

DIAGNOSTIK AF BLÆREBETÆNDELSE OG BETYDNINGEN FOR REPRODUKTIONEN

NOTAT NR. 1823

Der er 30 % større risiko for dødfødte grise hos søer, som har blærebetændelse før faring end hos søer uden blærebetændelse på samme tidspunkt. Dyrkning af bakterier fra urinen er den sikreste metode til at undersøge søer for blærebetændelse i praksis.

INSTITUTION: SEGES SVINEPRODUKTION

FORFATTER: LOLA KATHE TOLSTRUP

UDGIVET: 25. SEPTEMBER 2018

Dyregruppe: Søer

Fagområde: Reproduktion

Dette er et resume af resultaterne fra ph.d.-afhandlingen "Cystitis in sows – prevalence, diagnosis and reproductive effect" af Lola Kathe Tolstrup, udført på Det sundhedsvidenskabelige fakultet, Københavns Universitet.

Sammendrag

I fire besætninger med utilfredsstillende reproduktionsresultater havde 24 % af søerne blærebetændelse på forskellige tidspunkter af reproduktionscyklus. Hvis soen får påvist blærebetændelse i den sidste uge før faring, er der 27 % større risiko for, at soen føder én eller flere dødfødte grise. Den bedste metode til at undersøge for blærebetændelse på levende søer er at dyrke for bakterier i en opsamlet urinprøve, når soen urinerer.

For 30 år siden var blærebetændelse og nyre-bækkenbetændelse med bakterien *Actinobaculum suis* årsag til 10 % af alle dødsfald hos søer. Disse blev smittet af ornen ved løbning, da bakterien findes på ornens forhud. I dag, hvor der bruges kunstig inseminering (KS), er der en meget lille risiko for, at

soen bliver smittet med *Actinobaculum suis*, og der ses ikke længere dødsfald som følge af infektion med denne bakterie. Dette skyldes bl.a. streng kvalitetskontrol i KS-systemet og konservering af sæden med antibiotika.

Der findes ikke en standardmetode til at undersøge søer for blærebetændelse, hvorfor fire forskellige klinisk relevante diagnostiske metoder er blevet undersøgt. Metoderne omfattede en visuel vurdering af urinens gennemsigtighed, urinstix, mikroskopisk vurdering af urinen og urindyrkning.

Urindyrkningen var den metode, der bedst kunne sige noget om omfanget af blærebetændelse i en besætning, mens den visuelle vurdering af urinen fungerede fint som et screenings-værktøj. Urinstix havde derimod meget dårlige resultater.

I fire besætninger blev der taget urinprøver fra 1.266 søer. Urinprøverne blev taget i både løbeafdelingen, drægtighedsstalden og i farestalden, og i gennemsnit havde 24 % af søerne blærebetændelse påvist ved urindyrkning. På 172 af søerne blev der lavet en udvidet klinisk undersøgelse. Det var tydeligt, at søernes almenbefindende ikke var påvirket af blærebetændelse.

Reproduktionsresultater for søer med og uden urinvejsinfektion blev sammenlignet. Konklusionen var, at søer med urinvejsinfektion i ugen op til faring havde større risiko for at få dødfødte grise end søer uden urinvejsinfektion i samme periode. I denne undersøgelse havde urinvejsinfektion ingen betydning for de øvrige reproduktionsresultater. Begge dele er i overensstemmelse med tidligere danske undersøgelser.

Rigelige mængder vand forebygger blærebetændelse, og det er derfor vigtigt at have styr på vandforsyningen i besætningen. Der skal især være fokus på adgangen til drikkevand i drægtighedsstalden, hvor de unge søer og gylte kan blive holdt væk fra drikkeventilerne af ældre højere rangerende søer.

Baggrund

Det overordnede formål med dette studie var at udarbejde forslag til den bedste diagnostiske metode til at teste for blærebetændelse hos søer. Brugen af korrekt diagnostik fremmer korrekt behandling, hvilket også fremmer en optimal anvendelse af antibiotika.

