



Kedilerde Piretroid Toksikasyonu

Rahmi Canbar^{ID}, Enver Yazar^{ID}

Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

*Corresponding author : enveryazar@hotmail.com
Orcid No: <https://orcid.org/0000-0002-6508-7245>

Received : 06/08/2020
Accepted : 06/12/2020

Özet: *Chrysanthemum cinerariaefolium* bitkisinin çiçeklerinin böceklerle karşı etkinliğinin belirlenmesinden sonra sentetik türevleri sentezlenmiştir. Sentetik türevlere piretroidler adı verilmiştir. Günümüzde sentetik piretroidler insektisit ve ektoparaziter (kene, bit, pire, uyuz) amaçla yaygın şekilde kullanılmaktadır. Türkiye’de permetrin, deltametrin, flumetrin, sipermetrin, fenvalerat ve sifulitrin içeren ticari ürünler köpek, at, sığır, koyun ve keçilerde kullanılmak üzere ruhsatlandırılmıştır. Permetrin içeren ürünler köpeklerde oldukça fazla kullanılmaktadır. Memeli türleri genellikle piretroidlere duyarlı değildir. Ancak kediler oldukça duyarlıdır. Kedilere yanlışlıkla piretroid uygulanması ve/veya piretroid uygulanan köpeklerle kedilerin temasa geçmesi sonucunda kedilerde ciddi zehirlenmeler gelişebilmektedir. Bu derlemede kedilerde gözlenen piretroid zehirlenmeleri, klinik görünümü ve tedavileri hakkında bilgiler verilmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Piretroid, kedi, zehirlenme

Pyrethroid Toxication in Cats

Abstract: Synthetic derivatives were synthesized after determining the effectiveness of the flowers of the *Chrysanthemum cinerariaefolium* plant against insects. These synthetic derivatives are called pyrethroids. Nowadays, synthetic pyrethroids are widely used as insecticide and ectoparasitic (tick, lice, fleas, scabies). Permethrin, deltamethrin, flumethrin, cypermethrin, fenvalerate and cyfluthrin containing commercial products has been licensed for use in dogs, horses, cattle, sheep and goats in Turkey. Products containing permethrin are widely used in dogs. Mammals are generally not susceptible to pyrethroid, but cats are quite sensitive. Serious poisoning may develops in cats as a result of accidental application of pyrethroids and/or contact of cats with pyrethroids treated dogs. In this review, it could be tried to give information about pyrethroid poisoning, clinical appearance and treatments in cats.

Keywords: Pyrethroid, cat, poisoning

© EJBCS. All rights reserved.

1. Giriş

Piretrinler ilk olarak yaprak bitleri ve hamam böceklerine *Chrysanthemum cinerariaefolium* bitkisinin çiçeklerinin etki ettiğinin gözlenmesi ile kullanılmaya başlanmıştır. Sonrasında sentetik olarak üretilerek piretroidler adı verilmiştir. Piretroidler parazitlerin kitin yapısını pasif difüzyonla geçerek sodyum kanallarının kapanmasını engelleyip felce neden olarak etki gösterdikleri ifade edilmiştir. Ayrıca bazı türlerinin klor kanalları üzerinden de etki gösterebileceği belirtilmiştir. Sonuçta parazitlerin ölümüne neden olurlar. Bu bileşikler veteriner ve beşeri hekimlikte ektoparaziter ve insektisit olarak kullanılmaktadır (Balcioglu ve ark 2004, Anadon ve ark 2009, Das ve Aksoy 2016).

Türkiye’de piretroidlerden permetrin (köpek, at), deltametrin (köpek, koyun, sığır), flumetrin (köpek, koyun, sığır), sipermetrin (köpek, at, keçi, koyun, sığır), fenvalerat (sığır) ve sifulitrin (sığır) içeren tasma, damla, toz veya banyo tarzında satılan ticari preparatları bulunmaktadır. Ürünler insektisit olarak kullanılması yanında hedef türlerde ektoparaziter (bit, pire, uyuz, kene) amaçlı kullanılırlar (Yazar 2018, Yazar 2019).

