

Prokinetik İlaçların At ve Sığır Gastrointestinal Sistemleri Üzerine Etkileri

Şebnem CANIKLI ENGİN¹

Mutlu SEVİNÇ²

¹Veteriner Hekim, Konya

² Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya
sebnemcanikli@gmail.com

Öz

Veteriner Hekimlikte at ve sığırlarda paralitik ileus, sekum dilatasyonu / torsiyonu ve abomazum hipotonisi gibi GİS’de motilite yetersizliğine sebep olan hastalıklar, hayvanların verimlerini ve hayatta kalmalarını etkileyen önemli abdominal bozukluklardır. Bu bozuklukların tedavisinde terapötik amaçlı olarak kullanılan prokinetik ilaçlar; gastrik, pilorik ve ince bağırsak motilitesinin restorasyonu, koordinasyonu ve stimülasyonunda kullanılmaktadır. Prokinetik etkili olduğu belirtilen bu ajanlar mide, ince ve kalın bağırsaklardan geçişleri ve gastrik boşalmadaki değişiklikleri düz kas kontraksiyonlarını stimüle ederek sağlarlar.

Prokinetik ilaçlar antidopaminerjik ajanlar, serotonerjik ajanlar ve motilin reseptör antagonistleri şeklinde belli ilaç gruplarını kapsamaktadırlar. Motilite düzenleyicilerin bazılarında etkileri, sağlıklı hayvanlarda yapılan in vivo çalışmalar ve hasta hayvanlarda benzer bulunamamıştır. Semptomatik tedaviye cevabın yetersiz olması, prokinetik etkinin her zaman beklenen düzeyde gerçekleşmemesi ve yan etkilerin fazla olması nedeni ile prokinetik ajanlarda yeni sınıf ilaçlara ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir. Gelecekte prokinetik ilaçlar üzerinde yapılacak daha fazla çalışma ile daha etkin ilaçlar bulunacak ve elimizdeki çelişkili veriler de garantilenmiş olacaktır.

Anahtar Kelimeler: At, Gastrointestinal sistem, Prokinetik ilaç, sığır.

The Effect of Prokinetic Drugs on Gastrointestinal Systems of Horse and Cow

Abstract

In Veterinary medicine, the diseases such as paralytic ileus, cecum dilatation / torsion and abomasum hypotonia which are caused the lack of motility in GIS of horses and cows, are major abdominal disorders that affect the efficiency and life of animals. The prokinetic drugs used for therapeutic purpose are used for motility restorations, coordination and stimulations of gastric, pyloric and small intestine. The agents which are indicated to be effective prokinetic provide transmissions in stomach, large & small intestines and changes of gastric emptying by stimulated contractions of smooth muscles.

Prokinetic drugs covers specific drug group such as antidopaminerjik agents, serotonergic agents and antagonists of motilin receptor. The effect of motility regulators are not similar in studies which made for in vivo healthy animals and sick animals. It is believed that the prokinetic agent in a new class of drugs needed because of the less the response to symptomatic treatment, low prokinetic effect below expected level and have more side effects. In the future, more effective drugs will be found and it will also be assured that having conflicting data with more work to be done on prokinetic drugs.

Keywords: Cow, equine, gastrointestinal system, Prokinetic drug

1. Giriş

Paralitik ileus, sekum dilatasyonu / dislokasyonu ve gastrik hipotoni gibi gastrointestinal (Gİ) sistem motilite yetersizliğine sebep olan hastalıklar hayvanların verimlerini etkileyen önemli abdominal bozukluklardır. Bu bozukluklar sonucunda gelişen komplikasyonun şiddetine bağlı olarak, kondisyon kaybı hatta ölümler bile şekillenebilmektedir. Prokinetik ilaçlar bu hastalıkların tedavisinin bir parçasını oluşturmaktadır. Gastrointestinal sistem (GİS) permeabilite ilaçları, mide, ince ve kalın bağırsaklarda geçişi ve gastrik boşlamada ki değişiklikleri düz kas kontraksiyonlarını stimüle ederek sağlar. GİS etkili prokinetik ajanlar atlarda ve sığırlarda da paralitik ileus, sekum dilatasyonu / dislokasyonu, post operatif hipotoni ve gastrik hipotoni gibi durumlarda kullanılmaktadır (Karamanolis ve Tack, 2006). Prokinetik ilaçlar antidopaminerjik ajanlar, serotonerjik ajanlar ve motilin reseptör antagonistleri şeklinde belli ilaç gruplarını kapsamaktadırlar. İlerleyen süreçlerde yapılacak çalışmalarla daha etkin prokinetik ilaçların bulunacağı öngörülmektedir.

