



Norges miljø- og biovitenskapelige universitet

NMBU Veterinærhøgskolen
Institutt for sports- og familiedyrmedisin
SportFaMed

Fordypningsoppgave 2023, 15 stp

Smådyrdifferensiering

Hematologiske og biokjemiske forandringer hos hunder bitt av huggorm

Haematological and Biochemical Changes in Dogs Bitten by
the European Adder

Ingvild Lauritzen Holtet,
Maiann Gerbi
Kull 2018

Hannah Harjén,
Runa Rørtveit

Innhold

1 Forord.....	4
2 Sammendrag.....	5
3 Definisjoner og forkortelser	7
4 Innledning.....	8
4.1 Huggormen – <i>Vipera berus</i>	8
4.2 Venomets komponenter og virkemåte.....	10
4.3 Kliniske sykdomstegn og aktuell diagnostikk hos hund bitt av huggorm.....	13
4.4 Hematologi og serum biokjemi hos hunder bitt av huggorm.....	16
4.5 Behandling av huggorbitt hos hund	17
5 Formål	20
6 Materiale og metoder	21
6.1 Materiale.....	21
6.1.1 Studietype.....	21
6.1.2 Innsamling av data	21
6.2 Metode.....	23
7 Resultater.....	25
7.1 Utvalget	25
7.2 Sammenligning av variabler ved T1 og T2	26
7.2.1 Biokjemiske variabler	26
7.2.2 Hematologiske variabler	32
7.3 Sammenligning av vektklasser.....	34
8 Diskusjon.....	37
8.1 Nyreverdier.....	37

8.2 Leververdier	38
8.3 Glukose.....	41
8.4 Trombocytter	41
8.5 Globuliner og totalprotein	43
8.6 Øvrige undersøkte variabler	44
8.7 Svakheter ved studien.....	46
8.8 Hva betyr denne studien for en smådyrveterinær i klinisk hverdag?	48
9 Konklusjon	49
10 Takk til bidragsyttere.....	50
11 Summary	51
12 Referanser.....	53
13 Vedlegg	61

1 Forord

Hvert år er det et stort antall hunder som blir bitt av huggorm (*Vipera berus*) i Norge. I 2021 registrerte forsikringsselskapet Agria Dyreforsikring totalt 334 skademeldinger angående huggormbitt i 2021 og 270 skademeldinger i 2022 (Nisja, 2023). Mange hunder som blir bitt, blir relativt kraftig allment påkjent, og huggormgiften kan potensielt forårsake alvorlige skader på indre organer. Veterinær bør oppsøkes så raskt som mulig dersom man mistenker at hunden har blitt bitt. Hos veterinæren vil det som regel tas blodprøver og behandling gis i form av væsketerapi, smertelindring og eventuelt antitoksin ved behov. Som regel er hospitalisering og nøye overvåkning i noen dager nødvendig. Det er deretter anbefalt ro og hvile frem til en kontroll to til tre uker etter bittet. På denne kontrollen tas det også ut nye blodprøver for å se etter utvikling av avvik, og om eventuelle endringer på blodprøvene tatt på bittedagen har normalisert seg igjen. Kunnskap om hvordan huggormgiften påvirker blodvariablene er per i dag et område som er lite undersøkt. Vi ønsker derfor med denne studien å se om vi kan tette noen kunnskapshull knyttet til dette.

2 Sammendrag

Tittel: Hematologiske og biokjemiske forandringer hos hunder bitt av huggorm

Forfattere: Ingvild Lauritzen Holtet og Maiann Gerbi

Veileder: Hannah Harjén (Word Monster) og Runa Rørtveit (Institutt for prekliniske fag og patologi v/ NMBU)

Huggormen er Norges eneste giftige slange, og hvert år utsettes flere hunder for huggorbitt. Det er tidligere vist at giften har både hemolytisk, cytotoxisk og proteolytisk effekt. Formålet med denne oppgaven var å skaffe ytterligere kunnskap om forandringer av biokjemiske og hematologiske variabler hos hunder bitt av huggorm, samt kartlegge utviklingen av disse variablene fra bittedagen (T1) til kontroll 14-23 dager senere (T2). Videre skulle det undersøkes om det var en signifikant forskjell i noen av blodvariablene avhengig av hundens størrelse. Denne retrospektive studien hadde et utvalg på 34 hunder. Vår studie viser at flere hunder bitt av huggorm hadde en økning i de biokjemiske variablene AST, ALT, klor, urea, CK og CRP, samt hypoglobulinemi innen 24 timer etter huggorbittet. Av hematologiske funn ser man i denne studien også en mild nøytrofil, en reduksjon i MCHC, og økning i hemoglobin og hematokrit ved T1. Videre viste resultatene i denne studien en statistisk signifikant forskjell i trombocytter, hemoglobin, hematokrit og nøytrofile mellom T1 og T2. Det ble for øvrige variabler ikke funnet noen statistisk signifikant forskjell mellom T1 og T2. Når det gjelder de to vektclassene, ble det funnet at hunder ≥ 15 kg hadde lavere platetall og glukosenivå ved T1 enn hunder < 15 kg.

Basert på resultatene av de undersøkte variablene i denne studien, ser vi at det forekommer en rekke avvik på hematologiske og biokjemiske variabler hos hunder bitt av huggorm, men at de fleste avvikende er milde. For de fleste variabler er det ingen store endringer mellom

blodprøver tatt på bittedagen og 14-23 dager senere. I denne studien fremstår det som at kroppsvekten til hundene er av liten betydning for de hematologiske og biokjemiske variablene, foruten trombocytene. Det må imidlertid presiseres det kreves mer forskning på feltet før man kan trekke sikre konklusjoner.

3 Definisjoner og forkortelser

AKI	Acute kidney injury/ akutt nyreskade
ALP	Alkalisk fosfatase
ALT	Alanin aminotransferase
AST	Aspartat aminotransferase
CK	Kreatinin kinase
CRP	C-reaktivt protein
EKG	Elektrokardiografi
GFR	Glomerulær filtrasjonstrate
LAO	L-aminosyre oksidase
PLA₂	Fosfolipase A ₂
RI	Referanseintervall
SVMP	Snake venom metalloproteinaser
SVSP	Snake venom serine proteinaser

4 Innledning

4.1 Huggormen – *Vipera berus*

Huggormen *Vipera berus*, i familien Viperidae (Artsdatabanken, u.å.), er den eneste giftige slangen i Nord-Europa, og en svært relevant art innenfor veterinærmedisin, da flere hunder og katter hvert år må inn for behandling grunnet huggorbitt. Huggormen finnes i ulike farger, men kan gjenkjennes av et mørkt sikksakk-bånd langs ryggen. Dette kan være noe vanskelig å oppdage hos sorte individer. De blir gjennomsnittlig 50 til 70 cm lange, hvor hunnen er noe større enn hannen (Skei & Knutsen, 2021).

Huggormen er i Norge utbredt fra Nordland til Agder (Skei & Knutsen, 2021; Soleng, 2005). Den trives best i tørre og varme områder, og er derfor mest aktiv i sommerhalvåret her i landet. I Norge ligger huggormen i dvale om vinteren, frem til februar-mars. Paringssesongen forekommer kort tid etter dvale, og ungene fødes i august og september. Huggormer fødes levende med to gifttenner fremst i overkjeven, og kan allerede fra fødsel ta livet av små dyr. Smågnagere utgjør hovedandelen av dietten til en huggorm, i tillegg til små amfibier og fugler. Ungene spiser hovedsakelig meitemark, snegler og gresshopper. Byttet drepes ved at huggormen hogger til byttet med gifttennene med stor kraft. Etter at huggormen har bitt, vil den trekke seg tilbake og vente til dyret dør (Skei & Knutsen, 2021; Soleng, 2005; WWF, u. å.). Huggormen regnes ikke som aggressiv mot mennesker, men den kan bite dersom den blir overrasket eller føler seg truet (Soleng, 2005; WWF, u. å.).

Mengde gift som injiseres i byttet varierer, og noen bitt er såkalte «tørrbitt». Det innebærer at det ikke injiseres gift i forbindelse med huggorbittet, og dermed vil det også være fravær av klinisk manifestasjon av slangebitt (Pucca et al., 2020). Det finnes studier som har rapportert

insidensraten av tørrbitt på mennesker i flere land (Pucca et al., 2020), og når det gjelder Europa ble det i en tsjekkisk retrospektiv studie fra 2014, angitt at 26,7 % av huggormbitt på mennesker var asymptomatiske tørrbitt (Valenta et al., 2014). Andelen er basert på totalt 191 pasienter over en periode på 15 år (1999-2013). En svensk studie fra 1981 estimerte at andelen tørrbitt var opp mot 30 % (Persson & Irestedt, 1981). Det antas at det foreligger flere faktorer som avgjør om slanger injiserer gift ved bitt eller ikke (Pucca et al., 2020). Eksempelvis kan slangene mislykkes i å injisere gift ved bitt grunnet patologi. Det antas likevel at hovedandelen av tørrbitt er viljestyrt, hvor hovedårsaken er for å spare energi. Huggormunger har derimot ikke lært seg å kontrollere giftinjiseringen, og vil som regel tømme giftkjertlene ved bitt (Pucca et al., 2020). De fleste studier på tørrbitt er gjort på mennesker, og det er foreslått at mennesker regnes som for stort bytte for slanger, slik at slangene ikke har som intensjon å drepe, men å forsvare seg, slik at giften spares til predasjon (Pucca et al., 2020). Det er ikke gjort lignende studier på hunder, og det er derfor usikkert om andelen tørrbitt er lik for hunder, og om det er variasjon i andel tørrbitt mellom små og store hunder.

Huggormen er i dag vurdert som livskraftig etter en norsk rødlistevurdering (Artsdatabanken, 2021b). En rødlistevurdering er en vurdering gjort av en ekspertkomite, som grupperer arter i ulike kategorier som representerer artenes risiko for å dø ut (Artsdatabanken, 2021a). Arter med risiko for å dø ut havner på rødlisten, og det er definert ulike kriterier for å havne på listen. Arter som er kategorisert som livskraftige når ikke opp til terskelverdien for noen av kriteriene for å havne på rødlisten og det er dermed ikke en risiko for at arten skal dø ut fra Norge per dags dato (Artsdatabanken, 2021a). Selv om huggormen er kategorisert som livskraftig, er likevel alt vilt i Norge i utgangspunktet fredet. Med vilt menes alle viltlevende pattedyr, fugler, amfibier og krypdyr, og huggorm går under sistnevnte kategori. Krypdyr kan

etter loven kun felles dersom det er nødvendig for å hindre skade på person eller eiendom (Naturmangfoldloven, 2009).

4.2 Venomets komponenter og virkemåte

Fullstendig komposisjon av venomet er ikke kartlagt. Det er gjort flere studier på komposisjonen med noe ulikt resultat (Al-Shekhadat et al., 2019; Bocian et al., 2016), og en ungarsk studie fra 2017 viste at det forekom individuelle forskjeller i komposisjonen til den europeiske huggormens venom (Malina et al., 2017). En russisk studie fra 2019 kartla over 80 ulike proteiner i 15 ulike toksingrupper i den russiske huggormen (Al-Shekhadat et al., 2019). Det er vist at giften er både hemolytisk, cytotoxisk og proteolytisk, med effekt på muskulatur og det kardiovaskulære systemet. Venomets virkemåte er ikke fullstendig kartlagt (Bocian et al., 2016).

Fosfolipase A₂ (PLA₂), snake venom serine proteinaser (SVSP) og snake venom metalloproteinaser (SVMP) har i flere studier vist å utgjøre hovedandelen av toksiner i venomet (Al-Shekhadat et al., 2019; Bocian et al., 2016). I tillegg er andre komponenter som vasoaktive peptider, cysteinrike sekretoriske proteiner (CRISP) og L-aminosyre oksidaser (LAO) av medisinsk betydning (Al-Shekhadat et al., 2019). Det er kun noen få av komponentene i huggormgiften som er beskrevet, og deres virkemåte er ikke utelukkende beskrevet hos *Vipera berus*, men generelt hos giftige slanger. Flere av komponentene med deres virkningsmekanisme er listet opp i Tabell 1.

Tabell 1: Komponenter i huggormens venom og deres virkning.

Komponent	Virkning
Fosfolipase A₂ (PLA₂)	En av effektene til PLA ₂ er å immobilisere byttet ved å blokkere nevromuskulær signalisering som igjen fører til paralyse av skjelettmuskulatur. PLA ₂ hydrolyserer esterbindinger i fosfolipider i cellemembranen, som fører til membranskade og frigjøring av araknoidsyrer. Membranskaden fører til degenerasjon av cellene, og PLA ₂ regnes å ha moderat neuro-, myo- og cytotoxisk effekt (Bocian et al., 2016; Harris & Scott-Davey, 2013). Araknoidsyre kan konverteres til eikosanoider, som igjen har en rekke fysiologiske og patologiske virkningsmekanismer (Burke & Dennis, 2009). Dette inkluderer blant annet både pro- og antiinflammatorisk effekt (Sheppe & Edelmann, 2021), samt antikoagulerende effekt gjennom hemming av plateaggregering (Bocian et al., 2016).
Serine proteaser (SVSP)	Serine proteaser går også under navnet trombin-lignende enzymer. Enzymer i denne gruppen katalyserer reaksjoner involvert i koagulasjonskaskaden, fibrinolyse og plateaggregering. Dette vil føre til dannelse av blodkoagler (Bocian et al., 2016).
Metallproteinaser (SVMP)	SVMP spiller en viktig rolle i immobiliseringen av byttet ved å blokkere overføring av nervesignaler, og starter samtidig nedbryting av vevet gjennom proteolyse. SVMP hemmer i tillegg

	dannelse av blodkoagler, noe som fører til umiddelbar lokal blødning (Bocian et al., 2016).
Vasoaktive peptider	Inkluderer Bradykinin-potenserende peptider (BPPs) og C-type natriuretiske peptider (C-NAP) som hemmer angiotensin-konverterende enzymer (ACE) og fører til (Sciani & Pimenta, 2017) vasodilatasjon og diurese. Natriuretiske peptider øker også syklisk GMP-signalisering (Potter et al., 2009; Sciani & Pimenta, 2017)
Cystein-rike sekretoriske proteiner (CRISP)	Proteiner fra denne gruppen har en rekke ulike biologiske effekter. Det er beskrevet at flere av dem kan forårsake neurotoksisitet gjennom inhibering av flere ionekanaler. Dette fører blant annet til at kontraksjon av glatt muskulatur hemmes (Bocian et al., 2016).
L-aminosyre oksidase (LAO)	Fører til oksidativt stress gjennom oksidativ deaminering av L-aminosyre forårsaket av peroksidase, H ₂ O ₂ . Oksidativt stress fører til vevsskade og apoptose, og regnes sammen med PLA ₂ å ha moderat neuro-, myo- og cytotoksisk effekt. L-aminosyre oksidase har også en antikoagulerende effekt gjennom hemming av plateaggregering (Bocian et al., 2016; Du & Clemetson, 2002).

4.3 Kliniske sykdomstegn og aktuell diagnostikk hos hund bitt av huggorm

Venomet til huggormen er satt sammen av flere ulike komponenter. De har både direkte og indirekte biologiske virkningsmekanismer, og kan utøve ulike kliniske og biokjemiske effekter. Noen av de kliniske tegnene vil være svært tydelige, mens andre kan være lett å overse. Det kliniske sykdomsbildet vil trolig variere avhengig av mengden gift hunden får i seg i forhold til kroppsvekt, anatomisk lokasjon for bittet, hvor raskt akuttbehandling iverksettes, samt eventuelle komorbiditeter hos hunden. Det kan også tenkes at den spesifikke giftsammensetningen hos huggormen som bet vil kunne påvirke sykdomsbildet, men under norske forhold er det nærliggende å tro at giftsammensetningen hos voksne huggormer er relativt lik.

