

SOLUNUM GÜÇLÜĞÜ İLE SEYREDEN BUZAĞI PNEUMONİLERİNİN TEDAVİSİNDE CLENBUTEROL'ÜN ETKİSİ

Zeki YILMAZ*

Hasan BATMAZ**

Engin KENNERMAN***

ÖZET

Bu araştırmada solunum güçlüğü (dispne) ile seyreden 2-3 aylık, 20 bronkopnömoni buzağında clenbuterolün kısa süreli etkileri klinik düzeyde değerlendirildi. Bu amaçla her bir buzağıya 0.8µg/kg dozunda, intravenöz yolla clenbuterol uygulandı. Uygulama sonrası 5., 10., 15., 20., 25. ve 30. dakikalarda klinik muayeneler tekrarlandı ve solunum güçlüğündeki değişiklikler kaydedildi. Kalp frekansı ve solunum sayısının clenbuterolün etkisiyle kontrol değerlerine göre azaldığı ($p<0.05$); buna paralel olarak klinik hastalık skorlarında da zamanlar arasında istatistiki düzeyde azalma ($p<0.05$) olduğu saptandı. Birer olguda 5. ve 25. dakikalarda, beş olguda 10. dakikada, üç olguda da 15. dakikada dispne halinin ortadan kalktığı, 10 olguda ise gürültülü solunumun şiddetinin azalmasıyla birlikte dispnenin devam ettiği belirlendi. Gözlem periyodu sonrasında buzağılara antibiyotik, sıvı tedavisi ve anti-inflamatuvar ilaçlar uygulandı. Buzağılardan ikisi gözlem periyodununun 30. dakikasında, biri de 12. saat içinde öldü.

Bu araştırma ile clenbuterolün dispne ile seyreden buzağı pnömonilerinin acil tedavisinde dispnenin ortadan kaldırılabilmesi amacıyla kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Clenbuterol, Pnömoni, Solunum Güçlüğü, Buzağı

SUMMARY

Effect of clenbuterol in the treatment of pneumonic calves with dyspnea

In this study, early effects of clenbuterol were clinically evaluated in 20 pneumonic calves, aged from 2-3 month, with dyspnea. For this purpose,

* Dr.: U.Ü. Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

** Prof. Dr.: U.Ü. Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

*** Yard. Doç. Dr.: U.Ü. Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

clenbuterol was given at the dose of 0.8µg/kg intravenously for each affected calf. Clinical examinations were done and changes of dyspnea status were noted at the 5th, 10th, 15th, 20th, 25th and 30th minutes after the administration of clenbuterol. It was observed that heart and respiratory rate were reduced as compared to the control values ($p<0.05$); additionally, the clinical index scores were significantly decreased as well ($p<0.05$). It was determined that dyspnea status were disappeared at the 5th and 25th minutes in two calves, at the 10th minute in five calves, at the 15th minute in three calves; dyspnea was lasted although the severity of wheezy respiration was decreased in the rest of calves. After monitoring period, antibiotics, fluids and anti-inflammatory drugs were given to each calf with dyspnea. Two of them died at the 30th minutes of monitoring period, one of them died within 12th hour.

It was concluded that clenbuterol might be used to treat the pneumonic calves with dyspnea.

Key Words: Clenbuterol, Pneumonia, Dyspnea, Calves

GİRİŞ

Pneumoni buzağılarda gözlenen yaygın problemlerden biridir¹. Hastalığın gelişiminde yaş ve immunité gibi bireysel özelliklerin yanısıra management ve çevresel faktörler de etkili bulunmuştur^{2,3}. Stres faktörlerinin etkisinde kalan buzağılarda parainfluenza-3, bovine respiratorik sinsityal virus (BRSV) ve bovine viral diare virusu gibi viral etkenler, solunum sisteminin lokal savunma sistemlerini baskılayarak bu sistemle ilgili problemlerin başlamasına ve daha sonra sekonder bakteriyel enfeksiyonların gelişimine zemin hazırlamaktadırlar^{3,4}. Bakteriyel toksinlerin alveolar makrofajları etkilemesiyle histamin, asetilkolin ve prostaglandin gibi bronkokonstriksiyona yol açan yangısal mediatörler açığa çıkmaktadır². Bu mediatörlerin akciğer kapillarlarının permeablitesini artırdığı ve alveollerin yangısal eksudatla dolmasına neden olduğu belirlenmiştir⁵.

