

MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA

Hungarian Veterinary Journal
Vol. 140. No. 9. – Budapest, September 2018.
Established by Prof. B. Nádaskay, 1878

Kutya agyalapi mirigyéből kiinduló chromophob carcinoma

LÓ

A nemi működés befolyásolásának lehetőségei nem vemhes kancákban

Az életkor, a kondíció és a vemhesség hatása nőri kancák egyes hormonális, biokémiai és hematológiai értékeire

KISÁLLAT

Az agyalapi mirigy daganatának részleges eltávolítása endoszkóp segítségével az ékcsonton keresztül kutyában

VADON ÉLŐ ÁLLAT

Méregtelenítő folyamatok vizsgálata vadon élő állatfajokban

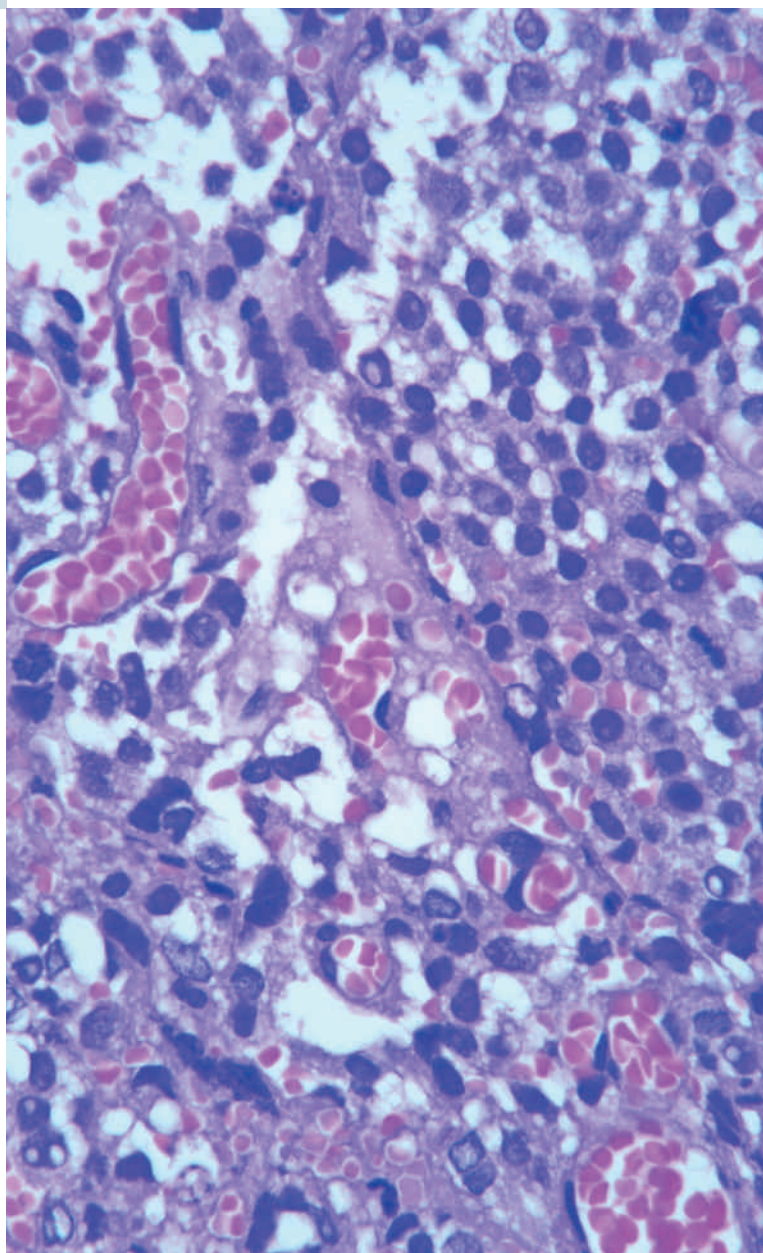
ÉLELMISZER-HIGIÉNYIA

A tejhigiéniái szabályozás története Magyarországon

MEGHÍVÓ

V. Országos Állatorvos–Agrár Sportnap

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)
különbéle 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

- 515.** Horváth A., Vincze B., Kőrös B., Szenci O.: A nemi működés befolyásolásának lehetőségei nem vemhes kancákban
Irodalmi összefoglaló
A. Horváth, B. Vincze, B. Kőrös, O. Szenci: *The control of the reproduction in non-pregnant mares*
Literature review
- 527.** P. Horňáková, Z. Vilhanová, F. Novotný, A. Salem, Cs. Tothová, J. Pošivák, T. Pošiváková, V. Petrovič, L. Pleva: Az életkor, a kondíció és a vemhesség hatása nőri (Noriker) kancák egyes hormonális, biokémiai és hematológiai értékeire
P. Horňáková, Z. Vilhanová, F. Novotný, A. Salem, Cs. Tothová, J. Pošivák, T. Pošiváková, V. Petrovič, L. Pleva: *Influence of age, body condition score and gravidity on selected endocrine, biochemical and haematological parameters of Noriker mares in the second trimester of gravidity*

KISÁLLAT / SMALL ANIMALS

- 535.** Lehner L., Czeibert K., Csöndes J., Balogh N., Kerekes Z., Jakab Cs.: Az agyalapi mirigy daganatának részleges eltávolítása endoszkóp segítségével az ékcsonton keresztül kutyában
Esetismertetés
L. Lehner, K. Czeibert, J. Csöndes, N. Balogh, Z. Kerekes, Cs. Jakab: *Endoscope-guided transsphenoidal removal of a hypophyseal tumour in a dog*
Case study

VADON ÉLŐ ÁLLAT / WILD ANIMALS

- 551.** Kurucz Á., Nagy Cs., Kulcsár A., Orbán K., Neogrády Zs., Mátis G.: Méregtelenítő folyamatok vizsgálata vadon élő állatfajokban
Irodalmi összefoglaló
Á. Kurucz, Cs. Nagy, A. Kulcsár, K. Orbán, Zs. Neogrády, G. Mátis: *Investigation of detoxifying processes in wild animal species*
Literature review

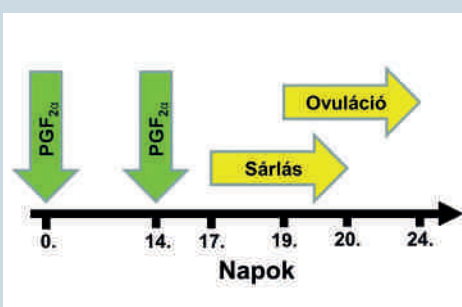
ÉLELMISZER-HIGIÉNY / FOOD HYGIENE

- 565.** Szabó E., Iványos D., Kasza Gy., Ózsvári L.: A tejhygiéniai szabályozás története Magyarországon
E. Szabó, D. Iványos, Gy. Kasza, L. Ózsvári: *The development of milk hygiene regulation in Hungary*

MEGHÍVÓ

- 534.** V. Országos Állatorvos-Agrár Sportnap és Családi Hétfége

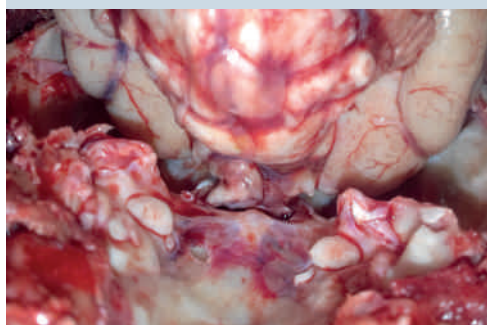
- 563.** TALLÓZÁSOK
564.
576.



520. Ivarzásszinkronizáció lóban



528. Túlsúlyos Nóri kanca



548. Hipofízis-daganat kutyában



555. CYP-enzimek vizsgálata vaddisznóban

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>



A Monostori erőd istállója

1849 májusában vette át KLAPKA GYÖRGY a Duna bal partján, a Vág torkolatánál fekvő komáromi erődök parancsnokságát, és azonnal elrendelte a további erődítést a jobb parton is. A védők a világo-si fegyverletétel után még egy hónapig tartották magukat, végül szabad elvonulást kiharcolva adták fel a küzdelmet. A hatalmas Monostori erődöt – éppen e csaták tapasztalatait figyelembe véve – végül az osztrákok építették meg 1850 és 1871 között. Ez azonban soha nem játszott hadi szerepet. A két világháború között laktanya és kiképzőközpont, a második világháború alatt a deportált zsidók gyűjtőhelye, majd a rendszerváltásig szovjet katonai lőszerraktár volt.

A képen látható istálló magán viseli a későbbi korok rombolásának nyomait, mégis őriz valamit abból az építészeti hagyományból, amely felfedezhető például Mezőhegyesen, a Kincsemet ábrázoló festményeken, és teljes szépségében látható a száz évvel korábban épült gödöllői Grassalkovich kastélyban. A lovak lábát itt nem védték fakockákból álló padozattal, ám a szellős termekben a tágas állásokat márvány itatóval szerelték fel, megbecsülvén a málhás, igavonó és harcra készülő négylábúakat.

Állatorvosi ellátásuk nem volt ilyen megnyugtató. Az erőd megépülte után húsz évvel, 1892-ben HUTYRA FERENC cikkben szorgalmazta a katonai állatorvosi szolgálat reformját, ami a képzésre és a szervezet átalakítására terjedt volna ki. A Monarchia közös hadseregének állatorvoslétszáma (a méneskariakkal együtt) akkor 120 fő volt, miközben békeidőben 52 000, háborúban 177 000 ló ellátásáról kellett gondoskodni. Rendelkezésre álltak a gyógykovácsok, akik a hadseregben (és leszerelésük után a civil életben is) állatorvosi feladatokat láthattak el. HUTYRA helytelennek tartotta az ő átképzésük gyakorlatát, már csak azért is, mert a volt patkolókovácsok könnyebben engedelmessé váltak a tisztek állatorvosi szempontból esetleg helyteleníthető parancsainak. Képzettség tekintetében a polgári állatorvosokéval azonos szintet követelt, kiegészítve speciális ismeretekkel. Szükségnek ítélte a megfelelő szervezet kialakítását, és az állatorvosok státusának megerősítését, hosszabb távon tisztí rangra emelésüket is. A hadügyi igazgatásban szakembereket szeretett volna látni az állategészségüggyel, különösen a hatalmas értékű lóállomány felügyeletével kapcsolatos posztokon. Az átszervezés a járványvédelem szempontjából is elengedhetetlen volt.

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) 362-8100
 Telefax: (36-1) 362-8104
 Internet: www.agrarlapok.hu
 E-mail: info@agrarlapok.hu
 Felelős kiadó: Dr. Béres András ügyvezető

HIRDETÉSEK FELVÉTELE

Telefon: (36-20) 996-9239, (36-1) 362-8100
 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



**The control of the
reproduction in
non-pregnant mares**

Literature review

A. Horváth^{1,2}
B. Vincze¹
B. Kőrös³
O. Szenci^{1,2*}

A nemi működés befolyásolásának lehetőségei nem vemhes kancákban Irodalmi összefoglaló

Horváth András^{1,3*}, Vincze Boglárka^{2,3}, Kőrös Bianka⁴, Szenci Ottó^{1,3}

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

*e-mail: horvath.andras@univet.hu

2. Állatorvostudományi Egyetem,
Állattenyésztési, Takarmányozási és
Laborállat-tudományi Tanszék,
Budapest

3. MTA-SZIE Nagyállatklinikai
Kutatócsoport
Üllő

4. ÁTE hallgató

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők jelen tanulmányukban bemutatják a nem vemhes kancák – gyógyszeres és nem gyógyszeres – szaporodásbiológiai kezelésének lehetőségeit, amelyeket a szezonális poliösztria, valamint a rendelkezésünkre álló hatóanyagok határoznak meg. Ennek megfelelően az alábbi lehetőségek léteznek: a tavaszi szezonátmenet rövidítése és az első ovuláció kiváltása, ivarzás indukció és szinkronizáció a tenyészszezonban, ovuláció indukció a tenyészszezonban, ivarzási tünetek elnyomása, rendellenes laktáció gátlása és a laktáció mesterséges kiváltása. A számos lehetőség ellenére a beavatkozások száma hazai körülmények között mégis korlátozott. Ennek okai, hogy néhány hatóanyag nincs forgalomban vagy csak humán készítmények formájában elérhetőek vagy állatgyógyászati készítmények formájában kaphatóak, de lógyógyászati célra nem törzskönyvezettek.

SUMMARY

The authors review the different methods which were ever used for pharmacological and non-pharmacological methods to modify the reproduction in a non-pregnant mare. These methods are influenced both by the seasonally polyoestrus and by the drugs but a few drugs are available on the market and much fewer licenced for horses in Hungarian condition. Based on these factors the key points of the reproduction are: the shortening the duration of the vernal transition period and hastening the first ovulation, induction/synchronisation of the oestrus in the cycling mares, induction of the ovulation in the cycling mares, suppression of oestrus, suppression of the inappropriate lactation and induction of the lactation. To shorten the vernal transition period is the most time- and cost efficient method – instead of the different pharmacological treatments – is an artificial lighting program. The most common therapies for induction/synchronisation of the oestrus in the cycling mares are the prostaglandins. A practical technique for induction of the timed ovulation is to administer human chorio-gonadotropin and anticipate ovulation about 36 hours later. There are many non-pharmacological alternative methods for suppression of behavioural oestrus but the feeding of altrenogest is the most useful and effective method. Pretreatment of the mares with oestradiol before initiation of dopamine antagonist administration increases prolactin secretion for induction of lactation in a nurse mare. Although there is no information about pharmacokinetics and description of the oral bromocriptine use in horses, being a therapeutic option for inappropriate lactation treatment in mares, it was effective.



A KANCÁK NEMI MŰKÖDÉSÉNEK FŐBB JELLEMZŐI

A nemi működés befolyásolásának lehetőségeit a kancák szaporodásbiológiai sajátosságai határozzák meg. Az ivari működésének jellegzetessége a szezonális poliösztria. Ez az állatok kb. 85%-ában az alábbiakat jelenti:

A kancák többsége a téli időszakban anösztroszos, nem ivarzik. A petefészkekben még ekkor is jelen van/lehet rektális ultrahangvizsgálattal látható, több-kevesebb, kisebb-nagyobb átmérőjű (0,5–2 cm) harmadlagos (tercier vagy antralis) tüsző, de sem intenzív tüszőnövekedés és következményes sárlás, sem pedig ovuláció nem figyelhető meg az évnek ebben az időszakában.

A téli anösztroszt a világos órák számának a növekedésével tüszőnövekedés, majd sárlás követi

A kezdeti sárlások többnyire nem vezetnek ovulációhoz

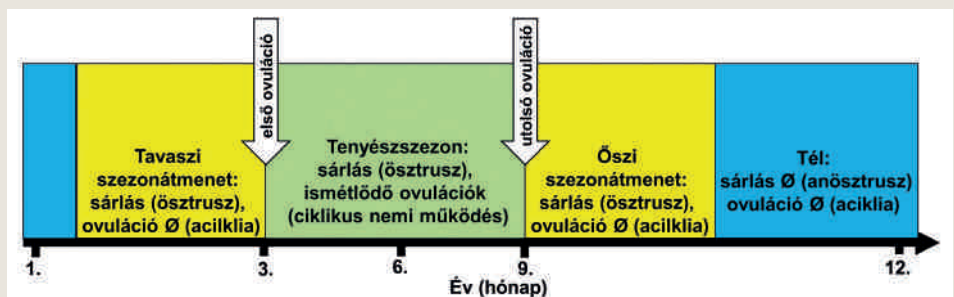
Az első ovulációt átlagosan 21 (19–23) napos időközökkel további ovulációk követik

Ez az állapot a tavaszi szezonátmenetben (tél vége, tavasz eleje) megváltozik. A világos órák számának a növekedésével (a kanca un. „hosszúnappalós állat”) a petefészkekben található tüszőkből egyesek dominanciát szereznek a többiek felett, amelyek változó számú és intenzitású tüszőnövekedést indítanak el. Ez egyre nagyobb ösztradiol- (E₂) termeléssel jár együtt, ami ivarzást/sárlást eredményez. A tüszőnevekedések nagyon különböző hosszúságúak lehetnek (2–10 nap) és szabálytalan időnként követik egymást. Ennek megfelelően a sárlások is nagyon változatos mintázatot mutatnak, ezért ezeket a sárlásokat un. split ösztrosznak nevezzük. A kezdeti sárlások nem, de később az egyik ovulációban végződik. A szezonátmenetben – a számos ismeret és tapasztalat ellenére – a fedeztetés/termékenyítés lehetőségének elbírálása nagy gondot okoz. Habár az első ovuláció is termékeny petesejtet eredményezhet, de sem rektális vizsgálattal, sem ultrahangvizsgálattal nem lehet megállapítani, hogy egy tüsző ovulációja biztosan bekövetkezik-e vagy sem, miközben a kanca „jól” sárlik. Ilyen esetekben a legcélszerűbb addig várni, amíg ultrahangvizsgálattal meg nem győződünk a sárgatest jelenlétéről, az év első ovulációjáról. Az első ovulációt átlagosan 21 (19–23) napos időközökkel további ovulációk követik, amelyek egy-egy ciklust „fognak közre”. Ez a ciklikus nemi működés időszaka, amely egyben a tenyészszezon kezdetét is jelenti. Egy-egy cikluson belül „nem sárló” időszakot (sárgatestfázis) és sárlást (tüszőfázis) lehet elkülöníteni. Gyakorlati szempontból a „nem sárló” időszakot számíthatjuk az ovulációtól (a ciklus 0. napja) a luteolízis kezdetéig (a ciklus 15–16. napja), a sárlást a luteolízis kezdetétől a következő ovulációig (a ciklus 21. /19–23./ napja), amely egyben a következő ciklus 0. napja. Az ovuláció a sárlás vége előtt, a sárlás végéhez közel következik be. A sárgatestfázis hossza kancában állandónak tekinthető, amelyet a ciklus 15–16. napján a – nem vemhes – méh falában termelődő és luteolízist kiváltó prosztoglandin F_{2α} (PGF_{2α}) zár le. A tüszőfázis hossza (3–8 nap) azonban nagyon változó lehet, ami egyben a teljes ciklus hosszát is meghatározza. Ezt az általános szaporodásbiológiai működést tovább bonyolíthatja, hogy bizonyos kancák esetében tüszőnövekedés nem csak a sárlás idején (elsődleges tüszőnövekedési hullám), hanem a sárgatestfázis elején is megfigyelhető. Ebből az un. másodlagos tüszőnevekedési hullámból a sárgatestfázis második felére, az emelkedett progeszteron- (P₄) háttér mellett akár ovuláció is bekövetkezhet (diösztális ovuláció).

A kancák nemi működésére a szezonális poliösztria jellemző

1. ÁBRA. A kancák szaporodásbiológiai működésének a jellegzetessége a szezonális poliösztria

FIGURE 1. The mare is a „seasonally polyoestrus” animal, meaning that she undergoes regular oestrus cycles during a certain period of the year and none at the others



A tenyészszezon a kanca vemhesüléséig vagy az év utolsó ovulációjáig tart

A tenyészszezon a kanca vemhesüléséig vagy az év utolsó ovulációjáig tart, amit az őszi szezonátmenet vezet be, amelyet egy ismételt téli anösztrusz/aciklia követ (1. ábra) (2, 26, 34, 42, 43, 49).

Ezeknek az általános szaporodásbiológiai sajátosságoknak az ismerete szükséges ahhoz, hogy a különböző kezelési lehetőségeket a helyes állatorvosi gyakorlatnak megfelelően alkalmazzuk.

BEFOLYÁSOLÁSI LEHETŐSÉGEK

A neurohormonális szabályozás befolyásolásának lehetőségei időrendi sorrendben a következők:

- a tavaszi szezonátmenet rövidítése és az első ovuláció kiváltása
- ivarzásindukció és szinkronizáció a tenyészszezonban
- ovulációindukció a tenyészszezonban
- ivarzási tünetek elnyomása
- rendellenes laktáció elnyomása
- a laktáció indukciója

Ezek az alábbi hatóanyagokkal lehetségesek:

A tisztított *equine FSH*-val (eFSH) és annak rekombináns változatával (reFSH) kellő mértékű tüszőnövekedést serkentő hatás érhető el (30).

A hosszabb felezési idővel rendelkező szintetikus GnRH-kkal (*gonadotrop releasing hormone*)(gonadorelin: 10–40 perc, buserelin: 50–80 perc) FSH- és LH-szerű hatást is ki lehet váltani (24).

A humán *chorio-gonadotropin* (hCG) a humán embrió által termelt LH- és FSH-szerű hatással és hosszabb felezési idővel (24 óra) rendelkező glükoprotein természetű hormon, amely a női terhességnek a 8–10. napjától kezdődően termelődik (41).

A természetes progeszteron és a 17 β -ösztradiol (ösztradiol-benzoát) mellett már rendelkezünk állatgyógyászati célra előállított szintetikus gesztagénnel, az *altrenogeszt*tal. Az *altrenogeszt* egyik hatását abban feltételezik, hogy gátolja az LH véráramba kerülését, így az agyalapi mirigy elülső lebenye (adenohipofízis) által csökkent LH-leadás nagyobb mennyiségű felhalmozódást eredményez, ami a kezelés végével elégséges vérszintet biztosíthat az ovulációhoz (7, 28).

A *prostaglandinok* (PGF_{2 α}) közül a természetes (dinoproszt) és szintetikus változatok (kloprosztenol, luprosztiol) állnak rendelkezésünkre a luteolízis kiváltásához (13).

A dopamin – legnagyobb részt – a hipotalamuszban termelődő olyan neurotranszmitter, amely gátolja a GnRH termelődését és a prolaktin (PRL) felszabadulását a hipofízis elülső lebenyéből. Az *antagonistái* (D-2 receptor antagonisták: *domperidon*, *szulpirid*) serkentő hatással rendelkeznek a tüszőnövekedésre és az LH-termelésre (5).

A humán gyógyszer formájában elérhető *bromokriptin* gátolja a PRL-kiválasztást és serkenti a dopamin-receptorokat (17)

Az *oxytocin* széles körben alkalmazott fehérje természetű hormon (30).

A TAVASZI SZEZONÁTMENET RÖVIDÍTÉSE, AZ ELSŐ OVULÁCIÓ KIVÁLTÁSA

A környezeti tényezők közül a kancák petefészek-működésére a világos/sötét órák arányának változása van a legerősebb hatással

A környezeti tényezők közül a kancák petefészek-működésére a világos/sötét órák arányának változása van a legerősebb hatással. Ezért egy mesterséges fényprogram a petefészek-működés serkentésének a legeredményesebb módszere. Egy fényprogrammal már a téli időszakban előidézhetők azok a tavaszi fényviszonyváltozások, amelyeket egy kanca csak a későbbiek során érzékelne. A program sikerességét azonban számos tényező befolyásolja. A napi világos órák számának átlagosan 16,

A napi világos órák számának legalább 14,5 órának kell lennie

A fényprogram sikerességéhez legalább 8–10 hetes kezelési időszak szükséges

Ilyenkor kb. 2 héten belül figyelhető meg tüszőnövekedés, amit 6–12 hét múlva ovuláció követ

de legalább 14,5 órának (természetes + mesterséges) kell lennie, míg a napi sötét órák számának 8-nak kell lennie. A 16 óránál hosszabb megvilágításnak nincsen stimuláló hatása. A petefészekműködés további serkentése szempontjából az un. fényérzékeny szakaszban történő megvilágítás is fontos, ami a besötétedés után 8–10 órával kezdődik és viszonylag rövid ideig tart (1–2 óra). Ennek megfelelően az alábbi fényprogramokat alkalmazzák a legszélesebb körben:

- közvetlen naplemente után a napi világos órák számát – mindenféle átmenet nélkül – 2–2,5 órával meg kell hosszabbítani, hogy biztosított legyen a legalább 14,5 órás megvilágítás
- 30 perccel kell növelni a világos órák számát hetente (imitálva a tavaszi fényviszonyváltozásokat), amíg el nem érik a 14,5–16 órás időszakot (pl. december 1. 10 óra, december 8. 10,5 óra)
- a sötétedés beállta után 9,5 órával 2 órás mesterséges fénykiegészítést kell alkalmazni

A programok sikerességét további tényezők is befolyásolják. Különös figyelmet kell szentelni a legelőn tartott állatokra. A naplementével azonnal el kell kezdeni a mesterséges fénykiegészítést istálló körülmények között. Legalább 8–10 hetes kezelési időszak szükséges (december elején vagy legkésőbb a téli napforduló idején elkezdett fényprogram hatása leghamarabb február közepén érvényesül). Nagyon fontos a fénykezelés folytonossága és a napnyugta változó idejének megfelelően a fénykiegészítés kezdetének ellenőrzése manuálisan vagy egy automata kapcsoló segítségével. Már 3 nem megfelelő formában végrehajtott fénykezelési nap is elég ahhoz, hogy a várt hatás elmaradjon. A minimális megvilágítás pontosan nem meghatározott, de az állatok szemmagasságában elhelyezett 100 wattos izzó fényereje vagy 100 lux is elégséges erre a célra. A megfelelően végrehajtott fényprogrammal kb. 2 héten belül figyelhető meg tüszőnövekedés, amit 6–12 hét múlva ovuláció követ (7, 33, 34, 40). A fényprogram megvalósítás legújabb formája az egyedi fénykezelés, amit az állatok fejére erősített és az egyik szemet megvilágító kék fényforrással ellátott maszkkal érnek el. A fejmaszkkal az állatokat legelőn lehet tartani és így egy istállózott formában végrehajtott fényprogrammal azonos hatást lehet elérni (32).

