

Kyynpurema koiralla. Kirjallisuuskatsaus ja Yliopistollisen Eläinsairaalan
potilasaineistoa vuosilta 2007 – 2008.

Maria Joutsemo
Eläinlääketieteen lisensiaatin tutkielma
Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto
Eläinlääketieteellinen tiedekunta
Helsingin yliopisto 2011



Tiedekunta - Fakultet – Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto - Avdelning – Department Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto	
Tekijä - Författare – Author Maria Joutsemo			
Työn nimi - Arbetets titel – Title Kynnpurema koiralla. Kirjallisuuskatsaus ja Yliopistollisen Eläinsairaalan potilasaineistoa vuosilta 2007-2008.			
Oppiaine - Läroämne – Subject Farmakologia ja toksikologia			
Työn laji - Arbetets art – Level Lisensiaatin tutkielma	Aika - Datum – Month and year 11/2011	Sivumäärä - Sidoantal – Number of pages 28	
Tiivistelmä - Referat – Abstract			
<p>Kyykkäärme (<i>Vipera berus</i>) on Suomen ainoa myrkkyykkäärme, ja sitä esiintyy lähes koko maassa Pohjois-Lappia lukuun ottamatta. Kyy on yleensä helposti tunnistettavissa selän tummasta sahalaitakuviosta. Käärme ei ole perusluonteeltaan hyökkäävä, vaan pyrkii ensisijaisesti pakenemaan. Koira kuitenkin pääsee monesti yllättämään kyyyn ennen kuin käärme ehtii paeta, jolloin se puolustautuessaan saattaa purra rajusti. Kaikki puremat eivät sisällä myrkyä, vaan noin kolmasosa puremista on ns. kuivapuremia. Kynnpuremia raportoidaan eniten maalisi- ja lokakuun välisenä aikana.</p> <p>Kynnpuremasta aiheutuvat oireet ovat koiralla vaihtelevia, ja eläimen voinnin kehittymisen ennustaminen ensioireiden perusteella on vaikeaa. Oireet vaihtelevat paikallisesta turvotuksesta henkeä uhkaavaan monielinvaurioon. Koiralla kuolleisuuden on raportoitu olevan 3,5 – 4 %. Kynnpureman koostumusta ei vielä tarkalleen tunneta, mutta sen pääkomponentin muodostavat suurimolekyyliset proteiinit ja polypeptidit, joista osalla on entsyymaattista aktiivisuutta. Lisäksi osalla myrkyä koostuu muun muassa suoraan toksista vaikutusta kohdekudokseen, esimerkiksi munuaisiin. Keskeisintä kynnpureman patofysiologiassa on myrkyä koostuvan sytotoksisen komponentin ja proteolyyttisten entsyymien aiheuttama verisuonten endoteelivaurio, jonka seurauksena suonet alkavat vuotaa. Kehittyvä voimakas kudosturvotus on kynnpureman tyypillisin oire, ja se ilmaantuu aina kahden tunnin sisällä puremasta, mikäli purema on sisältänyt myrkyä. Nesteiden siirtyminen verisuoniston ulkopuolelle johtaa nopeasti hypovolemiaan ja shokkiin. Tärkeiden sisäelinten verenkierto heikkenee, jolloin solut kärsivät hapen ja ravinteiden puutteesta. Myrkyä stimuloi myös sytokiinin tuotantoa ja vapautumista elimistöstä. Näiden farmakologisesti aktiivisten aineiden vapautuminen pahentaa systeemioreita, aiheuttaa lihasspasmeja ja on pääasiassa kynnpuremasta aiheutuvan voimakkaan kivun taustalla. Kynnpureman sisältämät vieraat proteiinit voivat aiheuttaa myös anafylaktisen reaktion.</p> <p>Tutkimusosan aineisto koostuu 12 koirasta, joita hoidettiin kynnpureman takia Yliopistollisen Eläinsairaalan teho-osastolla vuosina 2007 – 2008. Koirista 10 toipui kotiutuskuntoon ja kaksi jouduttiin lopettamaan komplikaatioiden takia. Tutkimuksessa tarkasteltiin potilaiden virtsa- ja seeruminäytteistä määritettyjä munuaisten toimintaa kuvaavia laboratorioarvoja ja verrattiin lopetettujen koirien arvoja selvinneiden koirien vastaaviin. Tarkoituksena oli selvittää, onko selvinneiden ja lopetettujen välillä havaittavissa eroja, ja että onko tiettyjen laboratoriomääritysten perusteella mahdollista sanoa jotakin potilaan selviytymisennusteesta.</p> <p>Tuloksissa todettiin eroja selvinneiden ja lopetettujen koirien välillä. Virtsasta mitatut munuaisten solutuhoja kuvaavat entsyymiaktiivisuudet (AFOS/C ja GGT/C) sekä virtsan proteiinit kreatiniiniin suhteutettuna olivat lopetetuilla selvästi korkeammat kuin selvinneillä koirilla. Myös seeruminäytteissä todettiin eroja. Tulosten perusteella vaikuttaakin siltä, että lopetetuilla koirilla vauriot munuaisissa olivat pahemmat kuin selvinneillä koirilla. Tutkimuksen aineisto oli kuitenkin niin pieni, että tuloksia voidaan pitää ainoastaan suuntaa antavina.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords kyykkäärme, <i>Vipera berus</i> , kynnpurema, koira, munuaisvaurio			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Viikin kampuskirjasto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) – Instruktör och ledare – Director and Supervisor(s) prof. Outi Vainio ja ELT Marja Raekallio			

SISÄLLYSLUETTELO

1 JOHDANTO	1
2 KIRJALLISUUSKATSAUS.....	2
2.1 Kyykäärme – <i>Vipera berus</i>	2
2.2 Kyynpurema koiralla	3
2.3 Kyyn myrkky	4
2.4 Kyynpurema - Myrkytyksen patofysiologia.....	6
2.4.1 Yleisoireet	7
2.4.2 Puremakohta ja paikalliset oireet.....	7
2.4.3 Veren hyytymisjärjestelmä ja hematologiset muutokset	8
2.4.5 Munuaiset.....	9
2.4.6 Muutokset virtsassa	12
2.4.7 Sydänvaikutukset.....	13
2.4.8 Hengitystiet	15
2.4.9 Ruuansulatuskanava.....	15
2.4.10 Hermosto-oireet.....	16
2.4.11 Maksa	16
3 AINEISTO JA MENETELMÄT.....	17
4 TULOKSET	17
4.1 Kliiniset oireet	18
4.2 Laboratoriolöydökset	19
5 POHDINTA	20
6 KIRJALLISUUSLUETTELO	24

1 JOHDANTO

Vuosittain moni koira Suomessa joutuu maamme ainoan myrkkykäärmeen, kyyne (*Vipera berus*), puremaksi. Kyynepuremasta seuraavat oireet vaihtelevat lievästä paikallisesta purema-alueen turvotuksesta henkeä uhkaavaan monielinvaurioon. Keskeisintä kyynepureman patofysiologiassa on kyynepureman aiheuttama verisuonten endoteelivaurio, jonka seurauksena suonet alkavat vuotaa. Kehittyvä hypovolemia ja hypotensio johtavat sisäelinten vähentyneeseen perfuusion, jolloin solut kärsivät hapen ja ravinteiden puutteesta. Munuaiset ovat erityisen herkkä elin, koska niiden verenkierto on normaalitilanteessa hyvin tehokasta.

Kirjallisuudesta löytyy vain hyvin vähän viitteitä, jotka käsittelevät koira ja *V. berusta*. *Vipera*-suvun muista lajeista tietoa löytyy jonkin verran enemmän, joten käsittelem kirjallisuuskatsauksessani hieman myös näitä. *Vipera*-suvun käärmeillä myrkyne vaikutusmekanismit ovat pääpiirteissään samanlaisia. Ihmiseen kohdistuneita kyynepuremia käsitteleviä kirjallisuusviitteitä on huomattavasti enemmän. Tästä johtuen monet tässä tutkielmassa esitellyt tiedot koskevat lähinnä kyynepuremaa ihmisellä, mutta ovat pääsääntöisesti hyvin sovellettavissa myös koiraan.

Tämä tutkielma koostuu kirjallisuuskatsauksesta ja lyhyestä tutkimusosasta. Kirjallisuuskatsauksessa käsitellään kyynepureman patofysiologisia vaikutuksia sekä ihmisellä että koiralla. Kyynepuremasta seuraavat oireet ja ennuste vaihtelevat suuresti, ja tarkoituksena oli selvittää, mistä kyynepureman aiheuttamat oireet johtuvat. Kirjallisuuskatsauksen lisäksi tutkielmassa on tutkimusosa, jossa tarkastellaan Yliopistollisen Eläinsairaalan teho-osastolla kyynepureman takia hoidettujen koirapotilaiden seerumi- ja virtsanäytearvoja. Osa koirista toipui kotiutuskuntoon, kun taas osa jouduttiin lopettamaan. Tutkimuksen tarkoituksena oli verrata lopetettujen potilaiden laboratorioarvoja selvinneiden koirien arvoihin ja katsoa, onko niiden välillä havaittavissa selkeää eroa. Tavoitteena olikin selvittää, onko arvojen perusteella mahdollista päätellä jotakin eläimen selviytymisennusteesta. Yliopistollisen

Eläinsairaalan teho-osastolla hoidetaan vuosittain kymmeniä kyynpuremapotilaita. Kyynpuremia esiintyy maaliskuusta lokakuuhun, mutta suurin osa tapauksista sattuu lämpimille kesäkuukausille. Vaikka valtaosa purematapauksista ajoittuukin edellä mainittuihin ajankohtiin, kyynpuremia voi esiintyä myös talviaikaan.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Kyykäärme – *Vipera berus*

Maapallon noin 2 700 käärmelajista vain 27 tavataan Euroopan alueella, ja näistä noin kolmasosa on myrkyllisiä (Arnold & Burton 1981). Myrkkykäärmeiden taksonominen luokittelu on varsin häilyvä, mutta ne voidaan pääsääntöisesti jakaa kahteen heimoon, jotka ovat *Elapidae* ja *Viperidae* (Mehrtens 1987). Heimot jakautuvat useisiin alaheimoihin ja nämä edelleen sukuihin. Euroopan alueella tavattavat varsinaiset myrkkykäärmeet ovat kaikki *Viperinae*-alaheimoon kuuluvan *Vipera*-suvun edustajia (Arnold & Burton 1981). Laajin levinneisyysalue on Suomessakin elävällä kykkäärmeellä (*V. berus*). Kykkäärme on Suomen ainoa myrkyllinen käärme, ja sitä tavataan koko maassa Pohjois-Lappia lukuun ottamatta (Arnold & Burton 1981, Haikka ym. 2003).

