



Norges miljø- og biovitenskapelige universitet

NMBU Veterinærhøgskolen
Institutt for sports- og familiedyrmedisin
Seksjon for smådyrsykdommer

Fordypningsoppgave 2021

Smådyrdifferensiering

Betydning av hypokalsemi ved dystoki hos tisper

Significance of Hypocalcemia in Bitches with Dystocia

Ingrid Sannes Bjerketveit
Sofie Mordt Ousland
Magdalena Strøm
Kull 2016

Veileder Vibeke Rootwelt og Stein Istre Thoresen

Innholdsfortegnelse

Forord	5
Sammendrag	5
Forkortelser	7
Definisjoner	8
Innledning	9
Kalsium	11
<i>Prøvetaking for analyse av iCa</i>	<i>13</i>
<i>Måling av iCa</i>	<i>15</i>
<i>Tolkning av prøvesvar</i>	<i>15</i>
Hyperkalsemi (iCa)	16
Hypokalsemi (iCa)	16
Parathyroideahormon	17
Oxytocin	18
Normal fødsel	18
Dystoki	20
<i>Medisinsk behandling av dystoki</i>	<i>21</i>
<i>Kirurgisk behandling av dystoki</i>	<i>23</i>
Materiale og metoder	24

Litteraturstudie.....	26
<i>Bergström et al. (2006).....</i>	<i>26</i>
<i>Hollinshead et al. (2010).....</i>	<i>29</i>
<i>Frehner et al. (2018)</i>	<i>31</i>
<i>Tamminen et al. (2019).....</i>	<i>34</i>
<i>Simões et al. (2016)</i>	<i>35</i>
Resultater journaldata	36
Diskusjon	39
<i>Årsak til dystoki</i>	<i>39</i>
<i>Hypokalsemi</i>	<i>39</i>
<i>Måling av kalsium</i>	<i>42</i>
<i>Medikamentell behandling</i>	<i>42</i>
<i>Dosering av kalsium og oxytocin</i>	<i>44</i>
<i>Tispenes størrelse, rase og alder.....</i>	<i>45</i>
<i>Endring av kation-anionbalanse</i>	<i>46</i>
Konklusjon	46
Takk til bidragsytere.....	49
Summary	49
Referanser	51

Vedlegg	53
<i>Vedlegg 1: Tisper uten medikamentell behandling</i>	<i>53</i>
<i>Vedlegg 2: Tisper behandlet med oxytocin</i>	<i>55</i>
<i>Vedlegg 3: Tisper behandlet med oxytocin og kalsium</i>	<i>57</i>

Forord

Vi er tre veterinærstudenter med fordypning smådyrmedisin og med stor interesse for reproduksjon. Ved arbeid på smådyrklinner gjennom studiet har vi alle erfart at behandlingsregimet for tisper med dystoki varierer, og at bakgrunnen for behandlingen ofte baserer seg på tradisjonell praksis fremfor evidensbasert kunnskap.

Vi synes det er interessant at kalsium ofte er inkludert i behandlingsregimet hos tisper med dystoki, særlig med tanke på at man i senere tid har gått bort fra dette i humanmedisin (Rossen et al., 2020). Dessverre er det lite ny forskning på området innen veterinærmedisin, og vi ønsker derfor å fordype oss i problemstillingen.

Arbeidet med denne oppgaven er en god mulighet til å lære mer om dystoki og behandling av dette, som vi tar med oss videre inn i arbeidet som nyutdannede veterinærer.

Sammendrag

Tittel: Betydning av hypokalsemi og behandling av dystoki hos tisper

Forfattere: Ingrid Sannes Bjerketveit, Sofie Mordt Ousland og Magdalena Strøm

Veiledere: Vibeke Rootwelt og Stein Istre Thoresen

Målet med oppgaven er å undersøke om det er sammenheng mellom hypokalsemi og dystoki hos tisper. Det brukes ulike medisinske behandlingsregimer ved dystoki hos hund, enten en

kombinasjon av oxytocin og kalsium, eller kun oxytocin. Det er utført flere studier på dette som vi har gjennomgått og sammenlignet med journaldata hentet fra NMBU Dyresykehuset smådyr.

En studie utført av Bergström et al. i 2006 konkluderte med at fødselens utfall ikke ble påvirket av type medisinsk behandling. Studien konkluderte med at lave nivåer av oxytocin er en mulig årsak til primær uterin inertie og at tilstanden forverres ved lave nivåer av kalsium.

Frehner et al. konkluderte i 2018 med at lave konsentrasjoner av iCa trolig kan ha bidratt til utvikling av uterin inertie hos noen av de minste tispene i studien.

Hollinshead et al. konkluderte i 2010 med at redusert tilgjengelighet av iCa spiller en viktig rolle i den underliggende patogenesen for utvikling av uterin inertie.

I journaldata hentet fra NMBU dyresykehuset smådyr ble det målt iCa hos ca. 60% av tispene med dystoki. Kun 25% av disse hadde iCa under referanseintervallet. 51% av alle tispene med dystoki fikk medisinsk behandling, enten med oxytocin og kalsium eller kun oxytocin.

Behandling med både kalsium og oxytocin bidro til vaginal forløsning hos 43 % av tispene, men det er usikkert i hvor stor grad kalsiumbehandlingen bidro til dette da kun 3 av de 7 som fikk behandling var hypokalsemiske.

Forkortelser

NMBU	Norges miljø- og biovitenskapelige universitet
PTH	Paratyroideahormon
iCa	Ionisert kalsium
tCa	Total kalsium
EDTA	Etylendiamintetraacetat
GI	Gastrointestinal
PTHrP	Paratyroideahormon-relatert peptid
PUI	Primær uterin inert
SUI	Sekundær uterin inert
OD	Obstruktiv dystoki
BCS	Body condition score
OXTR	Oxytocinreseptor
PGF2 α	Prostaglandin F2-alfa
PGFM	PGF2 α -metabolitt
MD	Medikamentell behandling
P ₄	Progesteron
T ₄	Tyroksin
tCO ₂	Total karbondioksid
pCO ₂	Partialtrykk av CO ₂
i.v.	Intravenøst
i.m.	Intramuskulært
s.c.	Subkutan

Definisjoner

Alkalose	pH i blod er høyere enn normalt
Anomali	Avvik fra det normale. Innen medisin: medfødte avvik.
Ataksi	Ukoordinerte bevegelser
Brachycephale raser	Hund med unormal hodefasong og kort snute
Dystoki	Problemer med normal vaginal forløsning
Ferguson refleks	En neuroendokrin refleks der fosterutdrivelsen gjennom livmorhalsen stimulerer en rekke neuroendokrine responser som fører til økt oxytocinfrigjøring fra hypofysen og dermed økt kontraksjon av myometriet
Føtal dystoki	Dystoki grunnet avvik hos fostre, f.eks. for store fostre, feilstillinger, anomalier etc.
Hyperkalsemi	Blodkonsentrasjon av kalsium over referanseintervallet
Hypoalbuminemi	Blodkonsentrasjon av albumin under referanseintervallet
Hypoglykemi	Blodkonsentrasjon av glukose under referanseintervallet
Hypokalsemi	Blodkonsentrasjon av kalsium under referanseintervallet
Hypotermi	Lavere kroppstemperatur enn normalt
Inerti	Treghet. En fellesbetegnelse på tilstander som fører til for lang fødsel. (Vesvekkelse)
Maternal dystoki	Dystoki grunnet avvik hos tisper, f.eks. uterin inerti, anomali i fødselskanal el. sykdom
Miniatyrrase	Rase under 4 kg
Obstruktiv dystoki	Dystoki grunnet obstruksjon i fødselsveier
Osteolyse	Nedbrytning av beinvev
Paritet	Antall tidligere fødsler
Periparturiente	Tiden rundt fødsel
Prepartum	Tiden før fødsel
Primær uterin inerti	Ikke-funksjonelle myometriekontraksjoner som hindrer vaginal

	forløsning
Respiratorisk alkalose	Økt pH i blodet skyldes at CO ₂ er lavere enn normalt
Sekundær uterin inert	Fødsel som starter normalt, men avbrytes for tidlig pga. utmattelse i myometriet ved vedvarende uterine kontraksjoner.
Stenose	Forsnevring

Innledning

Dystoki (fra latin, *dys* = vanskelig, *tókos* = fødsel) (Oliveira, 2016) defineres som problemer med normal vaginal forløsning (Nelson, 2013), og er beskrevet hos en rekke pattedyr. Dystoki hos hund ses oftest hos miniatyr- og brachycephale raser. Ifølge flere studier skyldes dystoki ofte uterin inert. Hypokalsemi er satt i sammenheng med uterin inert i flere studier (Bergström et al., 2006; Frehner et al., 2018), og det er liten tvil om at kalsium spiller en viktig rolle for muskelaktivitet i uterus for tisper før, under og etter fødsel (Oliveira, 2016). Uterin inert ses når myometriet produserer svake og uregelmessige kontraksjoner, som fører til problemer med normal vaginal forløsning. Forekomsten av hypokalsemi som direkte årsak til uterin inert hos tisper er uklar. Det er også uklart om tilførsel av kalsium til en normokalsemisk tisper i fødsel påvirker valpingsutfallet. Fordi kalsium stimulerer aktiviteten i muskelceller (Eclinpath, 2020a), er det ikke overraskende at hypokalsemi er beskrevet som en viktig årsak til dystoki.

Mineralisering av fostre, kraftfulle uterine kontraksjoner og produksjon av melk er blant annet avhengig av kalsium, noe som forklarer den drektige tispas økte behov for kalsium. Kalsium, ofte sammen med oxytocin og evt. glukose, er i flere lærebøker angitt som anbefalt behandling

ved dystoki (Ettinger et al., 2017; Indrebø, 2014a; Nelson, 2013; O'Neill et al., 2019; Plunkett, 2013). I en studie ble det konkludert med at lavt ionisert kalsium (iCa) er en viktig underliggende årsak til primær uterin inertie og dermed økt forekomst av dødfødsler (Hollinshead et al., 2010).

Bergström et al. utførte i 2006 en studie som sammenlignet effekten av to typer medisinsk behandling hos tisper med uterin inertie. Tispene ble tilfeldig delt inn i to grupper. Den ene gruppen ble behandlet med kalsium glubionat, etterfulgt av oxytocin etter 30-60 min. Den andre gruppen ble kun behandlet med oxytocin. Dersom tispene i en av gruppene fremdeles ikke hadde født alle valpene etter én behandlingsrunde, ble behandlingen gjentatt eller det ble utført keisersnitt. Studien konkluderte med at det ikke var noen signifikant forskjell mellom de to behandlingsgruppene, tatt i betraktning antall levende- og dødfødte valper (Bergström et al., 2006).

En annen praktisk og relevant faktor, er sammenhengen mellom total kalsium (tCa) og iCa. En studie fra 2020 sammenliknet forholdet mellom tCa og iCa. Studien konkluderte med at majoriteten av hundene med ionisert hyperkalsemi, men med normal tCa, hadde en beskjeden økning i iCa (Tørnqvist-Johnsen et al., 2020). Hvorvidt målinger som gjøres i forbindelse med dystoki med tanke på videre behandling baserer seg på tCa eller iCa, varierer i studiene vi har funnet i litteraturodatabaser og i journalene vi har fått tilgang til fra NMBU Dyresykehuset.

For mennesker med fødselsvansker er ikke kalsium lenger en del av behandlingsregimet (Rossen et al., 2020). Kalsium vil kunne påvirke hjertemuskulaturen (Norsk legemiddelhandbok, 2021), og for å forsvare administrasjon av et preparat med mulige alvorlige bivirkninger, bør behandling med dette være evidensbasert. Humanmedisinen er ofte betraktet som gullstandard, og vi ønsker

derfor å undersøke bakgrunnen for behandling med kalsium hos hunder med dystoki. Vi vil også undersøke om tisper med dystoki kan assosieres med hypokalsemi (iCa og/eller tCa i serum under referanseintervallet for klinisk friske hunder uansett rase, alder og kjønn).