2. GİS Motilite Fizyolojisi

Gastrointestinal (Gİ) motilitenin düzenlenmesi (regulasyonu) kompleks bir olay olup, henüz tam olarak açıklanamamıştır (Steiner, 2003). Gİ motilite birbirleriyle oldukça yakın ilişkili üç kontrol sistemi tarafından düzenlenmektedir. Bunlar; miyojenik, nöral ve kimyasal sistemlerdir. Son zamanlarda dikkat çeken, dördüncü bir regulasyon sistemi ise, bağırsaklardaki pacemaker hücrelerin fonksiyonunda rol oynadığına inanılan Cajal intersititial hücrelerdir (ICC) (Hudson ve ark., 1999; Kim ve ark., 2002; Steiner, 2003). Gİ motilitenin sinirsel kontrolü; nervus vagus, sempatik pelvik, lomber kolonik ve hipogastrik sinirlerini içeren ekstrinsik sistemler (Agrawal ve ark., 2007) ve bağırsağın beyni veya küçük beyin olarak da ifade edilen enterik nervöz sistem (ENS) olarak adlandırılan intrinsik sistemlerle sağlanmaktadır (Bell, 1979). Gİ motilitenin kimyasal kontrolü ise; çeşitli hormonlarla ve norotransmitterlerle sağlanmaktadır (Steiner, 2003). İntestinal içeriğin hareketinin gerçekleşmesi GİS motilite sayesinde şekillenmektedir. GİS motilitede başlıca 3 parametre belirlenmiştir. Bunlar myoelektik aktivite, mekaniksel aktivite ve intraluminal içeriğin geçişidir. (Livingston ve Passaro, 1990). Genel olarak, motilite oluşumu sentral, otonomik ve enterik nervöz sistem olmak üzere kompleks bir durumdur (Schusser ve White, 1997).

Enterik nervöz sistem Gİ kanalı ya nörotransmitterler aracılığı ile direk olarak, ya da Cajal intersititial hücreler (ICC), immun sistem hücreleri veya endokrin hücrelerle ile dolaylı olarak etkilediği belirtilmiştir. İntestinal sistem kontraksiyonlarının yoğunluğu ve sıklığı, parasempatik ve sempatik nervöz sistem ve hormonlarla düzenlenmektedir. Bağırsaklardaki en önemli nörotransmitter, tüm türlerde Acetilkolindir (ACh). ACh düz kas hücrelerinde tip-2 muskarinik reseptörler aracılığıyla, kontraksiyonları artırır (Lester, 2002).

Atlarda Gİ ileus, intestinal aktivitenin fonksiyonel inhibisyonu sonucu oluşur. İleus, direk sindirim sistemi etkileyen hastalıklardan dolayı şekillenebildiği gibi, peritonun iritasyonundan veya peritoneal yapının travmaya maruz kalması gibi, diğer vücut sistemlerinin hastalıklarının sonucunda da oluşabildiği belirtilmektedir (Adams, 1988). İleus şekillenen atlarda, elektriksel aktivitede azalma ve duodonal myoelektrik göç kompleksinde (MMC) bozulma olduğu bildirilmiştir (Gerring ve Hunt, 1986; Gerring, 1991). Sığırlarda, midenin ilk üç bölümünde sıklık spontan kontraksiyonlar şekillenmektedir. Gıda alımı ve dinlenme durumlarında kantraksiyonlar şekillenir. Bu

kontraksiyonlar retikulumdan başlar. Sığırlarda, iki kontraksiyon arası neredeyse tamamen relaksasyon durumundadır (Steiner, 2003).

3. Prokinetiklerin Kullanım Alanları

Prokinetik ilaçların gastrointestinal (Gİ) kanalın düz kas kontraksiyonlarını artırdığı ve gıda geçişini hızlandırdığı bildirilmektedir (Reynolds, 1989). Bu etkilerinden dolayı prokinetik ajanlar gastrik, pilorik ve ince barsak motilitesinin restorasyonuna, koordinasyonuna ve stimülasyonuna katkı sağlayabilir. Aynı zamanda prokinetik ajanlar abomazal atoninin önlenmesinde ve tedavisinde de faydalı olabilir. Çünkü prokinetik ajanlar, motor aktivitesi üzerinde inhibitör transmitterlerin etkisini azaltarak veya zıt etkili ajanların stimülasyon etkilerini destekleyerek bu etkilerini gerçekleştirebilirler (Sanger ve King, 1988; Burger ve ark., 2006). Sığırlar ve atlarda motilite azalmasına bağlı Gİ bozukluklarda, Gİ motiliteyi ilaçlarla koordine ve tedavi etmenin faydalı olacağı belirtilmektedir (Steiner ve Roussel, 1995). Sekum dilatasyonu / dislokasyonu vakalarında, hayvanların genel durumunda hafif bir bozukluk varsa ve defekasyon mevcutsa, rektal muayenede de, torsiyon veya retrofleksiyon gibi anormallikler tespit edilmemişse, medikal tedavinin endike olduğu bildirilmektedir (Steiner, 2003). Sığırlarda abomazal hipomotilitede medikal tedavi uygulanması pratikte yaygın bir durumdur (Michel ve ark., 2003).

4. GİS Hipomotiliteye Sebep Olan Faktörler

Hipokalsemi, bağırsak vaziyet değişiklikleri, sekum dilatasyonu / dislokasyonu, cerrahi uygulamalar, endotoksemi, alkalemi, hiperinsulinemi ve hiperglisemi gibi faktörler sığırlarda GİS’de hipomotiliteye neden olurken, asid-baz, elektrolit, metabolik anormallikler ve septisemi gibi anormallikler ise buzağılarda abomazal hipomotiliteye yol açarlar (Steiner, 2003). Atlarda hipomotilite nedenleri olarak; şok, elektrolit dengesizlik, hipoalbumemi, peritonitis, endotoksemi, gerginlik, işemi ve intestinal kanalda yangılanma yer almaktadır (King ve Gerring, 1991; Roussel ve ark., 2001).

