

مقایسه تأثیر اریترومايسين و آیورمکتین بر تخلیه شیردان در گوساله‌ها

• ابراهیم بنی حسن

گروه علوم درمانگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران-ایران (نویسنده مسئول)

• غلامرضا افشاری

گروه علوم درمانگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران-ایران

• محمد نوری

گروه علوم درمانگاهی دانشگاه اهواز، اهواز-ایران

• پیتر دکانستسبل

دپارتمان علوم درمانگاهی دانشگاه پوردو، ایندیانا-آمریکا

• محمد رضا مخبر دزفولی

گروه علوم درمانگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران-ایران

تاریخ دریافت: دی‌ماه ۱۳۸۶ تاریخ پذیرش: فروردین‌ماه ۱۳۸۷

تلفن تماس نویسنده مسئول: ۰۹۱۲۳۸۴۲۷۶۹

Email: ebibani@yahoo.com

چکیده

موتیلیدی‌ها به خصوص اریترومايسين توان بالایی در القای تخلیه شیردان دارند. هدف از این مطالعه مقایسه سرعت تخلیه شیردان در گوساله‌هایی بود که اریترومايسين یا آیورمکتین دیگر عضو گروه ماکرولیدی‌ها را دریافت کرده بودند. شش گوساله نر که ۱۲ ساعت گرسنه نگاه داشته شده بودند یکی از درمان‌های زیر را دریافت کردند ۱- گروه شاهد: ۲ میلی لیتر کلوروسدیم ۰/۹ درصد در عضله گردن؛ ۲- گروه آزمایش ۱: در این گروه ۲۰۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم آیورمکتین داخل وریدی؛ ۳- گروه آزمایش ۲: در این گروه ۸/۸ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم اریترومايسين در عضله گردن پس از ۳۰ دقیقه هر گوساله ۲ لیتر شیر (حاوی استامینوفن به میزان ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) دریافت نمود. حداکثر غلظت پلاسمایی مشاهده شده (Cmax واقعی) و زمان رسیدن به این غلظت حداکثر (Tmax واقعی) از نمودار غلظت پلاسمایی استامینوفن و گلوکز بدست آمدند. رگرسیون غیر خطی برای مدل سازی رابطه غلظت-زمان و محاسبه Cmax مدل و Tmax مدل مورد استفاده قرار گرفت. حد اکثر غلظت پلاسمایی و زمان رسیدن به حد اکثر غلظت پلاسمایی از نمودار غلظت پلاسمایی استامینوفن و گلوکز استخراج گردید و سرعت تخلیه شیردان بدین روش تخمین زده شد. از تست آماری Repeated-measures ANOVA و نرم افزار آماری SPSS14.0 برای آنالیز نتایج بهره جسته شد. نتایج نشان داد تجویز آیورمکتین نیز نظیر اریترومايسين ولی اندکی کمتر از آن می تواند موجب افزایش سرعت تخلیه شیردان گردد. هم چنین سرعت افزایش گلوکز پلاسمای متعاقب تجویز آیورمکتین بسیار مشابه اریترومايسين و قابل مقایسه با آن می باشد. یافته دیگر این تحقیق آن است که آیورمکتین بر خلاف سایر ماکرولیدی‌ها علیرغم نداشتن گروه دی متیل آمینو بر حرکات گوارشی موثر واقع گردیده است و شاید گواه این باشد که آیورمکتین با روشی غیر از تأثیر بر گیرنده های موتیلیتی یا بدون واسطه گروه دی متیل آمینو اعمال اثر می نماید.

