

Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Fordypningsoppgave 2023
Norges Miljø- og Biovitenskapelige Universitet

En retrospektiv studie av anemi hos hund (2019-2021)

Anna Kristiane Nordstrand og Linda Høie

Innholdsfortegnelse

Sammendrag.....	4
Forord.....	4
Forkortelser	4
Definisjoner.....	5
Formål med oppgaven.....	6
Innledning.....	6
<i>Generelt om anemi</i>	6
<i>Klassifisering</i>	7
Materiale og metoder	9
<i>Studieenhet, inklusjons- og eksklusjonskriterier</i>	9
<i>Datainnhenting</i>	10
Resultater.....	10
<i>Regenerativ anemi som følge av blødning</i>	12
Blødning til gastrointestinaltraktus	12
Koagulopatier	13
Indre blødninger	13
Iatrogen anemi.....	14
Post-partum anemi.....	14
Traume	14
<i>Regenerativ anemi som følge av hemolyse</i>	15
Huggorbitt	15
Immunmediert hemolytisk anemi (IHMA)	15
Heinz-body hemolytisk anemi	16
<i>Non-regenerativ anemi som følge av nedsatt RBC-produksjon</i>	16
Kronisk sykdom inkl. neoplasi.....	16
Nyresykdom	18

Sykdom i beinmarg	19
<i>Non-regenerativ fysiologisk anemi</i>	19
Aldersbetinget anemi.....	19
<i>Non-regenerativ anemi som følge av destruksjon av forstadier til RBC</i>	20
Non-regenerativ immunmediert anemi (NR-IMA)	20
Diskusjon av resultater	20
<i>Regenerativ anemi som følge av blødning</i>	20
Blødning til gastrointestinaltraktus	21
Koagulopatier	22
Indre blødninger	23
Iatrogen anemi.....	24
Post-partum anemi.....	24
Traume	25
<i>Regenerativ anemi som følge av hemolyse</i>	25
Huggormbitt	25
Immunmediert hemolytisk anemi.....	26
Heinz-body hemolytisk anemi	28
<i>Non-regenerativ anemi som følge av nedsatt RBC-produksjon</i>	29
Kronisk sykdom inkl. neoplasi.....	29
Nyresykdom	31
Sykdom i beinmarg	32
<i>Non-regenerativ fysiologisk anemi</i>	33
Aldersrelatert anemi	33
<i>Non-regenerativ anemi som følge av destruksjon av forstadier til RBC</i>	34
Non-regenerativ immunmediert anemi (NR-IMA)	34
Konklusjon	35
Takk til bidragsytere.....	35
Summary (English)	35
Referanser.....	37

Vedlegg 41

Sammendrag

Tittel: En retrospektiv studie av anemi hos hund (2019-2021)

Studenter: Anna Kristiane Nordstrand og Linda Høie

Veileder: Sivert Nerhagen, Norges Miljø- og Biovitenskapelige Universitet, Institutt for sports- og familiedyrmedisin, Dyresykehuset - smådyr

Forord

Vi er to veterinærstudenter som har hatt jobb på en smådyrklinikk siden vi startet på studiet. Vi har jobbet mye på akuttvakt, og følgelig sett mange hunder som presenterer seg med anemi av ulike årsaker. Det er et faktum at anemiske tilstander i større eller mindre grad er svært vanlig, og at årsakene er mange. Det kan eksempelvis være som følge av et traume, eller som en konsekvens av alvorlige, kroniske sykdomstilstander. Vi ønsket å fordype oss nærmere i de bakenforliggende årsakene til anemi hos hund, de patofysiologiske mekanismene, samt forsøke å kategorisere de anemiske pasientene - herunder undersøke om det foreligger fellestrekk og / eller disposisjoner for utvikling av anemi. I denne oppgaven vil vi gå gjennom drøyt to hundre journaler, alle tilhørende hunder med anemi av ulike årsaker, og se på nettopp dette. Hundene har alle vært presentert hos NMBU Dyresykehuset Smådyr i perioden 2019-2021. Oppgaven er en retrospektiv kasusstudie da den baserer seg på journaler fra tidligere pasienter med anemi.

Forkortelser

RBC	røde blodceller
HCT	hematokrit
PCV	packed cell volume / mikrohematokrit / manuell hematokrit
HGB	hemoglobin
MCV	mean corpuscular volume
IMHA	immunmediert hemolytisk anemi
HBHA	Heinz-body hemolytisk anemi
IMT	immunmediert trombocytopeni

NR-IMA	non-regenerativ immunmediert anemi
PLE	protein-tapende enteropati
AHDS	akutt hemoragisk diaré syndrom
GIT	gastrointestinaltraktus
AKS	anemi som følge av kronisk sykdom
CKD	kronisk nyresykdom
Epo	erythropoietin
SRMA	steroid-responsiv meningitt-arteritt

Definisjoner

<i>Anemi</i>	reduisert antall sirkulerende røde blodceller (RBC) i kroppen
<i>Regenerativ anemi</i>	anemi med beinmargsrespons, der det produseres nye RBC
<i>Non-regenerativ anemi</i>	anemi uten beinmargsrespons, der det ikke produseres nye RBC
<i>Pre-regenerativ anemi</i>	anemi som er sannsynlig til å bli regenerativ, men forventet regenerasjon er ikke enda synlig i perifert blod
<i>Hematokrit</i>	den prosentvise volumandelen som RBC utgjør av et blodvolum, maskinelt utregnet
<i>PCV / mikrohematokrit</i>	hematokrit avlest manuelt etter å ha sentrifugert en liten mengde fullblod i et mikrohematokritrør. PCV måles som høyden av den røde søylen i prosent av det totale volumet i røret etter sentrifugering
<i>Hemoglobin</i>	et protein som utgjør den oksygenbærende bestanddelen av RBC
<i>Hemostase</i>	stansing av blødning vha. kroppens egne mekanismer
<i>Blodplater / trombocytter</i>	kjerneløse celler som dannes i beinmargen fra megakaryocytter, og spiller en viktig rolle i hemostasen
<i>Erythropoiese</i>	produksjonen av nye RBC
<i>Retikulocytter</i>	umodne RBC i siste modningsstadiet før de blir funksjonelle RBC
<i>Sfærocytter</i>	en kuleformet, liten rød blodcelle uten sentral blekhet og med svak cellemembran. Disse dannes ved at makrofager fagocytterer en del av erytrocyttenes plasmamembran, som er bundet til et autoantistoff – eksempelvis ved IMHA

<i>Autoagglutinerings</i>	makroskopisk og mikroskopisk synlig kornete konsistens på blodet, som skyldes kryssbinding av antistoffer bundet til erythrocytter. Autoagglutinerings er et patologisk funn
<i>Echinocyt / Burr cell</i>	røde blodceller med unormal cellemembran preget av mange små, jevnt fordelte, tornete utstikkere. Disse dannes ved at røde blodceller binder seg til lipoproteiner med høy tetthet, som skaper konformasjonsendringer i cellemembranen. Slike celler kan ses ved ulike tilstander; slik som leversykdom, nyresykdom og hemolytisk anemi
<i>Ghost cells</i>	en rupturert rød blodcellemembran uten cytoplasma, som indikerer intravaskulær hemolyse

Formål med oppgaven

Formålet med oppgaven er å lage en oversiktsstudie som kan vise fordelingen av de forskjellige årsakene til anemi i hundepopulasjonen ved Dyresykehuset Smådyr i perioden 2019-2021. Vi skal via dette overordnede målet forsøke å kartlegge hva de vanligste diagnosene hos hunder med anemi er i denne populasjonen, om det eksisterer fellesnevner hos anemiske pasienter, samt om det foreligger en alders-, rase- eller kjønnsdisposisjon for utvikling av anemiske tilstander. Som delmål skal vi forsøke å identifisere risikofaktorer innenfor de forskjellige sykdomsgruppene / diagnosene. Denne oppgaven vil også kunne fungere som et utgangspunkt for studier eller oppgaver innen anemi hos hund ved NMBU.

Innledning

Generelt om anemi

Anemi er det vanligste hematologiske avviket man møter i veterinær klinisk praksis (Ettinger et al., 2017 kap. 57). Anemi kan i seg selv være årsaken til kliniske tegn, eller være en markør for underliggende tilstander (Ettinger et al., 2017 kap. 57). Begrepet anemi omfatter alle tilstander der blodets kapasitet til å transportere oksygen, er redusert (Sjaastad et al. 2003, kap. 9). Dette kan forårsakes av en reduksjon i antall sirkulerende erythrocytter, mindre hemoglobin i hver erythrocytt, eller en kombinasjon av disse faktorene (Fleischman, 2012). Det er tre patofysiologiske hovedmekanismer for utvikling av anemi: blødning (tap av erythrocytter), hemolyse (destruksjon av erythrocytter), og nedsatt produksjon av erythrocytter

(Ettinger et al., 2017 kap. 57). I utgangspunktet vil den fysiologiske responsen på en anemi alltid være å produsere nye erythrocytter i beinmargen for å kompensere for utilstrekkelige mengder av disse i sirkulasjonen, og anemien betegnes da som regenerativ (Feldman et al., 2000 kap. 24). En anemi uten slik respons kalles non-regenerativ.

Klassifisering

I utredningen av den bakenforliggende årsaken til en anemi, starter man med å undersøke hvorvidt det foreligger en adekvat erythropoiese som respons til anemien, altså om den er regenerativ eller ikke (Fleischman, 2012). Etter en periode med blodtap eller hemolyse, vil retikulocytter kunne påvises i perifert blod i løpet av 2 til 5 dager. Produksjonen når maksimalt nivå mellom 4-7 dager etter blodtapet eller hemolysen (Feldman et al., 2000 kap. 24). Før retikulocytterne kan påvises i en blodprøve, kan anemien klassifiseres som pre-regenerativ dersom en beinmargsrespons er nært foreliggende (Feldman et al., 2000 kap. 25). Det kan være utfordrende å med sikkerhet skille en pre-regenerativ anemi fra en non-regenerativ anemi dersom blodprøven tas før beinmargsresponsen har kommet i gang. Dersom man vet årsaken til anemien, kan man med kunnskap om de patofysiologiske mekanismene anta hvorvidt anemien kommer til å bli regenerativ eller ikke. Eksempelvis dersom en pasient presenterer med indre blødninger og lav HCT uten retikulocytt-respons, kommer denne anemien etter all sannsynlighet til å bli regenerativ 2 til 5 dager etter blødningen oppstod.

Hematokrit måler volumet av røde blodceller relativt til fullblod, og brukes for å identifisere en anemi (Mondal & Lotfollahzadeh, 2023). Det finnes ulike måter å beregne hematokrit på. Man skiller mellom “packed cell volume” (PCV), også kalt mikrohematokrit, og maskinelt beregnet hematokrit (eClinPath, 2020). Ved måling av PCV, sentrifugeres et lite volum blod i et mikrohematokritrør. Blodet vil da fordele seg som plasma, hvite blodceller og røde blodceller avhengig av tetthet (Mondal & Lotfollahzadeh, 2023). Packed cell volume leses deretter av manuelt av ved å måle den røde søylens høyde som en prosentandel av det totale volumet i røret (Mondal & Lotfollahzadeh, 2023). Denne metoden kan påvirkes av at noe plasma blir liggende igjen mellom de røde blodcellene, slik at PCV fremstår noe høyere enn det den reelt er (eClinPath, 2020). Etter introduksjonen av automatiserte hematologi-maskiner er mikrohematorkit-metoden mindre brukt, selv om dette er en metode som er rask og krever lite blodvolum (Mondal & Lotfollahzadeh, 2023).

Maskinell hematokrit er en automatisk utregnet verdi som angir den totale andelen erythrocytter i blodet (eClinPath, 2020). Denne verdien er et produkt av “mean cell volume” (MCV) og antall erythrocytter (Billett, 1990). MCV er det gjennomsnittlige volumet av en rød blodcelle (eClinPath, 2020). Formelen for utregning er som følger: $HCT=(MCV \times \text{antall RBC})/10$. Maskinelt utregnet hematokrit kan ha flere feilkilder. Eksempelvis dersom blodet lagres for lenge før prøven kjøres, vil erythrocyttene kunne svulme opp og gi en feilaktig økning i MCV, og dermed påfølgende feilaktig økning i HCT. En annen mulig feilkilde er aktivering av blodplater i forbindelse med blodprøveuttak, og påfølgende koagulering i blodprøveglasset, noe som kan affisere antallet celler maskinen klarer å lese av. Man må med andre ord ta høyde for flere mulige feilkilder ved uttak og analysering av resultater fra maskinelt utregnet hematokrit (eClinPath, 2020).

