

## 장평활근의 수축성에 대한 amitraz의 영향

신동호 · 임채미 · 김재하\*

전남대학교 수의과대학  
전남대학교 의과대학\*  
(1995년 2월 13일 접수)

### Effect of amitraz on intestinal contractility

Dong-ho Shin, Chae-mi Lim, Jae-ha Kim\*

College of Veterinary Medicine, Chonnam National University  
College of Medicine, Chonnam National University\*

(Received Feb 13, 1995)

**Abstract :** Amitraz frequently causes the side effect of intestinal stasis or bloat in mammals. It is very similar to the side effect of xylazine or clonidine which produce the inhibition of intestinal motility through the stimulation of  $\alpha_2$  adrenoceptor. Therefore, we examined whether amitraz causes intestinal stasis or bloat through the inhibition of intestinal motility or whether amitraz produces the inhibition of intestinal motility through the stimulation of  $\alpha_2$  adrenoceptor.

Amitraz inhibited the intestinal motility in a dose-dependent manner in isolated rabbit jejunum and isolated pig ileum. These inhibitory effects of amitraz were blocked by yohimbine but not by prazosin. The effect of intestinal contraction of carbachol or high-potassium was not affected by the pretreatment of amitraz. However, the contraction of histamine was inhibited by the pretreatment of amitraz.

It is concluded that amitraz mainly inhibits the intestinal motility through the stimulation of  $\alpha_2$ -adrenoceptor although partially antihistaminic action of amitraz can be involved.

**Key words :** amitraz,  $\alpha_2$ -adrenoceptor, isolated intestinal segment

## 서 론

Amitraz(N-2, 4(dimethylphenyl)-N-[(2, 4-dimethylphenyl)imino)methyl]-N-methanimidamide)는 수의학분야 및 농업분야에서 소의 진드기, 개나 고양이의 개선충, 그리고 과수원의 진드기등을 구제하기 위해 널리 사용되

고 있는 살충제이다<sup>1-7</sup>. Intestinal stasis, bloat, sedation, bradycardia, hypotension, hyperglycemia 등 amitraz에 의한 여러 가지 부작용이 포유동물에서 보고되고 있다<sup>8,12</sup>. 그리고 이러한 부작용이  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist인 xylazine이나 clonidine 등에 의한 부작용과<sup>13,17</sup> 비슷한 점이 있어, amitraz의 작용기전에 관심을 가지게 되었다.

\* 이 논문은 1993년도 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의하여 연구되었음.

Address reprint requests to Dr Dong-ho Shin, College of Veterinary Medicine, Chonnam National University, Kwangju 500-757, Republic of Korea.

평활근의 운동성은 매우 복잡한 기전에 의해 조절되기 때문에,  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist는 평활근의 수축성에 다양하게 영향을 미칠 수 있다.  $\alpha_1$  adrenoceptor의 흥분은 일반적으로 장, 혈관, 자궁평활근 등의 수축성 증가를 일으키지만<sup>18,21</sup>,  $\alpha_1$ -adrenoceptor의 흥분이 장평활근의 억제에 관여한다는 보고도 있다<sup>22</sup>. 반면에  $\alpha_2$ -adrenoceptor는 주로 억제적인 반응을 증대하는 것으로 믿어 왔지만<sup>23,26</sup>,  $\alpha_2$ -adrenoceptor의 흥분이 혈관평활근 및 자궁평활근의 수축성 증가를 일으킨다는 보고도 있다<sup>27,30</sup>.

Amitraz의 투여 후 포유동물에서 나타나는 부작용들 중에서 다수가  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist인 xylazine이나 clonidine 등에 의한 부작용과 비슷하며, 특히 최근에는 amitraz가  $\alpha_2$ -adrenoceptor를 흥분시킬 수 있음을 시사하는 보고가 있었다<sup>31,32</sup>. 장평활근에서  $\alpha_2$ -adrenoceptor의 흥분은 장의 운동성을 감소시킬 수 있고, 이 장운동성의 감소는 amitraz 투여 후 부작용으로 발생하는 intestinal stasis나 bloat의 주된 원인이 될 수 있다. 그리고 이들이 수의 입장에서 심각한 문제를 일으키고 있다.