Bu derlemenin devamında kedilerde gözlenen piretroid kaynaklı zehirlenme vakaları, klinik bulgular ve tedaviler hakkında bilgiler verilmeye çalışıldı.

2.Kedilerde Zehirlenmeler

Bazı ülkelerde piretroid kaynaklı zehirlenmelerin kedilerde en çok gözlenen zehirlenme tiplerinden biri olduğu ifade edilmiştir (Berny ve ark 2010, Caloni ve ark 2016, Bertero ve ark 2020). Kedilerde sentetik piretroidlerin, piretrinlerden daha zehirli olduğu (Berny ve ark 2010) ve Türkiye’de veteriner alanda kullanılan ürünlerin tamamının piretroid grubu olduğu ifade edilmiştir (Yazar 2018). Köpekler için kullanımı ruhsatlandırılmış piretroidlerin, kedilerde gözlenen ilk on zehirlenme nedenleri arasında olduğu bildirilmiştir (Merola ve Dunayer 2006). Özellikle altı haftadan küçük kedi yavrularında glukronidasyon eksikliği nedeni ile çok daha zehirli kabul edilirler (Woodward 2005). Ancak kedilerde gözlenen duyarlılığın sadece bu eksikle açıklanamayacağı da ifade edilmiştir (Anadon ve ark 2009).

Permetrinin kedilerdeki letal dermal dozu yaklaşık 100 mg/kg’dır ve kedilerde piretroid zehirlenmesine bağlı ölüm oranının yaklaşık %2.5-17 arasında olduğu bildirilmiştir (Bahevan ve Oguz 2019). Başka bir kaynakta ise permetrinin kedilerde zehirlenme nedenleri arasında ilk beşte bulunduğu ve ölüm oranının %10-40 arasında değiştiği ifade edilmiştir (Taylor 2016). Köpekler için damla ve banyo şeklinde satışa sunulan permetrin içeren ürünlere kedilerin kazara maruz kalması ile zehirlenmeler gözlenebilmektedir. Doğrudan temas dışında, bazı vakalarda permetrin spot-on ürünü uygulanan köpeklerle yakın temas (yakın uyuma veya tımar) sonrasında kedilerde permetrin zehirlenmesi gözlemlendiği rapor edilmiştir. Bazı vakalarda ise köpekler için üretilen ticari ürünün bir damlasına maruz kalan kedilerde zehirlenmeler gözlenebildiği bildirilmiştir. Klinik belirtiler genellikle ilk birkaç saat içinde ortaya çıkmaktadır, ancak bazen bir veya üç gün arasında ortaya çıkabileceği de bildirilmiştir. Zehirlenmelerde tüm vücutta gözlenen titremeler en yaygın belirtidir. Ayrıca nöbet, kaslarda seğirmeler, aşırı duyarlılık, ateş, hipersalivasyon, göz bebeklerinde büyüme, geçici körlük, kusma, ishal ve solunum güçlüğü gözlenebildiği ifade edilmektedir (Merola ve Dunayer 2006, Anadon ve ark 2009, Taylor 2016, Bates 2020).

Permetrinle zehirlenen 286 adet kedinin genelinde konvülsiyonlar, seğirme, titreme, kas fasikülasyonları, aşırı duyarlılık, ateş ve salya artışı gözlemlendiği, iyileşmelerin ilk birkaç gün içinde geliştiği, ancak bazı vakalarda 7 güne kadar uzadığı bildirilmiştir. Kedilerde %10.5 oranında ölüm gözlemlendiği ifade edilmiştir (Sutton ve ark 2007).

Permetrinle zehirlenen 42 adet kedide klinik olarak titreme, kas fasikülasyonları, seğirmeler, aşırı duyarlılık, nöbetler, ateş, salya artışı, ataksi, midriyazis ve geçici körlük geliştiği bildirilmiştir. Tedavide dermal kontaminasyonda yıkama ile birlikte metokarbamol dışında antikonvulzanlar ile destek tedaviler uygulandığı belirtilmiştir. Bir kedinin ötenazi

edilmek zorunda kaldığı ifade edilmiştir (Boland ve Angles 2010).

