

Postoperativ inflammationsgrad hos heste efter kastration i relation til efterbehandling, alder og årstid.

Hovedopgave ved uddannelsen til Fagdyrlæge vedr. sygdomme hos heste

November 2007

Dyrlæge Peter Busk
Skjern Aa Dyrlæger A/S
Bredgade 82
6900 Skjern

Sammendrag

Akutfaseproteinet serumamyloid-A (SAA) er et positivt, major akutfaseprotein (APP), der hos heste er blevet anvendt til objektiv måling af akutfaseresponset (APR) ved eksperimentelt inducerede og naturligt forekommende inflammatoriske og infektiøse tilstande i muskulatur, led, seneskeder, luftveje, tarmkanal og navle. SAA-måling er endvidere anvendt til objektiv måling af inflammationsgraden ved kolik, samt postoperativt til kirurgiske indgreb som laparoskopi, artroskopi og kastration. I nærværende studie undersøges det v.h.j.a. gentagne SAA-målinger, om profylaktisk antibiotikabehandling i forbindelse med stående kastration under praksisforhold har betydning for inflammationsgraden postoperativt, samt om hestens alder på kastrationstidspunktet, og kastrationstidspunktets placering på året, har betydning for inflammationsgraden postoperativt. I studiet indgik 62 hingste kastreret fra februar 2006 til marts 2007, heraf modtog 36 ingen antibiotikabehandling postoperativt, mens 26 behandlede. Af de 62 hingste var 37 under 2 år på kastrationstidspunktet, mens 25 var ældre, og af de 62 hingste kastreredes 29 i sommerhalvåret, mens 33 kastreredes i vinterhalvåret. Der påvist signifikant forskel i den postoperative inflammationsgrad mellem de behandlede og de ubehandlede heste, mens der ikke påvist nogen forskel i den postoperative inflammationsgrad afhængig af hestens alder eller årstid for indgrebet.

Summary

The acute phase protein serumamyloid-A (SAA) is a positive, major acute phase protein (APP), which in horses has been used for objective measurement of the acute phase response (APR) in experimentally induced and naturally occurring inflammatory and infectious conditions in muscle, joints, tendonsheaths, respiratory system, gastro-intestinal canal, and navel. Furthermore SAA-measurement has been used for objective measurement of inflammation in colic and postoperatively to laparoscopy, arthroscopy and castration. This study examines if prophylactic antibiotic treatment following standing castration in the field has any influence on the degree of inflammation postoperatively, expressed through repeated measurements of SAA. Furthermore it is examined if the age of the horse and the time of year for the procedure have any influence on the degree of postoperative inflammation. Included in the study were 62 horses castrated from February 2006 to March 2007. Of these 36 received no antibiotic treatment postoperatively and 26 were treated, 37 were younger than 2 years at the time of castration and 25 were older, 29 were castrated in the summer periode and 33 were castrated in the winter periode. A significant difference in the postoperative inflammatory degree was found between the treated and the untreated group, while no differences were found in the postoperative degree of inflammation with regard to age of the horse or time of year at the time of the procedure.

Indledning.

I hestepraksis er der et ønske om at begrænse brugen af antibiotika, navnlig den profylaktiske anvendelse, for at undgå eller forsinke resistensudvikling (1). En hyppig indikation for profylaktisk antibiotikabehandling af hest er i forbindelse med kirurgiske indgreb (1). Et af de hyppigst udførte kirurgiske indgreb på hest er kastration, og der er en udbredt brug af profylaktisk antibiotikabehandling i forbindelse med dette indgreb (2,3). Der hersker diskussion om det reelle behov for denne profylaktiske antibiotikabehandling, og en afklaring er hensigtsmæssig.

Baggrund

Enhver cellebeskadigelse uanset udløsende årsag efterfølges omgående af akutfaseresponset (APR), som giver anledning til ændringer i blodets koncentration af akutfaseproteinerne (APP), som kan måles objektivt (4-8). Akutfaseresponset udløses når beskadigede celler frigiver molekyler som f.eks. reaktive iltforbindelser, arachidonsyre metabolitter og forandrede værtsproteiner, der tolkes som