Kalsium

Kalsium (Ca) er et metallisk grunnstoff med atomnummer 20. I kroppen er kalsium i hovedsak (99%) bundet i tenner og skjelett, mens resten (1%) sirkulerer i blodet (Eclinpath, 2020a).

Kalsium har mange sentrale funksjoner i kroppen og spiller en særlig stor rolle for muskel- og nervefunksjon, mer spesifikt for cellenes signaloverføring, dannelse av aksjonspotensial og gentranskripsjon (Eclinpath, 2020a; Pedersen, 2018).

Regulering av Ca^{2+} skjer ved hjelp av tre hovedorgansystemer; tarm, nyrer og skjelett. Dette styres nøye av hormonene parathyroideahormon (PTH), aktiv form av Vitamin D (kalsitriol) og kalsitonin. Disse hormonene mobiliserer kalsium fra benvev, samt påvirker ekskresjon og absorpsjon fra nyrer og tarm. Ved lave nivåer av kalsium i blodplasma vil PTH øke. Dette medfører økt osteoklastaktivitet og dermed økt resorpsjon av beinvev for å øke kalsiumkonsentrasjonen. PTH påvirker også nyrene ved å øke reabsorpsjon av kalsium, samt øke produksjonen av kalsitriol. Denne aktive formen av vitamin D øker absorpsjon av kalsium fra tarm. Ved hyperkalsemi vil man få økte nivåer av kalsitonin. Dette fører til inhibering av osteoklastaktivitet og dermed nedsatt resorpsjon av beinvev. Kalsitonin vil også føre til økt sekresjon av kalsium i nyrer og nedsatt absorpsjon fra tarm. Det finnes også andre hormoner som

påvirker kalsiumnivået i blodet i mindre grad som østrogen, glukagon, prolaktin under melkeproduksjon, kortikosteroider og veksthormon (Eclinpath, 2020c; Sjaastad et al., 2016).

Som nevnt over er ca. 1% av alt kalsium i kroppen sirkulerende i blod, og forekommer her i hovedsakelig tre former. Kalsium kan finnes som ioniser («fritt») kalsium (iCa), proteinbundet (hovedsakelig med albumin) eller bundet til ulike anioner (for eksempel fosfat, citrat, karbonat). Av tCa som sirkulerer i blodet er ca. 50-55% i ionisert fri form, 5-10% er bundet til anioner og ca. 40 % er bundet til proteiner, hvorav 80% av dette er bundet til albumin (Eclinpath, 2020a).

Det er kun iCa som er biologisk aktivt da dette kan diffundere over kapillærmembraner (Sjaastad et al., 2016). Proteinbundet kalsium kan ikke diffundere over kapillærmembraner og regnes derfor som inaktivt. Konsentrasjonen av iCa i blod reguleres av PTH, aktivt vitamin D (kalsitriol) og kalsitonin. Kalsium bundet til proteiner eller anioner er ikke involvert i kalsiumhomeostasen. Det vil si at kalsium bundet til proteiner og anioner ikke er et reservoar kroppen umiddelbart kan nyttiggjøre seg av hvis konsentrasjonen av iCa blir lav, men man får derimot en økning av PTH som igjen fører til frigjøring av kalsium via bla. osteolyse og økt reabsorpsjon av nyrer. (Eclinpath, 2020b).

Ved standard blodprøveanalyser er det tCa som måles, til tross for at det kun er iCa som er biologisk aktivt (Eclinpath, 2020a). tCa som måles ved en biokjemi-profil inneholder en stor andel protein- og anionbundet kalsium, og derfor vil ikke resultatet nødvendigvis reflektere andelen aktivt iCa. Ved å måle iCa får man et mer nøyaktig bilde av nivået av fysiologisk aktivt kalsium, enn det man gjør ved å måle tCa (Eclinpath, 2020b).

Når iCa er for lavt (under nedre referanseverdi, < 1.25 mmol/L, målt med Radiometer ABL 800 Flex ved NMBU Veterinærhøgskolen Dyresykehuset Smådyr), oppstår muligheten for kliniske tegn på hypokalsemi. Kliniske tegn på hypokalsemi hos hund er redusert muskel- og nervefunksjon, og kan ses som svakhet, ataksi og/eller muskeltremor. Dette blir i litteraturen og i flere lærebøker omtalt som en viktig årsak til dystoki hos drektige tisper (Indrebø, 2014a; Nelson, 2013; O'Neill et al., 2019).

Hypokalsemi hos drektige tisper kan skyldes flere årsaker. Kalsium forbrukes ved mineralisering av fostre, uterine kontraksjoner og melkeproduksjon. Dette gjør at tisper har et økt behov for kalsium under drektighet, ved fødsel og i etterkant av fødselen. Mange tisper opplever også redusert appetitt siste uken av drektigheten, samt akutt respiratorisk alkalose grunnet pesing, stress og smerte i forbindelse med valping. Dette, sammen med det økte kalsiumbehovet i kombinasjon med at tisper er i en kritisk livsfase, kan føre til hypokalsemi eller eskalere en allerede mild hypokalsemi (Hollinshead et al., 2010).

Prøvetaking for analyse av iCa

Antikoagulant

For å måle iCa bør det brukes serum. EDTA-plasma eller citratplasma kan ikke brukes til å måle iCa, dette er fordi EDTA og citrat binder kalsium og vil gi falskt lave verdier. Heparin er negativt ladet og vil binde fritt ionisert kalsium som vil kunne føre til en falsk reduksjon i kalsiumnivået i heparinplasma. På bakgrunn av dette bør heparin ideelt ikke overstige 4 % av

blodvolumet i prøvetuben, men dette kan være vanskelig å kontrollere. Derfor vil serum være førstevalg for måling av iCa.

Stabilitet

Stabiliteten til iCa påvirkes av pH, temperatur, oppbevaring og eksponering for luft, og varierer mellom ulike dyrearter. Prøvene bør ikke fryses da dette vil kunne gi feilaktig lave konsentrasjoner. Dette skjer fordi frysing fører til en økning i alkalitet, altså en økning i pH, og dette vil gi lave konsentrasjoner av iCa. Når prøven oppbevares ved kjøleskaps- eller romtemperatur, vil det motsatte skje. Da vil cellemetabolisme gjøre at man får et fall i pH som igjen vil føre til at konsentrasjonen av iCa vil øke (Eclinpath, 2020b).

Hos hund er ikke iCa stabilt i fullblod ved romtemperatur rundt 20 °C. Dersom serum avpipetteres og lagres er det stabilt i rundt 72 timer ved samme temperatur. Ved kjøleskapstemperatur på 4 °C er fullblod stabilt i ca. 3 timer før verdien av iCa vil øke som nevnt over pga. økt cellemetabolisme og fall i pH. Serum og heparin plasma er stabile i rundt 240 timer ved samme temperatur. Prøver bør som nevnt over aldri fryses om man vil måle iCa (Eclinpath, 2020b).

Nivået av iCa vil også reduseres ved eksponering for luft. iCa hos hund kan måles inntil 10 minutter etter eksponering for luft, men etter dette vil andelen iCa reduseres både aerobt og anaerobt (høyest reduksjon i aerobe prøverør) grunnet tap av pCO₂ med en påfølgende pH-økning (Eclinpath, 2020b).

Anbefalinger for prøvetaking

Prøven bør tas i prøveglass med rød kork (uten tilsatt antikoagulant). Prøven må få tid til å koagulere, for så å sentrifugeres. Ved prøvetaking må det opprettholdes anaerobe forhold ved å unngå luft i sprøyten når prøven tas. Prøven bør holdes kjølig og sendes til laboratoriet så fort som mulig (Eclinpath, 2020b).

Måling av iCa

iCa måles ved å bruke ione-selektive elektroder, og måles med blodgass-maskiner.

Konsentrasjonen av iCa angis i mg/dL («conventional units»), mEq/L («conventional units») eller mmol/L (SI-enhet). Omgjøringsformlene mellom de forskjellige enhetene:

$$\text{mg/dL} \times 0.2495 = \text{mmol/L}$$

$$\text{mEq/L} \times 0.5 = \text{mmol/L}$$

(Eclinpath, 2020b)

Tolkning av prøvesvar

Beregning av iCa ut fra målt tCa er ikke pålitelig, og det anbefales ikke å bruke omgjøringsformler (Eclinpath, 2020b). Falskt økt nivå av fritt iCa kan ses når prøven lagres (spesielt fullblod som ikke separeres fra cellene). Da vil pH synke, noe som igjen vil gi falskt økt nivå av fritt ionisert kalsium (Eclinpath, 2020b).

Falskt lavt nivå av fritt ionisert kalsium kan ses ved frysing av prøven eller dersom prøven er blandet med luft, eller EDTA- eller citrat-antikoagulant, da disse danner komplekser med kalsium (Eclinpath, 2020b).

Ifølge NMBU Sentrallaboratoriet er referanseområdet for tCa 2.2-2.9 mmol/L (Atellica CH930, Siemens Healthcare Diagnostics/Calcium CPC method), referanseområdet for ionisert kalsium er 1.25-1.38 mmol/L. iCa blir på NMBU Dyresykehuset smådyr analysert ved hjelp av Radiometer ABL 800 Flex.

Hyperkalsemi (iCa)

Mekanismer som kan føre til økt iCa er økt osteolyse (for eksempel neoplasi eller paraneoplastisk syndrom), økt absorpsjon fra GI-traktus eller nedsatt renal ekskresjon. Skadelige effekter av økt iCa kan innebære defekt organfunksjon som følge av mineralisering av vev («metastatic calcification»), nedsatt kontraktilitet av muskler (GI-traktus, hjertet) og skade på nerver og nyrer (Eclinpath, 2020b).

Hypokalsemi (iCa)

Mekanismer som kan føre til redusert iCa er nedsatt absorpsjon i GI-traktus, økt renal ekskresjon, økt forbruk via skjelettproduksjon og økt forbruk i forbindelse med laktasjon. Kliniske tegn på hypokalsemi kan ses i form av muskelskjelvinger, ataksi, svakhet og hypertermi, og forekommer når iCa er for lavt til at kroppen kan opprettholde normal nerve- og

muskelfunksjon (Eclinpath, 2020b).

Parathyroideahormon

Paratyroideahormon (PTH) er et hormon som har en svært viktig rolle i kalsiumbalansen i blodet. Hormonet produseres, lagres og skilles ut fra biskjoldbruskkjertelen (glandulae parathyroideae). Reguleringen for sekresjon av hormonet er igjen påvirket av frie kalsiumioner i blodet. Enkelte celler i biskjoldbruskkjertelen har egne reseptorer for kalsiumioner i membranen. Ved binding av frie kalsiumioner fra blodet stimuleres en kaskade av reaksjoner som ender i nedsatt utskillelse av PTH. Lavt nivå av frie kalsiumioner i blodet vil derimot føre til økt utskillelse av PTH (Husebye, 2018). Hormonet har kort halveringstid og sekresjon må skje kontinuerlig for å opprettholde nivået i blodet.

Kalsitriol (aktivt vitamin D) hemmer produksjon og sekresjon av PTH. Dette forekommer stort sett alltid når nivået av iCa i blodet er normalt. Alkalose hemmer også PTH, men denne prosessen er uavhengig av mengde ionisert kalsium i blodet. Dette fører igjen til en dårligere respons av PTH ved hypokalsemi (Sjaastad et al., 2016).

PTH virker flere steder i kroppen. I nyrene virker hormonet ved å øke renal reabsorpsjon av kalsium i distale tubuli, samlør og Henles sløyfe. I benvev virker PTH ved å aktivere osteoklaster og øke nedbrytning av benvev som øker kalsiumkonsentrasjonen i blodet. PTH kan også øke kalsiumabsorpsjonen fra tarm via aktivt vitamin D (Sjaastad et al., 2016).