Kyyn väritys vaihtelee huomattavasti, mutta yleensä laji on helposti tunnistettavissa selän tummasta sahalaitakuviosta. Väriltään kyy voi olla harmaa, sinertävä, ruskea tai musta. Harmaat ja sinertävät ovat yleensä koiraita, ruskeat naaraita. Ruskean sävy vaihtelee kellertävän- ja vihertävänruskeasta punaruskeaan. Mustat kyyt ovat harvinaisempia, ja näillä yksilöillä selän sahalaitakuviokaan ei erotu. Rantakäärmeelle tyypillisiä keltaisia korvaläiskiä kyyllä ei ole, ja lajit pystyy lähempää tarkasteltuna erottamaan myös pään ja silmäterän muodosta. Kyyn pää on litteä ja kolmiomainen, rantakäärmeen pää on pyöreä. Lisäksi kyyn pupilli on pystysuuntainen ellipsi, kun taas rantakäärmeellä se on pyöreä. Myös pään suomissa on eroja. Kykkäärme on aikuisena pituudeltaan keskimäärin 0,6 m, mutta voi joskus kasvaa jopa metrin mittaiseksi. Kyyt

viihtyvät parhaiten kuivilla avopaikoilla, risukoissa, mäenrinteillä, pelloilla, vesistöjen rannoilla ja kivikoissa. Lisäksi ne ovat hyviä uimareita. Joka toinen kevät naaras synnyttää eläviä poikasia, jotka kykenevät heti erittämään myrkkyä. Kyykäärme ei ole perusluonteeltaan hyökkäävä, vaan pyrkii yleensä pakenemaan. Häirittäessä ja erityisesti ahdisteltaessa kyy kuitenkin puolustautuu ja puree rajusti (Arnold & Burton 1981, Petite 2005). Puremia raportoidaan eniten maaliskuu - lokakuussa, ja suurin osa niistä tapahtuu lämpimien kesäkuukausien aikana. Kyympurema talviaikaan on myös mahdollinen, vaikka yleensä käärmeet horrostavatkin talvisin.

2.2 Kyympurema koiralla

Koirat joutuvat kyympuremiksi verrattain usein tutkiessaan maata ja liikkueessaan muuten vain varomattomasti. Koirat eivät myöskään välttämättä osaa varoa kyytä, vaan menevät helposti liian lähelle käärmettä tekemään tuttavuutta, jolloin kyy kokee olonsa ahdistetuksi ja puree. Suurin osa kyympuremista sattuu koiran ollessa ulkoilemassa ja tutkimassa ympäristöä samaan aikaan kun kyy on paistattelemassa päivää. Useimmiten koira pääsee yllättämään kyyä ennen kuin käärme ehtii paeta. Tavallisimmin kyy puree koiraan pään alueelle, joko kuonoon tai huuliin. Etutassut ovat myös varsin tavallinen kohde, mutta purema voi osua myös takatassuun. Lisäksi kyympuremia tavataan koiralla kielessä, kaulassa, rinnassa sekä mahan alla (Kängström 1989).

Pureman sijainnilla on merkitystä oireiden kehittymisen ja ennusteen kannalta (Kängström 1989). Kyympureman aiheuttamiin oireisiin menehtyneistä koirista suurinta osaa oli purtu raajaan. Suurinta osaa artikkelin aineiston koirista oli purtu kuonon alueelle, mutta yksikään näistä koirista ei menehtynyt. Raajan ääriosissa pehmytkudosta on hyvin vähän, ja verisuonet ovat lähellä pintaa (Aroch ym. 2004). Pureman osuessa raajan ääriosiin myrkky leviää nopeammin ja suurempina pitoisuuksina systeemiseen verenkiertoon, mistä seurauksena voi olla vakaviakin yleisoireita (Kängström 1989, Aroch ym. 2004, Segev ym. 2004). Purema kuonon alueelle tai kieleen ja tästä seuraava turvotus voi haitata koiran ruumiinlämmön

säätöä läähättämällä (Campbell 2000). Lisäksi turvotus voi haitata koiran syömistä ja juomista, sekä pahimmassa tapauksessa koiran hengitys voi vaikeutua.

2.3 Kyyn myrkky

Kaikilla *Viperinae*-alaheimoon kuuluvilla käärmeillä on tunnusomainen myrkkyyelin, joka on selvästi kehittyneempi kuin useimmilla muilla käärmyryhmillä (Arnold & Burton 1981). Käärmeen suussa on myrkyn tuottamiseen erikoistuneet ulkoeritteiset rauhaset, jotka tuottavat kullekin käärmelajille tyypillistä myrkkyyä. Kummastakin myrkkyrauhasta johtaa tiehyt suoraan pitkän, ontton myrkkyhampaan tyveen. Kun käärme iskee, hampaat uppoutuvat saaliiseen ja myrkky ruiskuaa ulos myrkkyhampaan kärjestä. Myrkkyhampaat ovat liikkuvat, ja käytössä ollessaan ne ovat lähes kohtisuorassa asennossa yläleukaan nähden, mutta lepotilassa hampaat ovat suulakea vasten tyveltään taaksepäin taittuneina (Arnold & Burton 1981).

Kyy ruiskuttaa myrkyn pureman yhteydessä tavallisesti ihon sisään tai sen alle 2-3 mm:n syvyyteen. Lihakseen tai suoraan verisuoneen purema osuu harvemmin (Persson & Irestedt 1981). Myrkkyyannoksen on arvioitu olevan 10 - 18 mg (Myrkytystietokeskus 2003), mutta annos vaihtelee suuresti riippuen esimerkiksi käärmeen koosta, pureman tehosta ja siitä, kuinka paljon myrkkyyä myrkkyrauhassa puremahetkellä on. Metsästäessään kyy vapauttaa suurempia myrkkymääriä kuin puolustautuessaan (Anlén 2008). Annos voi olla myös huomattavasti edellä mainittua pienempi varsinkin silloin, jos ainoastaan toinen myrkkyyhammas osuu uhriin. Kaikki puremat eivät johda myrkyn injektioon, vaan ns. kuivapuremiakin esiintyy. Kirjallisuuden mukaan 8 - 30 prosenttia kaikista kyynpuremista on kuivapuremia (Persson & Karlson-Stiber 1995, Reading 1996, Campbell & Chapman 2000, Anlén 2008). Puremakohdasta myrkky leviää ensisijaisesti soluvälitilassa myrkyn entsyymien pilkkoessa solujen välisiä liitoksia. Paikallisten lymfakapillaarien kautta myrkky etenee imusuonistoon, josta se lopulta päätyy systeemiseen verenkiertoon (Myrkytystietokeskus 2003). Lihaskäytisyys tehostaa myrkyn leviämistä purema-alueelta, ja raajaan osuneesta

puremasta myrkky leviää tehokkaasti raajan liikkeen vaikutuksesta. Terveen ihon läpi myrkky ei imeydy (Persson & Karlson-Stiber 1995).

Vipera beruksen myrkyn koostumusta ei vielä täysin tunneta. Myrkky on kellertävää nestettä, jonka pääkomponentin muodostavat suurimolekyyliset proteiinit ja polypeptidit. Osalla proteiineista on entsyymaattista aktiivisuutta, kun taas osa ilmeisesti vaikuttaa suoraan toksisesti kohdekudokseen. Kyn myrkyllä on tutkimusten mukaan todettu olevan ainakin proteolyyttistä, fibrinolyyttistä sekä fosfolipaasi A₂ -aktiivisuutta (Calderón ym. 1993). *Viperinae*-alaheimoon kuuluvien käärmeiden myrkyssä on todettu metalloproteaaseja, jotka proteolyttisellä aktiivisuudellaan voivat aiheuttaa soluvaurioita ja rikkoa solujen välisiä liitoksia. Tämän lisäksi metalloproteaasien on todettu indusoivan apoptoosia verisuonten endoteelisoluissa (Sitprijja 2006). Proteolyttiset entsyymit vaurioittavat verisuonten endoteelia ja saavat aikaan hemorraagisen eli verenvuotoisen turvotuksen kehittymisen (Kängström 1989, Anlén 2008). Fosfolipaasi A₂:lla on sytotoksista, anticoagulanttista sekä neurotoksista vaikutusta. Myrkyn hyaluronidaasi saa aikaan kudostuhoa purema-alueella ja edesauttaa myrkyn leviämistä (Kängström 1989, Anlén 2008). Myrkyn aiheuttama kudostuho, turvotus, verenvuoto ja myonekroosi on merkittävää, ja ilmeisesti sen aikaansaavat lähinnä hemorraagiset toksiinit, myotoksiinit ja turvotusta indusoivat toksiinit (Calderón ym. 1993, Lomonte 1994). Kyn myrkyistä on osoitettu verenvuototaipumuksesta vastaava hemorraaginen proteiini, sinkkiä sisältävä metalloproteaasi, jolla on todettu olevan myös proteolyttistä aktiivisuutta; hiirillä suoritettussa kokeessa se pilkkoi kaseiinia ja fibrinogeeniä (Calderón ym. 1993).

