

Telazol[®] 투여가 임신 Rat의 생식에 미치는 영향

윤은희 · 김영홍¹
경북대학교 수의과대학

The Effect of Exogenous Telazol[®] on the Reproduction in Pregnant Rat

Eun-hee Yun and Young-hong Kim¹

College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University, Taegu, 702-701, Korea

ABSTRACT : The reproductive effect of Telazol[®] was studied in pregnant rats. Two different doses (20 or 40 mg/kg/day) were injected on days one of 3, 5 or 8 of pregnancy and 3 consecutive days of 3~5 or 5~7 in pregnant rats. On days 8 or 21, the rats were anesthetized, the cesarean section was performed, the uterus was carefully examined, and the numbers of corpora lutea, implantation sites and viable fetuses, fetal and placental weights and pre- and post-implantation losses in rats were surveyed. Simultaneously the concentrations of sodium and potassium of the plasma, uterine and amniotic fluids were determined. And gestation period in pregnant rats, postnatal offspring survival and body weight gains were evaluated. Administration of Telazol[®] did not exert a bad influence upon body weight gains in pregnant rats. Reproductive indices were normal. The concentrations of sodium and potassium of the plasma, uterine and amniotic fluids in pregnant rats remained unchanged. Gestation period of rats, postnatal offspring survival and body weight gains were normal. It is concluded that Telazol[®] is devoided of significant adverse reproductive effects in pregnant rats.

Key words : anesthesia, implantation, estrogen, progesterone, sodium, potassium

서 론

Telazol[®]은 tiletamine hydrochloride와 zolazepam hydrochloride를 1:1로 배합한 것으로 안전성이 높으며 마취유발과 회복이 순조롭고 빠르며 근육이완효과가 높다^{18,23,26}. 개, 고양이, 면양 및 rat(들쥐 포함)에서 유용한 주사용 마취제로 입증되었고^{13,18,28,33} 친칠리²⁷, 사자와 표범¹⁷ 및 원숭이²⁸에서는 마취제로 이용되기도 하지만 흔히 동물의 보정에 진정제로 이용되고 있다. 그러나 mice와 hamster²⁸, 토끼와 기니피그³³에서는 마취용으로 부적당한 것으로 알려졌다.

Rat에서 마취지속시간은 투여량에 비례하였지만^{13,28} 성별에 따른 지속시간은 암컷이 길다는 주장²⁸도 있고 수컷이 길다는 주장¹³도 있다. 특히 rat에서 20~30 mg/kg을 투여하면 30~60분간 지속되는 외과처치에 충분한 마취가 유발되었지만 200 mg/kg 이상을 투여하면

폐사되었다³³. 그리고 들쥐(gerbils)에서는 60 mg/kg을 투여하면 중요한 외과수술에 충분한 반면에 면양에서는 13 mg/kg, 개와 고양이에서는 6~13 mg/kg을 투여하면 외과처치에 충분하였다³³. 그리고 Telazol[®]의 주사 방법에 따라 마취작용이 임상적으로는 거의 유의한 차이가 나타나지 않았지만 정맥주사 하였을 때 개와 고양이 모두에서 마취가 빨리 나타났고 회복기는 개가 빨랐다³¹. 또한 Telazol[®] 20 또는 30 mg/kg에 xylazine 10 mg/kg을 배합하여 hamster에 주사하였을 때 모든 처리군에서 체중감소가 나타났지만 14일 후에는 최초의 체중을 회복하거나 초과했다⁸.

마취제를 다량 흡입하였을 때 태아사망과 기형이 나타날 수 있고^{3,7,8,29,33} 마취제를 태아에 노출시키면 태아의 행동변화 원인도 될 수 있으며²⁴, 특히 임신한 동물에 진정제를 투여하면 착상지연도 나타날 수 있고²², zolazepam을 미성숙 rat에 투여하였을 때 난자의 수를 감소시켰다¹⁸. 따라서 Telazol[®]를 임신한 rats에 투여하였을 때 불임 또는 태아사망의 원인을

¹Corresponding author.

제공할 수도 있기 때문에 착상을 중심으로 한 암컷의 생식현상 및 분만시기와 분만 후 새끼의 발육에 미치는 영향을 규명하여 이를 확인하고자 하였다.

재료 및 방법

실험 재료

실험동물은 임신한 SD rat이며 사용한 약제는 Telazol®(tiletamine hydrochloride and zolazepam hydrochloride; Fort Dodge Lab., USA)로써 실험계획에 따라 일정량을 근육주사하였다.

혈장은 saline 또는 Telazol®을 투여한 후 1, 3, 5, 13, 14, 16 또는 18일에 각각 ketamine(60 mg/kg)으로 마취하고 개복하여 후대정맥에서 채혈하여 분리하였고, 자궁액은 saline 또는 Telazol® 투여후 1, 3 또는 5일에 채혈 후 자궁과 난소를 완전히 노출시켜서 주위지방조직과 자궁광인대로부터 분리하여 Heap와 Lamming 방법¹¹에 준하여 0.9% NaCl 1ml를 자궁각에 주입하여 씻어낸 후 원심분리하였다. 양수는 임신 21일에 복부를 절개하여 자궁을 노출시키고 절개하여 태아를 포함한 태반을 분리한 다음 주사침을 양막강에 자입하여 양수를 채취한 후 원심분리하였고 태아와 태반은 태막을 절개하여 각각 획득하였다.

실험 방법

실험군의 배치는 실험 1에서는 Telazol® 투여량에 따라 0(대조군), 20 또는 40 mg/kg의 3개군, 투여시기에 따라 임신 3, 5 또는 8일의 1일 1회 투여군과 3~5 또는 5~7일의 3일 연속 투여군의 5개군, 그리고 검사시기에 따라 임신 8 또는 21일의 2개군으로 나누었으며, 실험 2에서는 임신 3 또는 5일의 2개의 투여군에 Telazol® 0(대조군), 20 또는 40 mg/kg을 투여하는 5개군으로 나누어 각각 1개군에 3마리씩의 rat가 포함되도록 하였다.

