



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**
Institutionen för Kliniska Vetenskaper

Smärtlindring vid kejsarsnitt på tik -Påverkas valpdödligheten av opioider?

Malin Fyhr

*Uppsala
2014*

Examensarbete 30 hp inom veterinärprogrammet

*ISSN 1652-8697
Examensarbete 2014:53*

Smärtlindring vid kejsarsnitt på tik **– påverkas valpdödligheten av opioider?**

Analgesia for Caesarean section in the bitch **– do opioids affect neonatal mortality?**

Malin Fyhr

Handledare: *Ragnvi Hagman, Institutionen för kliniska vetenskaper*

Biträdande handledare: *Pia Funkquist, Evidensia Hästkliniken Kalmar, Görel Nyman, Institutionen för husdjurens miljö och hälsa, Anneli Rydén, Institutionen för kliniska vetenskaper*

Examinator: *Odd Höglund, Institutionen för kliniska vetenskaper*

Examensarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 30 hp

Nivå och fördjupning: Avancerad nivå, A2E

Kurskod: EX0736

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2014

Delnummer i serie: Examensarbete 2014:53

ISSN: 1652-8697

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: kejsarsnitt, hund, anestesi, analgesi

Key words: Caesarean, canine, anesthesia, analgesia, dogs

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

SAMMANFATTNING

Dystoki hos hund, dvs svår eller onormal förlossning där assistans krävs för att föda fram valparna, är ett vanligt problem som ofta kräver akut åtgärd i form av kejsarsnitt. Framför allt är det små och riktigt stora raserna som drabbas. Vid kejsarsnitt måste man vid anestesi ta hänsyn till de fysiologiska förändringar som tiken går igenom i samband med dräktighet samt till att det via placentan kan ske överföring av läkemedel till valparna. Det finns få jämförande studier av anestesimetoder hos hund vid kejsarsnitt.

Vid operativa ingrepp är det allmänt vedertaget att ge smärtlindring pre- och postoperativt. Dock finns det begränsat med forskning om hur smärtstillande läkemedel påverkar valparna genom överföring via placenta och utsöndring i mjölken. Därför är användningen av analgesi till tiken ofta är bristfällig vid kejsarsnitt, av rädsla för att orsaka komplikationer. Vid Universitetsdjursjukhuset (UDS), Sveriges lantbruksuniversitet, (SLU), Uppsala, ges numera oftast en dos opioider till tiken intraoperativt efter att valparna tagits ur uterus.

I denna retrospektiva journalstudie av 95 tikar som genomgått kejsarsnitt, på UDS, SLU, Uppsala under perioden 15 november 2010 till 28 maj 2013, med uppföljande telefonintervjuer av 70 hundägare, undersöktes om någon effekt kunde ses på valpdödligheten då tiken fått en dos opioid i samband med kejsarsnittet. Detta undersöktes genom att jämföra studiens resultat med de från en tidigare studie utförd år 1990 till 1992 på UDS, SLU där samma anestesimetod använts till de 141 tikarna, men där ingen smärtlindring givits. Ingen signifikant skillnad i valpdödlighet kunde påvisas fram till åtta veckors ålder mellan valpar födda av tikar som fått opioider och valpar födda av tikar som ej fått någon smärtlindring ($p=0,36$). Risken för valparna att dö under perioden fram till åtta veckors ålder var däremot 4,8 gånger högre för valpar som föddes av tikar som vägde 10 kg eller mindre jämfört med valpar födda av tikar som vägde mer än 10 kg.

SUMMARY

Dystocia, defined as difficult or abnormal parturition where assistance is required, is common in dogs and often lead to acute Caesarean section. The incidence of dystocia is high foremost in small and giant breeds. When performing Caesarean section anaesthetics, the physiological changes that the bitch undergoes during pregnancy and transplacental transfer of anaesthetics to the neonates must be considered. Few comparative studies on anaesthetic regimens for canine Caesarean section have been published.

Analgesia is normally provided pre- and post-operatively when surgery is required. However, limited research is available on how analgesics, transferred to the neonates via the placenta and milk, affect the neonates. Analgesia is therefore often limited during and after Caesarean section in the bitch for fear of complications. The routine at the University Animal Hospital (UDS), Swedish University of Agricultural Sciences (SLU), Uppsala, is usually to administer one dose of opioids intraoperatively after the neonates have been removed from the uterus during surgery.

This retrospective study was performed on journals from 95 caesarean sections performed at UDS, SLU, Uppsala from the 15th of November 2010 to the 28th of May 2013, and also the study period complemented with follow-up telephone interviews with 70 of the dog owners. The effect of opioid administration on neonatal mortality was also studied by comparing the results of the present study with the results from a previous study also performed at UDS, SLU, where the same anaesthetic regimen was used for Caesarian section but no analgesia was administered to any of the 141 bitches. No difference in neonatal mortality could be observed up to eight weeks of age between bitches that were given analgesia compared with those that were not given any analgesia. In bitches weighing 10 kg or less, the risk of neonate death up to the age of eight weeks was 4.8 times higher than the risk for neonates born by bitches weighing more than 10 kg.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

| | |
|---|-----------|
| Inledning | 1 |
| Bakgrund | 1 |
| Syfte | 1 |
| Litteraturöversikt | 2 |
| Dräktighet | 2 |
| Fysiologiska förändringar hos tiken..... | 2 |
| Normal förlossning | 2 |
| Dystoki | 2 |
| Kejsarsnitt | 3 |
| Valpdödlighet | 4 |
| Anestesi vid kejsarsnitt | 5 |
| Premedicinering..... | 6 |
| Allmän anestesi..... | 6 |
| Epidural anestesi..... | 8 |
| Analgesi | 8 |
| Opioider | 9 |
| NSAID | 10 |
| Material och metoder | 11 |
| Uppgifter från journalerna | 11 |
| Exkludering | 11 |
| Telefonintervjuer | 11 |
| Gruppindelningar | 12 |
| Statistiska metoder | 12 |
| Resultat | 13 |
| Ras, ålder och preoperativt status | 13 |
| Pre- och perioperativt handhavande | 13 |
| Resultat efter telefonintervju | 13 |
| Valpar födda innan- och genom kejsarsnitt | 14 |
| Tikarnas postoperativa status..... | 14 |
| Bedömning av smärta hos tiken och hennes omhändertagande av valparna | 14 |
| Jämförelse av valpöverlevnad mellan tikar som fått buprenorfin och petidin/metadon | 15 |
| Jämförelse av valpöverlevnad utifrån tikens vikt | 17 |
| Resultat jämfört med tidigare studie | 15 |
| Diskussion | 18 |
| Konklusion | 21 |
| Litteraturförteckning | 22 |

INLEDNING

BAKGRUND

Hos hund är dystoki ett vanligt förekommande problem, framförallt inom vissa raser (Linde-Forsberg 2010). Ungefär 5 % av alla dräktigheter leder till dystoki och mer än 60 % av dessa kräver kirurgisk åtgärd i form av kejsarsnitt (Bergström *et al.* 2006; Linde-Forsberg 2010). Dessa siffror är sannolikt i underkant då de bygger på försäkringsdata som inte innefattar vissa högriskraser (Bergström *et al.* 2006). Under kejsarsnittet behöver man ta hänsyn till att tiken genomgår fysiologiska förändringar under dräktigheten som också påverkar hur hon svarar på anestesi (Pascoe & Moon 2001). De anestesiläkemedel man använder, både i injektions- och inhalationsform, passerar över placentan varför man även måste ta hänsyn till hur de påverkar valparna (Meyer 2007). Olika anestesimetoder i samband med kejsarsnitt har diskuterats i många veterinärmedicinska review artiklar (Pascoe & Moon 2001), men det finns begränsat med studier som jämför olika metoder (Funkquist *et al.* 1997; Luna *et al.* 2004; Doebeli *et al.* 2013).

Att ge smärtlindring i samband med operativa ingrepp är idag allmänt vedertaget, men inga studier har gjorts på hur analgetiska läkemedel påverkar dräktiga, lakterande och neonatala hundar (Mathews 2008). Detta har lett till att det i Sverige idag inte finns några analgetiska läkemedel med godkänd indikation till dräktiga eller lakterande hundar (FASS VET. 2013), vilket gör att tiken oftast får mycket begränsad smärtlindring i samband med kejsarsnitt.

För att säkerställa adekvat smärtlindring behöver vi tillförlitliga och mätbara metoder för att bedöma smärta. Subjektiv bedömning av smärta har sen tidigare varit den mest använda metoden (Price & Nolan, 2007) men subjektiv bedömning har visats underskatta graden av smärta (Shih *et al.* 2008). Andra smärtbedömningsprotokoll som även tar hänsyn till beteende har utvecklats och validerats (Holton *et al.* 2001). En svensk översättning av dem har gjorts och är under validering (personligt meddelande, Görel Nyman).

SYFTE

Syftet med studien var att undersöka vilken smärtlindring, analgetika, som använts vid kejsarsnitt på hund utförda på Universitetsdjursjukhuset (UDS), Sveriges lantbruksuniversitet (SLU) i Uppsala. Genom att jämföra med en tidigare studie som utförts på UDS, där tikarna inte fått smärtlindring, studerades om någon skillnad i valpdödlighet kunde påvisas då tiken fått smärtlindring i samband med ingreppet.

LITTERATURÖVERSIKT

DRÄKTIGHET

Hos tik är dräktigheten i genomsnitt 63 dagar, men räknat från första parning till dagen för valpning varierar tiden från 56 till 72 dagar (Linde-Forsberg & Enroth 2004; Linde-Forsberg 2010). Detta på grund av den långa livslängden hos spermerna, fördröjd mognad av oocytan och oocytans långa livslängd hos hund. Kullstorleken varierar mycket mellan olika raser och kan vara mellan en till 23 valpar (Concannon, 1986).