Permetrinle zehirlenen 20 kedide en fazla gözlenen klinik belirtilerin titremeler, kas fasikülasyonları, hipertermi ve nöbetler olduğu bildirilmiştir. Tedavide deterjanla yıkama, diazepam (0.5 mg/kg, IV veya rektal devamında 0.1–0.5 mg/kg/saat), propofol (4–6 mg/kg IV bolus devamında 0.1–0.5 mg/kg/saat), metokarbamol (55–200 mg/kg, TOD, PO, <günlük doz 330 mg/kg), kristalloid (IV) ve göz lubrikantı uygulandığı ifade edilmiştir. Ayrıca klinik durum değişikliği gözlem altında tutulmuştur. Tedaviler yapılmasına rağmen bir vakanın öldüğü bildirilmiştir (Dymond ve Swift 2008).

Piretroid ile zehirlenen 18 kedide salya artışı, nöbet, midriyazis, titremeler, hipotermi ve aşırı duyarlılık gözlemlendiği, 16 adet normal semptomatik tedavi uygulandığı, 2 adet intravenöz lipid emülsiyonu uygulandığı ve genel iyileşme süresinin birkaç gün olduğu bildirilmiştir (Amfim ve ark 2016).

Permetrinle zehirlenen iki kedi yıkandıktan sonra diazepam, propofol, pentobarbital ve sıvı tedavisi yanında %20’lik intravenöz lipid emülsiyon (2 mL/kg bolus uygulama sonrasında 4 mL/kg/saat) uygulandığı ifade edilmiştir. Bir kedide bir doz daha uygulamaya ihtiyaç duyulduğu, kedilerde zehirlenmelerde uygulanabileceği bildirilmiştir (Bruckner ve Schwedes 2012).

Permetrinle zehirlenen ve titremeler gözlenen iki kediyeye sabunla yıkama sonrası, oksijen, fenobarbital, diazepam, %25 mannitol, metokarbamol, ringer laktat uygulamaları yapıldığı ve birkaç gün sonra hastaların iyileştiği bildirilmiştir (Draper ve ark 2013).

Permetrinle temas tarzında zehirlenen bir kedide titreme, nöbet ve salya artışı gözlemlendiği bildirilmiştir. Tedavide kedinin şampuanla yıkandığı, oral alım ihtimaline karşı aktif kömür (%20, 20 mL), parenteral dengeli sıvı tedavisi, metokarbamol ve %20’lik intravenöz lipid emülsiyonu uygulandığı ve ertesi gün %20’lik intravenöz lipid emülsiyonu uygulamasının tekrar yapıldığı ve yaklaşık iki gün sonra hastanın iyileştiği ifade edilmiştir (DeGroot 2014).

Dermal yolla 71 mg/kg fenvalerata maruz kalan üç kediden ikisinin öldüğü ve birinin komaya girdiği bildirilmiştir. Klinik olarak nöbet, kas titremeleri ve salya artışı gözlemlendiği belirlenmiştir (Anadon ve ark 2009). Fenvalerat ve N,N-diethyl-m-toluamide (Deet) kombinasyonu zehirlenmesi şüpheli iki kedide 4-6 saat sonrasında titreme, nöbet, salya artışı, ataksi ve depresyon gözlemlendiği ve ikisinin de öldüğü bildirilmiştir (Dorman ve ark 1990). Fenotrin ve etofenproks gibi piretroidlerde kedilerde zehirlenmelere neden olabilmektedir (Merola ve Dunayer 2006).

