

Poisonings caused by
anticoagulant rodenticides
between 2010 and 2016

B. Fazekas^{1*}
E. Orosz¹
Á. Bacsadi²
K. Erdélyi²
L. Szeredi²

1. Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági
Hivatal, Állat-egészségügyi
Diagnosztikai Igazgatóság
H-1143. Budapest, Tábormok u. 2.

*e-mail: fazekasb@nebih.gov.hu

2. Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági
Hivatal, Állat-egészségügyi
Diagnosztikai Igazgatóság
Debreceni Kórbonctani és
Bakteriológiai Laboratórium

TOXIKOLÓGIA

Véralvadásgátló rágcsálóirtó szer okozta mérgezések 2010–2016 közti időszakban

Fazekas Béla^{1*}, Orosz Enikő¹, Bacsadi Árpád², Erdélyi Károly¹, Szeredi Levente¹

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők jelen tanulmányukban bemutatják a véralvadásgátló rágcsálóirtó szer okozta mérgezés megállapítására irányuló laboratóriumi vizsgálatok eredményét. A vizsgált időszakban 112 állati hulla vizsgálatára került sor, amelyek közül 38-ban a kórbonctani és a toxikológiai vizsgálatok során véralvadásgátló rágcsálóirtó szer okozta mérgezést állapítottak meg. A mérgezések 76%-át bromadiolon és brodifakum okozta. Az állati szervek mellett 51 csalétek toxikológiai vizsgálatát is elvégezték, amelynek során 41-ben hatféle 4-hidroxicumarin származékot határoztak meg. A rágcsálók elleni védekezés megköveteli a véralvadásgátló rágcsálóirtó szerek használatát, ezért az ilyen típusú mérgezések előfordulásával a jövőben is számolni kell.

SUMMARY

Background: Anticoagulant rodenticides are most commonly used for extermination of rodents in Hungary, so this type of poisoning often occurs.

Objectives: The aim of this survey was to describe the experiences of toxicological studies of animal carcasses and other types of test samples received in the laboratory from 2010 to 2016 with suspicion of poisoning with anticoagulant rodenticide.

Materials and Methods: During the period under review, 112 animal subjects were examined. In 32 cases, 4 types of 4-hydroxycoumarin derivatives (warfarin, coumatetralyl, bromadiolone, brodifacoum) were detected by HPLC, and in 6 cases, the chlorophacinone of the indandione group was tested with GC-MS. In addition to the examination of animal carcasses, 51 baits were analysed for the presence of 4-hydroxycoumarin derivatives.

Results and Discussion: Traces of four different 4-hydroxycoumarin derivatives (bromadiolone, brodifacoum, warfarin, coumatetralyl) and one indandione derivative (chlorophacinone) were found in the organs of 38 carcasses (11 dogs, 3 cats, 1 goat, 1 wolf, 1 orangutan, 9 rabbits, 6 deer, 1 otter, 2 foxes, 1 hyena, 1 buzzard, 1 African sacred ibis). Mild to severe coagulation problems were observed in the above cases indicative of anticoagulant rodenticide poisoning. Given the circumstances, these deaths were predominantly malicious poisonings, although some of the cases may have been accidental. Among the poisonings 16 of them were caused by bromadiolone, and 13 of them by brodifacoum, which is 76% of the cases. Six different 4-hydroxycoumarin derivatives were detected (bromadiolone, brodifacoum, difenacoum, flocoumafén, warfarin, coumatetralyl) in 41 baits of 51. Since the use of anticoagulant rodenticides is required in the defence against rodents, poisoning of this type should also be expected in the future.

Hazánkban a rágcsálóirtó szerek közül elsősorban a véralvadásgátló szereket használják a rágcsálók irtására, ezért ilyen típusú mérgezéssel viszonylag gyakran találkozunk. Az elmúlt időszakban a téli időjárás több éven át az átlagosnál enyhébb volt, ami kedvezett a rágcsálók elszaporodásának. A pocok, a patkány és más rágcsálók szokatlanul elszaporodtak, és nagy károkat okoztak a mezőgazdaságban (13, 20). A rágcsálók szokatlan mértékű elszaporodását és kártételét fokozott mértékű rágcsálóirtással igyekeztek enyhíteni. Ennek következménye volt a korábban betiltott klórfacinon-tartalmú Redentin 75 RB rágcsálóirtó szer használatának ismételt engedélyezése a mezőgazdasági területeken. Az illetékes hatóság 2014-ben, 2016-ban és 2017-ben hozott határozataiban meghatározott időszakban és területen a növényvédelmi szükséghelyzetre való tekintettel engedélyezte a Redentin 75 RB forgalomba hozatalát és felhasználását (12). A lakosság a szabad forgalmazású 4-hidroxikumarin típusú rágcsálóirtó szerek intenzívebb használatával védekezett. Ennek lehetett a következménye, hogy az elmúlt években sokkal gyakrabban fordult elő kutyák és macskák, valamint más állatok véralvadásgátló rágcsálóirtó szer okozta mérgezése (7). A véralvadásgátló rágcsálóirtó szerek tulajdonságairól, toxicitásáról, hatásmechanizmusáról, a mérgezést elszenvedett állatok klinikai tüneteiről és a kórbonctani elváltozásokról, valamint a gyógykezelés lehetőségeiről számos alkalommal számoltak be a külföldi és a hazai irodalomban kézikönyvekben, összefoglaló és esetismertető közleményekben (9, 10, 11, 15, 16, 17, 19). Az alábbiakban röviden összefoglaljuk az ezzel kapcsolatos fontosabb ismereteket.