Myrkyn koostumus lajin sisällä saattaa vaihdella alueittain, mutta toisaalta myös saman alueen käärmeillä myrkyn koostumus eri yksilöiden välillä voi vaihdella. Myrkyn koostumuksessa on lisäksi todettu jonkinlaista vuodenaikaisvaihtelua. Myrkyn koostumus vaihtelee myös kyn iän sekä käärmeen käyttämän ravinnon mukaan (Reading 1996, Ettanen & Vuori 1997, Anlén 2008). Kynpuremasta seuraavat myrkytysoireet saattavatkin olla hyvin vaihtelevia, ja myös ennalta arvaamattomia oireita voi ilmetä.

2.4 Kyynpurema - Myrkytyksen patofysiologiaa

Ihmisellä myrkky on osoitettavissa verenkierrossa noin 30 minuutin kuluttua puremasta, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan parin tunnin kuluessa. Myrkkypitoisuus alkaa vähentyä hitaasti seuraavan kahden vuorokauden aikana. Joissakin tapauksissa myrkkyä on osoitettavissa veressä vielä viikkojenkin kuluttua (Audebert ym. 1994, Persson & Karlson-Stiber 1995). Toksiinit ovat molekyylikooltaan erilaisia proteiiniyhdisteitä, mikä yhdessä kudokseen kehittyvän turvotuksen kanssa selittää myrkyntä farmakokinetiikan, eli sen, miten myrkky kulkeutuu elimistössä. Pienimolekyyliset aineet leviävät nopeimmin, suurimolekyylisiä aineita voi puremakohdassa olla vielä parin vuorokauden jälkeenkin, joten aktiivisen myrkyntä vapautuminen vielä päivien kuluttua puremasta on mahdollista (Sjostrom ym. 1995, Myrkytystietokeskus 2003).

Kyynpureman patofysiologiassa keskeisintä on myrkyntä sytotoksisen komponentin ja proteolyyttisten entsyymien aiheuttama verisuonten endoteelivaurio, jonka seurauksena suonet alkavat vuotaa. Seurauksena on plasman ja verisolujen ekstravasaatio eli purkautuminen verisuonten ulkopuolelle, mikä johtaa turvotuksen kehittymiseen. Nesteiden siirtyminen verisuoniston ulkopuolelle johtaa nopeasti hypovolemiaan ja shokkiin. Hypovolemia ja paikallinen turvotus ovat siis seurausta kohonneesta systeemisestä permeabiliteetista. Myrkky stimuloi myös sytokiinien tuotantoa elimistössä (Berger Lervik ym. 2010). Myrkyntä entsyymit vapauttavat kudoksista farmakologisesti aktiivisia aineita, kuten histamiinia, bradykiniinia, serotoniinia ja prostaglandiineita, jotka lisäävät verisuonten läpäisevyyttä, aiheuttavat vasodilataatiota ja pahentavat systeemioireita. Lisäksi nämä elimistöä vapautuvat aineet aiheuttavat lihasspasmeja ja ovat pääasiallisesti kyynpuremasta aiheutuvan voimakkaan kivun taustalla (Kängström 1989, Campbell & Chapman 2000, Reimers ym. 2000, Anlén 2008). Nopeasti kehittyvien yleisöireiden ja shokin syynä voi olla myös anafylaktinen reaktio myrkyntä sisältämille vieraille proteiineille (Ettanen & Vuori 1997, Reimers ym. 2000, Segev ym. 2004). Nopeasti pureman jälkeen kehittyvien öireiden perusteella on vaikea ennustaa eläimen tilan kehittymistä jatkossa. Varhaisessa

vaiheessa on siis mahdotonta sanoa, pahenevatko oireet jopa kuolemaan johtaviksi. Koiralla kuolleisuuden on raportoitu olevan 3,5 – 4 % (Kängström 1989, Aroch & Harrus 1999, Berger Lervik ym. 2010). Ihmisillä kyynpuremasta aiheutuneiden äkkikuolemien on todettu useimmiten liittyneen anafylaktiseen shokkiin (Segev ym. 2008).

2.4.1 Yleisoireet

Varsinaisia kyynpureman aiheuttamia yleisoireita koiralla ovat mm. shokki, voimakas turvotus purema-alueella, vaaleat limakalvot, dehydraatio, oksentelu, ripuli ja kuolaaminen. Koira on usein hyvin kivulias kyynpureman jälkeen, ja mielentila voi vaihdella voimakkaasta levottomuudesta apaattisuuteen ja letargiaan. Koira saattaa myös vapista. Vaaleat limakalvot ovat usein merkinä shokkitilasta ja toisaalta myös kehittyvästä anemiasta. Pistemäistä verenvuotoa limakalvoilla on raportoitu koirilla, joita kyy on purrut suuhun (Segev ym. 2008). Jos kyy on purrut jalkaan, on tavallista, että koira ontuu kyseistä raajaansa. Ruumiinlämpö voi poiketa normaalista; koiralla saattaa esiintyä kuumetta, mutta myös alilämpöisyys on mahdollista. Tavallisin koirilla havaittu pitkään jatkuva oire on innottomuus ja rasituksen sietokyvyn lasku (Kängström 1989).

2.4.2 Puremakohta ja paikalliset oireet

Kyyn myrkkyhampaista jää ihoon kaksi 3-4 mm:n etäisyydellä toisistaan olevaa pientä neulanpistomaista reikää, joista usein tihkuu verta ja kudostenestettä. Puremajälkiä ei kuitenkaan läheskään aina pystytä havaitsemaan (Kängström 1989, Ettanen & Vuori 1997). Puremakohtaan ilmestyy aluksi paikallinen verenpurkaumista aiheutuva mustelmainen värinmuutos ja turvotus. Paikallinen kivulias turvotus ilmaantuu puremakohtaan yleensä minuuttien kuluessa, mutta se saattaa kehittyä myös viiveellä. Turvotus ilmaantuu kuitenkin aina kahden tunnin kuluessa (Reading 1996). Jos paikallista turvotusta ei ole havaittavissa kahden tunnin kuluttua kyyn puremasta, on hyvin epätodennäköistä että kyy on ruiskuttanut myrkkyä pureman yhteydessä lainkaan (Campbell 2000, Karlson-Stiber ym. 2006). Turvotus leviää puremakohdasta

laajemmalle alueelle, ja koiralla turvotuksen on todettu saavuttavan maksiminsa noin kahden vuorokauden kuluessa (Kängström 1989). Jos kyy on purrut koiraa kuonoon, huulet turpoavat tavallisesti voimakkaasti, ja turvotus saattaa levitä silmien väliin asti. Myöhemmin turvotus valahtaa leuan alle ja kaulalle, ja joskus myös mahan alla todetaan voimakasta turvotusta (Kängström 1989). Etutassuun osuneesta puremasta turvotus leviää raajaa ylöspäin kainaloon ja mahdollisesti mahan alle, takajalassa vastaavasti kintereeseen ja jopa polveen asti. Turvotuksen kesto on riippuvainen ruiskutetun myrkyt määräst (Calderón ym. 1993), ja sen on todettu ihmisellä kestävän pahimmillaan jopa viikkoja (Ettanen & Vuori 1997). Ihmisellä nopeasti pureman jälkeen kehittyvän laaja-alaisen turvotuksen on todettu viittaavan vakavaan myrkytykseen (Grönlund ym. 2003). Kyyntymyrkyt sytolyttinen ja hemolyttinen aktiivisuus aiheuttaa paikallista verenvuotoa ihonalaiskudoksiin tai lihaksensisäisesti, joten puremakohtaan kehittyvä turvotus voi joskus olla huomattavankin hemorraagista. Ihonalaiskudoksiin saattaa kehittyä myös kuolioisia alueita, mutta tämä ei kuitenkaan ole kovin tavallista (Hawley 1990).

2.4.3 Veren hyytymisjärjestelmä ja hematologiset muutokset

Kyyntymyrkyt vaikutus veren hyytymisjärjestelmään on vaihteleva. Todennäköisesti tärkein hyytymisjärjestelmään kohdistuva tekijä on myrkyt vaikutus verihituleisiin. Trombosyyttien määrä verisuonistossa vähenee, kun osa verihituleista siirtyy vuotavista suonista soluvälitilaan. Lisäksi myrkyt proteiinit saavat aikaan trombosyyttien kasaantumista ja hajoamista, jolloin toimintakykyisten verihituleiden määrä vähenee entisestään (Petite 2005). Kyyntymyrkyt aikaansaama trombosytopenia voi olla lievää ja ohimenevää ja aiheutua pääasiassa verihituleiden kasaantumisesta. Trombosytopenia voi olla myös vakava, jolloin siihen voi liittyä lisääntynyt vuototaipumus, pidentyneet hyytymisaajat (PT ja APTT), DIC sekä plasman epänormaali fibrinogeenipitoisuus (Aroch & Harrus 1999, Petite 2005).