Nødvendigheden af diagnostiske retningslinjer afhæng af, om blærebetændelse er til stede hos danske søer. Derfor var det først og fremmest vigtigt at bestemme problemets omfang; at undersøge om søerne i Danmark har blærebetændelse, og hvilken betydning dette har for produktiviteten.

Undersøgelsen havde derfor disse fire delmål:

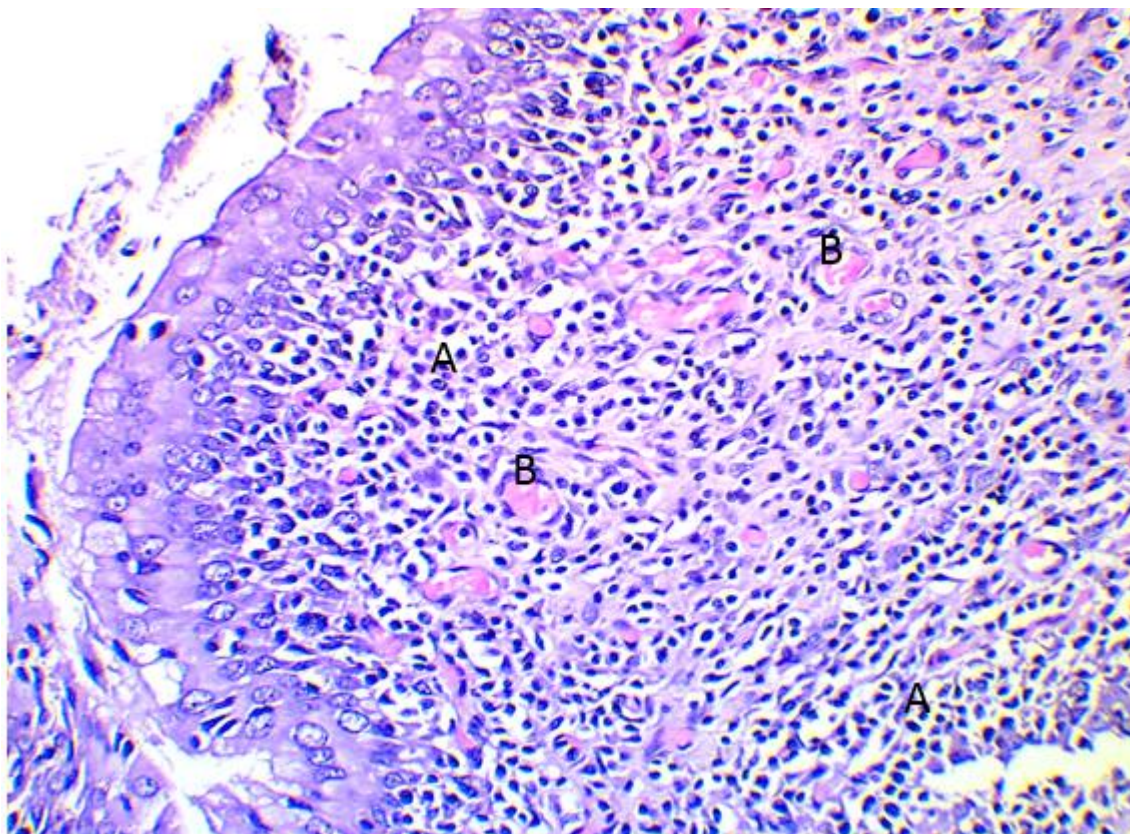
- a) at fastslå forekomsten af blærebetændelse hos udsættersøer;
- b) at evaluere den diagnostiske værdi af fire klinisk relevante diagnostiske procedurer for blærebetændelse hos levende søer;
- c) at fastslå forekomsten af blærebetændelse i urinen hos søer i fire kommercielle so-besætninger, hvor reproduktionsresultaterne ikke var tilfredsstillende;
- d) at analysere sammenhængen mellem blærebetændelse og søernes reproduktionsresultater.

