

# Klinički i laboratorijski nalazi u pasa otrovanih antikoagulansima



H. Tušek, Mirna Brkljačić, Vesna Matijatko, M. Torti, Iva Šmit, Iva Mayer i Ivana Kiš\*

## Uvod

Jedan od najčešćih uzroka trovanja domaćih životinja su rodenticidi, a u skupini rodenticida posebice antikoagulantni rodenticidi (Istvan i sur., 2014.). Od kada su hidrosikumarinski spojevi 40-tih godina prošlog stoljeća otkriveni svoju široku primjenu našli su u tamanjenju glodavaca i od svog se otkrića rabe sve do danas (Valchev i sur., 2008.). U veterinarskoj praksi česti su slučajevi trovanja domaćih životinja ovim pripravcima pri čemu se slučajevi trovanja u pasa javljaju češće nego u drugih vrsta domaćih životinja (Peterson i Talcott, 2006., Berny i sur., 2010.b). Do slučajeva trovanja može doći izravno/primarno radi nestručno postavljenih mamaca ili namjerno, a postoji i mogućnost sekundarnog trovanja (Valchev i sur., 2008., Srebočan i Srebočan, 2009.). Asaj (1999.) rodenticide dijeli na one s akutnim i subakutnim te na rodenticide s kroničnim antikoagulantnim učinkom.

Antikoagulantni rodenticidi inhibiraju sintezu čimbenika zgrušavanja krvi u jetri. Naime, čimbenici II, VII, IX i X proizvode se u jetri kao inaktivni prekursori potrebni za stvaranje fibrina, a sadrže gama glutamil aminokiselinsku skupinu koja se u prisustvu vitamina K<sub>1</sub> karboksilira i omogućuje time vezivanje

kalcija. Za vrijeme procesa karboksilacije vitamin K<sub>1</sub> oksidira i postaje epoksid te da bi ponovno bio funkcionalan mora se uz pomoć enzima vitamin K<sub>1</sub> epoksid reduktaze reducirati. Antikoagulantni rodenticidi interferiraju s ovim procesom i to posljedično prouzroči oslobađanje disfunkcionalnih oblika čimbenika II, VII, IX i X u cirkulaciju, što prouzroči razvoj koagulopatije (Dunn, 2010.).

Klinički se znaci trovanja mogu javiti već unutar 1 do 2 dana, ali najčešće se javljaju 5 do 7 dana nakon ingestije antikoagulantnih rodenticida. Oni su povezani s krvarenjem i uključuju depresiju, slabost i bljedilo vidljivih sluznica (Gfeller i Messonnier, 2004.).

Načešći anamnestički podatci i klinički znaci koji prate trovanje su otežano disanje, letargija, kašalj sa ili bez krvi, bljedilo, krvarenje iz nosa, povraćanje i melena (Dunn, 2010.). Gravidne životinje mogu pobaciti, a nakon porođaja mogu iskrvariti. Krvarenja se mogu naći u bilo kojem tkivu ili organu pa tako i na bjeloočnici, spojnicama i intraokularno te na mjestima gdje se koža tare (Srebočan i Srebočan, 2009.). Na koži se mogu pojaviti opsežni krvni podljevi, ovisno o tome kako se ophodilo s pacijentom (Peterson i Talcott, 2006.). Opisano je i dugotrajno

Hrvoje TUŠEK, dr. med. vet., Hrvatska; dr. sc. Mirna BRKLJAČIĆ, dr. med. vet., docentica, dr. sc. Vesna MATIJATKO, dr. med. vet., redovita profesorica, dr. sc. Marin TORTI, dr. med. vet., docent, dr. sc. Iva ŠMIT, dr. med. vet., znanstvena novakinja-asistentica, dr. sc. Iva MAYER, dr. med. vet., docentica, dr. sc. Ivana KIŠ\*, dr. med. vet., docentica, (dopisni autor, e-mail: [ivanakis@vef.hr](mailto:ivanakis@vef.hr)), dr. med. vet., docentica, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska

krvarenje iz mjesta uboda igle (Gupta, 2007.). Mehaničke traume mogu izazvati i veća unutarnja krvarenja (Srebočan i Srebočan, 2009.).

