub>-nivå hvis dette foreligger. Materiale, metoder og resultater for de to delene presenteres hver for seg og deretter blir funnene i de to delene diskutert samlet.

### **Del 1: Litteraturstudie**

#### **Materiale og metoder for litteraturstudie**

Ett litteratursøk ble utført i MEDLINE og PubMed med søkekriteriene listet opp i tabell 4, og med tidsavgrensning januar 2000 til februar 2022. I september 2022 gjorde vi et nytt søk for å inkludere eventuelt nyere artikler som hadde blitt publisert etter februar 2022.

Tabell 4: Inklusjons- og eksklusjonskriterier.

| Kriterier og begrensninger | Beskrivelse  |
|----------------------------|--|
| Inklusjonskriterier        | Studier utført på drektige tisper, fagfellevurderte artikler |
| Eksklusjonskriterier       | Andre arter enn hund, oversiktsartikler, bøker               |
| Databaser                  | MEDLINE og PubMed  |
| Søkeord                    | Presenteres i tabell 5                                       |
| Tidsavgrensning            | F.o.m. 2000 t.o.m. 2022                                      |
| Språk                      | Engelsk  |

I forkant av litteratursøket ble aktuelle søkeord og synonymer kartlagt. Disse presenteres i tabell 5. Søkeordene og synonymene ble kombinert for å omfatte relevante artikler.

Kombinasjonene er gjengitt i tabell 6.

Tabell 5: Utvalgte søkeord og synonymer brukt til søk i MEDLINE og PubMed

|   |   |
|---|---|
| 1 | Dog OR dogs OR canine OR bitch  |
| 2 | Pregnant OR pregnancy OR gestation OR gestational                       |
| 3 | Progesterone  |
| 4 | Dystocia OR dystocic  |
| 5 | Due date OR Whelp date OR whelping OR birth OR parturition date OR term |

Tabell 6: Kombinasjoner av søkeord og synonymer

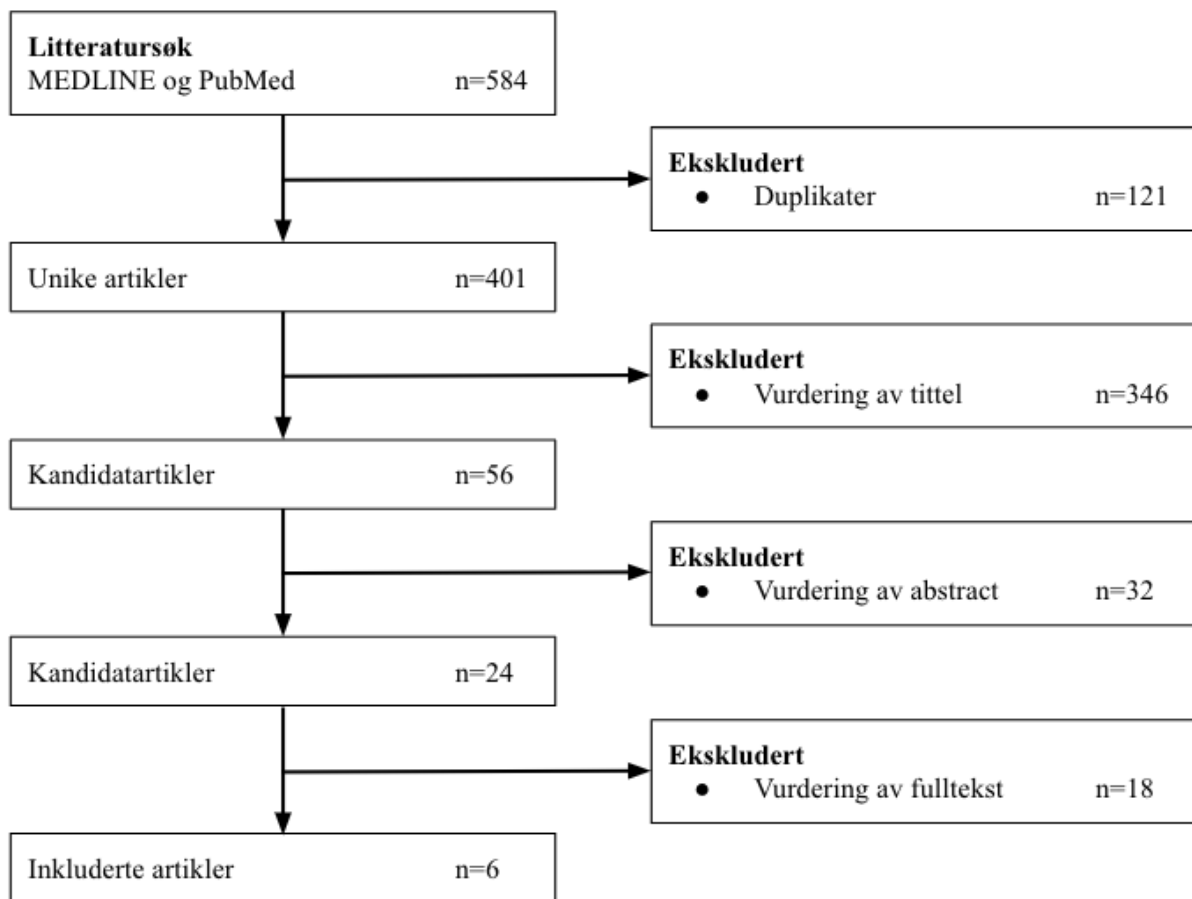
|       |   |
|-------|---|
| 1+3   | (Dog OR dogs OR canine OR bitch) AND (Progesterone)   |
| 1+3+4 | (Dog OR dogs OR canine OR bitch) AND (Progesterone) AND (Dystocia OR dystocic)  |
| 1+3+5 | (Dog OR dogs OR canine OR bitch) AND (Progesterone) AND (Due date OR Whelp date OR whelping OR birth OR parturition date OR term) |
| 1+2+3 | (Dog OR dogs OR canine OR bitch) AND (Pregnant OR pregnancy OR gestation OR gestational) AND (Progesterone)                       |
| 1+4   | (Dog OR dogs OR canine OR bitch) AND (Dystocia OR dystocic)   |

I figur 1 presenteres et flytskjema over litteratursøket. Det ble funnet totalt 584 artikler ved litteratursøket i MEDLINE og PubMed i februar 2022. Disse ble overført til EndNote der 183 duplikater ble fjernet. Totalt 401 unike artikler gjensto. Alle artiklene var skrevet på engelsk og ingen videre ekskludering på språk ble gjennomført. Etter ekskludering basert på tittel ble ytterligere 346 artikler ekskludert slik at vi sto igjen med 56 artikler. Vi valgte å ekskludere titler som angikk andre arter enn hund, titler med hovedfokus på andre hormoner enn P<sub>4</sub> og titler som verken angikk normal fødsel eller dystoki. Videre ble 32 artikler ekskludert etter gjennomlesning av abstract da vi anså disse artiklene som ikke relevante til problemstillingen vår. Vi sto dermed igjen med 24 artikler.

I september 2022 gjennomførte vi et nytt litteratursøk i MEDLINE og PubMed, og som ga 37 nye treff. Disse ble overført til EndNote der 15 duplikater ble fjernet slik at vi sto igjen med 22 artikler. Etter ekskludering basert på tittel sto vi kun igjen med to aktuelle artikler.



Totalt 26 artikler ble dermed lest i fulltekst (24 fra det første litteratursøket og to fra det andre søket). Alle artiklene ble vurdert ut fra resultatene og i hvilken grad de belyser vår problemstilling. På grunnlag av dette ble 18 artikler ekskludert, og de resterende seks artiklene ble valgt ut som relevante til vår litteraturstudie. De resterende 20 artiklene er likevel anvendt som bakgrunnsmateriale sammen med andre relevante kilder.



Figur 1: Flytskjema over litteratursøket

## Resultater av litteraturstudien

### *1. The precision of predicting the time of onset of parturition in the bitch using the level of progesterone in plasma during the preparturient period - De Cramer og Nöthling (2018)*

#### *Innledning*

Hensikten med studien var å vurdere verdien av én enkelt progesteronmåling i plasma fra tisper før fødsel for å forutsi når fødselen vil starte. Dette ved å måle tiden mellom nedgangen i P<sub>4</sub> og dilatasjon av cervix (time of cervical dilatation, TCD).

#### *Materiale og metoder*

Studien inkluderte 28 tisper (12 engelsk bulldog og 16 boerboel), alle over 20kg. Disse ble valgt ut fra en populasjon hunder som kom inn til en privat veterinærklinikk. Første dag i diøstrus ble fastsatt ved svaber fra vagina og vaginalundersøkelse daglig i proøstrus og østrus. Senere ble ultralyd brukt for å bekrefte drektighet og identifisere tisper med kun én valp. Ved mistanke om kun én valp i kullet ble det tatt røntgen senere i drektigheten for å verifisere og utelukke dem fra studien. Ved innleggelse ble det lagt venekateter i *v. jugularis* og deretter tatt ut blodprøve hver 6. time (kl. 06.00, 12.00, 18.00 og 24.00). Den siste prøven ble tatt ved TCD. Vaginalundersøkelse med spekulum ble utført rett før hver blodprøve, for å se om cervix var dilatert. TCD ble brukt for å identifisere når spontan valping startet og for å vurdere om det var klart for å gjennomføre keisersnitt. Blodprøvene ble tatt i heparinglass og sentrifugert innen 30 min, og deretter ble nivået av P<sub>4</sub> og kortisol i blodet undersøkt.

#### *Resultater*

Tre tisper ble ekskludert (én engelsk bulldog og to boerboeler) på grunn av kullstørrelse på én valp, slik at studien sto igjen med 11 engelsk bulldog og 14 boerboeler. En generell nedgang i

P<sub>4</sub> ble registrert i perioden 48 timer før TCD, men nivået av P<sub>4</sub> og mønsteret i nedgangen varierte mye mellom tispene. Medianen og interkvartilbredden til P<sub>4</sub> ved TCD var 3,43 (1,49-6,1) nmol/L, og verdiene varierte fra 0,95 nmol/L til 12,84 nmol/L. Mulige grenseverdier ble funnet ved scatterplott der P<sub>4</sub>-verdiene ble plottet opp mot tidspunkt før TCD.

### *Diskusjon*

Forfatterne påpeker tre begrensninger ved studien. Den første er at hver P<sub>4</sub>-prøve ble behandlet som tilfeldige prøver fra 272 tisper da grenseverdiene ble fastsatt, selv om de egentlig er repeterte prøver fra 25 tisper. Den andre er ekskludering av tisper med én valp i kullet og den tredje at kun to raser ble inkludert i studien.

Studien forsøkte å bestemme fra hvilket P<sub>4</sub>-nivå TCD kan forutsies, og dermed kunne planlegge tid for keisersnitt. Forfatterne påpeker at det kreves videre forskning for å etablere om det er trygt å bruke grenseverdiene funnet i studien.

### *Konklusjon*

Studien konkluderer med at en grenseverdi for P<sub>4</sub> på 15,8 nmol/L er klinisk nyttig da én enkelt P<sub>4</sub>-verdi over 15,8 nmol/L hos en tisper med lukket cervix indikerer at det er usannsynlig at hun vil starte fødsel (dilatasjon av cervix) innen 12 timer. På samme måte vil en grenseverdi på 8,7 nmol/L være klinisk nyttig da en verdi under dette hos en tisper med lukket cervix indikerer at hun er sannsynlig å starte fødsel innen 48 timer og at en verdi over viser at hun er usannsynlig å starte fødsel innen 12 timer. Videre vil også en grenseverdi på 3,18 nmol/L være klinisk nyttig da en verdi under dette hos en tisper med lukket cervix indikerer fødsel sannsynligvis starter innen 24t. Disse resultatene er oppsummert i tabell 7.

Hvis P<sub>4</sub>-nivået er < 8,7 nmol/L er det 99% sannsynlig at tisper vil nå TCD innen 48 timer og hvis nivået er < 3,18 nmol/L er det 100% sannsynlig at hun vil nå TCD innen 24 timer.

Tabell 7: Grenseverdier for progesteron som viser sannsynlighet for TCD innen gitte tidsperioder. Oppsummering av data fra De Cramer og Nöthling (2018).

| Progesteron (nmol/L) | Tid til TCD | Sannsynlighet     |
|----------------------|-------------|-------------------|
| < 3,18               | 24 timer    | 100%              |
| < 8,7                | 48 timer    | 99%               |
| ≥ 8,7                | 12 timer    | Lite sannsynlig   |
| ≥ 15,8               | 12 timer    | Høyst usannsynlig |

## *2. Use of serum progesterone and prostaglandin F<sub>2α</sub> metabolite levels to predict onset of parturition in the bitch - Nöthling et al. (2022)*

### *Innledning*

Formålet med studien var å evaluere bruken av grenseverdiene De Cramer og Nöthling (2018) fant i en klinisk setting. Dette ved å ta blodprøver for måling av P<sub>4</sub> i serum hos tisper prepartum to ganger i døgnet i stedet for fire ganger. I tillegg ville de undersøke om 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin F<sub>2α</sub> (PGFM), kunne brukes for å forutsi TCD.

