

RATLARDA LEVAMİZOL'ÜN GEBE KALMA ORANI, YAVRU SAYISI, CİNSİYETİ, YAŞAMA ORANI VE LAKTASYON SÜRESİNE ETKİSİ

Ali RİŞVANLI

Muhterem AYDIN

Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Elazığ – TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 14.08.2002

The Effects of Levamisole on the Pregnancy Rate, Avarage Litter Size, Sexuality, Living Rate and Lactation Period in Rats

Summary

The aim of this study was to investigate the effect of levamisole on the pregnancy rate, avarage litter size, sexuality, survival rate and lactation period in rats. Thirty-two, 3 months old female rats were used. The animals divided into 4 groups by randomly. Levamisole hydrochlorure (Levaject %10 Pro injection, Vetifarm) was injected to the first group (n=8) one times, second group (n=8) two times and third group (n=8) three times with intervals of a week by intramuscular at 3.5 mg/kg doses. Fourth group (n=8) was used as a control group. In conclusion, the third group was found having the least survival rate and highest pregnancy rate. A difference wasn't determined in avarage litter size at birth, sexuality and lactation period among groups.

Key Words: Levamisole, pregnancy, litter size, lactation, rat

Özet

Çalışmada, dişi ratlara levamizol uygulamalarının gebelik oranı, yavru sayısı, yavru cinsiyeti, yavruların yaşama oranı ve laktasyon süresi üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlandı. Materyal olarak, üç aylık 32 adet dişi rat kullanıldı. Hayvanlar rastgele 4 gruba ayrılarak, birinci gruba (n=8) bir kez, ikinci gruba (n=8) iki kez, üçüncü gruba da (n=8) üç kez birer hafta arayla Levamizol hidroklorür (Levaject %10 Pro injection, Vetifarm) kas içi 3.5 mg/kg dozda uygulandı. Dördüncü gruba (n=8) ise herhangi bir uygulama yapılmadan, kontrol olarak ayrıldı. Sonuçta, en yüksek gebelik oranı ve yavruların en düşük yaşama oranı 3. grupta belirlendi. Yavru sayısı, yavru cinsiyeti ve laktasyon süreleri açısından gruplar arasında herhangi bir fark tespit edilmedi.

Anahtar Kelimeler: Levamizol, gebelik, yavru, laktasyon, rat

Giriş

Levamizol, akciğer ve gastrointestinal sistem nematodlarına karşı kullanılabilen geniş spektrumlu bir anthelmentiktir. 1970'li yıllardan beri hem hayvanlarda hem de insanlarda bu ilacın bağışıklık sistemi üzerine etkilerinin olduğu bilinmektedir. Levamizol, hücresel bağışıklığı, humoral immunitiyi ve makrofajlar gibi hücrelerin fonksiyonlarını düzenleyerek immunmodülatör etki göstermektedir. Levamizolün anthelmentik dozu tüm canlılarda genel olarak 7.5 mg/kg iken, immunmodülatör dozu ise anthelmentik dozunun 1/4, 1/3 veya 1/2'si kadardır. Bu dozlardan daha yüksek oranda kullanımı ise bağışıklık sistemini baskılamaktadır. Ayrıca, bağışıklık sistemi üzerine olan etkileri de tedavi frekansı ve dozajla ilişkilidir. Aralıklarla yapılan uygulamaların, devamlı yapılan uygulamalardan daha etkili olduğu bildirilmektedir (1,8,9,15).

Levamizol'ün immun yetersizlik durumunda, kronik enfeksiyonlarda, yangısel hastalıklarda, melanomlarda ve akciğer karsinomlarında

kullanımında başarılar elde edilmiştir. Bu ilaç hastalıkların nöbetlerinin şiddetini, süresini ve frekansını kısaltmaktadır. Ancak, levamizol bağışıklık kazanmamış hayvanlarda hastalıkları tedavi etmemektedir. Yalnızca hastalığa karşı bağışıklık kazanmış hayvanlarda ikinci bir kez antijenlerle karşılaşma durumunda enfeksiyon riskini azaltmaktadır (2,15).

Hayvanlarda levamizol uygulamalarının üreme üzerine etkileri ile ilgili olarak bir çok çalışma yapılmıştır. Brown ve arkadaşlarının (6), yaptığı çalışmada 4 yıl süre ile gebeliğin son 10 haftasındaki koyunlara levamizol uygulanmış ve sonuçta kuzulama performansının kontrol grubuna göre %9 oranında arttığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, kuzu ölüm oranının da yine kontrol grubundaki hayvanlarda daha fazla olduğu bildirilmektedir. Yapılan bir diğer çalışmada (10), gebeliğin 16. gününden doğum sonrası 3. haftaya kadar dişi ratların yemlerine 1.25, 5, 20 ve 80 mg/kg dozda

levamizol katılmıştır. Çalışmada canlı ve ölü doğan yavru sayıları kaydedilmiş ve yemlerine 80 mg/kg levamizol katılan grupta yaşama oranlarının düştüğü belirlenmiştir.