따라서 본 실험은 amitraz가  $\alpha_2$ -adrenoceptor의 흥분을 통해 장운동성을 감소시키는지 확인하기 위해 설계되었으며, 또한 장운동성을 증가시킬 수 있는 carbachol, high-potassium, histamine 등의 약물반응에 대한 amitraz의 영향을 함께 추구하려고 한다.

## 재료 및 방법

실험동물 및 조직표본 : 가토(1.5-2.0kg)는 경동맥을 통하여 실험사시킨 후 개복하였다. 전체 공장길이에서 상부 1/3에 해당하는 부위를 척출하여, 2-3cm 길이로 절제하여 사용하였다. 돼지의 회장편은 인근 도축장에서 구했으며, 전체 회장길이의 하부 1/3에 해당되는 부위를 척출하였다. 폭 0.2cm, 길이 2-3cm 길이로 절제하여 사용하였다. 실험동물의 연령, 품종, 성별 등은 구별하지 않았다.

실험조건 및 방법 : 장편을 modified Krebs solution (120mM NaCl, 5.9mM KCl, 2.5mM CaCl<sub>2</sub>, 1.2mM MgCl<sub>2</sub>, 15.4mM NaHCO<sub>3</sub>, 1.2mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 11.5mM dextrose, pH 7.4)이 들어 있는 10ml 용적의 water-jacketed tissue bath 내에 매달고, bath 내의 온도를 37°C로 유지하였으며, 95% O<sub>2</sub>와 5% CO<sub>2</sub>의 혼합 가스를 계속 공급하였다. 조직을 매단 후 30-60분을 기다려 자동운동이 일정하게 되었을 때 실험을 시작하였

으며, 2g의 resting tension하에서 실험을 실시하였다. 장편의 수축력은 Grass FT 03 force displacement transducer를 통해 Grass model 79 recorder 상에 기록하였다. Agonist의 투여는 cumulative concentration schedule로 하였으며, 투여 간격은 10분으로 하였다. Agonist 투여 후 2분간의 최대반응만을 비교하였으며, agonist 투여 전 2분간의 수축곡선 길이와 투여 후 2분간의 수축곡선 길이의 차를 백분율로 비교하였다. Antagonist는 agonist 투여 15분전에 투여하였다.

약물 : 사용한 약물은 amitraz(Upjohn), yohimbine HCl, prazosin HCl, carbachol chloride, KCl, histamine dihydrochloride(이상 Sigma) 등이었다. Amitraz는 8.5% lactic acid에 용해시켜 10<sup>-3</sup>M의 stock solution을 만들었으며, NaOH를 사용해 pH 7.4가 되게 하였다. 이외의 모든 약물은 증류수에 용해시켜 10<sup>-5</sup>M의 stock solution을 만든 후, 0.9% 식염수를 이용하여 필요한 농도로 희석하였다. 약물의 1회 투여량을 100 $\mu$ l로 하였다.

통계처리 : 결과는 mean  $\pm$  SEM으로 표시하였으며, 각 실험군간의 유의성 검정은 paired Student's t-test로 하였다.

## 결 과

가토 공장편의 수축성에 대한 amitraz의 효과 : amitraz(10<sup>-9</sup>-10<sup>-5</sup>M)는 척출 가토 공장의 자동운동성을 용량의존적으로 억제하였다(Fig 1). 이러한 amitraz의 효과는 yohimbine(10<sup>-7</sup>-10<sup>-5</sup>M)의 전처치에 의해서 억제되었다(Fig 2). 그러나 prazosin(10<sup>-6</sup>M)이 전처치는 amitraz의 억제효과에 아무런 영향도 미치지 못하였다(Table 1).