Calderón ym. (1993) osoittivat *V. beruksen* myrkyt toimivan antikoagulanttisesti. Toisaalta on myös viitteitä siitä, että kyyntymyrky sisältäisi prokoagulanttisia

proteiineja, jotka kykenisivät aktivoimaan veren hyytymiskaskadin (Samel & Siiger 1994, Yamada ym. 1997, Tans & Rosing 2001, Kini ym. 2001). Myrkyt hajottaa myös joitakin hyytymistekijöitä ja voi aiheuttaa DIC-oireyhtymän sitä kautta. Myrkyn entsyymit vaikuttavat hyytymisjärjestelmään aiheuttaen pikkusuonten tukoksia ja todennäköisesti DIC:iin perustuen vuototaipumusta. Joskus nähdään laskimoveritulppia (Hudelson & Hudelson 1995). Ihmisellä kynnmyrkyt aiheuttaa harvoin yleistynyttä verenvuototaipumusta (Persson & Karlson-Stiber 1995).

Hematokriitti saattaa näennäisesti olla hyvinkin korkea kynnpureman jälkeen seerumin karatessa verisuonten ulkopuolelle kudoksiin (Kängström 1989). Lisäksi kipu vapauttaa katekoliamiineja kudoksista, mikä saa aikaan pernan supistumisen ja punasolujen vapautumisen verenkiertoon (Aroch & Harrus 1999). Punasoluja hemolysoituu sekä paikallisesti että systeemisesti, mistä seurauksena on hematuria eli verivirtsaisuus, anemia sekä ikterus. Valkosolujen määrä veressä saattaa lisääntyä jo varhaisessa vaiheessa pureman jälkeen (Kängström 1989). Ihmisellä varhaisen leukosytoosin on todettu liittyvän vakavaan myrkytykseen (Grönlund ym. 2003, Karlson-Stiber ym. 2006).

Seerumin albumiini- ja kokonaisproteiinipitoisuus laskee varsinkin silloin, kun eläimelle kehittyy voimakasta turvotusta (Kängström 1989). Toisaalta munuaisten toiminnan heikentyessä albumiinia pääsee vuotamaan myös virtsaan.

2.4.5 Munuaiset

Viidesosa koko elimistön verimäärästä kulkee munuaisten kautta, ja tästä johtuen munuaiset ovat varsin herkkä elin. Erityisesti munuaisten kuorikerros on alttiina vaurioille sen voimakkaan verenkierron takia. Lisäksi kuorikerroksessa glomerulusten endoteelipinnan määrä on huomattavan suuri. Herkkiä rakenteita ovat myös proksimaaliset tubulukset sekä Henlen linko, joiden soluissa metabolia-aste on korkea. Epiteelisolvaurion seurauksena neste- ja elektrolyyttitasapainon säätely ei toimi kunnolla. Munuaisten toiminta heikkenee merkittävästi vasta siinä vaiheessa, kun 75 %

nefroneista on menettänyt toimintakykynsä (Nelson & Couto 2003). Akuutti munuaisvaurio on yksi kyympuremasta aiheutuvan myrkytyksen oire, ja sen taustalla on usein myrkyn aiheuttama hypovolemia sekä systeeminen hypotensio ja näistä seuraava vähentynyt munuaisperfuusio. Munuaisvaikutusta on paitsi verenkierron muutoksilla, myös hemolyysillä ja rhabdomyolyysillä (Persson & Karlson-Stiber 1995, Denis ym. 1998). On myös viitteitä siitä, että jollakin kyympuremasta on komponenteista olisi suoraa munuaistoksista vaikutusta.

Akuutilla munuaisvauriolla tarkoitetaan äkillisesti alkavaa munuaisten vajaatoimintaa, jolloin munuaisten toiminta kuona-aineiden poistamiseksi ei ole riittävän tehokasta, ja verenkiertoon kertyy esimerkiksi typpiaineenvaihdunnan lopputuotteita. Lisäksi munuaisten kyky konsentroida virtsaa heikkenee. Pahimmassa tapauksessa munuaiset eivät kykene tuottamaan virtsaa lainkaan. Akuutin munuaisvaurion muutokset voivat olla palautuvia (Nelson & Couto 2003). Kyympuremasta seuraavat vakava atsotemia ja virtsan lieriöt sekä nousseet seerumin urea- ja kreatiniinipitoisuudet ovat viitteitä akuutista munuaisvauriosta (Denis ym. 1998, Aroch ym. 2004, Petite 2005).

Munuaisten heikentynyt verenkierto ja alentunut perfuusiopaine vähentävät glomerulussuodatusta, jolloin munuaissolujen hapen ja ravintoaineiden saanti heikkenee. Munuaisten iskemia eli hapenpuute vaikuttaa ensimmäisenä metabolisesti aktiivisiin epiteelisoluihin tubulusten alkupäässä sekä Henlen linnon paksussa nousevassa osassa. Hapenpuutteen lisäksi solut kärsivät substraattien eli entsyymireaktioissa tarvittavien yhdisteiden riittämättömyydestä, mikä johtaa adenosiinitrifosfaatin (ATP) loppuun kuluttamiseen. Natrium-kaliumpumpun toiminta-aktiivisuus laskee, jolloin solut turpoavat veden siirtyessä osmoosin vaikutuksesta solujen ulkopuolelta solujen sisälle. Plasman vesipitoisuuden pieneneminen johtaa munuaisissa punasolujen kasautumiseen sekä verisuonten kongestioon ja staasautumiseen. Edellä mainittu heikentää glomerulusfiltraatiota ja munuaissolujen hapen ja ravintoaineiden saantia edelleen, ja tilanne munuaisissa pahenee.

Kyympuremasta mahdollisesti sisältämät nefrotoksiset aineet vaurioittavat munuaisten tubulussoluja ja saavat aikaan niiden turpoamista ja solukuolemia. Soluvaurion

seurauksena munuaisten verenkierrassa tapahtuu muutoksia, kun kehittyvä sekundaarinen vasokonstriktio eli verisuonten supistuminen vähentää glomerulaussuodatusta entisestään, ja munuaissolut kärsivät iskemiasta (Puig ym. 1995, Sitprijä 2006). *Viperidae*-heimon käärmeiden myrkyt on todettu ihmisellä aiheuttavan nekroosia tubuluksissa ja munuaisten kuorikerroksessa (Mittal 1994). Tubulusnekroosi on merkittävä tekijä akuutin munuaisvaurion kehittymisen patofysiologiassa, ja se voi olla seurausta hypovolemian lisäksi myös myrkyt suorasta munuaistoksisesta vaikutuksesta ja tiettyjen myrkyt sisältämien entsyymien toiminnasta. Myrkyt sisältämä fosfolipaasi A₂ -entsyymiaktiivisuus aiheuttaa membraanivaurioita ja voi saada aikaan solutuhoa myös munuaisten tubulussoluissa (Sitprijä 2006).

Kängströmin (1989) mukaan *V. beruksen* myrkyt heikentää koiralla munuaisten toimintaa, ja tutkimuksessa monella koiralla seerumin ureapitoisuus oli lisääntynyt. Useimmiten uremia oli ohimenevää, mutta lopetetuilla tai itsestään kuolleilla potilailla munuaismuutoksina nähtiin infarkteja tai mikrotrombeja, joiden seurauksena havaittiin vakavia vaurioita glomeruluksissa ja tubulussoluissa. *V. beruksen* lähisukulaisen *V. aspiksen* myrkyt on todettu aiheuttavan koiralla vakavaa akuuttia munuaisvauriota (Puig ym. 1995). Oliguria, hematuria, hypostenuria, atsotemia ja uremia, sekä seerumin lisääntynyt kreatiniinipitoisuus olivat espanjalaistutkimuksessa akuuttiin munuaisvaurioon viittaavat löydökset. Lisäksi virtsassa havaittiin hemoglobiinilieriöitä, jotka ovat seurausta vakavasta intravaskulaarisesta hemolyysistä. Tapausselostuksessa koiran munuaisvaurio paheni asteittain, kunnes lopulta virtsaneritys loppui kokonaan. Patologisessa tutkimuksessa munuaisissa havaittiin runsaasti hyaliinilieriöitä sekä korteksin ja medullan epiteelisolujen akuutti nekroosi, jossa oli mukana massiivinen tubulaaristen epiteelisolujen hilseily. Myös glomeruluksissa oli patologisia muutoksia. Tässä tapauksessa munuaisvaurion todettiin aiheutuneen todennäköisesti myrkyt aiheuttamassa voimakkaassa hemolyysissä vapautuneen hemoglobiinin indusoimasta tubulusvauriosta ja munuaisten iskemiasta, joka oli seurausta DIC-oireyhtymän aiheuttamista munuaisten mikroemboluksista. Munuaisten lisäksi mikrotrombeja havaittiin keuhkoissa ja suolen alueella. Patologisia löydöksiä olivat lisäksi plasman voimakas ekstravasaatio sekä arteriitti (Puig ym. 1995).

Akuutti munuaisvaurio voi olla seurausta myös kyyneilyn aiheuttamasta rhabdomyolyysistä, jossa hajoavista lihassoluista vapautuu munuaisia vaurioittavaa myoglobiinia. Kirjallisuuden mukaan rhabdomyolyysi on ihmisellä vakava kyyneily aiheuttavan systeemisen myrkytyksen harvinainen komplikaatio, josta seuraavat akuutti munuaisvaurio ja hyperkalemia voivat olla fataaleja (Denis ym. 1998). Lihassaurion syntymekanismi ei ole yksiselitteinen, vaan siihen saattaa johtaa monta eri tekijää. Kyyneilyn aiheuttamassa paikallisessa turvotuksessa soluvälitilan nestepitoisuus on lisääntynyt, minkä seurauksena verenkierto kudoksessa vähenee ja kudokset kärsivät hapenpuutteesta. Iskemia johtaa lihassolumuutoksiin ja soluvaurioihin. Varsinaista myotoksiinia ei *V. beruksen* myrkytystä tietyvästi ole määritetty (Denis ym. 1998). Toisaalta kokeellisessa tutkimuksessa kyyneilyn myrkytys todettiin indusoivan myonekroosia hiirillä (Calderón ym. 1993), ja on viitteitä siitä, että kyyneilyn myrkyllä olisi myös suoraa myotoksista aktiivisuutta (Calderón ym. 1993, Pelander ym. 2010).