Akciğerlerde şekillenen yangı ve artan solunum yolları salgıları buzağılarda klinik olarak depresyon, ateş, göz yaşı, burun akıntısı, taşipne ile patolojik akciğer seslerine, şiddetli seyreden olgularda da değişen derecelerde solunum güçlüğüne (dispne) yol açmaktadırlar^{1,6}. Dispnenin belirgin olduğu hayvanlarda bu bulgularla birlikte baş ve boyun ileriye doğru uzatılmış, ağız açık, kostal ve abdominal solunum hareketlerinde artma, dirseklerin vücuttan uzaklaşması ve mukozalarda siyanoz dikkati çekmektedir^{5,7,8}.

Yangısal mediatörlerin etkisi ile oluşan bronkokonstriksiyonun giderilmesi ve normal oksijen transferine olanak sağlanabilmesi için anti-prostaglandin etki gösteren steroidal ve non-steroidal anti-inflamatuarlar, fosfolipaz inhibisyonu yapan metilksantinler veya β -reseptör etki gösteren sempatomimetikler kullanılmaktadır^{2,5,9,10}. β_2 sempatomimetik aktivitesiyle bronş düz kaslarını gevşeten^{1,11,12} ve uzun süreli bronkodilatasyon sağlayan clenbuterol'ün⁶ yangısal reaksiyonla birlikte dispne şekillenmesinde rolü olan PGF₂-alfa'yı da inhibe ettiği belirlenmiştir^{2,9,13}. Clenbuterolün sığırlarda 0.8µg/kg dozunda ve intravenöz yolla kullanılması önerilmektedir^{2,12}.

Bu çalışmayla şiddetli solunum güçlüğü ile seyreden ve acil müdahale gerektiren buzağı pnömonilerinin tedavisinde clenbuterolün kısa süreli etkilerinin klinik düzeyde gözlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu araştırmanın materyalini U.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Kliniği'ne getirilen 2-3 aylık, şiddetli solunum güçlüğü olan 20 adet bronchopneumonili buzağı oluşturdu.

Klinik ve hematolojik muayene temelinde tanı konulmasını takiben solunum güçlüğü olan her bir buzağıya clenbuterol (Ventipulmin®-Boehringer) 0.8µg/kg dozunda, intravenöz yolla uygulandı. Klinik muayenelerde beden sıcaklığı, solunum sayısı, kalp frekansı, konjuktif mukozaların rengi, eksternal lenf yumruları, akciğer auskültasyonu ve tracheal palpasyon muayenesi yapıldı. Hayvanların duruşları, dispne hali, göz yaşı ve burun akıntıları gözlemlendi. Hastalığın tanısını desteklemek amacıyla yapılan hematolojik muayenelerde total lökosit sayısı, nötrofil oranı ve hematokrit değerleri tespit edildi. Clenbuterol uygulamasını takiben 5. dak., 10. dak., 15. dak., 20. dak., 25. dak. ve 30. dakikalarda kalp frekansı ve solunum sayıları alınırken, dispne halindeki değişiklikler not edildi. Buzağılara 30 dakikalık gözlem periyodu sonrasında geniş spektrumlu antibiyotikler, anti-inflamatuar ilaçlar ve sıvı uygulandı.

Zamanlar (0-30 dk.) arasındaki klinik değişiklikleri değerlendirebilmek amacıyla skorlandırma¹⁴ yapıldı (Tablo I). Tespit edilen değer 79 (skorların toplamına)'a bölünerek hastanın skoru elde edildi. Hastalık skorları, kalp ve solunum sayılarındaki değişiklikler tek yönlü varyans analizi ile incelendi¹⁴.