### *Materiale og metoder*

Studien inkluderte 40 tisper (30 boerboeler, fem engelsk bulldog, fire amerikanske bulldog og én labrador retriever) som kom inn til et dyresykehus for undersøkelse prepartum og elektivt

keisersnitt. Alle hadde minimum to valper og de kom inn til sykehuset 53 dager etter diøstrus eller 57 dager fra siste pøring.

Vaginalundersøkelse ble utført på alle tispene for å undersøke om cervix var dilatert. Dette ble gjort hver 6. time, eller oftere hvis man mistenkte nærstående TCD basert på atferd.

Blodprøver ble tatt to ganger daglig, rundt kl. 08.00 og kl. 18.00, frem til TCD. Blodet ble tatt i serumrør, sentrifugert etter koagulasjon og analysert for P<sub>4</sub> og PGFM. Når prøven ble tatt ift. TCD ble klassifisert i intervaller på 12 timer og kun serum samlet opptil 60 timer før TCD ble inkludert i studien. Det ble utført keisersnitt etter siste blodprøve ved TCD. P<sub>4</sub>-nivået ble undersøkt ved bruk av CLIA. Hver prøve ble undersøkt som duplikat i én analyse og ImmP<sub>4</sub> refererer til gjennomsnittet av hvert par.

Anvendeligheten av grenseverdiene funnet i den tidligere studien ble undersøkt ved å bestemme sannsynligheten for at en tisse som ikke hadde nådd TCD, men som ville gjøre det innen 12 timer, hadde en ImmP<sub>4</sub> over 15,8 nmol/L og over 8,7 nmol/L bestemt.

Sannsynligheten for at en tisse med ImmP<sub>4</sub> under 8,7 nmol/L og under 3,18 nmol/L ville nå TCD innen henholdsvis 48 timer og 24 timer ble også undersøkt. Mulige grenseverdier for PGFM ble gjort ved hjelp av spredningsplott.

### *Resultater*

I studien hadde to av 40 tisper (5%) ImmP<sub>4</sub> på  $\geq 15,8$  nmol/L og fire av 40 tisper (10%)  $\geq 8,7$  nmol/L ved siste prøvetakning før TCD. Disse tallene faller innenfor konfidensintervallene til (De Cramer & Nöthling, 2018) som fant P<sub>4</sub>-verdi  $\geq 15,8$  nmol/L og  $\geq 8,7$  nmol/L som nyttige indikatorer for at en tisse sannsynligvis ikke vil nå TCD innen 12 timer.

Studien fant også at det er 95% sannsynlig at en tisper med  $\text{ImmP}_4 < 8,7 \text{ nmol/L}$  vil nå TCD innen 48 timer og at en tisper med  $\text{ImmP}_4 < 3,18 \text{ nmol/L}$  vil nå TCD innen 24 timer. Disse funnene faller innunder De Cramer & Nöthling (2018) sine konfidensintervaller med samme konklusjon.

Hos de fleste tispene var det en tydelig omvendt sammenheng mellom PGFM og  $\text{ImmP}_4$ , der PGFM økte og  $\text{ImmP}_4$  sank når TCD nærmet seg. PGFM-verdiene varierte mye, også mellom tispene. PGFM-nivået ble uttrykt som en kvotient ved å sammenligne det med nivået målt 12 timer tidligere, dette fordi en absolutt verdi har en begrenset brukbarhet i å forutsi tid for fødsel. Undersøkelsene viste at det er cirka 90% sannsynlighet at TCD vil nås innen 36 timer hvis PGFM øker med 20% eller 30% over en 12-timers periode, noe som er forventet å skje hos cirka 85%-90%.

### *Diskusjon og konklusjon*

Studien konkluderer med at tisper med  $\text{P}_4$  på  $\geq 8,7 \text{ nmol/L}$  eller  $\geq 15,8 \text{ nmol/L}$  er lite sannsynlig å nå TCD innen 12 timer (henholdsvis 10% og 5%), noe som samsvarer med De Cramer & Nöthling (2018). Likevel er det omtrent én av ti tisper som hadde  $\geq 8,7 \text{ nmol/L}$  og cirka én av 20 tisper med  $\geq 15,8 \text{ nmol/L}$  som vil nå TCD innen 12 timer. I denne studien var det også to av 40 tisper med  $\text{ImmP}_4 > 10 \text{ nmol/L}$  ved TCD, noe som viser at det er en risiko ved å kun basere seg på  $\text{P}_4$ -nivået.

Studien fastslår, i enighet med De Cramer & Nöthling (2018), at det er 95% sannsynlighet at en tisper prepartum vil nå TCD innen 48t hvis serumprogesteron er  $< 8,7 \text{ nmol/L}$  og 91% sannsynlig at hun vil nå TCD innen 24 timer hvis serumprogesteron er  $< 3,18 \text{ nmol/L}$ .

Forfatterne gir med dette mer grunnlag for grenseverdiene til De Cramer & Nöthling, selv ved

blodprøve tatt hver 12. time i stedet for hver 6. time som vil være mer gjennomførbart i klinisk praksis.

Forfatterne påpeker at vaginoskopi bør være en rutineprosedyre ved undersøkelse av tisper prepartum ettersom keisersnitt er trygt når cervix har begynt å dilateres og fostermembraner kan visualiseres. Dette baseres på overlevelsesraten hos valpene etter keisersnitt. Videre skriver de at tisper med  $\text{ImmP}_4 > 8,7 \text{ nmol/L}$  eller som har andre indikasjoner for å være nært fødsel, bør undersøkes med spekulum hver 6. time for å kunne identifisere TCD.

Studien konkluderer at absolutte nivåer av PGFM ikke har noen klinisk brukbarhet, men at relative nivåer har det ved 10% økning (helst 20%) over en 12-timers periode. Dette gir sterk indikasjon på at fase 1 av fødselen vil starte innen 36 timer etter siste blodprøve.

### ***3. Diagnostic efficacy of a single progesterone determination to assess full-term pregnancy in the bitch - Rota et al. (2015)***

#### *Innledning*

Målet med studien var å evaluere betydningen av én enkelt  $\text{P}_4$ -måling for å kunne forutsi fødsel den påfølgende dagen.

#### *Materiale og metoder*

Studien inkluderte 51 drektige tisper av ulike raser. Det ble tatt minst én blodprøve av hver av disse i tidsperioden tre dager prepartum til fødsel. Blodprøven ble tatt fra *v. cephalica* og overført til glass uten antikoagulant, og deretter sentrifugert slik at serum kunne måles med CLIA.  $\text{P}_4$ -nivået på dag -1, -2 og -3 (henholdsvis én, to og tre dager før valping) ble analysert

og sammenlignet basert på gjennomsnitt og standardavvik ved bruk av one-way ANOVA. For å se på betydningen av én enkelt P<sub>4</sub>-måling som markering for valping den påfølgende dagen anvendte de receiver operating characteristic (ROC)-analyse.

Spesifisitet, sensitivitet og grenseverdier ble beregnet med 95% konfidensintervall.

Sensitivitet ble definert som andel tisper identifisert til å være i fødsel basert på P<sub>4</sub>-måling, og som faktisk var i fødsel. Spesifisitet ble definert som andel tisper som ikke var i fødsel basert på P<sub>4</sub>-måling, og som faktisk ikke var i fødsel. Grenseverdien ble opprettet ved hjelp av Youden's index. Alle resultat ble definert som signifikant hvis de hadde  $p < 0,05$ .

### *Resultater*

Resultatene fra studien viste en signifikant forskjell mellom P<sub>4</sub>-nivå hos tisper på dag -2 og dag -1, samt mellom dag -1 og dag 0 (dag for valping). Det var ingen signifikant forskjell mellom dag -3 og -2.

Grenseverdien beregnet for P<sub>4</sub> var 3,4 ng/mL (11 nmol/L). Resultat fra studien viste at en tisper med P<sub>4</sub> under grenseverdien vil valpe påfølgende dag. Sensitiviteten er lav (46,88%), noe som betyr at mange hunder med P<sub>4</sub> over 3,4 ng/mL (11 nmol/L) vil valpe neste dag (17 av 32 tisper i denne studien). For å få sensitivitet opp mot 100% måtte grenseverdien være 11,95 ng/mL (38,55 nmol/L). Dette ville resultert i lav spesifisitet, og dermed fanget opp mange som ikke ville valpet neste dag.

### *Diskusjon*

Studien fastslår en signifikant nedgang i P<sub>4</sub>-nivået siste 48-24 timer før valping og 24-0 timer før valping. En eksakt grenseverdi vil kunne forutsi om en tisper vil valpe den påfølgende



dagen og dermed være til hjelp for planlegging av keisersnitt. Omtrent halvparten av tispene hadde P<sub>4</sub>-verdi under grenseverdien dagen før valping. Denne verdien er beregnet slik at det ikke skal finnes noen falske positive, og dermed ingen risiko for å utføre keisersnitt for tidlig. Derfor vil flere tisper med høyere P<sub>4</sub>-verdi også valpe påfølgende dag.

### *Konklusjon*

Studien konkluderer med at det er sikkert å utføre keisersnitt på en tisse med P<sub>4</sub> under 3,4 ng/ml (11 nmol/L) om CLIA anvendes som målemetode. Dette i motsetning til tidligere studier som har konkludert med 2 ng/mL (6,45 nmol/L) ved bruk av RIA for analyse av P<sub>4</sub>.

Forfatterne konkluderer også med at én enkelt P<sub>4</sub>-måling ikke vil være signifikant for å kunne forutsi om en tisse vil valpe den påfølgende dagen. Forfatterne foreslår videre studier med kombinert måling av P<sub>4</sub> og måling av føtale deler via biparietal (BP) diameter vha. ultralyd for å kunne forutsi eksakt tidspunkt for valping hos tispene.

## ***4. Hormonal concentrations in bitches with primary uterine inertia - Bergström et al.***

***(2010)***

### *Innledning*

Målet med studien var å undersøke hormonkonsentrasjoner i serum og plasma hos hunder diagnostisert med primær uterin inerti, før og under keisersnitt. Hypotesen var at hundene ville ha abnormalt lave plasmakonsentrasjoner av et eller flere hormoner involvert i fødsel (oksytocin, østradiol, PGFM, progesteron og kortisol).

### *Materiale og metoder*

Studien besto av syv tisper med fullstendig PUI (dystokigruppen) som ble behandlet med keisersnitt og seks friske tisper (kontrollgruppen) som fikk planlagt keisersnitt. Tispene med dystoki var kunder hos SLU, Universitetsdjursjukhuset i Uppsala, mens de friske tispene var forsøksbeagler. Dystokitispene ble undersøkt ved vaginal palpasjon og bildediagnostikk før inkludering i studien, for å utelukke obstruksjon av fødselskanalen, det vil si SUI. Diagnosen fullstendig PUI ble bekreftet ved ett eller flere av følgende kliniske tegn: Grønnfarget lochia uten forløsning av valp innen 2-4 timer eller fostervæske uten tegn til fødsel innen 2-3 timer; temperaturfall (minst 1 °C) etterfulgt av normalisering av temperaturen uten fødselsstart innen 24 timer; og forlenget drektighetslengde.

Forsøksbeaglens ble paret basert på P<sub>4</sub>-konsentrasjonen rundt ovulasjon og drektighet ble bekreftet ved ultralydundersøkelse. Kroppstemperaturen ble målt rektalt fire ganger daglig fra dag 57 i drektigheten, og keisersnitt ble utført når temperaturen hadde falt minst 1 °C og tisper viste klare tegn på første fase av fødselen. Blodprøver ble tatt før anestesi (prøve 1), i anestesi før operasjonen startet (prøve 2), ved forløsning av første valp (prøve 3) og ved forløsning av siste valp (prøve 4). Blodet ble samlet i serumglass for undersøkelse av østradiol, og EDTA-glass for analyse av de andre hormonene. P<sub>4</sub> ble målt med Coat-A-Count RIA. Den nedre deteksjonsgrensen var 0,21 nmol/L. Det ble i tillegg målt nivå av oksytocin, østradiol, vasopressin, PGFM og kortisol.

### *Resultat*

Dystokitispene var yngre ( $4,1 \pm 1,8$  år gammel) enn kontrolltispene ( $6,0 \pm 0,9$  år). Alle dystokihundene viste ett eller flere av de fastsatte kriteriene for PUI. Rektaltemperaturen hadde falt etterfulgt av normalisering innen 1-3 dager før ankomst til dyresykehuset.

Keisersnittet ble utført ved  $64,6 \pm 2,2$  dager siden første paring hos tispene i dystokigruppen, mens hundene i kontrollgruppen ble operert  $59,5 \pm 0,8$  dager etter paring. Det ble målt lavere plasmakonsentrasjon av PGFM i dystokigruppen enn i kontrollgruppen ( $P=0,004$ ). Plasma  $P_4$ -konsentrasjonen hadde en tendens til å være høyere i dystokigruppen enn kontrollgruppen ( $P=0,056$ ), der man ved prøve 1 hadde  $6,04 \pm 4,36$  nmol/L hos dystokigruppen og  $3,30 \pm 3,15$  nmol/l hos kontrollgruppen. Progesteron:PGFM-ratioen var signifikant høyere i dystokigruppen enn i kontrollgruppen ( $P=0,004$ ). Nivået av oksytocin og vasopressin var lavere i dystokigruppen enn kontrollgruppen.