2.4.6 Muutokset virtsassa

Munuaisten toiminnan heikentyessä virtsaan alkaa vuotaa sinne normaalisti kuulumattomia aineita. Proteiinin, glukoosin tai tubulaaristen lieriöiden esiintyminen virtsassa voivat olla varhaisia merkkejä tubulusvauriosta. Virtsaan voi erittyä myös entsyymeitä, kuten esimerkiksi gammaglutamyyli-transpeptidaasia (GGT). GGT on proksimaalitubulusten epiteelisoluista peräisin oleva entsyymi, ja sen esiintyminen virtsassa viittaa proksimaalisten tubulusten vaurioon. Samoin virtsaan erittyvä alkalinen fosfataasi (AFOS) on peräisin proksimaalitubulusten soluista (Clemo 1998, Nelson & Couto 2003).

Maksassa proteiinimetabolian ureasyklissä muodostuva urea eritetään munuaisten kautta virtsaan. Tubulussoluissa tapahtuu myös jonkin verran urean reabsorptiota. Munuaisten vajaatoiminta johtaa lisääntyneeseen seerumin ureapitoisuuteen eli uremiaan, koska urean erittäminen virtsaan vähenee. Tässä tapauksessa vika on munuaisissa, eli syy kohonneeseen seerumin urea-arvoon on renaalinen. Urean

erittyminen munuaisten kautta virtsaan vähentyy myös kynnmyrkyn aiheuttamien verenkiertovaikutusten takia munuaisfiltraation heikentyessä.

Kreatiniini on kreatiinin aineenvaihduntatuote, joka liittyy lihasten energia-aineenvaihduntaan. Muodostuvan kreatiniinin määrä on päivittäin lähes vakio. Kreatiniini poistuu elimistöstä munuaisten kautta suodattamalla glomeruluksista alkuvirtsaan, jossa sitä käytännössä on aina samassa suhteessa kuin veriplasmassa. Virtsan kreatiniinipitoisuus riippuu kuitenkin takaisin imeytyvän veden määrästä, ja väkevässä virtsassa kreatiniinia onkin suhteellisesti enemmän kuin laimeammassa. Jos munuaisten toiminta heikkenee, virtsan mukana erittyvän kreatiniinin määrä vähenee, jolloin seerumin kreatiniinipitoisuus lisääntyy. Kreatiniinia ei reabsorboida tubuluksissa lainkaan, ja lisäksi seerumin kreatiniinipitoisuuteen vaikuttavat munuaisten ulkopuoliset tekijät ovat vähäisiä, joten seerumin kreatiniinipitoisuus on ureapitoisuutta parempi ja selektiivisempi mitta munuaisfiltraatiolle (Nelson & Couto 2003).

Ihmisellä kynnpureman jälkeen havaitaan tavallisimmin virtsanäytteessä proteinuria ja hematuria. Oliguria, anuria ja seerumin lisääntynyt kreatiniinipitoisuus ovat harvinaisempia (Persson & Karlson-Stiber 1995). Normaalisti virtsaneritys on enemmän kuin kaksi millilitraa kiloa kohti tunnissa. Akuuttiin munuaisvaurioon viittaavia oireita olivat vähentynyt virtsaneritys ja seerumin lisääntynyt kreatiniinipitoisuus, mutta seerumin kreatiniinipitoisuuden lisääntymisen ja potilaan selviytymisen välillä ei kuitenkaan ole havaittu riippuvuussuhdetta (Mittal 1994).

2.4.7 Sydänvaikutukset

Kynnpureman jälkeen potilaalle kehittyvät sydänoireet johtuvat useimmiten myrkyn aiheuttamasta verenkierron kollapsista ja hypovolemisesta shokista, jonka seurauksena myös sydänlihaksen verenkierto heikkenee (Moore 1988, Pelander ym. 2010). Sydänvaikutuksia ovat muun muassa rytmihäiriöt, joiden on useimmiten todettu olevan eteisperäisiä (Pelander ym. 2010). On mahdollista, että myrkky

vaurioittaa sydämen johtoratajärjestelmää, jolloin rytmihäiriöitä voi esiintyä myös ilman sydänlihaskvaurioita. Toisaalta voimakkaat muutokset sydämen rytmisä saattavat aiheuttaa sydänlihaskvaurioita, jolloin seerumin troponiinipitoisuus lisääntyy. Pelander ym. (2010) tutkivat sydänlihaskvauriosta kertovan sydänlihasspesifisen troponiinin lisääntyneiden seerumipitoisuuksien ja sydänsähkökäyrässä havaittujen muutosten välistä yhteyttä koirilla, joita oli purrut kyy. Selkeää yhteyttä ei kuitenkaan tutkimuksessa todettu. Segev ym. (2008) tutkivat *V. beruksen* lähisukulaisen, *V. palestinaen*, pureman sydänvaikutuksia koiralla ja osoittivat sydänlihaskvaurion seurauksena lisääntyneet seerumin troponiinipitoisuudet ja totesivat käärmeen myrkyä aiheuttavan sydänlihaskvaurioita joko suoraan tai epäsuorasti, esimerkiksi infarktien, nekroosin tai verenvuotojen kautta.

Bradykardian eli sydämen lyöntitiheyden laskun on todettu liittyvän kynnpuremaan. Useimmissa tapauksissa bradykardia on todennäköisesti seurausta neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöistä. Heikentyneen munuaistoiminnan seurauksena kaliumin erittäminen virtsaan vähenee, jolloin seerumin kaliumpitoisuus lisääntyy. Kynnmyrkyä vaurioittamista lihassoluista vapautuu myös kaliumia, joka lisää seerumin kaliumpitoisuutta. Hyperkalemia on elimistölle haitallinen erityisesti sen aiheuttamien sydänvaikutusten takia. Sen seurauksena sydänlihassolujen supistuvuus hidastuu ja impulssin eteneminen johtoratajärjestelmässä viivästyy johtaen jopa henkeä uhkaavaan bradykardiaan. Hyperkalemia vaikuttaa solukalvojen toimintakykyyn ja aiheuttaa myös yleistynyttä lihasheikkoutta laskemalla lihassolujen solukalvojen lepopotentiaalia, jolloin solujen sähköinen toiminta heikkenee ja supistuminen vaikeutuu (Nelson & Couto 2003).

On mahdollista, että kynnmyrkyä sisältämä myotoksinen komponentti voisi suoraan aiheuttaa sydänlihaskvaurioita (Pelander ym. 2010). Luultavasti suurempi merkitys on kuitenkin puremasta seuraavilla hemodynaamisilla muutoksilla, sekä joissakin tapauksissa systeemisellä tulehdusreaktiolla, jossa myös sydänlihassolut voivat olla osallisina. Kirjallisuudessa mainitaan kynnpureman seurauksena koiralle kehittynyt myokardiitti eli sydänlihastulehdus, sydänlihaskvaurio, dystrofisen kalsifikaation aiheuttama sydänlihaskvaurio sekä koronaaritromboosi (Kängström 1989).

Ihmisellä kyynpureman on todettu aiheuttaneen toisen asteen eteiskammiokatkoksen (Moore 1988). *V. beruksen* lähisukulaisen, *V. palestinaen*, myrkyn on todettu aiheuttaneen eteiskammiokatkoksen myös koiralla (Segev ym. 2008). Muita koiralla todettuja rytmihäiriöitä ovat sinustakykardia, kammiolisälyönti sekä eteisperäiset lisälyönnit (Kängström 1989, Segev ym. 2008).

2.4.8 Hengitystiet

Kyynpureman aikaansaama kipu ja kiihtymys aiheuttavat koiralla usein läähätystä ja hengitystaajuuden tihentymistä, takypneaa (Aroch & Harrus 1999). Varsinkin jos kyy on purrut pään tai kaulan alueelle, voi kehittyvä turvotus haitata hengityksen kulkua (Persson & Karlson-Stiber 1995). Hengitystiet voivat turvota myös allergisen rektion seurauksena (Johnston & Tullet 1993). Varsinaiset hengitystieoireet välittömästi kyynpureman jälkeen ovat epätavallisia. Myöhemmin dyspnean eli hengenahdistuksen kehittyminen on mahdollista (Aroch & Harrus 1999). Useimmiten dyspnea liittyy keuhkoödeemaan eli nesteen kerääntymiseen keuhkoihin, ja keuhkoödeeman kehittyminen onkin ihmisellä yksi merkittävimmistä kyynpureman komplikaatioista (Persson & Karlson-Stiber 1995). Joissakin tapauksissa on todettu myös nestettä rintaontelossa (Kängström 1989). Hydrothorax pienentää keuhkojen tilavuutta ja vaikeuttaa hengitystä sitä kautta.

2.4.9 Ruuansulatuskanava

Kyynpureman on kuvattu aiheuttaneen koiralla ruuansulatuskanavan oireita, kuten abdominaalikipua ja ripulia, joka saattaa olla myös veristä (Puig ym. 1995, Aroch & Harrus 1999). Kyynpureman on todettu aiheuttaneen myös oksentelua (Oliver 1922, Puig ym. 1995, Aroch ym. 2004). Lisäksi kuolaamista on raportoitu (Puig ym. 1995, Aroch & Harrus 1999, Aroch ym. 2004, Segev ym. 2004, Segev ym. 2008).

