

MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA

Hungarian Veterinary Journal
Vol. 140. No. 6. – Budapest, June 2018.
Established by Prof. B. Nádaskay, 1878

Fagyasztás után felengedett, élő (színtelen/áttetsző fejű)
és elpusztult (kék fejű) lóspermiumok
(Chicago Sky Blue festés)

LÓ

A mélyfagyasztott ondó
alkalmazása a lótenyésztésben

SERTÉS

A sertések *Mycoplasma
hyopneumoniae* okozta
tüdőgyulladás

Hazai sertéstakarmányok
multi-mikotoxin
szennyezettségének felmérése

KISÁLLAT

Antibakteriális szerek használata a
társállatgyógyászatban I.

LABORÁLLAT

Az emberi érlelmeszesedés
(atherosclerosis) állati modelljei

ALMA MATER

Dr. Kovács Ferenc professzor
mellszobrának avatása az
Állatorvostudományi Egyetemen

TALLÓZÁSOK



ELŐZD MEG A DIROFILÁRIÁK KIFEJLŐDÉSÉT!

advocate®



Az Advocate használatával nemcsak a szívféreg, hanem a bőrféreg kifejlődése is megelőzhető.

D. immitis mikrofilária, L3 és L4 ellen.

D. repens mikrofilária, L3 és kifejlett alakjai ellen.

ELŐZD MEG A SZÚNYOGCSÍPÉST!

advantix®



A szúnyogok, mint vektorok (pl. *Culex*, *Aedes* fajok) különféle kórokozókat terjeszthetnek.

Az Advantix használatával a szúnyogok távoltarthatók a kutyától.



Bayer Hungária Kft.
1123 Budapest, Alkotás u. 50.
06 80 201 399 (munkanapokon 9-16 óráig)
www.felelosallattartas.hu

LÓ / EQUINE

- 323.** Horváth A., Szenci O.: A mélyfagyasztott ondó alkalmazása a lótenyésztésben
Irodalmi összefoglaló
A. Horváth, O. Szenci: Use of frozen semen in equine reproduction
Literature review

SERTÉS / PORCINE

- 337.** Felde O., Kiss K., Biksi I., Jerzsele Á., Gyuranecz M.: A sertések *Mycoplasma hyopneumoniae* okozta tüdőgyulladás
O. Felde, K. Kiss, I. Biksi, Á. Jerzsele, M. Gyuranecz: Pneumonia of pigs caused by *Mycoplasma hyopneumoniae*
- 349.** Szabó-Fodor J., Bóta B., Mihucz G., Michael S., Tenke J., Kovács M.: Hazai sertéstakarmányok multi-mikotoxin szennyezettségének felmérése
J. Szabó-Fodor, B. Bóta, G. Mihucz, M. Sulyok, J. Tenke, M. Kovács: Monitoring of multi-mycotoxin contamination of feedstuffs for pigs

KISÁLLAT / SMALL ANIMALS

- 361.** Sunyál O., Karancsi Z., Veres A. M., Jerzsele Á.: Antibakteriális szerek használata a társállatgyógyászatban I. Az antibiotikumok általános bemutatása, kombinációs lehetőségek
Penicillinek, cefalosporinok, laktamáz-inhibitorok
Irodalmi összefoglaló
O. Sunyál, Z. Karancsi, A. M. Veres, Á. Jerzsele: Usage of antibacterial agents in companion animal medicine Part 1. General introduction of antibiotics, combinations of drugs
Penicillins, cephalosporins, lactamase inhibitors
Literature review

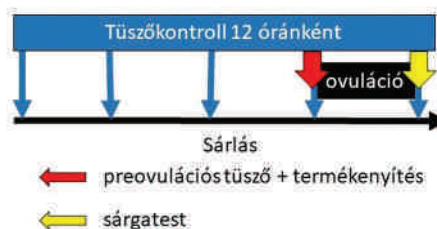
LABORÁLLAT/ LABORATORY ANIMALS

- 375.** Bersényi A., Fodor K., Korsós G., Fekete S. Gy.: Az emberi érlemezésedés (atherosclerosis) állati modelljei
Irodalmi összefoglaló
A. Bersényi, K. Fodor, G. Korsós, S. Gy. Fekete: Animal models of human atherosclerosis
Literature Review

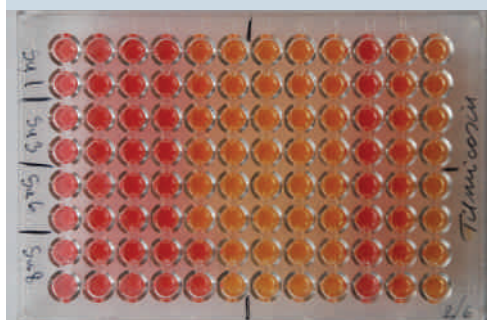
ALMA MATER

- 332.** Dr. Kovács Ferenc professzor mellszobrának avatása az Állatorvostudományi Egyetemen

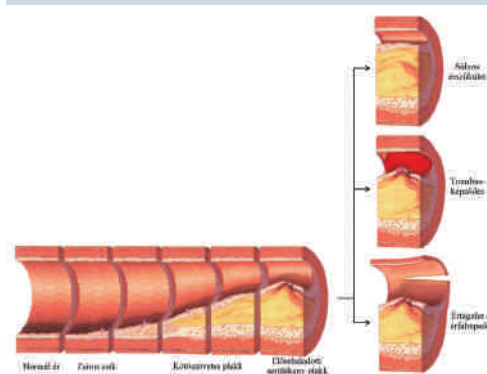
TALLÓZÁSOK



328. Termékenyítési protokoll lóban

340. *M. hyopneumoniae* okozta tüdőgyulladás

343. A tilmikozin MIC-értékének meghatározása



377. Az érlemezésedés elváltozásai

A folyóiratot indexeli és referálja/The journal is indexed and abstracted by: CAB Abstracts (CABI), Science Citation Index Expanded, Zoological Record, BIOSIS previews (Thomson Reuters), Scopus (Elsevier).
Tartalom/Contents: Current Contents – Agriculture, Biology & Environmental Sciences (Thomson Reuters)

Ingyenes mutatószám kérhető a főszerkesztőtől/Free sample copies are available from the editor-in-chief: H-1078 Budapest, István utca 2. Hungary
Megrendelhető a fenti címen a szerkesztőségtől/
Subscription orders to the Editorial Office (address above)

*** Internet address
(English contents pages, subscription price, etc.)
<http://www.univet.hu/mal>



Szobor a közvágóhíd kapujában

Méterről méterre szűkül a kör Budapest egyik legérdekesebb, védett ipari műemlék-együttese, a néhány évtizede bezárt vágóhidak körül. Megszűnt az egyedülálló Húsipari Múzeum, anyagát a Magyar Mezőgazdasági Múzeum vette át. Modern lakóparkok, irodaházak és bevásárlóközpontok emelkednek ki a földből az egykori marhavásártér és melléképületei helyén is.

A 19. század közepére az egyre növekvő Pest és Buda élelmiszerellátását többek között 213 mészáros biztosította, akik saját házuk udvarán vágták, és további 112 hentessel együtt forgalmazták a marhákat. Az állatok terelése, a vágás és a melléktermékek eltávolítása egyre nagyobb közegészségügyi kockázatot jelentett, ezért 150 évvel ezelőtt a városi tanács úgy döntött, hogy a Soroksári út mentén a birtokában lévő, addig bérebe adott szántóföldek egy részét egy közvágóhíd létrehozására használja fel. Pályázatot írt ki, és a bíráló bizottságot tanulmányútra küldte, hogy Európa legkorszerűbb hasonló létesítményeihez tudják mérni a beérkezett tervek. Az első díjat a berlini VON DER HULDE & HENNICKE építészeti iroda nyerte. Az ő felkérésükre készítette el REINHOLD BEGAS a marhát fékező ifjak szobrát, amelyek eredetileg kőbe faragva kerültek az öt méter magas kapuoszlopokra. Később a megrongálódott alkotásokat SZÓDY SZILÁRD javította ki, és cserélte a bronz változatra. Ezek egyikét mutatjuk be.

A 138 ezer négyzetméteres telepen 1872. július 27-én nyílt meg a korszerű vágóhíd, egy 25 mázsás magyar bika levágásával, és legjobb részeinek barátságos villásreggeliin történő feltalálásával. Az istállótakat fasorok kötötték össze a vágó épületekkel, amelyekben egyenként 30 vágókamra volt. A telepen többek között működött próbavágóhíd, boncterem, állatorvosi hivatal, vesztelő istálló, pacal- és bélmosoda, élelmiszerüzem, elárúsító helyek, hűtőhelyiségek, amelyekből fedett udvaron rakhatták az árut a húszszállító kocsikra. A vízellátást a városi hálózatától függetlenül, saját víztoronnyal oldották meg. Még tűzorségről is gondoskodtak, amely egészen az 1920-as évekig működött a területen. Ennek ellenére több tűz is pusztított, szerencsére csak kisebb kárt téve épületekben, a jégveremben vagy a takarmányban, amit a gondosan megkötött biztosítás fedezett. A vágóhíd 480-600 marha tárolására volt alkalmas. Az első évben 185 ezret vágtak le. A marhavásártéren további ötezer szarvasmarhát, és tízezer aprómarhát tudtak elhelyezni.

A megnyitó után három héttel, augusztus 15-én leálltak a magánvágások, és rövid időn belül a közvágóhíd biztosította a budaiak ellátását is.

Orbán Éva

FŐSZERKESZTŐ / EDITOR-IN-CHIEF

Dr. BALKA Gyula

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG / EDITORIAL BOARD

Dr. Abonyi Tamás
 Dr. Balka Gyula (elnök), Dr. Bándy Pál
 Dr. Bíró Ferenc, Dr. Bodó Gábor
 Dr. Búza László, Dr. Dunay Miklós Pál
 Dr. Farkas Róbert, Dr. Fekete Sándor György
 Dr. Fodor László, Dr. Gál János
 Dr. Gálfi Péter, Dr. Gönczi Gábor
 Dr. Jakab Csaba, Dr. Jerzsele Ákos
 Dr. Korzenszky Emőd, Dr. Laczay Péter
 Dr. Magyar Tibor, Dr. Manczur Ferenc
 Dr. Molnár Viktor, Dr. Nagy Béla
 Dr. Nemes Imre, Dr. Németh Tibor
 Dr. Ózsvári László, Dr. Sályi Gábor
 Dr. Seregi János, Dr. Solti László
 Dr. Sótonyi Péter, Dr. Szieberth István
 Dr. Tóth Balázs, †Dr. Tuboly Tamás
 Dr. Varga János, Dr. Vetési Ferenc
 Dr. Visnyei László, Dr. Vörös Károly

OLVASÓSZERKESZTŐ

†Sík Júlia

SZERKESZTŐSÉGI TITKÁR

Tóth Zsuzsanna

SZERKESZTŐSÉG / EDITORIAL OFFICE

H-1078 Budapest, István u. 2. Hungary
 Levélcím: 1400 Budapest 7. Pf. 2.
 Telefon/fax: (36-1) 341-3023
 Internet: <http://www.univet.hu/mal>
 E-mail: mal@univet.hu

KIADÓ / PUBLISHER

Herman Ottó Intézet Nonprofit Kft.
 H-1223 Budapest, Park u. 2.
 Telefon: (36-1) 36-28-100
 Telefax: (36-1) 36-28-104
 Internet: www.agrarlapok.hu
 E-mail: info@agrarlapok.hu
 Felelős kiadó: Bárányné Erdei Rita ügyvezető

HIRDETÉSEK FELVÉTELE

Telefon: 06-20 996-9239, 06-13 628 114
 Telefax: (36-1) 470-0410
 E-mail: info@agrarlapok.hu

Minden jog fenntartva. A lapból értesítéseket átvenni csak a Magyar Állatorvosok Lapjára való hivatkozással lehet. A hirdetések és egyéb reklámkiadványok tartalmáért a kiadó felelősséget nem vállal.

LAPTERV

made by zwoelf – www.zwoelf.hu

TERVEZŐSZERKESZTŐ

Markovics Réka

NYOMÁS

Komáromi Nyomda és Kiadó Kft.
 2900 Komárom, Igmándi út 1.

INDEX: 25531
 HU ISSN 0025-004X

LAPTULAJDONOS

KIADÓ



Use of frozen semen in equine reproduction

Literature review

A. Horváth^{1,2*}O. Szenci^{1,2}

1. Állatorvostudományi Egyetem,
Haszonállat-gyógyászati
Tanszék és Klinika
H-2225 Üllő, Dóra major

2. MTA-SZIE Nagyállatklinikai
Kutatócsoport

*E-mail: Horvath.Andras@univet.hu

A mélyfagyasztott ondó alkalmazása a lótenyésztésben

Irodalmi összefoglaló

Horváth András^{1,2*}, Szenci Ottó^{1,2}**ÖSSZEFOGLALÁS**

Napjainkban a mélyfagyasztott ménondóval elért vemhesülési arányok jelentősen nem különböznek a friss, hűtött spermával elért eredményektől abban az esetben, ha jó minőségű termékenyítő adag áll rendelkezésünkre, megfelelő kancákat választunk erre a célra és különös figyelmet fordítunk a termékenyítési menedzsmetjére. A szerzők közleményükben összefoglalják a termékenyítési programok sikerességét befolyásoló tényezőket, különös tekintettel azok lépéseire és ismertetik azok előnyeit és hátrányait. A számos módszer közül az ovuláció indukciót alkalmazó egy vagy két termékenyítő adagot felhasználó rögzített, ún. „fix idejű” termékenyítések a leginkább idő- és költséghatékonyak, valamint sikeresek.

SUMMARY

The recent field trials indicate that acceptable fertility with frozen semen may not differ significantly from the fertility of commercial fresh-chilled semen. The success rate of insemination is considered to be result of the interaction of three major factors: (i) the quality of frozen-thawed semen, this cannot be influenced – except the thawing process – by the users, because the insemination doses are mainly imported from foreign stud farms; (ii) the reproductive performance of the mares: we can't adopt completely the experiences of the foreign artificial inseminations in many cases because the number of our local inseminations are low and individual; (iii) the good insemination management of the mare: this is the only factor which could be considerably influenced by the users.

The aim of this study was to summarize the different factors which might affect the outcome of a mare's insemination management. A general goal for mares inseminated with frozen semen is to inseminate within 12 hours prior to or within 6 hours after ovulation. This period ensures the fertilization: fertilizable egg with viable sperm in the oviduct at the same time. The authors especially focused on the different technical steps, advantages and disadvantages of the different insemination methods which could lead to an acceptable pregnancy rate. If the insemination is done – without ovulation induction when one dose is available – it could lead to pregnancy but this needs a very intensive (every 12 or 6 hours, round-the-clock) ovarian control. Fixed time insemination protocols with ovulation induction using one or more doses are able to provide the most time, cost effective and successful methods. One fixed time artificial insemination (36th hour after ovulation induction) almost covers the whole fertilisable period (30–48th hour) of the egg. Two fixed time inseminations (24th and 40th hour after ovulation induction) cover completely the whole fertilisable period (18–52nd hour) of the egg.



Már hat évtizede annak, hogy hét mélyfagyasztott (MF) ondóval elvégzett mesterséges termékenyítésből (MT) megszületett az első csikó (3). Ez az arány az elmúlt évtizedekben jelentősen javult, de az eredmények változatossága továbbra is megmaradt (40–86%) (4, 14, 20, 23). Ez három okra vezethető vissza (19):

A termékenyítő adagok minősége: a felhasználó – a kiolvasztás kivételével – erre nem tud hatással lenni, mert azokat legnagyobb részt külföldi mélyfagyasztással foglalkozó állomásokról vásárolja (5).

A kancák szaporodásbiológiai állapota: a hazai felkérések egyedi esetekkel állítják szembe a felhasználókat, ezért a külföldi nagyobb számú kanca termékenyítések eredményeit csak iránymutatóként lehet figyelembe venni (Magyarországon 2005-ben regisztrált MF-MT-k száma 93, míg 2015-ben 22) (6).

A termékenyítés menedzsmenje: a hazai MF-MT-k sikerességét a legnagyobb mértékben a termékenyítő adag(ok) körültekintő felhasználásával tudjuk befolyásolni.

Tanulmányunk célja, hogy megvitassuk a különböző mesterséges termékenyítési módszereket és azok eredményességét.

Az első sikeres, mélyfagyasztott ondóval végzett mesterséges termékenyítés hat évtizede történt

A MÉLYFAGYASZTOTT ONDÓ FELHASZNÁLÁSÁNAK SZAPORODÁSBIOLÓGIAI HÁTTERE

A sikeres MF-MT alapja a megfelelő időzítés

Az MF-MT sikeressége a lovak ivarsejtjeiben keresendő. A petesejt az ovulációt követő kb. 6 óráig, amíg a mélyfagyasztott hímivarsejtek az MT-t követő kb. 12 óráig őrzik meg a termékenyülő, ill. termékenyítő képességüket a női nemi utakban. Ahhoz, hogy a termékenyülésre alkalmas petesejtet „térben és időben összehozzuk” a megfelelő számú termékenyítésre képes spermiummal az MF-MT-(k)nek az ovulációt megelőző 12 órában és/vagy az ovulációt követő 6 órában kell történnie (6, 18, 24, 28). Ez az alapja az összes MF-MT-protokollnak (4, 9, 14, 18, 19, 23).

TERMÉKENYÍTÉS EGY TERMÉKENYÍTŐ ADAGGAL, OVULÁCIÓINDUKCIÓ NÉLKÜL

Ebben az esetben további két lehetőség áll rendelkezésünkre: MF-MT az ovuláció előtti vagy az ovuláció utáni időszakban.

Az ovuláció előtti MT során a hímivarsejtek kb. 12 órás termékenyítő képessége a meghatározó

Az ovuláció előtti MT során a hímivarsejtek 12 órás termékenyítő képessége a meghatározó, ezért a domináns tüsző növekedését 12 óránként ellenőrizni kell a sárlás alatt. Amennyiben a vizsgáló – a tüsző és méhszarvak állapota alapján – úgy ítéli meg, hogy a preovulációs tüsző 12 órán belül felreped, akkor elvégzi az MT-t. Habár ez az eljárás csak egy termékenyítési adagot használ, számos hátránya van. A naponta kétszer végzett és akár napokig tartó tüszőellenőrzés jelentős állatorvosi többletmunkát és -költséget jelenthet a kancatulajdonosok számára. További nehézség, hogy az esetek többségében – még egy tapasztalt szakember számára is – nagyon nehéz, ill. lehetetlen meghatározni, hogy egy preovulációs tüsző 12 órán belül felreped-e, vagy sem. Amennyiben igen, akkor jó esélye van a vemhesülésnek (1. ábra) (21). Ha 12 órán túl történik az ovuláció, akkor a vemhesülés esélye nagyon csekély, miközben egy költséges termékenyítési adag felhasználásra került (2. ábra) (11). Ez a technológia napjainkban már kevésbé ajánlott.

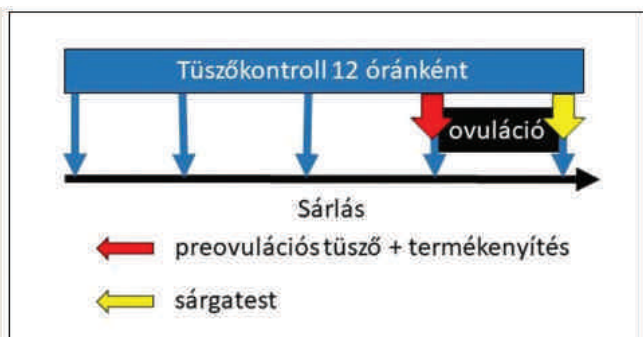
Nagyon nehéz meghatározni, hogy egy preovulációs tüsző 12 órán belül felreped-e

Az ovuláció utáni termékenyítés során a petesejt 6 órán belüli termékenyülő képessége a meghatározó

Az ovuláció utáni termékenyítés során a petesejt 6 órán belüli termékenyülő képessége a meghatározó, ezért a preovulációs tüsző jelenlétét 6 óránként kell ellenőrizni. Amennyiben egy vizsgálat alkalmával sárgatest található (megtörtént az ovuláció), akkor el kell végezni az MT-t. A módszer előnye, hogy egy

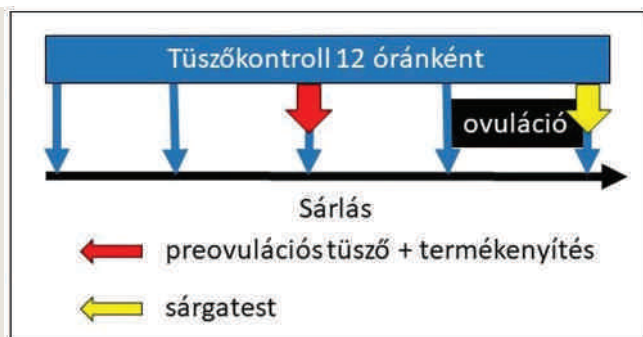
Ez néha több napon keresztül, éjjel-nappal végzett petefészkek-ellenőrzést igényel

termékenyítési adagot használ fel és biztosított a 6 óránál nem idősebb petesejt. Ez a termékenyítési típus csak abban az esetben ajánlott, ha a tulajdonos vállalja a többletmunka költségeit és az állatorvos meg tudja valósítani a 6 óránkénti és néha több napon keresztül éjjel nappal (round-the-clock) végzett petefészkek-ellenőrzést. Ezt egy „kijárós” praxis körülményei között nagyon nehéz megvalósítani, ezért ez csak panzióztatással rendelkező helyeknek ajánlott (3. ábra) (1, 13, 22).



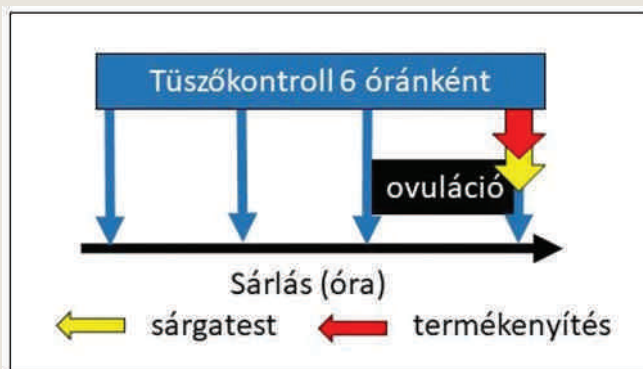
1. ÁBRA. Mélyfagyasztott termékenyítési protokoll ovuláció-indukció nélkül, egy termékenyítő adag felhasználásával
Az ovuláció előtt, de 12 órán belül végzett termékenyítés vemhességet eredményezhet

FIGURE 1. Artificial insemination of a mare without ovulation induction when one dose is available
If the insemination is done within 12 hours before ovulation it could lead to pregnancy



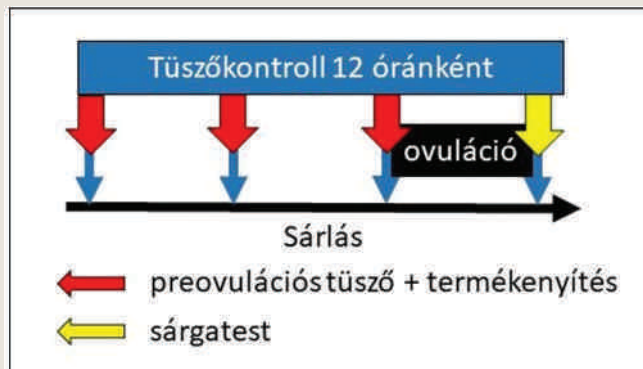
2. ÁBRA. Mélyfagyasztott termékenyítési protokoll ovuláció-indukció nélkül, egy termékenyítő adag felhasználásával
Ha a termékenyítést követő 12 órán túl következik be az ovuláció, akkor a vemhesülés esélye már nagyon kicsi

FIGURE 2. Artificial insemination of a mare without ovulation induction when one dose is available
If the ovulation is not completed within 12 hours after insemination, the probability of pregnancy becomes very low



3. ÁBRA. Mélyfagyasztott termékenyítési protokoll ovuláció-indukció nélkül, egy termékenyítési adag felhasználásával
Az intenzív tüszőkontrollal (6 óránként éjjel-nappal) a petesejt ovuláció utáni első 6 óra termékeny időszaka határozható meg

FIGURE 3. Insemination protocol for a mare without ovulation induction when one dose is available
The fertilisable period of the egg could be determined by a very intensive (every 6 hours, round-the-clock) ovarian control



4. ÁBRA. Mélyfagyasztott termékenyítési protokoll ovuláció-indukció nélkül, több termékenyítési adag felhasználásával
Az ovuláció előtt, 12 óránként elvégzett termékenyítés vemhességet eredményezhet

FIGURE 4. Insemination protocol for a mare without ovulation induction when more than one dose is available
If the inseminations are done every 12 hours before ovulation these could lead to pregnancy

TERMÉKENYÍTÉS KETTŐ VAGY TÖBB TERMÉKENYÍTŐ ADAGGAL, OVULÁCIÓINDUKCIÓ NÉLKÜL

A kettő vagy több termékenyítő adagot felhasználó MT-k során a kancákat 12 óránként kell termékenyíteni az ovulációig

Ilyenkor jelentős költség mellett megnő a fedezetetés által kiváltott endometritis kialakulásának esélye

Napjainkban az MF-MT-k során széles körben használnak ovulációindukciót hCG és deslorelin segítségével

A hCG-injekciót követő 12–24 óra elteltével 6 óránként tüszőellenőrzést szükséges végezni

A kettő vagy több termékenyítő adagot felhasználó MT-k – a megbízhatóbb fogamzási eredmények érdekében – az ovulációig eltelt teljes időszakot lefedik. Ez a felhasználó számára azt jelenti, hogy a sárlás alatt a domináns tüszővel rendelkező kancákat 12 óránként kell termékenyíteni az ovulációig, így a nemi utakban folyamatosan biztosított a termékenyítőképes spermiumok jelenléte (4. ábra). A módszer hátránya, hogy a termékenyítő adagok száma jelentős költséget jelenthet, ezért ez olyan állomásoknak javasolt, akik saját mélyfagyasztásból származó nagyszámú MF-adaggal rendelkeznek és a vemhesülés a legfontosabb cél, nem pedig a felhasznált termékenyítő adagok kereskedelmi értéke. További hátrány, hogy az ismételt termékenyítések növelhetik a MT-k után az un. „fedezetetés által kiváltott endometritis” kialakulását (10, 25, 27).

OVULÁCIÓINDUKCIÓ LEHETŐSÉGEI KANCÁBAN

Napjainkban az MF-MT-k során széles körben használnak ovulációindukciót. Ehhez két hatóanyag áll rendelkezésre: a humán choriogonadotropin (hCG) és a deslorelin (GnRH analóg/agonista).

A hCG-t a ≥ 35 mm átmérőjű tüszőnél 1500–3000 NE-ben egyszer iv. alkalmazva az esetek $\geq 80\%$ -ban 24–48 órán belül ovulációt vált ki. Habár a hCG olcsóbb készítmény, idegen fehérjetermészeténél fogva a kanca szervezetében ellenanyag-termelést vált ki, ami csökkentheti – egy tenyészszezonon belül – az ismételt injekciók hatását.

A deslorelin kisebb molekulatömegénél fogva jelentősen kisebb mértékben eredményez ellenanyag-termelődést, teljesen szintetikus és kizárt a különböző vírusos eredetű fertőzések átvitele. A deslorelin sc. implantátum formájában kerül forgalomba. Az implantátum (2,1 mg deslorelin-acetát) 36–42 óra múlva vált ki ovulációt. Hazánkban csak a hCG törzskönyvezett erre célra (8, 9, 15).

Az ovulációindukció legfőbb előnye, hogy csökkenti az ovulációig eltelt időszakt, az ovuláció előfordulásának időintervallumát, a petefészek ultrahangvizsgálatok számát és lehetőséget biztosítanak az un. rögzített „fix idejű” termékenyítésre (2).

TERMÉKENYÍTÉS EGY TERMÉKENYÍTŐ ADAGGAL, OVULÁCIÓINDUKCIÓVAL

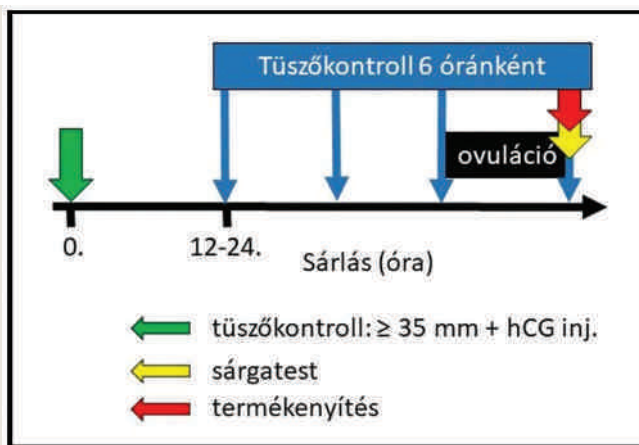
Több megoldásra van lehetőség. Az egyik, amikor a petesejtnek az ovulációt követő első 6 óra termékeny időszakát használjuk ki, ezért a hCG-injekciót követő 12–24 óra elteltével 6 óránként tüszőellenőrzést szükséges végezni. Ha az egyik vizsgálat alkalmával sárgatest jelenléte állapítható meg, akkor el kell végezni az MT-t (5. ábra). Ez jelentősen nem különbözik a már korábban bemutatott protokolltól (3. ábra), de a hCG-injekcióval csökkenthető, de nem nélkülözhető a 6 óránkénti petefészek-ellenőrzések száma. Ezért az egy termékenyítő adagot felhasználni kívánó MF-MT-k számára egy másik lehetőség ajánlott.

Ennek az a megfigyelésnek az alapja, hogy a hCG beadását követően – az esetek nagy részében – egy tüsző átlagosan 36–48 óra között reped fel. Amennyiben a hCG-kezelést követő 30. órában még preovulációs tüsző van jelen, akkor az MT-t a 36. órában kell elvégezni. Ez lefedti a petesejt 30. órától a 48. óráig tartó termékeny időszakát (6. ábra és 1. táblázat D oszlop), de ez nem mindig van így. A petefészek-vizsgálatok számának a növelésével az ettől eltérő időszakban bekövetkező ovulációk is vemhesüléshez vezethetnek. Amennyiben a 24. órában sár-

gatest jelenléte állapítható meg, további két lehetőséget kell mérlegelni: MF-MT (1. táblázat A oszlop) vagy sem (1. táblázat B oszlop). A MT-vel bízunk abban, hogy az ovuláció az azt megelőző 6 órában történt vagy kihagyjuk ezt a ciklust. Ha a sárgatest jelenlétét elsőként a 30. órában lehet megfigyelni, akkor azonnali MT szükséges (1. táblázat C oszlop). Ha a 48. órában még mindig jelen van a preovulációs tüsző, úgy a 2. MT elkerülhetetlen (1. táblázat E oszlop).

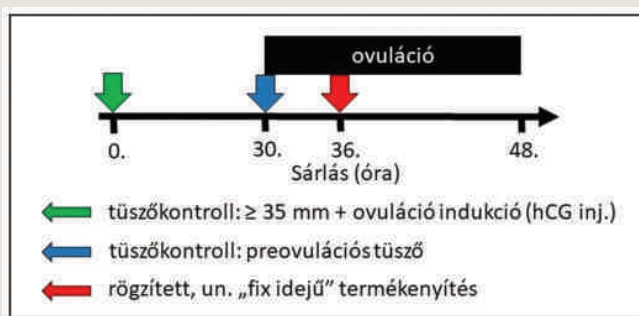
5. ÁBRA. Mélyfagyasztott termékenyítési protokoll ovuláció-indukcióval, egy termékenyítési adag felhasználásával
Az intenzív tüszőkontrollal (6 óránként, éjjel-nappal) a petesejt ovuláció utáni első 6 óra termékeny időszaka határozható meg

FIGURE 5. Insemination protocol for a mare with ovulation induction when one dose is available
The fertilisable period of the egg could be determined by a very intensive (every 6 hours, round-the-clock) ovarian control



6. ÁBRA. Termékenyítési protokoll ovulációindukcióval, egy termékenyítési adag felhasználásával
A rögzített un. „fix idejű” termékenyítés majdnem lefedi a petesejt termékenyülésre képes időszakát

FIGURE 6. Insemination protocol for a mare with ovulation induction when one dose is available
The fixed time artificial insemination almost covers the whole fertilisable period of the egg



TÁBLÁZAT 1. Termékenyítési lehetőségek az egy termékenyítő adagot és ovulációindukciót alkalmazó mélyfagyasztott termékenyítések során

TABLE 1. The schedules for frozen semen insemination of mare when one insemination dose is used with ovulation induction

Nap	Idő	PF UH	PF-UH eredménye → a szükséges szaporodásbiológiai beavatkozások				
0.	0. óra (8 órákor)	igen	≥ 35 mm tüsző → 2500–3000 NE hCG inj. iv.				
			A	B	C	D	E
1.	24. óra (8 órákor)	igen	CL→MF-MT	CL→∅	preovulációs tüsző		
	30. óra (14 órákor)	igen	-	-	CL→MF-MT	preovulációs tüsző	
	36. óra (20 órákor)	nem	-	-	-	rögzített, un. „fix idejű” MT (1.)	
2.	48. óra (8 órákor)	igen	-	-	-	CL→∅	preovulációs tüsző →MF-MT (2.)?

PF-UH: petefészek ultrahangvizsgálat, CL: sárgatest, MF-MT: mélyfagyasztott ondóval történő mesterséges termékenyítés
PF-UH: ovarian control with ultrasound, CL: corpus luteum, MF-MT: artificial insemination with frozen semen

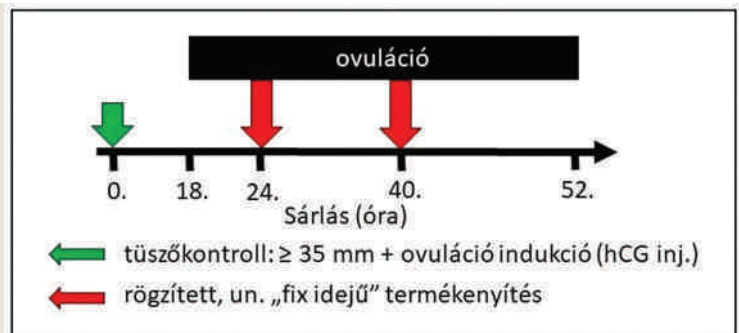
TERMÉKENYÍTÉS KÉT TERMÉKENYÍTŐ ADAGGAL, OVULÁCIÓ INDUKCIÓVAL

A két un. „fix idejű” MT lefedi a lehetséges ovulációnak a teljes (hCG inj. követő 18–52 óra) idejét

Ha rendelkezésünkre áll két termékenyítő adag és a legkevesebb beavatkozással, de a legnagyobb vemhesülési esélyt szeretnénk elérni, akkor az alábbi utat kell követni. A két un. „fix idejű” MT lefedi a lehetséges ovulációnak a teljes (hCG inj. követő 18–52 óra) idejét. (7. ábra, 2. táblázat B oszlop). A módszerünket még pontosabbá tehetjük azzal, ha a 24. órában még petefészek-ellenőrzést is végzünk. Amennyiben sárgatestet találunk, az első MT-vel véget ér a program (2. táblázat A oszlop), az esetek többségében azonban két termékenyítésre lesz szükség (2. táblázat B oszlop). Ritka esetek egyike, ha az 52. órában még mindig nem történt meg az ovuláció, akkor 3. termékenyítés is szükséges (2. táblázat C oszlop).