### *Diskusjon*

Plasma progesteron:PGFM-ratioen var 8,5 ganger høyere hos dystokigruppen enn hos kontrollgruppen, noe som kan indikere at hundene med dystoki ikke hadde startet fødsel. Alle hundene hadde imidlertid hatt temperaturfall samsvarende med fødselsstart, og dette var et av inklusjonskriteriene i studien. Forfatterne antar at tispene hadde dystoki basert på de kliniske funnene og den høye progesteron:PGFM-ratioen trolig var assosiert med den underliggende årsaken for UI. Den høye ratioen skyldtes hovedsakelig lav PGFM-konsentrasjon, og det er derfor mulig at produksjonen av  $PGF_{2\alpha}$  i placenta og dens metabolisme var avvikende hos tispene med PUI.

Det er flere begrensninger med denne studien. Paringsdato hos fem av hundene med dystoki var basert på vilje til å pare, i stedet for estimering av ovulasjonen, noe som gir et stort spenn i drektighetslengden. En annen begrensning er at tispene i kontrollgruppen ble operert før tegn på dystoki kunne oppstå, og man kan derfor ikke vite om de ville utviklet uterin inert.

### *Konklusjon*

Studien konkluderer med at progesteron:PGFM-ratioen var høyere hos hundene med dystoki enn hos kontrollhundene og at de med dystoki hadde lavere konsentrasjoner av oksytocin og vasopressin. Kontrollhundene konsentrasjoner ligner normalverdiene ved fødsel, og funnene i studien indikerer derfor at disse hormonene er involvert i patofysiologien ved total PUI.

### ***5. Hormonal, electrolytic and electrocardiographic evaluations in bitches with eutocia and dystocia - Simões et al. (2016)***

#### *Innledning*

Målet med studien var å beskrive endringer i kliniske parametre, hormoner (progesterontriiodothyronin og tyroksin), elektrolytter (ionisert Ca, Na, KCl, og CO<sub>2</sub>), hematologi (hematokrit, hemoglobin, urea, kreatinin og glukose) og elektrokardiografi hos tisper med eutoki og dystoki.

#### *Materiale og metoder*

Studien inkluderte 28 tisper av ulike raser, hvorav 22 hadde dystoki og seks hadde eutoki. Tispene var i alderen 2 til 5 år, og veide mellom 2 og 24 kg. De hadde ingen tidligere sykdomshistorikk i forbindelse med drektighet. Eutokigruppen besto av tisper som viste abdominal anstrengelse, forløsning av valper og hadde et intervall mellom hver valp på < 120 minutter. Tispene i dystokigruppen ble valgt ut fra intensivavdelingen på dyresykehuset. De måtte vise et eller flere av følgende kliniske tegn: Fravær av abdominale kontraksjoner, tydelige tegn på fase to av fødselen og ruptur av fostermembraner uten forløsning av valp, føtal dystoki, føtalt stress (HF < 150/min) og føtal maserasjon, samt et maksimalt intervall på 12-16 timer mellom fødsel av siste valp og diagnosen.

Det ble utført evalueringer ved to tidspunkt: M1 - én time før fødsel i eutokigruppen og én time før keisersnitt i dystokigruppen, og M2 - én time etter fødsel i eutokigruppen og én time etter keisersnitt i dystokigruppen. De ble da tatt EKG og blodprøve fra *v. jugularis*. For måling av hormoner, deriblant P<sub>4</sub>, ble det brukt RIA.

### *Resultat*

I dystokigruppen var det en overvekt av tisper som veide under 4 kg (46%), mens 27% veide mellom 5-10 kg og 27% veide over 10 kg. I eutokigruppen var det derimot kun 17% som veide under 4 kg mens vektgruppene 5-10 kg og over 10 kg utgjorde 33% hver. Det var 50% primipare både blant tispene med dystoki og de med eutoki. Eutokigruppen hadde større kull enn dystokigruppen (gjennomsnitt på henholdsvis 5,5 og 2,84).

P<sub>4</sub>-konsentrasjonen var høyere i dystokigruppen enn i eutokigruppen (henholdsvis  $11,6 \pm 0,5$  og  $6,4 \pm 1,0$ ). P-verdien var 0,0005 og forskjellen mellom de to gruppene var derfor signifikant. Det var ingen signifikant forskjell i P<sub>4</sub>-nivået mellom M1-prøven og M2-prøven.

### *Diskusjon*

Studien fant høyere prevalens av dystoki hos miniatyrraser og små raser. Forfatterne påpeker at dystokigruppen besto av små raser og 50% primipare tisper, og en assosiasjon mellom paritet og rase kan derfor ha bidratt til dystoki. Det var også 50% primipare tisper i eutokigruppen, men disse var av større raser. Kullstørrelse var også mindre i dystokigruppen, mest sannsynlig siden den hovedsakelig besto av miniatyrraser og små raser. De kunne ikke påvise "single pup"-syndrom i studien, men det var hyppigere forekomst av dystoki hos de med mindre kull. Forfatterne skriver at den høyere P<sub>4</sub>-konsentrasjonen hos tispene med keisersnitt kan være årsaken til dystoki, men at PUI kan forekomme uten svikt i luteolysen.

### *Konklusjon*

Studien konkluderer med at høyere konsentrasjoner av P<sub>4</sub> under fødselstidspunktet er direkte involvert i dystoki.

## **6. Primary uterine inertia in four labrador bitches - Davidson (2011)**

### *Innledning*

Målet med studien var å se om utilstrekkelig luteolyse av corpus luteum kan være årsaken til dystoki, dette ved å måle P<sub>4</sub>-konsentrasjon. Forfatterne skriver at primær uterin inert (PUI) er antatt å være resultat av svikt i luteolysen, som har forårsaket persistent forhøyede P<sub>4</sub>-konsentrasjoner.

### *Materiale og metoder*

Data ble samlet inn over en 2-års periode. Fire labradortisper ble diagnostisert med PUI og valgt ut som kasus til artikkelen. Alle var undersøkt av veterinær og erklært frisk før paring. For å bestemme og bekrefte ovulasjon, optimal paringsdato og estimering av termindato ble det brukt vaginal cytologi, vaginoskopi og P<sub>4</sub>-konsentrasjon, og drektighet ble bekreftet med ultralyd ved dag 30-35. Tispene kom til valpekennel én uke før forventet fødsel, der daglig overvåkning ble utført inntil oppblokkingsfasen ved hjelp av tocodynamometer og føtal HF. Tocodynamometer overvåket uterine kontraksjoner, dette for å skille primær og sekundær uterin inert (SUI) ved eventuell dystoki. Når det kun var én dag igjen til forventet valping, ble tocodynamometri utført oftere. PUI ble definert som svikt i myometriale kontraksjoner ved termin (64-66 dager fra initiell stigning i P<sub>4</sub>-konsentrasjon). P<sub>4</sub>-konsentrasjonene ble undersøkt hos hver hund gjennom serumprøver som ble tatt ved tidspunktet diagnosen PUI ble stilt. P<sub>4</sub> ble målt med CLIA.

*Resultater*

Alle tispene hadde P<sub>4</sub>-konsentrasjon under 2 ng/ml (6,45 nmol/L) ved blodprøver tatt før keisersnitt. Resultatene er oppsummert i tabell 9.

*Tabell: 9 Oppsummering av data vedrørende fire labradortisper i Davidson (2011) sin studie*

| <b>Case nr.</b> | <b>Signalement og historikk</b>    | <b>Kullstr.</b> | <b>Hendelsesforløp</b>   | <b>P<sub>4</sub>-måling preoperativt</b> |
|-----------------|------------------------------------|-----------------|--|--|
| 1               | 4 år.<br>Hatt fire kull tidligere. | 2               | Akutt vaginal blødning på dag 65 i drektigheten. Fant HF kun på én valp.<br>Tok keisersnitt med én levende valp var levende og én dødfødt valp.  | 1,2 ng/mL<br>(3,9 nmol/L)                |
| 2               | 3 år.<br>Hatt ett kull tidligere.  | 7               | Redebygging i 18t ved dag 66 i drektigheten, men fødselen startet ikke.<br>Normal føtal HF. Ga kalsiumglukonat og oksytocin uten resultat. Tok keisersnitt, syv levende valper.                                  | 1,1 ng/mL<br>(3,5 nmol/L)                |
| 3               | 4 år.<br>Hatt to kull tidligere.   | 1               | Kun én valp som ble vurdert til normal størrelse ved dag 60. Ved fødsel var uterine kontraksjoner uregelmessig i styrke, karakter og antall. På dag 67 ble det oppdaget føtalt stress og keisersnitt ble utført. | 1,1 ng/mL<br>(3,5 nmol/L)                |
| 4               | 2 år.                              | 2               | Røntgen dag 61 viste to store foster. Ved  | 0,6 ng/mL                                |

|  |                          |  |   |              |
|--|--------------------------|--|---|--------------|
|  | Hatt ett kull tidligere. |  | termin ble ingen uterin aktivitet sett. Ble gitt kalsiumglukonat og oksytocin uten resultat. Tok keisersnitt, én levende og én dødfødt. | (1,9 nmol/L) |
|--|--------------------------|--|---|--------------|

### *Diskusjon*

Det har tidligere blitt antatt at drektighetslengden varierer ut ifra rase og kullstørrelse. I denne studien ble alle termindatoer kalkulert basert på datoen til den initielle P<sub>4</sub>-stigningen. Dette er den mest nøyaktige metoden for å beregne termindato og er dermed mindre variasjon i antatt drektighetslengde.

### *Konklusjon*

P<sub>4</sub>-konsentrasjonen må falle til under 2 ng/mL (6,45 nmol/L) for at fødsel kan starte. I denne casestudien foreslås det at utilstrekkelig luteolyse av CL ikke er den eneste mekanismen involvert i forlenget drektighet. PUI kan forekomme selv ved tilfredsstillende luteolyse ved termin, altså P<sub>4</sub>-konsentrasjon < 2ng/mL (6,45 nmol/L)



### Oppsummering resultater i litteraturstudien

De seks artiklene i litteraturstudien er sammenfattet i tabell 10.

Tabell 10: Sammenfatning av data fra de seks artiklene i litteraturstudien (antall, alder og vekt, rase, terskelverdi for P<sub>4</sub> og målemetode for P<sub>4</sub>)

| Studie                     | Antall                                  | Alder og vekt   | Rase  | Terskelverdi brukt på P <sub>4</sub>                           | Måle-metode |
|----------------------------|---|---|---|--|-------------|
| De Cramer & Nöthling, 2018 | 28 tisper                               | < 20kg  | 12 engelsk bulldog, 16 boerboel   | ≥ 15,8 nmol/L<br>≥ 8,7 nmol/L<br>< 8,7 nmol/L<br>< 3,18 nmol/L | RIA         |
| Nöthling et al., 2022      | 40 tisper                               | -   | 30 boerboel, 5 engelsk bulldog, 4 amerikansk bully og en labrador retriever | ≥ 15,8 nmol/L<br>≥ 8,7 nmol/L<br>< 8,7 nmol/L<br>< 3,18 nmol/L | CLIA        |
| Rota et al., 2015          | 51 tisper                               | -   | Ulike raser   | < 3,4 ng/ml<br>(< 11 nmol/L)                                   | CLIA        |
| Bergström et al., 2010     | 13 tisper (7 dystoki, 6 kontrollgruppe) | 2-7 år<br>Dystoki:<br>4,1 ± 1,8 år<br>Kontroll:<br>6,0 ± 0,9 år | Dystoki:<br>ulike raser<br>Kontroll:<br>beagler                             | Sammen-<br>ligner med<br>kontroll-<br>gruppen                  | RIA         |

|                     |                                     |                   |  |                              |      |
|---------------------|-------------------------------------|-------------------|--|------------------------------|------|
| Simões et al., 2016 | 28 tisper<br>(22 dystoki, 6 eutoki) | 2-5 år<br>2-24 kg | Ulike raser<br>Overvekt miniatyr og små raser med dystoki. | < 2 ng/ml<br>(< 6,45 nmol/L) | RIA  |
| Davidson, 2011      | 4 tisper<br>(dystoki)               | 2-4 år            | Labrador retriever   | < 2 ng/ml<br>(< 6,45 nmol/L) | CLIA |

## Del 2: Gjennomgang av kliniske kasus

### Materiale og metoder for gjennomgang av kliniske kasus

For gjennomgang av journaler har vi benyttet oss av journalsystemet Provet Cloud. Vi har søkt på diagnosekodene “dystoki”, “maternal dystoki” og “føtal dystoki” i tidsperioden juni 2020 t.o.m. september 2022. Vi har valgt studieenheten hund, mer spesifikt tisper. Vi har ekskludert andre arter enn hund, hannhund og tisper med eutoki. Ut fra journalene har vi hentet informasjon om rase, alder, årsak til dystoki, behandling, antall levendefødte og dødfødte valper og eventuelt P<sub>4</sub>-måling hos 57 tisper. Dette har vi sammenfattet og presentert i vedlegg 1.