실험 1에서는 saline 0.1 ml와 Telazol® 20 또는 40 mg/kg을 임신 3 또는 5일에 각각 1회 또는 3일 연속(임신 3~5 또는 5~7일) 투여하고 임신 8 또는 21일에 부검하여 혈액과 자궁액(8일) 또는 양수(21일)를 채취하고 태아 및 태반을 획득하여 이들 용액내의 Na와 K 농도를 측정하였으며 동시에 rat의 증체량과 생식지수를 조사하였다. 그리고 임신 8일에는 saline 0.1 ml와 Telazol® 20 또는 40 mg/kg을 투여한 후 임신 21일에 부검하여 혈액과 양수를 채취하고 태아 및 태반도 획득하여 Na와 K 농도 측정 및 rat의 증체량과 생식지수를 조사하였다.

실험 2에서는 임신 3 또는 5일에 saline 0.1 ml와 Telazol® 20 또는 40 mg/kg을 1회 투여하여 자연분만을 유도한 다음 rat의 분만시기와 분만 후 24, 48 또는 168시간 그리고 분만 후 14, 21 또는 28일의 새끼의 체중과 생존상태를 조사하였다.

임신 rat의 증체량 조사: Rat의 체중을 임신 1일(절도발표본에 정충이 발견된 날)과 21일에 각각 측정하여 이 기간동안의 증체량을 조사하였다.

임신 rat의 생식지수 조사: 임신 21일에 rat를 ketamine(60 mg/kg)으로 마취하여 개복한 다음 자궁과 난소를 완전히 노출시켜 주위조직으로부터 분리한 후 황체수와 착상수를 조사한 다음 태아를 획득하여 생존 태아수와 죽은 태아수를 조사하였다. 그리고 착상전과 착상후 배아폐사율은 Fujinaga와 Mazze⁹의 방법에 준하여 아래와 같은 공식으로 계산하였다.

- ① 착상전 배아폐사율(%) = $\frac{\text{황체수} - \text{착상수}}{\text{황체수}} \times 100$
- ② 착상후 배아폐사율(%) = $\frac{\text{착상수} - \text{생존태아수}}{\text{착상수}} \times 100$

혈장과 자궁액 또는 양수의 Na와 K 농도 측정: 혈장과 자궁액 또는 양수에서 Na와 K 농도는 AVL 9180 Electrolyte Analyzer(USA)로 측정하였다. 그리고 자궁세척액의 Na와 K농도는 NaCl이 첨가된 농도이기 때문에 실제 자궁액의 농도는 de Jesus 등의 방법에 준하여 아래와 같은 공식에 의하여 구하였다.

- ① $\frac{\text{혈장 Na} + \text{K}(\text{meq/l})}{\text{자궁세척액 Na} + \text{K}(\text{meq/l})}$
= uterine fluid dilution factor (UFD)
- ② 자궁세척액의 Na 또는 K 농도 × UFD
= 실제자궁액의 Na 또는 K 농도

분만시기 및 분만 후 새끼의 생존율과 체중의 조사: Rat의 자연분만시기를 임신 22일로 예상하여 임신 22일 + 8시간, 22일 + 16시간, 23일, 23일+8시간, 23일 + 16시간의 5개군으로 나누어 조사하였고, 새끼의 생존율은 분만 후 28일까지 매일 4회 조사하였다. 그리고 새끼의 체중은 분만 후 24, 48 또는 168시간 그리고 분만 후 14, 21 또는 28일로 나누어 조사하였다.

결 과

임신 rat의 증체량

Saline 0.1 ml와 Telazol® 20 또는 40 mg/kg을 임신

3, 5 또는 8일에 1회 그리고 임신 3~5 또는 5~7일의 연속 3일간 투여한 후 임신 21일에 증체량을 조사한 결과는 Table 1에 표시하였다. 대조군은 $125.6 \pm 1.1 \sim 142.6 \pm 4.1$ g이고 Telazol® 투여군은 $115.6 \pm 5.4 \sim 137.7 \pm 3.9$ g의 범위로써 Telazol® 투여군에서 증체량이 조금 감소되었지만 유의차는 없었다.

임신 rat의 생식지수

Saline 0.1 ml와 Telazol® 20 또는 40 mg/kg을 임신 3, 5 또는 8일에 1회 그리고 임신 3~5 또는 5~7일의 연속 3일간 투여한 후 임신 21일에 생식지수를 조사한 결과는 Table 2에 표시하였다. 황체수, 착상수, 생존 태아수 그리고 태아와 태반의 무게는 대조군이나 Telazol® 투여군 모두에서 비슷한 수준으로 유의차도 없었다. 착상전 배아폐사율은 대조군이 $0 \pm 0 \sim 6.7 \pm 3.6\%$, Telazol® 투여군이 $4.2 \pm 2.1 \sim 20.1 \pm 8.4\%$ 로써 Telazol® 투여군이 거의 배로 폐사율이 증가되었지만 유의차는 없었고 Telazol® 20 mg/kg을 임신 3~5일 동안 연속 투여하였을 때 $20.1 \pm 8.4\%$ 로써 폐사율이 가장 높았다. 그러나 착상후 배아폐사율은 대조군이 $0 \pm 0 \sim 10.8 \pm 5.8\%$, Telazol® 투여군이 $0 \pm 0 \sim 8.9 \pm 4.5\%$ 로써 비슷한 수준이고 유의차도 없었다.