Sumnja na trovanje antikoagulantnim rodenticidima postavlja se na temelju anamnestičkih podataka, kliničke slike i laboratorijskih nalaza među kojima osobito značenje imaju koagulacijski testovi. U dijagnostici kod trovanja antikoagulantima produženi su: protrombinsko vrijeme (Engl. *protrombin time*, PT), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (Engl. *activated partial thromboplastin time*, APTT) i aktivirano vrijeme zgrušavanja (Engl. *activated clotting time*, ACT) (Roder, 2001., Dunn, 2010.). Ukoliko se ne raspolaže adekvatnom dijagnostičkom opremom postavljanje dijagnoze može biti rezultat odgovora na liječenje vitaminom K<sub>1</sub> (Gupta, 2007.).

Slučajevi trovanja su izazov za veterinare kliničare, jer često nedostaju važni anamnestički podatci, a klinička slika može znatno varirati od vrlo blagih simptoma pa sve do teških znakova trovanja s dramatičnim promjenama općeg stanja uključno sve do uginuća pacijenta. U nekih pacijenata tijekom bolesti može biti vrlo polagan, dok u drugih simptomi nastaju perakutno.

Dijagnoza se može postaviti i na temelju patološko-anatomske pretrage ili na temelju kemijske analize povraćenog sadržaja, krvi ili tkiva jetre (Roder, 2001.). Optimalna metoda direktnog dokazivanja antikoagulantnih rodenticida u mamicama ili jetri trovanih životinja je tekućinska kromatografija visoke učinkovitosti (Engl. *High-performance liquid chromatography*) u kombinaciji s fluorimetrijskom detekcijom (Armentano i sur., 2012.), a ista je metoda uspješno testirana i za primjenu u svakodnevnoj kliničkoj praksi (Waddell i sur., 2013.) pri čemu su se rabili uzorci pune krvi ili seruma živih pacijenata. Konjević i sur. (2004.) navode da dokaz antikoagulansa u krvi, urinu ili organima

nije uvijek moguć, jer neki od antikoagulansa (npr. bromadiolon) imaju razmjerno brzu razgradnju. U takvim slučajevima, ukoliko je to moguće, treba dokazivati prisutnost njihovih metabolita.

Diferencijalno-dijagnostički potrebno je isključiti diseminiranu intravaskularnu koagulaciju, kongenitalni manjak čimbenika koagulacije, von Willebrandovu bolest, manjak trombocita, erlihiozu, teške bolesti jetre (Gupta, 2007., Khan, 2012.) te toplotne udare i teške imunosno-posredovane bolesti poput imunosno-posredovane trombocitopenije (Waddell i sur., 2013.).

Cilj je ovog istraživanja bio odrediti učestalost pojedinih promjena u kliničkoj slici i laboratorijskim pokazateljima u pasa otrovanih antikoagulantnim rodenticidima.

## Materijali i metode

Za ovo istraživanje rabljeni su podatci arhiva Klinike za unutarnje bolesti, Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u razdoblju od 01. siječnja od 2009. do 01. siječnja 2011. godine. Kao uključni kriteriji rabljene su produžene vrijednosti protrombinskog vremena (PV) te aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV) iznad referentnih vrijednosti. Osim navedenog osnovnog kriterija psi obuhvaćeni istraživanjem morali su imati ispunjene sljedeće kriterije: (1.) potpun nacional, (2.) potpune anamnestičke podatke o tijeku i trajanju te o ishodu bolesti, (3.) detaljni opis rezultata prvog kliničkog pregleda s prisutnim nalazima uobičajenih hematoloških i biokemijskih laboratorijskih pokazatelja te svih provedenih radioloških metoda, (4.) podatke o tijeku bolesti i terapiji uključno s jednom kontrolom vrijednosti čimbenika koagulacije te hematoloških i biokemijskih pokazatelja.

Svim je psima izvađena krv iz *v. cephalica antebrachii* u epruvete s etilendiamino-tetra-octenom kiselinom (EDTA)

za hematološke pretrage, u epruvete bez antikoagulansa za biokemijske pretrage te u epruvete s citratnom plazmom za određivanje koagulacija (BD Vacutainer Systems, Belliver Industrial Estate). Uzorci krvi uzeti u epruvete bez antikoagulansa ostavljeni su pola sata na sobnoj temperaturi da se zgrušaju. Serum je odvojen centrifugiranjem na 3000 okretaja u minuti, tijekom 15 minuta. Iz dijela uzorka učinjene su biokemijske pretrage, a preostali dio je alikvotiran u Eppendorf epruvete te pohranjen pri temperaturi od  $-70^{\circ}\text{C}$ . Iz sačuvanih uzoraka učinjene su i biokemijske pretrage za uzorke od pacijenata za koje to nije učinjeno pri prvom pregledu.