PTH-relatert peptid (PTHrP) produseres av mange ulike celletyper i kroppen. Proteinet ligner PTH og kan derfor binde til PTH-reseptorer. Det er usikkert hva hovedoppgaven til proteinet er, men det påvirker også kalsiumnivået i blod, særlig hvis hunden har neoplasier som induserer paraneoplastisk syndrom. (Eclinpath, 2020c; Hofli, 2020)

Oxytocin

Oxytocin er et hormon som produseres i hypothalamus og distribueres herfra videre ut i blodbanen. Hormonet virker ved å binde seg til spesifikke reseptorer i cellemembranen, særlig i uterus og rundt melkekjertler. Dette gir muskelsammentrekninger i glatt muskulatur i uterus og påvirker alveolene i juret til å slippe ned melk. Hormonet kan også påvirke hjernen. I forsøk med dyr har man sett dette i form av endret adferd ved at de tar bedre vare på avkommene sine. Sekresjon av oxytocin er regulert ved hjelp av reflekser og stimuleres av sensoriske nervebaner og nerveimpulser fra strekksensitive reseptorer i uterus og berøringsfølsomme områder i og rundt pattene. Oxytocinsekresjon skjer under fødsel når fosteret presser mot cervix og er på vei ut gjennom fødselskanalen, og etter fødsel når avkommet begynner å die (Sjaastad et al., 2016).

Normal fødsel

En normal fødsel deles inn i tre stadier, oppblokkingsstadiet, utpressingsstadiet og etterbyrdsstadiet.

Tisper går ofte inn i første stadium, oppblokkingsstadiet, 24 timer etter at progesteron har droppet og prostaglandin øker i blodet. Samtidig har tisper også ofte et temperaturfall på rundt 1°C målt rektalt. Første stadium i fødselen varer alt fra 2 t – 1,5 døgn. Kontraksjoner i uterus og myometriet øker i frekvens og styrke, samtidig som cervix gradvis åpner seg. Man kan ikke se abdominale pressveer, men tisper kan vise atferdsendringer som tyder på at fødsel nærmer seg. Dette kan være at hun lager rede, er rastløs, urinerer hyppigere, peser eller slutter å spise. Klar, vandig væske kan ses fra vulva (Indrebø, 2014b; Nelson, 2013).

I andre stadium av fødsel, utpressingsstadiet, viser tisper abdominale pressveer. Når fosteret kommer til cervix stimuleres Ferguson refleks, som fører til økt utskillelse av oxytocin. Tispas rektaltemperatur har nå steget til normalt nivå. Utdrivningsstadiet kan vare alt fra 1 –24 t, men det skal ikke helst ikke gå mer enn 2 t mellom utdrivningen av hver valp. Det er viktig at det er progresjon i fødselen. Flytninger fra vulva kan være klart, blodig eller grønt. Atferdsendringene som sees i fase I, kan også ses i fase II (Indrebø, 2014b; Nelson, 2013).

I siste stadiet av fødselen kommer etterbyrdene, derfor blir dette omtalt som etterbyrdsstadiet. Etterbyrdene kan komme sammen med valpene eller senere. Det er normalt at man ser flytninger i 10-14 dager etter fødsel, men det kan forekomme opp mot 8 uker etter fødsel (Indrebø, 2014b; Nelson, 2013).

Dystoki

Dystoki hos tisper defineres som vanskeligheter med normal vaginal forløsning av valper (Nelson, 2013), og forekommer ved 5-16% av alle valpinger. Dystoki forekommer, som tidligere nevnt, hyppigere hos mindre og brachycephale raser (Frehner et al., 2018; Nelson, 2013).

Dystoki kan deles inn i maternal og føtal dystoki. Maternal dystoki utgjør 75% av dystokitilfellene hos hund, og kan ha mange årsaker, for eksempel uterin inert, anomalier i fødselskanalen eller sykdom. Eksempler på anomalier i fødselskanalen er strikturer, stenose grunnet tidligere bekkentraume, eller intravaginale og intrauterine masser. Eksempler på systemiske avvik eller sykdom kan være hypokalsemi, hypoglykemi, systemisk inflammasjon, sepsis og hypotensjon (Nelson, 2013).

Føtal dystoki står for de resterende 25% av dystokitilfellene hos hund, og skyldes føtale faktorer som for eksempel store fostre, feilstilte fostre, feilleie, anatomiske anomalier eller døde fostre. Dystoki kan også være forårsaket av en kombinasjon av føtale og maternale faktorer (Frehner et al., 2018; Nelson, 2013).

Når tisper har problemer med å initiere og/eller opprettholde dannelsen av uterine kontraksjoner under fødselen, klassifiseres det som uterin inert (Frehner et al., 2018). Uterin inert er den vanligste årsaken til dystoki (Nelson, 2013), men patogenesen er dessverre dårlig beskrevet. Uterin inert kan deles inn i primær uterin inert (PUI) og sekundær uterin inert (SUI). Videre

kan PUI deles inn i fullstendig og delvis eller ufullstendig PUI, men klassifiseringen av de ulike begrepene varierer i litteraturen (Frehner et al., 2018).

PUI fører til at tispa ikke har funksjonelle myometriekontraksjoner (Frehner et al., 2018), og vaginal forløsning av valper vil dermed ikke skje. Årsaken til PUI er trolig multifaktoriell, og kan blant annet skyldes cellulære metabolske avvik og genetiske faktorer (Nelson, 2013).

Ved SUI vil fødselen initieres som normalt, men avbrytes for tidlig grunnet utmattelse av myometriet på grunn av vedvarende uterine kontraksjoner (Frehner et al., 2018). Tispa vil dermed ikke kunne forløse hele kullet. SUI kan skyldes obstruksjon på grunn av valpenes anatomi, anomalier i fødselskanalen, metabolske faktorer eller genetiske faktorer (Nelson, 2013).

Medisinsk behandling av dystoki

I læreboken utgitt av Nelson, er medisinsk behandling for dystoki administrasjon av oxytocin og kalsiumglukonat. Oxytocin er angitt å gi hyppigere kontraksjoner i uterus, mens kalsium er angitt å gi kraftigere kontraksjoner. Kalsium skal gis 10-15 min før oxytocin for å få sterkere kontraksjoner, før de eventuelt blir hyppigere ved hjelp av oxytocin. Oxytocindosene kan økes gradvis, og kan gis hvert 30-60 min så lenge det er progresjon i fødselen (Nelson, 2013).

I læreboken utgitt av Indrebø, er medisinsk behandling for dystoki administrasjon av kalsium og glukose. Kalsium og glukose kan gis i samme sprøyte, og administreres i.v., eller eventuelt s.c. Dersom dette ikke er tilstrekkelig, kan behandlingen suppleres med oxytocin (1/3 av normal

dose). Ifølge læreboken skal oxytocin gi sterke og hyppige uteruskontraksjoner, og virkningen er umiddelbar ved intravenøs injeksjon. Injeksjonen kan gjentas etter 30 minutter dersom nødvendig (Indrebø, 2014a).

Plunkett angir i sin bok at kalsium bør administreres i.v. dersom nivået av iCa er lavt. Videre kan dextrose gis dersom tispa er hypoglykemisk. Oxytocin kan administreres så lenge tispa ikke er systemisk påkjent, og bør heller ikke administreres dersom det er åpenbart at vaginal forløsning ikke er mulig. Administrasjon av oxytocin kan repeteres med 30-60 minutters mellomrom (Ettinger et al., 2017; Plunkett, 2013)..

Læreboken utgitt av Ettinger et al., angir at oxytocin sammen med kalsium er vanlig medikamentell behandling. Oxytocin skal øke både styrken og varigheten av uterine kontraksjoner, og administrasjon kan gjentas 2-3 ganger med et 30 minutters intervall eller etter hver suksessfull forløsning. For høye konsentrasjoner at oxytocin kan føre til ukoordinerte uterine kontraksjoner, og er derfor uønsket. Dersom tispa ikke responderer på oxytocin initialt, kan kalsium forsøkes sakte i.v. før eller samtidig med en dose oxytocin, selv om serumkonsentrasjon av kalsium er innenfor referanseområdet. Dextrose kan administreres ved mistenkt eller bekreftet hypoglykemi (Ettinger et al., 2017).

Tabell 1: Medisinske behandlingsregimer angitt i litteraturen

	Oxytocin	Kalsium	Glukose
Nelson, 2013	0,25 units s.c. eller i.m. (max 5 IE totalt)	Kalsiumglukonat 10% (9,3 mg Ca ²⁺ /ml) 1 ml/5,5 kg s.c. Tilsvare 1,7 mg Ca ²⁺ /kg s.c.	-
Indrebø, 2014	1-10 IE s.c. eller i.m., noe lavere ved iv-behandling. Høyeste dosering bør kun brukes til svært store hunder (> 80 kg).	Kalsium boroglukonat (14 mg Ca ²⁺ /ml): 1-3 ml/10 kg i.v. 2-4 ml/10 kg s.c. Tilsvare 14-42 mg Ca ²⁺ /kg i.v. eller 28-56 mg Ca ²⁺ /kg s.c.	Glukose (50 mg/ml): ca. 5 ml (3-6 ml) per 10 kg iv (5-10 ml/10 kg sc)
Plunkett, 2013	0,25-2,0 IE i.m./s.c. (max 4 IE)	Kalsiumglukonat 10% (9,3 mg Ca ²⁺ /ml) 0,5-1,5 mL/kg i.v. Tilsvare 4,7-14 mg Ca ²⁺ /kg	Dextrose 25% i.v.
Ettinger et al., 2017	0,25-2,0 IE i.m./i.v.	Kalsiumglukonat 10% (9,3 mg Ca ²⁺ /ml) 1 mL/min, 20-40 mg/kg i.v.	Dextrose 2,5-5% løsning (evt 0,25 g/kg bolus dersom klinisk hypoglykemi)

Kirurgisk behandling av dystoki

Keisersnitt er anbefalt dersom tispa ikke responderer på den medisinske behandlingen eller dersom man ser føtalt stress hos fostrene til tross for økte uterine kontraksjoner. Årsaken kan da være at fostrene er for store i forhold til fødselskanalen hos tispa eller feilstilling av foster. (Ettinger et al., 2017; Nelson, 2013). Valpenes hjertefrekvens kan monitoreres ved hjelp av ultralyd. Hjertefrekvensen bør normalt være dobbelt så høy eller høyere enn den maternale hjertefrekvensen, og derfor ligge på rundt 200 slag/min. Dersom hjertefrekvensen faller under 170-180 slag/min, er dette en indikasjon på føtalt stress, potensielt grunnet hypoksi. En

hjerterefrekvens på under 150 slag/min indikerer behov for akutt intervensjon i form av keisersnitt (Ettinger et al., 2017; Plunkett, 2013). Føtal hjerterefrekvens under 130 slag/min er assosiert med dårlig overlevelsrate, og derfor er rask forløsning avgjørende (Ettinger et al., 2017).

Materiale og metoder

Fordypningsoppgaven er todelt. Én del består av en litteraturstudie hvor vi har gjennomgått studier og litteratur innen emnet. Den andre delen er en sammenfatning av relevante journaldata fra NMBU Dyresykehuset smådyr.

Ved hjelp av journalprogrammene ProfVet og ProVet Cloud, har vi gjennomgått alle journaler i tidsrommet fra januar 2018 til juli 2021 med diagnosekodene «dystoki», «maternal dystoki» og «føtal dystoki». Det var ingen journaler registrert med diagnosekoden «inerti». Eldre journaler ble også gjennomgått, men da disse inneholdt manglende eller lite informasjon ble disse utelatt fra oppgaven.

Fra journalene innhentet vi informasjon om rase, alder, paritet, antall levendefødte og dødfødte valper, kalsiumkonsentrasjon i serum og behandlingsmetode for 43 tisper. Det var flere journaler som ikke inneholdt all informasjonen vi ønsket, særlig med tanke på blodprøvesvar. I journalene der kalsium var målt, hadde noen målt tCa og andre målt iCa. Dette diskuteres i oppgaven.