Etttersom det ikke er standardprosedyre å måle P<sub>4</sub> ved dystoki ved NMBU veterinærhøgskolen, tok vi et initiativ for å få samlet inn flere P<sub>4</sub>-målinger fra tisper som kom inn til klinikken med dystoki. Dette ble gjennomført i tidsperioden februar 2022 t.o.m september 2022. Disse tispene er også inkludert i journalsøket.

### ***Datainnsamling***

For å få gjennomført P<sub>4</sub>-målinger informerte vi aktuelle ansatte på NMBU dyresykehuset smådyr. Dette via e-post fra veilederne, muntlig informasjon og strategisk plasserte plakater i klinikken. Informasjonen var: “Av alle tisper med dystoki som ankommer Dyresykehuset smådyr skal det tas 1ml venøst blod i serumglass til lagring i fryseren. Prøven skal faktureres eier”.

### ***Laboratoriearbeid***

Lagrede prøver ble sentrifugert for å ekstrahere serum. Dette ble sendt til Sentrallaboratoriet ved NMBU, der P<sub>4</sub> ble analysert med analysemetoden chemiluminescent immunoassay (CLIA).

### ***Statistikk***

Det er utført en one-sample t-test for å sammenligne P<sub>4</sub> hos tisper med dystoki mot en kontrollgruppe. Kontrollgruppen består av tisper med eutoki valgt ut fra artikkelen *Hormonal concentration in bitches with primary uterin inertia* (Bergström et al., 2010). Nullhypotesen for testen er: Serumprogesteron har sunket hos tispene med dystoki.

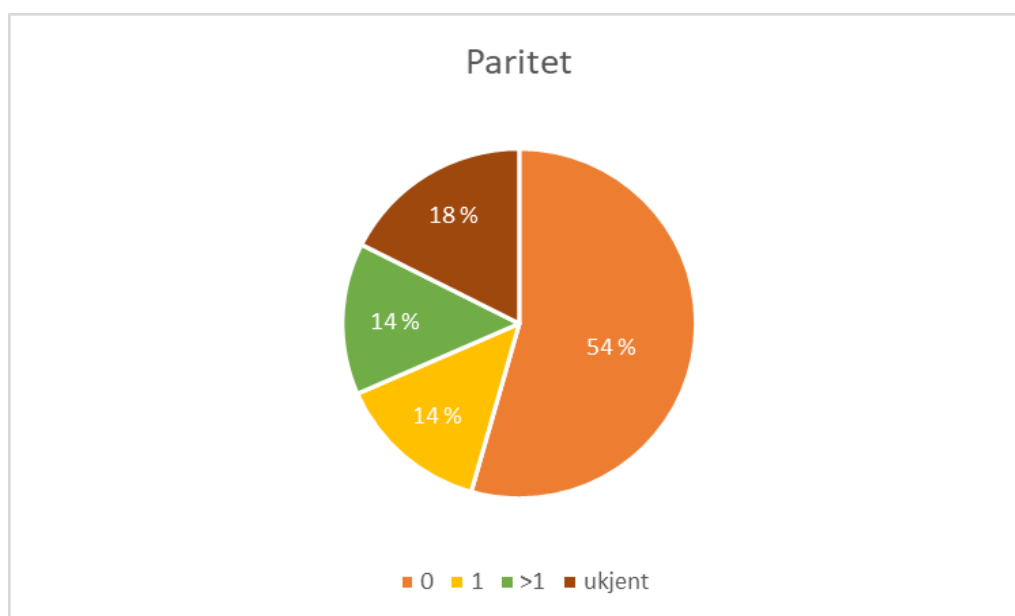
### **Resultater fra journaldata**

Resultater fra NMBU Dyresykehuset smådyr sine journaldata er presentert i vedlegg 1. Totalt 57 tisper er inkludert basert på inklusjonskriterier og gjeldende tidsperiode. Tispene var av 33 ulike raser i tillegg til blandingsraser, samt at én ikke hadde oppgitt rase. Labrador retriever utgjorde ti (18%) av tispene og seks (11%) var av blandingsrase. Totalt 16 (28%) av hundene

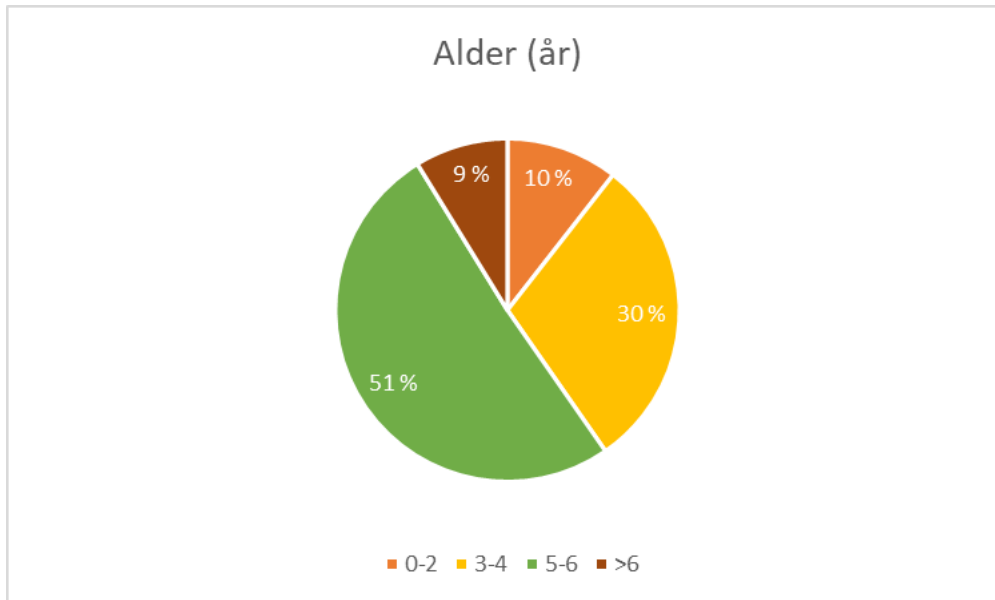
var av miniatyrrase eller små raser (eller blandingshund under 10 kg), og seks av disse var av miniatyrrase. Av tispene var to (4%) av brachycephal rase; én fransk bulldog og én boxer. Tre (5%) av tispene var drektige med én valp. Totalt 31 (54%) av tispene var primipare, mens 16 (28%) hadde hatt ett eller flere kull tidligere (figur 3). Åtte (14%) hadde ukjent paritet (figur 3). Tispene var i alderen 1-8 år med et gjennomsnitt på 4,7 år. Aldersfordelingen fremgår av figur 2. I aldersgruppen 5-6 år var det 29 (51%) tisper og i aldersgruppen 3-4 år var det 17 (30%) tisper.

Det ble utført keisersnitt på 37 av 57 (64%) tisper, hvorav seks hadde fått medisinsk behandling. Medisinsk behandling alene ble gitt til 14 (25%) tisper, og seks (10%) fikk ingen behandling.

Hos 18 (32%) av tispene var det målt temperaturfall før undersøkelsen ved NMBU Dyresykehuset smådyr. Det varierte hvor lenge i forveien dette opptrådte, fra et døgn før til én uke før. Hos fire av tispene med P<sub>4</sub>-måling var temperaturfall registrert. Det er viktig å merke seg at vi ikke har informasjon om det er utført temperaturmåling av alle tispene.



Figur 2: Aldersfordeling av tisper med dystoki hos NMBU Dyresykehuset smådyr



Figur 3: Paritet hos tisper med dystoki hos NMBU Dyresykehuset smådyr

### Resultater fra progesteronmålinger

Åtte (14%) av tispene fikk målt progesteron. Av disse fikk fem målingen gjort i perioden februar - september 2022. Tispenes presenteres i tabell 11 med drektighetslengde, fødselsindikatorer, P<sub>4</sub>-nivå og antall valper. Seks fikk utført keisersnitt etter måling av P<sub>4</sub> og for én av disse var alle valpene døde. For to av tispene ble det utført to P<sub>4</sub>-målinger av diagnostiske årsaker. Gjennomsnittlig P<sub>4</sub>-nivå for de åtte tispene er 3,36 nmol/L og standardavviket er 3,16. I tabell 12 presenteres resultatene fra disse tispene, samt data fra kontrollgruppen.

Kontrollgruppen er hentet fra artikkelen *Hormonal concentration in bitches with primary uterin inertia* (Bergström et al., 2010). Den består av seks friske beagler som fikk utført planlagt keisersnitt etter at det var registrert tegn til fødsel. Gjennomsnitt og standardavvik på disse målingene presenteres i tabell 12. Resultatet av t-testen fremgår av tabell 12. P-verdien er 0,7 og altså ikke signifikant (signifikansnivå: 0,05). En kan derfor ikke forkaste

nullhypotesen som sier at progesteron synker hos tisper med dystoki, dette da P<sub>4</sub> synker likt hos kontrollgruppen og dystokigruppen.

Utover et mulig temperaturfall hadde tre av åtte tisper ingen tegn til fødsel før ankomst til klinikken (tabell 11). To av disse viste tegn til systemisk sykdom (tisper nr. 48 og 56), mens én kom inn til klinikken ved forventet termin uten tegn til fødsel (tisper nr. 3). Sistnevnte ble sendt hjem etter besøket på grunn av høyt P<sub>4</sub>-nivå (>6,45 nmol/L), men kom tilbake to dager senere da det ble tatt en ny P<sub>4</sub>-måling. Hunden fikk da utført keisersnitt, og alle valpene var døde.

Tabell 11: Oversikt over åtte tisper med kjent P<sub>4</sub>-nivå (drektighetslengde, fødselsindikatorer P<sub>4</sub>-nivå i serum og antall valper). Design hentet fra Bergström et al., (2010)

| Hund nr. | Drektighetslengde             | Fødselsindikatorer |                         |              | P <sub>4</sub> i serum (nmol/L) | Antall valper                                 |
|----------|-------------------------------|--------------------|-------------------------|--------------|---------------------------------|---|
|          |                               | Temp. fall         | Fostervæske (>3t siden) | Grønn lochia |                                 |   |
| 3        | 65 og 67 dager (etter paring) | +                  | -                       | -            | 19 (dag 65-67)<br>7 (dag 67-69) | n=3<br>(3 døde med keisersnitt)               |
| 10       | 61 dager (etter inseminering) | -                  | -                       |              | 2                               | n=4<br>(1 dødfødt, 3 levende med keisersnitt) |

|           |                                     |                          |                       |   |    |   |
|-----------|-------------------------------------|--------------------------|-----------------------|---|----|---|
| <b>26</b> | 61 dager<br>(etter<br>inseminering) | +                        | +                     | + | 2  | n=4<br><br>(3 levende før med.<br>behandling, 1<br>levende med<br>keisersnitt)                                |
| <b>39</b> | 61-62 dager<br>(etter paring)       | +                        | +                     | - | 3  | n=7<br><br>(6 levende og 1<br>død etter med.<br>behandling)   |
| <b>48</b> | 59 dager<br>(etter<br>inseminering) | -                        | -                     | - | 2  | n=11<br><br>(5 levende og 1<br>død før med.<br>behandling, 4<br>levende og 1 død<br>etter med.<br>behandling) |
| <b>53</b> | 67 dager<br>(etter paring)          | -                        | -                     | + | 1  | n=1<br><br>(1 levende med<br>keisersnitt)   |
| <b>54</b> | 66 dager (etter<br>paring)          | +                        | +                     | - | 10 | n=4<br><br>(4 levende med<br>keisersnitt)   |
|           |                                     | (for én<br>uke<br>siden) | (for én uke<br>siden) |   |    |   |

|           |                            |   |   |   |                          |                                    |
|-----------|----------------------------|---|---|---|--------------------------|------------------------------------|
| <b>56</b> | 58 dager<br>(etter paring) | - | - | - | 5 (dag 58)<br>2 (dag 59) | n=7<br>(7 levende med keisersnitt) |
|-----------|----------------------------|---|---|---|--------------------------|------------------------------------|

Tabell 12: Sammenligning av progesteron hos tisper med dystoki og tisper med eutoki

(gjennomsnitt, standardavvik, målemetode for P<sub>4</sub>, rase, t-verdi og p-verdi)

|                           | <b>P<sub>4</sub>-verdier hos tisper med dystoki ved NMBU dyresykehuset smådyr (n=8)</b> | <b>P<sub>4</sub>-verdier hos kontrollgruppen (n=6)</b> |
|---------------------------|---|--|
| Gjennomsnitt              | 3,63 nmol/L   | 3,3 nmol/L   |
| Standardavvik             | 3,34  | 3,15   |
| Målemetode P <sub>4</sub> | CLIA  | RIA  |
| Rase                      | Fem av ulike raser og tre blandingsraser  | beagler  |
| One-sample t-test         | t-verdi: 0,40<br>p-verdi: 0,70  |  |



## **Diskusjon**

### **Progesteron**

I litteraturstudien varierer terskelverdien for P<sub>4</sub> peripartum fra 6,45 nmol/L (2ng/ml) til 15,8 nmol/L. I de fleste artikler er 6,45 nmol/L (2ng/ml) brukt som mål på en nærstående fødsel, men i to nyere artikler (De Cramer & Nöthling, 2018; Nöthling et al., 2022) oppgis andre terskelverdier, som nevnt i tabell 10. Fusi og Veronesi (2022) konkluderer med at nedgang i P<sub>4</sub>-konsentrasjon er til hjelp, og fra et klinisk standpunkt kan P<sub>4</sub> gi nyttig informasjon for å skille mellom eutoki og dystoki. De andre hormonene som er undersøkt har ikke vist seg å være et passende hjelpemiddel for å forutsi fødselsstart enda. Det konkluderes med at P<sub>4</sub> kan være en rask og nyttig biomarkør for å avgjøre om det skal initieres en obstetrisk intervensjon.