Ratlar poliöstrik hayvanlar olup, 4-5 günde bir düzenli olarak kızgınlık göstermektedirler. Cinsel olgunluğa 6.5-7.5 haftalıkken ulaşırlar ve ilk çiftleşme yaşları da 80-90. günlerdir. Bir doğumdaki yavru sayısı ırka, soya ve yaşa göre farklılık göstermekle birlikte 6-12 arasında değişir. Gebelik süreleri 20-21 gün ve laktasyon süreleri de ortalama 21 gündür (3,4,14,17). Nazlıgül'ün yaptığı çalışmada (13), 3.5 aylıkken çiftleştirilen ratların ilk 5 doğumundaki yavru sayısı ortalama 9.45 ± 0.34 süt kesimi yavru sayısı 7.95 ± 0.46 ve ölüm oranı ise %15.4 olarak bildirilmektedir.

Bu çalışmada, dişi ratlara levamizol uygulamalarının gebelik oranlarına, yavru sayılarına, yavru cinsiyetine, yavruların yaşama oranına ve laktasyon sürelerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada, yaklaşık 200-250 gram ağırlıkta, 3 aylık toplam 32 dişi rat kullanıldı. Ratlar çalışma süresince ayrı ayrı kafeslerde tutuldu. Hayvanlar rast gele 4 gruba ayrılarak, 1. gruba (n=8) bir kez, ikinci gruba (n=8) iki kez, üçüncü gruba da (n=8) üç kez birer hafta arayla Levamizol hidroklorür (Levject %10 Pro injection, Vetifarm) kas içi olarak 3.5 mg/kg dozda uygulandı. Dördüncü gruba (n=8) ise herhangi bir uygulama yapılmadan kontrol grubu olarak ayrıldı. Tüm dişi ratların kafesine son uygulamadan bir hafta sonra erkek rat bırakıldı. Erkek hayvanlar 1 ay süre ile dişilerin kafeslerinde kaldı. Ratların gebelikleri, doğumları takip edilerek belirlendi. Ratların yavru sayıları, doğurdukları gün tespit edildi. Hayvanların, yavrularını emzirme süreleri, laktasyon süreleri olarak belirlendi. Bu sürenin sonunda yaşayan yavruların sayıları kaydedilerek, yavruların yaşayabilme oranı olarak

tespit edildi. Yavru cinsiyetleri de laktasyon süreleri sonunda belirlenerek, erkek ve dişi yavruların sayıları elde edildi. Daha sonra elde edilen tüm veriler gruplar arasında karşılaştırıldı.

İstatistiki analizler SPSS paket programında Khi kare analizi kullanılarak yapıldı (16).

Bulgular

Tüm gruplardan elde edilen sonuçlar tablo 1'de verildi. Buna göre üçüncü grup hayvanlarda en yüksek gebelik oranı elde edilirken, yavruların yaşayabilme oranı da yine en az olarak bu grupta tespit edildi.

Tartışma

Levamizol uygulamalarının hayvanların üreme performansı ve fertiliteleri üzerine etkileri ile ilgili olarak çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada (11), dişi ratların üreme performanslarının belirlenebilmesi için çiftleşme öncesi 14. günden itibaren yemlerine günde 1.25, 5, 20 ve 80 mg/kg dozda levamizol katılmış ve gebeliğin 13. gününde radyolojik muayeneler yapılarak, fetus sayıları tespit edilmiştir. Sonuç olarak bu uygulamaların dişi ratların fertiliteleri ile bir ilişkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Flesh ve arkadaşlarının (7), yaptığı çalışmada, paraziter hastalığı olmayan gebe inek ve koyunlara levamizol uygulanmış ve fetal ölüm oranlarında %20-40 arasında bir azalma olduğu görülmüştür. Bununda levamizolün immunmodulator etkisinden kaynaklandığı bildirilmektedir. Sunulan çalışmada ise, 3 kez bir hafta arayla levamizol uygulanan grupta gebelik oranının arttığı, ancak yavruların yaşama oranlarının ise düştüğü gözlemlenmiştir. Ancak ratlarda yavruların yaşama oranları üzerine etki eden çok sayıda faktör vardır. Bu sebeple elde edilen bu oranın, diğer faktörlerle birlikte ele alınması gerekmektedir. Bu çalışmada da bir hafta arayla iki kez levamizol uygulanan grupta yavruların yaşama oranı %100 olarak bulunmuştur.

Tablo 1. Levamizol uygulamalarından elde edilen sonuçlar

Grup	Gebelik		Ortalama Yavru Sayısı	Yavru Cinsiyeti				Yaşayan		Laktasyon (Gün)
	n	%		Erkek		Dişi				
				n	%	n	%	n	%	
Grup 1 (n=8)	5	62.5 ^b	8.20	21	52.50	19	47.50	40	97.56 ^b	27.4
Grup 2 (n=8)	5	62.5 ^b	9.20	22	47.83	24	52.17	46	100.00 ^b	24.2
Grup 3 (n=8)	6	75.0 ^a	10.67	19	52.78	17	47.22	36	56.25 ^a	26.5
Kontrol (n=8)	5	62.5 ^b	11.00	25	48.08	27	51.92	52	94.55 ^b	26.2
P		*	-		-		-		*	-