5. GİS Motiliteyi Düzenleyen Prokinetikler

5.1. Parasempatomimetikler

Klinesteras inhibisyonu (indirek samptomimetik etki) veya Asetilkolin (ACh) reseptör stimülasyonu ile ACh artar. Bu maddeler midedeki muscarinik reseptörler aracılığı ile asit salgısını artırır ve midenin boşalma süresini kısaltırlar (Starke, 1992).

5.2. Betanekol klorid

Betanekol klorid, karbokolün metil türevidir ve M₂ reseptörlerini uyararak muskarinik reseptör agonisti (parasempatomimetik) etkinlik gösterir. Sonuçta üriner ve GİS’de düz kas hücrelerini uyararak kontraksiyonlarında artmaya neden olur. (Roussel ve ark., 1994; Steiner ve Roussel, 1995).

Atlarda: Sağlıklı atlarda bethanekol (0.025 mg/kg IV) uygulanmasının, gastrik boşalmada hızlanma sağladığını belirlenmiştir. Ancak, bu atlarda yan etki olarak salivasyon artışı bildirilmiştir (Ringer ve ark., 1996). Yapılan bir çalışmada, sağlıklı atlarda bethanekol (0.025 mg/kg IV) uygulanmasının sekal boşalmada, ayrıca, ileum sekum ve sağ ventral kolonda myoelektrik aktivitede artma olduğu gözlenmiştir. Ancak, bethanekolün yan etkisi olarak salivasyonun yanında hafif şiddette bir abdominal ağrı şekillendiği bildirilmiştir (Lester ve ark., 1998).

Sığırlarda: Betanekolün sığırlarda spontan olarak gelişen sekum dilatasyonu / dislokasyonunun medikal ve cerrahi sonrası tedavisi için uygun motilite modülatör olabileceği belirtilmiştir (Steiner ve ark., 1999). Steiner ve ark., (1995), sağlıklı sığırlarda 0.07 mg/kg dozunda betanekolün ileosekakolik bölgesinin miyoelektrik aktivitesini artırdığını ifade etmişlerdir. Farklı bir çalışmada, sütçü sığırlarda duodenum ve abomazal antrumlarından hazırlanan düz kas hücre preparatları üzerinde betanekolün, spontan kontraksiyon artışı sağladığı rapor edilmiştir (Michel ve ark., 2003). Coşkun ve ark., (2011), sağlıklı buzağlarda sisaprid, betanekol ve betanekol/sisaprid (miks) uygulamasında, betanekolün, sisaprid ve kombine uygulamalarına göre daha hızlı abomazal boşalma sağladığını ifade etmişlerdir.

5.3. Neostigmin metilsülfat

İndirek etkili bir parasempatopmimetik olan neostigmin, sinaptik kavşaklardan ACh yıkımını geciktirerek, ACh'in aktivitesini sürdürerek etkinliğini gösteren bir kolinesteraz inhibitördür (Starke, 1992).

Atlarda: Neostigminin atlarda, gastrik boşanmayı geciktirdiği ve jejeunal miyoelektrik aktiviteyi azalttığı ancak, sağlıklı ponilerde pelvik fleksura aktivitesini artırdığı rapor edilmiştir (Adams ve ark., 1984; Adams, 1988). Lester ve ark., (1998), yaptığı başka bir çalışmada neostigminin sekal boşalmayı iyileştirdiği ve ileum, sekum ve sağ ventral kolonda mekanik ve miyoelektrik aktiviteyi attırdığı belirlemiştir. Neostigmin ileuslu atlarda prokinetik amaçlı kullanılmasında (5-10 mg IM/SC) özellikle büyük kolonun etkilendiğinde durumlarda tedavi için en yaygın seçilen prokinetik ajan olduğu söylenmektedir. Ancak yan etkilerinden dolayı, hastanın gözlenmesi gerektiği belirtilmiştir (Van Hoogmoed ve ark., 2004).

Sığırlarda: Neostigmin sığırlarda Gİ kanal motilitesini artırmak için kullanılmaktadır (Wittek ve ark., 2004). Sekal dilatasyon ve omazal peklik olan sığırların tedavisinde kullanıldığı rapor edilmiştir (Braun ve ark., 1989). Buzağlarda 0.012 mg/kg IV dozda neostigmin uygulanması ile abomazal boşalma süresi kısaldığı belirlenmiştir (Dardillant ve Ruckebush, 1973). Fakat Wittek ve Constable (2005), neostigminin (0.02 mg/kg, SC), süt emen sağlıklı buzağlarda abomazal boşalma oranını etkilemediğini belirtmişlerdir (Wittek ve ark., 2004).

5.4. Adrenerjik Antagonistler

Alfa-2 antagonistleri, anterik nervöz sistemde alfa-2 reseptör blokörü olan sempatolitik ajanlardır ve kolinerjik nöronlardan ACh salınımına izin verirler (Palm ve Quiring, 1992).