2.4.10 Hermosto-oireet

Sekavuus ja tajunnan tason lasku liittyvät monesti hypotensioon ja ovatkin melko tyypillisiä myös kyynpurematapauksissa. Koiralla mentaalinen status on kyynpureman jälkeen useimmiten muuttunut normaalista (Berger Lervik ym. 2010). Ihmisellä on kuvattu myös muita hermostollisia oireita, kuten silmien karsastus (Malina ym. 2008). Lisäksi on raportoitu muun muassa silmäluomien riippumista, näön mukautumiskyvyn heikkenemistä sekä ohimenevää sokeutta. Näiden oireiden arvellaan johtuvan ainakin osittain kyynmyrkyyn sisältämästä neurotoksiinista (Malina ym. 2008). Weineltin ym. (2002) tapauselostuksessa ihmisellä todettiin kasvohermohalvaus, joka oireili vielä vuoden kuluttua puremasta.

2.4.11 Maksa

Kyynmyrkyyn aiheuttamat hemodynaamiset muutokset vaikuttavat myös maksan toimintaan. Maksan verenkierto heikkenee, jolloin maksasolut kärsivät hapenpuutteesta ja vähentyneestä ravinteiden saannista, mistä seurauksena on soluvaurioita ja solutuhoa. On myös mahdollista, että kyynmyrkyllä on suoraa hepatotoksista vaikutusta maksasoluihin, eli että kyynmyrkyyn jokin komponentti aiheuttaisi suoraan maksasoluvaurioita ja nekroosia ja heikentäisi maksan toimintaa (Aznaurian ym. 2006). Kyynpurema aiheuttaa koirilla joskus seerumin maksaperäisten entsyymiaktiivisuuksien lisääntymisen. Esimerkiksi seerumin lisääntyneet ALAT ja AFOS-pitoisuudet viittaavat maksavaurioon (Aroch & Harrus 1999, Berger Lervik 2010). Monet elimistön aineenvaihdunnan metaboliasyklit sijaitsevat maksassa, ja maksan vajaatoiminnan seurauksena esimerkiksi seerumin urea- ja kreatiniinipitoisuudet voivat olla normaalia pienemmät. Maksavaurion kehittyminen on munuaisvaurion ohella yksi tärkeimmistä kyynmyrkyyn aiheuttamista vakavista komplikaatioista.

3 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tämän tutkielman aineisto koostuu 12 koirasta, joita hoidettiin kyynpureman takia Yliopistollisen eläinsairaalan teho-osastolla vuosina 2007 - 2008. Tutkimukseen otettiin mukaan potilaat, joilta oli sairaalassaoloaikana määritetty arvoja sekä virtsasta että seerumista. Aineiston potilaiden ikä vaihteli seitsemän kuukauden ja 12 vuoden välillä. Koirat edustivat useaa eri rotua, joten myös koossa oli suurta vaihtelua. Pienikokoisin koira painoi 5,5 kg ja suurin 40,4 kg. Kymmenestä koirasta narttuja oli 70 %, uroksia 30 %. Potilaiden sairaalassaoloaika vaihteli vuorokaudesta ja 11 vuorokauteen. Aineiston potilaista suurin osa toipui kotiutuskuntoon, mutta kaksi koiraa jouduttiin lopettamaan kyynpuremasta seuranneiden komplikaatioiden takia. Toisen eutanasiaan päätyneen potilaan virtsaneritys oli lakannut kokonaan, joten siltä ei saatu lainkaan virtsanäytettä tutkittavaksi.

Tutkimukseen sisällytetyt laboratorioarvot pyrittiin valitsemaan siten, että ne parhaiten kuvaisivat koiran tilaa heikoimmillaan. Seerumi- ja virtsanäytetulokset ovat samalta päivältä, mikäli tämä aineiston pohjalta oli mahdollista. Potilaiden virtsanäytteistä määritettiin sairaalassaoloaikana virtsan kreatiniinipitoisuus, gammaglutamyyli transferaasi (GGT) ja alkalinen fosfataasi (AFOS), sekä virtsan sisältämän proteiinin määrä. Seeruminäytteestä määritettiin urea, kreatiniini, albumiini ja kokonaisproteiinit.

Kotiutettujen potilaiden laboratorioarvoja käsiteltiin tilastollisesti ja niistä laskettiin mm. keskiarvot ja 95 %:n luottamusvälit. Lopetettujen koirien arvoja verrattiin yksilöinä selvinneen populaation luottamusväleihin sekä terveiltä koirilta määritettyihin viitearvoihin.

4 TULOKSET

4.1 Kliiniset oireet

Useimmissa tapauksissa kyy oli purrut koiraa kuonoon, ja muutamalla potilaalla oli selvät puremajäljet havaittavissa. Kolmella koiralla purema oli eturaajassa, kahdella koiralla takaraajassa. Yhdellä koiralla purema oli mahan alla lähellä kainaloa. Yhtä koiraa kyy oli purrut useita kertoja sekä kuonoon että takajalkaan.

Kotiutetuilla koirilla kliiniset oireet olivat sairaalassaoloaikana vaihtelevia. Toisilla vointi pysyi kaiken aikaa hyvänä ja koira yleisolemuksestaan pirteänä ainoan oireen ollessa lähinnä paikallinen turvotus, kun taas toiset koirat olivat hyvin kivuliaita ja yleiskunnoltaan heikkoja. Paikallisen turvotuksen aste vaihteli lievästä voimakkaaseen. Joillakin koirilla todettiin puremapaikalla turvotuksen lisäksi ihon verenkiertohäiriöitä, jotka näkyivät mustelma-alueina sekä sinipunaisena värinmuutoksena. Ainakin yhdellä koiralla oli turvotusalueella lisäksi ihohaavaumia.

Toinen lopetetuista koirista oli 11 päivää tehohoidossa, mutta sen vointi romahti yllättäen intensiivisestä hoidosta huolimatta. Koiralla todettiin häiriöitä tajunnan tasossa, tärinää sekä sydämen rytmihäiriöitä. Virtsa oli veristä, ja sitä erittyi normaalia vähemmän. Voinnin romahtamisen yhteydessä koiralla oli hengitysvaikeuksia sekä voimakkaita maha-suolikanavan oireita. Ultraäänitutkimuksessa vatsa- ja rintaontelossa todettiin vapaata nestettä sekä muutoksia maksan, haiman ja vatsakalvon alueella. Patologisessa tutkimuksessa todettiin päälöydöksenä voimakkaat, tulehdukselliset kudosuutokset useissa elimissä, mm. munuaisissa, sydänlihaksessa sekä ihonalaiskudoksessa purema-alueella.

Toinen lopetettu koira ehti olla sairaalassa vain vuorokauden, eikä siltä tänä aikana erittynyt lainkaan virtsaa. Koira oli yleiskunnoltaan hyvin heikko, ja lisäksi sen ruumiinlämmön todettiin olevan normaalia alhaisempi. Koiraa ei toimitettu patologiseen tutkimukseen, joten ruumiinavaustietoja ei tästä koirasta ollut saatavilla.

4.2 Laboratoriolöydökset

Tutkimuksen tulokset näkyvät seuraavissa taulukoissa. Taulukossa 1. on aineiston potilaiden virtsanäytteistä määritetyt laboratoriotulokset. Lopetetun koiran virtsanäytetuloksia verrataan yksilönä kotiutettujen potilaiden arvoihin. Lopetettuja koiria oli aineistossa kaksi, mutta toiselta ei virtsanäytettä saatu lainkaan. Taulukko 2. esittää vastaavasti potilaiden seerumiarvoja.

muuttuja	95% luottamusväli	vaihtelu	viitearvot*	lopetettu1
krea (mmol/l)	4,54 ± 1,69	1,94 - 10,7	-	1,9
AFOS/C (IU/mmol)	8,40 ± 2,71	0,75 - 15,5	0,3 - 8,1	18,97
GGT/C (IU/mmol)	6,6 ± 1,68	2,54 - 10,55	0,5 - 14,7	23,71
UP/C (g/g)	1,24 ± 0,77	0,12 - 3,48	0,02 - 0,43	5,99
*Raekallio ym. 2006				

Taulukko 1. Virtsanäytteistä määritetyt munuaisten toimintaa kuvaavat arvot. Luottamusväli ja vaihtelu on laskettu kotiutettujen potilaiden osalta ja lopetettua koiraa on verrattu yksilönä näiden koirien laboratorioarvoihin.

muuttuja	luottamusväli	vaihtelu	viitearvot*	lopetettu1	lopetettu2
urea (mmol/l)	8,05 ± 3,89	3,3 - 20,8	2,4 - 8,8	3,7	29,8
krea (μmol/l)	100,4 ± 36,43	46 - 231	57 - 116	40	477
prot (g/l)	42,2 ± 5,25	33 - 55	58 - 77	32	21
alb (g/l)	23,12 ± 3,67	14,7 - 35	30 - 41	14,8	8,9
*Yliopistollisen Eläinsairaalan keskuslaboratorio					

Taulukko 2. Seeruminäytteistä määritetyt arvot. Luottamusväli ja vaihtelu kuvaavat kotiutettujen koirien joukkoa. Lopetettujen koirien arvoja on verrattu näihin yksilöinä.

Tuloksissa havaittiin selkeitä eroja selvinneiden koirien ja lopetettujen koirien välillä. Lopetetulla koiralla virtsanäytteestä mitatut entsyymiaktiivisuudet kreatiniiniin suhteutettuna sekä virtsan proteiinit suhteutettuna kreatiniiniin olivat huomattavasti korkeammat kuin yhdelläkään selvinneellä koiralla (Taulukko 1). Seeruminäytteestä määritetyissä arvoissa on myös havaittavissa eroja, joskaan kahdella lopetetulla koiralla arvot eivät ole keskenään läheskään samansuuntaisia.

