

# Veteriner Hekimlikte Zehirlenmelerde İntravenöz Lipid Emülsiyonları Kullanımı: Literatürün Gözden Geçirilmesi

## Use of Intravenous Lipid Emulsions in Poisoning in Veterinary Medicine: A Review of the Literature

Çağatay ESİN<sup>a</sup>, Halis ÇETİNER<sup>a</sup>, Büşra UZUN<sup>a</sup>, Murat GÜZEL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Samsun, Türkiye

**ÖZET** İntravenöz lipid emülsiyonları (İVLE), 1960'lı yılların başında insanlarda parenteral beslemenin bir parçası olarak kullanılmaya başlanmıştır. İlk kez 1998 yılında, Weinberg ve ark., tarafından ratlarda oluşturulan yağda çözünen bir lokal anestetik olan bupivakain zehirlenmesinde kullanılmış ve bupivakainin letal dozunu %50 artırdığı belirlenmiştir. Aynı araştırmacılar 2003 yılında bupivakain ile kardiyotoksikite oluşturulan köpeklerde İVLE uygulamasından sonra miyokard aktivitesinin arteriyel basıncı 30 mmHg'nın üzerinde tutabilecek seviyeye ulaştığını belirlemişlerdir. O zamana kadar sadece parenteral beslemenin bir parçası olarak kullanılan İVLE'nin lokal anestetik zehirlenmesinin sağaltımında etkili olabileceği hipotezi, klinik toksikolojide büyük ilgi uyandırmış ve bu çalışmaları pek çok hayvan deneyi ve olgu sunumu takip etmiştir. Bugün İVLE, uluslararası anestezi ve toksikoloji dernekleri tarafından lokal anestetik zehirlenmelerinin sağaltımında yeni bir antidot olarak tedavi kılavuzlarında yerini almıştır. Lokal anestetik zehirlenmelerinde elde edilen bu başarılar, İVLE'nin diğer ilaç zehirlenmelerinde kullanılmasına odaklanmayı sağlamıştır. İnsan hekimliğinde elde edilen başarılı sonuçlara paralel olarak, veteriner hekimlikte de başta ivermektin ve permethrin olmak üzere birçok ilaç zehirlenmesinde İVLE'nin başarılı sonuçlarının bildirildiği olgu sunumları dikkati çekmektedir. Bugün İVLE ile ilgili genel kanı, toksik maddelere maruz kalmış ve tedaviye yanıt vermeyen hastaların sağaltımında oldukça basit, ucuz ve düşük yan etki profiline sahip bu ilacın eklenmesidir. Bu makalede, hayvanlarda zehirlenmelerde İVLE kullanımı hakkında bilgi verilmesi ve literatürün gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

**ABSTRACT** Intravenous lipid emulsions (IVLE) began to be used as part of parenteral nutrition in human in the early 1960s. It was used first in the year 1998 to treat induced bupivacaine toxicities, a fat-soluble local anaesthetic drug in rats by Weinberg et al., and it was determined that it increased the lethal dose of bupivacaine by 50%. In 2003, the same researchers determined that myocardial activity reached a level that could keep arterial pressure above 30 mmHg after IVLE administration in dogs with cardiotoxicity caused by bupivacaine. The hypothesis that IVLE, which until then had only been used as a part of parenteral nutrition, might be effective in the treatment of local anaesthetic poisoning, aroused great interest in clinical toxicology, and many animal experiments and case reports followed these studies. Today, IVLE has taken its place in the treatment guidelines of the international anaesthesia and toxicology associations as a new antidote in the treatment of local anaesthetic toxicities. The successes in local anaesthetic toxicities have led to focus on the use of IVLE in other drug poisonings. In parallel with the successful results obtained in human medicine, successful case reports results of IVLE in many drug poisonings, especially ivermectin and permethrin, are noteworthy in veterinary medicine. Today, the general opinion about IVLE is that this drug, which is very simple, inexpensive and has a low side effect profile, should be added to the treatment of patients who have been exposed to toxic substances and who do not respond to treatment. In this article, it is aimed to provide information about the use of IVLE in animal poisonings and to review the literature.

**Anahtar Kelimeler:** İntravenöz lipid emülsiyonları; zehirlenme, sağaltım

**Keywords:** Intravenous lipid emulsions; poisoning, treatment

İntravenöz lipid emülsiyonları (İVLE), 1961 yılında insanlarda parenteral beslenmenin bir parçası olarak enerji ve yağ asitleri ihtiyacının karşılanması

amacıyla kullanılmaya başlanmıştır.<sup>1</sup> İlk kez 1998 yılında Weinberg ve ark., tarafından bir lokal anestetik olan bupivakain zehirlenmesinde

**Correspondence:** Çağatay ESİN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Samsun, Türkiye

**E-mail:** cagatay.esin@omu.edu.tr



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences.

**Received:** 15 Nov 2023

**Received in revised form:** 05 Jan 2024

**Accepted:** 16 Jan 2024

**Available online:** 28 May 2024

2146-8850 / Copyright © 2024 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

kullanılmış, önceden lipid emülsiyonu uygulanan ratlarda bupivakainin letal dozunun %50 arttığı belirlenmiştir.<sup>2</sup> Aynı araştırmacılar 2003 yılında, bupivakain ile kardiyotoksiste oluşturulan köpeklere İVLE uygulamışlardır. Araştırmada, kardiyotoksiste bulgularının ortaya çıkmasının ardından 6 köpeğe 4 mL/kg dozda %20'lik İVLE bolus olarak uygulanmış, ardından 0,5 mL/kg/dk hızda infüzyona devam edilmiştir. Diğer köpeklere ise aynı protokolle serum fizyolojik uygulanmıştır. İVLE uygulanan 6 köpeğin tamamında infüzyonun başlangıcından 5 dk sonra normal sinüs ritim elde edilmiş, 10 dk sonra miyokard aktivitesinin ortalama arteriyel basıncı 30 mmHg'nın üzerinde tutabilecek seviyeye ulaştığı belirlenmiştir. Serum fizyolojik uygulanan köpekler ise ölmüştür.<sup>3</sup> Bu çalışmalarla, o zamana kadar parenteral beslemenin bir parçası olarak kullanılan İVLE lipid emülsiyonlarının lokal anestetik zehirlenmelerinde etkili olması büyük ilgi uyandırmış ve bu çalışmaları hayvan deneyleri takip etmiştir.

Lokal anestezikler, uygulandığı bölgeden sistemik dolaşıma girdiğinde, kalp ve sinir sistemine hızla geçerek hücrelerde sodyum, potasyum ve klor iyonlarının akışını düzenleyen kanallara ve ATP oluşumu için gereken enzimatik işlemlere olumsuz etki ederek hücresel mekanizma sürecini bozmaktadır. Lokal anesteziklerin yüksek dozda kullanılması, uygulandığı bölgeden hızla dolaşıma geçmesi veya yanlışlıkla İV enjeksiyonu, tedaviye dirençli potansiyel ölümcül aritmi, asistol ve nörolojik belirtilerle sonuçlanan sistemik zehirlenmelere neden olmaktadır.<sup>4</sup> Lokal anestetik zehirlenmelerinde bilinen spesifik bir antidot yoktur. Lokal anestetik zehirlenmesinde İVLE'nin kullanımıyla ilgili ilk olgu sunumu 2006 yılında Rosenblatt ve ark. tarafından bupivakain ve mepivakain ile brakial pleksus bloğu uygulanmış bir hastayla ilgilidir.<sup>5</sup> Lokal anesteziklerin uygulanmasından sonra bir hastada kardiyak arrest gelişmiş, hastaya 20 dk süreyle resüsitasyon uygulanmış ancak yanıt alınamamıştır. Ardından hastaya 100 mL %20 İVLE uygulanmış, kısa bir süre sonra hemodinamik parametreler normale dönmeye başlamıştır. 2006 yılında Litz ve ark. tarafından bildirilen bir olguda, 84 yaşındaki bir hastaya yanlışlıkla %0,5 yerine %1 ropivakain

uygulanmasından sonra hastada kardiyak arrest gelişmiş, dakika kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanmış ancak başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Hastaya 10. dk'da 100 mL %20 İVLE bolus uygulanmış, ardından 10 mL/dk hızda infüzyona geçilmiştir. Toplam 200 mL İVLE ardından hastada spontan elektriksel aktivite ve kardiyak "output" eski hâline dönmüştür.<sup>6</sup>