Tidligere studier i både Danmark og i udlandet har vist, at mellem 15 % og 58 % af udsættersøer har blærebetændelse [1, 2], mens det for levende søer blev fundet hos mellem 19 % og 63 % [3-12]. Studierne er dog udført meget forskelligt over en periode på 30 år. Derfor er en direkte sammenligning ikke umiddelbart mulig. Rent diagnostisk har tidligere undersøgelser vist, at urindyrkning er én af de bedste metoder til at påvise blærebetændelse hos søer, men også visuel vurdering af urinens udseende har været brugt med succes. Ved diagnostik af urinvejsinfektion hos mennesker anvendes i høj grad en urinstix, som måler bl.a. pH og koncentration af inflammationsceller i urinen. Disse urinstix har også været undersøgt til brug ved grise men med et meget blandet resultat til følge [5, 12-14].

Blærebetændelsens betydning i forhold til produktiviteten hos søer har været undersøgt tidligere, men disse studier giver ikke et entydigt svar. Dette kan skyldes, at en lang række bakterier kan være årsag til urinvejsinfektion og give vidt forskellige sygdomme. *Actinobaculum suis* kan give blærebetændelse, som spreder sig til nyrerne, og resultere i svære kliniske symptomer og endda dødsfald. Denne bakterie observeres yderst sjældent i dag, og de fleste blærebetændelser skyldes nu *E. coli* eller andre gram negative bakterier fra miljøet, og medfører generelt et mildere forløb – hvis der overhovedet ses symptomer. En undersøgelse har påvist en sammenhæng mellem frekvensen af blærebetændelse og børbetændelse [9], hvilket kan påvirke reproduktionen. Ligeledes er der set en svag sammenhæng mellem bakterier i urinen og færre fravænnede grise [2, 15, 16].

Materiale og metode

Første del af undersøgelsen bestod af en indsamling af blærer fra slagtesøer. På otte adskilte dage over tre måneder blev blæren udtaget på 176 slagtede søer på Danish Crowns so-slagteri i Skærbæk. Forekomsten af blærebetændelse blev bestemt ved mikroskopi af blæreslimhinden. Blærebetændelse blev defineret som fund af ≥ 40 kroniske inflammationsceller (mononukleære celler) pr. mikroskopifelt ved 400x forstørrelse eller ved fund af én eller flere akutte inflammationsceller (neutrofile granulocytter) sammen med ødem og/eller blødning ved undersøgelse af hele vævssnittet (Figur 1).



Figur 1. Eksempel på et snit af blæreslimhinden, hvor der ses øget kardannelse og blødning (A) samt mange inflammationsceller (B).

Blæren blev også vurderet visuelt ved en standard patologisk helhedsvurdering af blæren (Figur 2), og en sterilt udtaget urinprøve blev dyrket aerobt på standard blodagar. Ved urindyrkning blev blærebetændelse defineret som tilstedeværelse af mindst 1.000 bakteriekolonier pr. ml urin (Figur 3). Artbestemmelse af bakterier fra de positive urindyrkninger blev udført med MALDI-TOF-metoden (VITEK® MS, bioMérieux, France). Ud over dyrkning blev urinen testet med urinstix (se Appendiks 1) og ved at lave en mikroskopisk vurdering af urinen. Indikation på blærebetændelse var tilstedeværelsen af intracellulære bakterier eller over to leukocytter per mikroskopifelt ved 200 gange forstørrelse. Endelig blev en subjektiv vurdering af urinens klarhed lavet (klar eller uklar/skyet).



Figur 2. Urinblærer åbnet og foldet ud. Venstre: Blære, der makroskopisk blev vurderet til at vise tegn på blærebetændelse. Der er ekstrem rødme og enkelte steder med blødning. Blærevæggen var ligeledes fortykket. Højre: Normal udseende blære. Meget let rødme, som er blodkar, der ses igennem den tynde normale blærevæg.



Figur 3. Dyrkning af urin på blodagar. Dette viser en dyrkning, hvor der er fundet mere end 100.000 bakteriekolonier pr. ml urin.

Mikroskopi af blærevævet blev opfattet som soens sande sygdomsstatus (Golden standard). Værdien af dyrkning, urinstix, mikroskopi af urinen eller vurdering af urinens klarhed blev sammenlignet med resultatet af den mikroskopiske vurdering af slimhinden. Dette blev gjort ved at beregne de forskellige tests sensitivitet, specificitet og kappa-værdi (Figur 4).



