

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: دی ماه ۱۳۸۶ تاریخ پذیرش: فروردین ماه ۱۳۸۷

تلفن تماس نویسنده مسئول: ۰۹۱۲۳۸۴۲۷۶۹

Email: ebibani@yahoo.com

چکیده

موتیلیدی‌ها به خصوص اریترومايسين توان بالایی در القاء 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 بازای هر کیلوگرم آیورمکتین داخل وریدی؛ ۳ - گروه آزمایش ۲: در این گروه ۸/۸ میلی گرم بازای هر کیلوگرم اریترومايسين در عضله گردن پس از ۳۰ دقیقه هر گوساله ۲ لیتر شیر (حاوی استامینوفن بمیزان ۵۰ میلی گرم بر کیلو گرم) 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 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. همچنین 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 موتیلینی و یا بدون واسطه گروه دی متیل آمینو اعمال اثر می نماید.

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

Veterinary Researches in Pajouhesh & Sazandegi No 82 pp: 56-61

A comparison on the effects of erythromycin and ivermectin on abomasal emptying in calvesBy: Bani Hassan E, Tehran University (Corresponding Author, Tel: +989123842769) Afshari G, Tehran University
Nouri M, Ahwaz University Constable P, pordo 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**

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 (Schulman, Doherty and Arison, 1993; Ikeda, Kotaki and Omura, 1987, Booth and McDonald, 1988). آیورمکتین یک مشتق نیمه سنتتیک از اورمکتین است که با احیاء یک باند دوگانه بین کربن ۲۲ و ۲۳ از Avermectin B_{1a} بدست می آید. این ترکیب توسط استرپتومایسس اورملیتیس تولید شده دارای خواص ضد کرمی و حشره کشی است (Lifechitz et al, 1999, Lifechitz et al, 2004). تاثیر گوارشی موتیلیدها (ماکرولیدهایی 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 and Constable, 2005). هدف از این مطالعه بررسی تاثیرات

احتمالاً اختلال عمل شیردان نقش مهمی در ایجاد اختلالات شیردانی در گاوان بالغ و گوساله‌ها دارد و LDA در گاوان 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 بطور اتفاقی توسط Janssens و همکاران در سال ۱۹۹۰ در انسان‌های دیابتیک شناسایی شد (Miller et al, 2000). تلاش دامپزشکان برای درمان گاوان مشکوک به هیپوموتیلیتی شیردان با نئوستیگمین، بتانکول، متوکلوپرامید، لیدو کائین 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 دوپرامید 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 شده اند (Ringger et al 1996).

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

۲۰- ذخیره گردید.

تعیین سرعت تخلیه شیردان

تست جذب استامینوفن: یخ پلاسمای در دمای اتاق باز شد و غلظت استامینوفن بوسیله اسپکتروفوتومتری با استفاده از تست نیتراسیون کالریمتری یک اندازه گیری 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 نمایشگر دوز تجمعی استامینوفن و آنالوگ معکوس منحنی سینتیگرافیک ذیل می باشد 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 β, k, m ضرایب ثابت می باشند. 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. داده ها با استفاده از رگرسیون غیر خطی تطابق داده شده و کفایت تطابق مدل با مشاهده عینی نمودارها و مقایسه آنها با غلظت های مورد انتظار تعیین گردید.

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

بطوریکه: loge لگاریتم طبیعی بر پایه e می باشد. مقدار Model Cmax برای استفاده از مقادیر m, K و β محاسبه گردید و t همان Model Tmax 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 گوساله ها در مدت مطالعه سالم باقی ماندند. زمان لازم برای تجویز ۲ لیتر شیر حاوی استامینوفن حد اکثر ۳ دقیقه بود. Cmax واقعی که حداکثر غلظت پلاسمایی استامینوفن و Tmax که زمان رسیدن به Cmax می باشند محاسبه و Tmax و Cmax مدل برای تطبیق یک معادله غیر خطی برای منحنی دوز تجمعی بدست آمد (برای توضیح بیشتر به بخش مواد و روش ها مراجعه نمایید). با توجه به شکل ۱ که منحنی غلظت تجمعی استامینوفن را نمایش می دهد برابر انتظار اریترومایسین و آیورمکتین بخوبی توانسته اند باعث افزایش سرعت تخلیه شیردان در مقایسه با گروه کنترل گردند. این موضوع با توجه به Tmax مدل (p=0/0002) قابل استنباط است (جدول ۱).