Hematokritverdien brukes til å bestemme alvorlighetsgraden av anemien. Normal hematokrit for de fleste raser ligger mellom 37-55 % (Sentrallaboratoriet, 2023). Alvorlighetsgraden av anemien er en signifikant faktor i diagnostikken. Eksempelvis vil hypothyreoidisme vanligvis gi en mild anemi. Har man eksempelvis en pasient med hypothyreoidisme og samtidig en alvorlig anemi, vil hypothyreoidisme sannsynligvis ikke være eneste årsak til anemien. Dette fordi denne tilstanden som oftest følges kun av en mild anemi (Feldman et al., 2000 kap. 25). Alvorlighetsgraden vil derfor gi kliniker en indikasjon på at det må være noe mer enn kun hypothyreose hos denne pasienten.

I vår studie har vi brukt hematokritresultater fra maskinanalyse ved Sentrallaboratoriet. Uavhengig av hvilken metode man bruker, er det viktig å avgjøre hvorvidt resultatet er abnormt for det individuelle dyret - man må tolke resultatet i kontekst med signalement, slik som rase, alder og kjønn (Ettinger et al., 2017 kap. 57). Eksempelvis kan unge valper ha en fysiologisk anemi (Rortveit et al., 2015), og hunder av rasen greyhound kan normalt ha en HCT på 50-55 % i hvile, og ved hardt arbeid 60-65 % (Sjaastad et al. 2003, kap. 9).

Tabell 1: klassifisering av anemiens alvorlighetsgrad (Feldman et al., 2000 kap. 25).

Hematokrit (%)	Klassifisering av alvorlighetsgrad
30-37	Mild anemi
20-29	Moderat anemi
13-19	Alvorlig anemi
< 13	Svært alvorlig anemi

For å kunne si at en anemi med sikkerhet er regenerativ, må retikulocytter som tidligere beskrevet kunne påvises i perifert blod. Graden av regenerasjon kan klassifiseres i henhold til prosentandel retikulocytter, som illustrert i tabellen under (Feldman et al., 2000 kap. 25). Antall retikulocytter må ses i sammenheng med graden av anemi (Fleischman, 2012). For eksempel vil minimal til mild retikulocytose ved en alvorlig anemi blir regnet som non-regenerativ dersom den på daværende tidspunkt er forventet å ha maksimal beinmargsrespons (Fleischman, 2012).

Tabell 2: grad av regenerasjon klassifisert i henhold til prosentandel retikulocytter.

Grad av regenerasjon	Retikulocyt %
Ingen	1 %
Svak	1 - 4 %
Moderat	5 - 20 %
Sterk	21 - 50 %

Materiale og metoder

Studieenhet, inklusjons- og eksklusjonskriterier

Oppgavens studieenhet er 206 journaler fra hunder med påvist anemi ved Dyresykehuset - smådyr i perioden 02.12.2019 til 07.10.2021. Studiepopulasjonen er alle hunder behandlet ved Dyresykehuset - smådyr i denne perioden. Det totale antallet opprettede journaler på hunder behandlet i perioden er 6321.

Hunder inkludert i studien hadde en hematokritverdi på 0,35 eller lavere ved hematologisk undersøkelse på Sentrallaboratoriet i studieperioden.

Følgende variabler om studieenhetene har blitt innhentet: signalement (rase, alder, kjønn), samt blodprøveresultater (hematokrit, hvorvidt anemien var regenerativ eller non-regenerativ, RBC-tall og platetall). To av hundene i studien var av ukjent rase, men ble likevel inkludert i studien da all annen nødvendig informasjon var tilgjengelig. For en andel av studieenhetene har vi også informasjon om konkret diagnose og overlevelsestid. Ikke alle hundene hadde en konkret diagnose, enkelte av journalene mangler retikulocyt-tall, og det er ikke alle utfall som er beskrevet. Der pasienten manglet en endelig diagnose, ble det stilt en tentativ diagnose. For pasientene med en tentativ diagnose ble journaler, bildediagnostikk og

prøveresultater vurdert. Basert på dette ble underliggende årsak til anemien vurdert og anemien klassifisert ut fra dette. Enkelte av hundene med non-regenerativ anemi på prøvetidspunktet ble antatt til å være pre-regenerative. Dette fordi diagnosen som ble stilt hos disse med stor sannsynlighet vil gi en regenerativ anemi. De aktuelle pasientene ble derfor inkludert i «regenerativ»-gruppen.

Datainnhenting

For hver hund i studieenheten ble journalen(e) gjennomgått. Data innhentet var signalement, blodprøveresultater og diagnose, evt. tentativ diagnose. Data fra annen diagnostikk, som bildediagnostikk, ble vurdert ved gjennomgang av den enkelte journalen. Hundene ble gruppert i to grupper; regenerativ og non-regenerativ anemi. Post mortem-diagnose ble hentet hos hunder som ble obdusert ved NMBU. Noen pasienter hadde flere besøk, til sammen gjaldt dette 20 av journalene. Videre ble 71 journaler ekskludert fordi disse var skrevet i det gamle journalsystemet, noe som gjorde informasjonsinnhenting utfordrende. Tjuetre ble ekskludert grunnet ulike mangler i journalen. Det totale antallet unike pasienter inkludert i studien var 92.

Resultater

Nittito unike hunder ble inkludert i studien. Av disse var 57 tisper og 35 hannhunder. Blant tispene var 6 sterilisert, mens 2 av hannhundene var kastret. Øvrige hunder var intakte. Median alder på hundene var 6 år, og alderen varierte fra 2 måneder gamle valper til 14 år gamle hunder. Totalt var 48 ulike raser representert. Hyppigst forekommende var blandingshunder (n=10), golden retriever (n=7) og cocker spaniel (n=5). Av 92 pasienter ble 44 klassifisert med en regenerativ anemi, og 48 pasienter med en non-regenerativ anemi.

Tabell 3: oversikt over de 92 hundene inkludert i studien og deres diagnoser.

Regenerativ anemi n=44	Blødning n=34	Iatrogen (kirurgi) (n=4)	Kirurgi (n=4)
		Traume (n=2)	Traume (n=2)
		Blødning til GI (n=13)	Ulcerøs gastritt (n=1) AHDS (n=10) Lymfom (n=1) Neoplasi i tarm (n=1)
		Koagulopati (n=6)	IMT (n=3) Bløderlidelse (n=1) Trombocytopeni (n=1) Koagulopati (n=1)
		Post partum (n=3)	Post partum (n=3)
		Indre blødninger (n=6)	Hemoabdomen (n=3) Hematuri (n=1) Hemothorax (n=1) Blødning til lunger (n=1)
	Hemolyse n=10	IMHA (n=4)	IMHA (n=4)
		Andre årsaker til hemolyse (n=6)	Heinz body hemolytisk anemi (n=1) Huggormbitt (n=5)
Non-regenerativ anemi (n=48)	Nedsatt produksjon av RBC (n=42)	Anemi av kronisk sykdom (n=28)	Neoplasi n=11 Annen kronisk sykdom n=17
		Sykdom i beinmarg (n=3)	Myelofibrose (n=2) Akutt leukemi (n=1)
		Nyresykdom (n=11)	Nyresykdom (n=11)
	Fysiologisk (n=5)	Aldersrelatert (n=5)	Valp 2-3 måneder (n=5)
	Destruksjon av forstadier til RBC n=1	NR-IMA (n=1)	NR-IMA (n=1)

Av 44 hunder med regenerativ anemi hadde 34 blødning som årsak, mens 10 hadde hemolyse. Hovedandelen av pasientene i denne gruppen hadde blødning av ulike årsaker, og utgjorde 77% av gruppen. Hemolyse utgjorde 23%.

Av 48 hunder med non-regenerativ anemi, hadde 42 nedsatt produksjon av RBC av ulike årsaker, se tabell 1. Disse utgjorde totalt omtrent 88% av de non-regenerative anemiene. Videre hadde omtrent 10% av hundene en fysiologisk anemi (n=5), og omtrent 2% destruksjon av forstadier til RBC (n=1).

Regenerativ anemi som følge av blødning

Blant de 34 pasientene med blødning som årsak til regenerativ anemi hadde var blødning til gastrointestinal-traktus (n=13) vanligst, og utgjorde 38% av pasientene. De nest vanligste diagnosene innenfor blødning var koagulopatii (n=6) og indre blødninger (n=6), og disse utgjorde 18% hver. 12% av pasientene hadde blødning som konsekvens av kirurgi (n=4) og 12 % grunnet fødsel (n=4). Den minst vanligste årsaken til blødning var traume (n=2), som utgjorde 6%.

Blødning til gastrointestinaltraktus

Denne gruppen utgjorde hovedandelen av pasientene med anemi som følge av blødning. Gruppen bestod av 13 pasienter, hvorav 10 av dem hadde akutt hemoragisk diaré syndrom (AHDS), én pasient hadde ulcerøs gastritt, én hadde neoplasi i lever og tarm og én hadde lymfom. Hovedandelen av pasientene i denne gruppen hadde mild anemi (n=10). Tre pasienter hadde moderat anemi.

Alder varierte fra under 1 år til 12 år, med median på 8,5 år. Det var 7 hanner og 6 tisper. Raser representert var golden retriever, mops, irsk setter, norsk elghund grå, blandingshund, shih tzu, dansk-svensk gårdshund, amerikansk cocker spaniel, kanindachs, engelsk setter og flat coated retriever.

Tabell 4: oversikt over pasienter med blødning til gastrointestinaltraktus.

Diagnose	Rase	Kjønn	Alder	HCT (%)	Reg / non-reg
AHDS	Golden retriever	Hann	1 år	35	Pre-regenerativ
AHDS	Mops	Tispe	9 år	30	Pre-regenerativ
AHDS	Mops	Hann	5 år	35	Regenerativ
AHDS	Irsk setter	Tispe	4 år	33	Pre-regenerativ
AHDS	Norsk elghund grå	Hann	12 år	34	Pre-regenerativ
AHDS	Blandingshund	Hann	12 år	28	Pre-regenerativ
AHDS	Shih tzu	Tispe	8 år	33	Regenerasjon
AHDS	Golden retriever	Hann	< 1 år	31	Pre-regenerativ
AHDS	Dansk-svensk gårdshund	Sterilisert tispe	9 år	35	Regenerativ
AHDS	Amerikansk cocker spaniel	Hann	5 år	32	Pre-regenerativ
Ulcerøs gastritt	Kanindachs	Tispe	1 år	27	Regenerativ
Neoplasi i tarm og lever	Engelsk setter	Tispe	11 år	27	Regenerativ
Lymfom	Flat coated retriever	Kastrert hann	6 år	35	Regenerativ

Koagulopatii

Totalt 6 pasienter i studien hadde anemi som følge av ulike former for koagulopati.

Halvparten hadde immunmediert trombocytopeni (IMT) (n=3). Videre hadde én pasient medfødt bløderlidelse, én hadde koagulopati av ukjent årsak, og én hadde trombocytopeni og protein-tapende enteropati (PLE). I denne gruppen var tisper (n=5) overrepresentert i forhold til hanner (n=1). Alder varierte fra under 1 år til 12 år, med median på 9,5 år.

Flere ulike raser var representert. To av tre pasienter med IMT var av rasen cocker spaniel.

Tabell 5: oversikt over pasienter med koagulopatii.

Diagnose	Rase	Kjønn	Alder	HCT (%)	Reg / non-reg
Medfødt bløderlidelse	Vorstehhund korthåret	Tispe	<1år	33	Pre-regenerativ
Trombocytopeni + PLE	Norsk lundehund	Tispe	11 år	34	Regenerativ
Koagulopati av ukjent årsak	Nova Scotia Duck Tolling Retriever	Tispe	10 år	17	Regenerativ
IMT	Fransk bulldog	Sterilisert tispe	9 år	23	Regenerativ
IMT	Cocker spaniel	Sterilisert tispe	12 år	32	Regenerativ
IMT	Cocker spaniel	Hann	6 år	32	Pre-regenerativ

Indre blødninger

Seks pasienter hadde regenerativ anemi som følge av indre blødninger. Den vanligste formen for indre blødninger var blødning til abdomen (hemoabdomen), som representerte halvparten av pasientene (n=3). Videre hadde én pasient hemothorax, én hadde hemoragisk pneumoni, og én alvorlig hematuri. Det var 4 tisper og 2 hanner. Alder varierte fra under 1 år til 13 år.

Tabell 6: oversikt over pasienter med indre blødninger.