Figur 4. Beskrivelse af testevalueringsparametre.

Anden del af projektet bestod af en tværsnitsundersøgelse, der bestemte forekomsten af blærebetændelse hos levende søer og sammenhængen mellem blærebetændelse og søernes reproduktionsresultater vurderet over tid; fra prøveudtagning til efterfølgende faring. Blærebetændelse blev defineret som en urinprøve, hvori der kunne isoleres mindst 100.000 bakteriekolonier pr. ml urin. Det højere bakterie-tal i denne del af studiet blev valgt pga. metoden for prøveudtagning. På de levende søer blev urinprøven ikke udtaget sterilt, og der var derfor større risiko for forurening med staldbakterier. Derfor skulle grænsen for antal bakterier sættes højere, for at sikre at søerne virkelig havde blærebetændelse.

Projektet blev udført i fire kommercielle so-besætninger, hvor der var set utilfredsstillende reproduktionsresultater uden kendte årsager i mindst et halvt år op til undersøgelsens start. Urinprøver blev taget som midtstråleurin på søer i stalden, når søerne urinerede spontant. Urinprøverne blev indsamlet i de tre staldafsnit: drægtighedsstalden, i farestalden (før faring) og i løbeafdelingen. Som udgangspunkt indgik hver so kun én gang i undersøgelsen, men enkelte søer indgik igennem flere staldafsnit, da besætningerne blev besøgt mellem fem til ti gange over 10-12 uger. De tre staldafsnit afspejler tre forskellige tidspunkter i soens reproduktionscyklus og danner ligeledes grundlaget for hypoteserne, der angiver en sammenhæng mellem blærebetændelse hos soen og ændringer i soens reproduktionsresultater, afhængigt af hvor soen er i sin cyklus, når urinen blev undersøgt. Søernes reproduktionsresultater blev hentet fra besætningens database i Agrosoft® for de søer, som indgik i afprøvningen. Tabel 1 viser de opgjorte reproduktionsresultater. Alle reproduktionsresultater blev indsamlet i tiden, efter at urinprøven blev udtaget. Sammenhængen mellem blærebetændelse blev undersøgt statistisk med multivariable modeller med et signifikansniveau på 95 %, hvor blærebetændelse var den forklarende variabel i hver model, og reproduktionsresultaterne var enkeltvis afhængige variable. Der er i alle modeller korrigeret for besætning og lægnummer. Kuld størrelse samt risiko for omløbning indgik ligeledes i modellerne for henholdsvis drægtighedslængde og fravæning-til-drægtighedsinterval.

Tabel 1. Reproduktionsresultater inkluderet for hvert staldafsnit, hvori der blev taget urinprøver.

Staldafsnit, hvor soen blev testet	Efterfølgende reproduktionsresultater, som blev opgjort
Drægtighedsstalden	<ul style="list-style-type: none">• Faringsprocent• Procent dødfødte ved forestående faring• Drægtighedslængde
Farestalden (prøver taget inden faring)	<ul style="list-style-type: none">• Risiko for omløbning, efterfølgende fravænning• Procent dødfødte ved forestående faring• Interval fra fravænning til drægtighed
Løbeafdelingen	<ul style="list-style-type: none">• Risiko for omløbning• Faringsprocent• Kuldstørrelse• Interval fra fravænning til drægtighed

*Alle parametre relateres til den omhandlende begivenhed, som ligger efter prøveudtagning, f.eks. den efterfølgende løbning eller faring.

Resultater og diskussion

På slagteriet blev der taget urinprøver og indsamlet blærer fra 176 søer. Ud af disse havde 81 (46 % af søerne) blærebetændelse bestemt ved mikroskopi af blærevævet. Den makroskopiske evaluering fandt kun 48 (27 %) af søerne med blærebetændelse. På urinprøverne fra de slagtede søer blev der fundet et højt antal af bakterier i 59 (34 %) af prøverne. Der var en statistisk sikker sammenhæng mellem resultaterne fundet ved de tre forskellige metoder, dog var der en stor numerisk forskel i antallet af søer, som blev diagnosticeret syge. At der bestemmes flere positive blærer ved den mikroskopiske undersøgelse, kan skyldes, at mange af disse er kroniske betændelsesreaktioner, hvor der ikke længere var bakterier til stede.