بحث

اولین یافته این مطالعه که مورد تایید مطالعات دیگران نیز می

آیورمکتین به عنوان عضوی از خانواده ماکرولیدی ها می باشد. با توجه به عوارض جانبی مصرف اریترومایسین و مهمتر از همه القاء مقاومت های آنتی بیوتیکی (Booth and McDouald 1998; Smith 1998) تلاش ها 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 روش ها

دامها: شش گوساله نر هلشتاین- فریزین بین دو تا چهار هفته که از آغاز تغذیه نموده اند و میانگین وزنی ۳۲ تا ۵۳ کیلوگرم تهیه شدند. گوساله ها بدون مهار در باکس های انفرادی نگهداری شده و روزانه سه بار (۵۰ میلی لیتر بازای هر کیلوگرم وزن بدن) با جایگزین شیر تغذیه می شدند. گوساله ها همیشه به آب تازه دسترسی داشتند.

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

طرح آزمایش

داروهای مصرفی: تأثیر سه ماده اریترومایسین، آیورمکتین و سالین نرمال روی تخلیه شیردان گوساله ها بررسی گردید. دارو ها به ترتیب زیر ذیل تجویز می شد:

- ۱- گروه شاهد: ۲ میلی لیتر کلوروسدیم ۰/۹ درصد در عضله گردن
- ۲- گروه آزمایش ۱: در این گروه ۲۰۰ میکروگرم بازای هر کیلوگرم آیورمکتین داخل وریدی
- ۳- گروه آزمایش ۲: در این گروه ۸/۸ میلی گرم بازای 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 می شد تا ماده بعدی روی دام آزمایش گردد. آیورمکتین به علت نیمه عمر طولانی بعد از همه دارو ها به عنوان آخرین ماده تزریق گردید تا روی سایر آزمایشات تأثیر نداشته باشد.

روش انجام آزمایش در فیلد: 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 خونگیری انجام گردید (دقیقه ۳۰-). در دقیقه صفر نیز پس از خونگیری 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 خونگیری انجام شده و بلافاصله بعد از سرد شدن درون آب یخ، پلاسمای خون با سانتریفوژ استخراج شده و به میزان ۲ سی سی برداشت و تا آزمون سنجش پاراستامول و گلوکز درون فریزر

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

به علت تاثیر تاخیری تجویز زیر جلدی و عضلانی آيورمکتين که ۱۲ تا ۳۵ ساعت بطول می‌انجامد (Lifschitz et al 1999)، برای کسب ماکسیمم غلظت سرمی دارو بایستی از روش تزریقی آهسته داخل وریدی بهره برده شود. گزارشات در این باره در مورد دورامکتین (Goudie et al 1993) وجود دارد. آيورمکتين در رات نیز بصورت داخل کاروتیدی (۱۲) و در گوساله های دوقلوی منوزیگوتیک بصورت داخل وریدی بدون عوارض جانبی (۱۱) مصرف شده است. همچنین PL Toutain حکایت از بی ضرر بودن تزریق خارج از برچسب محلول آيورمکتين زیر جلدی بصورت آهسته وریدی دارد (مکاتبات شخصی با Toutain PL). 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 اريترومایسین با اثر روی گیرنده های موتیلینی تاثیر خود را اعمال می نماید.

در انسان نیمه عمر آيورمکتين ۱۲ ساعت و نیمه عمر متابولیت‌های آن ۳ روز پس از تجویز خوراکی گزارش می‌شود (Usha 2001) در انسان

باشد (Arts, caenepeel, Verbeke and Tack, 2005; Lifschitz et al) 1999; Lifschitz et al 2004; miller et al 2000; Ringger et al 1996). تزریق اريترومایسین در افزایش تخلیه شیردان گوساله‌ها می باشد. دومین یافته مهم این تحقیق که برای اولین بار ارایه میگردد تاثیر مشابه آيورمکتين بر افزایش سرعت تخلیه شیردان می باشد.