Hazánkban a rágcsálóirtó szerek közül elsősorban a véralvadásgátló szereket használják

Az utóbbi időkből megfigyelt enyhe telek miatt a kártevő rágcsálók elszaporodtak

A fokozott védekezés miatt az elmúlt években sokkal gyakrabban fordul elő házi és vadon élő állatok mérgezése

A véralvadásgátló rágcsálóirtó szerek egyik fő csoportja a 4-hidroxikumarin-származékok

KÉMIAI SZERKEZET

A véralvadásgátló rágcsálóirtó szerek a kémiai szerkezettől függően két nagy csoportba sorolhatóak. Az egyik fő csoport a 4-hidroxikumarin-származékok, a másik csoport az indándion-származékok. A 4-hidroxikumarint az 1940-es években fedezték fel, ezt a szert, ill. különböző származékait azóta széles körben alkalmazzák rágcsálók irtására világszerte, köztük hazánkban is. A 4-hidroxikumarin-származékok további két csoportba oszthatóak. Az első generációs vegyületek képviselői egyebek között a warfarin és a kumatetralil, míg a második generációs vegyületek közé tartozik a brodifakum, a bromadiolon, a difenakum, a difetialon és a flokumafen. Az első és a második generációs szerek megkülönböztetésének azért van jelentősége, mert az **első generációs szerek** kevésbé toxikusak, rövidebb a felezési idejük a rágcsálók szervezetében, kevésbé hajlamosak kumulációra és perzisztenciára. Ezekből a szerekből többszöri felvétel szükséges a rágcsálók elpusztításához. A **második generációs szerek** sokkal toxikusabbak, ezért általában már az egyszeri felvétel is elpusztítja a rágcsálót. Ennek az az oka, hogy ezeknek a szereknek a felezési ideje sokkal hosszabb, kumulálódnak és perzisztálnak a szervezetben, továbbá tartósabban kötődnek a K-vitamin-epoxid-reduktáz enzimhez. A véralvadásgátló rágcsálóirtó szerek másik fő csoportját az indándion-származékok alkotják. Ebbe a csoportba tartozik a hazánkban is forgalmazott klórfacinon, ill. más, hazánkban nem engedélyezett egyéb szerek is (10, 19).

A másik fő csoportját az indándion-származékok alkotják

A MÉRGEZÉS TÍPUSAI ÉS ELŐFORDULÁSA

A mérgezés bekövetkezhet úgy, hogy a házi és a vadon élő állatok közvetlenül a méreganyag-tartalmú irtószert veszik fel. Az ilyen mérgezéseket **elsődleges mérgezéseknek** szokás nevezni. Ezek az esetek lehetnek véletlenszerűek, amikor a rágcsálóirtás céljából kihelyezett irtószert véletlenül a rágcsálókon kívül más állatok (ún. nem „célállatok”) fogyasztják el. Más esetekben a rágcsálóirtó szereket élelmiszerekbe helyezik (csalétkek), és így etetik meg a házi és a vadon élő állatokkal (szándékos mérgezések). **Másodlagos mérgezések** azok az ese-

Elsődleges mérgezést az irtószer közvetlen felvétele, másodlagos a mérgezett rágcsálók elfogyasztása okoz

tek, amikor a rágcsálóirtó szertől legyengült, vagy elhullott rágcsálókat a kutyák és a macskák, vagy vadon élő ragadozó állatok (emlősök és madarak) elfogyasztják. Mivel ezek a szerek a rágcsálók szervezetében felhalmozódnak (kumulálódnak), így mérgezés alakulhat ki. A rágcsálóirtó szerek szagtalanok, ezért a készítményekbe a hatóanyagok mellett cukortartalmú pépeket, paraffin-adalékot, gabonaszemeket stb. kevernek, hogy a rágcsálók számára kellően vonzóak legyenek. Az utóbbi időben a rágcsálóirtó csalétekbe Bitrex adalékot is kevernek, ami rendkívül keserű anyag. Ezt a szert azért keverik a csalétekbe, hogy elkerüljék a csaléteknek az emberek és az állatok általi véletlenszerű elfogyasztását. Sajnos teljes védettséget a Bitrex bekeverése sem biztosít, ugyanis előfordul, hogy a házi és a vadon élő állatokat a keserű íz sem riasztja el a csalétek elfogyasztásától. Különböző állatfajok (kutya, macska, őz, mezeinyúl stb.) véralvadást gátló rágcsálóirtó szer okozta mérgezéséről a világ számos országában beszámoltak (2, 5, 16, 18).

HATÁSMECHANIZMUS

A 4-hidroxikumarin és az indándion típusú véralvadást gátló rágcsálóirtó szerek hatásmechanizmusa azonos, ezért a mérgezés mindkét hatóanyagcsoport esetében hasonló klinikai tünetekben nyilvánul meg. A patológiai elváltozások és a gyógykezelés lehetőségei is megegyeznek. Ezek a szerek bénítják a K_1 -vitamin-epoxid-reduktáz-enzimet. A véralvadás folyamatában a II-es (protrombin), a VII-es (prokonvertin), a IX-es (Christmas-faktor) és a X-es (Stuart-Prower-faktor) véralvadási faktorok kalcium-ionokat kötnek meg és ilyen módon aktiválódnak. Ezek a faktorok a kalcium-ionokat akkor képesek megkötni, ha glutamil-származékaik γ -karboxil-glutamil-származékokká alakulnak a karboxiláció folyamatában. Ez a karboxiláció aktív K_1 -vitamint (hidrokinon) igényel. A K-vitamin-függő karboxilázenzim a hidrokinont epoxid formává (K_1 -vitamin-2,3-epoxid) alakítja. A normál ciklusban az epoxid forma K_1 -vitaminná aktiválódik (redukálódik) a K_1 -vitamin-epoxid-reduktáz-enzim segítségével, és így az újrashhasználható. A véralvadást gátló rágcsálóirtó szerek bénítják a K_1 -vitamin-epoxid-reduktáz-enzimet, amelynek eredményeként K_1 -vitaminhiány keletkezik. A K_1 -vitamin hiánya miatt a II-es, a VII-es, a IX-es és a X-es véralvadási faktorok képződése akadályozottá válik. A máj K_1 -vitamin tartalmának kiürülését hamarosan a klinikai véralvadási zavar követi. Mivel a véralvadást gátló rágcsálóirtó szerek ezeket a véralvadási faktorokat (II-es, VII-es, IX-es és X-es) nem bénítják, így ezek vérbeli koncentrációja a mérgezőanyag felvételét követően 12–24 óra múlva csökken, ezért az első jelentősebb vérzések ekkor következnek be (10, 19).