혈장과 자궁액 또는 양수의 Na와 K 농도

Saline 0.1 ml와 Telazol® 20 또는 40 mg/kg을 임신 3, 5 또는 8일에 1회 그리고 임신 3~5 또는 5~7일의 연속 3일간 투여한 후 임신 8 또는 21일에 혈장과 자궁액(임신 8일) 또는 양수(임신 21일)의 Na와 K 농도를 측정된 결과는 Table 3과 4 또는 5에 각각 표시하였다. 대조군에서 혈장 Na 농도는 $129.7 \pm 1.9 \sim 140.3 \pm 4.1$, K 농도는 $3.8 \pm 0.1 \sim 4.5 \pm 0.3$ meq/l이고 Telazol® 투여군은 Na 농도가 $130.7 \pm 0.3 \sim 144.0 \pm 0.6$, K 농도

Table 1. The effect of Telazol® on the body weight gains (g) of the rats on 13, 14, 16 or 18 days after treatment (Mean±SE)

Days of pregnancy	Telazol (mg/kg)				
	Treatment	Autopsy	0	20	40
3	21		141.8 ± 3.3	132.6 ± 3.0	115.6 ± 5.4
5	21		142.6 ± 4.1	127.5 ± 4.7	125.5 ± 3.9
8	21		131.5 ± 5.1	123.2 ± 8.6	137.7 ± 3.9
3-4-5 ¹⁾	21		125.6 ± 1.1	124.0 ± 15.6	118.5 ± 1.6
5-6-7 ¹⁾	21		133.3 ± 7.3	124.4 ± 6.4	119.4 ± 3.7

¹⁾Consecutive 3 days treatment

Table 2. The effect of Telazol® on the reproductive indices of rats on 13, 14, 16 or 18 days after treatment (Mean±SE)

Item	Days of pregnancy		Telazol (mg/kg)		
	Treat-ment	Auto-psy	0	20	40
Total corpora lutea/dam	3	21	15.3 ± 0.3	16.3 ± 0.9	13.7 ± 2.3
	5	21	15.0 ± 1.0	15.0 ± 1.5	14.7 ± 0.7
	8	21	15.3 ± 0.3	14.7 ± 0.3	15.7 ± 0.3
	3-4-5 ¹⁾	21	16.0 ± 0.6	16.3 ± 0.3	16.7 ± 1.2
	5-6-7 ¹⁾	21	16.0 ± 0.6	17.3 ± 0.7	15.3 ± 0.7
Total implantation/dam	3	21	14.7 ± 0.3	15.0 ± 0.0	12.7 ± 1.9
	5	21	14.0 ± 1.2	14.0 ± 1.2	13.3 ± 0.3
	8	21	15.3 ± 0.3	13.7 ± 0.7	15.0 ± 0.0
	3-4-5 ¹⁾	21	15.3 ± 0.7	13.0 ± 1.2	15.0 ± 0.6
	5-6-7 ¹⁾	21	15.3 ± 0.7	16.0 ± 0.0	14.7 ± 0.7
Total viable fetuses/dam	3	21	14.7 ± 0.9	14.3 ± 0.7	11.7 ± 1.3
	5	21	14.0 ± 1.2	13.7 ± 0.9	12.3 ± 0.9
	8	21	13.7 ± 0.9	13.0 ± 0.0	13.7 ± 0.9
	3-4-5 ¹⁾	21	14.7 ± 0.9	12.7 ± 0.9	13.7 ± 0.9
	5-6-7 ¹⁾	21	14.7 ± 1.3	15.3 ± 0.7	14.0 ± 1.0
Preimplantation loss (%)	3	21	4.4 ± 4.4	7.6 ± 4.9	6.3 ± 3.6
	5	21	6.7 ± 3.6	4.9 ± 3.3	8.6 ± 5.5
	8	21	0 ± 0	6.8 ± 3.9	4.2 ± 2.1
	3-4-5 ¹⁾	21	4.2 ± 2.1	20.1 ± 8.4	9.4 ± 2.8
	5-6-7 ¹⁾	21	4.2 ± 2.1	7.4 ± 3.7	4.2 ± 4.2
Postimplantation loss (%)	3	21	0 ± 0	4.4 ± 4.4	6.8 ± 3.9
	5	21	0 ± 0	2.1 ± 2.1	7.7 ± 4.4
	8	21	10.8 ± 5.8	4.4 ± 4.4	0 ± 0
	3-4-5 ¹⁾	21	4.5 ± 2.3	2.2 ± 2.2	8.9 ± 4.5
	5-6-7 ¹⁾	21	4.8 ± 4.8	4.2 ± 4.2	4.8 ± 2.4
Fetal weight (g)	3	21	3.7 ± 0.1	3.9 ± 0.0	3.9 ± 0.1
	5	21	4.0 ± 0.1	3.7 ± 0.0	3.6 ± 0.0
	8	21	3.6 ± 0.1	3.9 ± 0.0	3.9 ± 0.1
	3-4-5 ¹⁾	21	3.7 ± 0.1	4.0 ± 0.1	3.3 ± 0.1
	5-6-7 ¹⁾	21	3.8 ± 0.1	3.8 ± 0.0	3.9 ± 0.0
Placental weight (g)	3	21	0.5 ± 0.0	0.5 ± 0.0	0.5 ± 0.0
	5	21	0.5 ± 0.0	0.5 ± 0.0	0.4 ± 0.0
	8	21	0.5 ± 0.0	0.5 ± 0.0	0.5 ± 0.0
	3-4-5 ¹⁾	21	0.6 ± 0.0	0.6 ± 0.0	0.5 ± 0.0
	5-6-7 ¹⁾	21	0.6 ± 0.0	0.5 ± 0.0	0.5 ± 0.0

¹⁾Consecutive 3 days treatment

가 $3.6 \pm 0.1 \sim 4.6 \pm 0.5$ meq/l의 수준으로 비슷한 농도를 나타내었으며 두 군간에 유의차도 없었다.