E. coli blev påvist i 71 % af de positive urindyrkninger. Andre identificerede arter omfattede blandt andre *Staphylococcus* spp. og *Streptococcus* spp. Dette udfald stemmer overens med tidligere undersøgelser, hvor *E. coli* ligeledes var den hyppigst isolerede bakterie ved blærebetændelse.

I slagteriundersøgelsen var der ikke nogen af de testede metoder, som var lige så sikre til at påvise en blærebetændelse som at undersøge blærevævet ved mikroskopi. I praksis er der primært brug for en metode til test for urinvejsinfektion, og som ikke kræver, at soen slagtes først.

Urindyrkning var den overordnet set bedste vurderet ved de tre diagnostiske parametre beskrevet i Figur 4, mens urinstix var den absolut dårligste. Vurdering af urinens klarhed og mikroskopi af urinen lå imellem disse to (Tabel 2). Ofte vil man i praksis søge informationer om omfanget af problemet i en besætning. Her vil en høj kappaværdi være at foretrække, da dette vil vise flest korrekte syge og raske dyr på samme tid. Urindyrkning er derfor den bedste metode til at komme så tæt på den rigtige forekomst (i forhold til histologi) i besætningen som muligt.

Tabel 2. Resultat af diagnostisk test evaluering.

Test	Sensitivitet	Specificitet	Kappa
Vurdering af urinens klarhed	0,78	0,62	0,39
Urinstix	0,41	0,71	0,12
Mikroskopi af urinen	0,63	0,84	0,47
Urindyrkning	0,64	0,93	0,58

Dog vil vurderingen af urinens klarhed være et godt screeningsværktøj til at undersøge, om der overhovedet er blærebetændelse til stede i besætningen, da der ses en høj sensitivitet. Men der vil pga. den (forholdsvis) lave specificitet være risiko for mange falsk positive, og det vil derfor være nødvendigt at følge op med urindyrkning, hvis der ses uklare urinprøver. Urinstix kan ikke anbefales til brug i praksis, og mikroskopi af urinen kræver uddannelse af personale eller indsendelse til et laboratorium. Urindyrkning kan nemt laves i dyrlægepraksis og kræver ikke på samme måde specielle kompetencer.

I de fire kommercielle so-besætninger i projektets anden del blev der taget 1.267 urinprøver fra 1.127 søer og polte. Hvis der ved dyrkning blev fundet mere end 100.000 bakterier pr. ml urin, blev soen klassificeret til at have blærebetændelse. På grund af manglende kobling til Agrosoft®-registrering blev 1.135 prøver fra 1.009 søer medtaget ved beregningerne af betydningen af at soen havde blærebetændelse.

Hos de levende søer i de fire besætninger var forekomsten af blærebetændelse 26,3 %. Tallet varierede mellem besætningerne med forekomster fra 21 % til 30 %. Søer i drægtighedsstalden havde en statistisk sikker højere forekomst af blærebetændelse i forhold til søer i farestalden og løbeafdelingen.

Der blev fundet en statistisk sikker sammenhæng mellem blærebetændelse hos søer i ugen op til faring og en højere andel af dødfødte grise i det følgende kuld ($p = 0,02$, $OR = 1,27 [1,04;1,54]$). Det vil sige, at har soen blærebetændelse op til faring, har den 27 % større risiko for at få dødfødte end en so uden blærebetændelse op til faring. Til dette skal nævnes, at der ikke blev registreret eventuelle andre sygdomme hos soen i dette projekt, så der kunne ikke tages højde for tilstedeværelse af andre sygdomsmæssige årsager til en højere andel af dødfødte.

Blærebetændelse havde ingen statistisk sikker sammenhæng til de øvrige testede reproduktionsresultater. De numeriske forskelle for de forskellige reproduktionsresultater kan ses i Tabel 3.