کلمات کلیدی: آیورمکتین، موتیلید، اریترومايسين، گوساله، شیردان، معده

Veterinary Journal (Pajouhesh & Sazandegi) No 82 pp: 56-61

A comparison on the effects of erythromycin and ivermectin on abomasal emptying in calves

By: Bani Hassan E, Tehran University (Corresponding Author, Tel: +989123842769) Afshari G, Tehran University Nouri M, Ahwaz University Constable P, Pardo University. USA Mokhber Dezfouli M., Tehran University

A comparative study on the effect of erythromycin and ivermectin on abomasal emptying in Holstein-Friesian calves. Motilides namely erythromycin have a great ability to increase abomasal emptying rate. The aim of this study was to evaluate the abomasal emptying rate in calves receiving either erythromycin or ivermectin. Five male Holstein-Friesian calves were given each of the following 4 treatments in random order: Control, 2 mL of 0.9% NaCl IM; erythromycin, 8.8 mg/kg IM; ivermectin, 200ug/kg IV. Abomasal emptying rate was assessed by acetaminophen absorption. Calves were fed 2 L of cow milk containing acetaminophen (50 mg/kg body weight) 30 min after each treatment was administered and jugular venous blood samples were obtained periodically after suckling. The maximum observed plasma concentration (Actual Cmax) and time of maximum observed plasma concentration (Actual Tmax) were obtained from a plot of the plasma acetaminophen concentration versus time data. Non linear regression analysis was used to model the plasma acetaminophen concentration-time relationship and calculate Model Cmax and Model Tmax. The results showed that administration of ivermectin could increase the abomasal emptying rate but to a lesser extent compared to erythromycin. Also the increase in plasma glucose after administration of ivermectin was comparable to erythromycin. The study also revealed that ivermectin unlike other motilides in spite of lacking a dimethylamino group could affect the gastrointestinal motility. This might imply that ivermectin exerts its effect via a different route other than affecting motilin receptors, or may question necessariness of dimethyl amino group for the promotility effects.

Keywords: Ivermectin, Motilide, Erythromycin, Calf, Abomasum, Stomach

مقدمه

احتمالاً اختلال عمل شیر دان نقش مهمی در ایجاد اختلالات شیردانی در گاو بالغ و گوساله‌ها دارد و LDA در گاو بالغ و نفخ یا تیمپانی شیردان گوساله‌ها از مثال‌های بارز آن اختلالات می باشند (Nouri and Constable, 2007; Omid et al, 2007).

اریترومایسین و سایر مشتقات ماکرولیدی مشابه داروی انتخابی تشویق تخلیه معده در انسان می باشند. این تاثیر به طور اتفاقی توسط Janssens و همکاران در سال ۱۹۹۰ در انسان‌های دیابتیک شناسایی شد (Miller et al, 2000). تلاش دامپزشکان برای درمان گاو مشکوک به هیپوموتیلیتی شیردان با نئوستیگمین، بتانکول، متوکلوپراماید، لیدوکائین و اخیراً اریترومایسین برای افزایش حرکات شیردان از جمله موارد شایان توجه است (Laffont et al, 2007). اکنون اریترومایسین قوی‌ترین محرک شناخته شده تخلیه معده است و تجویز داخل وریدی آن باعث افزایش تخلیه معده به میزان ۳۰ تا ۶۰٪ می شود که حتی از داروهای اختصاصی این کار یعنی متوکلوپرامید و دوپراماید نیز بیشتر است. این تاثیر در تک معده ای هایی نظیر اسب و سگ نیز به اثبات رسیده است (Laffont et al, 2007). تاثیرات بتانکول با اریترومایسین مقایسه شده‌اند و هر دو موثراً قادر به افزایش تخلیه معده دانسته شده‌اند (Ringger et al 1996).

اریترومایسین در درمان گاستروپارزی دیابتیک، گاستروپارزی پست واگتومیک، گاستروپارزی ایدیوپاتیک، آنورکسیا نوروژای اولیه و گاستروپارزی حاصل از شیمی درمانی با موفقیت بکار گرفته شده است (Nouri, Sake et al 2000 Arts et al 2005). همکاران، هم چنین Constable و همکاران گزارش می کنند تایلوزین و تیل مایکوزین به عنوان