자궁액의 Na 농도는 대조군이나 Telazol® 투여군 모두에서 $93.7 \pm 6.9 \sim 114.0 \pm 2.3$, K 농도는 $25.9 \pm 1.4 \sim$

Table 3. The effect of Telazol® on the sodium and potassium contents of the rat plasma on 1, 3, 5, 13, 14, 16 or 18 days after treatment (Mean±SE)

Item	Days of pregnancy		Telazol (mg/kg)		
	Treat-ment	Auto-psy	0	20	40
Na (meq/l)	3	8	135.0±1.5	135.0±0.6	137.0±0.7
	5	8	133.3±0.9	135.7±0.7	137.3±1.9
	3-4-5 ¹⁾	8	136.0±0.6	144.0±0.6	136.0±2.1
	5-6-7 ¹⁾	8	138.0±1.2	135.3±0.3	135.3±0.3
	3	21	131.3±0.9	130.7±0.3	131.3±1.2
	5	21	131.3±0.3	131.0±0.0	131.7±0.3
	8	21	129.7±1.9	137.3±4.4	131.7±0.7
	3-4-5 ¹⁾	21	132.7±0.3	131.7±0.3	137.3±4.8
	5-6-7 ¹⁾	21	140.3±4.1	132.7±0.3	135.0±4.6
K (meq/l)	3	8	4.5±0.3	4.6±0.5	4.1±0.4
	5	8	4.0±0.2	3.6±0.1	4.3±0.3
	3-4-5 ¹⁾	8	3.8±0.1	4.3±0.2	3.9±0.1
	5-6-7 ¹⁾	8	4.2±0.2	3.8±0.3	3.7±0.1
	3	21	4.3±0.0	4.0±0.1	4.3±0.2
	5	21	4.2±0.3	4.5±0.1	4.5±0.2
	8	21	4.2±0.2	4.4±0.5	4.0±0.2
	3-4-5 ¹⁾	21	3.8±0.1	4.3±0.1	4.3±0.2
	5-6-7 ¹⁾	21	4.3±0.1	3.8±0.1	4.5±0.4

¹⁾Consecutive 3 days treatment**Table 4.** The effect of Telazol® on the sodium and potassium contents on the uterine fluid of rats on 1, 3 or 5 days after treatment (Mean±SE)

Item	Days of pregnancy		Telazol (mg/kg)		
	Treat-ment	Auto-psy	0	20	40
Na (meq/l)	3	8	100.1±5.3	107.0±0.5	101.3±3.8
	5	8	93.7±6.9	101.2±5.3	104.9±1.3
	3-4-5 ¹⁾	8	104.2±5.7	104.4±9.6	114.0±2.3
	5-6-7 ¹⁾	8	105.6±3.4	107.5±5.5	99.3±0.2
K (meq/l)	3	8	39.4±2.2	32.2±0.2	37.1±7.2
	5	8	43.7±7.4	38.0±5.5	36.7±2.7
	3-4-5 ¹⁾	8	35.6±6.3	43.9±3.4	25.9±1.4
	5-6-7 ¹⁾	8	36.6±4.3	31.6±4.6	39.7±0.1

¹⁾Consecutive 3 days treatment

43.9±3.4 meq/l의 수준으로써 비슷한 농도를 나타내고 두 군간에 유의차도 없었다. 그러나 Telazol® 20 mg/kg을 임신 3-5일간 연속 투여하였을 때 K 농도

Table 5. The effect of Telazol® on the sodium and potassium contents on the amniotic fluid of rats on 13, 14, 16 or 18 days after treatment (Mean±SE)

Item	Days of pregnancy		Telazol (mg/kg)		
	Treat-ment	Auto-psy	0	20	40
Na (meq/l)	3	21	126.7±0.3	129.7±1.2	126.3±0.9
	5	21	126.3±1.2	127.3±2.3	126.3±0.7
	8	21	124.7±1.8	127.0±2.7	133.3±4.7
	3-4-5 ¹⁾	21	125.7±0.3	125.7±2.9	125.7±0.3
	5-6-7 ¹⁾	21	125.0±1.5	123.3±0.9	124.7±0.3
K (meq/l)	3	21	8.9±0.4	9.1±0.3	8.0±0.2
	5	21	8.4±0.3	8.4±0.4	8.6±0.3
	8	21	8.2±0.5	8.0±0.1	8.5±0.3
	3-4-5 ¹⁾	21	8.4±0.0	8.2±0.6	8.3±0.5
	5-6-7 ¹⁾	21	8.2±2.5	7.9±0.5	8.8±0.6

¹⁾Consecutive 3 days treatment

가 매우 증가되고 40 mg/kg을 3-5일간 연속 투여하였을 때 Na농도는 증가되고 K 농도는 매우 감소된 것이 특이하였지만 유의차는 없었다.

양수의 Na 농도는 대조군과 Telazol® 투여군 모두에서 123.3±0.9~129.7±1.2, K 농도는 7.9±0.5~9.1±0.3 meq/l의 범위으로써 거의 비슷한 농도를 나타내었고 유의차도 없었다. 그러나 K 농도는 혈장에서 보다 거의 2배에 가까운 농도를 나타내었다.

임신 rat의 분만시기와 분만후 새끼의 생존율과 체중

Saline 0.1 ml와 Telazol® 20 또는 40 mg/kg을 임신 3 또는 5일에 1회 투여한 후 자연 분만을 유도하여 분만시기를 조사하고 분만후에는 새끼의 생존율과 체중을 조사하여 Table 6에 표시하였다. 분만시기는 대조군이나 Telazol® 투여군 모두에서 임신 22일 오후 5시부터 23일 새벽 5시 사이로써 그 시기가 비슷하였다. 분만후 새끼의 체중은 투여시기에 관계없이 분만후 24시간부터 28일까지의 6회 측정된 결과 대조군보다 Telazol® 투여군에서 새끼의 체중이 감소되었으나 유의차는 없었으며 특히 saline이나 Telazol® 을 막론하고 임신 3일에 투여하였을 때가 5일에 투여하였을 때보다 체중에 대한 영향을 덜 받는 것으로 나타났다. 분만 후 새끼의 생존율은 대조군이나 Telazol® 투여군 모두 분만 후 4주까지 정상적으로 생존하였지만 단지 임신 3일에 Telazol®을 투여하였을 때 2마리, 임신 5일에 saline을 투여하였을 때 1