Yapılan hayvan deneyleri ve başarılı olgu sunumları sonucunda, İVLE uluslararası anestezi ve toksikoloji dernekleri tarafından lokal anestetik zehirlenmelerinin sağaltımında yeni bir antidot olarak kabul edilmiştir. Büyük Britanya ve İrlanda Anestezistler Birliği 2007 yılında yayınladığı lokal anestetik zehirlenmesi kılavuzunda, Amerikan Yoğun Bakım Anestezistleri Derneği, Amerikan Anestezistler Derneği Yoğun Bakım Komitesi ve Büyük Britanya Resüsitasyon Konseyi 2008 yılında yayınladıkları lokal anestetik zehirlenmesi sağaltım protokollerinde İVLE kullanımına yer vermişlerdir.<sup>7,8</sup> Bugün artık İVLE lokal anestetik zehirlenmelerinin standart tedavisi olarak kabul edilmektedir.<sup>9</sup>

Lokal anestezi zehirlenmeleri ile ilgili pek çok hayvan deneyi ve olgu sunumu, İVLE'nin lokal anestetik dışında yağda çözünen diğer ilaç zehirlenmelerinde de kullanılabilmesi hipotezini akla getirmiştir. Son yıllarda çalışmalar lokal anestetik dışındaki diğer lipofilik ilaçların zehirlenmesinde kullanımına odaklanmış ve İVLE uygulamalarıyla zehirlenme bulguları ortadan kaldırılabilecek potansiyel ilaç listesi ve Log P değerlerini yayınlamıştır (Tablo 1). Log P değeri ilaçların lipid çözünürlükleriyle orantılıdır ve ne kadar yüksekse ilacın lipidde çözünürlük özelliği o kadar artmaktadır. İlacın lipidde çözünürlük derecesine göre de İVLE'nin etki mekanizması ve kinetik özellikleri değişmektedir. İVLE kullanımıyla kalsiyum kanal blokörleri, beta adrenerjik reseptör blokörleri, trisiklik antidepressanlar gibi birçok ilacın yüksek dozlarda kullanımına bağlı zehirlenmesinde lipid emülsiyonlarından yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir. Şimdiye kadar insan hekimliğinde verapamil, bupropion, haloperidol, sertralin, karvedilol, amlodipin ve propranolol zehirlenmelerinde başarılı sonuçlar bildirilmiştir.<sup>10-16</sup> Hatta lipid emülsiyonlarının kokain ve bonzai gibi

**TABLO 1:** İntravenöz lipid emülsiyonları ile yan etkileri ortadan kaldırılabilecek ilaçlar ve Log P değerleri.

İlaç	Log P değeri	İlaç	Log P değeri	İlaç	Log P değeri
Amfetamin	1,76	İbuprofen	3,97	Moksidektin	4,10
Amlodipin	1,90	İvermektin	3,50	Naproksen	3,18
Baklofen	1,30	Karprofen	4,13	Nikotin	1,17
Bupivakain	3,64	Ketoprofen	3,12	Nifedipin	3,22
Bupropion	3,47	Klorfeniramin	3,17	Nifedipin	2,50
Karbamazepin	2,30	Klorpromazin	5,35	Permetrin	6,5
Dekzametazon	1,83	Klozapin	3,23	Prometazin	2,85
Diazepam	2,82	Klomipramin	3,30	Siklosporin	3,00
Digoksin	1,26	Lamotrijin	2,5	Trazodon	1,80
Diltiazem	2,80	Lidokain	2,26	Verapamil	3,83
Fluniksin	3,69	Loratadin	5,20	Vinblastin	3,69
İndometazin	4,27	Metaldehit	0,96	Zakkum	2,1
İtrakonazol	5,90	Metoprolol	1,88		

uyuşturucu madde zehirlenmelerinde oluşan kardiyotoksik etkilerin düzeltilmesinde faydalı olduğu ve tamamlayıcı bir sağaltım olarak düşünülebileceği bildirilmektedir.<sup>17,18</sup>

## İVLE'LERİN ETKİ MEKANİZMASI

İVLE'lerin lokal anestetiklerin neden olduğu kardiyotoksitenin ortadan kaldırılmasındaki mekanizma tam olarak aydınlatılmamış olsa da 2 teori üzerinde durulmaktadır. İlki, lipid emülsiyonunun kardiyak hücelere yağ asidi akımını artırması ve lokal anestetiklerin neden olduğu azalmış yağ asidi transportunun düzeltilmesiyle açıklanmaktadır.<sup>16</sup> Normal koşullarda kalp hücrelerindeki ATP'nin %80-90'ı yağ asitleri tarafından oluşturulur. Lokal anestetikler kardiyak hücelere yağ asidi transportunu engellendiğinden, kalp kasının yaşama süresi olumsuz etkilenmekte ve kardiyak toksisiteye neden olmaktadır.<sup>19</sup> İVLE sağaltımı sonucu kalp kası hücreleri tarafından artan yağ asidi tutulumu, beta oksidasyon ve ATP üretimini artırarak kardiyak toksisiteyi düzelttiği düşünülmektedir.<sup>20</sup> Bugün için lipid emülsiyonlarının etkinliğini açıklamakta kullanılan en olası teori ise "yağda çökme teorisi" olan ikinci teoridir. Bu teoride lipid emülsiyonlarının yağda çözünen zehirli maddeleri hedef dokudan uzaklaştırarak emülsiyon içerisinde hapsedip çökmesini sağladığı ileri sürülmektedir.<sup>21</sup> Weinberg ve ark., lipid

emülsiyonlarının etki mekanizmasının açıklanması amacıyla izole rat kalbi üzerinde yaptıkları çalışmada, İVLE tedavisinin kardiyak dokudaki radyoizotopla işaretlenmiş bupivakain içeriğinin azaltılması ve dokunun bupivakainden temizlenmesine yardımcı olduğunu belirlemiştir.<sup>22</sup> Birçok çalışmada elde edilen benzer bulgular yağda çökme teorisini desteklemektedir.<sup>21</sup> Fakat bazı lipofilik ilaçlarda yağda çökmenin olmadığı veya yağda çökmenin yetersiz olduğuna dair bildirimler de mevcuttur.<sup>23</sup> Yağda çökme teorisiyle ilgili akla gelen en önemli soru, lipid içine alınan ilaçların nasıl metabolize edildiğidir. Lipid emülsiyonlarının biyolojik özellikleri ve metabolik sonu endojen şilomikronlara benzer. Dolaşımdaki lipoprotein lipaz, trigliseridleri hidrolize eder ve serbest yağ asitlerine dönüştürür. Lipid emülsiyonları içindeki serbest yağ asitleri doğal şilomikronlarda olduğu gibi lenfatik sistem tarafından uzaklaştırılır ve başta iskelet kasları olmak üzere hücreler tarafından enerji kaynağı olarak kullanılır. Lipid içindeki ilaçlar da hücrelerin sitozol ya da lizozomunda yıkımlanır.<sup>23</sup>

## İVLE'LERİN İÇERİĞİ

İVLE başta soya yağı olmak üzere, zeytinyağı ve ayçiçeği yağı gibi doğal bitkisel yağlar, yumurta fosfolipidi, gliserol, orta ve/veya uzun zincirli yağ asitlerini içerir. Soya yağı uzun zincirli yağ asitlerinden zengindir, bu nedenle en fazla tercih