Tabel 3. Numeriske forskelle for de undersøgte reproduktionsproblemer mellem grupper af søer med og uden blærebetændelse, opdelt i staldafsnit.

Reproduktionsparameter	Blærebetændelse	
	Ja	Nej
Drægtighedsstald		
Antal søer (total 247)	79	168
Faringsprocent	95	88
Procent dødfødte	10	8
Drægtighedslængde (dage)	116,9	116,8
Farestald		
Antal søer (total 401)	101	300
Omløberprocent	7	5
Procent dødfødte	9	7
Fravæning-til-drægtighedsinterval (dage)	7,9	7,0
Løbeafdeling		
Antal søer (total 486)	119	367
Omløberprocent	7	8
Faringsprocent	100	98
Kuldstørrelse	18,3	18,3
Fravæning-til-drægtighedsinterval (dage)	6,8	8,5

Konklusion

I praksis er urindyrkning den bedste metode til at undersøge søer for blærebetændelse. Visuel vurdering af urinens klarhed kan anvendes som indledede screening af en besætning men bør ikke danne grundlag for eventuelle behandlinger med antibiotika. For en mere dybdegående besætningsdiagnostik anbefales histopatologi på slagtede og/eller døde søer.

Hvis soen får påvist blærebetændelse ved urindyrkning i den sidste uge før faring, er der 27 % større risiko for, at soen føder én eller flere dødfødte grise end for søer uden blærebetændelse på samme tidspunkt. Rigelige mængder vand forebygger blærebetændelse, og det er derfor vigtigt at have styr på vandforsyningen i besætningen.

Referencer

- [1] Vopelius-Feldt, A.v., *Results of physical and clinical examinations of swine urine. A contribution to cystitis diagnosis.* 1984.
- [2] Thorup, F., *Betydningen af blærebetændelse for søernes reproduktion.* 1994, Videncenter for svineproduktion.
- [3] Thorup, F., *Antibiotikabehandling omkring løbning i besætninger med lav kuldstørrelse.* 1990, Videncenter for svineproduktion.
- [4] Wegmann, G., *Bacteriological and pathological studies on slaughtered sows with and without reproductive disorders, with special reference to urinary tract infections.* Bacteriological and pathological studies on slaughtered sows with and without reproductive disorders, with special reference to urinary tract infections., 1993.
- [5] Christensen, G., et al., *Diagnostik af urinblærebetændelse hos slagtesøer.* Dansk Veterinær Tidsskrift, 1995. 78: p. 7-11.
- [6] Christensen, G., *Udvidet slagtedyrsdiagnostik paa udsættersøer (USK-repro) 1.* Dansk Veterinærtidsskrift, 1997. 80: p. 811-819.
- [7] Christensen, G. and K. Vestergaard, *Slagtefund fra udvidet diagnostik (USK) på udsættersøer fra 10 sobesætninger.* 2004, Meddelelse.
- [8] Spillane, P., *Cystitis and Endometritis in a 1000 Sow Unit (From PVS Meeting, November 1998).* PIG JOURNAL, 1999. 44: p. 162-182.
- [9] Biksi, I., et al., *Association between endometritis and urocystitis in culled sows.* Acta veterinaria Hungarica, 2002. 50(4): p. 413-423.
- [10] Kjelvik, O., K. Karlberg, and P. Hofmo, *Urinveislidelser hos purker med hovedvekt på cystitter.* NORSK VETERINÆRTIDSSKRIFT, 2002. 114(2): p. 204-208.
- [11] Schnurrbusch, U., M. Röpke, and A. Lindner, *Results of diagnostic examination of the genital organs of infertile sows in the years 2005-2007.* Praktische Tierarzt, 2009. 90(3): p. 244-255.
- [12] Bellino, C., et al., *Urinary tract infections in sows in Italy: accuracy of urinalysis and urine culture against histological findings.* Veterinary Record, 2013. 172(7): p. 183-183.
- [13] Fairbrother, J.M. and C.L. Gyles, *Escherichia coli infections,* in *Diseases of Swine,* B.E. Strwa, et al., Editors. 2006, Blackwell Publishing: Iowa, USA.
- [14] Mazutti, K., et al., *Evaluation of the reagent test strips and microscopic examination of urine in the diagnosis of urinary tract infection in sows.* Pesquisa Veterinária Brasileira, 2013. 33(9): p. 1103-1108.
- [15] Akkermans, J. and W. Pompers. *The significance of a bacteriuria with reference to disturbances in fertility.* in *INTERNATIONAL PIG VETERINARY SOCIETY CONGRESS.* 1980.
- [16] Petersen, B., *Methods of early recognition of puerperal and fertility disorders in the sow.* Livestock Production Science, 1983. 10(3): p. 253-264.