KLINIKAI TÜNETEK

Kezdetben a klinikai tünetek jellegtelenek. A beteg állatokon bágyadság, általános gyengeség mutatkozik. Az állatok keveset mozognak, környezetük iránt nem érdeklődnek, mozgás közben hamar kifáradnak. A látható nyálkahártyák sápadttá válnak, az állatok étvágya romlik. A vizeletürítés gyakorivá válik, és a vízfogyasztás növekszik. Később az állatok szívverése és légzése szaporává válik, majd jelentkeznek a mérgezésre jellemző specifikus klinikai tünetek is. Ekkor a beteg állatok már véres bélsarat ürítenek, a hányadékuk vérrel szennyezett lehet, és vérzések láthatóak a szemcsarnokokban, valamint a látható nyálkahártyákban. A különböző testnyílásokból és a külső sérülésekből vér szivároghat. A mérgezett állatokban kifejezett vérszegénység jeleit látjuk. A bőr alatti kötőszövetben és az izmok között hematomák tapinthatóak. Vérzés jelentkezhet a szervezetben szinte bárhol, így a szívburokban, a koponyaüregben, a has-, vagy a mellüregben. A halál többnyire a vérvesztés, ill. a hypovolemiás sokk miatt következik be (15, 17, 19).

A véralvadást gátló rágcsálóirtó szerek bénítják a K_1 -vitamin-epoxid-reduktáz-enzimet

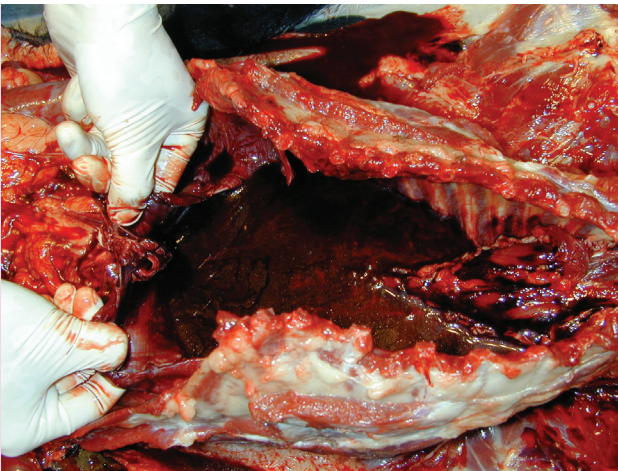
A K_1 -vitamin következményes hiánya miatt a II-es, a VII-es, a IX-es és a X-es véralvadási faktorok képződése akadályozottá válik

A mérgezés nyomán testszerte vérzések jelentkeznek

A vér feltűnően rosszul vagy egyáltalán nem alvad meg

KÓRBONCTANI ELVÁLTOZÁSOK

A véralvadásgátló rágcsálóirtó szer okozta mérgezés esetén a legjellemzőbb elváltozás a kiterjedt, generalizált vérzések jelenléte a hullában. A vér feltűnően rosszul vagy egyáltalán nem alvad meg. A mellüregben, a mellhártya alatt, a tüdő állományában és a szívburok alatt kiterjedt vérzések és hematomák láthatóak. A thymus állományában, az agyburok alatt és az agyvelőben ugyancsak vérzések és hematomák találhatóak. Vérzések és hematomák lehetnek a gyomor-bélcsatornában, a hasüregben, testszerte a bőralatti kötőszövetben és az izmok között. Gyakori a hematomaszerű vérzés a vesék burka alatt, valamint a vesék állományában is. A máj állományában vérzéses dystrophia figyelhető meg (15, 17, 19). (1., 2., 3., 4. ábrák)



1. ÁBRA. Véralvadásgátló rágcsálóirtó mérgezés okozta mellúri vérgyülem kutyában

Fotó: DR. JAKAB CSABA

FIGURE 1. Haemothorax caused by anticoagulant rodenticide poisoning in a dog

Photo: DR. CSABA JAKAB

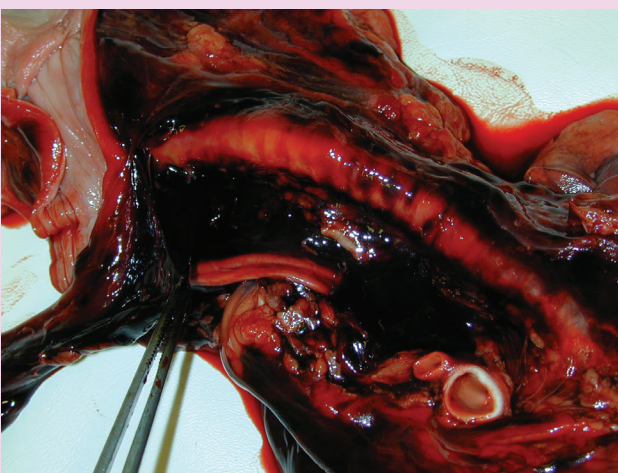


2. ÁBRA. Gátorközi vérömleny véralvadásgátló rágcsálóirtószer okozta mérgezésben elhullott kutyában

Fotó: DR. JAKAB CSABA

FIGURE 2. Mediastinal bleeding and haematoma in a dog

Photo: DR. CSABA JAKAB

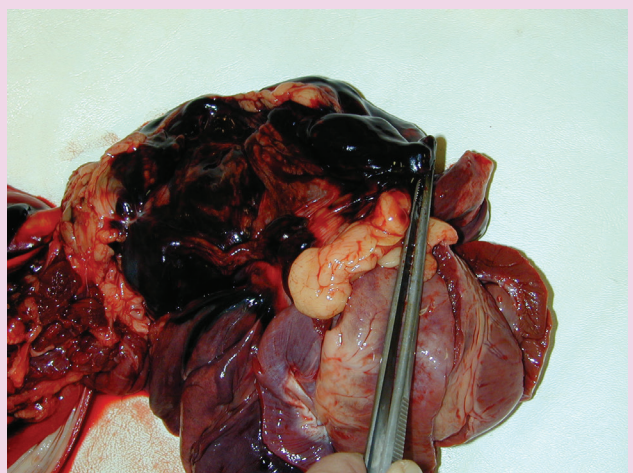


3. ÁBRA. Légcsőtájéki vérzés

Fotó: DR. JAKAB CSABA

FIGURE 3. Peritracheal bleeding

Photo: DR. CSABA JAKAB



4. ÁBRA. Szívbaziskörnyéki vérzés

Fotó: DR. JAKAB CSABA

FIGURE 4. Praecardial bleeding

Photo: DR. CSABA JAKAB

Hánytatószer és aktív szén adása a mérgezés első négy órájában ajánlott, ezt követően nagy adagú K₁-vitamin adása javasolt