A petefészek-működés serkentése gyógyszeres úton is történhet (1. táblázat). Az eFSH-nak, a reFSH-nak, a *deslorelin*nek és a *buserelin*nek a gyakran alkalmazott tört adagjával 3–5 napon belül tüszőnövekedés kiváltható. További lehetőség az *altrenogeszt* adása. A kezelés ideje alatt ovuláció is előfordulhat, ezért a kezelés végével egy PGF_{2α} inj. adása is javasolt. A sárlás kezdete a kezelés végétől számított 4–7 nap múlva, az ovuláció 7–12 napon belül várható. Egyes

1. TÁBLÁZAT. A petefészekműködés gyógyszeres serkentésének lehetőségei acikliás kancában

TABLE 1. Pharmacological therapy to induce follicular development in acyclic mare

Hatóanyag	Egyszeri adagok	Alkalmazás
eFSH (equine FSH)	12,5 mg	12 óránként im.
reFSH (recombinant equine FSH)	0,65 mg	
deslorelin	10–50 µg	6–12 óránként im.
buserelin		
altrenogeszt	0,044 mg/ttkg	1x naponta po., 14–18 napig
progeszteron + 17β-ösztadiol	150 mg + 10 mg	1x naponta im., 10 napig
domperidon	1,1 mg/ttkg	1x naponta po., ill. im., 12–22 napig
szulpirid	0,5 mg/ttkg	

A petefészek-működés serkentése gyógyszeres úton is történhet

megfigyelések nem igazolják az altrenogesztnek az ilyen jellegű hatását, hanem a tüszőnövekedést, ill. az ovulációt a kezelés miatt eltelt hosszabb időszaknak tulajdonítják. Hasonló eredmény érhető el *progeszteron* és *17 β -ösztadiol* együttes alkalmazásával, amit szintén egy PGF_{2 α} -inj. zár le a kezelés utolsó napján. A tüszőnövekedés serkentésére alkalmasak a *dopaminantagonisták* (domperidon, szulpiridin) is. A fenti gyógyszeres kezelések sikerességét egy közös dolog azonban jelentősen befolyásolja: a kancák aktuális szaporodásbiológiai állapota. A téli anösztruszban és a korai szezonátmenetben –, amikor kisméretű tüszők (< 20 mm) vannak jelen a petefészkekben – nem hatékonyak vagy nagyon hosszú és költséges kezelésre lenne szükség. A sikeresség csak a késői szezonátmenetben várható, amikor a tüszők mérete meghaladja a 20 mm-t. Különösen akkor, ha petefészkekben több 25 mm-t meghaladó méretű tüsző van jelen (30, 34).

Az év első ovulációját hCG-vel vagy *deslorelin*nel is ki lehet váltani, abban az esetben, ha a késői szezonátmenetben nagyméretű tüsző (\geq 35 mm) van jelen. A legnagyobb siker olyan tüszők esetében érhető el, amelyek már nem növekszenek tovább és elérték végső méretüket. Az ovuláció ideje így is nagyon kiszámíthatatlan (2. táblázat). Egyes szerzők szerint – a tüszők méretén túl – a méh nyálkahártyájának megfelelő vízenyőssége és a petyhüdt méhnyak is szükséges ahhoz, hogy az ovuláció 48 órán belül nagy valószínűséggel bekövetkezzen (7, 33, 34, 49).

2. TÁBLÁZAT. Ovulációindukció lehetőségei acikliás kancában a késői szezonátmeneti időszakban (>35 mm tüsző)

TABLE 2. Pharmacological therapy to induce ovulation in acyclic mare in the late transition period (>35 mm follicle)

Hatóanyag	Egyszeri adagok	Alkalmazás
hCG (humán chorio-gonadotropin)	1500-3000 NE	1x im., vagy iv.
deslorelin	2,1 mg	2 naponta 1x sc. implantátum az ovulációig

A szezonátmeneti időszak rövidítése és az első ovuláció kiváltása csak a késői szezonátmeneti időszakban lehetséges, de a sikeressége így is bizonytalan. Amennyiben figyelembe vesszük a felhasznált gyógyszerek költségét, a kezelésekkel eltöltött időt, az ovuláció esélyét és az addig eltelt időszakot, akkor arra a következtetésre juthatunk, hogy hazai körülmények között – a lehetőségek ellenére – a gyógyszeres befolyásolás helyett érdemesebb megvárni az első ovulációt vagy fényprogramot alkalmazni.

IVARZÁSINDUKCIÓ ÉS -SZINKRONIZÁCIÓ A TENYÉSZSEZONBAN

A legegyszerűbb módszer a luteolízis mesterséges kiváltására a PGF_{2 α} adása (3. táblázat). Ezzel ugyanazt az élettani folyamatot idézzük elő, ami természetes körülmények között a ciklus 15-16. napján megtörténne, csak előbb. Az alkalmazásuk feltétele a sárgatest jelenléte, amiről rektális UH-val kell meggyőződni. Az injekciót követően a kanca 2-4. nap múlva kezd sárlani, ami a 7-12. nap között vezet ovulációhoz.

A PGF_{2 α} *egyedi használatát* számos dolog képes árnyalni. A sárlás kezdete nagyobb mértékben szinkronizált, mint az ovuláció, de mindkettőre hatással van az injekció beadásának a napja. Nagyméretű tüsző (\geq 35 mm) mellett alkalmazott injekció hamarabb eredményez sárlást és ovulációt, mint a kisebb méretű tüszők esetén. PGF_{2 α} -kezelés után néhány esetben nagyon rövid ideig (1-2 nap) vagy csak részleges formában figyelhető meg a sárlás. PGF_{2 α} -kezelés után néhány esetben nem figyelhető meg sárlás, de ovuláció igen. Ennek az ún. „csendes ivarzás”-nak az aránya akár 15% is lehet. PGF_{2 α} -kezelés után néhány esetben sem sárlás, sem ovuláció nem figyelhető meg.

Az ovuláció után kialakuló sárgatest 5 napig nem érzékeny a PGF_{2α}-ra

Az ovuláció után kialakuló sárgatest 5 napig nem érzékeny a PGF_{2α}-ra. Ez a sárgatest ún. „refrakter stádiuma”. Az ovuláció ismeretének a hiányában egyetlen vizsgálattal nagyon nehéz, ill. nem lehet eldönteni a sárgatest korát. Ilyen esetben 7 nap múlva ismételt PGF_{2α}-kezelés szükséges.

Egyes kancákban a diösztrusz idején is létrejöhet egy ovuláció (diösztrális ovuláció). Az ebből kialakult sárgatest kellőképpen fiatal lehet a luteolízishez. A megoldás ebben az esetben is hasonló: két PGF_{2α}-injekció 7 napos időközzel.

A PGF_{2α} állományszintű ivarzás/ovuláció szinkronizációjának sikerét jelentősen befolyásolják az előbb említett sajátosságok. A leggyakoribb szinkronizálási protokoll a 14 nap különbséggel adott két PGF_{2α}-injekció. Az első oltás követően az állatok kb. 50%-a, a második oltás követően kb. 80%-a fog sárlani (2. ábra) (10, 11, 27, 39).

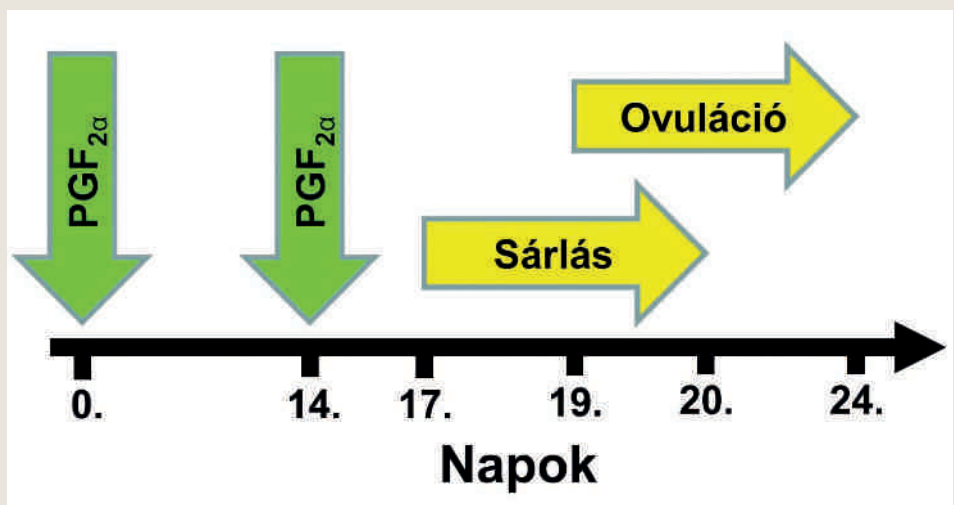
3. TÁBLÁZAT. Luteolízis kiváltásának lehetőségei ciklikus nemi működésű kancákban

TABLE 3. Prostaglandin therapy for induction of luteolysis in cyclic mares

Hatóanyag	Egyszeri adagok	Alkalmazás
dinoproszt	5-10 mg	1x im.
kloprosztenol	0,25-0,5 mg	1x im.
luprosztiol	7,5 mg	1x im.

2. ÁBRA. Ivarzásszinkronizáció lehetősége a ciklikus nemi működésű kancákban két PGF_{2α}-injekció adásával

FIGURE 2. Synchronization protocol for cyclic mares with two injections of PGF_{2α}



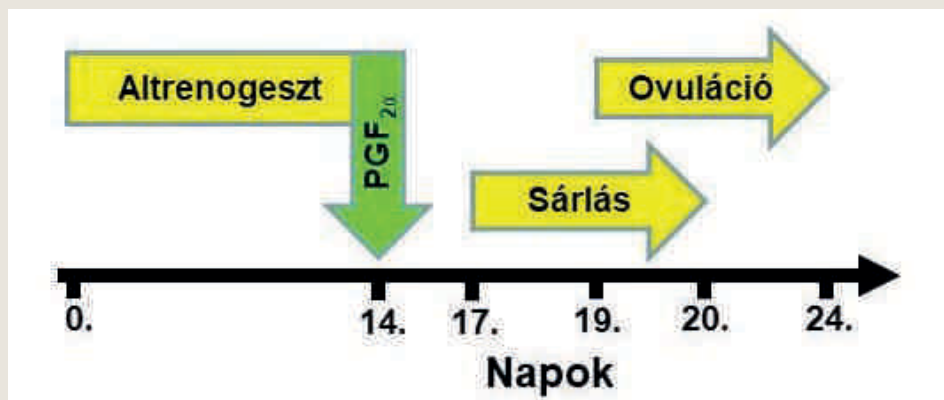
Altrenogeszt alkalmazásával mesterségesen elnyújtott sárgatestműködést lehet kiváltani

Hasonló céllal lehet alkalmazni *altrenogeszt*-kezelést is, amivel mesterségesen elnyújtott sárgatestműködést lehet kiváltani. A gesztagén a ciklikus működésű kancákban gátolja az LH termelődését és az ovulációt, de nem gátolja meg egy, a háttérben előforduló természetes sárgatest regresszióját és a tüszőnövekedést. Amennyiben a kezelés kellő hosszúságú (min. 14 nap), úgy annak megfelelően hosszú időszak áll rendelkezésre a természetes luteolízishez. A kezelés végétől számított pár napon belül sárlás és ovuláció fog bekövetkezni. A kezeléstől az ovulációig eltelt időszak nagyon változatos lesz, mert a gesztagén kezelés a különböző stádiumú tüszők növekedésére nem egységes formában fog hatni (7, 28). További nehézség, hogy egyes kancákban a gesztagén kezelés ellenére mégis bekövetkezhet egy ovuláció vagy a természetes sárgatest spontán tovább működik. Ezek valamennyien egy perzisztáló sárgatest kialakulását eredményezik, ami a gesztagén kezelést követően is termel P4-t. A változások sokszínűsége szükségessé teszi, hogy a gesztagén

kezelés utolsó napját $\text{PGF}_{2\alpha}$ adásával kell kiegészíteni, ami az esetleges funkcionális lutein szöveteket luteolizálja (3. ábra) (25, 44, 45).

3. ÁBRA. Ivarzásszinkronizáció lehetősége ciklikus nemi működésű kancákban altrenogeszt- és $\text{PGF}_{2\alpha}$ -kezeléssel

FIGURE 3. Synchronization protocol for cyclic mares with altrenogest and $\text{PGF}_{2\alpha}$ treatment



OVULÁCIÓINDUKCIÓ A TENYÉSSZEZONBAN

Az ovulációindukció szükségességét a kancák alábbi szaporodásbiológiai sajátosságai indokolják (4. táblázat). A kancák sárlása hosszú és meglehetősen változatos időtartamú (átlagosan 7,6 nap, min. 2 nap, max. 14 nap). Az ovuláció a sárlás végén következik be: nagyobb részben (74,7 %) a sárlás utolsó 24 órájában, kisebb részben (25,3%) a sárlás utolsó 48 órájában (19, 52). A megfelelő termékenyülés frissen hűtött ondóval vagy fedeztetéssel akkor érhető el, ha az ovuláció 24–48 órán belül következik be. Ez az időintervallum mélyfagyasztott ondó esetében még rövidebb: 12 óra (23, 52), az esetek egy részében a tüszők nagysága, alakja, tapintata, ultrahangos képe és a nemi szerv egyéb vizsgálati lelete alapján – még egy tapasztalt szakember számára is – nagyon nehéz, ill. lehetetlen meghatározni, hogy egy preovulációs tüsző adott időn belül az ovuláció bekövetkezik vagy sem (35, 47). Az ovulációindukció legfőbb előnye, hogy csökkenti az ovulációig eltelt időszakot, az ovuláció előfordulásának időintervallumát, a petefészkek ultrahangvizsgálatainak számát, a fedeztetések, ill. a termékenyítések számát és lehetőséget biztosít a mélyfagyasztott ondóval az ún. rögzített „fix idejű” termékenyítésre (3, 23, 37, 51). Alkalmazásának azonban megvannak a feltételei és korlátai:

Az ovuláció indukciójának számos előnye van

4. TÁBLÁZAT. Ovulációindukció lehetőségei a tenyészszezonban ciklikus nemi működésű kancákban

TABLE 4. Pharmacological therapy to induce ovulation in the breeding season in cyclic mares

Hatóanyag	Egyszeri adagok	Alkalmazás
hCG (humán chorio-gonadotropin)	1500–3000 NE	1x im. vagy iv.
Deslorelin	2,1 mg	1x sc. implantátum
	1,8 mg	1x im.
Buserelin	1–1,5 mg	1x im.
	20 µg	4x iv., 12 óránként
	13,3 µg	3x iv., 6 óránként

A hCG sikeres alkalmazására hatással lehet a tüsző mérete, a hatóanyag mennyisége, a tenyészszezonban hányszor és melyik sárlásokban került már korábban alkalmazásra. A tüszők mérete elsődlegesen meghatározó. Minél nagyobb egy tüsző (35–40 mm, ill. > 40 mm), annál hamarabb (átlagosan 37 óra, ill. 31 óra), ill. annál nagyobb valószínűséggel (24 mm: 29%, 28 mm: 58%, 35 mm: 100%) következik

**A hCG által kiváltott
ellenanyag-termelődés
csökkentheti a
következő injekciók
hatékonyágát**

be az ovuláció a beadást követő 48 órán belül (12). A hCG mennyisége (1000, 1500, 2500, 3000 NE iv.) az ovuláció indukció szempontjából nem jelent különbséget, de a legszélesebb körben a 2500–3000 NE adása terjedt el. A hCG – az idegenfehérje-természeténél fogva – a kanca szervezetében ellenanyag-termelést idéz elő, amely kisebb mértékű iv., mint im. adás esetén. Ez az ellenanyag-termelődés csökkentheti a következő injekciók hatékonyságát, azonban az ezzel kapcsolatos tapasztalatok nagyon ellentmondóak. Csökkenő hatást figyeltek meg, ha kettőnél több ciklusban alkalmazták az ovuláció indukciót egy tenyészszezonon belül és különösen akkor, ha ez egymást követő ciklusokban történt (29). Mások nem osztják ezeket a tapasztalatokat (51). Mindezek ellenére széles körben tapasztalt és elfogadott, hogy a ≥ 35 mm átmérőjű tüszőnél a 1500–3000 NE iv. adott hCG a kancák többségében (73–90%) 24–48 órán belül (65–70%-nál 36–48 óra között) ovulációt vált ki. Bizonyos helyeken a méh nyálkahártya megfelelő vizenyős beszűrődését is szükségesnek tartják ovulációindukciókor figyelembe venni (3, 6, 8, 20, 38).

További lehetőség a *deslorelin* alkalmazása. A kisebb molekulatömeg jelentősen kisebb mértékben vált ki ellenanyag-termelődést. Teljes mértékben szintetikus készítmény és teljesen kizárt a különböző vírusos eredetű fertőzések átvitele. Az alkalmazásának feltétele (a hCG-hez hasonlóan): a tüsző mérete. A ≥ 30 mm tüsző esetén 87–93%-ban, míg ≥ 35 mm tüsző esetén 92–94%-ban váltott ki ovulációt 48 órán belül, de az ovulációig eltelt legrövidebb időszak ($1,9 \pm 0,5$ nap) a *deslorelin* injekciós formájával kapcsolatban volt tapasztalható (6, 16, 30).

A hCG további helyettesítője lehet a *buserelin*. Egyes szerzők többszöri kisebb dózisu (4), mások az egyszeri nagyobb dózisu alkalmazást javasolják (30) ahhoz, hogy a hCG-injekcióhoz hasonló eredményt lehessen elérni.

AZ IVARZÁSI TÜNETEK GÁTLÁSA

**A tulajdonosok részéről
esetenként felmerülhet
az ivarzási tünetek
gátlásának igénye**

A kancatulajdonosok részéről ritkán, de folyamatosan visszatérő igény (a nehéz szállítás, a versenyeken való részvétel, a lovagolhatóság, a másik lovakkal való agresszivitás stb. miatt) az ivarzási tünetek gátlása. Azonban bármelyik kezelés előtt meg kell győződni arról, hogy a tünetek valójában egy esetleges sárlással állnak-e összefüggésben vagy sem.

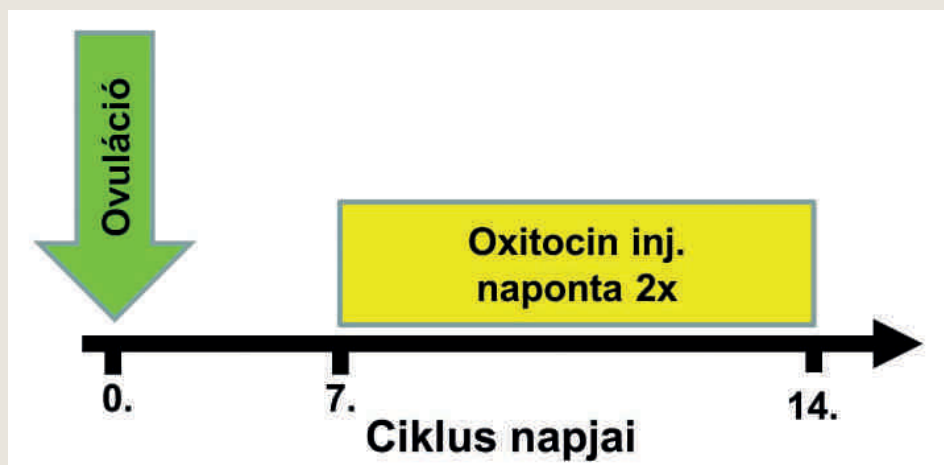
A leggyakrabban alkalmazott módszer az *altrenogeszt* adása (0,044 mg/ttkg/nap 1x, po.). Bármikor el lehet kezdeni, nagyon hatékony és hosszú idejű (30–60 nap) alkalmazása sem vezet későbbi szaporodásbiológiai problémákhoz. Hátrányai, hogy naponkénti és hosszú idejű kezelés szükséges, az olajos vivőanyaga nagyon könnyen beszennyez mindent, néhány nap szükséges az ivarzás hatékony gátlásához és nem szabad használni méhgyulladás esetén (25, 30).

A többszöri *oxytocin* (40–50 NE/adag im., vagy iv.) alkalmazása az egyik legújabb módszer. Az *oxytocin* a ciklooxygenáz-2 (COX-2) enzim működést befolyásolja, ami meggátolja a $PGF_{2\alpha}$ termelődését. A diösztruszban végrehajtott intravénás kezelésekkel a ciklusbeli sárgatest luteolízise elmarad, működése állandósul, így a kanca a diösztrusz állapotában marad több mint 30 napig, azaz nem sárlik. A rövid ideig tartó kezelésnek és a kis térfogatnak köszönhetően az állatok az oltásokat jól tűrik (18, 48) (4. ábra).

További lehetőség, ha az ovuláció napján egy 30–35 mm átmérőjű steril üveg- vagy műanyaggyolyót helyeznek a kanca méhébe (36). Ennek hatására kb. 90 napig elmarad a sárlás. A hatást a golyó által immitált „korai vemhesség intrauterin migrációjának” vagy a méhnyálkahártya kismértékű irritációjának tulajdonítják. Mindkettő a $PGF_{2\alpha}$ csökkent termelődését és a luteolízis elmaradását okozza. Előnye, hogy nem költséges és nem gyógyszeres kezelésről van szó, de a kancáknak csak kb. a 40–75%-ban működik. Habár hosszabb ideje alkalmazzák, de számos hátrányra is fény derült az évek során (eltörhet, eltávolítása nehézséget jelenthet, kieshet a nyakcsatornán keresztül, állatjóléti aggályokat vet fel a tulajdonosokban stb.) (1).

4. ÁBRA. A legújabb módszer az ivarzási tünetek gátlására a diösztrális időszakban alkalmazott többszöri oxytocinkezelés

FIGURE 4. A newer oestrus suppression method is the frequent administrations of oxytocin injections in the dioestrus period



A diösztruszban hCG-vel kiváltott ovulációval és következményes sárgatest kialakulásával kapcsolatban is megfigyeltek sárlás elmaradást, de az eredmények kisszámú esetre vonatkoztak és nagyon változatosak voltak (22).

Alternatív lehetőségként alkalmazták a kókusz- és a földimogyoró-olajat intrauterin infúzió formájában az ovuláció utáni 10. napon. A kancák többségében kb. 30 napig elmaradt a sárlás (50). Feltételezik, hogy a bennük lévő egyszeresen és többszörösen telítetlen zsírsavak befolyásolják a PGF_{2α}-termelődést és így a luteolízist. Ezzel szemben a legújabb megfigyelések azt mutatták, hogy ezek az olajok csak átmeneti méhgyulladást hoznak létre és egyéb hatásuk nincs (9, 15).

RENDELLENES LAKTÁCIÓ GÁTLÁSA

A ritkán fellépő rendellenes laktáció kezelésére 10 napos bromokriptinkezelést kell alkalmazni

Ritka kórkép, ami akár választási vagy éves csikókban, de leggyakrabban felnőtt lovakban fordul elő. Közös sajátosság, hogy egyik esetben sem hozható kapcsolatba vemhességgel. A tőgy hideg vizes locsolása mellett 10 napos bromokriptinkezelést (0,04 mg/ttkg/nap po.) kell alkalmazni. A kezelés kezdetét követő 20. napon lehetett megfigyelni a rendellenes tejtermelés csökkenését és a tej minőségi változását (vizezett tejszerű vagy vízszerű). Habár lovakban a bromokriptin pontos farmakokinetikája nem teljesen ismert, de a tapasztalatok alapján ilyen esetekben adása ígéretes lehet (31).

LAKTÁCIÓ KIVÁLTÁSA

Egy elárvult csikó túlélése a tej mennyiségétől, minőségétől és a szoptatási menedzsmenttől függ. Tejpótló porral való felnevelés már az első napoktól, több héten-hónapon keresztül éjjel-nappali törődést igényel és a tejpótló por jelentős költséget jelenthet. Ilyen esetekben hasznos lehet egy ún. „dajkakanca előállítás”, amely képes egy elárvult csikót felnevelni.

Erre a célra egy nem vemhes, de az előző években már ellett, jó csikónevelő kancát kell kiválasztani. A laktáció mesterséges kiváltásának alapját – az egyéb hormonális kezeléseken túl – a dopaminantagonisták képezik (5. táblázat) (14, 21). DAELS és mtsai több sikeres dajkaprogramot hajtottak végre. Habár az így felnevelt csikók az életük első két hetében kisebb testtömeggel gyarapodtak, amely különbség később is megmaradt, de nem növekedett (14).

STEINER és mtsai ennek a protokollnak egy módosított formáját alkalmazták (6. táblázat). Ezzel a kezeléssel 80%-os sikerarányt értek el. A tejtermelés a szulpirid-kezelést követő 10. napon érte el maximumát. Ez a protokoll is kellő mértékben gyakorlatias, költségáramos és megbízható, hogy jó eséllyel lehessen ajánlani egy „dajkakanca” programban (46).