//CSK//

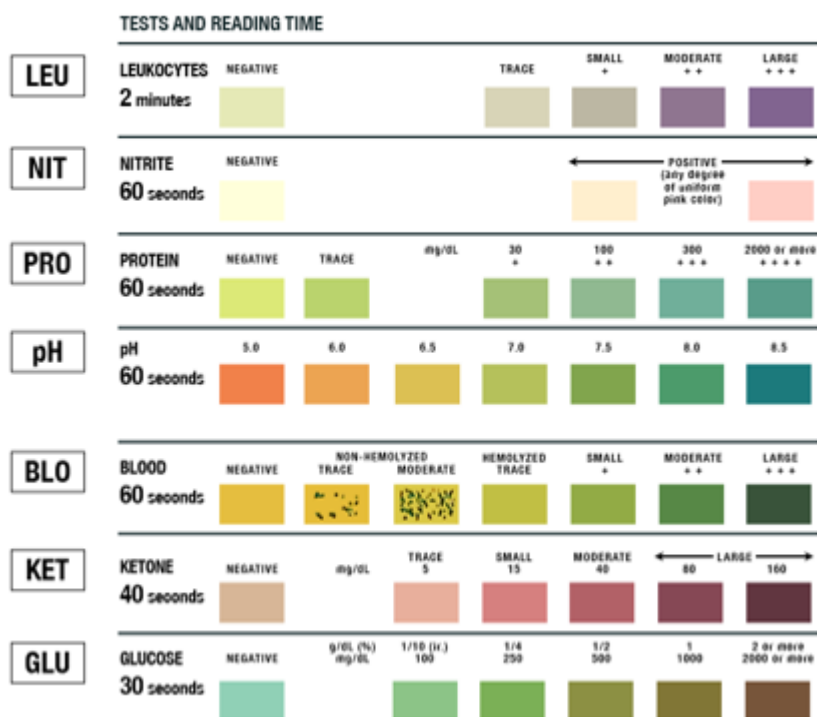
Appendiks 1

Alle urinprøver fra de slagtede søer blev testet med urinstix (Siemens Multistix 7) straks efter udtagning og vurderet manuelt via aflæsning af medfølgende farvekoder (Figur 5). De syv parametre samt måleenhederne er beskrevet i tabellen herunder:

Tabel 4. Parametre vurderet med Siemens Multistix 7 urinstix.

Parameter	Måleenhed	
	Negativ værdi	Positiv værdi
Leukocytter	Negativ	Spor af - 3
Nitrit	Negativ	Positiv
Protein	Negativ – Spor af	1 - 4
pH	5 - 8,5*	
Blod	Negativ – Spor af	1 - 3
Ketonstof	Negativ	Spor af - 4
Glukose	Negativ	1 - 4

*pH blev ikke vurderet som negativ/positiv men blot angivet som numerisk værdi.



Figur 5. Farveskema til aflæsning af urinstix.



Tlf.: 33 39 45 00

svineproduktion@seges.dk

Ophavsretten tilhører SEGES. Informationerne fra denne hjemmeside må anvendes i anden sammenhæng med kildeangivelse.

Ansvar: Informationerne på denne side er af generel karakter og søger ikke at løse individuelle eller konkrete rådgivningsbehov.

SEGES er således i intet tilfælde ansvarlig for tab, direkte såvel som indirekte, som brugere måtte lide ved at anvende de indlagte informationer.