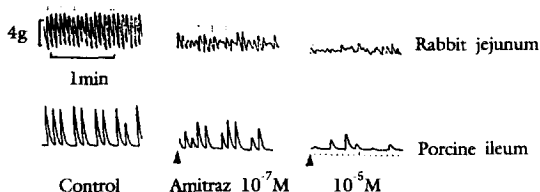


Fig 1. Effect of amitraz on the contractility of isolated rabbit jejunum and isolated porcine ileum (representative tracings from n=5 trials).

**Table 1.** Effect of prazosin(PRA) on amitraz-induced inhibitory action of spontaneous movements in isolated rabbit jejunum

Pretreatment	n	Concentration of amitraz(M)				
		10 <sup>9</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>7</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>5</sup>
None	5	15.32±2.81	37.30±6.42	52.18±6.63	72.28±4.98	87.14±3.04
PRA(10 <sup>6</sup> M)	5	10.84±3.03	34.30±6.92	49.20±6.66	59.04±6.20	77.12±6.30

Values are expressed as percentage of decrease in length of contractile curve.

**Table 2.** Effect of prazosin(PRA) on amitraz-induced inhibitory action of spontaneous movements in isolated porcine ileum

Pretreatment	n	Concentration of amitraz(M)				
		10 <sup>9</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>7</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>5</sup>
None	4	11.58±1.49	29.20±0.37	40.23±1.74	57.93±1.87	78.98±1.46
PRA(10 <sup>6</sup> M)	4	9.60±1.62	29.45±2.48	42.23±3.24	60.88±2.97	80.65±1.87

Values are expressed as percentage of decrease in length of contractile curve.

**Table 3.** Effect of amitraz(AMI) on KCl-, carbachol(CAR)-, and histamine(HIS)-induced contractions in isolated porcine ileum

Pretreatment	n	KCl(40mM)	CAR(10 <sup>6</sup> M)	HIS(10 <sup>6</sup> M)
None	5	15.36±0.61	17.12±0.97	10.56±1.97
AMI(10 <sup>5</sup> M)	5	15.92±1.28	17.68±0.91	3.60±1.04*

Values shown are increase of contractile force(g) to each agonists(mean±SEM). \*p<0.05 compared with control.

돼지 회장편의 수축성에 대한 amitraz의 효과 : Amitraz(10<sup>9</sup>-10<sup>5</sup>M)는 척출 돼지 회장의 자동운동성을 용량의존적으로 억제하였다(Fig 1), 이 효과가 yohimbine(10<sup>6</sup>-10<sup>5</sup>M)의 전처치에 의해 억제되었다(Fig 3). 하지만 prazosin(10<sup>6</sup>M)의 전처치는 amitraz의 억제효과에 아무런 영향도 미치지 못하였다(Table 2).

돼지 회장편의 high-potassium, carbachol, his-

tamine에 의한 수축에 대한 amitraz의 영향 : High-potassium(40mM), carbachol 10<sup>6</sup>M, histamine 10<sup>6</sup>M 등은 돼지 회장편에서 비슷한 정도의 수축반응을 일으켰으며, amitraz 10<sup>5</sup>M의 전처치는 KCl 및 carbachol에 의한 수축반응에 별다른 영향을 미치지 못하였다. 그러나 histamine에 의한 수축반응은 amitraz의 전처치에 의해서 심하게 억제되었다(Table 3).

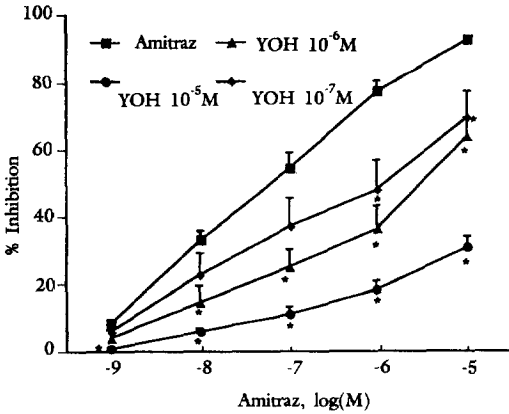


Fig 2. Effect of yohimbine(YOH) on amitraz-induced inhibitory action of spontaneous movements in isolated rabbit jejunum(n=5). \*p<0.05 compared with control.