Sutton et al. gjennomførte i 2011 en retrospektiv studie i Storbritannia, der de undersøkte hunder som var mistenkt bitt av huggorm i årene 1985-2010 (Sutton & Bates, 2011). Denne studien viser at de vanligste kliniske tegnene hos klinisk affiserte hunder inkluderer blant annet lokalt ødem og hevelse, samt blåmerker rundt bittstedet. Huggormgiften tas først opp i lymfesystemet før den entrer blodsirkulasjonen, og vil her forårsake økt karpermeabilitet. Den økte karpermeabiliteten gir påfølgende lokale ødemer og eventuelt utvikling av hypovolemi (Sutton & Bates, 2011). Hevelse i ansiktet er vanligere enn på ekstremiteter, noe som reflekterer at bitt til hundens hode er hyppigst forekommende (Bolon et al., 2019; Lervik et al., 2010; Sutton & Bates, 2011). Andre vanlig forekommende kliniske tegn som er rapportert, inkluderer nedstemthet og letargi, smerte, takykardi, takypné, hypertermi, hypersalivasjon, oppkast, halthet og eventuelt kollaps (Bolon et al., 2019; Sutton & Bates, 2011).

Affeksjon av hjertet etter et huggorbitt kan manifestere seg på flere forskjellige måter. Man kan noen ganger høre arytmier ved auskultasjon eller detektere endringer ved

elektrokardiogram-undersøkelse (EKG). Arytmiene er i all hovedsak av ventrikulært opphav, eksempelvis ventrikulær takykardi, ventrikulære premature komplekser, samt akselerert idioventrikulær rytme (Harjen et al., 2020). Det er tidligere rapportert om at arytmier sees hos 11-57% av hunder bitt av *Vipera berus* (Harjen et al., 2020; Lervik et al., 2010). Man kan i flere tilfeller også se en økning i nivåer av biomarkører for myokard-skade etter huggorbitt, som for eksempel cardiac troponin I (cTnI). Tidligere studier har sett på nivået av cTnI i kombinasjon med eventuelle EKG-forandringer hos hunder bitt av huggorm. Disse studiene fant en økning i cTnI hos 33-81% av hundene (Harjen et al., 2020; Langhorn & Willeesen, 2015; Pelander et al., 2010). Noen slangegifter inneholder direkte kardiotoxiske substanser, men sekundær skade på myokard grunnet systemisk inflammasjon induisert av giften, kan også forårsake myokardskade. Huggormgiften inneholder blant annet fosfolipase A₂, som har proinflammatoriske og myotoksiske effekter. L-aminosyre oksidase er en annen komponent i venomet, som medfører oksidativt stress og dermed vevsskade og apoptose. Disse komponentene vil kunne bidra til direkte myokardskade og også utvikling av systemisk inflammasjon etter et huggorbitt, og dermed gi økning i cTnI.

Proteinuri og akutt nyreskade (AKI) kan av og til sees etter huggorbitt hos hund (Gordin et al., 2021; Harjen et al., 2021; Harjen, Hannah J. et al., 2022; Palviainen et al., 2013). Nyrene er svært vaskulariserte organer, og er viktige for utskillelse og eliminering av huggorm-giften fra blodbanen (Sitprija, 2006). Epitelcellene i nyretubuli er svært følsomme for iskemisk skade grunnet deres høye metabolske rate, og de kan også utsettes for nefrotoksiner direkte via det glomerulære filtratet (De Loor et al., 2013). Enkelte av huggormgiftens komponenter har trolig en direkte nefrotoksisk effekt, og nyreskade kan også oppstå som følge av iskemi og inflammasjon (Sitprija & Sitprija, 2012). Renal iskemi og inflammasjon kan trolig være et resultat av blødninger, trombedannelser og inflammatoriske cytokiner (Noutsos et al., 2020).

Videre kan huggorbitt medføre hemolyse og eventuelt rhabdomyolyse. Dette kan medføre tubulær skade og obstruksjon som følge av utskillelse av store mengder hemoglobin og myoglobin over nyrene (Denis et al., 2007; Shaver et al., 2019).

Ved akutt nyreskade sees gjerne azotemi ved blodprøveanalyser, altså en økning i konsentrasjonen av urea og kreatinin i blodet. Serum-kreatinin fungerer som markør for den glomerulære filtrasjonsraten (GFR) i nyrene, og benyttes av denne grunn til å vurdere hundens nyrefunksjon. En svensk studie fra 2010 basert på 53 hunder bitt av huggorm, viste imidlertid at azotemi som følge av huggorbitt er sjelden hos hund (Lervik et al., 2010). Dette skyldes trolig rask igangsettelse av væsketerapi etter bittet, og dermed opprettholdes den glomerulære filtrasjonen. Huggormgiften rekker dermed ikke å utøve skadelig effekt på nyrene. Denne svenske studien fant en reduksjon i kreatinin-nivået i blodet mellom blodprøver tatt ved ankomst på dyreklinikken og 24 timer senere, og dette kan trolig forklares med økt GFR på grunn av væskebehandling (Lervik et al., 2010). Nyrene har en enorm reservekapasitet, så økning av urea og kreatinin i blodet sees ikke før ca. 75% av nefronene er ødelagt (Braun et al., 2008). Det finnes følgelig andre markører enn de overnevnte nyrefunksjonsmarkørene som er mer sensitive for akutt nyreskade. Nyreskade kan nemlig ha oppstått uten påfølgende tap av funksjon, og dermed vil bruken av funksjonelle biomarkører for å stille AKI-diagnosen være noe begrenset. Alkalisk fosfatase (ALP) og γ -glutamyl transferase (GGT) er enzymer på brush border på proksimale tubuliceller i nefronet, og disse enzymene vil lekke ut i urinen ved skade på tubulicellene (Heiene et al., 1991). ALP:kreatinin-ratio og GGT:kreatinin-ratio er signifikant høyere hos hunder bitt av huggorm enn hos uanfektete hunder, og ratioene kan følgelig brukes som markør for nyreskade etter huggorbitt hos hunder (Palviainen et al., 2013). Clusterin og cystatin B er to andre tubulære markører som vil øke i urinen ved nyreskade, og som dermed kan benyttes for å avdekke

tidlige stadier av AKI. Det er vist at hunder bitt av huggorm får en økning i clusterin og cystatin B i urinen, noe som indikerer utvikling av en tubulær nyreskade som følge av bittet (Gordin et al., 2021; Harjen et al., 2021).

Flere av komponentene i giften til *Vipera berus* har som presentert i Tabell 1, potensiale til å påvirke koagulasjonen. Noen av stoffene har direkte antikoagulerende effekt, mens andre påvirker hemostasen ved å for eksempel hemme plateaggregering. I tillegg vil inflammasjonsreaksjonen og celledskadene som oppstår etter et huggormbitt kunne være med på å gi abnormal koagulasjon (Harjen, H. J. et al., 2022). Harjen et al. gjennomførte og publiserte en studie i 2022 om koagulasjonsstatus til hunder bitt av *Vipera berus*, sammenlignet med en kontrollgruppe bestående av friske hunder. I den studien ble det konkludert med at affiserte hunder var hyperkoaguabile på bittedagen sammenlignet med kontrollgruppen, og denne hyperkoagulabiliteten var fremdeles tilstede, men redusert, også 15 dager etter bitt. Et fåtall hunder i samme studie viste imidlertid tegn til økt blødningstendens, blant annet ved at blødning fra bittsåret vedvarte 24 timer etter bittet (Harjen, H. J. et al., 2022).

4.4 Hematologi og serum biokjemi hos hunder bitt av huggorm

Det er gjennomført enkelte studier som blant annet har sett på forandringer i hematologi og serum biokjemi hos hunder bitt av huggorm. Når det gjelder hematologiske funn, er det rapportert om leukocytose, hemokonsentrasjon og fall i hematokrit på bitt-dagen og dagen etter huggormbittet (Brandeker et al., 2015; Turković et al., 2015). Turkovic et al. fant i 2015 at 4 av 15 undersøkte hunder hadde hemokonsentrasjon ved presentasjon hos veterinær etter huggormbitt. Fem av 14 hunder hadde leukocytose, og 2 av 14 hunder hadde trombocytopeni (Turković et al., 2015). Denne studien har ikke sett på hematologiske verdier på et senere tidspunkt etter huggormbittet.

Biokjemiske forandringer etter et huggorbitt er jevnt over milde, og inkluderer blant annet hypoalbuminemi, økning i leverenzymene alanin aminotransferase (ALT) og alkalisk fosfatase (ALP), samt en økning i kreatin kinase (CK) og CRP (Lervik et al., 2010; Turković et al., 2015). I studien til Lervik et al. (2010), ble biokjemiske forandringer hos 53 hunder bitt av *Vipera berus* undersøkt på fire forskjellige tidspunkter etter bittet. Denne studien fant en økning i CK 24 timer etter bittet hos 54% av hundene, mens kun 5 % hadde en økning i CK 4-23 dager etter bitt. Den samme studien fant at 65% av hundene hadde serumkonsentrasjon over øvre referanseverdi for minst ett leverenzym på et eller flere av prøvetaknings-tidspunktene. Serum kreatinin var innenfor referanseintervallet for alle undersøkte hunder på alle prøvetaknings-tidspunktene. Det ble imidlertid sett en reduksjon av kreatinin innenfor referanseintervallet hos 82% av hundene fra prøvetakning ved ankomst på dyreklinikken til 24 timer senere (Lervik et al., 2010).

Det er ikke gjennomført noen studier som undersøker hvorvidt hundens vekt er av betydning for hematologiske og biokjemiske forandringer etter et huggorbitt.

4.5 Behandling av huggorbitt hos hund

Dersom hunden utsettes for et huggorbitt, er det viktig å holde hunden helt i ro og oppsøke veterinær umiddelbart. Ved NMBU Dyresykehuset Smådyr er det utarbeidet en behandlingsprotokoll for hunder bitt av huggorm, og protokollen deler hundene inn i tre pasientgrupper, – gruppe A, B og C. De ulike gruppene representerer ulik alvorlighetsgrad. Prosedyrene beskrevet i denne protokollen er i hovedsak utarbeidet for hunder, men regimet for anitveninbehandling av små pasienter kan også benyttes for katter. Tabell 2 viser et utdrag fra behandlingsprotokollen for de ulike pasientgruppene.

Tabell 2: Behandling av huggorbitt hos hund – Utdrag fra «*Protokoll for behandling av huggorbitt*» ved NMBU Dyresykehuset Smådyr, utarbeidet av Veronica Kristiansen og Heide Sjetne Lund, sist revidert 11.09.2017.

Pasientgruppe	Behandling
<p><i>Gruppe A</i></p> <p>Ingen lokale eller systemiske symptomer</p>	<p><u>Ingen behandling, men tilsyn:</u> Hunden bør være under tilsyn i minst 12 timer etter bitt, enten hjemme hos eier eller hos veterinær. Eier bes oppsøke veterinær umiddelbart dersom kliniske tegn på huggorbitt oppstår etter hjemsendelse fra klinikken.</p>
<p><i>Gruppe B</i></p> <p>Milde lokale symptomer og/eller mild allmennpåkjenning</p>	<p><u>Minimum-pasientinformasjon:</u> Klinisk undersøkelse, blodgass, hematokrit, totalprotein, spesifikk vekt på urin. Fulle blodprøver (hematologi, biokjemi og blodgass) og urinprøver bør tas.</p> <p><u>Væske-behandling:</u> Individuelt tilpasset behandling med Ringer-Acetat IV. for å sikre god perfusjon av nyrer. Pasienten skal kobles til en infusjons-/sprøytepumpe. Observer og dokumenter urinproduksjon!</p> <p><u>Smertebehandling:</u> Buprenorfin 0,01-0,02 mg/kg IV/IM/SC eller metadon 0,1-0,4 mg/kg IV/IM/SC. Man kan eventuelt benytte lidokain-CRI 1-3 mg/kg/t. Unngå NSAIDs.</p> <p><u>Antibiotika:</u> Skal kun gis ved klinisk indikasjon og i henhold til dyrkning med resistensbetennelse. Se ellers anbefalinger for pasienter i gruppe C.</p> <p><u>Antiveninbehandling:</u> Kan vurderes basert på det helhetlige kliniske bilde. Pasientene i denne gruppen har ofte et uforutsigbart sykdomsforløp, og må derfor monitoreres jevnlig. Mange vil ha god nytte av antiveninbehandling.</p> <p><u>Overvåkning:</u> Pasientens allmentilstand og hydreringsstatus bør overvåkes nøye. I tillegg vil det gjerne være aktuelt med overvåkning av</p>

	<p>blodvariablene via blodgass, biokjemi og hematologi, samt urinanalyse og EKG.</p> <p><u>Videre oppfølging etter hjemsendelse:</u> Det anbefales ro og hvile i 1-2 uker etter bittet, og kontroll med blodprøver hos veterinær ca. 14 dager etter bitt. Rekontakt med veterinær tidligere dersom komplikasjoner oppstår.</p>
<p><i>Gruppe C</i></p> <p>Kraftig lokal reaksjon og/eller tydelig allmennpåkjenning</p>	<p><u>Minimum-pasientinformasjon:</u> Klinisk undersøkelse, blodgass, hematokrit, totalprotein, urinprøve. Fulle blodprøver og urinprøver bør tas. EKG og blodtrykk må monitoreres.</p> <p><u>Væske-behandling:</u> Individuelt tilpasset behandling med Ringer-Acetat IV, for å sikre god perfusjon av nyrer. Disse pasientene skal kobles til infusjons-/sprøytepumpe. Observer og dokumenter urinproduksjon!</p> <p><u>Antiveninbehandling:</u> Bør initieres for denne gruppen. Selve antivenininfusjonen bør foretas utblandet i NaCl 0,9%.</p> <p><u>Smertebehandling:</u> Antiveninet har en viss analgetisk effekt i seg selv. Ellers kan smertelindringen gjennomføres som for gruppe B-pasienter.</p> <p><u>Antibiotika:</u> Man kan vurdere å gi profylaktisk antibiotika-behandling til svært påkjente pasienter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clindamycin 5-11 mg/kg IV q12t ved lokal/ dermatologisk indikasjon. • Ampicillin 25 mg/kg IV q6-8t ved systemisk indikasjon/profylakse. • Ellers i henhold til dyrkning med resistensbetennelse. <p><u>Overvåkning:</u> Samme som for gruppe B-pasienter</p> <p><u>Videre oppfølging etter hjemsendelse:</u> Samme som for gruppe B-pasienter</p>

5 Formål

Det er gjort enkelte studier som har undersøkt hematologiske og biokjemiske forandringer hos hunder bitt av huggorm. Det er imidlertid mangel på kunnskap knyttet til hvordan disse variablene utvikler seg fra bittedagen og til kontroll-blodprøver tas noen uker senere, og hvorvidt blodvariablene varierer mellom ulike vektklasser.

Det overordnede formålet med denne oppgaven var å skaffe til veie mer kunnskap om forekommende forandringer av biokjemiske og hematologiske variabler hos hunder bitt av huggorm, samt å se på utviklingen til variablene fra dag 0 til dag 14-23. Videre skulle det også bli sett nærmere på om hundens størrelse var av betydning for eventuelle forandringer i de aktuelle blodvariablene. Det er nærliggende å tro at små hunder er mer utsatt for alvorlige reaksjoner og forandringer i blodvariabler etter et huggorbitt, da huggormgiften fordeles på mindre kroppsareal sammenlignet med større hunder.

6 Materiale og metoder

6.1 Materiale

6.1.1 Studietype

Denne studien er en retrospektiv, deskriptiv studie.