Table 6. The effect of Telazol® on the postnatal survival of pups after treatment on day 3 or 5 of pregnancy in rats (Mean \pm SE)

Item	Day 3 of pregnancy			Day 5 of pregnancy		
	Telazol (mg/kg)					
	0	20	40	0	20	40
No. of pregnant rats	3	3	3	3	3	3
No. of live pups at birth	9.7 \pm 0.9	13.7 \pm 1.3	12.7 \pm 0.3	11.0 \pm 3.1	14.0 \pm 0.6	13.0 \pm 0.6
Percent of rats delivered by						
Day 22+16h	11.1		11.1	22.2		
Day 23		11.1	11.1	11.1	22.2	22.2
Day 23+8h	11.1	11.1			11.1	
Day 23+16h	11.1	11.1	11.1		11.1	
Mean delivery time(day)	23.2 \pm 0.3	23.2 \pm 0.2	22.9 \pm 0.3	22.7 \pm 0.0	23.1 \pm 0.2	23.0 \pm 0.2
Pup weight after delivery(g)						
24 h	7.1 \pm 0.1	6.6 \pm 0.1	6.9 \pm 0.1	6.7 \pm 0.1	6.2 \pm 0.1	6.6 \pm 0.1
48 h	8.4 \pm 0.1	7.5 \pm 0.2	7.8 \pm 0.1	7.6 \pm 0.1	7.1 \pm 0.1	7.5 \pm 0.1
168 h	16.8 \pm 0.2	14.6 \pm 0.4	14.5 \pm 0.2	14.4 \pm 0.4	12.8 \pm 0.2	14.2 \pm 0.2
14 days	32.9 \pm 0.5	26.4 \pm 0.6	25.2 \pm 0.3	27.8 \pm 0.8	23.7 \pm 0.3	25.8 \pm 0.2
21 days	54.6 \pm 0.6	42.0 \pm 0.9	40.6 \pm 0.4	46.9 \pm 0.1	36.8 \pm 0.5	42.1 \pm 0.4
28 days	88.3 \pm 1.0	70.3 \pm 1.8	73.1 \pm 0.8	76.8 \pm 1.7	64.5 \pm 0.9	72.3 \pm 0.8

마리가 발육도중에 폐사됐을 뿐으로 생존율은 약 98.6% 였다.

때 주사 후 평균 최대 체중 손실이 2.2g으로 나타났지만 14일 후에 회복되었다⁸.

고 찰

임신 rat의 증체량

어떠한 약제의 모체독성 때문에 독성에 대한 임상적 증상 외에 모체체중의 감소도 나타날 수 있지만^{15,16}, lidocaine², diazepam¹ 또는 ketamine^{6,35}을 투여하였을 때 임신 rat는 독성에 대한 임상적 증상이 건강하였다. 본 실험에서도 Telazol®을 투여하였을 때 임신 rat의 증체량이 다소 감소는 되었지만 유의성이 없었고 명백하게 독성에 대한 임상적 증상이 나타나지 않았으며 건강하였기 때문에 다른 마취제를 투여하였을 때처럼 증체량에 영향을 미치지 않았다고 생각된다. 이와 관련하여 Telazol®은 안전성이 높고 마취유도와 회복이 순조로우며 신속하다는 보고가 있다¹⁸. 그러나 Telazol®의 작용기간은 품종에 따라 매우 다양하고¹⁸ 일부 품종에서는 암컷과 수컷에 대한 반응이 확실히 다르기 때문에 성별도 고려해야 되며^{13,17,28} 특히 rat에서 20~30 mg/kg을 투여하면 30~60분간의 충분한 마취를 유발할 수 있지만 200 mg/kg을 투여하면 치사²⁸했다고 보고됐기 때문에 주의해야 된다고 생각된다. 그러나 hamster에 Telazol®을 투여하였을

임신 rat의 생식지수

Lidocaine을 교미전 2주부터 전 임신기간동안⁹ 또는 일정기간동안 1회³⁰ 또는 연속²⁴투여하거나, diazepam¹ 또는 ketamine^{6,35}을 임신 rat에 투여하였을 때 황체수, 착상수, 태아생존율, 태아흡수율 및 태아무게와 성별이 정상으로써 생식에 나쁜 영향을 나타내지 않았지만, chlorpromazine, promazine 또는 thioridiazine을 임신 rat에 투여하였을 때 새끼의 치사율이 현저히 증가되고¹⁹ pentobarbital sodium을 임신 7, 8, 9 또는 10일에 정맥주사하였을 때 7 또는 8일에서는 태아가 정상이지만 9 또는 10일에 투여하였을 때는 태아의 조기 폐사와 흡수가 증가되어 결국 aged fetus가 마취로 인한 치사작용에 민감하다는 것이 보고되었다¹⁴. 특히 Telazol®의 구성성분인 zolazepam을 치료용량(0.63 mg/kg~10 mg/kg)의 8배까지 성숙한 rat에 투여하여도 교미행위, gonadotrophin 분비 또는 난소기능에 뚜렷한 영향을 나타내지 않았지만 미성숙 rat에서는 난자의 수를 감소시켰다는 보고¹⁸가 있다.