A laktáció mesterséges kiváltásának alapját a dopaminantagonisták képezik

5. TÁBLÁZAT. Laktáció indukció lehetősége nem vemhes kancában DAELS és mtsai (14) szerint**TABLE 5.** The protocol used to induce lactation in a non-pregnant mare by DAELS et al. (14)

Napok	Kezelések
1-7.	1. intravaginális szivacs: 500 mg altrenogeszt + 500 mg ösztradiol-benzoát
8-14.	2. intravaginális szivacs: 500 mg altrenogeszt + 500 mg ösztradiol-benzoát
8.	50 mg ösztradiol-benzoát im. + dinoproszt im.
8-14.	1 mg/ttkg szulpirid im., naponta 2x
>9.	fejés naponta 5x + oxytocin inj. 2 perccel a fejés előtt

6. TÁBLÁZAT. STEINER és mtsai (46) által módosított laktáció indukció lehetősége nem vemhes kancában**TABLE 6.** Modified protocol used to induce lactation in a non-pregnant mare by STEINER et al. (46)

Napok	Kezelések
1-7.	150 mg progeszteron im. + 50 mg ösztradiol-benzoát im., 1x naponta
7.	dinoproszt inj. 1x im.
1-10.	500 mg szulpirid im., naponta 2x
>1.	szopási inger stimuláció: naponta 5x fejni vagy csikó jelenlétét kell biztosítani, oxytocin inj. szükség szerint
>9.	fejés naponta 5x + oxytocin inj. 2 perccel a fejés előtt

A hatóanyagok korlátozott elérhetősége miatt a számos lehetőség ellenére hazánkban a beavatkozások száma csekély

KÖVETKEZTETÉS

A számos lehetőség ellenére a beavatkozások száma hazai körülmények között mégis nagyon korlátozott. Ennek az oka – a kancák szaporodásbiológiai sajátosságain túl –, hogy néhány hatóanyag nincs forgalomban vagy csak humán készítmények formájában elérhetők vagy állatgyógyászati készítmények formájában kaphatóak, de lógyógyászati célra nem törzskönyvezettek.

Az eFSH és reFSH hatása eddig még csak kísérleti körülmények között bizonyított.

A természetes GnRH, az FSH és az LH nagyon rövid felezési idejük miatt (GnRH: 2–4 perc, LH: 20 perc, FSH: 3–4 óra) gyakorlati körülmények között nem alkalmazhatóak. A szintetikus GnRH-knak (gonadorelin, buserelin, fertirelin, leclirelin, deslorelin) hosszabb a felezési ideje (pl. gonadorelin: 10–40 perc, buserelin: 50–80 perc), de többségük csak a sertés és a szarvasmarha számára törzskönyvezett készítmény. Kivételt képez a buserelin és a deslorelin, amelyeket lovaknak is törzskönyveztek, de csak a buserelin van hazánkban forgalomban.

A természetes gesztagének csak a humán készítmények formájában lennének elérhetőek, de tilos az állatgyógyászati célra történő felhasználásuk. Az altrenogesztnek a legnagyobb hazai felhasználási területe a sertés-szaporodásbiológia, de más országokban ez a hatóanyag már a lovas praxisok számára is törzskönyvezett.

Az eCG/PMSG FSH hatása – érdekes módon – a kancák szaporodásbiológiájában nem érvényesül.

A számos proszttaglandin-készítmény közül csak a szintetikus változatok (kloprosztenol, luprosztiol) törzskönyvezettek hazánkban lovakra.

A dopaminagonista és -antagonista hatóanyagok szintén csak humán készítmények formájában érhetőek el.

Az oxytocin és a hCG már hosszabb ideje engedélyezett hatóanyagok lógyógyászati célra.

IRODALOM

1. ARGO, C. M. – TURNBULL, E. B.: The effect of intra-uterine devices on the reproductive physiology and behaviour of pony mares. *Vet. J.*, 2010. 186. 39–46.
2. AURICH, C.: Reproductive cycles of horses. *Anim. Reprod. Sci.* 2011. 124. 220–228.
3. 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. 12. 312–317.
4. BARRIER-BATTUT, I. – LE POUTRE, N. et al.: Use of Buserelin to induce ovulation in the cyclic mare. *Theriogenology*, 2001. 55. 1679–1695.
5. BEN-JONATHAN, N. – HNASKO, R.: Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr. Rev.*, 2001. 22. 724–763.
6. BEREZOVSKI, C. J. – STITCH, K. L. et al.: Clinical comparison of 3 products available to hasten ovulation in cyclic mares. *J. Equine Vet. Sci.*, 2004. 24. 231–233.
7. BLANCHARD, T. L.: Manipulation of the estrus in the mare. In: BLANCHARD, T. L. – VARNER, D. D. et al.: *Manual of equine reproduction*. Mosby. St. Luise, 2003. 17–30.
8. BUCCA, S. – CARLI, A.: Efficacy of human chorionic gonadotropin to induce ovulation in the mare, when associated with a single dose of dexamethasone administered at breeding time. *Equine Vet. J.*, 2011. 43. 32–34.
9. CAMPBELL, M. L. H. – HAMPSHIRE, D. et al.: The effects of intrauterine infusion of peanut oil on endometrial health, salivary cortisol and interovulatory period in mares. *Theriogenology*, 2017 102. 116–125.
10. CHELSIE, A. – MCCUE, P. M. et al.: Effect of cloprostenol administration on interval to subsequent ovulation and anovulatory follicle formation in quarter horse mares. *J. Equine Vet. Sci.*, 2015. 35. 531–535.
11. COFFMAN, E. A. – PINTO C. R.: A Review on the use of prostaglandin F2 α for controlling the estrous cycle in mares. *J. Equine Vet. Sci.*, 2016. 40. 34–40.
12. COX, T. J – SQUIRES, T. L. et al.: Effect of follicle size and follicle-stimulating hormone on ovulation induction and embryo recovery in the mare. *J. Equine Vet. Sci.*, 2009. 29. 213–218.
13. CUERVO-ARANGO, J. – NEWCOMBE, J. R.: Cloprostenol in equine reproductive practice: something more than a luteolytic drug. *Reprod. Domest. Anim.* 2010. 45. 8–11.
14. DAELS, P. F. – DUCHAMP, G. et al.: Induction of lactation in non-foaling mares and growth of foals raised by mares with induced lactation. In *Proceedings of the 8th International Equine Reproduction Symposium on equine Reproduction*. 2002. 48. 859–861.
15. DIEL DE AMORIM, M. – NIELSEN, K. et al.: Progesterone levels and days to luteolysis in mares treated with intrauterine fractionated coconut oil. *Theriogenology*, 2016. 86. 545–550.
16. FINAN, S. A. – LAMKIN, E. L. et al.: Comparative efficacy of BioRelease Deslorelin® injection for induction of ovulation in oestrus mares: a field study. *Aust. Vet. J.*, 2016. 94. 338–340.
17. FREEMAN, M. E. – KANYICSKA, B. et al.: Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol. Rev.*, 2000. 80. 1523–1631.
18. GEE, E. K. – GILLESPIE, L. et al.: Effect of oxytocin on suppression of oestrus in mares exhibiting normal oestrous cycles. *N. Z. Vet. J.*, 2012. 60. 189–193.
19. GINTHER, O. J. – PIERSON, R. A.: Regular and irregular characteristics of ovulation and the interovulatory interval in mares. *J. Equine Vet. Sci.*, 1989. 9. 4–12.
20. GRIMMERT, J. B. – PERKINS, N. R.: Human chorionic gonadotrophin (hCG): the effect of dose on ovulation and pregnancy rate in thoroughbred mares experiencing their first ovulation of the breeding season. *N. Z. Vet. J.*, 2001. 49. 88–93.
21. GUILLAUME, D. – CHAVATTE-PALMER, P. et al.: Induced lactation with a dopamine antagonist in mares: different responses between ovariectomized and intact mares. *Reprod. Dom. Anim.*, 2003. 38. 394–400.
22. HEDBERG, Y. – DALIN, A. M. et al.: A preliminary study on the induction of dioestrous ovulation in the mare—a possible method for inducing prolonged luteal phase. *Acta Vet. Scand.*, 2006. 48. 12.
23. HORVÁTH A. – SZENCI O.: A mélyfagyasztott ondó alkalmazása a lótenyésztésében. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2018. 140. 323–331.
24. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>
25. <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/altrenogest>
26. HUSZENICZA Gy. – BÁBA A. – NAGY P. – JUHÁSZ J. – KULCSÁR M. – MIHÁLY K. A. – CSERNUS V.: Nem vemhes tenyészkancák petefészek-működésének jellemzői a hivatalos tenyészszézon kezdetén. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 1993. 48. 587–592.
27. KUHL, J. et al: Effects of the prostaglandin F2a analogues cloprostenol and luprostiol in combination with hCG on synchronization of estrus and ovulation in mares. *J. Equine Vet. Sci.*, 2017. 57. 67–70.
28. MCCUE, P. M. – KITREN, C. et al.: Effect of altrenogest on luteinizing hormone concentrations in mares during the transition period. *Proc. Am. Assc. Equ. Pract.*, 2001. 47. 249–251.
29. MCCUE, P. M. – HUDSON, J. J. et al.: Efficacy of hCG at inducing ovulation: a new look at an old issue. *Proc. Am. Assc. Equ. Pract.*, 2004. 50. 510–513.
30. MCCUE, P. M.: Hormone therapy in clinical equine practice. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 2016. 32. 425–434.
31. MEIRELLES, M. G. – GUIMARÃES, C. DE F. et al.: Bromocriptine treatment for inappropriate lactation in mares: A case report. *J. Equine Vet. Sci.*, 2012. 32. 840–843.
32. Murphy, B. A. – WALSH, C. M. et al.: Blue light from individual light masks directed at a single eye advances the breeding season in mares. *Equine Vet. J.*, 2014. 46. 601–605.
33. NAGY P. – HUSZENICZA Gy. – JUHÁSZ J. – BÁBA A.: Nem vemhes tenyészkancák petefészek-működésének jellemzői és befolyásolásának gyakorlati lehetőségei a téli, kora tavaszi időszakokban *Magy. Állatorvosok Lapja*, 1993. 48. 581–586.
34. NAGY, P. – GUILLAUME, D. et al.: Seasonality in mares. *Anim. Reprod. Sci.*, 2000. 60–61. 245–262.
35. NEWCOMBE, J. R. – CUERVO-ARANGO, J.: Growth rate of ovulatory follicle during the first ovulatory oestrus (after seasonal anoestrus) and subsequent oestrus period in Irish Draught mares. *Irish Vet. J.*, 2013. 66. 1–4.
36. NIE, G. J. – JOHNSON, K. E. et al.: Use of an intra-uterine glass ball protocol to extend luteal function in mares. *J. Equine Vet. Sci.*, 2003. 23. 266–273.

37. ROSSDALE, P. D. – LAMBERCHT, P.: Comparison of the interval between administration of hCG or GnRH implant and ovulation in oestrus mares. *Equine Vet. Educ.*, 1998. 10. 76–79.
38. SAMPER, J. C.: Induction of estrus and ovulation: Why some mares respond and others do not. *Anim. Reprod. Sci.*, 2008. 70. 445–447.
39. SAVAGE, N. C. – LIPTRAP, R. M.: Induction of ovulation in cyclic mares by administration of a synthetic prostaglandin, fenprostalene, during oestrus. *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, 1987. 35. 239–243.
40. SCRABA, S. T. – GINTHER, O. J.: Effects of lighting programs on onset of the ovulatory season in mares. *Theriogenol.*, 1985. 24. 667–679.
41. SENGER, P. L.: Placentation, the endocrinology of gestation and parturition. In: Senger, P. L.: *Pathways to the pregnancy and parturition*. Current Conceptions Inc., Washington, 2003. 304–325.
42. SENGER, P. L.: Reproductive cyclicity—the follicular phase. In: Senger, P. L.: *Pathways to the pregnancy and parturition*. Current Conceptions Inc., Washington, 2003. 164–187.
43. SENGER, P. L.: Reproductive cyclicity—the luteal phase. In: Senger, P. L.: *Pathways to the pregnancy and parturition*. Current Conceptions Inc., Washington, 2003. 188–213.
44. SHOEMAKER MS, C. F. – SQUIRES, E. L. et al.: Safety of altrenogest in pregnant mares and on health and development of offspring. *J. Equine Vet. Sci.* 1989. 9. 69–72
45. SQUIRES, E. L.: Use of progestins in open and pregnant mares. *Anim. Reprod. Sci.*, 1993. 33. 183–193.
46. STEINER, J. V.: How to Induce Lactation in Non-Pregnant Mares. *Proc. Am. Assc. Equ. Pract.*, 2006. 52. 259–260.
47. TOWSON, D. H. – GINTHER, O. J.: Size and shape changes in the preovulatory follicle in mares based on the digital analysis of ultrasonic images. *Animal Reprod. Sci.*, 1989. 21. 63–71.
48. VANDERWALL, D. K. – RASMUSSEN, D. M. et al.: Effect of administration of oxytocin during diestrus on corpus luteum function and endometrial oxytocin receptor concentration in cycling mares. *J. Equine Vet. Sci.*, 2012. 32. 536–541.
49. WILLIAMS, G. L. – THORSON, J. F. et al.: Reproductive seasonality in the mare: neuroendocrine basis and pharmacologic control. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 2012. 43. 103–115.
50. WILSHER, S. – ALLEN, W. R.: Intrauterine administration of plant oils inhibits luteolysis in the mare. *Equine Vet. J.*, 2011. 43. 99–105.
51. WILSON, C. G. – DOWNIE, C. R. et al.: Effects of repeated hCG injections on reproductive efficiency in mares. *J. Equine Vet. Sci.*, 1990. 10. 301–308.
52. WOODS, J. . – BERGFELT, 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. 41–45.

Közlésre érke.: 2018. júl. 2.

Influence of age, body condition score and gravidity on selected endocrine, biochemical and haematological parameters of Noriker mares in the second trimester of gravidity

P. Horňáková^{1*}
Z. Vilhanová¹
F. Novotný¹
A. Salem¹
Cs. Tóthová²
J. Pošivák²
T. Pošiváková³
V. Petrovič⁴
L. Pleva⁵

Az életkor, a kondíció és a vemhesség hatása a nőri (Noriker) kancák egyes hormonális, biokémiai és hematológiai értékeire

Petra Horňáková^{1*}, Zuzana Vilhanová¹, František Novotný¹, Adam Salem¹, Csilla Tóthová², Ján Pošivák², Terézia Pošiváková³, Vladimír Petrovič⁴, Ladislav Pleva⁵

1. Állatorvosi és Farmakológiai Egyetem, Lovak Klinikája
Komenského 73. SK-040 01 Kassa, Szlovákia

* e-mail: petrahomakova1988@gmail.com

2. Állatorvosi és Farmakológiai Egyetem, Kérődzők Klinikája
3. Állatorvosi és Farmakológiai Egyetem, Állathigiénia és Környezetvédelmi Intézet
4. Állatorvosi és Farmakológiai Egyetem, Farmakológia és Toxikológiai Tanszék
5. Magánállatorvos, Dolné Saliby (Alsószelei)

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők jelen tanulmányukban bemutatják az életkor, a kondíció és a vemhesség hatását 22 nőri fajtájú kanca egyes hormonális, biokémiai és hematológiai értékeire. A kancák életkorával (10 évnél fiatalabb és 10 évnél idősebb) és szaporodásbiológiai állapotával (vemhes és nem vemhes) – mint kritériumokkal – összevetve úgy tűnik, hogy a kancák kondíció alapján történő csoportosítása (optimális tömegű és túlsúlyos kancák) volt a legnagyobb hatással a vizsgált értékekre. A legjelentősebb különbségeket az IGF-1, glükóz, karbamid, albumin, kreatinin, AST, GMT, LDH, koleszterin, vas, klór, RBC, valamint a Hb értékeiben mértük. Ezen eredmények elemzése jobban rávilágít az életkornak, a vemhességnek és a kondíció szintjének az említett paraméterekre kifejtett hatásaira.

SUMMARY

Background: Many haematological, biochemical and endocrine parameters may vary depending on breed, sex, age, reproductive status, body condition score, type of load, nutrition and welfare.

Objectives: The aim of our study was to analyse the influence of age, body condition and reproductive state on selected biochemical, haematological and endocrine parameters in mares of Norik breed.

Materials and Methods: The research was conducted on 22 broodmares of Norik breed. The mares were classified according to the age, reproductive state and body condition into 6 groups (group A:– from 5 to 10 years of age ($n = 6$), group B: from 11 to 17 years of age ($n = 16$), group C: mares in the second trimester of pregnancy ($n = 11$), group D: non-pregnant mares ($n = 11$), group E: mares with optimal weight ($n = 16$), group F: overweight mares ($n = 6$).

Results and Discussion: It seems that the body condition is a more objective system of evaluating the selected biochemical, haematological and endocrine parameters in mares as compared to the criterion of age and pregnancy. As compared group E to group F, significant differences were found in IGF-1 ($p \neq 0,17$), glucose ($p < 0,01$), urea ($p < 0,05$), albumin ($p \neq 0,1$), creatinine ($p \neq 0,08$), AST ($p \neq 0,1$), GMT ($p \neq 0,18$), LDH ($p \neq 0,09$), total cholesterol ($p \neq 0,12$), iron ($p < 0,05$), chlorine ($p < 0,05$), RBC ($p \neq 0,1$) and Hb ($p \neq 0,14$). For this reason, in case of the assessment of a very heterogeneous group of horses, we can hypothesized that the mares should be divided according their BCS when the evaluation of biochemical, haematological and hormonal parameters is performed.



A hematológiai, biokémiai és hormonális paraméterek elemzése a lovak esetében egyrészt a belső környezet felmérésére szolgál, másrészt elősegíti az anyagcsere-, szaporodási és fertőző megbetegedések klinikai kórjelzését. Ezek a mutatók nemcsak az egyed egészségügyi állapotáról nyújthatnak lényeges információt, hanem a teljes ménes betegségeire nézve is mérvadók lehetnek (15, 17, 23). Különösen a lóegészségügyi gyakorlatban jól ismert az a tény, hogy a laboratóriumi vizsgálatok eredményeinek értelmezése sok esetben rendkívüli kihívást jelenthet az állatorvos számára, mivel ezeket a értékeket számos külső és belső tényező befolyásolja. A hormonális, biokémiai és hematológiai értékek eltérhetnek a faj, a nem, az életkor, a szaporodásbiológiai állapot, tápláltság, az igénybevétel, az állatjólét és nem utolsósorban a ló egészségügyi állapotának függvényében (13, 14, 17, 24).

A hormonális, biokémiai és hematológiai értékeket számos tényező befolyásolhatja

SAJÁT VIZSGÁLAT

ANYAGOK ÉS MÓDSZERTAN

1. A megfigyelt állatcsoport

A kutatásra 2016 novemberében került sor egy dobsinai (Dobšiná, Szlovákia) lótenyészetben, 22 nőri fajtájú, klinikailag egészséges tenyészkancán. A kancák életkora 5 és 17 év között volt. A kancákat az alábbi három kritérium alapján csoportosítottuk: a, *életkor* (A csoport: 5–10 év közötti kancák, $n = 6$; és B csoport: 11–17 év közötti kancák, $n = 16$); b, *szaporodásbiológiai állapot* (C csoport: vemhes kancák, $n = 11$; és D csoport: nem vemhes kancák, $n = 11$); c, *kondíció* (E csoport: optimális testtömegű kancák, $n = 16$; és F csoport: túlsúlyos kancák, $n = 6$). A fedeztetésről és a vemhességről szóló adatokat a farmon dolgozó tenyésztők feljegyzéseiből kaptuk. A kancák az egész év folyamán a legelőn tartózkodtak, állandó hozzáféréssel egy kültéri, tetővel védett szalmaalomhoz, amelyet heti egy alkalommal tisztítottak. Az itatás *ad libitum* zajlott, a kancák takarmánya pedig jó minőségű szénával és koncentrált takarmánnyal egészült ki.

A vizsgálatokat 22 nőri fajtájú, klinikailag egészséges tenyészkancán végezték

A kancákat életkoruk, szaporodásbiológiai állapotuk és kondíciójuk alapján csoportosították



1. ÁBRA. Nóri fajtájú kanca – ideális kondíció

FIGURE 1. Noriker breed – mare with ideal body condition score



2. ÁBRA. Nóri fajtájú kanca – túlsúlyos állapot

FIGURE 2. Noriker breed – overweight mare

A kondíciót a Henneke-féle 9 pontos skála alapján mérték fel

2. A kondíció felmérése

A kondíciót a Henneke-féle 9 pontos skála alapján mértük fel. A rendszer alapja a vizuális felmérés, ill. a zsír tapintásos vizsgálata a ló testének olyan hat pontján, amelyek a leginkább reagálnak a testzsír mennyiségének változásaira. Ezek a területek a nyak felső vonalán, a lapockák mögött, a bordák és a medence körül, ill. a farok tövénél helyezkednek el. Az 1 pont sovány, testzsír nélküli állapotot jelez, a 9 pont pedig a szélsőségesen kövér, túlsúlyos állapotot. Az 5 pont jelenti az ideális kondíciót (27).

Tanulmányunkban a 4,5–5,5 pont közötti (ideális kondíció – 1. ábra) és a 6–9 pont közötti kondíció (kövér és szélsőségesen túlsúlyos – 2. ábra) rendelkező kancák vérmintájának egyes értékeit hasonlítottuk össze.

A vérmintákat a torkolati vénából vették a reggeli órákban az etetés és a boxok takarítása előtt

3. Mintavétel, a minták elemzése

A vérmintákat a torkolati vénából vették a reggeli órákban (7 óra körül), az etetés és a boxok takarítása előtt. A mintavételhez egyszer használatos tűket használtunk (BD Vacutainer® Precision Glide™, BD Diagnostics, USA). A hematológiai értékek vizsgálatához levett vérminták véralvadásgátlót tartalmazó hatóanyaggal ellátott kémcsövekbe kerültek (BD Vacutainer® K3E, UK). A biokémiai és a kiválasztott hormonális értékek vizsgálatához levett vérminták alvadásgátló hatóanyag nélküli kémcsövekbe kerültek (BD Vacutainer® CAT, BD-Plymouth, UK). A mintavételt követően a vért hűtőszekrényben tároltuk 10 °C-on és az elemzésükre a mintavételt követő 4 órán belül sor került.

A hematológiai értékek közül a következőket mértük: fehérvérsejtszám (WBC; $10^9/l$), vörösvérsejtszám (RBC; $10^{12}/l$), hemoglobin-koncentráció (Hb; g/l), hematokrit (HCT; l/l), átlagos sejttérfogat (MCV; f/l), a sejtek átlagos hemoglobin-koncentrációja (MCHC; g/l), a sejtek átlagos hemoglobin-tartalma (MCH; pg), vérlemezkeszám (PLT; $10^9/l$), neutrophil granulocyták (Ne; %), basophil granulocyták (Baz; %), lymphocyták (Lym; %), monocyták (Mon; %). A vérminták elemzéséhez KX 21 TOA Sysmex hematológiai berendezést használtunk. Az elemzésnek alávetett hormonális értékek a következők voltak: progeszteron (Prog; ng/ml) és az inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-1; ng/ml). A progeszteron elemzéséhez Architect system, az IGF-1 elemzéséhez Beckman Coulter berendezést használtuk.

A vérszérum általunk vizsgált biokémiai értékei a következők voltak: aszparát-aminotranszferáz (AST; $\mu\text{kat}/l$), alkalikus foszfatáz (ALP; $\mu\text{kat}/l$), kreatin-kináz (CK; $\mu\text{kat}/l$), triacilglicerolok (TAG; mmol/l), laktát-dehidrogenáz (LDH; $\mu\text{kat}/l$), kreatinin (Crea; $\mu\text{mol}/l$), karbamid (Urea; mmol/l), összprotein (TP; g/l), albumin (Alb; g/l), a bilirubin teljes mennyisége (Bil; $\mu\text{mol}/l$), gamma-glutamil transzferáz (GMT; $\mu\text{kat}/l$), glükóz (Glu; mmol/l), koleszterin (Chol; mmol/l), kalcium (Ca; mmol/l), foszfor (P; mmol/l), magnézium (Mg; mmol/l), vas (Fe; $\mu\text{mol}/l$), nátrium (Na; mmol/l), kálium (K; mmol/l), klór (Cl; mmol/l). A vérminta biokémiai értékeinek elemzéséhez az AU 680 Beckman Coulter műszert használtuk.

4. Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzés eredményeit átlagos értékek (\bar{x}) \pm szórással (SD) formájában tüntettük fel. A statisztikailag mérhető eredményeket a megfelelő állatcsoportok között (A vs. B csoport, C vs. D csoport, valamint E vs. F csoport) Welch-féle t-próbával értékeltük. A statisztikai elemzést a GraphPad Prism (GraphPad Software Inc.) program segítségével értékeltük ki.