6.1.2 Innsamling av data

For innsamling av data ble journalsystemet «ProVet Cloud», som ble tatt i bruk på NMBU Dyresykehuset Smådyr i 2020, benyttet. Innsamling av data foregikk i perioden februar til april 2023. Det er altså blitt samlet inn data fra huggormsesongene i perioden 2020-2022. For å finne relevante pasienter i journalsystemet ble det søkt på diagnose «Ormebitt – pyramidion» og art «Hund». Fra søkeresultatet ble samtlige pasienter gjennomgått, og pasienter som ikke innfridde inklusjons- og/eller eksklusjonskriteriene ble utelukket fra studien.

6.1.2.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

I Tabell 3 er definerte inklusjons- og eksklusjonskriterier listet opp.

Tabell 3: Inklusjons- og eksklusjonskriterier for å delta i studien

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
Diagnosen «Ormebitt» er stilt i journalsystemet.	Fravær av kliniske tegn relatert til huggormbitt (eksempelvis lokal hevelse og/eller bittmerke), og manglende observasjon av huggorm.
Det skal ha blitt tatt ut blodprøver innen 24 timer etter at hunden er bitt, og/eller på dag 14-23 etter bitt, ved NMBU Dyresykehuset Smådyr.	Hunder med komorbiditeter og/eller hunder som behandles med medikamenter som kan påvirke blodprøveresultatet, og dermed forstyrre studien.
Serum og EDTA-blod skal være sendt inn til Sentrallaboratoriet for analyse av «Stor profil».	

6.1.2.2 Variabler

Variabler som ble samlet inn var blant annet signalement (herunder rase, kjønn, alder og vekt når hunden ble bitt), dato for når blodprøvene ble tatt, tidspunkt for bitt, hvorvidt de var bitt av huggorm før eller ikke, eventuelle komorbiditeter, behandlinger utført på NMBU Dyresykehuset Smådyr og diagnostikk (herunder «Stor profil» fra sentrallaboratoriet). Variabler inkludert i «stor profil» er listet opp i Vedlegg 1. Tidspunkt for prøveuttak ble gruppert inn i T1 og T2, hvor T1 tilsvarer prøvetakning innen 24 timer etter bitt, og T2 tilsvarer prøvetakning 14-23 dager etter bitt.

6.2 Metode

I denne studien er det benyttet Excel og JMP Statistical Discovery fra SAS til å analysere innsamlet data. All rådata har blitt registrert i Excel. Samtlige hematologiske og biokjemiske variabler ble kategorisert som T1 eller T2, og hundene ble gruppert som < 15 kg og ≥ 15 kg. Excel ble benyttet til å beregne medianverdi og variasjonsbredde for hver enkelt variabel i «stor profil». Andelen hunder med verdier utenfor sentrallaboratoriets referanseområder (Sentrallaboratoriet, u. å.) ble talt opp manuelt.

Det ble besluttet at alle verdier knyttet til nyre og lever skulle analyseres i studien, da nyre- og leverpåkjenning er kjente konsekvenser etter et huggormbitt. For nyreverdiene ble kreatinin og urea inkludert. For leververdier ble leverenzymene AST, ALT og ALP, og leverfunksjonsparameterne albumin, glukose, kolesterol og urea inkludert. Leverfunksjonsparameteren «gallesyrer» ble ekskludert fra studien da det ikke var kjent når hundene sist spiste før blodprøvene ble tatt. For resterende blodprøvevariabler fant vi variablene hvor fire eller flere ulike hunder hadde variabelverdi utenfor referanseområdet ved T1 og/eller T2. Disse blodprøvevariablene inkluderte CRP, CK, globuliner og totalprotein, samt klor, nøytrofile, hemoglobin, hematokrit, MCHC og trombocytter. Disse ble statistisk analysert videre. I Vedlegg 1 sees en oversikt over alle variablene som er undersøkt, og hvilke som er valgt ut for videre statistisk analyse.

De utvalgte blodvariablene ble vurdert visuelt ved hjelp av histogrammer produsert i JMP, for å undersøke om verdiene var normalfordelte. For kreatinin, urea, globuliner og kolesterol kunne man se en normalfordeling, noe man ikke kunne for resterende variabler. JMP ble i tillegg brukt til å sammenligne blodvariabler ved T1 og T2 og mellom hunder < 15 kg og ≥ 15 kg ved disse tidspunktene. For å undersøke om det var en signifikant forskjell mellom

T1 og T2 ble det benyttet Wilcoxon signed rank test for ikke-normalfordelte variabler, og paired t-test for variablene med normalfordeling. Ved undersøkelse av de to vektklassene < 15 kg og ≥ 15 , ble det benyttet Wilcoxon rank sum test for ikke-normalfordelt variabler, og t-test for normalfordelte variabler. En p-verdi på $p < 0,05$ ble vurdert som signifikant. JMP ble også benyttet til å fremstille dot-plots, hvor T1 og T2 ble lagt inn som x-verdier, og samtlige verdier for de utvalgte blodprøvevariablene som y-verdi for å visualisere resultatet. Det ble benyttet logaritmisk skala for variabler som hadde enkeltverdier som var vesentlig høyere enn resterende verdier for å muliggjøre avlesning av dot-plottet.

7 Resultater

7.1 Utvalget

Det var totalt 52 hunder som var diagnostisert med «Ormebitt-pyramidion» ved NMBU Dyresykehuset Smådyr. Samtlige ble gjennomgått, og pasienter som ikke innfridde inklusjons- og/eller eksklusjonskriteriene ble utelukket fra studien. Dette resulterte i et totalt antall på 34 inkluderte hunder. Av disse var det totalt 20 hunder som hadde blodprøver ved T1, 14 ved T2 og ni hunder som hadde blodprøver både ved T1 og T2. Én av hundene som hadde blodprøve ved T1 hadde kun fått analysert biokjemiske variabler.

Ti hunder ble ekskludert grunnet manglende blodprøver, to hunder ble ekskludert da de aldri ble tatt inn på klinikken, fire hunder kom inn senere enn 24 timer etter bitt og hadde ikke kontrollblodprøve etter 14-23 dager, og én hund hadde verken blitt observert bitt eller hadde sykdomstegn som kunne indikere huggorbitt.

Samtlige hunder inkludert i studien ble bitt av *Vipera berus* på Østlandet, i perioden 2020-2022. Hundene er av ulike rase, alder og kjønn. Tabell 4 viser fordeling av antall hunder i de ulike vektklassene, samt utfyllende informasjon om de to gruppene. I Vedlegg 3 er det listet opp hvilke raser som har blitt inkludert i studien, samt antallet hunder av hver rase.

Tabell 4: Fordeling av vektclassene i studien med medianvekt og variasjonsbredde. Tabellen viser også median og variasjonsbredde (minimum-maksimum) for alder og fordelingen av kjønn innenfor de to vektclassene.

	< 15 kg	≥ 15 kg
Antall hunder	14	20
Median vekt	9,8 kg	22,7 kg
Variasjonsbredde vekt i kg (minimum og maksimum)	8,75 (5,75-14,5)	18,0 (15,5-33,5)
Median alder	2 år	1,5 år
Variasjonsbredde alder i år (minimum og maksimum)	10,5 (0,5-11)	8,5 (0,5-9)
Kjønnsfordeling (antall)	Tispe: 10 Hannhund: 4	Tispe: 15 Hannhund: 5

7.2 Sammenligning av variabler ved T1 og T2

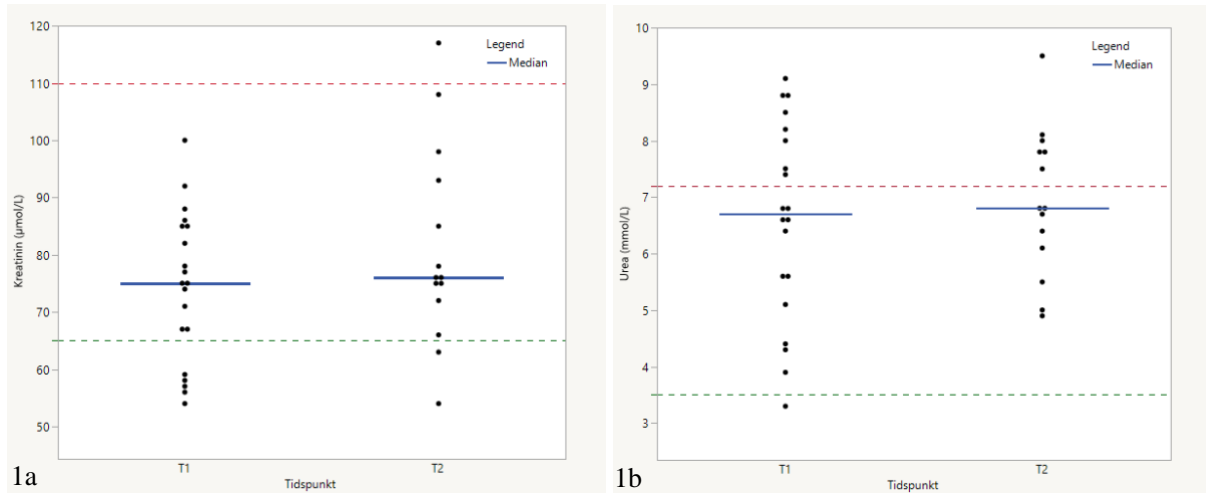
Median, variasjonsbredde og andel utenfor referanseintervall ved T1 og T2 for de undersøkte variablene er angitt i Vedlegg 1.

7.2.1 Biokjemiske variabler

7.2.1.1 Nyreverdier

Fordeling av kreatinin-nivået ved de to tidspunktene T1 og T2, samt median og variasjonsbredde, er illustrert i Figur 1a. Ved gjennomgang av blodverdiene til hundene med både T1- og T2-prøver, ble det sett at 5 av 9 hunder hadde en økning i kreatinin-nivå innenfor referanseintervallet fra T1 til T2. Økningen lå på 1-31 mmol/L hos disse hundene. Det var

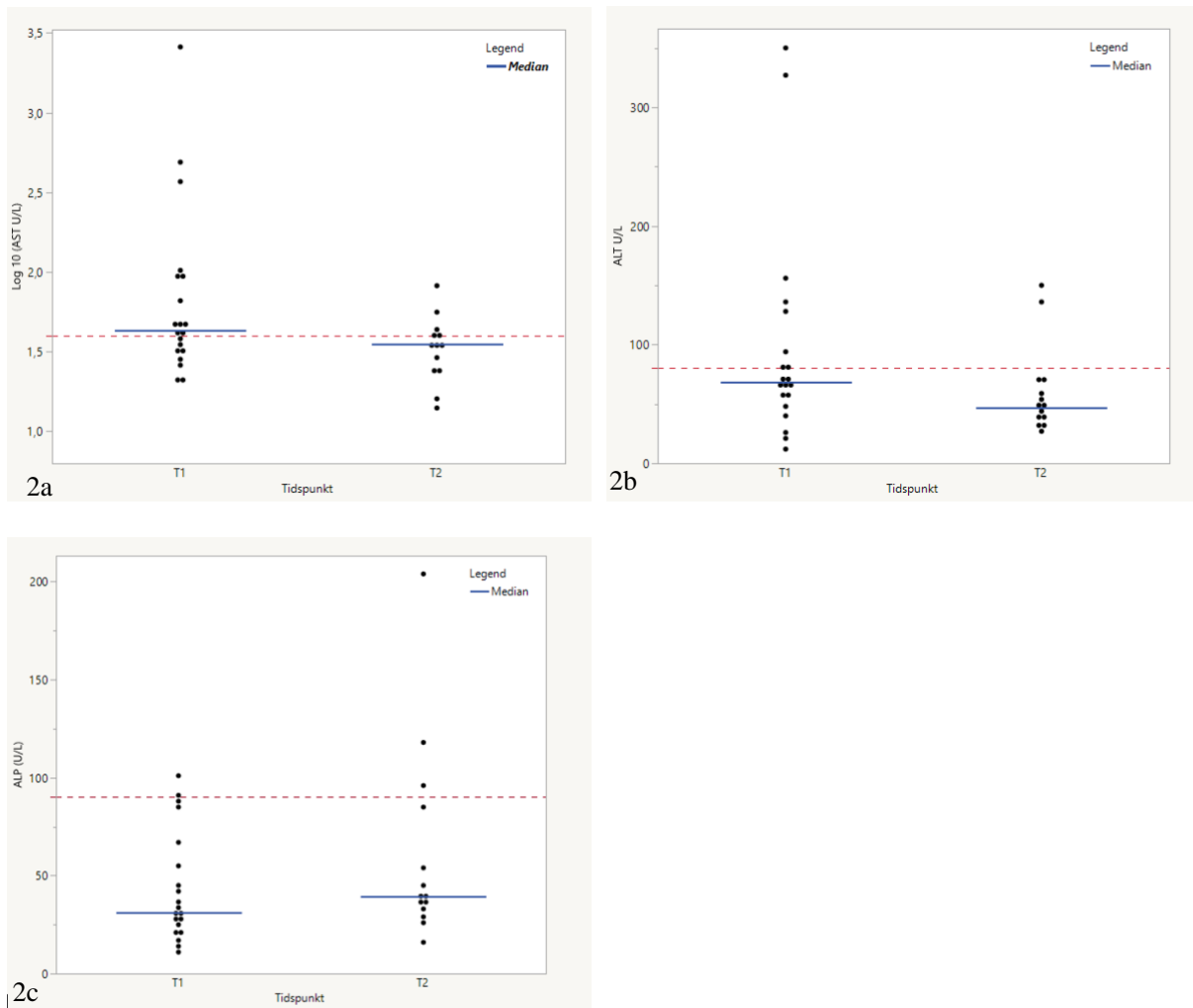
imidlertid ingen statistisk signifikant forskjell mellom T1 og T2. Når det gjelder urea ble det heller ikke funnet noen statistisk signifikant forskjell mellom T1 og T2. Figur 1b illustrerer urea-verdiene ved T1 og T2, inkludert median og variasjonsbredde.



Figur 1: Figurene viser nivået av den aktuelle variabelen på dag 1 (T1) og dag 14-23 (T2) etter huggormbitt. Rød og grønn stiplet linje representerer RI. *Figur 1a:* Kreatinin-verdier. Hunden med kreatinin-verdi over øvre referanseverdi ved T2 har vi ikke T1-prøve fra. *Figur 1b:* Urea-verdier.