Diagnose	Rase	Kjønn	Alder	HCT (%)	Reg / non-reg
Hemothorax	Golden retriever	Hann	<1 år	29	Pre-regenerativ
Hemoabdomen	Dogo canario	Tispe	6 år	25	Regenerativ
Hemoabdomen	Blandingshund	Tispe	11 år	30	Pre-regenerativ
Alvorlig hematuri	Amerikansk cocker spaniel	Tispe	13 år	22	Pre-regenerativ
Hemoabdomen	Welsh corgi pembroke	Hann	<1 år	30	Regenerativ
Hemoragisk pneumoni	Chinese crested powder puff	Tispe	2 år	34	Pre-regenerativ

Iatrogen anemi

Totalt 4 pasienter var anemiske som følge av blødning i forbindelse med kirurgiske inngrep. To pasienter hadde pyometra, én hadde milttumor og én hadde fremmedlegeme i tarm. Flertallet av hundene hadde mild anemi (n=3). Hunden med tumor i milt hadde en moderat anemi. Denne gruppen hadde likt antall tisper og hannhunder. Gjennomsnittsalderen var 9 år. Raser representert var gordon setter, shetland sheepdog, blandingshund og border collie.

Tabell 7: oversikt over pasienter med iatrogen anemi.

Diagnose	Rase	Kjønn	Alder	HCT (%)	Reg / non-reg
Pyometra	Gordon setter	Tispe	10 år	32	Pre-regenerativ
Pyometra	Shetland sheepdog	Tispe	10 år	34	Pre-regenerativ
Milttumor	Blandingshund	Hann	8 år	27	Regenerativ
Fremmedlegeme i tarm	Border collie	Hann	8 år	34	Regenerativ

Post-partum anemi

I denne gruppen var det tre tisper. To av disse hadde nylig født valpekull, og presenterte på klinikken grunnet metritt. Den tredje tispene presenterte med melena og blodig oppkast i siste del av drectigheten. Denne tispene fødte mens hun var innlagt. Tispene trengte medisinsk fødselshjelp grunnet dystoki. To av tispene hadde mild anemi, og én hadde moderat anemi.

Tabell 8: oversikt over pasienter med post-partum anemi.

Rase	Kjønn	Alder	HCT (%)	Reg / non-reg	Øvrig diagnose
Finsk lapphund	Tispe	3 år	30	Pre-regenerativ	Metritt
Storpuddel	Tispe	5 år	33	Regenerativ	Melena, blodig oppkast, dystoki
Blandingshund	Tispe	5 år	28	Regenerativ	Metritt

Traume

To pasienter med anemi ble funnet til å ha traume som årsak. Begge hadde en mild anemi.

Tabell 9: oversikt over pasienter med traume.

Diagnose	Rase	Kjønn	Alder	HCT (%)	Reg / non-reg
Ribbeinsfrakturer	Chihuahua	Sterilisert tisper	9 år	35	Pre-regenerativ
Bekkenfraktur etter påkjørsel	Norsk elghund grå	Hann	< 1 år	34	Pre-regenerativ

Regenerativ anemi som følge av hemolyse

Blant pasientene med hemolyse var det 40% som hadde immunmediert hemolytisk anemi (n=4), 10% hadde Heinz Body hemolytisk anemi (n=1), og 50% hadde hemolyse som følge av huggorbitt (n=5).

Huggorbitt

Fem hunder hadde anemi etter huggorbitt. Alle hundene hadde en mild anemi i forbindelse med forgiftningen. To var i en regenerativ fase, mens tre av pasientene var klassifisert som non-regenerative. Disse har vi antatt var pre-regenerative, ettersom det er kjent at en hemolytisk anemi er, eller blir, regenerativ. Her foreligger det sannsynligvis ingen rase- eller aldersdisposisjon, selv om det kan tenkes at for eksempel jakthunder eller andre hunder som får løpe mye fritt i skogen er mer utsatt for slangebitt.

Tabell 10: oversikt over pasienter med huggorbitt.

Diagnose	Rase	Kjønn	Alder	HCT (%)	Reg / non-reg
Huggorbitt	Vorstehhund korthåret	Tispe	8 år	34	Pre-regenerativ
Huggorbitt	Storpuddel	Hann	4 år	33	Regenerativ
Huggorbitt	Blandingshund	Hann	3 år	32	Pre-regenerativ
Huggorbitt	Drever	Hann	2 år	32	Pre-regenerativ
Huggorbitt	Mellompuddel	Kastrert hann	3 år	35	Regenerativ

Immunmediert hemolytisk anemi (IMHA)

Fire pasienter hadde IMHA, hvorav tre hadde alvorlig anemi, og én hadde moderat anemi. Av disse ble én klassifisert som non-regenerativ i journalen. Det kan antas at denne pasienten var i en pre-regenerativ fase når blodprøvene ble tatt. Både hannhunder (n=2) og tisper (n=2) var representert innenfor gruppen, og alderen på hundene var 2 år, 5 år, 9 år og 10 år. To av hundene var av rasen cocker spaniel, én var blandingshund og én var kleinspitz.

Tabell 11: oversikt over pasienter med IMHA.

Diagnose	Rase	Kjønn	Alder	HCT (%)	Reg / non-reg
IMHA	Kleinspitz	Tispe	9 år	16	Regenerativ
IMHA	Blandingshund	Hann	2 år	17	Regenerativ
IMHA	Cocker spaniel	Tispe	5 år	15	Regenerativ
IMHA	Cocker spaniel	Tispe	10 år	26	Pre-regenerativ

Heinz-body hemolytisk anemi

Én pasient hadde Heinz-body hemolytisk anemi (HBHA). Dette var en 5 år gammel norsk elghund tisper. Ettersom det kun er én pasient kan vi ikke si noe om rase-, alders- eller kjønnsfordeling hos pasienter med HBHA.

Tabell 12: oversikt over pasient med HBHA.

Diagnose	Rase	Kjønn	Alder	HCT (%)	Reg / non-reg
HBHA	Norsk elghund grå	Tisper	5 år	33	Regenerativ

Non-regenerativ anemi som følge av nedsatt RBC-produksjon

Blant pasientene med nedsatt produksjon av RBC, var anemi av kronisk sykdom vanligst (n=28), og utgjorde 67%. Den nest vanligste årsaken var nyresykdom (n=11), som utgjorde 26%. Det minst vanlige var sykdom i beinmarg (n=3), som utgjorde 7%.

Kronisk sykdom inkl. neoplasi

Kronisk sykdom

Sytten hunder hadde anemi av kronisk sykdom. Hundene hadde et bredt spekter av lidelser. Flertallet hadde mild anemi (n=15), og et fåtall hadde moderat anemi (n=2). Alder på pasientene varierte fra under 1 år til 10 års alder, med median på 5 år. Det var omtrent lik fordeling av kjønn. Det forelå ingen rasedisposisjon for anemi av kronisk sykdom.

Tabell 13: oversikt over pasienter med kronisk sykdom.

Diagnose	Rase	Kjønn	Alder	HCT (%)	Reg / non-reg
Intestinal lymfangiektasi	Norsk lundehund	Hann	10 år	32	Non-regenerativ
Intestinal lymfangiektasi	Norsk lundehund	Hann	6 år	35	Non-regenerativ
SRMA	Nova Scotia Duck Tolling Retriever	Hann	1 år	33	Non-regenerativ
Kronisk inflammasjon, cecum	Faraohund	Tisper	8 år	35	Non-regenerativ

Diagnose	Rase	Kjønn	Alder	HCT (%)	Reg / non-reg
Perikardial peritonealbrokk, tynntarm i hjertesekk	Finsk støver	Hann	< 1 år	28	Non-regenerativ
IMPA, reumatoid artritt	Rottweiler	Tispe	4 år	33	Non-regenerativ
IMPA	Kleiner münsterlander	Tispe	8 år	32	Non-regenerativ
Polyartritt	Cocker spaniel	Tispe	4 år	35	Non-regenerativ
Anaplasnose	Yorkshire terrier	Hann	2 år	29	Non-regenerativ
SLE, hypothyroidisme, GI-symptomer	Kleiner münsterlander	Hann	8 år	31	Non-regenerativ
Hypothyroidisme	Blandingshund	Hann	6 år	35	Non-regenerativ
Hypothyroidisme, dvergvekst	Dansk-svensk gårdshund	Tispe	< 1 år	35	Non-regenerativ
Anfall, mistanke anemi av kronisk sykdom uten klar diagnose	Akita inu	Tispe	7 år	35	Non-regenerativ
Hypoadrenokortisisme	Tibetansk terrier	Tispe	10 år	31	Non-regenerativ
Hypoadrenokortisisme	Portugisisk vannhund	Tispe	4 år	30	Non-regenerativ
Syringomyeli, hydrocephalus	Cavalier King Charles spaniel	Hann	5 år	33	Non-regenerativ
Intrakraniell lesjon	Pomeranian	Tispe	2 år	34	Ikke klassifisert

Neoplasi

Elleve hunder hadde neoplasi som årsak til anemi. Den hyppigst representerte formen for neoplasi var lymfom (n=3). Nest vanligst var multippelt myelom (n=2). Andre diagnoser representert var kutant T-cellelymfom (n=1), neoplasi i jur og lever (n=1), sarkom (n=1), histiocyttært sarkom (n=1), cerebellær neoplasi (n=1) og levertumor (n=1). Hovedandelen av hundene hadde mild anemi (n=11), mens én hadde alvorlig anemi. Én av pasientene hadde ikke klassifisert hvorvidt det forelå regenerasjon, og denne har vi antatt var non-regenerativ basert på diagnose.

Gruppen bestod av 4 hanner og 7 tisper. Alder varierte fra 4 år til 13 år, med median på 9 år. De hyppigst representerte rasene var blandingshund (n=2), golden retriever (n=2), og cavalier king charles spaniel (n=2). Andre raser representert var labrador, chihuahua, engelsk setter, tervueren og dvergschnauzer.

Tabell 14: oversikt over pasienter med neoplasi.

Diagnose	Rase	Kjønn	Alder	HCT (%)	Reg / non-reg
Multipelt myelom	Blandingshund	Hann	9 år	33	Non-regenerativ
Multipelt myelom	Golden retriever	Hann	11 år	33	Non-regenerativ
Neoplasi i jur og lever	Blandingshund	Sterilisert tise	13 år	33	Non-regenerativ
Lymfom	Cavalier King Charles spaniel	Tise	7 år	19	Non-regenerativ
Lymfom	Cavalier King Charles spaniel	Tise	5 år	35	Non-regenerativ
Lymfom	Labrador	Tise	7 år	34	Non-regenerativ
Kutant T-celle lymfom	Chihuahua, korthåret	Tise	10 år	33	Non-regenerativ
Sarkom	Engelsk setter	Tise	8 år	32	Non-regenerativ
Histiocytært sarkom og hydrothorax	Tervueren	Tise	4 år	32	Non-regenerativ
Neoplasi i cerebellum	Dvergschnauzer	Hann	10 år	35	Ikke klassifisert
Levertumor	Golden retriever	Hann	14	35	Non-regenerativ

Nyresykdom

Elleve hunder hadde anemi som følge av nyresykdom. Hovedandelen av disse hadde kronisk nyresykdom (CKD) (n=8). To hadde akutt nyreskade (AKI) og én hadde pyelonefritt. Syv av pasientene hadde mild anemi, og fire hadde moderat anemi. Det var 8 tisper og 3 hanner.

Alder varierte fra under 1 år til 12 år, med median på 4 år. Raser representert var irsk setter, mittelspitz, vorstehhund, welsh springer spaniel, groenendael, golden retriever, jack russell terrier, engelsk setter, berner sennhund og labrador. Én av hundene hadde ikke registrert rase i journalen, men ble likevel inkludert i studien ettersom resterende nødvendig informasjon var tilgjengelig.

Tabell 15: oversikt over pasienter med nyresykdom.

Diagnose	Rase	Kjønn	Alder	HCT (%)	Reg / non-reg
CKD	Irsk setter	Tise	4 år	20	Non-regenerativ
CKD	Mittelspitz	Tise	8 år	32	Non-regenerativ
CKD	Vorstehhund korthåret	Hann	2 år	24	Non-regenerativ
CKD	Welsh springer spaniel	Tise	3 år	34	Non-regenerativ
CKD	Groenendael	Tise	8 år	30	Non-regenerativ
CKD	Golden retriever	Tise	1 år	29	Non-regenerativ

Diagnose	Rase	Kjønn	Alder	HCT (%)	Reg / non-reg
CKD	Jack Russell terrier	Tispe	12 år	32	Regenerativ
CKD	Engelsk setter	Hann	12 år	31	Non-regenerativ
Pyelonefritt	Ukjent rase	Tispe	10 år	30	Non-regenerativ
AKI	Berner sennenhund	Hann	4 år	32	Non-regenerativ
AKI	Labrador	Tispe	<1 år	28	Non-regenerativ

Sykdom i beinmarg

Tre hunder hadde sykdom i beinmarg som årsak til non-regenerativ anemi. To av disse hadde myelofibrose, og én hadde akutt leukemi. Raser representert var dansk-svensk gårdshund, blandingshund og gordon setter. To av pasientene var 7 år, og én var 14 år. Alle var tisper. To hadde moderat anemi, og den siste hadde alvorlig anemi.