5.5. Yohimbin

Atlarda: Sağlıklı ponilerde, sağ ventral kolon ve sekumda miyoelektrik aktivitede artma sağlarken, sekal boşalma süresinde önemli bir etki sağlamadığı belirlenmiştir (Lester ve ark., 1998). Deneysel postoperatif ileuslu atlarda yohimbin mekanik ve miyoelektrik aktiviteyi iyileştirmede başarılı olurken, motiliteyi düzenleyemediği belirtilmektedir (Gerring ve Hunt, 1986).

5.6. Fenoksibenzamin

Alfa-adrenerjik reseptör blokajı ile ilgili olmayan tesirleri zayıf olan bir haloalkilamin türevidir (Markins ve Ballinger, 2003).

Atlarda: Beadle ve ark., (1986), 12 atta yaptıkları çalışmada, fenoksibenzamini IV yolla uygulamıştır. Sekonder yangısal intestinal hastalıklar veya kolik operasyonu sonrası ileus gelişen atlarda (klinik bulgularda iyileşme gözlenmezse) tekrarlanması gerektiği belirtilmektedirler. Bu 12 attan, fenoksibenzaminin dozunun orantılı olarak artırılanlarda, nazogastrik reflüks miktarında azalma gözlemişlerdir. Ancak, çalışmada kontrol grubu kullanılmadığı için iyileşmenin fenoksibenzaminden mi yoksa, destekleyici tedaviden dolayı mı olduğuna karar vermek mümkün olmamıştır.

5.7. Fenotiazin

İnsanlarda postoperatif ileus tedavisinde kullanılan, periferik alfa-adrenerjik antagonisti bir gruptur (Palm ve Quiring, 1992).

5.8. Asepromazin

Asepromazin sentral nervöz sistem üzerinde etki göstererek, sedasyona ve genel aktivitede azalmaya neden olur. Hızlı etkisi, düşük toksisite sayesinde sık kullanılan bir transklizandır (Anonim 1).

Atlarda: İnce bağırsaklarda myoelektriksel aktivite de azalmaya neden olmasına rağmen, intestinal sıvı geçişini hızlandırmaktadır (Davies ve Gerring, 1983).

5.9. Benzamidler

5-hidroksitramin (5-HT, serotonin) antagonisti ve nispeten 5-HT₃ ve 5-HT₄, reseptör agonist özelliğindedirler (Palm ve Quiring, 1992). Prokinetik etkileri, nöronal 5-HT₄ agonizması sonucunda oluşmuştur. Mezenterik fleksusda kolinerjik iletimi artırır (De Winter ve ark., 1997). Benzamidler Gİ motilitede senkronizma kaybı veya disfonksiyon tedavisinde başarı ile kullanılan bir prokinetik ajandır (Georgiadis ve ark., 2000).

5.10. Metaklopromid

Alt Gİ kanala etkileyen bir ajandır. Nöronlardan ACh etkisini azaltarak ve ACh reseptör sensitivitesini artırarak hareket eder. Metaklopromid, dopaminerjik reseptörler (DA₂) üzerine antagonistik bir etki ve Gİ düz kaslarda dopaminin etkisini bloke eder. Antiaritmik etki veya topikal anestezi aktivite göstermeyen ve öncelikli olarak antiemetik olarak kullanılan bir prokainamidik türevidir (Tonini ve ark., 1999; Georgiadis ve ark., 2000). Kolonik etkisi çok az ya da hiç yoktur (Dowling, 1995).

Atlarda: Postoperatif ileuslu atlarda, metaklopromid kullanımıyla gastroduedonal aktivite ve Gİ içeriğinin geçişinde düzenlenme kaydedildiği belirlenmiştir (Dart ve Hodgson, 1998). Gerring ve Hunt, (1986), metaklopromidin kullanımının ardından, atlarda geçici heyecan durumunun oluştuğunu belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada, metaklopromidin atlarda pylorik antrum, duedonum ve jejenum düz kas kontraktilesinde artma sağladığı belirtilmiştir (Nieto ve ark., 2000). Yapılan farklı çalışmalarda, ince bağırsaklarda rezeksiyon veya anastomozdan sonra, metaklopromidin 0,04 mg/kg devam eden enfüzyonlarının klinik kullanımı total volum ve gastrik boşalma oranında azalma olmasına rağmen, yan etki şekillendiği rapor edilmiştir (Dart ve ark., 1996). Metaklopromidin prokinetik etkisinin önemi açıktır. Fakat, yan etkileri dolayısıyla klinik kullanımı hakkında düşünülmelidir (Koenig ve Cote, 2006).

Sığırlarda: Metaklopromidin sığırlarda vagal indigesyon durumlarında ve koyunlarda abomazal boşalma bozukluklarında kullanılmakta olduğu belirtilmektedir (Witteck ve Constable, 2005). Zdelar ve ark., (1979), yaptıkları çalışmada, 3-6 aylık danalarda, metaklopromid (0.1- 0.2- 0.3- 0.5- 0.8 veya 1 mg/kg dozda IM veya IV) kullanılması sonucunda, ruminal motilitede değişiklik oluşturmadığını belirtmişlerdir. 0.1 mg/kg IM metaklopromid uygulanması sonucu, nöroleptik yan etkiler gözlenmiştir (Zdelar ve ark., 1979). Sığırlarda metaklopromid uygulanması sonucunda, proksimal kolondan yapılan preparatlarda herhangi bir etki oluşturmadığı, spontan kontraktıl aktivitede artma gözlenmediği belirtilmiştir (Guard ve ark., 1988). Metaklopromid kan – beyin bariyerini geçebildiği için istemsiz kas kasılması, motor huzursuzluk ve agresyon gibi yan etkileri olduğu bildirilmiştir (Michel ve ark., 2003).