Tablo: I
Klinik Parametrelere Göre Skorlandırma

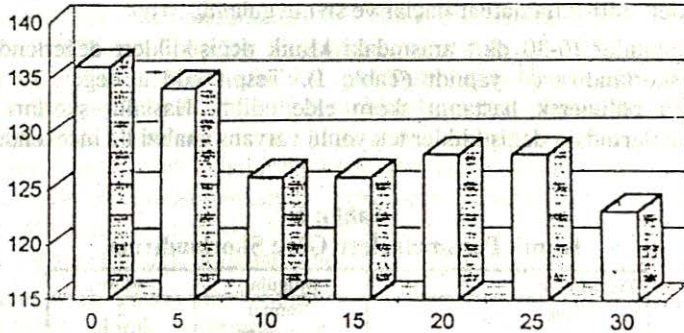
Parametre	Bulgular	Skor
• Duruş	Normal	2
	Depresyon	4
	Şok	8
• İştah	Normal	2
	Azalmış	4
	İştahsız	8
• Temperatur (C°)	<39.5	4
	39.5-40.5	8
	>40.5	12
• Solunum Sayısı (dak.)	<35	3
	35-50	6
	>50	9
• Solunum Tipi	Normal	1
	Dispne	2
• Öksürük	(-)	1
	(+)	2
• Burun Akıntısı	(-)	1
	(+)	2
• Toplam Skor		79

BULGULAR

Hastalığın tanısı amacıyla yapılan klinik muayenelerde beden sıcaklığında artma (40.8°C), konjunktivalarda değişen derecelerde hiperemi ve siyanoz, bazı olgularda prescapular lenf yumrularında büyüme, kalp frekansı ve solunum sayısında artma, tracheal palpasyonla başlatılan ya da spontan oluşan öksürük, sero-müközden muko-purulente değişen burun akıntısı ve akciğer auskültasyonunda özellikle ora-ventral bölgelerde patolojik akciğer sesleri saptandı. Hayvanlarda dispne halinin belirtileri olarak ağzın sürekli açık kaldığı, dilin dışarıda olduğu, articulatio cubiti'lerin vücuttan uzaklaştığı, baş ve boyunun ileriye doğru uzatıldığı, gürültülü solunumla birlikte sırtın hafif düzeyde kamburlaştırıldığı gözlemlendi.

Hematolojik muayenelerde total lökosit sayısının üç olguda azaldığı ($3600-4000/\text{mm}^3$) 12 olguda aittiği ($13000-17800/\text{mm}^3$), beş olguda ise normal sınırlarda kaldığı ($8700-10500/\text{mm}^3$), nötrofil oranının 14 olguda arttığı (% 47-82), altı olguda normal değerler içinde olduğu (% 30-40); hematokrit değerinin ise iki olguda yükseldiği (% 45), diğerlerinde normal sınırlarda kaldığı (% 26-40) tespit edildi.

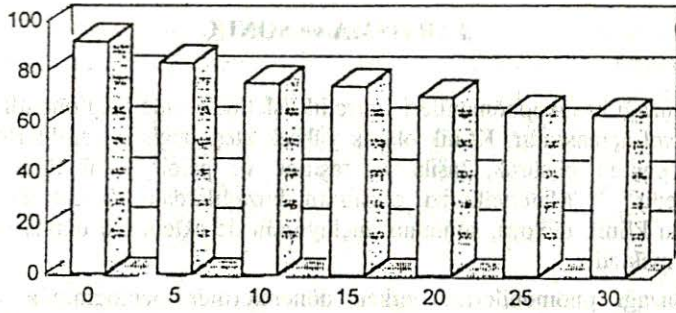
Kalp frekansındaki değişiklikler (Grafik-I) istatistiki düzeyde olmamakla birlikte solunum sayısındaki azalmaya paralellik gösterdi.



Grafik: 1
Kalp Frekansı/dak.

Solunum sayısı (Grafik-II) clenbuterol uygulandıktan sonra 30 dak. süresince istatistiki düzeyde sürekli azalma gösterdi ($p < 0.01$) (Tablo II). Solunum sayısı kontrol değerlere göre 5. dakikada istatistiki olmayan düzeyde, 10. ve 15. dakikalarda $p < 0.01$ düzeyinde, 20. ve 25. dakikalarda ise $p < 0.001$ düzeyinde azaldı.

Clenbuterol uygulandıktan sonra 30 dakikalık sürekli gözlem periyodunda birer olguda 5. ve 25. dakikalarda, beş olguda 10. dakikada, üç olguda 15. dakikada dispne halinin ortadan kalktığı, solunum sayısının azalmakla birlikte derinleştiği, 10 olguda da gürültülü solunumun kısmen azalmasından başka bir değişiklik olmadığı belirlendi.