FYSIOLOGISKA FÖRÄNDRINGAR HOS TIKEN

De ökade metaboliska krav som sker under dräktigheten gör att tiken genomgår fysiologiska förändringar (Linde-Forsberg, 2010). Hjärtats minutvolym och blodvolymen ökar, framförallt genom ökad plasmavolym, vilket leder till en utspädningseffekt med minskad hematokrit (Brooks & Keil, 1994). Under dräktigheten får tiken ökad syrekonsumention, minskad lungvolym och ökad minutventilation. Hon får minskad tonus i esofagusfinktern och ökat tryck intragastriellt. Tömningen av maginnehållet blir förlängd vid förlossningen (Gilroy & DeYoung, 1986; Pascoe & Moon, 2001). Under dräktighet har tiken svårare att upprätthålla kardiovaskulär homeostas vid blödning, det arteriella blodtrycket sjunker kraftigare medan en motsvarande ökning av vasopressin och kortisol inte sker (Brooks & Keil, 1994).

NORMAL FÖRLOSSNING

Valpningen delas in i tre stadier. Under första stadiet (öppningsstadiet) som vanligen varar i sex till 12 timmar förbereds förlossningsvägarna, det sker återkommande uteruskontraktioner utan buktryck, vagina relaxerar och cervix dilateras. Tiken kan vara rastlös, bädda, hässja, skaka och kråkas enstaka gånger. Andra stadiet (utdrivningsstadiet) börjar då ett foster når förlossningsvägarna. Kontraktioner av bukmuskulaturen sker samtidigt som uterus kontraherar. Klar vätska från fostersäcken kan ses vaginalt då allantokorion brister. Vanligen föds den första valpen inom fyra timmar efter att tiken nått förlossningens andra stadie. I tredje stadiet (efterbördsstadiet) sker avgången av placentan, vilket kan ske direkt efter valpen den tillhör eller efter att ytterligare någon eller några valpar fötts. Vanligen är förlossningen avslutad inom sex till tolv timmar efter att andra förlossningsstadiet påbörjats (Linde-Forsberg 2010).

DYSTOKI

Dystoki innebär svår eller onormal förlossning där assistans krävs för att föda fram valparna (Linde-Forsberg 2010). En retrospektiv studie utförd på material från försäkringsbolaget Agria Djurförsäkring, Stockholm, Sverige visade att ungefär 5 % av dräktigheterna leder till dystoki, dock var inte raserna boston terrier, engelsk bulldog och fransk bulldog med i analysen (Bergström *et al.* 2006). Dystoki kan vara av fetalt eller maternellt ursprung eller en kombination av båda. Felläge, fostermissbildningar, fosterdöd eller onormalt stort foster kan vara anledning till dystoki med fetalt ursprung (Linde-Forsberg 2010). I en retrospektiv studie utförd i Sverige diagnostiserades 24,7 % av 182 dystokier vara av fetalt ursprung (Darvelid & Linde-Forsberg 1994). I en tysk studie var 21,5 % av dystokierna fetalt orsakade (Münnich & Küchenmeister 2009).

Vanligaste anledningen till dystoki av maternellt ursprung är värksvaghet (Linde-Forsberg 2010). Totalt 72 % av 182 tikar med dystoki i en svensk studie diagnostiserades vara värksvaga (Darvelid & Linde-Forsberg 1994). Primär värksvaghet är ett tillstånd då uterus vid fullgången tid inte klarar av att påbörja eller fullfölja förlossning trots att inget fysiskt hinder föreligger. Detta kan ske vid systemisk sjukdom hos tiken men kan också vara till följd av åldersförändringar, raspre disposition, nutritionella störningar, med flera anledningar. För få foster kan ge otillräcklig stimulans att påbörja förlossning och stora kullar/foster eller vätskeansamling i uterus kan ge överutsträckning av myometriet med primär värksvaghet som följd. Sekundär värksvaghet sker då myometriet utmattas till följd av obstruktion i förlossningsvägarna (Linde-Forsberg 2010). När tikar av raserna affenpinscher, beagle, boston terrier, bullmastiff, clumber spaniel, älg hund, irländsk varghund, labrador retriever och skotsk terrier drabbades av dystoki var det vanligen till följd av värksvaghet (Evans & Adams 2010).

Totalt sett har miniatyrraserna och de stora raserna som irländsk varghund och grand danois störst risk att drabbas av dystoki i Sverige men inräknade i studien var inte högriskraserna boston terrier, engelsk bulldog och fransk bulldog (Bergström *et al.* 2006). Miniatyrraserna och de små raserna stod tillsammans för 59 % av dystokierna i en tysk studie (Münnich & Küchenmeister 2009).

Det kan vara svårt att diagnostisera dystoki, men följande diagnoskriterier för dystoki tas upp av Linde-Forsberg (2010):

- Rektaltemperaturen återgår till normalt värde efter sänkning utan tecken på valpning
- Grön flytning ses utan att valpar föds
- Fostervätskor har setts utan tecken på förlossning inom två till tre timmar
- Frånvaro av värkar i mer än två timmar eller svaga, oregelbundna värkar i mer än två till fyra timmar
- Starka, ihållande värkar i mer än 20 till 30 minuter utan att födsel sker
- Uppenbara anledningar till dystoki som bäckenfraktur eller foster som ses sitta fast i förlossningsvägarna
- Tecken på toxinemi hos tiken då förlossning borde ske

KEJSARSNITT

Kejsarsnitt kan behöva utföras då dystoki inte går att åtgärda med medicinsk behandling eller manuell läge rättning av foster. En svensk studie av Bergström *et al.* (2006) visade att 64 % av alla dystokier registrerade i försäkringsbolaget Agrias databas ledde till kejsarsnitt. I en retrospektiv studie av 182 fall av dystoki hos hund i Sverige krävde 65,7 % åtgärd i form av kejsarsnitt (Darvelid & Linde-Forsberg 1994). I en tysk studie var andelen dystokier som behandlats medicinskt och ändå krävde åtgärd i form av kejsarsnitt något lägre, 55 % (Münnich & Küchenmeister 2009). Felaktig presentation av fostret, värksvaghet och förlängt värkarbete är komplikationer som ofta kräver åtgärd i form av kejsarsnitt (Münnich & Küchenmeister 2009).

Boston terrier, bulldog, fransk bulldog, mastiff, skotsk terrier, miniatyrbullterrier, strävårig vorsteh, clumber spaniel, pekingese och dandie dinmont terrier var de tio vanligaste raserna att genomgå kejsarsnitt i en tvärsnittsstudie av renrasiga hundar födda i Storbritannien under en tioårsperiod (Evans & Adams 2010). Andelen kejsarsnitt av totalantalet kullar var över 80 % för tre av de brachycephala hundraserna; boston terrier, bulldog och fransk bulldog (Evans & Adams 2010). Bulldog har också visats vara den vanligaste rasen att genomgå akut kejsarsnitt i Nordamerika (Moon *et al.* 2000; Moon-Massat & Erb 2002). Labrador retriever, boxer, corgi och chihuahua var andra raser som frekvent genomgick kejsarsnitt, detta resultat måste relateras till antalet hundar av de olika raserna i den totala hundpopulationen. Till exempel var Labrador retriever under tiden för studien var en av de vanligaste raserna i den amerikanska kennelklubben, vilket sannolikt förklarar den höga prevalensen (Moon *et al.* 1998).

Kriterier för kejsarsnitt är enligt Linde-Forsberg (2010) följande:

- Primär värksvaghet som inte svarar på medicinsk behandling
- Sekundär värksvaghet där förlossning inte kommer igång igen
- Avvikelser i tikens förlossningsvägar eller pelvis
- Överdimensionerade foster
- Stora mängder eller avsaknad av fostervätskor
- Felläge som ej kan rättas till vaginalt
- Hjärtfrekvens under 150 slag/minut hos foster
- Fosterdöd med förruttnelse
- Toxinemi eller sjukdom hos tiken
- Dystoki som inte behandlats

I en studie av 757 st kejsarsnitt var dödligheten för tikar 1 %, samtliga av dessa dog inom 36 timmar efter att kejsarsnitt utförts. Pneumoni var den troliga orsaken till de flesta dödsfallen (Moon *et al.* 1998)

VALPDÖDLIGHET

Baserat på olika undersökningar tycks valpdödlighet vid födseln och under neonatalperioden (fram till cirka tre veckor efter födseln) variera mellan 10-36 % (Mosier 1978; Moon *et al.* 2001; Davidson 2003). Den stora variationen i mortalitet påverkas av faktorer som eventuella komplikationer i förlossningsförloppet, graden av kongenitala missbildningar och förvärvade åkommor (Davidson 2003). Valparna kan dö till följd av trauma, på grund av att de är omogna eller prematura, snabbt förlorar vikt, får hypotermi, bradykardi eller apné. Vanligen förblir dödsorsaken okänd (Moon *et al.* 2001). Dödligheten är störst under den första levnadsveckan (Davidson 2003).

I en norsk studie var andelen dödfödda valpar 10,9 % hos de fyra raserna irländsk varghund, leonberger, labrador retriever och newfoundland. Inkluderat i studien var normala förlossningar såväl som förlossningar som ledde till komplikation, till exempel kejsarsnitt (Indrebrø *et al.* 2007). I en annan större norsk kohortstudie av 224 raser och totalt 10 810 kullar var andelen dödfödda valpar lägre, 4,3 %. Ytterligare 3,7 % av valparna dog den första

levnadsveckan. Totalt var det 24,6 % av kullarna som hade dödfödda valpar och/eller valpar som dog den första levnadsveckan. I studien ingick dock inte kullar där alla valparna dog (Tønnessen *et al.* 2012). Vanliga dödsorsaker har visats vara låg födelsevikt, svält till följd av agalacti eller död till följd av symtom förenligt med ”fading puppy syndrome” så som forcerad andning, dålig sugreflex, svaghet och oro (Indrebrø *et al.* 2007).