5.11. Sisaprid

Antidopaminerjik özelliği olmayan bir benzamid türevidir. Metaklopramidin yan zincirlerinin modifikasyonu ile sisaprid geliştirilmiştir (Mc Callum, 1991). Sisaprid mide kontraksiyonlarını düzenlediği gibi, ayrıca tüm GİS boyunca da motilite artışına neden olabileceği belirtilmiştir (Washabau ve Hall, 1995). İstenmeyen yan etkileri olmaması nedeniyle metaklopromide benzememektedir (Gerring, 1991; Mc Callum, 1991).

Atlarda: Sisaprid doza bağlı olarak (0.005 mg/kg - 0.1 mg/kg) atlarda, mide, jejunum, ileum ve kolonlarda kontraktıl aktiviteyi artırdığı rapor edilmiştir (King ve Gerring, 1988). Postoperatif ileuslu atlarda, 0.1 mg/kg sisapridin ince bağırsak anostomoz ve enterotomisinden sonra, motilitesi tekrar yapılandırma etkin olduğu belirlenmiştir. Yan etki olarak sadece uygulamadan sonra atlarda periyodik hafif şiddette abdominal bir ağrı olduğu gözlemlenmiştir (Gerring ve King, 1989).

Sığırlarda: Sisaprid, metaklopramid ve bethanekolün etki mekanizmaları birbirine benzemekle birlikte, Gİ motiliteyi stimule ettikleri bildirilmiştir (Wiseman ve Faulds 1994). Yapılan bir çalışmada sığır abomasal antrum, proksimal duodenum ve proksimal kolondan hazırlanan preparatlar üzerinde sisapridin in vitro olarak düz kas kontraktilitesine önemli etkisi olmadığı belirlenmiştir (Steiner ve ark., 1992). Sağlıklı sığırlarda yapınla çalışmada, 0,08 mg/kg dozda IV sisaprid uygulamasının, iliosekakolik bölgede myoelektriksel aktivite üzerine etki göstermediği belirtilmiştir (Steiner ve ark., 1995).

5.12. Eritromisin

Beşeri ve veteriner hekimlikte yaygın kullanılan makrolid grubu bir antibiyotiktir. Bunun yanında eritromisin bir motilin agonisti olarak hareket eder ve insanlarda, atlarda, sığırlarda ve köpeklerde Gİ prokinetik ajan olarak kullanılmaktadır (Zanolari ve ark., 2004). Motilin hormonu, ENS nöronları ve intestinal düz kaslardaki spesifik reseptörlere bağlanarak kontraktıl aktivite sağlar (Zara ve ark., 1985).

Atlarda: Birçok çalışmada, monogastrik hayvanlarda eritromisinin gastrik luminal basınç ve ince bağırsak motilitesini artırdığı belirtilmiştir (Witteck ve ark., 2004). Atlarda ve insanlarda eritromisinin antimikrobiyal dozu bazen ciddi kolitislere veya istenmeyen yan etkilere neden olduğu belirlenmiştir (Stratton-Phelps ve ark., 2000). Sağlıklı atlarda eritromisin laktobionatın (0.1-1 mg/kg IV) mide boşalma süresini kısalttığı rapor edilmiştir (Ringger ve ark., 1996). İleuslu hasta atlarda eritromisinin faydalı olduğu ve günümüzde sekal peklik tedavisinde oldukça yaygın kullanılan bir ilaç olduğu belirtilmektedir (Van Hoogmoed ve ark., 2004).

Sığırlarda: Sütçü ineklere eritromisin (10 mg/kg IM) uygulanması, abomazal body, plorik antrum ve duodenumda luminal basınçta artma sağladığı belirlenmiştir (Huhn ve ark., 1998). Yapılan bir çalışmada, sağlıklı buzağılara 8.8 mg/kg dozda IM eritromisin kullanılması abomazol boşalma hızında artırdığı belirtilmiştir (Constable ve ark., 2006). Eritromisin yetiştin ineklerde ve buzağılarda oldukça etkin ve yaygın kullanılan bir prokinetik ajan olduğu belirtilmektedir (Wittek ve Constable, 2005; Nouri ve Constable, 2006). İneklerde 0.1 mg/kg-1 mg/kg eritromisin laktobiyonat uygulanması sonucu abomazum luminal basınçta artma kaydedilmiştir (Constable ve ark., 2012).

5.13. Dopamin Antagonistleri

5.13.1. Domperidon

Domperidon, selektif bir periferik dopamin antagonistidir (Gerring ve King, 1989; Lester, 2002). Güçlü bir antiemetik etkiye sahiptir ancak, kan beyin bariyerini geçmez, böylece yüksek dozda bile sentral nervöz sistemde etki göstermez (Georgiadis ve ark., 2000).