**TABLO 2:** İntravenöz lipid emülsiyonları ve yağ kaynakları.

Ürün	Yağ kaynağı	Firma
Clinoleic %20	Zeytinyağı (%80), Soya yağı (%20)	Baxter, ABD
İntralipit %20	Soya yağı (%100)	Fresenius Kabi, İsveç
Lipoven %20	Soya yağı (%100)	Fresenius Kabi, İsveç
Lipoplus %20	Hindistan cevizi (%50), Soya yağı (%40), Balık yağı (%10)	Braun, Almanya
Liposyn III %20	Soya yağı (%100)	Hospira Inc, ABD

edilen lipid kaynağıdır. Ticari İVLE %10-30'luk konsantrasyondadır. Fakat zehirlenmelerde daha çok %20 izotonik konsantrasyonları tercih edilir (Tablo 2). İzotonik olduğundan periferik kateter ile kolaylıkla uygulanabilir. Esas olarak parenteral beslenmeye ihtiyaç duyan hastalar için kullanılır.<sup>23</sup> İVLE oda ısısında (<24 °C) muhafaza edilebilir, açılmadığı sürece raf ömrü 2 yıldır. Açıldığında ve/veya başka bir sıvıyla karıştırıldığında kullanımlar arasında buzdolabında (2-8 °C) muhafaza edilmeli ve 24 saat içinde kullanılmalıdır.<sup>24</sup>

### İVLE'LERİN DOZ VE UYGULANMA PROTOKOLÜ

İVLE'nin zehirlenmelerde kullanımıyla ilgili farklı doz ve protokoller vardır. Bu protokoller hayvan deneyleri ve olgu sunumlarından elde edilen başarılı sonuçlara dayandırılmaktadır. En fazla kabul gören protokol, %20 İVLE 1 dk'da 1,5 mL/kg bolus, ardından 0,25 mL/kg/dk hızda 30-60 dk infüzyon şeklinde uygulanma protokolüdür. Zehirlenme belirtileri devam ediyorsa, ilk 24 saatte 4-6 saat aryla bolus doz (1,5 mL/kg) tekrarlanabilir. Hatta infüzyon dozu 0,5 mL/kg'a çıkartılabilir. 3-5 doz tekrardan sonra klinik iyileşme görülmezse tedavisi durdurulur. Aralıklı doza diğer bir alternatif olarak, 24 saati geçmemek kaydıyla klinik belirtiler ortadan kalkana kadar 0,5 mL/kg/saat hızda sürekli infüzyon şeklinde uygulanabilir. Veteriner hekimlikte olgu sunumlarında uygulanan doz ve protokol insan hekimliğinden adapte edilmiştir.<sup>25</sup>

### İVLE'LERİN YAN ETKİLERİ

Parenteral lipid emülsiyonları genel olarak güvenli kabul edilir. Yan etkileri yaygın değildir. Yıllardır parenteral beslemede güvenle kullanılıyor olması ve

zehirlenme olgularında 24 saatte verilen total lipid miktarının parenteral beslemede verilen miktardan çok az olması yan etki riskini azaltmaktadır.<sup>26</sup> İVLE ile ilgili en önemli 2 komplikasyon mikrobiyal kontaminasyon ve emülsiyona karşı gelişen reaksiyondur. Uygun olmayan koşullarda muhafaza edilen ve steriliteye dikkat edilmeyen olgularda lokal (flebitis) veya sistemik enfeksiyonlar (sepsis) gelişebilir. Lipid emülsiyonlarına karşı direkt reaksiyon nadir olsa da (%1'den daha az) insanlarda anafilaksi benzeri (ateş, bulantı, kusma, dispne, taşipne, siyanoz ve aritmi) reaksiyonlar bildirilmiştir.<sup>27</sup> Ayrıca "aşırı yağ yüklemesi sendromu" olarak ifade edilen gecikmiş/subakut reaksiyonlara da rastlanmaktadır. Aşırı yağ yüklemesi sendromunda lipemi, hepatosplenomegali, sarılık, hemoliz, koagülopati, yağ embolisi ve trombositopeni bildirilmiştir. Veteriner hekimlikte ise hiperlipidemiye bağlı hemoliz ve pankreatitis gelişebileceği ve sağaltım süresince, karaciğer ve pankreas enzimlerinin takip edilmesi önerilmektedir.<sup>26</sup>

### İVLE'LERİN VETERİNER HEKİMLİKTE KULLANIMI

İnsan hekimliğinde lipide çözünen ilaç zehirlenmelerinin sağaltımında elde edilen başarılı sonuçlara paralel olarak, veteriner hekimlikte de İVLE kullanıldığı olgu sunumları dikkati çekmektedir (Tablo 3). İlk olgu sunumu 2009 yılında 16 haftalık Jack Russell Terrier'inde bildirilmiştir.<sup>9</sup> Sahibi tarafından atlarda kullanılan moksidedin preparatı uygulandıktan kısa bir süre sonra köpekte paraliz ve koma şekillenmiş, mekanik ventilasyon, destekleyici sağaltım (diazepam, glikopirolat) ve sıvı tedavisine başlanmıştır. Tedaviye yanıt alınmayınca

**TABLO 3:** Veteriner hekimlikte intravenöz lipid emülsiyonları kullanımıyla ilgili olgu sunumları.

Hayvan türü	İlaç	Tedavi etkinliği	Referans
Köpek	Diltiazem	+	46
	İbuprofen	+	41
	İbuprofen	+	42
	İvermektin	+	29
	Karprofen	+	38
	Lamotrijin	+	43
	Moksidektin	+	9
	Naproksen	+	40
	Portosistemik şant	+	49
Tremorjenik mikotoksikozis	+	48	
Köpek (Border Collie)	İvermektin	+	26
Kedi	Lidokain	+	7
	Permetrin	+	34
	Permetrin	+	35
	Permetrin	+	36
	Metaldehit	+	37
Keçi	Flunixin meglumin	+	39
	İvermektin	+	30
Tavşan	Diazepam	-	45
Kaz	Zakkum	+	47
Guinea Pig	İvermektin	+	31
Poni	İvermektin	+	32
Kertenkele	İvermektin	+	33
Rat	Klozapin	+	44

2 mL/kg dozda bolus, ardından 4 mL/kg/saat dozda 4 saat süreyle İVLE infüzyonu yapılmıştır. İlk uygulamadan sonra hafif bir iyileşme belirlenmiş, 10 saat sonra 0,5 mL/kg/dk hızda 30 dk süreyle ikinci uygulama yapılmıştır. İkinci uygulamayı takiben dramatik bir düzelmeye gözlenmiş, 6 saat sonra nörolojik belirtiler ortadan kalkmıştır.<sup>9</sup> İkinci olgu, 2010 yılında pelvik bölgedeki yaranın kapatılması için deri altı 140 mg lidokain enjeksiyonu sonucu şiddetli letarji, solunum güçlüğü, zayıf nabız, hipotansiyon ve pulmoner ödem şekillenmiş 5 yaşlı kısırlaştırılmış, erkek kedidedir. Başlangıçta destekleyici sağaltım olarak oksijen tedavisi ve laktatlı ringer uygulanmış, tedaviye cevap alınamayınca %20 İVLE 1,5 mL/kg dozda 30 dk süreyle uygulanmış, kardiyovasküler bulgularda ve davranışlarında dramatik düzelmeler belirlenmiştir.<sup>7</sup>

Bu olgulardan elde edilen başarılı sonuçlardan sonra İVLE uygulamaları çeşitli zehirlenmelerde

kullanılmaya başlanmıştır. Amerikan Hayvanlara İşkencenin Önlenmesi Topluluğu Hayvan Zehir Kontrol Merkezi 2010 yılında yayınladıkları belgede amlodipin, baklofen, benzokain, brometalin, bupropion, klorpirifos, diltiazem, doramektin, endosulfan, ivermektin, moksidektin, minoksidil, marihuana, permetrin ve fenobarbital gibi lipofilik ilaçlarla şiddetli zehirlenmelerde İVLE'nin kullanılabilirliğini tavsiye etmiştir. 2011 yılında yapılan Veteriner Acil ve Yoğun Bakım Kongresinde lokal anestetikler, kalsiyum kanal blokörleri, vermektin grubu antiparaziter ilaçlar, baklofen, bupropion, loperamid, permetrin ve sertralin zehirlenmelerinde İVLE kullanımıyla başarılı sonuçlar elde edilmiş birçok olgu sunulmuştur.<sup>27,28</sup>