Legalább egy hónapig folytatni kell a kezelést

Véralvadási zavarokat mutató hullák szerveiből végeztek toxikológiai vizsgálatokat

Megvizsgáltak 51 csalétek mintát is

A GYÓGYKEZELÉS LEHETŐSÉGEI

Hánytatószer és aktív szén adása a mérgezés első négy órájában ajánlott. Ezt követően, ill. a klinikai tünetek megjelenésétől kezdődően a specifikus ellen-szerrel történő gyógykezelést meg kell kezdeni, ami nagy adagú K₁-vitamin adásából áll. Kutyáknak szájon át általában napi 1,5–2,5 mg/ttkg K₁-vitamin adása ajánlott, naponta két adagban elosztva. Kistestű kutyáknak, macskáknak és madaraknak a napi dózis 4–5 mg/ttkg-ra emelhető. Szájon át történő kezelés esetén a felszívódás gyorsítása céljából célszerű táplálékkal együtt adni a K₁-vitamint. Súlyosabb esetekben, különösen, ha második generációs 4-hidroxi-kumarin származék okozta a mérgezést, a teljes vérrel vagy vérplazmával történő stabilizálás után a K₁-vitamin sc. is adható 5 mg/ttkg dózisban, több helyre elosztva. Kisállatoknak az im. injekció adása a hematoma képződés, az iv. adás pedig az anafilaxiás reakció kialakulásának veszélye miatt nem ajánlható. Nagyállatoknak (lovak, szarvasmarha stb.) a K₁-vitamin parenterális (im. vagy sc.) adása a legmegfelelőbb. Kérődzőknek 1–2 mg/ttkg sc., lovaknak 0,5–2,5 mg/ttkg im. adható a K₁-vitamin. A K₁-vitamin adásának időtartama változó, a legtöbb szerző egyetért abban, hogy legalább egy hónapig folytatni kell a kezelést. A gyógyulás kórjósolata nem kedvező. Ha az állat túléli az első két napon a heveny véralvadási zavart, a gyógyulás kórjósolata sokkal kedvezőbb. Egyes szerzők tapasztalatai szerint, ha a kutyák klinikai tünetei meg is szűnnek, sok esetben a máj károsodása miatt ismételt visszatérő hasvízkór alakulhat ki (10, 15, 17, 19).

Alábbiakban bemutatjuk a NÉBIH Állat-egészségügyi Diagnosztikai Igazgatóságra 2010 és 2016 közötti időszakban véralvadásgátló rágcsálóirtó szer okozta mérgezés gyanújával beérkezett állati hullák és más típusú vizsgálati minták toxikológiai vizsgálataival kapcsolatos tapasztalatokat.

SAJÁT VIZSGÁLATOK

ANYAG ÉS MÓDSZER

Vizsgálati minták

A vizsgált időszakban 112 hulla (negyvenöt kutya, nyolc macska, négy ló, hat szarvasmarha, öt sertés, egy kecske, egy farkas, egy orangután, egy tigris, egy szarvas, tizenkilenc mezeinyúl, hat őz, egy vidra, három róka, egy hiéna, négy tyúk, egy pulyka, egy galamb, egy emu, egy egerészölyv, egy szent íbisz) vizsgálatára került sor. A kórbonctani, a kórszövettani és a bakteriológiai vizsgálatokat a rutindiagnosztikában szokásos módon végeztük el. A toxikológiai vizsgálatra nagyrészt olyan hullák szervei kerültek, amelyekben a kórbonctani vizsgálat során a véralvadás zavarát figyeltük meg. Ezenkívül elvégeztük a toxikológiai vizsgálatot akkor is, amikor ilyen elváltozásokat nem találtunk, de az állat tulajdonosa ragaszkodott a véralvadásgátló rágcsálóirtó szer kimutatására irányuló vizsgálat elvégzéséhez.

A toxikológiai vizsgálatok során a hullákból származó szerv (többnyire máj, néhány esetben gyomortartalom is) véralvadásgátló rágcsálóirtószer-tartalmát határoztuk meg. A toxikológiai vizsgálatok irányát a vizsgálati megrendelés és a kórbonctani vizsgálatok eredménye alapján határoztuk meg.

A hullák az egész ország területéről származtak. Ezek egy részében a kórelőzményi adatok és a kórbonctani vizsgálat alapján a véralvadásgátló rágcsálóirtó szer okozta mérgezés alapos gyanúja merült fel, míg a többi esetben a mérgezés gyanúját a hullát beküldő állatorvos és/vagy az állat tulajdonosa vetette fel, amelyet az intézet kórbonctani laboratóriumaiban elvégzett vizsgálatok nem támasztottak alá, de a beküldő ennek ellenére kérte a toxikológiai elemzést.