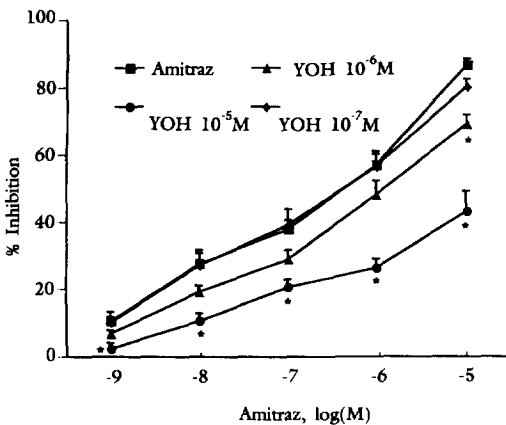


Fig 3. Effect of yohimbine(YOH) on amitraz-induced inhibitory action of spontaneous movements in isolated porcine ileum(n=5). \*p<0.05 compared with control.

## 고 찰

$\alpha_2$ -adrenoceptor의 흥분은 장의 운동성을 감소시키고<sup>23,26</sup>, 이 장운동성의 감소는 intestinal stasis나 bloat의 주된 원인이 될 수 있다. 수의 임상에서 다수의  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist가 응용되고 있으며<sup>33,36</sup>, 이의 사

용으로 인한 부작용중 intestinal stasis나 bloat의 발생이 많이 보고되고 있다<sup>3,37,39</sup>. Amitraz는 수의학분야 및 농업분야에서 소의 진드기, 개나 고양이의 개선충, 그리고 과수원이나 목초지의 진드기 등을 구제하기 위해 널리 사용되고 있는 살충제이다<sup>1,7</sup>. 또한 amitraz의 사용으로 인한 부작용이 다양하게 발생되고 있으며, 이러한 부작용들은  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist에 의한 부작용과 비슷한 점이 많다.

따라서 본 실험은 우선 amitraz가  $\alpha_2$ -adrenoceptor의 흥분을 통해 장운동성을 감소시키는 지를 검토하였다. Amitraz( $10^{-9}$ - $10^{-5}$ M)는 척출 가토 공장의 자동운동성을 용량의존적으로 억제하였으며, 이 억제효과가 yohimbine( $10^{-7}$ - $10^{-5}$ M)의 전처치에 의해 차단되었다. 그러나 prazosin의 전처치는 별다른 영향을 미치지 못하였다. 또한 척출 돼지 회장의 자동운동성 역시 amitraz( $10^{-9}$ - $10^{-5}$ M)에 의해 용량의존적으로 억제되었으며, 이 억제효과가 yohimbine( $10^{-6}$ - $10^{-5}$ M)의 전처치에 의해서는 차단되었으나, prazosin에 의해서는 별다른 영향을 받지 않았다. 이상의 결과는 amitraz가 주로  $\alpha_2$ -adrenoceptor를 통하여 척출 가토 공장 및 척출 돼지 회장의 자동운동성을 억제함을 시사하고 있다.