Hematološki parametri dobiveni su uporabom uređaja Animal Blood Counter (ABC), (Horiba ABX Diagnostics, Montpellier, Francuska), uz uporabu originalnih otopina proizvođača. Diferencijalna krvna slika određena je brojanjem na 100 leukocita u razmazima koji su fiksirani i prethodno obojeni May-Grunwald-Giemsa otopinama prema uputi proizvođača.

Uzorci krvi za biokemijske pretrage bili su obrađeni na biokemijskom autoanalizatoru Olympus AU 600 (Olympus diagnostica GMBH, Hamburg, Njemačka) s kemikalijama tvrtke Olympus (Olympus diagnostica GMBH). Određivani su: ureja, kreatinin, ukupni proteini, albumini i kreatinin fosfokinaza (CPK).

Materijal dobiven punkcijom izljeva analiziran je za hematokrit te ukupni broj stanica s jezgrom uporabom uređaja Animal Blood Counter (ABC), (Horiba ABX Diagnostics, Montpellier, Francuska), uz uporabu originalnih otopina proizvođača, a ukupne bjelančevine bile su određene na biokemijskom autoanalizatoru Olympus AU 600 (Olympus diagnostica GMBH, Hamburg, Njemačka) s kemikalijama tvrtke Olympus (Olympus diagnostica GMBH).

Protrombinsko vrijeme i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

određeni su standardnim načinom iz uzoraka plazme pomoću kemikalija tvrtke Boehring (Dade Boehringer, Mannheim, Njemačka), na koagulometru ACL-7000 (Instrumentation Laboratory SpA, Milano, Italija).

Radiološke pretrage pacijenata provedene su u standardnim projekcijama standardnim postupcima na uređaju Genius HF#128A3 (Villa Sistemi Medicali, Buccinasco, Italija) Zavoda za rendgenologiju, ultrazvučnu dijagnostiku i fizikalnu terapiju čiji su djelatnici obavili očitavanje dobivenih slika.

Terapija je u svih pacijenata uključivala aplikaciju  $K_1$  vitamina, fitomenadiona (Konaktion, Roche, Švicarska), u početnoj dozi od 5 mg/kg tjelesne mase (Dune, 2010.) intravenski, diluiranog u infuzijskoj otopini te transfuzije i druge oblike potporne terapije prema kliničkim i laboratorijskim nalazima.

Statistička analiza rezultata provedena je uporabom računalnog programa Statistica® 12 (StatSoft®, Inc., SAD). Kontinuirani podatci prikazani su najnižom i najvišom vrijednosti, aritmetičkom sredinom, standardnom devijacijom i medijanom, a kategorički podatci prikazani su postotcima i frekvencijama.

## Rezultati

Poštujući kriterije navedene u materijalima i metodama u istraživanje je bilo uključeno 22 psa, a zastupljenost pojedinih pasmina prikazana je u tabeli 1.

Dob je pasa u istraživanoj skupini bila u rasponu između 3 mjeseca i 10 godina, medijan dobi pacijenata je 2 godine, a aritmetička sredina 2 godine i 7 mjeseci.

Od ukupno 22 psa na kojima je provedeno istraživanje 12 (55%) ih je bilo ženskih, a 10 (45%) muških. Od toga su bile kastirirane četiri ženke i jedan mužjak.

Najčešći povod za dolazak veterinaru bilo je vanjsko krvarenje koje se javljalo u 13 (59%) pasa, a s manjom učestalosti

kao dominantni simptom bili su prisutni otežano disanje u 4 (18%) pacijenta, u po 2 (9%) pacijenta inapetencija ili konvulzije te u 1 (5%) pacijenta depresija.

Pri prijemu u 64% (14) pasa bili su povišeni svi elementi trijasa, dok su u 27% (6) njih bile povišene samo vrijednosti bila i disanja, uz fiziološke vrijednosti temperature. U preostala 2 psa (9%) svi

elementi trijasa bili su unutar fizioloških granica.