Atlarda: Deneysel postoperatif ileuslu domperidon 0.2 mg/kg IV dozda, mide geçiş zamanı, elektromekaniksel aktivite ve gastrik aktivitede etkin olduğu belirlenmiştir (Gerring ve King, 1989). Nieto ve ark., (2013), sağlıklı atlara 1.1- 5.0 mg/kg oral domperidon uygulamışlardır. Çalışmada 5.0 mg/kg domperidonun sağlıklı atlarda gastrik boşalmayı hızlandırdığını belirtmişlerdir.

Bu ilaçların dışında dopamin antagonisti olarak lidokain (Nieto ve ark., 2000; Brianceau ve ark., 2002) ve tegaserod da atlarda Gİ motilite artırıcı olarak kullanılmaktadır (Lippold ve ark., 2004).

6. Sonuç

Betanehol atlarda ince ve kalın bağırsakların her ikisinde de motilite artırıcı etki göstermektedir. Betaneholün yalnızca, kalın bağırsak problemlerinde kullanılmasının güvenliği olduğu söylenebilir. Sığırlarda betaneholün düz kas hücre preparatları üzerinde in-vitro etkilerinin varlığı belirlenmiş ancak, daha fazla in-vivo çalışma yapılması gerekmektedir. Neostigmin daha çok kalın bağırsaklar özellikle de büyük kolon problemlerinde faydalı olmaktadır. Sığırlarda sekal dilatasyon ve omazal peklik tedavisinde kullanıldığı rapor edilmiştir. Eritromisin hem kalın, hem de ince bağırsak motilitesini artırmakta etkindir. Bu etkisi sağlıklı atlarda bile mevcuttur. Ancak, klinisyenlerce daha sık olarak kalın bağırsak problemlerinde kullanılmaktadır. Sığırlarda eritromisin gastrik boşalmayı hızlandırdığı, sığır ve buzağılarda abomazal boşalma oranını hızlandırdığı bildirilmektedir. Sisapridin tüm GİS boyunca etkinliği olduğu belirtilirken, etkinliği tam olarak kanıtlanamamıştır ve yan etkilerinden dolayı bazı ülkelerde kullanımı yasaktır. Hayvan sağlığı açısından prokinetik ilaçlar konusunda daha çok çalışmanın yapılarak, yeni ilaç gruplarının kullanılabilmesi önemlidir.

Kaynakça

- Adams, S. B. (1988). Recognition and management of ileus. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 4: 91-10.
- Adams, S. B., Lamar, C. H., Mast, J. (1984). Motility of the distal portion of the jejunum and pelvic flexure in ponies: effects of six drugs. *Am J Vet Res.* 45: 795-799.
- Agrawal, A., Hila, A., Tutuian, R., Mainie, I., Castell, D. O. (2007). Bethanechol improves smooth muscle function in patients with severe ineffective esophageal motility. *J Clin Gastroenterol.* 41: 366-370.
- Anonim, 2015. <http://www.petmd.com/pet-medication/acepromazine> Erişim tarihi 07.12.2015