장운동성은 매우 복잡한 기전에 의해 조절되고 있기 때문에 우리는 carbachol, high-potassium, histamine 등에 의한 장운동성 증가반응에 대한 amitraz의 영향을 함께 검토하였다. Amitraz( $10^{-5}$ M)의 전처치가 carbachol( $10^{-6}$ M)이나 high-potassium(40mM)의 장운동성 증가반응에는 별다른 영향을 미치지 못하였다. Carbachol은 acetylcholine과 마찬가지로 장평활근에서 cholinergic receptor의 흥분을 통해 장의 수축성을 증가시키며, high-potassium은 voltage-dependent  $Ca^{2+}$  channel을 통해 장평활근을 수축시킨다. 따라서 amitraz는 cholinergic receptor나 voltage-dependent  $Ca^{2+}$  channel을 억제하여 장운동성 감소를 일으키지는 않는다고 할 수 있다. 그러나 histamine( $10^{-6}$ M)에 의한 장운동성 증가반응은 amitraz의 전처치에 의해서 심하게 억제되었다. Histamine이 장평활근에서  $H_1$ -type의 histamine receptor를 흥분시켜, 수축반응을 일으킨다는 것은 잘 알려져 있다<sup>40</sup>.

또한 중추의  $H_1$  receptor를 차단하는 antihistamine은 중추신경 억제작용에 의해 졸음을 일으킨다는 것도 잘 알려져 있다<sup>41</sup>. 따라서 포유동물에서는 histamine receptor의 억제에 의해서도 장운동성 감소 및 중추신경 억제등이 일어날 수 있는 것이다. 본 실험에서 histamine에 의한 수축반응이 amitraz에 의해 억제된 것은

## 참고 문헌

amitraz의 작용을 이해하는 데 또 다른 해석을 가능하게 한다. Amitraz에 의한 부작용중 장운동성 감소에 기인한 intestinal stasis나 bloat, 그리고 중추신경 억제작용 등이 일부는 amitraz의 histamine receptor 차단효과에 기인될 수 있을 것이다. Amitraz의 histamine receptor 억제작용에 대해서는 앞으로 보다 체계적인 검토를 해 보고 싶다. Amitraz에 의한 장평활근의 운동성 억제작용을 증대하는 데  $\alpha_2$ -adrenoceptor 이외의 또 다른 기전의 가능성을 찾기 위해서 반드시 필요하다고 믿기 때문이다.

Amitraz는 척출 가토 공장편 및 척출 돼지 회장편에서 장운동성 억제를 일으켰다. 결론적으로 amitraz 투여 후 부작용으로 흔히 발생하는 intestinal stasis나 bloat의 주된 원인이 이 약물의 장운동성 억제작용에 기인하며, amitraz에 의한 장운동성 억제기전이 일부 histamine receptor 차단효과에 의한 것일 가능성도 있지만, 주로  $\alpha_2$ -adrenoceptor의 증가에 의한 것으로 추론하였다.

## 결론

Amitraz는 포유동물에서 부작용으로 흔히 intestinal stasis나 bloat 등을 일으키고 있다. 이는  $\alpha_2$ -adrenoceptor의 흥분을 통해 장운동성 억제를 일으키는 xylazine이나 clonidine 등의 부작용과 매우 유사하다. 따라서 우리는 amitraz가 장운동성 억제를 일으킴으로써 intestinal stasis나 bloat 등을 일으키며, 장운동성 억제반응을 증대하는 데  $\alpha_2$ -adrenoceptor가 관여하는지를 검토하였다. Amitraz는 척출 가토 공장편 및 척출 돼지 회장편에서 장운동성을 용량의존적으로 억제하였다. 또한 이 억제효과는 yohimbine의 전처치에 의해 차단되었으나, prazosin에 의해서는 별다른 영향을 받지 않았다. Carbachol이나 high-potassium의 수축반응은 amitraz 전처치에 의해 영향을 받지 않았으나, histamine에 의한 수축반응은 amitraz의 전처치에 의해 심하게 억제되었다.

Amitraz 투여 후 부작용으로 흔히 발생하는 intestinal stasis나 bloat의 주된 원인이 이 약물의 장운동성 억제작용에 기인하며, amitraz에 의한 장운동성 억제기전이 일부 histamine receptor 차단효과에 의한 것일 가능성도 있지만, 주로  $\alpha_2$ -adrenoceptor의 증가에 의한 것으로 추론하였다.