Rendgenološkim pregledom nije bio utvrđen niti jedan oblik izljeva u 5 (23%) pasa, dok je izljev u osrčje uočen u 2 (9%), izljev u grudnu šupljinu u 11 (50%) te izljev u abdomen u 4 (18%) pacijenta. U svih pacijenata u kojih je rendgenskom pretragom utvrđen izljev

**Tabela 1.** Zastupljenost pojedinih pasmina u istraživanoj populaciji.

Pasmina	Broj pacijenata
Križana	13
Labrador retriever	2
Pekinški psić	2
Američki stafordski terijer	1
Doberman	1
Srednjeazijski ovčar	1
Šarpej	1
Zapadno-škotski terijer	1
<b>Ukupni broj pacijenata</b>	<b>22</b>

**Tabela 2.** Rezultati odabranih hematološki parametara istraživane populacije (n=22).

Hematološki parametri	Najniža vrijednost	Najviša vrijednost	Aritmetička sredina	Medijan	Standardna devijacija	Referentne vrijednosti
Eritrociti [ $\times 10^{12}/L$ ]	1,9	9,6	4,58	4,85	2,11	5,4-8,0
Hemoglobin [g/L]	42	225	103,57	105	49,64	120-180
Hematokrit [%]	13	69	31,86	33,5	14,93	37-55
MCV [fL]	63	83	70,14	70	4,00	60-77
MCH [pg]	20	29	23,05	23	1,86	19-23
MCHC [g/L]	300	358	328,62	326	13,11	320-360
Trombociti [ $\times 10^9/L$ ]	80	356	235,23	233	76,83	150-400
Leukociti [ $\times 10^9/L$ ]	12,5	47,1	20,19	18,8	7,85	6-17
% Neutrofila	46	96	81,57	86	12,12	60-77

**Tabela 3.** Rezultati odabranih biokemijskih i koagulacijskih pretraga u istraživanoj populaciji (n=22).

Biokemijske pretrage	Najniža vrijednost	Najviša vrijednost	Aritmetička sredina	Medijan	Standardna devijacija	Referentne vrijednosti
Urea (mmol/L)	2,6	28,5	9,43	7	6,78	3,3-8,3
Kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )	42	145	82,73	83	24,78	44-140
Ukupne bjelančevine (g/L)	34	80	54,18	53	10,38	55-75
Albumini (g/L)	20	33	25,86	26	3,85	26-33
CPK (U/L)	103	2325	470,86	344,5	477,47	0-160
PV (sek.)	7,9	144	51,84	56,9	40,31	4-6
APTV (sek.)	15,1	57	33,55	34,2	9,57	10-40

analizom punktata potvrđeno je da se radi o krvarenju. U tabeli 2. prikazani su rezultati odabranih hematoloških parametara.

Rezultati odabranih biokemijskih pretraga (koncentracija ureje, kreatinina, ukupnih proteina, albumina i CPK) u krvi te koagulacijskih pretraga (PV i APTV) prikazani su u tabeli 3.

Transfuzija je provedena u 8 pasa (36%). Prema ishodu utvrđeno je da je 21 (95%) pas preživio, a 1 (5%) je na zahtjev vlasnika eutanaziran.

## Rasprava

Trovanja antikoagulantnim rodenticidima već su dugo vremena čest uzrok trovanja pasa kako u Sjevernoj Americi (Murphy, 2009.), tako i u brojnim zemljama Europe (Berny i sur., 2010.a). Uvidom u arhiv Klinike za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu utvrđeno je da se rezultati našeg istraživanja slažu s ovim literaturnim navodima te da se od domaćih životinja najveći broj trovanja pojavljuje u pasa, a od toga najučestalija su trovanja antikoagulantnim rodenticidima. U našoj istraživanoj populaciji dominiraju mlađe životinje (aritmetička sredina 2 godine i 7 mjeseci, a medijan 2 godine) što se može objasniti znatiželjom i neiskustvom mlađih životinja (Murphy, 2002.), a slaže se i s izvješćima drugih istraživača u Sjevernoj Americi (Waddell i sur., 2013.) u čijem je istraživanju medijan dobi bio 3,5 godina, dok je u izvješću iz Francuske (Berny i sur., 2010.a) više od 45% slučajeva trovanja pasa bilo upravo u jedinki mlađih od 1 godine.