7. ÁBRA. Termékenyítési protokoll ovulációindukcióval, két termékenyítési adag felhasználásával
A rögzített idejű termékenyítések teljesen lefedik a petesejt megtermékenyülésre képes időszakát

FIGURE 7. Insemination protocol for a mare with ovulation induction when two doses are available
The fixed time inseminations cover completely the whole fertilisable period of the egg



TÁBLÁZAT 2. Termékenyítési lehetőségek két termékenyítő adagot és ovulációindukciót alkalmazó mélyfagyasztott termékenyítések során

TABLE 2. The schedules for frozen semen insemination of a mare when two insemination doses are used with ovulation induction

Nap	Idő	PF UH	PF-UH eredménye → a szükséges szaporodásbiológiai beavatkozások		
0.	0. óra (16 órakor)	igen	≥ 35 mm tüsző → 2500–3000 NE hCG inj. iv.		
			A	B	C
1.	24. óra (16 órakor)	igen	CL → MF-MT	preovulációs tüsző → rögzített, un. „fix idejű” MF-MT (1.)	
2.	40. óra (8 órakor)	nem	-	rögzített, un. „fix idejű” MF-MT (2.)	
	52. óra (20 órakor)	igen	-	CL → ∅	preovulációs tüsző → MF-MT ? (3.)

PF-UH: petefészek ultrahangvizsgálata, CL: sárgatest, MF-MT: mélyfagyasztott ondóval történő mesterséges termékenyítés
PF-UH: ovarian control with ultrasound, CL: corpus luteum, MF-MT: artificial insemination with frozen semen

A VEMHESÜLÉST BEFOLYÁSOLÓ EGYÉB TÉNYEZŐK

A MÉLYFAGYASZTÁS EREDMÉNYESSÉGE

A bikaondóra kidolgozott fagyasztási technológia nem használható megfelelő eredményességgel mének esetében

A ménondó mélyfagyasztására kezdetben a bikaondóra kidolgozott fagyasztási technológiát alkalmazták, de hamar kiderült, hogy ez nem használható megfelelő eredményességgel. Ezt követően számos mélyfagyasztási technológia került kifejlesztésre, de napjainkban sem rendelkezünk egy általánosan elfogadott, standard mélyfagyasztási protokollal. Habár az egyes mélyfagyasztási eljárások alaplépései azonosak, egyéb vonatkozásokban jelentős mértékben

eltérhetnek egymástól (hígítók; centrifugálás; krioprotektánsok; hűtés és mélyfagyasztás eszközei, szakaszai és azok sebessége; csomagolási formák: 0,5 ml /„feles” szalma/; 2,5 ml; 4–5 ml /maxi szalma/). A mének között az optimális mélyfagyasztási technológiákban jelentkező eltérések a mének hímvarsejtjeinek felépítésében keresendő. A hímvarsejtek membránszerkezetének különbsége eltérő érzékenységet kölcsönöznek a hűtés és a kiolvasztás során, ami hatással van a későbbi termékenyítő képességre. Ez az alapja a mének közötti eltérő termékenyítőképeségnek is, és ez az alapja annak a csoportosításnak, amely szerint a méneket un. „rosszul”, „közepesen” és „jól fagyasztható” kategóriába sorolhatjuk (12, 19).

TERMÉKENYÍTŐ ADAG MENNYISÉGE ÉS MINŐSÉGE

Termékenyítő adag mennyisége alatt azt a térfogatot értjük, amit egy alkalommal a kanca méhébe helyezünk. A termékenyítésre felhasznált adagok minőségében jelentős eltérések lehetnek az egyes felhasználók között (3. táblázat) (19):

TÁBLÁZAT 3. A mélyfagyasztott termékenyítő adagokkal szemben támasztott feltételek a felhasználók arányában

TABLE 3. The characteristic features of one frozen insemination dose used for artificial insemination

Min. összes sejtszám (millió)/termékenyítési adag	600	700	800	-
Felhasználók aránya	14%	58%	28%	-
Min. progresszíven mozgó sejtszám (millió)/termékenyítési adag	250	300	400	-
Felhasználók aránya	74%	13%	13%	-
Spermiumok min. összes mozgása (%)	25	30	35	40
Felhasználók aránya	10%	47%	38%	5%

A mélyfagyasztott termékenyítő adag esetében a progresszíven mozgó spermiumok számát és a progresszív mozgás nagyságát tekintik irányadónak

A változatos feltételek ellenére – az elmúlt évtizedek nagyobb számú termékenyítései – a progresszíven mozgó spermiumok számát (min. 250–300 millió/term. adag) és a progresszív mozgás nagyságát ($\geq 30\%$) tekintik irányadónak (4, 14). Ez csak több szalma – a 0,5 ml-es („feles”) szalma a legszélesebb körben elerjedt – felolvasztásával biztosítható. Így a kancák esetében nem igaz – a szarvasmarhával ellentétben – az „egy szalma egy termékenyítés” gyakorlat. A szalmák számát az határozza meg, hogy mekkora a szalmákban a spermiumok koncentrációja és milyen lesz a kiolvasztás utáni minőség. A szalmák termékenyítési adagonkénti pontos számáról az előállító állomás ad tájékoztatást, de ez termékenyítési adagonként 4–12 db 0,5 ml-es szalmát jelenthet.

A KANCÁK SZAPORODÁSBIOLOGIAI ÁLLAPOTA

Az MF-ondót alkalmazó termékenyítések esetén a vemhesülési arányban nem volt különbség a korkategóriák között, de legsikeresebb a 3–6 évesek (48%) és a 10–16 évesek (49%) voltak. Hasonlóan érdekes kapcsolat volt a kancák tenyésztési állapota („szűz”, meddő: előző évben nem vemhesült vagy vemhesült, de embrióvesztést szenvedett és többször ellett kanca) és a vemhesülések között. A friss-hűtött ondóval történő termékenyítés a már többször ellett kancákban volt a legsikeresebb (61% vs. 39–47%), azonban az MF-MT-k a meddő és a többször ellett kancákban eredményeztek nagyobb vemhesülési arányt (53–54% vs. 35%) (16, 17, 23). A változatos megfigyelések ellenére valamennyi termékenyí-

Az MF-MT-k a meddő és a többször ellett kancákban eredményeztek nagyobb vemhesülési arányt

tés előtt javasolt a kancák kiegészítő szaporodásbiológiai vizsgálata is (citológia, bakteriológia), amivel a vemhesülést leginkább veszélyeztető kórkép, a méhgyulladás kizárható (26).

A TERMÉKENYÍTŐ ADAG MINŐSÉGE ÉS A VEMHESÜLÉS

Az MF ondó kiolvasztás utáni mozgása a legszélesebb körben alkalmazott változó a termékenyítő képesség megítéléséhez. Ezt tovább gazdagítja az a megfigyelés, hogy a spermiumok összes mozgása és a vemhesülés között nagyon változatos az összefüggés: $r = 0,3-0,65$. Ez eredményezheti azt, hogy un. „jól fagyasztható” (összes mozgás > 65%) mének néha gyengén vemhesítenek és fordítva. Ez a mének kb. 10%-ban figyelhető meg. Mivel az MF ondó termékenyítő képessége számos tényezőtől függ, ezért a legjobb minősítő érték a vemhesülési arány lehetne (18). Napjainkban a fagyasztott ménondó kereskedelmi felhasználása során az alábbi vemhesülési arányokat lehet elérni: 1. ciklus 32–73%, a teljes tenyészszezonban 56–89% és a vemhesüléshez szükséges ciklusok száma 2,06–2,16 (14).

MEGVITATÁS

Az előbb említett vemhesülési eredmények nem sokban különböznek a friss-hűtött spermás termékenyítéstől és számos előnyt kínálnak: nincs szükség mén jelenlétére, az ismételt ondóvételekhez szükséges eszközökre; nem kell számolni a mén sérülésével, betegségével vagy épp elhullásával; a termékenyítő adag már korábban megrendelhető és bármikor a rendelkezésünkre áll; központosított mélyfagyasztó állomások egységesebb minőséget tudnak előállítani; a gyártás és a felhasználás függetleníthető egymástól, a mének menedzsmentje optimalizálható stb., de mindenféleképpen munka- és költségigényesebb. Továbbá mindig szem előtt kell tartani a „by the dose, no guarantee” eshetőséget, azaz a nagyobb költségek ellenére sem garantált a vemhesülés. Hazai körülmények között a sikeres vemhesüléshez csak azzal tudunk hozzájárulni, hogy a megfelelő termékenyítő adaggal egy pontos és szakszerű ovulációindukciót alkalmazó termékenyítést hajtunk végre. Aki ezt nem tudja biztosítani, annak ez a tenyésztési mód kevésbé ajánlott.

Az MF ondó kiolvasztás utáni mozgása a legszélesebb körben alkalmazott változó a termékenyítő képesség megítéléséhez

Hazai viszonyok között az MF-MT sikeressége leginkább egy pontos és szakszerű ovulációindukcióval biztosítható

IRODALOM

1. BARBACINI, S. – LOOMIS, P. et al.: The effect of sperm number and frequency of insemination on pregnancy rates of mares inseminated with frozen-thawed spermatozoa. *Anim. Reprod. Sci.*, 2005. 89. 203–205.
2. BARBACINI, S. – ZAVAGLIA, G. et al.: Retrospective study on the efficacy of hCG in an equine artificial insemination programme using frozen semen. *Equine Vet. Educ.*, 2000. 2. 404–408.
3. BARKER, C. A. V. – GANDIER, J. C. C.: Pregnancy in the mare resulted from frozen epididymal spermatozoa. *Can. J. Comp. Med. Vet. Sci.*, 1957. 21. 47–50.
4. CROWE, C.A. – RAVENHILL, P. J. et al.: A retrospective study of artificial insemination of 251 mares using chilled and fixed time frozen-thawed semen. *Equine Vet. J.*, 2008. 40. 572–576.
5. DELL'AQUA JR, J. A. – PAPA, F. O. et al.: Effects of warming rate on sperm parameters and of insemination site and dose on the fertility of equine frozen semen. *Anim. Reprod. Sci.*, 2002. 68. 344–346.
6. FLINK F.: A jövő elkezdődött. *Agrárunió*, 2017. 04. 18–25.
7. HEGEDŰS J. – HORVÁTH J. – SZALAI VUCELIĆ R. – KISKÁROLY F. – MARINKOVIC D.: Meddő kancák bakteriológiai és citológiai vizsgálata a vajdasági régióban. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2018. 140. 3–14.
8. <https://en.wikipedia.org/wiki/Deslorelin>
9. KATILA, T.: Effect of theinseminate and the site of insemination on the uterus and pregnancy rates of mares. *Anim. Reprod. Sci.*, 2005. 89. 31–38.
10. KATILA, T.: Post-mating inflammatory responses of the uterus. *Reprod. Domest. Anim.* 2012. 47. 31–41.
11. KOSKINEN, E. – LINDEBERG, H. et al.: Fertility of mares after postovulatory insemination. *J. Vet. Med. A.*, 1990. 37. 77–80.
12. LOOMIS, P. R. – GRAHAM, J. K.: Commercial semen freezing: individual male variation in cryosurvival and the response of stallion sperm to customized freezing protocols. *Anim. Reprod. Sci.*, 2008. 105. 119–128.
13. LOOMIS, P. R. – SQUIRES, E. L.: Frozen semen management in equine breeding programs. *Theriogenol.*, 2005. 64. 480–491.
14. LOOMIS, P. R.: The equine frozen semen industry. *Anim. Reprod. Sci.*, 2001. 68. 191–200.
15. MCKINNON, A. O. – NOBELIUS, A. M. et al.: Predictable ovulation in mares treated with an implant of the GnRH analogue deslorelin. *Equine Vet. J.*, 1993. 25. 321–323.

16. METCALF, E. S.: Optimizing pregnancy rates using frozen-thawed equine semen. *Anim. Reprod. Sci.*, 2005. 89. 297–299.
- METCALF, E. S.: The efficient use of equine cryopreserved semen. *Theriogenol.*, 2007. 68. 423–428.
17. REGER, H. P. – BRUEMMER, J. E. et al.: Effect of timing and placement of cryopreserved semen on fertility of mares. *Equine Vet. Educ.*, 2003. 15. 101–106.
18. SAMPER, J. C. – MORRIS, C. A.: Current methods for stallion semen cryopreservation: a survey. *Theriogenol.*, 1998. 49. 895–903.
19. SAMPER, J. C.: Management and fertility of mares bred with frozen semen. *Anim. Reprod. Sci.*, 2001. 68. 219–228.
20. SAMPER, J. C.: Ultrasonographic appearance and the pattern of uterine edema to time ovulation in mares. *Proc. Ann. Conv. Am. Ass. Equine Pract.*, 1997. 43. 41–43.
21. SIEME, H. – SCHÄFER, T. et al.: The effects of different insemination regimes on fertility in mares. *Theriogenol.*, 2003. 60. 1153–116.
22. SQUIRES, E. – BARBACINI, S. et al.: Retrospective study of factors affecting fertility of fresh-cooled and frozen semen. *Equine Vet. Educ.*, 2006. 18. 96–99.
23. SQUIRES, E. L. – REGER, H. P. et al.: Effect of time of insemination and site of insemination on pregnancy rates with frozen semen. *Theriogenol.*, 2002. 58. 655–658.
24. TROEDSSON, M. H. T. – LOSET, K. et al.: Interaction between equine semen and endometrium: the inflammatory response to semen. *Anim. Reprod. Sci.*, 2001. 68. 273–278.
25. VINCZE B. – ANGYAL E. – BASKA F. – GÁSPÁRDY A. – KÚTVÖLGYI G. – SZENCI O.: Az endometrium-biopszia szerepe és alkalmazása a nem vemhesülő kancák vizsgálatában az állatorvosi gyakorlatban. Irodalmi összefoglaló II. rész. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2018. 140. 271–279.
26. WATSON, E. D. – BARBACINI, S. et al.: Effect of insemination time of frozen semen on incidence of uterine fluid in mares. *Theriogenol.*, 2001. 56. 123–131.
27. WOODS, J. – BERGFELD, D. R. et al.: Effects of time of insemination relative to ovulation on pregnancy rate and embryonic loss rate in mares. *Equine Vet. J.*, 1990. 22. 410–415.

Közlésre érke.: 2018. febr. 28.

Kovács Ferenc professzor, az MTA rendes tagja mellszobrának avatása az Állatorvostudományi Egyetemen



KOVÁCS FERENC mellszobra
Fotó: HORVÁTH ANIKÓ

DR. KOVÁCS FERENC professzor az MTA rendes tagja, az MTA Agrártudományok Osztályának egykori elnöke, állami díjas, a Magyar Köztársasági Érdemrend középkeresztje a csillaggal kitüntetés birtokosa, az Állatorvos-tudományi Egyetem 12 éven keresztül rektora, a Kaposvári Egyetem Állattenyésztési tudományok Doktori Iskola Tanácsának örökös, tiszteletbeli elnöke, az állathigiénia tudományterület megteremtője, a Nemzetközi Állat-

higiéniai Társaság megalapítója és tiszteletbeli elnöke, a német nyelven történő állatorvosképzés megindítója, a Bécsi, a Budapesti Állatorvos-tudományi Egyetemenek, a Hannoveri és a Kassai Állatorvosi Főiskolának, valamint a Pannon Agrártudományi és a Nyugat-magyarországi Egyetemnek *Doctor Honoris Causa* professzora, békességgel viselt hosszabb szenvedés után 2015. május 10-én, életének 94. évében elhunyt.

Életútját, érdemeit, az állatorvosi hivatásunk fejlesztése érdekében végzett munkásságát a 90. születésnapja tiszteletére összefoglaltuk és halálakor búcsúzóul a Magyar Állatorvosk Lapja 2015. júniusi számában (137./305-313) ismételten megtettük.

2016. október 9–12-én, halálának egy éves évfordulója tiszteletére az Állatorvostudományi Egyetemen nemzetközi tudományos konferenciát szerveztünk, ahol munkásságát, az általa teremtett iskola eredményeit bemutattuk.

A tanító mesterre, a példaképre kívánunk most emlékezni úgy, hogy az Állatorvostudományi Egyetem szoborparkjában LESTYÁN-GODA JÁNOS szobrászművész által közadakozásból készített mellszobrát avatjuk. A szoboravató ünnepségen a családon, az Egyetem és az MTA képviselőin kívül számos régi munkatárs és tanítvány vett részt.

A mellszobor készítését az Állatorvostudományi Egyetem, DR. SÓTONYI PÉTER professzor, az egyetem

rektorának vezetésével kezdeményezte, amelyet az Egyetem Szenátusa és volt munkatársak teljes szívvel támogattak. Ily módon összesen 59 személy, ill. szakmai társaság, valamint az Állatorvostudományi Egyetem közreműködésével KOVÁCS FERENC professzor halálának harmadik évfordulójára elkészült és méltó helyre, az egyetem szoborparkjába került, ahol ünnepélyes körülmények között, a család, a Magyar Tudományos Akadémia, a volt munkatársak és tanítványok jelenlétében 2018. május 11-én felavattuk.

Az egyetem képviselőjében DR. SÓTONYI PÉTER professzor, az egyetem rektora, a Magyar Tudományos Akadémia képviselőjében NÉMETH TAMÁS az MTA Agrártudományok Osztályának vezetője mondott ünnepi beszédet.

DR. SÓTONYI PÉTER rektor úr beszédét teljes terjedelmében a következőkben közöljük.

„Tisztelt Ünneplő Közönség, Hölgyeim és Uraim!

Már több mint 3 éve, akkor még Karunk dékánjaként a Pasaréti templomban nekem adatott meg az a szomorú, de megtisztelő kötelesség, hogy Alma Materünk és az állatorvos-társadalom nevében búcsút vegyek KOVÁCS FERENC professzor úrtól, akinek hatalmas ívű, kivételesen aktív pályája a viharos XX. századunk második felét és még a XXI. század elejét is meghatározta hazánkban. Kovács professzor az elmúlt 70 év kivételes személyisége volt a magyar és az egyetemes állatorvoslásnak. A Kárpát-medencében nincs



Az ünnepélyen résztvevők és Kovács FERENC családja
Fotó: HORVÁTH ANIKÓ



DR. SÓTONYI PÉTER szoboravató beszédét tartja
Fotó: HORVÁTH ANIKÓ



A szobor leleplezése
Fotó: HORVÁTH ANIKÓ

állatorvos, aki ne ismerte volna, nemcsak mint tudóst, oktatót, de az agrárium kiemelkedő egyéniségét is.

A legtisztább örömök egyike a tiszteletadás, a hódolat kifejezése nagyjaink iránt.

Mi, az ifjabb nemzedék, a nagy előd, Kovács professzor előtt tiszteletünk és nagyrabecsülésünk jeleként fejet hajtva szobrot avatni gyűltünk össze.

Mi mindnyájan, akik itt állunk, akiket hozzátartozói, tanítványi, tisztelői szálak fűznek hozzá, vagy, akik közvetlen személyes kapcsolatok nélkül múltunk kimagasló alakját látják benne, mi mindannyian érezzük, hogy ezen LESTYÁN-GODA JÁNOS szobrászművész által közadakozásból készített szobor az ő emberi és tudósi nagyságának varázsát sugározza felénk.

Engem személy szerint különös meghatottsággal és büszkeséggel tölt el, hogy a magyar állatorvosképzés világszerte elismert és méltányolt professzorának, Kovács FERENC akadémikusnak, Egyetemünk volt rektorának utódjaként ezen a helyen, ahol a tudományos kutatásnak és tanításnak szentelt életét leélte, szobrát felavathatom és beszédet mondhatok.

Professzor úr közéleti működésének teljes méltatása nem lehet ezen ünnepély feladata, azt már szó-

ban és írásban is többen megtették. Csupán életének főbb állomásait emelem ki.

KOVÁCS FERENC 1921. november 28-án született Somogy-szentpálon, földműves családban. Az elemi iskola hat osztályát szülőfalujában, kitűnő eredménnyel végezte. Középiskolai tanulmányai közül a polgári négy osztályát, katonaviseltként, munka mellett, Marcaliban, a négy felső osztályát pedig Sümegen végezte, jeles eredménnyel.

1948-ban nyert felvételt az Állatorvos-tudományi Karra, ahol 1952-ben jeles minősítésű oklevelet szerzett. Oktatói munkáját a Belgyógyászati Tanszék és Klinikán kezdte, ahol kitűnt imponáló magabiztosságával, határozott viselkedésével, hihetetlen tárgyi tudásával és különösen szintetizáló képességével. Az itt végzett tudományos munkája közül kiemelkedő a májmételykór gyógykezelésére kidolgozott eljárása, amely világszabadalommá vált.

1961-ben az állathigiéniai csoport vezetésével bízták meg, majd 1962-ben tanszékvezető, 64-ben egyetemi tanári kinevezést kap az általa alapított Állathigiéniai Tanszéken, ezzel új tudományágat teremtett hazánkban. Az oktatásban és a kutatásban nemzetközileg is elismert eredményeivel maradandó emlékművet állított, dicsőséget szerzett hazájának, s egyben gazdagítva az emberiség egyetemes tudáskincsét.

Széles látókörrel és precíz gondossággal dolgozott, erkölcsileg és szakmailag is követendő példát mutatott tanítványai, fiatalabb kollégái számára. Klímalaboratóriumokat alakított ki, akadémiai kutatócsoportot hozott létre, az egész országot behálózó tudományos iskolákat alapított. Kezdeményezésére Budapesten alakult meg 1970-ben a Nemzetközi Állathigiéniai Társaság, amelynek 6 éven át elnöke volt, később tiszteletbeli elnökké választották, így tudományterülete elindult nemzetközi útjára, túllépve a kontinens határait is.



KOVÁCS FERENCNÉ, DR. KOVÁCS MELINDA és DR. ROHONYI PÁLNÉ (lányaik) koszorúznak
Fotó: HORVÁTH ANIKÓ

Kovács professzor neves közéleti személyiség volt egyetemi vezetőként, szerkesztőként, akadémiai bizottságok tisztviselőjeként, külföldi kongresszusok világjáró előadójaként egyaránt. Az Állatorvostudományi Egyetem vezetésének 26 éven át tagja, ebből három cikluson 12 éven keresztül rektora volt. Vezetésének időszakához kapcsolódik az egyetem nagy rekonstrukciója, az új épületek átadása, az Aula, a tornacsarnok, az étterem, a könyvtár, a múzeum és a Marek József Kollégium felavatása.

A gyakorlati építkezés mellett azonban a fő hangsúlyt mégis a szellemi építkezés kapta. Gondoskodott a kutatás és tudományos továbbképzés megszervezéséről, szorgalmazta a tudományos publikációs tevékenységet és létrehozta az előzményekkel addig nem rendelkező szakállatorvos-képzés rendszerét. Rektorsága alatt indult el a német nyelven történő állatorvos-képzés és a kiadott diplomák európai országokkal történő elismertetése.

Kovács professzor rektorságának legnagyobb figyelmet kiváltó eseménye az Állatorvostudományi Egyetem bicentenáriumi ünneppsorozatának megrendezése volt, ekkor 1987-ben a világ állatorvosi közvéleményének figyelme Budapestre irányult.

Sajnos voltak nehéz időszakok életében, amelyek mély nyomot hagytak lelkében, így, mikor Tanszékétől megválni és Egyetemünkről távozni kényszerült, de

páratlan munkaszeretete változatlanul végighúzódtott élete végéig. *„Az igaz túléli a múlandót”* – Kovács professzor élete egyedül a tudománynak szentelt tudós élete volt.

1990-től az MTA Agrártudományok Osztályának elnökhelyetteseként, majd elnökeként szervezte és koordinálta hihetetlen empátiás készséggel a tudományos bizottságok munkáját.

Hét évtizedes munkásságát több mint 30 tankönyv és kézikönyv mellett több száz tudományos publikációja és nemzetközi fórumokon tartott előadása fémjelzi. Iskolájának teljesítményét 2 akadémikus, 3 MTA doktor, 12 kandidátus és 7 professzor mutatja.

Én viszonylag későn, hallgató koromban első rektori periódusában ismertem meg, de számomra a mai napig *Ő maradt a rektor*.

Hálásan köszönöm a sorsnak, hogy dékánuságom alatt bármikor fordulhattam hozzá igaz baráti tanácsért, amelyek nagyban segítettek abban, hogy jó irányba indult el Alma Materünk jövője.

A családi élet belső harmóniája nélkül ez a nagy ívű pálya sem emelkedhetett volna ilyen magasságokba. Munkájához hatalmas segítséget kapott az itt megjelent családjától, szerető feleségétől, lányaitól, akiket ezúton is tisztelettel köszöntök.

KOVÁCS FERENC akadémikus, megszámlálhatatlan kitüntetés birtokosa, egy önfeláldozó, becsületes élet

ragyogó példáját hagyta ránk. Egy olyan ember példáját, akinek egész élete egy új világot nyit meg emberiségben, tudásban, amelyet a magyar állatorvosi kar soha el nem felejt.

Fontos, hogy bronzban is megörökítsük emlékét a lelkiismeretes tanárnak és tudósnak, különösen a mai időkben, amikor sokszor a romlás zavaros hullámai már az Egyetem kapuján is átcsapnak.

Kovács professzor 3 évvel ezelőtt a halhatatlanság birodalmába érkezett, a tudomány és Alma Materünk történetében örökké élni fog, kitörölhetetlen emléket hagyva maga után. Mi utódok, kötelességünknek tartjuk emlékezetét mindenkor igaz hűséggel ápolni és őrizni, mind a saját, mind az utánunk következő nemzedékek érdekében.

Szolgálja emlékét ez a szobor is, amelyre mélységes tisztelettel és büszkeséggel tekintsenek fel az utódok, a jövő generációi.

ARANY JÁNOS szavaival zárom gondolataim:

„Jól esik nekünk azoknál időzni, akik másszor voltak,

Mit az élet megvon, megadják a holtak...”

DR. SÓTONYI PÉTER
rektor”

DR. SÓTONYI PÉTER rektor ünnepélyes, szívből jövő fel-emelő szoboravató beszédét DR. NÉMETH TAMÁS, az MTA Agrártudományi Osztálya elnökének közvetlen hangvértelű visszaemlékezése követte, majd DR. SÓTONYI PÉTER rektor, DR. NÉMETH TAMÁS osztályelnök LESTYÁN-GODA JÁNOS szobrászművész társaságában leleplezték KOVÁCS FERENC mellszobrát.

Az ünnepi beszédeket követően az Egyetem nevében DR. SÓTONYI PÉTER egyetemi tanár, rektor és DR. BRYDL ENDRE egyetemi tanár, Professor Emeritus, az MTA nevében DR. NÉMETH TAMÁS az MTA Agrártudományi Osztályának elnöke és DR. SOLTÍ LÁSZLÓ egyetemi tanár, Professor Emeritus, az MTA rendes tagja, a hallgatók, majd DR. KOVÁCS FERENCÉ és a családtagok koszosorúzása követte.

A szoboravatási ünnepséget állófogadás követte az egyetem Hallgatói Közönjában.

KOVÁCS FERENC professzor úr szoboravató ünnepsége a tanítómester iránti tisztelettel és szeretettel teli, emelkedett hangulatú ünnepség volt, amely azt sugározta, hogy a múltat, tanárainkat soha ne feledjük, a múlt része életünknek, lényünknek és ezt valamennyien szívünkben őrizzük.

Dr. Brydl Endre
Professor Emeritus

Köszönetet mondok mindenkinek, aki méltányolta és szoborállításra érdemesnek találta férjem, KOVÁCS FERENC munkásságát.

Kovács Ferencné

Hyogen®

WITH **Imuvant™**

Termék Nagydíj
a Magyar Állattenyésztésért
2017



- Egy oltással korai és hosszantartó védelem
- Az immunrendszer széleskörű stimulálása
- Új, virulens vakcina törzs – nagyobb hatékonyság

VEDD ÉSZRE A KÜLÖNBSÉGET!

Ceva-Phylaxia Zrt. – www.ceva.hu – ceva-phylaxia@ceva.com
1107 Budapest, Szállás u. 5. – Telefon: (+36-1) 262-9505



**Pneumonia of pigs
caused by *Mycoplasma
hyopneumoniae***

O. Felde¹

K. Kiss²

I. Biksi³

Á. Jerzsele⁴

M. Gyuranecz¹

1.MTA ATK

Állatorvos-tudományi Intézet
H-1143 Budapest, Hungária krt. 21.

*e-mail: m.gyuranecz@gmail.com

2.SCG Diagnosztika Kft.

Délegyháza

3.Állatorvostudományi Egyetem,

Haszonállat-gyógyászati

Tanszék és Klinika

Üllő

4.Állatorvostudományi Egyetem,
Gyógyszertani és Méregtani Tanszék
Budapest

A sertések *Mycoplasma hyopneumoniae* okozta tüdőgyulladása

Felde Orsolya¹, Kiss Krisztián², Biksi Imre³, Jerzsele Ákos⁴, Gyuranecz Miklós^{1*}

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők összefoglalják a sertésekben kialakuló *Mycoplasma*-pneumoniáról és kórokozójáról, a *Mycoplasma hyopneumoniae*-ről, rendelkezésre álló legfontosabb ismereteket. Leírják, hogy a megbetegedést a testtömeg-gyarapodás csökkenésén túl másodlagos fertőzések kialakulása is jellemzi. Megállapítják, hogy a megfelelő diagnózis felállításához a kórbonctani vizsgálatok mellett kiegészítő laboratóriumi vizsgálatokra is szükség van, valamint, hogy az állományok vakcinázásával és antibiotikumos kezelésével csökkenthető a *Mycoplasma hyopneumoniae* fertőzés okozta gazdasági kár.

SUMMARY

Background: *Mycoplasma hyopneumoniae* is the etiological agent of enzootic pneumonia in swine. The disease is characterised by low mortality, and it occurs worldwide causing serious economic losses in the pig industry.

Objectives: The aim of this review is to summarise the recent knowledge about *M. hyopneumoniae* especially from the aspects of vaccination and antibiotic treatments.

Materials and Methods: Review of the published literature. References for this review were identified by searches of PubMed, Web of Science and Google Scholar using the terms “*Mycoplasma*”, “*Mycoplasma hyopneumoniae*”, “enzootic pneumonia”, “antibiotic treatment of enzootic pneumonia”, “vaccination against enzootic pneumonia”.

Results and Discussion: The preventive and control strategies as housing management, antibiotic treatment and vaccination are of considerable importance in pig farming. In case of *M. hyopneumoniae*, the fast and reliable PCR-based techniques are recommended for diagnostic purposes, instead of the fastidious and time-consuming cultivation. The genotyping methods MLST and MLVA can help in epidemiological investigations during outbreaks hence taking an important part in the control strategies. Several antibiotics have been used in the treatment of *Mycoplasma*-pneumonia, including tetracyclines and macrolides. To maximise treatment efficacy, antibiotic susceptibility of the strains should be determined. Bacterin-based vaccines are in use for preventive purposes. Although they cannot prevent bacterial colonization, they can mitigate the clinical symptoms and improve average daily weight gain.

SERTÉS

A *Mycoplasma hyopneumoniae* a sertések *Mycoplasma*-pneumoniájának kórokozója (26, 27). Már az 1940-es, 50-es években többen leírták a betegséget (28, 57), a kórokozót azonban csak az 1960-as években sikerült először izolálni. Az Egyesült Királyságban *M. suis pneumoniae* néven (25, 27), míg az Egyesült Államokban *M. hyopneumoniae* néven azonosították (43).

A *Mycoplasma*-pneumonia egy jellemzően idült légzőszervi kórkép, amely súlyos gazdasági veszteségeket okoz a sertéstenyésztésben. Ennek legfőbb oka, hogy csökken az állatok testtömeg-gyarapodása, és a betegség következményeként fogékonyabbá válnak más légúti kórokozók iránt is (74). A szükséges kezelések következtében az állatorvosi költségek is megemelkednek (40). A *M. hyopneumoniae* a sertések légzőszervi betegségkomplexének (porcine respiratory disease complex, PRDC) a kialakulásában is fontos szerepet játszik.

A *Mycoplasma*-pneumonia során nem alakulnak ki jellegzetes klinikai tünetek és a kórbonctani elváltozások sem kórjelző értékűek. Az állományok érintettségének értékelése, nyomon követése vágóhídi tüdővizsgálatokkal, szerológiai és PCR-vizsgálatokkal, esetleg a baktérium izolálásával történhet.

A fertőzött telepek mentesítésére és a fertőzés megelőzésére több módszer is rendelkezésre áll az adott telep lehetőségeihez igazodva. A tartási körülmények optimalizálása mellett az antibiotikumok és a vakcinák alkalmazása is fontos szerepet játszik a *M. hyopneumoniae* elleni védekezésben (2).

A *Mycoplasma*-pneumonia egy jellemzően idült légzőszervi kórkép, amely súlyos gazdasági veszteségeket okoz a sertéstenyésztésben

KÓROKTAN

A Mollicutes osztályba tartozó Mycoplasma-fajok a legkisebb szabadon élő, sejtfal nélküli baktériumok

A *Mollicutes* osztályba tartozó *Mycoplasma*-fajok a legkisebb szabadon élő, sejtfal nélküli baktériumok (66). A sejtfal hiányából következik, hogy pleomorf organismusok, amelyek érzékenyek a különböző környezeti hatásokra és ellenállóak a sejtfalszintézist gátló antibiotikumokkal szemben (42). Genomjuk cirkuláris és a baktériumoknál megszokott méretnél kisebb (42), mindössze 580–1350 kilobázispár (65). Apró genomjuk miatt egyszerűbb anyagcsere és kevés bioszintetikus útvonal jellemzi őket, amely hatással van a tenyésztési körülményeikre is (60).

Táptalajon szélesztve a legtöbb *Mycoplasma*-faj 0,25–1 mm átmérőjű tükörtojás formájú telepeket képez (42). A *M. hyopneumoniae* telepei körülbelül 0,5 mm átmérőjűek, de nem rendelkeznek a jellegzetes, tükörtojásra emlékeztető középső területtel (19, 37). Molekuláris biológiai módszerek segítségével kimutatták, hogy a *M. hyopneumoniae* kiemelkedő változékonyságot mutat nukleinsav- (75) és fehérjeszinten egyaránt (11), valamint az egyes törzsek virulenciája is különbözhet egymástól (85).