Tabell 16: oversikt over pasienter med sykdom i beinmarg.

Diagnose	Rase	Kjønn	Alder	HCT (%)	Reg / non-reg
Myelofibrose, vakuolær hepatopati	Dansk-svensk gårdshund	Sterilisert tispe	7 år	25	Non-regenerativ
Myelofibrose	Blandingshund	Tispe	14 år	17	Non-regenerativ
Akutt leukemi	Gordon setter	Tispe	7 år	23	Non-regenerativ

Non-regenerativ fysiologisk anemi

Alle fem pasientene med fysiologisk anemi hadde dette som følge av ung alder.

Aldersbetinget anemi

Denne gruppen består av fem valper av ulike raser, alle mellom 2 og 3 måneder gamle. Én av valpene var av ukjent rase, men ble likevel inkludert i studien da resterende nødvendig informasjon var tilgjengelig. Alle hadde mild anemi, hvorav fire var non-regenerative og én av ukjent klassifisering.

Tabell 17: oversikt over pasienter med aldersbetinget anemi.

Aldersbetinget anemi	Rase	Kjønn	Alder	HCT (%)	Reg / non-reg
	Ukjent rase	Tispe	2 mnd.	35	Non-regenerativ
	Irsk setter	Tispe	3 mnd.	35	Ikke klassifisert
	Boxer	Hann	2 mnd.	33	Non-regenerativ
	Nova Scotia Duck Tolling Retriever	Tispe	2 mnd.	31	Non-regenerativ
	Golden retriever	Hann	3 mnd.	33	Non-regenerativ

Non-regenerativ anemi som følge av destruksjon av forstadier til RBC

Non-regenerativ immunmediert anemi (NR-IMA)

Én hund hadde non-regenerativ anemi som følge av immunmediert destruksjon av forstadier til RBC (NR-IMA). Dette var en staffordshire bull terrier tisper på 6 år. Anemien var alvorlig.

Tabell 18: oversikt over pasient med NR-IMA.

Diagnose	Rase	Kjønn	Alder	HCT (%)	Reg / non-reg
NR-IMA	Staffordshire bull terrier	Tisper	6 år	15	Non-regenerativ

Diskusjon av resultater

Som det kommer frem av resultatene i studien, er det mange ulike årsaker til anemi. Videre vil de ulike årsakene diskuteres nærmere.

Regenerativ anemi som følge av blødning

Med en blødning, menes at dyrets blod havner utenfor sirkulasjonssystemet (Ettinger et al., 2017 kap. 135). Blødning hos hunder kan forekomme direkte som følge av traume, eller sekundært på grunn av koagulopati, neoplasi eller som komplikasjon til kirurgi (Ettinger et al., 2017 kap. 135). Årsaker til blødning blant hundene i vår studie inkluderte blødning til gastrointestinaltraktus, koagulopati, indre blødninger, blødning som følge av kirurgiske inngrep, blødning ifm. partum og som følge av traume. For å forstå hvorfor blødning gir disse hundene en regenerativ anemi, må en se på den fysiologiske responsen ved en blødning. Ved et blodtap blir det færre sirkulerende erythrocytter i blodbanen, noe som medfører redusert transport av oksygen. Nyrene responderer på nedsatt oksygentilførsel til vevet med å øke produksjonen av erythropoietrin (Epo). Epo er et hormon som stimulerer beinmargen til å produsere nye erythrocytter for å gjenopprette normal oksygentilførsel til vevene (Sjaastad, et al. 2003, kap. 9). Produksjon av nye erythrocytter kalles erythropoiesis. Ved et blodtap vil altså økt erythropoiesis oppstå som en respons til vevshypoksi fordi nyrene reagerer med å skille ut mer Epo (Zachary, 2017 kap. 13). Epo gir en hurtig effekt i beinmargen, men en regenerativ respons på blodprøver fra perifert vev vil vise seg først etter 3-4 dager (Zachary, 2017 kap. 13).

Blant hundene i studien var det eksempler både på akutte og kroniske blødninger, samt interne og eksterne blødninger. Mens utvendige blødninger lett lar seg identifisere, kan indre blødninger være vanskeligere å kjenne igjen, og krever mer diagnostikk.

Blødning til gastrointestinaltraktus

Akutt hemoragisk diaré syndrom

Flertallet av pasientene med anemi som følge av blødning til gastrointestinaltraktus hadde akutt hemoragisk diaré syndrom (AHDS). Dette er et hyppig forekommende syndrom hos hund, som karakteriseres av akutt hemoragisk diaré grunnet nekrose i tarmmucosa (Dupont et al., 2021). Hunder av små raser, særlig dvergshnauzere, synes å være hyppigst affisert - selv om tilstanden kan forekomme hos alle hunder uavhengig av størrelse (Ettinger et al., 2017 kap. 276). Både store og små hunderaser var representert blant hundene med AHDS i denne studien.

Den eksakte etiologien bak AHDS er ukjent, men det er i studier mistenkt at toksiner fra *Clostridium perfringens* og *Providencia alcalifaciens* spiller en viktig rolle (Dupont et al., 2021; Unterer et al., 2014; Herstad et al., 2021). I tillegg er hundenes diett angitt som en viktig faktor (Herstad et al., 2021). Inflammasjonen som oppstår i GI-traktus ved AHDS fører til økt permeabilitet både i blodkar og tarmmucosa, som igjen fører til tap av blod, proteiner og væske over slimhinnen. Dette kan igjen føre til blodtap og alvorlig dehydrering (Shell, 2020). Grunnet dehydrering vil noen pasienter med AHDS innledningsvis være hemokonsentrerte med høy HCT (Shell, 2020). Alle hundene i vår studie var anemiske, noe som indikerer at de har hatt signifikant blodtap fra GI-traktus i forbindelse med sykdommen.

Lymfom

En av hundene i studien hadde lymfom og regenerativ anemi. For å forstå den bakenforliggende årsaken til hvorfor en pasient med lymfom utvikler en regenerativ anemi, må en se på patofysiologiske mekanismer i forbindelse med lymfom.

Anemi er et vanlig hematologisk avvik ved krefttilstander både humant og hos dyr (Lucroy et al., 1998). Flere studier viser at en tredjedel av hunder med lymfom er anemiske når diagnosen stilles (Lucroy et al., 1998). Underliggende mekanismer for utvikling av anemi i forbindelse med lymfom innen humanmedisin, inkluderer anemi som følge av kronisk

sykdom (AKS), invasjon av tumorceller til beinmarg, blodtap, benmargssuppresjon som følge av kjemoterapi, hypersplenisme, immunmediert hemolyse, megaloblastisk anemi, vitamin- og jernmangel, Pure red cell aplasia (PRCA) samt mikroangiopatisk hemolytisk anemi (Lucroy et al., 1998). Immunmediert hemolyse, blodtap og mikroangiopatisk hemolytisk anemi er eksempler på mekanismer som vil gi en regenerativ tilstand. Hunden med lymfom i vår studie hadde mørk diaré, og det ble antatt at den regenerative anemien hos hunden skyldtes blødning til GI-traktus.

Koagulopati

En koagulopati er en lidelse hvor blodets evne til å koagulere er hemmet (Hunt, 2014).

Koagulopatier kan klassifiseres i produksjonsdefekter, destruksjon- og forbruksdefekter, samt fortynningsdefekter (Ettinger et al., 2017 kap. 60). Ved produksjonsdefekter har pasienten ofte en trombocytopeni kombinert med leukopeni og/eller anemi, og det skyldes ofte underliggende beinmargssykdom (Ettinger et al., 2017 kap. 60). Myelofibrose er en underkategori av dette, men ettersom myelofibrose også gir en non-regenerativ anemi som følge av nedsatt produksjon av RBC, ble de to hundene i studien med denne lidelsen plassert under non-regenerative anemier. Ved destruksjon- og forbruksdefekter har pasienten en overdreven plateaktivering, sekvestrering eller destruksjon som overskrider frisk beinmarg sin evne til å produsere nye plater for å opprettholde platetallet (Ettinger et al., 2017 kap. 60). Immunmediert trombocytopeni (IMT) er en underkategori av dette. Fortyningdefekter oppstår for eksempel ved væskebehandling eller store blodoverføringer (mer enn 50% av blodvolumet i ca. 4 timer), og dette er uvanlig (Ettinger et al., 2017 kap. 60). Fordi halvparten av hundene med koagulopati hadde diagnosen IMT, vil kun denne tilstandens patofysiologi omtales nærmere.

Immunmediert trombocytopeni

Immunmediert trombocytopeni er en vanlig årsak til alvorlig trombocytopeni hos hund, og karakteriseres av en immunmediert destruksjon av trombocytter. Destruksjonen kan være primær eller sekundær (O'Marra et al., 2011). Ved primær IMT finnes det ingen underliggende årsak, og tilstanden regnes som en autoimmun sykdom (O'Marra et al., 2011). Sekundær IMT kan oppstå som følge av infeksjon, neoplasi, blodtransfusjon eller legemidler (O'Marra et al., 2011). I en studie med 83 hunder med IMT, ble det funnet at hundene med

mistanke om en primær IMT hadde signifikant lavere platetall sammenliknet med hunder med mistanke om sekundær IMT (Dircks et al., 2009).

Ved IMT vil autoantistoffer binde seg til antigener på overflaten av trombocytene og medføre fagocytose av disse (Dircks et al., 2009). Dette vil gi redusert antall sirkulerende trombocytter i blodet, og ved trombocyt-konsentrasjoner under 30 000 celler/uL blod øker risikoen for spontane blødninger (Whitley, 2020). Ettersom det ved IMT er blødninger som gir en anemisk tilstand, vil anemien være regenerativ. Alvorlighetsgraden av anemien kan variere fra mild til alvorlig avhengig av omfanget av blodtap. Blant de 3 hundene i vår studie var det én pasient med platetall på $42 \times 10^9/L$, én pasient med platetall på $30 \times 10^9/L$, og én med $19 \times 10^9/L$. Én av hundene viste ikke tegn til regenerasjon på prøvetidspunktet, og denne ble antatt å være i pre-regenerativ fase.

I en retrospektiv kohortstudie med 73 hunder behandlet for IMT var cocker spaniel overrepresentert som rase (O'Marra et al., 2011). Dette viser seg også i vår studie, hvor 2 av 3 pasienter med IMT var cocker spaniel. I den nevnte kohortstudien var tisper overrepresentert i forhold til hannhunder (O'Marra et al., 2011). Dette er også tilfellet i våre data, hvor 2 av 3 hunder var steriliserte tisper. Ettersom vi kun har data fra 3 pasienter med IMT, kan vi ikke med sikkerhet si at funnene våre er signifikante.

Indre blødninger

Den vanligste formen for indre blødninger var blødning til abdomen (hemoabdomen), som representerte halvparten av pasientene. De vanligste blødningene til abdomen hos hunder forårsakes av skade på enten lever eller milt (Ettinger et al., 2017 kap. 135). Av de tre hundene med hemoabdomen stammet alle blødningene fra milten. To av hundene hadde milthematom, hvorav den ene var mistenkt traumatisk. Den siste hunden hadde magedreining med påfølgende milttorsjon og blødning fra milt.

Én hund i studien hadde blødning til thorax (hemothorax). Hemothorax kan oppstå som følge av traume, lungelappstorsjon, neoplasi eller antikoagulant rottegift-intoksikasjon (Ettinger et al., 2017 kap. 244). Hunden i vår studie utviklet hemothorax som følge av neoplasi (sarkom) i ribbein.

Én hund hadde alvorlig hematuri. Dette var en amerikansk cocker spaniel tisse på 13 år. Hunden hadde en tumor i uterus, som vokste invasivt til høyre ureter og vesica. Anemien hos

denne hunden skyldes sannsynligvis en kombinasjon av både kronisk sykdom og blødning til ureter og vesica som følge av tumoren.