Makrosiklik lakton grubu bir ilaç olan ve birçok hayvan türünde antiparaziter olarak kullanılan ivermektin, güven aralığı geniş bir ilaçtır. Ancak yüksek dozlarda tüm türlerde zehirlenmelere neden olabilmektedir. "Border Collie" ırkı köpeklerde ivermektin kan beyin bariyerini geçtiği için oldukça riskli ve toksik bir ilaçtır. 2011 yılında yayımlanan bir olguda, 2 yaşlı "Border Collie" ırkı bir köpeğe 6 mg/kg dozda ivermektin uygulanmış, uygulamadan 8 saat sonra hastada tremor, hipertermi, ataksi, midriyazis ve pupiller refleks kaybı bildirilmiştir. Tedavide 1,5 mL/kg dozda %20 İVLE 10 dk, ardından 0,25 mL/kg/dk infüzyon şeklinde 60 dk süreyle uygulanmıştır. İVLE uygulamasından 24 saat sonra yapılan muayenede hipertermi düzelmiş, ataksi, midriyazis ve pupiller refleks kayıplarında düzelmeler olduğu ancak nörolojik semptomların tamamen düzelmediği görülmüştür. Tedaviden 48 saat sonra ise hasta klinik olarak sağlıklı bir hâlde gelmiş, tüm semptomları düzelmiş, fakat hasta 48 saat kontrol altında tutulmuştur. Hasta, tedavinin 4. gününde tüm şikâyetler ortadan kalkmış olarak sağlıklı bir şekilde taburcu edilmiştir.<sup>26</sup> İvermektin zehirlenmesi ile ilgili bildirilen başka bir olgu serisinde, 3 Avustralya Çoban Köpeğinde toksik dozda ivermektin uygulaması sunulmuştur.<sup>29</sup> Birinci olguda, 1 yaşlı köpekte ivermektin-pirazikuantel içeren bir preparat oral yolla uygulandıktan 2 gün sonra ataksi, depresyon ve titreme şekillenmiş, belirtilerden 3 saat sonra hasta agoni hâline gelmiştir. Hastaya 1,5 mL/kg bolus dozda İVLE uygulanmış,

ardından 0,25 mL/kg/saat olacak şekilde 14 saat boyunca infüzyon şeklinde devam edilmiştir. Ertesi gün, İVLE uygulamasının herhangi bir yan etki oluşturmadığı gözlemlenince 30 dk arayla 2 bolus doz (0,25 mL/kg/dk olacak şekilde) İVLE uygulamasına devam edilmiştir. Hastada 9. günden sonra her gün anlamlı bir şekilde iyileşme görüldüğü bildirilmiştir. İkinci olguda ise 2 yaşındaki köpekte ivermektin-pirazikuantel içeren preparat oral yolla aldıktan 4 saat sonra depresyon, salya artışı, titremeler şekillenmiş, 2 saat sonra hasta agonik hâle gelmiştir. Hastaya 1,5 mL/kg bolus dozda İVLE uygulaması yapılmış, ardından 0,25 mL/kg/saat olacak şekilde 30 dk boyunca infüzyona devam edilmiştir. İVLE uygulamasından birkaç saat sonra hasta, destekle ayağa kalkmaya başlamıştır. 36 saat sonra tekrar 0,3 mL/kg/dk infüzyon şeklinde 50 dk boyunca İVLE uygulaması yapılmıştır. İkinci İVLE uygulamasından birkaç saat sonra hastada ayağa kalkma ve yürümenin daha da düzeldiği görülmüştür. Tedavinin 4. gününden sonra hastada belirgin olarak klinik iyileşmeler görülmüş ve klinik bulgularında kademeli bir şekilde iyileşme kaydedilerek hasta 12. gün sağlıklı bir şekilde taburcu edilmiştir. Üçüncü olguda ise 5 yaşındaki köpeğe ağızdan ivermektin tablet (75 mg/lb) uygulandıktan birkaç saat sonra titremeler şekillenmiş ve hasta bir tarafına yatar hâle gelmiştir. Kliniğe götürülen köpeğe yapılan muayenede, reflekslerde azalma olduğu belirlenmiştir. Hastaya, ikinci olguda uygulanan İVLE protokolü uygulanmış ancak ilk olgudaki kadar hızlı bir iyileşme göstermemiştir. Tedaviden 24 saat sonra hastanın durumu ilk günden daha kötü olduğu belirtilmiş ancak ilave İVLE uygulamalarına devam edilmiştir. Hasta, tedavinin 4. günü ayağa kalkabilmiş ve taburcu edilmiştir. Ancak 10 gün depresif hâl devam etmiştir.<sup>29</sup>

2021 yılında 2 keçiye bildirilen olgu sunumunda, 10 mg/kg dozda ivermektin uygulamasından 19 saat sonra zehirlenme belirtileri ortaya çıkmış, keçilerde tehdit yanıtı olmadığı, taşikardi, taşipne ve letarji şekillendiği kaydedilmiştir. Birinci keçinin yolda kustuğu, uyuşuk, hipertermik olduğu ve engelleri göremeyip çarptığı gözlemlenmiştir. İkinci keçiye ise ataksi ya da hipertermi olmadığı, ancak kapiller dolum

süresinin uzadığı belirlenmiştir. Her iki keçiye de 2 mL/kg dozda bolus %20 İVLE uygulanmıştır. Birinci keçiye tedaviden kısa süre sonra semptomların düzeldiği ancak engellere çarpmanın devam ettiği belirlenmiştir. Birinci keçiye İVLE uygulaması 48 saat boyunca (0,008 mL/kg/dk infüzyon şeklinde) devam edilmiştir. Birinci keçinin ivermektin uygulamasından 38 saat sonra, İVLE uygulamasından 19 saat sonra tamamen düzeldiği tespit edilmiştir ve hasta tedavinin 48. saati taburcu edilmiştir. İkinci keçiye de birinci keçiye protokolü aynı olacak şekilde İVLE uygulanmış, uygulamayı takiben 1. saatte klinik iyileşme gözlemlenmesine rağmen arka bacaklarda inkoordinasyon ve solunum güclüğü devam etmiş, 8 saat sonra solunum problemi daha da ilerlediği için ötenazi uygulanmıştır.<sup>30</sup> Beş haftalık bir “Guinea Pig” yavrusunda toksik dozda ivermektin kullanımından 24 saat sonra status epileptikus gelişmiş, hastaya ivermektin uygulamasından 48 saat sonra İVLE uygulanmış, uygulamadan 12-16 saat sonra hastada nöbetlerin durduğu ve mental durumun düzeldiği bildirilmiştir.<sup>31</sup>