본 실험에서 Telazol® 투여로 인하여 황체수, 착상수, 생존 태아수, 착상전과 착상후 배아폐사율 그리고 태아 및 태반의 무게가 현저한 변화를 나타내지

않고 정상으로 나타나 생식에 영향을 미치지 않으므로 선인들^{1,9,24,28,35}의 결과와 비슷하였지만 미성숙 rat에서 배란에 영향을 미친 경우¹⁸와는 달랐다. 이와 관련하여 diazepam을 임신 중에 투여하였을 때 착상과 태아흡수에 어떠한 영향도 없고 모축도 건강하였으며¹, lidocaine을 임신 중에 투여하였을 때는 태아흡수율이 대조군과 실험군 간에 1% 이내의 차이로 비슷하였다²⁴는 보고가 있으며 또한 Telazol®이 매우 안전하고^{13,18} 60 mg/kg의 용량이 중요한 외과수술에 적당하며, tiletamine hydrochloride가 ketamine과 비슷한 해리성마취제이고¹³ 암컷보다는 수컷이 Telazol®에 감수성이 강하다¹⁷는 것이 rat의 생식에 안전성을 확인하여 준다고 생각된다. 그러나 마취제를 다량 투여하였을 때에는 새끼의 치사율과 태아흡수율이 증가되고^{14,19} 태아의 무게가 감소된 경우⁹도 있다. 특히 stress를 받거나 progestin 또는 진정제를 투여하면 rat의 착상이 지연될 수도 있다²²고 하였지만 본 실험에서는 Telazol® 투여로 인하여 착상수의 변화가 나타나지 않고 단지 20 mg/kg을 3일간 연속 투여하였을 때만 착상수의 감소가 나타났을 뿐이며, 동시에 착상과 밀접한 관계가 있는 자궁액의 Na와 K 농도가 어떠한 변화도 나타나지 않았기 때문에 Telazol® 투여가 착상에 나쁜 영향을 미친다고는 생각되지 않는다. 이와 관련하여 성숙한 rat에 zolazepam을 투여하여도 교미행위, gonadotrophin 분비 또는 난소기능에 뚜렷한 변화가 없다¹⁸는 보고가 이를 지지하여 준다. 또한 배아의 폐사율도 착상후 보다 착상전이 거의 배에 가까울 정도로 증가되었는데, 이러한 현상은 lidocaine⁹, ketamine³⁵, medroxyprogesterone acetate³⁴ 또는 HCG³⁶를 임신 중에 투여하였을 때 나타나는 것처럼 약제의 투여시기 또는 투여량에 따라 착상전 또는 착상후에 폐사율이 증가될 수 있다고 생각된다. 왜냐하면 lidocaine을 100 mg/kg 투여하였을 때는 착상후 폐사율이 증가되고 250 또는 500 mg/kg을 투여하였을 때는 착상전 폐사율이 증가되어 약제의 투여량에 따라 폐사율이 다르게 나타났고⁹ HCG를 임신 초기에 투여하였을 때는 착상후 폐사율이 증가되었지만 임신 후기에 투여하였을 때는 착상전 폐사율이 단연 증가되었기³⁶ 때문이다.

혈장과 자궁액 또는 양수의 Na와 K 농도

Rat에서 혈액 Na 농도는 133.5~139.1, K 농도는 3.8~4.2 meq/l이며¹² 임신시에는 Na 농도가 125.9~129.2, K 농도가 3.6~4.7 meq/l 이다³⁵. 사람에서 임신 11~19 주의 양수 Na 농도는 136, K 농도는 3.7 meq/l이고

혈청 Na 농도는 138, K 농도는 3.8 meq/l 이다²¹. 사람에서 최초 임신 20주의 Na와 K 농도는 혈장과 양수에서 동일하게 나타났지만 임신 32~35주 사이에서는 Na 농도가 혈청에서 보다 양수에서 감소되고 K 농도는 양수에서 약간 증가되었다²¹. 계태아에서 혈액 Na 농도는 10일 이상 일정하였지만 K 농도는 임신이 진행됨에 따라 유의성있게 증가되었고, 양수에서는 임신이 진행되어도 Na와 K 농도가 거의 변화가 없었다¹⁰. 그리고 임신 rat의 양수에서 Na 농도는 126.2~129.6, K 농도는 7.0~8.5 meq/l 이다³⁵.

본 실험에서 혈장 Na와 K 농도가 선인들^{12,21,35}의 결과와 비슷한 수준을 나타내었고 Telazol® 투여로 인하여 이들 농도에 어떠한 변화도 나타나지 않는 것은 rat에 ketamine을 투여하였을 때 혈장과 양수에서 Na와 K 농도가 어떤 변화도 나타나지 않았던 결과³⁵와 일치하였다. 그리고 본 실험에서 Na 농도는 혈장에서 보다 양수에서 약간 증가되었지만 그 차이가 미세하였고, K 농도는 양수에서 혈장농도의 배에 가깝게 증가되었는데, 이러한 K 농도의 증가는 생리적인 것으로 생각되며 이와 관련하여 양수가 단순한 모체누출액이 아니고 태아의 오줌에 누출액이 첨가된 혼합액이다라는 보고³²가 있다.

Rat에서 발정기동안 자궁액의 Na 농도는 124.9±2.4, K 농도는 22.3±2.4 meq/l 이다²⁰. 발정전기의 자궁액 Na 농도는 115.3, K 농도는 37.4 meq/l인데 교미후에는 Na 농도가 102.3, K 농도가 37.5 meq/l로써 Na 농도만 감소된 반면에 혈청 Na농도는 139, K 농도는 4.18 meq/l인데 교미후에는 Na 농도가 133.5, K 농도가 3.83 meq/l로써 Na와 K 농도가 모두 감소되었으며, 이때 혈청 Na+K 농도가 자궁액 Na+K 농도와 비슷하였다¹². 또한 rat에서 자궁액의 K 농도는 비임신시에 35.3, 임신(6일)시에는 45.8, 그리고 가임신시에는 46.2 meq/l로써 임신과 가임신 때에 K 농도가 증가되었고⁵, 비임신 rat의 자궁액 K 농도는 35~40 meq/l로써 혈장농도의 10배가 되었다²⁵.