5 POHDINTA

Kyynpuremapotilaiden vointi teho-osastolla oli vaihtelevaa, mikä ei poikkea aiheesta julkaistusta tutkimuksista (Kängström 1989, Aroch & Harrus 1999, Aroch ym. 2004, Segev ym. 2004). Kyynpureman paikalla on usein vaikutusta oireiden kehittymiseen (Kängström 1989). Samoin koiran ikä, ruumiinpaino ja terveydentila vaikuttavat (Aroch & Harrus 1999). Myös myrkyn koostumus vaihtelee, joten puremasta seuraavien oireiden ja eläimen voinnin kehittymisen ennustaminen on vaikeaa. Tutkielmassa ei otettu huomioon, että teho-osastolla vain osa koirista sai kyynmyrkyn vasta-ainetta. Potilaiden saamaa muutakaan hoitoa ei huomioitu tuloksissa. Esimerkiksi plasman anto vaikuttaa potilaan veren albumiinipitoisuuteen huomattavasti. Toisaalta laboratorioarvot pyrittiin valitsemaan siten, että ne kuvaisivat potilaan tilaa heikoimmillaan, joten potilaan saaman hoidon ei pitäisi vaikuttaa tuloksiin kovinkaan merkittävästi. Osalla koirista saattoi mahdollisesti olla jokin lääkitys meneillään; myöskään tätä ei tutkimuksen tuloksia tarkasteltaessa otettu huomioon.

Potilaiden oireet, vointi ja määritetyt laboratorioarvot olivat samankaltaisia kuin aiheesta julkaistut tutkimukset ja tapauselostukset antoivat odottaa (Kängström 1989, Puig ym. 1995, Aroch & Harrus 1999, Segev ym. 2004, Aroch ym. 2004, Berger Lervik 2010). Turvotuksen aste oli vaihteleva, mutta suurimmalla osalla aineiston koirista voimakkaan, jopa verenvuotoisen turvotuksen esiintyminen oli näkyvin kliininen oire samoin kuin esimerkiksi Kängströmin (1989) sekä Aroch & Harrusin (1999) tutkimuksissa. Kyynpureman vaikutukset munuaisten toimintaan tulivat

seerumi- ja virtsanäytteistä määritetyistä laboratorioarvoista selkeästi esille. Tämän lisäksi lopetettujen koirien ja selvinneiden koirien tilastollisesti käsiteltyjen laboratorioarvojen välillä havaittiin selkeitä eroja. Tämän tutkimuksen kyympuremapotilaiden kuolleisuusaste oli 16,7 %, mikä on huomattavasti korkeampi kuin aiemmin raportoitu 3,5 – 4 % (Kängström 1989, Aroch & Harrus 1999, Berger Lervik ym. 2010), mutta tutkielman potilasaineisto oli hyvin pieni verrattuna aiheesta julkaistuihin tutkimuksiin.

Munuaisten toiminta oli heikentynyt suurimmalla osalla aineiston koirista, ja selvinneidenkin koirien arvoissa todettiin suurta vaihtelua. Puig ym. (1995) raportoi tapauselostuksessaan koirasta, jolla todettiin akuutti munuaisvaurio *V. aspiksen* pureman seurauksena. Koiran seeruminäytteessä urea- ja kreatiniinipitoisuudet olivat voimakkaasti lisääntyneet, samoin kuin tämän tutkielman toisella lopetetulla koiralla, jolla kyseiset arvot olivat huomattavasti korkeammat kuin selvinneillä koirilla.

Mitä enemmän virtsaa väkevöidään, sitä enemmän siinä suhteellisesti on kreatiniinia. Takaisin imeytyvän veden määrä riippuu hyvin pitkälti eläimen hydraatiostatuksesta. Jotta virtsaan erittyvän kreatiniinin määrä voitaisiin luotettavasti selvittää, pitäisi myös erittyvän virtsan kokonaismäärä mitata. Koska esimerkiksi vuorokauden aikana erittyvän virtsan määrää ei useinkaan mitata, virtsanäytteestä määritettävät muut arvot on syytä ilmoittaa suhteessa virtsan kreatiniiniin. Kreatiniini kertoo munuaisten suodattavuudesta, ja suhteuttamalla esimerkiksi mitattavat entsyymiaktiivisuudet siihen, saadaan munuaisten sen hetkisestä tilasta luotettavampaa tietoa (Clemo 1998). Kreatiniinin erittymiseen virtsaan vaikuttaa luonnollisesti myös munuaisperfuusion tehokkuus. Jos perfuusio ei ole riittävä, alkuvirtsaa muodostuu vähemmän, jolloin myös kreatiniinin erittyminen virtsaan heikkenee.

Virtsassa olevan proteiinin määrä kreatiniiniin suhteutettuna kertoo munuaisten toiminnasta. Normaalitylanteessa virtsassa ei esiinny juuri lainkaan proteiineja. Glomerulussuodatuksessa alkuvirtsaan vuotaa jonkin verran pienikokoisia proteiineja, kuten albumiinia, jotka sitten reabsorboidaan tubuluksissa varsin tehokkaasti. Glomerulussuonten membraanien vaurioituessa proteiinien läpipääsyä estävät

mekanismit peittävät ja läpäisevien proteiinien määrä kasvaa. Lisäksi suurempikokoisia proteiineja karkaa glomerulumembraanien läpi alkuvirtsan (Nelson & Couto 2003). Pienimolekyyliset proteiinit siis imeytyvät tubuluksissa takaisin verenkiertoon, joten jos tubulussolut eivät toimi kunnolla soluvaurion takia, pienet proteiinit eivät imeydy takaisin, vaan vuotavat virtsan mukana pois. Suurimmalla osalla tämän tutkimuksen koirista todettiin lisääntynyt virtsan proteiinipitoisuus. Aiheesta julkaistuissa tutkimuksissa ei ilmeisestikään ole kyynpuremapotilaiden virtsanäytteitä juurikaan tutkittu. Lopetetun koiran virtsanäytteessä oli huomattava määrä proteiinia, ja tämän taustalla on mitä ilmeisimmin vaurioita sekä glomeruluksissa että tubulussoluissa. Lopetetulla koiralla virtsassa olevan proteiinin määrä suhteutettuna kreatiniiniin oli merkittävästi korkeampi kuin yhdelläkään selvinneistä koirista.

Alkalinen fosfataasi –entsyymien aktiivisuus suhteutettuna virtsan kreatiniiniin ja gammaglutamylitransferaasi-entsyymien aktiivisuus suhteutettuna kreatiniiniin kuvaavat lähinnä sen hetkistä solutuhoa. Entsyymiaktiivisuutta virtsassa verrataan virtsan kreatiniiniin, jotta tulokset olisivat jossain määrin luotettavampia. Pelkkä entsyymiaktiivisuus virtsassa ei sinänsä kerro mitään, jos erittyvän virtsan kokonaismäärä ei ole tiedossa. Lopetetulla koiralla entsyymipitoisuudet kreatiniiniin suhteutettuna virtsassa ovat selvästi suuremmat kuin kotiutetuilla koirilla, mikä viittaa munuaisten proksimaalitubuluksissa tapahtuneeseen voimakkaaseen solutuhoon (Clemo 1998).

Seeruminäytteistä määritetyissä laboratorioarvoissa todettiin niin ikään suurta vaihtelua myös selvinneiden koirien välillä. Suurin muutos, joka näkyy myös keskiarvoissa ja 95 %:n luottamusväleissä, on seerumin kokonaisproteiinin ja albumiinin matalat pitoisuudet, jotka olivat suurimmalla osalla huomattavasti terveen koiran viitearvojen alapuolella. Kängströmin (1989) tutkimuksessa havaittiin samankaltaisia tuloksia, ja löydös liittyy yleensä potilaalla esiintyvään voimakkaaseen turvotukseen. Lopetetuilla koirilla seerumin kokonaisproteiini- ja albumiinipitoisuudet olivat myös matalat, ja varsinkin toisella lopetetulla (Lopetettu 2) nämä pitoisuudet olivat huomattavan alhaiset. Tällä koiralla virtsan erityys oli loppunut kokonaan, ja koska virtsaa ei erittynyt, eivät proteiinit voineet merkittävässä määrin vuotaa

munuaisten läpi, ja vaikuttaakin siltä, että ongelma oli erityisesti tuotannossa, eli maksan toiminta oli fataalisti heikentynyt. Sen lisäksi on oletettavaa, että suuri määrä proteiineja oli vuotanut verisuoniston ulkopuolelle.

Virtsanäytteen vähäisen kreatiniinipitoisuuden perusteella olisi voinut olettaa, että lopetetun (Lopetettu 1) koiran seerumin kreatiniinipitoisuus olisi puolestaan ollut lisääntynyt, koska jos munuaiset eivät eritä kreatiniinia riittävästi virtsaan, se alkaa kertyä verenkiertoon. Näin ei kuitenkaan ollut, vaan koiran seeruminäytteessä kreatiniinipitoisuus oli pienempi kuin selvinneillä koirilla, minkä lisäksi arvo oli myös huomattavasti viitearvojen alapuolella. Kreatiini on kreatiinin aineenvaihduntatuote, jota muodostuu lihaksissa energia-aineenvaihdunnan reaktioissa. Kreatiini puolestaan on peräisin maksasta, joten maksan toiminnan heikkeneminen vähentänee välillisesti myös lihaksissa muodostuvan kreatiinin määrää. Saman koiran seerumin ureapitoisuus oli normaali verrattuna sekä selvinneisiin koiriin että viitearvoihin. Seerumin melko alhainen proteiini- ja albumiinipitoisuus viittaa sekä mahdollisesti vähentyneeseen tuotantoon, että tässä tapauksessa siihen, että munuaisten läpi vuotaa virtsaan suuria määriä proteiineja. Lisäksi tämän koiran verinäytteessä valkosolujen ja trombosyyttien lukumäärä oli vähentynyt, ja sillä todettiin koholla olevat maksa-arvot sekä D-dimeeri, joka viittasi lisääntyneeseen veritulppamuodostukseen. Todetut leukopenia, left shift eli epäkypsien valkosolujen lisääntynyt määrä ja hypoglykemia viittasivat sepsikseen.