7.2.1.2 Leververdier

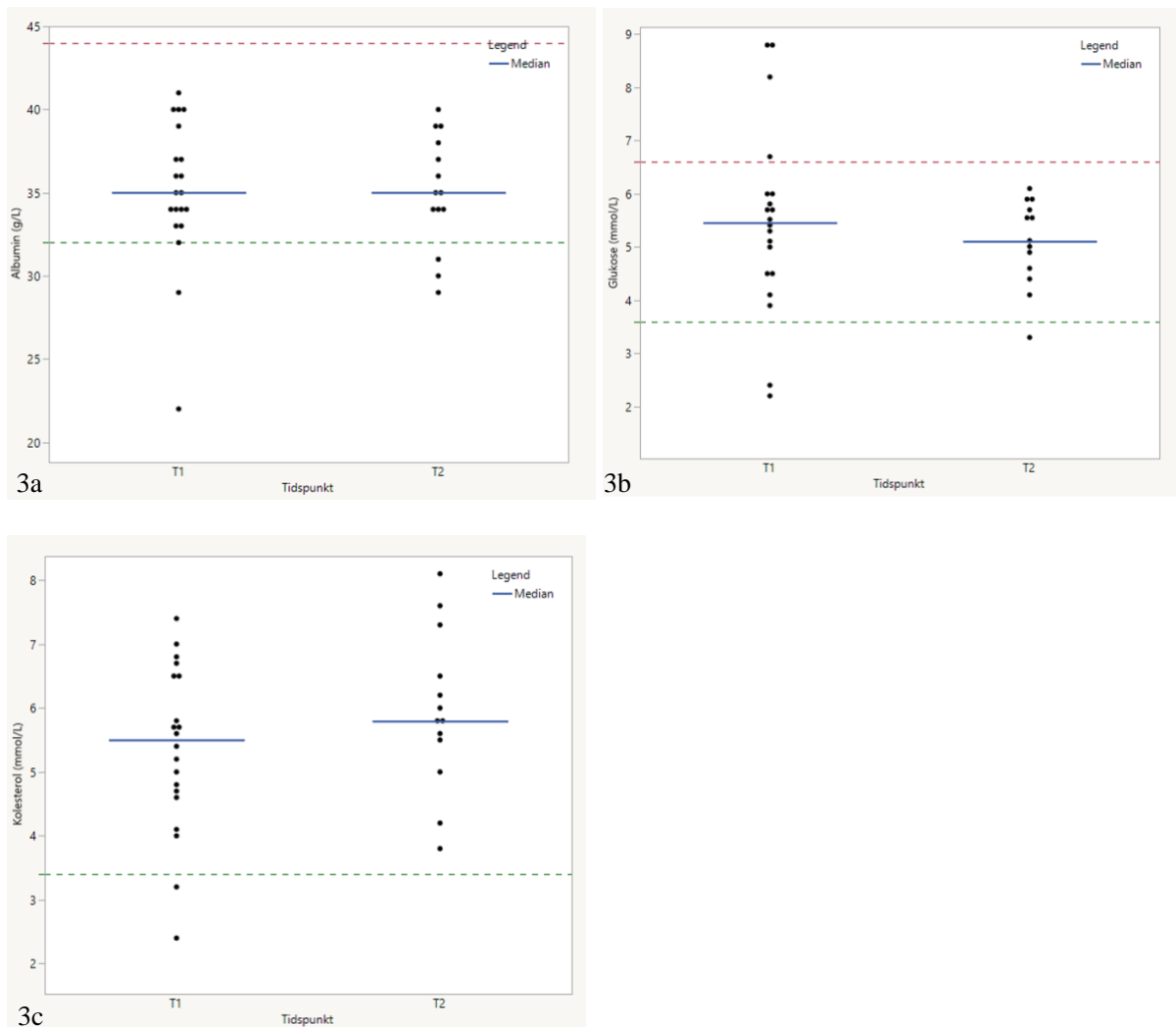
Av utvalget på 20 hunder med prøveuttak på T1 var det 12 hunder som hadde en serumkonsentrasjon over øvre referanseverdi for minst ett av leverenzymene ALT og AST. Seks av disse hadde en økning i både ALT og AST. Av hunder med prøveuttak på T2 var det 4 av 14 som hadde en økning i minst ett av leverenzymene, og én hund som hadde økning i begge. Av de ni hundene med prøveuttak på både T1 og T2, var det fire hunder som hadde serum-konsentrasjon over øvre referanseverdi for minst ett av leverenzymene på T1 og ikke T2, og tre hunder som hadde serumkonsentrasjon over øvre referanseverdi for minst ett av leverenzymene på både T1 og T2. Fordelingen av enkeltverdier for leverenzymene ved T1 og T2 er illustrert i Figur 2. Det var ingen signifikant forskjell i serumkonsentrasjon av leverenzymene mellom T1 og T2.



Figur 2: Figurene viser verdiene av leverenzymet på dag 1 (T1) og dag 14-23 (T2) etter huggormbitt. Rød stiplet linje representerer øvre referansegrense. *Figur 2a:* Log10 AST-verdier. *Figur 2b:* ALT-verdier. *Figur 2c:* ALP-verdier.

Når det gjelder leverfunksjonsparametere, var det to hunder med prøveuttak på T1 som hadde en serumkonsentrasjon under referanseområdet for leverfunksjonsparametere. Den ene hunden hadde lav konsentrasjon av urea og glukose, og den andre hadde hypoalbuminemi og hypokolesterolemi. Det var kun to hunder som hadde utslag på leverfunksjonsparametere på T1 som også hadde prøveuttak på T2. Én hadde lav serumkonsentrasjon av albumin på T1 og T2, og den andre hadde ingen avvik ved T2. Fordelingen av enkeltverdier for de inkluderte leverfunksjonsparametere ved T1 og T2 er illustrert i Figur 1b og Figur 3. Figur 1b illustrerer at det er én hund som hadde serumkonsentrasjon av urea under nedre referanseverdi ved T1,

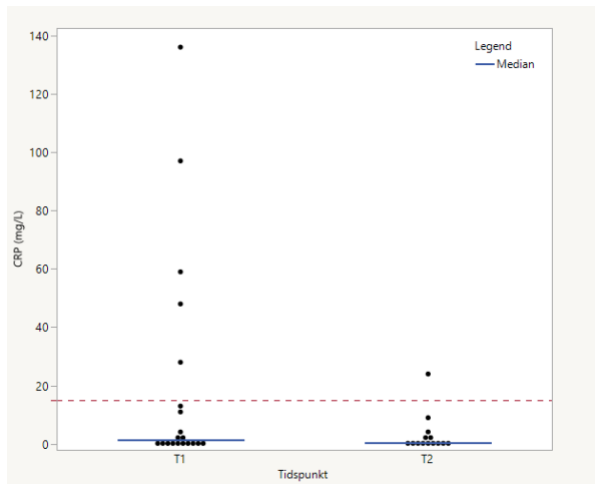
og ingen hunder ved T2. Det var ingen signifikant forskjell i serumkonsentrasjon av leverfunksjonsparametere mellom T1 og T2.



Figur 3: Figurene viser verdiene av leverfunksjonsparametere på dag 1 (T1) og dag 14-23 (T2) etter huggormbitt. Rød og grønn stiplet linje representerer RI. *Figur 3a:* Figuren viser fordeling av albumin-verdier. *Figur 3b:* Figuren viser fordeling av glukose-verdier. *Figur 3c:* Kolesterol-verdier.

7.2.1.3 CRP

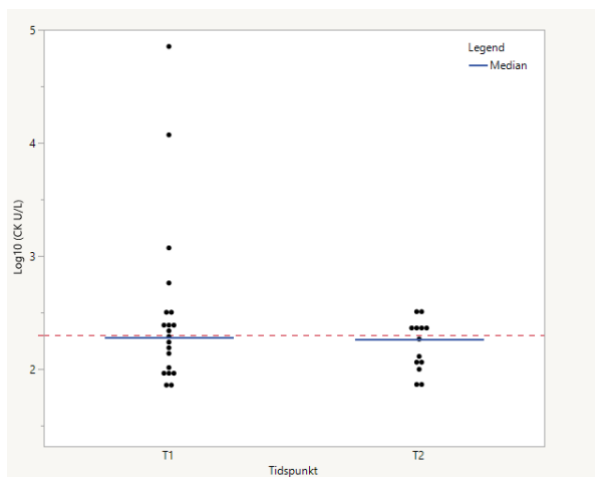
Figur 4 viser resultatene for CRP ved T1 og T2. Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell i CRP mellom T1 og T2, men man ser en tendens til økt CRP hos enkeltindivider innen 24 timer etter huggormbittet.



Figur 4: CRP-nivå på dag 1 (T1) og dag 14-23 (T2) hos hunder bitt av huggorm. Rød stiplet linje indikerer øvre referanseverdi.

7.2.1.4 CK

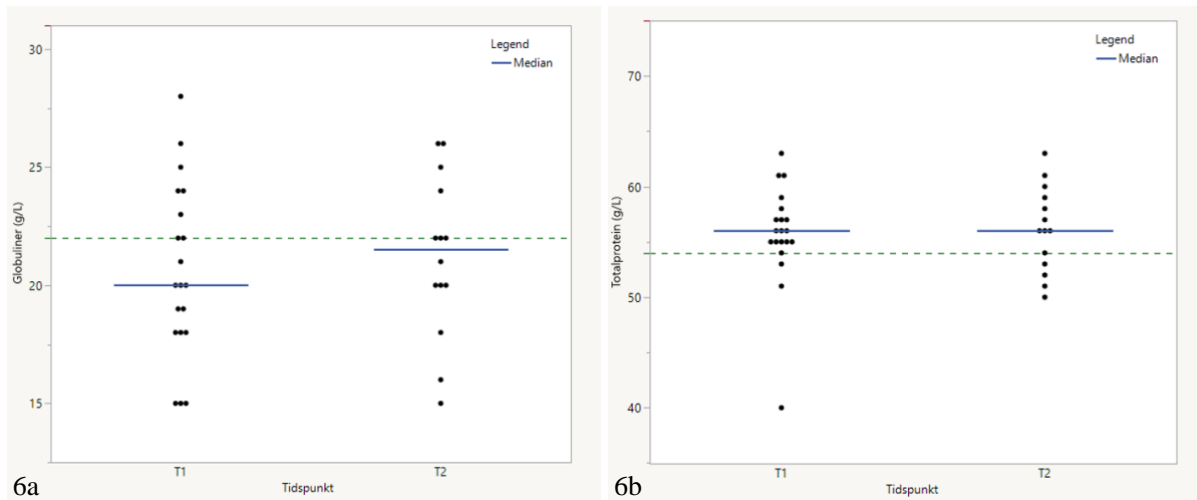
Resultatene for CK ved T1 og T2, inkludert median, variasjonsbredde og øvre referanseverdi er presentert i Figur 5. Noen enkeltindivider skilte seg ut med en kraftig økning i CK, og det er derfor brukt en logaritmisk skala for en hensiktsmessig fremstilling av resultatene. Det ble ikke funnet noen statistisk signifikant forskjell i CK-verdier mellom T1 og T2.



Figur 5: Log10 CK-verdier på dag 1 (T1) og dag 14-23 (T2) hos hunder bitt av huggorm. Rød stiplet linje representerer øvre referanseverdi.

7.2.1.5 Globuliner og totalprotein

Fordelingen av globulinverdier og totalprotein ved T1 og T2 er illustrert i Figur 6a og 6b.



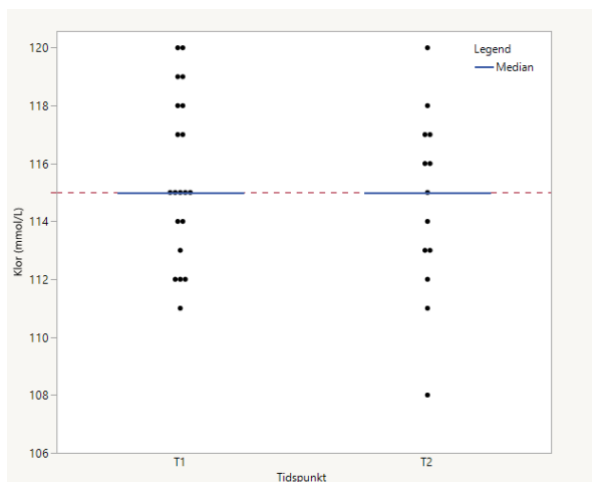
Figur 6: Figurene viser nivået av proteiner i serum på dag 1 (T1) og dag 14-23 (T2) etter huggorbitt.

Grønn stiptet linje representerer nedre referanseverdi. *Figur 6a:* Globulinverdier. *Figur 6b:* Totalproteinverdier.

7.2.1.6 Klor

Median, variasjonsbredde og antall individer over øvre referanseverdi for klor er illustrert i

Figur 7. Det var ingen signifikant forskjell i serumkonsentrasjon av klor mellom T1 og T2.



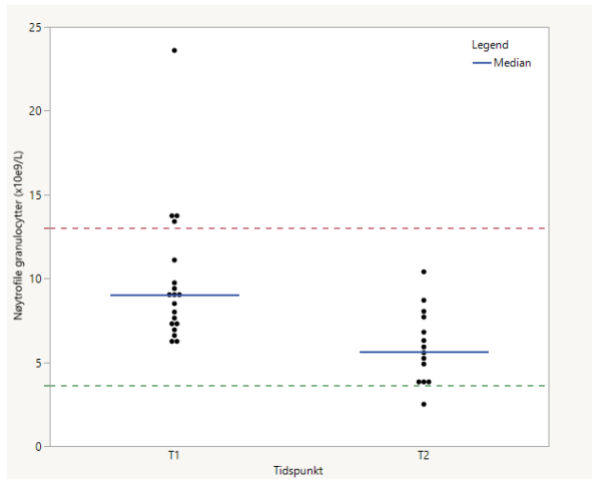
Figur 7: Figuren illustrerer fordelingen av klorverdi på dag 1 (T1) og dag 14-23 (T2) hos hunder bitt av huggorm.

7.2.2 Hematologiske variabler

7.2.2.1 Hvite blodceller

Nøytrofile granulocytter var signifikant lavere ved T2 sammenlignet med T1 ($p = 0,0059$).

Ved T2 var det én hund med nøytropeni, og denne har vi ikke T1-prøve fra. Resultatet for nøytrofile granulocytter er illustrert i Figur 8.

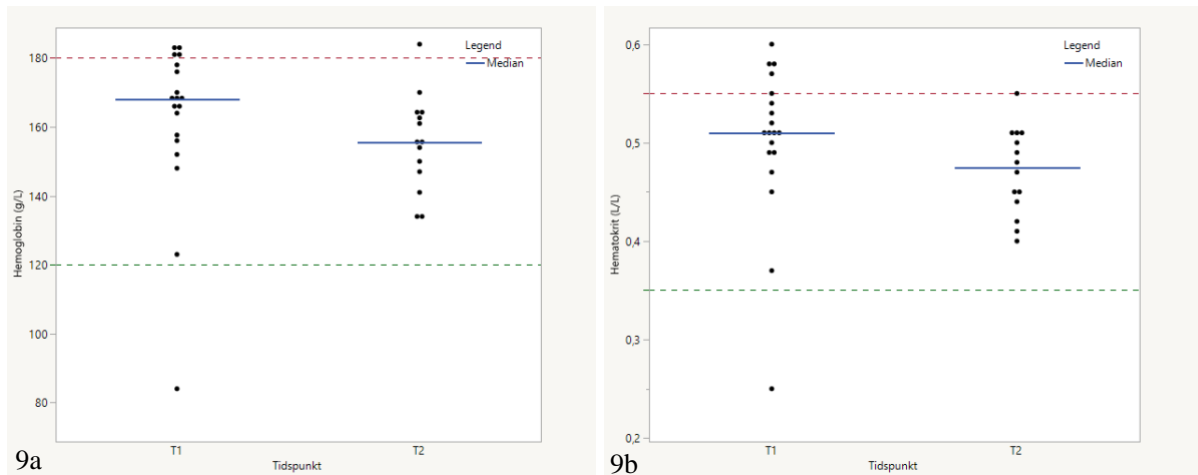


Figur 8: Nøytrofile granulocytter på dag 1 (T1) og dag 14-23 (T2)

hos hunder bitt av huggorm. Rød stiplet linje representerer øvre referanseverdi, og grønn stiplet linje representerer nedre referanseverdi.

7.2.2.2 Hemoglobin og hematokrit

Resultatene for hemoglobin og hematokrit er illustrert i Figur 9. Hemoglobin og hematokrit var signifikant lavere ved T2 sammenlignet med T1, med en p-verdi på henholdsvis 0,03 og 0,0391.

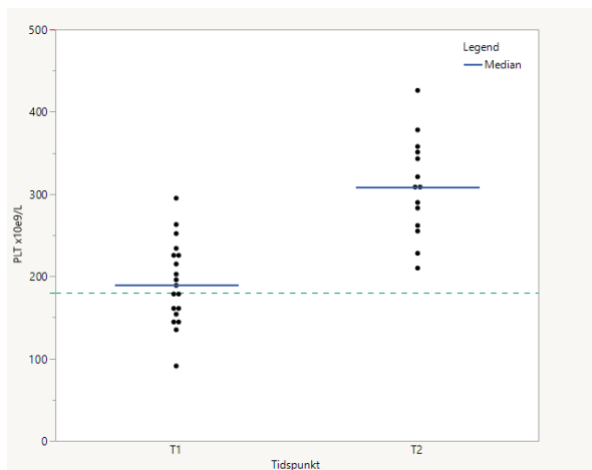


Figur 9: Figurene viser nivået av den aktuelle variabelen på dag 1 (T1) og dag 14-23 (T2) etter huggorbitt. Rød og grønn stiplet linje representerer RI. *Figur 9a:* Hemoglobin-verdier.