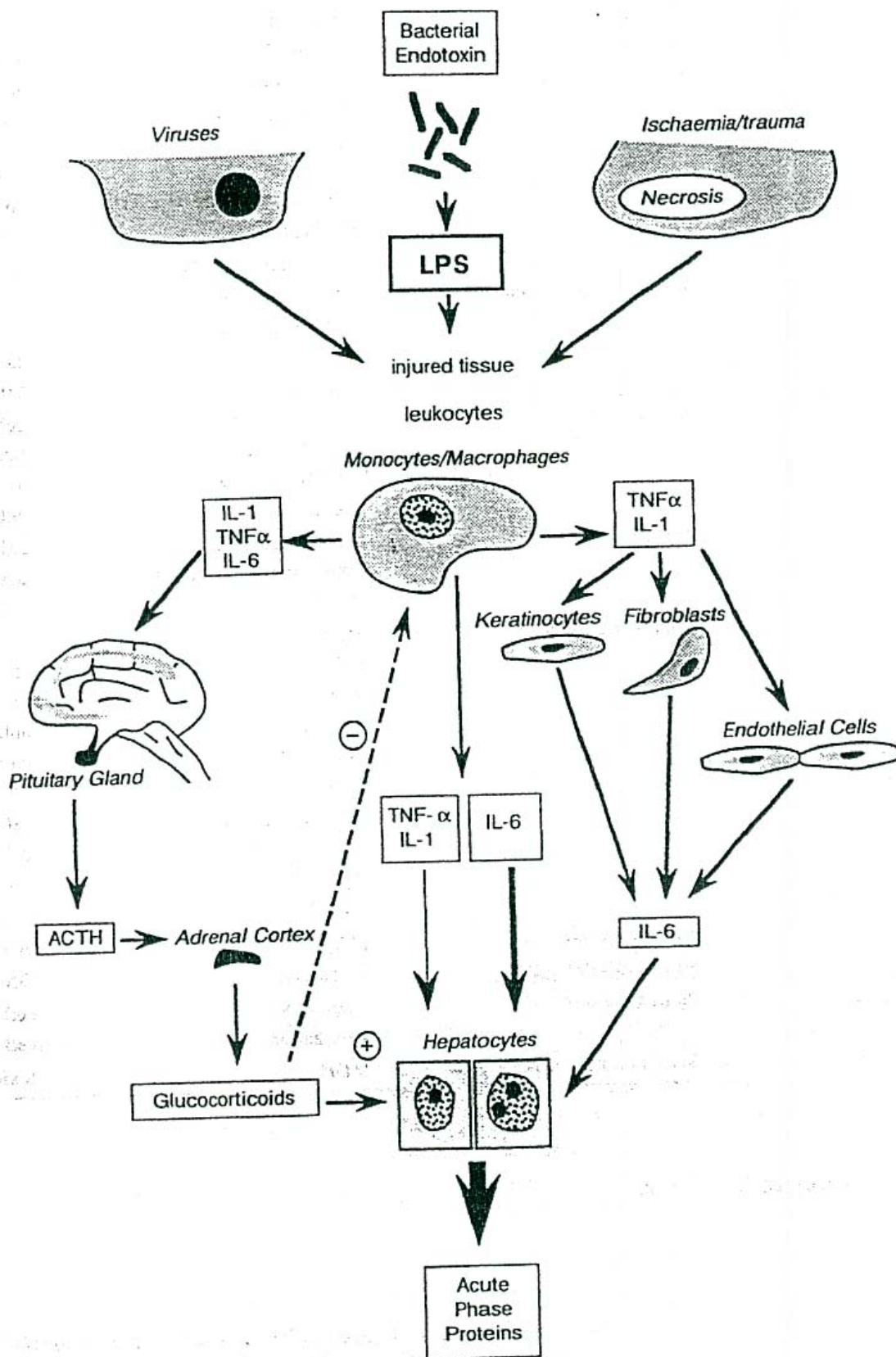
værtsfremmede(5,6,8). Herved aktiveres monocytter og makrofager til at producere store mængder af inflammationsmediatorer, navnlig cytokiner (6,8).

Disse proinflammatoriske cytokiner kan inddeles i to hovedgrupper, nemlig IL-1 typen, der omfatter IL-1 og TNF- α , og IL-6 typen, der omfatter IL-6. Disse to hovedgrupper reagerer med forskellige receptorer på hepatocytternes cellemembran. IL-1 cytokiner udløser et autostimulatorisk signal, der igen inducerer et sekundært IL-6 type signal, der antages at have en negativ feed-back virkning på produktionen af IL-1 cytokiner (5,6,8). Endvidere frigives ACTH fra hypofysen, hvorved binyrebarken stimuleres til øget cortisolfrigivelse. Den øgede cortisolmængde er nødvendig for den hepatiske APP-syntese (5,6,8). For en oversigt over de forskellige cytokiners kendte biologiske effekter og disses samspil, henvises til tabel 1 og fig.1. Det komplekse samspil fører frem til, at hepatocytterne stimuleres til produktion af akutfaseproteiner (APP) (5,6,8).

Tabel 1; Biologiske funktioner af cytokinerne IL-1,IL-6 og TNF- α (6)

Cytokin	Almene Funktioner
IL-1 IL-6 TNF α	Induktion af hepatisk akutfase respons Induktion af feber Aktivering af T-, B - og NK-celler Induktion af IL-2 i T-celler
	Specifikke funktioner
IL-1	Aktivering af stroma, chondrocytter og epithel som reaktion på lokaliseret vævsskade Regulering af B-lymfocytoproduktion i knoglemarv Fremmer vævsinfiltration med leukocytter via IL-8 Osteoblastaktivering, knogle og brusk nedbrydning
IL-6	Deltager i dannelsen og differentieringen af T-lymfocytter Stimulerer differentiering af hæmatopoitiske stamceller Modulerer produktionen af IL-1 og TNF
TNF α	Induktion af IL-1 produktion Deltager i celledestruktion ved at undertrykke proteinsyntesen Udøver lokal endotel beskadigelse

APP defineres som proteiner, hvis plasmakoncentration ændres med mere end 25 % under akutfase-responset (5,6,8). APP inddeles i positive APP, hvis plasmakoncentration stiger under APR, og negative APP, hvis plasmakoncentration falder under APR (5,6,8). De positive APP underinddeles i major APP og minor APP, hvor major APP er defineret ved at have en meget lav eller ikke målbar plasmakoncentration hos raske individer, og hvis plasmakoncentration stiger mere end faktor 10, ofte 10 – 1000 gange, under APR (5,6,8). Eneste kendte major APP hos heste er Serumamyloid A, SAA (6,8). Minor APP er defineret ved, at de forefindes i plasma hos raske individer, og plasmakoncentrationen stiger kun faktor 1-10 under APR (6,8). Denne gruppe APP indeholder hos hest Fibrinogen, Haptoglobin og alfa-1-acidoglycoprotein. (6,8) Albumin er det eneste kendte negative APP hos hest (6,8).