Tek tırnaklılarda ivermektin zehirlenmesinin yer aldığı bir olgu sunumunda, yüksek doz (140 mg, yaklaşık 25 kat) ivermektin uygulanan 11 aylık bir “Poni”de, 34 saat sonra akut bilinç kaybı ve nöbet şekillendiği bildirilmiştir. Hasta kliniğe getirildiğinde hipotermik ve uyuşuk bir durumda olduğu, nabızın çok düşük ve kapiller dolum zamanının uzadığı kaydedilmiştir. Hastaya destekleyici sıvı sağaltımı yapılmış fakat 48 saatte nörolojik bulgularda bir düzelme görülmemiştir. Tedaviye 1,5 mL/kg bolus dozda %20 İVLE eklenmiş, 0,25 mL/kg/dk dozda 30 dk infüzyona devam edilmiştir. İVLE tedavisinin sona ermesinden 20 dk sonra hastada pupiller ve palpebral reflekslerin geri geldiği ve nistagmusun düzeldiği gözlenmiştir. 19 saat sonra aynı uygulama tekrarlanmış ve 2. uygulamadan 4 saat sonra hastanın sternal pozisyona geçtiği görülmüştür.<sup>32</sup> DeMel ve ark. 600 g ağırlığında 4 yaşındaki bir kertenkeleye 66,7 mg/kg dozda ivermektin uygulandıktan sonra (önerilen dozun 333 katı) hastada solunum ve nabız sayısında düzensizlikler başlamış, hipotermi ve inkoordinasyon şekillenmiştir. Hastaya 2 mL/kg bolus doz (10 dk) İVLE uygulanmış, ardından 0,25 mL/kg/dk dozda 60 dk infüzyon şeklinde

uygulamaya devam edilmiştir. Uygulamanın ardından solunum nabız sayısı düzenli bir hâl almaya başlamış ve hastanın daha aktif hâle geldiği ancak hipotermi ve inkoordinasyonun devam ettiği bildirilmiştir. Tedavi sonrası 5 gün hastada inkoordinasyonun devam ettiği ve hastanın ayakta duramadığı görülmüştür. Hastanede kaldığı süre boyunca enteral besleme ve destekleyici sağaltımı devam edilen hastada tedavinin 7. gününde inkoordinasyonda düzelmeye başladığı, beden ısısının normale döndüğü görülmüş ve 13. gün sağlıklı bir şekilde taburcu edildiği bildirilmiştir.<sup>33</sup>

Permetrin grubu ilaçlar ruminantlar ve köpeklerde insektisit olarak rutinde kullanılan ilaçlardır. Ancak permetrin kedilerde oldukça toksiktir. Köpekler için kullanılan preparatlarının kedilerde kullanılmasıyla zehirlenmelere sıkça rastlanmaktadır. İki kediden oluşan bir olgu serisinde, ilk kedide, köpekler için kullanılan permetrin uygulaması ardından hiperestezi ve tremorlar şekillenmiş, hastaya 10 dk 2,5 mL/kg dozda İVLE uygulanmış, ardından 0,33 mL/kg/dk dozda 30 dk infüzyona devam edilmiştir. Bolus dozdan sonra hastada hiperestezi ve tremorların düzeldiği kaydedilmiştir. İkinci olgu 3,7 kg ağırlıkta 18 aylık bir erkek kedir. Hasta, evi ilaçlamak amacıyla kullanılan permetrin preparatını yemiş, sahipleri 20 saat sonra kediyi ağzından salya akar şekilde yerde yuvarlanır hâlde bulmuştur. Kedi kliniğe götürülmüş, hastada dispne, titreme, tonik-klonik konvülsiyonlar belirlenmiştir. Hastaya 2,2 mL/kg dozda bolus, ardından 0,27 mL/kg/dk dozda 75 dk infüzyon şeklinde İVLE uygulanmış, uygulamadan 15 dk sonra titremelerin azaldığı, 30 dk sonra bilincinin açık ve stabil hâle geldiği ve hastanın 3 saat sonra tamamen sağlıklı bir şekilde taburcu edildiği bildirilmiştir.<sup>34</sup> Permetrin zehirlenmesi ile ilgili başka bir olguda ise 2 yaşında "Sfenks" ırkı bir kedide permetrin uygulamasından 2 saat sonra nöbet, tremor ve hipersalivasyon şekillenmiş, hastaya 1,5 mL/kg dozda bolus, ardından 60 dk boyunca 0,25 mL/kg/dk infüzyon şeklinde İVLE uygulanmıştır. İVLE uygulamasından kısa süre sonra hastada nöbet ve tremorların kesildiği bildirilmiş. Kedinin ertesi gün bilinci açık bir şekilde sternal pozisyonda stabil hâlde durabildiği belirlenmiş, hastaya 0,25 mL/kg/dk dozda

60 dk infüzyon şeklinde ikinci bir İVLE uygulanmış, hastanın permetrin maruziyetinden 42 saat sonra tamamen iyileştiği belirtilmiştir.<sup>35</sup> 2013 yılındaki yayımlanan bir başka olguda ise 3 aylık bir kedide, 370 mg permetrin damla spot-on uygulamasından 12 saat sonra zehirlenme belirtileri (tremor ve ataksi) gözlenmiş, hastaya 2 mL/kg dozda bolus %20 İVLE uygulamasından 30 dk sonra klinik semptomların belirgin derecede azaldığı ve hastanın mama yemeye başladığı kaydedilmiştir. İVLE uygulamasından 4 saat sonra tremor ve ataksinin tamamen kesildiği ve hastanın sağlıklı bir şekilde taburcu edildiği bildirilmiştir.<sup>36</sup>

Sümüklü böcek mücadelesinde kullanılan ve bir pestitid olan metaldehit, kedi ve köpeklerde ciddi nörolojik semptomlara, tremor, nöbet ve hipertermiye yol açmaktadır. Metaldehit ile zehirlenen bir kedinin sunulan olgu raporunda, generalize tremor, nistagmus, anizokori şekillendiği, pupiller ve palpebral reflekslerin ise ortadan kalktığı bildirilmiştir. Hastaya 1,5 mL/kg dozda 30 dk boyunca %20 İVLE uygulaması yapılmış, ardından 6 saat boyunca 0,25 mL/kg/dk dozda infüzyona devam edilmiştir. İVLE uygulamasından 24 saat sonra hastada semptomların azalmaya başladığı ancak hâlâ devam ettiği bildirilmiştir. Hasta şiddetli nörolojik belirtiler nedeniyle anestezi altında monitörize edilmiş, anestezi 28. saatte kesilmiş, 44. saatte ekstübe edilmiştir. Hasta, tedavinin 8. günü, sağlıklı bir şekilde taburcu edilmiştir.<sup>37</sup>

Hasta sahiplerinin, başta nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) olmak üzere insan hekimliğinde kullanılan ilaçları hayvanlarda bilinçsiz olarak kullanımı sonucu zehirlenmeler ile sıklıkla karşılaşmaktadır. 2022 yılında bildirilen bir olgu sunumunda, 12 yaşlı "Welsh Corgi" ırkı köpeğe 223 mg/kg dozda karprofen verildikten sonra hastada kusma şekillendiği bildirilmiş, kusma öncelikle antiemetik ilaçlarla baskılanmaya çalışılmış ancak başarısız olunmuştur. Hastaya 1,5 mL/kg bolus, ardından 8 saat boyunca 0,4 mL/kg/dk infüzyon şeklinde İVLE uygulanmış ve hastanın klinik tablosunun düzelmeye başladığı kaydedilmiştir. Tedavinin 4. günü kusma şikâyetlerinin tamamen kesildiği, 12. günde hastada herhangi bir şikâyet olmaksızın sağlıklı bir şekilde taburcu edildiği