دو ماکرولید دیگر مثل اریترومایسین می توانند باعث افزایش حرکات شیردان شوند ولی این افزایش نسبت به اریترومایسین از شدت کمتری برخوردار است (Nouri and Constable, 2007; Constable et al, 2006). اریترومایسین و نیز آیورمکتین جزء خانواده دارویی ماکرولیدی‌ها می باشند (Ikeda, Kotaki, 1993; Schulman, Doherty and Arison, 1993). آیورمکتین یک مشتق نیمه سنتتیک از اورمکتین است که با احیای یک باند دوگانه بین کربن ۲۲ و ۲۳ از Aivermectin B1a بدست می آید. این ترکیب توسط استرپتومایسس اورملیتیس تولید شده دارای خواص ضد کرمی و حشره کشی است (Lifchitz et al, 1999, Lifchitz et al, 2004). تاثیر گوارشی موتیلیدها (ماکروئیدهایی که از طریق گیرنده های موتیلین تاثیر می کنند) بواسطه تاثیر روی گیرنده های موتیلینی معده و پروکسیمال روده و یا تحریک آزاد سازی موتیلین اندوژن از راه های کلینرژیک یا سروتونرژیک می باشد (Nouri 2007; Coulie 1998). این افزایش تخلیه بواسطه افزایش حرکات دودی و یا افزایش فشار داخل معدی می باشد (Nouri 2007).

تست جذب خوراکی استامینوفن به علل مختلف از جمله آسانی ارزانی و قابلیت انجام در شرایط مختلف، به سایر روش‌ها برتری نسبی دارد. تست جذب استامینوفن روش ترجیحی سنجش بخش مایعات خارج شده از معده و نه جامدات می باشد که با توجه به اینکه ۹۵٪ مواد تخلیه ای شیردان مایع می باشند این ایراد منتفی است. ضمناً این روش با سینتی گرافی مقایسه و معتبر دانسته شده است و بررسی‌های Marshal و همکاران روی آنزیم‌های کبدی آنرا غیر توکسیک معرفی می نماید (Marshal Constable and Crochik, 2005). هدف از این مطالعه بررسی تاثیرات آیورمکتین به

۲ سی سی برداشت و تا آزمون سنجش پاراستامول و گلوکز درون فریزر ۲۰- سانتی گراد ذخیره گردید.

تعیین سرعت تخلیه شیردان

تست جذب استامینوفن: یخ پلاسمای در دمای اتاق باز شد و غلظت استامینوفن به وسیله اسپکتروفوتومتری با استفاده از تست نیتراسیون کالیمتریکی اندازه‌گیری گردید حداکثر غلظت پلاسمایی مشاهده شده (Cmax واقعی) و زمان مشاهده حداکثر غلظت پلاسمایی (Tmax واقعی) در نمودار غلظت پلاسمایی استامینوفن بر حسب زمان بدست آمد. مشتق اول فرمول توانی تغییر یافته زیگل برای مدل سازی منحنی زمانی استامینوفن استفاده گردید (Schulman, Doherty and Arison, 1993). این معادله از این حقیقت استنباط گردیده که منحنی استامینوفن - زمان نمایش گر دوز تجمعی استامینوفن و آنالوگ معکوس منحنی سینتیگرافیک ذیل می‌باشد که:

$$C(t) = mk\beta e^{-kt}(1 - e^{-kt})^{\beta-1}$$

که بر آن C(t) غلظت استامینوفن در پلاسمای (µg/ml) در زمان t (بر حسب دقیقه) e یک عدد ثابت برابر ۲/۷۱۸ و k, m و β ضرایب ثابت می‌باشند. m همان باز یافت تجمعی کل استامینوفن در زمان نامحدود، k تخمین سرعت ثابت تخلیه شیردان و β تخمین مدت زمان گذشته (lag phase) قبل از شروع سرعت توانی تخلیه شیردان است.

داده‌ها با استفاده از رگرسیون غیر خطی تطابق داده شده و کیفیت تطابق مدل با مشاهده عینی نمودارها و مقایسه آن‌ها با غلظت‌های مورد انتظار تعیین گردید.

زمان لازم برای رسیدن C_{max} (Model T_{max}) به روش زیر بدست آمد:

$$\text{Model } T_{\max} = \log_e(\beta)/k$$

به طوری که: loge لگاریتم طبیعی بر پایه e می‌باشد. مقدار C_{max} Model با استفاده از مقادیر m, k و β محاسبه گردید و t همان Model T_{max} برای مشتق اول فرمول توانی نیروی متغیر زیگل است.