Figur 1; akutfaseresponsset (5). Gennem samspillet mellem de tre cytokiner aktiveres en hepatocytisk akutfaseresponsfaktor (APRF). Samtidig stimuleres hepatocytterne til produktion af metalloproteiner, som forhindrer ekskretion af jern og zink til blodet. Glucocorticoider har en dobbelt funktion, idet den APP-stimulerende effekt af IL-6 er glukocorticoidafhængig, mens glucocorticoider stabiliserer monocytter, hvorved disse cytokinfrigivelse mindskes.

APP har forskellig kinetik, idet plasmakoncentrationen for nogle vedkommende stiger indenfor få timer efter vævsbeskadigelsen og når maksimumkoncentration indenfor 2 dage for derefter at aftage hurtigt i takt med aftagende stimulus, mens plasmakoncentrationen for andre stiger langsommere, og de forhøjede plasmakoncentrationer holder sig længere (5,6,8). For en oversigt henvises til tabel 2.

Tabel 2: Positive og negative akutfaseproteiner hos hest: (8)

Akutfaseprotein	Normal plasma konc.	Plasmakonc. ved infl. processer	Responstid (timer)	
			Start	Peak
Serumamyloid A (mg/l)	0,5-20	50-800	6-12	48
Haptoglobin (mg/l)	200-1000	400-2700	12-24	72-120
Alfa-1-glycoprotein (mg/l)	70-90	100-250	24	72
C-reaktive protein (mg/l)	7,5	10-35	24	72-120
Fibrinogen (mg/l)	2000-4000	3000-11000	24-72	72-144
Ceruloplasmin (mg/l)	300-400	700-900	120	168-336
Albumin (g/l)	30	27,5	144	192-240

Funktionen af de enkelte APP i APR er kun delvist kendt, og de kendte biologiske funktioner af de enkelte APP er listet i tabel 3.

Tabel 3: Akutfaseproteiner og deres kendte biologiske aktiviteter (6)

Akut fase protein	Aktivitet
Haptoglobin	Hæmoglobinbindende Bakteriostatisk effekt Stimulering af angiogenese Immunmodulerende effekt Inhibering af neutrofil respiratorisk aktivitet
C-reaktivt protein	Komplementaktivering og opsonisering Modulering af monocytter og makrofager. Cytokinproduktion Chromatinbinding Forhindrer neutrofile i at migrere ud i væv
Serumamyloid A	Cholesteroltransport fra døende celler til hepatocytter. Febernedsættende Inhiberer effekten af neutrofiles oxidative burst Inhibitorisk effekt på in vitro immunrespons Kemotaktisk effekt på monocytter, polymorfkernede leucocytter og T-celler Inducerer calciummobilisering fra monocytter Inhiberer blodpladeaktivering

Equint SAA er blevet påvist i tre isoformer i plasma (9,10) og endvidere to separate isoformer i synovialvædske fra led med en eksperimentelt induceret inflammatorisk arthritis (10). Forekomsten af disse forskellige isoformer giver anledning til overvejelser om, hvorvidt forskellige udløsende stimuli, giver anledning til forskellige reaktionsmønstre mellem disse isoformer, og om sådanne forskelle på længere sigt kan udnyttes diagnostisk (8,9). Endvidere dokumenterer forekomsten af specifikke isoformer af SAA i synovialvæske, at der sker en lokal produktion af SAA i inflammerede led sideløbende med den systemiske hepatiske SAA produktion (10). En lokal SAA-produktion i respirationsvejene og gastrointestinalkanalen er ligeledes beskrevet (6,8).

Studier har vist, at SAA koncentrationen stiger markant hos heste med aktiv, infektiøs arthritis eller tenovaginitis, mens dette ikke er tilfældet for lavgradige infektiøse og kroniske aseptiske inflammatoriske tilstande i led eller seneskeder (11,12).

SAA koncentrationen hos normale hopper stiger markant indenfor de første tre dage efter foling, holder sig forhøjet i to uger og er normaliseret efter en måned, ligesom der er rapporteret om aldersmæssige udsving i SAA koncentrationen hos normale heste (6,7,8). For en oversigt henvises til tabel 4.

Tabel4, Aldersbetingede normalværdier for SAA (7)

Føl < 12 mdr.	19,37 mikrogram/ml	+/- 9,41
Voksne > 18 mdr.	21,33 mikrogram /ml	+/- 9,81
Hopper, 3 dage p.p.	134,78 mikrogram/ml	+/- 56,74

Måling af SAA er forsøgt anvendt som monitoreringsredskab ved infektiøse sygdomme hos føl, såsom neonatal svækkelse, lungebetændelse og diarre (13,14,15), samt ved *Rhodococcus equi* infektion (16). Endvidere er måling af SAA anvendt som inflammationsmarkør ved influenzainfektion (17), ved EHV-1 infektion, ved *Streptococcus equi* infektion (4) og ved kolik (18).

SAA måling er ligeledes blevet anvendt til monitorering af inflammationsgraden hos heste, der har gennemgået forskellige kirurgiske indgreb (19,20), herunder kastration (2,3,19,20).