JÁRVÁNYTAN

A kórokozó leggyakrabban a levegővel vagy fertőzött állatokkal juthat be egy állományba, de ragályfogy tárgyakon akár 10–17 napig is fertőzőképes maradhat

A *M. hyopneumoniae* világszerte előfordul a sertésállományokban (72), és sok hazai állomány is fertőzött, ha klinikai tüneteket nem is mutatnak minden esetben. A kórokozó jellemzően nagyon könnyen terjed az egyes sertéstelepek között (13, 23, 48, 70). A fertőződés eredete általában nehezen nyomon követhető (42), de a kórokozó leggyakrabban a levegővel vagy fertőzött állatokkal juthat be egy állományba (40, 71). A vaddisznók a *M. hyopneumoniae* fontos hordozói és hozzájárulhatnak a házisertés-állományok fertőződéséhez is (38, 81). A sertések légúti váladékaiban lévő kórokozó köhögéssel, tüszögéssel, orrfolyás útján jut a környezetbe. Körülményektől függően a *M. hyopneumoniae* akár jelentősebb ideig is képes túlélni a környezetben (42). Szakirodalmi adatok alapján a kórokozó ragályfogy tárgyakon akár 10–17 napig is fertőzőképes maradhat (71).

Számos *M. hyopneumoniae* törzs fordul elő világszerte (22, 48, 67, 68), amelyek virulenciájukat tekintve is különbözhetnek egymástól (11). A törzsek virulenci-

ája hatással van a fertőzés mintázatára és a kórlefolyásra (87). A tartástechnológia típusa, a zsúfoltság mértéke, az alapvető higiénés szabályok betartása, vagy a malacok kolosztromfelvétele nagy mértékben befolyásolják a *Mycoplasma-pneumonia* kialakulását. Az állományúrsúság növelésével egyenes arányban nő a kórokozó terjedésének lehetősége és az állatokat érő stresszhatás is (40), ami az immunrendszer gyengítésén keresztül hozzájárulhat a *M. hyopneumoniae* terjedéséhez. A rendszeres tenyészállat-utánpótlás miatt érkező új egyedek veszélyeztethetik az immunológiai szempontból stabil állományok helyzetét, különösen akkor, ha az újonnan beszerzett állatok különböző telepekről származnak. Ilyen helyzetben mindenképpen célszerű a származási telep és az érkező állatok egészségügyi státuszának ellenőrzése, összehangolása (40).

KÓRFEJLŐDÉS

A kórokozó főként a légutak nyálkahártyáján telepszik meg és a csillók, ill. a hámsejtek pusztulását okozza

Az állatok fogékonyabbá válnak másodlagos fertőzésekkel szemben

A kórokozó főként a légcső, a hörgők és a hörgőcskék nyálkahártyáján telepszik meg (7). A légutak felszínén megtapadva a csillók és a hámsejtek pusztulását idézi elő (20). A csillós hám sérülése miatt a fertőzött állatok sokkal fogékonyabbá válnak más légzőszervi megbetegedésekre (40, 74). Megfigyelések szerint a *M. hyopneumoniae* jelenléte befolyásolja az immunrendszer működését, és a szöveti károsodás kialakulásában az immunválasznak is jelentős szerepe lehet (65).

A fertőzés kialakulását jelentősen befolyásolja, hogy a mycoplasmák képesek megváltoztatni a felszíni fehérjéiket és így el tudnak rejtőzni a gazdaszervezet immunrendszere elől (9, 60). Szintézisük során ezen fehérjék hasítása több úton is végbemehet, ezáltal biztosítva a kifejeződő epitópok jelentős változékonyságát (65).

TÜNETEK

A *M. hyopneumoniae* fertőzés, másodlagos fertőzések hiányában, száraz köhögéssel, enyhe lázzal és testtömegvesztéssel jár, esetenként pedig egyáltalán nem okoz klinikai tüneteket. Amennyiben másodlagos fertőzéssel párosul, akkor a nehezített légzéshez felköhögött váladék, magasabb láz és étvágytalanság társulhat (42). A köhögés általában 10–16 nappal a fertőzés után jelentkezik (40).

A *Mycoplasma-pneumoniae* általánosan nagy (30–80%-os) morbiditás jellemzi (54). Megfigyelések szerint a nem megfelelő körülmények miatt, ill. a kolosztromfelvétel hiányában akár 2–4 hetes korú malacokban is kialakulhat tüdőgyulladás, ilyen esetben pedig a morbiditás 4–6 hónapos korra akár a 60%-ot is elérheti (71). A körülményektől függően a fejlődésben lemaradt állatok aránya akár 30% is lehet (71). A betegség következtében romlik a fajlagos takarmány-felhasználás, az állatok eltérő növekedési üteme miatt jelentős testtömegbeli szóródás alakul ki, ezért együttes mozgatásuk, az „all in-all out” rendszereknek megfelelően, nem megoldható (72). Az elhullás aránya általában nem haladja meg a 4–5%-ot (41, 71).

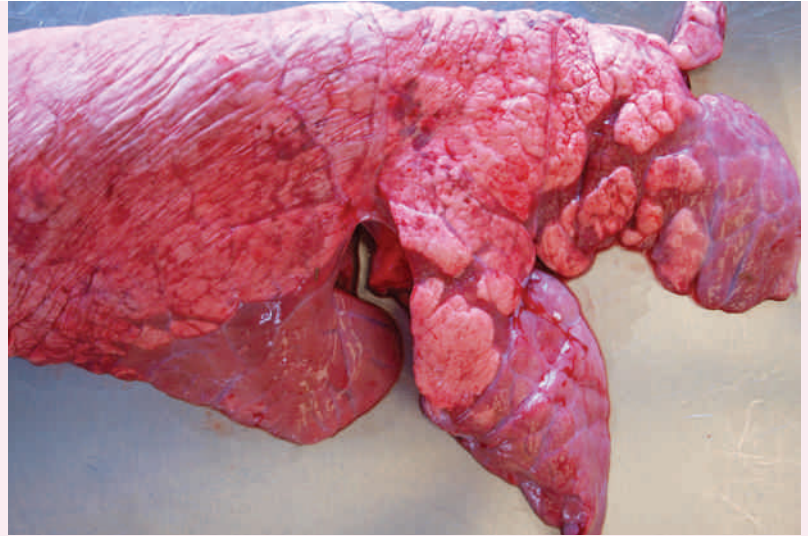
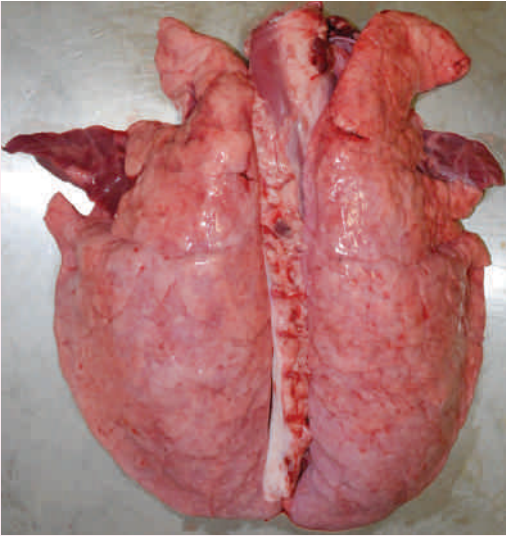
A nagyarányú morbiditás mellett az elhullás általában nem haladja meg a 4–5%-ot

A jellegzetes elváltozások a tüdő elülső, alsó részein figyelhetők meg

KÓRBONCTAN

A vágóhídra kerülő, *M. hyopneumoniae*-val fertőzött hízók tüdőszövetének 10–80%-a mutat elváltozásokat (71). A jellegzetesnek tartott „mycoplasmás” elváltozások szürkés-bíborvörös színű, mirigyszerűen tömött tapintatú, jól körülhatárolt területek, elsősorban a tüdő elülső, alsó részein (39, 40) (1., 2. és 3. ábrák). Ezek az elváltozások másodlagos bakteriális fertőzések következtében kialakult gennyes bronchopneumóniának felelnek meg. Az elváltozást mutató területek gyógyulása 12–14 nappal a fertőzés után kezdődhet el (40). Az elválto-

zások súlyossága idővel csökken (71), habár a másodlagos fertőzések jelentősen befolyásolhatják a tüdőszövet károsodásának mértékét (42). Kórszövettani vizsgálattal a kis légutak és vérekek körül változó súlyosságú lymphocytás beszűrődés, elhúzódó esetben tüszőszerű lymphoid aggregátumok (ún. follicularis típusú BALT-hyperplasia) láthatók, a légutakban gennyes izzadmány halmozódik fel. Elektronmikroszkópos vizsgálatokkal a csillók és a hámsejtek pusztulása figyelhető meg (20; 34) (4. ábra). Idült esetben az érintett területeken intersticiális fibrosis alakul ki (80).



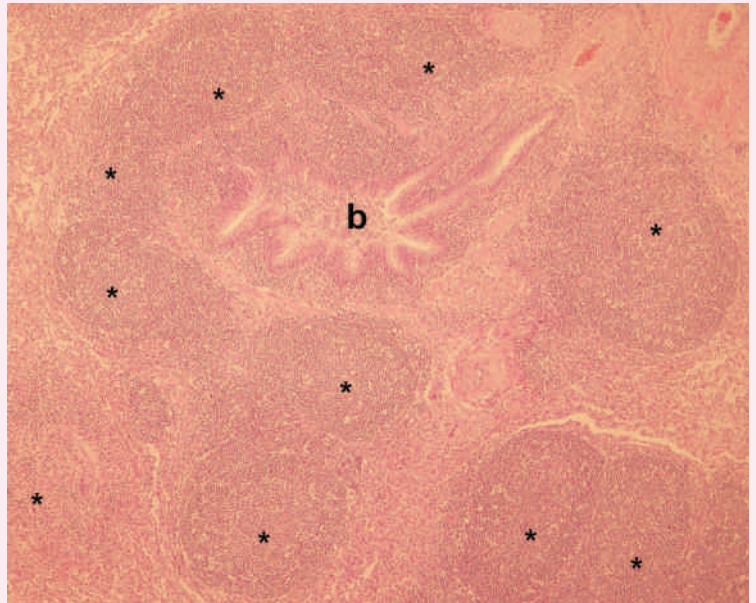
1. és 2. ÁBRA. *M. hyopneumoniae* okozta tüdőgyulladás sertéstüdő elülső lebenyeiben

FIGURE 1. AND 2. *M. hyopneumoniae* induced pneumonia in the cranial lobes of porcine lung



3. ÁBRA. A *Mycoplasma-pneumoniae*-ra jellemző elváltozások vágóhídi vizsgálat során

FIGURE 3. Enzootic pneumonia in lungs during slaughterhouse examination



4. ÁBRA. Súlyos fokú *Mycoplasma-pneumoniae* kórszövettani képe
b = bronchiolus, * = follicularis BALT-hyperplasia. H.-E. 40×

FIGURE 4. Severe *Mycoplasma-pneumoniae*
b = bronchioles, * = follicular BALT-hyperplasia.

KÓRJELZÉS

A megbízható kórjelzéshez kiegészítő laboratóriumi vizsgálatokra van szükség

A kórokozó szöveti kimutatására immunfluoreszcens, immunhisztokémiai eljárások és in situ hibridizáció is rendelkezésre áll

A *M. hyopneumoniae* izolálása lassú és nehézkes eljárás

A gyors és pontos, PCR-alapú eljárások klinikai mintákból is elvégezhetőek

A *Mycoplasma*-pneumoniára gyanút keltő tüdőelváltozások jól felismerhetők a kórbonctani vizsgálat során (36). A fertőzöttség mértékének becslése során figyelembe kell venni, hogy a károsodott területek idővel gyógyulhatnak (40). A cranioventralis elhelyezkedésű bronchopneumonia nem tekinthető a *M. hyopneumoniae* okozta fertőzés szempontjából specifikusnak (pl. vírusfertőzések következtében is kialakulhat), ezért a megbízható kórjelzéshez kiegészítő laboratóriumi vizsgálatokra van szükség (42).

A tüdő kórszövettani vizsgálata során előrehaladott *Mycoplasma*-pneumonia esetében a hörgők és a kapcsolódó vérerek körüli nyirokszövet jellegzetes hyperplasiája a legfontosabb elváltozás, emellett sok esetben gennyes bronchopneumonia, kehelysejt-hyperplasia, bronchiolaris hámhyperplasia is megfigyelhető. Mivel az említett nyirokszövet-hyperplasia egyéb *Mycoplasma*-fajok okozta fertőzés esetén is kialakulhat, *M. hyopneumoniae* mentes állományok esetében a diagnózist nem szabad csupán a makroszkópos és kórszövettani leletre alapozni. A kórokozó szöveti kimutatására immunfluoreszcens, immunhisztokémiai eljárások és *in situ* hibridizáció is rendelkezésre áll (8). A *M. hyopneumoniae*-fertőzés immunfluoreszcens vizsgálata leginkább az heveny szakaszban eredményes, amikor nagyobb mennyiségben van jelen baktérium a szövetben (42). A bakteriális antigén kimutatása kórjelző értékű (37). A légúti hámban lévő mycoplasmák formalinban fixált minták immunhisztokémiai vizsgálatával is kimutathatók (80).

A *M. hyopneumoniae* elleni humorális immunválasz vizsgálatára többféle ELISA-kit is kapható kereskedelmi forgalomban (24, 44, 50). Mivel az ELISA csupán korlátozottan alkalmas a *M. hyopneumoniae* okozta fertőzés kimutatására, ezért az egyedi fertőzöttség megállapítása helyett főleg állománydiagnosztikai célokra használják. A betegség előrehaladtával csökken az ELISA-vizsgálat negatív prediktív értéke, azaz a negatív teszteredmények megbízhatósága.

A *M. hyopneumoniae* izolálása lassú és nehézkes eljárás, amelynek eredményessége is kérdéses. A sertésekből kitenyészthető mycoplasmák közül a *M. hyopneumoniae* szaporodik a leglassabban (37). Több hét inkubációs időre és speciális tápfolyadékra van szükség a tenyésztéséhez (42). A sertésekben előforduló egyéb *Mycoplasma* fajok, mint például a *M. hyorhinis*, tenyésztés során könnyen túl is nőhetik a *M. hyopneumoniae*-t (19, 37).

Az 1990-es évek óta számos, gyors és pontos kimutatást biztosító PCR-rendszer írtak le a *M. hyopneumoniae* fertőzés diagnosztizálására (3, 5, 10, 32, 46, 69, 82). A PCR-rendszerek működésének alapja a baktérium genetikai anyagának kimutatása, amelyhez elegendő a megfelelő klinikai minta (pl. elváltozott tüdődarab, hörgőváladék) közvetlen vizsgálata, izolálás nélkül (47, 48).

Járványtani nyomozások céljára különböző genetikai eljárások állnak rendelkezésre. Ezek a módszerek általában klinikai mintákból is elvégezhetőek, amivel idő takarítható meg. A PCR alapú multi-locus sequence typing (MLST) és multi-locus variable number tandem repeat analysis (MLVA) módszerek kiválóan alkalmasak a *M. hyopneumoniae* okozta fertőzés molekuláris-járványtani vizsgálatára, amely nem csupán tudományos eredményekkel szolgálhat, hanem a diagnosztikához és a védekezéshez is segítséget nyújthat (16, 47).

Az MLST-eljárás a bakteriális genotipizálás egyik legfontosabb módszere (47). A vizsgálat során úgynevezett háztartási gének szekvenciáját elemzik, amelyek működése elengedhetetlen a baktérium életben maradásához (21). A szekvenciák alapján allélok közti különbségeket és szekvencia-típusokat írnak le (47), amelyek segítségével feltérképezhetjük az egyes telepek közti terjedési útvonalakat.

A járványtani vizsgálatokat segítik a variable number of tandem repeats (VNTR) alapú módszerek (15, 22, 68). Közéjük tartozik az MLVA, amely más

genotipizáló eljárásokkal szemben gyors és viszonylag olcsó (88). Ez a módszer tandem ismétlődő szekvenciák vizsgálatával tesz különbséget az egyes törzsek között. Az MLVA segítségével az MLST alapján feltárt rokoni kapcsolatokat további alcsoportokra bonthatjuk. VNTR alapú genotipizálásra alkalmas eljárás még a *p146* génhez köthető poliszerin régió vizsgálata (61), amelynek szekvenciája alapján a *M. hyopneumoniae* törzsek jelentős genetikai változékonyságát figyelték meg (48). Kivitelezése és értékelése az MLVA-módszer kiegészítéseként fogható fel.

GYÓGYKEZELÉS

A *M. hyopneumoniae* baktériumhoz köthető légúti megbetegedéseket leginkább tetraciklinek és makrolidok segítségével kezelik, de jelentős a linkózamidok, a pleuromutilinek, a fluorokinolonok, a florfenikol, ritkán az aminoglikozidok és az aminociklitolok használata is (40). A *M. hyopneumoniae* a többi *Mycoplasma*-fajjal megegyezően nem rendelkezik sejtfallal, ezért a β -laktám típusú antibiotikumokra, a glikopeptidekre és a foszfomicinre rezisztens (18; 51). A szakirodalomban ugyan fellelhetők az aminoglikozidok (gentamicin) hatékonyságát tárgyaló vizsgálatok, *M. hyopneumoniae* elleni használatuk azonban nem terjedt el (76, 90). A spektinomycin a linkomicinnel mutatott szinergizmus miatt azonban kombinált készítményekben igénybe vehető. Fontos azonban figyelembe venni, hogy a két hatóanyag szinergizmusa csak injekciós kombinált készítmények alkalmazásával érhető el, ugyanis a spektinomycin *per os* biológiai hasznosulása elhanyagolható. A *M. hyopneumoniae* fertőzés klórtetraciklinnel történő kezelésének hatékonysága erősen függ a kezelés időpontjától. Kutatások szerint a fertőzést megelőző antibiotikum-kezelés hatására csökkenhet a klinikai tünetek súlyossága, ill. a tüdőszövet károsodása (79). A kórkép kezelésére a jóval kedvezőbb farmakokinetikájú **doxiciklin** alkalmazása is elterjedt. A linkózamidok közé tartozó **linkomicin** szintén engedélyezett Magyarországon mycoplasmosisok gyógykezelésére. Szájon át adva jól felszívódik, jó a megoszlása, és fontos szerepet tölt be a sertéseket érintő fertőzések, így a *Mycoplasma*-pneumonia kezelésében (58). Spektinomycinrel kiválóan szinergizál, de a fent leírtak figyelembe vételével. A makrolid típusú antibiotikumok kémiai távol állnak a linkózamidoktól, a hatásmechanizmusuk azonban hasonló. Mindkét csoport a riboszóma 50S alegységéhez kötődve gátolja a fehérjeszintézist, ezért együttes alkalmazásuk nem javasolt. A makrolid csoportba tartozó **tilozin** és **tilmikozin** a legrégibbi, állatgyógyászati célokra szánt antibiotikumok közé tartoznak, amelyeket rendszeresen használják *M. hyopneumoniae* okozta fertőzés kezelésére (83). Néhány éve került kereskedelmi forgalomba a tilozin egy származéka, a **tilvalozin** (acetil-izovaleril-tilozin-tartarát), amelynek terápiás alkalmazása csökkentette a *M. hyopneumoniae* fertőzés okozta kórbonctani elváltozások mértékét és javítja a testtömeg-gyarapodást (52). A **tulatromicin** egy triamilid típusú félszintetikus makrolid, amelyet kifejezetten sertések és szarvasmarhák légzőszervi megbetegedésének egyszeri parenterális kezelésére fejlesztettek ki (6). Jó penetrációs képességének köszönhetően a tulatromicin im. alkalmazást követően kiválóan megoszlik a szervezetben, felhalmozódik a tüdőben, az alveolaris macrophagokban, és itt jóval nagyobb hatóanyag-koncentrációt alakít ki, mint a vérplazmában (6). A pleuromutilinek szintén a riboszómális proteinszintézisen (50S alegység) keresztül fejtik ki antimikrobiális hatásukat. Közülük a **tiamulin** és a **valnemulin** igen fontosak a *Mycoplasma*-pneumonia kezelésében (55). A fenikolok csoportjába tartozik a **florfenikol**, amelyet kizárólag az állatgyógyászatban alkalmaznak, főként szarvasmarhák és sertések bakteriális eredetű légúti megbetegedéseinek kezelésére (56). A fluorokinolon

A fertőzést megelőző antibiotikum-kezelés hatására csökkenhet a klinikai tünetek súlyossága, ill. a tüdőszövet károsodása

A tilozint és a tilmikozint széles körben használják a *M. hyopneumoniae* okozta fertőzés kezelésére

A humángyógyászati jelentőségük miatt a marbo- és enrofloxacin csak végső esetben javasolható

típusú antibakteriális szerek koncentrációfüggő baktericid hatású (40), széles spektrumú antibiotikumok (84). Közülük a **marbofloxacin** és az **enrofloxacin** gyakran használják sertések *Mycoplasma*-pneumóniájának kezelésére (14). A humángyógyászat számára kritikus fontossággal bíró hatóanyagok, ezért használatuk csak a korábban említett hatóanyagok hatástalansága esetén javasolt.

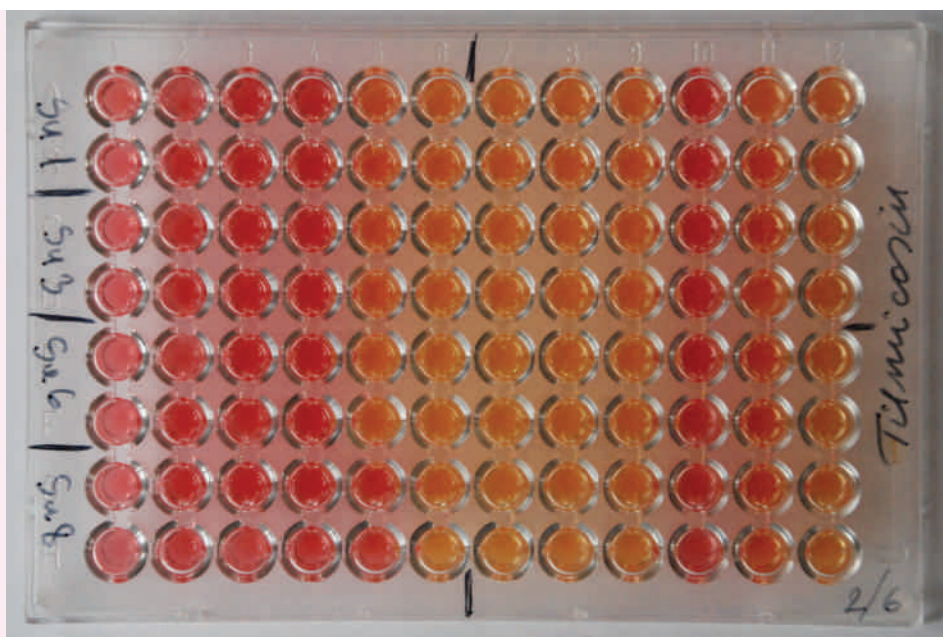
A *Mycoplasma*-pneumóniára jellemző a másodlagos kórokozók megjelenése (40, 74), ezért kezelésében előnyös lehet az egyszerre több baktériumfaj ellen is hatékony antibiotikumok használata. Egy látszólag egészséges állatállományban is találhatunk olyan egyedeket, amelyek ugyan fertőzöttek, de még nem vagy alig mutatnak tüneteket. Ezért a sertéstartásban nem csak a tüneteket mutató állatok kezelésére használnak antimikrobiális készítményeket (1). Metafilaxis céljából abban az esetben is alkalmazhatók antibiotikumok, ha az állomány egy részében már diagnosztizálták a megbetegedést. A takarmányba kevert vagy ivóvízben oldott antibiotikumok alkalmazása igen fontos az állatok egészségének megőrzésében és a betegségek kezelésében (45). *Mycoplasma*-pneumonia esetében is szem előtt kell tartani azonban, hogy az antibiotikumok túlzásba vitt, ill. nem megfelelő használatának következményeként rezisztens baktériumtörzsek alakulhatnak ki, és terjedhetnek el. Az antibiotikumok hosszabb idejű alkalmazása növeli a gyógyszermaradványok állati termékekben való felhalmozódásának veszélyét is (40).

Az egyes antibiotikumok *Mycoplasma*-fajok elleni hatékonyságát a MIC- (minimal inhibitory concentration) érték meghatározásával állapítják meg (5. ábra). A MIC-érték azt a legkisebb antibiotikum-koncentrációt jelöli, amely a megfelelő inkubációs idő alatt gátolja a baktérium *in vitro* növekedését, anyagcseréjét (30). Ennek segítségével össze tudjuk hasonlítani az egyes antibiotikumok hatékonyságát. Európa több országában is vizsgálták *M. hyopneumoniae* törzsek antibiotikum-érzékenységét és az eredmények azt mutatják, hogy a törzsek antibiotikum-érzékenysége csökken (31, 76, 86). Korábbi vizsgálatok során beszámoltak már tetraciklinekkel (33), makrolidokkal, linkozamidokkal és fluorokinolonokkal szembeni rezisztenciáról is (86). A kezelés hatékonyságának maximalizálása érdekében érdemes a kórokozók MIC-értékeit meghatározni, majd farmakokinetikai-farmakodinámiai (PK/PD) elemzést végezni.

Érdemes a kórokozó MIC-értékeit meghatározni, majd farmakokinetikai-farmakodinámiai elemzést végezni

5. ÁBRA. A tilmikozin minimális gátló koncentráció értékeinek meghatározása mikroleves-hígítási módszerrel négy *M. hyopneumoniae* törzssel szemben

FIGURE 5. Minimal inhibitory concentration determination of tilmicosin with microbroth dilution method against four *M. hyopneumoniae* isolates



MEGELŐZÉS

A *Mycoplasma*-pneumonia és más légúti megbetegedés esetén különösen fontos az állománysűrűség szabályozása, valamint a megfelelő légcseré biztosítása (1). Az állatokat együtt mozgató rendszerek, mint az "all in-all out" rendszer, lehetőséget adnak a hasonló egyedekből álló csoportok együttes mozgatásával a létesítmény és a berendezések rendszeres takarítására, fertőtlenítésére és az általános járványvédelmi szabályok betartására. Azoknak a sertéseknek, amelyek ilyen rendszerekből származnak, sokszor jobb az általános állapota, és tüdőelváltozásuk mértéke is kisebb. A zárt állományok egészségügyi állapota kiegyensúlyozottabb (40), azonban sok telepen a kiselejtett tenyészállatokat külső forrásból vásárolt állatokkal pótolják. Ebben az esetben a *M. hyopneumoniae* okozta megbetegedés megelőzése érdekében kiemelten fontos szerepet játszik az érkező állatok egészségügyi állapotának ellenőrzése, és szükség esetén baktériumellenes kezelésük és/vagy vakcinázásuk.

VÉDEKEZÉS

A betegség elleni védekezésre három lehetőség van: az állományok mentesítése, az antibiotikumos kezelés és a vakcinázás

A betegség elleni védekezésre három lehetőség van; az állományok mentesítése, az antibiotikumos kezelés és a vakcinázás. A teljes állomány cseréje anyagilag nagyon megterhelő, ezért önmagában *M. hyopneumoniae*-től történő mentesítésre ritkán alkalmazzák, a hazai PRRSV-mentesítési programhoz kapcsolódó állománycserék következtében azonban létrejöhetnek *M. hyopneumoniae*-től mentes állományok. A részleges állománycseré könnyebben megoldható. Ilyenkor az állományból egy hosszabb időszakra eltávolítják a malacokat és a fiatal kocákat, az állományban maradt egyedeket pedig 10–14 napon keresztül antibiotikummal kezelik (40). Ennek az eljárásnak a legnagyobb hátránya, hogy igen költséges és nehezen kivitelezhető. Az antibiotikumokkal történő gyógykezelés rövid távon hatékonyan csökkentheti a klinikai tüneteket, azonban az antibiotikumok túl gyakori alkalmazása hozzájárul a rezisztens törzsek kialakulásához. Világszerte a legelterjedtebb hosszú távú védekezési eljárás a *M. hyopneumoniae*-fertőzés ellen a vakcinák alkalmazása akár antibiotikum kezeléssel kombinálva, akár anélkül (29).

A vakcinázás önmagában nem alkalmas a *M. hyopneumoniae*-val fertőzött sertéstelepek mentesítésére, de javítja a termelési mutatókat

A vakcinázás önmagában nem alkalmas a *M. hyopneumoniae*-val fertőzött sertéstelepek mentesítésére (49, 72). Az immunizálás következtében azonban emelkedhet a napi testtömeg-gyarapodás (2–8%-kal) és csökkenhet a fajlagos takarmány-felhasználás (2–5%-kal) (40, 73). A vakcinázás ugyan nem akadályozza meg a baktérium megtelepedését (77), de mérsékelheti a tüdő károsodását, csökkentheti a megtelepedő kórokozók számát és terjedését (89).

A *Mycoplasma*-pneumonia elleni védekezésben egyaránt fontos szerepet játszik a nyálkahártya helyi humorális immunválasza és a szisztémás sejtes immunválasz (78). A szisztémás humorális immunválasz tekintetében különbséget figyelhetünk meg az egyes vakcinák között (77), és az egyes egyedek között is. Az áthangelődésmértéke akár 30–100% között változhat (62). A szérumból kimutatható ellenanyagok mennyisége nem egyenesen arányos a *M. hyopneumoniae* elleni védettséggel (77).

Különböző vakcinázási stratégiák alkalmazhatók a sertésállomány típusától és a fertőzés mintájától függően (2). A malacok mihamarabbi vakcinázása általánosan elfogadott, hiszen már a születésüket követő első héten fertőződhetnek (63, 87). Amennyiben adott telepen a *M. hyopneumoniae* fertőzés jellemzően a fiatal állatoknál jelentkezik, az állatokat gyakran két egymást követő alkalommal is vakcinázzák (29). Az ismételt vakcinázás következményeként a felső légutakban megtelepedő *M. hyopneumoniae*-populáció kisebbnek bizonyult a vakcinázatlan kontroll csoporthoz képest. Továbbá vágóhídi vizsgálatok szerint az 1 és 3 hetes

korokban vakcinázott állatok tüdőszövetén megfigyelhető makroszkópos elváltozások a kontroll csoporthoz képest közel 62%-kal csökkentek (64). Mára azonban elterjedt (4) a mindennapi rutinba könnyebben beilleszthető egyszeri vakcinázás is, ami kutatások szerint közel ugyanazt a védelmet képes kialakítani (29).

A szopós malacok vakcinázásával lehetőség adódik a fertőzést megelőző immunizálásra, amikor még kevesebb kórokozóval találkozik az állatok szervezete. Ilyen korai oltás során azonban a még jelen levő anyai ellenanyagok egyes vizsgálatok szerint hatással lehetnek a vakcina által kiváltott immunválaszra (40). Növendék sertések vakcinázása esetében egyáltalán nem, vagy kevésbé figyeltek meg az anyai ellenanyagokból fakadó interferenciát, azonban az ilyen korú sertések már eleve fertőzöttek lehetnek (40).

A választás az egyik legjelentősebb stresszhatás a malacok életében, hiszen elkerülnek a koca mellől és más almokból származó malacokkal zárják össze őket. Meg kell szokniuk az új környezetet és táplálékot, ráadásul több kórokozóval kerülnek kapcsolatba. A felsorolt tényezők káros hatással lehetnek az állatok immunrendszerére (12). Mégis gyakran egy napon történik a malacok vakcinázása és elválasztása, mert így nem kell több alkalommal megfogni, és további stresszhatásnak kitenni az állatokat. Egy tanulmány szerint az 1–3 hetes malacok 1,5–4%-a volt *M. hyopneumoniae* pozitív a laboratóriumi és kórbonctani vizsgálat során (63).

Amennyiben a fertőzés később, a vágás előtti időszakban valószínűbb (főként a csoportos mozgatású rendszerek esetén), akkor a vakcinázást a malacok 10 hetes korában javasolják (29).

Korábban mentes állomány friss keletű fertőződése esetén a klinikai megbetegedés csökkentése érdekében hasznos lehet az állomány tömeges vakcinázása (DR. BIKSI IMRE, személyes közlés, 2017).

Az állományok vakcinázása során a telepek között jelentős hatékonyságbeli különbségek figyelhetők meg. A vakcinákban felhasznált baktériumtörzsek, a kezelés idején fennálló egyéb betegségek és az anyai eredetű ellenanyagok is okozhatnak eltéréseket (40). A vakcinagyártás során adjuvánsok hozzáadásával igyekeznek növelni a szervezetben kiváltott immunválasz erősségét. A különböző adjuvánsok közti különbségek hatással vannak a baktérium ellen kialakított védelemre (65). A vakcinázás hatékonyságában megfigyelt eltéréseket a vakcinában alkalmazott és a felhasználási területen cirkuláló vad törzsek antigénjei közötti különbségek is magyarázhatják (65).

Számos vakcina van forgalomban *M. hyopneumoniae*-fertőzés ellen, amelyek többsége bakterin típusú vakcina (65). Az egyes készítményekben felhasznált törzsek különbözhetnek egymástól. Nemrégiben forgalomba kerültek PCV2 (porcine circovirus type 2) és *M. hyopneumoniae* ellen egyaránt védelmet biztosító kombinált vakcinák is (35, 53), de kapható *M. hyopneumoniae* és *Haemophilus parasuis* elleni kombinált vakcina is sertések számára.

Egyéb, kísérleti stádiumban lévő vakcinákat, így pl. élő, attenuált baktériumokat tartalmazó, vagy rekombináns DNS technológia felhasználásával előállított vakcinákat is leírtak már (65). A rekombináns DNS alapú vakcinák számos előnyös tulajdonsággal rendelkeznek, így humorális és celluláris immunválaszt is kiválthatnak, könnyebben alakíthatóak és egyszerre több antigént is tartalmazhatnak (17). A kisméretű genom és a kevés felszíni fehérje alapján a reverz vakcinológia is megoldást jelenthet (59).

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A cikk elkészítését a Magyar Tudományos Akadémia Lendület (LP2012-22) pályázata támogatta.