A vizsgált hematológiai, biokémiai és hormonális értékeket statisztikai módszerekkel elemezték

EREDMÉNYEK

A kapott eredmények elemzése a kancák életkora alapján (az A és B csoport között) statisztikailag jelentős különbségeket mutatott a következő értékek

koncentrációja esetében: IGF-1 ($139,2 \pm 26,02$ vs. $100,6 \pm 26,68$, $p < 0,05$), albumin ($32,08 \pm 1,43$ vs. $30,25 \pm 1,16$, $p < 0,05$), vas ($22,63 \pm 3,43$ vs. $18,25 \pm 3,1$, $p < 0,05$), kálium ($4,26 \pm 1,5$ vs. $3,91 \pm 0,51$, $p < 0,05$) és MCV ($49,88 \pm 1,75$ vs. $51,89 \pm 1,12$, $p < 0,05$). Jelentősebb különbségeket figyeltünk meg az említett két csoport között az AST ($6,75 \pm 0,52$ vs. $6,21 \pm 0,68$, $p \neq 0,09$), nátrium ($134,7 \pm 1,51$ vs. $135,7 \pm 1,49$, $p \neq 0,18$), WBC ($7,41 \pm 0,88$ vs. $6,77 \pm 0,66$, $p \neq 0,15$), RBC ($6,75 \pm 0,4$ vs. $6,45 \pm 0,33$, $p \neq 0,15$), MCH ($17,27 \pm 0,54$ vs. $17,73 \pm 0,57$, $p \neq 0,12$), valamint MCHC ($346,2 \pm 3,6$ vs. $341,8 \pm 6,51$, $p \neq 0,07$) esetében is.

A C csoport (vemhes kancák) D csoporttal (nem vemhes kancák) való összehasonlítása statisztikailag szignifikáns különbségeket csak az IGF-1 ($131,7 \pm 36,61$ vs. $103,4 \pm 32,07$, $p < 0,05$), GMT ($0,45 \pm 0,11$ vs. $0,34 \pm 0,05$, $p < 0,05$) és TGA ($0,19 \pm 0,06$ vs. $0,28 \pm 0,08$, $p < 0,01$) esetében mutatott ki, de jelentősebb eltéréseket figyeltünk meg a progeszteron koncentrációja ($6,46 \pm 6,13$ vs. $3,54 \pm 0,86$, $p \neq 0,14$) és az AST aktivitása esetében is ($6,88 \pm 1,06$ vs. $6,26 \pm 0,74$, $p \neq 0,13$). Ezzel szemben a többi vizsgált érték összehasonlítása a kancák életkora és szaporodásbiológiai állapota szempontjából nem mutatott szignifikáns különbségeket.

A kancák kondíció alapján történő összehasonlítása során (az E és F csoportok között) szignifikáns különbségeket találtunk a következő értékek esetében: IGF-1 ($p \neq 0,17$), glükóz ($p < 0,01$), karbamid ($p < 0,05$), albumin ($p \neq 0,1$), kreatinin ($p \neq 0,08$), AST ($p \neq 0,1$), GMT ($p \neq 0,18$), LDH ($p \neq 0,09$), koleszterin ($p \neq 0,12$), vas ($p \neq 0,05$), klór ($p \neq 0,05$), RBC ($p \neq 0,1$), és Hb ($p \neq 0,14$) (1–3. táblázat).

1. TÁBLÁZAT. A vérminták biokémiai és endokrin paramétereinek statisztikai eltérései a kondíció szempontjából (E: optimális kondícióval rendelkező kancák 4,5–5,5 pont közötti, F: elhízott és szélsőségesen túlsúlyos kancák 6–9 pont közötti)

Az eredményeket (átlag \pm szórás) formájában tüntettük fel, statisztikai szignifikanciával P., ill. ns – statisztikai szignifikancia nélkül

TABLE 1. Statistical differences of biochemical and endocrine blood parameters in varies body condition score (E: mares with optimal body condition score, F: overweight mares; extremely obese)

The results were expressed as mean values (\bar{x}) \pm standard deviations (SD) with statistical significance without P., and ns – without statistical significance

Vérértékek	E	F	P
Progeszteron (ng/ml)	7,19 \pm 6,71	4,18 \pm 3,31	ns
IGF-1 (ng/ml)	138,5 \pm 42,04	109,7 \pm 32,3	0,17
Glükóz (mmol/l)	4,78 \pm 0,51	3,65 \pm 0,48	< 0,01
Karbamid (mmol/l)	6,63 \pm 0,81	7,56 \pm 0,79	< 0,05
Kreatinin (μ mol/l)	97,17 \pm 8,18	88,75 \pm 12,12	0,08
TP (g/l)	67,53 \pm 2,47	67,86 \pm 3,0	ns
Albumin (g/l)	31,95 \pm 1,73	30,51 \pm 1,26	0,1
Bilirubin (μ mol/l)	19,6 \pm 7,23	15,19 \pm 2,18	ns
AST (μ kat/l)	7,28 \pm 1,16	6,31 \pm 0,74	0,1
GMT (μ kat/l)	0,36 \pm 0,04	0,41 \pm 0,11	0,18
ALP (μ kat/l)	3,67 \pm 0,89	3,22 \pm 1,08	ns
Koleszterin (mmol/l)	2,86 \pm 0,49	2,48 \pm 0,29	0,12
TAG (mmol/l)	0,25 \pm 0,09	0,23 \pm 0,08	ns
CK (μ kat/l)	5,46 \pm 1,59	5,13 \pm 0,94	ns
LDH (μ kat/l)	9,92 \pm 2,32	7,84 \pm 1,88	0,09

2. TÁBLÁZAT. A vérminták ásványianyag-értékeinek statisztikai eltérései a kondíció szintjének szempontjából (E: optimális kondícióval rendelkező kancák 4,5–5,5 pont közötti, F: elhízott és szélsőségesen túlsúlyos kancák 6–9 pont közötti).

Az eredményeket (átlag ± szórás) formájában tüntettük fel, statisztikai szignifikanciával P., ill. ns – statisztikai szignifikancia nélkül

TABLE 2. Statistical differences of mineral profile in varies body condition score (E: mares with optimal body condition score, F: overweight mares; extremely obese)

The results were expressed as mean values (x) ± standard deviations (SD) with statistical significance without P., and ns – without statistical significance

Vérértékek	E	F	P
Ca (mmol/l)	2,83 ± 0,04	2,83 ± 0,09	ns
P (mmol/l)	1,15 ± 0,19	1,26 ± 0,13	ns
Mg (mmol/l)	0,78 ± 0,05	0,80 ± 0,05	ns
Fe (µmol/l)	23,65 ± 4,34	19,13 ± 3,84	< 0,05
Na (mmol/l)	135,3 ± 0,52	135,4 ± 1,71	ns
K (mmol/l)	3,92 ± 0,42	4,09 ± 0,47	ns
Cl (mmol/l)	100,2 ± 1,32	97,44 ± 2,5	< 0,05

3. TÁBLÁZAT. A vérminták hematológiai értékeinek statisztikai eltérései a kondíció szintjének szempontjából (E: optimális kondícióval rendelkező kancák 4,5–5,5 pont közötti, F: elhízott és szélsőségesen túlsúlyos kancák 6–9 pont közötti) Az eredményeket (átlag ± szórás) formájában tüntettük fel, statisztikai szignifikanciával P., ill. ns – statisztikai szignifikancia nélkül

TABLE 3. Statistical differences of haematological blood parameters in varies body condition score (E: mares with optimal body condition score, F: overweight mares; extremely obese)

The results were expressed as mean values (x) ± standard deviations (SD) with statistical significance without P., and ns – without statistical significance

Vérértékek	E	F	P
WBC (10 ⁹ /l)	6,98 ± 1,19	7,08 ± 0,64	ns
RBC (10 ¹² /l)	7,03 ± 0,63	6,51 ± 0,36	0,1
Hb (g/l)	122,2 ± 10,19	114,8 ± 6,26	0,14
HCT (l/l)	0,36 ± 0,03	0,33 ± 0,02	ns
MCV (f/l)	50,82 ± 2,16	51,43 ± 1,29	ns
MCH (pg)	17,38 ± 0,60	17,64 ± 0,58	ns
MCHC (g/l)	342,3 ± 8,14	343,1 ± 5,19	ns
PLT (10 ⁹ /l)	154,5 ± 65,5	157,7 ± 30,22	ns
Neut Seg (%)	58,17 ± 13,27	64,31 ± 12,2	ns
Lym (%)	40,33 ± 11,76	34,44 ± 2,98	ns

MEGVITATÁS

A tenyészkancák szaporodásbiológiai menedzsmentjének minősége nemcsak a kancák tápláltsági és egészségi állapotán tükröződik, hanem a csikók tenyésztésében elért sikereiben is. A kancák tenyésztésszervezése a következő szempontokat tartja szem előtt: az életkor, a tápláltsági és az egészségi állapot, táplálkozás, jólét stb. A takarmányozás mindenekelőtt azért játszik kulcsfontosságú szerepet, mert a megfelelően kiegyensúlyozott takarmányadag jelentősen csökkentheti a kóros állapotok kialakulását a kancáknál és csikóknál az ellés körüli időszakban (18). Ismert az a tény, hogy a túlsúly a lovak és pónilovak állományában továbbra is nagy arányban fordul elő, ami – akárcsak az emberek esetében – az ellés körüli egészségügyi és szaporodásbiológiai problémák kialakulását eredményezi (20). A lovak esetében a túlsúlyt a metabolikus szindróma hajlamosító tényezőjének tekintik (EMS – equine metabolic syndrome) (6), és azok a lovak számítanak túlsúlyosoknak, amelyeknél a BCS értéke (body condition score: kondíciópont) meghaladja a 6 pontot a Henneke-féle skálán. Tanulmányunkban a kancákat az életkoruk, szaporodásbiológiai ciklusuk és a BCS alapján csoportosítottuk (a Henneke-féle skála felhasználásával).

Megállapítottuk, hogy a vizsgált hematológiai, biokémiai és hormonális mutatók összevetésénél a kondíció tűnik leginkább megfelelő választóvonalnak. Saját megállapításainkkal egybehangzóan FRANK és mtsai is a glükóz, a TAG és a koleszterin összmenységének emelkedett koncentrációját állapította meg túlsúlyos lovakban (6). Az elhízás a zsírszövetekben zajló folyamatok szabályozásának a megzavarásához vezet, beleértve a gyulladást megelőző jelátvitelt. Ez a reakciósorozat beindítja

A túlsúly a lovak és pónilovak állományában továbbra is nagy arányban fordul elő

A vizsgált hematológiai, biokémiai és hormonális mutatók összevetésénél a kondíció tűnik legfontosabb befolyásoló tényezőnek

A túlsúlyos kancáknál az ivari ciklus meghosszabbodását és a szaporodási mutatók romlását figyelték meg

Sem a vemhesség, sem pedig az életkor nem volt jelentős hatással a vizsgált vérértékekre

a szisztémás gyulladásos válasz azon folyamatait, amelyeknek az inzulinrezisztencia és egyéb anyagcserezavarok keletkezését tulajdonítják (4, 21). Egyrészt fennáll az az állítás, amely szerint szükségszerű, hogy a kancák az ellés körüli időszakban a szaporodási szervek optimális hormonális aktivitása és a termékenység miatt megfelelő tápláltsági állapotban legyenek (2, 11, 16), másrészt viszont ismert az a tény, hogy az elhízás kancák esetében rendellenes szaporodási állapotokat idéz elő, különösen az ellés időszakában (5, 11, 25). A túlsúlyos kancáknál az ivari ciklus meghosszabbodását (2) és a szaporodási mutatók romlását figyelték meg (5). A vemhesség korai szakaszában a fiatal kancák kövérsége a magzat kisebb tömegével van összefüggésben, a vemhesség későbbi szakaszaiban pedig növeli a csikókban fellépő ortopédiai jellegű fejlődési rendellenességek kialakulásának kockázatát (9). A National Research Council 2007-es ajánlása szerint a kancáknál a testtömeg 12–15%-os növelése javasolt a vemhesség idején (19). A testtömeg növekedése kancákban vemhesség idején főként az állat kezdeti tápláltsági állapotától függ, de hatással vannak rá a tenyésztésben meglévő takarmányozási és tartási körülmények (1). A tenyészkanccák kiváló szaporodási mutatóinak eléréséhez a tenyésztési menedzsment keretén belül alapvetően fontos a kiegyensúlyozott takarmányozás és a kondíció megfelelő szintje (22).

Tanulmányunkban a kancákat a kondíció mellett az igazolt vemhesség alapján is csoportosítottuk; valamennyi vemhes kanca a második trimeszterben volt, ill. az életkorukat is figyelembe vettük. A megállapításaink arra engednek következtetni, hogy sem a vemhesség, sem pedig az életkor nem volt jelentős hatással az általunk vizsgált hematológiai, biokémiai és endokrin paraméterekre. VINCE és mtsai szignifikánsan nagyobb hematokritértékeket, hemoglobín-koncentrációt, vörösvérsejt-, valamint vérlemezkeszámot mutattak ki vemhes kancáknál nem vemhes kancákkal összehasonlítva. A vemhesség késői szakaszában (> 210. nap) nagyobb granulocytá- és fehérvérsejtszámot mértek, a sejtek átlagos hemoglobintartalma (MCH) viszont kisebb volt a vemhesség korai szakaszában lévő kancákkal összehasonlítva. A kancák életkora nem volt jelentős hatással a hemoglobín koncentrációjára (28). BAZZANO és mtsai a vemhesség utolsó trimeszterében lévő kancákban vizsgálták a hematológiai értékek változásait; náluk nagyobb Hct-, Hb-, Plt-, WBC-, Ne- és Lym-értékeket mértek nem vemhes kancákkal összehasonlítva (29). Néhány, a közelmúltban megjelent tanulmány (8, 10), amelyekben az életkornak a vérparaméterekre kifejtett hatását vizsgálták vemhes kancákban, nem mutatott ki jelentős különbségeket az általunk is használt korcsoportok között (5–10 év vs. 11–17 év). Néhány további tanulmány eredménye viszont arra utal, hogy a korrallal a fehérvérsejtek száma csökkenhet, az MCV-, MCH- és MCHC-értékek pedig növekedhetnek (3). A vörösvérsejtek és a vérlemezkek számában nem figyeltek meg jelentős változásokat. Noha a lovak esetében számos biokémiai mutató referenciaértéke ismert, az egyes jelentős anyagcseretermékek dinamikus változása, főként az elléshez közeli időszakban akár az eredmények élettani tartományon túli ingadozását is okozhatja (12). Emiatt is szükséges tehát, hogy a referenciaértékeket különféle élettani állapotokban határozzuk meg, mivel ezek is eltérhetnek a fajta, az életkor, a takarmányozás, a tenyésztési körülmények és egyéb tényezők függvényében (3, 26).

KÖVETKEZTETÉS

Úgy tűnik, hogy a tápláltsági szint a nőri fajta esetében jelentősen befolyásolja a biokémiai, hematológiai, ill. a hormonális értékeket is. Hangsúlyoznunk kell azonban, hogy a specifikus referenciaértékekre minden egyes állatfaj esetében szükség van, ezek pedig egy adott fajnál különbözhetnek a fajta, az életkor, ill. a tenyésztési körülmények függvényében. A hematológiai, biokémiai és hormonális paraméterekből nyert adatok segítségével az állatorvosok a megfelelő módon tudják értelmezni a laboratóriumi adatokat, ill. ezt követően meghatározni a szükséges vizsgálatokat és a kezeléseket.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ez a tanulmány a VEGA 1/0382/18 projekt támogatásával készült (Szlovák Köztársaság). A szerzők köszönettel tartoznak ING. VLADIMÍR ŠMELKONAK, DR. FRANTIŠEK LAŠÁKNAK, és a Dobsinai Lótenyésztő Telep lóápolóinak, valamint a kassai Állatorvostudományi és Farmakológiai Egyetemnek.

IRODALOM

1. BECVAROVA, I. – PLEASANT, R. S. – THATCHER, C. D.: Clinical assessment of nutritional status and feeding programs in horses. *Vet. Clin. N. Am. Equine*, 2009. 25. 1–21.
2. CAVINDER, C. A. – VOGELANG, M. M. et al.: Variances in reproductive efficiency of mares in fat and moderate body conditions following parturition. *Prof. Anim. Sci.*, 2009. 25. 250–255.
3. CEBULJ-KADUNC, N. – BOZIC, M. et al.: The Influence of Age and Gender on Haematological Parameters in Lipizzan Horses. *J. Vet. Med.*, 2002. 49. 217–221.
4. DESPRES, J. P. – LEMIEUX, I.: Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 2006. 444. 881–887.
5. FITZGERALD, B. P. – READY, S. E. et al.: Obesity disrupts the duration of the estrous cycle in the mare. *J. Anim. Sci.*, 2003. 81. (Suppl. 1). 102.
6. FRANK, N. – ELLIOTT, S. B. et al.: Physical characteristics, blood hormone concentrations, and plasma lipid concentrations in obese horses with insulin resistance. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2006. 228. 1383–1390.
7. FRANK, N. – GEOR, R. et al.: Equine Metabolic Syndrome. *J. Vet. Intern. Med.*, 2010. 24. 467–475.
8. GURGOZE, S. Y. – ICEN, H.: The influence of age on clinical biochemical parameters in Pure-bred Arabian mares. *J. Equine Vet. Sci.*, 2010. 30. 569–574.
9. HARRIS P.: Feeding the pregnant and lactating mare. *Equine. Vet. Educ.*, 2003. 15. (Supl.6) 38–44.
10. HARVEY, J. W. – PATE, M. G. et al.: Clinical biochemistry of pregnant and nursing mares. *Vet. Clin. Pathol.*, 2005. 34. 248–254.
11. HENNEKE, D. – POTTER, G. – KREIDER, J.: Body condition during pregnancy and lactation and reproductive efficiency of mares. *Theriogenology*, 1984. 21. 897–909.
12. HURA, V. – NOVOTNÝ, F. et al.: Changes of biochemical environment and body weight in healthy periparturient Lipizzan mares. *Acta Vet. Brno*, 2017. 86. 67–74.
13. JAIN, N. C.: Comparative hematology of common domestic animals. In JAIN, N. C.: *Essentials of Veterinary Hematology*. 1. ed. Lea & Febiger, 1993. 19–53.
14. KRAMER, J. W.: Normal hematology of the horse. In: FELDMAN, B. F. – ZINKL, J. G. – JAIN, N. E., (eds.): *Schalm's Veterinary Hematology*. Lippincott Williams & Wilkins. 2000. 1069–1074.
15. LASSEN, E. D. – SWARDSON, C. J.: Hematology and hemostasis in the horse: normal functions and common abnormalities. *Vet. Clin. N. Am.-Equine*, 1995. 11. 351–389.
16. LAWRENCE, L. – DIPETRO, J. – EWERT, K.: Changes in body weight and condition of gestating mares. *J. Equine. Vet. Sci.*, 1992. 12. 355–358.
17. MESSER, N. T.: The use of laboratory test in equine practice. *Vet. Clin. N. Am.-Equine*, 1995. 11. 345–350.
18. MORLEY, S. A. – MURRAY, J. A.: Effect of body condition score on the reproductive physiology of the broodmare: A review. *J. Equine Vet. Sci.*, 2014. 34. 842–853.
19. National Research Council. Nutrient requirements of horses. 6th ed. Washington DC. National Academic Press. 2007.
20. OWERS, R. – CHUBBOCK, S.: Fight the fat. *Equine Vet.J.*, 2013. 45. 383.
21. RASOULI, N. – KERN, P. A.: Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 2008. 93. (Suppl.1). 64–73.
22. RICH, G. A. – BREUER, L. H.: Recent developments in equine nutrition with farm and clinic applications. *Proc. Annu. Convention AAEP*, 2002. 48. 24–40.
23. RICKETTS, S. W.: The laboratory as an aid to clinical disorders. *Vet. Clin. N. Am.-Equine*, 1987. 3. 445–460.
24. ROSE, R. J. – HODGSON, D. R.: Hematology and biochemistry. In: HODGSON, D. R. – ROSE, R. J. (eds.): *The athletic horse: principles and practice of equine sports medicine*. WB Saunders. Philadelphia, PA. 1994. 63–76.
25. SATTERFIELD, M. – COVERDALE, J. – WU, G.: Review of fetal programming: implications to horse health. *Proc. 56th Annu. Convention Am. Assoc. Equine Pract.*, 2010. 56. 207–214.
26. SATUE, K. – BLANCO, O. – MUNOZ, A.: Age-related differences in the hematological profile of Andalusian broodmares of Carthusian strain. *Vet. Med.-Czech.*, 2009. 54. 175–182.
27. SUAGEE, J. K. – BURK, A. O. et al.: Effect of diet and weight gain on body condition scoring in Thoroughbred geldings. *J. Equine Vet. Sci.*, 2008. 28. 156–166.
28. VINCZE B. – BASKA F. – SZENCI O.: A vemhesség hatása a hematológiai paraméterekre lipicai kancákban. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2015. 137. 195–202.
29. BAZZANO, M. – GIANNETTO, C. et al.: Physiological adjustments of haematological profile during the last trimester of pregnancy and the early post partum period in mares. *Anim. Reprod. Sci.*, 2014. 199–203.

Közlésre érke.: 2018. jan. 17.



V. ORSZÁGOS ÁLLATORVOS-AGRÁR SPORTNAP ÉS CSALÁDI HÉTVEGE

Tata, 2018. szeptember 22.



Asztalitenisz



Fogalhajtás



Futás



Kispályás Labdarugás



Sárkányhajó



Streetball



Tenisz



Strandröplabda

SPORTNAP MENETRENDJE

07:30-TÓL REGISZTRÁCIÓ
 09:00 ÜNNEPÉLYES MEGNYITÓ
 10:00 - 18:00 VERSENYEK
 12:00 - 14:00 EBÉD
 17:00 ÚJÁSZ BEMUTATÓ
 19:00 ÜNNEPÉLYES EREDMÉNYHIRDETÉS,
 DÍJKIDSZTÁS
 20:00 MEGLEPETÉS VENDÉG,
 ÁLLÓFOGADÁS, ÉLŐZENE, TÁNC

CSALÁDI PROGRAMOK: SÉTAHAJÓZÁS,
 VÁROSNEZÉS „DÖTTŐ KISVONATTAL”,
 NÉPI JÁTÉKOK, USZODA, MÁSZÓFAL,
 KALANDPARK STB.

Fővédnök

Dr. Sótónyi Péter
 REKTOR-ÁLLATORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM

Védnökök

Dr. Bognár Lajos
 országos főállatorvos
 Dr. Gönczi Gábor
 elnök, Magyar Állatorvosi Kamara
 Dr. Magyar Zoltán
 a Nemzet Sportolója,
 kétszeres olimpiai bajnok tornász, állatorvos
 Györfly Balázs
 országos elnök, Nemzeti Agrárgazdasági Kamara
 Czene Attila
 olimpiai bajnok úszó, Magyar Szabadidősport
 Szövetség elnöke
 Michl József
 Tata város polgármestere

A rendezvény Nagykövete

Dr. Hargitay András
 világ- és Európa-bajnok úszó, állatorvos

Im már **5.** alkalommal várom az agrárium minden területéről a sportolni, igényesen kikapcsolódni, szórakozni vágyó szakembereket, családjaikat.

Idén is igyekszem minden korosztálynak érdekes, látványos programokat kínálni.

Kitűnő helyszínül szolgál erre az eseményre **Tata**, a zékek és virágok városa, a gyönyörű **Olimpiai Edzőtáborral**, Öreg-tóval, Angolparkkal.

Dr. Bándy Pál

Főtámogató



Kiemelt támogatók



Támogatók



Médiapartner:

TALÁLKOZZUNK TATÁN, AZ OLIMPIAI EDZŐTÁBORBAN
 2018. SZEPTEMBER 22-ÉN!

Regisztráció, további információ:

Tel.: +36 20 941 2342, E-mail: info@oaas.hu

www.OAAS.hu



www.OAAS.hu

**Endoscope-guided
transsphenoidal removal
of a hypophyseal
tumour in a dog**

Case study

L. Lehner^{1*}
K. Czeibert²
J. Csöndes³
N. Balogh³
Z. Kerekes⁴
Cs. Jakab⁵

1. FeliCaVet Állatkórház
H-1118 Budapest, Rétköz u. 16.

*e-mail: lehner_laszlo@yahoo.com

2. ELTE, Biológiai Intézet,
Etológia Tanszék
H-1117, Budapest, Pázmány Péter
sétány 1/C.

3. PraxisLab kft.
Budapest

4. VetScan kft.
Budapest

5. Állatorvostudományi Egyetem,
Patológiai Tanszék
Budapest

Az agyalapi mirigy daganatának részleges eltávolítása endoszkóp segítségével az ékcsonton keresztül kutyában Esetismertetés

**Lehner László^{1*}, Czeibert Kálmán², Csöndes Judit³, Balogh Nándor³,
Kerekes Zoltán⁴, Jakab Csaba⁵**

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők leírják az agyalapi mirigy daganatának szájpadrólson keresztül végzett endoszkópos technikájával, a műtét előtti tervezéssel, a műtét előtti, valamint az azt követő laborvizsgálatokkal és az utókezeléssel kapcsolatos tapasztalataikat. Egy 7 éves kutya MRI-vizsgálata térfoglaló folyamatot igazolt a hipofízeális tájékon. A tulajdonos kérésére műtéti beavatkozás történt, amely során a daganatszövet részleges eltávolításra került. Az állat tünetei kezdetben javultak, de később a daganatszövet kiújulása, ill. a visszatérő elektrolitzavar miatt eutanázia történt. A kórszövetteni vizsgálat adenohipofízis eredetű, nagy malignitású chromophob carcinomát igazolt.

SUMMARY

Background: Pituitary tumors are rare in dogs. In most of the cases these tumours are benign types, and according to the literature malignant hypophysis tumours are rare. One common form of the benign tumours is the hormone dependent adenoma. Mei et al. found a technique to remove hypophysis tumor via os sphenoidale. Radiotherapy is recommended if the diameter of tumorous tissue is more than 1 cm. Endoscopy can facilitate visualisation of the operation site. The most important phase is the pre-surgical measurement on MRI images and 3D reconstruction to plan the precise surgical approach. Damage of the sinus cavernous system has to be avoided during surgery and effective nozzle is used to remove tumour tissues. The postoperative care should include intensive laboratory investigation of water-, electrolyte- and endocrine homeostasis.