Hunden med hemoragisk pneumoni ble avlivet og obdusert ved NMBU. Dette var en Chinese crested powder puff tisper på 2 år. Bakteriologisk dyrkning fra lunger viste *Streptococcus equi subsp. zooepidemicus*. Dette er en gram positiv kokkoid bakterie, som kan forårsake sporadisk sykdom hos hunder (Ettinger et al., 2017 kap. 227). Hunder er særlig utsatt for infeksjon i forbindelse med høyt smittepress fra infiserte individer eller smitekilder i miljøet, sekundært til en pågående viral luftveisinfeksjon, temperaturstress, transportstress, intensivt aktivitetsnivå i forbindelse med trening eller konkurranser, eller i forbindelse med vaksineindusert immunsuppresjon (Jaeger et al., 2013). Enkelte tilfeller av kronisk neseflod og rhinitt har blitt rapportert, men bakterien er oftest assosiert med en akutt hemoragisk fibrinosuppurativ bronkopneumoni som kan få dødelig utfall (Ettinger et al., 2017 kap. 227). Tilstanden opptrer vanligvis hos hunder som har vært på kennel og hos sledehunder (Jaeger et al., 2013).

Iatrogen anemi

Anemi som følge av hospitalisering er vanlig forekommende, særlig hos pasienter som har gjennomgått kirurgi (Lynch et al., 2016). Andre årsaker enn blødning ifm. kirurgi, som kan ha vært en medvirkende faktor til anemi hos disse hundene er hemodilusjon grunnet intravenøs væskebehandling (Perel, 2017), samt anemi av kronisk sykdom (Lucroy et al., 1998).

Én hund i denne gruppen skilte seg ut med tanke på alvorlighetsgrad av anemien. Flertallet hadde en mild anemi, mens denne hunden hadde en moderat anemi med HCT på 27%. Dette var en 8 år gammel blandingshund som var operert for 14 dager siden grunnet tumor i milt. Prøver fra milttumoren kom tilbake som et uklassifisert, aggressivt interstitiellcelle sarkom. Det er kjent at milttumorer kan rupturere og forårsake anemi som følge av blødning (Ettinger et al., 2017 kap. 347), men dette var ikke tilfellet hos hunden i vår studie.

Operasjonsprosedyren var også beskrevet som komplikasjonsfri. Det kan tenkes at denne hunden har utviklet en anemi som følge av kronisk sykdom, og at det kirurgiske inngrepet har forverret denne anemien. Det kan heller ikke utelukkes at tumoren i seg selv kunne ha bidratt til anemien, for eksempel som følge av hemofagocytose, som er rapportert ved primært histiocyttisk sarkom i milt (Oka et al., 2008).

Post-partum anemi

Blodvolumet hos tisper øker med omtrent 40 % i løpet av drektigheten, slik at tispene har tilstrekkelige reserver for å gjenopprette normalt blodvolum og erstatte væsketap etter fødsel (Ettinger et al., 2017 kap. 315). Økningen i plasmavolum gir en fortyningseffekt, og forventet hematokrit ved fødsel er mellom 30 og 35 % (Ettinger et al., 2017 kap. 315). Tispene vil således ha en fysiologisk anemi, og en mild anemi hos ellers klinisk friske tisper i etterkant av fødsel kan karakteriseres som et bifunn.

Fødsel vil normalt følges av en mild inflammasjon, som vanligvis normaliserer seg i løpet av 24-48 timer (Ettinger et al., 2017 kap. 315). Tispene i studien vår kom til klinikken på grunn av symptomer på sykdom, og ikke fordi de nylig har født valpekull.

Vi har valgt å kategorisere disse pasientene i en egen gruppe i underkategorien «blødninger» da fødsel alltid medfører et visst blodtap, men det kan diskuteres hvorvidt disse også kunne vært plassert i gruppen «fysiologisk anemi».

To av tispene i studien hadde metritt, og det kan tenkes at anemi som følge av inflammasjon kan være en medvirkende faktor til anemi hos disse (Lucroy et al., 1998). Tispene med melena og blodig oppkast har sannsynligvis også en komponent av blodtap til GI-traktus.

Traume

Begge pasientene i denne gruppen hadde en mild anemi, som vi har antatt var pre-regenerativ ettersom det er kjent at anemi som følge av blødning medfører beinmargsrespons. Da den ene pasienten var valp, og den andre var en eldre hund, kan det diskuteres hvorvidt anemien skyldes blødning i forbindelse med traume. Alternative årsaker til anemi hos disse kunne vært henholdsvis fysiologisk anemi grunnet alder og anemi som følge av annen sykdom.

Regenerativ anemi som følge av hemolyse

Huggormbitt

Huggorm (*Vipera berus*) er den eneste giftige slangen som finnes i naturen i Norge (Aakvik et al., 2004). Dersom hunder i Norge blir forgiftet av slange, kan man derfor ta for gitt at det er denne arten som står bak (Harjen et al., 2022). Det er flere ulike patofysiologiske mekanismer som kan ha gitt hundene i studien anemi etter huggormbitt. Slangegift inneholder

hemolysiner, og disse kan gi en direkte skade på erythrocytter slik at det oppstår en intravaskulær hemolyse (Zachary, 2017 kap. 13). To alternative mekanismer for utvikling av en hemolytisk anemi ved slangebitt er enzymatisk skade på cellemembranen til erythrocyttene, eller mekanisk fragmentering av erythrocytter som følge av en intravaskulær koagulasjon og vaskulitt (Zachary, 2017 kap. 13). Giften fra huggorm inneholder både pro- og antikoagulanter, og hyperkoagulabilitet kan påvises hos hunder bitt av huggorm i opp til 15 dager etter bittet (Harjen et al., 2022). Nettoeffekten rundt hvordan bestanddelene i huggormgiften påvirker dyret in vivo er ukjent (Harjen et al., 2022). I tillegg til den direkte effekten fra giftens komponenter, vil det også kunne oppstå systemisk inflammasjon og celledskade (Harjen et al., 2022).

Oppsummert vil hemolysiner og antikoagulanter fra slangegiften, nyreskader samt systemisk inflammasjon kunne være medvirkende faktorer til utvikling av anemi hos de 5 hundene med huggormbitt i studien. Her foreligger det sannsynligvis ingen rase- eller aldersdisposisjon, selv om det kan tenkes at for eksempel jakthunder, unge hunder og ellers andre hunder som får løpe mye fritt i skogen er mer utsatt for slangebitt. Alle pasientene i vår studie hadde en mild anemi i forbindelse med forgiftningen. To var i en regenerativ fase, mens tre av pasientene var i pre-regenerativ fase.

Immunmediert hemolytisk anemi

Den normale levetiden til erythrocytter hos hund er omtrent 100 til 120 dager, og gamle erythrocytter destrueres i lever og milt av fagocytter (Balch & Mackin, 2007). Disse fagocytene gjenkjenner eventuelle antistoffer som er bundet til overflateantigener på erythrocytter, og fjerner disse cellene fra sirkulasjonen (Balch & Mackin, 2007).

Immunmediert hemolytisk anemi (IMHA) er en patologisk prosess hvor erythrocytter blir prematurt destruert grunnet antigenbinding til et reaktivt antistoff, oftest IgG (Balch & Mackin, 2007; Zachary, 2017 kap. 13). Dette er en vanlig forekommende form for anemi hos hund (Balch & Mackin, 2007).

Lidelsen kan være primær eller sekundær (Balch & Mackin, 2007). Primær IMHA kalles også idiopatisk IMHA, ettersom bakenforliggende årsak ikke er kjent (Zachary, 2017 kap. 13). Det er mistenkt at det foreligger en genetisk komponent bak primær IMHA, ettersom enkelte hunderaser, slik som cocker spaniel, ser ut til å være predisponert (Threlfall et al., 2015; Zachary, 2017 kap. 13). Selv om det var et begrenset pasientgrunnlag av hunder med IMHA i

studien, var halvparten av disse hundene cocker spaniel. Ved primær IMHA produseres autoantistoffer mot hundens egne overflateantigener på erytrocyttene (Balch & Mackin, 2007). Tre av hundene i studien ble antatt å ha en primær IMHA ettersom ingen underliggende trigger ble funnet. En sekundær IMHA forårsakes av en immunrespons til fremmede antigener som har blitt modifisert eller som er assosiert med normale erytrocyttmembraner (Balch & Mackin, 2007). Eksempler på underliggende triggere er bruk av enkelte legemidler, vaksinasjon, neoplasi, infeksjoner eller systemiske immunmedierte lidelser (Piek, 2011). Den patofysiologiske mekanismen bak en sekundær IMHA avhenger av den underliggende årsaken (Zachary, 2017 kap. 13). Én av hundene med IMHA i studien var ikke klassifisert med tanke på om det var en primær eller sekundær IMHA.

En typisk IMHA angriper modne erytrocytter, noe som gir en markert regenerativ respons (Zachary, 2017 kap. 13). Ved presentasjon til klinikk har dog omtrent 30% av hundene en non-regenerativ anemi, og mangel på regenerasjon ved prøvetidspunkt utelukker derfor ikke IMHA (Garden et al., 2019). Tre av hundene i vår studie hadde regenerasjon ved prøvetidspunktet, mens én trolig var i pre-regenerativ fase.

Indikatorer på at det foregår en immunmediert destruksjon av erytrocytter, er tilstedeværelse av sfærocytter og positiv agglutinasjonstest (Garden et al., 2019). Autoagglutineringsinduseres når IgM- eller IgG-antistoffer er bundet til cellemembranen på RBC og forårsaker at RBC klumper seg sammen (Balch & Mackin, 2007). En positiv agglutinasjonstest ved blandingsforholdet 4 dråper NaCl blandet med 1 dråpe blod har vist seg å ha 100% spesifisitet for IMHA hos hunder (Garden et al., 2019). Tre av de fire hundene i vår studie hadde positiv agglutinasjonstest. Den siste hadde negativ agglutinasjonstest. Denne hunden var henvist fra en annen klinikk, og immunsuppressiv behandling var allerede igangsatt ved ankomst hos NMBU.

Sfærocytose har blitt identifisert hos 89% til 95% av hunder med IMHA (Balch & Mackin, 2007). Sfærocytter påvises i monocellelaget på blodutstryk ved 100x forstørrelse (Garden et al., 2019). I en enkelt studie hadde 5 eller flere sfærocytter i ett felt på 100x forstørrelse 63% sensitivitet og 95% spesifisitet for IMHA hos hund, og dette kan dermed brukes som en grenseverdi for hvorvidt hunden har IMHA eller ikke (Garden et al., 2019). Tre av hundene i studien hadde tilstedeværelse av sfærocytter på blodutstryk. Den siste hunden hadde ikke tilstedeværelse av sfærocytter. Dette var samme pasient som heller ikke hadde positiv agglutinasjonstest. Det kan tenkes at allerede igangsatt immunsuppressiv behandling kan

påvirke resultatene. Alternativt kan denne hunden ha hatt for lave anti-erytrocytt antistoffnivåer til å bl.a. skape agglutinasjon, og i et slikt tilfelle ville en direkte Coomb's test vært diagnostisk nyttig (Balch & Mackin, 2007). En direkte Coomb's test detekterer antistoffer bundet til erytrocytter (Balch & Mackin, 2007). Dette ble ikke gjort på den nevnte pasienten.

Andre tegn på at det foreligger en hemolytisk tilstand, er hyperbilirubinemi, hemoglobinemuri og/eller hemoglobinuri og «ghost cells» (Garden et al., 2019). Det ble i journalene beskrevet at to av hundene i studien hadde hyperbilirubinemi.

Heinz-body hemolytisk anemi

Det var én pasient i studien med Heinz-Body hemolytisk anemi (HBHA). Heinz-body hemolytisk anemi er en ervervet, ikke-immun hemolytisk sykdom som skyldes at enkelte kjemiske substanser har en oksidativ effekt på erytrocyttene (Ettinger et al., 2017 kap. 198). Oksidativ skade på RBC forekommer når antioksidative mekanismer blir kompromittert eller overbelastet (Zachary, 2017 kap. 13). Dette skader erytrocyttmembranen, som denaturerer hemoglobinet og forårsaker methemoglobinemi og dannelse av Heinz-bodies (Ettinger et al., 2017 kap. 198). Oksidativ skade på RBC kan ofte ses på blodutstryk. Heinz-bodies er ansamlinger av denaturert globin som interagerer med RBC-membranen (Zachary, 2017 kap. 13). De affiserte RBC vil utsettes for hemolyse, enten ekstravaskulær eller intravaskulær, eller en kombinasjon - og dermed destrueres (Zachary, 2017 kap. 13). Er det små mengder Heinz-bodies, har det sannsynligvis lite å si, men større mengder vil øke de røde blodcellenes rigiditet, slik at de blir mer utsatt for hemolyse (Ettinger et al., 2017 kap. 198).