- Beadle, R., Brooks, D., Martin, G. (1986). Phenoxybenzamine as an adjunct in the therapy for ileus in the horse. *Proc 2nd Equine Colic Res Symp.* 112-115.
- Bell, F. R. (1979). The sites in duodenum of receptor areas which affect abomasal emptying in the calf. *Res Vet Sci.* 27: 1-4.
- Braun, U., Steiner, A., Bearth, G. (1989). Therapy and clinical progress of cattle with dilatation and torsion of caecum. *Vet Rec.* 125: 430-433.
- Brianceau, P., Chevalier, H., Karas, A., Court, M. H., Bassage, L., Kirker-Head, C., Provost, P., Paradis, M. R. (2002). Intravenous lidocaine and small-intestinal size, abdominal fluid, and outcome after colic surgery in horses. *J Vet Intern Med.* 16: 736-741.
- Burger, D. M., Wiestner, M., Hubler, M., Binder, H., Keisler, M., Arnold, S. (2006). Effect of antikolinergics (atropine, glycopyrrolate) and prokinetics (metaclopramide, cisapride) on gastric motility in Beagles and Labrador Retrievers. *J Vet Med A.* 53: 97-107.
- Constable, P. D., Nauri, M., Sen, I., Baird, A. N., Thomas, W. (2012). Evidence – based use of prokinetic drugs for abomasal disorders in cattle. *Vet Clin Food Anim.* 28: 51-70.
- Constable, P. D., Thomas, W., Ahmed, A., Tessa, M., Sen, I., Nauri, M. (2006). Abomasal pH and emptying rate in the calf and dairy cow and the effect of commonly administered therapeutic agents. *World Buiatrics congress.*
- Coskun, A., Güzelbekteş, H., Elmas, M., Altunok, V., Koç, Y., Sen, I. (2011). The effects of high/low dose cisapride, bethanechol, and their combination on abomasal motility and emptying rate of healthy calves. *19th International Congress of Mediterranean federation of health and production of Ruminants, Belgrade / Serbia.* 25-28 May 2011.
- Dardilliant, C., Ruckebush, Y. (1973). Aspect fonctionnels de la jonction gastro-duodonale chez le veau nouveau-ne. *Ann Rech Vet.* 4: 430-433.
- Dart, A. J., Hodgson, D. R. (1998). Role of prokinetic drugs for treatment of postoperative ileus in the horse. *Aust Vet J.* 76: 25-31.
- Dart, A. J., Peuroi, J. R., Hodgson, D. R., Pascoe, J. R. (1996). Efficacy of metoclopramide for treatment of ileus in horses following small intestinal surgery: 70 cases. *Aust Vet J.* 74: 280-284.
- Davies, J. V., Gerring, E. L. (1983). Effect of spasmolytic analgesic drugs on the motility patterns of the equine small intestine. *Res Vet Sci.* 34: 334-339.
- De Winter, B. Y., Boeckxstaens, G. E., De Man, J. G., Moreels, T. G., Herman, A. G., Pelckmans, P. A. (1997). Effect of different prokinetic agents and a novel enterokinetic agent on postoperative ileus in rats. *Gut.* 45: 713-718.
- Dowling, P. M. (1995). Prokinetic Drugs: Metaclopramide and Cisapride. *Can Vet J.* 36: 115-116.
- Georgiadis, G. T., Markantonis-Kyroudis, S., Triantafillidis, J. K. (2000). Prokinetic agents: current aspect with focus on cisapride. *Annals of Gastroenterology.* 13: 269-289.
- Gerring, E. E., Hunt, J. M. (1986). Pathophysiology of equine postoperative ileus: effect of adrenergic blockade, parasympathetic stimulation and metoclopramide in an experimental model. *Equine Vet J.* 18: 249-255.
- Gerring, E. L. (1991). Sir Frederick Hobday Memorial Lecture. All wind and water: some progress in the study of equine gut motility. *Equine Vet J.* 23: 81-85.
- Gerring, E. L., King, J. N. (1989). Cisapride in the prophylaxis of equine postoperative ileus. *Equine Vet J Suppl.* 7: 52-55.
- Guard, C., Schwark, W., Kelton, D., Dobson, A. (1988). Effects of metaclopramide, clenbuterol and butorphanol on ruminoreticular motility on calves. *Cornell Vet.* 78: 89-98.
- Hudson, N. P., Pearson, G. T., Kitamura, N., Mayhew, I. G. (1999). An immunohistochemical study of interstitial cells of Cajal (ICC) in the equine gastrointestinal tract. *Res Vet Sci.* 66: 265-271.
- Huhn, J. C., Nelson, D. R., Constable, P. D., Morin, D. E. (1998). Prokinetic properties of erythromycin lactobionate in cattle. *Proc XXth WBC, Sidney, Australia.* 177-181.
- Karamanolis, G., Track, J. (2006). Promotility medications - now and in the future. *Dig Dis.* 24: 297-307.
- Kim, Y. C., Koh, S. D., Sanders, K. M. (2002). Valtage- dependent inward current of interstitial cells of Cajal from murine colon and small intestine. *J Physiol.* 541: 797-810.
- King, J. N., Gerring, E. L. (1991). The action of low dose endotoxin on equine bowel motility. *Equine Vet J.* 23: 11-17.