Az állati hullák májának vizsgálata mellett 51 csalétek mintát is megvizsgáltunk. A csalétek egy része a hullákkal együtt érkezett, azzal az információval, hogy azokat az elhullott állatok környezetében találták és valószínűleg az okozta a mérgezést. A csalétek másik részét állati hulla nélkül küldték be. Ezekben az esetekben

a kísérőiratban általában azt közölték, hogy a beküldött csalétek különböző fajú állatok elhullásával hozhatóak összefüggésbe, de a hullák már nem álltak rendelkezésre, vagy kegyeleti okokból elzárkóztak a boncolás elvégzésétől. Olyan esetek is ismertek, amikor a csalétket mérgezés céljából helyezték ki az állatoknak, de az állat tulajdonosa még azt megelőzően észrevette és begyűjtötte azokat, mielőtt az állatok fogyasztottak volna belőle. A csalétek kisebbik része kereskedelmi kiszerezésű rágcsálóirtó szer, nagyobbik része pedig preparált élelmiszer (kolbászba, virslibe, fasírtba, nyers vagy sült húsdarabba kevert vagy rögzített kereskedelmi készítmény) volt.

Toxikológiai vizsgálati módszerek

A 4-hidroxi-kumarin származékok kimutatására nagynyomású folyadékkromatográfiás (HPLC) módszert alkalmaztunk. A hatóanyagokat a vizsgálati mintákból acetonitrillel vontuk ki. A kivonatot alumínium-oxid és C_{18} szilárd fázisú oszlopon tisztítottuk. A tisztított kivonatot szárazra pároltuk, majd metanol-víz elegyben feloldottuk. A meghatározást Agilent 1100 típusú HPLC-készüléken végeztük. Az elválasztás Supelcosil LC-18 típusú, 250 mm hosszúságú és 4,6 mm átmérőjű, 5 μ m szemcseméretű oszlopon ammónium-acetát-puffer és metanol-tartalmú mozgó fázissal, grádiens elúcióval történt. A detektálásra fluoreszcens detektort alkalmaztunk. A detektálás alkalmával a gerjesztés hullámhossza 318 nm, míg a kibocsátott hullámhossza 390 nm volt. A meghatározás alsó mérési határa 0,02 mg/kg volt (4).

Az indándion csoportba tartozó klórfacinont a kivonást és a mintatisztítást követően p-klórbenzofenonná oxidáltuk (3), amelyet gázkromatográfiás készüléken határoztunk meg (AutoSystem XL gázkromatográf). Az analitikai elemzést 30 m hosszúságú, 0,32 mm átmérőjű, 0,25 μ m filmvastagságú PE-35 MS típusú kapillárisoszlopon a klórfacinon oxidált származékának (p-klórbenzofenon) elválasztására optimalizált hőmérséklet-programmal hajtottuk végre. A detektálás TurboMass tömegspektrométerrel történt. A tömegspektrometriás detektálás során elektronütöközéses ionizációt (EI+; 70 eV) alkalmaztunk. A tömegspektrometriás detektort egyrészt scan üzemmódban működtettük, másrészt SIM (selected ion mode) üzemmódot is alkalmaztunk. A mintacsúcs tömegspektrumát szoftver segítségével a tömegspektrum-könyvtárban található tömegspektrumokkal hasonlítottuk össze (7). A vizsgálati módszer alsó mérési határa 0,01 mg/kg volt.

EREDMÉNYEK ÉS MEGVITATÁSUK

Állati hullák vizsgálati eredménye

A 112 vizsgált hullából 32 (29%) esetben (tizennyolc kutya, három macska, egy kecske, egy farkas, egy orangután, három mezeinyúl, hat őz, egy vidra, két róka, egy hiéna, egy egerészölyv, egy szent íbisz) 4 féle 4-hidroxi-kumarin származékot (warfarin, kumatetralil, bromadiolon, brodifakum), 6 (5,4%) alkalommal pedig (6 mezeinyúl) klórfacinont határoztunk meg. Ezeknek a hulláknak a kórbonctani vizsgálatok során a véralvadás zavarának enyhébb-súlyosabb jeleit (vérzések és rosszul alvadt vér jelenléte a bőr alatti kötőszövetben, az izmok között, a has- és a mellüregben, a gyomorban és bélcsatornában stb.) figyeltük meg. A kórbonctani és a toxikológiai vizsgálatok alapján ezekben a hullákban véralvadásgátló rágcsálóirtó szer okozta mérgezést állapítottunk meg. A mérgezési esetek a körülményekből megítélve túlnyomórészt szándékos mérgezések voltak, de véletlenszerű mérgezések is előfordultak. A többi hullában – vagyis a rágcsálóirtó szerekre negatív – más betegségek fordultak elő. A mérgezést okozó véralvadásgátló rágcsálóirtó szer hatóanyagok állatfajonkénti megoszlását mutatja a **Táblázat**. A hullák egy részével csalétek is érkeztek. Ezekben a csalétekben minden esetben a hullában meghatározott rágcsálóirtó szer hatóanyaggal megegyező vegyületet határoztunk meg.-

A 4-hidroxi-kumarin származékok kimutatására nagynyomású folyadékkromatográfiás módszert alkalmaztunk

Az indándion csoportba tartozó klórfacinont gázkromatográfiás készülék segítségével mutatták ki

A 112 vizsgált hullából 32 esetben 4-hidroxi-kumarin származékot, 6 alkalommal pedig klórfacinont mutattak ki

TÁBLÁZAT. A mérgezést okozó véralvadásgátló rágcsálólírtó szer hatóanyagok állatfajonkénti megoszlása

TABLE. Distribution of anticoagulant rodenticide substances according to animal species

Állatfaj/ hatóanyag	warfarin	kumatetralil	bromadiolon	brodifakum	klórfacinon	Összesen
kutya	-	1	6	4	-	11
macska	-	-	2	1	-	3
kecske	-	-	1	-	-	1
farkas	-	-	1	-	-	1
orangután	-	-	1	-	-	1
mezeinyúl	1	-	2	-	6	9
őz	-	-	1	5	-	6
vidra	-	-	-	1	-	1
róka	-	-	2	-	-	2
hiéna	-	1	-	-	-	1
egerészölyv	-	-	-	1	-	1
szent íbisz	-	-	-	1	-	1
Összesen	1	2	16	13	6	38

A mérgezést a leggyakrabban, 16 esetben, bromadiolon okozta, ami a pozitív esetek 42%-a