Större kullar har visats vara förenligt med ökad risk för dödfödda valpar (Indrebrø *et al.* 2007, Tønnessen *et al.* 2012) Tiden från den förstfödda valpen till den sistfödda valpen var längre i de kullar som hade en eller fler dödfödda valpar jämfört med de kullar där ingen valp föddes död (Indrebrø *et al.* 2007). Andra faktorer som ras, tikens ålder och kullnummer var förenligt med dödfödda valpar eller valpar som dog inom den första levnadsveckan, med störst risk hos äldre tikar, tikar av större ras och tikens första kull (Tønnessen *et al.* 2012). Faktorer som fellägen, värksvaghet och utdragen förlossning har visats leda till fler kullar med dödfödda valpar och/eller valpar med hypoxi. Medianlängden på utdrivningsfasen för kullar med döda och/eller hypoxiska valpar var tio timmar jämfört med fem timmar för kullar med normala valpar (Münnich & Küchenmeister 2009). I kullar med dödfödda valpar var valpdödligheten mer än fördubblad den första levnadsveckan jämfört med kullar med enbart levande födda valpar (Tønnessen *et al.* 2012).

Vid dystoki är valpdödligheten högre än vid normala förlossningar. I en retrospektiv studie på tikar med dystoki utförd i Sverige var valpdödligheten 22,3 %. I totalt 52,2 % av kullarna var det valpar som dog. Om det dröjde mellan fem till 24 timmar efter andra valpningsstadiets början innan tiken kom in för behandling ökade valpdödligheten med mer än det dubbla jämfört med om tiken kom in för behandling i ett tidigare skede. Av tikarna i studien var det 65,7 % som fick genomgå kejsarsnitt (Darvelid & Linde-Forsberg 1994).

I en svensk studie av 141 kullar födda genom kejsarsnitt föddes 74 % av valparna levande vid kejsarsnitt, (4 % av dessa föddes levande men dog inom 20 minuter) och 26 % var dödfödda (Funkquist *et al.* 1997). I en studie av Moon *et al.* (1998) var 92 % av valparna som föddes med kejsarsnitt levande vid förlossningen, 87 % levde efter två timmar och 80 % levde efter sju dagar. I 76 % av kullarna levde samtliga valpar vid kejsarsnitt (Moon *et al.* 1998).

Om en del av kullen förlöst vaginalt innan kejsarsnitt ökade risken för dödfödelse vid efterkommande kejsarsnitt. Brachycefala tikar har visats ha större risk att levande valpar efter kejsarsnitt sedan dör inom två timmar efter födsel. Att tiken var letargisk två timmar efter kejsarsnitt visades inte öka risken för valpdödlighet (Moon *et al.* 2000).

ANESTESI VID KEJSARSNITT

Under kejsarsnitt måste anestesi anpassas efter de fysiologiska förändringarna tiken genomgår under dräktighet. Hänsyn måste också tas till valparna, så att deras säkerhet blir så god som möjligt (Pascoe & Moon 2001; Ryan & Wagner 2006). Personalens erfarenhet av olika anestetiska tekniker och vilken anestetisk utrustning som finns tillgänglig är andra faktorer som påverkar val av anestesimetod vid kejsarsnitt (Ryan & Wagner 2006). Många olika varianter på anestesi protokoll används (Moon *et al.* 1998), och länge fanns begränsat med jämförande studier om vilken metod som är bäst för tiken och valparna (Pascoe & Moon

2001). Under senare år har det dock utförts fler jämförande studier (Luna *et al.* 2004; Doebeli *et al.* 2013).

Innan anestesi induceras finns det några generella åtgärder som är lämpliga, såsom att ta en fullständig anamnes, bedöma tikens kliniska status och utvärdera eventuella blodprovsavvikelser. Intravenös vätska bör tillföras innan induktion om behov finns. För att minska anestestiden kan tiken klippas och tvättas före induktion. Dock är det viktigt att tiken hanteras lugnt då stress kan minska perfusionen av blod till uterus och därmed leda till hypoxi hos valparna (Gilroy & DeYoung 1986). Ultraljudsundersökning kan användas för att bedöma hur fostren mår. En hjärtfrekvens hos fostren på under 200 slag/minut kan indikera att de har en otillräcklig hjärtminutvolym. Om så är fallet kan man behöva gå vidare och snabbare genomföra kejsarsnittet för att valparna ska ha en chans att överleva (Pascoe & Moon 2001).

Följande generella rekommendationer som kan vara bra att beakta inför anestesi av tiken i samband med kejsarsnitt är föreslagna av Meyer (2007) och Pascoe & Moon (2001):

- Läkemedel som används bör ha kort duration eller vara möjliga att reversera
- Lägsta möjliga dos bör ges, reduktion med 30-60 % kan vara lämpligt. Detta då de fysiologiska och hormonella förändringarna tiken genomgår gör henne känsligare för anestetiska läkemedel
- Använd lokala tekniker då det är lämpligt/möjligt
- Övervaka blodtryck och ge intravenös vätsketillförsel
- Komplettera alltid med syrgas
- Använd tracheotub vid generell anestesi, detta för att undvika aspiration

PREMEDICINERING

Beroende på tillståndet hos tiken kan premedicinering övervägas. I de fallen där tiken är trött efter långt förlossningsarbete eller är nedsatt behövs ingen premedicinering. Men om premedicinering behövs för att minska tikens stress eller ge analgesi kan det minska dosen av andra analgetiska läkemedel och därmed valparnas negativa påverkan av dessa (Pascoe & Moon 2001). Användandet av xylazin i anestesiprotokollet har visat sig vara kopplat till ökad dödlighet hos valparna (Moon *et al.* 2001). Inte heller andra α_2 -agonister rekommenderas vid kejsarsnitt på hund (Pascoe & Moon 2001; Meyer 2007). Acepromazin kunde inte påvisas ha positiv eller negativ effekt på valpöverlevnad vid kejsarsnitt (Moon *et al.* 2001). I Sverige använder man oftast inte premedicinering inför sövning av en tik som ska genomgå kejsarsnitt.

ALLMÄN ANESTESI

Numera är det vanligast med inhalationsnarkos vid kejsarsnitt (Moon-Massat & Erb 2002). Vanligen sker induktion med isofluran eller propofol följt av underhåll med isofluran (Moon *et al.* 2000; Moon-Massat & Erb 2002). I en studie av Funkquist *et al.* (1997) visade de att andelen levande födda valpar efter propofol-isofluran anestesi var liknande andelen levande valpar efter kejsarsnitt med epidural anestesi, vilket var den säkraste metoden sedan tidigare. Tikarna återhämtade sig bra efter propofol-isofluran anestesi och kunde ta hand om sina

valpar inom 15 till 60 minuter efter extubering och huvuddelen av tikarna upplevdes vara opåverkade enligt ägaren (Funkquist *et al.* 1997).

Inhalationsnarkos ökar risken för att valparna inte ska andas vid födseln då dessa är andningsdepressiva. Eftersom elimineringen sker genom ventilation kan den deprimerande effekten inte hävas förrän valpen andas. För att motverka detta vill man hålla så ytlig anestesi som möjligt hos tiken. Vid andningsdepression hos de nyförlösta valparna kan det krävas intubering och manuell ventilering för att eliminering av narkosmedel ska kunna ske (Moon *et al.* 2002). Respiratorisk påverkan har visats vara vanligt hos valparna direkt efter att de tagits ut ur uterus efter anestesi med propofol följt av isofluran. Mer aktivt arbete krävdes för att de skulle andas ordentligt, vilket vanligen skedde inom fem minuter, men en del krävde längre stimulans, upp till 20 minuter. Graden av respiratorisk depression skilde sig inte mellan första och sista valpen som förlöstes vid varje kejsarsnitt (Funkquist *et al.* 1997).

Studier har gjorts för att jämföra, finna och kvantifiera olika risk- och skyddande faktorer hos olika substanser som används vid anestesi vid kejsarsnitt på hund (Moon *et al.* 2001, Funkquist *et al.* 1997). I en sådan studie av Moon *et al.* (2000) fann man att xylazin och methoxyfluran var substanser som var associerade med ökad dödlighet hos valparna, och att isofluran och propofol ökade överlevnaden på längre sikt (två till sju dagar). I övrigt sågs inga signifikanta skillnader i dödlighet eller överlevnad för de undersökta substanserna (Moon *et al.* 2000). I en annan studie baserat på samma patientunderlag av Moon *et al.* (2002) såg man att ketamin ökade risken för asfyxi vid födseln, och att thiopental kunde associeras med minskade rörelser hos valparna efter födsel. Då Funkquist *et al.* (1997) jämförde valpöverlevnad mellan tre olika anestesiprotokoll sågs betydligt lägre valpöverlevnad då thiopental användes för induktion jämfört med epidural anestesi och propofol-isofluran anestesi.

I en studie av Doebeli *et al.* (2013) jämfördes induktion med propofol och alfaxalon följt av inhalationsnarkos med isofluran i syrgas, genom att bedöma parametrar som hjärtfrekvens, andningsförsök, reflexer, rörelser och slemhinnefärg. Detta bedömdes fem, 15 och 60 minuter efter förlossning, där valparna som bäst fick ett totalt apgar poäng (apgar är en skala som används för att mäta vitalitet hos nyfödda) på 10. Alfaxalon gruppen bedömdes ha högre apgar poäng under alla mätningarna. Ingen skillnad i överlevnad hos valparna kunde påvisas vid tre månaders ålder. Författarna menar att studien indikerar att alfaxalon är lämpligt att använda för induktion vid kejsarsnitt på hund (Doebeli *et al.* 2013).

I en studie av Luna *et al.* (2004) jämfördes fyra olika anestesiprotokoll genom att mäta hjärt- och andningsfrekvens, temperatur och neurologiska reflexer hos valparna efter kejsarsnitt. Alla 24 tikarna i studien premedicerades med chlorpromazin, därefter gavs de antingen thiopental, midazolam ihop med ketamin eller propofol följt av intubering och underhåll med enfluran. Den fjärde gruppen fick lumbosacral epidural anestesi med lidokain med adrenalin samt bupivacain med adrenalin. Minst 20 minuter fick förlöpa innan valparna togs ur uterus räknat från början av underhåll med enfluran. Efter epidural anestesi dröjde det minst 30 minuter innan valparna togs ur uterus. Vid midazolam och ketamin giva uppmättes störst neurologisk depression och även 10 % dödlighet (dock påpekar författarna att det var få fall totalt sett). Valparna visade mindre neurologisk påverkan efter propofolgiva jämfört med

thiopental men kraftigare respiratorisk depression. Total dödlighet var 4 % men författarna påpekar att det var få fall totalt sett (Luna *et al.* 2004).