3. Tedavi Seçenekleri

Zehirlenmeye karşı özel antidot bulunmamaktadır. Salya artışı kontrol etmek için atropin kullanımı düşünülse de merkezi sinir sistemi uyarısı ve taşikardik etkiler gösterebileceği unutulmamalıdır. Piretroidler suda çözünmediği için kedilerin tüylerinden etkenin temizlenmesi amacı ile sıvı el bulaşık deterjanı veya şampuanla yıkanabileceği bildirilmektedir (Anadon ve ark 2009). Yıkamada sıcak suyun vazodilatasyon neden olabileceği ve buna bağlı olarak zehirin emiliminin artma ihtimaline karşı ılık su kullanılması gerektiği tavsiye edilmektedir. Hipotermi ise zehrin etkisini artırabilmektedir. Ayrıca komtamine kıl bölgesi tıraş edilmelidir (Taylor 2016). Vitamin E'nin deriye lokal uygulamasının piretroidlerin neden olduğu deri reaksiyonlarını azalttığı belirlenmiştir (Anadon ve ark 2009). Tedavide kas gevşetici ve sakinleştiriciler kullanılabilir. İlk uygulama olarak titremelere karşı kas gevşetici metokarbamol (44-200 mg/kg, yavaş IV) kullanılabilir. Bu dozda günde üç defa uygulanabilir, ancak günlük doz 330 mg/kg dozu aşmamalıdır. Damar içi preparatların temin edilemediği durumlarda, tabletler ezilerek gastrik sonda ile mideye veya rektal yolla aynı dozda uygulanabilir. Metokarbamolun yeterli olmadığı durumda barbitüratlar, propofol (0.05-0.3 mg/kg/dakika) veya her ikisi birden kullanılabilir (Richardson 2000, Merola ve Dunayer 2006, Taylor 2016). Diazepam (0.25 mg/kg, IV), midazolam (0.3 mg/kg, IV-IM veya 0.002-0.005 mg/kg/dakika) (Taylor 2016) veya deksmedetomidin (1 mcg/kg, IV veya 10 mcg/kg, IM) kullanılacak diğer ilaçlardır. Permetrinle zehirlenen kedilerde metokarbamol bulunmadığı durumlarda özellikle erken dönemde deksmedetomidin kullanılabilirliği ifade edilmiştir (Ceccherini ve ark 2015). Bazı vakalarda paradoksik olarak benzodiazepin uygulamasının nörolojik belirtileri artırdığı bildirilmiştir (Siroka ve Svobodova 2013). Nöbetler gözlenmeye başladığında fenobarbital (2-4 mg/kg, bolus IV) iki saat ara günlük maksimum 20 mg/kg dozda kullanılabilir (Taylor 2016). Standart tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda %20'lik intravenöz lipid emülsiyonunun (Bahcivan ve Oguz 2019) olabildiğince erken kullanılması tavsiye edilmektedir (Bates 2020). Uygulamanın iyileşmeyi hızlandırdığı ve ölüm oranını düşürebileceği bildirilmiştir (Haworth ve Smart 2012, Kuo ve Odunayo 2013, Peacock ve ark 2015). Ancak kedilerde belirlenmiş net dozaj rejimi bulunmamaktadır. Kedilerde %20'lik intravenöz lipid emülsiyonu içeren preparatlardan 1.5 mL/kg (IV bolus) uygulaması önerilir. Devamında ise 0.25 mL/kg/dakika dozunda 0.5-1 saat aralıklarla klinik semptomlar gözlemlendiğinde kullanılabilirliği bildirilmiştir. Farklı bir dozaj rejimi olarak 1.5 mL/kg (IV bolus) dozunda 4-6 saat aralıklarla 24 saat boyunca kullanılabilirliği ifade edilmiştir. Bir diğer alternatif dozaj rejimi olarak 2.25 mL/kg (bolus IV) dozunda uygulama sonrasında 6.5 saat süresince 0.025 mL/kg/dakika dozunda kullanılabilirliği bildirilmiştir (Taylor 2016). İntravenöz lipid emülsiyonu uygulaması sonrasında nadiren bazı vakalarda yan etki olarak korneal lipidosis gelişebileceği bildirilmiştir. Ancak bu yan etkinin tedaviye gerek kalmadan birkaç günde (3-7)

düzelebileceği ifade edilmiştir (Seitz ve Burkitt-Creedon 2016, Yuh ve Keir 2018). Miyoglobüri gelişme ihtimaline karşı sıvı tedavisi önerilmektedir (Merola ve Dunayer 2006). Hastalar sakin, sessiz ve uyanıklardan uzak bir ortamda tutulmalıdır. Her türlü stimulasyona dikkat edilmelidir. Gelişen aşırı salya alınmalı, gerekirse oksijen uygulaması ve entübasyon yapılmalıdır (Taylor 2016).

