Trovanja rodenticidima i moluscicidima

Prof. dr Saša Trailović

RODENTICIDI

ANTIKOAGULANTNI RODENTICIDI

- **U antikoagulantne rodenticide spadaju derivati indandiona (hloroficinon, difacinon, pival i dr.) i derivati kumarina (varfarin, bromadiolon, kumahlor, kumatetralil, fumation, difenakum i brodifakum).**

- **Sva ova jedinjenja mogu da dovedu do trovanja a u našoj zemlji se najčešće kao rodenticidi koriste derivati kumarina varfarin i bromadiolon.**

Toksičnost

- **Od derivata kumarina u prometu se sem pomenutih varfarina i bromadiolona nalaze se:**
  - **kumahlor (oralna LD50 za pacova 187 mg/kg),**
  - **kumatetralil (oralna LD50 16,5 mg/kg za pacova a 20 do 50 mg/kg za mačke),**
  - **brodifakum (oralna LD50 kod pasa 0.25 do 1 mg/kg a kod mačaka 25 mg/kg).**

- **Na derivat inandiona hlorofacinon (koji se nalazi u prometu) od domaćih životinja su najosetljivije svinje, zatim psi i mačke, dok su preživari manje osetljivi a živina je relativno osetljiva.**
  - **Za domaće životinje je manje toksičan od derivata kumarina a trovanje uzrokuje sličnim mehanizmima, sa sličnom kliničkom slikom i patoanatomskim nalazom.**
  - **Otrovane životinje se leče na isti način kao i životinje otrovane derivatima kumarina.**

- **Derivati kumarina su kumulativni otrovi.**

- **Varfarin ubija miševe i pacove kada se daje pet dana u dnevnoj peroralnoj dozi od 1 mg/kg, svinje sa sedam dnevnih doza od 0.05 do 0.4 mg/kg, pse i mačke sa pet do petnaest dnevnih oralnih doza od 1 do 5 mg/kg, a preživare sa dvanaest dnevnih doza od 200 mg.**

- **Psi i mačke bez znakova intoksikacije podnose 15 dnevnih doza varfarina od 0.2 mg/kg, telad 10 dnevnih doza od 50 mg/kg, a pilići 56 dana hranu koja sadrži 684 ppm varfarina (oko 15 mg/kg/dnevno) ili 0.1 ppm kontinuirano.**

- **Brojni činioci mogu da potenciraju derivate kumarina:**

(1) deficijencija filohina (vitamina K1) zbog produženog davanja hemoterapeutika (antibiotici, sulfonamidi) ili hrane bogate mastima;

(2) disfunkcija jetre ili drugih tkiva koja produkuju faktore koagulacije krvi;

(3) prisustvo drugih hemijskih jedinjenja koja uzrokuju povećanu propustljivost kapilara kao i poremećaje koagulacije krvi, krvarenja, anemiju, hemolizu ili methemoglobinemiju;

(4) uznemirenost, lokomotorna aktivnost ili ekscitacije.

(5) prisustvo lekova koji smanjuju vezivanje varfarina za albumine krvne plazme (salicilati, fenilbutazon i slična jedinjenja);

(6) davanje ACTH (adrenokortikotropnog hormona), steroida ili tiroksina, koji pojačavaju afinitet antikoagulanata prema receptorskim mestima;

(7) stres zbog osloba|anja ACTH i slobodnih masnih kiselina;

(8) traume, uključujući i hirurške zahvate;

(9) insuficijencija bubrega;

(10) febrilna stanja.

U ranom postnatalnom periodu i iznemogle životinje, takođe, pokazuju povećanu osetljivost na antikoagulantna sredstva.