EPIDURAL ANESTESI

Fördelen med epidural anestesi är att det ger minimal depression hos fostren, så länge hypotension hos tiken inte föreligger. Dock finns det klara nackdelar med denna teknik då tiken är vaken och kan röra sig. Ofta behöver man därför sedera tiken (Gilroy & DeYoung, 1986). Efter epidural anestesi med lidocain med adrenalin samt bupivacain med adrenalin uppmätte Luna *et al.* (2004) mindre respiratorisk och neurologisk depression hos valparna jämfört med de andra anestesiprotokollen (thiopental, midazolam ihop med ketamin och propofol följt av intubering och underhåll med enfluran). Studiens resultat visar att den bästa anestetiska tekniken är epidural anestesi utifrån neurologiska och respiratoriska parametrar hos valparna. Men de påpekar att det finns andra nackdelar med epidural anestesi som oro hos tiken, lokal dermatit, anatomiska förändringar i lumbosacralområdet, meningit och att tekniken kan vara svårt att utföra på tikar med övervikt (Luna *et al.* 2004). Även faktorer som tidsåtgång och skicklighet hos den som utför den epidurala anestesin måste beaktas då man överväger tekniken (Meyer, 2007).

Lokal infiltration av linea alba kan användas för att komplettera analgesin så att en allmän anestesi kan hållas ytligare. Upp till 2 mg/kg kroppsvikt lidocain kan ges, vid behov utspätt för att kunna infiltrera hela det önskade området (Pascoe & Moon, 2001).

ANALGESI

Smärtforskningen har under de senaste decennierna ökat vår förståelse för smärtans fysiologi, hur smärta utvecklas under patologiska tillstånd och hur vi kan hantera den farmakologiskt (Kelly *et al.* 2001). Med dagens kunskap om smärta bör vi eftersträva att använda smärtlindring under hela den perioperativa perioden (Gurney 2012). Vid de flesta operativa ingrepp idag ingår smärtlindring både i premedicinering inför anestesi och under den postoperativa perioden. Vid kejsarsnitt behöver man dock ta hänsyn till att de läkemedel man tillför tiken kan påverka valparna genom placentaöverföring (Mayer 2007) och genom överföring till mjölken (Matthews 2008). Hänsyn måste tas till läkemedels farmakokinetiska egenskaper och mängden som överförs till mjölken samt till vilken påverkan läkemedlen har på utvecklade unga individer. Inga kliniska studier med analgetiska läkemedel har gjorts på dräktiga hundar (Mathews 2008). Som en försiktighetsåtgärd väljer många därför att begränsa användningen av dessa läkemedel vid kejsarsnitt på hund.

Smärtlindring vid kejsarsnitt inom humanmedicinen har över tid ändrats från att tidigare innefatta enbart opioider till en mer ”multimodal” smärtlindring med läkemedel från flera klasser. Ofta kombineras intravenös patientkontrollerad analgesi eller neuraxialt morfin med andra analgetiska läkemedel som Non steroidala anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID), paracetamol och olika lokala analgesitekniker. Både NSAID, paracetamol och opioider förs i varierande mängder över till mjölken. Generellt anses det dock vara medicinskt motiverat att använda dessa läkemedel trots att kvinnan ammar (Angle & Walsh 2001). Genom att kombinera opioider med god effekt på somatisk smärta och NSAID mot visceral smärta får man effektivare smärtlindring (Olofsson *et al.* 2000). Genom att ge NSAID har Olofsson *et al.*

(2000) visat att man kan minska behovet av opioider efter kejsarsnitt med 39 % under det första dygnet postoperativt.

OPIOIDER

Alla substanser som ger morfin-liknande effekt, både syntetiska- och endogena substanser, kallas opioider. Olika opioider har olika effekt på de fyra opioidreceptorerna μ , δ , κ och ORL men det är framför allt μ -receptorn som medierar analgesi. Morfin, som oftast används som modell, är effektivt mot de flesta typer av akut och kronisk smärta. Generellt är opioider mer effektiva mot smärta som är associerad med vävnadsskada och inflammation och inte lika effektiva mot neurologiska smärtsyndrom (Rang *et al.* 2012). Opioider har konstaterats vara "the analgesic of choice" för gravida kvinnor och dräktiga djur. Korttidsanvändning av opioider till ett dräktigt djur borde inte, baserat på humanlitteratur, leda till problem och används ofta vid kejsarsnitt (Mathews 2008). Det finns dock inga studier som undersöker påverkan av opioider på lakterande hundar (Mathews 2008). Moon *et al.* (2000) fann inte att opioidagonister, butorfanol, fentanyl, petidin eller morfin var kopplat till valpdödighet vid kejsarsnitt. I studien framgick inte hur många tikar som fick dessa läkemedel, om analgesin gavs pre-, intra- eller postoperativt och om doseringen var upprepad (Moon *et al.* 2000).

BUPRENORFIN

Buprenorfin är en partiell μ -receptor med en halveringstid på cirka 12 timmar (Rang *et al.* 2012). Vid buprenorfin giva dröjer det mellan 30 minuter till två timmar innan analgetisk effekt uppnås, analgesin varar sedan mellan fyra och tolv timmar (Kerr 2007). I Sverige används buprenorfin ofta som analgetisk komponent i premedicinering, enligt FASS VET. är buprenorfin kontraindicerat att använda preoperativt vid kejsarsnitt. Mathews (2008) upplever att valpar för det mesta klarar kejsarsnitt bra när opioider används för smärtlindring och föreslår en droppe naloxon under tungan för att reversera eventuell depressiv effekt av opioiden. Buprenorfin har dock hög receptoraffinitet vilket försvårar reversering med naloxon (Kerr 2007). Enligt Rang *et al.* (2012) har naloxon ingen reverserande effekt på respiratorisk depression orsakad av buprenorfin.

FENTANYL

Fentanyl är en syntetisk μ -receptoragonist (Rang *et al.* 2012). Vid intravenös giva är halveringstiden tre till sex timmar hos hund. Fentanyl ger snabbt smärtlindring, inom en till två minuter efter intravenös giva, men har kort duration, 20-30 minuter. Bolusteknik eller CRI (constant rate infusion) kan användas för att hantera akut, kraftig smärta. Även transdermal administrering är möjlig (Kerr 2007). Enligt Meyer (2007) kan fentanyl vara att föredra om intraoperativ iterering övervägs, detta då fentanyl har mindre tendens att ackumuleras i ett acidotiskt foster än opioider med längre verkningsstid. Opioider, som är svaga baser med låg joniseringsgrad och hög fettlöslighet, har en tendens att ackumuleras i ett acidotiskt (hypoxista) foster. Detta sker då en icke-joniserad opioid når fetala vävnader och där joniseras vilket sedan hindrar diffundering tillbaka till modern. Detta så kallade "ion trapping" fenomen sker framför allt vid hög eller upprepad dosering av opioider eller lokalanestetika (Meyer, 2007).

PETIDIN

Petidin är en semisyntetisk μ -receptoragonist. Durationen för smärtlindring är kort, ungefär en till två timmar hos hund (Kerr 2007; Plum 2011). På grund av den korta effekten och de, i förhållande till andra vanligare opioider, mer frekventa biverkningarna är användningen av petidin begränsad (Plum 2011). I en studie av Lascelles *et al.* (1997) visade de att petidin gav effektiv smärtlindring hos hund vid ovariohysterektomi. Effekten på postoperativ smärta var störst då petidin gavs preoperativt, troligen till följd av minskad smärtsensibilisering (Lascelles *et al.* 1997).

METADON

Metadon är en svag μ -receptoragonist (Rang *et al.* 2012) som även inhiberar N-metyl-D-aspartate receptorer (NMDA) (Plum 2011). I en farmakokinetisk studie på hund var halveringstiden för metadon i plasma ca fyra timmar efter intravenös giva men betydligt längre, elva timmar efter subkutan giva (Ingvast-Larsson *et al.* 2010). Längre halveringstid kräver mindre frekvent dosering för att ge analgesi, men efter subkutan giva var den maximala plasma koncentrationen betydligt lägre och steady state uppnåddes inte förrän efter ca två dagar. Författarna föreslår därför att man börjar med en intravenös giva och sedan fortsätter med subkutan giva efter cirka tre timmar för att så snabbt som möjligt uppnå analgetisk effekt (Ingvast-Larsson *et al.* 2010).

NSAID

NSAID har effekt framför allt på mild till måttlig smärta (Rang *et al.* 2012). Minskad prostaglandinproduktion gör nociceptorer ute i vävnaden mindre känsliga för inflammationsmediatorer som bradykinin och 5-hydroxytryptamine. NSAID lindrar muskel-, led-, vaskulär smärta och smärta i postpartumperioden. Tillsammans med opioider minskar de postoperativ smärta, behovet av opioider kan minska med upp till en tredjedel (Rang *et al.* 2012).

Det finns många tillgängliga NSAID-preparat godkända för hund i Sverige med aktiva substanser som meloxicam, ketoprofen, karprofen, tolfenamsyra, firocoxib, robenacoxib och mavacoxib. Dock uppges att inget av preparaten bör ges till dräktiga eller lakterande djur då de saknar studier och därmed fastställd säkerhet för dessa grupper, alternativt att de har visats ha toxiska effekter på försöksdjur eller passerar över i mjölk (FASS VET. 2013).