Grafik: 2

Solunum Sayısı/dak.

Kalp frekansı ve solunum sayısındaki iyileşmeye paralel olarak klinik hastalık skorlarında da azalma yönünde değişiklikler tespit edildi (Grafik-III). Kontrol değer ile 10. dak ($p < 0.01$), 15., 20., 25. ve 30. dakika değerleri arasında ($p < 0.001$); 5.dak. ile 20., 25.dak. ($p < 0.05$) ve 30. dak. değerleri arasında ($p < 0.01$) istatistiki düzeyde azalma saptandı (Tablo II).

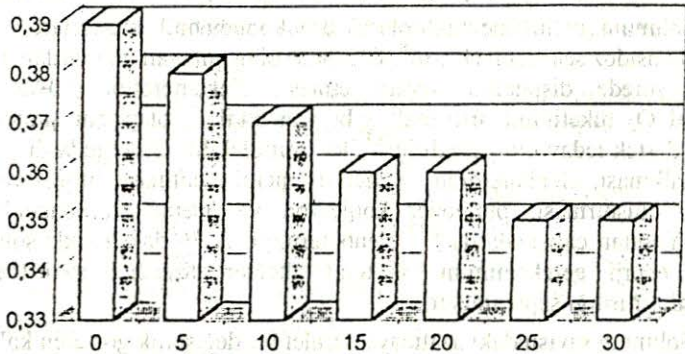
Tablo: II

**Kalp Frekansı, Solunum Sayısı ve Hastalık Skorlarının
Zamana Göre Değerlendirilmesi**

Parametreler	0.dak.	5.dak.	10.dak.	15.dak.	20.dak.	25.dak.	30.dak.
Kalp Frekansı	137.5 ± 7.5	134 ± 3.9	127.5 ± 3.5	125.6 ± 4.2	127.7 ± 3.9	127.7 ± 4.2	123.3 ± 3.9
Solunum Sayısı	91.7 ± 5.6 ^a	84.1 ± 6.8 ^c	75.6 ± 5.6 ^{bc}	74.6 ± 5.3 ^{bc}	70.5 ± 5.0 ^b	65.1 ± 4.3 ^b	64.3 ± 3.5 ^b
Hastalık Skoru	0.39 ± 0.0 ^a	0.38 ± 0.0 ^c	0.37 ± 0 ^{bc}	0.36 ± 0 ^{bc}	0.36 ± 0 ^{bd}	0.35 ± 0.0 ^{bd}	0.35 ± 0.3 ^d

* $p < 0.05$ a,b,c,d: Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark önemli bulunmuştur

Clenbuterol tedavisinin antibiyotik ve sıvı uygulamasıyla kombine edilmesine rağmen, iki buzağı tedavi aşamasının 30. dakikasında, bir buzağı da 12. saatte öldü.



Grafik: 3

Hastalık Skorları

TARTIŞMA ve SONUÇ

Buzağı bronkopnömonileri sığırcılık işletmelerinde hâlâ önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Klinik olarak yüksek ateş, değişen karakterlerde burun akıntısı, spontan öksürük, taşikardi, taşipne ve patolojik akciğer sesleri ile karakterizedir^{1,6,8}. Materyalimizi oluşturan buzağılardaki bulgularla paralellik gösteren bu klinik tabloya, solunum güçlüğünün de eklenmesi olayların şiddetini ortaya koymaktadır.

Buzağı pnömonilerinin erken dönemlerinde hemogramda nötropenik lökopeni, gecikmiş olgularda bakteriyel komplikasyonlar şekillendiğinde de nötrofilik lökositöz şekillenmektedir^{7,15}. Araştırmamızda lökopeni ile seyreden olgularda virusların, nötrofilik lökositözla seyreden olgularda da bakterilerin daha aktif olduğu düşünüldü. Bununla birlikte ölen üç olgudan ikisinde saptadığımız lökopeni, şiddetli bakteriyemilerde açığa çıkan endotoksinlerden¹⁵ ileri gelebilir. Biri ölen olmak üzere iki olguda dehidrasyona bağlı olarak hematokrit değerinde yükselme tespit edilmiştir.