Az állományok vakcinázása során a telepek között jelentős hatékonyságbeli különbségek figyelhetők meg

IRODALOM

1. AARESTRUP, F. M. – DURAN, O. C. – BURCH, D. G. S.: Antimicrobial resistance in swine production. *Anim. Health Res. Rev.*, 2008. 9. 135–148.
2. ARSENAKIS, I. – PANZAVOLTA, L. et al.: Efficacy of *Mycoplasma hyopneumoniae* vaccination before and at weaning against experimental challenge infection in pigs. *BMC Vet. Res.*, 2016. 12. 1–7.
3. ASSUNÇÃ, P. – DE LA FE, C. et al.: The occurrence of mycoplasmas in the lungs of swine in Gran Canaria (Spain). *Vet. Res. Commun.*, 2005. 29. 453–462.
4. BACCARO, M. R. – HIROSE, F. et al.: Comparative efficacy of two single-dose bacterins in the control of *Mycoplasma hyopneumoniae* in swine raised under commercial conditions in Brazil. *Vet. J.*, 2006. 172. 526–531.
5. BAUMEISTER, K. A. – RUNGE, M. et al.: Detection of *Mycoplasma hyopneumoniae* in bronchoalveolar lavage fluids of pigs by PCR. *J. Clin. Microbiol.*, 1998. 36. 1984–1988.
6. BENCHAOU, H. A. – NOWAKOWSKI, M. et al.: Pharmacokinetics and lung tissue concentrations of tulathromycin in swine. *J. Vet. Pharmacol Ther.*, 2004. 27. 203–210.
7. BLANCHARD, B. – VENA, M. M. et al.: Electron microscopic observation of the respiratory tract of SPF piglets inoculated with *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Vet. Microbiol.*, 1992. 30. 329–341.
8. BOYE, M. – JENSEN, T. et al.: In situ hybridisation for identification and differentiation of *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Mycoplasma hyosynoviae* and *Mycoplasma hyorhinis* in formalin-fixed porcine tissue sections. *APMIS*, 2001. 109. 656–664.
9. BROWNING, G. F. – MAREDA, M. S. et al.: The central role of lipoproteins in the pathogenesis of mycoplasmoses. *Vet. Microbiol.*, 2011. 153. 44–50.
10. CALSAMIGLIA, M. – PIJOAN, C. – TRIGO, A.: Application of a nested polymerase chain reaction assay to detect *Mycoplasma hyopneumoniae* from nasal swabs. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 1999. 11. 246–251.
11. CALUS, D. – BAELE, M. et al.: Protein variability among *Mycoplasma hyopneumoniae* isolates. *Vet. Microbiol.*, 2007. 120. 284–291.
12. CAMPBELL, J. M. – CRENSHAW, J. D. – POLO, J.: The biological stress of early weaned piglets. *J. Anim. Sci. Biotechnol.*, 2013. 4. 19.
13. CARDONA, A. C. – PIJOAN, C. – DEE, S. A.: Assessing *Mycoplasma hyopneumoniae* aerosol movement at several distances. *Vet. Rec.*, 2005. 156. 91–92.
14. LE CARROU, J. – LAURENTIE, M. et al.: Persistence of *Mycoplasma hyopneumoniae* in experimentally infected pigs after marbofloxacin treatment and detection of mutations in the parC gene. *Antimicrob. Agents Ch.*, 2006. 50. 1959–1966.
15. DE CASTRO, L. A. – PEDROSO, T. R. et al.: Variable number of tandem amino acid repeats in adhesion-related CDS products in *Mycoplasma hyopneumoniae* strains. *Vet. Microbiol.*, 2006. 116. 258–269.
16. CHARLEBOIS, A. – MAROIS-CRÉHAN, C. et al.: Genetic diversity of *Mycoplasma hyopneumoniae* isolates of abattoir pigs. *Vet. Microbiol.*, 2014. 168. 348–356.
17. CHEN, A. Y. – FRY, S. R. et al.: Evaluation of immune response to recombinant potential protective antigens of *Mycoplasma hyopneumoniae* delivered as cocktail DNA and/or recombinant protein vaccines in mice. *Vaccine*, 2008. 26. 4372–4378.
18. CHERNOVA, O. A. – MEDVEDEVA, E. S. et al.: Mycoplasmas and their antibiotic resistance: The problems and prospects in controlling infections, *Acta naturae*, 2016. 8. 24–34.
19. COOK, B. S. – BEDDOW, J. G. et al.: Selective medium for culture of *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Vet. Microbiol.*, 2016. 195. 158–164.
20. DEBEY, M. C. – ROSS, R. F.: Ciliostasis and loss of cilia induced by *Mycoplasma hyopneumoniae* in porcine tracheal organ cultures. *Infect. Immun.*, 1994. 62. 5312–5318.
21. DIJKMAN, R. – FEBERWEE, A. – LANDMAN, W. J.: Development and evaluation of a multi-locus sequence typing scheme for *Mycoplasma synoviae*. *Avian Pathol.*, 2016. 45. 426–442.
22. DUBOSSON, C. R. – CONZELMANN, C. et al.: Development of two real-time PCR assays for the detection of *Mycoplasma hyopneumoniae* in clinical samples. *Vet. Microbiol.*, 2004. 102. 55–65.
23. FANO, E. – PIJOAN, C. – DEE, S.: Dynamics and persistence of *Mycoplasma hyopneumoniae* infection in pigs. *Can. J. Vet. Res.*, 2005. 69. 223–228.
24. GIACOMINI, E. – FERRARI, N. A. et al.: Dynamics of *Mycoplasma hyopneumoniae* seroconversion and infection in pigs in the three main production systems. *Vet. Res. Commun.*, 2016. 40. 81–88.
25. GOODWIN, R. F. W. – POMEROY, A. P. – WHITTLESTONE, P.: Production of enzootic pneumonia in pigs with a mycoplasma. *Vet. Rec.*, 1965. 77. 1247.
26. GOODWIN, R. F. W. – POMEROY, A. P. – WHITTLESTONE, P.: Characterization of *Mycoplasma suis pneumoniae*: a mycoplasma causing enzootic pneumonia of pigs. *J. Hyg. – Cambridge*, 1967. 65. 85–96.
27. GOODWIN, R. F. W. – WHITTLESTONE, P.: Production of enzootic pneumonia in pigs with an agent grown in tissue culture from the natural disease. *Br. J. Exp. Pathol.*, 1963. 44. 291.
28. GULRAJANI, T. S. – BEVERIDGE, W. I. B.: Studies on respiratory diseases of pigs: IV. Transmission of Infectious Pneumonia and its differentiation from Swine Influenza. *J. Comp. Pathol. Therap.*, 1951. 61. 118–139.
29. HAESEBROUCK, F. – PASMANS, F. et al.: Efficacy of vaccines against bacterial diseases in swine: What can we expect? *Vet. Microbiol.*, 2004. 100. 255–268.
30. HANNAN, P. C. T.: Guidelines and recommendations for antimicrobial minimum inhibitory concentration (MIC) testing against veterinary mycoplasma species. *Vet. Res.*, 2000. 31. 373–395.
31. HANNAN, P. C. T. – WINDSOR, H. M. – RIPLEY, P. H.: In vitro susceptibilities of recent field isolates of *Mycoplasma hyopneumoniae* and *Mycoplasma hyosynoviae* to valnemulin (Econor), tiamulin and enrofloxacin and the in vitro development of resistance to certain antimicrobial agents in *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Res. Vet. Sci.*, 1997. 63. 157–160.
32. HARASAWA, R. – KOSHIMIZU, K. et al.: Detection of *Mycoplasma hyopneumoniae* DNA by the polymerase chain reaction. *Mol. Cell. Probe.*, 1991. 5. 103–109.
33. INAMOTO, T. – TAKAHASHI, H. et al.: Antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hyopneumoniae* isolated from swine. *J. Vet. Med. Sci.*, 1994. 56. 393–394.
34. JACQUES, M. – BLANCHARD, B. et al.: In vitro colonization of porcine trachea by *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Ann. Rech. Vet.*, 1992. 23. 239–247.

35. JEONG, J. – PARK, C. et al.: A new single-dose bivalent vaccine of porcine circovirus type 2 and *Mycoplasma hyopneumoniae* elicits protective immunity and improves growth performance under field conditions. *Vet. Microbiol.*, 2016. 182. 178–186.
36. KOBISCH, M. – BLANCHARD, B. – LE POTIER, M. F.: *Mycoplasma hyopneumoniae* infection in pigs: duration of the disease and resistance to reinfection. *Vet. Res.*, 1993. 24. 67–77.
37. KOBISCH, M. – FRIIS, N. F.: Swine mycoplasmoses. *Rev. Sci. Tech.*, 1996. 15. 1569–1605.
38. KUHNERT, P. – OVERESCH, G.: Molecular epidemiology of *Mycoplasma hyopneumoniae* from outbreaks of enzootic pneumonia in domestic pig and the role of wild boar. *Vet. Microbiol.*, 2014. 174. 261–266.
39. MACPHERSON, M. R. – HODGES, R. T.: The occurrence of mycoplasmas in the lungs of pigs in New Zealand. *New Zeal. Vet. J.*, 1985. 33. 194–197.
40. MAES, D. – SEGALES, J. et al.: Control of *Mycoplasma hyopneumoniae* infections in pigs. *Vet. Microbiol.*, 2008. 126. 297–309.
41. MAES, D. – VERBEKE, W. et al.: Benefit to cost of vaccination against *Mycoplasma hyopneumoniae* in pig herds under Belgian market conditions from 1996 to 2000. *Livest. Prod. Sci.*, 2003. 83. 85–93.
42. MAES, D. – VERDONCK, M. et al.: Enzootic pneumonia in pigs. *Vet. Quart.*, 1996. 18. 104–109.
43. MARÉ, C. J. – SWITZER, W. P.: New species: *Mycoplasma hyopneumoniae*; a causative agent of virus pig pneumonia. *Vet. Med. Small Anim. Clin.*, 1965. 60. 841–846.
44. MAROIS, C. – LE CARROU, J. et al.: Isolation of *Mycoplasma hyopneumoniae* from different sampling sites in experimentally infected and contact SPF piglets. *Vet. Microbiol.*, 2007. 120. 96–104.
45. MATHERS, J. J. – FLICK, S. C. – COX, L. A.: Longer-duration uses of tetracyclines and penicillins in US food-producing animals: indications and microbiologic effects. *Environ. Int.*, 2011. 37. 991–1004.
46. MATTSSON, J. G. – BERGSTRÖM, K. et al.: Detection of *Mycoplasma hyopneumoniae* in nose swabs from pigs by in vitro amplification of the 16S rRNA gene. *J. Clin. Microbiol.*, 1995. 33. 893–897.
47. MAYOR, D. – JORES, J. et al.: Multilocus sequence typing (MLST) of *Mycoplasma hyopneumoniae*: A diverse pathogen with limited clonality. *Vet. Microbiol.*, 2008. 127. 63–72.
48. MAYOR, D. – ZEEH, F. et al.: Diversity of *Mycoplasma hyopneumoniae* in pig farms revealed by direct molecular typing of clinical material. *Vet. Res.*, 2007. 38. 391–398.
49. MEYNS, T. – DEWULF, J. et al.: Comparison of transmission of *Mycoplasma hyopneumoniae* in vaccinated and non-vaccinated populations. *Vaccine*, 2006. 24. 7081–7086.
50. MICHIELS, A. – VRANCKX, K. et al.: Impact of diversity of *Mycoplasma hyopneumoniae* strains on lung lesions in slaughter pigs. *Vet. Res.*, 2017. 48. 2.
51. NUTSCH, R. G. – HART, F. J. et al.: Efficacy of tulathromycin injectable solution for the treatment of naturally occurring swine respiratory disease. *Vet. Ther.*, 2005. 6. 214–224.
52. PALLARÉS, F. J. – LASA, C. et al.: Use of tylvalosin in the control of porcine enzootic pneumonia. *Vet. Rec. Open*, 2015. 2. 1–6.
53. PARK, C. – JEONG, J. et al.: Efficacy of a new bivalent vaccine of porcine circovirus type 2 and *Mycoplasma hyopneumoniae* (Fostera™ PCV MH) under experimental conditions. *Vaccine*, 2016. 34. 270–275.
54. PIJOAN, C.: Temperature-sensitive live vaccine for *Mycoplasma hyopneumoniae*. 2003. patentimages.storage.googleapis.com/pdfs/US6585981.pdf
55. POULSEN, S. M. – KARLSSON, M. et al.: The pleuromutilin drugs tiamulin and valnemulin bind to the RNA at the peptidyl transferase centre on the ribosome. *Mol. Microbiol.*, 2001. 41. 1091–1099.
56. PRIEBE, S. – SCHWARZ, S.: *In vitro* activities of florfenicol against bovine and porcine respiratory tract pathogens. *Antimicrob. Agents Ch.*, 2003. 47. 2703–2705.
57. PULLAR, E. M.: Infectious pneumonia of pigs. *Aust. Vet. J.*, 1948. 24. 320–330.
58. PYÖRÄLÄ, S. – BAPTISTE, K. E. et al.: Macrolides and lincosamides in cattle and pigs: use and development of antimicrobial resistance. *Vet. J.*, 2014. 200. 230–239.
59. RAPPUOLI, R.: Reverse vaccinology, a genome-based approach to vaccine development. *Vaccine*, 2001. 19. 2688–2691.
60. RAZIN, S. – YOGEV, D. – NAOI, Y.: Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. *Microbiol. Mol. Biol. R.*, 1998. 62. 1094–1156.
61. SAVIC, B. – IVETIC, V. et al.: Genetic diversity of *Mycoplasma hyopneumoniae* isolates from conventional farrow-to-finish pig farms in Serbia. *Acta Vet. Hung.*, 2010. 58. 297–308.
62. SIBILA, M. – CALSAMIGLIA, M. et al.: Dynamics on *Mycoplasma hyopneumoniae* infection in 12 farms with different production systems. *Can. J. Vet. Res.*, 2004. 68. 12–18.
63. SIBILA, M. – NOFRARÍAS, M. et al.: Exploratory field study on *Mycoplasma hyopneumoniae* infection in suckling pigs. *Vet. Microbiol.*, 2007. 121. 352–356.
64. SIBILA, M. – NOFRARÍAS, M. et al.: Chronological study of *Mycoplasma hyopneumoniae* infection, seroconversion and associated lung lesions in vaccinated and non-vaccinated pigs. *Vet. Microbiol.*, 2007. 122. 97–107.
65. SIMIONATTO, S. – MARCHIORO, S. B. et al.: *Mycoplasma hyopneumoniae*: from disease to vaccine development. *Vet. Microbiol.*, 2013. 165. 234–242.
66. STAKENBORG, T. – VICCA, J. et al.: Characterization of *in vivo* acquired resistance of *Mycoplasma hyopneumoniae* to macrolides and lincosamides. *Microb. Drug Resist.*, 2005. 11. 290–294.
67. STAKENBORG, T. – VICCA, J. et al.: The diversity of *Mycoplasma hyopneumoniae* within and between herds using pulsed-field gel electrophoresis. *Vet. Microbiol.*, 2005. 109. 29–36.
68. STAKENBORG, T. – VICCA, J. et al.: Comparison of molecular techniques for the typing of *Mycoplasma hyopneumoniae* isolates. *J. Microbiol. Meth.*, 2006. 66. 263–275.
69. STAKENBORG, T. – VICCA, J. et al.: A multiplex PCR to identify porcine mycoplasmas present in broth cultures. *Vet. Res. Commun.*, 2006. 30. 239–247.
70. STÁRK, K.: Epidemiological investigation of the influence of environmental risk factors on respiratory diseases in swine—a literature review. *Vet. J.*, 2000. 159. 37–56.
71. STIPKOVITS L.: Helyzetfelmérés és kilátások a sertés légző- és emésztőszervi betegségei elleni védekezésben. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 1997. 119. 663–671.
72. STIPKOVITS L. – KADRA B. – SÜVEGES T. – BÍRÓ J. – SCHMIDT J.: *Mycoplasma hyopneumoniae* kísérleti vakcinák összehasonlító értékelése. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2005. 127. 13–20.

73. STIPKOVITS, L. – LAKY, Z. – ABONYI, T. – SIUGZDAITE, J. – SZABO, I.: Reduction of economic losses caused by mycoplasmal pneumonia of pigs by vaccination with Respisure and by Tiamutin treatment. *Acta Vet. Hung.*, 2003. 51. 259–271.
74. STIPKOVITS, L. – MILLER, D. et al.: Treatment of pigs experimentally infected with *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida*, and *Actinobacillus pleuropneumoniae* with various antibiotics. *Can. J. Vet. Res.*, 2001. 65. 213–222.
75. STRAIT, E. L. – MADSEN, M. L. et al.: Real-time PCR assays to address genetic diversity among strains of *Mycoplasma hyopneumoniae*. *J. Clin. Microbiol.*, 2008. 46. 2491–2498.
76. TAVÍO, M. M. – POVEDA, C. et al.: *In vitro* activity of tylvalosin against Spanish field strains of *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Vet. Rec.*, 2014. 175. 539.
77. THACKER, E. L. – THACKER, B. J. et al.: Comparison of antibody production, lymphocyte stimulation, and protection induced by four commercial *Mycoplasma hyopneumoniae* bacterins. *J. Swine Health Prod.*, 1998. 6. 107–112.
78. THACKER, E. L. – THACKER, B. J. et al.: Evaluation of local and systemic immune responses induced by intramuscular injection of a *Mycoplasma hyopneumoniae* bacterin to pigs. *Am. J. Vet. Res.*, 2000. 61. 1384–1389.
79. THACKER, E. L. – THACKER, B. J.: Efficacy of Aureomycin® chlortetracycline granular premix against experimental *Mycoplasma hyopneumoniae* challenge. *Am. Association of Swine Veterinarians*, 2001. 2. 83–85.
80. THACKER, E. L. – MINION, F. C.: Mycoplasmosis. In ZIMMERMAN, J. J. – KARRIKER, L. A. et al.: *Diseases of Swine* 10th ed. 2012 John Wiley Sons Inc., Hoboken, NJ. 779–797
81. VENGUST, G. – VALENČAK, Z. – BIDOVEC, A.: A serological survey of selected pathogens in wild boar in Slovenia. *J. Vet. Med. B*, 2006. 53. 24–27.
82. VERDIN, E. – SAILLARD, C. et al.: A nested PCR assay for the detection of *Mycoplasma hyopneumoniae* in tracheobronchiolar washings from pigs. *Vet. Microbiol.*, 2000. 76. 31–40.
83. VICCA, J. – MAES, D. et al.: Efficacy of in-feed medication with tylosin for the treatment and control of *Mycoplasma hyopneumoniae* infections. *Vet. Rec.*, 2005. 156. 606–610.
84. VICCA, J. – MAES, D. et al.: Resistance mechanism against fluoroquinolones in *Mycoplasma hyopneumoniae* field isolates. *Microb. Drug Resist.*, 2007. 13. 166–170.
85. VICCA, J. – STAKENBORG, T. et al.: Evaluation of virulence of *Mycoplasma hyopneumoniae* field isolates. *Vet. Microbiol.*, 2003. 97. 177–190.
86. VICCA, J. – STAKENBORG, T. et al.: *In vitro* susceptibilities of *Mycoplasma hyopneumoniae* field isolates. *Antimicrob. Agents Ch.*, 2004. 48. 4470–4472.
87. VICCA, J. – THERMOTÉ, L. et al.: Patterns of *Mycoplasma hyopneumoniae* infection in closed pig herds using serology and nested PCR on nasal samples. *Brussels*, 2002. 49. 349–353.
88. VRANCKX, K. – MAES, D. et al.: Multiple-locus variable-number tandem-repeat analysis is a suitable tool for differentiation of *Mycoplasma hyopneumoniae* strains without cultivation. *J. Clin. Microbiol.*, 2011. 49. 2020–2023.
89. WILSON, S. – VAN BRUSSEL, L. et al.: Vaccination of piglets up to 1 week of age with a single-dose *Mycoplasma hyopneumoniae* vaccine induces protective immunity within 2 weeks against virulent challenge in the presence of maternally derived antibodies. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2013. 20. 720–724.
90. WU, C. C. – SHRYOCK, T. R. et al.: Testing antimicrobial susceptibility against *Mycoplasma hyopneumoniae* *in vitro*. *J. Swine Health Prod.*, 1997. 5. 227–230.

Közlésre érke.: 2017. júl. 21.

Monitoring of multi-mycotoxin contamination of feedstuffs for pigs

J. Szabó-Fodor^{1*}
B. Bóta¹
G. Mihucz²
M. Sulyok³
J. Tenke⁴
M. Kovács^{1,2}

1. MTA KE Mikotoxinok az Élelmiszerláncban Kutatócsoport
H-7400 Kaposvár, Guba S. u. 40.

*e-mail: fodor.judit@ke.hu

2. KE AKK Mikotoxinok az Élelmiszerláncban Kutatócsoport
H-7400 Kaposvár, Guba S. u. 40.

3. Department IFA-Tulln,
BOKU Vienna
A-3430 Tulln, Konrad Lorenzstr. 20

4. Bólyi Mezőgazdasági Termelő és Kereskedelmi Zrt.
H-7754 Bóly, Ady Endre utca 21.

Hazai sertéstakarmányok multi-mikotoxin szennyezettségének felmérése

Szabó-Fodor Judit^{1*}, Bóta Brigitta¹, Mihucz Gábor², Michael Sulyok³, Tenke János⁴, Kovács Melinda^{1,2}

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők jelen vizsgálatukban bemutatják sertéstakarmány-minták 74 mikotoxin, ill. mikotoxinszármazék koncentrációjának meghatározását. Az első mintavételezés a 2016-ban betakarított gabonákból készült takarmányokat, míg a második mintavételezés a 2017-ből származó alapanyagokból gyártott takarmányokat reprezentálja. A mikotoxinok vizsgálatát LC-MS/MS módszerrel végezték el. A mintákban a legtöbb metabolit esetében kimutatható koncentrációt mértek, bár egyetlen esetben sem találtak határérték vagy ajánlati érték (2006/576/EK; 574/2011/EU; 2013/165/EU) feletti koncentrációt. A 2016-ból származó minták Fusarium toxin szennyezettsége nagyobb volt, mint a 2017-ben gyűjtött minták szennyezettsége. Ez a jelenség nagy valószínűséggel az adott évre (2016) jellemző szélsőséges időjárásra vezethető vissza.

SUMMARY

Background: Multi-mycotoxin exposure is rather frequent, since farm animals' feed is made of mixed cereals, which may contain different mycotoxins. Combined toxicity has gained higher attention in the last 15 years.

Based on complex analysing multiple ten or hundred mycotoxins it can be stated that at the same time multiple mycotoxins or their metabolites are present in the feeds. In Hungary such a study has not yet been performed.

Objectives: The objective of the authors was the multi-mycotoxic monitoring study of Hungarian pig feed samples, based on raw materials harvested in years 2016 and 2017.

Materials and Methods: In the frame of the study concentration of 74 mycotoxins and mycotoxin metabolites were determined from swine complete feed samples (representing feed for gilts, fattening pigs, pregnant and lactating sows). The first sampling represents feeds based on cereals harvested in year 2016, while the second is characteristic for raw materials from the year 2017. The analysis was performed with LC-MS/MS method.

Results and Discussion: For 74 metabolites detectable concentration values were attained, while the regulation limits or recommended values (2006/576/EC; 574/2011/EU; 2013/165/EU) were not exceeded in any of the cases. In general, it can be established that samples from the year 2016 showed significantly higher Fusarium toxin contamination, as compared to the samples collected in year 2017. The higher toxin level might be attributable to the extreme weather typical of 2016 compared to 2017, based on the data of Hungarian Meteorological Service.

Such a detailed monitoring study, taking more than 70 mycotoxins into consideration in case of the feed of most important meat-producing animal species has not yet been conducted in Hungary. Data have been compared to those published internationally.

SERTÉS

Napjainkig több mint ezer toxikus gomba-anyagcseretermék ismert, közülük közel száz káros hatását bizonyították. Kiemelkedő humán- és állategészségügyi jelentősége azonban mindössze 15–20 mikotoxinra van. A penészgombák közül vannak, amelyek toxinjaikkal már a szántóföldön szennyezik a növényeket (növekedésükhöz több vizet igényelnek, ezek az ún. *szántóföldi penészgombák*), és vannak, amelyek csak a nem megfelelő raktározási körülmények között termelnek toxinokat (*raktári penészgombák*). Az előbbieket csoportjába tartoznak a *Fusarium*-fajok, amelyeknek állat- és humánegészségügyi szempontból fontosabb toxinjaik a zearalenon (F-2 toxin, ZEN), a trichotecének (T-2 toxin, HT-2 toxin, nivalenol [NIV], deoxinivalenol [DON], diacetoxiszcirpenol [DAS], fusarenon-X [FX]) és a fumonizinek (FBs). A raktári penészgombák főbb képviselői az *Aspergillus*- és a *Penicillium*-fajok, amelyek a következő fontosabb toxinokat termelik: aflatoxin (AB1), ochratoxin-A (OTA), citrinin, patulin, rubratoxin B. Említést érdemelnek még a leggyakrabban a *Claviceps purpurea* faj által termelt ergot toxinok, amelyek ma már csak ritkán okoznak állat- és humánegészségügyi problémát. A *Claviceps purpurea* fajhoz tartozó törzsekkel és egyéb, *Aspergillus* és *Penicillium* nemzetséghez tartozó fajokkal napjainkban inkább gyógyszeripari felhasználásra termeltetnek ergot alkaloidokat.

Több mint ezer toxikus gomba-anyagcseretermék ismert, közülük közel száz káros hatását bizonyították

Több mikotoxin egyidejű előfordulása meglehetősen gyakori

Az EU takarmányokra vonatkozóan ajánlati értékeket, az aflatoxinokra vonatkozóan kötelező határértéket határozott meg

A több mikotoxin egyidejű előfordulása meglehetősen gyakori, minthogy a gazdasági állatok olyan keveréktakarmányokat fogyasztanak, amelyek különböző típusú mikotoxinokkal lehetnek szennyezettek. Az összetett toxicitás az utóbbi 15 évben kapott nagyobb figyelmet.

Takarmányokra vonatkozóan az Európai Unió Bizottsága számos mikotoxin esetében ajánlati értékeket határozott meg (2006/576/EK; 2013/165/EU), ill. az aflatoxinokra vonatkozóan kötelező határérték van érvényben (574/2011/EU). A leggyakrabban előforduló mikotoxinok a *Fusarium*-toxinok, ezek közül is a FB1, DON és ZEN együttes előfordulása a leggyakoribb (4, 5, 6, 7, 10, 11). Egy 4,5 éven keresztül, dél-európai országokból (Portugália, Spanyolország, Olaszország, Görögország, Ciprus) származó mintákon (takarmány alapanyagok és keveréktakarmányok) végzett felmérés alapján megállapították, hogy a fő szennyezettséget *Fusarium*-toxinok (fumonizinek-FUMs, B-típusú trichotecének – DON és a ZEN) okozzák (7). Egy másik felmérésben a FB1, DON és ZEN fordult elő kettős vagy hármas kombinációban 50-ből 30 esetben (9). Egy későbbiekben végzett, 2004 és 2012 közötti monitoringvizsgálatban az összes minta kereszt-szennyezettnek bizonyult 7–69 metabolit esetében (12). Leggyakrabban 28 mikotoxin egyidejű előfordulását mutatták ki. A BIOMIN 2016-ban végzett világméretű felmérése szerint a minták 94%-a több mint tíz mikotoxinnal volt szennyezett, a minták több mint 50%-ában DON, ZEN és FBs fordultak elő (5). Európában a leggyakrabban előforduló mikotoxinok a DON, a ZEN és a FB1 voltak, átlagosan 70, 48 és 48%-os gyakorisággal (készítakarmányok, kukorica, gabonamagvak) (5). A monitoringvizsgálat során 2017-ben azt állapították meg, hogy a Közép-Európából származó takarmány-alapanyagok 75%-ában két vagy több mikotoxin van jelen (6). A begyűjtött mintákban 53, 68 és 69%-os gyakorisággal fordult elő a ZEN, a FB1 és a DON toxin.

Saját vizsgálatunk során sertések teljes értékű keveréktakarmányának multimikotoxin-szennyezettségét határoztuk meg. Ilyen jellegű monitoringvizsgálat hazai takarmánymintákból ismereteink szerint eddig még nem történt.

ANYAG ÉS MÓDSZER

MINTÁK SZÁRMAZÁSA, MINTAVÉTEL

A mintákat két különböző mintavételi időpontban gyűjtöttük. Az első mintavételzés a 2016-ban betakarított gabonákból készült takarmányokat, míg a második

2016-ból, ill. 2017-ből származó alapanyagokból gyártott süldő, hízó, vemhes koca és szoptató koca takarmányokat vizsgáltak

A mikotoxin-kimutatást tömegspektrométerrel végezték

A takarmánymintákból 74 mikotoxin, ill. mikotoxin-származék koncentrációját határozták meg

Egy kivételtől eltekintve, minden esetben az első mintavételezésből (2016) származó takarmányok mikotoxin-tartalma volt szignifikánsan nagyobb

mintavételezés a 2017-ből származó alapanyagokból gyártott takarmányokat reprezentálja. A következő takarmánytípusok mintázását végeztük el: süldő, hízó (65 kg alatt), hízó (65–90 kg), vemhes koca és szoptató koca teljes értékű keveréktakarmányok. Az egyes mintavételi időpontokban csoportonként 4–4 vályúmintát (1 kg/minta) gyűjtöttünk. A minták a Bóly Zrt. majs-ormánypusztai, valamint sátorhely-törökdombi sertéstelepeiről származtak.

MINTAELŐKÉSZÍTÉS

Az 5 g darált mintát 20 ml extrahálószerrel (acetonitril/víz/ecetsav 79/20/1) extraháltunk, majd az extraktumot 1:1 arányban acetonitril/víz/ecetsav 20/79/1 összetételű eleggyel hígítottuk, ezt követően a hígított mintából 5 µl-t injektáltunk a HPLC-készülékbe.

LC-MS/MS PARAMÉTEREK

A gomba-anyagcseretermék célvegyületek LC-MS/MS vizsgálatait QTrap 5500 LC-MS/MS (Applied Biosystems, Foster City, CA) tömegspektrométerrel végeztük. A rendszer TurbolonSpray (ESI) ionforrással és 1290 sorozatú HPLC (Agilent, Waldbronn, Germany) folyadékkromatográfival volt felszerelve. A kromatográfiás elválasztást 25 °C-on végeztük Gemini C18, 150 × 4,6 mm, 5 µm szemcseméretű oszlopon (Phenomenex, Torrance, CA, US), amely C18 4 × 3 mm előtétkolonnával (Phenomenex, Torrance, CA, US) volt ellátva. A kromatográfiás eljárást, valamint a kromatográfiás és tömegspektrometriás paramétereket MALACHOVA és mtsai módszere szerint állítottuk be (8).

STATISZTIKAI ÉRTÉKELÉS

Az eredmények matematikai statisztikai elemzését SPSS 20.0 (2012) szoftverrel végeztük. Az alapstatisztikai számításokat a „Descriptive Statistics” modullal, míg a független t-próbát a „Compare Means / Independent-Samples-t-Test” opcióval hajtottuk végre.

EREDMÉNYEK

A takarmánymintákból 74 mikotoxin, ill. mikotoxin-származék koncentrációjának meghatározása történt meg.

Megállapítható volt, hogy az összes, szabályozás alá eső mikotoxin esetében a mért értékek határérték/ajánlati érték alattiak voltak (2006/576/EK574/2011/EU; 2013/165/EU).

Általánosságban elmondható, hogy az első mintavételezésből (2016. év) származó minták mikotoxin-tartalma többnyire meghaladta a második mintavétel (2017. év) során mért értékeket.

A Táblázatban a főbb mikotoxinok átlagértékeit tüntettük fel, jelölve a független t-próbával kapott szignifikáns különbségeket. Egy kivételtől eltekintve, minden esetben az első mintavételezésből származó takarmányok mikotoxin-koncentrációja (legtöbbször a fumonizinek, zearalenon, deoxinivalenol, DON-3-glükózid és T-2 toxin) volt szignifikánsan nagyobb. Ez az állítás igaz az egyéb mikotoxinok és származékaik esetében is (1–5. mellékletek).

Az egyéb mikotoxinok vonatkozásában megállapítható volt, hogy a Fusarium-anyagcseretermékek közül a 15-hidroxikulmorin és a fusaproliferin, az Alternaria-metabolitok közül pedig a tenuazonsav és az infektopiron-toxinok koncentrációja minden takarmánytípusban többszöröse volt a 2016-ban gyűjtött mintákban a 2017 évi mintákhoz viszonyítva.

A 2016-ban betakarított termésből készült takarmányok nagyobb Fusarium-toxinmennyisége nagy valószínűséggel az adott évre jellemző szélsőséges időjárásra vezethető vissza.