Vedvarende høye P<sub>4</sub>-konsentrasjoner er angitt som årsak til PUI, og spesielt ved små kull (Frehner et al., 2018). Dette kunne imidlertid ikke påvises i casestudien med fire labradorer der P<sub>4</sub>-konsentrasjonene var mellom 0,6 og 1,2 ng/ml (1,94-3,87 nmol/L) (Davidson, 2011). I en annen studie ble det vist lavere PGFM-konsentrasjon og høyere progesteron:PGFM-ratio hos tispene med PUI sammenlignet med kontrolltisper i første steg av fødsel (Bergström et al., 2010). I en studie av Tamminen et al. (2019) fant de også en høy progesteron:PGFM-ratio hos en av de undersøkte gruppene, men dette var hos tisper med elektivt keisersnitt. Studien konkluderer med at høy progesteron:PGFM-ratio indikerer at luteolysen enda ikke har inntrådt. En fellesnevner for de fleste studiene rundt problemstillingen er få inkluderte individer med lite variasjon i rase. Selv om Davidsons studie (2011) ikke påviste høy P<sub>4</sub>-konsentrasjon hos de fire labradorene som inngikk i undersøkelsen, er det vanskelig å trekke en konklusjon for en hel populasjon.

I våre målinger hadde 6 av 8 tisper P<sub>4</sub>-konsentrasjon under 6,45 nmol/L, det vil si et nivå under den hyppigst oppgitte grenseverdien. Vi kan dermed anta at de har hatt en adekvat luteolyse av CL og derfor kommet inn med andre årsaker til dystoki. Hos alle de åtte tispene ble obstetrisk intervensjon foretatt, enten i form av keisersnitt, medisinsk behandling eller en kombinasjon. Det ble utført keisersnitt på de to hundene med P<sub>4</sub>-konsentrasjon over 6,45 nmol/L; hos den ene var det kun døde valper, mens den andre hadde kun levende. Hos de seks tispene med P<sub>4</sub>-nivå under 6,45 nmol/L var det maks 1-2 dødfødte per kull. Dette er få individer å basere en konklusjon på, men antyder allikevel at hunder med markert nedgang i P<sub>4</sub>-konsentrasjon trolig har valper som er klare for fødsel, og dermed sannsynligvis kan forløses ved hjelp av keisersnitt.

At 2 av 8 tisper hadde høyt progesteron ved fødsel (7 nmol/L og 10 nmol/L) kan tyde på inadekvat luteolyse av CL. Klinisk betydning av dette kan diskuteres, da hunden som hadde høyest P<sub>4</sub>-konsentrasjon (10 nmol/L) av alle våre målinger fikk fire levendefødte valper ved keisersnitt. Det er viktig å merke seg at denne tispas kom inn på grunn av systemisk sykdom og ikke tegn på dystoki. Det blir konkludert i flere studier at P<sub>4</sub>-måling kan være til hjelp for å avgjøre om keisersnitt er trygt. Studien til Rota et al. (2015) konkluderer at keisersnitt er sikkert å utføre på en tisper med progesteron under 11 nmol/L om CLIA anvendes som målemetode, noe vi har gjort i våre målinger. Studien indikerer at valpene er modne ved P<sub>4</sub>-konsentrasjon under 11 nmol/L. Vi fant derimot at den andre hunden med verdi over 6,45 nmol/L kun fikk døde valper med keisersnitt. Hundens P<sub>4</sub>-verdi var 19 nmol/L på dag 65-67 i drektigheten, og ved tidspunkt for keisersnitt 67-69 dager ut i drektigheten lå nivået på 7 nmol/L. Hunden hadde hatt et temperaturfall i forkant, men det var ingen andre tegn på en forestående fødsel. I dette tilfellet kan det diskuteres om P<sub>4</sub>-målingen i seg selv indikerte hvor

modne valpene var, og dermed bekrefte tidligere studier som mener det er tvilsomt å kun stole på P<sub>4</sub>-målingen i seg selv.

### **Ulike målemetoder**

Det benyttes ulike kvantifiseringsmetoder for å måle konsentrasjonen av P<sub>4</sub>. I våre målinger har serumprøvene blitt sendt til Sentrallaboratoriet som benytter CLIA. Dersom RIA og CLIA sammenlignes, har det blitt målt en signifikant høyere P<sub>4</sub>-verdi ved CLIA enn RIA, med en gjennomsnittlig forskjell på 0,69 ng/mL (Rota et al., 2015). Studien av Gloria et al., (2018) kom også frem til at CLIA viser høyere verdier enn RIA. Med tanke på at artiklene i vår litteraturstudie har benyttet seg av ulike målemetoder, er dette noe vi må ta med i betraktningen når vi skal tolke resultatene. Bergström et al. (2010), De Cramer og Nöthling. (2018) og Simões et al. (2016) har brukt RIA, mens Rota et al. (2015), Nöthling et al. (2022) og Davidson (2011) har brukt CLIA. Terskelverdiene brukt i de ulike artiklene presenteres i tabell 10. Det er verdt å merke seg at kontrollgruppen har brukt RIA som målemetode, mens våre resultater er målt med CLIA. Det var ingen signifikant forskjell i gjennomsnittet av P<sub>4</sub>-konsentrasjon mellom vår gruppe med dystokitisper og kontrollgruppen etter utført one-sample t-test. Ut fra flere studier vil måling ved bruk av CLIA gi høyere verdier sammenlignet ved bruk av RIA, men det er vanskelig å si om dette har hatt en reell påvirkning på våre resultat da vi ikke har påvist en signifikant forskjell mellom dystokigruppen og kontrollgruppen. En forutsetning for at kunne stole på t-testen er en normalfordeling av verdiene, og i vårt tilfelle er det svært få individer å utføre en slik test på. Dermed er det knyttet usikkerhet til våre resultater.

## **Årsaker til dystoki**

I litteraturen beskrives ulike årsaker til dystoki og ulike risikofaktorer. Basert på dette har vi undersøkt følgende faktorer: Tispas rase, paritet og alder, samt antall valper i kullet.

### **Rase**

Noen artikler i litteraturstudien inkluderer kun én eller noen få raser, mens andre inkluderer et randomisert utvalg av hunder. Simões et al. (2016) konkluderer med at miniatyraser og små raser utgjør en overvekt i dystokigruppen sammenlignet med eutokigruppen. Både Rota et al. (2015) og Bergström et al. (2010) hadde flere ulike raser og har ikke spesifisert hvilke de har inkludert i studiene. Tre av seks artikler har ikke omtalt rase som årsak til dystoki (Davidson, 2011; De Cramer & Nöthling, 2018; Nöthling et al., 2022).

Flere studier har påvist en sammenheng mellom dystoki og rase. Miniatyraser og små raser er oppgitt å ha en høyere risiko for dystoki (Münnich & Küchenmeister, 2009; Simões et al., 2016), tilsvarende som hos brachycephale raser (Jutkowitz, 2005). Vi kan ikke se en slik trend i vårt datasett, da hunder under 10 kg kun utgjør cirka 31%.

Vårt materiale (journaldata) viser en overvekt av rasene labrador retriever og blandingshunder (henholdsvis 17% og 11%). Disse resultatene kan skyldes seleksjonsbias ved at hundene som har kommet inn til NMBU Dyresykehuset smådyr ikke gjenspeiler den norske hundepopulasjonen. Geografisk nærhet til klinikken vil spille en rolle, og dermed vil rasene som er vanligst i området risikere å bli overrepresenterte. I tillegg er det stor variasjon i totalantallet hunder innenfor en rase, og vanlige raser vil derfor fremstå som overrepresenterte. Labrador retriever er en av de vanligste hunderasene i Norge (NKK, 2022). I Jutkowitz sin artikkel (2005) beskrives også en overrepresentasjon av golden retriever,

labrador retriever og schæferhund. Dette kobles til rasenes popularitet, noe som er naturlig å anta er en medvirkende årsak til våre resultat.

Kun 18% av tispene i vårt materiale var av en rase som kan defineres som miniatyrrase (<5 kg) eller liten rase (5-10 kg), og kun 4% var brachycephale. Begge disse gruppene korreleres med dystoki i litteraturen (Jutkowitz, 2005). En av faktorene som foreslås er obstruksjon som følge av misforhold mellom valpens størrelse og tispas anatomi, noe som kan lede til en SUI eller utmattelse av uterus (Pretzer, 2008). Årsaken til at få brachycephale og små raser kommer til klinikken, kan skyldes lav forekomst av disse rasene i området. En annen mulig forklaring kan være at enkelte eiere med typiske “problemraser” planlegger keisersnitt og derfor besøker klinikker som tilbyr dette. I følge Norsk Bulldog klubb fødte under 20% av fransk bulldogtisper og under 10% av engelsk bulldog naturlig i 2015. Av keisersnittene på disse rasene var omtrent 25% og 20% på henholdsvis fransk bulldog og engelsk bulldog planlagt (NBK, 2022).

### **Antall valper**

“Single pup”-drekthet er funnet å øke risikoen for dystoki (Smith, 2012). I Münnich og Küchenmeisters studie (2009) hadde 21,5% av tispene med dystoki en kullstørrelse på 1-2 valper, mens Hollinshead og Hanlon (2017) fant at 83% av alle dystokier med 1-2 valper resulterte i keisersnitt. En teori er at fødselen ikke vil initieres som normalt ved liten kullstørrelse (Cornelius et al., 2019).

Artiklene som inngår i litteraturstudien kan ikke påvise en sammenheng mellom kullstørrelse og dystoki, men det er viktig å merke seg at “single pup”-drektheter er ekskludert i flere (De

Cramer & Nöthling, 2018; Nöthling et al., 2022). Vi har heller ikke funnet en sammenheng i vårt materiale. Vi kan dermed ikke bekrefte eller avkrefte “single pup”-syndrom i vår studie.

## **Alder**

Våre journaldata viser en tydelig trend der 81% av tispene med dystoki er i aldersgruppen 3-6 år (figur 2). Tisper over 6 år utgjorde kun 11% av vår studiepopulasjon. I Bergström et al. sin artikkel (2010) fant de en gjennomsnittlig alder på 4,1 år hos tisper med dystoki, der tisper med dystoki i gjennomsnitt var 1,9 år yngre enn kontrollgruppen. I studiene til Simões et al. (2016) og Davidson (2011) hadde tispene med dystoki en alder på henholdsvis 2-5 år og 2-4 år (tabell 10). I to av artiklene i litteraturstudien hadde de ikke spesifisert aldersgruppen og vi kan derfor ikke konkludere noe basert på disse.

Flere tidligere studier har vist en økt risiko for dystoki hos eldre tisper (Bergström et al., 2006; Cornelius et al., 2019; Münnich & Küchenmeister, 2009; O'Neill et al., 2017). Vi kan ikke konkludere med det samme i våre resultat, selv om vi observerer en overvekt i aldersgruppen 3-6 år. Det er i denne alderen de fleste tisper normalt er avlsdyr, og derfor vil de fleste drektige tisper befinne seg i denne aldersgruppen. Basert på resultatene kan det ikke konkluderes med at tisper på 3-6 år har større risiko for dystoki enn tisper i andre aldre. Vi mangler data for totalt antall drektigheter og aldersfordelingen blant tisper generelt. Derfor har vi heller ikke grunnlag for å sammenligne totalt antall dystokier i en aldersgruppe.

## **Paritet**

Det er en overvekt av primipare tisper i vårt materiale i forhold til antall pluripare (henholdsvis 54% og 28%). Kun én av de primipare tispene var eldre enn seks år, noe som er nevnt som en risikofaktor for utvikling av dystoki (tabell 2). I Simões et al. sin studie (2016) var 50% av tispene i både dystokigruppen og eutokigruppen primipare. Gruppene var allikevel ulike ved at dystokigruppen hadde overvekt av små raser, mens de fleste i eutokigruppen var av større raser. Videre var de primipare tispene i dystokigruppen gjennomsnittlig yngre enn i eutokigruppen.

## **Temperaturfall**

Temperaturfall før fødsel har lenge blitt brukt som en indikator for nært forestående fødsel. I litteraturen er det oppgitt at fallet kan ha store variasjoner og derfor ikke alene kan predikere nøyaktig når fødselen vil skje, men at det kan brukes som en indikasjon (Nöthling et al., 2022; Runcan & Coutinho da Silva, 2018). Bergstrøm et al. (2010) bruker temperaturfall som en indikator på fødsel. Dette var et inklusjonskriterium i studien, og derfor viste også samtlige tisper dette fallet. De andre artiklene vi har lest, har ikke hatt fall i temperatur som fokus. NMBU anbefaler å måle temperatur tre ganger daglig siste uken før forventet valping (Rootwelt, 2022).