Solunum güçlüğü ile seyreden buzağı pnömonilerinin tedavisinde bronkodilatör ilaçlar kullanılmaktadır¹¹. Clenbuterol β_2 adrenoreseptör aktivitesi ile bronş ve bronşiol düz kaslarında oluşturduğu uzun süreli (6-8 saat) bronkodilatasyondan dolayı tercih edilen sempatomimetik bir ilaçtır^{6,9,10,12}. Yapılan çalışmalarla^{2,11} clenbuterolün bronkokonstriksiyona yol açan PGF₂-alfa'yı inhibe ederek bronkodilatasyona yol açtığı belirtilmiştir. Araştırmamızda solunum sayısının clenbuterol uygulandıktan sonra 30 dakikalık gözlem periyodunda sürekli azalması, enjeksiyondan bir kaç dakika sonra başlayan bronkodilatasyondan dolayı ventilasyon volümü ve tidal volümün artırılmasına^{1,6,11,12} bağlanmıştır. Solunum sayısının bu düzenli azalmaya rağmen, 30 dak. sonunda hâlâ yüksek olması, olayların şiddetiyle ilgilidir. Nuyten ve ark.¹¹ bu durumun tidal volüm azalmasına yol açan solunum yolu ve akciğerlerdeki yangısal odaklardan ileri geldiğini belirtmişlerdir. Clenbuterolün solunum yolları salgılarını % 200 oranında arttırdığı bildirilmesine rağmen^{9,12}, 30 dakikalık sürede inspenksiyon ile buzağuların nazal akıntılarında bir değişiklik saptanamadı. Bu bulgu Turgut ve Sasse¹⁶'nin atlarda yaptıkları çalışmada clenbuterol verildikten 30 ve 60 dakika sonra mukus sekresyonunda önemli bir artış tespit edememeleri ile paralellik göstermiştir.

Solunum güçlüğüne bağlı olarak bronkopnömoni buzağılarda hipoksi ve respiratorik asidoz şekillenmektedir⁸. Clenbuterol uygulanan olgulardan 10'unda 30 dakikalık sürede dispnenin devam etmesi, clenbuterolün pO₂'de azalma⁶, myokardial O₂ tüketimini artırma¹³ gibi yan etkileri, olayların şiddeti ve bazı olgularda destek tedavinin gerekliliği^{2,3} ile ilgili olabilir. On olguda dispne halinin ortadan kalkması, clenbuterolün akciğer direncini azaltması, bronş-bronşiollerde dilatasyon oluşturması, pulmoner konjesyon ve ödemi azaltmasından^{2,6} ileri gelebilir. Yapılan çalışmalarda^{1,2,12} clenbuterolün ilk 30 dak. içinde solunum için harcanan enerji gereksinimini ve total akciğer direncini azaltırken, bronş esnekliğini arttırdığı saptanmıştır.

Solunum sayısındaki azalmaya paralel bir değişiklik gösteren kalp frekansı değerlerindeki azalma, hipoksinin azalması, ventilasyon-perfüzyon oranının

dengelemesi ve bazı olgularda da dispnenin giderilmesi ile respiratorik asidozun kompenzasyonundaki başarıdan⁶ ileri gelebilir. Clenbuterolün taşikardi yapıcı etkileri⁹ bu araştırmada saptanamamıştır. Behrens¹⁷ clenbuterol uygulaması ile klinik bulgularda hızlı bir düzelme, özellikle şiddetli dispne ve öksürükte azalma saptamış; clenbuterol sayesinde diğer uygulamalara göre daha ekonomik bir tedavi elde edildiği sonucuna varmıştır. Muylle ve Picavet³ bronkopnömoni buzağılarda clenbuterolün akciğer fonksiyonları için değerlendirilen parametrelere (akciğer direnci, inspirasyon-ekspirasyon akımı, pO₂...) göre etkili olduğunu ve şiddetli dispneyi ortadan kaldırdığını tespit etmişlerdir. Araştırmamızda klinik hastalık skorlarının kontrol değerlere göre 10. dakikadan itibaren azalma (p<0.05) eğiliminde olması öncelikle solunum sayısı, öksürük ve dispnedeki azalmadan ileri gelmiştir. Verhoeff ve ark.⁶ ise BRSV'la enfekte buzağılarda clenbuterolün beden sıcaklığı ve solunum sayısında bir değişiklik yapmadığını tespit etmişlerdir.