Klinički znaci trovanja antikoagulantnim rodenticidima povezani su s krvarenjem (Gfeller i Messonnier, 2004.). U našem istraživanju krvarenje je bilo najčešći simptom trovanja i utvrđeno je u 59% pasa. U 18% slučajeva utvrđena je dispneja, a konvulzije i inapetencija bili su prisutni u 9% slučajeva, dok je depresija bila osnovni simptom u 5% istraživanih

životinja. Stoga možemo zaključiti da se naši klinički nalazi slažu s izvješćima ostalih autora (Murphy, 2002., Valchev i sur., 2008., Murphy, 2009., DeClementi i Sobczak, 2012.) koji isto tako navode vanjska krvarenja, dispneju, letargiju, slabost i inapetenciju kao uobičajene simptome radi kojih vlasnici dovode svoje pse veterinaru.

Vrijednosti su trijasa u našoj istraživanoj populaciji varirale od normalnih u 2 psa (9%) do potpune promjene trijasa koja se javila u 14 pasa (64%). Što se tiče vrijednosti trijasa, Srebočan i Srebočan (2009.) navode da je tjelesna temperatura u životinja otrovanih antikoagulansima normalna ili subnormalna, a bilo ubrzano. To se izvješće slaže s istraživanjem koje su proveli Petterino i sur. (2004.), dok je klinički slučaj trovanja psa iz izvješća Binev i sur. (2005.) imao povišenu temperaturu. Naše je istraživanje pokazalo da su u 59% pasa bili povišeni svi elementi trijasa, dok su u 9% njih bile povišene samo vrijednosti bila i disanja, uz fiziološke vrijednosti temperature. Razloge za ova odstupanja između podataka iz literature i naših pacijenata možemo potražiti djelomično u uznapređovalom stadiju bolesti, jer je dio pacijenata evidentno doveden u stadiju šoka, a mogući utjecaj pri ovom kao i svakom kliničkom istraživanju može se pripisati strahu i mogućem prisustvu boli kod pacijenata. U istraživanju koje su proveli Waddell i sur. (2013.) vrijednosti su trijasa varirale kao i u našem istraživanju.

Analizirajući naše rezultate hematoloških pretraga utvrdili smo da su srednja vrijednost broja eritrocita i srednja vrijednost hematokrita bili sniženi, poput rezultata ostalih istraživanja (Binev i sur., 2005., Waddell i sur., 2013.). Za razliku od navedenih istraživanja u našem je istraživanju bila slabije izražena trombocitopenija. Jedan od mogućih razloga je da se radi o trovanju različitim antikoagulantnim preparatima. Nalazi dobiveni u

našem istraživanju odgovaraju krvarenju bilo koje etiologije te kada su oni prisutni u svakodnevnoj je praksi potrebno u tijeku kliničke pretrage detaljno pregledati životinju da se otkrije eventualno mjesto krvarenja, a ukoliko se ono ne nađe, potrebno je životinju uputiti na rendgenološku i/ili ultrazvučnu pretragu. Valchev i sur. (2008.) u svojem preglednom članku navode da bi među hematološke abnormalnosti trebalo uvesti i leukocitozu s neutrofilijom, a u našem istraživanju je bila prisutna blaga leukocitoza s neutrofilijom koja se može tumačiti regenerativnim odgovorom koštane srži.

Od biokemijskih pokazatelja srednja vrijednost ukupnih proteina te albumina bila je neznatno ispod donje fiziološke granice, što je laboratorijski biokemijski nalaz koji odgovara krvarenju bez obzira na njegov uzrok te nije specifičan za trovanje antikoagulantima. Ovi se nalazi slažu s nalazima drugih istraživača (Gfeller i Messonnier, 2004., Murphy, 2009., Srebočan i Srebočan, 2009.). Srednja vrijednost ureje je bila iznad, a srednja vrijednost kreatinina unutar fizioloških granica. Ovaj se nalaz može objasniti dehidracijom pacijenata kako navode i Srebočan i Srebočan (2009.), a nikako ne kao početak zatajenja bubrega. Ipak, valja navesti da u literaturi nema detaljnih podataka o tome kakav je utjecaj opće hipoksije i hipoperfuzije te hipotenzije na bubrege koje se javljaju pri ovim trovanjima. Srednja je vrijednost kreatinin fosfokinaze bila znatno iznad fizioloških granica, a pri analizi pojedinačnih rezultata samo su 3 psa (13,6%), imala vrijednosti kreatinin kinaze unutar referentnih vrijednosti laboratorija. Moguće je da su vrijednosti kreatinin fosfokinaze bile povećane radi krvarenja u samu muskulaturu ili je pak došlo do hipoksičnog oštećenja mišića. Dosadašnji literaturni izvori (Peterson i Talcott, 2006., Gupta, 2007., Srebočan i Srebočan, 2009.) u svojim izvješćima ne navode povišenje kreatin fosfokinaze