I våre journaldata varierer det om tispene har hatt temperaturfall, og når dette eventuelt hadde skjedd; fra ingen nedgang i temperatur til opptil en uke i forveien. Individuelle forskjeller og om eier har klart å fange opp et eventuelt fall kan ha påvirket resultatene. Det er heller ikke sikkert at alle eierne hadde målt temperaturen. Oppsummert kan temperaturen være et nyttig hjelpemiddel for å si om tisper er nær valping, men en må være oppmerksom på en stor variasjon og at temperatur alene ikke kan brukes som indikator for nærstående fødsel.

## **Begrensninger og generaliserbarhet**

En viktig begrensning i studien er det lave antallet progesteronprøver vi har samlet fra NMBU Dyresykehuset smådyr. Det kommer i utgangspunktet relativt få tisper med dystoki inn til klinikken, og i flere tilfeller har det ikke blitt tatt ut serum for analyse. Suboptimal kommunikasjon og utfordringer for å få gjennomført prøvetakning i en hektisk klinikk situasjon kan ha vært medvirkende årsaksfaktorer. P<sub>4</sub>-måling er ikke en vanlig prosedyre ved dystoki på klinikken, og det har derfor vært få P<sub>4</sub>-resultater å finne ved søk i journalene bakover i tid.

Et lite studieutvalg svekker den eksterne validiteten i studien. I tillegg reflekterer ikke nødvendigvis tispenes signalement den norske hundepopulasjonen, ettersom det i stor grad påvirkes av type hunder i nærheten av NMBU Dyresykehuset smådyr. Dette gjør at konklusjonene i studien ikke med sikkerhet er gyldige referansepopulasjonen, som er drektige tisper i Norge.

Begrensninger i litteraturstudien gjør det vanskelig å trekke konklusjoner gjeldende for en større populasjon. Det er brukt et begrenset antall raser i flere av studiene. I tillegg er flere av dem utført på en måte som er lite gjennomførbart i normal klinisk praksis, for eksempel med innleggelse flere dager i forveien av forventet fødselstidspunkt og hyppige blodprøver (De Cramer & Nöthling, 2018; Nöthling et al., 2022). Dette kan være stressende for tisper og potensielt ha en innvirkning på fødselen og eventuelt dystoki. Mangelen på store, randomiserte studier gjør det vanskelig å trekke konklusjoner om korrelasjon mellom alder/rase/paritet og dystoki. Årsaken kan være manglende finansiering til slike studier og utfordringer ved overføring av resultatene til en klinisk setting.



## **Konklusjon**

Våre studier tyder på at et lavt progesteronnivå kan brukes som indikasjon til å ta keisersnitt ved dystoki, da dette tilsier at valpene er modne og klare til å forløses. Vi kan derimot ikke si om en tisper med høyt progesteronnivå peripartum har dystoki eller ikke, og heller ikke om valpene er fullgåtte. Det må være andre indikasjoner til grunn for å gi diagnosen dystoki enn et nivå over eller under en terskelverdi. Det er store begrensninger i vår studie med få undersøkte individer både fra NMBU dyresykehuset smådyr og fra litteraturstudien. Det må flere studier til før en kan si noe sikkert om progesteronets nytteverdi som indikator for fødselstidspunkt.

## **Takk til bidragsyttere**

Vi vil rette en stor takk til våre veiledere, Vibeke Rootwelt og Øyvind Stigen. De har gjennom hele perioden bidratt med konstruktive innspill og imponerende fagkunnskap. Vi har satt stor pris på hyppige møter og motiverende ord underveis i oppgaveskrivingen. En stor takk rettes også til Ingrid Toftaker for hjelp med statistikk og oppbygningen av oppgaven, og til Universitetsbiblioteket Veterinærhøgskolen for hjelp med litteratursøk.

## **Summary**

*Title:* Progesterone Levels in Serum at Term in Bitches With Dystocia

*Authors:* Ellen Jorshammar, Vårin Sæbø and Tonje Vullum

*Supervisors:* Vibeke Rootwelt and Øyvind Stigen, Department of Companion Animal Clinical Sciences

Dystocia is frequently registered in bitches, but there is still lack of knowledge regarding normal parturition and the hormonal changes during whelping. Progesterone is important during gestation and whelping, but the exact mechanism is uncertain.

The aim of this study was to investigate changes in serum progesterone concentrations in bitches with dystocia and eutocia peripartum, to investigate whether progesterone can be used as a parameter for the maturity of the pups – and therefore timing of parturition. We collected information from the university's journal system and conducted a systematic review of six articles.

There was a tendency of overrepresentation of small and brachycephalic breeds in the dystocic bitches in the systematic review. Furthermore, litter size seems associated to dystocia, but no correlations were found between dystocia and age or parity.

There was no significant difference between the bitches with dystocia and eutocia regarding progesterone level. However, a significant difference was found in two of the six articles in our systematic review. The articles state different cut off values to predict onset of parturition. Whether or not serum progesterone concentration in the peripartum bitch can be used as a marker for time of parturition, cannot be concluded in this study due to its limitations.

## Referanser

- Concannon, P. W., England, G. & Verstegen, J. (2001). *Recent advances in small animal reproduction*. Canine pregnancy: predicting parturition and timing events of gestation. Ithaca, New York, USA: International veterinary information service.
- Concannon, P. W., Powers, M. E., Holder, W. & Hansel, W. (1977). Pregnancy and parturition in the bitch. *Biology of Reproduction*, 16 (4): 517-26.
- Concannon, P. W., Dillingham, L. & Spitz, I. M. (1988). Effects of the antiprogestin RU486 on progesterone-dependent uterine development and bioassay of progestational activity in estrogen-primed immature female dogs. *Acta Endocrinologica*, 118 (3): 389-98.
- Concannon, P. W. (1989). Induction of fertile oestrus in anoestrous dogs by constant infusion of GnRH agonist. *Journal of Reproduction & Fertility - Supplement*, 39: 149-60.
- Cornelius, A. J., Moxon, R., Russenberger, J., Havlena, B. & Cheong, S. H. (2019). Identifying risk factors for canine dystocia and stillbirths. *Theriogenology*, 128: 201-206.
- Davidson, A. P. (2001). Uterine and fetal monitoring in the bitch. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 31 (2): 305-13. doi: 10.1016/s0195-5616(01)50207-7.
- Davidson, A. P. (2011). Primary uterine inertia in four labrador bitches. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47 (2): 83-8.
- De Cramer, K. G. M. & Nöthling, J. O. (2018). The precision of predicting the time of onset of parturition in the bitch using the level of progesterone in plasma during the preparturient period. *Theriogenology*, 107: 211-218.
- De Cramer, K. G. M. & Nöthling, J. O. (2018). The precision of predicting the time of onset of parturition in the bitch using the level of progesterone in plasma during the preparturient period. *Theriogenology*, 107: 211-218.

- Feldman, E. & Nelson, R. (1987). *Canine and feline endocrinology and reproduction*. Breeding, pregnancy and parturition. Philadelphia: W.B. Saunders company.
- Ferguson, J. K. W. (1941). A study of the motility of the intact uterus at term. *Surgery Gynecology, and Obstetrics*, 73 (3): 359-366.
- Frehner, B. L., Reichler, I. M., Keller, S., Goericke-Pesch, S. & Balogh, O. (2018). Blood calcium, glucose and haematology profiles of parturient bitches diagnosed with uterine inertia or obstructive dystocia. *Reproduction in Domestic Animals*, 53 (3): 680-687.
- Fusi, J. & Veronesi, M. C. (2022). Canine parturition: what is known about the hormonal setting? *Domestic Animal Endocrinology*, 78: 106687.
- Gloria, A., Contri, A., Carluccio, A. & Robbe, D. (2018). Blood periovulatory progesterone quantification using different techniques in the dog. *Animal Reproduction Science*, 192: 179-184.
- Graf, K. J. (1978). Serum oestrogen, progesterone and prolactin concentrations in cyclic, pregnant and lactating beagle dogs. *Journal of Reproduction & Fertility*, 52 (1): 9-14.
- Günzel-Apel, A. R., Zabel, S., Bunck, C. F., Dieleman, S. J., Einspanier, A. & Hoppen, H. O. (2006). Concentrations of progesterone, prolactin and relaxin in the luteal phase and pregnancy in normal and short-cycling German Shepherd dogs. *Theriogenology*, 66 (6-7): 1431-5.
- Hollinshead, F. & Hanlon, D. W. (2017). Factors affecting the reproductive performance of bitches: A prospective cohort study involving 1203 inseminations with fresh and frozen semen. *Theriogenology*, 101: 62-72.
- Humm, K. R., Adamantos, S. E., Benigni, L., Armitage-Chan, E. A., Brockman, D. J. & Chan, D. L. (2010). Uterine rupture and septic peritonitis following dystocia and

- assisted delivery in a Great Dane bitch. *J Am Anim Hosp Assoc*, 46 (5): 353-7. doi: 10.5326/0460353.
- Johnston, S., Kustritz, M. & Olson, P. (2001). Canine pregnancy. *Canine and feline theriogenology*.
- Jutkowitz, L. A. (2005). Reproductive emergencies. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 35 (2): 397-420, vii.
- Kim, Y., Travis, A. J. & Meyers-Wallen, V. N. (2007). Parturition prediction and timing of canine pregnancy. *Theriogenology*, 68 (8): 1177-82.
- Legemiddelhåndboka, N. (2017). *Hypokalsemi*. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/T23.3.9/Hypokalsemi> (lest 27.10.2022).
- Mir, F., Billault, C., Fontaine, E., Sendra, J. & Fontbonne, A. (2011). Estimated pregnancy length from ovulation to parturition in the bitch and its influencing factors: a retrospective study in 162 pregnancies. *Reproduction in Domestic Animals*, 46 (6): 994-8.
- Münnich, A. & Küchenmeister, U. (2009). Dystocia in numbers - evidence-based parameters for intervention in the dog: causes for dystocia and treatment recommendations. *Reproduction in Domestic Animals*, 44 Suppl 2: 141-7.
- NBK. (2022). *Fødselsprosjekt*: Norsk Bulldog Klubb Tilgjengelig fra: <https://www.norskbulldogklubb.net/helse/fodselsprosjekt/> (lest 13.10.2022).
- NKK. (2022). *Enorm økning av registrerte hunder*: Norsk Kennel Klub. Tilgjengelig fra: <https://www.nkk.no/aktuelt/enorm-okning-av-registrerte-hunder-article200174-985.html> (lest 13.10.2022).
- Nohr, B., Hoffmann, B. & Steinetz, B. E. (1993). Investigation of the endocrine control of parturition in the dog by application of an antigestagen. *Journal of Reproduction & Fertility - Supplement*, 47: 542-3.

- Nöthling, J. O. & De Cramer, K. G. M. (2018). Comparing the values of progesterone in the blood of bitches as measured with a chemiluminescence immunoassay and a radioimmunoassay. *Reproduction in Domestic Animals*, 53 (5): 1136-1141.
- Nöthling, J. O., Joonè, C. J. & De Cramer, K. G. M. (2022). Use of serum progesterone and prostaglandin F<sub>2α</sub> metabolite levels to predict onset of parturition in the bitch. *Reprod Domest Anim*, 57 (6): 635-42.
- O'Neill, D. G., O'Sullivan, A. M., Manson, E. A., Church, D. B., Boag, A. K., McGreevy, P. D. & Brodbelt, D. C. (2017). Canine dystocia in 50 UK first-opinion emergency care veterinary practices: prevalence and risk factors. *Veterinary Record*, 181 (4): 88.
- Onclin, K. & Verstegen, J. P. (1997). Secretion patterns of plasma prolactin and progesterone in pregnant compared with nonpregnant dioestrous beagle bitches. *Journal of Reproduction & Fertility - Supplement*, 51: 203-8.
- Pretzer, S. D. (2008). Medical management of canine and feline dystocia. *Theriogenology*, 70 (3): 332-6.
- Rootwelt, V. (2022). *Utkast fordypningsoppgave* (E-post til Tonje Vullum, Ellen Jorshammar, Vårin Sæbø 18.09.2022).
- Rossen, J., Eggebø, T. M., Ellingsen, L., Bernitz, S. & Røe, K. (2020). *Stimulering av rier*. Den norske legeforeningen. Tilgjengelig fra: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodselskjelp/stimulering-av-rier/> (lest 04.11.2022).
- Rota, A., Charles, C., Starvaggi Cucuzza, A. & Pregel, P. (2015). Diagnostic Efficacy of a Single Progesterone Determination to Assess Full-Term Pregnancy in the Bitch. *Reproduction in Domestic Animals*, 50 (6): 1028-31.
- Royal Canin. *Lær mer om flotte raser*. Tilgjengelig fra: <https://www.royalcanin.com/no/dogs/breeds/breed->

[library?fbclid=IwAR3W9O7pcuGxYt1heXRA6ptaUcXPQm757gs6ld0pDxWxusXoOC7XUbi9V2U](https://www.sentrallaboratoriet.no/library?fbclid=IwAR3W9O7pcuGxYt1heXRA6ptaUcXPQm757gs6ld0pDxWxusXoOC7XUbi9V2U) (lest 13.10.2022).