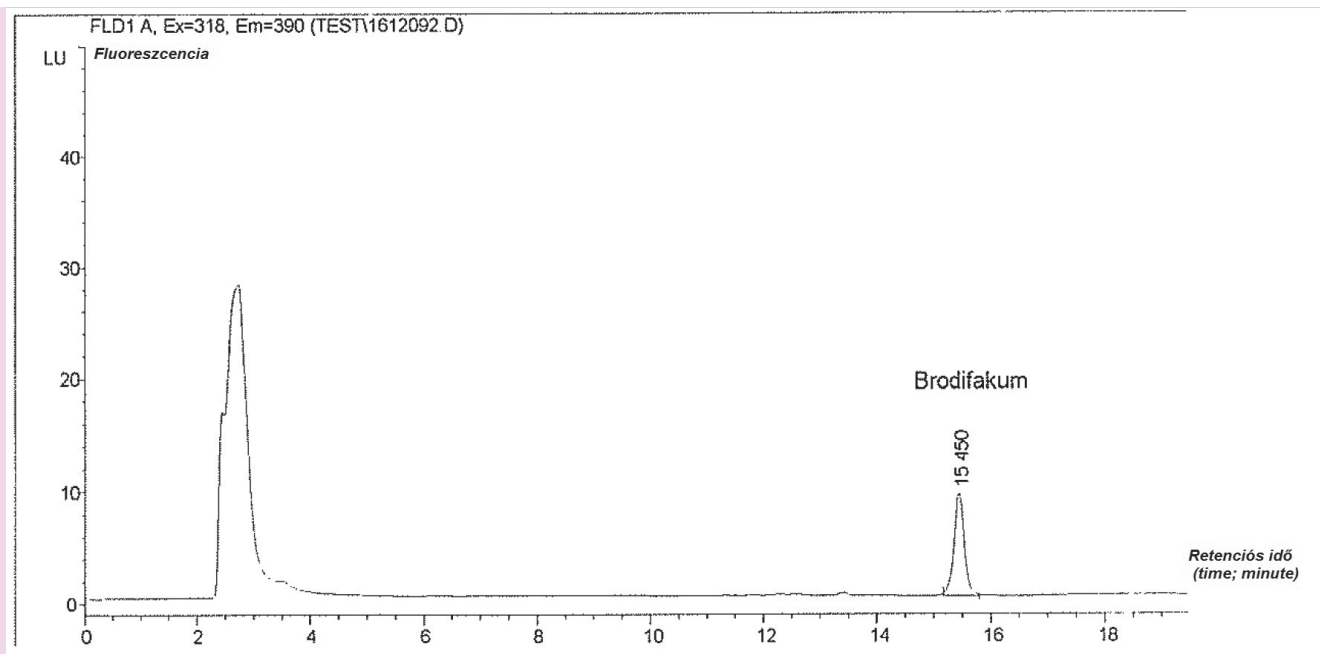
Hasonló eredményről számoltak be Olaszországban is, ahol 2012–2013-ban véralvadásgátló-szer okozta mérgezésre gyanús állatok szerveinek vizsgálatakor a májak 37,7%-a, a gyomortartalmak 10,4%-a volt pozitív véralvadásgátló rágcsálólírtó szer hatóanyagra (8).

A mérgezést a leggyakrabban, 16 esetben, bromadiolon (koncentrációtartomány: 0,03–4,16 mg/kg) okozta, ami a pozitív esetek 42%-át tette ki. A bromadiolon az 1970-es években vezették be a piacra, azóta világszerte széles körben használják. A bromadiolon a második generációs 4-hidroxikumarin származékok közé tartozik. Az LD₅₀ érték kutyákra vonatkozóan 10 mg/ttkg, macskákban 25 mg/ttkg, nyúlban 1,2 mg/ttkg (10). Hazánkban 51 féle bromadiolon-tartalmú rágcsálólírtó szer forgalmazását engedélyezték. Ezeket a szereket a kereskedelmi forgalomban engedély nélkül lehet beszerezni. A kereskedelmi forgalomban kapható szerek kiszerezése változatos színű és formájú (blokk, pép, granulátum, kocka, brikett, korong, porózószert és pehely). Ezeknek a szereknek a hatóanyag-tartalma 0,005% (6, 14).

A brodifakum 13 esetben, a mérgezések 34%-át okozta (koncentrációtartomány: 0,03–16,5 mg/kg). Az 5. ábra brodifakum okozta mérgezésben elhullott őz májának HPLC-kromatogramját mutatja. A brodifakumot 1977-ben vezették be először Angliában, azóta ezt a szert is széles körben használják. A brodifakum a bromadiolonhoz hasonlóan szintén a második generációs 4-hidroxikumarin származékok közé tartozik. Az LD₅₀ érték kutyákra vonatkozóan 3,5 mg/ttkg, macskákban 25 mg/ttkg, nyúlban 0,2 mg/ttkg (10). Hazánkban 39 féle brodifakum-tartalmú rágcsálólírtó szer forgalmazása engedélyezett. Ezek a készítmények a bromadiolonhoz hasonló változatos kiszerezésben és szabad forgalmazásban beszerezhetőek. A hatóanyag-tartalom minden készítményben 0,005% (6, 14).