Flere målemetoder for equint SAA er rapporteret, således ELISA (8,21,22,24), slide reversed passiv latex agglutinationstest (8,23,24), single radial immunodiffusion (8,24), electroimmunoassay (8,24), og latex agglutination immunoturbidometric assay (8,24). SAA koncentrationer målt med forskellige systemer kan ikke direkte sammenlignes, hvorfor referenceværdier og cut-off niveauer kan være forskellige mellem forskellige studier (8).

Formålet med nærværende studie er, gennem gentagne SAA-målinger på heste, kastreret under praksisforhold gennem et helt år at måle, om der er forskel i inflammationsgraden hos heste, der rutinemæssigt efterbehandles med antibiotika sammenlignet med heste, der ikke antibiotikabehandles. Endvidere at måle, om der er forskel i inflammationsgraden i forhold til alder, samt i forhold til årstid for kastrationen.

Materiale og metoder

Heste

I perioden fra 1-3-2006 til 31-3-2007 blev 83 hingste af forskellig alder og race kastreret i forfatterens praksis. Heraf blev tre kastreret af anden operatør, og blev derfor udeladt af studiet. To heste blev udeladt af temperamentsmæssige årsager, 16 blev udeladt som følge af, at ejerne ikke ønskede dem med i studiet eller fordi det praktisk ikke var muligt at udtage opfølgende blodprøver. De resterende 62 heste blev løbende inddelt i to grupper, hvoraf den ene gruppe (gruppe 1) alene fik antiinflammatorisk terapi i form af Finadyne® Gran., 1,5 mg pr Kg svarende til 1 brev af 10 gram pr 167 Kg hest en gang dagligt i tre dage, mens den anden gruppe (gruppe 2), foruden den samme antiinflammatoriske terapi fik forebyggende antibiotikaterapi i form af Penicillin Procain 25.000 i.e. pr

Kg pr døgn, svarende til 1 ml Penovet® 300.000 i.e. pr ml pr 12 Kg hest dagligt i tre dage. Datoen for kastration, hestens alder, race og opstaldningsform blev registreret.

Kirurgisk procedure

Kastrationen blev foretaget på stående sederet hest efter anlæggelse af lokalanalgesi på begge sædstrengene og i scrotum. Testiklerne blev fjernet ved, at indsnittet i scrotalhuden fortsattes gennem subcutane lag, fascie og Tunica vaginalis. Testiklen udklemtes gennem indsnitsstedet i Tunica vaginalis, som blev fikseret, enten digitalt eller med pean. Tunica vaginalis blev ved stump dissektion befriet fra omliggende subcutant væv så langt proksimalt som muligt, Sands tang blev pålagt sædstrengen dækket af den fridisekerede Tunica vaginalis så langt proksimalt som muligt og sædstreng og Tunica vaginalis blev afklemmt med Sands tang. Herefter blev testikel, sædstreng og Tunica vaginalis afklippet med emaskulator så tæt på Sands tang som muligt. Hesten blev anbefalet boksro i 12 timer postoperativt, efterfulgt af foldophold af normal varighed for den enkelte hest, de første fem dage på enkeltfold. En del af hestene fulgte ikke denne procedure, idet nogle af dem kun kortvarigt var på fold, mens andre umiddelbart efter kastrationen vendte tilbage til 24-timers løsdrift.

Blodprøver

Der blev udtaget blodprøver fra Vena jugularis umiddelbart før kastration, på dag tre og dag otte efter kastration. Blodprøverne blev udtaget i Vacutainer glas uden additiv. Blodprøverne henstod i 4 – 8 timer for at lade dem koagulere, herefter blev serum afpipeteret, overført til spidsbandede centrifugeglas og centrifugeret på StatSpin MP centrifuge i 120 sekunder. Herefter blev supernatanten afpipeteret og overført til cryoglas, som blev mærket med hestens navn og blodprøvenummer (1,2,3) og nedfrosset ved – 20 grader. Alle prøverne blev opbevaret ved denne temperatur indtil de blev samlet analyseret.

Laboratorieanalyse

Serumprøverne blev oversendt til Centrallaboratoriet på KU-Life, hvor SAA-koncentrationen blev målt på et kommercielt tilgængeligt humant SAA-turbidometric immunoassay (Phase Range SAA assay) (24). Prøver, hvis optiske densitet lå udover systemets standardkurve, blev manuelt fortyndet, og den optiske densitet blev målt på ny.

Statistisk analyse

Der blev anvendt Students T-test til sammenligning af middelværdierne for SAA i de enkelte grupper, og 95 %-niveaet blev valgt for statistisk sikker forskel mellem middelværdier. Alle beregninger blev foretaget i Excel.

Resultater

Antibiotikabehandling

Af de 62 heste i forsøget blev 36 allokeret til gruppe 1 (ubehandlede), mens 26 blev allokeret til gruppe 2 (behandlede). Middelværdierne for SAA for dag 0,3 og 8 blev beregnet og sammenlignet mellem grupperne. På dag 0 og dag 3 var der ingen statistisk signifikant forskel mellem den gennemsnitlige SAA-værdi mellem de behandlede og de ubehandlede heste (P-værdi henhv. 0,83 og 0,10), mens der på dag 8 var statistisk signifikant forskel mellem de behandlede og de ubehandlede med lavest gennemsnit hos de behandlede (P-værdi 0,001). For en oversigt, henvises til tabel 5 og 6.