1. Farmer H, Seawright AA. The use of amitraz(N-(2,4-dimethylphenyl)-N-(((2,4-dimethylphenyl)imino)-methyl)-N-methylmethanimidamide) in demodicosis in dogs. *Aust Vet J* 1980; 56: 537-541.
2. Cannon W. Amitraz in treatment of canine demodicosis. *Mod Vet Pract* 1983; 64: 899-900.
3. Folz SD. Demodicosis(*Demodex canis*). *Comp Cont Ed Pract Vet* 1983; 5: 116-121.
4. Muller GH. Amitraz treatment of demodicosis. *J Am Anim Hosp Assn* 1983; 19: 435-441.
5. Curtis RJ. Amitraz in the control of non-ixodid ectoparasites of livestock. *Vet Parasitol* 1985; 18: 251-264.
6. Titchener RN. The control of lice on domestic livestock. *Vet Parasitol* 1985; 18: 281-288.
7. Cowan LA, Campbell K. Generalized demodicosis in a cat responsive to amitraz. *J Am Vet Med Assoc* 1988; 192: 1442-1444.
8. Robert MC, Seawright AA. Amitraz induced large intestinal impaction in the horse. *Aust Vet J* 1979; 55: 553-554.
9. Dobozy VS. Mitaban safety. *Doc Vet Med* 1982; 13: 54-55.
10. Auer DE, Seawright AA, Pollitt CC, et al. Illness in following spraying with amitraz. *Aust Vet J* 1984; 61: 257-259.
11. Cullen LK, Reynoldson JA. Cardiovascular and respiratory effects of the acaricide amitraz. *J Vet Pharmacol Ther* 1987; 10: 134-143.
12. Hsu WH, Schaffer DD. Effects of topical application of amitraz on plasma glucose and insulin concentrations in dogs. *Am J Vet Res* 1988; 49: 130-131.
13. Spaulding TC, Fielding S, Venafro JJ, et al. Antinociceptive activity of clonidine and its potentiation of morphine analgesia. *Eur J Pharmacol* 1979; 58: 19-25.
14. Hatch RC, Booth NH, Clark JD, et al. Antagonism of xylazine sedation in dogs by 4-aminopyridine and yohimbine. *Am J Vet Res* 1982; 43: 1009-1014.
15. Thurmon JC, Neff-Davis C, Davis LE, et al. Xy-