Myrkyn pitkäaikaisvaikutusten ja sen aiheuttaman potentiaalisen monielinaurion takia koiran vointi saattaa akuuttivaiheen jälkeen huonontua myös useiden päivien tai jopa viikkojen kuluttua pureman jälkeen. Aineiston koirien munuaisten toimintaa ei kotiutuksen jälkeen ole tutkittu, joten kynnmyrkyn aiheuttamista pitkäaikaisvaikutuksista ei tässä tapauksessa ole tietoa. Aineiston pienestä koosta johtuen tuloksia voidaan pitää ainoastaan suuntaa antavina.

6 KIRJALLISUUSLUETTELO

Anlén KG. Effects of bites by the European adder (*Vipera berus*) in seven Swedish horses. *Veterinary Record* 2008, 162:652-656.

Arnold EN, Burton JA: Kyykkäärmeet. Kirjassa: Euroopan matelijat ja sammakkoeläimet, s. 251-260. Toim. Viitanen P, Koskela P, Lindholm E. Tammi, Helsinki 1981.

Aroch I, Harrus S. Epidemiological, Clinical, Haematological and Biochemical findings in *Vipera xanthina palestinae* Envenomation in Dogs, a Retrospective Study of 109 cases (1989-1996). *Veterinary Record* 1999, 144:532-535.

Aroch I, Segev G, Klement E, Shipov A, Harrus S. Fatal *Vipera xanthina palestinae* envenomation in 16 dogs. *Veterinary and Human Toxicology* 2004, 46:268-72.

Audebert F, Sorkine M, Robbe-Vincent A, Bon C. Viper bites in France: Clinical and biological evaluation; Kinetics of envenomations. *Human & Experimental Toxicology* 1994, 13:683-688.

Aznavourian AV, Amiryany SV. Histopathological changes induced by the venom of the snake *Vipera raddei* (Armenian adder). *Toxicon* 2006, 47:141-143.

Berger Lervik J, Lilliehöök I, Frenn JHM. Clinical and biochemical changes in 53 Swedish dogs bitten by the European adder - *Vipera berus*. *Acta Veterinaria Scandinavica* 2010, 52:26.

Calderón L, Lomonte B, Gutiérrez JM, Tarkowski A, Hanson LÅ. Biological and biochemical activities of *Vipera berus* (European viper) venom. *Toxicon* 1993, 31:743-753.

Campbell A, Chapman M: Handbook of poisoning in dogs and cats, s. 254-257. Blackwell Science, Oxford 2000.

Clemo FAS. Urinary enzyme evaluation on nephrotoxicity in the dog. Toxicologic Pathology 1998, 26:29-32.

Denis D, Lamireau T, Llanas B, Bedry R, Fayon M. Rhabdomyolysis in European viper bite. Acta Pædiatrica 1998, 87:1013-1015.

Ettanen M, Vuori A. Kyy puree – Mitä tehdä? Duodecim 1997, 113:1230-1236.

Grönlund J, Vuori A, Nieminen S. Adder bites. A report of 68 cases. Scandinavian Journal of Surgery 2003, 92:171-4.

Halkka A, Karttunen K, Kokko U, Koskimies P, Lokki J, Nummi P, Parkkinen S, Suominen T, Taipale K. Kotimaan luonto-opas. 9. painos. s. 413-141. WSOY, Porvoo 2003.

Hawley A. Adder bite in the British army 1979-1988: a decade of experience. Journal of the Royal Army Medical Corps 1990, 136:114-118.

Hudelson S, Hudelson P. Pathophysiology of Snake Envenomization and Evaluation of Treatments – Part I. The Compendium 1995, 17:889-896.

Johnston MA, Tullett WM. Adder (*Vipera berus*) bites: a case report and review of the management for emergency medical personnel. Archives of Emergency Medicine 1993, 10:375-379.

Karlson-Stiber C, Persson H, Heath A, Smith D, Al-Abdulla IH, Sjöström L. First clinical experiences with specific sheep Fab fragments in snake bite. Report of a multicentre study of *Vipera berus* envenoming. Journal of Internal Medicine 1997, 241:53-58.

Karlson-Stiber C, Salmonson H, Persson H. A Nationwide Study of *Vipera berus* Bites During One Year – Epidemiology and Morbidity of 231 Cases. *Clinical Toxicology* 2006, 44:25-30.

Kini RM, Rao VS, Joseph JS. Procoagulant Proteins from Snake Venoms. *Hæmostasis* 2001, 31:218-224.

Kängström L-E, Huggormsbett hos hund och katt. *Svensk Veterinärtidning* 1989, 41:38-46.

Lomonte B. Tissue damage and inflammation induced by snake venoms. *Väitöskirja, Göteborgin yliopisto* 1994.

Malina T, Krecsak L, Warrell DA. Neurotoxicity and hypertension following European adder (*Vipera berus berus*) bites in Hungary: case report and review. *Quarterly Journal of Medicine* 2008, 101:801-806.

Mehrtens J: *Living snakes of the world*. 480 s. Sterling, New York 1987.

Mittal BV. Acute Renal Failure following poisonous Snake Bite. *Journal of Postgraduate Medicine* 1994, 40:123-126.

Moore RS. Second-degree heart block associated with envenomation by *Vipera berus*. *Archives of Emergency Medicine* 1988, 5:116-118.

Nelson RW, Couto CG. *Small Animal Internal Medicine*. 3. painos. 1362 s. Mosby, China 2003.

O'Brien M. Viper envenomation. *Eläinlääkäripäivät 2010 -luentokokoelma*. s. 62-66. Fennovet Oy, Helsinki 2010.

Oliver T. Adder bite. *The British Medical Journal* 1922, 9:1114-1115.

Pelander L, Ljungvall I, Häggström J. Myocardial cell damage in 24 dogs bitten by the common European viper (*Vipera berus*). *Veterinary Record* 2010, 166:687-690.

Persson H, Irestedt B. A study of 136 cases of adder bite treated in Swedish hospitals during one year. *Acta Medica Scandinavica* 1981, 210:433-439.

Persson H, Karlson-Stiber C. Huggormsbett – Klinik och behandling. *Läkartidningen* 1995, 92:2906-10.

Peterson ME, Meerdink GL. Bites and stings of venomous animals. Kirjassa: *Current Veterinary Therapy 10: Small Animal Practice*. S 177-186. Toim. Kirk RW, Bonagura JD. Saunders, Philadelphia 1989.

Petite J. Viper bites: treat or ignore? *Swiss Medical Weekly* 2005, 135:618-625.

Puig J, Vilafranca M, Font A, Closa J, Pumarola M, Mascort J. Acute intrinsic renal failure and blood coagulation disorders after a snakebite in a dog. *Journal of Small Animal Practice* 1995, 36:333-6.

Raekallio MR, Hielm-Björkman AK, Kejonen J, Salonen HM, Sankari SM. Evaluation of adverse effects of long-term orally administered carprofen in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2006, 228:876-880.

Reading CJ. Incidence, pathology, and treatment of adder (*Vipera berus* L.) bites in man. *Journal of Accident & Emergency Medicine*. 1996, 13:346-351. Review.

Reimers AR, Weber M, Müller UR. Are anaphylactic reactions to snake bites immunoglobulin E-mediated? *Clinical and Experimental Allergy* 2000, 30:276-282.

Samel M, Siiger J. Medium molecular weight factor X activating enzyme from *Vipera berus berus* venom. *Toxicon* 1994, 33:41-52.

Schroth M, Jüngert J, Schreiber M, Gerber-Zupan G, Zink S, Rascher W. Life-threatening snakebites by *Vipera berus*. Intensive Care Medicine 2003, 29:1615.

Segev G, Ohad DG, Shipov A, Kass PH, Aroch I. Cardiac Arrhythmias and Serum Cardiac Troponins in *Vipera palestinae* Envenomation in Dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine 2008, 22:106-113.

Segev G, Shipov A, Klement E, Harrus S, Kass P, Aroch I. *Vipera palestinae* envenomation in 327 dogs: a retrospective cohort study and analysis of risk factors for mortality. Toxicon 2004, 43:691-699.

Sitprija V. Snakebite nephropathy. Nephrology 2006, 11:442-448.

Sjaastad ØV, Hove K, Sand O. Physiology of Domestic Animals. 1. painos. 735 s. Scandinavian Veterinary Press, Oslo 2003.

Sjostrom L, Karlson-Stiber C, Persson H, Al-Abdulla IH, Smith DC. Development and clinical application of immunoassays for European adder (*Vipera berus berus*) venom and antivenom. Toxicon 1996, 34:91-98.

Tans G, Rosing J. Snake Venom Activators of Factor X: An Overview. Hæmostasis 2001, 31:225-233.

Vainionpää M. Kyynpureman käypähoito pieneläimillä Suomessa. Eläinlääkäripäivät 2010 -luentokokoelma. s. 67-72. Fennovet Oy, Helsinki 2010.

Weinelt W, Sattler RW, Mebs D. Persistent paresis of the facialis muscle after European adder (*Vipera berus*) bite on the forehead. Toxicon 2002, 40:1627-1629.

Yamada D, Sekiya F, Morita T. Prothrombin and Factor X Activator Activities in the Venoms of Viperidae Snakes. Toxicon 1997, 35:1581-1589.