- Runcan, E. E. & Coutinho da Silva, M. A. (2018). Whelping and Dystocia: Maximizing Success of Medical Management. *Topics in Companion Animal Medicine*, 33 (1): 12-16.
- Sentrallaboratoriet. (2015). *Progesteron (Prog)*. Sentrallaboratoriet. Tilgjengelig fra: <https://www.sentrallaboratoriet.no/progesteron-prog-2/> (lest 15.09.2022).
- Sentrallaboratoriet. (2022a). *Faktorer for omregning fra SI-enheter til gamle enheter*: Sentrallaboratoriet. Tilgjengelig fra: <https://www.sentrallaboratoriet.no/faktorer-for-omregning-fra-si-enheter-til-gamle-enheter/> (lest 16.09.2022).
- Sentrallaboratoriet. (2022b). *Spørsmål om progesteron* (E-post til Tonje Vullum 13.10.2022).
- Simões, C. R., Vassalo, F. G., Lourenco, M. L., de Souza, F. F., Oba, E., Sudano, M. J. & Prestes, N. C. (2016). Hormonal, Electrolytic, and Electrocardiographic Evaluations in Bitches With Eutocia and Dystocia. *Topics in Companion Animal Medicine*, 31 (4): 125-29.
- Sjaastad, O., Sand, O. & Hove, K. (2016). *Physiology of domestic animals*. 3rd edition utg. Scandinavian veterinary press.
- Smith, F. O. (2012). Guide to emergency interception during parturition in the dog and cat. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 42 (3): 489-99, vi.
- Tamminen, T., Sahlin, L., Masironi-Malm, B., Dahlbom, M., Katila, T., Taponen, J. & Laitinen-Vapaavuori, O. (2019). Expression of uterine oxytocin receptors and blood progesterone, 13,14-dihydro-15-Keto-Prostaglandin F<sub>2α</sub>, and ionized calcium levels in dystocic bitches. *Theriogenology*, 135: 38-45.
- Veronesi, M. C., Battocchio, M., Marinelli, L., Faustini, M., Kindahl, H. & Cairoli, F. (2002). Correlations among body temperature, plasma progesterone, cortisol and

prostaglandin F2alpha of the periparturient bitch. *Journal of Veterinary Medicine - Series A*, 49 (5): 264-8.

Zhuk, S. I. & Shchurevska, O. D. (2020). Maternal psychosocial stress and labor dystocia. *Wiad Lek*, 73 (7): 1334-1338.



## Vedlegg

| <b>Vedlegg 1: Journaldata fra tisper med dystoki presentert til NMBU Dyresykehuset smådyr</b> |                             |              |                       |   |                            |                               |                                   |
|---|-----------------------------|--------------|-----------------------|---|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Hund nr.</b>   | <b>Rase</b>                 | <b>Alder</b> | <b>Tidligere kull</b> | <b>Anamnese</b>   | <b>Progesteron i serum</b> | <b>Forløp og fødselshjelp</b> | <b>Antall valper</b>              |
| <b>1</b>  | West highland white terrier | 5 år         | 0                     | Dag 63 siden inseminering.<br>Temperaturfall for 2d siden, normal ved ankomst. Hatt noen kontraksjoner for ca. 7t siden, “vannet gikk” for ca. 4t siden, ikke skjedd noe etterpå. | –                          | Keisersnitt                   | Totalt 1<br><br>1 med keisersnitt |
| <b>2</b>  | Finsk støver                | 5 år         | 0                     | Fødselen startet kvelden før, har født ni valper hjemme (siste for  | –                          | Oksytocin x3                  | Totalt 10<br><br>9 født hjemme    |

|          |                      |      |   |   |  |             |   |
|----------|----------------------|------|---|---|--|-------------|---|
|          |                      |      |   | <p>cirka 6t siden), svake veer siden dette. Født en valp i bilen på vei til klinikken. Røntgen har vist 10 valper.</p>  |  |             | <p>(levende), 1 født på klinikken (dødfødt)</p>       |
| <b>3</b> | Finsk støver         | 6 år | 0 | <p>Dag 65-67 fra paring. Stabil temperatur på 37,9 °C siste to dager unntatt en måling på 37,1 °C. Målt P<sub>4</sub> og sendt hjem på grunn av høy verdi. Kommer inn to dager senere for keisersnitt på grunn av ingen tegn på fødsel.</p> | <p>19 nmol/L<br/>(dag 65-67 fra paring)<br/><br/>7 nmol/L<br/>pre. op. dag<br/>67-69</p> | Keisersnitt | <p>Totalt 3<br/><br/>3 med keisersnitt (dødfødte)</p> |
| <b>4</b> | Welsh corgi cardigan | 6 år | 0 | <p>Dag 58 siden inseminering. Vannet gikk for 2t siden, etter dette uregelmessige og svake pressveer</p>  | –  | Keisersnitt | <p>Totalt 6<br/><br/>6 med keisersnitt (levende)</p>  |

|          |                         |      |   |  |   |   |  |
|----------|-------------------------|------|---|--|---|---|--|
|          |                         |      |   | uten at det har kommet noen valper.  |   |   |  |
| <b>5</b> | Welsh corgi<br>cardigan | 5 år | 2 | Dag 58 fra paring. Friskt blod fra vulva tidligere på dagen, grønnlig utflod noe senere. Ingen tegn på fødsel.   | – | Keisersnitt                                     | Totalt 10<br><br>10 med keisersnitt<br><br>(levende)   |
| <b>6</b> | Welsh corgi<br>cardigan | 6 år | ? | Dag 64 siden inseminering. Pest i to dager, aktiv fødsel startet for 7 timer siden. Har født en dødfødt valp og en levende, men slapp valp for 5 timer siden. Har stoppet opp og kommet brungrønn væske. | – | Ultralyd viser at det ikke er noen valper igjen | Totalt 2<br><br>2 født hjemme (1 død, en levende)      |
| <b>7</b> | Australsk<br>shepherd   | 8 år | 1 | Dag 62 siden paring. Født tre valper, har deretter presset mye uten  | – | Oksytocin x3                                    | Totalt 6<br><br>3 før med. behandling<br><br>(levende) |

|           |         |      |   |  |          |   |   |
|-----------|---------|------|---|--|----------|---|---|
|           |         |      |   | at det har kommet noen valp.   |          |   | 3 etter med.<br>behandling (levende,<br>men én dør etterpå)   |
| <b>8</b>  | Pointer | 5 år | 0 | Dag 61 siden inseminering. Født tre valper hjemme, fødselen stoppet opp noen timer. Født en dødfødt og misdannet valp på vei til klinikken. Røntgen tidligere har vist 6 valper. | –        | Oksytocin x1,<br>sent hjem etter dette og ikke tatt kontakt igjen | Totalt 6?<br>3 født hjemme (levende), 1 født i bilen (dødfødt og misdannet), 2 født hjemme (levende?) |
| <b>9</b>  | Pointer | 5 år | 0 | Dag 63. Fødselen startet for 16 timer siden, grønn utflod for ca. 3 timer siden.   | –        | Keisersnitt   | Totalt 6<br>6 med keisersnitt   |
| <b>10</b> | Pointer | 5 år | ? | Dag 61 etter inseminering. Født én dødfødt valp for 6-7t siden, har fått oksytocin hos annen veterinær x2.   | 2 nmol/L | Keisersnitt   | Totalt 4<br>1 hjemme (dødfødt),<br>3 med keisersnitt  |

|           |                          |      |   |   |   |             |   |
|-----------|--------------------------|------|---|---|---|-------------|---|
|           |                          |      |   | Ingen tegn til rier, men rtg. viser tre valper igjen.   |   |             | (levende)   |
| <b>11</b> | Papillon                 | 6 år | ? | Grønn utflod for 15min siden.   | – | Keisersnitt | Totalt 5<br>5 med keisersnitt<br>(levende)                          |
| <b>12</b> | Malteser                 | 4 år | 0 | Kontraksjoner i 4 timer, blankt slim fra vulva.   | – | Keisersnitt | Totalt 2<br>2 med keisersnitt<br>(levende)                          |
| <b>13</b> | Engelsk springer spaniel | 5 år | 0 | Inseminert. Temperaturfall dagen før, urolig i natt. Tydelige pressveer ila. natten. Født én valp med eiers assistanse for 5t siden. Ikke kommet noen valper siden dette, ingen pressveer, men urolig. Kommet en klump med brun væske/slim. | – | Keisersnitt | Totalt 2<br>1 født hjemme<br>(levende), 1 med keisersnitt (levende) |

|           |                        |      |   |  |   |                         |  |
|-----------|------------------------|------|---|--|---|-------------------------|--|
| <b>14</b> | Vorsterhund            | 4 år |   | Dag 61 basert på progesteronmåling. Ingen tegn til fødsel, hoven i bakbena. Kommer tilbake 2d senere for keisersnitt, fortsatt ingen tegn på fødsel.         | – | Keisersnitt             | Totalt 15<br>15 med keisersnitt<br>(levende)                             |
| <b>15</b> | Chihuahua<br>langhåret | 1 år | 0 | Dag 62 siden paring. Dødfødt valp hjemme og pressveene har stoppet opp.  | – |                         | Totalt 4<br>1 født hjemme<br>(dødfødt), 3 født på<br>klinikken (levende) |
| <b>16</b> | Chihuahua<br>langhåret | 5 år | 1 | Dag 63-65 siden paring. “Vannet gikk” for 9t siden, født én valp for 6t siden som døde. Fostervann og regelmessige rier senere, men ikke kommet noen valper. | – | Kalsium og oksytocin x1 | Totalt 2<br>1 født hjemme (dør),<br>1 etter med.<br>behandling (levende) |

|           |                               |      |   |   |   |  |  |
|-----------|-------------------------------|------|---|---|---|--|--|
| <b>17</b> | Staffordshire<br>bull terrier | 3 år | 1 | Rier i 6t, “vannet gikk” for 3,5t<br>siden, kraftige rier innimellom, noe<br>grønnaktig utflod.                                 | – | Ultralyd viser 3<br>valper. Født 2<br>valper på<br>klinikken, reiste<br>så hjem. | Totalt 3?<br>2 født på klinikken<br>(levende), 1 født<br>hjemme (levende?) |
| <b>18</b> | Kleiner<br>münsterländer      | 4 år | 1 | Dag 61 etter paring. Grønn utflod,<br>“vannet gikk” for 6t siden, ingen<br>temperaturfall, ingen tegn til aktiv<br>fødsel.      | – | Keisersnitt  | Totalt 7<br>7 med keisersnitt (6<br>levende, 1 dødfødt)                    |
| <b>19</b> | Fox terrier<br>ruhåret        | 5 år | 0 | Dag 59 etter inseminering,<br>temperaturfall dagen før, klar væske<br>fra vulva, presset ca. 5 timer, ikke<br>kommet noen valp. | – | Oksytocin x3   | Totalt 5<br>5 født etter med.<br>behandling (levende)                      |

|    |                    |      |   |  |   |              |   |
|----|--------------------|------|---|--|---|--------------|---|
| 20 | Labrador retriever | 6 år | ? | Fått 3 valper hjemme og én på en annen klinikk, røntgen viser 3-4 valper igjen. Født 2 på vei til klinikken, lang tid mellom valpene.  |   | Oksytocin x2 | Totalt 7<br>6 født før ankomst (levende), 1 født på klinikken (levende) etter med. behandling |
| 21 | Labrador retriever | 4 år | 2 | Dag 63 siden inseminering. Temperaturfall for 2 dager siden, gravde og peste. Én dødfødt valp uten morkake for 10t siden, én valp 4t senere. Vandig, lysegrønn utflod, svake rier og påkjent tisper. | – | Keisersnitt  | Totalt 3<br>2 født hjemme (1 dødfødt, 1 levende), 1 med keisersnitt (dødfødt)                 |
| 22 | Labrador retriever | 6 år | 3 | Dag 62 i drectigheten. Oppblokkingsfasen siden dagen før, pressveer i dag uten at det har kommet noen valp. Kjent valp i   | – | Keisersnitt  | Totalt 10<br>10 med keisersnitt (9 levende, 1 dødfødt med anasarca)                           |



|           |                    |      |   | fødselskanalen.  |   |                                 |  |
|-----------|--------------------|------|---|--|---|---------------------------------|--|
| <b>23</b> | Labrador retriever | 4 år | 0 | Dag 61 siden inseminering. “Vannet gikk” for 6 timer siden. Pest mye, ingen kontraksjoner, ingen utflod  | – | Keisersnitt                     | Totalt 4?<br>4? med keisersnitt<br>(levende) |
| <b>24</b> | Labrador retriever | 3 år | ? | Dag 63 siden paring. “Vannet gikk” for 3 timer siden.  | – | Oksytocin x3<br><br>Keisersnitt | Totalt 2<br>2 med keisersnitt<br>(levende)   |
| <b>25</b> | Labrador retriever | 3 år | 0 | Dag 63 siden inseminering. Begynte å pese, grave og være urolig ila. for over 24t siden, dro da til annen klinikk hvor røntgen viste 3 valper og UL normal HF. Pressveer for ca. 5-6t siden, men har blitt mindre kraftige. Virker sliten. | – | Keisersnitt                     | Totalt 3<br>3 med keisersnitt<br>(levende)   |