본 실험에서 임신 rat의 자궁액 Na와 K 농도는 김³⁴의 성적보다는 조금 증가되고 de Jesus⁵의 성적보다는 조금 감소되었으며 Ringle²⁵의 성적과는 비슷하였지만 이들^{5,25,34}의 성적과 비교하여 큰 차이는 없었다. 또한 Telazol®을 투여하여도 자궁액의 Na와 K 농도에 현저한 변화가 나타나지 않고, 단지 임신 3일부터 연속 3일간 투여하였을 때 Na와 K 농도가 비교적 많이 감소되었으나 유의차가 없는 것이 특이하였다. 이러한 결과는 임신 중에 진정제를 투여하면 착상지연이 나타날 수 있다²²는 보고와 다르게, 동시

에 난소를 제거한 rat에 estradiol을 투여하거나⁴ 또는 비임신 rat에 progesterone을 투여하면²⁰ 자궁액의 Na와 K 농도가 변화를 나타내고, 더욱 estrogen과 progesterone에 의하여 자궁액의 Na와 K 농도는 물론 자궁내막의 막전위도 변화시킬 수 있다²⁵는 보고와도 달랐다. 따라서 Telazol[®]을 임신 rat에 투여하였을 때는 다른 진정제나 estrogen 또는 progesterone을 투여하였을 때와는 달리 자궁액의 Na와 K 농도는 어떠한 변화도 나타내지 않았기 때문에 수정란의 착상도 정상적으로 이루어졌고 결과적으로 임신 rat의 생식현상도 정상적으로 나타났다고 생각된다. 또한 본 실험에서 혈장과 자궁액의 K 농도가 현저하게 차이가 나타나는 것은 혈장은 삼출물이지만 자궁액은 분비물이기 때문에 자궁상피가 원주상피로써 분비기능이 많기 때문으로 생각된다.

분만시기와 분만 후 새끼의 생존율과 체중

임신 3일부터 17일까지 lidocaine을 다량(500 mg/kg) 투여하였을 때 rat의 임신기간이 22.0일로써 대조군보다 무려 7시간 12분이 연장되고⁹ ketamine을 임신전반기에 5일 동안 연속 투여하였을 때는 임신기간이 약간 연장되었지만 유의차는 없었다³⁵. 그리고 lidocaine을 다량(500 mg/kg) 투여하였을 때 분만 후 새끼의 체중이 감소는 되었지만 유의성이 없었고⁹ ketamine을 투여하였을 때는 체중의 변화에 현저한 차이가 없었다³⁵. 그러나 lidocaine을 100 또는 250 mg/kg 투여하였을 때 태아(임신 21일)체중은 정상이었지만 500 mg/kg 투여하였을 때는 체중이 현저히 감소되었다⁹.

본 실험에서 임신 rat의 분만시기가 대조군이나 Telazol[®] 투여군 모두에서 임신 22.7~23.2일로서 선인들^{9,35}의 경우보다 임신기간이 다소 연장되어 분만이 지연됐지만 Telazol[®] 투여로 인한 임신기간의 변화가 나타나지 않았다. 이러한 현상은 투여한 Telazol[®]이 다량이 아니고 적당량이기 때문에 약제로 인하여 나타난 현상이 아니고 약제의 투여량과 투여시기에 따라 임신기간도 약간 단축되거나 연장될 수 있다고 추측된다. 분만 후 새끼의 생존은 단지 임신 3일에 Telazol[®] 20 mg/kg을 투여하였을 때 2마리와 임신 5일에 saline 0.1 ml를 투여하였을 때 1마리가 분만 후 28일까지 발육도중에 폐사하였을 뿐으로 새끼의 생존율은 98.6%로 Telazol[®] 투여로 인하여 어떠한 나쁜 영향도 받지 않았다고 생각된다. 분만 후 새끼의 체중은 Fujinaga와 Mazze⁹의 경우처럼 Telazol[®] 투여로 인하여 새끼의 체중이 약간 감소되었지만 그

비율이 현저하지 않고 유의성도 없었으며 김등³⁵의 결과와 비슷하였다. 특히 본 실험에서 임신 21일령의 태아체중이 대조군과 Telazol[®] 투여군 간에 차이가 없고 동시에 분만시기도 선인들^{9,35}의 경우보다 다소 지연되었기 때문에 투여한 Telazol[®] 때문에 분만 후 새끼의 체중감소가 나타났다고 생각되지는 않는다.

결 론

실험 1에서는 Telazol[®] 20 또는 40 mg/kg 또는 saline 0.1 ml를 임신 3, 5 또는 8일에 1회 그리고 임신 3~5 또는 5~7일의 연속 3일간 투여한 후 임신 8 또는 21일에 각각 부검하여 임신 rat의 증체량과 생식지수(황체수, 착상수, 생존 태아수, 착상전과 착상후 배아폐사율 그리고 태아 및 태반무게)를 조사하고 동시에 임신 rat의 혈장과 자궁액 또는 양수의 Na와 K 농도를 측정하여 임신 rat의 중독 및 생식에 미치는 영향을 조사하였다. 실험 2에서는 Telazol[®] 20 또는 40 mg/kg과 saline 0.1 ml를 임신 3 또는 5일에 투여한 후 자연분만을 유도하여 분만시기와 분만 후 새끼의 생존율과 체중을 조사하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

Telazol[®]을 임신 rat에 투여하였을 때 증체량의 변화가 나타나지 않았고, 황체수, 착상수, 생존태아수, 착상전과 착상후 배아폐사율 그리고 태아 및 태반무게가 정상으로 나타났다. 그리고 임신 rat의 혈장과 자궁액 또는 양수의 Na와 K 농도에도 Telazol[®] 투여로 인하여 큰 변화없이 정상이며, 분만시기와 분만 후 새끼의 생존율 및 체중도 정상이었다. 결론적으로 임신 중 rat에 적당량의 Telazol[®]을 투여하였을 때 중독현상이 나타나지 않고 안전하며, 생식에도 나쁜 영향을 나타내지 않는다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Beal JR. Study of the teratogenic potential of diazepam and SCH 12041. *Can Med Assoc J* 1972; 106: 1061.
2. Clemetson CAB, Mallikarjuneswara VR, Moshfeghi MM, Carr JJ, Wilds JH. The effects of estrogen and progesterone on the sodium and potassium concentrations of rat uterine fluid. *J Endocrin* 1970; 47: 309-319.
3. Cohen EN, Bellville JW, Brown BW. Anesthesia, pregnancy and miscarriage. *Anesthesiology* 1971; 35 (4): 343.
4. Conner EA and Miller JW. The sodium and potas-