از تست آماری Repeated-measures ANOVA و نرم افزار آماری SPSS14.0 برای آنالیز نتایج بهره جسته شد.

نتایج

تمام گوساله‌ها در مدت مطالعه سالم باقی ماندند. زمان لازم برای تجویز ۲ لیتر شیر حاوی استامینوفن حد اکثر ۳ دقیقه بود. C_{max} واقعی که حداکثر غلظت پلاسمایی استامینوفن و T_{max} که زمان رسیدن به C_{max} می‌باشند محاسبه و Cmax و Tmax مدل برای تطبیق یک معادله غیر خطی برای منحنی دوز تجمعی بدست آمد (برای توضیح بیشتر به بخش مواد و روش‌ها مراجعه نمایید). با توجه به شکل ۱ که منحنی غلظت تجمعی استامینوفن را نمایش می‌دهد برابر انتظار اریترومایسین و آیورمکتین بخوبی توانسته‌اند باعث افزایش سرعت تخلیه شیردان در مقایسه با گروه کنترل گردند. این موضوع با توجه به T_{max} مدل (p = 0002/0) قابل استنباط است (جدول ۱).

بحث

اولین یافته این مطالعه که مورد تایید مطالعات دیگران نیز می

عنوان عضوی از خانواده ماکرولیدی‌ها می‌باشد. با توجه به عوارض جانبی مصرف اریترومایسین و مهم تر از همه القای مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی (Smith 1998; Booth and McDonald 1998) تلاش‌ها بر آن است که داروی جایگزین یا هم اثر (سینرژیست) دیگری برای آن یافته شود. ضمناً در صورت اثبات کارایی آیورمکتین در افزایش تخلیه معده نیمه عمر طولانی آیورمکتین ممکن است در مقایسه با اریترومایسین مزیت بزرگی برای آن تلقی گردد.

مواد و روش‌ها

دام‌ها: شش گوساله نر هلستاین - فریزین بین دو تا چهار هفته که از آغوز تغذیه نموده‌اند و میانگین وزنی ۳۲ تا ۵۳ کیلوگرم تهیه شدند. گوساله‌ها بدون مهار در باکس‌های انفرادی نگهداری شده و روزانه سه بار (۵۰ میلی لیتر بازای هر کیلوگرم وزن بدن) با جایگزین شیر تغذیه می‌شدند. گوساله‌ها همیشه به آب تازه دسترسی داشتند.

کاتتری درون سیاهرگ وداجی قبل از آزمایش شماره ۱ قرار داده می‌شد. بدین منظور پوست ناحیه مدنظر اصلاح و پرورش اسپتیک آماده می‌شد. سپس یک کاتتر ۱۶ یا ۱۸ در محل نصب می‌گردید و بعد یک ست سرم (Extension set) به کاتتر وصل می‌شد و کاتتر و ست به روی گردن فیکس می‌گردید. کاتتر هر ۱۲ ساعت با سالیین نرمال هپارینه (۴۰ U/ml) شستشو داده می‌شد.

طرح آزمایش

داروهای مصرفی: تأثیر سه ماده اریترومایسین، آیورمکتین و سالیین نرمال روی تخلیه شیردان گوساله‌ها بررسی گردید. داروها به ترتیب زیر ذیل تجویز میشد:

- ۱ - گروه شاهد: ۲ میلی لیتر کلرورسدیم ۰/۹ درصد در عضله گردن
- ۲ - گروه آزمایش ۱: در این گروه ۲۰۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم آیورمکتین داخل وریدی
- ۳ - گروه آزمایش ۲: در این گروه ۸/۸ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم اریترومایسین در عضله گردن

پس از اتمام آزمایش در هر روز حداقل یک روز دیگر برای پاک شدن (Wash-out) استامینوفن (پاراستامول) و سه ماده فوق الذکر از خون دام فرصت داده می‌شد تا ماده بعدی روی دام آزمایش گردد. آیورمکتین به علت نیمه عمر طولانی بعد از همه داروها به عنوان آخرین ماده تزریق گردید تا روی سایر آزمایشات تأثیر نداشته باشد.