Hunden i studien med HBHA var en 5 år gammel norsk elghund grå tisper. Ettersom det kun er én pasient kan vi ikke si noe om rase-, alders- eller kjønnsdisposisjon. Årsaken til hvorfor denne pasienten hadde HBHA er ikke presisert i journalen. Kjente mulige årsaker til HBHA hos hund er inntak av løk og metallobjekter som inneholder sink (Ettinger et al. 2017, kap. 198).

Non-regenerativ anemi som følge av nedsatt RBC-produksjon

Kronisk sykdom inkl. neoplasi

Anemi assosiert med kroniske inflammatoriske, infeksjose eller neoplastiske sykdommer kalles anemi av kronisk sykdom (AKS) (Lucroy et al., 1998). For å forstå hvorfor kronisk sykdom gir en non-regenerativ anemi, må en se på den komplekse patogenesen bak AKS.

Ved en kronisk inflammasjon vil inflammatoriske cytokiner føre til økt nivå av hepcidin i blodet (Sun et al., 2012). Økt hepcidin medfører at jern akkumulerer i retikuloendoteliale makrofager, og det blir dermed mindre fritt sirkulerende jern i blodet (Sun et al., 2012). Hepcidin hemmer også opptak av jern fra tarmen (Hardang et al., 2017). Dette medfører redusert tilgjengelig jern til hemoglobinsyntese, og redusert syntese av hemoglobin leder til redusert erythropoies (Sun et al., 2012). Inflammatoriske cytokiner kan også hemme erythropoiesen i beinmargen direkte ved å indusere apoptose, danne frie radikaler samt regulere ned reseptorer for erythropoietin (Hardang et al., 2017). I tillegg reduseres erytrocyttenes levetid grunnet økte nivåer av toksiske forbindelser sirkulerende i blodet og økt erytofagocytose (Hardang et al., 2017). Cytokiner kan i tillegg hemme produksjonen av Epo i nyrene (Hardang et al., 2017). Dette vil gi lavere nivåer av Epo sirkulerende i blodet, og bidra til redusert produksjon av nye RBC (Hardang et al., 2017). Et samspill av alle disse mekanismene gjør at pasientene utvikler en anemisk tilstand som ikke er regenerativ (Sun et al., 2012). Alle hundene i vår studie, bortsett fra én, hadde en non-regenerativ anemi. For den ene pasienten var regenerasjon ikke klassifisert, men det kan antas at denne også var non-regenerativ basert på hva vi vet om AKS. Anemi av kronisk sykdom viser seg som regel som en mild til moderat anemi (Lucroy et al., 1998). Flertallet av hundene i studien hadde mild anemi, mens enkelte hadde moderat anemi. Ingen hadde alvorlig anemi.

I vår studie hadde hundene med AKS et vidt spekter av lidelser. Det var varierende alder og rase på hundene. Det foreligger sannsynligvis rasedisposisjon for å få anemi av kronisk sykdom, men det foreligger rasedisposisjon for å utvikle flere av de kroniske sykdommene som var med i studien. Et eksempel er steroid responsiv meningittarteritt (SRMA), hvor Nova Scotia duck tolling retriever (NSDTR) er predisponert (Ettinger et al., 2017 kap. 266). Dette vises også i våre resultater, da vi har én NSDTR i denne gruppen, og hunden hadde SRMA. Det var også to lundehunder i gruppen med intestinal lymfangiektasi, noe man vet at denne rasen er predisponert for (Kettunen et al., 2017).

Neoplasi

Innenfor pasientgruppen med neoplasi var det 11 hunder. Hovedandelen av pasientene hadde en mild anemi (n=10), hvilket samsvarer med hva man forventer ved en anemi av kronisk sykdom (Lucroy et al., 1998). Én av pasientene skilte seg ut ved å ha en alvorlig anemi med HCT på 19%. Dette var en cavalier king charles spaniel (CKCS) tisse på 7 år, som hadde lymfom. Lymfom har en kompleks patogenese, med flere mulige bakenforliggende mekanismer for utvikling av anemi, og dette kan være årsaken til at denne hunden utviklet alvorlig anemi.

Lymfom er en av de hyppigst diagnostiserte maligne neoplasier hos hund, og står for 7-24% av alle neoplasier (Parachini-Winter et al., 2019). Dette stemmer godt overens med funnene i studien, hvor omtrent 27 % av hundene med neoplasi hadde lymfom som diagnose.

AKS er regnet som den viktigste bakenforliggende mekanismen til utvikling av anemi i forbindelse med generell neoplasi (Lucroy et al., 1998). I en studie hvor 35 hunder med ubehandlet multisentriske lymfom ble evaluert for tilstedeværelsen av AKS, støttet ikke resultatene av studien AKS som årsak til anemi hos hundene med lymfom (Lucroy et al., 1998). Dette indikerer at det er flere bakenforliggende mekanismer til anemi hos hunder med lymfom enn bare AKS.

Hos hunder med lymfom er det notert erytrocytt-abnormaliteter hos 50-85% av pasientene. Anemi er det vanligste paraneoplastiske syndromet som rapportert blant disse, med prevalens varierende fra 30-77% (Parachini-Winter et al., 2019). Andre erytrocytt-abnormaliteter som assosieres med lymfom er achantocytter, codocytter, eccentocytter, poikilocytose, polykromasi, schistocytter, sideroblaster, siderocytter og sfærocytter (Parachini-Winter et al., 2019). I en studie hvor totalt 82 hunder, enten med diagnosen lymfom eller IBD, ble sammenlignet med hverandre med tanke på grad av anemi og andre erytrocytt-abnormaliteter, var prevalensen av anemi hos hunder med lymfom (53%) høyere enn hos hunder med IBD (22%) (Parachini-Winter et al., 2019). Det totale antallet erytrocytt-abnormaliteter var også signifikant høyere hos hunder med lymfom enn hos hunder som var friske eller hadde IBD (Parachini-Winter et al., 2019). Denne studien foreslår at hunder med lymfom får en mer alvorlig AKS sekundært til produksjon av interleukin-1 og interleukin-6 av neoplastiske lymfocytter, stimulering av hepcidin-produksjon fra hepatocytter, og inhibering av intestinal absorpsjon av jern (Parachini-Winter et al., 2019). Resultater fra studien indikerte også at lymfomgruppen hadde høyere prevalens av RBC-anomalier assosiert med patologiske forhold

som kan gi fragmentering av RBCs (eksempelvis schistocytter og keratocytter) (Parachini-Winter et al., 2019). Dette funnet indikerer at RBC-fragmentering (eksempelvis sekundært til disseminert intravaskulær koagulasjon og mikroangiopati) kan være en annen årsak til høyere prevalens av anemi hos hunder med lymfom (Parachini-Winter et al., 2019).

Andre årsaker til anemi ved lymfom som nevnes er sekundær IMHA, PRCA (pure red cell aplasia), hypersplenisme og benmargsinfiltrasjon av neoplastiske celler (Parachini-Winter et al., 2019). Det er med andre ord flere mulige bakenforliggende mekanismer til hvorfor en pasient med lymfom kan utvikle en alvorlig anemi.

Nyresykdom

Kronisk nyresykdom

Anemi er en vanlig følgetilstand hos pasienter med kronisk nyresykdom (CKD), og kan forekomme hos opp til 30 % av hunder med diagnosen (Langston 2018). Det er flere faktorer som bidrar til utvikling av anemi hos pasienter med CKD, men den absolutt viktigste faktoren er nedsatt evne til produksjon av erythropoietin (Epo) i nyrene (Polzin, 2011; Bartges, 2012). Epo er et hormon som produseres hovedsakelig i interstitielle celler i nyrene, og har som hensikt å stimulere beinmarg til erythropoiese (Langston, 2018). Ved hypoksemi i nyrene vil produksjonen av Epo vanligvis stige, men ved kronisk nyresykdom blir det redusert mengde funksjonelt vev i nyrene. Dette gjør at produksjonen av Epo synker, som igjen forårsaker en relativ Epo-mangel og en non-regenerativ anemi som følgetilstand (Langston, 2018; Polzin, 2011; Bartges, 2012).

En kronisk nyreskade kan akuttiseres og forverres i forbindelse med eksempelvis dehydrering eller medisinerings. Bruk av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) kan resultere i renal iskemi ved å blokkere renal produksjon av vasodilatoriske prostaglandiner, som opprettholder blodtilførselen til nyrene under dehydrering (Nelson et. al., 2019).

Andre medvirkende faktorer til utvikling av anemi i forbindelse med CKD inkluderer blodtap på grunn av uremisk gastroenteritt, ernæringsmessig ubalanse på grunn av hyporeksi eller anoreksi, samt nedsatt levetid av erytrocyttene (Polzin, 2011; Bartges, 2012).

Akutt nyreskade

Akutt nyreskade (AKI) begynner uten kliniske symptomer, og forårsakes enten av iskemi, infeksjoner (eks. leptospirose eller borreliose), akutt hyperfosfatemi eller nefrotoksiner (Nelson et al., 2019; Ettinger et. al., 2017 kap. 322). Kliniske symptomer oppstår først når det er en betydelig reduksjon i nyrefunksjonen (Ettinger et al., 2017 kap. 322).

Vanligvis er det en kronisk nyresykdom som følges av en anemi heller enn akutt nyreskade, men hunder med AKI kan også utvikle anemi av ulike årsaker, inkludert blødning (eksempelvis gastrointestinal), anemi av inflammasjon, redusert Epo-produksjon, i tillegg til kumulativt blodtap ifm. gjentatt blodprøvetaking (Rimer et al., 2022). Anemi regnes som en av de viktigste negative prognostiske faktorene hos hunder med AKI (Rimer et al., 2022). Anemi ble dokumentert hos 32 % av hunder med AKI, og det var relativt sett flere av disse som døde sammenliknet med hundene som hadde AKI uten anemi (Rimer et al., 2022).

I en studie hvor 10 hunder med AKI ble sammenliknet med 10 friske kontrollhunder, hadde hundene med AKI signifikant lavere PCV (34,7%) enn kontrollgruppen (46,1%) (McBride et al., 2019). Det er med andre ord rimelig å anta at anemien til de to hundene med AKI i studien faktisk skyldes akutt nyreskade. I den samme studien ble det konkludert med at hundene med AKI hadde abnormal primær hemostase (McBride et al., 2019). Det kan derfor tenkes at koagulopati og påfølgende blødninger kan ha vært medvirkende til utvikling av anemi hos hundene med AKI.

Sykdom i beinmarg

I studien var det to pasienter med myelofibrose. Myelofibrose hos hunder defineres som en sykdom i beinmargen karakterisert av proliferasjon av fibroblaster. Dette fører til avsetning av kollagenfibre og retikulære fibre i beinmargen (Weiss & Smith, 2002). Myelofibrose fører til at funksjonell beinmarg erstattes av et non-cellulært, fibrøst matrix (Ettinger et al., 2017 kap. 59). Fibroblastene i beinmargen prolifererer som en respons på skade (Ettinger et al., 2017, kap. 59). Myelofibrose kan være primær eller sekundær. I en retrospektiv studie med 19 hunder var det én hund med primær myelofibrose, og 18 hunder med sekundær myelofibrose (Weiss & Smith, 2002) Sekundær myelofibrose virker altså å være hyppigst forekommende. Årsaker til myelofibrose inkluderer langtidsmedisinering, hemolytisk anemi, neoplasi i beinmarg og inflammasjon over lengre tid (Ettinger et al., 2017 kap. 59; Weiss & Smith 2002).

Én pasient ble diagnostisert med akutt leukemi. Denne tilstanden karakteriseres av proliferasjon av morfologisk umodne lymfoblaster i beinmargen. Akutt leukemi kan forveksles med multisentrisk lymfom (Ettinger et al., 2017 kap. 344). Pasientene presenterer med uspesifikke symptomer, som kan inkludere letargi, vekttap, pyreksi, hepatosplenomegali, buksmerter og nevrologiske avvik (Ettinger et al., 2017 kap. 344). De fleste er anemiske, og har varierende grad av trombocytopeni og leukopeni. Diagnosen kan mistenkes ved økt lymfoblast-proliferasjon i beinmarg eller perifert blod. For å stille en sikker diagnose er vanligvis beinmargspirat og complete blood count (CBC) tilstrekkelig (Ettinger et al., 2017 kap. 344). Prognosen er dårlig (Ettinger et al., 2017 kap. 344).

Non-regenerativ fysiologisk anemi

Aldersrelatert anemi

Tolkning av blodprøveresultater hos valper kan være svært utfordrende, ettersom den neonatale perioden består av store fysiologiske tilpasninger under overgangen fra et intrauterin til et ekstrauterint miljø (O'Brien et al., 2014).