Figur 9b: Hematokrit-verdier.

7.2.2.3 Trombocytter

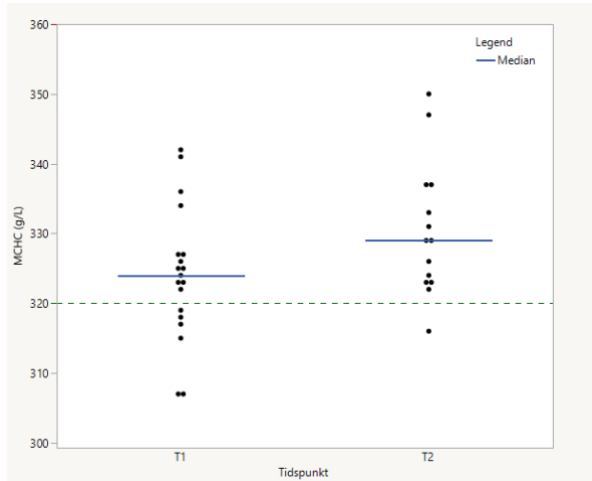
Platetallet for hundene i denne studien var signifikant høyere ved T2 enn ved T1 ($p = 0,0029$), og resultatet er presentert i Figur 10.



Figur 10: Platetall på dag 1 (T1) og dag 14-23 (T2) hos hunder bitt av huggorm. Grønn stiplet linje representerer nedre referanseverdi.

7.2.2.4 MCHC

Resultatet for MCHC er illustrert i Figur 11. Det ble ikke funnet noen statistisk signifikant forskjell i MCHC mellom T1 og T2.

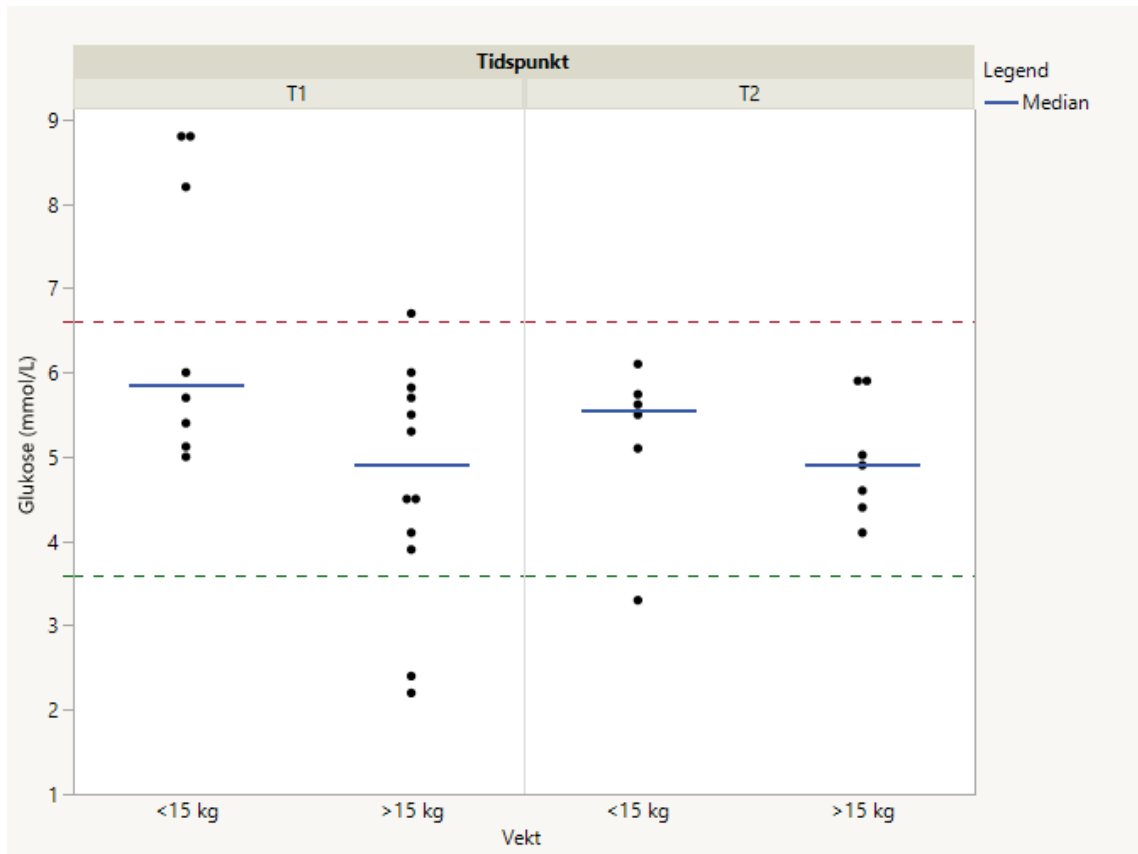


Figur 11: MCHC på dag 1 (T1) og dag 14-23 (T2) hos hunder bitt av huggorm. Grønn stiptet linje viser nedre referanseverdi.

7.3 Sammenligning av vektklasser

Det ble funnet en signifikant forskjell mellom hunder over og under 15 kg for glukose og platetall. For alle øvrige undersøkte variabler (oppført i Vedlegg 1) var det ingen signifikant forskjell mellom de to vektklassene.

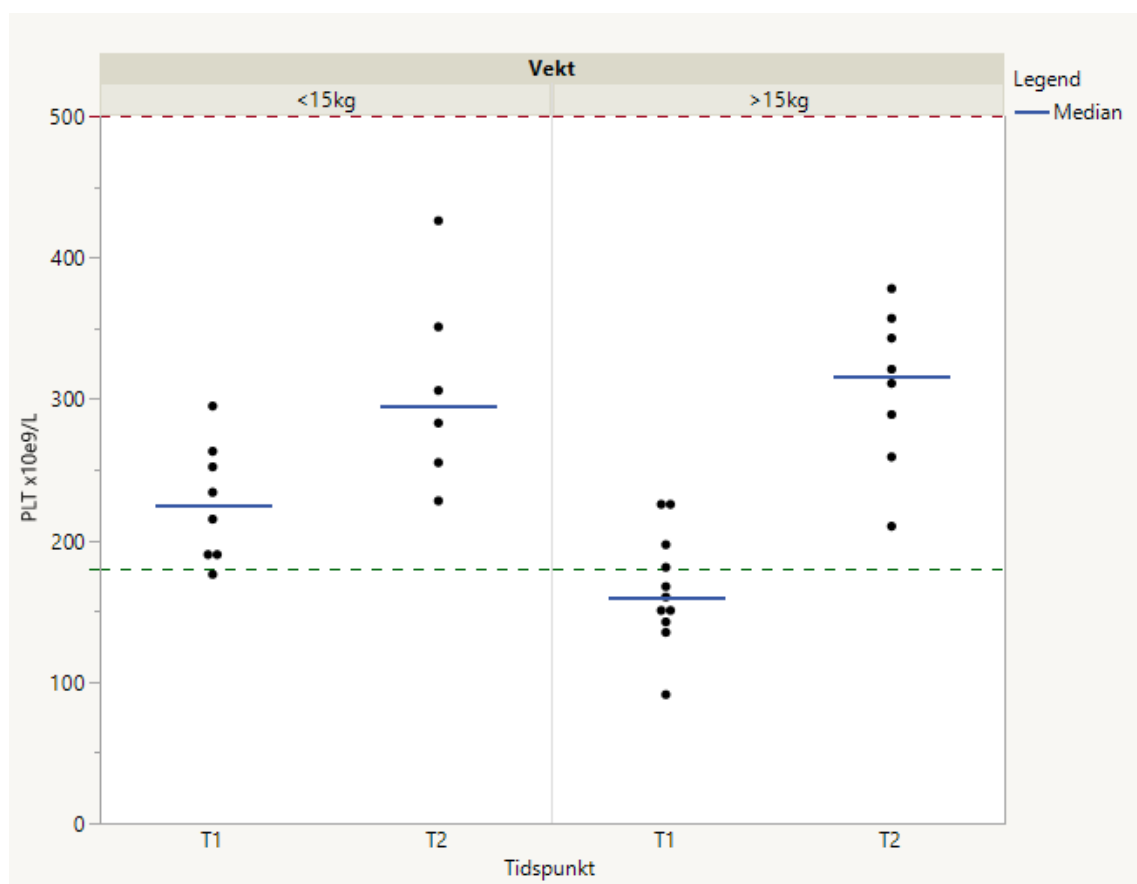
For glukose ble det sett at hunder ≥ 15 kg hadde signifikant lavere glukose-nivå enn hunder < 15 kg ved T1 ($p = 0,048$). Det ble ikke sett noen statistisk signifikant forskjell i glukosenivå mellom vektklassene ved T2. Resultatet for glukose er presentert i Figur 12.



Figur 12: Glukosenivå på dag 1 (T1) og dag 14-23 (T2) hos hunder bitt av huggorm, inndelt etter vekt.

Grønn stiptet linje representerer nedre referanseverdi, og rød stiptet linje representerer øvre referanseverdi.

Når det gjelder platetall, ble det i denne studien funnet at hunder ≥ 15 kg ved T2 hadde signifikant høyere platetall enn for samme vektklasse ved T1 ($p = 0,00059$). Platetallet for hunder < 15 kg ved T2 var også signifikant høyere enn for hunder < 15 kg ved T1 ($p = 0,00059$). I tillegg ble det sett en signifikant forskjell mellom de to vektklassene ved T1, der hunder ≥ 15 kg hadde lavere platetall enn hunder < 15 kg ($p = 0,0082$). Resultatet for platetall er presentert i Figur 13.



Figur 13: Platetall ved T1 og T2 inndelt etter vekt. Grønn stiplet linje representerer nedre referanseverdi, og rød stiplet linje representerer øvre referanseverdi.

8 Diskusjon

8.1 Nyreverdier

I flere tidligere studier er det sett en mild, non-azotemisk akutt nyreskade (AKI) hos hunder bitt av *Vipera berus* (Gordin et al., 2021; Harjen et al., 2021; Palviainen et al., 2013). Vår studie viste ingen økning i kreatinin over øvre referanseverdi, men en liten økning (1-31 $\mu\text{mol/L}$) innenfor referanseintervallet fra T1 til T2 blant de hundene som var representert i begge gruppene. En økning i kreatinin hos enkeltindivider kan tyde på en redusert nyrefunksjon eller eventuelt redusert perfusjon av nyrene (eClinpath, u. å.-a). Da enkelte komponenter i huggormgiften trolig har nefrotoksisk effekt, er det nærliggende å tenke at den observerte økningen i kreatinin innenfor referanseintervall hos enkeltindivider kan skyldes en akutt nyreskade. Serum kreatinin er imidlertid ingen sensitiv markør for nyreskade, og da det i denne studien ikke er andre mer sensitive markører tilgjengelig, kan det ikke konkluderes med at økningen i kreatinin hos enkeltindivider skyldes AKI. Det må også nevnes at en eventuell nyreskade potensielt ikke detekteres ved bruk av kun serum kreatinin som markør av samme grunn.

En annen mulig årsak til den observerte økningen i kreatinin, er økt glomerulær filtrasjonsrate (GFR) grunnet innledende væskebehandling på bittedagen. Det er ikke presisert i journalen til hundene i denne studien hvorvidt blodprøvene er tatt før eller etter oppstart av væskebehandling. Harjen et. al. beskrev i 2021, i samsvar med annen litteratur (Gordin et al., 2021; Lervik et al., 2010), at kreatinin er betydelig redusert ved hospitalisering av hunder sammenlignet med kontroller. Dette kan skyldes hemodilusjon og følgelig økt GFR, samt lavere kreatinin-nivå, som følge av intravenøs væskebehandling (Harjen et al., 2021). Det er trolig mer sannsynlig at den observerte økningen i kreatinin innenfor referanseintervallet

skyldes den intravenøse væskebehandlingen i akutfasen av et huggormbitt, enn en akutt nyreskade. Økningen i kreatinin fra T1 til T2 sett hos enkeltindividene i denne studien er ikke statistisk signifikant, og den kliniske betydningen er uvis. Da det er få hunder med i denne studien, vil det imidlertid være en sjanse for at en signifikant forskjell mellom to grupper ikke viser seg.

Urea-nivået i serum lå over øvre referanseverdi hos 40% av hundene ved T1 og hos 35,7% av hundene ved T2. Urea produseres i lever etter nedbrytning av ammoniakk, og skilles deretter ut over nyrene. Hvorvidt denne økningen i urea hos hunder bitt av huggorm skyldes redusert GFR eller andre årsaker, er uvisst. En økning i urea uten samtidig økning i kreatinin kan nemlig oppstå ved blant annet høy protein-katabolisme eller gastrointestinal blødning. Andre mulige årsaker er kakeksi og sepsis. Økt urea og normal eller redusert kreatinin kan også sees ved tidlig prerenal eller renal azotemi (eClinpath, u. å.-a).

8.2 Leververdier

I denne studien har samtlige variabler inkludert i en «stor profil» fra sentrallaboratoriet, som oppført i Vedlegg 1, blitt undersøkt. Variabler som skiller seg særlig ut er leverenzymene ALT og AST, hvor hele 60 % av hunder med prøveuttak ved T1 hadde en serumkonsentrasjon over øvre referanseverdi for minst ett leverenzym. Dette kan indikere en skade på hepatocytterne, slik at det har oppstått en lekkasje av leverenzymmer. Det var likevel kun noen få av disse som hadde en betydelig økning, og median for ALT lå innenfor RI (47 U/L), mens median for AST lå rett over (43 U/L). Milde endringer i leververdier etter huggormbitt har også blitt rapportert i tidligere studier (Lervik et al., 2010; Miemois, 2008). I en svensk studie fra 2010 ble det vist at 65 % av hundene i deres studie hadde økning i ett eller flere

leverenzymmer, men at de fleste av disse verdiene kun lå litt over øvre referanseverdi (Lervik et al., 2010), noe som samfaller med resultatet i denne studien.

Når det gjelder leverenzymverdier fra prøveuttak ved T2 så var det ikke en signifikant forskjell mellom serumkonsentrasjonen på dette tidspunktet i forhold til verdiene ved T1, men andelen hunder med avvik ved T2 var likevel vesentlig lavere. Dette kan dermed tyde på at affeksjonen av levervevet er mild og midlertidig.

Ved skade på levervevet kan også leverens funksjon reduseres, og da kan man se en nedgang i serumkonsentrasjon av leverfunksjonsparameterne albumin, glukose, kolesterol og urea. Et slikt resultat er dog ikke spesifikt for leverskade, da en nedgang i nevnte parametere kan være forårsaket av andre tilstander. Eksempelvis kan hypoalbuminemi være et resultat av underernæring, nyresykdom og sepsis (Gatta et al., 2012). Det er også vist at serum albuminkonsentrasjonen er lavere hos hunder under 25 uker (Montoya Navarrete et al., 2021). Den yngste hunden med lav albuminkonsentrasjon i denne studien var omtrent 1 år gammel, og serumkonsentrasjonen er trolig derfor ikke relatert til alderen. I denne studien var andelen hunder med utslag på leverfunksjonsparametere vesentlig lavere enn andelen hunder med utslag på leverenzymmer. Leveren har stor reservekapasitet, noe som gjør at disse parameterne ikke er sensitive for leverinsuffisiens (McAtee & Lidbury, 2017). Resultatet i denne studien er derfor ikke tilstrekkelig til å si noe om venomet har hatt en innvirkning på levervevet, samtidig som resultatet indikerer at venomet ikke har ført til alvorlig leverskade hos hunder i denne studien.