روش انجام آزمایش در فیلسد: پس از آماده نمودن ناحیه بروش استریل جراحی کار گذاری کاتتر داخل ورید وداج و ثابت نمودن آن با دو بخیه، ۳۰ دقیقه قبل از خوراندن شیر خون گیری انجام گردید (دقیقه ۳۰-). در دقیقه صفر نیز پس از خون گیری دو لیتر شیر گرم حاوی ۵۰ میلی گرم بر کیلو گرم وزن بدن استامینوفن به گوساله خوراندن شد که در یک مورد به علت امتناع گوساله از خوردن تمامی شیر باقیمانده با سوند معدی به گوساله تجویز گردید. سپس در دقایق ۱۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰، ۱۵۰، ۱۸۰، ۲۱۰، ۲۴۰، ۳۰۰، ۳۶۰، ۴۲۰ و ۴۸۰ از خون به درون ونوجکت حاوی هپارین خون گیری انجام شده و بلافاصله بعد از سرد شدن درون آب یخ، پلاسمای خون با سانتریفوژ استخراج شده و به میزان

نمی توان مستقیماً نتایج را به دام های بیمار تعمیم داد ولی این دارو برای درمان گاستروپارزی و افزایش حرکات گوارشی در انسان و سگ مورد استفاده قرار می گیرد (Ikeda, Kotaki and Omura 1987).

به علت تاثیر تاخیری تجویز زیر جلدی و عضلانی آيورمکتين که ۱۲ تا ۳۵ ساعت بطول می انجامد (Lifschitz et al 1999)، برای کسب ماکسیمم غلظت سرمی دارو بایستی از روش تزریقی آهسته داخل وریدی بهره برده شود. گزارشاتی در این باره در مورد دورامکتين (Goudie et al 1993) وجود دارد. آيور مکتين در رات نیز به صورت داخل کاروتیدی (۱۲) و در گوساله های دوقلوی منوزیگوتیک به صورت داخل وریدی بدون عوارض جانبی (۱۱) مصرف شده است. هم چنین PL Toutain حکایت از بی ضرر بودن تزریق خارج از برچسب محلول آيورمکتين زیر جلدی به صورت آهسته وریدی دارد (مکاتبات شخصی با PL Toutain). لذا در این تحقیق نیز از روش داخل سیاهرگی آهسته بهره برده شد که عارضه خاصی مشاهده نگردید. تنها نشانه های علائم بعد از تزریق شامل خواص پاراسمپاتومیمتیک بود که به صورت افزایش ترشح اشک و بزاق بروز نمود. احتمالاً آيورمکتين نیز نظیر اريتروميسين با اثر روی گیرنده های موتیلینی تاثیر خود را اعمال می نماید.

در انسان نیمه عمر آيورمکتين ۱۲ ساعت و نیمه عمر متابولیت های آن ۳ روز پس از تجویز خوراکی گزارش می شود (Usha 2001) در انسان

باشد (Arts, Caenepeel, Verbeke and Tack, 2005; Lifschitz et al 1996; Miller et al 2000; Ringger et al 1999). تزریق اريتروميسين در افزایش تخلیه شیردان گوساله ها می باشد. دومین یافته مهم این تحقیق که برای اولین بار ارایه می گردد تاثیر مشابه آيورمکتين بر افزایش سرعت تخلیه شیردان می باشد.