Piretroidler uçucu olmadığı için genellikle inhalasyonla zehirlenme gözlenmez. Kedilerde bir saatten erken oral alımlarda kusturucu olarak ksilazin (0.2 mg/kg, IV veya 0.5-1 mg/kg, IM) uygulanabilir. Ancak hayvanda ciddi depresyon gelişmişse veya yutma refleksi tamamen kaybolmuşsa uygulanmamalıdır. Oral alımdan sonraki ilk 3-4 saat içinde aktif kömürle (2 g/kg) birlikte diyaretikler (%10 magnezyum sülfat solüsyon, 0.5 g/kg, PO veya %70 sorbitol, 3 mL/kg) uygulanabilir (Anadon ve ark 2009). Benzer şekilde insanlarda oral maruziyetlerde oral aktif kömür, antihistaminik, vitamin E ve çirpınmalara karşı benzodiazepinler önerilmiştir (Ozkaya ve ark 2013).

4. Sonuç ve Öneriler

Kedilerde piretroid zehirlenmeleri güncelliğini korumaktadır ve sıklıkla kazara gelişmektedir. Zehirlenmelerde ise doğrudan bilinen bir antidotu bulunmamaktadır. Temasla gelişen zehirlenmelerde kılların tıraş edilmesi ve ılık deterjanlı veya şampuanlı su ile yıkama ilk yapılacak işlemdir. Çevresel uyanıklardan uzak tutulmalıdır. Gelişen titreme ve nöbetlere karşı kas gevşeticiler, antiepileptikler veya anestezipler (metokarbamol, propofol, diazepam, midazolam, deksmedetomidin, fenobarbital) kullanılabilir. Burada seçimi yapılacak ilaç veya ilaç kombinasyonları ve dozaj rejimleri vakanın durumuna göre veteriner hekimce yapılmalıdır. Son yıllarda ise %20'lik intravenöz lipid emülsiyonu içeren preparatların uygulamasının faydalı etkileri bildirilmiştir. Oral alımlarda ise genel destek tedavinin yanında aktif kömür ve laksatif uygulaması yapılabilir. Gelişen duruma göre oksijen ve ringer laktat uygulaması da düşünülmelidir. Yapılan destek tedavilere rağmen ölüm oranı yine de yüksek düzeylerde kalabilmektedir. Hayvan sahiplerinin bilgilendirilmesi zehirlenme oranını düşürebilir.

Kaynaklar

- Amfim A, Simion VE, Parvu M, 2016. Epidemiological and therapeutic approaches in cats pyrethroids poisoning. *Lucrari Stiintifice Medicina Veterinara*, 49:11-16.
- Anadon A, Martinez-Larranaga MR, Martinez MA, 2009. Use and abuse of pyrethrin and synthetic pyrethroids in veterinary medicine. *Vet J*, 182:7-20.
- Bahcivan E, Oguz H, 2019. Intravenous lipid emulsion treatment in poisoning. *Dicle Univ Vet Fak Derg*, 12(1):70-77.
- Balcioglu IC, Kurt O, Ozbilgin A, 2004. Antiparasitic drugs. *ANKEM Derg*, 18(4):237-244.
- Bates N, 2020. Poisons affecting the neurological system. *Vet Nurse*, 11:116-125.
- Berny P, Caloni F, Croubels S, Sachana M, Vandebroucke V, Davanzo F, Guitart R, 2010. Animal poisoning in Europe. Part 2: Companion animals. *Vet J*, 183:255-259.