- sium content of rat uterine luminal fluid. *J Endocr* 1973; 59: 181-182.
5. de Jesus TPS, Mallikarjuneswara VR, Clemetson CAB. Rat uterine fluid electrolytes and the estrous cycle. *Contraception* 1973; 6: 489-493.
 6. Ei-Karim AHB and Benny B. Embryotoxic, teratogenic action of ketamine hydrochloride in rats. *Ain Shams Med J* 1976; 27: 459.
 7. Fink BR, Cullen BF. Anesthetic pollution. *Anesthesiology* 1976; 45: 79.
 8. Forsythe DB, Payton AJ, Dixon D, Myers PH, Clark JA, Snipe JR. Evaluation of telazol-xylazine as an anesthetic combination for use in Syrian Hamsters. *Lab Anim Sci* 1992; 42: 497-502.
 9. Fujinaga M, Mazze RI. Reproductive and teratogenic effects of lidocaine in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology* 1986; 65: 626-632.
 10. Harsch M, Green JW. Electrolyte analyses of chick embryonic fluids and heart tissues. *J Cell Comp Physiol* 1963; 62: 319.
 11. Heap RB, Lamming GE. The influence of ovarian hormones on some chemical constitutions of the uterine washing of rats and rabbits. *J Endocr* 1962; 25: 57.
 12. Howard E, Vincent de feo J. Potassium and sodium content of uterine and seminal vesicle secretions. *Am J Physiol* 1959; 196(1): 65.
 13. Hrapkiewicz KL, Stein S, Smiler KL. A new anesthetic agent for use in the gerbil. *Lab Anim Sci*. 1989; 39: 338-341.
 14. Johnson WE. Fetal loss from anesthesia, surgical trauma in the rabbit. *Toxicol Appl Pharmacol* 1971; 18: 773.
 15. Khera KS. Maternal toxicity : A possible factor in fetal malformations in mice. *Teratology* 1984; 29: 411.
 16. Khera KS. Maternal toxicity : A possible etiological factor in embryo-fetal defects and fetal malformations of rodents- rabbit species. *Teratology* 1985; 31: 129.
 17. King JM, Brian CR, Hamilton PH. Tiletamine and zolazepam for immobilization of wild lions and leopards. *JAVMA* 1977; 171: 894-898.
 18. Lin HC, Thurmon JC, Benson GJ, Tranquilli WJ. Telazol-a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Therap* 1992; 16: 383-418.
 19. Murphree OD, Monroe BL, Seager LD. Survival of offspring of rats administered phenothiazines during pregnancy. *J Neuropsych* 1962; 3: 295.
 20. Nordenvall M, Ulmsten U, Ungerstedt U. Influence of progesterone on the sodium and potassium concentrations of rat uterine fluid investigated by microdialysis. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 28: 73-77.
 21. Nusbaum MJ, Zettner A. The content of calcium, magnesium, copper, iron, sodium and potassium in amniotic fluid from eleven to nineteen weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115(2): 219.
 22. Nutting EF, Cammarata PS. Effects of prostaglandin on fertility in female rats. *Nature* 1969; 222: 287-288.
 23. Payton AJ, Pick JR. Evaluation of a combination of tiletamine and zolazepam as an anesthetic for ferrets. *Lab Anim Sci* 1989; 39: 243-246.
 24. Ramazzotto LJ, Curro FA, Paterson JA, Tanner P, Coleman M. Toxicological assessment of lidocaine in the pregnant rat. *J Dent Res* 1985; 164: 1214-1217.
 25. Ringler I. The composition of rat uterine luminal fluid. *Endocrinology* 1961; 68: 281-291.
 26. Schobert E. Telazol® use in wild and exotic animals. *Vet Med* 1987; 82: 1080-1085.
 27. Schulz TA, Fowler ME. The clinical effects of CI 744 in Chinchillas, chinchilla villidera (Laniger). *Lab Anim Sci* 1974; 24: 810-812.
 28. Silverman J, Huhndorf M, Balk M, Slater G. Evaluation of a combination of tiletamine and zolazepam as an anesthetic for laboratory rodents. *Lab Anim Sci* 1983 33: 457-460.
 29. Smith BE. Teratology in anesthesia. *Clin Obstet Gynecol* 1974; 17(2): 145.
 30. Smith RF, Wharton GG, Kurtz SL, Mattran KM, Hollenbeck AR. Behavioral effects of mid-pregnancy administration of lidocaine and Mepivacaine in the rat. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1986; 8(1): 61.
 31. Tracy CH, Short CE, Clark BC. Comparing the effects of intravenous and intramuscular administration of Telazol®. *Vet Med* 1988; 83: 104-111.
 32. Uyeno D. The physical properties and chemical composition of human amniotic fluid. *J Biochem Chem* 1918; 37(1): 77.
 33. Ward GS, Johnsen DO, Roberts CR. The use of CI 744 as an anesthetic for laboratory animals. *Lab Anim Sci* 1974; 24: 737-742.
 34. 김영옥, 김영홍. 임신 rat에 투여한 Medroxyprogesterone acetate가 estradiol과 progesterone 또는 sodium과 potassium의 농도에 미치는 영향. *한국수의공중보건학회지*. 1997; 21(2): 135-147.
 35. 김영홍, 장인호, 유창준, 김성훈. Ketamine 투여가 임신 rat의 생식, 기형발생 그리고 혈장, 양수 및 수태산물의 Na와 K 농도에 미치는 영향. *한국수의공중보건학회지*. 1995; 19(3), 207-214.
 36. 김영홍. 임신 rat에 투여한 HCG가 estrogen과 progesterone 또는 Na와 K 농도에 미치는 영향. *한국수의공중보건학회지*. 1996; 20(2): 97-106.