Trots att inga regelrätta studier har utförts för att undersöka effekt av NSAID på valpar genom mjölköverföring används, enligt Mathews (2008), sedan många år tillbaka en enkel dos NSAID (meloxicam 0,1 mg/kg) efter kejsarsnitt på Ontario Veterinary College, Kanada. Inga NSAID-associerade biverkningar har uppmärksamats på valparna (Mathews 2008). NSAID är, enligt Meyer (2007), användbara läkemedel för att kontrollera postoperativ smärta efter kejsarsnitt och bör ges preoperativt för att ge optimal smärtlindring. Meyer (2007) påpekar att det sker överföring av dessa läkemedel till mjölken men att nivån är så låg att de anses säkra att använda för människor som ammar.

MATERIAL OCH METODER

En retrospektiv studie gjordes med hjälp av journaler från 100 tikar, som under perioden 15 november 2010 till 28 maj 2013 genomgick kejsarsnitt på UDS, SLU i Uppsala. Genom att söka i journalsystemet Trofast på debiteringskoderna PKE01 och PKE02, vilka används vid debitering på huvuddelen av kejsarsnittet vid UDS, kunde tikar som genomgått kejsarsnitt identifieras.

EXKLUDERING

Av de 100 identifierade tikarna exkluderades fem då det framgick i journalerna att de genomgick kejsarsnitt på grund av fosterdöd/abort eller eklampsi, och de ansågs därför inte vara representativa för studien. Totalt ingick 95 tikar i studiens första del.

UPPGIFTER FRÅN JOURNALERNA

Uppgifter som framgick i journalen från de 95 tikar som inkluderades i studiens första del sammanställdes i ett Excel-dokument och omfattade tikens ålder, ras, vikt, allmäntillstånd, preoperativ behandling, sövningsmetod, eventuell smärtlindring, andra mediciner, narkosförlopp och uppvaknande, antal levande och döda valpar innan kejsarsnittet och antal levande och döda valpar som föddes genom kejsarsnittet. Även information om valparnas status, om de föddes levande men inte kom igång eller om de var missbildade sammanställdes om detta fanns nedskrivet i journalen.

TELEFONINTERVJUER

De resterande 95 tikarnas ägare eller fodervårdare ringdes upp, om ägarna gick att nå på telefon ställdes frågan om de var villiga ställa upp och svara på frågor om deras tiks kejsarsnitt. Gav de sitt tillstånd till medverkande i studien utfördes uppföljande intervjuer. Totalt intervjuades ägare till 70 tikar som sedan ingick i studiens andra del. Frågor som ställdes rörde valparnas status från födsel till åtta veckors ålder, hur valparna mår den första dagen hemma, hur de mår fortsättningsvis, om det var någon valp som dog, när det skedde och orsaken till dödsfallet om den var känd. Andra frågor som ställdes rörde tikens status och återhämtning, hur tiken mår de första timmarna och veckan efter kejsarsnittet, om hon drabbades av någon komplikation, hur stort intresse hon visade valparna vid uppvaknandet och hur väl hon sedan tog hand om dem samt om djurägaren behövde ge någon mjölkersättning till valparna. Djurägaren ombads bedöma graden av smärta hos tiken de närmsta timmarna och upp till en vecka efter kejsarsnittet. En annan fråga rörde antalet kullar tiken haft tidigare och hur dessa förlossningar i så fall förlöpte.

GRUPPINDELNINGAR

För att kunna jämföra om det fanns någon skillnad i valpöverlevnad delades tikarna in i fyra olika grupper utifrån om de fått valpar innan kejsarsnittet utfördes och om de normalt födda valparna var levande och/eller döda. Gruppindelningen var enligt följande:

- Grupp 1: Inga födda valpar innan kejsarsnitt
- Grupp 2: Endast levande valpar födda innan kejsarsnitt
- Grupp 3: Levande och döda valpar födda innan kejsarsnitt
- Grupp 4: Endast döda valpar födda innan kejsarsnitt

Tikarna delades även in i två grupper för att jämföra resultaten beroende på vilken typ av smärtlindring de fått dvs buprenorfin respektive petidin/metadon. Ytterligare en indelning gjordes utifrån tikens vikt där resultaten från tikar som vägde ≤ 10 kg jämfördes med de hos tikar som vägde >10 kg.

JÄMFÖRELSE MED TIDIGARE STUDIE

Som en tredje del i denna studie jämfördes resultaten i form av valpöverlevnad från denna studie med resultat erhållna från en tidigare studie på valpöverlevnad efter kejsarsnitt vid UDS år 1990 till 1992, då postoperativ smärtlindring ej gavs till tikarna (Funkquist *et al.* 1997).

STATISTISKA METODER

Studien räknas som prospektiv då utgångspunkten var journaler från tikar som genomgått kejsarsnitt och därefter gjordes en uppföljning av bland annat valpöverlevnaden. För att räkna ut om det fanns någon skillnad i valpöverlevnad mellan de olika grupperna användes χ^2 -test i Microsoft Excel. Vid signifikant p-värde ($<0,05$) beräknades även relativ risk för den utsatta gruppen.

RESULTAT

RAS, ÅLDER OCH PREOPERATIVT STATUS

De 95 tikar, som inkluderades i den första delen av studien, var av 45 olika raser. Den vanligaste rasen var lång- och korthårig chihuahua (n=12) följt av blandras (n=8), golden retriever (n=6), labrador retriever (n=4) och fransk bulldog (n=4). Den yngsta tiken var ett år och sex månader och den äldsta tiken var nio år och en månad gammal vid tiden för kejsarsnittet. Vid den initiala kliniska undersökningen uppgavs allmäntillståndet vara gott/utan anmärkning (ua) för 68 av 95 (72 %) tikar, de resterande 27 tikarna uppgavs ha relativt gott allmäntillstånd, vara stressade/oroliga, dämpade, trötta eller så framgick inte allmäntillståndet i journaltexten. Av 74 provtagna tikar var nivåerna av joniserat kalcium i blodet under referensvärdet för 37 (50 %) tikar. Trettionio (41 %) tikar fick preoperativ behandling med kalcium och 34 (36 %) tikar behandlas med partoxin (Partoxin® vet. Injektionslösning, 10 IU/ml, Pharmaxim AB, Helsingborg, Sverige) preoperativt. Sextiotvå (65 %) tikar röntgenundersöktes preoperativt och 20 (21 %) tikar undersöktes med ultraljud preoperativt.

PRE- OCH PERIOPERATIVT HANDHAVANDE

Narkos inducerades i samtliga fall där narkosmetod angavs med propofol intravenöst, tiken intuberades och isofluran i syrgas/luft användes sedan för underhåll av narkosen. I sex av journaltexterna framgick inte hur tikarna sövdes. Premedicinering i form av prednisolon gavs till två tikar av rasen fransk bulldog, en tik fick doktacillin (Meda AB, Solna, Sverige) preoperativt och två tikar fick buprenorfin preoperativt. Ingen annan premedicinering såsom sederande läkemedel uppgavs ha givits enligt journalerna. Åttiosju av tikarna tillfördes intravenös vätska under operationen i form av Ringer-acetat eller Rehydrex med glucos (Fresenius Kabi AB, Uppsala, Sverige) samt även Voluven (Fresenius Kabi AB, Uppsala, Sverige) i 21 av fallen. Sjuttiosju av 95 (81 %) tikar fick buprenorfin som smärtlindring, huvuddelen av dessa fick en dos intraoperativt, vanligen efter att valparna tagits ut uterut utan endast att smärtlindringen gavs perioperativt. Det troligaste i de fallen är att dosen då gavs efter att valparna avlägsnats då detta är praxis på UDS. Nio tikar (9 %) fick petidin intraoperativt, en av dessa fick sedan en dos buprenorfin postoperativt. Tre tikar (3 %) fick smärtlindring i form av metadon intraoperativt. Fem tikar (5 %) fick NSAID (carprofen) i upp till fem dagar postoperativt, i tre av fallen hade tikarna inga levande valpar, en av tikarna hade en ägare som själv var veterinärstudent och uttryckligen bad om recept på smärtlindring och den sista tiken var en beagle från institutionen. Valparna från de tikar som fick NSAID utvecklades senare normalt (bortsett från en valp som avlivades på grund av medfött navelbräck) och uppnådde vuxen ålder.

RESULTAT EFTER TELEFONINTERVJUER

Av de totalt 95 tikar som inkluderats i studien var det 75 djurägare/fodervårdare som gick att nå per telefon och var villiga att ställa upp för intervju. Hos fem av de 75 som intervjuades hade tiken inte fått någon smärtlindring eller hade ofullständiga journaler där det inte framgick om de fått smärtlindring, varför de exkluderades. Totalt ingick 70 tikar i den andra delen av studien som även innefattade telefonintervjuer, 60 av dessa tikar hade fått

buprenorfin som smärtlindring, sju tikar hade fått petidin och tre tikar hade fått metadon. Av de 70 tikarna var det första kullen för 39 (56 %) av dem, resterande 31 (44 %) tikar hade haft mellan en och tre kullar tidigare. Sex (9 %) tikar hade tidigare genomgått ett kejsarsnitt.

VALPAR FÖDDA INNAN- OCH GENOM KEJSARSNITT

De 70 tikar som inkluderades i den fortsatta studien hade totalt fött 86 valpar innan kejsarsnitt utfördes, 62 (72 %) valpar föddes levande och 24 (28 %) valpar föddes döda. Av totalt 279 valpar som föddes genom kejsarsnitt var 204 (73 %) levande och normala, 43 (15 %) var döda vid tiden för snittet, 26 (9 %) valpar föddes levande men kom inte igång och sex (2 %) valpar föddes levande men missbildade och avlivades därför (den vanligaste missbildningen var gomspalt, fyra av valparna avlivades på grund av detta). Av de 204 valpar som levde och var normala vid födseln var det 21 (10 %) valpar som dog inom de första fyra veckorna och huvuddelen av dessa dog inom den första veckan, därefter var det inga valpar som dog i perioden mellan fyra och åtta veckor. Enligt uppgifter från uppfödarna var det endast någon enstaka valp som sedan inte klarade sig upp i vuxen ålder. För fördelning av antalet och andelen levande valpar i grupperna 1-4 se tabell 1.