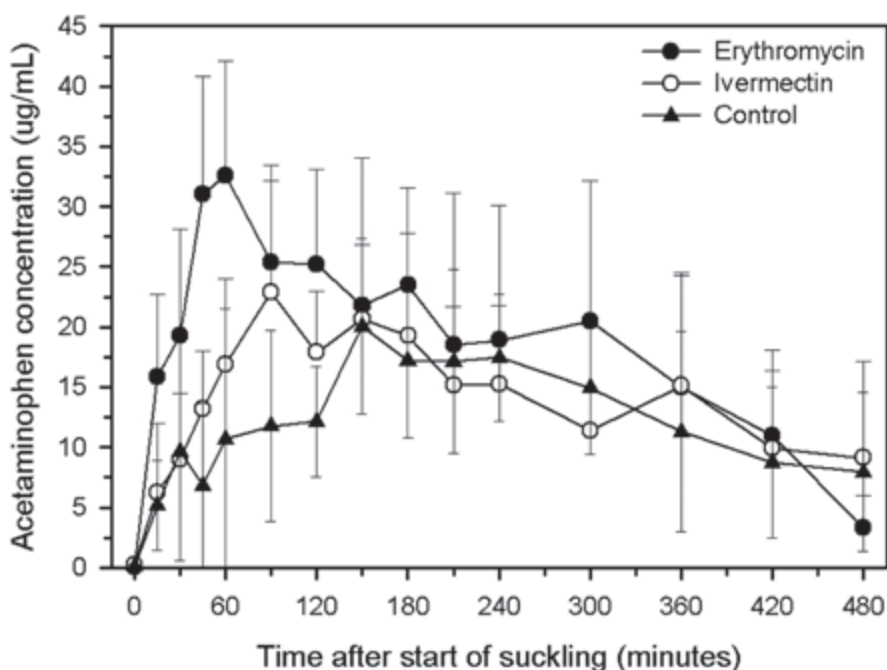
تست جذب استامینوفن روشی ارزان و در دسترس است و استامینوفن به سختی از معده و براحتی از روده جذب شده و تخلیه کلیوی کندی دارد (Booth and Mcdonald 1988; marshal, Constable 2007; Nouri, Constable 2007; and Crochik, 2005). و به عنوان مارکر مناسب تخلیه معده در دام های تک معده (Bertone and Horpool 2004; Steiner 1995; and Roussel, 1995) و انسان (Dire et al 1995; Urbain et al 1990) استفاده گردیده است. روش سنجش جذب استامینوفن با استاندارد طلایی "سینتی گرافی" در انسان (Marshal 2005) و گوساله های شیر خوار (Costable et al 2006) مقایسه و معتبر دانسته شده است.

مواد آنتی میکروبی ممکن است علاوه از خواص آنتی بیوتیکی دارای خواص مفید یا مضر دیگری نیز باشند (Omidl et al 2007). بعد از تجویز پنی سیلین اسهال در انسان و دام ها ممکن است رخ دهد (۱۸) و چنین خاصیتی نیز برای اريتروميسين گزارش شده است (Smith 1998). اگر چه گوساله های مورد استفاده در این مطالعه سالم بودند و

جدول ۱: اندیس های تخلیه شیردان در گوساله ها که تحت سه نوع درمان قرار گرفتند:

C_{max} Actual عبارت است از حد اکثر غلظت پلاسمایی استامینوفن و T_{max} Actual زمان رسیدن به این غلظت می باشد. C_{max} Model و T_{max} Model با استفاده از تطبیق معادله غیر خطی منحنی دوز جمععی بدست آمدند. AUC_{480} عبارت از ناحیه زیر منحنی تا ۴۸۰ دقیقه (۸ ساعت) بعد از دریافت شیر است. داده ها به صورت $means \pm SD$ ارایه گردیده اند. * نشانه p کوچک تر از ۰/۰۵ می باشد.

عامل	Erythromycin	Ivermectin	Control	P value: F test Treatment
Acetaminophen absorption				
Actual C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	۳۴/۶ ± ۷/۵	۲۷/۵ ± ۱۳/۲	۲۲/۴ ± ۵/۷	۰/۱۱
Actual T_{max} (minutes)	۱۰۴ ± ۸۵*	۱۵۰ ± ۶۰	۲۱۰ ± ۶۶	۰/۰۲۹
AUC480 ($\text{mg} \times \text{minutes/mL}$)	۸/۵ ± ۳/۲	۷/۴ ± ۳/۰	۶/۲ ± ۲/۵	۰/۴۶
Model C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	۲۹/۸ ± ۷/۱*	۲۳/۳ ± ۷/۲	۱۹/۰ ± ۵/۶	۰/۰۲۰
Model T_{max} (minutes)	۱۰۲ ± ۵۱*	۱۳۸ ± ۵۰*	۱۹۱ ± ۵۲	۰/۰۰۰۲
k (minutes ⁻¹)	۰/۰۰۶۲ ± ۰/۰۰۳۷	۰/۰۰۶۳ ± ۰/۰۰۳۳	۰/۰۰۵۹ ± ۰/۰۰۳۹	۰/۹۸
β	۱/۷۱ ± ۰/۳۱	۲/۳۵ ± ۰/۸۰	۳/۸۴ ± ۲/۷۰	۰/۱۴
m ($\mu\text{g/mL}$)	۱۰,۸۰۵ ± ۴,۹۴۶	۸,۸۹۸ ± ۴,۲۰۳	۹,۵۱۵ ± ۵,۳۵۸	۰/۸۱