Det er lite forskning som viser til hvorfor huggormens venom påvirker leveren. Som nevnt innledningsvis er ikke venomets komposisjon og virkemåte fullstendig kartlagt, men det er

vist at det blant annet har en cytotoxisk effekt, gjennom blant annet Fosfolipase A₂ (PLA₂) og L-aminosyreoksidase (LAO) (Bocian et al., 2016). PLA₂ skader cellemembranen, mens LAO fører til oksidativt stress som kan gi vevsskade og apoptose (Bocian et al., 2016; Du & Clemetson, 2002; Harris & Scott-Davey, 2013). På den måten kan hepatisk skade oppstå på grunn av direkte cytotoxisk effekt av huggormgiften (Lervik et al., 2010).

Som diskutert så har tidligere studier vist at venomet også vil ha en påvirkning på sirkulasjonssystemet, hvor komponenter i venomet kan føre til vasodilatasjon (Sciani & Pimenta, 2017) og forstyrrelser i hemostasen (Harjen, H. J. et al., 2022). Dette kan blant annet føre til hypovolemi, og i verstefall hypovolemisk sjokk, som igjen kan føre til indirekte skade på leveren som en konsekvens av vaskulær skade og iskemi (Lervik et al., 2010). Man kan dermed få en økning i leverenzymmer og eventuelt nedgang i leverfunksjonsparametere, avhengig av alvorlighetsgraden på skaden.

Leverenzymmer er heller ikke en direkte markør for leverskade (McAtee & Lidbury, 2017). ALT finnes hovedsakelig i hepatocytter, og er den mest sensitive og spesifikke av leverenzymene, men kan likevel også frigjøres fra blant annet celler i nyrene og skjelett-muskulatur. En økning i AST kan tyde på skade på enten lever eller muskulatur. Det er derfor viktig å se på verdien av leverenzymmer i sammenheng med andre endringer i biokjemien. En økning i både ALT og AST kan tyde på leverskade, mens en økning i eksempelvis AST og CK peker mer mot en muskelskade (McAtee & Lidbury, 2017). I vår studie var det 10 hunder som hadde økt AST ved T1. Av disse ti hundene var det to av dem som hadde økning i AST og ALT og ikke CK, tre hadde økning i AST og CK og ikke ALT, og fire hadde økning i alle tre variabler. Altså kan denne studien indikere at det kan forekomme både leverskade og muskelskade ved huggormbitt hos hund.

8.3 Glukose

I denne studien var det to hunder som hadde hypoglykemi ved T1. Dette kan være forårsaket av nedsatt leverfunksjon, men det kan også være et resultat av feillagring av blodprøven. Dersom blodprøven ikke spinnes ned til serum, vil glukosenivået reduseres med 5-7% per time grunnet glykolyse (Turchiano et al., 2013). Det vil si at den observerte hypoglykemien potensielt kan skyldes suboptimal lagring av blodprøven og ikke selve huggorbittet. Videre ble det sett en statistisk signifikant forskjell i glukosenivå ved T1 mellom de to vektclassene. P-verdien var imidlertid helt i grenseland for hva som kan kalles statistisk signifikant. Dersom hypo-glykemien er forårsaket av feillagring av blodprøven, og vi hadde ekskludert disse to hundene, så ville det trolig ikke vært en statistisk signifikant forskjell i glukosenivå mellom de to vektclassene.

8.4 Trombocytter

Flere av hundene utviklet trombocytopeni innen 24 timer etter huggorbittet, og de fleste av disse hundene veide over 15 kg. Samtlige hunder hadde platetall innenfor normalt referanseområde ved T2, og platetallet ved T2 var signifikant høyere enn ved T1 for begge de to vektclassene. Det er viktig å påpeke at platetallet kan påvirkes av prøvetakningsmetoden, og derfor ikke nødvendigvis er reelt. For å bekrefte en reell trombocytopeni, må det gjøres blodutstryk for å undersøke om det finnes plateaggregater som kan forklare det lave platetallet. Da data ble samlet inn i forbindelse med denne studien, ble det ikke registrert hvorvidt blodutstryk var laget eller ikke hos pasientene. Dersom vi tar utgangspunkt i at det er en reell trombocytopeni hos disse hundene ved T1, er det flere mulige årsaker som kan sees i sammenheng med et huggorbitt. Som tidligere nevnt kan SVMPs i venomet forårsake blødning grunnet endotelskade. I tillegg har fosfolipase A₂ og L-aminosyre oksidase også

plateaggregat-hemmende effekter (Samel et al., 2006). Et huggorbitt kan dermed medføre økt blødningstendens, som igjen kan føre til trombocytopeni grunnet akutt blodtap.

En annen mulig årsak til trombocytopeni, er et stort forbruk av blodplatene. Et stort forbruk av trombocytter kan for eksempel sees ved disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC). DIC er en patologisk aktivering av koagulasjonssystemet grunnet endotelskade eller intravaskulær aktivering av koagulasjon. Blodplatene blir brukt opp, og en koagulasjonstendens snus altså til å bli en blødningstendens. Det er imidlertid mindre sannsynlig at DIC er årsaken til et lavt platetall ved T1 i denne studien. Annen litteratur har rapportert om en hyperkoagulabilitet hos hunder opp til 15 dager etter et huggorbitt (Harjen et al., 2021; Harjen, H. J. et al., 2022), men det er ikke rapportert om utvikling av DIC. I en akuttsituasjon kan det imidlertid tenkes at blodprøvetakningen og håndtering av prøven ikke foregår helt optimalt, og plateklumper kan ha oppstått i prøvematerialet. Plateklumper kan altså være årsaken til at man ser en trombocytopeni ved T1, til tross for at platetallet kanskje var normalt.

I denne studien ble det også sett en signifikant forskjell i trombocytt-tall mellom ulike vektclasser ved T1. Hunder over 15 kg hadde signifikant lavere platetall ved T1 enn hunder under 15 kg, og årsaken til dette er ikke kjent. En studie gjennomført av De Marcos Carpio et al. i 2021 viste at det var en signifikant korrelasjon mellom kroppsvekt og platetall hos friske hunder, som indikerte at små raser hadde et lavere platetall enn større raser (de Marcos Carpio et al., 2021). Dette samsvarer imidlertid ikke med våre funn, men sammenligningsgrunnlaget er heller ikke det samme, da det er syke hunder i vår studie. Videre er det vist at den vanligste formen for trombocytose hos syke dyr skyldes inflammasjon (Cortese et al., 2020). Grad av inflammasjon kan potensielt være årsaken til at noen av hundene i denne studien har et høyere platetall enn andre, men om dette eventuelt er korrelert til vekt er ikke kjent. Det er imidlertid

sett et signifikant høyere nivå av nøytrofile granulocytter ved T1 enn ved T2, og flere enkeltindivider har også forøket CRP i denne studien. Dette kan dermed støtte teorien om at inflammasjon kan være årsaken til at enkelte hunder har høyere platetall enn andre.

En annen mulig årsak til at hundene < 15 kg har høyere platetall enn hunder ≥ 15 kg ved T1 i vår studie, kan være hemokonsentrasjon. Ved hemokonsentrasjon vil det sees en økning i hemoglobin og hematokrit, og det kan også sees en økning i platetall. Dette kan føre til et falskt forhøyet platetall, og hemokonsentrasjon kan potensielt være årsaken til at noen hunder har et høyere platetall enn andre. I denne studien var det ingen signifikant forskjell mellom vektklassene for verken hemoglobin eller hematokrit, og funnene kan derfor trolig ikke knyttes opp til en endring i hemokonsentrasjon. En eventuell korrelasjon mellom grad av hemokonsentrasjon og kroppsvekt er heller ikke kjent. Videre studier er altså nødvendig for å finne en årsak til den signifikante forskjellen i platetall mellom hunder i de to ulike vektklassene innen 24 timer etter et huggorbitt.

8.5 Globuliner og totalprotein

Totalprotein består av albumin og globuliner, hvor globuliner utgjør omtrent halvparten. På den måten skal ikke totalprotein tolkes isolert (eClinpath, u. å.-d), men ses i sammenheng med både serumkonsentrasjonen av globuliner og albumin.

Resultatet i denne studien viste at det var en høy andel hunder som hadde hypoglobulinemi, og median for globuliner viste seg å ligge under nedre referanseverdi ved både T1 og T2.

Hypoglobulinemi kan være forårsaker av en rekke årsaker, blant annet blødninger (eClinpath, u.å.), og som nevnt tidligere er det beskrevet komponenter i venomet til *Vipera berus* som kan forårsake blødninger (Bocian et al., 2016; Du & Clemetson, 2002). Det er også rapportert at

huggormbitt kan føre til økt blødningstendens (Turković et al., 2015), samtidig som andre studier viser at hunder bitt av huggorm har tegn på hyperkoagulabilitet sammenlignet med en kontrollgruppe (Harjen, H. J. et al., 2022). I denne studien ble det også sett en reduksjon i MCHC hos enkelte hunder ved T1, som potensielt kan være forårsaket av blødning. Det har ikke blitt samlet inn data om hundenes kliniske tegn i denne studien, slik at hvorvidt hundene faktisk hadde en stor blødning er ukjent. Det vil kreves ytterligere undersøkelser for å bekrefte om hundene faktisk hadde en økt blødningstendens eller ikke. Andre årsaker til hypoglobulinemi er PLE (protein-losing enteropathies) og eksudativ dermatopati (eClinpath, u.å.), som er mindre trolig i denne sammenheng. Funnene kan også være et resultat av normalvariasjon.

8.6 Øvrige undersøkte variabler

I denne studien er det observert nøytrofilie og en økning i CRP hos enkeltindivider innen 24 timer etter huggormbitt, som kan tyde på at det foreligger en inflammatorisk tilstand hos hundene. Inflammasjon er kroppens respons på infeksjon eller vevsskade, og kjennetegnes av kardinalsymptomer som rødme, hevelse, varme, smerte og tap av funksjon. Huggormgiften inneholder blant annet SVMPs og fosfolipase A₂, som har proinflammatoriske effekter. I tillegg har fosfolipase A₂ nekrotisk effekt på erytrocytter og skjelettmuskelceller, og medfører hemolyse og rhabdomyolyse. Dette bidrar til oksidativt stress. SVMPs kan indusere blødninger, som igjen kan trigge oksidativt stress når røde blodceller havner ekstravasalt og hemolyseres. I likhet med fosfolipase A₂, kan SVMPs også medføre muskelnekrose (Sunitha et al., 2015). På bakgrunn av virkemåten til disse venom-komponentene, vil en økning i kreatinin kinase (CK) og hemoglobin også kunne forklares.

I denne studien ble det hos enkeltindivider også sett MCHC-verdier under nedre referanseverdi innen 24 timer etter huggormbittet. Vanlige årsaker til lav MCHC er retikulocytose og redusert hemoglobin-produksjon. Retikulocytose kan oppstå ved regenerativ anemi forårsaket av hemolyse eller blodtap. Etter et huggormbitt kan det oppstå en økt blødingstendens og dermed blodtap. Flere av hundene hadde, som tidligere nevnt, ved T1-prøvetakningen redusert totalprotein og hypoglobulinemi i tillegg til redusert MCHC, som kan tyde på at det forelå en blødning som årsak til dette. Å utvikle reticulocytose kan imidlertid ta opp til 5 dager, så retikulocytose er derfor høyst sannsynlig ikke årsaken til det lave MCHC-nivået 24 timer etter et huggormbitt. En annen mulig årsak til redusert MCHC hos enkeltindivider kan være en artefakt grunnet svelling av røde blodceller, som kan ha oppstått i forbindelse med lagring av blodprøven (eClinpath, u. å.)

Hematokrit og hemoglobin var signifikant lavere ved T2 enn ved T1, men medianverdien lå innenfor referanseintervallet ved begge prøvetakingstidspunktene. En mulig årsak til høyere hematokrit og hemoglobin ved T1 kan være dehydrering. De fleste hunder bitt av huggorm har gjerne vært ute i skogen på en lengre tur, og en viss grad av dehydrering er dermed en mulig forklaring. Det er heller ikke uvanlig med oppkast etter et huggormbitt, som kan være med på å forstyrre væskebalansen i kroppen. Videre er det svært vanlig med utvikling av en hevelse i forbindelse med et huggormbitt (Harjen et al., 2021; Lervik et al., 2010; Sutton & Bates, 2011). Det er derfor ikke usannsynlig å tenke at en kraftig hevelse der væske trekkes ut av blodbanen, kan være med på å gi hemokonsentrasjon. Da vi ikke har hatt mulighet til fysisk undersøkelse av hundene inkludert i denne studien, kan ikke dehydrering utelukkes som en mulig årsak til disse hematologiske funnene. Andre mulige årsaker til disse observerte forandringene kan være normalvariasjon hos enkeltindivider, en artefakt, eller at enkelte

hunderaser normalt har høyere hematokrit og hemoglobin-nivå enn andre (eClinpath, u. å.-b; eClinpath, u. å.-c).

I denne studien var det en høy andel hunder som hadde kloridkonsentrasjon over øvre referanseverdi både ved T1 og T2. Kloridkonsentrasjonen reguleres i nyrene (Nagami, 2016), slik at hyperkloremi ses ved blant annet AKI (Suetrong et al., 2016). Hyperkloremi kan også ses ved eksempelvis alvorlig dehydrering, metabolsk acidose og ved væskebehandling med 0,9 % NaCl-løsning (Nagami, 2016). Funnene i denne studien tyder ikke på at noen av hundene hadde utviklet en AKI eller var alvorlig dehydrerte, og det er ikke kjent om noen hadde metabolsk acidose. I dag behandles de fleste hunder bitt av huggorm med blant annet Ringer-Acetat og ikke NaCl, slik at overflødig administrasjon av klorid trolig ikke er årsaken til funnet. Samtlige klorverdier som var over øvre referanseverdi i denne studien, var kun mildt forøket, og det var ingen signifikant forskjell mellom T1 og T2. Det kan derfor tenkes at funnene er et resultat av normalvariasjon, men dette kan det ikke konkluderes med uten sammenligning med en kontrollgruppe.

8.7 Svakheter ved studien

I denne studien har det blitt sett på blodprøver tatt av hunder bitt av huggorm på dag 0 og dag 14-23, hvor hematologiske og biokjemiske funn er blitt analysert. Ved analyse av blodprøveverdiene er det i denne studien likevel ingen garanti for at funnene er direkte knyttet til huggormbittet. Dette er en retrospektiv studie, som betyr at anamnesen til hundene allerede var blitt foretatt ved tidspunktet for datainnsamling. Flere av hundene som er tatt med i studien har ukjent sykdomshistorikk, da dette ikke har blitt etterspurt i anamnesen. Det betyr at det ikke kan utelukkes at noen av funnene på blodprøvene er forårsaket av komorbiditeter og/eller medikamentbruk, og ikke nødvendigvis av huggormbittet.

Referanseverdiene som er brukt i denne studien er basert på resultatene fra 95 % av friske hunder. Det vil si at 5 % av friske hunder har verdier utenfor referanseområdet. Det betyr at hundene som eksempelvis hadde en mild økning i leverenzymmer på dag 0 og dag 14-23 kan være grunnet et huggormbitt, men det kan også være grunnet individuell normalvariasjon. En kontrollgruppe med friske hunder ville vært ideelt for å se om det var en signifikant forskjell i serumkonsentrasjonen av en spesifikk variabel mellom hunder bitt av huggorm og friske hunder. Dette ville dannet et bedre grunnlag for å konkludere med at funnene faktisk er knyttet til huggormbittet, og validiteten til studien ville blitt styrket.

Videre må det nevnes at det ville vært foretrukket at denne studien inneholdt flere kasus, og at alle kasus hadde blodprøver på dag 0 og dag 14-23. Hadde alle blodprøveverdier på T1 og T2 tilhørt samme individer ville det vært mer grunnlag for å sammenligne prøvene fra de to tidspunktene. For å se på utviklingen av blodprøveverdiene kunne det også vært ideelt å se på blodprøveverdier fra flere tidspunkt. Ved å begrense tidspunktene til dag 0 og dag 14-23 ble også flere hunder ekskludert fra studien, men dette er begrunnet med at det vil være bedre sammenligningsgrunnlag om blodprøvene er tatt fra noenlunde samme tidspunkt.