tako da se u ovom istraživanju može raditi o originalnom nalazu. S obzirom da je ovo istraživanje retrospektivnog karaktera bilo bi dobro na većem uzorku pacijenata potvrditi postojanje povišenja kreatinin fosfokinaze te provesti daljnja istraživanja da bi se utvrdio patofiziološki mehanizam koji dovodi do oštećenja mišića i posljedičnog povišenja kreatinin fosfokinaze.

Rezultati rendgenskih nalaza u pasa koji su bili predmet našeg istraživanja pokazuju da je u 50% životinja utvrđen likvidotoraks, u 18% likvidoperitoneum, dok je likvidoperikard utvrđen u 9% životinja. U 23% slučajeva rendgenski nalaz je bio negativan. O pojavi izljeva u tjelesne i druge šupljine posljedično trovanju antikoagulantnim rodenticidima postoje brojna izvješća (Berry i sur., 1993., Murphy, 2002., Valchev i sur., 2008., DeClementi i Sobczak, 2012.).

Budući da su u ovo istraživanje uključeni samo pacijenti u kojih su bili produženi protrombinsko vrijeme i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, naši se rezultati slažu s podacima iz literature (Roder, 2001.) koji su proučavali laboratorijske abnormalnosti pri trovanju antikoagulantnim rodenticidima.

U ovom je istraživanju uspješnost liječenja pasa otrovanih antikoagulantnim rodenticidima izrazito visoka (95%), što se slaže s izvješćem Murphy-ja (2009.) te ukazuje da brzo i adekvatno postavljanje dijagnoze i uvođenje terapije, kako etiološke, tako i simptomatske rezultira visokim postotkom uspjeha. S obzirom da je terapija vitaminom K<sub>1</sub> relativno skupa i dugotrajna može se smatrati da je i postotak vlasnika koji su se odlučili za eutanaziju (5%) u našem istraživanju relativno nizak.

Možemo zaključiti da je trovanje rodenticidima često u veterinarskoj praksi u Hrvatskoj i da obrada ovih pacijenata predstavlja dijagnostički izazov. Nadalje, premda se radi o već dugopostojećim i poznatim otrovima ovo je istraživanje

ukazalo na moguće nove zanimljive komplikacije koje se javljaju u kliničkim slučajevima trovanja te na mogućnost da nam u potpunosti nisu poznati svi patofiziološki mehanizmi koji dovode do kliničke slike bolesti.

## Sažetak

Antikoagulantni se rodenticidi upotrebljavaju u čitavom svijetu za kontrolu glodavaca. Oni su jedan od najčešćih uzroka trovanja, a najviše je slučajeva trovanja registrirano u pasa. Pregledom arhiva Klinike za unutarnje bolesti u razdoblju od 01. siječnja od 2009. do 01. siječnja 2011. godine identificirana su 22 psa kojima je dijagnosticirano trovanje antikoagulantnim rodenticidima, a imali su potpunu anamnezu, podatke kliničke slike, laboratorijske i rendgenološke nalaze te poznat ishod bolesti. Najčešći osnovni simptom trovanja bilo je krvarenje, koje je bilo utvrđeno u 59% pasa. U 18% pasa utvrđena je dispneja, dok su konvulzije i inapetencija bili su prisutni u 9% slučajeva, a depresija u 5% pacijenata. U 59% pasa temperatura, bilo i disanje bili su povišeni, dok su u 9% njih bile povišene samo vrijednosti bila i disanja, uz fiziološke vrijednosti temperature. U 9% pasa su vrijednosti temperature, bila i disanja bile unutar fizioloških granica. Analizirajući rezultate hematoloških pretraga utvrdili smo da su srednja vrijednost broja eritrocita i srednja vrijednost hematokrita bile snižene, dok je srednja vrijednost broja trombocita bila unutar fizioloških granica. Rezultati biokemijskih pretraga su pokazali da je srednja vrijednost ureje bila iznad, a srednja vrijednost kreatinina unutar fizioloških granica. Srednja vrijednost ukupnih proteina te albumina bila je neznatno ispod donje fiziološke granice, dok je srednja vrijednost kreatinin fosfokinaze bila znatno iznad fizioloških granica. Izljev je imalo 76% pacijenata, od toga u 50% životinja je utvrđen likvidotoraks, u 18% likvidoperitoneum, dok je likvidoperikard utvrđen u 9% pasa. U svih je pasa analizom izljeva potvrđeno da se radi o krvarenju. Svi su pacijenti terapiрани vitaminom K<sub>1</sub> te potpornom tekućinskom terapijom koja je u 36% uključivala transfuziju pune krvi. Od 22