TÁBLÁZAT. A fő mikotoxinok koncentrációja a különböző mintavételi időpontokban az egyes takarmány típusokban

TABLE. Concentration of the main mycotoxins in the different feed type in 2016 and 2017

Fő mikotoxinok (µg/kg)	Süldő				Hízó <65 kg				Hízó 65–90 kg			
	2016		2017		2016		2017		2016		2017	
	Átlag	SD*	Átlag	SD*	Átlag	SD*	Átlag	SD*	Átlag	SD*	Átlag	SD*
Aflatoxin B1	0,15	± 0,00	0,15	± 0,00	0,15	± 0,00	0,15	± 0,00	0,15	± 0,00	0,15	± 0,00
Ochratoxin A	0,40	± 0,40	0,20	± 0,00	0,20	± 0,00	0,20	± 0,00	0,20	± 0,00	0,20	± 0,00
Zearalenon	5,09	± 0,65	4,19	± 0,31	6,09	± 1,15	1,86	± 0,55	7,72	± 1,08	4,95	± 1,16
Fumonizin B1	224,21	± 36,13	57,38	± 3,10	635,94	± 240,89	124,25	± 9,73	568,89	± 51,03	177,42	± 17,48
Fumonizin B2	53,01	± 7,14	22,15	± 3,05	156,95	± 74,37	37,08	± 3,14	141,66	± 27,43	53,89	± 2,33
FB1+FB2	277,22	± 43,02	79,53	± 6,09	792,90	± 315,09	161,33	± 9,82	710,55	± 78,15	231,32	± 19,49
Fumonizin B3	24,73	± 4,41	13,59	± 3,76	85,25	± 45,81	18,21	± 3,45	70,16	± 13,99	28,39	± 2,84
Fumonizin B4	19,00	± 4,67	1,20	± 0,00	64,19	± 38,99	1,20	± 0,00	58,13	± 16,45	1,20	± 0,00
Hidrolizált FB1	0,80	± 0,00	0,80	± 0,00	2,78	± 0,58	0,80	± 0,00	2,51	± 0,38	0,80	± 0,00
Deoxinivalenol	190,54	± 27,83	78,97	± 8,35	196,26	± 38,35	51,71	± 4,62	231,58	± 43,69	96,56	± 6,98
DON-3-glükózid	0,40	± 0,00	0,40	± 0,00	13,76	± 2,66	0,40	± 0,00	13,88	± 3,36	0,40	± 0,00
Nivalenol	0,60	± 0,00	0,60	± 0,00	0,60	± 0,00	0,60	± 0,00	0,60	± 0,00	0,60	± 0,00
T-2 toxin	0,82	± 0,49	0,40	± 0,00	1,22	± 0,57	0,40	± 0,00	0,75	± 0,70	0,40	± 0,00

Fő mikotoxinok (µg/kg)	Vemhes koca				Szoptató koca			
	2016		2017		2016		2017	
	Átlag	SD*	Átlag	SD*	Átlag	SD*	Átlag	SD*
Aflatoxin B1	0,15	± 0,00	0,15	± 0,00	0,15	± 0,00	0,15	± 0,00
Ochratoxin A	0,52	± 0,64	0,20	± 0,00	0,20	± 0,00	0,20	± 0,00
Zearalenon	12,46	8,50	4,54	± 0,63	5,18	± 0,85	5,04	± 7,34
Fumonizin B1	215,17	± 144,81	28,21	± 7,04	65,75	± 16,51	55,41	± 3,21
Fumonizin B2	61,12	± 48,56	9,13	± 2,03	30,07	± 4,41	37,73	± 4,03
FB1+FB2	276,28	± 193,35	37,34	± 5,86	95,82	± 20,45	93,14	± 3,59
Fumonizin B3	30,71	± 18,22	1,20	± 0,00	9,23	± 2,11	11,46	± 2,64
Fumonizin B4	20,99	± 16,00	1,20	± 0,00	15,20	± 3,71	1,20	± 0,00
Hidrolizált FB1	0,80	± 0,00	0,80	± 0,00	125,80	± 18,49	0,80	± 0,00
Deoxinivalenol	150,94	± 33,84	57,59	± 35,24	166,12	± 22,08	67,99	± 27,43
DON-3-glükózid	33,56	± 16,00	19,03	± 3,93	19,79	± 2,05	26,44	± 7,96
Nivalenol	9,62	± 18,04	0,60	± 0,00	0,60	± 0,00	0,60	± 0,00
T-2 toxin	1,37	± 0,84	0,58	± 0,37	1,56	± 0,57	0,40	± 0,00

*standard szórás

^{a, b} Azonos sorban eltérő betűjelzés szignifikáns különbséget jelent a két mintavételi időpontban gyűjtött minták mikotoxin koncentrációja között ($p \leq 0,05$)

2016 nyara igen csapadékos volt, különösen a július hónap, ill. ősz is melegebb és csapadékosabb volt a szokásosnál

Az Országos Meteorológiai Szolgálat (13) adatai alapján, 2016 nyarán országos átlagban az évszak középhőmérséklete 20,7 °C volt, amely 0,5 °C-kal meghaladta az 1981–2010-es átlagot. Az első két nyári hónap jelentősen melegebbnek bizonyult a sok éves átlagnál, míg az augusztus 0,6 °C-kal hűvösebb volt. A június a 1981–2010-es sokévi átlagnál több mint egy fokkal volt melegebb, míg a júliusi középhőmérséklet a nagy mennyiségű csapadék miatt ettől elmaradt. Összességében 2016 nyara igen csapadékos volt, különösen a július hónap. A nyári hónapok csapadékoszege (253 mm) országos átlagban 60 mm-rel haladta meg a sokévi, 1981–2010-es átlagos értéket (193 mm). A 2016-os ősz is melegebb volt a szokásosnál. Az évszak emellett csapadékosabbnak bizonyult a sokéves átlagnál. A három őszi hónap közül október volt a legcsapadékosabb, több mint másfélszerese az ilyenkor szokásos októberi értéknek.

2017-ben viszont a tavasz után a nyár is melegebb és szárazabb volt a sokéves átlagnál. Az évszak középhőmérséklete országos átlagban 22 °C volt, amely 1,7 °C-kal haladta meg a 1981–2010 közötti időszak sokéves átlagértékét. A háromhavi csapadékmennyiség országos átlagban 163,8 mm volt, amely viszont mintegy 17%-kal volt kevesebb, mint az 1981–2010-es átlagos összeg. A nyári csapadék emellett jellemzően szélsőséges időbeli és térbeli eloszlással érkezett.

MEGVITATÁS

Egyetlen esetben sem találtak határérték vagy ajánlati érték feletti mennyiséget

A 2016-ból és 2017-ből származó sertéstakarmány-mintákból 74 mikotoxin, ill. mikotoxinszármazék koncentrációjának meghatározása történt meg a felmérés során.

A mintákban a legtöbb metabolit esetében kimutatható koncentrációt mértünk, bár egyetlen esetben sem találtunk határérték vagy ajánlati érték (2006/576/EK; 574/2011/EU; 2013/165/EU) feletti mennyiséget.

A fő mikotoxinok (main mycotoxins) vonatkozásában az egyik releváns adatforrás a BIOMIN 2016-ban és 2017-ben készült világméretű felmérése. Az ebben közölt, a teljes értékű keveréktakarmányokra vonatkozó pozitív minták (average of positives, finished feed) átlagos értékeihez viszonyítva az általunk gyűjtött minták mikotoxin-tartalmával kapcsolatban az alábbiakat állapítottuk meg:

- OTA, AFB1, ZEN, DON, T-2 toxin esetében: BIOMIN World Mycotoxin Survey (2016, 2017; 5, 6) adataihoz képest a számított átlagos koncentrációértékek az összes, általunk vizsgált takarmánytípus esetében kisebbek voltak
- FB1 esetében: BIOMIN World Mycotoxin Survey (2016, 2017; 5,6) adataihoz képest az általunk számított átlagérték, ill. maximum érték meghaladta a BIOMIN által közölt átlagértékeket a hízó (65 kg alatt) és a hízó (65–90 kg) takarmánytípus esetében az első mintavételezésből (2016. év) származó takarmányokra vonatkozóan.

STREIT és mtsai 83 takarmány-alapanyag, ill. késztakarmány mikotoxin-tartalmát vizsgálták (12). A főbb mikotoxinokon kívül az egyes metabolitok esetében is jó összehasonlítási alapot képez ez az irodalmi adatközlés. Összevetve a felmérésben közölt mikotoxin-koncentrációkat az általunk vizsgált takarmányokban mért értékekkel megállapítható, hogy az alább felsorolt toxinok esetében nagyobb átlagértékeket kaptunk a 2016-ból származó takarmánymintákban:

DON (mindegyik takarmány típus esetében), DON-3-glükózid (szoptató- és vemhes kocák esetében), FB (FB1+FB2) (mindegyik takarmánytípus esetében, kivéve a szoptatókoca-takarmányt), beauvericin (mindegyik takarmánytípus esetében), equisetin (vemheskoca-takarmány esetében), aurofusarin (vemheskoca-takarmány esetében), alternariol-metil éter (mindegyik takarmánytípus esetében), alternariol (hízó 65–90 kg takarmány esetében), moniliformin (mindegyik takarmánytípus esetében), tenuazonik sav (mindegyik takarmánytípus esetében), 15-hidroxikulmorin (mindegyik takarmánytípus esetében), roquefortin C (hízó 65 kg alatt takarmány esetében), 3-nitropropionsav (süldőtakarmány esetében).

Magyarországon ilyen jellegű, átfogó, több mint 70 mikotoxinra kiterjedő és a legfontosabb hústermelő gazdasági állatfaj, a sertés takarmányát érintő felmérés vizsgálat ismereteink szerint eddig még nem történt. Ebből következően eredményeink csak a nemzetközi szakirodalomban közölt adatokkal vethetők össze.

A vizsgálat folytatásában a szerzők tervezik a felmérés vizsgálatot 2018-ban és 2019-ben is elvégezni.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A kutatást a Magyar Tudományos Akadémia (az MTA KE „Mikotoxinok az Élelmiszerláncban” Kutatócsoport támogatásával), a GINOP-2.2.1-16-2015-00021 (2017–2020) és az EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00005 projekt támogatta. A takarmánymintákat a Bólyi Mezőgazdasági Termelő és Kereskedelmi Zrt. szolgáltatta.

Magyarországon ilyen jellegű, átfogó, több mint 70 mikotoxinra kiterjedő, a sertés takarmányát érintő felmérés vizsgálat eddig még nem történt

1. MELLÉKLET. Egyéb mikotoxinok koncentrációja süldő takarmányban

ANNEX 1. Concentration of other mycotoxins in feed for for gilts

Egyéb mikotoxinok (µg/kg)		Süldő					
		2016		2017			
		Átlag	SD	Átlag	SD		
Fusarium-metabolitok	Moniliformin	54,28	±	5,49	43,99	±	4,53
	Beauvericin	8,21	±	1,61	3,98	±	0,46
	Enniatin A	0,28	±	0,03	0,18	±	0,06
	Enniatin A1	2,52	±	0,26	1,59	±	0,43
	Enniatin B	5,85	±	0,80	3,44	±	0,17
	Enniatin B1	5,96	±	0,61	3,54	±	0,45
	Epiequisetin	5,93	±	0,55	0,12	±	0,00
	Equisetin	9,98	±	1,09	3,94	±	0,61
	Kulmorin	41,58	±	6,83	68,12	±	23,22
	15-Hidroxikulmorin	215,30	±	23,94	53,83	±	2,08
	Fuzaproliferin	132,78	±	30,01	20,00	±	0,00
	Fuzapiron	3,48	±	0,58	0,40	±	0,00
	Aurofuzarin	17,60	±	9,56	1,20	±	0,00
	Chrysogin	5,53	±	0,67	0,20	±	0,00
	Bikaverin	17,74	±	2,45	7,48	±	4,13
Apicidin	0,06	±	0,00	0,06	±	0,00	
Alternaria-metabolitok	Tenuazonsav	87,50	±	10,14	4,00	±	0,00
	Alternariol	1,47	±	0,35	0,20	±	0,00
	Alternariolmetiléter	1,22	±	0,23	1,18	±	0,25
	Tentoxin	1,20	±	0,13	1,56	±	0,14
	Makrosporin	0,49	±	0,13	43,93	±	7,11
	Altersetin	3,61	±	0,59	0,24	±	0,18
	Infektopiron	109,30	±	18,29	4,00	±	0,00
Penicillium-metabolitok	Mikofenolsav	4,05	±	0,72	0,12	±	0,00
	Roquefortin C	15,78	±	6,39	1,00	±	0,00
	Andrastin A	0,08	±	0,00	0,08	±	0,00
	Griseofulvin	0,56	±	0,08	0,60	±	0,00
	Markfortin A	0,28	±	0,24	0,08	±	0,00
	Oxaline	0,20	±	0,00	0,48	±	0,05
	Pestalotin	0,20	±	0,00	0,20	±	0,00
	Viridikatin	0,60	±	0,00	0,60	±	0,00
	O-Metilviridikatin	0,08	±	0,00	0,08	±	0,00
	Sekalonsav D	5,02	±	2,05	4,00	±	0,00
	Purpurid	0,12	±	0,00	0,12	±	0,00
	Questiomycin A	8,23	±	0,62	7,03	±	1,65
	Quinolaktacin A	0,04	±	0,00	0,04	±	0,00
	Ciklofenol	0,90	±	0,00	0,90	±	0,00
	Kanoklavin	0,04	±	0,00	0,04	±	0,00
Aurantín	0,25	±	0,00	0,25	±	0,00	

Egyéb mikotoxinok (µg/kg)		Süldő					
		2016		2017			
		Átlag	±	SD	Átlag	±	SD
Penicillium-metabolitok	Meleagrín	0,25	±	0,00	27,49	±	2,64
	Flavoglaucin	7,26	±	0,90	4,68	±	0,46
Aspergillus-metabolitok	Kojinsav	40,13	±	6,23	42,27	±	5,73
	Szterigmatocisztin	0,08	±	0,00	0,08	±	0,00
	3-Nitropropionsav	7,38	±	1,11	1,18	±	1,57

2. MELLÉKLET. Egyéb mikotoxinok koncentrációja hízó (< 65 kg) takarmányban

ANNEX 2. Concentration of other mycotoxins in feed for fattening pigs (< 65 kg)

Egyéb mikotoxinok (µg/kg)		Hízó < 65 kg					
		2016		2017			
		Átlag	±	SD	Átlag	±	SD
Fusarium-metabolitok	Moniliformin	109,93	±	13,62	74,43	±	3,69
	Beauvericin	16,73	±	4,54	18,35	±	5,40
	Enniatin A	0,36	±	0,08	0,11	±	0,04
	Enniatin A1	3,32	±	0,83	1,59	±	0,22
	Enniatin B	6,50	±	1,49	4,63	±	0,15
	Enniatin B1	8,12	±	2,03	3,64	±	0,33
	Epiequisetin	7,70	±	1,73	0,12	±	0,00
	Equisetin	9,79	±	1,93	3,46	±	0,35
	Kulmorin	49,48	±	5,71	43,35	±	9,41
	15-Hidroxikulmorin	189,78	±	40,57	25,14	±	1,88
	Fuzaproliferin	233,00	±	56,04	20,00	±	0,00
	Fuzapiron	2,27	±	1,26	0,40	±	0,00
	Aurofuzarin	22,60	±	12,39	5,46	±	1,56
	Chrysogin	6,58	±	1,07	0,52	±	0,65
	Bikaverin	38,95	±	8,57	17,68	±	1,97
	Apicidin	0,06	±	0,00	0,06	±	0,00
Alternaria-metabolitok	Tenuazonsav	119,10	±	20,22	4,00	±	0,00
	Alternariol	2,23	±	0,42	0,61	±	0,47
	Alternariolmetiléter	1,89	±	0,70	1,28	±	0,10
	Tentoxin	1,82	±	0,34	2,22	±	0,17
	Makrosporin	0,89	±	0,17	66,43	±	2,94
	Altersetin	4,36	±	1,19	0,70	±	0,15
Penicillium-metabolitok	Infektopiron	154,70	±	27,64	4,00	±	0,00
	Mikofenolsav	8,69	±	3,03	0,12	±	0,00
	Roquefortin C	162,14	±	31,74	26,90	±	34,14
	Andrastin A	2,75	±	0,62	0,33	±	0,50
	Griseofulvin	1,86	±	0,41	0,60	±	0,00
	Markfortin A	3,27	±	0,90	0,08	±	0,00
	Oxaline	1,60	±	0,37	3,29	±	0,43
	Pestalotin	5,63	±	1,75	0,20	±	0,00
Viridikatin	1,61	±	0,70	0,60	±	0,00	

Egyéb mikotoxinok (µg/kg)		Hízó < 65 kg					
		2016		2017			
		Átlag	SD	Átlag	SD		
Penicillium-metabolitok	O-Metilviridikatin	0,21	±	0,09	0,08	±	0,00
	Sekalonsav D	4,00	±	0,00	4,00	±	0,00
	Purpurid	0,25	±	0,27	0,12	±	0,00
	Questiomycin A	34,15	±	4,51	7,81	±	1,62
	Quinolaktacin A	0,04	±	0,00	0,04	±	0,00
	Ciklofenol	0,90	±	0,00	0,90	±	0,00
	Kanoklavin	0,04	±	0,00	0,04	±	0,00
	Aurantín	1,10	±	0,16	0,25	±	0,00
	Meleagrín	0,25	±	0,00	32,02	±	4,77
	Flavoglaucin	12,02	±	2,44	4,33	±	0,13
Aspergillus-metabolitok	Kojinsav	72,91	±	10,27	128,52	±	14,11
	Szterigmatocisztin	0,08	±	0,00	0,08	±	0,00
	3-Nitropropionsav	2,42	±	2,38	3,38	±	2,10

3. MELLÉKLET. Egyéb mikotoxinok koncentrációja hízó (65–90 kg) takarmányban

ANNEX 3. Concentration of other mycotoxins in feed for fattening pigs (65–90 kg)

Egyéb mikotoxinok (µg/kg)		Hízó 65–95 kg					
		2016		2017			
		Átlag	SD	Átlag	SD		
Fusarium-metabolitok	Moniliformin	129,44	±	15,80	83,62	±	5,01
	Beauvericin	21,37	±	7,10	15,14	±	1,61
	Enniatin A	0,32	±	0,07	0,09	±	0,03
	Enniatin A1	3,02	±	0,59	1,40	±	0,06
	Enniatin B	6,76	±	1,13	4,72	±	0,11
	Enniatin B1	8,13	±	1,32	3,49	±	0,32
	Epiequisetin	7,81	±	1,25	0,12	±	0,00
	Equisetin	9,36	±	1,75	2,36	±	0,80
	Kulmorin	54,63	±	10,25	57,28	±	11,90
	15-Hidroxikulmorin	210,44	±	37,93	56,76	±	1,97
	Fuzaproliferin	220,00	±	41,87	20,00	±	0,00
	Fuzapiron	3,14	±	0,49	0,40	±	0,00
	Aurofuzarin	22,40	±	7,14	2,84	±	1,91
	Chrysogin	6,98	±	0,52	1,64	±	0,36
	Bikaverin	37,78	±	8,93	20,31	±	1,80
Apicidin	0,06	±	0,00	0,06	±	0,00	
Alternaria-metabolitok	Tenuazonsav	115,60	±	12,36	4,00	±	0,00
	Alternariol	2,90	±	0,39	1,02	±	0,24
	Alternariolmetiléter	1,97	±	0,56	1,33	±	0,13
	Tentoxin	1,83	±	0,31	1,75	±	0,19
	Makrosporin	1,34	±	0,19	51,18	±	6,73
	Altersetin	4,67	±	1,21	0,49	±	0,11
Infektopiron	165,16	±	21,42	4,00	±	0,00	

Egyéb mikotoxinok (µg/kg)		Hízó 65-95 kg					
		2016		2017			
		Átlag	SD	Átlag	SD		
Penicillium-metabolitok	Mikofenolsav	6,62	±	1,65	1,12	±	1,99
	Roquefortin C	1,00	±	0,00	1,00	±	0,00
	Andrastin A	0,12	±	0,08	0,13	±	0,09
	Griseofulvin	0,60	±	0,00	0,60	±	0,00
	Markfortin A	0,08	±	0,00	0,08	±	0,00
	Oxaline	0,67	±	0,17	2,76	±	0,25
	Pestalotin	7,17	±	2,15	0,20	±	0,00
	Viridikatin	0,60	±	0,00	0,60	±	0,00
	O-Metilviridikatin	0,12	±	0,09	0,08	±	0,00
	Sekalonsav D	4,00	±	0,00	4,00	±	0,00
	Purpurid	0,90	±	1,57	0,12	±	0,00
	Questiomicin A	38,55	±	6,08	9,94	±	3,01
	Quinolaktacin A	0,04	±	0,00	0,04	±	0,00
	Ciklofenol	0,90	±	0,00	0,90	±	0,00
	Kanoklavin	0,04	±	0,00	0,04	±	0,00
	Aurantin	0,56	±	0,61	0,25	±	0,00
Meleagrín	0,25	±	0,00	28,19	±	3,78	
Flavoglaucin	12,55	±	1,52	11,34	±	0,60	
Aspergillus-metabolitok	Kojinsav	60,48	±	6,06	24,74	±	11,42
	Szterigmatocisztin	0,08	±	0,00	0,08	±	0,00
	3-Nitropropionsav	0,40	±	0,00	0,40	±	0,00

4. MELLÉKLET. Egyéb mikotoxinok koncentrációja vemhes koca takarmányban

ANNEX 4. Concentration of other mycotoxins in feed for pregnant sows

Egyéb mikotoxinok (µg/kg)		Vemhes koca					
		2016		2017			
		Átlag	SD	Átlag	SD		
Fusarium-metabolitok	Moniliformin	80,79	±	39,75	16,33	±	1,94
	Beauvericin	9,51	±	4,56	2,16	±	0,70
	Enniatin A	0,26	±	0,06	0,33	±	0,13
	Enniatin A1	2,25	±	0,50	1,46	±	0,33
	Enniatin B	5,28	±	1,69	2,78	±	1,36
	Enniatin B1	5,80	±	1,26	3,07	±	1,00
	Epiequisetin	4,02	±	1,63	0,12	±	0,00
	Equisetin	23,15	±	11,97	36,78	±	33,92
	Kulmorin	70,79	±	56,59	62,60	±	16,44
	15-Hidroxikulmorin	125,56	±	28,12	37,94	±	17,57
	Fuzaproliferin	158,66	±	69,87	20,00	±	0,00
	Fuzapiron	5,20	±	2,00	0,40	±	0,00
	Aurofuzarin	89,19	±	53,30	16,03	±	7,17
	Chrysogin	6,17	±	0,94	2,77	±	0,60
	Bikaverin	17,32	±	6,50	4,00	±	0,00
	Apicidin	1,33	±	1,66	0,06	±	0,00

Egyéb mikotoxinok (µg/kg)		Ve,hes koca					
		2016		2017			
		Átlag	SD	Átlag	SD		
Alternaria-metabolitok	Tenuazonsav	164,78	±	39,33	4,00	±	0,00
	Alternariol	2,22	±	0,22	1,66	±	0,51
	Alternariolmetiléter	1,13	±	0,43	1,34	±	0,29
	Tentoxin	2,98	±	0,52	2,88	±	0,93
	Makrosporin	0,74	±	0,27	127,96	±	4,35
	Altersetin	12,41	±	2,86	1,87	±	0,46
	Infektopiron	202,98	±	36,13	4,00	±	0,00
Penicillium-metabolitok	Mikofenolsav	2,26	±	2,47	5,16	±	10,09
	Roquefortin C	4,97	±	5,26	85,71	±	60,54
	Andrastin A	0,18	±	0,20	0,08	±	0,00
	Griseofulvin	0,60	±	0,00	2,10	±	1,09
	Markfortine A	0,35	±	0,54	0,08	±	0,00
	Oxaline	0,41	±	0,29	0,20	±	0,00
	Pestalotin	0,20	±	0,00	0,20	±	0,00
	Viridikatin	0,60	±	0,00	0,60	±	0,00
	O-Metilviridikatin	0,11	±	0,07	0,17	±	0,06
	Sekalonsav D	9,04	±	6,56	4,00	±	0,00
	Purpurid	0,37	±	0,29	0,12	±	0,00
	Questiomicin A	3,08	±	1,62	1,21	±	0,81
	Quinolaktacin A	0,16	±	0,21	0,04	±	0,00
	Ciklofenol	7,04	±	12,29	0,90	±	0,00
	Kanoklavin	0,14	±	0,17	0,04	±	0,00
	Aurantin	1,97	±	2,19	0,25	±	0,00
	Meleagrín	0,25	±	0,00	0,25	±	0,00
Flavoglaucin	35,29	±	32,02	4,62	±	2,39	
Aspergillus-metabolitok	Kojinsav	42,30	±	19,48	8,00	±	0,00
	Szterigmatocisztin	0,29	±	0,21	0,08	±	0,00
	3-Nitropropionsav	4,84	±	2,19	4,47	±	2,76

5. MELLÉKLET. Egyéb mikotoxinok koncentrációja szoptató koca takarmányban

ANNEX 5. Concentration of other mycotoxins in feed for lactating sows

Egyéb mikotoxinok (µg/kg)		Szoptató koca					
		2016		2017			
		Átlag	SD	Átlag	SD		
Fusarium-metabolitok	Moniliformin	68,30	±	12,37	40,03	±	1,42
	Beauvericin	7,84	±	0,25	2,13	±	0,14
	Enniatin A	0,40	±	0,03	0,16	±	0,09
	Enniatin A1	3,73	±	0,32	1,42	±	0,67
	Enniatin B	6,60	±	0,16	3,57	±	2,69
	Enniatin B1	8,87	±	0,39	3,55	±	2,33
	Epiequisetin	5,34	±	0,57	0,12	±	0,00
	Equisetin	8,97	±	1,41	4,58	±	3,05

Egyéb mikotoxinok (µg/kg)		Szoptatós koca					
		2016		2017			
		Átlag	SD	Átlag	SD		
<i>Fusarium</i> -metabolitok	Kulmorin	45,42	±	5,21	52,64	±	12,13
	15-Hidroxikulmorin	203,86	±	15,48	43,66	±	15,38
	Fuzaproliferin	140,62	±	15,00	20,00	±	0,00
	Fuzapiron	2,53	±	0,45	0,40	±	0,00
	Aurofuzarin	28,58	±	9,43	30,09	±	8,22
	Chrysogin	6,60	±	0,55	1,37	±	1,60
	Bikaverin	12,57	±	0,93	7,69	±	2,54
	Apicidin	0,06	±	0,00	0,06	±	0,00
<i>Alternaria</i> -metabolitok	Tenuazonsav	101,94	±	5,24	4,00	±	0,00
	Alternariol	1,81	±	0,34	0,84	±	0,74
	Alternariolmetiléter	1,78	±	0,07	1,13	±	0,57
	Tentoxin	2,33	±	0,29	1,51	±	0,63
	Makrosporin	0,68	±	0,07	86,87	±	25,79
	Altersetin	6,78	±	1,68	0,63	±	0,24
	Infektopiron	133,92	±	9,97	4,00	±	0,00
<i>Penicillium</i> -metabolitok	Mikofenolsav	3,95	±	0,91	7,13	±	5,97
	Roquefortin C	1,00	±	0,00	104,59	±	54,88
	Andrastin A	0,08	±	0,00	0,08	±	0,00
	Griseofulvin	0,60	±	0,00	2,97	±	2,14
	Markfortine A	0,08	±	0,00	0,08	±	0,00
	Oxaline	0,20	±	0,00	0,47	±	0,22
	Pestalotin	0,20	±	0,00	0,20	±	0,00
	Viridikatin	0,60	±	0,00	0,60	±	0,00
	O-Metilviridikatin	0,08	±	0,00	0,19	±	0,14
	Sekalonsav D	4,00	±	0,00	4,00	±	0,00
	Purpurid	0,12	±	0,00	0,12	±	0,00
	Questiomycin A	4,90	±	0,92	3,88	±	1,63
	Quinolaktacin A	0,04	±	0,00	0,08	±	0,03
	Ciclopenol	0,90	±	0,00	0,90	±	0,00
	Kanoklavin	0,04	±	0,00	0,04	±	0,00
	Aurantin	0,25	±	0,00	0,25	±	0,00
	Meleagrín	0,25	±	0,00	7,11	±	8,43
	Flavoglaucin	6,17	±	0,42	8,43	±	8,83
<i>Aspergillus</i> -metabolitok	Kojinsav	37,08	±	6,62	8,00	±	0,00
	Szterigmatocisztin	0,64	±	0,03	1,21	±	0,25
	3-Nitropropionsav	4,85	±	1,36	3,88	±	2,41

IRODALOM

1. A Bizottság Ajánlása (2006. augusztus 17.) a deoxinivalenol, a zearalenon, az ochratoxin-A, a T-2, a HT-2 és a fumonizinek állati takarmányozásra szánt termékekben való előfordulásáról (2006/576/EK). Az *Európai Unió Hivatalos Lapja* L 229/7, 2006. 8. 23.
2. A Bizottság 574/2011/EU rendelete (2011. június 16.) a 2002/32/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv I. mellékletének a nitrit, a melamin és az *Ambrosia* spp. maximális szintjének, valamint bizonyos kokcidiosztatikumok és hisztomonosztatikumok átvitelének tekintetében történő módosításáról, továbbá az irányelv I. és II. mellékletének egységes szerkezetbe foglalásáról. Az *Európai Unió Hivatalos Lapja* L 159/7, 2011. 6. 17.
3. A Bizottság Ajánlása (2013. március 27.) a T-2 és a HT-2 toxin gabonafélékben és gabonatermékekben való jelenlétéről (2013/165/EU). Az *Európai Unió Hivatalos Lapja* L 91/12, 2013. 4.
4. BIOMIN Mycotoxin Survey, (2015): BIOMIN Holding GmbH, Getzersdorf, Austria. Internet document, URL: [http://info.biomin.net/acton/attachment/14109/f-018d/1/-/-/1-0009/1-0009/MTX_Report2015_4S_EN_0316_SMS.pdf].
5. BIOMIN Mycotoxin Survey, (2016): BIOMIN Holding GmbH, Getzersdorf, Austria. Internet document, URL: [https://info.biomin.net/acton/attachment/14109/f-0463/1/-/-/1-0009/1-0009/MAG_MTXsurveyReport_2016_EN_0117_PKO.pdf].
6. BIOMIN Mycotoxin Survey, (2017): BIOMIN Holding GmbH, Getzersdorf, Austria. Internet document, URL: https://info.biomin.net/acton/attachment/14109/f-0664/1/-/-/1-0009/1-0009:6993/REP_MTXsurvey_Quater1-3_2017_EN_1017.pdf.
7. GRIESSLER, K. – RODRIGUES, I. et al.: Occurrence of mycotoxins in Southern Europe. *World Mycotoxin J.*, 2010. 3. 301–309.
8. MALACHOVÁ, A. – SÜLYÖK, M. et al.: Optimization and validation of a quantitative liquid chromatography–tandem mass spectrometric method covering 295 bacterial and fungal metabolites including all regulated mycotoxins in four model food matrices. *J. Chromatogr. A*, 2014. 1362. 145–156.
9. MONBALIU, S. – VAN POUCKE, C. et al.: Occurrence of Mycotoxins in Feed as Analyzed by a Multi-Mycotoxin LC-MS/MS Method. *J. Agric. Food Chem.* 2010. 58. 66–71.
10. RODRIGUES, I. – NAEHRER, K.: A Three-Year Survey on the World-wide Occurrence of Mycotoxins in Feedstuffs and Feed. *Toxins*, 2012. 4. 663–675.
11. SMITH, M. C. – MADEC, S. et al.: Natural Co-occurrence of Mycotoxin in Foods and Feeds and Their *in vitro* Combined Toxicological effects. *Toxins*, 2016. 8. 94.
12. STREIT, E. – SCHWAB, C. et al.: Multi-mycotoxin screening reveals the occurrence of 139 different secondary metabolites in feed and feed ingredients. *Toxins*, 2013. 5. 504–523.
13. http://www.met.hu/eghajlat/magyarorszag_eghajlata/eghajlati_visszatekinto/elmult_evszakok_idojarasa/

Közlésre érke.: 2018. febr. 5.

Usage of antibacterial agents in companion animal medicine

Part 1. General introduction of antibiotics, combinations of drugs

Penicillins, cephalosporins, lactamase inhibitors

Literature review

O. Sunyál¹

Z. Karancsi²

A. M. Veres²

Á. Jerzsele^{2*}

1. Felsőgödi Kisállatrendelő
H-2132 Göd, Bozóky Gyula tér 2.

2. Állatorvostudományi Egyetem,
Gyógyszertani és Méregtani Tanszék
H-1078 Budapest, István u. 2.

*e-mail: jerzsele.akos@univet.hu

Antibakteriális szerek használata a társállatgyógyászatban I.

Az antibiotikumok általános bemutatása, kombinációs lehetőségek

Penicillinek, cefalosporinok, laktamáz-inhibitorok
Irodalmi összefoglaló

Sunyál Orsolya¹, Karancsi Zita², Veres Adrienn Mercédesz², Jerzsele Ákos^{2*}

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők jelen tanulmányban bemutatják a különböző antibiotikumok hatás-módját, farmakokinetikáját, a baktériumokban kialakuló rezisztencia különböző mechanizmusait, ill. a kombinációs lehetőségeket. A β -laktám antibiotikumok közé tartozó penicillinek és cefalosporinok széles antibakteriális spektrumuk, nagy terápiás indexük és baktericid hatásmódjuk miatt gyakran alkalmazott hatóanyagok a kisállatgyógyászatban. A szerzők irodalmi adatok alapján összefoglalják a β -laktámokról a fontosabb tudnivalókat, kitérve az antibakteriális spektrumra, a rezisztencia formáira, a farmakokinetikájukra, a klinikai alkalmazásuk lehetőségeire és a mellékhatásokra.

SUMMARY

After inventing the first antibiotic, penicillin, antibacterial medicines became the part of everyday therapy in the veterinary practice. The rapid spread and increase of antimicrobial resistance is an internationally recognised emerging clinical problem, dictating decreased usage of antibacterial products against bacteria. As they are essential assets of tackling infectious and zoonotic diseases, the inappropriate use opens a door for rendering them ineffective. Therefore, it is of utmost importance, to only apply these products solely when required and adequate, to prescribe them in the required dosage and strictly for the necessary length of time, during the course of treatment. Besides it being the responsibility of veterinarians, it is also a shared and joint duty with the medical world to ensure responsible management, raise public health awareness in relation to antimicrobial resistance, to educate that antibiotics are not always the answer. Namely, few of these obligations are informing the owners, how regular pet health checks can be beneficial, how symptomatic relief can optimise therapeutic effects in the long run, to eventually decrease the risk of selection for resistant bacteria. Furthermore, busting the myths about antibiotics and their role can help to retain effective antimicrobials for clinical use. In the first part of this review the authors summarize the general traits of antibiotics, emphasizing pharmacokinetics, the mechanisms of bacterial resistance interactions between medicines and the possibilities for combining different antibacterial agents. Broad antibacterial spectrum, bactericidal mode of action and large therapeutic index make penicillins and cephalosporins widely used in the small animal practice. In the second part of this review the authors summarize the most important findings about β -lactam antibiotics, including their antibacterial spectrum, the types of bacterial resistance, pharmacokinetic behaviour, clinical usage and lastly their adverse effects.

A penicillin felfedezése óta az antibiotikumok használata mindennapossá vált az állatgyógyászat területén is. Széleskörű alkalmazásuk hatására egyre nagyobb gondot jelent a rezisztencia terjedése a baktériumok között és ebben az állatorvosoknak is nagy felelőssége van. Ahhoz, hogy a jelenleg használatban lévő antibiotikumok a későbbiekben is hatásosak maradjanak, csökkenteni kell a felhasználásukat. Mérlegelni kell alkalmazásuk szükségességét, és ismerni kell az adott fertőzés jellegét, kórokozóját, amely alapján a célzott kezeléshez szükséges gyógyszert lehet adni a betegek részére.

Jelen összefoglalóban a kisállatgyógyászatban használatos antibakteriális szerek hatásmechanizmusát, -spektrumát, farmakokinetikáját, javallatait, mellékhatásait és adagolását foglaljuk össze a klinikai állatorvosok munkájának segítése érdekében.

A rezisztencia terjedése miatt csökkenteni kell az antibiotikumok felhasználását

AZ ANTIBIOTIKUMOK HATÁSMÓDJA

A bakteriosztatikus antibiotikumok a baktériumok szaporodását gátolják, míg a baktericidek el is pusztítják azokat

Az antibiotikumokat hatásmódjuk alapján két nagy csoportba sorolhatjuk: bakteriosztatikus és baktericid szerekre. Az elsőre jellemző, hogy terápiás koncentrációban adva a baktériumok szaporodását gátolják, de nem pusztítják el azokat, míg a baktericid antibiotikumok el is pusztítják az érzékeny kórokozók 99,9%-át. Néhány hatóanyag esetében előfordul, hogy bizonyos koncentráció alatt sztatikus, míg felette adva baktericid hatást érünk el. A bakteriosztatikus tetraciklinek – a vizeletben való feldúsulás miatt – pl. baktericid hatást mutatnak *E. colival* szemben (32). Az is előfordul, hogy egy bizonyos szer egyes baktériumokra ölő, más baktériumokra sztatikus hatással bír. A sztatikus hatású szerek ép immunrendszer mellett képesek megfelelő hatást kiváltani, mivel a baktériumok szaporodását csupán gátolják, de nem pusztítják el azokat, így a gazdaszervezetnek kell a szaporodásukban gátolt kórokozókat eltávolítani. Ebből következik, hogy bakteriosztatikus szereket alkalmazva a fertőzés kezdeti szakaszában lehet jobb eredményt elérni, ill. a sztatikus szerek nem megfelelő (túl rövid) ideig történő alkalmazása az életben maradt mikrobák szaporodásának újbóli beindulását okozhatja. Immunszuppresszált állatban, pl. parvovírus-fertőzöttség, panleukopenia, FIV- vagy FeLV-fertőzöttség esetén, idős vagy vemhes állatban a bakteriosztatikus antibiotikumok hatékonysága kevésbé lesz kifejezett, ezekben az esetekben inkább a baktériumokat elpusztító gyógyszereket kell választanunk (11).

