



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**

Institutionen för biomedicin och
folkhälsovetenskap

Toxiska ämnen för hund

– Råttgift och etylenglykol

Ellinor Runesvärd

*Uppsala
2015*

Kandidatarbete 15 hp inom veterinärprogrammet

Kandidatarbete 2015:13

Toxiska ämnen för hund - råttgift och etylenglykol

Toxic Substances for Dogs – Rat poison and Ethylene glycol

Ellinor Runesvärd

Handledare: Pia Larsson, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Biträdande handledare: Lena Olsén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator: Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Kandidatarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E

Kurskod: EX0700

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2015

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen / Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Delnummer i serie: 2015:13

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: koagulation, brodifakum, kylarvätska, toxiska metaboliter, njurtoxicitet, förgiftning

Key words: coagulation, brodifacoum, antifreeze, toxic metabolites, nephrotoxicity, intoxication

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och Metoder	3
Litteraturoversikt.....	3
Allmänt om förgiftningar	3
Råttgift.....	5
Verkningsmekanism.....	5
Diagnostik	6
Symptom	6
Behandling	7
Etylenglykol	8
Verkningsmekanism.....	9
Symptom	9
Behandling	9
Diskussion	10
Slutsats	12
Referenslista	13

SAMMANFATTNING

Denna litteraturstudie behandlar förgiftningar hos hund med begränsning till förgiftning orsakat av etylenglykol och råttgift. Vilket av dessa ämnen som är farligast och hur stor risken är att en hund får i sig dem är två frågor som kommer att undersökas. Det kommer att tas reda på mer om hur det ligger till med etylenglykolets påstått söta smak. Syftet med studien är även att utreda om allmänhetens medvetenhet behöver ökas om vanliga potentiellt farliga ämnen för våra husdjur.

Att hundar utsätts för förgiftningar är inte ovanligt och antalet försäkringsfall där hundar blivit förgiftade har ökat mellan 2010 och 2014. Om en hund utsätts för ett giftigt ämne är det mest optimala att så tidigt som möjligt hindra giftet från att absorberas från gastrointestinkanalen och därmed hindra att det gör någon skada. Det är inte alla gifter som har specifika antidoter som kan administreras om det initiala försöket att hindra absorption av giftet misslyckas.

Av alla de olika råttgift som finns används de antikoagulatoriska (AR) mest. En utveckling av de mer potenta andra generationens råttgift tog fart när resistensutveckling hos råttor mot de mindre potenta första generationens råttgift upptäcktes. Brodifakum är den mest toxiska av andra generationens AR och är den vanligaste orsaken till sådana förgiftningar. En AR-förgiftad hund kan utveckla livshotande koagulopati på grund av att AR stör hemostasen genom att hindra karboxylering av koagulationsfaktorer. Vanligaste symptomen som ses är depression, svaghet, bleka slemhinnor, anorexi, dyspné, hematemes, epistaxis och takykardi.

Etylenglykol (EG) är en färglös och luktfri lösning som bland annat används i kylarvätska. Den är huvudsakligen njurtoxisk och det behövs bara en liten dos för att en hund ska dö. EG sägs allmänt ha en attraktiv och söt smak för djur trots bristande stöd inom forskningen. Det är huvudsakligen de toxiska metaboliterna, glykolsyra och slutmetaboliten oxalsyra, som bildas när EG metaboliseras som är farliga. Symptom visar sig ofta i tre stadier där första stadiet karakteriseras av centralnervösa symptom, andra stadiet av hjärt- och lungsymptom och tredje stadiet av akut, oligurisk njursvikt med associerade symptom. De flesta av symptomen i andra och tredje stadiet är orsakade av de toxiska metaboliterna.

Det finns antidoter för både AR-förgiftning och EG-förgiftning. Vitamin K (fytonadion) används för att behandla hundar med AR-förgiftning medan etanol eller 4-metylpirazol (fomepizol) används vid behandling av EG-förgiftning.

SUMMARY

This paper is about intoxications in dogs with limitation to poisoning caused by rat poison and ethylene glycol. Which one of these substances that are the most toxic and how likely it is for a dog to ingest them are two questions that will be examined. The claimed sweet taste of ethylene glycol will be investigated. The purpose of this study is also to investigate if the public awareness about potentially dangerous substances needs to be increased.

It is not uncommon that dogs get poisoned and the number of insurance claims has increased between 2010 and 2014. If a dog is exposed to a toxic substance the most optimal treatment is preventing the poison from being absorbed from the gastrointestinal tract as early as possible and thus preventing it from causing any damage. Not all the toxins have specific antidotes that can be administered if the initial attempt to prevent absorption of the poison fails.

Of all existing rat poisons the anticoagulant rat poisons (AR) are used the most. A development of more potent second generation rodenticides was initiated when the development of resistance in rats against the first generation rat poisons was discovered. Brodifacoum is the most toxic one of second generation AR and is also most commonly seen in such poisonings. AR prevents carboxylation of clotting factors which cause haemostasis and subsequent life threatening coagulopathy may develop. Common symptoms seen are depression, weakness, pale mucous membranes, anorexia, dyspnea, haematemesis, epistaxis and tachycardia.

Ethylene glycol (EG) is a colourless and odourless solution which is used in antifreeze. It is mainly nephrotoxic and a small dose can be lethal for dogs. EG is generally said to have an attractive and sweet taste to animals. The evidence is however inadequate. The toxic metabolites, glycolic acid and the end metabolite oxalic acid, that are formed when EG is metabolized are the ones that are most dangerous. Symptoms often occur in three stages where the first stage is characterized by symptoms of the nervous system, the second stage of cardiac and pulmonary symptoms and the third stage of acute oliguric renal failure with associated symptoms. The toxic metabolites of EG cause most of the symptoms seen in stage two and three.