Tabell 1. *Antal valpar som fötts genom kejsarsnitt där tiken fått smärtlindring i form av buprenorfin (n=60), petidin (n=7) eller metadon (n=3) i samband med ingreppet. Tikarna indelades i grupperna 1-4 utifrån om tiken fött valpar innan kejsarsnittet och om dessa var levande och/eller döda. Grupp 1 – inga valpar innan kejsarsnitt, grupp 2 – endast levande valpar innan kejsarsnitt, grupp 3 – levande och döda valpar innan kejsarsnitt, grupp 4 – endast döda valpar innan kejsarsnitt*

| Grupp (n=antal tikar) | Totalt antal valpar | Levande, normala valpar efter kejsarsnitt | Levande valpar vid 8 veckors ålder |
|--------------------------|---------------------|--|---------------------------------------|
| 1 (n=40) | 185 | 138 (75 %) | 122 (66 %) |
| 2 (n=16) | 57 | 44 (77 %) | 42 (74 %) |
| 3 (n=11) | 29 | 16 (55 %) | 13 (45 %) |
| 4 (n=3) | 8 | 6 (75 %) | 6 (75 %) |
| Totalt (n=70) | 279 | 204 (73 %) | 183 (66 %) |

TIKARNAS POSTOPERATIVA STATUS

En tik fick stanna på UDS för vård på grund av vaginal blödning efter kejsarsnittet. Ytterligare två tikar fick vårdas på UDS under veckan efter kejsarsnittet på grund av megaesofagus och lindrig pneumoni. Ingen av tikarna avled i samband med kejsarsnittet. Djurägarna/fodervärdarna uppgav att 24 (34 %) tikar mårde bra de närmsta timmarna efter kejsarsnittet, resterande 46 (66 %) tikar upplevdes vara något dämpade, dämpade, oroliga, trötta eller illamående. Femtiofem (79 %) av 70 tikar upplevdes mår bra veckan efter kejsarsnittet, 15 (21 %) upplevdes vara dämpade eller något dämpade, sju av dessa tikar uppgavs av ägarna ha fått behandling för feber, mjölkstockning, mastit, pneumoni eller megaesofagus.

BEDÖMNING AV SMÄRTA HOS TIKEN OCH HENNES OMHÄNDERTAGANDE AV VALPARNA

Då djurägarna/fodervärdarna tillfrågades om tiken hade smärta de närmsta timmarna efter kejsarsnittet var det elva (16 %) som upplevde att tiken hade smärta, tio (14 %) som svarade

kanske/inte kunde bedöma om så var fallet och 49 (70 %) upplevde inte att tiken hade smärta. När de sedan bedömde om tiken hade eventuell smärta den närmsta veckan efter snittet var det fyra (6 %) som svarade ja, sex (9 %) kanske och 60 (86 %) som svarade nej -de upplevde inte att tiken hade någon smärta.

Fyrtiosex (66 %) av tikarna upplevdes av djurägare/fodervärd visa stort intresse för valparna direkt efter uppvaknandet, övriga tikar hade olika grader av avsaknad av intresse till måttligt intresse för valparna. Totalt var det 55 (79 %) tikar som upplevdes ta bra hand om sina valpar under hela perioden fram till avvänjning, nio tikar (13 %) tog mindre bra hand om sina valpar. Endast två tikar upplevdes ta dåligt hand om sina valpar, en tik blev själv sjuk och den andra tikens valpar klarade sig inte. Fyra tikar hade inga levande valpar att ta hand om. Femton djurägare/fodervärdar uppgav att de gett extra mjölkersättning till valparna.

RESULTAT JÄMFÖRT MED TIDIGARE STUDIE

Som en tredje del i denna studie gjordes en jämförelse av valpöverlevnad mellan resultaten i denna studie och resultaten i en tidigare studie utförd på UDS åren 1990 till 1992 av där propofol-isofluran utvärderades som anestesiprotokoll vid kejsarsnitt (Funkquist *et al.* 1997). De 141 tikarna som ingick i studien fick ingen smärtlindring i samband med ingreppet. Med hjälp av klinikprotokoll och telefonintervju med djurägarna/uppfödarna samlade artikelförfattarna in uppgifter, bland annat om antalet överlevande valpar. Tikarna delades in i grupperna 1-4 utifrån om tiken fått valpar innan kejsarsnittet och om dessa var levande och/eller döda:

- Grupp 1: Inga födda valpar innan kejsarsnitt
- Grupp 2: Endast levande valpar födda innan kejsarsnitt
- Grupp 3: Levande och döda valpar födda innan kejsarsnitt
- Grupp 4: Endast döda valpar födda innan kejsarsnitt

En jämförelse i valpöverlevnad vid födseln mellan valpar födda av de 70 tikar som genomgått kejsarsnitt åren 2010-2013 och fått smärtlindring i form av opioid och de valpar födda av de 141 tikar från den tidigare studien (Funkquist *et al.* 1997) presenteras i tabell 4.

Tabell 4. Jämförelse av antal levande födda valpar från studiens tikar (n=70) som fått smärtlindring i form av opioid i samband med kejsarsnitt med antal levande valpar från en tidigare studie gjord på Universitetsdjursjukhuset, Sveriges lantbruksuniversitet, Uppsala (1990-1992) där tikarna (n=141) inte fått smärtlindring. Indelning i grupperna 1-4 enligt tidigare beskrivning. Med levande valpar avses de som kommer igång med andning och rörelse efter födseln. Vid statistiskt signifikant p-värde presenteras relativ risk

| Grupp | Med smärtlindring i form av opioid | | | Utan smärtlindring | | | Statistik | |
|--------|------------------------------------|---------------|-------|--------------------|---------------|-------|-----------|--------------|
| | Totalt | Levande födda | Andel | Totalt | Levande födda | Andel | P-värde | Relativ risk |
| 1 | 185 | 142 | 77 % | 244 | 189 | 77 % | 0,86 | |
| 2 | 57 | 45 | 79 % | 83 | 52 | 63 % | 0,04 | 1,8 |
| 3 | 29 | 17 | 59 % | 68 | 40 | 59 % | 0,99 | |
| 4 | 8 | 6 | 75 % | 17 | 12 | 71 % | 0,82 | |
| Totalt | 279 | 210 | 73 % | 412 | 293 | 71 % | 0,23 | |

För att undersöka om smärtlindring till tiken i samband med kejsarsnittet påverkar valpdödligheten fram till åtta veckors ålder gjordes en jämförelse mellan valpar födda av de 70 tikar som fått smärtlindring i form av opioid i samband med ingrepp och de 141 tikar från studien av Funkquist *et al.* (1997) som inte fått smärtlindring, denna jämförelse presenteras i tabell 5.

Tabell 5. Jämförelse av valpöverlevnad fram till åtta veckors ålder mellan denna studie där tikarna fått smärtlindring i form av opioid i samband med kejsarsnittet och en tidigare studie på Universitetsdjursjukhuset, Sveriges Lantbruksuniversitet, Uppsala (1990-1992) där tikarna inte fått smärtlindring i samband med kejsarsnitt. Valpar avlivades på grund av missbildning eller icke önskvärd färgsättning

| | Antal levande födda valpar genom kejsarsnitt | Antal avlivade valpar | Antal valpar som dör innan åtta veckors ålder | Andel |
|--------------------|--|-----------------------|---|-------|
| Med smärtlindring | 210 | 6 | 21 | 10 % |
| Utan smärtlindring | 293 | 14 | 22 | 8 % |

Ingen signifikant skillnad i överlevnad kunde påvisas mellan valpar där tiken fått smärtlindring och valpar där tiken inte fått smärtlindring i samband med kejsarsnittet (p=0,36) vid statistisk analys med χ^2 -test.

JÄMFÖRELSE AV VALPÖVERLEVAD MELLAN TIKAR SOM FÅTT BUPRENORFIN OCH PETIDIN/METADON

Av de 70 tikarna var det 60 (86 %) som fick buprenorfin som smärtlindring, sju (10 %) tikar fick petidin och tre (4 %) tikar fick metadon. Antalet levande och döda valpar födda genom kejsarsnitt samt antalet valpar som dog fram till åtta veckors ålder indelat i grupperna buprenorfin och petidin/metadon presenteras i tabell 2.

Tabell 2. Antalet valpar födda genom kejsarsnitt indelat i grupperna buprenorfin och petidin/metadon utifrån vilken typ av smärtlindring som tiken fick i samband med ingreppet. Valparna är indelade utifrån om de var levande, döda/inte kom igång eller missbildade och därför avlivades i samband med kejsarsnittet samt antal valpar av de som föddes normala vid kejsarsnittet som sedan inte klarade sig och dog innan åtta veckors ålder

| | Totalt antal valpar | Antal levande valpar | Antal döda valpar | Antal missbildade valpar som avlivas | Antal valpar som dör fram till 8 veckors ålder |
|-----------------|---------------------|----------------------|-------------------|--------------------------------------|--|
| Buprenorfin | 243 | 178 (73 %) | 60 (25 %) | 5 (2 %) | 20 (11 %) |
| Petidin/metadon | 36 | 26 (72 %) | 9 (25 %) | 1 (3 %) | 1 (4 %) |

Ingen signifikant skillnad i valpöverlevnad kunde påvisas mellan grupperna i samband med kejsarsnittet ($p=0,97$), eller överlevnad fram till åtta veckors ålder ($p=0,28$) vid statistisk analys med χ^2 -test.

JÄMFÖRELSE AV VALPÖVERLEVNADE UTIFRÅN TIKENS VIKT

Av de 70 tikarna var det 28 som vägde ≤ 10 kg och 42 som vägde > 10 kg. Antal valpar födda genom kejsarsnitt fördelat i de olika grupperna presenteras i tabell 3.