Izvori trovanja

- **Životinje mogu da se otruju nezaštićenim ili na neadvekatan način zaštićenim mamcima rodenticida, ako jedu leševe otrovanih štetnih glodara, kontaminiranom hranom ili vodom za piće a nisu retka ni zlonamerna trovanja**

TOKSIKOKINETIKA I TOKSIKODINAMIKA

- **Varfarin se u potpunosti resorbuje iz gastrointestinalnog trakta a brzina resorpcije varira i unutar iste vrste životinja.**
- **Gotovo u potpunosti se vezuje za proteine plazme što delom utiče na njegovu biotransformaciju i ekskreciju.**
- **Najvišu koncentraciju dostiže u plućima, slezini, jetri i bubrezima.**
- **Procesima hidroksilacije enzimi jetre ga prevode u neaktivne metabolite.**
- **Uglavnom se izlučuje preko bubrega, gotovo u potpunosti u obliku metabolita, nešto malo mlekom, nedovoljno da znatnije snizi protrombinsko vreme kod sisančadi.**

- **Derivati kumarina dovode do defekta u koagulaciji krvi na taj način što u njoj snižavaju koncentraciju proteinskih faktora koagulacije:**
  - **protrombina (II faktor),**
  - **VII faktora (prokonvertin, autoprotrombin I),**
  - **IX faktora (Christmas-ov faktor, autoprotrombin II),**
  - **X faktora koagulacije (Stuat-ov faktor, autoprotrombin III).**

- **Sniženje je posledica supresije sinteze proteinskih faktora koagulacije u jetri za koju je neophodan filohinon (vitamin K1).**

- **Pošto su po hemijskoj strukturi slični filohinonu, derivati kumarina blokiraju vezivanje i iskorišćavanje ovog vitamina.**

- **Derivati kumarina kompetuju sa vitamin K epoksidima za aktivna mesta na enzimu reduktazi i na taj način sprečavaju regeneraciju vitamina K.**

- **Posledično dolazi do pražnjenja depoa ovog vitamina, a kod trovanja ne može da se obezbedi dovoljna količina metabolita za stimulaciju aktivacije faktora koagulacije.**

- **Postoji još jedan toksični efekt kumarina i to direktno na krvne kapilare!**

- **Nije razjašnjen mehanizam kojim derivati kumarina oštećuju krvne kapilare i dovode do spontanih krvarenja u tkivima.**

KLINIČKA SLIKA

- **Dejstvo derivata kumarina je izrazito kumulativno, pa se klinička slika trovanja razvija za 2 do 5 dana (dok se ne istroši protrombin prisutan u cirkulaciji).**

- **Klinički znaci variraju ali su u principu posledica krvarenja i gubitka krvi.**

- **Najopasnija su krvarenja u mozgu, posebno u vitalnim centrima kada životinje naglo uginjavaju.**

- **Izrazita hromost je posledica krvarenja iznad koštanih prominencija ekstremiteta kao i zbog hemoragija u i oko zglobova.**

- **Javljaju se izraziti i vidljivi subkutani hematomi.**

- **Često se javljaju rinoreja, hematemeza, melena i krvarenja iz svih telesnih otvora, dolazi do dijareje a stolica može da sadrži primese krvi.**

- **Registrovane su i polidipsija, brz razvoj anemije, dispneja, slabost i šok.**

- **Pošto derivati kumarina jako očtećuju zidove krvnih kapilara i povećavaju njihovu propustljivost, čak i blagi mehanički insulti dovode do krvarenja u mišićima i subkutisu.**

PATOANATOMSKI NALAZ

- **Obimna krvarenja u svim delovima tela (subkutusu, submukozi, parenhimatoznim organima i mišićima, posebno oko koštanih prominencija rebara i udova).**

- **Velika količina nezgrušane krvi u gastrointestinalnom traktu, medijastinalnom prostoru, toraksu, peritonealnoj šupljini, srcu, velikim krvnim sudovima, uterusu i mokraćnoj bešici.**

- **Znaci ikterusa javljaju se samo ako je postmortalni period bio dovoljno dug da dođe do autolize krvi u sluzokožama.**

DIJAGNOZA I TERAPIJA

- **Nalaz masovnih krvarenja obično je dovoljan da se isključe ostala trovanja koja uzrokuju hemoragije (arsen, gvože, gosipol, živa, monokrotalin, olovo, ricin, saponini, alfatoksini, rubratoksini, T-2 toksin i dr.), anafilaktička reakcija, trombocitopenija, ozbiljne traume, neke infektivne bolesti i dr.**

- **Deficit vitamina K, posebno kod svinja i živine može da pruži sličnu sliku kao i trovanje antikoagulantnim rodenticidima.**