There are antidotes for both intoxications. Vitamin K (phytonadione) is used to treat dogs with AR poisoning while ethanol or 4-methylpyrazole (fomepizole) is used in the treatment of EG poisoning.

INLEDNING

Det är inte ovanligt att djur utsätts för toxiska substanser och drabbas av förgiftning. Oftast blir de förgiftade till följd av en olyckshändelse eller av en välmenande ägare (Meadows & Gwaltney-Brant, 2006). Denna litteraturstudie kommer att fokusera på förgiftningar orsakade av råttgift och etylenglykol (EG). Doty och medarbetare (2006) beskriver att EG enligt flera rapporter har en attraktiv och söt smak för djur. Däremot är det experimentella stödet för detta påstående bristfälligt. Till exempel misslyckades Marshall och Doty (1990) med att stödja den allmänna uppfattningen att kylarvätska är attraktivt för hundar. Att hundar ofta inte har så stort intresse för EG-innehållet i bland annat kylarvätska öppnar upp för möjligheten att minska EG-förgiftningar med hjälp av obehagligt smakande tillsatser (Marshall & Doty, 1990).

Råttgifter som har en antikoagulatorisk verkningsmekanism är vanligast (Meadows & Gwaltney, 2006) där brodifakum som är en andra generationens antikoagulatoriskt råttgift används mest (Haines, 2008). I studien av Haines (2008) observerades att det var övervägande unga hundar som drabbas av AR-förgiftning.

Enligt statistik från Agria har antal försäkringsfall där hundar blivit förgiftade ökat mellan 2010 och 2014. Däremot har inkomna samtal till giftinformationscentralen (statistik 2014) om förgiftningar hos hund minskat från år 2005 till år 2014. År 2014 kom det in 109 samtal om råttgift medan endast 11 samtal handlade om glykoler när det gällde hund. År 2005 kom det in 389 samtal om råttgift respektive 37 samtal om glykoler.

Syftet med denna litteraturstudie är att hos hund beskriva förgiftning orsakad av råttgift och etylenglykol och försöka ta reda på om allmänhetens medvetenhet behöver ökas om vanliga potentiellt giftiga ämnen för våra husdjur. Vilket ämne som är farligast, med avseende på vilket hunden oftast dör av, och hur stor risken egentligen är för en hund att få i sig dessa är två frågor som kommer att undersökas. Till sist ämnar denna litteraturstudie att ta reda på mer om etylenglykolens allmänt påstådda söta smak.

MATERIAL OCH METODER

Vetenskapliga artiklar hittades genom att söka i databaserna Web of Science, PubMed och Primo.

Huvudsakliga sökord som användes var tox*, common*, dog*, canine*, pet* AND (rodenticid*, warfarin, "rat poison") OR (ethylene glycol, antifreeze).

LITTERATURÖVERSIKT

Allmänt om förgiftningar

Den vanligaste källan till potentiellt farliga ämnen är hos hund oavsiktlig exponering i hemmet. Ibland kan även välmenande ägare ovetande ge sina hundar skadliga produkter (Meadows och Gwaltney-Brant, 2006). ASPCAs (American Society for the Prevention of Cruelty to animals) Animal Poison Control Center (APCC) har rangordnat potentiellt giftiga ämnen utefter antalet samtal de har mottagit år 2013. Receptbelagda humanläkemedel var

vanligast följt av insekticider, receptfria humanläkemedel, hushållsprodukter, humanlivsmedel, veterinära läkemedel, choklad, råttgift, växter och trädgårdsprodukter (American Society for the Prevention of Cruelty to animals, n.d.).

Enligt statistik från Agria (2014) var 30 av 10 000 inrapporterade försäkringsfall hos hundskador orsakat av förgiftning (se tabell 1). Detta innebär att förgiftningar står för endast cirka 0,3 % av inrapporterade skador till försäkringsbolagen.

Giftinformationscentralens statistik (2014) på samtal gällande hund och förgiftningar visar att 109 samtal år 2014 handlade om råttgift medan endast 11 samtal handlade om glykoler (se tabell 2). Totala antalet samtal angående hund och förgiftningar var samma år 299.

Tabell 1. Antal skador per 10 000 hundar (Agria, statistik 2014)

	2010	2014
Symptom på förgiftning	8,3	11,1
Förgiftning hela djuret	3,7	7,8
Förgiftning med råttgift	7,0	6,5
Förgiftning med etylenglykol	0,5	1,1
Övriga förgiftningar	2,2	4,1
Totalsumma	21,6	30,5

Tabell 2. Antal samtal angående hund till giftinformationscentralen (Giftinformationscentralen, statistik 2014)