Az időfüggő hatású baktericid szerek állandó intenzitással pusztítják az érzékeny baktériumokat

A baktericid antibiotikumok lehetnek idő- vagy koncentrációfüggő hatásúak. Az időfüggő hatású baktericid szerekre jellemző, hogy állandó intenzitással pusztítják az érzékeny baktériumokat, amíg a gyógyszer plazmakoncentrációja nem csökken a minimális baktericid koncentráció (MBC) alá. Az adag növelésével tehát nem nő az ölési sebesség. Klinikai felhasználásuknál az számít, hogy megfelelő ideig (általánosságban legalább 5–6 napig) legyen a plazmakoncentráció a baktériumra jellemző MIC-érték (minimális gátló koncentráció) felett (11). Ebbe a csoportba tartoznak pl. a penicillinek és a cefalosporinok (lásd **1. táblázat**).

A koncentrációfüggő baktericid szerek a koncentráció növelésével gyorsabb ölhathatást tudnak kifejteni

A koncentrációfüggő baktericid szerek viszont minél nagyobb koncentrációt érnek el az MBC felett a fertőzés helyén, annál gyorsabb ölhathatást tudnak kifejteni. E tulajdonságuk miatt gyakran használjuk ezeket a szereket (elsősorban a fluorokinolonokat és aminoglikozidokat) súlyos és életveszélyes fertőzésekben, nagy adagban, intravénásan.

Számos antibakteriális szer rendelkezik ún. posztantibiotikus hatással. E gyógyszerek adagolása során abban az esetben is megfigyelhető rövid ideig tartó bakteriosztatikus hatás, amikor a hatóanyag koncentrációja a MIC-érték alá csökkent (11). Ennek fontos szerepe van akkor, ha a szer gyakori adagolása valamely okból nem megoldható, pl. az aminoglikozidok esetében a nephrotoxikus hatás miatt (18).

1. TÁBLÁZAT. Antibiotikumok csoportosítása hatásmód szerint**TABLE 1.** Classification of antibiotics, according to mode of action

Baktericidok		Bakteriosztatikusak
Koncentrációfüggő	Időfüggő	
aminoglikozidok polimixinek fluorokinolonok metronidazol	béta-laktámok potenciált szulfonamidok	tetraciklinek makrolidok linkozamidok fenikolok

AZ ANTIBIOTIKUMOK FARMAKOKINETIKÁJA – ÁLTALÁNOS TUDNIVALÓK

A felszívódás a hatóanyagának a beadás helyéről a vérkeringésbe jutását jelenti

Parenteralis beadás esetén a biológiai hasznosulás általában jobb, mint szájon át történő alkalmazáskor

A gyomorból és a vékonybélből felszívódott hatóanyagok a portális keringéssel a májba kerülnek

A megoszlás folyamata során a gyógyszerek a vérkeringésből eljutnak az sejtközötti vízterekbe, szövetekbe, testüregekbe

A béta-laktám antibiotikumok rossz megoszlásúak

A felszívódás (*absorptio*) a hatóanyagának a beadás helyéről a vérkeringésbe jutását jelenti. Intravénás beadás esetén nem beszélhetünk felszívódásról, mivel a hatóanyag rögtön a vérkeringésbe kerül. Ez fontos szempont lehet életveszélyes állapotokban, mikor a hatóanyag minél előbbi megjelenését várjuk a vérben és a szövetekben. Súlyos keringési elégtelenségnél pl. a felszívódás mértéke jelentősen csökken a beadás helyére jellemző rossz perfúzió miatt. A felszívódás alapvetően meghatározza egy adott szer biológiai hasznosulását, amely annak mértéke, hogy az adott hatóanyag mekkora része jut el változatlanul a vérkeringésbe. A gyógyszerek hasznosulását több élettani tényező ronthatja. Ilyenek pl. a beadás helyéről történő rossz felszívódás, a májban történő lebomlás vagy más gyógyszerekkel való interakció. Jó példa erre, hogy az ampicillin amúgy is rossz felszívódását az etetés csak tovább rontja (15). Parenteralis beadás esetén a biológiai hasznosulás általában jobb, mint szájon át történő alkalmazáskor. A tetraciklinek felszívódását nagyban rontják az eleségben lévő fémionok, mert a hatóanyaggal a kalcium-, magnézium-ionok kelátokat képeznek; ez a hatás különösen tej, ill. tejtermékek esetében kifejezett. Parenteralis alkalmazás esetén viszont jó a biológiai hasznosulásuk (11, 17).

A *per os* felszívódás legfontosabb helye a vékonybél, innen a részlegesen ionizált savak és bázisok is képesek felszívódni. A gyomorból és a vékonybélből felszívódott hatóanyagok a portális keringéssel a májba kerülnek. Itt a máj elsődleges lebontó hatása jelentősen befolyásolja a biológiai hasznosulást, mivel a hatóanyag jelentős mértékben átalakulhat, inaktív formából aktívvá válhat, vagy éppen fordítva, aktivitását veszítheti, mielőtt a szisztémás keringésbe jut, vagy kiürül az epével. A cefuroxim esetében pl. a cefuroxim-axetil a cefuroxim előalakja, amely a bélfalban és a májban alakul aktív cefuroximá kiváló biológiai hasznosulást eredményezve (15).

A megoszlás folyamata során a gyógyszerek a vérkeringésből eljutnak az extracelluláris vízterekbe, szövetekbe, testüregekbe. Egy adott betegség kezelésénél az antibiotikum-választást alapvetően befolyásolják a gyógyszer farmakokinetikai tulajdonságai, azaz, hogy eljut-e a szer a fertőzés helyére; átjut-e a speciális membránokon, mint a vér-agy gát, vér-prosztata gát, vér-tej gát, ill. bejut-e és nagy koncentrációt tud-e elérni az intracelluláris kórokozókhoz szemben, mint pl. a chlamydiák, a mycoplasmák, a borreliák vagy esetenként a staphylococcusok és egyéb kórokozók (30). A vér-agy gáton az antibiotikumok többsége csak kis mértékben vagy egyáltalán nem jut át, a gyulladási folyamatok során viszont ez a gát sérül, így az agyhártyagyulladás növelheti számos gyógyszer diffúzióját a liquorba.

Megoszlásuk alapján megkülönböztetünk rossz, jó és kiváló megoszlású antibiotikumokat. Rossz megoszlásúak a béta-laktám antibiotikumok, ezek nem

A jó megoszlású antibiotikumok közé tartoznak a makrolidok, linkóزامidok, tetraciklinek és a potenciált szulfonamidok

Kiváló megoszlásúnak számítanak a fenikolok, a fluorokinolonok, a metronidazol és a doxiciklin

A gyógyszerek többsége a vizelettel, ill. egy részük az epével ürül

Két különböző gyógyszer együttes alkalmazásakor felléphet szinergizmus, additív hatás és antagonizmus

kellően hatékonyak sejten belül és nem jutnak át megfelelő mértékben az említett gáton sem. Kivételt képez pl. a ceftriaxon, amely kiválóan átjut a vér-agy gáton, terápiás koncentrációt ér el a liquorban, így a meningitis kezelésének egyik elsőrangú gyógyszere. A jó megoszlású antibiotikumok közé tartoznak a makrolidok, linkóزامidok, tetraciklinek (kivéve a doxiciklin) és a potenciált szulfonamidok. Ezek a vér-agy gáton általában rosszul jutnak át, a szövetekbe jól penetrálnak és sejten belül is igen hatékonyak. A makrolidok pl. lipofil, bázikus vegyületek, bejutnak a sejtekbe, ahol protonálódva kijutni már csak kismértékben képesek, így felhalmozódnak sejten belül, ezt nevezzük ioncsapda jelenségnek (24). Az azitromicin több tízszeres koncentrációt érhet el sejten belül a plazmához képest (2). Kiváló megoszlásúnak számítanak a fenikolok, a fluorokinolonok, a metronidazol és a doxiciklin. Ezek a szerek a speciális határfelületeken jól átjutnak, terápiás koncentrációt képesek elérni a liquorban, a tejben és a prosztatában. A szövetekbe, sejtekbe is jól penetrálnak, emiatt hatásuk elhúzódó, napi egyszeri alkalmazásuk gyakran elegendő. Kivételt képez a florfenikol, amelynek rövid felezési ideje miatt kuttyában és macskában napi háromszori-négyeszeri alkalmazás szükséges. Emiatt ezt a szert a kisállatgyógyászatban igen ritkán alkalmazzák (28).

A gyógyszerek többsége a vizelettel ürül aktív vagy részben inaktív formában. A másik fő kiválasztási út az epével történő ürülés, amelyet követően a metabolizált hatóanyagok a bélsárral távoznak a szervezetből (pl. rifampicin). A vizelettel történő gyógyszerkiválasztást befolyásolja az állat kora, más gyógyszer jelenléte, betegség, ill. az állat hidráltsági állapota. Veseelégtelenségben a renalis clearance jelentős mértékben csökken. Ez lassabb ürülést, a gyógyszerek magasabb plazmaszintjét eredményezheti. Vesekárosító hatású gyógyszer beszűkülte veseműködésű állatnak csak egyedi adagban alkalmazható (10).

A májban alig metabolizálódnak, a vesén át általában aktív formában ürülnek az aminoglikozidok és a β -laktám antibiotikumok. A cefoperazon és a ceftriaxon a májban is metabolizálódik, így ezek veseelégtelenség esetén is biztonságosan adhatók. Nagyrészt vesén keresztül ürülnek a tetraciklinek, fenikolok, szulfonamidok, fluorokinolonok, nitrofuránok. Főleg epével választódnak ki a makrolidok, linkóزامidok, és a rifampicin (11).

GYÓGYSZERKÖLCSÖNHATÁSOK: ADDITÍV HATÁS, SZINERGIZMUS, ANTAGONIZMUS

Két különböző gyógyszer együttes alkalmazásakor a hatóanyagok között alapvetően háromféle kölcsönhatás léphet fel: szinergizmus, additív hatás, antagonizmus. *Szinergizmus* esetén az antibiotikumok fokozzák egymás hatását, *antagonizmus* esetén csökkentik. *Additív* hatásnak hívjuk, amikor a két gyógyszer között nem lép fel kölcsönhatás, a két szer hatása (általában a hatásspektrum kiegészítésével) egyszerűen összeadódik.

A kombinációs lehetőségekre megfogalmazható általános érvényű irányelv volt sokáig, hogy a bakteriosztatikus szerek többsége antagonizálja a baktericid szereket. Ez csak részben igaz, kizárólag a β -laktámok esetében bizonyított (11). A sejtfalszintézist gátló β -laktám antibiotikumok ugyanis csak akkor tudják hatásukat kiváltani, ha van baktériumszaporodás; ha ezt leállítjuk bakteriosztatikus hatóanyagokkal, pl. doxiciklinnel, akkor nem fogják tudni az ölfelhatalásukat kifejezni.

A szinergista kölcsönhatás jól használható a terápia során több hatóanyag együttes alkalmazásával. Ezzel növelhető a hatékonyság, ill. rövidíthető a szükséges kezelés időtartama, amellyel a mellékhatások kialakulása megelőzhető vagy csökkenthető. Fontos továbbá a rezisztencia kialakulásának veszélyének csökkentése is (15).

Szinergizmusra jó példa a β -laktám antibiotikumok aminoglikozidokra kifejtett potenciózó hatása

Szinergizmusra jó példa az sejtfalszintézis-gátló β -laktám antibiotikumok aminoglikozidokra kifejtett potenciózó hatása: a β -laktám antibiotikumok károsítják a baktériumok sejtfalát, így az aminoglikozidok be tudnak jutni és ki tudják fejteni hatásukat. Ezt a kombinációt jól lehet alkalmazni pl. a vastag sejtfallal rendelkező *Pseudomonas aeruginosa* fertőzés esetén (11). Kombinációban különböző csoportba tartozó, más mechanizmuson keresztül ható gyógyszereket alkalmazunk. Azonban szinergista kölcsönhatást találtak a florfenikol és a tiamfenikol együttes alkalmazása során (40). Egy másik vizsgálat során β -laktám antibiotikumok kombinációját vizsgálták vankomicinre is rezisztens MRSA-törzseken. Ezek vankomicin-értékenysége szinifikánsan nőtt ceftriaxon, ill. oxacillin egyidejű adásával (38). Helyi kezelés során is javasolt kombinációs készítményeket alkalmazni. Szemészeti esetekben helyileg gyakran a cefazolin használható. A cefazolin szinergistaként működik aminoglikozid vagy fluorokinolon tartalmú szemcseppekkel (33).

A következőkben bemutatjuk a kisállatgyógyászatban fontos antibiotikumok klinikai szempontból is fontos tulajdonságait.

BÉTA-LAKTÁM ANTIBIOTIKUMOK

A β -laktám antibiotikumok a baktériumok sejtfalában a peptidoglikán váz szintézisét gátolják

Az ide tartozó hatóanyagok közös jellemzője a β -laktám váz, amely az antibakteriális hatásért felelős. Ebbe a csoportba tartoznak a penicillinek, a cefalosporinok, a monobaktámok és a laktamáz inhibitorok. A β -laktám vázas antibiotikumok a baktériumok sejtfalában a peptidoglikán váz szintézisét gátolják, így okozva végül a baktériumok lízisét. Hatásmechanizmusukból kifolyólag csak szaporodó baktériumokra hatnak, mivel ekkor történik a sejtfalszintézis.

PENICILLINEK

Az alapvegyületet ALEXANDER FLEMING fedezte fel 1928-ban: észrevette, hogy a *Staphylococcus aureus* tenyészetét megfertőző penészgomba mellett üres, gátlási zóna maradt. Később HOWARD FLOREY és ERNST CHAIN bizonyították 1939-ben a penicillin-G *in vivo* antibakteriális hatását. 1945-ben mindhárman Nobel-díjat kaptak felfedezésükért. A penicillint 1942-ben használták először, 1943-tól elterjedten alkalmazták a II. világháborúban. Azóta is az egyik leggyakrabban használt antibiotikumcsoport, emiatt sajnos a penicillinekkal szembeni rezisztencia mára igen gyakori. A rezisztencia alapvetően három mechanizmuson keresztül valósul meg: az antibiotikum penetrációjának elmaradásával, elbontásával, ill. a kötőhely megváltozásával (11).

Ab ovo rezisztensek azok a baktériumok, amelyek ellenálló sejtfalán a hatóanyag nem képes átjutni, ilyenek pl. a mycobacteriumok és a legtöbb penicillin esetében a *P. aeruginosa*. *Ab ovo* rezisztensek továbbá a sejtfal nélküli kórokozók (mycoplasmák) és az intracelluláris kórokozók (pl. rickettsiák, chlamydiák).

A szerzett rezisztencia leggyakoribb oka, hogy a kórokozó β -laktamáz (penicillináz) enzimet termel, amely a hatás kialakításáért felelős β -laktám gyűrűt felhasítja, ezáltal inaktíválva az antibiotikumot. Már 1940-ben, amikor a penicillint még nem is használták a terápiában, *E. coli* baktériumból izoláltak egy penicillint károsító enzimet. E közlés tekinthető a penicillináz első leírásának (1). A Gram-negatív baktériumok penicillináz-termelését többnyire átvihető plazmid kódolja, ezt már az 1960-as években leírták (6). E szerzett rezisztencia rendkívül gyorsan terjedhet törzsön, fajon, nemzetségen belül, de akár nemzetségek között is. Egyes szaprofita, sőt, bélben élő szimbióta baktériumok is rendelkezhetnek laktamáz enzimet kódoló génszekvenciával, amelyet kórokozó csíráknak konjugáció során átadhatnak. Ma már több mint 400 β -laktamáz ismerünk és számuk egyre nő. Az 1972-ben felfedezett klavulánsav mérőföldkő volt a laktamázok elleni küzdelemben, mivel hatástalanítja a β -laktamáz enzimek túlnyomó többségét, áttörve így az *Enterobacteriaceae* család tagjainak penicillinrezisztenciáját is (11, 15).

A penicillinekkal szemben *ab ovo* ellenálló azok a baktériumok, amelyek sejtfalán a hatóanyag nem képes átjutni

A szerzett rezisztencia leggyakoribb oka, hogy a kórokozó β -laktamáz enzimet termel

A klavulánsav hatástalanítja a β -laktamáz enzimek túlnyomó többségét

Az *Enterobacteriaceae* család tagjai közt nagyon gyakori a laktamáztermelés, szintén gyakran termelnek laktamázokat a *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Staphylococcus* nemzetségek és a *P. aeruginosa* is. Ritkábban, de termelhetnek laktamázt a tápigényes Gram-negatív baktériumok és a borreliák. Nem termelnek penicillinázt viszont a *Streptococcus* nemzetségbe tartozó fajok, ill. a *Bacillus* és a *Clostridium* fajok is csak ritkán (4, 20, 32, 2. táblázat).

2. TÁBLÁZAT. Klinikai szempontból jelentős kórokozó baktériumok laktamáztermelése

TABLE 2. Lactamase-production of clinically important bacteria

Gram-pozitív	Laktamáz	Gram-negatív	Laktamáz
<i>Bacillus</i> spp. <i>Clostridium</i> spp.	NINCS / RITKA	Tápigényesek: <i>Pasteurella</i> spp. <i>Haemophilus</i> spp. <i>Actinobacillus</i> spp. <i>Mannheimia</i> spp.	RITKA
<i>Staphylococcus</i> spp.	IGEN GYAKORI	Enterobacteriaceae: <i>E. coli</i> <i>Salmonella</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp.	GYAKORI
<i>Streptococcus</i> spp.	NINCS	<i>P. aeruginosa</i>	IGEN GYAKORI
		<i>Borrelia</i> spp.	RITKA
		Anaerobok: <i>Bacteroides</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp.	GYAKORI

A rezisztencia harmadik formájában megváltozik az antibiotikum kötőhelyének szerkezete, ezek a különböző meticillin-rezisztens *Staphylococcus*-törzsek

A rezisztencia harmadik formája leggyakrabban a *S. aureus* törzsek és egyéb staphylococcusok néhány százalékában jelentkezik. A rezisztencia e formájának oka a „penicillin binding protein”-ek (PBP-k) képződéséért felelős gének mutációja, amelynek következtében megváltozik az antibiotikum kötőhelyének szerkezete, így ezek a baktériumok csak igen kis mennyiségben képesek megkötni a β -laktám antibiotikumokat. Ezek az ún. MRSA-törzsek (Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*), ill. MRSP-törzsek (Methicillin Resistant *Staphylococcus pseudintermedius*) egyre nagyobb jelentőséggel bírnak az állatgyógyászatban (14, 41). Léteznek MRSE (Methicillin Resistant *Staphylococcus epidermidis*) törzsek is, de leírtak már PBP-mutációt *Streptococcus pneumoniae* ill. enterococcusok esetében is (44). E kórokozók komoly gondot okoznak a humán- és állatgyógyászatban egyaránt, mivel számuk folyamatosan nő (2). Megjelenésükre számítani kell embertől fertőződött kutyák, macskák esetében is. Davis és mtsai tanulmánya alapján a klinikailag egészséges kutyák és macskák által hordozott multirezisztens staphylococcusok előfordulása csekély (7).

A penicillinek széles terápiás sávval rendelkező, biztonságos antibiotikumok, így mellékhatás a legtöbb állatfajban alig fordul elő. Az embereknél észlelt túlérzékenységi reakciók állatokban ritkábbak (17). A penicillinek közt gyakoriak a keresztreakciók, ezért tudottan penicillin-érzékeny állatnak semmilyen penicillin- és cefalosporin-származékot sem javasolt adni (12, 15). Talán a legsúlyosabb problémát a bélflóra-károsító hatás okozza, amely kutyában és macskában hasmenést, lóban, nyúlban és rágcsálókban azonban súlyos álhártyás colitist okoz, amely akár halálos kimenetelű is lehet. A dysbacteriosis oka, hogy a bélflóra felborulása miatt túlszaporodhatnak egyes rezisztens clostridiumok (főként *Clostridium difficile*) és toxintermelésükkel súlyos fibrines bélygyulladást idéznek elő (15).

A penicillineknek jelentős bélflóra-károsító hatása van

Antibakteriális spektrum alapján 4 csoportot különítünk el (3. táblázat):

1. Szűk spektrumú penicillinek
2. Penicillináz-stabil penicillinek
3. Szélesített spektrumú penicillinek
4. Pseudomonas-ellenes penicillinek

3. TÁBLÁZAT. A penicillinek csoportosítása

TABLE 3. Classification of penicillins

Csoport	Spektrum	Fontosabb hatóanyagok, készítmények
Szűk spektrumú penicillinek	Gram-pozitív Gram-negatív szűkebb: pl. tápigényes baktériumok, <i>Leptospira spp.</i> , <i>Borrelia spp.</i>	benzilpenicillin-Na, K benzilpenicillin-prokain benzilpenicillin-benzatin fenoximetil-penicillin penamecillin
Penicillináz-stabil penicillinek	Gram- pozitív	oxacillin kloxacillin meticillin
Szélesített spektumú penicillinek	Gram-pozitív Gram-negatív	amoxicillin ampicillin
Pseudomonas-ellenes penicillinek	Gram- pozitív Gram-negatív, <i>P. aeruginosa</i>	piperacillin

A szűk spektrumú penicillinek hatása főleg a Gram-pozitív baktériumokra korlátozódik

A **szűk spektrumú penicillinek** hatása főleg a Gram-pozitív baktériumokra korlátozódik, de hatnak a tápigényes és néhány egyéb Gram-negatív kórokozóra is. Mivel penicillináz enzimre érzékeny hatóanyagok, így az összes β -laktamáz termelő baktérium rezisztens e szerekre.

A benzilpenicillin származékai általában hidrolizálnak a gyomor savas közegében, így ezek *per os* nem alkalmazhatók. A benzilpenicillin-nátrium-, és -káliumsó vízoldható, így intravénásan, *im.* és *sc.* is beadható. A benzilpenicillin-prokain és benzilpenicillin-benzatin nem vízoldékonyak, így csak *im.* és *sc.* alkalmazhatók (28). Felszívódásukban nagy különbségek vannak. A nátrium- és káliumsók felszívódása gyors, a prokain-penicilliné lassabb, a benzatin-penicilliné a leglassabb. Mind a négy készítmény esetében a benzilpenicillin az aktív molekula, felszabadulásának és felszívódásának sebessége határozza meg farmakokinetikai tulajdonságait. Több állatgyógyászati injekciós készítményben található prokain-penicillin és benzatin-penicillin, a két szer kombinációja egy viszonylag gyorsan kialakuló és tartós hatást alakít ki. A benzilpenicillin-Na, K-t ezzel szemben 4–6 óránként szükséges ismételni (11).

A penicillinek a sejt közötti térben gyorsan megjelennek, de a speciális határfelületeken csak korlátozottan jutnak át. A heveny gyulladás azonban növeli a vér-tej, ill. a vér-agy gáton való átjutásukat. Májban csak kismértékben metabolizálódnak, a vizelettel főként aktív formában ürülnek (11).

Alkalmask *P. multocida* és streptococcusok okozta légúti fertőzések kezelésére, *Bordetella bronchiseptica* ellen azonban hatékonysága nem megfelelő. Streptococcusok – mint torok-, bőr-, fülgyulladás – esetén kimagasló hatékonyságúak. Használhatjuk clostridiumok okozta megbetegedésekben, pl. tetanusz kezelésére is. Sebfertőzések esetén, ha *Streptococcus* vagy *Peptostreptococcus spp.* fertőzésre van gyanú, szintén javasolhatóak. Sztreptomocinnal kombinálva leptospirosis kezelésére is alkalmasak (11). Alkalmazhatók Lyme-kór kezelésére is, de a tetraciklinek és a makrolidok elterjedése óta ezirányú alkalmazásuk ritkább (11).

A szűk spektrumú penicillinek alig toxikus vegyületek, de allergiás reakciók előfordulhatnak, általában csalánkiütés, ödéma formájában. Az állatokban ritkábban

A penicillinek a sejt közötti térben gyorsan megjelennek, de a speciális határfelületeken csak korlátozottan jutnak át

A penicillináz-stabil penicillinek alkalmazsak penicillinázt termelő staphylococcusok okozta fertőzések gyógykezelésére

Az ampicillin és az amoxicillin Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok ellen is hatékony

Gyakran kombinálják őket β -laktamáz gátlókkal

alakul ki túlérzékenységi reakció, mint emberekben (17). *Im.* és *sc.* alkalmazásnál a beadás helyén kialakuló lokális reakció, fájdalom jelentkezhetsz (28). A mellékhatások között még a korábban említett dysbacteriosis jöhet szóba, bár a szűk spektrumú penicillineknél a legkevésbé kifejezett ez a hatás.

A **penicillináz-stabil penicillinek** közé tartozó fontosabb hatóanyagok az oxacillin, kloxacillin, valamint a már nem forgalmazott meticillin. Ezek a vegyületek alkalmasak streptococcusok és penicillinázt termelő staphylococcusok okozta fertőzések gyógykezelésére (11). Az MRSA- és MRSP-törzsekre nem hatnak. A meticillin gyorsan hidrolizál a gyomorban, így *per os* nem alkalmazható. Az oxacillin és a kloxacillin elméletileg adható szájon át, de kutyákban a felszívódásuk bizonytalan (11). Megoszlásuk, metabolizmusuk a szűk spektrumú penicillinekéhez hasonló. Használatuk főleg bőrgyulladások esetén jön szóba, de bizonytalan felszívódásuk miatt állatorvosi alkalmazásuk nem terjedt el, helyette a cefalosporinok alkalmazhatók (28).

A **szélesített spektrumú penicillinek** közé tartozó főbb hatóanyagok az ampicillin és az amoxicillin. Ezek az antibiotikumok Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok ellen is hatékonyak. A laktamáztermelő baktériumok terjedése miatt gyakran kombinálják ezeket a hatóanyagokat béta-laktamáz gátlókkal, az ampicillint általában szulbaktámmal, az amoxicillint klavulánsavval. Állatorvosi vonalon az amoxicillin-klavulánsav kombináció terjedt el napi kétszeri 12,5-20 mg/ttkg adagban, mivel kisállatokban az ampicillin felszívódása rossz, kevesebb, mint 50% (28). Az amoxicillin felszívódása viszont egyformán jó kutyában és macskában is, amelyet az etetés időpontja alig befolyásol (15). Ezzel szemben az ampicillin felszívódását az eleséggel való együtt adás még tovább rontja. Az amoxicillin és klavulánsav kombinációjában előnyös, hogy a két hatóanyag farmakokinetikája nagyon hasonló, és ez tovább növeli együttes hatékonyságukat. A klavulánsav felszívódása az amoxicillinéhez hasonló mértékű, általában kissé jobb is annál (5, 39). Mellékhatásként kutyában és macskában jelentkezhetsz hányinger, hányás vagy hasmenés, amely feltehetően a klavulánsav közvetlen bélfaligató hatása miatt alakul ki, ezért az amoxicillin-klavulánsav dózisát *per os* csak indokolt esetekben emeljük (pl. bőrgyulladásnál). Felszívódás után terápiás koncentrációt érnek el a bőrben, a hörgőváladékban, a nyirokcsomókban, és kiválasztódnak a bélnedvvel is. A májban alig metabolizálódnak, a vizelettel ürülnek főként aktív formában. Az amoxicillin kb. 80%-a kerül aktív formában a vizeletbe, ezzel akkora koncentrációt érve el, hogy az egyébként kevésbé érzékeny baktériumok (*E. coli*, klebsiellák, proteusok) esetében is biztos baktericid hatás jelentkezik.

Az ampicillin és az amoxicillin kombinációs készítményeiben sóformájuk jelentősen befolyásolja farmakokinetikai tulajdonságait. Nátriumsója vízben jól oldódik, felszívódásuk parenterális adás esetén gyors. *iv.* is adhatók súlyos fertőzésekben. Az amoxicillin/ampicillin-trihidrát ezzel szemben nem vízoldékony, *iv.* nem alkalmazható. Lassabb a felszívódása, így 12 óránként elég adagolni a tablettás formát, injekcióban forgalomban vannak depó hatású készítmények, melyeket 24-48 óránként elegendő ismételni. Az amoxicillin *per os* átlagos adagja 15-25 mg/kg naponta kétszer vagy háromszor. Gram-negatív fertőzések, ill. húgyúti fertőzések esetén javasolt a napi háromszori alkalmazás. Az amoxicillin-klavulánsavnál hasonló megfontolások figyelembe vételével adagja 12,5-25 mg/kg.

Alkalmazásukkor mindig törekedni kell a szűkebb spektrumú szer (klavulánsav nélküli forma) használatára. *Pl.* laktamáztermelő *E. coli* okozta húgyúti fertőzéseknel is szóba jöhet az amoxicillin önmagában, mivel olyan nagy koncentrációban jelenik meg a hatóanyag a vizeletben, hogy ezt az *in vitro* rezisztens baktériumot is képes elpusztítani (15). Klavulánsavval kombinálva hatékonysága tovább nő. Bőr- és légzőrendszerüléseknél, szemhéjgyulladásnál általában laktamáztermelő staphylococcusok a kórokozók, így a klavulánsavval

kombinált forma használata javasolt. Tőgygyulladásnál szintén laktamáztermelő baktériumok (*E. coli*, staphylococcusok) a kórokozók, ebben az esetben is a kombinációs készítmény ajánlott. Légúti megbetegedéseknél viszont általában elegendő az amoxicillin önmagában, de megjegyzendő, hogy a kedvezőtlen farmakokinetika miatt erre a célra a tetraciklinek, makrolidok, fluorokinolonok alkalmazása jobb választás (17). A Lyme-kór kezelése során is alkalmazható amoxicillin, bár a doxiciklin vagy az azitromicin az elsődleges választás. Szájüregi fertőzések, harapott sebek, hepaticus encephalopathia kezelésére szintén javasolható az amoxicillin-klavulánsav kombináció (15). Ortopédiai fertőzéseknél az amoxicillin 30 mg/kg adagban napi 3-szor javasolható, de a széles körben elterjedt *Staphylococcus*-rezisztencia miatt az amoxicillin-klavulánsav nagy adagja élvez előnyt.

A széles spektrumú penicillinek alig toxikus vegyületek. A szűk spektrumú penicillinekhez hasonló arányban fordul elő allergia, a dysbacteriosis azonban jóval gyakoribb mellékhatás az előző csoporthoz képest. A klavulánsavnak lehet a béltre gyakorolt motilitásnövelő mellékhatása, beadás után nem sokkal jelentkező hányást okozhat. Ritka mellékhatásként gyógyszerkiütés, bőrelhalás jelentkezhet. Nagy adagban, 50 mg/kg fölötti iv. alkalmazva szedációt okoz.

A negyedik csoport a **Pseudomonas-ellenes penicillinek**. Ezek közül kiséletgyógyászatban a piperacillinnek van klinikai jelentősége. Gram-negatív baktériumokra kifejezettebben hat, mint az amoxicillin, továbbá ez az egyetlen penicillin-származék, ami hatékony *P. aeruginosa* ellen. A *P. aeruginosa* laktamáztermelő képessége miatt a piperacillin + tazobaktám kombinációt alkalmazzák leggyakrabban. iv. vagy im. alkalmazásakor adagja 30-50 mg/kg naponta kétszer. *P. aeruginosa* okozta tüdőgyulladás fontos gyógyszere, de használható anaerobok okozta súlyos fertőzésekben, pl. hashártyagyulladás vagy osteomyelitis esetén. *Pseudomonas*-tüdőgyulladás esetén tobramicinnel vagy amikacinnal kombinálva érhető el még jobb eredmény (8, 11). Mivel a *P. aeruginosa* elleni antibiotikumok a humán gyógyászat fontos gyógyszerei, állatorvosi használatuk csak különösen indokolt esetben javasolt. Emiatt, bár számos baktérium ellen hatékonyak, alkalmazásuk leginkább csak életet veszélyeztető kórképekben ajánlott.

CEFALOSPORINOK

A β -laktám vázas antibiotikumok másik csoportja a cefalosporinok, az egyik legtöbb hatóanyagot tartalmazó antibiotikum-csoport. Első tagját, a cefalosporin C-t 1945-ben izolálták először, mára viszont csaknem száz különböző hatóanyagot sorolnak ide. Jelentős áruk miatt az állatgyógyászatban széleskörűen nem terjedtek el, de pl. bőrgyógyászat területén rutinszerűen alkalmaznak cefalosporinokat.

A jelenleg használt cefalosporinok félszintetikus, β -laktám vázas antibiotikumok. Fontos előnyük a penicillinekkel szemben, hogy a staphylococcusok által termelt penicillinázokkal szemben rendkívül ellenállóak, így a *S. aureus*, *S. pseudintermedius* és egyéb, koaguláz-negatív staphylococcusok okozta kórképek kezelésének kiemelkedően fontos gyógyszerei.

A penicillinekhez hasonlóan ezek a vegyületek is a baktériumok sejtfal-szintézisét gátolják. A cefalosporinokkal szembeni rezisztencia is a penicillinekhez hasonló három mechanizmusokon keresztül valósul meg: *ab ovo* rezisztensek a mycobacteriumok, a rickettsiák, chlamydiák, mycoplasmák. A β -laktamáz enzimek egy része képes a cefalosporinok laktamvázát is felnyitni, és a PBP-mutáció révén kialakuló MRSA- és MRSE-törzsek ellen a cefalosporinok is – szinte kivétel nélkül – hatástalanok. A cefalosporinokat antibakteriális spektrumuk, laktamáz-stabilitásuk alapján 5 generációba soroljuk. A humán gyógyászat számára kifejlesztett, meticillin-rezisztens törzsek ellen is hatékony 5. generációs cefalosporinokat az állatgyógyászatban nem alkalmazzuk (4. táblázat).