Ved å kun se på hematologi og biokjemi begrenses også muligheten til å konkludere med hvorvidt ulike organer faktisk er affisert etter et huggormbitt. Eksempelvis ville en undersøkelse av SDMA (symmetric dimethylarginine) i serum, samt en urinanalyse gitt ytterligere informasjon om nyrestatus. Ved undersøkelse av urin vil det være aktuelt å måle spesifikk vekt, undersøke forekomst av røde og hvite blodceller, samt se på funksjonelle biomarkører for nyreskade (f.eks. ALP, GGT, clusterin og cystatin B).

8.8 Hva betyr denne studien for en smådyrveterinær i klinisk hverdag?

Huggormbitt hos hund er et vanlig akuttkasus i sommerhalvåret i Norge, og som mange veterinærer i både førstelinjepraksis og ved henvisningsdyresykehus kommer til å måtte håndtere. Det er derfor viktig å ha kunnskap om klinikk og patologi knyttet til huggormbitt, samt aktuell behandling. Denne studien kan trolig være med på å belyse hvilke organsystemer som hyppigst påvirkes ved huggormbitt hos hund, samt hvilke blodvariabler som oftest viser avvik på bittedagen og ved kontroll 2-3 uker senere. Dersom man har kunnskap om hvilke organsystemer som kan påvirkes av huggormgiften, vil det trolig være enklere å oppdage eventuell patologi og kunne sette inn korrekt behandling i tidlig fase hos disse pasientene. Denne studien er på ingen måte uttømmende når det gjelder det kliniske bildet, patologiske forandringer, diagnostikk og behandling av huggormbitt hos hund, men kan forhåpentligvis være til støtte i den kliniske hverdagen til smådyrveterinærer i Norge.

I denne studien er det kun hunder bitt av huggorm på Østlandet som har blitt studert. Det er som tidligere nevnt gjennomført studier om individ-variasjon i venomet til *Vipera berus*. Det er sett at venomets sammensetning avhenger av blant annet type byttedyr de spiser og adaptasjon til spesifikke økologiske områder (Casewell et al., 2020). Basert på kjent kunnskap om venomet til *Vipera berus*, er det imidlertid nærliggende å tro at funnene presentert i denne studien trolig vil være representative for hunder bitt av huggorm i øvrige deler av Norge også.

9 Konklusjon

Denne studien viser at det er flere hematologiske og biokjemiske funn hos hunder bitt av huggorm, men at de fleste av disse forandringene er milde og tilsynelatende forbigående. Innen 24 timer etter huggorbittet ble det sett mild nøytrofili, mild trombocytopeni, redusert MCHC, og økt hematokrit og hemoglobin. Det ble også sett en økning i leverenzzymer, urea, CK, klor og CRP hos flere hunder, og flere hadde også hypoglobulinemi.

Ved kontroll 14-23 dager etter bittet, hadde de fleste hundene normale hematologiske og biokjemiske verdier. På bakgrunn av resultatene i denne studien kan man da anta at en klinisk frisk hund et par uker etter et huggorbitt trolig ikke har fått noen senskader som vises på hematologi eller biokjemi.

I denne studien hadde hunder over 15 kg lavere platetall og glukosenivå enn hunder under 15 kg innen 24 timer etter huggorbittet. For øvrige variabler ble det ikke sett en signifikant forskjell mellom vektclassene, og det fremstår altså ikke som at små hunder blir mer påvirket av huggorbitt enn store hunder i denne studien. Platetallet kan også påvirkes av ulike forhold, og man kan derfor ikke sikkert konkludere med at kroppsvekten er av betydning i dette tilfellet. Det hadde vært svært interessant å undersøke blodutstryk fra hundene med trombocytopeni, for å bekrefte om tilstanden var reell eller ikke.

10 Takk til bidragsytere

Vi ønsker å rette en stor takk til veilederne våre for gode råd, konstruktive tilbakemeldinger og oppfølging i skriveprosessen. En stor takk rettes også til venner og familie for oppmuntring og tålmodighet underveis.

11 Summary

Title: Haematological and Biochemical Changes in Dogs Bitten by The European Adder

Authors: Ingvild Lauritzen Holtet and Maiann Gerbi

Supervisor: Hannah Harjén and Runa Rørtveit

The European adder is Norway's only venomous snake, and each year, several dogs are subjected to adder bites. Adder venom has previously been shown to have hemolytic, cytotoxic, and proteolytic effects. The aim of this study was to acquire further knowledge concerning changes in biochemical and hematological variables in dogs bitten by adders, as well as to map the change in these variables from the day of the bite (T1) to a follow-up 14-23 days later (T2). Additionally, an investigation was undertaken to determine if there was a significant difference in any of the blood variables based on the size of the dog. This retrospective study involved a sample of 34 dogs. Our study indicates that several dogs bitten by adders showed an increase in the biochemical variables AST, ALT, chloride, urea, CK, CRP, as well as a decrease in globulins.

Regarding hematological findings in this study, a mild neutrophilia and a decrease in MCHC, hemoglobin, and hematocrit were observed at T1. Furthermore, the results of this study demonstrated a statistically significant difference in platelets, hemoglobin, hematocrit, and neutrophils between T1 and T2. No statistically significant difference was found for other variables between T1 and T2. Dogs ≥ 15 kg had significantly lower platelet counts and glucose levels at T1 than dogs < 15 kg.

Based on the results of the investigated variables in this study, it is evident that there are deviations in hematological and biochemical variables in dogs bitten by adders, although most of these deviations are mild. For most variables, there are no significant differences between blood samples taken on the day of the bite and 14-23 days later. In this study, it appeared that the body weight of the dogs has little impact on the hematological and biochemical variables, except for platelets. However, it is important to note that further research is required in this field before drawing definitive conclusions.

12 Referanser

Al-Shekhadat, R. I., Lopushanskaya, K. S., Segura, Á., Gutiérrez, J. M., Calvete, J. J. & Pla,

D. (2019). *Vipera berus berus* Venom from Russia: Venomics, Bioactivities and Preclinical Assessment of Microgen Antivenom. *Toxins (Basel)*, 11 (2). doi: 10.3390/toxins11020090.

Artsdatabanken. (2021a). *Metode*. Tilgjengelig fra:

<https://www.artsdatabanken.no/rodlisteforarter2021/Metode#316484> (lest 07.05.2023).

Artsdatabanken. (2021b). *Vurdering av Hoggorm, Vipera berus (Linnaeus, 1758)*.

Tilgjengelig fra: <https://artsdatabanken.no/lister/rodlisteforarter/2021/26627> (lest 07.05.2023).

Artsdatabanken. (u.å.). *Hoggorm Vipera berus (Linnaeus, 1758)*. Tilgjengelig fra:

https://artsdatabanken.no/Taxon/Vipera_berus/1597 (lest 07.05.2023).

Bocian, A., Urbanik, M., Hus, K., Łyskowski, A., Petrilla, V., Andrejčáková, Z., Petrillová,

M. & Legath, J. (2016). Proteome and Peptidome of *Vipera berus berus* Venom. *Molecules*, 21 (10). doi: 10.3390/molecules21101398.

Bolon, I., Finat, M., Herrera, M., Nickerson, A., Grace, D., Schütte, S., Babo Martins, S. &

Ruiz de Castañeda, R. (2019). Snakebite in domestic animals: First global scoping review. *Preventive Veterinary Medicine*, 170: 104729. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2019.104729>.

Brandeker, E., Hillström, A., Hanås, S., Hagman, R. & Holst, B. S. (2015). The effect of a

single dose of prednisolone in dogs envenomated by *Vipera berus* – a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *BMC Veterinary Research*, 11 (1): 44. doi: 10.1186/s12917-015-0352-6.

- Braun, J. P., LEfebvre, H. P. & Watson, A. D. J. (2008). Creatinine in the Dog: A Review. *Veterinary clinical pathology*, 32 (4): 162-179. doi: 10.1111/j.1939-165X.2003.tb00332.x.
- Burke, J. E. & Dennis, E. A. (2009). Phospholipase A2 biochemistry. *Cardiovasc Drugs Ther*, 23 (1): 49-59. doi: 10.1007/s10557-008-6132-9.
- Casewell, N. R., Jackson, T. N. W., Laustsen, A. H. & Sunagar, K. (2020). Causes and Consequences of Snake Venom Variation. *Trends Pharmacol Sci*, 41 (8): 570-581. doi: 10.1016/j.tips.2020.05.006.
- Cortese, L., Christopherson, P. W. & Pelagalli, A. (2020). Platelet Function and Therapeutic Applications in Dogs: Current Status and Future Prospects. *Animals (Basel)*, 10 (2). doi: 10.3390/ani10020201.
- De Loor, J., Daminet, S., Smets, P., Maddens, B. & Meyer, E. (2013). Urinary Biomarkers for Acute Kidney Injury in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27 (5): 998-1010. doi: 10.1111/jvim.12155.
- de Marcos Carpio, I., Sanghani-Kerai, A., Solano, M. A., Blunn, G., Jifcovici, A. & Fitzpatrick, N. (2021). Clinical Cohort Study in Canine Patients, to Determine the Average Platelet and White Blood Cell Number and Its Correlation with Patient's Age, Weight, Breed and Gender: 92 Cases (2019-2020). *Vet Sci*, 8 (11). doi: 10.3390/vetsci8110262.
- Denis, D., Lamireau, T., Llanas, B., Bedry, R. & Fayon, M. (2007). Rhabdomyolysis in European viper bite. *Acta pædiatrica - nurturing the child* 87 (9): 1013-1015. doi: 10.1111/j.1651-2227.1998.tb01778.x.
- Du, X. Y. & Clemetson, K. J. (2002). Snake venom L-amino acid oxidases. *Toxicon*, 40 (6): 659-65. doi: 10.1016/s0041-0101(02)00102-2.

eClinpath. (u. å.-a). *Creatinine*. Tilgjengelig fra:

<https://eclinpath.com/chemistry/kidney/creatinine/> (lest 10.10.2023).

eClinpath. (u. å.-b). *Hematocrit/packed cell volume*. Tilgjengelig fra:

<https://eclinpath.com/hematology/tests/hematocrit/?fbclid=IwAR0fisB7fsnHvYtcqDWek70YyC24kADBdGEmvQxmV3R9guILSPWp6OyTV5o> (lest 26.10.2023).

eClinpath. (u. å.-c). *Hemoglobin*. Tilgjengelig fra:

https://eclinpath.com/hematology/tests/hemoglobin/?fbclid=IwAR07zgvC3_vxbmE3_AEj7hSiGaDA2R_Vzf79pUiPyy4_Vbs-1AcBu5cgkHo (lest 26.10.2023).

eClinpath. (u. å.-d). *Total Protein*. Tilgjengelig fra:

<https://eclinpath.com/chemistry/proteins/total-protein/> (lest 13.10.2023).

eClinpath. (u. å.). *MCHC/CHCM*. Tilgjengelig fra:

<https://eclinpath.com/hematology/tests/mchc/> (lest 03.11.2023).

eClinpath. (u.å.). *Globulins*. Tilgjengelig fra:

<https://eclinpath.com/chemistry/proteins/globulins/> (lest 13.10.2023).

Gatta, A., Verardo, A. & Bolognesi, M. (2012). Hypoalbuminemia. *Intern Emerg Med*, 7 Suppl 3: S193-9. doi: 10.1007/s11739-012-0802-0.

Gordin, E., Gordin, D., Viitanen, S., Szlosek, D., Coyne, M., Farace, G., Murphy, R., Quinn, J., Yerramilli, M., Yerramilli, M., et al. (2021). Urinary clusterin and cystatin B as biomarkers of tubular injury in dogs following envenomation by the European adder. *Research in Veterinary Science*, 134: 12-18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.11.019>.

Harjen, H. J., Bjelland, A. A., Harris, J. B., Grøn, T. K., Anfinsen, K. P., Moldal, E. R. & Rørtveit, R. (2020). Ambulatory electrocardiography and serum cardiac troponin I measurement in 21 dogs envenomated by the European adder (*Vipera berus*). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34 (4): 1369-1378. doi: 10.1111/jvim.15817.

- Harjen, H. J., Nicolaysen, T. V., Negard, T., Lund, H., Sævik, B. K., Anfinsen, K. P., Moldal, E. R., Zimmer, K. E. & Rørtveit, R. (2021). Serial serum creatinine, SDMA and urinary acute kidney injury biomarker measurements in dogs envenomated by the European adder (*Vipera berus*). *BMC Vet Res*, 17 (1): 154. doi: 10.1186/s12917-021-02851-8.
- Harjen, H. J., Anfinsen, K. P., Hultman, J., Moldal, E. R., Szlosek, D., Murphy, R., Friis, H., Peterson, S. & Rørtveit, R. (2022). Evaluation of Urinary Clusterin and Cystatin B as Biomarkers for Renal Injury in Dogs Envenomated by the European Adder (*Vipera berus*). *Topics in Companion Animal Medicine*, 46: 100586. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2021.100586>.
- Harjen, H. J., Hellum, M., Rørtveit, R., Oscarson, M., Anfinsen, K. P., Moldal, E. R., Solbak, S., Kanse, S. M. & Henriksson, C. E. (2022). Persistent hypercoagulability in dogs envenomated by the European adder (*Vipera berus berus*). *PLoS One*, 17 (2): e0263238. doi: 10.1371/journal.pone.0263238.
- Harris, J. B. & Scott-Davey, T. (2013). Secreted phospholipases A2 of snake venoms: effects on the peripheral neuromuscular system with comments on the role of phospholipases A2 in disorders of the CNS and their uses in industry. *Toxins (Basel)*, 5 (12): 2533-71. doi: 10.3390/toxins5122533.
- Heiene, R., Biewenga, W. J. & Koeman, J. P. (1991). Urinary alkaline phosphatase and 7-glutamyl transferase as indicators of acute renal damage in dogs. *Journal of small animal practice*, 32 (10): 521-524. doi: 10.1111/j.1748-5827.1991.tb00871.x.
- Langhorn, R. & Willesen, J. L. (2015). Cardiac Troponins in Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30 (1): 36-50. doi: 10.1111/jvim.13801.