Tabell 3. Antal valpar födda genom kejsarsnitt indelat efter tikens vikt och om de var levande eller döda/ej kom igång/föddes missbildade och därför avlivades vid födseln samt hur många som dog fram till åtta veckors ålder

| Tikens vikt | Totalt antal valpar | Levande, normala valpar | Valpar som fötts döda/ej kommer igång/ var missbildade | Valpar som dör fram till åtta veckors ålder |
|--------------|---------------------|-------------------------|--|---|
| ≤ 10 kg | 81 | 60 (74 %) | 21 (26 %) | 14 (23 %) |
| > 10 kg | 198 | 144 (73 %) | 54 (27 %) | 7 (5 %) |

Ingen statistisk skillnad i valpöverlevnad kunde påvisas vid kejsarsnittet mellan valpar födda av tikar som vägde ≤ 10 kg och valpar födda av tikar som vägde > 10 kg ($p=0,79$). Jämförelsen av överlevnaden mellan grupperna fram till åtta veckors ålder var däremot statistiskt signifikant ($p<0,01$) vid analys med χ^2 -test, där valpar födda genom kejsarsnitt av tikar ≤ 10 kg hade 4,8 högre risk att dö fram till åtta veckors ålder.

En tik i gruppen som tillhörde tikar ≤ 10 kg födde sex levande valpar där alla sedan tyvärr dog innan åtta veckors ålder. Utgången i den kullen skiljer sig från de andra i studien, i övriga kullar var det högst en eller två valpar som dog fram till åtta veckors ålder. En förklaring till att alla valparna dog kan vara att kejsarsnittet eventuellt utfördes för tidigt. Då tiken och hennes valpar räknades bort från analysresultaten var skillnaden i valpöverlevnad fram till åtta veckors ålder fortfarande signifikant ($p=0,02$) med en tre gånger högre risk att dö för valpar födda av tikar ≤ 10 kg fram till åtta veckors ålder.

DISKUSSION

Vid denna retrospektiva journalstudie med uppföljande telefonintervjuer utförd på Universitetsdjursjukhuset (UDS), Sveriges lantbruksuniversitet (SLU) i Uppsala studerades vilken smärtlindring som normalt sett gavs vid kejsarsnitt och om denna påverkade valpdödligheten. Resultaten visade att smärtlindring vanligen gavs i form av en dos opioid (buprenorfin, petidin eller metadon) till tiken. Denna dos opioid sågs inte påverka valpdödligheten fram till åtta veckor när resultat från denna studie jämfördes med en tidigare studie utförd på UDS där samma anestesimetod användes men där ingen smärtlindring gavs till tiken (Funkquist *et al.* 1997).

Enligt resultatet av denna studie var valpöverlevnaden vid födseln 73 %, vilket är lågt om man jämför med en annan studie där överlevnaden vid födseln var 92 % och efter två timmar 87 % (Moon *et al.* 1998). Den låga dödligheten i studien av Moon *et al.* (1998) som utfördes i Kanada och USA, kan förklaras av att många av kejsarsnitten var planerade och endast 58 % av dem utfördes akut. Att kejsarsnittet var akut eller att valpar hade fötts vaginalt innan kejsarsnittet visades vara faktorer som påverkade valpöverlevnaden negativt, och enbart akuta kejsarsnitt som undersöktes här kan därmed bidra till en relativt sett högre valpdödlighet. Anledningen till högre valpdödlighet vid akuta kejsarsnitt kan vara att tikens allmäntillstånd är nedsatt till följd av till exempel dehydrering, hypovolemi, sepsis, stress, utmattning eller hypokalcemi. Till följd av detta kan den uterina cirkulationen bli nedsatt och leda till hypoxi, acidosis och stress hos fostren som slutligen leder till deras död (Moon *et al.* 2000). I Sverige utförs inte planerade kejsarsnitt, detta då vi inte utför operativa ingrepp utan veterinärmedicinska skäl (bortsett från några undantag) samt inte avlar på djur som inte kan föröka sig på ett naturligt sätt, så som att de inte förväntas klara av en naturlig förlossning. I den Svenska djurskyddslagen står ”det är förbjudet att göra operativa ingrepp på eller ge injektioner till djur i andra fall än när det är befogat av veterinärmedicinska skäl” (Djurskyddslagen 1988:534, 10 §) och i Statens jordbruksverks föreskrifter och allmänna råd om hållande av hund och katt står att ”djur inte får användas i avel om de saknar förmåga att föröka sig på ett naturligt sätt” (SJVFS 2008:5 Saknr L 102, 24 §). De olika förutsättningarna gör att det blir svårt att direkt jämföra resultat från studier gjorda i Sverige med de ifrån länder där man utför många planerade kejsarsnitt.

En valpöverlevnad på 73 % vid födseln är i nivå med tidigare publicerade resultat av Funkquist *et al.* (1997) där valpöverlevnaden var 71 %. Skillnader mellan studierna ($p=0,04$) sågs endast för de tikar som fött enbart levande valpar innan kejsarsnitt utfördes (grupp 2). Risken för en valp att dö vid födseln var hos denna grupp 1,8 gånger högre i Funkquist *et al.*s (1997) studie jämfört med resultaten från denna undersökning. Samma narkosmetod, propofol-isofluran har använts i de olika studierna. Skillnaden, att tikarna här fått smärtlindring borde inte påverka valpdödligheten vid födseln då smärtlindringen i de flesta fall gavs efter att valparna tagits ur livmodern. En tänkbar förklaring kan i stället vara att man nu utför kejsarsnitt snabbare efter att dystoki diagnostiserats. Darvelid & Linde-Forsberg (1994) visade att valpdödligheten vid dystoki mer än fördubblades om det dröjde mer än fem timmar efter andra valpningsstadiets början innan tiken fick behandling jämfört med om tiken fick behandling i ett tidigare skede. I en annan studie av Münnich & Küchenmeister (2009) var medianlängden på utdrivningsfasen för kullar med döda och/eller hypoxiska valpar tio

timmar jämfört med fem timmar för kullar med normala valpar (Münnich & Küchenmeister 2009). En annan faktor som kan påverka valpdödligheten är hur valparna hanteras efter att de tagits ur livmodern. När studien av Funkquist *et al.* (1997) utfördes användes till exempel inte slemugning utan endast urtorkning och slungning utfördes för att rensa valparnas luftvägar på slem (personligt meddelande, Pia Funkquist). När slem avlägsnas mer effektivt från valparnas luftvägar kan det eventuellt förbättra deras respiration och därmed chansen att de överlever. Inför år 2012 gjorde försäkringsbolaget Agria en ändring i försäkringsvillkoren så att även kejsarsnitt från de mindre raserna boston terrier, fransk- och engelsk bulldog och chihuahua kunde ersättas om tikarna tidigare haft en normal förlossning och i övrigt uppfyllde de allmänna villkoren för kejsarsnitt. Sedan 2012 ersätter Agrias avelsförsäkring även ett andra kejsarsnitt förutom för de ovanstående raserna om tiken uppfyllde de allmänna villkoren för kejsarsnitt (Personligt meddelande, Helena Kilersjö, Agria Djurförsäkring, Stockholm, Sverige). Möjligen kan detta göra att ägare till tikar som uppfyller ovanstående krav snabbare är beredda att gå vidare med kejsarsnitt då tiken drabbats av dystoki då detta ersätts av försäkringsbolaget.

Ingen signifikant skillnad sågs i dödligheten fram till åtta veckors ålder när valpar från tikar som fått smärtlindring i form av en dos opioid i samband med kejsarsnittet jämfördes med valpar födda av tikar i studien av Funkquist *et al.* (1997) som inte fått någon smärtlindring. Utifrån resultaten i denna jämförelse verkar en dos opioid i samband med kejsarsnittet inte ha någon påverkan på valpdödligheten. Detta är förenligt med resultaten i en studie av Moon *et al.* (2000) där opioidagonister inte kunde identifieras som en riskfaktor för valpdödlighet efter kejsarsnitt. Dock framgår det inte i den studien när opioiden gavs till tiken eller hur många tikar som behandlats utan analysen utfördes på ett stort antal olika typer av riskfaktorer (Moon *et al.* 2000).

De valpar som dog i denna studie under perioden efter kejsarsnittet fram till åtta veckors ålder, gjorde det innan de uppnått fyra veckors ålder och det vanligaste var att de dog inom den första veckan. Det är känt sen tidigare att valpdödligheten är störst under den första levnadsveckan (Davidson 2003). I en stor norsk studie av kullar från 224 raser var det endast 1 % av valparna som dog i perioden från åtta dagar till åtta veckor efter födseln (Tønnessen *et al.* 2011).

Efter ett kejsarsnitt får tiken och valparna vanligen åka hem från djursjukhuset så fort som möjligt efter ingreppet och det är sedan upp till djurägaren att ta hand om tiken och valparna under den postoperativa perioden. I denna studie bedömde djurägarna/fodervårdarna att tiken i de flesta fallen inte hade någon smärta. Men smärtbedömning kan vara svårt och vid subjektiv bedömning genom endast observation har det visats att smärta hos hund kan underskattas. I en studie på postoperativ smärtbedömning efter ovariehysterektomi på tik, bedömdes smärtgraden högre då bedömaren interagerat med hundarna och palperat det kirurgiska såret jämfört med enbart observation (Shih *et al.* 2008). Om djurägarna inte uppfattar att tiken har någon smärta leder det vidare till att de inte vänder sig till veterinären och efterfrågar mer smärtlindring. Detta kan vara en av förklaringarna till den långsamma utvecklingen av användning av smärtlindring till tik i samband med kejsarsnitt. Det har utvecklats mer komplexa smärtbedömningsprotokoll (Holton *et al.* 2001), vilka skulle kunna

användas av både personal och djurägare för att på ett säkrare sätt bedöma tikens nivå av smärta.