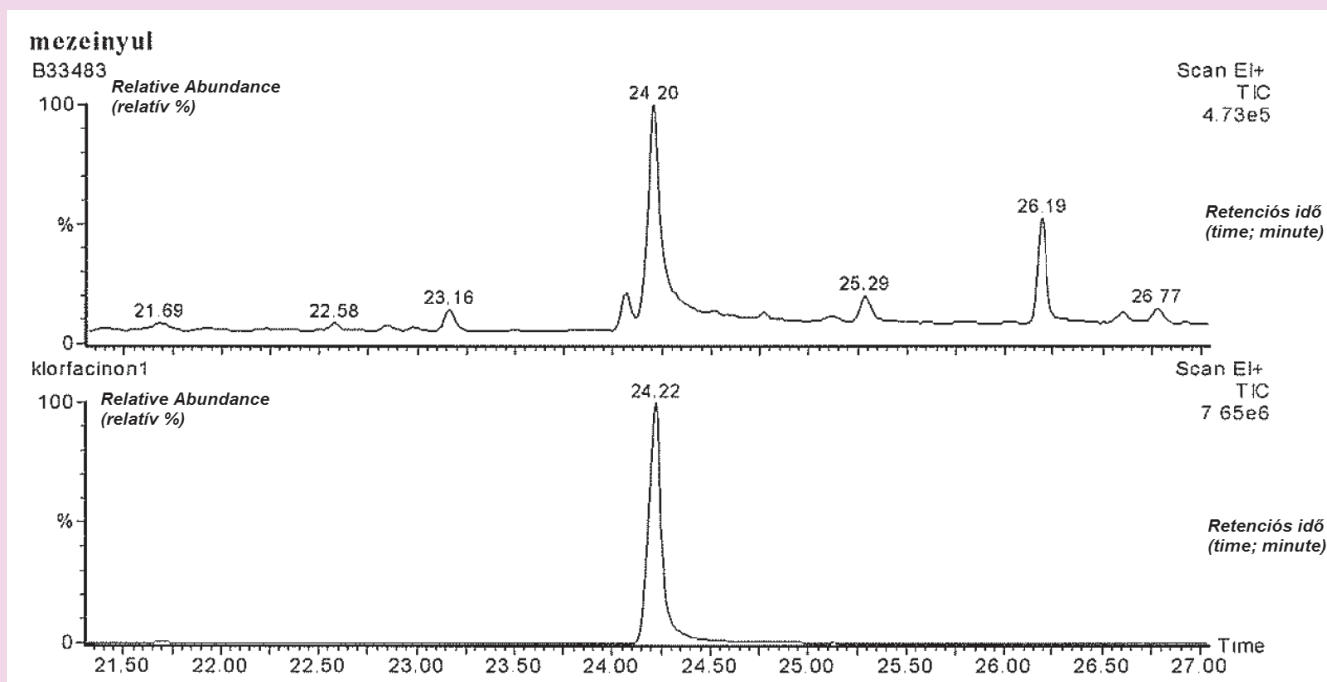
A vizsgált időszakban a bromadiolon és a brodifakum együttesen a mérgezések 76%-át idézte elő. A bromadiolon és a brodifakum okozta mérgezések gyakori előfordulását az ilyen hatóanyagú szabadon forgalmazható készítmények igen széles választéka magyarázhatja.

A bromadiolon és a brodifakum nagyarányú pozitivitásáról számoltak be olasz szerzők is. Ők a pozitív minták 45,5%-ában bromadiolon, 31,2%-ában brodifakumot találtak (8).



5. ÁBRA. Brodifakum-mérgezésben elhullott őz májának HPLC-kromatogramja (brodifakum koncentráció: 1,32 mg/kg; Rt: 15,450 perc)

FIGURE 5. HPLC chromatogram of the liver originated from a roe deer poisoned with brodifacoum (concentration of brodifacoum: 1.32 mg/kg; Rt: 15.450 minutes)



6. ÁBRA. Klórfacinon-mérgezésben elhullott mezeinyúl májának (felső kromatogram; klórfacinon koncentráció: 1,8 mg/kg; Rt: 24,20 perc) és klórfacinon standardnak (klórfacinon koncentráció: 0,01 mg/ml; Rt: 24,22 perc) a GC-MS kromatogramja. A klórfacinont az elemzést megelőzően *p*-klórbenzofenonná oxidáltuk

FIGURE 6. GC-MS chromatogram of the liver originated from a european brown hare poisoned with chlorophacinone (upper chromatogram; concentration of chlorophacinone: 1.8 mg/kg; Rt: 24.20 minutes) and chromatogram of the chlorophacinone standard (lower chromatogram; concentration of chlorophacinone: 0.01 mg/ml; Rt: 24.22 minutes). Before analysis the chlorophacinone was oxidized to *p*-chlorobenzophenone

Az első generációs warfarin (koncentráció: 1,45 mg/kg) egy esetben (mezeinyúl), a kumatetralil (koncentráció: 0,15–0,17 mg/kg) pedig két esetben (egy kutya és egy hiéna) okozott mérgezést. A kumatetralil kutyákra vonatkozó LD₅₀ értéke 16,5 mg/ttkg (19). A kereskedelmi forgalomban 2008-ban kétféle warfarin-tartalmú (warfarinkoncentráció: 1–0,038%) készítmény volt engedélyezve, de ezek engedélyét időközben visszavonták. 2008-ban négyféle, jelenleg viszont csak egyetlen kumatetralil-tartalmú készítmény (kumatetralil koncentráció: 0,4062%) szerezhető be engedély nélkül (6, 14).

Az indándion csoportba tartozó klórfacinon 6 esetben okozott mérgezést

Az indándion csoportba tartozó klórfacinon 6 esetben okozott mérgezést (koncentrációtartomány: 0,15–1,8 mg/kg), valamennyi eset mezeinyulakban fordult elő. A 6. ábra a klórfacinon standard és a klórfacinon-tartalmú készítmények által okozott mérgezésben elhullott mezeinyúl májának GC-MS kromatogramját ábrázolja. A klórfacinon a Redentin 75 RB rágcsálóirtó szer hatóanyaga (hatóanyag-tartalom: 0,0075%).

Hasonló eredményekről számoltak be más európai országokban is. Belgiumban a bromadiolon, a difenakum, a difetialon, a brodifakum, a klórfacinon, a flokumafen és a kumatetralil, Franciaországban a difenakum, a difetialon, a bromadiolon és a klórfacinon okozott mérgezést a társállatokban (1).