	2006	2008	2010	2012	2014
Råttgift	361	374	380	201	109
Glykoler	31	33	30	19	11

I initialskedet av en förgiftning per os används avgiftningsmetoder som syftar till att förhindra eller minimera absorptionen av det intagna toxinet. I senare skeden av en förgiftning per os, då toxinet redan absorberats, övergår behandlingen till mer specifika avgiftningsmetoder. Antidotadministrering och stödjande behandlingar för vitala funktioner medan kroppen oskadliggör det toxiska ämnet är sådana behandlingar. Det finns även avgiftningsstrategier där målet är att påskynda gifteliminationen. Exempelvis kan diuretika användas för att påskynda urinutsöndringen av vissa substanser (Fass Vet, 2014). Eftersom de flesta toxin saknar specifika antidoter är det extra viktigt att försöka behandla i initialskedet av förgiftningen. En initial strategi är att inducera kräkning vilket är mest effektivt inom 1-2 timmar efter intagande. Efter fyra timmar är det av begränsad nytta. En annan strategi är administrering av aktivt kol vilket verkar genom att binda det toxiska ämnet till en bärarmolekyl som inte kan absorberas. Aktivt kol gör störst nytta om det ges inom två timmar efter intag av toxin men kan, speciellt om toxinet genomgår enterohepatisk recirkulation, fortfarande vara användbart upp till 24 timmar efter intag. Aktivt kol ges ofta tillsammans med ett laxermedel för att förhindra bland annat förstoppning som kan uppkomma till följd av behandlingen (Luiz & Heseltine, 2008).

Råttgift

Antikoagulatoriska råttgift (AR) är de som används mest. Inom gruppen AR är warfarin, brodifakum och difacinon de vanligaste (Meadows & Gwaltney-Brant, 2006). Tidigare var warfarinbaserade AR vanligast, men då allt mer resistens började uppkomma hos råttor var det nödvändigt att ta fram nya preparat som skulle vara mer potenta och ha en längre halveringstid. Dessa utvecklades och kom att kallas andra generationens AR (Woody *et al.*, 1992; Haines B., 2008; Waddell *et al.*, 2013). Konsekvensen blev att de kan ge toxiska effekter efter endast ett intag. För de mindre potenta första generationens AR med kortare halveringstid krävs det oftast flera doser för att orsaka toxicitet (Haines, B., 2008). Baserat på akut oral LD₅₀-data från råttor anses brodifakum vara den mest toxiska av andra generationens AR (Woody *et al.*, 1992). Brodifakum har ett LD₅₀-värde på 0,27 mg/kg (Socialstyrelsen, 2002). I en retrospektiv studie av Haines (2008) undersöktes hundar som intagit råttgift. Av dessa hundar hade de flesta blivit utsatta för andra generationens AR där brodifakum stod för de flesta av fallen. Högst antal förgiftningsfall observerades under december och april, dock sågs ingen självklar trend.

I en retrospektiv studie av Wadell och medarbetare (2013) jämfördes många olika variabler mellan en grupp hundar som hade detekterbara halter AR i kroppen med en grupp som inte hade det. Hundarna kom från Pennsylvanias universitetsdjursjukhus och många olika raser var representerade. Bland annat jämfördes vikten mellan grupperna och därmed storleken på hundarna. Det noterades att vikter för hundarna i gruppen där AR detekterats i kroppen hade ett medianvärde (13,9 kg) som var signifikant ($P = 0,008$) lägre än medianvärdet (27,4 kg) för gruppen där inget AR detekterats. Detta menar forskarna kan bero på att de mindre hundarna lättare kunde få tillgång till råttgift än de större hundarna.

Haines (2008) observerade att det var övervägande unga hundar som drabbades av AR-förgiftning. Haines (2008) tog även upp aspekten att förgiftning via intag av förgiftade råttor teoretiskt sett är möjligt, dock väldigt osannolikt. En hund måste inta halva sin kroppsvikt i råttor för att få i sig en toxisk dos.

Verkningsmekanism

Intaget AR tas lätt upp från gastrointestinalkanalen (GI-kanalen) och ackumuleras i levern (Haines, B., 2008). Livshotande koagulopati kan utvecklas hos en AR-förgiftad hund (Waddell *et al.*, 2013). AR interfererar med normal hemostas genom att störa karboxyleringen, och därmed aktiveringen, av koagulationsfaktorer (II, VII, IX och X) och de antikoagulatoriska proteinerna C och S. Alla vägar för koagulationskaskaden påverkas (Haines, 2008).

AR inhiberar kompetitivt enzymet vitamin K epoxidreduktas. Detta enzym katalyserar omvandlingen av vitamin K epoxid (inaktiv form) till vitamin K hydrokinon (aktiv form). Aktivt vitamin K är nödvändigt för att karboxyleringen ska kunna ske. Den kompetitiva inhiberingen av enzymet förhindrar alltså att inaktivt vitamin K reduceras tillbaka till sin aktiva form och därmed kan ingen karboxylering av de vitamin K-beroende antikoagulationsfaktorerna och antikoagulationsproteinerna ske. Detta innebär att endast

inaktiva koagulationsfaktorer kommer att cirkulera (Monnet & Morgan, 2000; Haines, 2008; Luiz & Heseltine, 2008; Waddell *et al.*, 2013).

Den högre potensen hos andra generationens AR är relaterad till högre affinitet för vitamin K epoxidreduktas, förmågan att inhibera detta enzyms cykel vid mer än ett ställe, ackumulering i levern och långa halveringstider på grund av fettlöslighet och enterohepatisk recirkulation (Murphy, 2007).

Koagulationsfaktorerna ingår i den normala omsättningen av proteiner och hur lång tid det tar innan brist uppstår beror på respektive halveringstider där faktor II har längst (40 timmar) medan faktor VII har kortast halveringstid (6 timmar) (Haines B., 2008). När de existerande koagulationsfaktorerna har förbrukats uppkommer onormal koagulation. Det kan ta mellan 24 till 36 timmar för onormal koagulation att uppkomma. Kliniska symptom yttrar sig vanligen två till fem dagar efter intagande (Luiz & Heseltine, 2008). Däremot skriver Haines (2008) att kliniskt signifikanta koagulopatier utvecklas inom 12 till 36 timmar och att ägare allmänt inte märker dessa förrän två till fem dagar efter exponering.