A *Pseudomonas*-ellenes penicillinek közül kisállatgyógyászatban a piperacillinnek van klinikai jelentősége

A cefalosporinok a staphylococcusok által termelt penicillinázokkal szemben rendkívül ellenállóak

4. TÁBLÁZAT. A cefalosporinok csoportosítása

TABLE 4. Classification of cephalosporins

	<i>per os</i>	<i>parenteralis</i>
1. generáció	cefalexin cefadroxil	cefazolin
2. generáció	cefuroxim-axetil	cefuroxim
3. generáció	-	ceftazidim cefovecin cefotaxim ceftriaxon
4. generáció	-	cefquinom

Az első generációs cefalosporinok antibakteriális spektruma viszonylag szűk, mellékhatásaik ritkák, szervezetben való megoszlásuk korlátozott

Az első generáció tagjai a leggyakrabban használt cefalosporinok állatgyógyászat területén. A kisállatgyógyászat területén három hatóanyag van klinikai jelentősége, ezek a cefalexin, cefazolin és a cefadroxil. Antibakteriális spektrumuk viszonylag szűk, mellékhatásaik ritkák, szervezetben való megoszlásuk korlátozott. Kifejezetten ellenállóak a penicillinázokkal szemben, de érzékenyek a Gram-negatívok által termelt β -laktamázokra, így kiemelkedő hatékonyságúak a Gram-pozitív kórokozók ellen, Gram-negatív baktériumok elleni hatékonyságuk azonban elmarad a további generációktól. A szájon át adható hatóanyagok felszívódása állatfajonként változó mértékű, amelyet az etetés ideje nem befolyásol. A leggyakrabban használt cefalexin esetében a biológiai hasznosulás kutyában és macskában kb. 75% (34). A cefalexin és a cefadroxil jól alkalmazható staphylococcusok okozta pyoderma gyógykezelésére (23). Mivel mellékhatásuk ritka és nem súlyos, továbbá a rezisztencia nem gyakori és lassan alakul ki, így a bőrgyulladásoknál javasolt 4–6 hetes kezelésre is alkalmasak (34). Harapott sebek kezelésére azonban kevésbé alkalmasak (13), ilyenkor az amoxicillin-klavulánsav jobb választás, az anaerobok elleni kifejezettebb hatékonysága miatt. A cefadroxil kifejezetten hatékonynak bizonyult a különböző csontműtétek komplikációinak visszaszorításában (27). A cefazolin jól használható lágysebészeti beavatkozások előtti műtéti profilaxisra, amikor staphylococcusok vagy streptococcusok jelenlétére számíthatunk, ekkor 20–30 mg/ttkg adagban 30 perccel műtét előtt iv. alkalmazzuk, majd kétóránként ismételjük hosszú műtét esetén (31). Csontműtétek esetében a cefazolin 8 mg/ttkg óránkénti vagy 22 mg/ttkg kétóránkénti adagja javasolt (22). Cefazolint használhatunk helyileg és subconjunctivalisan szemészeti esetekben; kifejezetten hatékony az ún. komplikált szaruhártyafekélyek esetén, amikor Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok vegyesen vannak jelen. Szinergista hatást mutat aminoglikozid és fluorokinolon tartalmú szemcseppekkel (33).

A 2., 3., és 4. generációs hatóanyagok antibakteriális spektruma szélesebb, β -laktamáz-stabilitásuk, a Gram-negatív baktériumok sejtfalán való átjutási képességük jobb, de a Gram-pozitívok elleni hatásuk kevésbé kifejezett. Ezért bizonyos 3. és 4. generációs cefalosporinok hatékonyak *P. aeruginosa* ellen is, de staphylococcusok és streptococcusok okozta megbetegedések terápiájára inkább első vagy második generációs hatóanyag alkalmazása javasolt.

A második generáció képviselőinek antibakteriális spektruma hasonló az amoxicillin-klavulánsav kombinációhoz, de anaerobok ellen kevésbé hatékonyak, enterococcusok ellen nem hatnak. Ez utóbbinak fontos szerepe lehet komplikált húgyúti fertőzésekben. Előnyük, hogy a bélflórát kevésbé károsítják. Farmakokinetikájuk jobb, ezért pl. középfülgyulladás esetén is jól használhatóak. A cefaklór és a cefuroxim-axetil kivételével szájon át adva nem szívódnak fel, a speciális határfelületeken korlátozottan jutnak át. A vizelettel aktív formában ürülnek, ezért veseelégtelenségben az ürülési idő meghosszabbodhat, ekkor az adagot csökkenteni kell. Általános adagjuk

A második generáció képviselőinek antibakteriális spektruma hasonló az amoxicillin-klavulánsav kombinációhoz, de anaerobok ellen kevésbé hatékonyak

A harmadik generációs hatóanyagoknak széles az antibakteriális spektruma, β -laktamáz enzimekkel szemben kimagasló az ellenálló-képességük

A cefovecin felezési ideje hosszú, hatása két hétig tart

A negyedik generációs cefalosporinok spektruma széles, Gram-pozitív baktériumok ellen az előzőeknél hatékonyabbak

10-20 mg/kg, szájon át vagy parenteralisan naponta kétszer. Kisállatok gyógykezelésére ebből a csoportból a cefuroximot használjuk. A cefuroxim-axetil a cefuroxim előalakja, amely a bélfalban, ill. a májban alakul át aktív cefuroximá, kiváló biológiai hasznosulást eredményezve.

A harmadik generációs hatóanyagok közül állatorvosi vonalon a ceftazidim, ceftiofur, cefoperazon és főként a cefovecin terjedt el. Széles az antibakteriális spektrumuk, β -laktamáz enzimekkel szemben kimagasló az ellenálló-képességük, így kiemelkedően hatékonyak az *Enterobacteriaceae* család tagjaival, ill. egyéb Gram-negatív baktériumokkal szemben (főleg intravénásan alkalmazva), de Gram-pozitív kórokozók elleni hatékonyságuk kevésbé kifejezett (17, 26, 42). A cefixim és a cefpodoxim-proxetil kivételével a harmadik generációs hatóanyagok szájon át nem szívódnak fel. A cefoperazon *intramuscularis* beadása esetén a biológiai hasznosulás 40%, így intravénás beadása javasolt. A ceftazidim kutyában és macskában is jól felszívódik im. és sc. beadás esetén is (3, 25). A ceftiofur fel-szívódás szempontjából három formáját különböztetjük el. A ceftiofur-Na és a ceftiofur-HCl gyorsan felszívódik, míg az ún. kristályos szabad sav forma lassan adja le a hatóanyagot, így kb. 150 óras hatékony gyógyszer-szintet biztosít bizonyos légúti kórokozók ellen. Megoszlásuk a szervezetben gyors és teljes. A placentán kivétel nélkül mind átjutnak, magzatkárosító hatást azonban nem figyeltek meg. A ceftriaxon és a cefotaxim átjut a vér-agy gáton is, terápiás koncentrációt érve el a liquorban. A hatóanyagok többsége vizelettel aktív formában ürül, így alkalmasak húgyúti fertőzések kezelésére. A cefoperazon és a ceftriaxon a májban is metabolizálódik, az epével és a vizelettel is ürül, így veseelégtelenség esetén sem kell az adagot csökkenteni. A cefovecin felezési ideje hosszú, kutyában 133 óra, macskában 166 óra (36, 37) a hatóanyag általában 14 napig képes terápiás koncentrációt elérni a transsudatumban, plazmában és a vizeletben. A cefovecin kedvező farmakokinetikai tulajdonságai miatt a bakteriális bőrgyulladások hatékony és kedvelt gyógyszere. Két hétig tartó hatása miatt a megkívánt 3-4 hetes *S. pseudintermedius* ellenes terápia két sc. injekcióval megvalósítható. Meg kell említenünk azonban, hogy a staphylococcusok fakultatív intracelluláris kórokozók, a cefalosporinok sejtbe való bejutása és kumulációja azonban igen kismértékű. A cefovecin hatékony továbbá a *Pasteurella*, *Prevotella*, *Porphyromonas* és a *Bacteroides* nemzetségek ellen is, ezért kutyában és macskában alkalmas az íny- és fogmedergyulladások kezelésére (35), *B. bronchiseptica* ellen azonban hatékonysága nem kielégítő (19). A cefoperazon, cefovecin és ceftiofur kivételével a harmadik generációs cefalosporinokat jelentős áruk és a rezisztencia terjedése miatt állatorvosi vonalon ritkán használják, de más hatóanyagra nem reagáló esetekben, mint pl. multirezisztens hólyaggyulladás, pyelonephritis esetén, életveszélyes állapotokban, különösen Gram-negatív baktériumok által okozott septikaemiában használatuk indokolt lehet. Azokban az esetekben, mikor a szepszist okozó baktériumok között *P. aeruginosa* is szerepel, a ceftazidimet (25) javasolt választani 30 mg/ttkg 4 óránként iv./sc. vagy 25 mg/ttkg im. napi kétszeri/háromszori adagolással. A hatékonyság növelésének érdekében célszerű aminoglikozidokkal (gentamicin, tobramicin, amikacin) kombinálni. A ceftriaxonnak kiváló a penetrációja a csontszövetbe, így nyílt törések, osteomyelitis ill. discospondylitis esetén is jól használható 30-50 mg/ttkg adagban, napi egyszer vagy kétszer. Igen hatékony szer továbbá a Lyme-kór kezelésére is, különösen idegrendszeri tünetek megjelenésekor (9, 16, 21). A ceftriaxon mellett a cefotaxim is az elsődlegesen választandó hatóanyagok közé tartozik agyhártyagyulladás esetén. Adagja 30-50 mg/ttkg iv. vagy im. naponta kétszer.

A negyedik generációs cefalosporinoknak az előző csoporthoz hasonló a spektruma, de Gram-pozitív baktériumok ellen az előzőeknél hatékonyabbak. Állatorvosi jelentősége a cefquinomnak van. Szájon át való rossz felszívódása miatt parenteralisan kell alkalmazni. Kutyában a felezési ideje kevesebb, mint 1 óra, de elhúzódó felszívódása miatt napi egyszeri alkalmazás elegendő. Főleg

nagyállatok kezelésére használják, a hatóanyag kritikus fontosságú mivolta, valamint ára miatt a kisállatgyógyászat területén nem terjedt el (28, 5. táblázat).

5. TÁBLÁZAT. A kisállatgyógyászatban alkalmazott, fontosabb cefalosporinok adagolása

TABLE 5. Dosages of the most important cephalosporins in the small animal medicine

Hatóanyag	Adag	Beadási gyakoriság
cefalexin	20–25 mg/ttkg po., im., sc.	12 óra
cefadroxil	22–30 mg/ttkg po., im., sc.	12 óra
cefazolin	20–25 mg/ttkg iv., im.	8 óra
cefuroxim	10–15 mg/ttkg po., iv., im.	12 óra
ceftazidin	25–50 mg/ttkg iv., im.	8–12 óra
cefovecin	8 mg/ttkg sc.	14 nap
cefotaxim	kutya: 50 mg/ttkg iv., im., sc.	12 óra
	macska: 20–80 mg/ttkg iv., im.	6 óra
cefquinom	Kisállatokra nincs elfogadott adagolás	

A cefalosporinok a legbiztonságosabb antibiotikumok közé tartoznak, mellékhatásaik ritkák és nem súlyosak

A cefalosporinok kiváló szelektív toxicitásuknak köszönhetően a legbiztonságosabb antibiotikumok közé tartoznak, mellékhatásaik ritkák és nem súlyosak. Leggyakrabban a beadás helyén kialakuló helyi reakcióval kell számolni, amely enyhébb esetben a beadást követő lassan múló fájdalom, esetlegesen sántítás formájában jelentkezik (16). Iv. beadáskor okozhat vénagyulladás, im. beadás esetén izomelhalást, steril tályogot (16). Szájon át beadva előfordulhat a hatóanyag izgató hatása miatt hányás, ill. hasmenés, amely az eleséggel együtt való beadással kiküszöbölhető. A penicillinekhez hasonlóan jelentős lehet a bélflóra-károsító hatás, amely inkább növényevő állatokban kifejezett. A penicillinekkel való kereszallergiának főleg humán vonalon van jelentősége, amely 5–8% közötti gyakorisággal fordul elő (12), háziállatainkban azonban ritkább. A hyperergiás reakció nem dóziszfüggő, enyhébb esetben lázzal, eosinophiliával és csalánkiütéssel jár, súlyos esetben azonban anaphylaxiás sokk is jelentkezhet. Az újabb hatóanyagok esetén előfordulhat véralvadási zavar, amelynek hátterében thrombocytopenia és thrombopathia áll. A cefalexin glükóz megjelenését okozhatja a vizeletben, ezt vizeletvizsgálat során figyelembe kell venni (29). Egyes cefalosporinok nagy adagban vesekárosodást okozhatnak, főleg beszűkült veseműködésű állatokban, vagy más nephrotoxikus gyógyszerekkel (pl. aminoglikozidokkal) együtt alkalmazva. A két hatóanyagcsoport egymást potenciózó hatásának kihasználásakor ezt figyelembe kell venni (16).

EGYÉB, BÉTA-LAKTÁM ANTIBIOTIKUMOK

A monobaktámok és karbapenemek használata kizárólag életveszélyes állapotokban javasolt széles antibakteriális spektrumuk miatt

A β -laktám antibiotikumok további csoportjai a monobaktámok és a karbapenemek. Ezeket "páncélszekerény-antibiotikumoknak" is szokás nevezni, mivel kizárólag életveszélyes állapotokban javasolt a használatuk a széles antibakteriális spektrumuk és az ellenük kialakuló ritka rezisztencia miatt. A monobaktámokhoz tartozik az aztreonam és a tigemonam. Gram-negatív kórokozók, *P. aeruginosa* ellen kimagasló hatékonyságúak. Csak akkor használhatóak, ha a 3. generációs cefalosporinokra rezisztens a kórokozó. A karbapenemek közé tartoznak a ma ismert legszélesebb spektrumú antibiotikumok, az imipenem (5–10 mg/ttkg naponta kétszer iv.) és a meropenem (10–50 mg/ttkg naponta kétszer iv.), valamint számos újabb vegyület, amelyek még kísérleti stádiumban vannak. Ezek az MRSP-, MRSA-törzsek, valamint a β -laktámokra *ab ovo* rezisztens kórokozók kivételével gyakorlatilag minden kórokozó ellen hatékonyak.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A dolgozat megvalósításához az NKFI PD-121346 számú pályázati forrás volt segítségünkre.

IRODALOM

1. ABRAHAM, E. P. – CHAIN, E.: An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature*, 1940. 146. 837.
2. AGOSTINO, J. W. – FERGUSON, J. K. et al.: The increasing importance of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Med. J. Aust.*, 2017. 207. 388–393.
3. ALBARELLOS, G. A. – AMBROS, L. A. – LANDONI, M. F.: Pharmacokinetics of ceftazidime after intravenous and intramuscular administration to domestic cats. *Vet. J.*, 2008. 178. 238–243.
4. BOOTHE D. M.: *Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2nd ed. Elsevier Saunders. US. 2001.
5. CARCELES, C. M. – ESCUDERO, E. et al.: Pharmacokinetics of amoxicillin (clavulanic acid combination) after intravenous and oral administration in goats. *Vet. Quart.*, 1995. 17. 134–138.
6. DATTA, N. – KONTOMICALOU, P.: Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in Enterobacteriaceae. *Nature*, 1965. 208. 239–244.
7. DAVIS, F. M. – IVERSON, S. A. et al.: Household transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and other staphylococci. *The Lancet*, 2012. 12. 703–716.
8. DJORDJEVIC, Z. M. – FOLIC, M. M. – JANKOVIC, S. M.: Distribution and antibiotic susceptibility of pathogens isolated from adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in intensive care unit. *J. Infect. Public Health*, 2017. 10. 740–744.
9. FINGERLE, V. – WILSKÉ, B.: Stage-oriented treatment of Lyme borreliosis. *MMW Fortschr Med.*, 2006. 148. 39–41.
10. GÁLFI P. – CSIKÓ Gy. – JERZSELE Á.: *Állatorvosi gyógyszerteran I.* Budapest, Biró Family Nyomda és Könyvkiadó, 2015.
11. GÁLFI P. – CSIKÓ Gy. – JERZSELE Á.: *Állatorvosi gyógyszerteran III.* Budapest, Biró Family Nyomda és Könyvkiadó, 2015.
12. GIGUERE, S. – PRESCOTT, J. F. et al.: *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*, 4th ed. Blackwell publishing. Ames, 2006.
13. GOLDSTEIN, E. C. – CITRON, D. M. – RICHWALD, G. A.: Lack of in vitro efficacy of oral forms of certain cephalosporins, erythromycin and oxacillin against *Pasteurella multocida*. *Antimicrob. Agents Ch.*, 1988. 32. 213–215.
14. HEMAN-ACKAH, S. M.: Comparison of Tetracycline Action on *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* by Microbial Kinetics. *Antimicrob. Agents Ch.*, 1976. 10. 223–228.
15. JERZSELE Á. – SEMJÉN G.: Az amoxicillin-klavulánsav antibiotikum-kombináció használata az állatgyógyászatban. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2006. 128. 419–426.
16. JERZSELE Á. – SEMJÉN G.: A cefalosporinok állatgyógyászati alkalmazása. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2009. 131. 692–704.
17. JONES, R. N. – SADER, H. S. et al.: Comparisons of parenteral broad spectrum cephalosporins tested against isolates from pediatric patients: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998–2004). *Diagn. Micr. Infect. Dis.*, 2007. 57. 109–116.
18. KAHN, C. M. – LINE, S.: *The Merck Veterinary Manual* 11th ed., Merck and co. Inc. Kenilworth, NJ, USA, 2016.
19. LITSTER A. L. – WU C. C. – CONSTABLE P. D.: Comparison of the efficacy of amoxicillin-clavulanic acid, cefovecin, and doxycycline in the treatment of upper respiratory tract disease in cats housed in an animal shelter. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2012. 241. 218–26.
20. LIVERMORE, D. M.: β -Lactamases in Laboratory and Clinical Resistance. *Clinical Microbiology Reviews.*, 1995. 557–584.
21. LUFT, B. – MARIUZ, P.: Use of third-generation cephalosporins. *Spirochetes. Hosp Pract (Off Ed).*, 1991. 26. 34–39.
22. MARCELLIN-LITTLE, D. J. – PAPICH, M. G. et al.: Pharmacokinetic model of cefazolin distribution during total hip arthroplasty in dogs. *Am J. Vet. Res.*, 1996 57. 720–723.
23. MASON, I. S. – KIETZMANN, M.: Cephalosporins – pharmacological basis of cilical use in veterinary dermatology. *Vet. Dermatol.*, 1999.10. 187–192.
24. MEYER, A. P. – BRIL-BAZUIN, C. et al.: Uptake of Azithromycin by Human Monocytes and Enhanced Intracellular Antibacterial Activity against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Ch.*, 1993. 2318–2322.
25. MOORE, W. K. – TREPANIER, L. A. et al.: Pharmacokinetics of ceftazidime in dogs following subcutaneous administration and continuous infusion and the association with in vitro susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*. *Am. J. Vet. Res.*, 2000. 61. 1204–1208.
26. NEU, H. C.: Do we need the third-generation cephalosporins? *J. Antimicrob. Ch.*, 1984. 14. 1–12.
27. NUNGU, K. S. – OLERUD, C. et al.: Prophylaxis with oral cefadroxil versus intravenous cefuroxime in trochanteric fracture surgery. *Arch. Orthop. Traum. Su.*, 1995. 114. 303–307.
28. PAPICH, M. G.: *Saunders handbook of veterinary drugs, Small and Large Animal*, Elsevier Saunders, 2010.
29. REES, C. A. – BOOTHE, D. M.: Evaluation of the effect of cephalexin and enrofloxacin on clinical laboratory measurements of urine glucose in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2004. 224. 1455–1458.
30. ROLLIN, G. – TAN, X. et al.: Intracellular Survival of *Staphylococcus aureus* in Endothelial Cells: A Matter of Growth or Persistence. *Front Microbiol.*, 2017. 8. 1354.
31. ROSIN, E. – UPHOFF, T. S. et al.: Cefazolin antibacterial activity and concentrations in serum and the surgical wound in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 1993. 54. 1317–1321.
32. ROTSCHAFFER, J. C. – OSTERGAARD, B. E.: Combination beta-lactam and beta-lactamase-inhibitor products: antimicrobial activity and efficiency of enzyme inhibition. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 1995. 52. 15–22.
33. SCHWARZ, S. – ENNE, V. I. – VAN DUJIKEREN, E.: 40 years of veterinary papers in JAC – what have we learnt? *J. Antimicrob. Chemother.*, 2016. 71. 2681–2690.
34. SHARMA, N. – ARORA, T. et al.: Gatifloxacin 0,3% Versus Fortified Tobramycin-cefazolin in Treating Nonperforated bacterial corneal ulcers. randomized, controlled trial. *Cornea*, 2016. 35. 56–61.

35. SILLEY, P. – RUDD, A. P. et al.: Pharmacokinetics of cephalexin in dogs and cats after oral, subcutaneous and intramuscular administration. *Vet. Rec.*, 1988. 122. 15–17.
36. STEGEMANN, M. R. – PASSMORE, C. A. et al.: Antimicrobial activity and spectrum of cefovecin, a new extended spectrum cephalosporin, against pathogens collected from dogs and cats in Europe and North America. *Antimicrob. Agents Ch.*, 2006. 50. 1186–2292.
37. STEGEMANN, M. R. – SHERINGTON, J. et al.: Pharmacokinetics of cefovecin in cats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 2006. 29. 513–524.
38. STEGEMANN, M. R. – SHERINGTON, J. – BLANCHFLOWER, S.: Pharmacokinetics of cefovecin in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 2006. 29. 501–511.
39. TABUCHI, F. – MATSUMOTO, Y. et al.: Synergistic effects of vancomycin and β -lactams against vancomycin highly resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Antibiot.*, 2017. 70. 771–774
40. VREE, T. B. – DAMMERS, E. – VAN DUUREN, E.: Variable absorbance of clavulanic acid after an oral dose of 25 mg/kg of Clavubactin and Synulox in healthy dogs. *J. Vet. Pharm. Therap.*, 2003. 26. 165–171.
41. WEI, C. F. – CHANG, S. K. et al.: Synergism between two amphenicol of antibiotics, florfenicol and thiamphenicol, against *Staphylococcus aureus*. *Vet. Rec.*, 2016. 26. 178–319.
42. WIELER, L. H. – EWERS, C. et al.: Methicillin-resistant staphylococci (MRS) and extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)-producing Enterobacteriaceae in companion animals: nosocomial infections as one reason for the rising prevalence of these potential zoonotic pathogens in clinical samples. *Int. J. Med. Microbiol.*, 2011. 301. 635–641.
43. YANCEY, R. J. – KINNEY, M. L. et al.: Ceftiofur sodium, a broad spectrum cephalosporin: evaluation in vitro and vivo in mice. *J. Vet. Res.*, 1987. 48. 1050–1053.
44. ZHOU, X. – LIU, J. et al.: Molecular characteristics of penicillin-binding protein 2b, 2x and 1a sequences in *Streptococcus pneumoniae* isolates causing invasive diseases among children in Northeast China. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2016. 35. 633–645.

Közlésre érk.: 2017. dec. 20.

Animal models of human atherosclerosis

Literature Review

A. Bersényi*
K. Fodor
G. Korsós
S. Gy. Fekete*Állatorvostudományi Egyetem
Állattenyésztési, Takarmányozástani és
Laborállat-tudományi Tanszék,
Laborállat-tudományi és
Állatvédelmi Osztály
H-1078 Budapest, István u. 2.*

*e-mail: Bersenyi.Andras@univet.hu

Az emberi érlelmeszesedés (atherosclerosis) állati modelljei Irodalmi összefoglaló

Bersényi András*, Fodor Kinga, Korsós Gabriella, Fekete Sándor György**ÖSSZEFOGLALÁS**

Az érlelmeszesedés vezető szerepet játszik a különféle szív- és érrendszeri megbetegedések között. A szerzők bemutatják az emberi érlelmeszesedés állati modelljeit, azok előnyeit, ill. hátrányait. A rágcsáló- és nyúlmodelleket széles körben alkalmazzák, annak ellenére, hogy ezekben az állatfajokban nehezen, csak nagy zsír-és koleszterintartalmú takarmány etetésére, ill. genetikai beavatkozásokra alakul ki a megbetegedés. A nagyállatmodellek (elsősorban a sertés) előnyösebbek, ugyanis jobban tükrözik az emberekben megfigyelt elváltozásokat, és bennük spontán is kifejlődhet a kórkép. Jelenleg a sertés tűnik a legmegfelelőbbnek az érlelmeszesedés folyamatának tanulmányozására.

SUMMARY

Atherosclerosis is the leading underlying cause of different human cardiovascular diseases, including coronary syndromes, stroke and peripheral artery disease. The authors introduced the animal models for the study of human atherosclerosis. Both their advantageous and disadvantageous features have been described. Rodent and rabbit models, despite the obvious species-related differences, have been extensively used in atherosclerosis research. Most of small-animal models are particularly resistant to the development of hypercholesterolemia and atherosclerosis unless they are given a high-fat, high cholesterol diet or undergo genetic manipulation. Moreover, their plasma lipid profile is markedly different from that of humans as most of the cholesterol is transported in HDL and they do not have cholesterol-ester transport protein (CETP). In the commonly used mice and rat strains (C57BL/6, BALB/c and Sprague-Dawley, Wistar) the development of diet-induced atherosclerosis can be observed. The atherosclerotic lesions, however, are mainly detected in the arterial root and consist of macrophage foam cells and cholesterol crystals with little amount of smooth cells, resembling an early fatty-streak stage. Unlike other rodents, hamster and guinea pig carry most of their plasma cholesterol in the form of LDL and they also have CETP, making them a suitable model to study lipoprotein metabolism and atherosclerosis. Large-animal models such as pigs have the advantage of being more comparable to humans, particularly because of their susceptibility to develop spontaneously atherosclerosis. Older pigs (over 6 month) should be used to obtain atherosclerotic models of higher human resemblance, but their management is expensive. To date, considering all models, the porcine model is one of the most useful ones related to blood and atherosclerotic vessel mechanisms.

LABORÁLLAT

A fejlett országokban az érlelmeszesedés az alapja az emberi halálozási arány fő okát adó szív- és érrendszeri betegségeknek. Míg a XX. század elején a szív- és érrendszeri betegségek az összes halálozás kevesebb, mint 10%-át adták, addig napjainkban az iparilag fejlett országokban arányuk eléri az 50%-ot. Magyarországon a halálozások több mint a felének (54%) a hátterében szív- és érrendszeri megbetegedések állnak. A magyar nők fiatalabb korukban nagyobb valószínűséggel hunynak el szív- és érrendszeri megbetegedésben, mint a férfiak. Európai Unió viszonylatban viszont a férfiak háromszor gyakrabban halnak meg szív- és érrendszeri betegségekben, mint a nők (5, 30). Ennek tükrében nem meglepő, hogy napjainkban egyre intenzívebb tudományos munka folyik a betegség még pontosabb megismerése, megelőzése és gyógykezelése érdekében. Ezeket a kísérleteket számos modellállat segíti (9, 14, 20). Összeállítá-sunkban az egyes állati modellek előnyeit, ill. hátrányait igyekszünk bemutatni.

A fejlett országokban az érlelmeszesedés az alapja az emberi halálozási arány fő okát adó szív- és érrendszeri betegségeknek

KICSI VAGY NAGY: FONTOS-E A MÉRET?

Rágcsálóokban nem alakul ki könnyen érlelmeszesedés

A rágcsálókat és a nyulakat széles körben használják az érlelmeszesedés kutatásában. Ennek okai a kis költségek, a könnyű elérhetőség, az enyhébb etikai vonatkozások (vö. főemlősök). Előnyös továbbá a kis méretük, amely lehetővé teszi, hogy a megfelelő statisztikai próba elvégzéséhez kellő számú egyedet lehessen kísérletbe bevonni. A kisállatmodellek előnye még a jól ismert genetikai hátterük, a megfelelő transzgenikus állatok megléte. Meg kell jegyezni azonban, hogy a rágcsálóokban nem alakul ki könnyen érlelmeszesedés, hacsak nincsenek kitéve zsíros és koleszterinben gazdag takarmányozásnak, ill. különféle genetikai beavatkozásnak. Ennek az az oka, hogy a zsírsavanyagcseréjük jelentősen különbözik az emberétől: a koleszterin többsége a szervezetükben HDL formájában kering (11). A nagyállati (pl. sertés) modellek előnye, hogy könnyebben alakul ki bennük érlelmeszesedés és így jobban hasonlítanak az emberhez, bár nem azonos bennük a koleszterin az emberével. Nagyobb méretük lehetővé teszi a koszorús artériák vizsgálatát is, a kisebb modellekben viszont csak az aorta elváltozásai követhetők nyomon. Nem lehet figyelem kívül hagyni, hogy az, ami a nagyállatmodellek hátránya, az a kisebbek előnye (3, 8, 25).

A nagyállati modellek előnye, hogy könnyebben alakul ki bennük az elváltozás

ÉRELMESESEDÉS (ATHEROSCLEROSIS)

Az érlelmeszesedés a leggyakoribb oka a különféle szív- és érrendszeri megbetegedéseknek (pl. koszorúér szindróma, stroke, a perifériás artériák elváltozásai). Az ember vérében található koleszterin részben a táplálékból, részben *de novo* szintézisből származik. A szabályozás fő eleme a vérbeli LDL-nek receptor-mediált endocitózissal való „megtisztítása”. Izotópos vizsgálatok szerint a teljes számú receptorral rendelkező egyedekben az LDL biológiai felezési ideje 2,5 nap. Az öröklötten kevesebb receptorral rendelkezőkben 4,5 nap, a receptormentes *familális dyslipidaemiás* emberekben 7 nap. A gyógykezelés a bélbeli koleszterin megkötésén, ill. a *de novo* szintézis gátlásán alapszik (11).

Az érlelmeszesedés egy gyulladással eredetű betegség, amely során az artériák belső falában zsír és koleszterin rakódik le

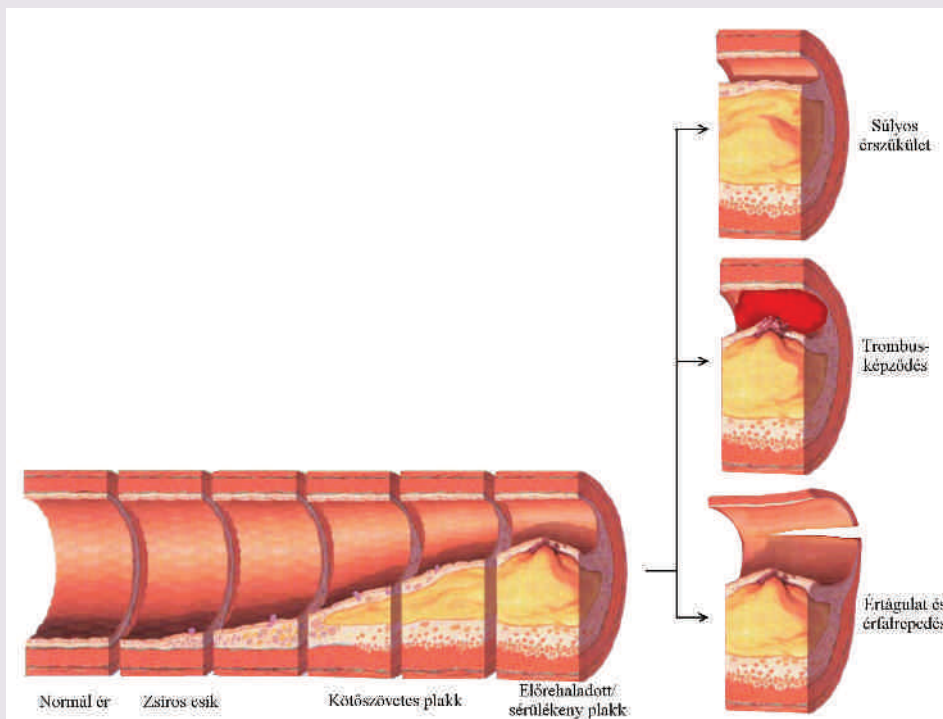
Az érlelmeszesedés egy gyulladással eredetű betegség, amely során az artériák belső falában (*intima*) egyre fokozottabb mértékben zsír és koleszterin rakódik le (24). Az érlelmeszesedés első lépéseként az *endotheliumot* károsító tényezők hatására az érfal áteresztő képessége megnő és különböző plazmaösszetevők, elsősorban lipoproteinek a *subendothelialis* térbe jutnak (1. ábra). A kialakult ún. zsíros csíkok (*fatty streaks*) főleg koleszterinben gazdag macrophagokat, kis mennyiségben lymphocytákat és myointimalis sejteket tartalmaznak. Ahhoz, hogy a macrophagok által felvett koleszterin (LDL) kialakítsa az ún. habos sejteket, az LDL bizonyos átalakuláson megy keresztül az erek falában. Ezek a válto-

zások (peroxidáció) hozzájárulnak a gyulladásos folyamatokhoz és a zsíros sejtek képződéséhez. Az oxidált LDL, többek között, gátolja a nitrogén-oxid (NO), egy érlemezsedés elleni, értágító hatású mediátor képződését is (18).

1. ÁBRA. Az érlemezsedés és érelváltozásai (29)

FIGURE 1. Complications of atherosclerosis (29)

Clockwise: Normal vessel, Fatty streak, Fibro plaque, Advanced/vulnerable plaque
from above: Critical stenosis, Superimposed thrombus, Aneurism & rupture



A folyamat előrehaladtával az ér szűkülete vérellátási zavart okoz, a plakk repedése pedig elindítja a trombusképződést

A folyamat előrehaladtával a habos sejtek száma nő. Az érfal átteresztő képességének fokozódásában különféle mediátorok és az endothel szerkezeti és működésbeli változásai döntőek. A továbbiakban egyre több sejt vándorol az érfalba, a simaizomsejtek fokozott kollagéneképzése és a lipiddús makrofágok egy részének apoptotikus sejtpusztulása figyelhető meg, ami az ún. kötőszöveti (fibrózus) sapka kialakulásához vezet. A lumen megtartására az ér kitágul, fala elvékonyodik, de az ér lumene nem szűkül jelentősen. A plakk növekedésével az ér szűkülete vérellátási zavart (*ischaemia*) okoz, a plakk repedése pedig elindítja a trombusképződést, ami súlyos szervi elégtelenséghez vezethet (4, 6, 15, 21).

Már 1908-ban sikerült nyúlban állati fehérjében (főként kazeinban) gazdag táp etetésével érlemezsedést, az aortafal elváltozásait kiváltani. Ezt követően számos más állatfaj (egér, patkány, tengerimalac, hörcsög, sertés, kutya és NHP = nem emberszabású főemlős [non human primate]) is szerepelt kísérleti modellként, hozzájárulva az erek elzáródását okozó plakkok kialakulásának, fejlődésének megértéséhez. Annak ellenére, hogy ezek a modellek jelentősen különböznek egymástól és vannak előnyös, ill. kevésbé előnyös tulajdonságaik, egy dologban megegyeznek: az atherosclerotikus plakkok kialakulásának hátterében a vérplazma emelkedett koleszterinszintje áll (14). Mindez megfigyelhető kecskemodellek esetében is. Ha a koleszterint tojássárgája formájában etették meg a kecskével, akkor jelentősen nagyobb koleszterinszintet (LDL és VLDL) mértek a vérplazmájukban, mint amikor kristályos koleszterint adtak (23). Egészen különleges modell a *White Carneau* galamb, amelynél az érlemezsedés spontán alakul ki és a korai elváltozások a legjobban tükrözik a humán kórképet (1). Japán fűj egyes törzseiben (pl. SEA – *susceptible to experimental atherosclerosis*) is nagy koleszterintartalmú takarmányok etetésével idézhető elő érlemezsedés (22).