I en studie med 101 klinisk friske valper, ble det vist at alder har en signifikant effekt på flere hematologiske verdier (Rortveit et al., 2015). Studien undersøkte variasjoner fra 16 til 60 dagers alder, og resultatet var at valper i denne aldersgruppen har signifikant lavere RBC-antall, HGB-tall og hematokrit enn voksne hunder (Rortveit et al., 2015). Studien fastsatte referanseintervaller for HCT hos valper i aldersgruppene 16-24 dager, 28-45 dager og 46-60 dager (Rortveit et al., 2015). Median hematokrit ved 16-24 dagers alder var 27%, med en nedre grense på 23% (med 90% konfidensintervall) og en øvre grense på 32%. Ved 28-45 dagers alder var median hematokrit 28%, med samme øvre og nedre grense som ved 26-24 dagers alder. Ved 46-60 dagers alder var median hematokrit 32%, med nedre grense på 27% (90% KI) og øvre grense på 37% (90% KI) (Rortveit et al., 2015).

I en annen studie ble 68 klinisk friske valper av blandingsrase sammenlignet med 30 klinisk friske, voksne hunder. Det ble samlet blodprøver fra valpene ved 4, 10, 12, 16, 28, 70, 77 og 84 dagers alder (O'Brien et al., 2014). En av verdiene som ble undersøkt i forbindelse med disse prøvene var hematokrit. Ved 4 dagers alder er median hematokrit 44%, men får deretter en synkende trend ved økende alder, og ved 10-12 dagers alder har median HCT sunket til 35% (O'Brien et al., 2014). Ved 16 dagers alder synker median HCT ytterligere til 31%, og

deretter til 27% ved 28 dagers alder. Mot 70-77 dagers alder får median HCT en stigende trend, og ligger på 33% (O'Brien et al., 2014). Ved 84 dagers alder er median HCT 37%, med andre ord helt i øvre grense til en mild anemi (O'Brien et al., 2014).

Ut fra resultatene i disse forskningsartiklene kan man regne med at valper under 60 dager (Rortveit et al., 2015) og 84 dager (O'Brien et al., 2014) har en viss grad av fysiologisk anemi. Det er derfor rimelig å anta at dette var tilfellet hos de 5 valpene med mild anemi i vår studie, som alle var mellom 2 og 3 måneder gamle.

Non-regenerativ anemi som følge av destruksjon av forstadier til RBC

Non-regenerativ immunmediert anemi (NR-IMA)

Det var én pasient i studien med NR-IMA. Denne hadde en alvorlig anemi med HCT på 15%. Begrepene NR-IMA og precursor-targeted immunmediert anemi (PIMA) blir brukt noe om hverandre, og det hersker uenighet om hvorvidt det er snakk om samme syndrom. Hunder med NR-IMA har en non-regenerativ anemi med bevis på en ineffektiv erythropoiese (Lucidi et al., 2021). Blant hunder med IMHA, er det omtrent 30-55% som forblir non-regenerative etter 5 dager med anemi (Woolhead et al., 2021). Hunder med både NR-IMA og PIMA vil ofte respondere på immunsuppressiv behandling, og begge har ofte bevis på perifer erythrocyttdestruksjon og hemolyse (Woolhead et al., 2021). Disse funnene peker mot at NR-IMA og PIMA ikke er separate syndromer, men representerer ulike deler av et klinisk syndrom hvor det foregår immunmediert destruksjon av en kombinasjon av erytroide forløperceller, umodne stadier av RBC, og modne RBC (Woolhead et al., 2021). Det er imidlertid også hunder med diagnosen NR-IMA og PIMA som responderer sakte, eller ikke responderer i det hele tatt, på immunsuppressiv behandling (Lucidi et al., 2021). Mange mangler bevis for en samtidig IMHA, men noen ganger kan det påvises både sfærocytose, positiv agglutinasjonstest og positiv Coomb's test (Lucidi et al., 2021). Den nøyaktige patogenesen til sykdommen er ikke helt forstått (Lucidi et al., 2021). I en undersøkelse av 66 hunder med NR-IMA var median HCT 13% (Assenmacher et al., 2019).

Konklusjon

Studien har klassifisert 92 unike pasienter som alle har presentert seg med et vidt spekter av ulike lidelser som underliggende årsak til anemi. Det var omtrent lik fordeling av pasienter med en regenerativ og en non-regenerativ anemi. Av hundene med regenerativ anemi, var blødning den vanligste årsaken. Hyppigst forekommende var blødning til gastrointestinaltraktus, indre blødninger og koagulopatii. Av hundene med non-regenerativ anemi, var nedsatt produksjon av røde blodceller grunnet kronisk sykdom inkludert neoplasi, samt nyresykdom de vanligste årsakene. Det var flere tisper enn hannhunder i studien.

De fleste undergruppene inneholdt for få pasienter til at det kan konkluderes hvorvidt det foreligger en rase-, alders- eller kjønnsdisposisjon for utvikling av den underliggende lidelsen til anemien. Noen predisposisjoner er allerede kjent, og enkelte av disse er nevnt i studien.

Videre forskning på emnet anemi vil kunne være å samle inn data fra flere pasienter i de ulike subkategoriene. Man vil da bedre kunne kartlegge hvorvidt det foreligger disposisjoner for de ulike lidelsene som fører til anemi. Dette vil kunne være nyttig eksempelvis for kategorien «beinmargssykdom», men av mer begrenset verdi i kategorien «huggormbitt». Dette fordi sistnevnte kategori er mer relatert til hundens livsstil enn rase, alder og kjønn.

Takk til bidragsyttere

Vi vil gjerne rette en stor takk til vår veileder, Sivert Nerhagen. Han har gjennom hele prosessen bidratt med konstruktive innspill og diskusjoner, og har vært rask til å svare hver gang vi har stått litt fast. Vi opplever ham som særdeles engasjert og kunnskapsrik i sitt arbeid.

Summary (English)

English title: “A Retrospective Study of Anaemia in Dogs (2019-2021)”

The aim of this thesis is to categorise causes for anaemia in dogs presenting to NMBU Dyresykehuset - smådyr (NMBU Small Animal University Hospital) in the period 2019-2021. The study population consisted of 6321 medical records, of which 206 were associated with

an anaemic dog. Ninety-two dogs were included in the study, after excluding multiple copies as well as inadequate information in the records.

The 92 unique patients in the study presented with a wide spectrum of different diseases and underlying causes for their anaemia. We found that there was roughly an equal number of patients with regenerative anaemia (n=44) as with non-regenerative anaemia (n=48). In the regenerative anaemia-group, bleeding to the GI-tract, internal bleeding and coagulopathies were the most frequent causes. Of the dogs with non-regenerative anaemia, reduced production of red blood cells was the most common cause. Hereunder anaemia of chronic disease including neoplasia, as well as kidney disease.

Most of the subcategories the patients have been classified in does not contain a sufficient number of patients to be able to conclude whether there is an age-, sex- or breed disposition. Further research could be looking into the different subcategories of anaemia and collect a larger number of patients to conclude if there is a disposition for the underlying diseases giving anaemia as one of the clinical symptoms. This study, however, provides a foundation to build further research on.

Referanser

- Assenmacher, T. D., Jutkowitz, L. A., Koenigshof, A. M., de, A. L. C. & Scott, M. A. (2019). Clinical features of precursor-targeted immune-mediated anemia in dogs: 66 cases (2004-2013). *J Am Vet Med Assoc*, 255 (3): 366-376. doi: 10.2460/javma.255.3.366.
- Balch, A. & Mackin, A. (2007). Canine immune-mediated hemolytic anemia: pathophysiology, clinical signs, and diagnosis. *Compend Contin Educ Vet*, 29 (4): 217-25.
- Bartges, J. W. (2012). Chronic kidney disease in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 42 (4): 669-92, vi. doi: 10.1016/j.cvsm.2012.04.008.
- Billett, H. H. (1990). Hemoglobin and Hematocrit. I: Walker, H. K., Hall, W. D. & Hurst, J. W. (red.) *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. Boston.
- Dircks, B. H., Schuberth, H.-J. & Mischke, R. (2009). Underlying diseases and clinicopathologic variables of thrombocytopenic dogs with and without platelet-bound antibodies detected by use of a flow cytometric assay: 83 cases (2004-2006). *J Am Vet Med Assoc*, 235 (8): 960-966. doi: 10.2460/javma.235.8.960.
- Dupont, N., Jessen, L. R., Moberg, F., Zyskind, N., Lorentzen, C. & Bjornvad, C. R. (2021). A retrospective study of 237 dogs hospitalized with suspected acute hemorrhagic diarrhea syndrome: Disease severity, treatment, and outcome. *J Vet Intern Med*, 35 (2): 867-877. doi: 10.1111/jvim.16084.
- eClinPath. (2020). *Hematocrit/packed cell volume* Online Tilgjengelig fra: <https://eclinpath.com/hematology/tests/hematocrit/>. Lest: 05.01.2023.
- Ettinger, S. J., Feldman, E. C. & Côté, E. (2017). *Textbook of veterinary internal medicine : diseases of the dog and the cat*. Eighth edition. utg. St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Feldman, B. F., Zinkl, J. G., Jain, N. C. & Schalm, O. W. (2000). *Schalm's veterinary hematology / editors, Bernard F. Feldman, Joseph G. Zinkl, Nemi C. Jain*. 5th utg. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Fleischman, W. (2012). Anemia: determining the cause. *Compend Contin Educ Vet*, 34 (6): E1.
- Garden, O. A., Kidd, L., Mexas, A. M., Chang, Y. M., Jeffery, U., Blois, S. L., Fogle, J. E., MacNeill, A. L., Lubas, G., Birkenheuer, A., et al. (2019). ACVIM consensus statement on the diagnosis of immune-mediated hemolytic anemia in dogs and cats. *J Vet Intern Med*, 33 (2): 313-334. doi: 10.1111/jvim.15441.
- Hardang, I. M., Lilleholt, K. & Hage, T.-A. (2017). Anemi ved kronisk sykdom. *Tidsskriftet*
- Harjen, H. J., Hellum, M., Rørtveit, R., Oscarson, M., Anfinsen, K. P., Moldal, E. R., Solbak, S., Kanse, S. M. & Henriksson, C. E. (2022). Persistent hypercoagulability in dogs envenomated by the European adder (*Vipera berus berus*). *PLoS One*, 17 (2):

e0263238-e0263238. doi: 10.1371/journal.pone.0263238.

- Herstad, K. M. V., Trosvik, P., Haaland, A. H., Haverkamp, T. H. A., de Muinck, E. J. & Skancke, E. (2021). Changes in the fecal microbiota in dogs with acute hemorrhagic diarrhea during an outbreak in Norway. *J Vet Intern Med*, 35 (5): 2177-2186. doi: 10.1111/jvim.16201.
- Hunt, B. J. (2014). Bleeding and Coagulopathies in Critical Care. *N Engl J Med*, 370 (9): 847-859. doi: 10.1056/NEJMra1208626.
- Jaeger, G., Skogmo, H. K., Kolbjornsen, O., Larsen, H. J., Bergsjø, B. & Sorum, H. (2013). Haemorrhagic pneumonia in sled dogs caused by *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* - one fatality and two full recoveries: a case report. *Acta Vet Scand*, 55 (1): 67. doi: 10.1186/1751-0147-55-67.
- Kettunen, A., Daverdin, M., Helfjord, T. & Berg, P. (2017). Cross-Breeding Is Inevitable to Conserve the Highly Inbred Population of Puffin Hunter: The Norwegian Lundehund. *PLoS One*, 12 (1): e0170039-e0170039. doi: 10.1371/journal.pone.0170039.
- Langston, C. (2018). *Anemia of Chronic Kidney Disease* www.vin.com. Tilgjengelig fra: <https://www.vin.com/members/cms/project/defaultadv1.aspx?pid=21712&catId=&id=8669408&said=&meta=&authorid=&preview=>. Lest: 27.02.2023
- Lucidi, C. A., Gerlach, J. A., Jutkowitz, A. & Scott, M. A. (2021). Immunoglobulin G and phosphatidylserine in regenerative and nonregenerative immune-mediated anemias of dogs. *J Vet Intern Med*, 35 (6): 2713-2721. doi: 10.1111/jvim.16278.
- Lucroy, M. D., Christopher, M. M., Kraegel, S. A., Simonson, E. R. & Madewell, B. R. (1998). Anaemia associated with canine lymphoma. *Comparative Haematology International*, 8 (1): 1-6. doi: Doi 10.1007/Bf02628097.
- Lynch, A. M., Respass, M., Boll, A. E., Bozych, M., McMichael, M., Fletcher, D. J., De Laforcade, A. M. & Rozanski, E. A. (2016). Hospital-acquired Anemia in Critically Ill Dogs and Cats: A Multi-Institutional Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*.
- McBride, D., Jepson, R. E., Cortellini, S. & Chan, D. L. (2019). Primary hemostatic function in dogs with acute kidney injury. *J Vet Intern Med*, 33 (5): 2029-2036. doi: 10.1111/jvim.15588.
- Mondal, H. & Lotfollahzadeh, S. (2023). Hematocrit. I: *StatPearls*. Treasure Island (FL).
Nelson, R. W., Couto, C. G. & ProQuest. (2019). *Small animal internal medicine*. 6th edition. utg. Philadelphia Ann Arbor, Michigan: Elsevier ProQuest Ebook Central.
- O'Brien, M. A., McMichael, M. A., Le Boedec, K. & Lees, G. (2014). Reference intervals and age-related changes for venous biochemical, hematological, electrolytic, and blood gas variables using a point of care analyzer in 68 puppies. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 24 (3): 291-301. doi: 10.1111/vec.12162.
- O'Marra, S. K., Delaforcade, A. M. & Shaw, S. P. (2011). Treatment and predictors of outcome in dogs with immune-mediated thrombocytopenia. *J Am Vet Med Assoc*, 238