Diagnostik

Diagnostisering av AR-förgiftning kräver konfirmering av koagulopati. De vanligaste testerna som används är protrombintid (PT), aktiverad koagulationstid (ACT) och aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) (Haines, 2008). En hund som är AR-förgiftad har ett förhöjt PT-värde vilket är relaterat till redueringen av koagulationsfaktor VII som har den kortaste halveringstiden (Pachtinger *et al*, 2008).

I studien av Haines (2008) står det att PT oftast förlängs inom 12-24 timmar efter intag av AR. Pachtinger med flera (2008) konstaterar istället, baserat på de vitamin K-beroende koagulationsfaktorernas halveringstider, att PT inte borde öka förrän ungefär 36 timmar efter intag. Även förlängning av ACT är utmärkande för AR-förgiftning. ACT förlängs inte förrän faktor IX, X och/eller II är mindre än 10 % av normala nivåer vilket kan ta upp till 72 timmar. Studien visar på att förlängning av PT sker tidigare än ACT eller APTT (Haines, 2008).

I en retrospektiv studie av Waddell och medarbetare (2013) hade hundar som inte blivit diagnostiserade med AR-förgiftning ett PT med medianvärdet 12,8 sekunder. Hundar som diagnostiserats med AR-förgiftning hade ett medianvärde på 52,3 sekunder vilket är signifikant högre. På grund av variabiliteten som finns bland de tromboplastiner som används i PT-test är det rekommenderat att standardisera PT med INR (International normalized ratio). INR är det värde PT får om WHO's referenstromboplastin används. Om värdet på INR överstiger 6,0 finns det risk för akut blödning och behandling med vitamin K anses nödvändigt (Monnet & Morgan, 2000).

Symptom

Faktor VII ger den initiala effekten genom att förlänga PT, dock utan att orsaka tendenser till blödning och anses därför inte ha en kliniskt viktig effekt. Det kan förklaras med att AR framförallt utövar sin effekt på koagulationen via faktor II (Pachtinger *et al*, 2008).

Kliniska symptom som uppkommer vid AR-förgiftning är resultat av inre och/eller yttre blödningar som leder till anemi (Petterino *et al.*, 2004). De kliniska symptomen brukar vara vaga. De kan vara letargi, dyspné, anorexi, hemopty, takykardi, bleka slemhinnor och kollaps sekundärt till blödning (Waddell *et al.*, 2013). Kliniska symptom såsom depression, svaghet, dyspné, melena, epistaxis, hematemes och hematuri relaterar till inre och yttre blödningar. Inre blödningar är det som oftast är kliniskt utmärkande för AR-förgiftning medan symptom på yttre blödningar kan saknas (Petterino, *et al.*, 2004). Vid hälsokontrollen av hundarna i studien av Haines (2008) visade fynden oftast på en inre blödning. Enligt hundägare var de vanligaste symptomen letargi, depression, svaghet, aptitlöshet, dyspné, hosta och kräkning. I studien av Wadell med flera (2013) observerades att letargi eller kollaps var de mest frekvent rapporterade symptomen (60,3 %) för AR-förgiftning följt av anorexi eller minskad aptit (40,5 %). Därefter kom kräkning, dyspné och hosta.

Det finns vissa differentialdiagnoser till AR-förgiftning som kan tas i beaktande hos en hund med allvarlig koagulopati. Exempelvis DIC (disseminerad intravaskulär koagulation) som kan vara associerat med en rad olika sjukdomar, bland annat neoplasi, infektion med nematod ur släktet angiostrongylus, leversvikt, autoimmun trombocytopeni och ärftliga koagulationssjukdomar.

Behandling

Enligt Pachtinger med flera (2008) är det bäst att så tidigt som möjligt avlägsna intaget gift från GI-kanalen för att i så stor utsträckning som möjligt minska mängden som absorberas. I studien av Haines (2008) användes apomorfinlösning subkutant, eller natriumkarbonat oralt, vid behandling där målet var att framkalla kräkning. Överlevnadsfrekvensen var 90,4 % i studien. Även ventrikelsköljning är en initial behandlingsmetod som vanligen är rekommenderat om en massiv dos av toxin har intagits (Haines, 2008). Djuret behöver dock vara nedsövt för denna metod (Luiz & Heseltine, 2008). Syftet är att undvika risken för utveckling av koagulopati och därmed behovet att administrera vitamin K1 (fytonadion) som antidot. Pachtinger med flera (2008) hävdar att omedelbar administrering av vitamin K efter AR-förgiftning inte är nödvändigt. Vid osäkerhet om hunden har absorberat en toxisk dos AR eller inte menar även Haines (2008) att ett passande tillvägagångssätt är uppskjutande av behandling med vitamin K tills bedömning av koagulationen hos hunden har gjorts. Intravenös injektion med vitamin K är inte rekommenderat eftersom det kan ge en anafylaktisk chock (Petterino, *et al.*, 2004; Haines, 2008; Luiz & Heseltine, 2008). Haines (2008) och Luiz & Heseltine (2008) tar upp att den gastrointestinala absorptionen av vitamin K kan öka om samtidig utfodring med fettrikt mat sker.