- **Kako varfarin i slični rodenticidi nisu normalni sastojci krvi i tkiva, u dijagnostici trovanja detekcije bilo koje količine ovih otrova (uz kliničke znake i patoanatomski nalaz) smatra se signifikantnim za dijagnozu.**

- **Otrovanoj životinji treba da se obezbedi potpuni mir, da se ne izlaže naporu, da se pažljivo se hvata i drži, i daje joj se što više infuzije tokom faze prve pomoći.**

- **Mogu da se daju sedativi ili trankilajzeri da bi se smanjila lokomotorna aktivnost.**

- **Lečenje se sastoji u nadoknađivanju protrombina što se najbolje postiže transfuzijom pune krvi (20ml/kg, prva polovina brzo a druga polovina lagano).**

- **Psima i mačkama se laganom infuzijom daje se filohinon (vitamin K1), dva puta dnevno u dozi od 5 mg/kg.**

- **Velikim životinjama se tokom 4 do 6 dana daje vitamin K1 u oralnoj dozi od 0.5 do 1 mg/kg.**

- **Menadion (vitamin K3) je manje efikasan.**

Akutni rodenticidi

CINK-FOSFID

- **Do trovanja dolazi kada sisari ili ptice pojedu mamce koji kao redenticid sadrže cink-fosfid a moguća su i namerna trovanja ovim rodenticidom.**

- **Cink-fosfid je sivo-crni prašak sa mirisom na acetilen, stabilan je na suvom mestu a u vlažnoj sredini se postepeno razlaže na fosfor i cink.**

- **Klinički znaci trovanja počinju za manje od 1 sata posle ingestije cink-fosfida i sastoje se od:**
  - **anoreksije, abdiminalnog bola, letargije, povraćanja krvi, povećanja frekvencije i dubine disanja, naduna (u goveda), ataksije, slabosti, prostracije, dispneje, gušenja, naprezanja, konvulzija ili hiperestazije, kome i uginjavanja zavisno od doze za 3 do 48 sati**

MOLUSCICIDI

METALDEHID

- **Koristi se za suzbijanje puževa golaća i drugih puževa u poljoprivredi u obliku granula koje sadrže 6% metaldehida.**

- **Životinje mogu da se otruju ako pojedu granule pri njihovoj primeni ili razasute nepažnjom a moguća su i zlonamerna trovanja.**

- **Klinička slika trovanja metaldehidom ukazuje:**

  (1) vegetativne-nervne simptome (povraćanje, polidepsija ili drhtanje, moguća je i dispneja, tahikardija, hipersalivacija, profuzno znojenje kod konja, midrijaza, nistagmus, vodenast proliv, kolike, i hipertermija kod ovaca)

  (2) izrazite nervne simptome kao što su hiperestezija, kontinuirani tremor (količni spazam i ukočen hod kod konja, spazam kod goveda), ukočenost ekstremiteta, a u kasnijem toku kontinuirani tonični opistotonus sa pokretima veslanja, koji donekle podsećaju na trovanje strihninom

  (3) znake promene ponašanja koji su primećeni samo u konja i

  (4) lokomotorne znake koji su ograničeni na ataksiju i inkoordinaciju.

- **Znaci intoksikacije nastupaju za nekoliko minuta do 3 sata posle ekspozicije.**

- **Otrovane životinje mogu da se oporave od depresije CNS ako nije suviše duboka, a zatim se manifestuju znaci oštećenja jetre do kojih dolazi posle nekoliko dana.**

- **Rana uginjavanja tokom prvih 24 sata nastaju zbog poremećaja disanja a kasnije uginjavanja (2 do 3 dana) zbog oštećenja jetre.**

- **Lečenje se sastoji od:**
  - **otklanjanja metaldehida iz želuca primenom emetika, ili još bolje ispiranjem želuca rastvorom natrijum-hidrogenkarbonata**
  - **davanja tečnog parafina (koji ne deluje samo laksantno nego i smanjuje resorpciju metaldelhida ili štiti metaldehid od dalje hidrolize u gastrointestinalnom traktu) i laksansa.**

- **Kod pasa se konvulzije tretiraju intravenskim davanjem diazepama u dozama od 0.3 do 1 mg/kg.**

- **Antidoti:**
  - **Etanol**
  - **Fomepizol (inhibitor alkohol dehidrogenaze)**