Csalétek vizsgálati eredménye

51 csalétek közül 41-ben 4-hidroxikumarin származékot határoztunk meg

51 csalétek közül 41-ben (80%) 4-hidroxikumarin származékot határoztunk meg. A leggyakrabban, 27 esetben, a bromadiolont mutattuk ki (koncentráció tartomány: 0,21–48,1 mg/kg). A brodifakum 7 esetben (koncentráció tartomány: 3,3–34,7 mg/kg), a difenakum 3 esetben (koncentráció tartomány: 1,61–11,0 mg/kg), a flokumafen 2 esetben (koncentráció: 1,53–31,9 mg/kg), a warfarin egy esetben (koncentráció: 238 mg/kg), a kumatetralil ugyancsak egy esetben fordult elő (koncentráció: 0,67 mg/kg). A difenakum 18 féle, a flokumafen kétféle készítményben kapható (hatóanyag-tartalom: 0,005%) (6, 14). Olasz szerzők 2012–2013-ban a vizsgált csalétek 54,6%-ában mutattak ki véralvadásgátló rágcsálóirtó szer hatóanyagot, ami valamivel kisebb az általunk megállapított pozitivitási aránynál (80%) (8).

KÖVETKEZTETÉSEK

A laboratóriumunkban diagnosztizált esetek a valóságban előforduló mérgezések töredékei lehetnek. Egyrészt a mérgezésben elhullott állatoknak általában csupán egy kis része kerül intézeti vizsgálatra, amelynek valószínűleg anyagi okai lehetnek. Másrészt a mérgezési esetek egy részét a praktizáló állatorvosok sikeresen gyógykezelik.

Valószínűleg mind a házi, mind a vadon élő állatok esetében a klinikai tünetekben is megnyilvánuló eseteknél jóval gyakoribb a klinikai tüneteket nem okozó rágcsálóirtószer-mérgezés. A klinikai tünetekben meg nem nyilvánuló kontamináció azonban egészségkárosító hatású lehet, ugyanis az ilyen állatok a legyengülés következtében fogékonyabbak lehetnek a fertőző és a parazitás megbetegedésekre.

Tapasztalataink szerint az állatok véralvadásgátló rágcsálóirtó szer okozta mérgezése a szerves foszforsav-észter és az rovarirtó karbamát típusú növényvédő szer okozta mérgezéseket követően a leggyakoribb hazánkban. Mivel a rágcsálók elleni védekezés megköveteli a véralvadásgátló rágcsálóirtó szerek használatát, ezért az ilyen típusú mérgezésekkel a jövőben is számolni kell.

Az állatok véralvadásgátló rágcsálóirtó szer okozta mérgezése a szerves foszforsav-észter és az rovarirtó karbamát típusú növényvédő szer okozta mérgezéseket követően a leggyakoribb hazánkban

IRODALOM

1. BERNY, P. – CALONI, F. et al.: Animal poisoning in Europe. Part 2: Companion animals. *Vet. J.*, 2010. 183. 255–259.
2. BINEV, R. – PETKOV, P. – RUSENOV, A.: Intoxication with anticoagulant rodenticide bromadiolone in a dog – a case report. *Vet. Arhiv*, 2005. 75. 273–282.
3. BULLARD, R. W. – HOLGUIN, G. – PETERSON, J. E.: Determination of chlorophacinone and diphenadione residues in biological materials. *J. Agric. Food Chem.*, 1975. 23. 72–74.
4. CHALERMCHAKIT, T. – FELICE, L. J. – MURPHY, M. J.: Simultaneous determination of eight anticoagulant rodenticides in blood serum and liver. *J. Anal. Toxicol.*, 1993. 17. 56–61.
5. DUVALL, M. D. – MURPHY, M. J. et al.: Case studies on second-generation anticoagulant rodenticide toxicities in nontarget species. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 1989. 1. 66–68.
6. ERDŐS GY. – SZLOBODNYIK J. – ZÖLDI V. – PAPP K.: Tájékoztató az engedélyezett irtószerekről és az egészségügyi kártevők elleni védekezés szakmai irányelveiről. Országos Epidemiológiai Központ, Budapest, 2013.
7. FAZEKAS B. – OROSZ E. – SÁLYI G.: Kutyák és macskák növényvédőszer okozta mérgezései. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2010. 132. 355–360.
8. GALLOCCCHIO, F. – BASILICATA, L. et al.: Multi-residue determination of eleven anticoagulant rodenticides by high-performance liquid chromatography with diode array/fluorimetric detection: Investigation of suspected animal poisoning in the period 2012–2013 in north-eastern Italy. *Forensic Sci. Int.*, 2014. 244. 63–69.
9. GRIGGS, A. N. – ALLBAUGH, R. A. et al.: Anticoagulant rodenticide toxicity in six dogs presenting for ocular disease. *Vet. Ophthalmol.*, 2016. 19. 73–80.
10. GUPTA, R. C.: *Veterinary toxicology*. Elsevier Inc., 2007.
11. HANSEN, N. – BECK, C.: Bilateral hydronephrosis secondary to anticoagulant rodenticide intoxication in a dog. *J. Vet. Emerg. Crit. Car.*, 2003. 13. 103–107.
12. <http://magyarorvosnyorvos.hu/redentin-75-rb-ragcsaloirto-szer-szukseghelyzeti-engedely-2016-10-05>, retrieved May 12, 2017.
13. <http://www.beol.hu/bekes/kozelet/elszaporodtak-a-patkanyok-sarkad-lakott-reszein-581402/>, retrieved May 5, 2017.
14. <http://www.oek.hu/ika/>, retrieved May 12, 2017.
15. LACZAY P.: *Állatorvosi toxikológia. ÁOTE jegyzete*. Budapest, 1995.
16. PETTERINO, C. – PAOLO, B. – TRISTO, G.: Clinical and pathological features of anticoagulant rodenticide intoxications in dogs. *Vet. Hum. Toxicol.*, 2004. 46. 70–75.
17. SIMON F.: *Állatorvosi toxikológia. ÁOTE jegyzete*. Budapest, 1981.
18. STONE, W. B. – OKONIEWSKI, J. C. – STEDELIN, J. R.: Poisoning of wildlife with anticoagulant rodenticides in New York. *J. Wildl. Dis.*, 1999. 35. 187–193.
19. VALCHEV, I. – BINEV, R. et al.: Anticoagulant rodenticide intoxication in animals – a review. *Turk. J. Anim. Sci.*, 2008. 32. 237–243
20. www.arystalifescience.hu, retrieved May 12, 2017.

Közlésre érk.: 2017. ápr. 21.