|    |                    |      |   |  |          |                             |  |
|----|--------------------|------|---|--|----------|-----------------------------|--|
| 26 | Labrador retriever | 7 år | 3 | Dag 61 etter inseminering. Temperaturfall og “vannet gikk” for ca. 8t siden, ingen pressveer, grønn utflod for ca. 2,5t siden. Sendes hjem og føder 3 valper hjemme, men kommer tilbake på grunn av 5t siden siste valp.           | 2 nmol/L | Oksytocin x3<br>Keisersnitt | Totalt 4<br>3 før med. behandling (levende), 1 med keisersnitt (levende) |
| 27 | Cocker spaniel     | 5 år | 0 | Dag 62 siden inseminering. Temperaturfall for 2d siden, noe blank væske fra vulva, stresset, peser og graver. Sendt hjem og kom tilbake cirka 16t siden, hatt noen pressrier og hatt en “pose” med mørkebrun væske. Svake rier som | –        | Oksytocin x2                | Totalt 7<br>7 født på klinikken etter med. behandling (levende)          |

|           |                           |      |   |  |   |                             |   |
|-----------|---------------------------|------|---|--|---|-----------------------------|---|
|           |                           |      |   | kommer og går.   |   |                             |   |
| <b>28</b> | Cocker spaniel            | 3 år | 0 | Temperaturfall og normalisering igjen på dagen, aktive kontraksjoner 2-3t uten at det har kommet valp.   | – |                             | Totalt 4<br>4 født vaginalt på klinikken (levende)                      |
| <b>29</b> | Cocker spaniel            | 6 år | 0 | Dag 66 siden paring. Rastløs og temperaturfall for 2d siden, “vannet gikk” for ca. 20t siden, konjakkfarget utflod og kastet opp flere ganger, ingen veer. | – | Keisersnitt                 | Totalt 4<br>4 med keisersnitt (levende)                                 |
| <b>30</b> | Amerikansk cocker spaniel | 3 år | 0 | Begynte å pese for 11t siden. Født 4 valper hjemme med hjelp fra eier, siste for ca. 4t siden. Røntgen har vist 5 valper                                   | – | Oksytocin x1<br>Keisersnitt | Totalt 5 valper<br>4 født hjemme (levende), 1 med keisersnitt (dødfødt) |

|           |              |      |   |  |   |  |  |
|-----------|--------------|------|---|--|---|--|--|
| <b>31</b> | Dogo canario | 3 år | 0 | Dag 58 siden inseminering. Grønn utflod for 6t siden, urolig og peser, ingen rier observert. Røntgen på annen klinikk viste én valp  | – | Keisersnitt                                      | Totalt 1<br>1 med keisersnitt<br>(dødfødt)                             |
| <b>32</b> | Boxer        | 4 år | 0 | Dag 62-63 siden paring. “Vannet gikk” og temperaturfall for 6t siden, ingen veer   | – | Født 2 valper på klinikken, deretter keisersnitt | Totalt 7<br>2 født på klinikken (levende), 4 med keisersnitt (levende) |
| <b>33</b> | Pomeranian   | 2 år | 0 | Dag 60 siden inseminering. Fødselen startet for 9t siden, fått oksytocin på annen klinikk hvor det ble født én valp som døde, oksytocin igjen x2 og fødselen stoppet opp. Kommet vannpose og | – | Oksytocin x3 (på annen klinikk)<br>Keisersnitt   | Totalt 3<br>1 etter med. behandling (dør), 2 med keisersnitt (levende) |

|           |                |      |   |  |   |                            |   |
|-----------|----------------|------|---|--|---|----------------------------|---|
|           |                |      |   | grønn utflod.  |   |                            |   |
| <b>34</b> | Border terrier | 6 år | 2 | Født 3 valper hjemme, siste for 3t siden. 2t siden veer og brungrønn utflod. |   | Oksytocin x4<br>Kalsium x3 | Totalt 5<br>3 født hjemme (levende), 2 født etter med. behandling (1 levende, 1 dødfødt)                        |
| <b>35</b> | Breton         | 5 år | 0 | Dag 61. "Vannet gikk" for 3t siden, mørkegrønn utflod, urolig.               | – | Keisersnitt                | Totalt 2<br>2 med keisersnitt (levende)   |
| <b>36</b> | Stabyhound     | 6 år | 1 | Født 6 valper hjemme, siste for 3t siden. Har stoppet å presse.              | – | Oksytocin x1               | Totalt 9<br>6 født hjemme (levende), 2 født før med. behandling (1 dødfødt, 1 levende), 1 etter med. behandling |

|           |                  |      |   |  |          |                             | (levende)  |
|-----------|------------------|------|---|--|----------|-----------------------------|--|
| <b>37</b> | Fransk bulldog   | 2 år | 0 | Dag 62 etter inseminering. Født 4 valper hjemme, hvorav 2 dødfødte. Presset en del siden, men ingen fremgang i fødselen. Siste valp kom for 6,5t siden | –        | Oksytocin x2<br>Keisersnitt | Totalt 6<br>4 født hjemme (2 levende, 2 dødfødte),<br>2 med keisersnitt (1 dødfødt, 1 dør) |
| <b>38</b> | Eurasier         | 4 år | ? | Født 6 valper hjemme, hvorav én dødfødt. 7t timer siden siste valp. Kraftige veer etter dette  | –        | Keisersnitt                 | Totalt 8<br>6 født hjemme (5 levende, 1 dødfødt), 2 med keisersnitt (1 levende, 1 dødfødt) |
| <b>39</b> | Golden retriever | 2 år | 0 | Dag 61-62 etter paring. Temperaturfall for 24t siden, “vannet gikk” for 3,5t siden, rier av  | 3 nmol/L | Oksytocin x2                | Totalt 7<br>7 født etter med. behandling (6 levende, 1 dødfødt)                            |

|           |                        |      |   |  |   |             |   |
|-----------|------------------------|------|---|--|---|-------------|---|
|           |                        |      |   | og på siden.   |   |             |   |
| <b>40</b> | Dansk-svensk gårdshund | 5 år | 2 | Dag 58 siden paring. Temperaturfall på natten, startet med pressveer for 2t siden, fostervæske for 1t siden og grønn væske samtidig. Urolig.   | – | Keisersnitt | Totalt 6<br>6 med keisersnitt (levende)                 |
| <b>41</b> | Mellompuddel           | 4 år | 0 | Dag 66 siden paring. Temperaturfall ca. 10t siden, begynt å grave og lignende for 1t siden, brungrønn utflod. Sent hjem, men kommer tilbake ca. 6t senere på grunn av ingen tegn på fødsel lenger. | – | Keisersnitt | Totalt 2<br>2 med keisersnitt (1 levende, 1 mumifisert) |
| <b>42</b> | Schäferhund            | 5 år | 3 | Født én valp hjemme for ca. 7t siden, hatt aktive pressveer siden dette uten at det har kommet noen  | – |             | Totalt 3<br>1 født hjemme (levende), 2 født på          |

|           |                      |      |   |   |   |                                 |   |
|-----------|----------------------|------|---|---|---|---------------------------------|---|
|           |                      |      |   | valp.   |   |                                 | klinikken (dødfødte)  |
| <b>43</b> | Shetland<br>sheepdog | 4 år | 0 | Dag 63. Født én valp for ca. 5t siden, aktive pressveer siste 3-4t uten at det har kommet noen valp.  | – | Oksytocin x3<br><br>Keisersnitt | Totalt 3<br><br>1 født hjemme (levende), 2 med keisersnitt (1 levende, 1 dødfødt) |
| <b>44</b> | Shetland<br>sheepdog | 7 år | 1 | Dag 65-67 siden paring.<br><br>Temperaturfall for 3d siden.<br><br>“Vannet gikk” for 4t siden, kraftige pressveer etter dette som stoppet opp. Grønn utflod for 3t siden. | – | Keisersnitt                     | Totalt 5<br><br>5 med keisersnitt (levende)                                       |
| <b>45</b> | Shetland<br>sheepdog | 6 år | 2 | Dag 64 etter eggløsning.<br><br>Temperaturfall dagen før, har gravid og pest, ingen utflod eller veer.  | – | Oksytocin x2                    | Totalt 3<br><br>3 etter medisinsk beh. (levende)                                  |
| <b>46</b> | Russisk              | 2 år | 0 | Dag 57. Har født 5 valper hjemme, siste for 4t siden. Ikke hatt   | – | Oksytocin x1                    | Totalt 7 valper<br><br>5 født hjemme  |



|    |                      |      |   |   |          |              |   |
|----|----------------------|------|---|---|----------|--------------|---|
|    | tsvetnaya<br>bolonka |      |   | kontraksjoner siden dette.  |          |              | (levende), 2 etter<br>med. behandling<br>(levende)  |
| 47 | Irsk setter          | 5 år | 0 | Temperaturfall dagen før,<br>“slimproppen” gikk tidligere på<br>dagen og veer startet for 9t siden.<br>Vannet gikk noen timer senere (litt<br>lysegrønt). Ikke hatt tydelige veer,<br>men sammentrekninger i buk. |          | Keisersnitt  | Totalt 10<br>10 med keisersnitt<br>(levende)  |
| 48 | Storpuddel           | 5 år | 0 | Dag 59 etter inseminering.<br>Systemisk syk med oppkast og<br>melena.   | 2 nmol/L | Oksytocin x8 | Totalt 11<br>6 før med. behandling<br>(levende), 5 etter<br>med. behandling (4<br>levende, 1 død) |
| 49 | Lapsk                | 6 år | 1 | Har født 3 valper hjemme, 2,5t<br>siden siste valp. Tispa virker sliten   | –        | Oksytocin x2 | Totalt 6<br>3 født hjemme   |

|           |                      |      |   |   |   |   |   |
|-----------|----------------------|------|---|---|---|---|---|
|           | vallhund             |      |   | og har svake veer.  |   |   | (levende), 3 etter med. behandling (levende)                          |
| <b>50</b> | Gordon setter        | 6 år | 0 | Dag 62 etter eggløsning. "Vannet gikk" for 3,5t siden. Nå grønn utflod.   | – | Keisersnitt   | Totalt 9<br>9 med keisersnitt (levende)                               |
| <b>51</b> | Blandingshund (6 kg) | 3 år | 1 | Begynte å bli urolig og pese for 4t siden, fosterblære for 3t siden, grønn utflod for 1t siden. Ingen veer eller valp.            | – | Keisersnitt   | Totalt 6<br>6 med keisersnitt (levende)                               |
| <b>52</b> | Blandingshund (8 kg) | 5 år | 0 | Fødselen startet i går og da kom 5 valper normalt. Grønn utflod og fødselen har stoppet opp. Røntgen har tidligere vist 6 valper. | – | Oksytocin x4<br>Forløst én valp med forceps mens tisper var anestesert. | Totalt 6<br>5 født hjemme (levende), 1 forløst på klinikken (dødfødt) |

|           |                         |      |    |  |                              |                                 |  |
|-----------|-------------------------|------|----|--|------------------------------|---------------------------------|--|
| <b>53</b> | Blandingshund<br>(? kg) | 8 år | 0? | Dag 67 siden tyvparing, ble tatt røntgen for 2 uker siden uten funn.<br><br>Kommet grønt utflod nå og oppsøker veterinær på grunn av mistanke om pyometra. | 1 nmol/L                     | Keisersnitt                     | Totalt 1<br><br>1 med keisersnitt<br><br>(levende) |
| <b>54</b> | Blandingshund<br>(5 kg) | 2 år | 0? | Dag 66 etter paring. Temperaturfall for ca. 1 uke siden og da også klar væske fra vulva. Ingen andre tegn til fødsel.                                      | 10 nmol/L                    | Keisersnitt                     | Totalt 4<br><br>4 med keisersnitt<br><br>(levende) |
| <b>55</b> | Blandingshund<br>(? kg) | 4 år | ?  | Dag 62 siden inseminering. Hatt temperaturfall og tegn på oppblokking, “vannet gikk” for 3t siden, har etter dette kommet grønn væske.                     | –                            | Keisersnitt                     | Totalt 5<br><br>5 med keisersnitt<br><br>(levende) |
| <b>56</b> | Blandingshund           | 6 år | 0  | Dag 58 siden første paring.<br><br>Presenterer med letargi, oppkast,   | 5 nmol/L<br><br>ved ankomst. | Keisersnitt<br><br>(dagen etter | Totalt 7<br><br>7 med keisersnitt                  |

|           |                     |      |   |   |                     |             |  |
|-----------|---------------------|------|---|---|---------------------|-------------|--|
|           | (17 kg)             |      |   | hyporeksi, regurgitasjon og melena.<br>Gul utflod for 2d siden, men ikke senere | 2 nmol/L<br>pre-op. | ankomst)    | (levende)                                  |
| <b>57</b> | Ukjent rase (29 kg) | 6 år | 0 | Rier minst 4 timer, grønnlig utflod for 4 timer siden                           | –                   | Keisersnitt | Totalt 5<br>5 med keisersnitt<br>(levende) |



Norges miljø- og  
biovitenskapelige  
universitet

Postboks 5003  
NO-1432 Ås  
67 23 00 00  
[www.nmbu.no](http://www.nmbu.no)