Tabel 5; Gennemsnitlige SAA-værdier for ubehandlede og behandlede

	Gruppe 1			Gruppe 2		
Antal	36			26		
Dag	0	3	8	0	3	8
SAA gns.	38,64	714,38	460,85	47,82	541,07	118,33

Tabel 6; P-værdier for forskellen mellem gns. SAA-værdier i grupperne ubehandlet (1) og behandlet (2)

	P værdi
Dag 0 gruppe 1 og 2	0,83
Dag 3 gruppe 1 og 2	0,10
Dag 8 gruppe 1 og 2	0,001

Alder

Der blev skelnet mellem heste over eller under 2 år på kastrationsdagen, og af de 62 heste var 37 under 2 år, mens 25 var over 2 år. Af de 37 heste under 2 år var 24 allokeret til gruppe 1 (ubehandlede), mens 13 var allokeret til gruppe 2 (behandlede). Af de 25 heste over 2 år var 12 allokeret til gruppe 1 (ubehandlede), mens 13 var allokeret til gruppe 2 (behandlede). Middelværdierne for SAA for dag 0,3 og 8 blev beregnet for hver gruppe, og sammenholdt med middelværdierne for de tilsvarende grupper på tværs af alderskriteriet. Der fremkom således 12 middelværdier, som kunne sammenlignes parvist (middelværdi på dag 0 for heste under 2 år tilhørende gruppe 1 sammenlignes med middelværdi på dag 0 for heste over 2 år tilhørende gruppe 1 osv.). For ingen dage eller for nogen behandlingsgruppe blev der fundet signifikant forskel mellem SAA-gennemsnittet hos heste under 2 år sammenlignet med heste over 2 år. For en oversigt henvises til tabel 7 og 8.

Tabel 7; Aldersfordeling af heste mellem behandlingsgrupper.

	< 2 år	> 2år	I alt
Gruppe 1	24	12	36
Gruppe 2	13	13	26
I alt	37	25	62

Tabel 8; Gns. SAA-værdier opgjort på alder og tilhørende P-værdier.

Gruppe 1			
Dag	< 2 år	> 2 år	P-værdi
0	31,0	53,9	0,66
3	768,6	606,0	0,30
8	415,2	552,2	0,49
Gruppe 2			
Dag	< 2 år	> 2 år	P-værdi
0	95,6	0	0,21
3	549,8	534,5	0,92
8	54,8	196,8	0,14

Årstid

Der blev skelnet mellem heste kastreret i månederne maj til og med september og heste kastreret resten af året, oktober til og med april. Af de 62 heste blev 29 kastreret i sommermånederne, mens 33 blev kastreret i vintermånederne. Af de 29 kastreret om sommeren var 17 allokeret til gruppe 1 (ubehandlede), mens 12 var allokeret til gruppe 2 (behandlede). Af de 33 kastreret i vintermåneder-

ne var 19 allokert til gruppe 1 (ubehandlede), mens 14 var allokert til gruppe 2 (behandlede). Middelværdierne for SAA for dag 0,3 og 8 blev beregnet for hver gruppe og sammenholdt med middelværdierne for de tilsvarende grupper på tværs af årstidskriteriet. Der opstod således 12 middelværdier, som kunne sammenlignes parvist (middelværdi på dag 0 for heste kastreret om sommeren, tilhørende gruppe 1 sammenlignes med middelværdien på dag 0 for heste kastreret om vinteren, tilhørende gruppe 1 osv.). For ingen dage eller for nogen behandlingsgruppe blev der fundet signifikant forskel mellem SAA-gennemsnittet hos heste, kastreret om sommeren sammenlignet med heste kastreret om vinteren. For en oversigt henvises til tabel 9 og 10.

Tabel 9; Kastrationstidspunkt opdelt på behandlingsgrupper

	Sommer	Vinter	I alt
Gruppe 1	17	19	36
Gruppe 2	12	14	26
I alt	29	33	62

Tabel 10; Gns SAA-værdier opgjort på kastrationstidspunkt og tilhørende P-værdier

Gruppe 1			
Dag	Sommer	Vinter	P-værdi
0	0	69,7	0,10
3	889,5	900,0	0,97
8	543,3	387,1	0,40
Gruppe 2			
Dag	Sommer	Vinter	P-værdi
0	75,5	24,1	0,53
3	663,9	438,4	0,11
8	144,3	96,0	0,62