Results and Discussion: Endoscope-guided transsphenoidal hypophysectomy was used to reduce the size of tumorous tissue (20 x 19 x 16 mm) of pituitary gland because the owner did not want to perform radiotherapy. Surgical procedure was uneventful. After the surgical intervention on every second days neurological examination was done. 2 days after surgery the dog could eat and walk. After 3 days monitoring in hospital the dog was discharged. 2 weeks later the dog started shaking and he was excited. Laboratory examination found elevated plasma sodium level and hyperosmolarity, which were treated with hypotonic crystalloid infusions. After 6 days the dog was getting better and control MRI examination was performed. MRI examination showed a 12 x 15 x 13 mm soft tissue mass above hypophyseal fossa. The owner decided to euthanize the dog because hypernatraemia reoccurred and MRI showed remaining and recidivous tumour tissues. Dissection of the brain showed tumorous tissue around the infundibular part, pressing the hypothalamus into the dorsal direction and compressing the optic tracts. Histological examination confirmed adenohypophyseal malignant chromophob carnioma.

KISÁLLAT

Az agyalapi mirigy daganatos elváltozása ritkán fordul elő kutyában. A legtöbb esetben Cushing-szindróma tüneteit mutató állatok kivizsgálása során derül ki a centrális érintettség. A hipofízis-daganat tüneteinek változatosak lehetnek. Elsődlegesen a Cushing-szindróma tüneteinek (pl. polydipsia, polyuria, polyphagia, elhízás stb.) dominálnak, de a daganat méretétől függően különböző idegrendszertünetek is jelentkezhetnek (4, 5). A hipofízis-daganat és annak kiterjedése MRI-vizsgálattal mutatható ki. A daganatok mérete változó, de leggyakrabban 1 cm-nél kisebb átmérőjűek (microadenoma). Az ennél nagyobb méretű daganatok (macroadenoma) esetében sugárkezelés javasolt a műtét előtt. A műtét során a szájpadlás felől az ékcsonton kimart csontablakon érhető el a sella turcica területe. Endoszkóp segítségével a kisméretű műtési terület jobban megjeleníthető. Megfelelő műszerek és szivók segítségével a daganatszövet, ill. a hipofízis eltávolítása is lehetséges. A daganatszövet eltávolítása után célszerű a kialakított csontablakot csontpótló anyaggal kitölteni, majd a szájpadlás lágy részeit felszívódó varróanyaggal zárni (3, 5).

Az agyalapi mirigy daganatai ritkán fordulnak elő kutyában

Leggyakrabban Cushing-szindrómát okoznak

A szájpadláson keresztül végzett műtét gyakori szövődménye a vérzés

A műtétet követően pótolni kell a megfelelő hormonokat

A műtétet követően azonnal meg kell kezdeni a szubsztitúciós terápiát. Ez glükokortikoid-, desmopressin- (vasopressin) és L-tiroxin-pótlást jelent. A műtétet követő időszakban a folyadék-, elektrolit- és hormonális háztartás gyakori ellenőrzése szükséges, különös tekintettel a vérplazma-ozmolalitásra, ill. a nátrium- és kálium-ionszintek változására (8).

A leggyakoribb súlyos szövődmény a hipofízis mellett található vénás plexus vagy az a. carotis interna sérüléséből adódhat. Ennek következtében csillapíthatatlan vérzés alakulhat ki, ami a beteg halálához vezet. A beavatkozás során a másik súlyos szövődmény a daganatszövet körül elhelyezkedő agyi területek iatrogen sérülése.

A műtétet követően kialakuló leggyakoribb anyagcsere- és hormonális szövődmények közé a centrális diabetes insipidus (ADH-hiány), a hypernatraemia, a hypo-, ill. hyperkalaemia, valamint iatrogen hypoadrenocorticismus és hypothyreosis tartozik. Szövődményként említhető a műtési seben keresztül kialakuló fertőzés, a félrenyeléses tüdőgyulladás és a könnytermelés időleges megszűnése (7, 8).

ANATÓMIA

A hipofízis (agyalapi mirigy) a diencephalon (köztiagy) alsó részén helyezkedik el, a fossa cranii media közepén, a fossa hypophysealis-ban, amelyet caudalisan a dorsum sellae, rostralisán pedig az os basisphenoidale és az os presphenoidale találkozásánál lévő megemelkedés határol. Utóbbinál található a sulcus chiasmatis a látóideg-keresztvezeték részére. A fossa hypophysealis-ban található hipofízist minden oldalról erek veszik körbe, két oldalt pedig különböző agytörzsi idegpárok futnak (n. oculomotorius, n. trochlearis, n. abducens, ill. a n. trigeminus n. ophthalmicus-a és n. maxillaris-a). Az a. carotis interna (amely anasztomozálni szokott az a. pharyngea ascendens-sel) a foramen caroticum-ban egy rövid hurkot vet, majd rostralis irányban halad a fossa hypophysealis két oldalán. Ezen a szakaszon tér hozzá egy anasztomozáló ág az a. ophthalmica externa-ból, ill. előbbin keresztül vagy közvetlenül az a. meningea media is, ill. általában itt szokott kilépni belőle a neurohipofízist ellátó a. hypophysealis caudalis. Az a. carotis interna a hipofízis előtt felemelkedik az infundibulum magasságába és végágaira oszlik, miközben a Willis-féle agyalapi artériás gyűrűbe, az ún. circulus arteriosus cerebri-be tér. Az ebből caudalis irányba haladó a. communicans caudalis-ból számos apró aa. hypophyseales rostrales tér ki, amelyek a hipofízis állományának túlnyomó részét látják el. A műtéttechnika szempontjából kiemelt fontosságú, hogy miközben a hipofízis mellett halad, az a. carotis interna-t szinte teljesen körbeveszi egy vékony falú vénás rendszer, a sinus cavernosus, amely a sinus petrosus ventralis folytatásaként halad rostralis irányba, és az egyes koponyaalapi lyukakon vv. emissariae-ként hagyja el a

Az agyalapi mirigy a köztiagy alsó részén, a fossa hypophysealis-ban helyezkedik el

neurocraniumot (pl. v. emissaria foraminis ovalis, v. emissaria foraminis rotundi, v. emissaria fissurae orbitalis). A bal és jobb oldali sinus cavernosus-t a dorsum sellae előtt és mögött egy-egy sinus intercavernosus köti össze. A fossa hypophysealis-t dorsalisán egy dura mater réteg választja el a diencephalon ventralis részétől, amelyen csak az infundibulum, ill. egyes erek és idegek lépnek át. Ez a dura-réteg rostralis és caudalis irányból apró nyúlványokhoz kötődik: rostralisán az os presphenoidale hátulsó szélén található processus clinoides rostralis-okról, caudalisán pedig a dorsum sellae-ről eredő processus clinoides caudalis-okról (ez ezek által határolt hipofízis-árkot nevezik sella turcica-nak). A hipofízis eltávolítása után ezen dura-réteg félrehajtásával válik elérhetővé a köztiagy ventralis része. A beavatkozás során el kell kerülni az agyalapi erek sérülését (1, 2).

SAJÁT VIZSGÁLATOK

ANYAG ÉS MÓDSZER

Műtét előtti vizsgálatok

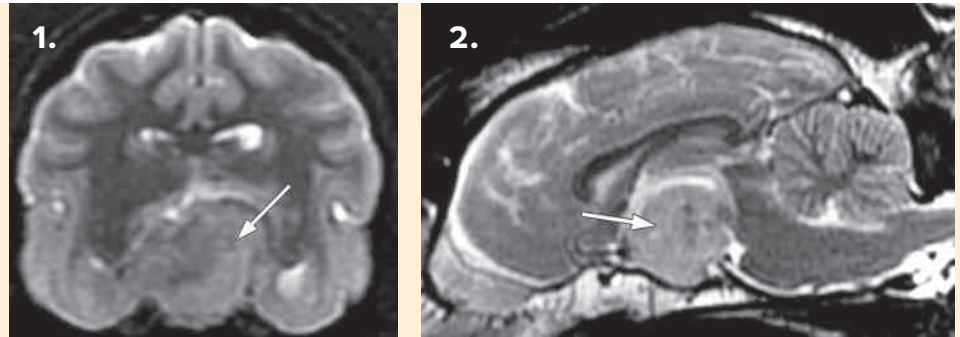
Egy 7 éves keverék kan kutya viselkedése megváltozott, kedvetlen és tétova lett

2018. március 1-jén a FeliCaVet Állatkórházban egy 7 éves, kan, keverék kutyán végeztük el az agyalapi mirigy daganatának részleges eltávolítását. A kutya tünetei 2017. októberében kezdődtek. Ekkor kedvtelen, tétova volt, furcsán viselkedett. Polydipsia/polyuria nem volt megfigyelhető. A tulajdonos más idegrendszeri tünetről nem számolt be. Az ekkor elvégzett fizikális és laboratóriumi vizsgálatok negatív eredménnyel zárultak. 2018. februárjában szőlítésre nem figyelt, az óra mutató járásával megegyező irányba körmozgást végzett, nem találta a helyét. Sokszor beállt a sarokba vagy a nyitott szekrényajtóhoz és órákig fejfel támasztotta azokat. A zárt, védett helyeket kereste, egyáltalán nem akart vizet inni, de az étvágya jó volt. Időnként a fej remegése volt megfigyelhető. Általános fizikális vizsgálattal a klinikai alapértékek élettani tartományban voltak, mellkasi hallgatósági lelete negatív, hasa könnyen áttapintható, fájdalommentes volt. Idegrendszeri vizsgálata során a nyak fájdalmasságán kívül más kóros elváltozás nem volt tapasztalható. Az időnként jelentkező neurológiai tünetek miatt az agy mágneses rezonancia vizsgálatát (MRI) javasoltuk.

A tünetek néhány hónap alatt súlyosbodtak

A koponyáról sagittalis T2 FSE, dorsalis pre- és postcontrast T1 SE, transversalis T2 FSE_fs, dorsalis T2 FSE, dorsalis DWI, ADC, dorsalis FLAIR, dorsalis T2*GRE szekvencia készült.

A fossa hypophysealis-ból kiindulóan, a hipofízis, a hypothalamus és részben a thalamus területére kiterjedően többé-kevésbé a középvonalban, kissé bal oldali túlsúllyal egy kerekded, körülbelül 20 × 19 × 16 mm átmérőjű, heterogén, élesen körülhatárolt térfoglaló képlet volt látható. A képlet T2 súlyozott szekvencián fokozott jelintenzitásúnak ábrázolódt, jobb felében és caudalisán elmosódott határu, csökkent jelintenzitású területekkel (1. és 2. ábra). A képlet T1 súlyozott szekvencián kissé heterogén, csökkent jelintenzitású volt; benne jobb oldalt és caudalisán jelmentes és kifejezetten fokozott jelintenzitású, homogén területek voltak láthatóak; ez utóbbi területek kontrasztanyagot nem halmoztak, a képlet fennmaradó nagyobb része kissé heterogén, kifejezett kontraszthalmozást mutatott, éles határral a periférián (3. ábra). A T2 súlyozott szekvencián csökkent jelintenzitású, ill. T1 súlyozott szekvencián jelmentes és kifejezetten fokozott jelintenzitású területek T2GRE szekvencián jelmentesek voltak, elmosódott határral; perifériásan jelmentes gyűrű volt látható a képlet körül. Az elváltozás körül elmosódott határu, körülbelül 4–5 mm széles gyűrű alakú sávban T2 súlyozott szekvencián fokozott jelintenzitású, T1 súlyozott szekvencián kissé csökkent jelintenzitású területek ábrázolódtak. A képlet kifejezett diffúziógátlást mutatott. A képlet a harmadik agykamrát, az oldalsó agykamrákat, a thalamusokat – ezáltal az interthalamicus adhéziót is – nyomta. Egyéb szignifikáns elváltozás az agyon belül nem volt látható.



1-2. ÁBRA. MRI felvételek a daganatról. Transversalis T2 FSE felvétel (balra) a fossa hypophysealis síkjában, valamint sagittalis T2 kép (jobbra) a középsíkban

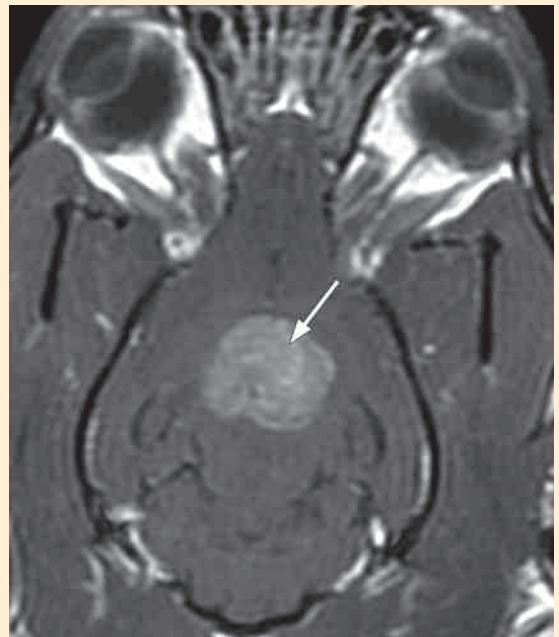
A hypophysisből kiinduló képlet a hypothalamus és részben a thalamus területére terjed (nyílak). Az interthalamicus adhézció dorsalisán eltolódott és erősen komprimálódott

FIGURE 1-2. MR images showing different aspects of the tumour: transversal T2 FSE image (on the left) at the level of the hypophyseal fossa and sagittal T2 image (on the right) at the midline

The pathological tissue extends towards the hypothalamic and thalamic regions (arrows), shifting the interthalamic adhesion dorsally, and meanwhile severely compressing it

3. ÁBRA. Dorsalis síkú, kontrasztos T1-szekvenciájú MRI-felvétel, amelyen a kontraszthalmozó hiperintenz szövet jól ábrázolódik az agyvelő középsíkjában (nyíl)

FIGURE 3. Contrast enhanced dorsal T1 MR imaging shows hyperintense tumorous tissue in the middle of the brain (arrow)



Az MR-vizsgálat az agyalapi mirigyből kiinduló daganatot valószínűsített

Az MR-vizsgálat alapján az agyvelőben a hipofízis területéről kiinduló, különböző korú vérzésekkel tarkított térfoglaló képlet volt látható, amit ödéma vett körül, ezáltal rosszindulatú daganatos folyamat alapos gyanúja merült fel.

A műtét előtt részletes belgyógyászati kivizsgálás következett. Teljes szív és hasi ultrahangos vizsgálat során a szív és hasi szervekben kóros elváltozás nem volt látható. A bal oldali mellékvese 6.5 mm, a jobb oldali 6.1 mm méretű volt. A laboratóriumi vizsgálat magában foglalta a teljes vércép és biokémiai paraméterek vizsgálatát, az össztiroxinszint meghatározását, valamint a vizelet rutin státusz és üledék, ill. kortizol-kreatinin arány vizsgálatát. A műtét előtti érvizsgálat eredményeit a **Táblázatban** foglaltuk össze. A hematológiai vizsgálat a vérkenet kvalitatív morfológiai vizsgálatával kóros eltérést nem mutatott. A véralvadási idők (APTI, PTI) és

fibrinogénszint referenciatartományon belül voltak. A klinikai kémiai paraméterek közül az ALKP- és GGT-, ill. lipázaktivitás enyhe mértékű emelkedését, valamint az összkoleszterin-, triglicerid- és vérglükózsztint-emelkedését detektáltuk. Az ösztiroxinszint a kimutatható tartomány alatt volt, a vizelet kortizol/kreatinin aránya pedig kórosan megemelkedett (mért érték: 122, referencia tartomány: <33, határérték: 33-50, hiperkortizolizmus lehetséges: >50).

TÁBLÁZAT. A műtét előtti és utáni laboratóriumi vizsgálatok eredményei

TABLE. Results of the pre and postoperative laboratory tests

Paraméter	műtét előtt	2018.03.02	2018.03.05	2018.03.07	2018.03.12	2018.03.13	2018.03.14	2018.03.16	2018.03.17	2018.03.19	Referencia tartomány
vörösvérsejtszám	6,36	6,47	5,97	6,62	6,65	6,42	4,91		5,21	5,46	5,50-8,50 T/l
Ht	47,1	47,1	41,9	48	53,5	51,1	38,6		37,1	44,4	38-57 %
hemoglobin	154	155	144	161	164	157	117		125	133	120-180 g/l
MCV	74	72	70	73	80	80	79		71	81	61-80 fl
MCH	24,1	23,9	24,2	24,3	24,7	24,5	23,9		24,1	24,3	20,0-26,0 pg
MCHC	327	330	345	335	307	308	304		338	299	300-360 g/l
vérlemezkeszám	221	270	238	314	105	64	55		138	191	150-450 G/l
reticulocytaszám (abs)		51	43,8	62,7	21,4	23,3	8,4		123,8	388,6	<60 G/l
összfehérvérsejtszám	6,4	11	16,3	10,8	23,6	4,5	9,7		16	9	6,0-15-0 G/l
Neutrophil granulocytaszegment (abs)	5,63	9,02	13,69	8,64	21,24	3,06	8,05		12	6,66	2,5-12,5 G/l
Neutrophil granulocytaszegment band (abs)	0	0	0	0	0,94	0,04	0		0,96	0,09	0-0,4 G/l
Lymphocytaszegment (abs)	0,64	1,76	2,28	1,62	0,94	1,17	1,16		2,56	0,81	0,5-4,8 G/l
Monocytaszegment (abs)	0,13	0,22	0,33	0,54	0,47	0,09	0,39		0,48	1,35	0-0,8 G/l
Eosinophil granulocytaszegment (abs)	0	0	0	0	0	0,14	0,1		0	0,09	0-0,2 G/l
Basophil granulocytaszegment	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0-0,2 G/l
APTI	8,2					8,5	9,8				6,0-11,0 sec
PTI	12,7					16,7	26,1				10,0-20,0 sec
fibrinogén	2,71					5	5,13				1,00-4,00 g/l

Paraméter	műtét előtt	2018.03.02	2018.03.05	2018.03.07	2018.03.12	2018.03.13	2018.03.14	2018.03.16	2018.03.17	2018.03.19	Referencia tartomány
Összfehérje	56	62	64	67	65		42		60	64	55,0-75,0 g/l
Albumin	28,8	31,1	32,5	35,6	35,4		23,4		29,7	31,4	25,0-41,0 g/l
Globulin	27,2	30,9	31,5	31,4	29,6		18,6		30,3	32,6	20,0-45,0 g/l
ALT	40	67	66	61	350		272		269	190	5-60 U/l
AST	19	180	37	31	133		410		99	49	10-50 U/l
GLDH	2	3	4	1	363		35		27	24	0-10 U/l
ALKP	364	766	546	721	2839		2775		2467	2378	0-280 U/l
GGT	18	20	21	20	36		59			35	0-9 U/l
összbilirubin	3,2	6,2	5,9	4,8	6		9,7		5,2	6	0,1-5,1 umol/L
Lipáz	187	201	147	2174	1037		699		313	454	24-108 U/l
Glükóz	5,2	6,1	5,1	4,4	7,7	3,4	7,7	8,3	5,1	6,5	2,8-4,9 mmol/l
trgliceridek	1,74	0,8	0,73	1,3	1,69		6,37		1,64	1,18	0,30-1,20 mmol/l
összcholeszterin	10,6	8,6	7,5	6,8	5,4		6,1		7,1	7,9	3,2-6,2 mmol/l
Karbamid	4,5	2,9	5,2	4,7	8,9	4,8	6,3	4	3,6	4,1	2,5-6,7 mmol/l
Kreatinin	47	54	47	44	99	75	62		44	54	20-150 umol/l
Na ⁺	148	146	140	145	183	177	166	159	148	178	135-155 mmol/l
K ⁺	4,7	3,85	4,57	3,84	4,54	3,57	3,77	4,22	4,36	4,65	3,60-5,60 mmol/l
Na/K	31,5	37,92	30,63	37,76	40,31	49,58	44,03	36,68	33,94	38,28	28,8-40,0
Cl ⁻	107	109	101	100	143	140	142	129	112	144	100-116 mmol/l
összkalcium	2,2	2,08	2,12	2,25	2,38	2,17	2,09		2,14	2,27	2,50-3,10 mmol/l
kalkulált ozmolalitás	316	308,7	279,2	285,9	365,4	344,1	329,8	315,9	292,1	350,3	290-310 mOsm/l
foszfát	1,4	1,5	1,4	1,2	1,6	0,7	1,5	1	1,5	1,7	0,8-1,6 mmol/l
szérum C-reaktív fehérje	kimutatási határ alatti	37,6	7,6	0,5	12,1	167,5	66,4	162,5	44,6	86,4	0-10,0 mg/l

**A műtét előtt az
MR-felvételekből
3D-rekonstrukciót
végeztek**

Műtét

Az elkészült MRI-felvételek DICOM-formátumban kerültek exportálásra, majd ezekből 3D-rekonstrukció történt (Autodesk MeshMixer, FEI Amira for LifeSciences 6.0 szoftverek segítségével), így a koponya és az agyvelő térbeli leképezése segítette a műtési tervezést. A DICOM-felvételek és a 3D-s modellek segítségével meghatároztuk a daganatszövet méretét és a pontos elhelyezkedés céljából a tapintható és mérhető tájékozási pontokat.

A műtét előtt premedikációra vénásan Fentanyl (5 µg/ttkg, Richter Gedeon), Dormicum (0,05 mg/ttkg, EGIS) kombinációt, indukcióra pedig Propofol 1% MCT/LCT (5,5 mg/ttkg, Fresenius Kabi) injekciót alkalmaztunk. Intubálást követően inhalációs narkózissal (Isoflutek 1000 mg/g, 1,5 v/v%, Laboratorios Karizoo, oxigén vívógázban) tartottuk fenn az általános anesztéziát. A beteget sternalis fektetésben helyeztük el a műtőasztalon, a fejét pedig egy speciális szerkezettel stabilizáltuk (4. ábra). Ebben a keretben a száj ad maximum nyitott állapotban rögzíthető. Ez azért szükséges

mert, a hipofízis területe a garatüreg felől közelíthető meg a legegyszerűbben. A száj körüli területet szőrtelenítettük és fertőtlenítettük. A beteg montírozása InnoCare-VET (Innomed) monitorral történt. Izolálást követően a szájüregbe steril mulapapot helyeztünk. A lágyszájpadláson a bemetszést elektrosebészeti eszközzel végeztük. A pontos lokalizációhoz a kétoldali hamulus pterygoideus adott megfelelő támpontot. A feltároló os sphenoidale-ba, egy kb. 1 cm átmérőjű csontablakot martunk (Stryker Core Powered Instrument Driver) (5. ábra), aminek következtében az esetenként középsíkban haladó diploedális véna sérülése miatt, ill. a diploe állományából erős vérzés volt tapasztalható. A vérzéscsillapítás bipolaris elektrosebészeti eszközzel és spongostan (Lyostypt, Braun) szivaccsal történt.