-. Değerler arasındaki fark önemli değil

*: Değerler arasındaki fark önemli (P<0.05).

a,b: Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen değerler arasındaki fark önemli

Levamisol uygulamalarının, hayvanların laktasyon verimleri üzerine etkileri ile ilgili olarak pek fazla çalışma yapılmamıştır. Ancak özellikle ineklerde levamisolün mastitislerin tedavisinde ve korunmasında kullanıldığı ve dolaylı olarak süt verimlerini artırdığına yönelik çalışmalar da vardır (7). Michell ve arkadaşlarının (12) yaptığı çalışmada levamisol uygulamalarının sütçü ineklerde süt verimi ve süt bileşimi üzerine fazla etkili olmadığı bildirilmektedir. Seksen sekiz çiftlikteki 1296 inekte yapılan bir çalışmada ise (5), doğumdan hemen sonra, hayvanlara levamisol enjekte edilmiş ve uygulama yapılan ineklerin, laktasyonun ilk 6 ayında ortalama 235 lt, tüm laktasyon boyunca ise 339 lt daha fazla süt verdikleri tespit edilmiştir. Bu konuda

ratların laktasyon verimleri ve süreleri ile ilgili olarak yapılan tüm taramalara rağmen herhangi bir literatüre rastlanmamıştır. Sunulan çalışmada da levamisol uygulanan gruplar arasında laktasyon süreleri açısından herhangi bir fark tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmada birer hafta arayla 3 kez levamisol uygulanan grupta gebelik oranı en fazla, yavru yaşama oranı ise en az olarak tespit edildi. Ancak, ratlarda gebe kalma ve yavru yaşama oranlarına etki eden çok sayıda faktör olmasından dolayı ileriki dönemlerde bu çalışmadan elde edilen veriler ışığında daha kapsamlı çalışmalar yapılmasının faydalı olacağı kanaatine varıldı.

Kaynaklar

1. Al-Ibrahim MS, Hozman RS, Lawrence HS. Concentrations of levamisole required for enhanced proliferation of human lymphocytes and phagocytosis by macrophages. *J Infect Dis* 1977; 135: 517.
2. Anderson J. Levamisole and bovine mastitis. *Vet Rec* 1984; 114: 138-140.
3. Bennett JP, Vickery BH. Rats and mice. In: ESE Hafez Editor. *Reproduction and breeding techniques for laboratory animals*. Philadelphia, Lea Febiger, 1970, 299-316.
4. Bekyürek T. Laboratuvar hayvanlarında üreme ve sorunları. In: E Alaçam Editor. *Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite*. Ankara, Medisan Yayınları. 2000, 355-379.
5. Block E, McDonald WA, Jackson BA. Efficacy of levamisole on milk production of dairy cows: A field study. *J Dairy Sci* 1987; 70: 1080-1085.
6. Brown DC, Allen NL, Ward CJ. Effect of levamisole treatment on lambing performance of winter housed ewes. *Vet Rec* 1984; 114: 58-59.
7. Flesh J, Harel W, Nelken D. Immunopotentiating effect of levamisole in the prevention of bovine mastitis, fetal death and endometritis. *Vet Rec* 1982; 111: 56.
8. Ishikawa H, Shimizu T. Depression of B-lymphocytes by mastitis and treatment with levamisole. *J Dairy Sci* 1982; 66(3): 556-561.
9. Maheswaran SK, Dua SK, Thies ES. Studies on *Pasteurella multocida*: Levamisole-induced augmentation of immune responses to a live fowl cholera vaccine. *Avian Dis* 1980; 24: 71.
10. Marsboom R. Effects of oral R12564 (levamisole) on male and female fertility. Rpt. No. 239. Unpublished; submitted to WHO by Janssen Pharmaceutica, 1969.
11. Marsboom R. Effects of R12546 (levamisole) in rats after oral administration during the peri and postnatal period. Rpt. No. 238. Unpublished; submitted to WHO by Janssen Pharmaceutica, 1969.
12. Michell JF, Richards M, Altman JFB, Mulholland J, Gould CM, Armour J. Effect of anthelmintic treatment on the milk yield of dairy cows in England, Scotland and Wales. *Vet Rec* 1982; 111: 546-550.
13. Nazlıgül A. Laboratuvar ratlarında (*Rattus Rattus Norvegicus*) ilk çiftleşme yaşının bir doğumdaki yavru sayısı ve süt kesimi yavru sayısına etkisi. *Vet Bil Derg* 2000; 16(2): 21-25.
14. Poyraz Ö. Laboratuvar Hayvanları Yetiştiriciliği. AÜ Vet Fak, Teksir No: 1, Ankara, 1995.
15. Roberson EL. Antinematodal drugs. In: HB Nicholas, LE McDonald Editors *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 6th edit. Iowa State University Press/AMES. 1988, 882-928.
16. SPSS (Statistical Package For Social Sciences) for windows copyright®, SPSS, INC. 1993.
17. Zutphen van LFM, Baumans V, Beyren AC. *Principles of Laboratory Animal Science*. Elsevier Science Publisher B.V., Netherlands, 1993.