bildirilmiştir.<sup>38</sup> Bir oğlakta ürolitiazis operasyonu sonrası yüksek dozda (17,5 mg/kg) flunixin meglumin uygulanması sonucu taşipne ve taşikardi gelişmiş, akciğer ödemi ve elektrolit bozukluklar görülmüştür. Hastaya 1,5 mL/kg bolus İVLE uygulanmış, ardından 30 dk boyunca 0,25 mL/kg/dk infüzyon şeklinde devam edilmiştir. Tedaviden 24 sonra hastanın radyografik bulgular ve elektrolit değerler normale gelmeye başlayınca taburcu edilmiştir. Hasta taburcu edildikten sonra 7 ve 25. günlerde muayeneler tekrarlanmış herhangi bir anormallik gözlenmemiştir.<sup>39</sup> 2015 yılında bir NSAİİ ilaç olan naproksen zehirlenmeli 3 köpekle ilgili bir olgu serisi bildirilmiştir.<sup>40</sup> Bu olgu serisinden birinci olgu 7 aylık erkek “Labrador” ırkı bir köpektir. Mutfak tezgahından 10 adet naproksen kapsül alıp yutan (220 mg/kapsül) hasta, sahibinin fark etmesiyle kliniğe götürülmüştür. Kliniğe geldiğinde hastanın normal olduğu, henüz zehirlenme belirtilerinin başlamadığı bildirilmiştir. Ancak hasta yüksek doz naproksen aldığından, acil müdahale amaçlı 15 dk boyunca 2 mL/kg İVLE uygulanmış, ardından 30 dk boyunca 0,25 mL/kg/dk İVLE uygulamasına devam edilmiştir. İVLE uygulaması öncesi hastada serum naproksen konsantrasyonu 73 g/mL iken İVLE uygulamasından 1 saat sonra 30 g/mL’ye düştüğü belirlenmiştir. Hastaya destek amaçlı yoğun bakıma alınıp sıvı sağaltımı ve oksijen tedavisi yapılmıştır ve hasta 96 saat sonra taburcu edilmiştir. Taburcu edildikten 7 gün ve 10 ay sonra kontrolleri yapılmış, herhangi bir sağlık problemi olmadığı görülmüştür. Olgu serisinin ikinci ve üçüncü olgusunu ise 5 tablet (500 mg/tablet) naproksen yutan 3 yaşlı iki “Welsh Corgi” köpek oluşturmuştur. İkinci olgudaki köpek, kliniğe getirildiğinde sese ve ışığa duyarlı ve taşipneli olduğu bildirilmiş, hasta apomorfine ile kusturulmuş ancak kusma içeriğinde ilaç görülmemiştir. Hastaya İVLE uygulamasına karar verilmiş, 15 dk’da 1,5 mL/kg dozda bolus, ardından 1 saat boyunca 0,31 mL/kg/dk dozda infüzyon uygulanmıştır. Hastanın İVLE uygulaması öncesi serum naproksen seviyesi 30 g/mL iken uygulama sonrası 1 ve 3. saatlerde sırayla 12 g/mL ve 7,2 g/mL olarak ölçülmüştür. Hasta 72 saat sonra sağlıklı bir şekilde taburcu edilmiştir. Üçüncü olgudaki köpek ise 2. olgudaki gibi sese ve ışığa duyarlı ve taşipneli olduğu

kaydedilmiş, yüksek doz naproksen alımı nedeniyle İVLE uygulamasına karar verilmiştir. 15 dk’da 1,5 mL/kg dozda bolus İVLE uygulaması yapılmış, ardından 1 saat boyunca 0,25 mL/kg/dk dozda infüzyona devam edilmiştir. Hastada tedavinin 72. saatinde melena gelişmiştir. Tedavinin 96. saatinde melena kesilmiş ve hasta taburcu edilmiştir. Taburcu edildikten 7 gün ve 2 ay sonra kontroller yapılmış, hastanın herhangi bir sağlık probleminin olmadığı görülmüştür.<sup>40</sup>

İbuprofen, insanlarda güvenli bir şekilde kullanılan NSAİİ bir ilaçtır. İnsanların aksine kedi ve köpeklerde sınırlı güvenli aralığa sahiptir. 2014 yılında 3 yaşlı bir köpekte yüksek doz ibuprofen (1,856 mg/kg, yaklaşık 180 tablet) alımı sonucu 30 dk içinde hipersalivasyon ve agoni başladığı bildirilmiş, hastaya 15 dk 1,5 mL/kg dozda bolus İVLE uygulanmış, ardından 2 saat boyunca 0,5 mL/kg/dk infüzyon şeklinde devam edilmiştir. Uygulamadan 3 saat sonra klinik semptomlarda düzelme olmuş, palpebral refleks ve tehdit yanıtın geri geldiği kaydedilmiştir. Tedavinin 13. saatinde hastada bilinç yerine gelmiş, beden ısısı normale dönmüş (37,8 °C), hasta 5 gün sonra sağlıklı bir şekilde taburcu edilmiştir.<sup>41</sup> 2022 yılında yayınlanan bir başka olguda, hasta sahibi tarafından 3 gün boyunca günde 2 kez ibuprofen (200 mg) verilen bir köpekte kusma, melena, iştahsızlık ve ilerleyici bir hâlsizlik ve bilinç kaybı şekillenmiştir. Yapılan fiziksel muayene, ultrasonografi ve kan muayenelerinde hastada yüksek doz ibuprofen kullanımına bağlı akut renal hasar tespit edilmiştir. Hastaya sıvı sağaltımıyla birlikte 1,5 mL/kg dozda bolus, ardından 0,5 mL/kg/dk infüzyon şeklinde İVLE uygulaması yapılmış, İVLE uygulamasından 3 saat sonra, hastada mental iyileşme olduğu ve bilincin yerine geldiği görülmüştür. Hastanın tedavinin 5. günü tamamen iyileştiği rapor edilmiştir.<sup>42</sup>

İnsanlarda depresyon, bipolar bozukluk, anksiyete gibi birçok psikolojik problemlerde antidepressanlar sıklıkla kullanılması nedeniyle hayvanların kolay ulaşabileceği ilaçlardır. Beşeri hekimlikte bipolar bozukluklarda kullanılan lamotrijin, kedi ve köpeklerde kardiyak ve nörolojik



semptomlara yol açmaktadır. Hagley ve ark. bir köpekte lamotrijin alımından 10 dk sonra kusma ve hiperestezi, tremor ve ishal geliştiği bildirilmiştir. Hastada 45 dk arayla 0,25 mL/kg/dk dozda infüzyon şeklinde %20 İVLE kullanılmış, İVLE kullanımından 30 dk sonra tremorların azalmaya başladığı gözlemlenmiştir. Hasta, klinikte takip edilmeye devam edilmiş, İVLE uygulamasından 38 saat sonra hiçbir semptom kalmadan sağlıklı bir şekilde taburcu edilmiştir.<sup>43</sup> Klozapin, insanlarda antipsikotik olarak kullanılan dibenzodiazepin türevi bir nöroleptik ilaçtır. Yousefsani ve ark. ratlarda yaptıkları bir çalışmada, 6 ratta toksik dozda (40 mg/kg, İV) klozapin uygulamış, uygulamadan 15 dk sonra İVLE kullanmıştır. Çalışmada kullanılan ratlarda 0, 15, 30, 45, 60, 180, 360, 720 ve 1440. dk'larda toksikolojik değerlendirmeler ve hayatta kalma durumları kontrol edilmiştir. İVLE uygulanan gruplarda 3. saatte ataksilerin belirgin derecede azaldığı görülürken izotonik NaCl ile tedavi edilen grupta ataksilerin 24 saatten fazla süre devam ettiği kaydedilmiştir. İVLE uygulanan grupta hipotansiyon düzelerken, izotonik sıvıyla tedavi edilen ratlarda hipotansiyonun devam ettiği belirlenmiştir. Sonuçta İVLE kullanımının klozapinin neden olduğu ataksi, hipotansiyon ve nöbetleri azalttığı belirlenmiştir.<sup>44</sup> 2023 yılında yapılan bir çalışmada ise 5 gruba ayrılan 30 tavşana 1 mg/kg dozda diazepam verilmiş ve İVLE uygulamasının diazepamın sedatif etkisini tersine çevirmesi ya da azaltması/ortadan kaldırması araştırılmıştır. Diazepam uygulanan tavşanlara 30 dk boyunca 1,5 mL/kg dozda bolus, ardından 0,25 mL/kg/dk infüzyon şeklinde İVLE uygulaması yapılmış, İVLE uygulamasının diazepamın etkilerini azaltmadığı ortaya konulmuştur.<sup>45</sup> 2013 yılında bildirilen bir olguda, 4 yaşlı "Pomeranian" ırkı köpekte yüksek dozda (360 mg kapsül) diltiazem alımından 2,5 saat sonra hipotansiyon, bradikardi, atriyal standstill şekillendiği bildirilmiştir. 0,25 mL/kg/dk dozda 30 dk boyunca infüzyon şeklinde İVLE uygulamasından yarım saat sonra hastada kan basıncının düzeldiği (98 mm Hg) ancak bradikardinin devam ettiği bildirilmiştir. Hastaya aynı protokolle ikinci İVLE uygulaması yapılmış, 3. saatten sonra hayati fonksiyonlarının düzelmeye başladığı, 12 saat sonra bradikardinin de düzeldiği (35/dk) görülmüştür.<sup>46</sup>