De senare behandlingarna som ges då koagulopati har utvecklats verkar genom att återställa funktionella koagulationsfaktorer. Blodtransfusion och administrering av vitamin K är två sådana behandlingsmetoder. Behandlingens varaktighet varierar och bestäms utifrån intagen dos och vilken aktiv ingrediens det intagna råttgiftet innehöll (Haines, 2008). Däremot fann Wadell och medarbetare (2013) att blodkoncentrationen AR inte korrelerar med kliniska symptom eller förlängd koagulationstid. Robben med flera (1998) har dessutom kommit fram till att den initiala plasmakoncentrationen av brodifakum inte var signifikant korrelerad med hur lång tid det tog att behandla hundarna.

Petterino med flera (2004) och Luiz & Heseltine (2008) har översiktligt tagit upp några olika exempel på vilka behandlingstider som kan förekomma. Om hunden har intagit en andra generationens AR borde den behandlas i två till tre veckor. Om en hund intagit en första generationens AR såsom warfarin hade det istället bara varit nödvändigt med behandling i fyra till sju dagar. Om det intagna preparatet är okänt borde behandlingen fortsätta i åtminstone tre till fyra veckor. Luiz & Heseltine (2008) anser att patienter med pågående blödning inte endast borde behandlas med vitamin K. Detta på grund av att det tar 6-12 timmar för nya koagulationsfaktorer att syntetiseras efter administrering (Haines, 2008; Luiz & Heseltine, 2008).

Etylenglykol

Etylenglykol (EG) är en färglös, luktfri och tjockflytande vätska med söt smak som finns i kylarvätska. Den används även som prekursor till industriella polymerer (Sherk *et al.*, 2013; Nationalencyklopedin, n.d.). EG oxideras i organismen till bland annat oxalsyra som är njurtoxiskt (Nationalencyklopedin, n.d.). EG är inte bara njurtoxiskt utan associeras även med irreversibel skada i lever, kardiovaskulära systemet och CNS (Marshall & Doty, 1990; Doty *et al.*, 2006). Den lägsta dödliga dosen för hundar är 4,4-6,6 ml/kg kroppsvikt och det är oftast akut njursvikt som orsakar dödsfallen (Sherk *et al.*, 2013). EG absorberas snabbt från GI-kanalen och blodnivåerna når sin topp inom en till fyra timmar efter exponering (Luiz & Heseltine, 2008). EG har en halveringstid på 3,4 timmar (Sherk *et al.*, 2013).

För människor har EG rapporterats smaka sött men för djur är dess kemosensoriska egenskaper okända. Marshall & Doty (1990) har undersökt hundars reaktion på smaken av EG, propylenglykol (PG) och EG-baserade kylarvätskor. De gjorde två experiment. I det första presenterades hundarna för en kylarvätska innehållande 50 % EG i fem minuter. Endast 9 % smakade på lösningen efter att de luktat på den. I andra försöket presenterades hundarna för vatten och vattenlösningar med 50 % kylarvätska, 20 % sackaros, 50 % EG och 50 % PG i 14 minuter. Denna gång undersöktes även reaktionerna då hundarna var framtagna mat och vatten. De utsattes för svält och törst i 19 respektive 29 timmar. Det var flest hundar som smakade på sackaroslösningen medan kylarvätska, EG och PG var minst populära. När hundarna varit utsatta för svält och törst i 29 timmar var det inga slickningar riktade mot kylarvätskan. Marshall & Doty (1990) fick fram att hundar har preferensordningen sackaros > vatten > EG > kylarvätska = PG. Baserat på upptäckterna menar de att vanligen använda kylarvätskor inte är speciellt attraktiva för hundar. Däremot visades att vissa hundar under lämpliga bristförhållanden ansåg lösningar innehållande 50 % EG vara tillräckligt aptitliga för att inta toxiska mängder. Forskarna nämner även att det kortsiktiga testet inte går att jämföra med situationer där en hund är fast i ett garage eller i en källare där kylarvätska kan finnas. Eftersom de i sådana situationer kan bli uttråkade eller arga och därmed öka benägenheten att utforska eller inta nya substanser.

Doty & Marshall (2006) tillsammans med Dziewit tar upp att det vanligen rapporteras om att EG har en attraktiv och söt smak för djur men att det experimentella stödet för detta påstående är bristande. Precis som i Doty och Marshalls tidigare studie (1990) var benägenheten för hundarna att slicka i sig en lösning med 50 % EG påtagligt lägre än benägenheten att slicka i sig vatten. Så var även fallet när hundarna var framtagna både mat och vatten.

Verkningsmekanism

Alkoholdehydrogenas och aldehyddehydrogenas metaboliserar EG. Då bildas de toxiska metaboliterna glykolsyra och oxalsyra. Glykolsyra är huvudorsaken till den metaboliska acidosen som kan uppkomma vid förgiftning. Kalcium och oxalsyra bildar tillsammans kalciumoxalat vilket leder till hypokalcemi. Kalciumoxalatet fälls ut i proximala tubuli i njuren och orsakar nekroser (Fass Vet, 2014).