Litteratursøket ble gjort i Pubmed. Det ble også gjort søk i Google Scholar og Oria, men dette ga ikke flere funn. Søkene i Pubmed ble gjort med følgende søkeord:

1	canine OR dog OR bitch
2	dystocia OR uterine inertia OR myometrial contractions
3	calcium OR hypocalcemia OR iCa OR Ca
4	gestation OR pregnancy OR parturition OR whelping

Søkeordene ble kombinert i følgende kombinasjoner:

1 + 2	(canine OR dog OR bitch) AND (dystocia OR uterine inertia OR myometrial contractions)
1 + 2 + 3	(canine OR dog OR bitch) AND (dystocia OR uterine inertia OR myometrial contractions) AND (calcium OR hypocalcemia OR iCa OR Ca)
1 + 2 + 3 + 4	(canine OR dog OR bitch) AND (dystocia OR uterine inertia OR myometrial contractions) AND (calcium OR hypocalcemia OR iCa OR Ca) AND (gestation OR pregnancy OR parturition OR whelping)
1 + 3 + 4	(canine OR dog OR bitch) AND (calcium OR hypocalcemia OR iCa OR Ca) AND (gestation OR pregnancy OR parturition OR whelping)
1 + 2 + 4	(canine OR dog OR bitch) + (dystocia OR uterine inertia OR myometrial contractions) + (gestation OR pregnancy OR parturition OR whelping)

Litteraturstudie

Under litteratursøket ble det gjennomgått flere studier som omhandlet dystoki og/eller hypokalsemi, men vi har kun tatt for oss studiene vi mener er mest relevant for oppgaven. Studiene vi har lagt mest vekt på er Bergström et al., Hollinshead et al. og Frehner et al. De andre studiene beskrevet i oppgaven har også interessante funn, og det mest relevante vil bli diskutert videre.

Bergström et al. (2006)

Studien evaluerer to ulike medisinske behandlingsmetoder ved primær uterin inerti hos tisper. Behandlingsmetodene ble sett i sammenheng med konsentrasjonen i blodet av oxytocin, kalsium og glukose. Det var totalt 27 tisper med primær uterin inerti med i studien. Disse ble tilfeldig fordelt i to ulike grupper. Tispene var av ulik rase, størrelse og alder, og det ble forsøkt å fordele tispene jevnt mellom de to gruppene. Gjennomsnittsalder på tispene var 4,8 år. Det ble tatt blodprøver før og etter behandling av tispene. Det ble målt tCa, albumin, oxytocin og glukose. tCa og glukose ble målt både før og etter medisinsk behandling. Resultatene er vist i Tabell 2.

Kalsiumkonsentrasjonen ble korrigert for hypoalbuminemi ved hjelp av følgende formel:

$$\text{kalsium (mmol/L)} / 0,25 - \text{albumin (g/L)} / 10 + 3,5 = \text{korrigert kalsium (mg/dl)} \times 0,25 = \text{korrigert kalsium (mmol/L)}.$$

Konsentrasjonen av oxytocin var signifikant høyere i begge grupper sammenlignet med oxytocinkonsentrasjonen målt hos ikke-drektige tisper. Sammenlignet med konsentrasjonen hos tisper i normal fødsel var konsentrasjonen av oxytocin i plasma lav. Hos begge gruppene lå

konsentrasjonen på 35 ± 15 pmol/L. Før behandling hadde totalt 12 av 27 tisper kalsiumnivå under referanseområdet. Konsentrasjonen forble den samme etter medisinsk behandling for alle tispene med hypokalsemi, uavhengig av gruppe. Albuminkonsentrasjonen var lav hos totalt åtte av de 12 tispene med kalsiumnivå under referanseintervallet. Kalsiumkonsentrasjon ble korrigeret for hypoalbuminemi, og etter denne korreksjonen var kalsiumkonsentrasjonen innenfor referanseintervallet hos fem av de tolv tispene med hypokalsemi. Det beskrives i studien at glukose ikke kunne måles hos alle tispene grunnet tekniske årsaker, men alle målingene som ble gjort var innenfor referanseintervallet før medisinsk behandling. Etter medisinsk behandling hadde konsentrasjonen av glukose i serum økt hos begge gruppene.

Det ble brukt to ulike medisinske behandlingsmetoder. Dersom nødvendig ble behandlingen gjentatt, og/eller det ble foretatt keisersnitt. Gruppe I ble behandlet både med kalsiuminfusjon og injeksjon med oxytocin. Av totalt 14 tisper hadde syv av tispene allerede født valper innen behandling ble igangsatt. Fem av tispene fødte valper etter behandling med kalsium. For seks av tispene ble behandlingen avsluttet på grunn av manglende respons på medisinsk behandling (ingen fødte valper), og det ble foretatt keisersnitt på disse tispene. Etter to behandlinger med både kalsium og oxytocin, hadde fem tisper fortsatt ufødte valper og det ble gitt videre medisinsk behandling eller foretatt keisersnitt. Totalt ble det utført keisersnitt på 64% av tispene i gruppe I. 26 av totalt 59 valper i gruppen ble født etter medisinsk behandling.

Gruppe II ble behandlet kun med injeksjon av oxytocin. Det var totalt 13 tisper i gruppen. Behandlingen ble avbrutt hos to av tispene på grunn av manglende respons på medisinsk behandling, og det ble foretatt keisersnitt på disse. Etter to behandlinger med oxytocin hadde åtte

tisper fortsatt ufødte valper. Disse ble enten forsøkt behandlet videre med medisinsk behandling, eller det ble foretatt keisersnitt. 17 av 37 valper ble født etter medisinsk behandling. Det ble utført keisersnitt på totalt 54 % av tispene i denne gruppen. Utfallet i gruppe II var ikke statistisk signifikant forskjellig fra utfallet i gruppe I.

Gruppe I ble behandlet med intravenøs infusjon med 1 ml/kg kalsiumglubionat, etterfulgt av 0,2 ml oxytocin intravenøst etter 30-60 minutter. Gruppe II ble behandlet med intravenøs infusjon av 0,2 ml oxytocin. Behandlingen ble gjentatt etter 30-60 minutter for begge gruppene. I tillegg fikk alle tispene i begge grupper væsketerapi med 25 mg/ml glukose under og mellom behandlingene.

Studien konkluderte med at lavt nivå av oxytocin er en mulig årsak til primær uterin inerti hos tisper med normale serumkonsentrasjoner av tCa, og kan forverre tilstanden hos tisper med lave serumkonsentrasjoner av tCa. Hypoglykemi ble ikke observert i studien (Bergström et al., 2006).

Tabell 2: Blodprøveresultater før og etter medisinsk behandling

Blodprøveresultater før medisinsk behandling			Blodprøveresultater etter medisinsk behandling	
	Gruppe I (n=14)	Gruppe II (n=13)	Gruppe I (n=14)	Gruppe II (n=13)
Total kalsium	2,1 ± 0,2 mmol/L	2,1 ± 0,2 mmol/L	2,3 ± 0,3 mmol/L	2,0 ± 0,2 mmol/L
Glukose	7,3 ± 0,5 mmol/L	7,3 ± 1,4 mmol/L	7,9 ± 1,1 mmol/L	7,9 ± 0,7 mmol/L

Hollinshead et al. (2010)

Hensikten med studien var å fastslå serumkonsentrasjoner av tCa, iCa og paratyroideahormon (PTH) samt pH i venøst blod hos tisper under normal valping. Studien undersøkte også forholdet mellom iCa, PTH, syre-base status og rollen de overnevnte, sammen med oxytocin, kan ha i den underliggende patogenesen ved uterin inertie hos hunder.

Det ble valgt 10 tilfeldige tisper fra en populasjon av schæfere med tidligere historikk med ukomplisert fødsel (gruppe I), og 20 tilfeldige tisper fra en populasjon av labradorer med tidligere historie med økt insidens av uterin inertie og dødfødsler (gruppe II). Gruppe I hadde en dødfødselprevalens på < 1% over en periode på 5 år, mens gruppe II hadde en dødfødselprevalens grunnet uterin inertie på 7% over en periode på 2 år. Det ble tatt daglige blodprøver fra *v. jugularis* fra 4 dager før valping, og deretter hver 4. time under valping og frem til siste valp ble født. Det var ingen signifikant forskjell i forekomsten av dødfødsler, uterin inertie og tidsintervallet mellom valpene hos de to gruppene, og ingen av tispene i studien ble diagnostisert med eller behandlet for uterin inertie.

I den periparturiente perioden hadde gruppe I en gjennomsnittlig iCa-konsentrasjon på 1.38 mmol/L og en PTH-konsentrasjon på 2.9 pmol/L. Gruppe II hadde en gjennomsnittlig iCa-konsentrasjon på 1.31 mmol/L og en PTH-konsentrasjon på 4.72 pmol/L. Serumkonsentrasjoner for iCa sank ved valpingsstart hos både gruppe I og II, men gruppe I hadde høyere konsentrasjoner under utpressingsfasen sammenlignet med gruppe II.

Det ble også observert en senkning i PTH-konsentrasjonen hos tispene fra gruppe I ved valpingsstart som en respons på økt kalsiumbehov, men reduksjonen var ikke betydelig. Tispene fra gruppe II hadde derimot ingen endring i PTH-konsentrasjon ved begynnelsen av valpingen, noe som ble reflektert av det kontinuerlige lave iCa-nivået helt frem til 12 timer etter valpingsstart.

Det mest påfallende var at tispene fra gruppe I hadde en tregere og mer gradvis økning i venøs pH etter at utpressingsstadiet begynte sammenlignet med gruppe II. Gruppe II hadde en bratt økning i venøs pH allerede ved valpingsstart. Resultatene for PTH, iCa og venøs pH er presentert i tabellen 3.

Tabell 3: Gjennomsnittlige verdier periparturient periode (Hollinshead et al., 2010)

Gruppe	Hollinshead et al. Gjennomsnittlige verdier periparturient periode	
	I	II
PTH (pmol/L)	2.9 ± 1.44	4.72 ± 2.45
iCa (mmol/L)	1.38 ± 0.06	1.31 ± 0.08
Venøs pH	7.33 ± 0.02	7.42 ± 0.03

Tispene fra begge gruppene hadde liknende gjennomsnittlige serumkonsentrasjoner av glukose, oxytocin og tCa gjennom den periparturiente perioden, og det var ingen endringer i serumkonsentrasjoner av tCa, glukose eller oxytocin.

Studien beskriver at økt pH og synkende pCO₂ ved valpingsstart hos tispene i gruppe II førte til en subklinisk respiratorisk alkalose og dermed syre-baseforstyrrelser. Dette kan ha ført til redusert vevsrespons til PTH, noe som igjen kan gi en forbigående reduksjon i kalsiumkonsentrasjonen i blod og dermed redusert uterin kontraktilitet.

Studien konkluderte med at redusert tilgjengelighet av ionisert kalsium spiller en viktig rolle i den underliggende patogenesen til uterin inert. Selv om ingen av tispene i studien faktisk hadde uterin inert, hadde tispene fra gruppe II høyere gjennomsnittlige serumkonsentrasjoner av PTH, lavere iCa og høyere venøs pH enn tispene fra gruppe I rett før fødsel (Hollinshead et al., 2010)

Frehner et al. (2018)

Målet med studien var å sammenligne iCa- og glukosekonsentrasjoner i blodprøver hos tisper med uterin inert og obstruktiv dystoki (OD). Tisper med dystoki presenteres ofte med kliniske tegn på uterin inert. Uterin inert ble i studien videre delt inn i primær uterin inert (PUI) og sekundær uterin inert (SUI). Studien ønsket å undersøke om hunder med PUI eller SUI hadde lavere iCa enn hunder med OD. Tisper med OD har normale kontraksjoner, men får ikke levert valpene pga. obstruksjon.