Zakkum (*Nerium oleander*) zehirlenmesi, kuş türlerinde kardiyak, nörolojik ve gastrointestinal belirtiler gibi çeşitli semptomlara yol açan ve nadir karşılaşılan bir durumdur. Zakkum zehirlenmesine bağlı iştahsızlık, hâlsizlik ve inkoordinasyon şikâyetiyle kliniğe başvuran 6 aylık bir kaza 15 mL/kg/saat dozda İVLE kullanımından 2 saat sonra şikâyetlerin azaldığı bildirilmiştir.<sup>47</sup> Tedavinin 3. gününde hasta taburcu edilmiş, 10. gün kontrole geldiğinde vital bulgular ve biyokimyasal değerlerin normal olduğu belirtilmiştir.<sup>47</sup>

Tremorjenik mikotoksikozis, köpeklerde özellikle küflü yiyecekler ya da çöpten alınıp yenilen yani uygunsuz gıdaların tüketimi sonucu ortaya çıkan ve yaygın bir şekilde görülen zehirlenme türüdür. Tremorjenik mikotoksikozisli 53 köpekte yapılan bir çalışmada hastalara 1,5 mL/kg dozda bolus, ardından 0,25-0,5 mL/kg/dk dozda infüzyon şeklinde %20 İVLE uygulanmıştır. Köpeklerin %96'sı İVLE uygulamasından yaklaşık 4 saat sonra klinik olarak iyileşme gösterdiği belirtilmiş, 12 köpek 4 saatlik süreçte taburcu edilmiştir.<sup>48</sup>

Spillane ve ark., portosistemik şanta bağlı nörolojik semptomları bulunan 5 aylık bir köpekte İVLE kullanmış, uygulamadan 30 dk sonra nörolojik semptomların tamamen ortadan kalktığı ve İVLE uygulamasından önce kan amonyak seviyesinin 702,1 ug/dL, 24 saat sonra 194,1 ug/dL olduğu bildirilmiştir.<sup>49</sup>

## SONUÇ

Sonuç olarak lipofilik ilaçlarla zehirlenmelerin tedavisinde belirgin klinik düzelme, uygulamasının nispeten kolay olması, düşük maliyet, söz konusu lipid emülsiyonlarının etiket dışı kullanımının artmasına neden olmuş ve zehirlenmelerin tedavisinde kullanılabilmesinin yolunu açmıştır. İVLE, birçok hayvan türünde spesifik antidotu bulunmayan veya çeşitli tedavilere yanıt vermeyen lipofilik toksik ilaçlarda kullanılabilir. Bu makalede İVLE'nin etki mekanizmaları, endikasyonları, mevcut ticari formülasyonlar, doz önerisi ile çeşitli zehirlenmelerinde kullanımı hakkında bilgi verilmiştir. Artık bugün İVLE ile ilgili genel kanı, toksikasyona maruz kalmış ve

tedaviye yanıt vermeyen tüm hastaların sağaltımında oldukça basit, ucuz ve düşük yan etki profiline sahip bu ilacın tedavi protokolüne eklenmesi gerektirir.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Murat Güzel; **Tasarım:** Çağatay Esin; **Denetleme/Danışmanlık:** Murat Güzel; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Büşra Uzun; **Analiz ve/veya Yorum:** Halis Çetiner; **Kaynak Taraması:** Büşra Uzun; **Makalenin Yazımı:** Murat Güel, Çağatay Esin, Büşra Uzun, Halis Çetiner; **Eleştirel İnceleme:** Çağatay Esin; **Malzemeler:** Halis Çetiner.

## KAYNAKLAR

1. Gwaltney-Brant S, Meadows I. Intravenous lipid emulsions in veterinary clinical toxicology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2018;48(6):933-42. PMID: 30115370.
2. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology.* 1998;88(4):1071-5. PMID: 9579517.
3. Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 2003;28(3):198-202. PMID: 12772136.
4. Berman DJ. A case of local anesthetic toxicity that wasn't: lipid rescue from self-administered benzodiazepine overdose in labor. *Int J Obstet Anesth.* 2020;42:109-11. PMID: 32044218.
5. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology.* 2006;105(1):217-8. PMID: 16810015.
6. Litz RJ, Popp M, Stehr SN, Koch T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia.* 2006;61(8):800-1. PMID: 16867094.
7. O'Brien TQ, Clark-Price SC, Evans EE, Di Fazio R, McMichael MA. Infusion of a lipid emulsion to treat lidocaine intoxication in a cat. *J Am Vet Med Assoc.* 2010;237(12):1455-8. PMID: 21155686.
8. Picard J, Ward SC, Zumpè R, Meek T, Barlow J, Harrop-Griffiths W. Guidelines and the adoption of "lipid rescue" therapy for local anaesthetic toxicity. *Anaesthesia.* 2009;64(2):122-5. PMID: 19143686.
9. Crandell DE, Weinberg GL. Moxidectin toxicosis in a puppy successfully treated with intravenous lipids. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2009;19(2):181-6. PMID: 19691569.
10. Havan M, Kendirli T, Özcan S, Doğan MT, Yiğit AO, Uçar T. A successful treatment with intravenous lipid emulsion therapy in a child with verapamil poisoning. *Turk J Emerg Med.* 2021;21(4):217-20. PMID: 34849436; PMCID: PMC8593422.
11. Mullins ME, Seger DL. Antidotal use of lipid emulsion - the pendulum swings. *Clin Toxicol (Phila).* 2020;58(12):1281-3. PMID: 32252562.
12. Awad MT, Alkathlan M, Spetz SL, Conley M, Assaly R. Intravenous lipid emulsion as salvage treatment for haloperidol toxicity. *Am J Ther.* 2020;28(5):e612-e614. PMID: 34491962.
13. Warnant A, Gerard L, Haufroid V, Hantson P. Coma reversal after intravenous lipid emulsion therapy in a trazodone-poisoned patient. *Clin Neuropharmacol.* 2020;43(1):31-3. PMID: 31934922.
14. Rotella JA, Greene SL, Koutsogiannis Z, Graudins A, Hung Leang Y, Kuan K, et al. Treatment for beta-blocker poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila).* 2020;58(10):943-83. PMID: 32310006.
15. Ok SH, Sohn JT. Amlodipine toxicity and lipid emulsion. *Korean J Anesthesiol.* 2018;71(6):491-492. PMID: 29843503; PMCID: PMC6283707.
16. Lee SH, Sohn JT. Mechanisms underlying lipid emulsion resuscitation for drug toxicity: a narrative review. *Korean J Anesthesiol.* 2023;76(3):171-82. PMID: 36704816; PMCID: PMC10244607.
17. Saasouh W, Nikam A, Hachwa B. Intravenous lipid emulsion for the treatment of perioperative cocaine intoxication. *Cureus.* 2021;13(10):e19146. PMID: 34868781; PMCID: PMC8629685.
18. Aksel G, Güneysel Ö, Taşyürek T, Kozan E, Çevik ŞE. Intravenous lipid emulsion therapy for acute synthetic cannabinoid intoxication: clinical experience in four cases. *Case Rep Emerg Med.* 2015;2015:180921. PMID: 26078891; PMCID: PMC4442263.
19. Liu Y, Zhang J, Yu P, Niu J, Yu S. Mechanisms and efficacy of intravenous lipid emulsion treatment for systemic toxicity from local anesthetics. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:756866. PMID: 34820396; PMCID: PMC8606423.
20. Tampakis K, Vogiatzakis N, Kontogiannis C, Spartalis M, Ntalianis A, Spartalis E, et al. Intravenous lipid emulsion as an antidote in clinical toxicology: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(12):7138-48. PMID: 32633409.
21. Harris S, McMichael MA, Harmon R, Boothe D. Case report: successful intravenous lipid emulsion therapy for canine amphetamine toxicosis. *Front Vet Sci.* 2022;9:938021. PMID: 35903141; PMCID: PMC9315424.
22. Weinberg GL, Ripper R, Murphy P, Edelman LB, Hoffman W, Strichartz G, et al. Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Reg Anesth Pain Med.* 2006;31(4):296-303. PMID: 16857549.
23. Rathore B, Sunwoo K, Jangili P, Kim J, Kim JH, Huang M, et al. Nanomaterial designing strategies related to cell lysosome and their biomedical applications: a review. *Biomaterials.* 2019;211:25-47. PMID: 31078050.
24. Fettiplace MR, Weinberg G. The mechanisms underlying lipid resuscitation therapy. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(2):138-49. PMID: 29356774.