Symptom

Symptomen kan delas in i tre typiska stadier, dock kan ordningsföljd och uppkomst variera. Det första stadiet uppkommer 30 minuter till 12 timmar efter intag och karakteriseras huvudsakligen av centralnervösa symptom. Symptom som brukar ses är depression, sämre koordination, ataxi och ökad andningsfrekvens. Hos hundar kan även polydipsi, diures och dehydrering ses. Symptomen som ses i första stadiet uppkommer när intakt glykol passerar blod-hjärn-barriären. Kräkningar är vanligt, troligen som en direkt påverkan av EG på magslemhinnan (Luiz & Heseltine, 2008). Efter den inledande försämringen i CNS ser djuren ut att kliniskt förbättras för att sedan snabbt förvärras. Andra stadiet förekommer 12-24 timmar efter intag och karakteriseras av hjärt- och lungsymptom såsom takypné och takykardi. Detta kan troligen förklaras som en effekt av allvarlig metabolisk acidosis. Tredje och sista stadiet utvecklas 24-72 timmar efter intag och karakteriseras av akut, oligurisk njursvikt med associerade symptom nämligen anorexi, kräkning, salivering, orala ulcerationer och andra tecken på uremi. De som befinner sig i tredje stadiet har en dålig prognos (Luiz & Heseltine, 2008; Sherk *et al.*, 2013). Huvuddelen av de kliniska symptomen i andra och tredje stadiet är orsakade av de metaboliter som bildas när EG metaboliseras (Sherk *et al.*, 2013).

Behandling

Snabb diagnos och behandling av etylenglykolförgiftning är avgörande för en lyckad behandling. Kräkmedel bör ges om inga symptom observeras och exponeringen inträffat mindre än fyra timmar tidigare. Aktivt kol och laxermedel kan ges även om etylenglykol inte absorberas avsevärt mycket av aktivt kol (Luiz & Heseltine, 2008). Som antidoter administreras etanol eller 4-metylpirazol (fomepizol) intravenöst till hund. Om metaboliserat EG utsöndras i urinen och antidoterna verkar därför genom att förhindra denna metabolisering. Fomepizol agerar som en kompetitiv inhibitor till alkoholdehydrogenas vilket är ansvarigt enzym för omvandling av EG till toxiska metaboliter. Etanol har en högre affinitet för alkoholdehydrogenas än EG och tävlar på så sätt om bindningsplatser. Bildning av de toxiska EG-metaboliterna förhindras alltså vid behandling med någon av dessa substanser (Luiz & Heseltine, 2008; Sherk, *et al.*, 2013; fassvet, 2014). Natriumkarbonat kan ges för att balansera upp den metaboliska acidosen som kan utvecklas vid EG-förgiftning. Patienter som visar på oligurisk njursvikt har en dålig prognos medan de som kommer in och behandlas med fomepizole inom åtta timmar efter intag har en bättre prognos. Om inte fomepizole finns tillgängligt brukar etanol användas. Etanol förvärrar dock depressionen och uttorkningen hos patienter med njursvikt (Luiz & Heseltine, 2008). I laboratorier är det möjligt att hos hundar mäta glykolnivåerna i serum 3-60 dagar efter exponering (Luiz & Heseltine, 2008).

DISKUSSION

När det gäller förgiftning med råttgift tar Luiz och Hezeltine (2008) upp att onormal koagulering kan ta 24-36 timmar på sig att utvecklas samtidigt som Haines (2008) säger att kliniskt signifikanta koagulopatier utvecklas inom 12-36 timmar efter intag av toxinet. Dessa studier motsäger varandra. Skillnad kan bero på allmänt stor variation i sjukdomsprocessen mellan individer. Hur snabbt sjukdomsprocessen går kan bero på många faktorer såsom hundens storlek, omgivande miljö, stress med mera. Eftersom det var en relativt liten skillnad på tidsangivelserna är det troligt att de syftar till samma processer men med lite olika utgångspunkter.

Även andra tidsangivelser har varit motsägande. Pachtinger med flera (2008) menar att en ökning av PT inte borde ses förrän ungefär 36 timmar efter intag av AR medan Haines (2008) säger 12-24 timmar. Denna skillnad kan bero på att det finns en stor variation bland raser på grund av att de har olika stor mängd blodvolym och olika enzymssystem. Variabiliteten som finns bland tromboplastiner (Monnet & Morgan, 2000) kan troligen också påverka tidsangivelserna. Haines tar upp att en ökning av PT är relaterat till reduceringen av faktor VII (den koagulationsfaktorn med kortast halveringstid) samtidigt som han ger tidsangivelserna. Pachtinger med flera däremot, baserar sin tidsangivelse på alla vitamin K-beroende koagulationsfaktorers halveringstid.

Omedelbar administrering av vitamin K vid AR-förgiftning är inte nödvändigt då uppskjutande av behandlingen anses vara ett mer passande tillvägagångssätt. Administrering av vitamin K är inte indikerat förrän en förlängning av PT kan ses (Robben *et al*, 1998; Pachtinger *et al*, 2008; Haines, 2008). Trots dessa uttalanden skadar det säkert inte att ge vitamin K för säkerhets skull. Forskarna har troligen utgått från en ekonomisk synpunkt. Mätning av PT kan dessutom kompliceras om vitamin K getts innan provtagning. Så allmänt verkar AR-förgiftning behöva konfirmeras innan det är nödvändigt att ge behandling med vitamin K. Att samtidig utfodring med fettrik mat kan öka absorptionen av vitamin K tar Haines (2008) och Luiz & Heseltine (2008) med största säkerhet upp för att belysa möjligheten till att vitamin K snabbare kan ge effekt. Däremot gör det ingen skillnad på hur snabbt karboxyleringen av koagulationsfaktorerna kan ske förutom att den kan börja lite tidigare. Om en hund är väldigt påverkad av förgiftningen kan denna information ha betydelse vid behandling, dock gör den nog ingen större skillnad för att samtidig utfodring med fettrik mat är något som borde bli rutin vid behandling.