Studien sammenlignet blodprøver med hensyn på iCa og glukose hos tisper med PUI, SUI og OD. Det var 26 friske hunder med i studien som ble henvist til klinikk og diagnostisert med PUI, SUI eller OD som vist i tabellen under.

For at en tisper skulle diagnostiseres med PUI, måtte hun ikke ha forløst noen valper enda, eller ha ett eller flere av følgende tegn; grønn utflod i >2 timer uten tegn på å være i utdrivningsfasen; føtale væsker passert > 3 t tidligere uten tegn på abdominale veer og ingen progresjon; svake, uregelmessige, uproduktive abdominale kontraksjoner i > 4 t uten progresjon. Abdominale kontraksjoner måtte være fraværende, svake eller uregelmessige ved å stimulere til Ferguson refleks, og obstruksjon måtte være utelukket.

Tisper som hadde fått 1-4 valper uten assistanse, men som ikke hadde videre progresjon med tanke på gjenværende valper i ≥ 4 t, ble diagnostisert med SUI. Et videre kriterium var at vaginal stimulering ga ingen eller svake kontraksjoner, og at det ikke var obstruksjon i fødselskanalen.

Tisper med OD ble diagnostisert på grunnlag av obstruksjon i fødselskanalen, noe som skulle kunne bekreftes med røntgen og/eller vaginal palpasjon. Alder, tispas vekt, body condition score (BCS), antall og størrelse på valper var liknende mellom gruppene.

Tabell 4: Rasefordeling primær- og sekundær uterin inert, obstruktiv inert (Frehner et al., 2018).

Primær uterin inert, n = 14	Sekundær uterin inert, n = 6	Obstruktiv inert, n = 6
Schæfer, Bolonka zwetna, Labrador retriever, Fransk bulldog, Kooikerhund, Rhodesian ridgeback, 2x Malteser, 2x Boxer, 2x Maremma sheepdog, 2x Dachs.	Berner sennen, Leonberger, Golden retriever, Schæfer, Yorkshire terrier og Fransk bulldog.	Chihuahua, Yorkshire terrier, West highland white terrier, Cairn terrier, Staffordshire bull terrier og en mellomstor blandingsrase

iCa i hele studiepopulasjonen ble målt til $1,24 \pm 0,08$ mmol/L. Hypokalsemi ble funnet hos 44% (11 stykker) av tispene (PUI: 6 stk., SUI: 2 stk. og OD: 3 stk.). Verdien for iCa var i nedre tredjedel for referanseområdet hos 24% (6 stykker) av tispene; 1 fra OD-gruppen, 2 fra SUI-gruppen og 3 fra PUI-gruppen. Videre hadde 40% (8 stykker) av tispene fra både PUI- og SUI-gruppen hypokalsemi ($<1,23$ mmol/L), mens 68% av alle tispene med dystoki hadde relativt lave iCa-konsentrasjoner ($< 1,29$ mmol/L).

Studien konkluderte med at nivået av iCa ikke kunne skilles mellom de ulike gruppene. Nivået ble heller ikke påvirket av størrelse på valpene. Det var derimot et signifikant positivt forhold mellom iCa og tispas vekt ($R= 0,241$, $P = 0,13$).

Studien konkluderer likevel med at selv om iCa ikke var ulik mellom gruppene, kan lave konsentrasjoner ha bidratt til utvikling av uterin inert hos noen av de minste tispene (Frehner et al., 2018).

Tamminen et al. (2019)

Målet med studien var å undersøke etiologien bak dystoki hos tisper ved å måle det relative uttrykket av oxytocinreseptor (OXTR) mRNA og konsentrasjonen av henholdsvis serum progesteron, plasma PGF₂α metabolitt (PGFM), samt iCa i blod nær termin og ved dystoki. Studien inkluderte 58 tisper, og det ble utført keisersnitt på 41 av dem. Tispene som gjennomgikk keisersnitt ble delt inn i grupper basert på klinisk historie; fullstendig uterin inert (CUI; n = 7), partiell uterin inert (PUI; n = 13), obstruktiv dystoki (OD; n = 10) og elektivt keisersnitt (ECS; n = 11). I tillegg inkluderte studien en gruppe tisper med dystoki som ble behandlet medikamentelt uten keisersnitt (MD; n = 8), samt en kontrollgruppe (C; n = 9) med normalt fødselsforløp.

Blodprøver ble tatt før keisersnitt eller medikamentell behandling. Progesteronnivået var høyest hos tispene i ECS, og det var en betydelig forskjell ($p < 0.05$) mellom tispene i ECS og OD sammenlignet med ECS og de andre dystokigruppene. Konsentrasjonen av PGFM var høyest hos tispene i C, og konsentrasjonsforskjellen var signifikant ($p < 0.05$) mellom C og ECS, samt mellom C og resten av dystokigruppene.

Uttrykket av OXTR var høyest i ECS, og forskjellen i uttrykket av reseptoren var signifikant ($p < 0.05$) mellom ECS og OD og mellom ECS og de andre dystokigruppene.

Det var ingen signifikant forskjell i iCa mellom gruppene, men iCa var lavest hos PUI. Det ble ikke detektert hypokalsemi (referanseintervall 1.16-1.40 mmol/L) hos noen av tispene.

Behandling med kalsium glukonate og oxytocin så ikke ut til å påvirke ekspresjonen av OXTR mRNA eller distribusjonen av OXTR.

Studien konkluderte med at den kunne bevise oppregulering av OXTR prepartum i uterus hos tisper. Videre kan vedvarende påvirkning av oxytocin og uterin utmattelse som under obstruktiv dystoki, føre til nedregulering av OXTR, dette ble observert. Reduksjon av ekspresjonen kan også skje ved partiell primær uterin inertie. Likevel ble det ikke observert en klar reduksjon av ekspresjonen i CUI-gruppen, noe som kan indikere at uterin inertie har en annen etiologi enn obstruktiv inertie. Ifølge studien er det usikkert om fødselen opphører som følge av uterin inertie, eller om den uterine inertien oppstår grunnet opphørt fødsel og desensitisering av reseptorer (Tamminen et al., 2019).

Simões et al. (2016)

Målet med studien var å vurdere kliniske endringer, EKG, hematologiske undersøkelser, biokjemiske undersøkelser, elektrolytter og hormoner i plasma hos tisper med dystoki sammenlignet med normal fødsel. Studien inkluderte totalt 28 tisper, 6 med normal fødsel og 22 med dystoki. Tispene var av ulike raser og hadde en vekt på mellom 2-24 kg, alder mellom 2-5 år, noen hadde født tidligere og andre ikke. Vurderingen av tispene ble gjort ved to tidspunkt, M1 og M2. M1 var ca. en time prepartum, M2 var ca. 1 time etter endt valping/etter oppvåkning fra keisersnitt. Hovedfunnene i studien er vist i tabell 5.

Tabell 5: Hovedfunn Simões et al.

	Normal fødsel	Dystoki
Hypotermi	36,8 °C	36,8 °C
EKG	Sinusarytmi og tachykardi	Sinusrytme
M1	P-takk på EKG, hjertefrekvens, kreatininkonsentrasjon, hematokritt, hemoglobin og total T ₃ var alle økt	
	-	Økt P ₄ og T ₄
M2	TCO ₂ var økt	
	Økt T ₄	-
iCa (mmol/L)	4,4 +/- 0,31	3,9 +/- 0,16

Dystoki var utbredt i miniatyr- og små hunderaser. Studien konkluderte med at 1 time prepartum økte hjertefrekvens hos tisper i begge grupper. Disse funnene korrelerte med konsentrasjon av thyroindhormon i blodet. P₄-konsentrasjonen (progesteron) i blodet var høy i gruppen hos tisper med dystoki, og endringer i hematologi og biokjemi gikk tilbake til normalt etter fødsel. Ionisert kalsium ble ikke videre diskutert i resultatet av studien. Nivået lå noe lavere i dystoki-gruppen, men var fortsatt innenfor normalområdet for hund (Simões et al., 2016).

Resultater journaldata

Resultater fra journaldata hentet fra NMBU Dyresykehuset Smådyr er presentert i vedlagte tabeller (Vedlegg 1-3). Alderen på tispene varierte fra 2-11 år, med en gjennomsnittlig alder på 4,8 år. 28 av 43 tisper (65%) var førstegangsfødende, men det bør bemerkes at 9 av 43 tisper

(39%) hadde usikker paritet. Dermed kan den reelle andelen førstegangsfødende ha vært større. Av de 43 tispene var 29 over 10 kg, og 13 under 10 kg. 1 av tispene hadde ukjent vekt.

iCa ble målt hos 25 av de 43 tispene (58%), og for 6 av disse (24%) var iCa under nedre referansegrense (< 1.25 mmol/L). 5 av de 6 tispene (83%) med hypokalsemi var over 10 kg, og 1 var under 10 kg. Videre hadde 2 av tispene et iCa-nivå tilsvarende nedre referansegrense i referanseintervallet. tCa ble kun målt hos én av tispene.

Totalt hadde 8% av tispene under 10 kg og 17% av tispene over 10 kg hypokalsemi målt som iCa. Dette er ikke nødvendigvis representativt for tisper med dystoki, da det var en betydelig overvekt av tisper over 10 kg. Tispene over 10 kg med hypokalsemi hadde store kull med henholdsvis 6, 7, 8, 9 og 11 valper, med et gjennomsnitt på 8,2 valper. Tispen under 10 kg med hypokalsemi, hadde 3 valper.

7 av de 43 tispene ble behandlet med kalsium ved klinikken, mens 1 tise ble behandlet med kalsium hjemme av eier. Av de 7 tispene som ble behandlet med kalsium, var 3 av dem hypokalsemiske ved måling av iCa. I alle tilfellene ble tispene behandlet med kalsiumglukonat 20,8 mg Ca/mL (Calci-Kêl vet.), og hos 2 av disse ble glukose administrert i tillegg.

Alle tispene som ble behandlet med kalsium, ble også behandlet med oxytocin. Videre ble 15 av tispene behandlet med kun oxytocin. Totalt ble dermed 22 av tispene behandlet medisinsk. 4 av tispene (27%) som kun fikk oxytocin hadde ikke tilstrekkelig effekt av dette, og det ble foreatt keisersnitt. De resterende 11 tispene forløste et varierende antall valper etter

administrasjon, hvorav 3 måtte gjennomgå keisersnitt for å få ut de siste valpene. Med andre ord førte oxytocinbehandling alene til vaginal forløsning hos 8 av totalt 15 tisper (60%).

Av de 7 tispene som fikk både kalsium og oxytocin, var det 1 tise (14%) som ikke hadde effekt og det ble foretatt keisersnitt. 5 av tispene (71%) begynte å føde etter administrasjon av oxytocin, men 2 av disse måtte likevel gjennom keisersnitt for å få ut alle valpene. Kalsium og oxytocinbehandling bidro til vaginal forløsning av alle valpene hos 3 (43%) av de behandlede tispene. For 1 av tispene er det uvisst om hun responderte på behandling, da eier forlot klinikken og det ble ikke rapportert om progresjon.

Hos den ene av de 2 tispene som forløste alle valpene med kalsium og oxytocin, ble det kun født 1 valp etter medisinsk behandling, og denne var dødfødt. Det bør bemerkes at keisersnitt ikke ble satt i gang da eier ønsket å avvente. Hos den andre tispene ble det besluttet å gjennomføre keisersnitt etter at medisinsk behandling var administrert, men de resterende valpene ble levert før keisersnittet ble igangsatt. Totalt kom det 5 valper etter medisinsk administrering, hvorav 3 var dødfødte.

For en av tispene, en kleiner münsterlander, ble én valp født før medisinsk behandling. Deretter ble kalsium og glukose gitt, noe som førte til vaginal forløsning av 8 levende valper. Grunnet stopp i progresjonen ble det videre gitt oxytocin, og deretter kom det ytterligere 2 levende valper.

Diskusjon

Årsak til dystoki

Årsaken til dystokien varierer mellom studiene. I journaler hentet fra NMBU er det ikke alltid kommentert/diagnostisert om det er en primær uterin inertie eller obstruktiv/føtal dystoki.