- lazine hydrochloride-induced hyperglycaemia and hypoinsulinaemia in Thoroughbred horses. *J Vet Pharmacol Ther* 1982; 5: 241-245.
16. Tamsen A, Gordh T. Epidural clonidine produces a nalgesia. *Lancet* 1984; 2: 231-232.
  17. Hsu WH, Lu ZX, Hembrough FB. Effect of xylazine on heart rate and arterial blood pressure in conscious dogs, as influenced by atropine, 4-aminopyridine, doxapram, and yohimbine. *J Am Vet Med Assoc* 1985; 186: 153-156.
  18. Yamaguchi T, Tomita T. Mechanical responses to catecholamines in isolated strips of the guinea-pig stomach muscle. *Japan J Pharmacol* 1974; 24: 911-922.
  19. Hoffman BB, Lavin TN, Lefkowitz RJ, et al. alpha adrenergic receptor subtypes in rabbit uterus: Mediation of myometrial contraction and regulation by estrogens. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 219: 290-295.
  20. van Zwieten PA, van Meel JCA, Timmermans PBMWM. Functional interaction between calcium antagonists and the vasoconstriction induced by the stimulation of postsynaptic alpha-2 adrenoceptors. *Circ Res* 1983; 52: 77-80.
  21. Rutledge A, Swamy VC, Triggler DJ. Calcium-dependence and antagonism of responses to alpha-1 and alpha-2 adrenoceptor agonists in vascular tissues from hypertensive and normotensive rats. *Brit J Pharmacol* 1984; 83: 103-111.
  22. 김경호. Oxymetazoline, phenylephrine의 가토 장편운동 억제작용에 관하여. 전남대학교 대학원 박사학위논문 1983.
  23. Vizi ES. The inhibitory action of noradrenaline and adrenaline on acetylcholine output by guinea-pig ileum longitudinal muscle strip. *Brit J Pharmacol* 1969; 35: 10-28.
  24. Drew GM. Pharmacological characterization of the presynaptic  $\alpha$ -adrenoceptors regulating cholinergic activity in the guinea-pig ileum. *Brit J Pharmacol* 1978; 64: 293-300.
  25. Nakaki T, Chang PCJ, Tokunaga Y, et al.  $\alpha_2$ -adrenoceptors modulating diarrhea in morphine-dependent rats. *J Pharm Pharmacol* 1981; 33: 397-399.
  26. Broadley KJ, Grassby PF. Alpha $\alpha$  and beta-adrenoceptor-mediated responses of the guinea-pig ileum and the effects of neuronal uptake inhibition. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1985; 331: 316-323.
  27. van Meel JCA, DeJonge A, Kalkman HO, et al. Organic and inorganic calcium antagonists reduce vasoconstriction in vivo mediated by post-synaptic alpha-2 adrenoceptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1981; 316: 288-293.
  28. Rodriguez-Martinez H, Mckenna D, Weston PG, et al. Uterine motility in the cow during the estrous cycle. III. Effects of oxytocin, xylazine, and adrenoceptor blockers. *Theriogenology* 1987; 27: 359-368.
  29. Ko JCH, Smith BE, Hsu WH. Xylazine enhances porcine myometrial contractility in vitro: Possible involvement of  $\alpha_2$ -adrenoceptors and  $Ca^{2+}$  channels. *Biol Reprod* 1990; 43: 614-618.
  30. Shin DH, Hsu WH. Influence of the formamidine pesticide amitraz and its metabolites on porcine myometrial contractility and  $Ca^{2+}$  channels. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994; 128: 45-49.
  31. Hsu WH, Kakuk TJ. Effects of amitraz and chloridimeform on heart rate diameter in rats: Mediated by  $\alpha_2$ -adrenoceptors. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984; 73: 411-415.
  32. Schaffer DD, Hsu WH, Hopper DL. The effects of yohimbine and four other antagonists on amitraz-induced depression of shuttle avoidance responses in dogs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990; 104: 543-547.
  33. Clarke KW, Hall LW. Xylazine -a new sedative for horses and cattle. *Vet Res* 1969; 85: 512-517.
  34. Moye RJ, Paillet A, Smith MW. Clinical use of xylazine in dogs and cats. *Vet Med Small Anim Clin* 1973;68: 236-241.
  35. White RJ, Bali S, Bark H. Xylazine and ketamine anesthesia in the dromedary camel under field conditions. *Vet Rec* 1987; 120: 110-113.
  36. Vickery RG, Sheridan BC, Segal IS, et al. Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an alpha-2 a-

- drenergic agonist, in halothane-anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1988; 67: 611-615.
37. Seifelnasr E, Saleh M, Soliman FA. In-vivo investigations on the effect of Rompun on the rumen motility in sheep. *Vet Med Rev* 1974; 2: 158-165.
38. Cook CS, Kane KK. Apparent suppression of gastrointestinal motility due to xylazine -A comparative study. *J Zoo Anim Med* 1980; 11: 46-48.
39. Hsu WH, McNeel SV. Effect of yohimbine on xylazine-induced prolongation of gastrointestinal transit in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1983; 183: 297-300.
40. Konturek SJ, Siebers R. Role of histamine H<sub>1</sub>- and H<sub>2</sub>-receptors in myoelectric activity of small bowel in the dog. *Am J Physiol* 1980; 238:G50-G56.
41. Carruthers SG, Shoeman DW, Hignite CE, et al. Correlation between plasma diphenylhydramine levels and sedative and antihistamine effects. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 23: 375-382.
-