- 
25. Rosenthal MG, Labato MA. Use of therapeutic plasma exchange to treat non-steroidal anti-inflammatory drug overdose in dogs. *J Vet Intern Med.* 2019;33(2):596-602. PMID: 30698297; PMCID: PMC6430928.
  26. Clarke DL, Lee JA, Murphy LA, Reineke EL. Use of intravenous lipid emulsion to treat ivermectin toxicosis in a Border Collie. *J Am Vet Med Assoc.* 2011;239(10):1328-33. PMID: 22044330.
  27. Driscoll DF. Lipid injectable emulsions: Pharmacopeial and safety issues. *Pharm Res.* 2006;23(9):1959-69. PMID: 16951994.
  28. Johnson T. Intravenous lipid emulsion (IVLE) therapy for selected toxicoses. Proceedings of the International Veterinary Emergency and Critical Care Society. San Antonio, TX, USA; 2011.
  29. Wright HM, Chen AV, Talcott PA, Poppenga RH, Mealey KL. Intravenous fat emulsion as treatment for ivermectin toxicosis in three dogs homozygous for the ABCB1-1Δ gene mutation. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2011;21(6):666-72. PMID: 22316260.
  30. Guerra JC, McKenzie EC. The use of prolonged administration of low-dose intravenous lipid emulsion to treat ivermectin toxicosis in goats. *J Am Vet Med Assoc.* 2021;259(8):914-8. PMID: 34609187.
  31. Ebel JJ, Gannon K, Kraenzlin M. The use of intralipid emulsion therapy to treat status epilepticus in a guinea pig (*Cavia porcellus*) secondary to severe ivermectin toxicity. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2023;33(1):107-11. PMID: 36082409.
  32. Bruenisholz H, Kupper J, Muentener CR, Dally A, Kraemer T, Naegeli H, et al. Treatment of ivermectin overdose in a miniature Shetland Pony using intravenous administration of a lipid emulsion. *J Vet Intern Med.* 2012;26(2):407-11. PMID: 22300298.
  33. DeMel D, Gleeson M, Schachterle K, Thomer A. Successful treatment of ivermectin overdose in a bearded dragon (*Pogona vitticeps*) using gastric lavage and intravenous lipid emulsion. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2022;32(5):680-4. PMID: 35708909.
  34. Kuo K, Odunayo A. Adjunctive therapy with intravenous lipid emulsion and methocarbamol for permethrin toxicity in 2 cats. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2013;23(4):436-41. PMID: 23855545.
  35. DeGroot WD. Intravenous lipid emulsion for treating permethrin toxicosis in a cat. *Can Vet J.* 2014;55(1):1253-4. Erratum in: *Can Vet J.* 2014;55(2):106. PMID: 24381347; PMCID: PMC3866860.
  36. Muentener CR, Spicher C, Page SW. Treating permethrin poisoning in cats. *Vet Rec.* 2013;172(24):643. PMID: 23772002.
  37. Bergamini I, Mattavelli C, Grossi G, Magagnoli I, Giunti M. Conventional treatment of a metaldehyde-intoxicated cat with additional use of low-dose intravenous lipid emulsion. *JFMS Open Rep.* 2020;6(2):2055116920940177. PMID: 32913659; PMCID: PMC7444139.
  38. Buseman M, Blong AE, Walton RAL. Successful management of severe carprofen toxicity with manual therapeutic plasma exchange in a dog. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2022;32(5):675-9. PMID: 35527394; PMCID: PMC9790471.
  39. Butty EM, McKinney CA, Prisk AJ. Treatment of a flunixin meglumine overdose with intravenous administration of lipid emulsion and therapeutic plasma exchange in a Nigerian dwarf buck kid (*Capra aegagrus hircus*). *J Vet Intern Med.* 2021;35(3):1626-30. PMID: 33934401; PMCID: PMC8163127.
  40. Herring JM, McMichael MA, Corsi R, Wurlod V. Intravenous lipid emulsion therapy in three cases of canine naproxen overdose. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2015;25(5):672-8. PMID: 25974838.
  41. Bolfer L, McMichael M, Ngwenyama TR, O'Brien MA. Treatment of ibuprofen toxicosis in a dog with IV lipid emulsion. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2014;50(2):136-40. PMID: 24446399.
  42. Gowtham RM, Chandrasekar M, Gowri B, Balagangatharathilagar M, Kavitha S. Successful management of ibuprofen induced acute kidney injury (AKI) with intra venous lipid emulsion in a dog. *The Pharma Innovation Journal.* 2022;SP-11(7):3613-4. [https://www.researchgate.net/publication/362109062\\_Successful\\_management\\_of\\_ibuprofen\\_induced\\_acute\\_kidney\\_injury\\_AKI\\_with\\_intra\\_venous\\_lipid\\_emulsion\\_in\\_a\\_dog](https://www.researchgate.net/publication/362109062_Successful_management_of_ibuprofen_induced_acute_kidney_injury_AKI_with_intra_venous_lipid_emulsion_in_a_dog)
  43. Hagley SP, Epstein SE, Stern JA, Poppenga R. Lamotrigine toxicosis treated with intravenous lipid emulsion therapy in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2020;56(4):226-30. PMID: 32412333.
  44. Yousefsani BS, Mohajeri SA, Moshiri M, Jafarian AH, Hosseinzadeh H. Effect of intravenous lipid emulsion on clozapine acute toxicity in rats. *J Pharmacopuncture.* 2019;22(3):147-53. PMID: 31673444; PMCID: PMC6820469.
  45. Branco SEMT, de Lima MPA, Silva RA, Nogueira MM, Wenceslau RR, Gonçalves JE, et al. The clinical effect of intravenous lipid emulsion on rabbits medicated with diazepam. *Res Vet Sci.* 2023;154:78-83. PMID: 36512977.
  46. Maton BL, Simmonds EE, Lee JA, Alwood AJ. The use of high-dose insulin therapy and intravenous lipid emulsion to treat severe, refractory diltiazem toxicosis in a dog. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2013;23(3):321-7. PMID: 23656275.
  47. Lubian E, Capitelli R, Nappi S, Esposito RS, Russo RP, Lodi G, et al. Use of intralipid emulsion therapy to treat suspected oleander toxicosis in a domestic goose (*Anser anser domesticus*). *Journal of Exotic Pet Medicine.* 2021;39:78-80. <https://doi.org/10.1053/j.jepm.2021.08.018>
  48. Korpou F, O'Sullivan A, Troth L, Adamantos S. Use of intravenous lipid emulsion in dogs with suspected tremorgenic mycotoxicosis: 53 cases. *Veterinary Evidence.* 2018;3(2). <https://doi.org/10.18849/ve.v3i2.166>
  49. Spillane AM, Haraschak JL, McMichael MA. Resolution of severe neurologic signs following intravenous lipid emulsion therapy in a young dog with a portosystemic shunt: case Report. *Front Vet Sci.* 2021;8:798198. PMID: 34957288; PMCID: PMC8694260.