Bergström et al. og Hollinshead et al. tar begge for seg tisper med primær uterin inertie. Frehner et al. tar for seg både uterin inertie og obstruktiv inertie.

Våre resultater baserer seg på randomiserte hunder brakt til klinikken uten å være en del av en forhåndsbestemt studie, og er dermed en retrospektiv studie. Eiers økonomi og behandlingsvilje har med stor sannsynlighet hatt påvirkning på våre resultater, både med tanke på diagnostikk og behandlingsmetode. Våre resultater viser også stor variasjon med tanke på medisinsk behandling, og veterinærens subjektive terskel for å anbefale keisersnitt varierer trolig også noe. Dette gjelder sannsynligvis også for flere av studiene vi har gjennomgått, da det ikke er kommentert om det er pro- eller retrospektive studier. Bergström et al. har oppgitt at studien er prospektiv.

Hypokalsemi

Det ble målt iCa hos 60% av tispene som kom inn grunnet mistanke dystoki ved NMBU

Dyresykehuset smådyr. Dette viste at iCa var under referanseverdi hos 24% av tispene. Med andre ord viser våre resultater at en betydelig overvekt av tispene med dystoki var normokalsemiske.

I Bergström et al. sin studie, var konsentrasjonen av tCa under normalt nivå hos 12 av tispene med uterin inert. Når tCa-konsentrasjonen ble korrigert for hypoalbuminemi var totalt 7 av de 12 tispene hypokalsemiske (Bergström et al., 2006). Totalt hadde dermed 26% av tispene med uterin inert hypokalsemi, noe som likner våre resultater (24%).

I Frehner et. al sin studie hadde 8 av de 20 tispene (40%) med uterin inert hypokalsemi, noe som er høyere sammenlignet med Bergström et al. sin studie og våre resultater. Til tross for dette, var det ingen signifikant forskjell i nivået av iCa mellom tispene med uterin inert, og tispene med obstruktiv inert. Dermed kunne ikke studien konkludere med om iCa spiller en rolle ved uterin inert eller ikke (Frehner et al., 2018).

Hollinshead et al. konkluderte med at lavt nivå av iCa spiller en viktig rolle ved primær uterin inert. Konklusjonen baserte seg på at tispene i gruppe II (historikk med økt insidens av uterin inert) hadde høyere gjennomsnittlige serumkonsentrasjoner av PTH, lavere iCa og høyere venøs pH enn tispene fra gruppe I (historikk med normal fødsel) i den periparturiente perioden. Det ble ikke beskrevet at noen av tispene i studien hadde hypokalsemi (Hollinshead et al., 2010).

Simões et al. viste at iCa-nivået for tisper med dystoki var noe lavere enn for tisper med normal fødsel, men likevel innenfor referanseområdet (Simões et al., 2016).

I Tamminen et al. sin studie var iCa-nivået lavest i PUI-gruppen, men heller ikke i denne studien ble det observert signifikant forskjell mellom de ulike gruppene. Det ble heller ikke detektert hypokalsemi (Tamminen et al., 2019).

Andelen tisper med dystoki og samtidig hypokalsemi varierer mellom 24-40%. Våre resultater, resultater fra Bergström et al. og Frehner et al. viser at man ikke med sikkerhet kan si hvorvidt kalsiumnivået spiller en viktig rolle hos tisper med dystoki. Hollinshead et al. er den eneste studien som konkluderer med at iCa spiller en viktig rolle. Verken Simões et al. eller Tamminen et al. diskuterte betydningen av hypokalsemi ved dystoki.

Tabell 6 viser andelen tisper med hypokalsemi og nedre referanseverdi for kalsium. Resultatene er hentet fra studiene som oppga dette, og fra våre funn fra NMBU Dyreseykehuset smådyr. Nedre referanseverdi varierer mellom de forskjellige studiene, noe som betyr at andelen tisper med hypokalsemi mulig også ville variert dersom referanseverdien var lik.

Tabell 6: Andel tisper med hypokalsemi og nedre referanseverdi for kalsium.

	Prosentandel tisper med hypokalsemi	Nedre referanseverdi kalsium
NMBU (n=25)	24%	iCa: 1.25 mmol/L
Bergström et al. (n= 27)	44 % før korrigering for hypoalbuminemi 26% korrigert for hypoalbuminemi	tCa: 2.2 mmol/L
Frehner et al. (n=26)	40%	iCa: 1.23 mmol/L
Tamminen et al. (n=58)	0%	Ukjent referanseintervall
Simões et al. (n=28)	0%	Ukjent referanseverdi

Måling av kalsium

Bergström et al. er den eneste studien som kun har målt kalsiumkonsentrasjonen ved hjelp av tCa og ikke iCa. Som diskutert tidligere i oppgaven inneholder tCa en stor andel protein- og anionbundet kalsium, og iCa målt ut fra tCa er ikke pålitelig. Det blir derfor noe vanskelig å sammenligne denne kalsiumkonsentrasjonen med de andre studiene. Hollinshead et al. sin studie viste også at det var vesentlige forskjeller mellom iCa-målinger målt på blodgassmaskin, sammenlignet med justerte prøver hos eksterne laboratorier (Hollinshead et al., 2010).

Medikamentell behandling

Våre undersøkelser av journaldata fra NMBU Dyresykehuset smådyr, viste at 51% av tispene med dystoki fikk medikamentell behandling med enten oxytocin eller kalsium og oxytocin. Ved NMBU ble alle tisper som ble behandlet med kalsium, også behandlet med oxytocin.

Oxytocin alene bidro til vaginal forløsning hos 60% av tispene, uten behov for videre behandling. Medikamentell behandling med kalsium og oxytocin, bidro til vaginal forløsning av alle valpene hos 43% av tispene. Til tross for at dette, blir det vanskelig å trekke en sikker konklusjon om det var kalsiumbehandlingen som bidro til dette da kun 43% av tispene var hypokalsemiske. Dessuten ble alle tispene også behandlet med oxytocin, og det er dermed usikkert om behandling med oxytocin alene ville gitt samme resultat.

Studien utført av Bergström et al. viste at medisinsk behandling med kalsium og oxytocin ikke var tilstrekkelig for 64% av tispene, som derfor måtte gjennomgå keisersnitt. I gruppen som ble behandlet med kun oxytocin, ble det foretatt keisersnitt på 54% av tispene. Utfallet mellom de

forskjellige gruppene var ikke signifikant forskjellig (Bergström et al., 2006), og man kan derfor heller ikke konkludere med at kalsium er avgjørende ved medisinsk behandling av dystoki.

Bergström et al. sammenlignet også oxytocinkonsentrasjonen hos de 27 tispene diagnostisert med primær uterin inert, med tisper i normal fødsel. Tispene i normal fødsel hadde høyere oxytocinkonsentrasjon. Dermed kan den lave oxytocinkonsentrasjonen ha vært årsak til uterin inert. Likevel var det 30% av tispene i Bergström et al. sin studie som ikke responderte på oxytocinbehandling i det hele tatt. Ifølge studien kan årsaken til dette være en defekt i oxytocinreseptorfunksjonen i myometriet, eller en nedregulering av denne funksjonen.

Studier gjort i humanmedisin viser at oxytocin mobiliserer intracellulære lagre av kalsium, og fører til influx av ekstracellulær kalsium i myometriecellene. Den tydelige sammenhengen mellom oxytocin og kalsium kan være forklaringen på hvorfor flere valper ble født når oxytocin ble gitt etter kalsium i Bergström et al. sin studie (Bergström et al., 2006). Resultater fra NMBUs journaldata viser derimot at oxytocin alene (60%) ga bedre effekt enn både kalsium og oxytocin (43%).

Administrasjon av kalsium er ikke en del av behandlingsregimet ved humane fødselvansker. Ifølge WHO's retningslinjer gis det kun prostaglandiner og/eller oxytocin (Rossen et al., 2020). Administrasjon av kalsium intravenøst utgjør en risiko mtp. hjerterytmeforstyrrelser, og ved infusjon bør man monitorere for bradykardi, premature ventrikulære ekstraslag og andre EKG-forandringer som kan indikere kardiell toksisitet (Ettinger et al., 2017; Plunkett, 2013). Ved

dystoki hos tisper er det som nevnt flere lærebøker som angir at kalsium også kan gis subkutant, til tross for at kalsium kan virke vevsirriterende (Norsk legemiddelhandbok, 2021).

Dosering av kalsium og oxytocin

I Bergström et al. sin studie ble tispene som ble behandlet med kalsium, behandlet med 9 mg/kg Ca^{2+} (1 ml/kg kalsium glukonate 9 mg Ca/mL utblandet i NaCl) i.v. (Bergström et al., 2006).

Det er en betydelig høyere dosering enn enkelte av lærebøkene vi har sett gjennom, men det bør bemerkes at kalsiumdoseringen har en svært stor variasjon i de forskjellige lærebøkene.

Læreboken skrevet av Indrebø angir en kalsiumdosering på 1.4-4-2. mg/kg Ca^{2+} i.v., eventuelt 2.8-5.6 mg/kg Ca^{2+} s.c. (Indrebø, 2014a). Læreboken skrevet av Nelson angir en

kalsiumdosering på 1.7 mg/kg s.c. (Nelson, 2013). Plunkett og Ettinger angir maksimale doseringer på hhv. 14 mg/kg og 40 mg/kg (Ettinger et al., 2017; Plunkett, 2013). I alle tilfeller anbefales det at kalsium gis før oxytocin. Dose av kalsium gitt er vanskelig å sammenligne med journaldata fra NMBU da det ikke alltid er journalført, men dosen gitt i studien til Bergström et al. er betraktelig høyere enn den gitt ved NMBU der dette er beskrevet.

Tispene som i Bergström et al. sin studie ble behandlet med oxytocin, fikk samme dosering uavhengig av om de også fikk kalsium. Doseringen i studien var 2 IE uavhengig av vekt, og ble gjentatt ved behov (Bergström et al., 2006). Denne doseringen stemmer bedre overens med doseringer angitt i lærebøker. Nelson, Plunkett og Ettinger angir en oxytocindosering på 0.25-2 IE per tisper (Ettinger et al., 2017; Nelson, 2013; Plunkett, 2013). Indrebø angir en dosering på 1-10 IE. Det presiseres dog av Indrebø at den høyeste doseringen kun skal brukes hos svært store

hunder (Indrebø, 2014a). Anbefalt oxytocindose ved reproduksjonsavdelingen ved NMBU er 1 IE/10 kg gjentatt én gang for hver valp om behov, så lenge det er progresjon i fødselen (personlig meddelelse, førsteamanuensis Vibeke Rootwelt, NMBU 12. desember 2021).

Tispenes størrelse, rase og alder

Ved å se på journaldata hentet fra NMBU og informasjon hentet fra artikler som nevnt over er det flere likheter som gjør det mulig å sammenligne, men også visse ulikheter som kan ha vært med på å påvirke resultatet.

Resultatene fra NMBUs journaler viste at hypokalsemi forekom hyppigere hos tisper over 10 kg. Samtlige av tispene over 10 kg, hadde store kull. Likevel er disse resultatene muligens ikke representative for tisper med dystoki, da det var en betydelig overvekt av store hunderaser i våre journaldata. Det bør også poengteres at dette er alle tispene som har ankommet NMBU Dyresykehuset smådyr grunnet dystoki siden januar 2018.

Både Bergström et al., Frehner et al., Tamminen et al. og Simões et al. har et bredt spekter av tisper av ulike raser og dermed vekt med i studien. Hollinshead et al. hadde tisper av kun to ulike raser.

Frehner et al. diskuterte studien utført Hollinshead et al., som viste at tisper med høy prevalens av PUI hadde lavere iCa sammenlignet med tisper uten prevalens av PUI. Frehner et al. bemerket at Hollinshead et al. kun sammenlignet tisper av lik størrelse (labrador retriever og schæfer), noe

som ikke var tilfellet for Frehner et al. Den store størrelsesvariasjonen innad i gruppene, samt svært varierende kullstørrelse, kan ifølge Frehner et al. være forklaringen på at det ikke ble funnet signifikante variasjoner med tanke på iCa i deres studie (Frehner et al., 2018).