- Lervik, J. B., Lilliehöök, I. & Frendin, J. H. (2010). Clinical and biochemical changes in 53 Swedish dogs bitten by the European adder--*Vipera berus*. *Acta Vet Scand*, 52 (1): 26. doi: 10.1186/1751-0147-52-26.
- Malina, T., Krecsák, L., Westerström, A., Szemán-Nagy, G., Gyémánt, G., M, M. H., Rowan, E. G., Harvey, A. L., Warrell, D. A., Pál, B., et al. (2017). Individual variability of venom from the European adder (*Vipera berus berus*) from one locality in Eastern Hungary. *Toxicon*, 135: 59-70. doi: 10.1016/j.toxicon.2017.06.004.
- McAtee, B. B. & Lidbury, J. A. (2017). Liver Enzyme Interpretation and Liver Function Tests. *Today's veterinary practice* (May/June 2017).
- Miemois, J. (2008). Huggormsbett hos hund. *SVENSK VETERINÄRTIDNING* (5): 11-17.
- Montoya Navarrete, A. L., Quezada Tristán, T., Lozano Santillán, S., Ortiz Martínez, R., Valdivia Flores, A. G., Martínez Martínez, L. & De Luna López, M. C. (2021). Effect of age, sex, and body size on the blood biochemistry and physiological constants of dogs from 4 wk. to > 52 wk. of age. *BMC Veterinary Research*, 17 (1): 265. doi: 10.1186/s12917-021-02976-w.
- Nagami, G. T. (2016). Hyperchloremia - Why and how. *Nefrologia*, 36 (4): 347-53. doi: 10.1016/j.nefro.2016.04.001.
- Nisja, I. M. (2023). *Huggorbitt hos hund - andel skadesaker* (E-post til Agria Dyreforsikring 18.04.2023).
- Noutsos, T., Currie, B. J., Lek, R. A. & Isbister, G. K. (2020). Snakebite associated thrombotic microangiopathy: a systematic review of clinical features, outcomes, and evidence for interventions including plasmapheresis. *PLoS Negl Trop Dis*, 14 (12): e0008936. doi: 10.1371/journal.pntd.0008936.
- Palviainen, M., Raekallio, M., Vainionpää, M., Lahtinen, H. & Vainio, O. (2013). Evaluation of renal impairment in dogs after envenomation by the common European adder

- (*Vipera berus berus*). *The Veterinary Journal*, 198 (3): 723-724. doi:
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.09.008>.
- Pelander, L., Ljungvall, I. & Häggström, J. (2010). Myocardial cell damage in 24 dogs bitten by the common European viper (*Vipera berus*). *veterinary Record*, 166 (22): 687-690. doi: 10.1136/vr.b4817.
- Persson, H. & Irestedt, B. (1981). A study of 136 cases of adder bite treated in Swedish hospitals during one year. *Acta Med Scand*, 210 (6): 433-9. doi: 10.1111/j.0954-6820.1981.tb09845.x.
- Potter, L. R., Yoder, A. R., Flora, D. R., Antos, L. K. & Dickey, D. M. (2009). Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol* (191): 341-66. doi: 10.1007/978-3-540-68964-5_15.
- Pucca, M. B., Knudsen, C., I, S. O., Rimbault, C., F, A. C., Wen, F. H., Sachett, J., Sartim, M. A., Laustsen, A. H. & Monteiro, W. M. (2020). Current Knowledge on Snake Dry Bites. *Toxins (Basel)*, 12 (11). doi: 10.3390/toxins12110668.
- Samel, M., Vija, H., Rönnholm, G., Siigur, J., Kalkkinen, N. & Siigur, E. (2006). Isolation and characterization of an apoptotic and platelet aggregation inhibiting l-amino acid oxidase from *Vipera berus berus* (common viper) venom. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, 1764 (4): 707-714. doi:
<https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2006.01.021>.
- Sciani, J. M. & Pimenta, D. C. (2017). The modular nature of bradykinin-potentiating peptides isolated from snake venoms. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*, 23: 45. doi: 10.1186/s40409-017-0134-7.
- Sentrallaboratoriet. (u. å.). *Referanseområder - Hund*. Tilgjengelig fra:
<https://www.sentrallaboratoriet.no/referanseomrader-hund/> (lest 24.10.2023).

- Shaver, C. M., Paul, M. G., Putz, N. D., Landstreet, S. R., Kuck, J. L., Scarfe, L., Skrypnyk, N., Yang, H., Harrison, F. E., de Caestecker, M. P., et al. (2019). Cell-free hemoglobin augments acute kidney injury during experimental sepsis. *Am J Physiol Renal Physiol*, 317 (4): F922-f929. doi: 10.1152/ajprenal.00375.2018.
- Sheppe, A. E. F. & Edelmann, M. J. (2021). Roles of Eicosanoids in Regulating Inflammation and Neutrophil Migration as an Innate Host Response to Bacterial Infections. *Infect Immun*, 89 (8): e0009521. doi: 10.1128/iai.00095-21.
- Sitprija, V. (2006). Snakebite nephropathy. *Nephrology (Carlton)*, 11 (5): 442-8. doi: 10.1111/j.1440-1797.2006.00599.x.
- Sitprija, V. & Sitprija, S. (2012). Renal effects and injury induced by animal toxins. *Toxicon*, 60 (5): 943-953. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.06.012>.
- Skei, J. K. & Knutsen, E. (2021). *Hoggorm*. Store norske leksikon: snl.no. Tilgjengelig fra: <https://snl.no/hoggorm> (lest 20.03.2023).
- Soleng, A. (2005). *Hoggorm*. FHI. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/skadedyrveilederen/krypdyr-reptiler/hoggorm/> (lest 01.05.2023).
- Suetrong, B., Pisitsak, C., Boyd, J. H., Russell, J. A. & Walley, K. R. (2016). Hyperchloremia and moderate increase in serum chloride are associated with acute kidney injury in severe sepsis and septic shock patients. *Crit Care*, 20 (1): 315. doi: 10.1186/s13054-016-1499-7.
- Sunitha, K., Hemshekhar, M., Thushara, R. M., Santhosh, M. S., Sundaram, M. S., Kemparaju, K. & Girish, K. S. (2015). Inflammation and oxidative stress in viper bite: An insight within and beyond. *Toxicon*, 98: 89-97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2015.02.014>.

- Sutton, N. M. & Bates, N. (2011). Canine adder bites in the UK: a retrospective study of cases reported to the Veterinary Poisons Information Service. *Veterinary Record*, 169 (23): 607-607. doi: 10.1136/vr.d4695.
- Turchiano, M., Nguyen, C., Fierman, A., Lifshitz, M. & Convit, A. (2013). Impact of blood sample collection and processing methods on glucose levels in community outreach studies. *J Environ Public Health*, 2013: 256151. doi: 10.1155/2013/256151.
- Turković, V., Teichmann, S. & Dörfelt, R. (2015). European Adder bites in dogs in southern Germany. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*, 43 (04): 221-230. doi: 10.15654/TPK-140364.
- Valenta, J., Stach, Z., Stříteský, M. & Michálek, P. (2014). Common viper bites in the Czech Republic - epidemiological and clinical aspects during 15 year period (1999-2013). *Prague Med Rep*, 115 (3-4): 120-7. doi: 10.14712/23362936.2014.42.
- WWF. (u. å.). *Hoggorm*. Tilgjengelig fra:
https://www.wwf.no/dyरेleksikon/hoggorm?utm_source=1400&gclid=CjwKCAjwo7iIBhAEEiwAsIxQEcwbwjagm1e0OyVn8pxxQIRFmip-Z9v-6pZsLAm0X31bH7vzufp6bxoC-yIQAvD_BwE (lest 01.05.2023).

13 Vedlegg

Vedlegg 1: Vedlegget viser samtlige variabler inkludert i en «Stor profil» fra Sentrallaboratoriet. Inkludert i tabellen er utregnet median, variasjonsbredde og andel utenfor referanseintervall for prøveuttak på T1 og T2. Variabler markert med stjerne (*) er variablene som har blitt statistisk analysert videre i studien.

Variabel	T1			T2			Referanseintervall (RI)
	Median	Variasjonsbredde (min-max)	Andel utenfor RI	Median	Variasjonsbredde (min-max)	Andel utenfor RI	
ALT*	68,5	2564 (21-2586)	8/20 = 40%	47	123 (27-150)	2/14 = 14%	0-80 U/L
Amylase	617	770 (220-990)	0	780	605 (474-1079)	1/13 = 7,7%	0-1050 U/L
ALP*	31	90 (11-101)	2/20 = 10%	39,5	188 (16-204)	3/14 = 21	0-90 U/L
AST*	43	2564 (21-2585)	10/20 = 50%	35	68 (14-82)	3/13 = 23%	0-40 U/L
CK*	192,5	71160 (72-71232)	10/20 = 50%	185	260 (70-330)	6/13 = 46%	0-200 U/L
Lipase	19	54 (9-63)	0	16	45 (10-55)	0	0-150 U/L
Albumin*	35	19 (22-41)	2/20 = 10%	35	11 (29-40)	3/14 = 21%	32-44 g/L
A:G	1,7	1,5 (1,2-2,7)	0	1,65	1,4 (1,2-2,6)	1,65	
Total bilirubin	1	4 (0-4)	0	0,5	1 (0-1)	0	0-7 µmol/L

Globuliner*	20	13 (15-29)	12/20 = 60%	21,5	11 (15-26)	7/14 = 50%	22-31 g/L
Totalprotein*	56	23 (40-63)	3/20 = 15%	56	13 (50-63)	4/14 = 28,6%	54-75 g/L
Urea*	6,7	5,8 (3,3-9,1)	9/20 = 45%	6,8	4,6 (4,9-9,5)	5/14 = 35,7%	3,5-7,2 mmol/L
Kreatinin*	75	46 (54-100)	5/20 = 25%	76	63 (54-117)	3/14 = 21%	65-110 µmol/L
Gallesyrer 0-time	4	42 (0-42)	3/20 = 15%	10	36 (0-36)	5/14 = 35,7%	0-11 µmol/L
Glukose*	5,45	6,6 (2,2-8,8)	6/20 = 30%	5,1	2,8 (3,3-6,1)	0	3,6-6,6 mmol/L
Kolesterol*	5,5	5 (2,4-7,4)	2/20 = 10%	5,8	4,3 (3,8-8,1)	0	3,4-10,0 mmol/L
Kalsium	2,5	0,7 (2,0-2,7)	1/20 = 5%	2,5	0,6 (2,3-2,9)	0	2,2-2,9 mmol/L
Uorganisk fosfor	1,45	1,3 (1,0-2,3)	2/20 = 10%	1,4	1,3 (1,0-2,3)	1/13 = 7,7%	0,9-2,0 mmol/L
Natrium	148,5	9 (145-154)	0	147	11 (138-149)	0	140-154 mmol/L
Kalium	4,15	1,4 (3,3-4,7)	2/20 = 10%	4,5	1,4 (4,0-5,4)	0	3,7-5,8 mmol/L
Na/K	35,45	14,2 (30,7-44,9)	0	32,4	10,3 (26,7-37)	1/13 (7,7 %)	> 27
Klor*	115	9 (111-120)	8/20 = 40%	115	12 (108-120)	6/13 = 46%	99-115 mmol/L
CRP*	1,5	136 (0-136)	5/20 = 25%	0,5	24 (0-24)	1/14 = 7%	0-15 mg/L

WBC	12,8	20,2 (8,2-28,4)	2/19 = 10,5%	8,9	12,3 (4,3-16,6)	1/14 = 7%	6,0-18,0 x10 ⁹ /L
RBC	7,2	4,4 (3,8-8,2)	2/19 = 10,5%	6,65	2,5 (5,3-7,8)	0	5,1-8,5 x10 ¹² /L
Hemoglobin*	168	99 (84-183)	5/19 = 26%	155,5	50 (134-184)	1/14 = 7%	120-180 g/L
Hematokrit*	0,51	0,35 (0,25-0,6)	5/19 = 26%	0,475	0,1 (0,4-0,5)	0	0,35-0,55 L/L
MCV	73	11 (65-76)	0	72	10 (66-76)	0	62-76 fL
MCHC*	324	35 (307-342)	6/19 = 31,6%	329	34 (316-350)	1/14 = 7%	320-360 g/L
RDW	14	3 (12-15)	0	13	4 (12-16)	0	11-16%
PLT*	189	204 (91-295)	8/19 = 42%	308,5	216 (210-426)	0	180-500 x10 ⁹ /L
Neutrofile granulocytter*	9	17,4 (6,2-23,6)	4/19 = 21%	5,65	7,9 (2,5-10,4)	1/14 = 7%	3,6-13,0 x10 ⁹ /L
Lymfocytter	2,3	2,8 (0,8-3,6)	0	2,25	6,3 (1,4-7,7)	1/14 = 7%	0,8-5,8 x10 ⁹ /L
Monocytter	0,6	1,6 (0,2-1,8)	0	0,4	0,6 (0,1-0,7)	0	0-1,6 x10 ⁹ /L
Eosinofile granulocytter	0,4	2,3 (0,1-2,4)	2/19 = 10,5%	0,4	2 (0,1-2,1)	1/14 = 7%	0-1,8 x10 ⁹ /L
Basofile granulocytter	0	0,2 (0-0,2)	0	0	0,1 (0-0,1)	0	0-0,4 x10 ⁹ /L

LUC	0	0,1 (0-0,1)	0	0	0,1 (0-0,1)	0	0-1,5 x10 ⁹ /L
-----	---	-------------	---	---	-------------	---	---------------------------

Vedlegg 2: Variabler inkludert i «stor profil», samt medianverdi for T1 og T2 inndelt etter vekt.

Medianverdier utenfor referanseintervall er markert med *

Variabel	Median T ₁		Median T ₂		Referanseintervall
	< 15 kg	≥ 15 kg	< 15 kg	≥ 15 kg	
ALT	99*	66,5	48,5	47	0-80 U/L
Amylase	714	490,5	821,5	603	0-1050 U/L
ALP	28,5	33,5	34,5	49,5	0-90 U/L
AST	40	46*	26,5	35	0-40 U/L
CK	145	215,5*	115,5	227*	0-200 U/L
Lipase	18	19	16	15	0-150 U/L
Albumin	34	35,5	34	36,5	32-44 g/L
A:G	1,6	1,75	1,55	1,7	
Total bilirubin	1	1	1	0	0,7 µmol/L
Globuliner	19*	20,5*	21*	21,5*	22-31 g/L
Totalprotein	55,5	56,5	56	57,5	54-75 g/L
Urea	7,1	6,5	6,8	7,25*	3,5-7,2 mmol/L
Kreatinin	70,5	77,5	75,5	80,5	65-110 µmol/L
Gallesyrer 0-time	4,5	3,5	5	12*	0-11 µmol/L
Glukose	5,85	4,9	5,55	4,9	3,6-6,6 mmol/L
Kolesterol	5,5	5,45	5,65	6,2	3,4-10,0 mmol/L
Kalsium	2,45	2,5	2,55	2,5	2,2-2,9 mmol/L
Uorganisk fosfor	1,4	1,5	1,2	1,5	0,9-2,0 mmol/L
Natrium	147,5	149	146,5	147	140-154 mmol/L

Kalium	4,25	4,15	4,4	4,6	3,7-5,8 mmol/L
Na/K	34,4	35,8	33,15	31,7	> 27
Klor	115	115	114	116*	99-115 mmol/L
CRP	3	1	0	1	0-15 mg/L
WBC	11,2	13,8	9,95	8,45	6,0-18,0 x10 ⁹ /L
RBC	6,8	7,2	6,5	6,75	5,1-8,5 x10 ¹² /L
Hemoglobin	166	169	154,5	159	120-180 g/L
Hematokrit	0,51	0,52	0,46	0,485	0,35-0,55 L/L
MCV	71	73	71,5	72	62-76 fL
MCHC	324,5	323	330	327,5	320-360 g/L
RDW	13	14	13	13,5	11-16%
PLT	224,5	160	294,5	316	180-500 x10 ⁹ /L
Neutrofile granulocytter	7,7	9	6,1	5,4	3,6-13,0 x10 ⁹ /L
Lymfocytter	1,8	2,5	2,15	2,25	0,8-5,8 x10 ⁹ /L
Monocytter	0,4	0,8	0,4	0,4	0-1,6 x10 ⁹ /L
Eosinofile granulocytter	0,35	0,5	0,4	0,45	0-1,8 x10 ⁹ /L
Basofile granulocytter	0	0	0	0	0-0,4 x10 ⁹ /L
LUC	0	0	0	0	0-1,5 x10 ⁹ /L

Vedlegg 3: Hunderaser inkludert i studien

Hunderase	Antall
Blandingshund	7
Boston terrier	1
Boxer	1
Cocker spaniel	3
Dansk-svensk gårdshund	1
Dvergpincher	1
Dvergschnauzer	1
Engelsk setter	2
Engelsk springer spaniel	1
Finsk støver	1
Golden retriever	2
Grønlandshund	1
Irsk setter	1
Jack Russel terrier	1
Japansk spisshund	1
Lagotto Romagnolo	1
Miniature American Sheperd	1
Schipperke	1
Siberian husky	2
Staffordshire bull terrier	1
Ukjent	1
Vorstehhund korthåret	1
Whippet	1



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

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