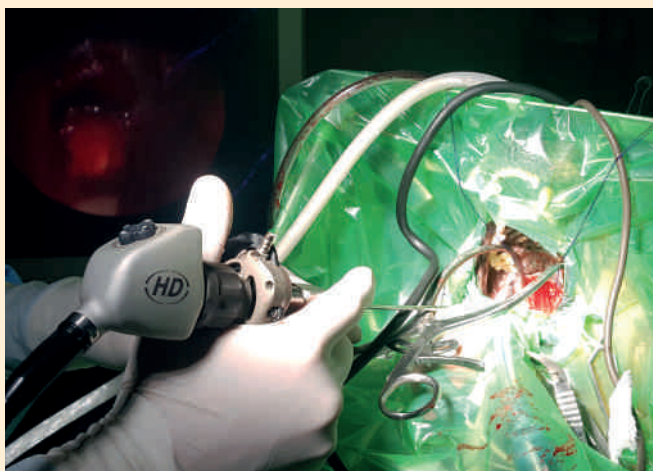
4. ÁBRA. A fej rögzítése megfelelő tartószerkezettel

FIGURE 4. Positioning the head with the proper device



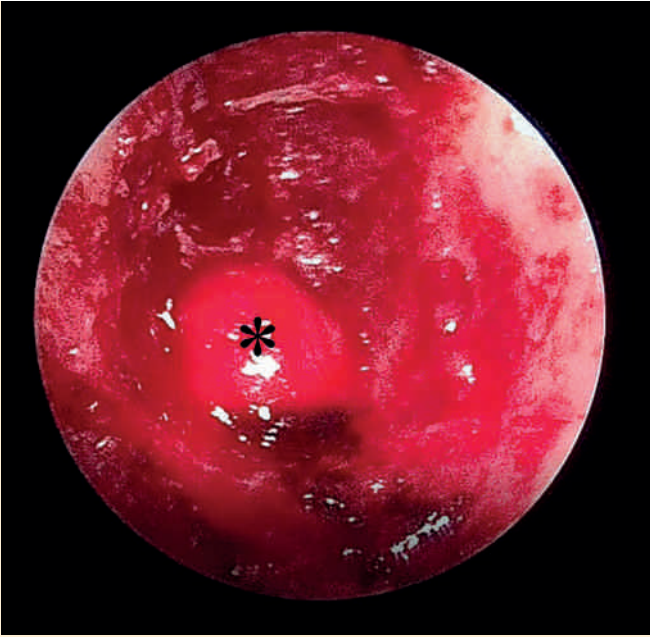
5. ÁBRA. A sella turcica ventralis feltárása az os basisphenoidalisán készített ablakon keresztül

FIGURE 5. Ventral approach to the sella turcica through a drilled hole of the basisphenoid bone



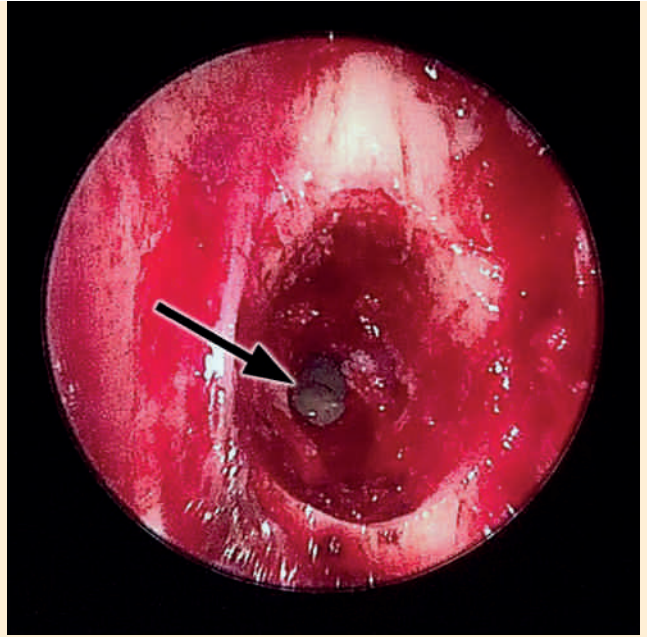
6. ÁBRA. A műtéti terület endoszkópos megjelenítése

FIGURE 6. Endoscope-assisted visualisation of the surgical site



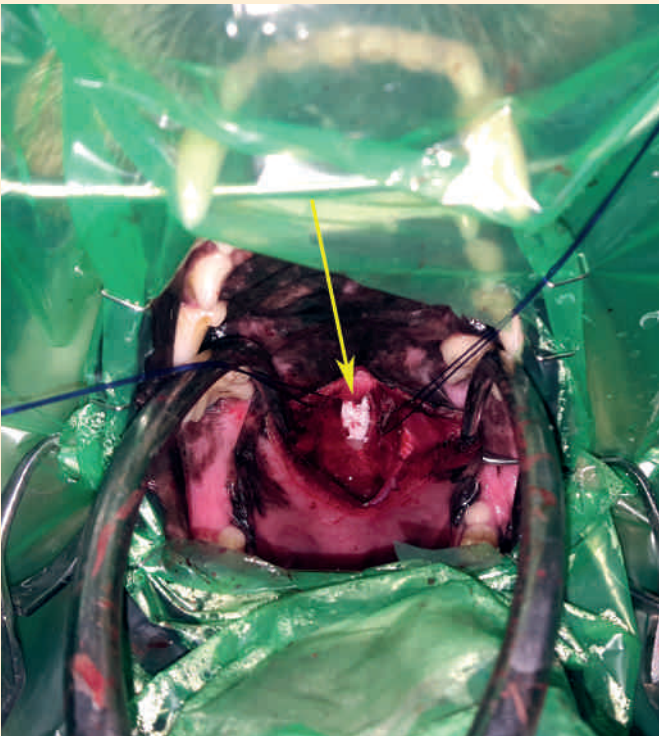
7. ÁBRA. A hipofízis (*) műtéti képe ventrális megközelítésből

FIGURE 7. Surgical view at the hypophysis (*) from a ventral approach



8. ÁBRA. A megnyílt III. agykamra műtéti képe (nyíl)

FIGURE 8. The opened third ventricle from a ventral view (arrow)



9. ÁBRA. A csontablak zárása vérzéscsillapító és csontpótló anyaggal (nyíl)

FIGURE 9. Closure of the hole in the bone with styptic and bone substituting agents (arrow)



10. ÁBRA. A lágy szájpad zárása felszívódó monofil varró-
anyaggal (nyíl)

FIGURE 10. Closure of the wound on the soft palate with absorbable monofil sutures (arrow)

**A daganatot a szájpada-
láson és az ékcsonton
áthatolva endoszkóp
segítségével tárták fel**

**A teljes eltávolítás a
daganat mérete és
infiltratív jellege miatt
nem sikerült**

**A műtétet követően
azonnal megkezdték a
hormonpótlást**

A kimart csontablak méretét addig tágítottuk, amíg kétoldalt a sinusrendszer láthatóvá nem vált. Ezután a durát 11' méretű szikepenge segítségével a középvo-
nalban felnyitottuk. Ezt követően a vizualizáció 2.7 átmérőjű 30°-os optikájú merev
endoszkóp (Stryker, 1088 HD) segítségével történt (6. ábra). A két sinus között a
sella turcica területén láthatóvá vált a daganatszövet, amit speciális szívócső-
vel és mikromanipulációs eszközzel távolítottunk el (7. ábra). Az eltávolítás haté-
konyságát az endoszkóp segítségével láthatóvá váló III. agykamra jelezte (8. ábra).
A daganat ismert kiterjedése és nem egyértelműen körülhatárolt jellege miatt a tel-
jes eltávolítása sajnos nem volt lehetséges.

Az eltávolítást követően a kialakult csonthiányt Cerasorb Foam (Curasan) és Jason®
(Biomaterials GmbH) csontpótló és vérzéscsillapító anyaggal fedtük (9. ábra), majd a
nyálkahártyát felszívódó monofil varróanyaggal zártuk. A légyszájpaddal zárása szin-
tén felszívódó monofil varróanyaggal történt (10. ábra).

A műtét után közvetlenül hidrokortizon injekció (1 mg/ttkg 6 óránként, Solu-Cor-
tef, Pfizer) és desmopressin (3 × 1 csepp, Nocutil 0,1 mg/ml orrspray, Gebro pharma)
szemcsepp adása történt.

Az ébredési fázis zavartalanul telt. Ezalatt folyamatos S_pO₂-szintmérés és EKG-mo-
nitorozás történt. A műtét után 1 órával a beteg a mellkasán feküdt és a környe-
zet ingereire reagált. A műtét után közvetlenül vérvétel történt. A beteget 3 napig
kórházban tartottuk és folytattuk a szubsztitúciós terápiát: naponta 6 óránként
Solu-Cortef im. és 3 × 1 desmopressin szemcsepp. Intravénásan amoxicillin-klavu-
lánsav (20 mg/ttkg, Augmentin 500 mg/100 mg por oldatos injekcióhoz vagy infú-
zióhoz, GlaxoSmithKline) injekciót kezdtünk el adni naponta kétszer. Emellett folya-
matos fájdalomcsillapítás történt tramadol-hidroklorid hatóanyagú injekciókkal (2-4
mg/ttkg Tramadol, Actavis).

Műtét utáni vizsgálatok

A műtét másnapján idegrendszeri és szemészeti vizsgálat történt. A vizsgálatok
során a jobb oldali szemén a fenyegetési reflex kiesett, a korábbi nyakfájdalmas-
ság viszont eltűnt. A szemészeti vizsgálat során a jobb oldali szemén látáskiesés
volt igazolható, a bal oldalon pedig jelentősen csökkent a könnytermelés. Emiatt
2-3 óránként műkönnyet (Hycare 1%, S&V Technologies GmbH) adagoltunk.

A műtétet követően enyhe fokban megemelkedett a szérum C-reaktív fehérje
szintje, ill. enyhe-mérsékelt enzimikus hepatopathia és hyperkoleszterinaemia
volt tapasztalható. Fiziológias elektrolitszintek mellett a számított ozmolali-
tás-érték enyhe hypoozmolalításra utalt (Táblázat).

A műtétet követő 4. napon a beteget hazabocsátottuk. Otthonra szájon át
amoxicillin-klavulánsav (Augmentin 250mg/125mg tableta, GlaxoSmithKline,
20 mg/ttkg naponta kétszer, 5 napig), prednizolon (Prednisolon-Richter 5 mg
tableta, Richter Gedeon, 1 mg/ttkg 1x 2-3 napig majd 0.5 mg/ttkg), desmop-
ressin szemcsepp (Nocutil 0,1 mg/ml orrspray, Gebro pharma, 3 × 1 csepp),
levotiroxin-nátrium (L-thyroxin Henning 100 µg tableta, Sanofi, 15 µg/ttkg két-
szer), famotidine (Quamatel 20 mg tableta, Richter Gedeon, 1 mg/ttkg kétszer
naponta) hatóanyagú készítményeket írtunk fel.

Mivel a kutya a műtét után sem akart inni, kényszerítést írtunk elő. Étvágya
rendben volt, kedve jó volt, sétált. A vizelet- és bélsárürítés rendben zajlott. Egy
hétrel a műtétet követően a tulajdonos kb. 80%-os javulásról számolt be. A
kutya a szűk helyeket már nem kereste, a fej remegése nem jelentkezett, kedve
napról napra javult. Újra elkezdett ugatni és olyan ösztönös mozdulatok tértek
vissza, mint a kaparás.

A műtét utáni 12. napon hirtelen ideges lett, nem tudott aludni, folyamatosan
izgatott volt. Az idegrendszeri vizsgálat során a jobb oldali fenyegetési reflex
kiesésén ill. a fokozott izgatottságon kívül más kóros elváltozás nem volt látható.
A mellkas röntgenvizsgálata és a hasüreg ultrahang-vizsgálata kóros elváltozást

**A kutya kortikoszteroid-,
vazopresszin- és
pajzsmirigyhormon-
pótlást kapott**

**A műtétet követő 4.
napon a beteget
hazabocsátották**

**Étvágya, kedve jó
volt, sétált, de inni
nem akart, ezért
kényszerítatni kellett**

**A műtét utáni 12. napon
idegrendszeri tünetek
jelentkeztek, majd félre-
nyeléses tüdőgyulladás
lépett fel**

nem mutatott. A laboratóriumi vizsgálatok súlyos fokú hypernatraemiát és az ozmotikus nyomás emelkedését mutatták ki (Táblázat). Azonnali kórházi felvételt követően megkezdődött a nátriumionszint és hyperozmolalitás mérséklése hipotóniás infúziós kezeléssel és bolusokban adott víz po. pótlásával. 2 nappal később a beteg állapota jelentősen romlott, elfekvő állapotba került. Az ismételt vérvizsgálatok során szeptikus hátterű szisztémás gyulladáshoz hasonló válaszreakció gyanúja merült fel (Táblázat). Elkezdtünk iv. ceftriaxont (Ceftriaxon Kabi 1 g, Fresenius Kabi, 50-100 mg /ttkg) adagolni. Ezzel egy időben ismételt mellkasi röntgen- és hasi ultrahangvizsgálatokat végeztünk a góc feltérképezése miatt. A mellkasi röntgenfelvételen félrenyeléses tüdőgyulladás jeleit láttuk. Mivel a kutya önállóan nem evett nasalis tápszondán keresztül mesterséges táplálást kezdtünk el (Renal Liquid 1,5 Kcal/ml, Royal Canin).

Óránként vérglükózszintet mértünk és ellenőriztük a kapillaristelítődési időt. Óránként 40 ml vizet adagoltunk a tápszondán keresztül és folyamatosan hipotóniás oldatot (Konyhasóoldat 0,45% +Glucose 5% Ecoflac Plus, Braun, 60 ml/óra) iv. A későbbi napokon reggel és este vérmintát vettünk, amelyből ionszinteket, valamint karbamidszintet és vércukorszintet mértünk. 6 nappal később a hyperozmolalitás és hypernatraemia megszűnt (Táblázat). A beteg ismét elkezdett önállóan enni, ezért a tápszondát eltávolítottuk. A beteget 6 nap kórházi tartást követően hazabocsátottuk. Otthon a prednizolontabletta (Prednisolon-Richter 5 mg tableta, Richter Gedeon) adását minden második napra ritkítettük. A többi gyógyszert változatlan adagolással adattuk tovább és 2-3 óránkénti 30-40 ml víz kényszerítést írtuk elő. A beteg ekkor élénk volt, önállóan evett, de inni magától még nem akart. 2 nap múlva a tulajdonos újra a beteg lelassulásáról, enyhe remegéséről, valamint a fej időnkénti "bólogatásáról" számolt be. Az idegrendszert vizsgáló vizsgálat során a fenyegetési és palpebralis reflexek fokozott működésén kívül más kóros elváltozás nem volt megfigyelhető (a korábban kiesett jobb oldali fenyegetési reflex is visszatért). A vérlabor-vizsgálatok ismételt hypernatraemiát és hyperozmolaritást jeleztek (Táblázat). A kórházi felvételt követően ismételt hypernatraemia és hyperozmolaritás kezelését.

KÓRSZÖVETTANI VIZSGÁLATOK

A formaldehid-oldatban konzervált agyalapi mirigy eredetű, kb. 4 × 4 × 3 mm-es, szolid szöveti szerkezetű, kocsonyás állagú, barnásfekete színű mintát szobahőmérsékleten, 24 órán át, 8%-os pufferolt formaldehid-oldatban konzerváltuk, majd szövetelőkészítő automatával tettük alkalmassá a további feldolgozásra. A paraffinos beágyazást követően, a paraffinos blokkokból 3-4 µm vastagságú metszeteket készítettünk, amelyeket hematoxilinnal és eozinnal festettünk meg. A daganat mitotikus indexének meghatározása során 10, különböző, nagy nagyítású (400×) látómezőben észlelt osztódó daganatsejtet megszámlálva átlagoltunk.

Immunhisztokémia

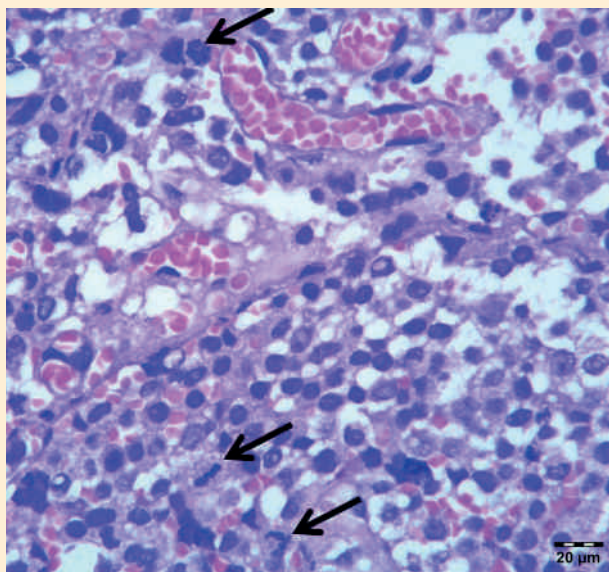
Az indirekt immunhisztokémiai vizsgálatot Ventana-immunfestő automata segítségével végeztük. Az immunhisztokémiai panel a következő antitesteket tartalmazta: 1. Ki-67-proliferációs marker; 2. PanCytokeratin (panepithelialis marker); 3. Synaptophysin (Fő-synapticus vesicularis p38 protein, p38 protein: A synaptophysin a neuronok praesynapticus vesiculáira és a neuroendocrin sejtek vesiculáiban észlelhető); 4. c-Kit (CD117) (tirozin-kináz-receptor); 5. S-100 protein (főként perifériás ideg marker). Az immunhisztokémiai reakciókat avidin-biotin immunperoxidáz rendszerrel (DAKO LSAB2 Kit) és DAB (diamino-benzidin) chromogennel tettük láthatóvá. A kontrasztfestés hematoxilinnal történt. A negatívkontroll-metszeteket az elsődleges antitestek kihagyásával készítettük. Az immunhisztokémiai reakciók kiértékelése során külső pozitív kontrollokat használtunk.

*Az eltávolított
mintán kórszöveti
és immunhisztokémiai
vizsgálatokat végeztek*

Az immunhisztokémiai reakciók kiértékelése során Nikon Optiphot-2 típusú fénymikroszkóp segítségével, 10 nagy nagyítású, különböző látómezőben történt. A pozitív immunreakciót mutató daganatsejtek aránya alapján a következő pontozási rendszert alkalmaztuk: 0 (negatív)= 0–5%; 1 = 6–20%; 2 = 21–40%; 3 = 41–60%; 4 = 61–80%; 5 = 81–100% tumorsejt-pozitivitás.

A megvizsgált mintában tapasztalt immunreakciókat, megbízható, külső pozitív kontrollhoz viszonyítottuk. Ha a mintában megfigyelt immunreaktivitás megegyező volt a külső pozitív kontrollmintában észleltekkel, akkor az „intenzív” jelzőt használtuk a reakció leírására, ha kevésbé volt erős, akkor a „gyenge” jelzőt alkalmaztuk. A megfigyelt immunreakciók kiterjedésénél a diffúz jelzőt használtuk amennyiben a szövetben kiterjedten érzékeltük a pozitivitást, a focalis (multifocalis) jelzőt használtuk, ha nem kiterjedten, hanem körülírt területe(ke)n észleltük a reaktivitást. Homogén minőségi jelzőt használtunk, ha az immunreaktivitás egyenletes volt intenzitásban, ill. inhomogén jelzőt, ha eltérő intenzitású szöveti területeket észleltünk.

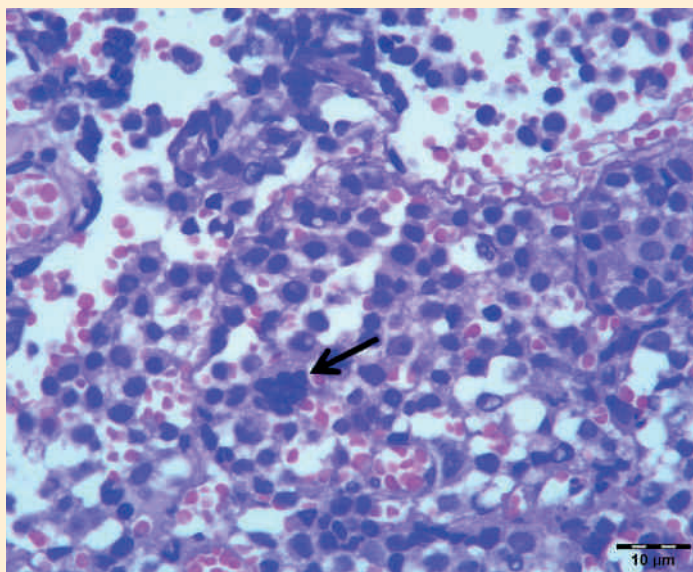
Az általunk megvizsgált mintában az ún. proliferációs index meghatározását a következő módon végeztük. Nikon Optiphot-2 típusú fénymikroszkóp segítségével 10 db, nagy nagyítású (400×-os) látómezőben vizsgáltuk a Ki-67-magpozitivitást mutató tumorsejteket, amelyek barna színreakció formájában voltak felismerhetők. Az elfogadott általános elvek szerint 10 látómező összesen kb. 1000 sejtet tartalmaz, és a kapott pozitív daganatsejteket százalékosan kiértékelve kapjuk meg a sejtciklusban lévő daganatsejtek arányát. Az immunhisztokémiai vizsgálat során csak a reprezentatív tumorterületeket vettük figyelembe, így a sejtzegény, ill. a peritumoralis részeket nem vontuk be a Ki-67-vizsgálatokba.



11. ÁBRA. Kórszöveti felvétel a jól erezett állományú hypophysis-carcinómáról. A nyilak az osztódó tumorsejteket jelölik

H.–E., 400×, Bar = 20 μm

FIGURE 11. Histopathological picture about the pituitary gland carcinoma, with hypervascularized stroma. The arrows indicate the mitotic figures



12. ÁBRA. Többmagvú daganatos óriássejt (nyíl)
H.–E., 600×, Bar = 10 μm

FIGURE 12. Multinuclear neoplastic giant cell in the pituitary gland carcinoma (arrow)

EREDMÉNYEK

KÓRSZÖVETTAN

A H.-E.-festett metszetek fénymikroszkópos vizsgálata során mérsékelt mitotikus aktivitású (3–4 osztódó tumorsejt/nagy nagyítású látómező), mérsékelt apoptotikus aktivitású, jól erezett fibrovascularis stromával rendelkező, intratumoralis vérzéssel és bővérűséggel terhelt állományú, solid sejtészkekbe tömörülő, karyomegalia, anisokaryosis, anisocytosis jeleit mutató, hypochromaticus magvú, prominens eosinophil nucleolussal, ill. halvány eosinophil, vacuolisált cytoplasmájú daganatos sejteket figyeltük meg, elszórta mononuclearis tumor-óriássejtekkel és eredeti, adenohipofízis acidophil (alpha) sejteivel (11. és 12. ábra).

Immunhisztokémia

A megvizsgált mintában kb. 30–35%-os Ki-67-proliferációs indexet (13. ábra), multifocalis, intenzív, cytoplasmaticus, homogén pancytokeratin-pozitivitást (pontszám: 2) (14. ábra), diffúz, intenzív, cytoplasmaticus, homogén synaptophysin-pozitivitást (scoring: 5) (15. ábra), diffúz, nuclearis, intenzív, c-Kit-pozitivitást (pontszám: 5) (16. ábra) és S-100 protein-negativitást (pontszám: 0) észleltünk.

A daganat adenohipofízis eredetű, rosszindulatú, chromophob carcinomának bizonyult pozitív sebészeti szélekkel

A kórszövettani és az immunhisztokémiai vizsgálatok alapján adenohipofízis eredetű, rosszindulatú, chromophob (fősejtes) carcinoma diagnózisát állítottuk fel. A resectiós szélek pozitívnak bizonyultak, így recidíva volt várható. A daganatban érbetörés jeleit nem észleltük.

További vizsgálatok

2018. március 21-én kontroll agyi MR-vizsgálat történt.

A koponyáról sagittalis T2 FSE, transversalis T2 FSE_{fs}, dorsalis T2 FSE, sagittalis T1 memp, transversalis pre- és postcontrast T1 memp szekvencia készült.

A műtét előtti MR-vizsgálat alapján leírt térfoglaló képlet mérete csökkent; legnagyobb kiterjedése 12 × 15 × 13 mm. A fossa hypophysealis tájéka T2 súlyozott szekvencián jelmentes volt (17. ábra); innen a képlet centrális része felé tartó, csőszerű, jelmentes terület volt látható; ez a terület T1 súlyozott szekvencián fokozott jelintenzitású volt. A képlet dorsalis része a preoperatív vizsgálat során tapasztalt szerkezetet mutatott (18. ábra). A maradék szövetek kontraszthalmozása heterogén, kifejezett (19. ábra) volt. A thalamus összenyomtatása jelentősen csökkent, az interthalamicus adhézió láthatóvá vált. Kifejezett perifériás vizenyő volt látható.

A műtét után 20 nappal végzett MR-vizsgálat vérzéses tumorszövet-maradványt igazolt

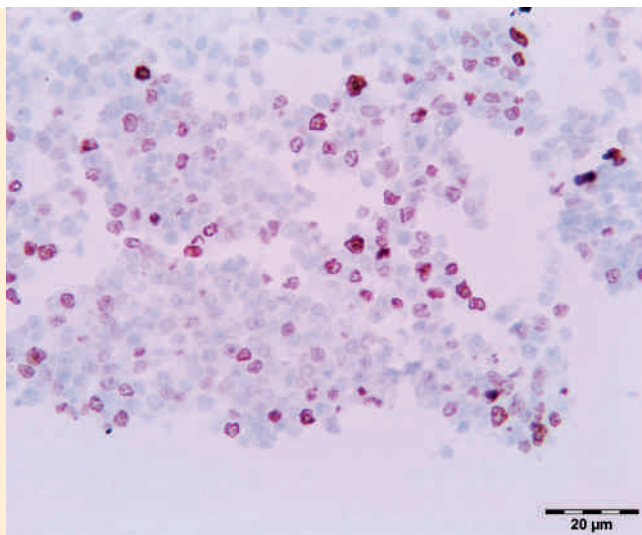
A műtét utáni MR-vizsgálat vérzéses tumorszövet-maradványt igazolt, csökkent méretben, kisebb környéki szöveti kompresszióval.

Mivel a kórszövettani lelet agresszív rosszindulatú daganatot mutatott, és a tulajdonos az otthoni kezelést nem tudta megfelelően elvégezni, ill. a kontroll MRI a daganat kiújulását mutatta, ezért a tulajdonos az állat euthanasiáját kérte.