Diskussion

Det er ikke overraskende, at der ikke er forskel på de gennemsnitlige SAA-værdier mellem behandlede og ubehandlede heste på dag 0 og dag 3, idet stigningen indenfor de første 3 dage postoperativt er at betragte som et APR udløst af vævsødelæggelsen ved kastrationen. Dette er samstemmende med fund fra andre undersøgelser (2,3). Forskellen på dag 8 mellem de behandlede og ubehandlede heste kan derimod tolkes som en indikation på, at hestene i gruppe 1 er hyperinflammere (2), og da flere studier peger på, at bakterielle infektioner giver anledning til de største og mest langvarige stigninger i SAA-niveauet (6,8,9), er det rimeligt at antage, at de forhøjede SAA-værdier for denne gruppe kan skyldes bakteriel infektion. Fra studier på føl vides, at indkapslede infektioner som f.eks. umbilicale abscesser og indkapslede *Rhodococcus* abscesser i lungen kun giver anledning til en moderat, ikke signifikant SAA-stigning, hvorimod septikæmiske infektioner og fokale, ikke-indkapslede infektioner giver anledning til en signifikant SAA-stigning (14,15,16). Et enkelt studie peger dog på, at også *Rhodococcus* infektion kan give anledning til signifikante stigninger i SAA (13). Fælles for disse studier er dog, at de alle peger i retning af, at et signifikant forhøjet SAA-niveau hos føl er tegn på en aktiv bakteriel infektion uden indkapsling. Studier på udvoksede heste har vist, at SAA niveauet hos heste med aseptisk arthritis ikke adskiller sig signifikant fra normale heste, mens heste med bakteriel arthritis eller tenovaginitis har signifikant forhøjede SAA-niveauer (10,11,12). Meget tyder dermed på, at signifikant forhøjede SAA-værdier hos hest er tegn på en aktiv bakteriel infektion uden afgrænsning, og dermed er det nærliggende at antage, at den målte SAA-forskel mellem de behandlede og ubehandlede heste i dette studie, skyldes en sådan aktiv ikke-indkapslet bakteriel infektion. I et studie omfattende 23.229 kastrationer fandt Moll et al i øvrigt

signifikant færre postoperative komplikationer hos heste, der var behandlet præoperativt med antibiotika sammenlignet med heste, der ikke var behandlet (25).

Det er omdiskuteret blandt klinikere, om kastration på stående, sederet og lokalanalgiseret hest giver anledning til flere komplikationer end kastration på liggende fuldt anæstiseret hest. Det hævdes, at den stående kastration ikke giver mulighed for fuldstændig sterilisation af operationsområdet, vanskeliggør en tilstrækkelig høj placering af Sands tang på sædstrengen, samt at indsprøjtningen af lokalanalgetika på knusningsstedet kan give årsag til øget inflammation. Alle tre problemer overkommes ved kastration på liggende, fuldt anæstiseret hest. Om det derfor er valget af kastrationsmetode, som giver årsag til en øget inflammationsrisiko, der igen giver sig udslag i den fundne forskel mellem SAA på dag 8 mellem de behandlede og de ubehandlede heste i dette studie, vides ikke. Et engelsk studie fra 2005 sammenlignede priser og komplikationer i forbindelse med de to metoder. Studiet omfattede 217 hingste, hvoraf 121 blev kastreret stående, mens 96 blev fuldt anæstiseret og kastreret på dækket streng med efterfølgende suturering af såret til primær heling. I gruppen af stående kastrationer sås en komplikationsprævalens på 22 % og en mortalitetsrate på 0 %, mens der i gruppen af liggende kastrationer sås en komplikationsprævalens på 6 %, men en mortalitetsrate på 1 %. Omkostningerne ved den stående kastration med et ukompliceret efterforløb var ca. en tredjedel af omkostningerne ved den liggende kastration uden efterfølgende komplikationer (26).

En senere SAA-måling kunne have været interessant, idet kun relativt få af hestene var vendt tilbage til præoperative niveauer på dag otte, hvilket er i modstrid med Jacobsen et al (2), der fandt, at heste uden postoperative komplikationer var tilbage på præoperativt SAA-niveau på dag otte, mens Miller et al (3) fandt, at der hos heste uden postoperative komplikationer nok var en faldende tendens for SAA-koncentrationen på dag syv, men at de præoperative niveauer ikke var nået på dette tidspunkt.

Den kliniske relevans af forhøjede SAA-værdier kan diskuteres, idet kun tre af de 62 heste i studiet måtte have supplerende behandling postoperativt, og heraf udviste ingen forhøjede SAA-værdier på dag 8. (Hest 1, blodprøve 1,2,3; hest 2, blodprøve 4,5,6 og hest 44, blodprøve 130,131,132). At heste med forhøjet SAA-niveau også har kliniske symptomer på hyperinflammation er vist af Jacobsen et al (2) og Miller et al(3), men nærværende studie indikerer, at også hyperinflammationen kan overkommes af hestens egne forsvarsmekanismer. Endvidere kan også heste uden forhøjede SAA-værdier på dag 8 udvikle komplikationer til kastration.

Det bør dog gøre indtryk, at forskellen i inflammationsgraden er målt på trods af, at begge grupper fik antiinflammatorisk medicinering efter indgrebet, og da hyperinflammation pr definition er forbundet med smerte, kan det rejse et dyreetisk problem at undlade den postoperative Penicillinbehandling til heste, der er kastreret stående under praksisforhold.

Resultatet af nærværende studie indikerer, at heste kastreret ved den stående metode under praksisforhold, med fordel kan efterbehandles med Penicillin for at mindske infektionsrisikoen og dermed inflammationsgraden efter operationen. Såfremt risikoen for resistensudvikling vurderes at være så betydelig, at en sådan konsekvent efterbehandling ikke bør gennemføres (1), og der samtidig foreligger dokumentation for, at kastration ved den liggende metode ikke medfører samme inflammationsgrad (2,6), bør det overvejes, om begge metoder fortsat bør anvendes.

Et australsk studie har vist, at lever- og nyrefunktion ikke påvirkes under APR (27), men om dette også er tilfældet under forlænget forhøjet SAA forekomst vides ikke. Amyloidosis er således en velkendt patologisk tilstand.