Vid jämförelse av vikten hos AR förgiftade hundar var medianvikten signifikant lägre hos de förgiftade hundarna (Wadell, *et al*, 2013) vilket kan bero på att ägare ofta inte tror det är möjligt för hunden att komma åt platsen där råttgiftet placerades ut. Små hundar är dock mer benägna att komma åt sådana platser på grund av deras mindre storlek. Incidensen för AR-förgiftning var högre hos yngre och små och mellanstora hundar (Haines, 2008). Yngre hundar är för det mesta mindre (beror på ras) och kommer därmed lättare åt utplacerat råttgift. De är även naturligt mer nyfikna och lekfulla än äldre hundar vilket resulterar i att de oftare utsätts för nya potentiellt farliga ämnen. En annan möjlig orsak kan vara att små hundar i större utsträckning kommer in till veterinärkliniken på grund av att samma dos ger större effekt på en liten hund än på en stor hund.

Att frekvensen AR-förgiftningsfall ökade under december och april (Haines, 2008) kan troligen bero på att de sammanfaller med högtiderna jul och påsk. Invasionen av möss brukar ske när kylan kommer. De befinner sig alltså oftast i husen under den kalla årstiden vilket sammanfaller med jul och påsk. Vid denna tid åker många ut till sina stugor där risken för möss eller råttor kan vara större än inne i en större stad. Till följd av detta kan det vara så att privatpersoner inhandlar råttgift som de sedan placerar ut.

Studierna av Marshall & Doty (1990) och Doty med flera (2006) visar att hundar oftast inte föredrar lösningar innehållande EG. Viljan för hundar att inta lösningar ökade med minskande koncentration kylarvätska och ifrågasätter alltså den allmänna tron om att hundar föredrar kylarvätska framför andra vätskor (Doty *et al.*, 2006). Förgiftningsfall förekommer dock trots detta. Det kan bero på att miljön i en planerad studie skiljer sig från verkligheten och att det därför är svårt att få en bra jämförelse. Situationer där hundar är instängda i till exempel ett garage kan göra att de blir uttråkade och därmed får en ökad benägenhet att utsätta sig för nya ämnen. Om det då finns EG i rummet är risken stor för intag av hunden vilket kan vara en förklaring till att förgiftningsfall förekommer (Marshall & Doty, 1990; Doty *et al.*, 2006). Det är troligen oftast hundars nyfikenhet som leder till intag av EG och eftersom endast en liten dos behövs för att djuret ska bli sjukt (Sherk *et al.*, 2013) krävs det inte mycket mer än så. Andra faktorer som kan påverka hundars benägenhet att inta EG är ålder, ras, kön, temperament, sinnenas känslighet, miljöfaktorer och sociala faktorer (Doty *et al.*, 2006).

Vad är farligast för hunden att få i sig, AR eller EG? Om man ser till vilken dos som krävs verkar EG vara giftigast. Det tar dessutom längre tid innan hunden påverkas vid en AR-förgiftning eftersom de redan befintliga aktiva koagulationsfaktorerna måste förbrukas först (Luiz & Heseltine, 2008). Däremot är det möjligt att det kan vara försent när det hunnit gå så långt. Effekter av EG-förgiftning kan ses snabbare då EG endast behöver metaboliseras till sina toxiska metaboliter som sedan kan verka nästan direkt. Även EG i sig kan orsaka symptom redan efter 30 minuter (Luiz & Heseltine, 2008; Sherk *et al.*, 2013). Sedan kan faktorer såsom åtkomlighet och därmed risken tas med i bedömningen av ämnens giftighet.

Eftersom statistiken visar att förgiftningar fortfarande sker kan det tolkas som att allmänhetens medvetenhet om vilka ämnen i hemmet som kan vara potentiellt giftiga för våra husdjur behöver ökas. För att öka medvetenheten kan veterinärer anordna kurser för nyblivna hundägare där de lär ut vilka ämnen och produkter som är farliga för hundar. För att verkligen få en bild av allmänhetens kunskap om giftiga ämnen för hundar kan omfattande enkätundersökningar planeras och utföras.

Enligt statistiken från Agria har försäkringsfallen av förgiftning (inräknat symptom på förgiftning) hos hundar ökat mellan år 2010 och 2014. Det behöver nödvändigtvis inte betyda att fler hundar utsätts för förgiftning år 2014. En orsak kan vara att råden när någon ringer in till djursjukhuset angående en förgiftad hund har ändrats. Att de oftare råds att komma in till djursjukhuset istället för att avvakta. Statistiken visar även att förgiftningar med EG har ökat lite medan AR-förgiftningarna verkar ligga på ungefär samma nivå hela tiden. Att det numera inte är tillåtet för privatpersoner att köpa råttgift kommer troligen att påverka antalet förgiftningsfall i framtiden.

Inkomna frågor till giftinformationscentralen har däremot minskat på senare år enligt deras samtalsstatistik. Huruvida det beror på att ägare har mer kunskap om förgiftningar idag eller att minskningen har uppkommit till följd av allmänhetens byte av informationskälla är oklart. Numera har troligen de flesta övergått till att leta information på webben istället för att ringa till giftinformationscentralen.