A tünetek súlyosbodása és a rossz kórjóslat miatt a tulajdonos az állat euthanasiáját kérte

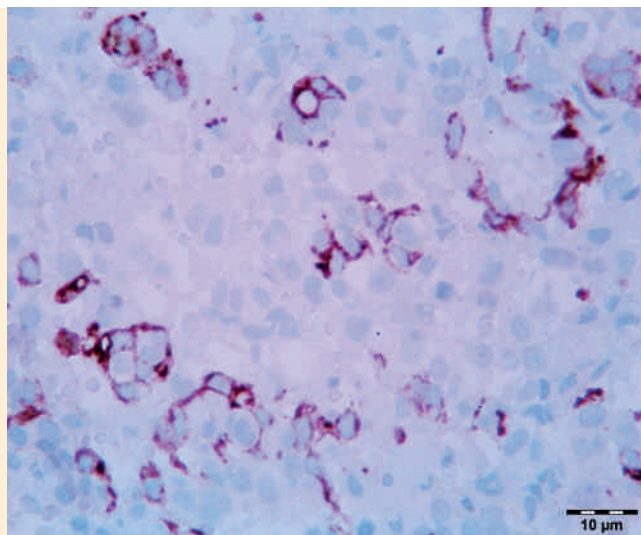
Az euthanasia után a tetem az ELTE Biológiai Intézetébe került, miután a tulajdonos kitöltötte a szükséges felajánló nyilatkozatot az állat fogadásához a Kutya Agy- és Szövetbank (<https://kutyaetologia.elte.hu/szovetbank>) számára. Az agyvelő eltávolítására a calvaria leemelése után rostralisán döntött pozícióban került sor, így caudo-rostralis irányban végig kontrollálhatóak voltak az egyes agytörzsi idegek, és azok egymást követő átvágásával szabaddá vált a hypophysealis tájék, az infundibuláris régió környékén megfigyelhető szövet-szaporulattal (20. ábra). Az agyvelő (tömege: 85,4 gramm) maradéktalan és épségben való eltávolítása után (21. ábra) először 15 percre PBS-oldatba került, majd pedig 4%-os pufferolt formalidehid-oldatba. Az agyvelőt tartalmazó

tároló 4°C-os hűtőbe került. A boncolás követő hetedik napon az agyvelőt 3 mm-es szeletekre vágtuk a harántsíkban, hogy azonosítani lehessen a szövetszaporulat kiterjedését. Az infundibuláris részen megfigyelhető volt vérzés, ill. a szövetszaporulat dorsalis és lateralis irányú terjeszkedése (22. ábra).



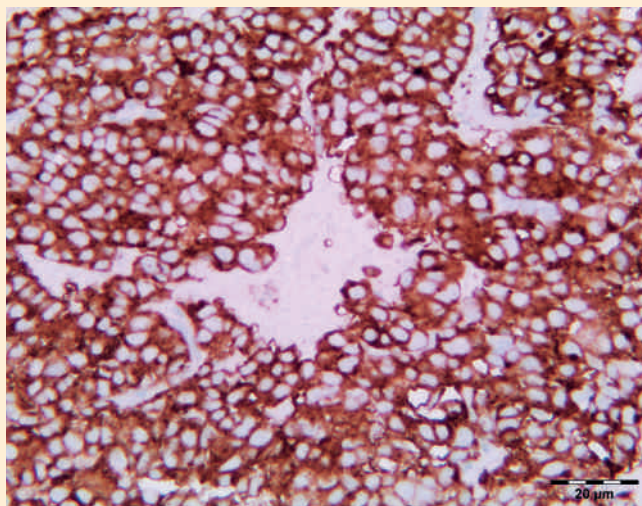
13. ÁBRA. Ki-67-nuclearis immunreaktivitás (barna színreakció) a tumorsejtekben
IHC., 400×, Bar = 20 µm

FIGURE 13. Ki-67-nuclear positivity (brown discoloration) in the carcinoma cells



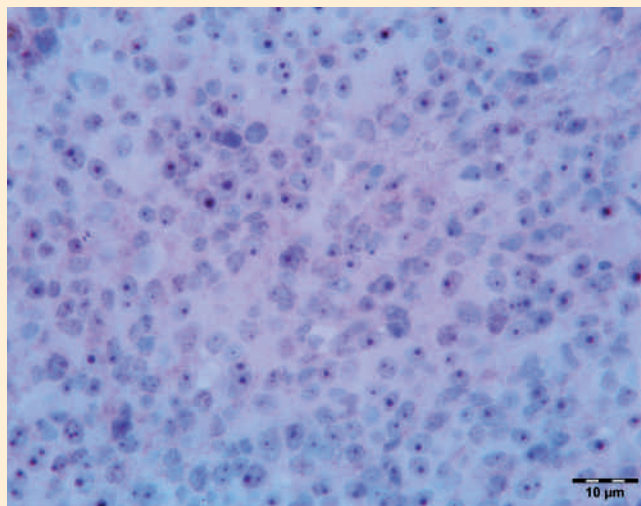
14. ÁBRA. Multifocalis, intenzív, homogén, pancytkeratin-cytoplasmaticus-positivitás (barna színreakció) a daganatsejtekben
IHC., 600×, Bar = 10 µm

FIGURE 14. Multifocal, intense, homogenous, cytoplasmic pancytokeratin-positivity (brown discoloration) in the tumour cells



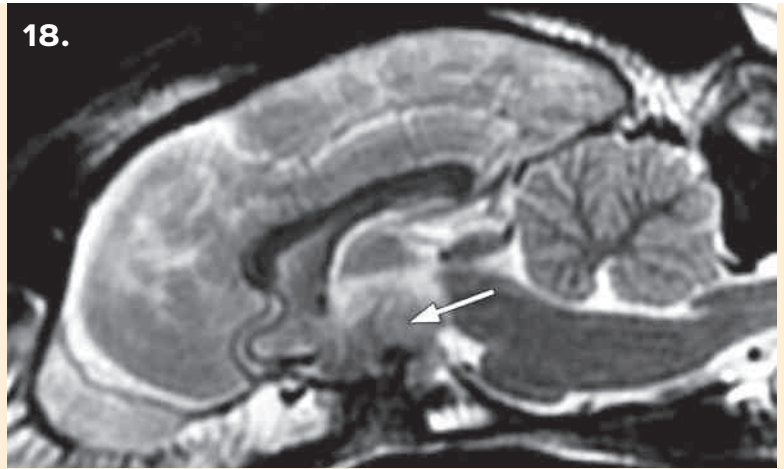
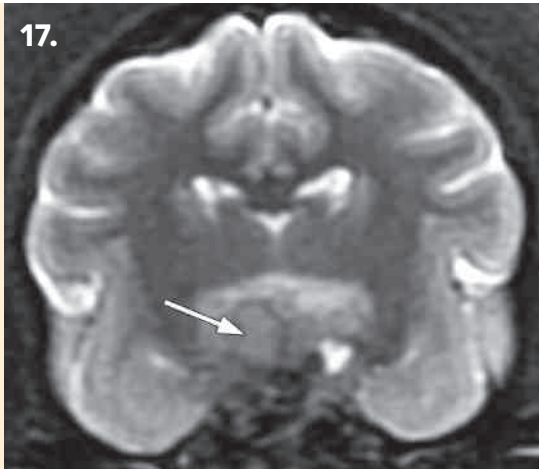
15. ÁBRA. Diffúz, intenzív, homogén, cytoplasmatic, synaptophysin-positivitás (barna színreakció) a daganatsejtekben
IHC., 400×, Bar = 20 µm

FIGURE 15. Diffuse, intense, homogenous, cytoplasmic, chromogranin-positivity (brown discoloration) in the tumour cells



16. ÁBRA. Diffúz, intenzív, homogén, c-Kit-nuclearis(nucleolaris) pozitivitás (barna színreakció) a daganatsejtekben.
IHC., 600×, Bar = 10 µm

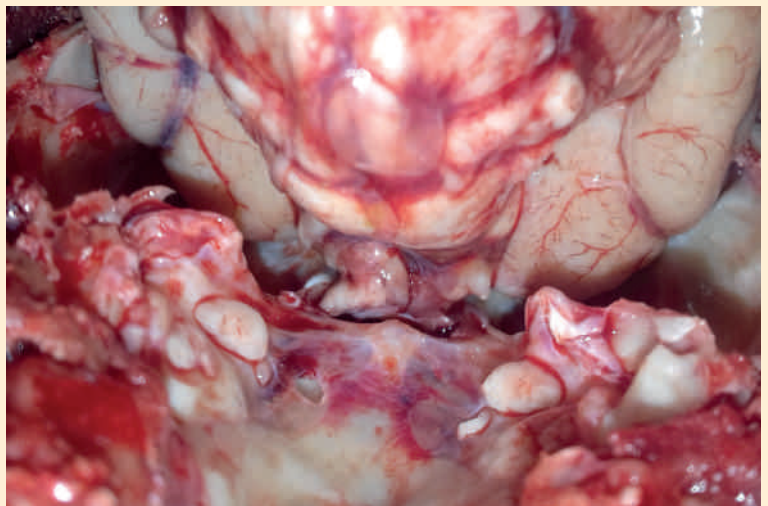
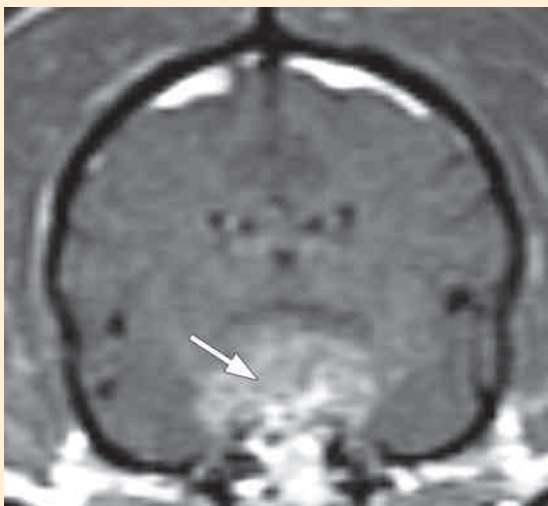
FIGURE 16. Diffuse, intense, homogenous, nuclear(nucleolar), c-Kit-positivity (brown discoloration) in the tumour cells.



17-18. ÁBRA. Transverzális T2 FSE felvétel (balra) a fossa hypophysealis síkjában, valamint sagittalis T2 kép (jobbra) a középsíkban. A hipofízisből kiinduló képlet mérete csökkent; az interthalamicus adhézió egy része felszabadult a kompresszió alól
A hypophysisből kiinduló képlet mérete csökkent (nyilak); az interthalamicus adhézió egy része felszabadult a kompresszió alól

FIGURE 17-18. MR images showing different aspects of the surgical site after the operation: transversal T2 FSE image (on the left) at the level of the hypophyseal fossa and sagittal T2 image (on the right) at the midline

The size of the tumour has decreased (arrows), and the interthalamicus adhesion was partly released from the compression



19. ÁBRA. Transzverzális síkú kontrasztos T1-szekvenciájú MRI-felvétel a műtétet követően
A daganat kisebb lett, viszont még mindig kimutatható kontraszthalmozás (nyíl)

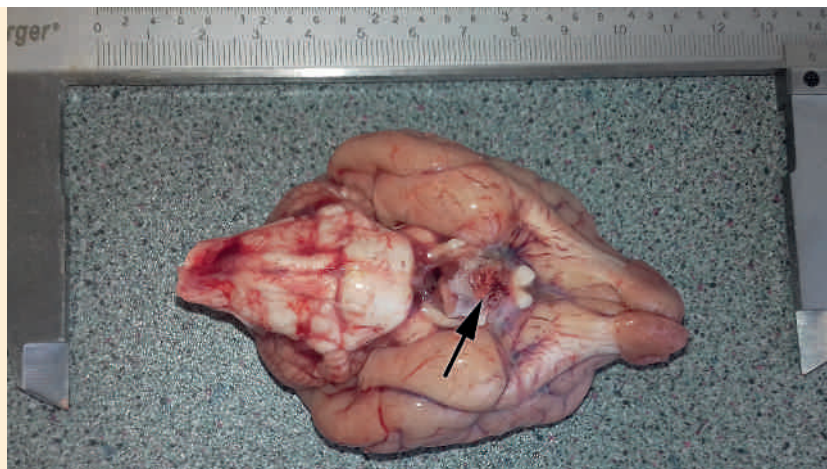
FIGURE 19. Contrast enhanced transverse T1 MR imaging shows that the tumour is smaller post-operatively but there is still hyperintense regions around (arrow)

20. ÁBRA. Az agyvelő ventralis képe a nyúltvelői árok irányából a boncolás során
A sella turcica területén szövetszaporulat képe látható az agyvelő ventralis felületén

FIGURE 20. Ventral view of the brain from the direction of the medulla oblongata during the dissection
Abnormal tissue mass can be seen at the site of the sella turcica

21. ÁBRA. Az eltávolított agyvelő ventralis képe, az infundibulum területén kóros szövetszaporulattal (nyíl)

FIGURE 21. Ventral view of the removed brain, showing tissue mass at the infundibular region (arrow)



22 ÁBRA. Harántirányú (formalinban fixált) egyvelőkorongok a köztiagy magasságában, mutatta a daganatszövet dorsalis irányú kiterjedését és a vérzéseket annak állományában

FIGURE 22. Formalin-fixed transverse brain slices at the diencephalic region. One could see the extension of the tumours tissue mass and the intraparenchymal hemorrhages

MEGVITATÁS

A hazánkban elsőként végzett műtét pontos tervezést és kivitelezést kíván

A műtétet követő szigorú, rendszeres vérvizsgálat kiemelt fontosságú

A Magyarországon 2018. március 1-én először végzett műtėti technika lehetőséget ad arra, hogy eddig konzervatíván kezelt centralis Cushing-szindróma és hipofízis-daganat okozta elváltozások megfelelő esetben műtėti úton is kezelhetővé váljanak.

A műtét pontos tervezést és kivitelezést kíván, aminek oka, hogy a hipofízis kis területen, erekkel körbevéve, az agyvelő ventralis részén található. Az intraoperatíván a hipofízist körülvevő erek és idegek iatrogen sérülésének elkerülése különösen fontos.

A műtétet követően 24 óráig tartó, óránként végzett vér- és vizeletvétel elvégzése szintén kiemelt fontosságú a postoperatív időszakban leggyakrabban előforduló szövődmények felfedezése miatt. Ilyen szövődmények a hypernatraemia, hyperosmolaritás kialakulása.

A nagy kiterjedésű, nagy méretű hipofízisdaganatok a szakirodalmi adatok alapján sem távolíthatóak el teljes mértékben (3, 6, 7). Az említett forrás szerint is az 1 cm-nél nagyobb daganatok méretét előbb radioterápiával kell csökkenteni és ezt követően érdemes sebészileg eltávolítani. Amennyiben centralis Cushing-szindróma vagy a hipofízis daganatos elváltozása áll fenn akkor érdemes számításba venni, hogy nem csak a konzervatív kezelés, hanem műtéti megoldás is lehetséges. Az pedig következtetésként mindenképpen levonható, hogy egy ilyen jellegű beavatkozás csak több különböző szakterületen (sebészet, belgyógyászat, képalkotó- és labordiagnosztika, kórszövettan stb.) dolgozó, tapasztalt szakemberek hatékony együttműködése esetén lehet sikeres.

IRODALOM

1. CONSTANTINESCU, G. – SCHALLER, O.: Illustrated Veterinary Anatomical Nomenclature. 2011. 3 ed., 624.
 2. EVANS H. E. – DE LAHUNTA A.: Miller's Anatomy of the Dog. Saunders. St. Louis, Missouri, 4th ed, 872.
 3. FOSSUM, T. W.: Small Animal Surgery. Mosby. St. Louis, Mo, 4th edition, 1640.
 4. HANSON, J. M. – VAN'T, H.M. M. et al.: Efficacy of transsphenoidal hypophysectomy in treatment of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J. Vet. Intern. Med.*, 2005. 19. 687–694.
 5. MEIJ, B.: Hypophysectomy in dogs: A review. *Veterinary Quarterly*, 1999. 21. 134–141.
 6. MEIJ, B.: Hypophysectomy in dogs and cats. 2015.
 7. MEIJ, B. P. – VOORHOUT, G. et al.: Transsphenoidal hypophysectomy in beagle dogs: evaluation of a microsurgical technique. *Vet Surg.*, 1997. 26. 295–309.
 8. OWEN, T. J. – MARTIN, L. G. et al.: Transsphenoidal surgery for pituitary tumors and other sellar masses. *Vet. Clin. North Am.*, 2018. 48. 129–151.
- Közlésre érke.: 2018. jún. 12.

Investigation of detoxifying processes in wild animal species

Literature review

Á. Kurucz¹
Cs. Nagy²
A. Kulcsár¹
K. Orbán¹
Zs. Neogrády¹
G. Mátis^{1*}

Méregtelenítő folyamatok vizsgálata vadon élő állatfajokban

Irodalmi összefoglaló

Kurucz Ádám¹, Nagy Csaba², Kulcsár Anna¹, Orbán Kata¹, Neogrády Zsuzsanna¹, Mátis Gábor^{1*}

1. Állatorvostudományi Egyetem,
Élettani és Biokémiai Tanszék,
Biokémiai Osztály
H-1078 Budapest, István utca 2.

2. Roth Gyula Erdészeti, Faipari
Szakképző Iskola és Kollégium
H-9400 Sopron, Szent György utca 9.

*E-mail: matis.gabor@univet.hu

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők irodalmi összefoglalójukban bemutatják, hogy a máj és a bél méregtelenítő folyamataiban kulcsfontosságú citokróm P450 (CYP) enzimek működésének vadászható állatfajainkban történő vizsgálata nagy gyakorlati jelentőségű, különös tekintettel a vaddisznóra és a szarvasfélékre. Irodalmi adatok alapján jelentős különbségek vannak az egyes vadállatfajok CYP-enzimjeinek – a háziállatoknál többnyire nagyobb – aktivitásában. A szerzők kiemelik, hogy a CYP-enzimek aktivitásának meghatározása hozzájárulhat az élőhelyek szennyezettiségének, a vadállomány xenobiotikum-terheltségének feltárásához, aminek a vadhústermelés révén élelmiszer-biztonsági jelentősége is van.

SUMMARY

In the present literature review it is emphasised that investigations on the drug-metabolizing cytochrome P450 (CYP) enzymes, highly involved in hepatic and intestinal detoxifying processes, are of special importance in wild animal species. Concerning the function of hepatic CYPs, only limited data are available about hunted game species in Central Europe, while absolutely no information can be found with regard on the intestinal drug metabolism. According to literature data, relevant differences were observed in the activity and inducibility of hepatic CYP subfamilies in various species. For instance, in wild ruminants, the activity of most investigated CYPs was higher than in cattle, indicating the increased xenobiotic exposure of wild animals compared to their domestic counterparts. Further investigations in hunted wild animals (such as wild boar; red, roe and fallow deer) would be of high interest, from comparative biochemical approach and for practical implications as well. By assessing the activity and substrate specificity of several CYP subfamilies, new data can be gained on the susceptibility of each species to various toxicants, considering also age and gender-dependent differences. The suggested correlations between CYP activities and the level of environmental pollutants may provide the possibility of applying drug-metabolizing enzymes as ecotoxicological markers of common agricultural or industrial toxicants. Investigating CYP-related drug metabolism in wildlife species can clarify some possible toxicokinetic interactions and might highlight the suspected xenobiotic exposures in the appropriate region, thus having huge importance in the production of safe game meat, being free of toxic residues. To fulfil the above mentioned goals, the authors are currently conducting comparative studies on hepatic and intestinal CYP enzymes in hunted wild species, such as in wild boar.

A szervezetbe kerülő testidegen anyagok (xenobiotikumok) átalakítása, azaz biotranszformációja, majd ürítése számos enzimatis reakció és transzportfolyamat összehangolt működése révén valósul meg. A biotranszformáció során a sok esetben toxikus hatású xenobiotikum méregtelenítésre kerül, de a folyamat ritkábban eredetileg inaktív molekulák aktiválódásával is járhat. A felvételre kerülő testidegen anyagok közé rendkívül sokféle molekula tartozik, így a biotranszformációs folyamatok szubsztrátjai lehetnek különböző környezet-szennyező vegyi anyagok, növényvédőszer, takarmány-összetevők és -adalékok, valamint célzottan, terápiás célból bejuttatott gyógyszerek egyaránt (12). A méregtelenítő tevékenységben kulcsszerepet tölt be a többféle szövetben – elsősorban a májban és a bélnyálkahártyában – működő citokróm P450 (CYP) enzimrendszer, amely előkészíti a xenobiotikumokat a későbbi konjugációs reakciókra (1, 12). A CYP-enzimek kifejeződése és aktivitása elsődlegesen meghatározza a méregtelenítő folyamatok intenzitását; működésüket pedig – könnyen indukálható vagy gátolható enzimek lévén – nagymértékben befolyásolják a szervezetbe jutó xenobiotikumok (1).

A citokróm P450 enzimrendszer kulcsfontosságú a méregtelenítő folyamatokban

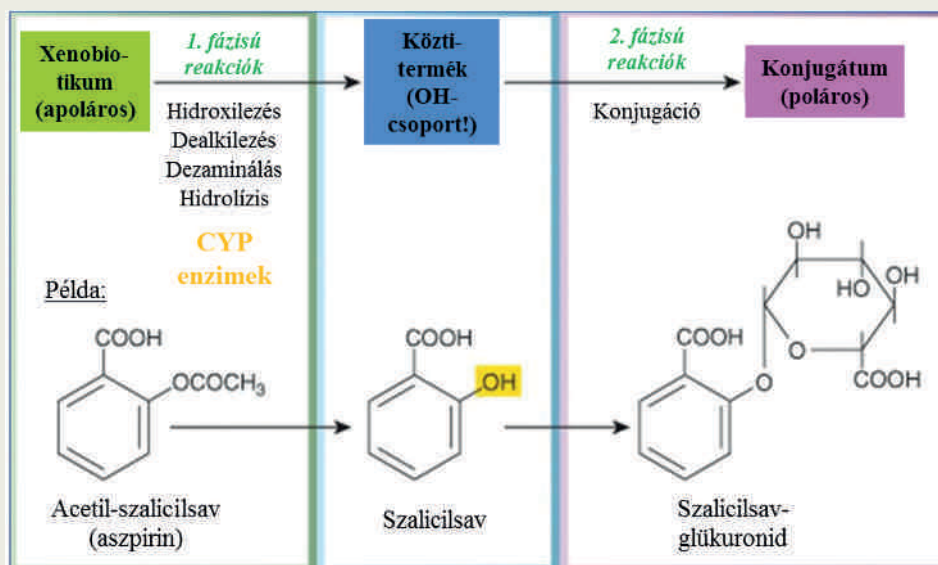
A vadon élő állatfajokban zajló méregtelenítő folyamatokról viszonylag kevés adat ismert

A gyógyszerek forgalmában és anyagcseréjében betöltött szerepük miatt, emberben és a humán modellállatként szolgáló egérben és patkányban már jól ismert a legfontosabb CYP-enzimek pontos szerepe és működése. Ismereteink az állatorvosi gyakorlatban célállatként szereplő háziállatfajok esetében is folyamatosan bővülnek, ami állatgyógyászati és élelmiszer-biztonsági szempontból is kiemelkedő jelentőségű (7). Ehhez képest a vadon élő állatfajokban zajló méregtelenítő folyamatokról csak viszonylag kevés adat áll rendelkezésünkre. A vadállatokban működő CYP-enzimek aktivitásának vizsgálata nagyban hozzájárulhat az adott élőhely környezetszennyező anyagoknak való kitettségének, a vadállomány xenobiotikum-terheltségének feltárásához, aminek az ökotoxikológiai vonatkozások mellett az egyre nagyobb teret hódító vadhústermelés révén közvetlen élelmiszerbiztonsági jelentősége is van (7). Irodalmi áttekintésünk célja, hogy összefoglaljuk a legfőbb méregtelenítő folyamatokról a Közép-Európában honos vadon élő állatfajok vonatkozásában rendelkezésre álló információkat, különös tekintettel a vadászható fajokra. A szerzők emellett be kívánják mutatni, hogy miért fontos a vadállatokban kifejeződő CYP-enzimek működésének alaposabb megismerése, és milyen vizsgálati módszerek állnak e célból rendelkezésünkre.

A MÉREGTELENÍTŐ FOLYAMATOK ÁTTEKINTÉSE, KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A CYP-ENZIMRENDSZERRE

A xenobiotikumok méregtelenítése két fő szakaszra bontható, az ún. első és második fázisú reakciókra (1. ábra). Az első fázisú reakciók során az általában erősen apoláros jellegű xenobiotikum-szubsztrát olyan kémiai átalakulás(ok)on megy keresztül, amely(ek) alkalmassá teszi(k) a második fázisú reakciót jelentő konjugációban való részvételre (12). Az első fázisú reakciók – mint előkészítő szerepű folyamatok – leggyakrabban a monooxigenázok közé tartozó CYP-enzimek által katalizált hidroxilezési reakciók (24). Működésük során a legtöbb esetben molekuláris oxigénből származó oxigénatomot építenek be a lipofil szubsztrátba, ezzel hidroxilcsoportot kialakítva, egyidejűleg a másik oxigénatom felhasználásával vizet képeznek (1, 12). Emellett a CYP-enzimek N-dealkilezési és oxidatív dezaminálási reakciókat is végezhetnek, amelyek ugyancsak az első fázisú reakciók közé tartoznak. Lényeges megemlíteni továbbá, hogy a CYP-enzimek mint szteroid-hidroxilázok a méregtelenítő folyamatok mellett kulcsszerepet töltenek be az epesavak és a szteroidhormonok szintézisében is, így széles körű endogén szubsztrátspektrummal is rendelkeznek (1).