- King, J. N., Gerring, E. L. (1988). Biphasic disruption of fasting equine gut motility by dopamine-a preliminary study. *J Vet Pharmacol Ther.* 11: 354-61.
- Koenig, J., Cote, N. (2006). Equine gastrointestinal motility-ileus and pharmacological modification. *Can Vet J.* 47: 551-559.
- Lester, G. (2002). Gastrointestinal ileus. In: Smith B, ed. *Large Animal Internal Medicine.* 674-679.
- Lester, G. D., Merritt, A. M., Neuwirth, L., Vetro-Widenhouse, T., Steible, C., Rice, B. (1998). Effect of alpha 2-adrenergic, cholinergic, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on myoelectric activity of ileum, cecum, and right ventral colon and on cecal emptying of radiolabeled markers in clinically normal ponies. *Am J Vet Res.* 59: 320-327.
- Lippold, B. S., Hildebrand, J., Straub, R. (2004). Tegaserod (HTF 919) stimulates gut motility in normal horses. *Eq Vet J.* 36: 622-627.
- Livingston, E. H., Passaro, E. P. Jr. (1990). Postoperative ileus. *Dig Dis Sci.* 35: 121-132.
- Markins, R., Ballinger, A. (2003). Gastrointestinal side effect drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2: 421-9.
- Mc Callum, R. W. (1991). Cisapride: a new class of prokinetic agent. *Am J Gastroenterol.* 86: 135-149.
- Michel, A., Mevissen, M., Burkhardt, H. W., Steiner, A. (2003). In vitro effects of cisapride, metoclopramide and bethanechol on smooth muscle preparations from abomasal antrum and duodenum of dairy cows. *J Vet Pharmacol Therap* 26: 413-420.
- Nieto, J. E., Rakestraw, P. C., Snyder, J. R., Vatistas, N. J. (2000). In vitro effects of erythromycin, lidocaine, and metoclopramide on smooth muscle from the pyloric antrum, proximal portion of the duodenum, and middle portion of the jejunum of horses. *Am J Vet Res.* 61: 413-419.
- Nieto, J. E., Maher, O., Stanley, S. D., Larson, R., Synder, J. R. (2013). In vivo and in vitro evaluation of the effects of domperidone on the gastrointestinal tract of healthy horses. *Am J Vet Res.* 74: 1103-10.
- Nouri, M., Constable, P. D. (2006). Effect of parenteral administration of erythromycin, tilmicosin ve tylosin on abomasal emptying rate in suckling calves. *Proc XXIVth WBC*
- Palm, D., Quiring, K. (1992). Pharmakologie noradrenerger und adrenerger Systeme. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K, eds. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* Mannheim: Wissenschaftsverlag. 148-193.
- Reynolds, J. C. (1989). Prokinetic agents: a key in the future gastroenterology. *Gastroenterol Clin North Am.* 18: 437-457.
- Ringger, N. C., Lester, G. D., Neuwirth, L., Merritt, A. M., Vetro, T., Harrison, J. (1996). Effect of bethanechol or erythromycin on gastric emptying in horses. *Am J Vet Res.* 57: 1771-1775.
- Roussel, A. J. Jr, Cohen, N. D., Hooper, R. N., Rakestraw, P. C. (2001). Risk factors associated with development of postoperative ileus in horses. *J Am Vet Med Assoc.* 219: 72-78.
- Roussel, A. J., Brumbaugh, G. W., Waldron, R. C., Baird, A. N. (1994). Abomasal and duodenal motility in yearling cattle after administration of prokinetic drugs. *Am. J. Vet. Res.* 55: 111-115.
- Sanger, G. J., King, F. D. (1988). From metaclopramide to selective gut motility stimulants and 5-TH3 receptor antagonists. *Drug Des Deliv.* 3: 273-295.
- Schusser, G. E., White, N. A. (1997). Morphologic and quantitative evaluation of the myenteric plexuses and neurons in the large colon of horses. *J Am Vet Med Assoc.* 210: 928-93.
- Starke, K. (1992). Pharmakologie cholinergischer systeme. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K, eds. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* Mannheim: Wissenschaftsverlag. 125-147.
- Steiner, A. (2003). Modifiers of gastrointestinal motility of cattle. *Vet Clin Food Anim.* 19: 647-660.
- Steiner, A., Roussel, A. J. (1995). Drugs coordinating and restoring gastrointestinal motility and their effect on selected hypodynamic gastrointestinal disorders in horses and cattle. *Zentralbl Veterinarmed A.* 42: 613-631.
- Steiner, A., Denac, M., Ballinari, U. (1992). Effects of adrenaline, dopamine, serotonin and different cholinergic agents on smooth muscle preparations from the ansa proximalis coli in cattle: studies in vitro. *Zentralbl Veterinarmed A.* 39: 541-7.
- Steiner, A., Meylan, M., Eicher, R. (1999). New aspects on the etiopathogenesis and treatment of cecal dilatation-dislocation in cows (a review). *Schweiz Arch Tierheilkd.* 141: 419-22.
- Steiner, A., Roussel, A. J., Iselin, U. (1995). Effects of xylazine, cisapride and naloxone on myoelectric activity of iliococolic area in cows. *Am J Vet Res.* 56: 623-8.

- Stratton-Phelps M., Wilson, W. D., Gardner, I. A. (2000). Risk of adverse effects in pneumonic foals treated with erythromycin versus other antibiotics: 143 cases (1986–1996). *J Am Vet Med Assoc.* 217: 68-73.
- Tonini, M., De Ponti, F., Di Nucci, A., Crema, F. (1999). Review article: cardiac adverse effects of gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther.* 13: 1585-1591.
- Van Hoogmoed, L. M., Nieto, J. E., Snyder, J. R., Harmon, F. A. (2004). Survey of prokinetic use in horses with gastrointestinal injury. *Vet Surg.* 33: 279-285.
- Washabau, R. J., Hall, J. A. (1995). Cisapride. *J Am Vet Med Assoc.* 207: 1285- 1288.
- Wiseman, L. R. Faulds, D. (1994). Cisapride: an updated review of its pharmacology and therapeutic efficacy as a prokinetic agent in gastrointestinal motility disorders. *Drugs.* 47: 116-52.
- Witek, T., Constable, P. D. (2005). Assesment of effect of erythromicin, nestigmine ve metoclopramide on abomasal motility and emptying rate in calves. *Am J Vet Res.* 66: 545-552.
- Witek, T., Constable, P. D., Frll, M. (2004). Comparison of abomazal luminal gas pressure and volume and perfusion of the abomasum in dairy cows with left displaced abomasum or abomazal volvulus. *Am J Vet Res.* 65: 597-603.
- Zanolari, P., Steiner, A., Meylan, M. (2004). Effects of erythromycin on myoelectric activity of the spiral colon of dairy cows. *Journal of Veterinary Medicine.* 51: 456-621.
- Zara, G. P., Thompson, H. H., Pilot, M. A., Ritchie, H. D. (1985). Effects of erythromycin on gastrointestinal tract motility. *J Antimicrob Chemother.* 16: 175-9.
- Zdelar, F., Hahn, V., Martinic, B. (1979). Effect antiemetic metaclopramide on digestive tract of fattening calves, and its use in digestive disorders. *Veteriner Glasnik.* 33: 761-766.