psa u 21 psa je došlo do potpunog oporavka, a 1 pas (5%) je eutanaziran iz financijskih razloga. Trovanje antikoagulantnim rodenticidima predstavljaju dijagnostički izazov kliničarima jer često nedostaju anamnestički, klinički ili laboratorijski podatci kojima bi se jednoznačno moglo potvrditi da se radi o trovanju antikoagulantnim rodenticidima, ipak pravovremena uporaba etiološke i potporne terapije rezultira većinom povoljnom prognozom.

**Ključne riječi:** pas, trovanje, antikoagulantni, klinički nalaz, laboratorijski nalazi

## Literatura

1. ARMENTANO, A., M. IAMMARINO, S. LO MAGRO and M. MUSCARELLA (2012): Validation and application of multi-residue analysis of eight anticoagulant rodenticides by high-performance liquid chromatography with fluorimetric detection. *J. Vet. Diagn. Invest.* 24, 307-311.
2. ASAJ, A. (1999): Deratizacija u praksi. Zagreb: Medicinska naklada.
3. BERNY, P., F. CALONI, S. CROUBELS, M. SACHANA, V. VANDENBROUCKE, F. DAVANZO and R. GUITART (2010a): Animal poisoning in Europe. Part 2: Companion animals. *Vet. J.* 183, 255-259.
4. BERNY, P., J. VELARDO, C. PULCE, A. D'AMICO, M. KAMMERER and R. LASSEUR (2010b): Prevalence of anticoagulant rodenticide poisoning in humans and animals in France and substances involved. *Clin. Toxicol.* 48, 935-941.
5. BERRY, C. R., A. GALLAWAY, D. E. THRALL and C. CARLISLE (1993): Thoracic radiographic features of anticoagulant rodenticide toxicity in fourteen dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound* 34, 391-396.
6. BINEV, R., P. PETKOV and A. RUSENOV (2005): Intoxication with anticoagulant rodenticide bromadiolone in a dog – a case report. *Vet. arhiv* 75, 273-282.
7. DeCLEMENTI, C. and B. R. SOBCZAK (2012): Common rodenticide toxicoses in small animals. *Vet. Clin. Small Anim.* 42, 349-360.
8. DUNN, M. E. (2010): Acquired coagulopathies. In: Ettinger, S. J. and E. C. Feldman: *Textbook of veterinary internal medicine*. St. Louis, Saunders Elsevier (797-801).
9. GFELLER, R. W. and S. P. MESSONNIER (2004): *Handbook of Small Animal Toxicology and Poisonings*. 2<sup>nd</sup> ed. St. Louis: Mosby.
10. GUPTA, R. C. (2007): *Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles*. 1<sup>st</sup> ed. New York: Academic Press/Elsevier.
11. ISTVAN, S. A., S. L. MARKS, L. A. MURPHY and D. C. DORMAN (2014): Evaluation of a point-of-care anticoagulant rodenticide test for dogs. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 24, 168-173.