For fem af hestene i dette studie gælder, at de har meget høje udgangsværdier for SAA på dag 0, mens to har moderat forhøjede værdier. Det skal erindres at SAA er et uspecifikt APP, der vil reagere med stigninger på mange forskellige stimuli (6,8), herunder f.eks. også virale og bakterielle luftvejsinfektioner (6,17). Om dette har været tilfældet for nogen af hestene i dette studie, vides ikke. En anden mulighed er analyseusikkerhed, idet det anvendte SAA-assay baserer sig på spektrofotometrisk måling af turbiditeten i testopløsningen efter agglutination af SAA med SAA-antistofbeholdte latexkugler (24). Såfremt der er hæmolyse i serumprøverne, kan dette give anledning til øget turbiditet, og dermed en kunstigt forhøjet SAA-værdi. Hvorvidt hæmolyse i prøverne har haft indflydelse på resultaterne i dette studie er uklart. Der var ganske vist hæmolyse i flere af prøverne, hvorfor prøvernes farve ved indplotningen blev noteret (se appendix), men der synes ikke at være nogen entydig sammenhæng mellem den noterede prøvefarve og det målte SAA-niveau.

Det har traditionelt været opfattelsen blandt klinikere, at hestens alder på kastrationstidspunktet har betydning for, hvor hurtigt hesten afslutter rekonvalscensen efter operationen, således at yngre heste hurtigere restitueres end ældre. Målt på inflammationsgraden udtrykt ved SAA koncentrationen på dag 0, 3 og 8 er der i dette studie ingen signifikant forskel på, om hesten er over eller under to år på kastrationstidspunktet, selvom der er en tendens til, at værdierne på dag 8 er lavest for den yngste gruppe. Hvorvidt resultatet ville være anderledes, hvis alderskriteriet blev sænket til f.eks. et år er ikke beregnet, og de to år er valgt, fordi relativt mange hingste kastreres ved denne alder. At ældre hingste bliver mere inflammerede ved indgrebet, kan således ikke bekræftes ved dette studie.

Der påvises ingen forskel i inflammationsgraden målt på SAA-koncentrationen på dag 0,3 og 8 mellem hingste kastreret i sommerhalvåret og hingste kastreret i vinterhalvåret. På den ene side vil vinterkastrerede heste tendere til at stå mere på stald end sommerkastrerede, og således motionere mindre. Erfaringsvist hæver kastrationsområdet betydeligt hos heste på stald, mens en sådan hævelse hurtigt svinder, når hesten motioneres. Mindre motion, som det ses i vinterhalvåret, kunne således forventes at medføre større forekomst af hyperinflammation. På den anden side vil sommerkastrerede heste udsættes for en højere grad af fluekontamination af operationssåret, ligesom tørre, støvede folde kan medføre risiko for jordkontamination. Det er ikke muligt på baggrund af dette studie at angive et optimalt tidspunkt på året for kastration.

Konklusivt påvises der i denne undersøgelse signifikant forskel i inflammationsgraden efter kastration mellem de heste, der behandles med antibiotika postoperativt og de, som ikke antibiotikabehandles, medens der ikke påvises nogen aldersbetinget forskel på inflammationsgraden efter kastration, ligesom der heller ikke påvises nogen sammenhæng mellem kastrationstidspunkt på året og graden af inflammation.

Taksigelser: For hjælp ved den praktiske blodprøveudtagning og håndtering, samt økonomisk støtte til projektet takkes mine kolleger og ansatte ved Skjern Å Dyr læger A/S. For hjælp og vejledning før og under projektet, samt for praktisk hjælp ved prøve- og resultatformidling mellem Centrallaboratoriet ved KU-Life og forfatteren takkes lektor, ph.d., dyrlæge Stine Jacobsen, KU-Life og for hjælp og vejledning vedr. de statistiske beregninger takkes lektor, dyrlæge Helle Stege, KU-Life

Litteraturliste:

1. Jansson N.; Antibiotikaresistens hos hest; Dansk Veterinærtidsskrift 2007,19, 6-7.
2. Jacobsen S., Jensen J.C., Frei S., Jensen A.L., Thoenen M.B.; Use of serum amyloid A and other acute phase reactants to monitor the inflammatory response after castration in horses; a field study; Equine Veterinary Journal 2005, 37, (6), 552-556.
3. Miller M.S., Moritz A., Röcken M., Litzke I.-F.; Bestimmung von Serum Amyloid A, Haptoglobin und Fibrinogen als Entzündungsparameter nach Kastration von Hengsten; Tierärztliche Praxis 2007, 35 (G): 69-74.
4. Pepys M.B., Baltz M.L., Tennent G.A.; Serum amyloid A protein (SAA) in horses: objective measurement of the acute phase response; Equine Veterinary Journal, 1989, 21 (2), 106-109.
5. Gruys E., Obwolo M.J., Toussaint M.J.M.; Diagnostic significance of the major acute phase proteins in veterinary clinical chemistry; a review; Veterinary Bulletin, 1994, Vol. 64, No. 11, 1009-1018.
6. Petersen H.H., Nielsen J.P., Heegaard P.M.H.; Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry; Vet.Res. 35, 2004, 163-187.
7. Nunokawa Y., Fujinaga T., Taira T., Okumura M., Yamashita K., Tsunoda N., Hagio M.; Evaluation of Serum Amyloid A Protein as an Acute-Phase Reactive Protein in Horses; J. Vet. Med. Sci. 55(6), 1993: 1011-1016.
8. Jacobsen S., Andersen P.H.; The acute phase protein serum amyloid A (SAA) as a marker of inflammation in horses; Equine vet. Educ. 2007, 19, (1), 38-46.
9. Hultèn C., Sletten K., Bruun C. F.; The acute phase serum amyloid A protein (SAA) in the horse: isolation and characterization of three isoforms; Veterinary Immunology and Immunopathology, 57 1997, 215-227.
10. Jacobsen S., Niewold T.A., Halling-Thomsen M., Nanni S., Olsen E., Lindegaard C., Andersen P.H.; Serum amyloid A isoforms in serum and synovial fluid in horses with lipopolysaccharide-induced arthritis; Veterinary Immunology and Immunopathology, 110 2006, 325-330.
11. Hultèn C., Grönlund U., Hirvonen J., Tulamo R.-M., Suominen M.M., Marhaug G., Forsberg M.; Dynamics in serum of the inflammatory markers serum amyloid A (SAA), haptoglobin, fibrinogen, and alpha-2-globulins during induced non-infectious arthritis in the horse; Equine vet. J. 2002, 34, (7), 699-704.
12. Jacobsen S., Halling-Thomsen M., Nanni S.; Concentrations of serum amyloid A in serum and synovial fluid from healthy horses and horses with joint disease; AJVR, Vol 67, No. 10, October 2006, 1738-1742.
13. Hultèn C., Demmers S.; Serum amyloid A (SAA) as an aid in the management of infectious disease in the foal: comparison with total leucocyte count, neutrophil count and fibrinogen; Equine vet. J. 2002, 34, (7), 693-698.
14. Stoneham S.J., Palmer L., Cash R., Rosedale P.D.; Measurement of serum amyloid A in the neonatal foal using a latex agglutination immunoturbidometric assay: determination of the normal range, variation with age and response to disease; Equine vet. J., 2001, 33, (6), 599-603.
15. Chavatte P.M., Pepys M.B., Roberts B., Ousey J.C., McGladdery A. J., Rosedale P.D.; Measurement of serum amyloid A protein (SAA) as an aid to differential diagnosis of infection in newborn foals; Equine infectious diseases VI: proceedings of the 6. International Conference, 1991, 33-38.
16. Cohen N.D., Chaffin M.K., Vandenplas M.L., Edwards R.F., Nevill M., Moore J.N., Martens R.J.; Study of serum amyloid A concentrations as a means of achieving early diagnosis of Rhodococcus equi pneumonia; Equine Vet. J. 2005, 37, (3), 212-216.
17. Hultèn C., Sandgren B., Skiöldebrand E., Klingeborn B., Marhaug G., Forsberg M.; The Acute Phase Protein Serum Amyloid A (SAA) as an Inflammatory Marker in Equine Influenza Virus Infection; Acta vet. Scand., vol. 40, no. 4, 1999, 323-333.
18. Vandenplas M.L., Moore J.N., Barton M.H., Roussel A.J., Cohen N.D.; Concentrations of serum amyloid A and lipopolysaccharide-binding protein in horses with colic; AJVR, Vol. 66, No. 9, September 2005, 1509-1515.

19. Pollock P.J., Prendergast M., Schumacher J., Bellenger C.R.; Effects of surgery on the acute phase response in clinically normal and diseased horses; *Veterinary Record* 2005, 156, 538-542.
20. Miller M.S., Moritz A., Röcken M., Roth J., Litzke L.-F.; Die Akute Phase Reaktion nach minimalinvasiven Eingriffen beim Pferd; *Pferdeheilkunde*, 19 2003, 6 (November/Dezember), 354-360.
21. Satoh M., Fujinaga T., Okumura M., Hagio M.; Sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for quantitative measurement of serum amyloid A protein in horses; *Am J Vet Res*, Vol 56, No. 10, October 1995, 1286-1291.
22. Hultèn C., Tulamo R.-M., Suominen M.M., Burvall K., Marhaug G., Forsberg M.; A non-competitive chemiluminescence enzyme immunoassay for the equine acute phase protein serum amyloid A (SAA) – a clinically useful inflammatory marker in the horse; *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 68, 1999, 267-281.
23. Wakimoto Y.; Slide reversed passive latex agglutination test, a simple, rapid and practical method for equine serum amyloid A (SAA) protein determination; *Jpn. J. Vet. Res.*, 44 (1), 1996, 43.
24. Jacobsen S., Kjelgaard-Hansen M., Petersen H.H., Jensen A.L.; Evaluation of a commercially available human serum amyloid A (SAA) turbidometric immunoassay for determination of equine SAA concentrations; *The Veterinary Journal*, 172, 2006, 315-319.
25. Moll H.D., Pleyer K.D., Pleasant R.S.; A survey of equine complications; *J.Equine Vet.Sci.*, 15 (12), 1995: 522
26. Mason B.J., Newton J.R., Payne R.J., Pilsworth R.C.; Costs and complications of equine castration: a UK practicebased study comparing “standing nonsutured” and “recumbent sutured” techniques. *Equine vet.J.*, (5) 2005, 468-472.
27. Mills P.C., De Auer, Kramer H., Barry D., JC NG; Effects of inflammation-associated acute phase response on hepatic and renal indices in the horse; *Aust. Vet. J.*, Vol. 76, No. 3, March 1998, 187-193.