Med tanke på alder på tispene, er denne ganske lik variasjon i alle studiene og fra våre resultater. Gjennomsnittsalderen i journaldata fra NMBU var 4,8 år, noe som er likt studien til Bergström et al. på 4,8 år. Frehner et al. sin studie hadde en gjennomsnittsalder 4,1 år, mens Hollinshead et al. kommenterte kun en variasjon på 2-7 år.

Endring av kation-anionbalanse

Hollinshead et al. refererte til den kliniske modellen for hypokalsemi (melkefeber) hos melkekyr, der metabolsk alkalose er demonstrert å redusere vevsresponsene til PTH, noe som forhindrer opprettholdelse av kalsiumhomeostasen. Endring av kation-anionbalansen hos kyr ved hjelp av diett, er effektivt for å forhindre subklinisk hypokalsemi hos kyr. Ifølge denne studien kan dermed manipulering av kation-anion differansen hos drektige tisper på samme måte som ved bovin hypokalsemi, muligens redusere insidensen av dødfødsler hos tisper (Hollinshead et al., 2010).

Konklusjon

Bergström et al. undersøkte behandling av primær uterin inertiti med henholdsvis kalsium, og kalsium sammen med oxytocin. Studien undersøkte også nivået av kalsium, oxytocin og glukose.

Hypokalsemi ble funnet hos 26% av tispene. Studien konkluderte med at en lav oxytocinkonsentrasjon kan være årsak til primær uterin inertie hos tisper. Det ble konkludert med at betydningen av lav kalsiumkonsentrasjon ved uterin inertie er usikker, men at lavt nivå av oxytocin kan forverre tilstanden hos tisper med lave kalsiumkonsentrasjoner. Det ble ikke observert signifikant forskjellig utfall for de to ulike behandlingsmetodene.

Frehner et al. målte iCa hos tisper med primær uterin inertie, sekundær uterin inertie og obstruktiv dystoki. Hypokalsemi ble funnet hos 40% av tispene med uterin inertie. Det var et signifikant positivt forhold mellom iCa og tispas vekt. Størrelse på valpene påvirket ikke nivået. Studien konkluderte derfor med at lave konsentrasjoner av iCa kan ha bidratt til utvikling av uterin inertie hos noen av de minste tispene, uten å kunne si dette med sikkerhet. Behandling med kalsium ble ikke diskutert.

Hollinshead et al. undersøkte serumkonsentrasjonen av blant annet iCa hos tisper med tidligere historikk med uterin inertie, og hos tisper med en historikk med ukomplisert fødsel. Studien viste at tispene med tidligere dystokihistorikk, hadde lavere konsentrasjon av iCa enn tispene uten tidligere dystokihistorikk. Det ble ikke angitt om noen av tispene i studien var hypokalsemiske. Studien konkluderte med at lave konsentrasjoner av iCa spiller en viktig rolle for uterin inertie, selv om ingen av tispene i studien faktisk hadde uterin inertie. Studien ble utført på store raser, og behandling med kalsium ble ikke diskutert.

Resultatene fra NMBU Dyresykehuset smådyr, viste at det ble det målt iCa hos ca. 60% av tispene som kom inn grunnet mistanke om dystoki. Kun 24% av disse hadde iCa under referanseverdi. Hypokalsemi forekom i størst grad hos tisper over 10 kg med store kull.

Medisinsk behandling ble utført hos 51% ble av alle tispene med dystoki. Av tispene som kun ble behandlet med kun oxytocin bidro behandling til vaginal forløsning hos 60 %. Alle tispene som ble behandlet med kalsium, ble også behandlet med oxytocin. Denne behandlingen bidro til vaginal forløsning hos 43 % av tispene, men da kun 3 av de 7 behandlede tispene var hypokalsemiske, er det usikkert i hvilken grad kalsiumbehandling bidro.

Resultatene fra NMBU Dyresykehuset smådyr og litteratursøk viser at hypokalsemi forekommer hos 24-40% av tisper med dystoki. Behandling med kalsium og oxytocin bidro ikke til større grad av vaginal forløsning enn behandling med oxytocin alene.

Ut fra den informasjon som er tilgjengelig for oss, finnes det ikke noe evidensbasert grunnlag for administrasjon av kalsium i forbindelse med fødselshjelp, uansett om hypokalsemi er til stede eller ikke. Det er nødvendig med prospektive studier av tisper med uterin inertie for å fastslå kalsiumkonsentrasjonen og medikamentelt behandlingsresultat. Det bør i fremtiden etterstrebes å måle iCa hos tisper med dystoki, der dette er mulig.

Takk til bidragsyttere

Vi vil gjerne rette en stor takk til våre veiledere, Vibeke Rootwelt og Stein Istre Thoresen. Våre veiledere har gjennom hele prosessen bidratt med konstruktive innspill og inspirasjon med sin enorme kunnskap. De har bidratt til god fremdrift gjennom hyppige møter og motiverende ord.

Summary

The aim of this thesis is to investigate whether there is any association between hypocalcemia and dystocia in bitches. Different medical treatment regimens are used for dystocia in dogs, either a combination of oxytocin and calcium, or only oxytocin. Several studies have been carried out on this theme, which we have reviewed and compared with journal data obtained from NMBU.

A study conducted by Bergström et al. concluded that the outcome of birth was not affected by the type of medical treatment. It was concluded that low levels of oxytocin is a cause of primary uterine inertia and the condition worsens at low levels of calcium.

Frehner et al. concluded that low concentrations of iCa may have contributed to the development of uterine inertia in some of the smallest bitches in the study.

Hollinshead et al. concluded that reduced availability of iCa plays an important role in the underlying pathogenesis in the development of uterine inertia.

In journal data obtained from NMBU, iCa was measured in approximately 60% of the bitches, and only 25% of these had iCa below the reference value.

51% of all bitches with dystocia received medical treatment, either with calcium and oxytocin or oxytocin alone. The treatment with both calcium and oxytocin contributed to vaginal delivery in 43% of the bitches, but it is uncertain how much the calcium treatment contributed, as only 3 of the 7 who received the treatment were hypocalcemic.

Referanser

- Bergström, A., Fransson, B., Lagerstedt, A. S. & Olsson, K. (2006). Primary uterine inertia in 27 bitches: aetiology and treatment. *J Small Anim Pract*, 47 (8): 456-60. doi: 10.1111/j.1748-5827.2006.00071.x.
- Eclinpath. (2020a). *Calcium*. Tilgjengelig fra: <https://eclinpath.com/chemistry/minerals/calcium/> (lest 07.04.2021).
- Eclinpath. (2020b). *Free ionized calcium*. Tilgjengelig fra: <https://eclinpath.com/chemistry/minerals/ionized-calcium/> (lest 07.04.2021).
- Eclinpath. (2020c). *Overview*. Tilgjengelig fra: <https://eclinpath.com/chemistry/minerals/overview/> (lest 07.04.2021).
- Ettinger, S. J., Feldman, E. C. & Côté, E. (2017). Dystocia. I: Ettinger, S. J., Feldman, E. C. & Côté, E. (red.) *Textbook Of Veterinary Internal Medicine*, s. 1618-1621. Canada: Elsevier.
- 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. *Reprod Domest Anim*, 53 (3): 680-687. doi: 10.1111/rda.13157.
- Hofsli, E. (2020). *Paraneoplastisk syndrom*. Tilgjengelig fra: https://sml.snl.no/paraneoplastisk_syndrom (lest 14.09.2021).
- Hollinshead, F. K., Hanlon, D. W., Gilbert, R. O., Versteegen, J. P., Krekeler, N. & Volkmann, D. H. (2010). Calcium, parathyroid hormone, oxytocin and pH profiles in the whelping bitch. *Theriogenology*, 73 (9): 1276-83. doi: 10.1016/j.theriogenology.2009.12.008.
- Husebye, E. (2018). *Parathyroideahormon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/parathyroideahormon> (lest 07.04.2021).
- Indrebø, A. (2014a). Komplikasjoner under fødselen. I: *Obstetrikk hos hund og katt*, s. 46-67. Oslo: Tell.
- Indrebø, A. (2014b). Normal fødsel. I: *Obstetrikk hos hund og katt*, s. 38-45. Oslo: Tell.
- Nelson, G. C. (2013). Reproductive system disorders. I: Richard W. Nelson, C. G. C. (red.) *Small Animal Internal Medicine*, s. 897-965. Canada: Elsevier.
- Norsk legemiddelhandbok. (2021). *T23.3.9 Hypokalsemi*. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/T23.3.9/Hypokalsemi> (lest 08.04.2021).
- O'Neill, D. G., O'Sullivan, A. M., Manson, E. A., Church, D. B., McGreevy, P. D., Boag, A. K. & Brodbelt, D. C. (2019). Canine dystocia in 50 UK first-opinion emergency care veterinary practices: clinical management and outcomes. *Vet Rec*, 184 (13): 409. doi: 10.1136/vr.104944.
- Oliveira, K. d. S. (2016). *Dystocia in Dogs and Cats: Main Causes*. Tilgjengelig fra: <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pld=19840&id=8249794> (lest 08.04.2021).
- Pedersen, B. (2018). *Kalsium*. Tilgjengelig fra: <https://snl.no/kalsium> (lest 08.04.2021).
- Plunkett, S. J. (2013). Dystocia. I: *Emergency Procedures for the Small Animal Veterinarian* s. 402-403. Scotland: Elsevier.
- Rossen, Eggebø, Ellingsen, Bernitz & Røe. (2020). *Stimulering av rier*. Tilgjengelig fra: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/b7a149b542f94a0687626f7e5766eee3/stimulering-av-rier.pdf> (lest 01.11.2021).
- Simões, C. R., Vassalo, F. G., Lourenço, 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. *Top Companion Anim Med*, 31 (4): 125-129. doi: 10.1053/j.tcam.2016.10.003.

- Sjaastad, Ø. V., Sand, O. & Hove, K. (2016). *Physiology of Domestic Animals*. 3. utg. Oslo: Scandinavian Veterinary Press.
- 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(2 α ,) and ionized calcium levels in dystocic bitches. *Theriogenology*, 135: 38-45. doi: 10.1016/j.theriogenology.2019.06.007.
- Tørnqvist-Johnsen, C., Schnabel, T., Gow, A. G., Del-Pozo, J., Milne, E., Macklin, V., Fisher, C., Handel, I. & Mellanby, R. J. (2020). Investigation of the relationship between ionised and total calcium in dogs with ionised hypercalcaemia. *J Small Anim Pract*, 61 (4): 247-252. doi: 10.1111/jsap.13109.

Vedlegg

Vedlegg 1: Tisper uten medikamentell behandling									
	Alder	Rase	Tidligere kull	Årsak til kontakt med veterinær	iCa (mmol/l)	tCa	Medikamentell behandling	Forløp/utfall (fødselshjelp/ keisersnitt)	Antall valper
1	7 år	Dachs	0	Ingen progresjon etter valp nr. 2.	1,30	-	Nei	Vaginal forløsning uten med.beh., keisersnitt	Totalt 4, 2 før keisersnitt (1 dødfødt, 1 levende), 2 med keisersnitt (1 dødfødt, 1 levende).
2	4 år	Chihuahua	-	3 timer siden valp nr. 2.	1,29	-	Nei	Vaginal forløsning uten med.beh., keisersnitt	Totalt 3, 2 før keisersnitt (1 dødfødt, 1 levende), 1 med keisersnitt (levende).
3	7 år	Pomeranian	2 (normal fødsel)	Grønnsvert utflod fra vulva for 4 t siden, ingen pressveer.	-	-	Nei	Keisersnitt	Totalt 4, 4 med keisersnitt (1 levende, 3 dødfødt).
4	6 år	Yorkshire terrier	-	Fosterblære uten foster fra vulva for 2 timer siden.	-	-	Nei	Keisersnitt	Totalt 3, 3 med keisersnitt (3 levende).
5	11 år	Blanding (26 kg)	-	5,5 time siden «vannet gikk». Ingen veer.	1,37	-	Nei	Keisersnitt	Totalt 2, 2 med keisersnitt (levende).
6	4 år	Italiensk mynde	0	Svake pressveer i flere timer.	1,27	-	Nei	Keisersnitt (føtal dystoki)	Totalt 5, 5 med keisersnitt (levende).
7	6 år	Dansk svensk gårdshund	1 (keisersnitt)	Vannet gikk for 3 timer siden. Svake og uregelmessige veer.	1,18	-	Nei	Keisersnitt	Totalt 5, 3 med keisersnitt (levende).
8	2 år	Chihuahua	0	Vannet gikk for 5 t siden, ingen progresjon.	53	-	Nei	Keisersnitt	Totalt 2, 2 med keisersnitt (levende).