12. KHAN, S. A. (2012): Differential diagnosis of common acute toxicologic versus nontoxicologic illness. *Vet. Clin. Small Anim.* 42, 349-360.
13. KONJEVIĆ, D., E. SREBOČAN, Z. JANICKI i K. SEVERIN (2004): Otrovanja divljači i lovačkih pasa antikoagulansima. *Vet. stn.* 35, 27-31.
14. MURPHY, M. J. (2002): Rodenticides. *Vet. Clin. Small Anim.* 32, 469-484.
15. MURPHY, M. J. (2009): Rodenticide toxicoses. In: Bonagura, J. D., D. C. Twedt: *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. St. Louis, Elsevier Saunders (117-119).
16. PETERSON, M. E. and P. A. TALCOTT (2006): *Small Animal Toxicology*. 2<sup>nd</sup> ed. St. Louis: Saunders Elsevier.
17. PETTERINO, C., B. PAOLO and G. TRISTO (2004): Clinical and pathological features of anticoagulant rodenticide intoxications in dogs. *Vet. Hum. Toxicol.* 46, 70-75.
18. RODER, J. D. (2001): *Veterinary Toxicology, The Practical Veterinarian*. Boston: Butterworth Heinemann.
19. SREBOČAN, E. i V. SREBOČAN (2009): *Veterinarska toksikologija*. Zagreb: Medicinska naklada.
20. VALCHEV, I., R. BINEV, V. YORDANOVA and Y. NIKOLOV (2008): Anticoagulant rodenticide intoxication in animals – a review. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* 32, 237-243.
21. WADDELL, L. S., R. H. POPPENGA and K. J. DROBATZ (2013): Anticoagulant rodenticide screening in dogs: 123 cases (1996-2003). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 242, 516-521.

## Clinical and laboratory findings in dogs with anticoagulant intoxication

Mrvoje TUŠEK, DVM, Croatia; Mirna BRKLJAČIĆ, DVM, PhD, Assistant Professor, Vesna MATIJATKO, DVM, PhD, Full Professor, Marin TORTI, DVM, PhD, Assistant Professor, Iva ŠMIT, DVM, PhD, Junior Researcher-Assistant, Iva MAYER, DVM, PhD, Assistant Professor, Ivana KIŠ, DVM, PhD, Assistant Professor, Faculty of Veterinary Medicine University of Zagreb, Croatia

Anticoagulant rodenticides are used extensively worldwide to control rodent populations. They are one of the most common causes of poisoning in various domestic animal species, with the highest number of poisonings reported in dogs. Case records of dogs presented with prolonged prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) values and compatible history at the Clinic for internal medicine at the Faculty of Veterinary Medicine in Zagreb between 1 January 2009 and 1 January 2011 were reviewed. A total number of 22 dogs were found to have complete clinical and laboratory data as well as results of diagnostic imaging and outcome in which the diagnosis of poisoning with anticoagulant rodenticide poisoning was established. The most common presenting symptom was external bleeding, found in 59% of dogs, while 18% of dogs presented with respiratory distress, 9% with convulsions and inappetence, and 5% with depression. In 59% of dogs, temperature, heart rate and respiration rate were increased, while in 7% of dogs, heart rate and respiration rate were increased though temperature was within normal limits. In 9% of dogs, temperature, heart rate and respiration rate were within normal physiological limits. Mean total erythrocyte number and mean hematocrit values were lower than the minimum

reference value, and mean platelet number was within normal limits. The biochemistry profile revealed increased mean urea values and normal creatinine values. Total protein values and albumin were decreased, which is compatible with bleeding. The mean creatinine kinase level was significantly above the upper reference value. Body cavity effusions were present in 76% of patients, in most cases (50%) pleural effusion was diagnosed, 18% had ascites, and pericardial effusion was present in 9% of dogs. In all patients, effusion analysis confirmed bleeding within the body cavities. All patients were treated with vitamin K<sub>1</sub> and received supportive therapy according to clinical signs, which included whole blood transfusion in 36% of patients. Twenty-one patients recovered uneventfully, and one dog (5%) was euthanized due to financial reasons. Anticoagulant rodenticide intoxications are a constant challenge to practicing veterinarians due to inconsistent history, vague and/or variable clinical signs and laboratory findings. If no appropriate suspicion is established, clotting tests are not performed and a definitive diagnosis is missed. Still, cases of rodenticide intoxications with early diagnosis and adequate etiological and supportive therapy carry a favourable prognosis.

**Key words:** dog, poisoning, anticoagulants, clinical findings, laboratory findings