Yirmi adet dispneli buzağıdan tedaviye rağmen üçünün ölmesi dispne hali ile seyreden olgularda mortalitenin yüksek olduğunu göstermektedir. Sonuç alınamayan bu üç olguda clenbuterolün etkisiz kalması; şiddetli olgularda solunum yollarında bulunan β_2 adrenoresöptörlerin sayıca azalması ve dışarıdan verilen semptomimetiklere yanıt alınamamasından¹¹ ileri gelebilir.

Sonuç olarak bu araştırma ile clenbuterolün dispne ile seyreden buzağı pnömonilerinin acil tedavisinde, dispnenin ortadan kaldırılabilmesi amacıyla kullanılabileceği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. HAJER, R.: The effects of clenbuterol hydrochloride on the pulmonary function of calves with subacute and chronic bronchopneumonia, Vet. Rec., 123, 370-372 (1988).
2. NUYTEN, J., MUYLLE, E., OYAERT, W., VAN DEN HANDE, C.: The effects of clenbuterol on lung function parameters in calves suffering from bronchopneumonia, Vet. Res. Communi., 10, 6, 463-471 (1986).
3. MUYLLE, E., PICAVET, T.: Vergleichende untersuchungen zur wirkung von ventipulmin und einer ventipulmin + TMS/S kombination auf die lungen funktion bronchopneumonisch erkrankter kölber, Tierarztl. Umschau, 44, 212-214 (1989).
4. OGUNBIYI, P.O.: Effects of clenbuterol infections in guinea pigs and calf pulmonary homeostasis: Implications for therapy, Dissertation-Abstracts-International-B, 47, 9, 3719 (1987).
5. LEES, P., MAY, S.A.: Bovine Practice Diseases and Husbandry of Cattle, Ed. A.H. ANDREWS, Blackwell Scien. Pub., London, 843-846 (1992).
6. VERHOEFF, J., HAJER, R., VAN DEN INGH, T.S.G.A.M., DORRESTEIN, J.: Clenbuterol hydrochloride in calves with a naturel bovine respiratory syncytial virus infection, Vet. Rec., 119, 105-107 (1986).
7. BLOOD, D.C., RADOSTITS, O.M.: Veterinary Medicine, 7th edit., Bailliere Tindal, Philadelphia, 353-363 (1989).

8. WILSON, W.D., LOFTSTEDT, J.: Alteration in respiratory function, In "Large Animal Internal Medicine" Ed. B.P. SMITH, Mosby Comp., Philadelphia, 70-80 (1990).
9. BARRAGRY, T.B.: Veterinary Drug Therapy, Lea and Febiger, Philadelphia, 121 (1994).
10. BRANDER, G.C., PUGH, D.M., BYWATER, R.J., JENKINS, W.L.: Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics, 5th ed., Bailliera Tindall, London, 119-203 (1991).
11. NUYTEN, J., MUYLLE, E., OYAERT, W., VAN DEN HENDE, C.: The influence of clenbuterol on prostaglandin F₂-alfa-induced dyspnea in calves, Vet. Res. Com., 10, 6, 453-461 (1986).
12. NAZZAL, C.A.: The clinical pharmacology of clenbuterol, Southwestern-Veterinarian, 36, 2, 121-125 (1985).
13. FRASER, C.M.: Bronchodilator agents. In "The Merck Veterinary Manual". 7th Ed., Merck Comp., Inch., 1405-1406 (1991).
14. BALMER, T.V., WILLIAMS, P., SELMAN, I.E.: Clinical efficacy of carprofen as adjunctive therapy in calf pneumonia, XIX World Buiatrics Cong., Vol. I, Edinburg, 61-64 (1996).
15. BENJAMIN, M.M.: Outline of Veterinary Clinical Pathology, 3th Ed., The Iowa State University Press, Iowa (1978).
16. TURGUT, K., SASSE, H.H.L.: Influence of clenbuterol on mucociliary transport in healthy horses and horses with chronic obstructive pulmonary disease, Vet. Rec., 125, 526-530 (1989).
17. BEHRENS, Von H.J.: Ventipulmin®-Granulat bei der Behandlung der Rindergrippe, Tierarztl. Umschau, 38, 628-632 (1983).

Yazının Geliş Tarihi: 27.10.1998