Hypokalsemi og dystoki

9	6 år	Blanding (17 kg)	0	Vannet gikk for 3,5 t siden. Brunsvart utflod siste 1,5 t. Svake, manglende veer.	1,25	-	Nei	Keisersnitt	Totalt 7, 7 med keisersnitt (1 dødfødt, 6 levende).
10	2 år	Staffordshire bullterrier	0	Kraftige veer i 2 t uten progresjon.	-	-	Nei	Keisersnitt (føtal dystoki)	Totalt 1, 1 med keisersnitt (levende).
11	6 år	Breton	0	Svarte flytninger, kraftige pressveer uten progresjon.	1,25	-	Nei	Manuell forløsning og keisersnitt, 1 død valp i fødselskanal	Totalt 3, 1 dødfødt dratt ut manuelt, 2 med keisersnitt (levende).
12	5 år	Dachs	1	Oppblokking i 14 t. Tydelig sterke pressveer i flere timer.	1,32	-	Nei	Keisersnitt (føtal dystoki)	Totalt 9, 9 med keisersnitt (levende).
13	6 år	West highland white terrier	0	Rier over lengre tid uten at det har skjedd noe.	-	-	Nei	Keisersnitt	Totalt 1 1 med keisersnitt (levende).
14	7 år	Blanding (4 kg)	0	Grønlig utflod fra vulva, ingen pressveer.	-	2,2	Nei	Keisersnitt	Totalt 1 1 med keisersnitt (levende).
15	3 år	Mellompuddel	0	Brungrønn utflod hjemme, ingen pressveer.	1,27	-	Nei	Keisersnitt	Totalt 2 2 med keisersnitt (levende).
16	6 år	Gordon setter	0	Vannet har gått og det har kommet grønlig slim, ikke observert bukpress eller veer.	-	-	Nei	Keisersnitt	Totalt 9 9 med keisersnitt (levende).
17	4 år	Blanding	-	Vannet gikk for tre timer siden, eier sett grønnskjær i utflod.	-	-	Nei	Keisersnitt	Totalt 5 5 med keisersnitt (levende).
18	5 år	Welsh corgi	0	Vannet gikk for 2 t siden, uregelmessige, svake pressveer og ingen valper.	-	-	Nei	Keisersnitt	Totalt 6 6 med keisersnitt (levende).

Vedlegg 2: Tisper behandlet med oxytocin

	Alder	Rase	Tidligere kull	Årsak til kontakt med veterinær	iCa (mmol/l)	tCa	Medikamentell behandling	Forløp/utfall (fødselshjelp/keisersnitt)	Antall valper
1	4 år	Finsk støver	0	Kommet 8 valper, etter dette svake veer og virket ukomfortabel.	1,32	-	Oxytocin x2	Vaginal forløsning, med og uten med. beh.	Totalt 9, 8 før med. beh. (levende), 1 etter med. beh. (dødfødt).
2	5 år	Lapsk vallhund	1	2,5 time side forrige valp (kommet tre), tisper er sliten, svakere pressveer.	1,31	-	Oxytocin x2	Vaginal forløsning både uten og med med. beh.. 4 timer mellom valp nr. 3 og nr. 4, deretter kommer de to siste med 30 min. mellomrom.	Totalt 6, 3 før med. beh. (levende), 3 etter med. beh. (levende).
3	5 år	Storpuddel	0	Dag 59: Dårlig AT hos tisper; oppkast, melena og anoreksi.	1,22	-	Oxytocin x4	Vaginal forløsning med med. beh.	Totalt 11, 11 etter med. beh. (10 levende, 1 dødfødt).
4	2 år	Bolonka	0	Fire timer siden forrige valp, kommet fem, to igjen.	1,26	-	Oxytocin	Vaginal forløsning med og uten med. beh.	Totalt 7, 5 før med. beh. (levende), 2 etter med. beh. (levende).
5	4 år	Shetland sheepdog	0	Fire timer siden forrige valp, pressrier de siste tre timene uten at ny valp har kommet.	-	-	Oxytocin x2	Vaginal forløsning uten med. beh., keisersnitt.	Totalt 3, 1 før med. beh. (levende), 2 med keisersnitt (1 levende, 1 dødfødt).
6	3 år	Cocker spaniel	0	Fire valper har kommet, en igjen.	-	-	Oxytocin x2	Vaginal forløsning uten med. beh. og keisersnitt.	Totalt 5, 4 før med. beh. (levende), 1 med keisersnitt (dødfødt).
7	7 år	Shetland sheepdog	-	Temp. fall dagen i forveien, ingen veer, ingen utflod.	-	-	Oxytocin x2	Vaginal forløsning med med. beh.	Totalt 3, 3 etter med. beh. (levende)
8	5 år	Blanding (8 kg)	0	Lengre forløp, grønn utflod og opphøre pressveert. 4 valper kommet, en igjen.	1,32	-	Oxytocin	Vaginal forløsning med og uten med. beh., manuell forløsning.	Totalt 6, 4 før med. beh. (levende) 1 etter med. beh. (levende) 1 blir dratt ut vaginalt under anestesi (dødfødt).

Hypokalsemi og dystoki

9	5 år	Schäfer	-	Ikke i fødsel. Dag 65 i drektighet.	-	-	Oxytocin peri-op	Keisersnitt	Totalt 1, 1 med keisersnitt (levende).
10	6 år	Gordon setter	0	Vannet gikk for 3,5 t siden. Sterke veer i begynnelsen som progressivt har blitt svakere.	1,37	-	Oxytocin 4x	Vaginal forløsning etter med.beh. og vaginal stimulering.	Totalt 2, 2 etter med. beh. (levende).
11	2 år	Staffordshire bullterrier	0	Veer i 8,5 t.	-	9,1 mg/dL	Oxytocin	Ingen effekt av med. beh. Kan palpere foster vaginalt. Svake veer. Keisersnitt.	Totalt 6, 6 med keisersnitt (levende).
12	2 år	Blanding (31 kg)	0	Misdannet, dødfødt valp hjemme. Svake, uregelmessige veer i 5 timer etter dette.	1,39	-	Oxytocin for å trekke sammen uterus peri-op grunnet kraftig atoni.	Vaginal forløsning uten med. beh., keisersnitt.	Totalt 7, 1 før keisersnitt (dødfødt), 6 med keisersnitt (2 levende, 4 dødfødt).
13	9 år	Engelsk setter	0	Fødsel stoppet opp, har ikke fått noen valper.	1,32	-	Oxytocin gjentatte ganger.	Vaginal forløsning med med. beh. Får oxytocin og vaginal stimulering mellom hver valp. Keisersnitt dagen etter for å ta ut den siste.	Totalt 6, 5 etter oxytocin (levende), 1 etter keisersnitt (dødfødt).
14	3 år	Blanding (11,5kg)	-	Brungrønn utflod hjemme, oppblokking i ca. 15 timer.	-	-	Oxytocin 2x	Vaginal forløsning med og uten med. beh.	Totalt 7, 1 før oxytocin (dødfødt), 6 etter oxytocin (levende).
15	5 år	Engelsk setter	0	2,5 t siden valp nr. 10 som var dødfødt. Dårlige pressveer.	1,27	-	Oxytocin 2x	Vaginal forløsning med og uten med. beh.	Totalt 12, 10 før oxytocin (9 levende, 1 dødfødt), 2 etter oxytocin (1 levende, 1 dødfødt).
16	6 år	Boxer	1	Dårlige pressveer.	-	-	Oxytocin	Keisersnitt	Totalt 1, 1 valp (levende)
17	3 år	Welsh corgi	-	Vannet gikk for 4 t siden. Svake veer.	1,23	-	Oxytocin post.op grunnet lite melk i juret	Vaginal forløsning uten med. beh., keisersnitt.	Totalt 7, 1 før keisersnitt (levende), 6 med keisersnitt (levende).

Vedlegg 3: Tisper behandlet med oxytocin og kalsium

	Alder	Rase	Tidligere kull	Årsak til kontakt med veterinær	iCa (mmol/l)	tCa	Medikamentell behandling	Forløp/utfall (fødselshjelp/keisersnitt)	Antall valper
1	2 år	Staffordshire bullterrier	0	Valp nr. 1 for 3 t siden, valp nr. 2 i fødselsveier. Uregelmessige veer.	1,22	-	Administrert kalsium Oxytocin	Vaginal forløsning med og uten med. beh., keisersnitt.	Totalt 6 1 før oxytocin (levende) 1 etter med. beh (levende) 4 med keisersnitt (levende).
2	5 år	Jack russel terrier	0	Vannet gikk for 2 t siden. Grønne flytninger. Ikke sett veer etter dette.	-	-	Calci-kêl Oxytocin x2	Gode veer etter med. beh., men ingen fødsel. Keisersnitt.	Totalt 2 2 med keisersnitt (levende).
3	5 år	Kleiner münsterländer	-	Klar fostervæske for 3 t siden, ingen progresjon.	1,23 + 1,29	-	Calci-kêl i 2,5% glukose Oxytocin	1 valp etter vaginal stimulering. 8 etter Ca + glukose. 2 etter oxytocin i tillegg.	Totalt 11 valper 1 før med. beh. (levende) 10 etter med. beh. (levende).
4	5 år	Vorsteh	0	2 valper ila. 24 timer, eier kjenner foster i fødselsveien og adm. Ca + oxytocin. Ingen pressveer på 10 timer.	1,32	-	Kalsium Oxytocin Usikker adm.-måte – adm. av eier hjemme	Vaginal forløsning med med. beh., keisersnitt.	Totalt 8 6 ved med. beh. av eier (levende) 2 med keisersnitt (1 dødfødt, 1 levende).
5	6 år	Rhodesian ridgeback	0	1 levende hjemme, 1 dødfødt for 4 t siden.	Innenfor referanseområdet	-	Calci-kêl 0,5 ml/kg Oxytocin	Vaginal forløsning før planlagt keisersnitt etter med. beh., keisersnitt avbrutt.	Totalt 7 2 døde underveis i drektighet 5 etter med. beh. (2 levende, 3 dødfødt).
6	5 år	Golden retriever	0	3 timer etter valp nr. 8 valper, 1 valp igjen.	1,23	-	Calci-kêl 2 ml s.c.	Vaginal forløsning uten med. beh. Veer og	Totalt 9 8 før med. beh.

Hypokalsemi og dystoki

							Oxytocin	fødsel mange timer etter med. beh. (eier ville avvente keisersnitt).	(levende), 1 etter med. beh. (dødfødt).
7	4 år	Tervueren	0	Valp nr. 1 dødfødt for 3 t siden dratt ut av eier, svake veer før dette. Deretter ingen veer.	-	-	Calci-kêl 0,5 ml/kg Oxytocin	Vaginal forløsning uten med. beh. Ingen veer etter med. beh. Eier drar hjem. Videre forløp uvisst.	Uvisst antall 1 før med. beh. (dødfødt).



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

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