En 4,8 gånger större risk att dö i perioden fram till åtta veckor sågs hos valpar födda av tikar som vägde 10 kg eller mindre jämfört med valpar som var födda av tikar som vägde över 10 kg. Andelen valpar som dog var 23 % i den gruppen. Detta resultat skiljer sig från en större norsk studie (>10 000 kullar) där valpdödlighet i neonatalperioden istället var högre hos större raser (Tønnessen *et al.* 2012). I den norska studien inkluderades både normala förlossningar och förlossningar med komplikationer, vilket kan indikera att kejsarsnittet i sig har en större negativ inverkan på valpar från mindre raser. Det är ej känt vad som orsakat den ökade dödligheten hos valpar födda genom kejsarsnitt från mindre tikar, och om detta ses generellt eller om resultaten är begränsade till denna studie. Tänkbara orsaker skulle kunna vara minskad vikt hos valparna, vilket ger en ökad känslighet bland annat mot kyla genom större kroppsytta i förhållande till vikt. Dystokins etiologi och allvarlighetsgrad kanske kan skilja mellan små och stora raser och därmed också påverka valpöverlevnaden. Mer forskning och kunskap krävs kring tikstorlek och dess betydelse för valpöverlevnad vid kejsarsnitt.

En del av de djurägare som ringdes upp var inte intresserade av att vara med i studien och svara på frågor. Detta kan vara en källa till bias, de djurägare där det gått dåligt för valparna eller tiken kan vara mindre benägna att medverka. Studien tar ej heller hänsyn till den så kallade "kulleffekten", dvs. om en valp dör i en kull ökar det sannolikheten att ytterligare någon valp i kullen dör, då många riskfaktorer, som exempelvis dåligt omhändertagande från tiken, drabbar samtliga valpar i en kull.

Det behövs fler studier som utvärderar hur smärtstillande läkemedel som administreras till tiken i samband med kejsarsnitt påverkar valparna, både postoperativt genom mjölköverföring och transplacentalt under anestesi.

KONKLUSION

Resultat från denna studie visade att analgesi i form av en enstaka injektion av buprenorfin, petidin eller metadon inte hade någon negativ effekt på valparnas överlevnad efter att valparna fötts genom kejsarsnitt. Resultaten baseras på en jämförelse med resultaten av en tidigare undersökning där samma narkosmetod användes men där ingen perioperativ smärtlindring gavs till tikarna. Önskvärt vore att kunna ge fullgod smärtlindring i form av opioid och NSAID pre- samt postoperativt till tiken även vid kejsarsnitt. Mer forskning behövs för att kunna utvärdera om detta kan ske utan risk för negativa konsekvenser för vare sig tiken eller valparna.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Angle, P., Walsh, V. (2001). Pain Relief After Cesarean Section. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*, vol. 5, ss. 36-40.
- Bergström, A., Nødtvedt, A., Lagerstedt, A-S., Egenvall, A. (2006). Incidence and Breed Predilection for Dystocia and Risk Factors for Cesarean Section in a Swedish Population of Insured Dogs. *Veterinary Surgery*, vol. 35, ss. 786-791.
- Brooks, V. L., Keil, L. C. (1994). Hemorrhage decreases arterial pressure sooner in pregnant compared with nonpregnant dogs: role of baroreflex. *The American journal of physiology*, vol. 266, ss. H1610-H1619.
- Concannon, P. W. (1986). Canine Pregnancy and Parturition. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, vol. 16, ss. 453-475.
- Darvelid, A. W., Linde-Forsberg, C. (1994). Dystocia in the bitch: A retrospective study of 182 cases. *Journal of Small Animal Practice*, vol. 35, ss. 402-407.
- Davidson, A. P. (2003). Approaches to reducing neonatal mortality in dogs. I: Concannon, P. W., England, G., Verstegen, J., Linde-Forsberg, C. *Recent advances in small animal reproduction*, Ithaca, NY: International Veterinary Information Service, Document Nr. A1226.0303.
- Doebeli, A., Michel, E., Bettschart, R., Hartnack, S., Reichler, I. M. (2013). Apgar score after induction of anesthesia for canine cesarean section with alfaxalone versus propofol. *Theriogenology*, vol. 8, ss. 850-854.
- Evans, K. A., Adams, V. J. (2010). Proportion of litters of purebred dogs born by caesarean section. *Journal of Small Animal Practice*, vol. 51, ss. 113-118.
- FASS VET. (2013). Stockholm: Läkemedelsindustriföreningens Service AB, LIF.
- Funkquist, P. M. E., Nyman, G. C., Löfgren, A-M. J., Fahlbrink, E. M. (1997). Use of propofol-isoflurane as an anesthetic regimen for cesarean section in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 211, ss. 313-317.
- Gilroy, B. A., DeYoung, D. J. (1986). Cesarean Section, Anesthetic Management and Surgical Technique. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, vol. 16, ss. 483-494.
- Gurney, M. A. (2012). Pharmacological options for intra-operative and early postoperative analgesia: an update. *Journal of Small Animal Practice*, vol. 53, ss. 377-386.
- Holton, L., Pawson, P., Reid, J., Scott, E. M., Nolan, A. (2001) Development of a behaviour based scale to measure acute pain in dogs. *Veterinary Record*, vol. 148, ss. 525-531.
- Indrebø, A., Trangerud, C., Moe, L. (2007). Canine neonatal mortality in four large breeds. I: Perinatal Death In Domestic Animals: The 20th Symposium of the Nordic Committee for Veterinary Scientific Cooperation (NKVet) Reykjavik, Iceland. 26–27 April 2007. *Acta Veterinaria Scandinavica*, vol. 49.
- Ingvast-Larsson, C., Holgersson, A., Bondesson, U., Lagerstedt, A-S., Olsson, K. (2010). Clinical pharmacology of methadone in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, vol. 37, ss. 48-56.
- Kelly, D. J., Ahmad, M., Brull, S. J. (2001). Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Regional anesthesia and pain*, vol. 48, ss. 1000-1010.

- Kerr, C. (2007). Pain management I: systemic analgesics. I: Seymour ,C., Duke-Novakovski, T. *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. 2. ed. Upton: Lookers, ss. 265-273.
- Lascelles, B. D. X., Cripps, P. J., Jones, A., Waterman, A. E. (1997). Post-operative central hypersensitivity and pain: the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy. *International Association for the Study of Pain*, vol. 73, ss. 461-471.
- Linde-Forsberg, C., Enroth, A. (2004). Parturition I: Simpson, G. M., England, G. C. W., Harvey, M. *BSAVA Manual of Small Animal Reproduction and Neonatology*, Wareham: Fusion Design, ss. 127-142.
- Linde-Forsberg, C. (2010). Abnormalities in Canine Pregnancy, Parturition, and the Periparturient Period. I: Ettinger, S. T., Feldman, E. C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 7. ed. St. Louis: Saunders, ss. 1890-1901.
- Luna, S. P. L., Cassu, R. N., Castro, G. B., Teixeira Neto, F. J., Silva Júnior, J. R., Lopes, M. D. (2004). Effects of four anaesthetic protocols on the neurological and cardiorespiratory variables of puppies born by caesarean section. *The Veterinary Record*, vol. 154, ss. 387-389.
- Mathews, K. A. (2008). Pain Management for the Pregnant, Lactating, and Neonatal to Pediatric Cat and dog. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, vol. 38, ss. 1291-1308.
- Meyer, R. E. (2007). Caesarean section. I: Seymour ,C., Duke-Novakovski, T. *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. 2. ed. Upton: Lookers, ss. 265-273.
- Moon-Massat, P. F., Erb, H. N. (2002). Perioperative Factors Associated With Puppy Vigor After Delivery by Cesarean Section. *Journal of the American Animal Hospital Association*, vol. 38, ss. 90-96.
- Moon, P. F., Erb, H. N., Ludders, J. W., Gleed, R. D., Pascoe, P. J. (1998). Perioperative management and mortality rates of dogs undergoing cesarean section in the United States and Canada. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 213, ss. 365-369.
- Moon, P. F., Erb, H. N., Ludders, J. W., Gleed, R. D., Pascoe, P. J. (2000). Perioperative Risk Factors for Puppies Delivered by Cesarean Section in the United States and Canada. *Journal of the American Animal Hospital Association*, vol. 36, ss. 359-368.
- Moon, P. F., Massat, B. J., Pascoe, P. J. (2001). Neonatal critical care. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, Clinical Theriogenology*, vol. 31, ss. 343-367.
- Mosier, J. E. (1978). Introduction to canine pediatrics. *The Veterinary Clinics of North America: Canine Pediatrics*, vol. 8, ss. 3-5.
- Münnich, A, Küchenmeister, U. (2009). Dystocia in Numbers – Evidence-Based Parameters for Intervention in the Dog Causes for Dystocia and Treatment Recommendations*. *Reproduction in Domestic Animals*, vol. 44, ss. 141-147.
- Olofsson, C. I., Legeby, M. H., Nygård, E-B., Östman, K. M. (2000). Diclofenac in the treatment of pain after caesarean delivery An opioid-saving strategy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 88, ss. 143-146.
- Pascoe, P. J., Moon, P. F. (2001). Periparturient and neonatal anesthesia. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, Clinical Theriogenology*, vol. 31, ss. 315-341.
- Plumb, D. C. (2011) *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. 7. ed. Ames: Wiley-Blackwell.

- Price, J., Nolan, A. (2007). The physiology and pathophysiology of pain. I: Seymour, C., Duke-Novakovski, T. *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. 2. ed. Upton: Lookers, ss. 79-88.
- Rang, H. P., Dale M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., Henderson, G. (2012). *Rang and Dale's Pharmacology*. 7. ed. Elsevier Churchill Livingstone.
- Ryan, S. D., Wagner, A. E. (2006). Cesarean Section in Dogs: Physiology and Perioperative Considerations. *Compendium on continuing education*, vol. 28, ss. 34-42.
- Shih, A. C., Robertson, S., Isaza, N., Pablo, L., Davies, W. (2008). Comparison between analgesic effects of buprenorphine, carprofen, and buprenorphine with carprofen for canine ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, vol. 35, ss. 69-79.
- Tønnessen, R., Sverdrup Borge, k., Nødtvedt, A., Indrebø, A. (2012). Canine perinatal mortality: A cohort study of 224 breeds. *Theriogenology*, vol. 77, ss. 1788-1801.