شکل ۱: تغییرات غلظت استامینوفن پلاسما (mean \pm SD) در شش گوساله تحت مطالعه که هر کدام یکی از درمان های مذکور را ۳۰ دقیقه قبل از خوردن ۲ لیتر شیر حاوی استامینوفن (۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) دریافت نمودند.

Nouri M. 2006; *Abomasal pH and Emptying Rate in the Calf and Cow and the Effect of Commonly Administered Therapeutic Agents*. World Buiatrics Congress, (2006) Nice, France.

5- Coulie B, Tack J, Peeters T and Janssens J. (1998); Involvement of two different pathways in the motor effects of erythromycin on the gastric antrum in humans. *Gut* 1998;43:395-400.

6- Dive A, Miesse C, Galanti L, Jamart J, Evrard P, Gonzalez M, Installe E. (1995); Effect of erythromycin on gastric motility in mechanically ventilated critically ill patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1995Aug; 23(8):1356-62.

7- Goudie AC, Evans NA, Gratton KAF, Bishop BF, Gibson SP, Holdom KS, Kaye B, Wicks SR, Lewis D, Weatherley AJ, Bruce CI, Herbert A, Seymour DJ. (1993); Doramectin – a potent novel endectocide. *Vet. Parasitol.* 49 (1993) 5-15.

8- Ikeda H, Kotaki H and Omura S. (1987); Genetic Studies of Avermectin Biosynthesis in *Streptomyces avermilitis*. *J. Bacteriol. Dec* 1987, pp.5615-21.

8- Inatomi N, Sato F, Marui S, Itoh Z and Omura S. (1996); Vagus-Dependent and Vagus-Independent Mechanisms of Action of the Erythromycin Derivative EM574 and Motilin in Dogs. *Jpn J pharmacol.*, 71,29-38 (1996).

9- Koenig J, and Cote N. (2006); Equine gastrointestinal motility

عوارض علائمی نظیر سر درد، خارش، درد مفاصل، جوش، لنفادنوپاتی و سستی و گاهی تب، افت فشار خون و برونکواسپاسم که همگی گذرا میباشند گزارش شده است (Usha 2001). همچنین مرگ ناگهانی در اثر بد کاری قلبی مورد مطالعه قرار گرفته است (Ray et al 2004). عوارض جانبی خاصی نیز در تزریق داخل وریدی آهسته این دارو به گوساله‌ها مشاهده نگردید. یافته‌های این مطالعه مشابه یافته‌های Nouri و همکاران، هم چنین Constable و همکاران و دیگران در مورد تأثیر گوارشی ماکرولیدی‌ها می باشد.

نهایتاً با توجه به آنچه در بالا گفته شد می توان چنین نتیجه گیری نمود که آیورمکتین نیز نظیر سایر ماکرولیدها از جمله اریترومايسين دارای توانایی افزایش تخلیه شیردان در گوساله است ولی برای کاربردی کردن این خواص در بالین دام‌ها نیاز به بررسی بیشتری است.

منابع مورد استفاده

1- Arts J, Caenepeel P, Verbeke K and Tack J (2005); Influence of erythromycin on gastric emptying and meal related symptoms in functional dyspepsia with delayed gastric emptyint. *Gut* 200,54; 455-460.

2- Bertone JJ and Horspol III (2004); *Equine Clinical Pharmacology* pp.107-110. WB Saunders, Printed in China..

3- Booth NH and McDonald LE (1988); *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Iowa state University press/ANGS, pp. 822-49.