- Bertero A, Fossati P, Caloni F, 2020. Indoor poisoning of companion animals by chemicals. *Sci Total Environ*, 733:139366.
- Boland LA, Angles JM, 2010. Feline permethrin toxicity: retrospective study of 42 cases. *J Feline Med Surg*, 12:61-71.
- Bruckner M, Schwedes CS, 2012. Successful treatment of permethrin toxicosis in two cats with an intravenous lipid administration. *Tierärztliche Praxis Kleintiere*, 2:129-134.
- Caloni F, Cortinovis C, Rivolta M, Davanzo F, 2016. Suspected poisoning of domestic animals by pesticides. *Sci Total Environ*, 539:331-336.
- Ceccherini G, Perondi F, Lippi I, Grazia G, Marchetti V, 2015. Intravenous lipid emulsion and dexmedetomidine for treatment of feline permethrin intoxication: A report from 4 cases. *Open Vet J*, 5(2):113-121.
- Das YK, Aksoy A, 2016. Pesticides. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Pharmacol Toxicol-Special Topics*, 2(2):1-17.
- DeGroot WD, 2014. Intravenous lipid emulsion for treating permethrin toxicosis in a cat. *Can Vet J*, 55:1253-1254.
- Dorman DC, Buck WB, Trammel HL, Jones RD, Beasley VR, 1990. Fenvalerate/N,N-diethyl-m-toluamide (Deet) toxicosis in two cats (abstract). *JAVMA*, 196(1):100-102.
- Draper WE, Bolfer L, Cottam E, McMichael M, Schubert T, 2013. Methocarbamol CRI for symptomatic treatment of pyrethroid intoxication: A report of three cases. *J Am Anim Hosp Assoc*, 49(5):325-328.
- Dymond NI, Swift IM, 2008. Permethrin toxicity in cats: A retrospective study of 20 cases. *Aust Vet J*, 86:219-222.
- Haworth MD, Smart L, 2012. Use of intravenous lipid therapy in three cases of feline permethrin toxicosis. *J Vet Emerg Crit Care*, 22(6):697-702.
- Kuo K, Odunayo A, 2013. Adjunctive therapy with intravenous lipid emulsion and methocarbamol for permethrin toxicity in 2 cats. *J Vet Emerg Crit Care*, 23(4):436-441.
- Merola V, Dunayer E, 2006. The 10 most common toxicosis in cats. *Vet Med*, 6:339-342.
- Ozkaya G, Celiker A, Kocer-Giray B, 2013. Evaluation of insecticide poisoning and the cases in Turkey. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 70(2):75-102.
- Peacock RE, Hosgood G, Swindells KL, Smart L, 2015. A randomized, controlled clinical trial of intravenous lipid emulsion as an adjunctive treatment for permethrin toxicosis in cats. *J Vet Emerg Crit Care*, 25(5):597-605.
- Richardson JA, 2000. Permethrin spot-on toxicoses in cats. *J Vet Emerg Crit Care*, 10:103-106.
- Seitz MA, Burkitt-Creedon JM, 2016. Persistent gross lipemia and suspected corneal lipidosis following intravenous lipid therapy in a cat with permethrin toxicosis. *J Vet Emerg Crit Care*, 26(6):804-808.
- Siroka Z, Svobodova Z, 2013. The toxicity and adverse effects of selected drugs in animals – overview. *Polish J Vet Sci*, 16:181-191.
- Sutton NM, Bates N, Campbell A, 2007. Clinical effects and outcome of feline permethrin spot-on poisonings reported to the Veterinary Poisons Information Service (VPIS), London. *J Feline Med Surg*, 9:335-339.
- Taylor S, 2016. Why are cats still dying from permethrin toxicity? *Vet Times*, August:1-7.
- Woodward KN, 2005. Veterinary pharmacovigilance. Part 2. Veterinary pharmacovigilance in practice – the operation of a spontaneous reporting scheme in a European Union country – the UK, and schemes in other countries. *J Vet Pharmacol Therap*, 28:149-170.
- Yazar E, 2018. Veteriner İlaç ve Aşı A'dan Z'ye. Nobel tıp kitapevi, İstanbul, Türkiye.
- Yazar E, 2019. Kemoterapötikler, in: Veteriner İlaç Rehberi ve Tedavi El Kitabı, Ed: Yazar E, Nobel tıp kitapevi, İstanbul, Türkiye.
- Yuh EL, Keir I, 2018. Hypertriglyceridemia and transient corneal lipidosis in a cat following intravenous lipid therapy for permethrin toxicosis. *Can Vet J*, 59:155-158.