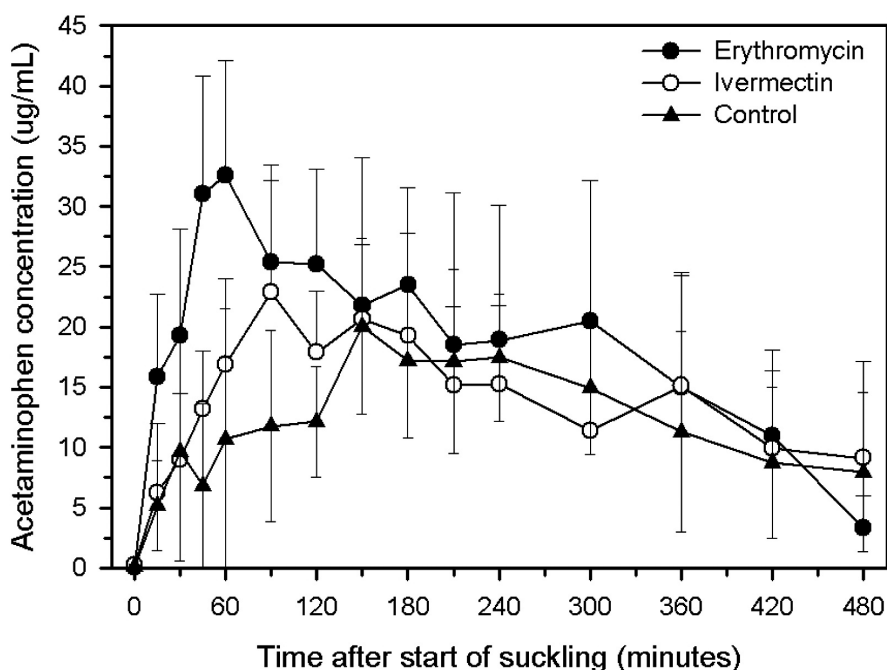
تست جذب استامینوفن روشی ارزان و در دسترس است و استامینوفن به سختی از معده و براحتی از روده جذب شده و تخلیه کلیوی کندی دارد (Booth and mcdonald 1988; marshal, Constable and crochik, 2000; Nouri, constable 2007) و به عنوان مارکر مناسب تخلیه معده در دام‌های تک معده (Bertone and Horpool 2004; Steiner and 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 دام‌ها ممکن است رخ دهد (۱۸) و چنین خاصیتی نیز برای اريترومایسین گزارش شده است (Smith 1998). اگر چه گوساله های مورد استفاده در این مطالعه سالم بودند و نمی

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

Actual Cmax عبارت است از حد اکثر غلظت پلاسمایی استامینوفن و T_{max}Actual زمان رسیدن به این غلظت می باشد. Model Tmax و Model Cmax با استفاده از تطبیق معادله غیر خطی منحنی دوز جمعی بدست آمدند. AUC₄₈₀ عبارت از ناحیه زیر منحنی تا ۴۸۰ دقیقه (۸ ساعت) بعد از دریافت شیر است. داده‌ها بصورت means ± SD ارایه گردیده‌اند. * نشانه p کوچک‌تر از ۰/۰۵ می باشد.

عامل	Erythromycin	Ivermectin	Control	P value: F test Treatment
Acetaminophen absorption				
Actual Cmax (µg/mL)	۳۴/۶ ± ۷/۵	۲۷/۵ ± ۱۳/۲	۲۲/۴ ± ۵/۷	۰/۱۱
Actual Tmax (minutes)	۱۰۴ ± ۸۵*	۱۵۰ ± ۶۰	۲۱۰ ± ۶۶	۰/۰۲۹
AUC480 (mg×minutes/mL)	۸/۵ ± ۳/۲	۷/۴ ± ۳/۰	۶/۲ ± ۲/۵	۰/۴۶
Model Cmax (µg/mL)	۲۹/۸ ± ۷/۱ *	۲۳/۳ ± ۷/۲	۱۹/۰ ± ۵/۶	۰/۰۲۰
Model Tmax (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 (µg/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 درمانهای مذکور را ۳۰ دقیقه قبل از خوردن ۲ لیتر شیر حاوی استامینوفن (۵۰ میلیگرم 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 - ileus

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، همچنین constable و همکاران و دیگران در مورد تأثیر گوارشی ماکرولیدی‌ها می باشد.

نهایتاً با توجه به آنچه در بالا گفته شد میتوان چنین نتیجه گیری نمود که آیورمکتین نیز نظیر سایر ماکرولیدها از جمله اریتروماسین 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* 2005;44:455-460.
- 2- Bertone JJ and Horspol IJI, 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

- 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; Determiation 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, tilmicosin, and tylosin on abomasal emptying rate in suckling calves. *AJVR*, Mar 2007.
- 18- Omidi 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 erythrea*: Glycosylation at C-4' and 4". *Antimicr. 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