4- Constable PD, Wittek T, Ahmed FA, Marshall TS, Sen I and

- ileus and pharmacological modification. *Can Vet J* 2006;47:551-559.
- 10- Laffont CM, Alvinerie M, Bousquet-melou A and Toutain P-L. (2001); Licking behaviour and environmental contaminatin arising from Pour-on ivermectin for cattle. *Intl J Parasitol.* 31(2001) 1687-1692.
- 12- Laffont CM, Toutain P-L, Alvinerie M and Bousquet-Melou A. (2002); Intestinal secretion is a major route for parent ivermectin elimination in the rat. *Drug Metabolism and Disposition.* Vol. 30 No.6, 626-630, 2002.
- 13- Lifschitz A, Virkel G, Pis A, Imperiale F, Sanchez S, Alvarez L, Kujanek R, Lanusse C. (1999); Ivermectin disposition kinetics after subcutaneous and intramuscular administration of an oil-based formulation to cattle. *Vet. Parasitol.* 86 (1999) 203-215.
- 14- Lifschitz A, Sallovitz J, Imperiale F, Pis A, Jauregui Lorda J and Lanusse C. (2004); Pharmacokinetic evaluation of four ivermectin generic formulations in calves. *Vet. Parasitol.* 119 (2004) 247-257.
- 15- Marshal TS, Constable PD and Crochik SS. (2005); Determination of abomasal emptying rate in suckling calves by use of nuclear scintigraphy and acetaminophen absorption. *AJVR*, Vol 66, No. 3, Mar 2005 pp. 364-74.
- 16- Miller P, Roy A, St-Pierre S, Dagenais M, Lapointe R and Poitras P. (2000); Motilin receptors in the human antrum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, Vol 278, Issue 1: G18-G23.
- 17- Nouri M and Constable PD. (2007); Effect of parenteral administration of erythromycin, tilmosin, and tylosin on abomasal emptying rate in suckling calves. *AJVR*, Mar 2007.
- 18- Omid A, Nouri, M ,Hajikolae MR, Constable PD. (2007); Effect of parenteral administration of erythromycin and gentamicin on abomasal emptying rate in suckling calves. *Thesis for fulfillment of DVSc. in Large Animal Internal Medicine.*, Veterinary Faculty of University of Ahwaz. Ahwaz-Iran.
- 19-Ray W A, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K and Stein C M. (2004); Oral Erythromycin and the risk of sudden death from Cardiac Causes. *N Engl J Med* 2004;351:1089-96.
- 20- Ringger NC, Lester GD, Neuwirth L, Merritt AM, Verto T, Harrison J. (1996); Effect of betanechol or erythromycin on gastric emptying in horses. *Am J Vet Res.* 1996 Dec; 57(12): 1771-5.
- 21- Sako F, Mauri S, Inatomi N, Itoh Z., Omura S. (2000); EM574 erythromycin derivative, improves delayed gastric emptying of semi-solid meals in conscious dogs. *European J of Pharmacol*, 395(2000) pp165-172.
- 22- Schulman M, Doherty P and Arison. (1993); Microbial conversion of Avermectines by Saccharopolyspora erythra: Glycosylation at C-4' and 4". *Antimicrob. Agents & Chemotherapy* Sps 1993, pp1737-1741.
- 23- Smith B P. (1998); *Large Animal Internal Medicine.* p.657 Mosbey Inc., USA.
- 24- Steiner Aand Roussel AJ. (1995); Drugs coordinating and restoring gastrointestinal motility and their effect on selected hypodynamic gastrointestinal disorders in horses and cattle. *Zentralbl Veterinarmed A.* 1995 Dec; 42(10):613-31.
- 25- Urbain JL, Vantrappen G, Janssens J, Van Custem E, Peeters T, De Rod M. (1990); Intravenous erythromycin dramatically accelerates gastric emptying in gastroparesis diabetorum and normnals and abolishes the emptying discrimination between solids and liquids. *J Nucl Med.* 1990 Sep; 31(9): 1490-3
- 26- Usha V. (2001); Review of ivermectin in scabies. *J Cutan Med Surg* 2001; 496-504.v.