KISÁLLATMODELLEK

A nagy genetikai különbségek miatt nem mindegyik kisállatfaj ad megfelelő választ a nagy zsírtartalmú tápra

A nagy koleszterinkoncentráció (hyperkoleszterinaemia) az egyik legfontosabb kockázati tényező az érlemeszesedés kialakulásában. Az emberhez hasonlóan, a takarmányozás megnövelheti az alacsony sűrűségű lipoproteinek (LDL) mennyiségét bizonyos rágcsálókban (pl. hörcsög, tengerimalac) és nyúlban. A nagy koleszterintartalmú takarmányozás ezen az állatok esetében segít megismerni a betegség lefolyását és lehetővé teszi új terápiák kifejlesztését. Ugyanakkor a nagy genetikai különbségek miatt nem mindegyik kisállatfaj ad megfelelő választ a nagy zsírtartalmú tápra, ill. sok esetben egyéb káros gyulladáscsökkentő folyamatok játszódnak le. A takarmányok (pl. szója) növényi ösztrogéntartalma megzavarhatja a lipoprotein-anyagcserét (3).

EGÉRMODELLEK

TAKARMÁNY-KIVÁLTOTTA ÉRELMESESEDÉS

Az egerek vérében a koleszterin HDL formában szállítódik, ezért ellenállóak az érlemeszesedéssel szemben

Egerekben nem alakul ki spontán érlemeszesedés, sőt ez a faj különösen ellenálló a betegséggel szemben, mert a koleszterin a vérükben HDL formában szállítódik. A koleszterin-észtert szállító fehérje (CETP) hiányzik, ezért a plazmafahéjrék szállítják a HDL-t és az egyéb lipoprotein részecskéket (LDL, VLDL stb.). Érlemeszesedésre hajlamosító étrend (sok zsír, koleszterin, kolin) néhány beltenyésztett törzs esetében (pl. C57BL/6) hyperlipidaemiához vezet és hamar atherosclerotikus elváltozásokat (ún. zsíros csíkokat) okoz. Míg egyes törzsek (pl. C3H) egyáltalán nem érzékenyek a betegségre, addig mások (pl. BALB/c) közepesen. Azokban az egerekben, amelyeknél a takarmányozással az érlemeszesedés kiváltható, az elváltozások helye és jellege eltér az embernél tapasztalhatóktól, főleg az artériák gyökerénél mutathatók ki és jellegüket tekintve a korai ún. zsíros csíkokra emlékeztetnek, de ezek súlyossága az etetési idővel nő. Kisebb zsír- és koleszterintartalmú táp hosszabb ideig történő etetésekor kötőszövetes elváltozások fejlődnek ki, amelyek nagyban hasonlítanak az embernél tapasztalattal (3, 17).

A GENETIKAI ANYAG MEGVÁLTOZTATÁSÁVAL KIVÁLTOTT ÉRELMESESEDÉS

Az első génkiütött (*knock-out*, KO) egértörzset, az apolipoprotein-E-KO (ApoE^{-/-}) egeret 1992-ben hozták létre. Ezt követően számos genetikailag módosított állat született meg az érlemeszesedés vizsgálatának modelljeként. A két leggyakrabban alkalmazott törzs az ApoE^{-/-} és az LDL-receptor hiányos (LDLr^{-/-}) egér, valamint ezek különböző keresztezései, beleértve olyan állatokat is, amelyek egyéb hajlamosító tényezőkkel terheltek (pl. diabétesz, magas vérnyomás) (3).

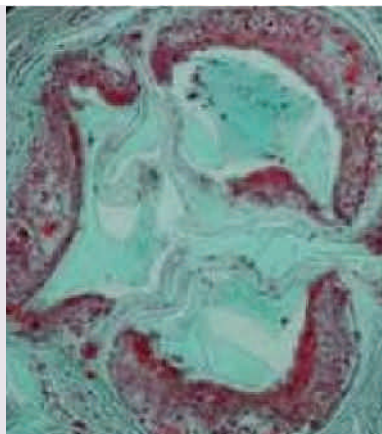
LDL-RECEPTORHIÁNYOS EGÉR (LDLr^{-/-})

LDL-receptorhiányos egértörzset nagy zsír- és/vagy koleszterintartalmú takarmánnyal etetve gyorsan, súlyos érlemeszesedés alakul ki

Az LDL-receptor hiánya csökkenti az LDL és a VLDL kiszűrését a vérplazmából és így a koleszterinszint mérsékelt emelkedését, majd az érlemeszesedés lassú kialakulását okozza. Ha egy ilyen egértörzsnek nagy zsír- és/vagy koleszterintartalmú eleséget adunk, akkor a hyperkoleszterinaemia és az érlemeszesedés elváltozásai gyorsan és súlyos formában fejlődnek ki a koszorúerekben, az aortában és az artériák gyökerén. Ezekben az elváltozásokban túlsúlyban vannak a zsírral terhelt macrophagok. Az LDLr^{-/-} különböző keresztezéseinél (pl. leptinhiányos vagy apoB-100 transzgenikus egér) az elváltozások kialakulása sokkal gyorsabb és súlyosabb, az aortában kötőszövetes zaporodás is megjelenik (16).

APOLIPOPROTEIN-E-HIÁNYOS EGÉR (APOE^{-/-})

Az ApoE-hiányos egér az ApoE gén inaktiválásával jött létre. Az ApoE egy glikoprotein, amely az összes lipoprotein alkotórésze, az LDL kivételével, amelyben



2. ÁBRA. Érelmeszesedés az Apolipoprotein-E-hiányos egér aortájában, Oil Red-O festés (28)

FIGURE 2. Atherosclerosis in aortic root of Apolipoprotein-E deficient mouse stained with oil Red O (28)

ApoB található. Az ApoE így fontos szerepet játszik a lipoproteinek anyagcseréjében, valamint ligandumja lehet a kilomikronoknak és a VLDL-receptoroknak (LDLr, LDL-lel összefüggő fehérje) egyaránt. Következésképpen, az ApoE-hiány ezeknek a koleszterinben gazdag részecskéknek a főlhalmozódásához vezet. Az ApoE-hiányos egérben így nagy az összkoleszterin- és az LDL-szint, a vérplazmában a lipoproteinek aránya pedig eltolódik a HDL formától a VLDL és a kilomikronok felé. Ezért 6–10 hetes ApoE-hiányos egerekben a kezdeti ún. zsíros csíkok gyorsan súlyosbodnak: a simaizomsejtek megszorodnak, a fokozott kollagéneképzés következtében a kollagén- és az elasztikus rostok mennyisége is növekszik és végül komplex plakkok jönnek létre (2. ábra). ApoE-hiányos egerekben a nagy zsírtartalmú táp etetése gyorsan nagy kiterjedésű érelmeszesedést okoz a koszorúerekben (3).

KÉTSZERESEN KO (DKO) EGÉRTÖRZSEK

Az ApoE^{-/-} és LDLr^{-/-} (DKO) mutáns egyedekben átlagos összetételű tápot etetve sokkal súlyosabb hyperlipidaemia és érelmeszesedés alakul ki, mint az ApoE^{-/-}-törzsben önmagában. Az LDLr^{-/-} és homozigóta ApoB-100/100 törzsben még normál táp is kiterjedt érelmeszesedéses elváltozást okoz. ApoE^{-/-} és eNOS^{-/-} törzsben az endothelialis NOS (nitrogén-oxid-szintetáz) hiánya növeli az ApoE^{-/-} egér érzékenységét az érelmeszesedésre és kedvez az egyéb szív- és érrendszeri megbetegedéseknek, amelyek az ApoE^{-/-} egérben nem fordulnának elő (3).

EGYÉB TRANSZGÉNIKUS EGEREK

Az ApoE3-Leiden és az ApoE2 (Arg 112, Cys 142) törzsekben a takarmány nagy telítetett zsír- és koleszterintartalma enyhétől a súlyos atherosclerotikus elváltozásokat okoz (3).

PATKÁNYMODELLEK

A patkány gyakorlatilag ellenálló a hyperkoleszterinaemiára és az érelmeszesedésre. Az egérhez hasonlóan az LDL-koleszterinszintje kicsi, a vérplazmában a koleszterin HDL formában található és nincs CETP. Az általában használt kültenyésztett törzsekben, mint pl. *Sprague-Dawley*, *Wistar*, a zsírban dús diéta nagy koleszterin- (1–1,5%) és kolinszinttel (0,25–0,5%) képes mind a koleszterin-, mind az LDL-mennyiségét megemelni. Ennek hátterében a máj csökkent epesavtermelése áll (amely révén a koleszterin lebontása gátlódik), ugyanakkor a vérplazma jelentős koleszterinszint-emelkedése sem idéz elő esetükben érelmeszesedési elváltozásokat, hacsak nem adagolnak pajzsmirigy-hormontermelését gátló 2-tiouracilt. Ez a módszer viszont állatvédelmi szempontból kifogásolható, hiszen hypothyreoidizmust vált ki és egészében rontja az állat egészségi állapotát, befolyásolja az alapanyagcserét, a fehérjeszintézist és egyéb hormonális folyamatokat.

A RICO (*rats with increased cholesterol*) és a JCR:LA patkánymodellekben spontán génmutáció következtében a takarmány koleszterintartalmának hatására hyperkoleszterinaemia alakul ki. Mindkét modell jól alkalmazható a különféle vegyületek, gyógyszerek (koleszterinszint-csökkentők is) tesztelésére. Ezzel szemben más törzsek esetében (pl. *Prague hereditary hypercholesterolemic*, PHHC) a hyperkoleszterinaemia poligénes elváltozás, amelynek pontos háttere nem ismert és ezek a patkányok rezisztensek az érelmeszesedésre. Az elhízás, a 2-típusú diabétesz, és a magas vérnyomás más patkánymodelljei (pl. kövér *Zucker*, SHROB = *spontaneously hypertensive obese* stb.) hyperkoleszterinaemiára hajlamosak, de érelmeszesedés nem feltétlenül fejlődik ki a szervezetükben.

A patkány ellenálló a hyperkoleszterinaemiára és az érelmeszesedésre

Egyes törzsekben a koleszterinszint-csökkentő gyógyszerek vizsgálhatók

Léteznek olyan transzgenikus törzsek is, amelyek több kockázati tényezőtől érintettek (pl. zsíryanycsere zavara, magas vérnyomás, elhízás, diabétesz) és mutatják az érlelmeszesedés okozta elváltozásokat a koronáriákban (pl. *Dahl* sóérzékeny magas vérnyomású Tg/H CETP/DS), ill. a mellkasi és hasi aortában (l. LDLr mutáns). Egy különleges transzgenikus patkánymodell az immunhiányos (HIV-1) állat, amelynek aortájában gyorsan kialakul az érlelmeszesedés. Így ez a törzs igen alkalmas HIV-fertőzés hatásának vizsgálatára érlelmeszesedésben, miként a HIV-fertőzéshez társuló szív- és érrendszeri elváltozások nyomon követésére is (2, 3).

HÖRCSÖGMODELLEK

Az aranyhörcsög (*Mesocricetus auratus*) előnye, hogy szervezetében eleve kevés koleszterin szintetizálódik, ezért nem szükséges kolint adni, annak minden mellékhatásával együtt. A hörcsög jól modellezi a humán lipoprotein-anyagcserét, mert az LDL-koleszterin a fő forma, CETP-aktivitás kimutatható, miként a máj eredetű ApoB-100 és bél eredetű ApoB-48 is. A hörcsög nagyon érzékeny továbbá a telített zsírsavakra, pl. a kókuszolajra, amely gazdag laurin- (12:0) és mirisztinsavban (14:0). Kókuszolaj etetése jobban megnöveli az aortában a koleszterin lerakódását, mintha nagy koleszterintartalmú (0,15%) adagot etetünk kakaóvajjal kombinálva (palmitin-, sztearin-, olajsav, 16:0, 18:0, 18:1). A takarmány fehérjetartalma is befolyással van az LDL mennyiségére és az érlelmeszesedés súlyosságára: a kazein és a laktalbumin jobban megemeli a hörcsögben a koleszterinszintet, mint a szójafehérje (3, 7, 10).

A hörcsög jól modellezi a humán lipoprotein-anyagcserét és nagyon érzékeny a telített zsírsavakra

TENGERIMALAC-MODELLEK

Más rágcsálókkal szemben a tengerimalac (*Cavia porcellus*) vérében elsősorban LDL-koleszterin kering és van CETP is, ráadásul a vérplazma zsíroszszetétéle hasonló az emberéhez, így a lipoprotein-anyagcseré és az érlelmeszesedés jó modellállata. Tengerimalacban nagy koleszterintartalmú (0,3%) takarmány hosszú ideig (legalább 12 hét) történő etetése vezet ateroszklerotikus elváltozásokhoz. A tengerimalac érzékeny a takarmány zsírsavösszetételének változására is. Például a fejadag nagy telített zsírsavtartalma (80%, pálmamagolaj) jobban megnöveli az összkoleszterin- és LDL-szintet, mint az, amelyikben kevesebb a telített zsír (50%, pálmaolaj, faggyú). Megjegyzendő, hogy a takarmányában lévő szénhidrát és zsír aránya szintén hatással van az érlelmeszesedés kialakulására. Nagy koleszterintartalmú (0,25%) táp nagy szénhidrát- (energia 42%-a) és közepesen nagy zsírtartalommal (az energia 35%-a) párosulva gyorsabban kialakítja az elváltozásokat, mint a kis szénhidrát- (az energia 11%-a), de nagy zsírkonzentrációjú (azenergia 55%-a) keverék (3, 13, 27).

A tengerimalac a lipoprotein-anyagcseré és az érlelmeszesedés jó modellállata

NYŰLMODELLEK

Az érlelmeszesedés tanulmányozásában a házinyúl (*Oryctolagus cuniculus*) volt az első állatmodell (1908) és azóta is széles körben használják erre a célra is. Jóllehet, a betegség spontán nem alakul ki benne, de a takarmánnyal fölvetett koleszterin (0,5–4%) néhány napos etetése már hajlamosítja az érlelmeszesedésre (11). A nyúl szervezetében ugyanis a koleszterin fölhalmozódik és hyperkoleszterinaemiát okoz, mert a kiválasztása eközben nem fokozódik (12, 14). Nyulakban az érlelmeszesedés kifejlődése a takarmány koleszterintartalmától és az etetés hosszától függ. Koleszterinben gazdag táp (> 2%) rövid ideig (8–16 hét) történő etetésekor gyorsan jelennek meg az ún. zsíros

Az érlelmeszesedés tanulmányozásában a házinyúl volt az első állatmodell és azóta is széles körben használják

A plakkok jelentősen különböznek a humán elváltozásoktól, mert zsír- és macrophag-tartalmuk sokkal nagyobb

sejtekben gazdag macrophagok az aortaívben és a mellkasi aortában, valamint kisebb mértékben a hasi aortában. Ezek a plakkok jelentősen különböznek a humán elváltozásoktól, mert zsír- és macrophag-tartalmuk sokkal nagyobb. Ezekben a kísérletekben a súlyos májelváltozások következtében sok állat pusztul el. Ezzel szemben, hosszabb ideig (9 hónap) tartó kisebb koleszterinbevitel eredményeként az elváltozások simaizomsejtekben gazdagok (3).

Az Újzélandi fehér nyulak egyik hyperlipaemiás beltenyésztett mutáns törzse a WHHL nyúl (*Watanabe heritable hyperlipidemic*, 1979), amelynél LDLr genetikailag csökkent működésű és a koleszterin többsége LDL formában található. Fiatal WHHL nyulakban hyperkoleszterinaemia, az aortában érelmeszesedés és az ujjak ízületeiben xanthomák figyelhetőek meg (11, 26). Egy másik spontán mutáns törzs az ún. *St. Thomas Rabbit* (1987), amely homozigóta recesszív egyedeinél a VLDL, az IDL és az LDL egyaránt emelkedett és még átlagos tápon tartva is megbetegszenek (12). Emellett kb. még 20 transzgén nyúlmodell is létezik: pl. az ApoB-100 mutánsban az elváltozások súlyosabbak és nagyobb bennük a plazma koleszterinszintje is, mint a vad típusok esetében.

NAGYÁLLATMODELLEK

NEM EMBERSZABÁSÚ FŐEMLŐSÖK (NHP)

A nem emberszabásúak és az ember közti hasonlóság okán föltételezhetjük, hogy ezek a modellek sokkal alkalmasabbak a különféle szív- és érrendszeri betegségek tanulmányozására. Az első publikáció 1965-ből származik, amelyben az érelmeszesedés vizsgálatát majmokban végezték. Napjainkban is az örökletes LDL-receptorhiány okozta érelmeszesedéshez makákó (rhesus) majmokat használnak. A főemlősök használata a kipusztulásuk veszélye, gazdasági-, és etikai megfontolások miatt megkérdőjelezhető, ráadásul nagy gyakorlatot és speciális szakismeretet, bánásmódot igényel a velük való munka. Ezek a szempontok vezettek más, könnyebben hozzáférhető, olcsóbb nagyállatmodellekhez, mint pl. a sertés, amely viszonylag jól mutatja a humán érelmeszesedés és trombózis elváltozásait (3).

SERTÉSMODELLEK

Sertésben az érelmeszesedés, a rágcsálókkal szemben, elég lassan és spontán módon alakul ki, akár normál táp etetésekor is kifejlődhet. A közepesen súlyos elváltozások először a koszorúartériákban alakulnak ki és ezek elhelyezkedése, valamint összetétele (zsír, fibrinogén, simaizomsejtek, macrophagok) olyan, mint ember esetében. A sertések emberhez hasonló lipoprotein-anyagcseréje segít megértetni a fent említett hasonlóságokat. Sertésben nagy zsírtartalmú takarmányozással is kiváltható a betegség, a plazma koleszterinszint-emelkedésének mértéke azonos az emberéhez. Nagy koleszterintartalmú táp 50 napos etetését követően hamar kifejlődnek az elváltozások (zsíros csíkok) a hasi aortában és kisebb számban a koronáriákban. Ezek az elváltozások is hasonló képet mutatnak, mint az emberben. Amennyiben ezekben a kísérletekben fiatal állatokat használnak, nem lesznek olyan súlyosak a kialakult elváltozások és tünetek, mint emberben a hosszú évek alatt kifejlődöttben. Ezért idősebb (> 6 hónap) sertések kísérletbe állítása javasolt. Sertésben, ellentétben más állati modellekkel, a koszorúerek beszűkülése (amely kiváltható ballonteknikával, takarmányozással) hasonló, mint ember esetében (3, 8).

A testméretből adódó problémák (pl. tartás, kezelés) megelőzésére a törpesertések szerepe fokozódik a hosszabb időtartamú kísérletekben: kisebb a méretük és a növekedési erélyük, amit egész életük során megőriznek. Ezek

Az örökletes LDL-receptorhiány okozta érelmeszesedés tanulmányozásához makákókat használnak

Sertésben az érelmeszesedés lassan és spontán módon alakul ki, akár normál táp etetésekor is

A törpesertések szerepe fokozódik a hosszabb időtartamú kísérletekben

a fajták/törzsek (> 40) tanulékonyak, könnyen kezelhetők, így alkalmasabbak a kutatási feladatokra. Hátrányuk, hogy nem beltenyészett állatok, genetikai hátterük ezáltal nem egységes.

KUTYAMODELLEK

A kutya a patkányhoz hasonlóan nem alkalmas modellje az érlelmeszesedésnek, mert nagy koleszterinadagok felvételekor spontán nem alakul ki bennük a betegség, bár kísérletesen kiváltható emelkedett zsír- és koleszterinkoncentrációjú, valamint esszenciális zsírsavakban hiányos takarmányozással (19). A koszorúerekben képződött plakkok sérülése eredményezi kutyákban a trombózt, amelynek következtében heveny koszorúér szindróma (ACS) és ischaemiás hirtelen szívhalál állhat be.

MEGVITATÁS

A trombózis tanulmányozásában jól működő modellek: a patkány, a nyúl, a kutya, a sertés, a majom, kevésbé alkalmasak viszont az egér, a hörcsög, a tengerimalac és a macska. A sertés és a majom a két legmegfelelőbb modellállat, jobbak, mint a patkány, a nyúl vagy a kutya. Ennek okai a következőkben foglalhatók össze. A rágcsálók használata a trombózis modellezésében a nyilvánvaló faji különbségek ellenére jelentős. Egyrésztől számos olyan beavatkozás (pl. fotokémiai, elektromos, mechanikai, lézer vagy kémiai) elvégezhető rajtuk, amivel trombózis kiváltható. Másrészt a rágcsálómodellek számos kedvező immunológia választ mutatnak (pl. monoclonalis antitestek). Nagyszámú genetikailag módosított törzs áll rendelkezésre, amelyek a koleszterin-anyagcsere és a vérlemezkék működésének jól meghatározott hibájával rendelkeznek, lehetővé téve az érlelmeszesedés és a trombózis kórfejlődésének jobb megismerését. A rágcsálók ugyanakkor csak microvascularis modelljei a trombózisnak, ezért ki kell egészíteni a vizsgálatokat ún. macrovascularis modellekkel is, amelyekben az erek jellege jobban hasonlít az emberi koszorúerekre és az agyi artériákra. A nagyállatmodellek jobban mutatják a vérrögök kialakulást, amelyek olyan szövődményekhez vezethetnek, mint a szívinfarktus és a stroke. Egérben a vérlemezkék száma kb. négyszerese az emberének, de térfogatuk csak a fele. Ezek a tulajdonságok is hozzájárulnak ahhoz, hogy – szemben a nagyállatmodellekkel – a rágcsálókat nem használják elterjedten a trombózis megelőzésére és kezelésére alkalmas készítmények tesztelésére. A nyilvánvaló etikai szempontok miatt a főemlősök használata erősen korlátozott a klinikai vizsgálatokat megelőzően (3).

A JÖVŐ

A rágcsáló- és a nagyállatmodellek igazolják szükségességüket, mivel ezek az *in vivo* modellek megerősítik a korábbiakban *in vitro* körülmények között felállított elméleteket, ill. a kapott eredményeket. Az évtizedek során elvégzett tudományos munkákból kiderül, hogy csak egyféle természetes modellje az emberi érrendszeri megbetegedéseknek nem létezik. A különféle genetikai beavatkozások, a transzgenikus állatok segítenek megérteni a gének működését és új lehetőséget jelentenek az érrendszeri megbetegedések megelőzésében és kezelésében. A nagyállati modellek bár költségesebbek és nehezkesebbek, mégis megfelelőbbek az érlelmeszesedés és a trombózis vizsgálatára, mint a kisállatmodellek. Napjainkban figyelembe véve az összes modellállatot, a sertés az egyik legalkalmasabb faj az emberi érlelmeszesedés folyamatának és a vérrögképződésnek a nyomon követésére, szem előtt tartva az „ideális” állatmodell iránti igényt.

Kutyában nagy koleszterinadagok felvételekor sem alakul ki a betegség

A sertés és a majom a két legmegfelelőbb modellállat, jobbak, mint a patkány, a nyúl vagy a kutya

Csak egyféle természetes modellje az emberi érrendszeri megbetegedéseknek nem létezik

A nagyállati modellek megfelelőbbek az érlelmeszesedés és a trombózis vizsgálatára

IRODALOM

1. ANDERSON, J. L. – SMITH, S. C. – TAYLOR JR., R. L.: The pigeon (*Columba livia*) model of spontaneous atherosclerosis. *Poult. Sci.*, 2014. 93. 2691–2699.
2. ASAHINA, M. – MASHIMO, T. et al.: Hypercholesterolemia and atherosclerosis in low density lipoprotein receptor mutant rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2012. 418. 553–538.
3. BADIMON, L. – CASANI, L. – VILAHUR, G.: Models for the study of atherosclerosis and thrombosis. In: CONN, P. M. (ed.): *Animal models for the study of human disease*. Elsevier. Amsterdam, 2013. 221–238.
4. BARTLEY, J. C.: Lipid metabolism and its diseases. In: KANEKO, J. J. (ed.): *Clinical biochemistry of domestic animals*. Academic Press. NY–London, 1989. 106–141.
5. BREITENBACH Z. – SZABÓ SZ. SZ. – KISBENEDEK A. G. – FÜGE K. – MAKAI A. – FIGLER M.: A study of the cardiovascular risks based on nutritional and anthropometric data. *Proc. 21. World Congress of Clinical Nutrition*, Budapest, October 6–8, 2017. 111.
6. BROWN, M. S. – KOVANEN, P. T. – GOLDSTEIN, J. L.: Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors. *Science*, 1981. 212. 628–638.
7. CAROLL, K. K. – HAMILTON, R. M. G.: Effects of dietary protein and carbohydrate on plasma cholesterol levels in relation to atherosclerosis. *J. Food Sci.*, 1975. 40. 18.
8. CLARKSON, T. B. – SHIVELY, C. A. – WEINGANG, K. W.: Animal models of diet-induced atherosclerosis. In: BEYNEN, A. C. – WEST, C. E. (eds): *Use of animals models for research in human nutrition*. *Comp. Anim. Nutr.*, 1988. 56–82.
9. CONSTANTINIDES, P.: Production of experimental atherosclerosis in animals. *J. Atheroscler. Res.*, 1961. 1. 374–385.
10. DILLARD, A. – MATTHAN, N. R. – LICHTENSTEIN, A. H.: Use of hamster as a model to study diet-induced atherosclerosis. *Nutr. Metab.*, 2010. 7. 89.
11. FEKETE, S.: Animal models in experimental atherosclerosis: A critical review. *Acta Vet. Hung.*, 1993. 41. 3–9.
12. FEKETE S. GY. – KORSÓS G.: A nyúl (*Oryctolagus cuniculus*) mint kísérleti modell. Irodalmi áttekintés. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2015. 137. 369–376.
13. FERNANDEZ, M. L. – VOLEK, J. S.: Guinea pigs: A suitable animal model to study lipoprotein metabolism, atherosclerosis and inflammation. *Nutr Metab.*, 2006. 3. 17.
14. FUSTER, J. J. – CASTILLO, A. I. et al.: Animal models of atherosclerosis. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, 2012. 105. 1–23.
15. GRUMMER, R. R. – CAROLL, D. J.: A review of lipoprotein cholesterol metabolism: Importance to ovarian functions. *J. Anim. Sci.*, 1988. 66. 3160–3173.
16. HASTY, A. H. – SHIMANO, H. et al.: Severe hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and atherosclerosis in mice lacking both leptin and the low density lipoprotein receptor. *J. Biol. Chem.*, 2001. 276. 37402–37408.
17. JAWIEN, J. – NASTALEK, P. – KORBUS, R.: Mouse models of experimental atherosclerosis. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2004. 55. 503–517.
18. LUSIS, A. J.: Atherosclerosis. *Nature*, 2000. 14. 233–241.
19. MAHLEY, R. W. – WEISGRABER, K. H. – INNERARITY, T.: Canine lipoproteins and atherosclerosis. II. Characterization of the plasma lipoproteins associated with atherogenic and nonatherogenic hyperlipidemia. *Circ. Res.*, 1974. 35. 722–733.
20. NARAYANASWAMY, M. – WRIGHT, K. C. – KANDARPA, K.: Animal models for atherosclerosis, restenosis, and endovascular graft research. *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 2000. 11. 5–17.
21. NORUM, K. R. – BERG, T. et al.: Transport of cholesterol. *Physiol. Rev.*, 1983. 63. 1343–1408.
22. RADCLIFFE, J. D. – LIEBSCH, K. S.: Dietary induction of hypercholesterolemia and atherosclerosis in Japanese quail of strain SEA. *J. Nutr.*, 1985. 115. 1154–1161.
23. RICHARD, M. J. – DAVIS, L. D. – JACOBSON, N. L.: The domestic goat: A useful model to determine effects of diet and exercise on cholesterol accumulation in the body. *Comp. Biochem. Physiol.*, 1990. 95A. 275–280.
24. ROSS, R.: Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.*, 1999. 340. 115–126.
25. VILAHUR, G. – PADRO, T. – BADIMON, L.: Atherosclerosis and thrombosis: insights from large animal models. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2011. 1–12.
26. WATANABE, Y.: Serial inbreeding of rabbits with hereditary hyperlipidemia (WHHL-rabbit). *Atherosclerosis*, 1980. 36. 261–268.
27. YE, P. – CHEAN, I. K. – HALLIWELL, B.: High fat diets and pathology in guinea pig. Atherosclerosis or liver damage? *Biochim. Biophys. Acta*, 2013. 355–364.
28. <https://Atherosclerosis susceptibility genes in the mouse>
29. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Late_complications_of_atherosclerosis.PNG
30. <https://medifilter.hu/2017/03/16/sziv-es-errendszeri/>
Közlésre ér.: 2017. nov. 2.

ALSÓ LÉGÚTI ALLERGIÁS BETEGSÉGEK LOVAKBAN – ÁTDOLGOZOTT BELGYÓGYÁSZATI SZAKKOLLÉGIUMI AJÁNLÁS

Lovak belgyógyászati betegségei közül kiemelkedő fontosságúak a légzőszervek elváltozásai. A több tucat lehetséges légúti megbetegedésből egyik leggyakoribb a visszatérő légúti obstrukció vagy RAO (recurrent airway obstruction; korábban: keheesség – COPD, chronic obstructive pulmonary disease). A betegség azért is különösen fontos, mert szavatossági hibának számít és ennek megfelelően adás-vétel esetén különleges besorolás alá tartozik.

A RAO elkülönítendő egy másik légúti allergiás betegségtől, az angol rövidítés alapján gyakran IAD-nek (inflammatory airway disease) nevezett légúti kórképtől. Ez utóbbi gyakran fiatalabb lovakat érint, míg a RAO leginkább 7 éves kor fölött fordul elő.

Ez az összefoglaló konszenzus munka az IAD-val kapcsolatos ismereteket részletezi, felhasználva a témában megírt, több mint 130, színvonalas közleményt. A lógyógyászatban itt először jelenik meg az új nevezékrten, ami alapján az IAD és a RAO is a **lóasztma** egy típusának számít. Pontosabban az IAD-t enyhe-mérsékelt, míg a RAO-t a súlyos lóasztmaként azonosítja.

A 2 betegség között több fontos diagnosztikai különbség is fellelhető. Az IAD (enyhe asztma) nem jár nyugalmi állapotban nehezített légzéssel, csak köhögéssel és teljesítménycsökkenéssel. A RAO viszont már nyugalmi állapotban is jelentős nehezített légzéssel jár. Természetesen ezen kívül más diagnosztikai kritériumok is vannak, amik nélkül a diagnózis nem mondható ki. A definitív *ante mortem* kórjelzést a tüdőfunkciós vizsgálat (pletizmográfia) jelenti, ezt azonban mindössze 3–4 helyen végzik a világon lovakban. Ennek hiányában a rutinszerűen végzett és megfelelő módszer a bronchoalveolaris lavage (BAL). A BAL citológia során RAO esetén a neutrophilia kifejezett (> 25% nem szeptikus neutrophil granulocytá), míg az IAD-nak több formája is van, de a neutrophilok sejtaránya mindig 25% alatt van és gyakran a mastocyták (> 5%) és/vagy az eosinophilok (> 1%) is emelkedettek. Azonban a BAL során használt folyadék mennyisége, a minta frissessége és az elbírálás során figyelembe vett sejtek száma (400 sejt differenciálása javasolt) egyaránt befolyásolni tudja az eredményt, ezért fontos, hogy a közleményben foglalt ajánlásokat alkalmazzuk.

A kezelést illetően kiemelendő, hogy az ambuláns praxisban gyakran helytelenül alkalmazott hosszúhatású szteroidok alkalmazása meg sincs említve, mint lehetséges alternatívája a naponta történő szteroidkezelésnek valamint a nyálkaoldókat illetően a cikk kiemeli a tudományos megalapozottság hiányát, hasonlóan a többek között Németországban is alkalmazott hyperhidrációs terápiához. A „lege-artis” kezelés mellett a legfontosabb a tartástechnológia megváltoztatása és az allergének szintjének csökkentése, mert ennek hiányában a betegség a gyógykezelést követően kiújulhat, sőt rosszabbodhat.

J. Vet. Int. Med., 2016. 30. 503–515. – Tóth B. –

Hirdessen Ön is
a **Magyar Állatorvosok Lapja** c.
tudományos-szakmai folyóiratban!



Hirdetési
felületek már
60 000 Ft-tól

Többszöri megjelenés esetén
további engedményeket
biztosítunk

Hirdetési áraink:

Most kedvező áron tesszük
közzé hirdetését
a Magyar Állatorvosok Lapja c.
tudományos-szakmai
folyóiratban.

1/1	170 x 245 mm	130 000 Ft
1/2	170 x 118 mm	110 000 Ft
1/3	170 x 76 mm	75 000 Ft
1/4	170 x 55 mm	60 000 Ft
B2, B3, B4	200 x 285 mm	155 000 Ft



Bővebb információért keresse kollégáinkat
a lenti elérhetőségek bármelyikén:
Postacím: Herman Ottó Intézet
1223 Budapest, Park u. 2.
Telefon: 06-1/362-8100, 06-1/362-8137
E-mail: info@agrarlapok.hu

FLEXcombo®*

A közös nevező

Prémium védelem

Egyszerűen

* Frissen összekevert
Ingelvac MycoFLEX® és
Ingelvac CircoFLEX®
vakcina



Kérjen állatorvosától vagy gyógyszerésztől további felvilágosítást!

Alkalmazás előtt, illetve további információért olvassa el a használati utasítást, vagy kérdezze a Boehringer Ingelheim képviselőjét:

Boehringer Ingelheim RCV Magyarországi Fióktelepe

1095 Budapest, Lechner Ödön fasor 6., Tel.: 06 1 299-8900 • Fax: 06 1 299-8901, ah.hu@boehringer-ingelheim.com

Dr. Kerényi Katalin: Fejér, Győr-Moson-Sopron, Komárom-Esztergom,
Vas, Veszprém megye
Tel: +36 30 977 9961

Pétevári Soma: Borsod-Abaúj-Zemplén, Heves, Jász-Nagykun-Szolnok,
Nógrád, Pest, Szabolcs-Szatmár-Bereg megye
Tel: +36 20 440 6134

Dr. Németh Erika: Bács-Kiskun, Baranya, Somogy, Tolna, Zala megye
Tel: +36 20 234 0856

Péter Attila: Békés, Csongrád, Hajdú-Bihar megye
Tel: +36 20 394 0325