Det går att forska vidare på detta område precis som med mycket annat. Det vore fördelaktigt att ersätta det mycket giftiga ämnet EG i kylarvätskor med ett annat ofarligt ämne som har likvärdiga egenskaper. Kylarvätskor innehållande det mycket mindre skadliga ämnet PG skulle kunna användas istället. Nackdelen är att PG inte är likvärdigt EG i en kylarvätska på grund av dess sämre egenskaper. Därför används fortfarande EG trots dess höga giftighet. Marshall & Doty (1990) misslyckas med att konfirmera den allmänna tron om att kylarvätska är attraktivt för hundar. Det generellt låga intresset för kylarvätska hos hundar indikerar på att det skulle vara framgångsrikt att tillföra obehagligt smakande tillsatser i kylarvätskan. Om det inte går att hitta ett mindre skadligt ämne som är likvärdigt EG kan drickandet åtminstone elimineras hos några hundar vid användning av sådana tillsatser. Därmed vore det intressant med forskning på sådana möjliga tillsatser men även forskning på ämnen som är likvärdiga EG i kylarvätska.

Slutsats

Lägsta dödliga dos för EG är mycket låg och sjukdomsprocessen framskrider väldigt snabbt. Det kan jämföras med en långsam sjukdomsprocess och hög överlevnadsfrekvensen vid AR-förgiftning. Detta leder till slutsatsen att EG är farligast av dessa ämnen när det gäller hund. Däremot är det för hund större risk att förgiftas av AR än att förgiftas av EG, vilket kan grundas på det högre antalet dokumenterade fall av AR-förgiftning.

Statistiken visar att förgiftningsfall hos försäkringsbolag har ökat de senaste åren vilket kan tolkas som att allmänhetens medvetenhet om potentiellt giftiga ämnen behöver ökas. Så länge förgiftningar fortfarande förekommer bör åtgärder sättas in för att minimera antalet förgiftningsfall i framtiden.

REFERENSLISTA

- American Society for the Prevention of Cruelty to Animals, Animal Poison Control Center (n.d.) *Top Pet Toxins of 2013*, <https://www.asPCA.org/pet-care/animal-poison-control/top-pet-toxins-2013> [2015-03-27].
- Doty, R.L., Dziewit, J.A. & Marshall, D.A. (2006). Antifreeze ingestion by dogs and rats: influence of stimulus concentration. *The Canadian Veterinary Journal*, 47: 363–365. Tillgänglig: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1405828/> [2015-13-04].
- Fass (2014-10-13) *Antidoter vid akuta förgiftningar och för avbrytande av vissa läkemedels effekter*. <http://www.fass.se/LIF/medicineandhealth?docId=18384> [2015-03-24].
- Haines, B. (2008). Anticoagulant rodenticide ingestion and toxicity: A retrospective study of 252 canine cases. *Australian Veterinary Practitioner*, 38: 38-50.
- Hopper, K. & Epstein, S.E. (2013). Falsely increased plasma lactate concentration due to ethylene glycol poisoning in 2 dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio, Tex.: 2001)*, 23: 63–67.
- Luiz, J.A & Heseltine, J. (2008). Five common toxins ingested by dogs and cats. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 30: 578–587.
- Marshall, D.A., Doty, R.L. (1990). Taste responses of dogs to ethylene glycol, propylene glycol, and ethylene glycol-based antifreeze. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 197: 1599–1602.
- Meadows, I., Gwaltney-Brant, S. (2006). The 10 most common toxicoses in dogs. *Veterinary Medicine*, 101: 82-90.
- Monnet, E. & Morgan, M.R. (2000). Effect of three loading doses of warfarin on the international normalized ratio for dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 61: 48–50.
- Murphy, M.J. (2007), Anticoagulant Rodenticides. I: Gupta, R.C. (red.), *Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles*, Kidlington, GBR: Academic Press, 525-547. Available from ProQuest ebrary. [30 March 2015]
- Nationalencyklopedin, Aurell, M. & Ebersson, L. (n.d.) *Etylenglykol*. <http://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/lång/etylenglykol> [2015-02-19].
- Pachtinger, G.E., Otto, C.M. & Syring, R.S. (2008). Incidence of prolonged prothrombin time in dogs following gastrointestinal decontamination for acute anticoagulant rodenticide ingestion. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 18: 285–291.
- Petterino, C., Paolo, B., Tristo, G. (2004). Clinical and pathological features of anticoagulant rodenticide intoxications in dogs. *Veterinary and Human toxicology*. 46: 70-5.
- Robben, J.H., Kuijpers, E.A. & Mout, H.C. (1998). Plasma superwarfarin levels and vitamin K1 treatment in dogs with anticoagulant rodenticide poisoning. *The Veterinary Quarterly*, 20: 24–27.
- Scherk, J.R., Brainard, B.M., Collicutt, N.B., Bush, S.E., Almy, F.S., Koenig, A. (2013). Preliminary evaluation of a quantitative ethylene glycol test in dogs and cats. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation: Official Publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 25: 219–225.
- Socialstyrelsen. (2002). *Bekämpningsmedel och skadedjur*. Bohus: Folkhälsomyndigheten (Artikel, 2002-110.3) Tillgänglig: <http://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationer/Bekampningsmedel-och-skadedjur/> [2015-04-15].
- Waddell, L.S., Poppenga, R.H. & Drobatz, K.J. (2013). Anticoagulant rodenticide screening in dogs: 123 cases (1996-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 242, pp.516–521.
- Woody, B.J., Murphy, M.J., Ray, A.C., Green, R.A. (1992). Coagulopathic Effects and Therapy of Brodifacoum Toxicosis in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 6: 23–28.