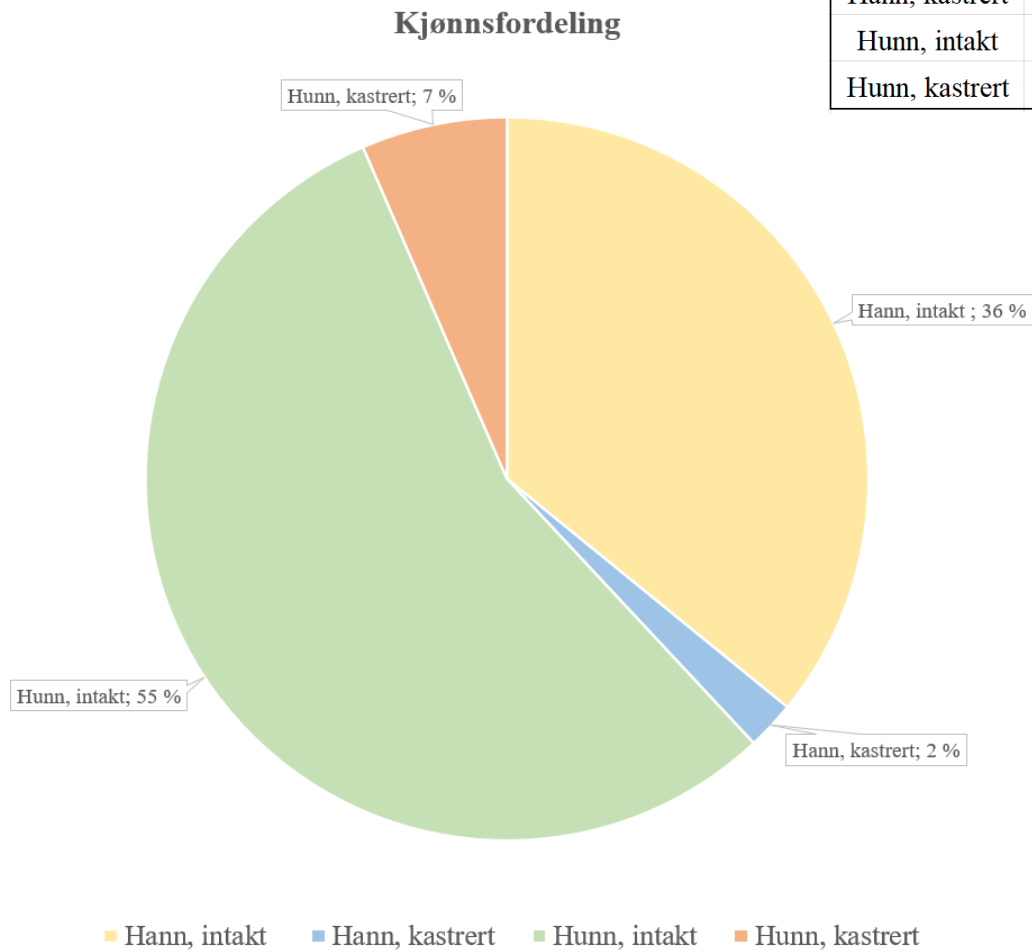
- (3): 346-52. doi: 10.2460/javma.238.3.346.
- Oka, K., Nakamine, H., Maeda, K., Yamakawa, M., Imai, H., Tada, K., Ito, M., Watanabe, Y., Suzuki, H., Iwasa, M., et al. (2008). Primary histiocytic sarcoma of the spleen associated with hemophagocytosis. *Int J Hematol*, 87 (4): 405-409. doi: 10.1007/s12185-008-0059-6.
- Parachini-Winter, C., Carioto, L. M. & Gara-Boivin, C. (2019). Retrospective evaluation of anemia and erythrocyte morphological anomalies in dogs with lymphoma or inflammatory bowel disease. *J Am Vet Med Assoc*, 254 (4): 487-495. doi: 10.2460/javma.254.4.487.
- Perel, A. (2017). Iatrogenic hemodilution: a possible cause for avoidable blood transfusions? *Critical care*.
- Piek, C. J. (2011). Canine idiopathic immune-mediated haemolytic anaemia: a review with recommendations for future research. *Vet Q*, 31 (3): 129-41. doi: 10.1080/01652176.2011.604979.
- Polzin, D. J. (2011). Chronic kidney disease in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 41 (1): 15-30. doi: 10.1016/j.cvsm.2010.09.004.
- Rimer, D., Chen, H., Bar-Nathan, M. & Segev, G. (2022). Acute kidney injury in dogs: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and outcome. *J Vet Intern Med*, 36 (2): 609-618. doi: 10.1111/jvim.16375.
- Rortveit, R., Saevik, B. K., Eggertsdottir, A. V., Skancke, E., Lingaas, F., Thoresen, S. I. & Jansen, J. H. (2015). Age-related changes in hematologic and serum biochemical variables in dogs aged 16-60 days. *Vet Clin Pathol*, 44 (1): 47-57. doi: 10.1111/vcp.12220.
- Sentrallaboratoriet. (2023). *Referanseområder - Hund*. Online Tilgjengelig fra: <https://www.sentrallaboratoriet.no/referanseomrader-hund/>. Lest: 09.01.2023.
- Shell, L. (2020). *Diarrhea Syndrome, Acute Hemorrhagic (Canine)*. www.vin.com. Tilgjengelig fra: <https://www.vin.com/doc/?id=4953101&pid=607> Lest: 12.04.2023.
- Sjaastad, Ø. V., Hove, K. & Sand, O. (2003). *Physiology of domestic animals*. Oslo: Scandinavian Veterinary Press.
- Sun, C. C., Vaja, V., Babitt, J. L. & Lin, H. Y. (2012). Targeting the hepcidin-ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and anemia of inflammation. *Am J Hematol*, 87 (4): 392-400. doi: 10.1002/ajh.23110.
- Threlfall, A. J., Boag, A. M., Soutter, F., Glanemann, B., Syme, H. M. & Catchpole, B. (2015). Analysis of DLA-DQB1 and polymorphisms in CTLA4 in Cocker spaniels affected with immune-mediated haemolytic anaemia. *Canine Genet Epidemiol*, 2 (1): 8-8. doi: 10.1186/s40575-015-0020-y.
- Unterer, S., Busch, K., Leipzig, M., Hermanns, W., Wolf, G., Straubinger, R. K., Mueller, R. S. & Hartmann, K. (2014). Endoscopically visualized lesions, histologic findings, and

- bacterial invasion in the gastrointestinal mucosa of dogs with acute hemorrhagic diarrhea syndrome. *J Vet Intern Med*, 28 (1): 52-8. doi: 10.1111/jvim.12236.
- Weiss, D. J. & Smith, S. A. (2002). A retrospective study of 19 cases of canine myelofibrosis. *J Vet Intern Med*, 16 (2): 174-8. doi: 10.1892/0891-6640(2002)016<0174:arsoco>2.3.co;2.
- Whitley, N. (2020). Dealing with immune-mediated haematological diseases in dogs and cats 2. Thrombocytopenia and Evan's syndrome. *In practice (London 1979)*, 42 (1): 20-25. doi: 10.1136/inp.16458.
- Woolhead, V. L., Szladovits, B., Chan, A., Swann, J. W. & Glanemann, B. (2021). Breed predispositions, clinical findings, and prognostic factors for death in dogs with nonregenerative immune-mediated anemia. *J Vet Intern Med*, 35 (1): 252-260. doi: 10.1111/jvim.15986.
- Zachary, J. F. (2017). *Pathologic basis of veterinary disease*. Sixth edition. utg. Saint Louis, Missouri: Elsevier.
- Aakvik, R., Refstad, S., Ringstad, L. G. & Jacobsen, D. (2004). Huggormbitt - forekomst og behandling.

Vedlegg

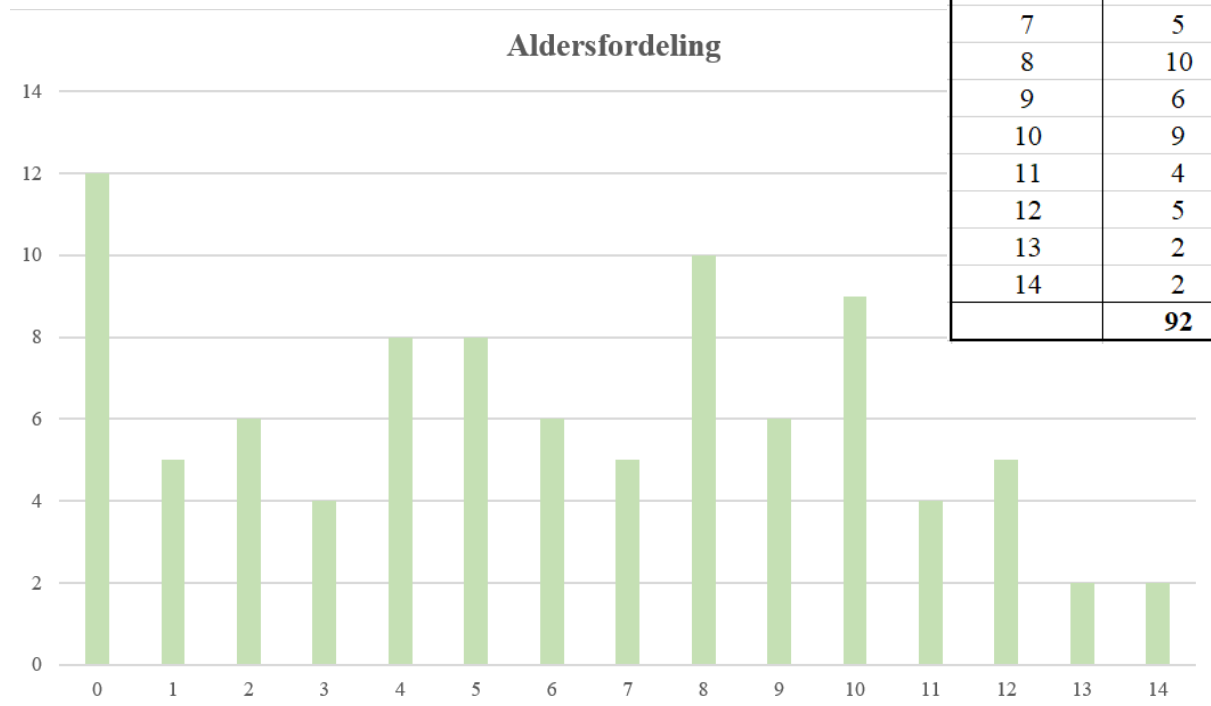
Vedlegg 1: diagram og tabell som viser kjønnsfordelingen av de 92 pasientene i studien.

Kjønn	Frekvens
Hann, intakt	33
Hann, kastrert	2
Hunn, intakt	51
Hunn, kastrert	6



Vedlegg 2: diagram og tabell som viser aldersfordelingen av de 92 pasientene i studien.

Alder	Frekvens
0	12
1	5
2	6
3	4
4	8
5	8
6	6
7	5
8	10
9	6
10	9
11	4
12	5
13	2
14	2
	92





Norges miljø- og biovitenskapelig universitet
Noregs miljø- og biovitenskapelige universitet
Norwegian University of Life Sciences

Postboks 5003
NO-1432 Ås
Norway