A testidegen anyagok méregtelenítésének első fázisában az általában apoláros anyagok hidroxilezése zajlik



1. ÁBRA. A méregtelenítő folyamatok (xenobiotikum-biotranszformáció) fő lépéseinek vázlata

Az apoláros xenobiotikum az első fázisú reakciókban a citokróm P450 enzimek segítségével jellemzően hidroxileződik, majd a második fázisú reakciók során egy erősen poláros molekulával konjugálódik, és ezt követően általában a vizelettel vagy az epével ürül
 Forrás: slideplayer.com

FIGURE 1. Schematic overview of the main steps of detoxifying processes (xenobiotic biotransformation)

The apolar xenobiotic is mostly getting hydroxylated by the cytochrome P450 enzymes in the „phase I” reactions, then it is being conjugated with a strongly polar molecule during the „phase II” reactions to finally be excreted with urine or bile

Source: slideplayer.com

A második fázisú reakciók során az előbbihez egy erősen poláros molekula kapcsolódik

A CYP-enzimek aktivitása a májban és a bélben a legjelentősebb

Az első fázisú reakciók révén kialakult, rendszerint hidroxilcsoportot tartalmazó közti-termékhez a második fázisú reakciók során egy erősen poláros molekula (pl. glükuronsav, glutation, kénsav, valamilyen aminosav) kapcsolódik. A konjugáció eredményeként keletkezett poláros vagy amfipatikus jellegű molekula vízben már jól oldódik, így jellemzően a vizelettel vagy az epével ürül (10, 24). A xenobiotikumok lebontásának fő lépéseit vázlatosan az 1. ábra foglalja össze.

A CYP-enzimek az endoplazmatikus retikulumban helyezkednek el, a sejtek ún. mikroszóma-frakciójában található hemoproteinek (1). Legnagyobb mennyiségben a májban találhatók meg, de a szájon át felvett xenobiotikumok anyagcseréjében nagy szerepe van a bélnyálkahártya CYP-enzimjeinek is, emellett a vesében és a tüdőben is jelentős aktivitással vannak jelen (1).

A CYP-enzimek szupercsaládján belül 14 családot, azokon belül számos alcsaládot és izoenzimet különböztünk el, amelyek szerepe az állatvilágban fajtól függetlenül rendkívül hasonló, de kifejeződésük és aktivitásuk mértékében jelentős faji eltérések figyelhetők meg (7, 18). A CYP1-család a legtöbb állatfajban elsősorban májon kívüli szövetekben, így a tüdőben és a vékonybél felső szakaszában fordul elő, de a májban is jelentős az aktivitása (6, 27). A CYP2-család viszont elsődlegesen a májban fejeződik ki, és különösen sok, változatos szerepű alcsaládot és izoenzimet foglal magában. A gyógyszerek lebontása szempontjából a CYP2 mellett a CYP3-család játssza a legfontosabb szerepet, és tagjai a májsejtekben, valamint a bélhámsejtekben is nagy aktivitással működnek (6).

A szájon át felvett idegen anyagok lebontását a bélhámsejtek CYP-enzimrendszere kezdi meg

Az összesített CYP-enzimaktivitást tekintve kétségtelen, hogy a máj rendelkezik a legnagyobb méregtelenítő kapacitással, ugyanakkor a szájon át felvett xenobiotikumok biotranszformációja már a vékonybél hámsejtjeiben megkezdődik (8, 22, 32). Az elsősorban a proximális vékonybélszakaszokban, főleg a duodenum területén a kefeszegély hámsejtjeiben megtalálható, jelentős aktivitású bélbeli CYP-enzimek – egy elsődleges anyagcseregátat alkotva – nagy arányban alakítják át a felszívódott toxinokat, gyógyszereket (12). A bélhámsejtekben és a májban található CYP-enzimek működésbeli egységet alkotnak, egymás szerepét kiegészítik, és együttesen végzik a méregtelenítő folyamatok döntő hányadát (14, 28).

A CYP-ENZIMEK VIZSGÁLATÁNAK LEHETŐSÉGEI VADON ÉLŐ ÁLLATFAJOKBAN

Az egyes CYP-enzimek mennyiségét és aktivitását számos tényező befolyásolhatja, így az állat faja, életkora, ivara, a felvett takarmány összetétele és esetleges szennyezettsége, valamint sokféle környezeti tényező és környezetszennyező ágens (7). Mindezek miatt a vadon élő állatfajok méregtelenítő folyamatainak vizsgálatához elengedhetetlen egyes befolyásoló faktorok egységesítése (pl. azonos élőhelyről származó, azonos vadászterületen elejtett állatok vizsgálatba vonása), valamint a fennmaradó változó tényezők (pl. ivar és korcsoport) hatásának elkülönített elemzése.

MINTAVÉTELEZÉS

A különböző szövetekben működő CYP-enzimek vizsgálatának alapfeltétele a megfelelően kivitelezett mintavétel. Vadon élő állatfajok esetében a gyors mintavételt nehezíthetik a terepi körülmények, de az enzimaktivitás megőrzése érdekében itt is törekedni kell arra, hogy az állat elejtésétől számított minél rövidebb időn belül sor kerüljön a szövetminták vételére és fagyasztására. Az állat zsigerezését követően (2.A. ábra) a májból – az összehasonlíthatóság érdekében mindig azonos lebenyből, ugyanazon helyről (kutatócsoportunk munkája során a *lobus caudatus processus caudatus*-ából) – kb. 0,2–0,3 g tömegű szövetdarabokat vágunk ki (2.B. ábra), ebből a mennyiségből már többféle vizsgálat is elvégezhető. A bélbeli CYP-enzimek esetében az adott bélszakaszból egy kb. 10–15 cm hosszúságú részt kimetszünk, a béltartalmat kíméletes nyomással eltávolítjuk, a bélszakaszt a mesenterialis oldalon hosszanti metszéssel felnyitjuk, majd a nyálkahártya felületét fiziológias sóoldatban történő óvatos mosással megtisztítjuk (2.C. ábra). Ezt követően a nyálkahártyát pl. egy tárgylemez segítségével óvatosan leválasztjuk a mélyebb szövetrétegekről (13) (2.D. ábra). A szövetmintákat szárazjégbe vagy folyékony nitrogénbe helyezve azonnal gyorsfagyasztjuk (ún. shock-freezing). A fagyasztott minták szárazjégben könnyen szállíthatók, ill. ideiglenesen tárolhatók, a későbbi feldolgozásig pedig –80 °C-on helyezzük el azokat a proteolitikus aktivitás gátlása és így az enzimaktivitás teljes megőrzése érdekében (13, 19, 20).

A SEJTORGANELLUMOK ELVÁLASZTÁSA

Az ultramélyhűtőben tárolt szövetminták felengedését követően kerül sor a CYP-enzimeket tartalmazó mikroszóma-frakció többlépcsős differenciáló centrifugálással történő izolálására (19, 20). Ennek érdekében a szövetmintát megfelelő pufferoldatban homogenizáljuk, és a sejtmagok, ill. mitokondriumok kiülepitését (10 000 ×g, 25 perc) követően az így nyert, ún. posztmitokondriális felülúszóval dolgozunk tovább. A legtöbb enzimaktivitás-vizsgálat már ebből a frakcióból is kitűnően elvégezhető, de egyes módszerek – főleg a régebbi típusú, hagyományos kolorimetriás enzimkinetikai tesztek – esetében javasolt a mikroszóma-frakció preparálása ultracentrifugálás (100 000 ×g, 75 perc) segítségével (19). A sejtalkotók szétválasztását követően a vizsgálati célra nyert frakciót (posztmitokondriális felülúszó vagy mikroszóma) ultrahangos szonikátorral homogenizáljuk, majd további vizsgálatokig –80 °C-on tároljuk.

A szerzők elejtett vaddisznók májának és belének CYP-enzimaktivitását vizsgálták

A CYP-enzimeket tartalmazó mikroszóma-frakciót többlépcsős differenciáló centrifugálással különítették el



2. ÁBRA. Vaddisznóból történő mintavételezés főbb lépései a citokróm P450 (CYP) enzimek vizsgálata céljából

A. Az elejtett süldő zsigereinek eltávolítását követően **B.** szövetminta vétele a máj *processus caudatus*-ából, majd **C.** a proximális jejunum felnyitását követően a bélszakasz mosása fiziológiás sóoldatban és **D.** a nyálkahártya eltávolítása a mélyebb szövetrétegekről tárgylemez segítségével.

NAGY CSABA felvételei

FIGURE 2. Main steps of tissue sampling from a wild boar in order to investigate cytochrome P450 (CYP) enzymes

A. Following the evisceration of a sow, **B.** tissue samples are taken from the caudate lobe of the liver, **C.** an excised and longitudinally opened section of the proximal jejunum is flushed in physiological saline solution, and thereafter **D.** the intestinal mucosa is gently scraped with a microscope slide.

Photos taken by CSABA NAGY

A CYP-ENZIMEK MENNYISÉGÉNEK ÉS AKTIVITÁSÁNAK VIZSGÁLATA

Az egyes CYP-enzimek vizsgálatának legfőbb lehetőségei [1] az adott enzim-fehérje mennyiségének (kifejeződésének, expressziójának) meghatározása (ill. ehhez kapcsolódóan az adott CYP-gén kifejeződésének vizsgálata), valamint [2] egy alcsalád/izoenzim aktivitásának mérése specifikusan az adott alcsalád/izoenzim segítségével metabolizálódó szubsztrát felhasználásával (16).

[1] A fehérjekifejeződés mérése elsődlegesen szemikvantitatív Western blot (immunoblot) technikával történik. Vadon élő állatfajok esetében nehézséget jelenthet, hogy a kereskedelmi forgalomban kapható ellenanyagokat általában humán, ill. rágcsáló eredetű fehérjék felismerésére fejlesztették ki, de a különböző taxonokban előforduló CYP-enzimek viszonylag nagyfokú genetikai homológiája és hasonló aminosav-szekvenciája miatt a legtöbb poliklonális heterológ ellenanyag kitűnően használható a vadállatfajok nagy részében (16). A Western blot vizsgálatokat jól kiegészítheti a génextpressziót transzkripciós

**A CYP-fehérjék
kifejeződése
szemikvantitatív
Western blot techni-
kával és qRT-PCR-rel
vizsgálható**

Még pontosabb információt nyújt az enzimek aktivitásának mérése

szinten tükröző kvantitatív, reverz transzkripciót követő PCR-módszer (qRT-PCR) alkalmazása (4).

[2] A gén-, ill. fehérjeexpressziós vizsgálatokhoz képest még relevánsabb információt nyújt a CYP-enzimek aktivitásának mérése. Az egyes CYP-enzimek aktivitását úgy határozhatjuk meg, hogy a mikroszóma vagy posztmitokondriális felülúszó frakcióhoz a vizsgálandó alcsaládon/izoenzimen metabolizálódó, a felhasznált specifikus „indikátor” reakcióban részt vevő szubsztrátot adunk. E molekula átalakítása révén színes vagy valamilyen más kimutatható (fluoreszcens, lumineszcens) jelet adó, esetleg kromatográfiásan mérhető termék keletkezik, amelynek mennyiségét mérve az enzim specifikus aktivitása meghatározható.

TÁBLÁZAT. Az egyes CYP-alcsaládok fajspecifikus sajátosságai vadon élő állatfajokban

TABLE. Species-specific characteristics of certain CYP subfamilies in wild animals

Vizsgált enzim	Indikátor reakció	Állatfaj	Leírt jellegzetességek	Szakirodalmi forrás
CYP1A	Etoxirezorufin-O-dealkiláz (EROD), metoxirezorufin-O-dealkiláz (MROD)	Őz, dámszarvas Muflon	Aktivitása e fajokban a legnagyobb a vizsgált vadon élő kérődzők közül; kis mértékben indukálható ivermektinnel Jól indukálható ivermektinnel	MACHALA és mtsai, 2003 (16), SKÁLOVÁ és mtsai, 2001 (25)
CYP1A	EROD, MROD	Szikaszarvas	Aktivitása e fajban jelentősen kisebb, mint szarvasmarhában, de az induktív EROD > konstitutív MROD	DARWISH és mtsai, 2010 (5)
CYP2B	7-pentoxirezorufin-O-dealkiláz	Dámszarvas	Aktivitása e fajban a legnagyobb a vizsgált vadon élő kérődzők közül	MACHALA és mtsai, 2003 (16)
CYP2C	Tolbutamid-metil-hidroxiláz	Muflon	Aktivitása e fajban a legnagyobb a vizsgált vadon élő kérődzők közül	MACHALA és mtsai, 2003 (16)
CYP2C	Albendazol-szulfoxid → albendazol-szulfon	Muflon Gímszarvas, dámszarvas, őz	Nagyobb aktivitás, mint juhban Kisebb aktivitás, mint szarvasmarhában	VELÍK és mtsai, 2005 (29)
CYP2D	Bufuralol-1'-hidroxiláz	Muflon	Aktivitása e fajban a legnagyobb a vizsgált vadon élő kérődzők közül	MACHALA és mtsai, 2003 (16)
CYP2D	Propranolol-4/5-hidroxiláz, imipramin-2-hidroxiláz	Nyérc	Kisebb aktivitású, mint ezüstrókában és kutyában	ISHIZUKA és mtsai, 2006 (9)
CYP2E	Klórzoazon-6-hidroxiláz	Muflon	Aktivitása e fajban a legnagyobb a vizsgált vadon élő kérődzők közül	MACHALA és mtsai, 2003 (16)
CYP3A	Tesztoszteron-6β-hidroxiláz	Dámszarvas, muflon	Aktivitása e fajban a legnagyobb a vizsgált vadon élő kérődzők közül; nem indukálható ivermektinnel	MACHALA és mtsai, 2003 (16), SKÁLOVÁ és mtsai, 2001 (25)
CYP3A és flavinmonooxygenázok	Albendazol-szulfoxidáció	Gímszarvas, dámszarvas, őz	Kisebb aktivitású, mint vaddisznóban vagy szarvasmarhában	VELÍK és mtsai, 2005 (29)
CYP4A	Laurilsav-12-hidroxiláz	Őz, muflon	Aktivitása a legnagyobb a vizsgált vadon élő kérődzők közül	MACHALA és mtsai, 2003 (16)

A CYP-ENZIMEK KIFEJEZŐDÉSE ÉS AKTIVITÁSA VADON ÉLŐ ÁLLATFAJOKBAN

A vadon élő állatok, különösen a hazánkban is honos vadászható fajok májában működő CYP-enzimek aktivitásáról viszonylag kevés szakirodalmi forrás áll rendelkezésünkre. A témakörben fellelhető – és javarészt vadon élő kérődzőkre vonatkozó – információkat kívánjuk az alábbiakban összegezni; az egyes CYP-alcsaládok legfontosabb fajspecifikus jellegzetességeit a *Táblázat* tartalmazza. Fontos megemlíteni, hogy mivel az állatok ivara nagymértékben befolyásolhatja a biotranszformációs enzimszisztéma aktivitását, így a következőkben összefoglalásra kerülő adatok minden esetben ivaros hím állatokra vonatkoznak.

Közép-Európában honos vadon élő kérődzőkkel kapcsolatban a cseh MACHALA és mtsai végeztek kutatásokat, összehasonlítva számos májbeli CYP-alcsalád aktivitását hímivarú gímszarvasban (*Cervus elaphus*), dámszarvasban (*Dama dama*), őzben (*Capreolus capreolus*) és muflonban (*Ovis musimon*). A legtöbb vizsgált CYP-alcsalád esetében szarvasmarhához képest szignifikánsan nagyobb enzimaktivitásokat tapasztaltak mindegyik vizsgált fajban, ami a xenobiotikumok és szteroidok jelentősen gyorsabb anyagcseréjére utal vadon élő kérődzőkben. A xenobiotikum-biotranszformációban legfontosabb szerepet betöltő CYP2C-, CYP2D- és CYP2E-alcsaládok aktivitása muflonban volt a legnagyobb, ami e faj kiemelkedően jó méregtelenítő aktivitását mutatja; a CYP2B-aktivitás ugyanakkor dámszarvasban volt a többi fajnál jelentősebb. A CYP1A-alcsalád aktivitása különösen nagy mutatózott dámszarvasban és őzben, viszont igen kicsinek muflonban, ami az első két faj esetében az ezen enzimek működése révén aktiválódó promutagénekre való fokozott érzékenységre utal (16).

A CYP-enzimek endogén szteroid szubsztrátjaként vizsgált tesztoszteron oxidatív anyagcseréje hasonló intenzitású volt mindegyik vizsgált fajban, mint juhban (11), ugyanakkor sokkal intenzívebb, mint szarvasmarhában (15). Gímszarvas, dámszarvas és muflon esetében a tesztoszteron nagyrészt androszten-3,17-dionná és 6 β -hidroxil-tesztoszteronná, míg őzben ettől eltérő módon főleg 2 β -tesztoszteronná alakult, utalva a különböző anyagcsere-irányokért felelős CYP-alcsaládok fajspecifikusan eltérő aktivitására. A CYP3A-alcsalád aktivitását mutató tesztoszteron-6 β -hidroxilezés intenzitása dámszarvasban és muflonban volt a legnagyobb. A zsírsavanyagcserében részt vevő, a telített zsírsavak ω -hidroxilezéséért felelős CYP4A-alcsalád laurilsav-12-hidroxiláz-aktivitása különösen őzben és muflonban volt jelentős, ami intenzív zsírsavforgalmat feltételez ezekben a fajokban (16).

Japán kutatók megállapították, hogy a máj CYP1A-alcsaládjának etoxirezorufin-O-dealkiláz- (EROD-) és metoxirezorufin-O-dealkiláz- (MROD-) aktivitása szikaszarvasban (*Cervus hortulorum yesoensis*) szignifikánsan kisebb, mint szarvasmarhában. A szikaszarvas könnyen indukálható EROD-aktivitása azonban jelentősen nagyobb volt, mint a nagyrészt konstitutív MROD intenzitása, míg szarvasmarhában a kétféle (induktív és konstitutív) katalitikus aktivitás hasonló volt. Ez a vadon élő szikaszarvas esetében környezeti eredetű szennyező anyagok vagy takarmány eredetű induktorok, pl. karotinoidok vagy flavonoidok jelenlétére utal (5).

A máj biotranszformációs aktivitását a féregellenes szerként elterjedten alkalmazott albendazol oxidatív anyagcseréjének nyomon követésével is vizsgálták, a gímszarvas, dámszarvas, őz és muflon mellett vaddisznóban (*Sus scrofa*), valamint összehasonlító célból szarvasmarhában, juhban és házi sertésben (29). A szájon át adott albendazol a májba jutva a CYP3A és flavin-monooxigenázok (21) hatására rövid idő alatt terápiás szempontból aktív albendazol-szulfoxidá alakul (17), majd a CYP-rendszer (elsősorban a CYP2C-alcsalád) segítségével egy viszonylag lassabb reakcióban inaktív albendazol-szulfoná oxidálódik. Megállapították, hogy az aktiváló hatású albendazol-szulfoxidáció szarvasfélékben jóval kisebb intenzitású, mint a többi vizsgált fajban, így a vadon élő állatok közül

Vadon élő kérődzőkben a legtöbb CYP-alcsalád esetében szarvasmarhához képest nagyobb enzimaktivitás figyelhető meg

Szarvasmarhában az albendazol aktiváló és az inaktiváló reakció is gyorsabb

Az egyes CYP-enzimek alapaktivitása mellett indukálhatóságuk is jelentős faji eltéréseket mutat

A májbeli CYP-enzimek aktivitása és így a máj biotranszformációs képessége jelentős eltéréseket mutat a vadon élő állatfajok között

A szerzők a vaddisznó és a házi sertés máj- és bélbeli méregtelenítő folyamatait vizsgálják

vaddisznóban (29). A gímszarvas, a dámszarvas és az őz mája azonban egymáshoz hasonló aktivitással végzi az albendazol albendazol-szulfoxiddá alakítását (29). A vadon élő és házasított fajok összehasonlítása azt mutatja, hogy szarvasmarhában jelentősen intenzívebben zajlik mind az aktiváló albendazol-szulfoxidáció, mind az inaktiváló albendazol-szulfonálás folyamata a vadon élő szarvasfélékhez képest. Ezzel részben ellentétes irányú eltérést tapasztaltak muflon esetében, amelynek mája nagyobb albendazol-szulfonáló aktivitással bír, mint a házasított juhé, a szulfoxidáció mértékében ugyanakkor nincs eltérés a két faj között. A házi sertés és a vaddisznó között nem találtak szignifikáns eltérést az albendazol farmakokinetikájában, ami a molekula biotranszformációjában részt vevő májenzimek hasonló aktivitására utal (29).

Ezüstrókában (*Vulpes vulpes*), nyércben (*Mustela vison*) és kutyában végzett összehasonlító kutatások során megállapították, hogy a CYP2D-alcsalád xenobiotikum-biotranszformáló aktivitása lényegesen alacsonyabb nyércben, mint a másik két vizsgált állatfajban (9).

Az egyes CYP-enzimek alapaktivitása mellett indukálhatóságuk is jelentős faji eltéréseket mutat, így pl. az ivermektin nagymértékben serkentette a CYP1A- és CYP3A-enzimek aktivitását muflonban, ugyanakkor dámszarvasban csak kismértékű növekedést tapasztaltak azonos kezelést követően a CYP1A aktivitásában, míg a CYP3A-alcsalád működése nem változott ivermektin hatására (25). Skálová és mtsai a nagyrészt oxidatív reakciókat katalizáló CYP-rendszer tagjain kívül a máj méregtelenítő tevékenységében részt vevő egyes reduktázok aktivitását is vizsgálták (26). Izolált májsejteken végzett kísérletek során megállapították, hogy a nemszteroid gyulladáscsökkentő flobufen redukcióval történő biotranszformációja hasonló intenzitással zajlik vaddisznóban, mint házi sertésben (26).

A rendelkezésre álló irodalmi adatokat összefoglalva megállapítható, hogy az egyes májbeli CYP-enzimek aktivitása és így a máj biotranszformációs képessége jelentős eltéréseket mutat a vadon élő állatfajok, így a különböző vadászható kérődzők között is. A legtöbb esetben a vadon élő állatok májbeli méregtelenítő tevékenysége jelentősen intenzívebbnek bizonyult, mint a házasított fajoké (16), ami valószínűleg a xenobiotikumoknak, környezeti eredetű szennyező anyagoknak való fokozottabb kitettséggel magyarázható. Egyes esetekben, így pl. az albendazol metabolizmusa tekintetében ezzel ellentétes különbségeket írtak le; a szarvasmarha vadon élő szarvasféléknél gyorsabb albendazol-szulfoxidációja (29) összefüggésben lehet a gyógyszer e célállatfajban történő rendszeres alkalmazásával. A vadon élő kérődzők CYP-enzimjeinek kor- és ivarfüggésével, befolyásolhatóságukkal, valamint az intenzívebb xenobiotikum-biotranszformáció és szteroid-anyagcsere toxikológiai, ill. metabolikus-endokrin vonatkozásaival kapcsolatban azonban további vizsgálatok szükségesek. A kérődzőkkel szemben a vaddisznók májbeli biotranszformációs tevékenységéről csak nagyon kevés adat áll rendelkezésünkre, ebben a témában munkacsoportunk jelenleg intenzív kutatásokat folytat.

A bél méregtelenítő tevékenységével, a bélbeli CYP-enzimek aktivitásával kapcsolatban meglévő ismereteink nagyrészt emberre és humán kísérleti modellként szolgáló rágcsálókra vonatkoznak (22, 28, 32). Munkacsoportunk vizsgálta elsőként az állatorvosi gyakorlatban célállatként szereplő háziállatfajok közül brojlercsirkében a duodenum nyálkahártyájában kifejeződő egyes CYP-alcsaládok aktivitását, ill. azok takarmányozással történő befolyásolhatóságát (13). A vadon élő állatfajok bélcsatornájának biotranszformációs aktivitására vonatkozóan egyelőre nem áll rendelkezésünkre szakirodalmi adat. E hiány pótlására kutatócsoportunk jelenleg vizsgálatokat folytat egyes vadon élő és házasított állatfajok – elsőként a vaddisznó és a házi sertés – máj- és bélbeli méregtelenítő folyamatainak összehasonlítása

céljából, kitérve az egyes bélszakaszok és CYP-alcsaládok metabolikus aktivitásában mutatkozó esetleges különbségekre, valamint az ivar és az életkor befolyásoló hatására. A vaddisznók májbeli és bélbeli xenobiotikum-biotranszformációjának vizsgálata azért is különösen fontos, mert a vaddisznók mindenevőként, életmódjuknak köszönhetően különösen könnyen juthatnak hozzá a táplálékkal felvehető különféle mérgeanyagokhoz, az elejtett állatok húsa pedig értékesítésre kerül, ami maradékanyagok esetleges jelenléte esetén ételmszer-biztonsági kockázatot hordozhat magában.

A MÉREGTELENÍTŐ FOLYAMATOK VIZSGÁLATÁNAK JELENTŐSÉGE VADON ÉLŐ ÁLLATFAJOKBAN

A vadállatokban még kevésbé ismert máj- és bélbeli biotranszformációs tevékenység vizsgálata a téma alapkutató és összehasonlító biokémiai jelentősége mellett gyakorlati szempontból is nagy érdeklődésre tarthat számot. A hazánkban is honos, vadászható és a vadhústermelésben is jelentős szerepet betöltő vadállatfajok – nagyvadfajaink közül a gímszarvas, a dámszarvas, az őz és a vaddisznó, valamint egyes apróvadfajok – méregtelenítő enzimrendszerének tanulmányozása ökotoxikológiai és ételmszer-biztonsági szempontból is különös fontosságú. Vadállatfajaink biotranszformációs folyamatainak és az azokban részt vevő CYP-enzimek vizsgálatának legfontosabb gyakorlati vonatkozásait a 3. ábra foglalja össze.

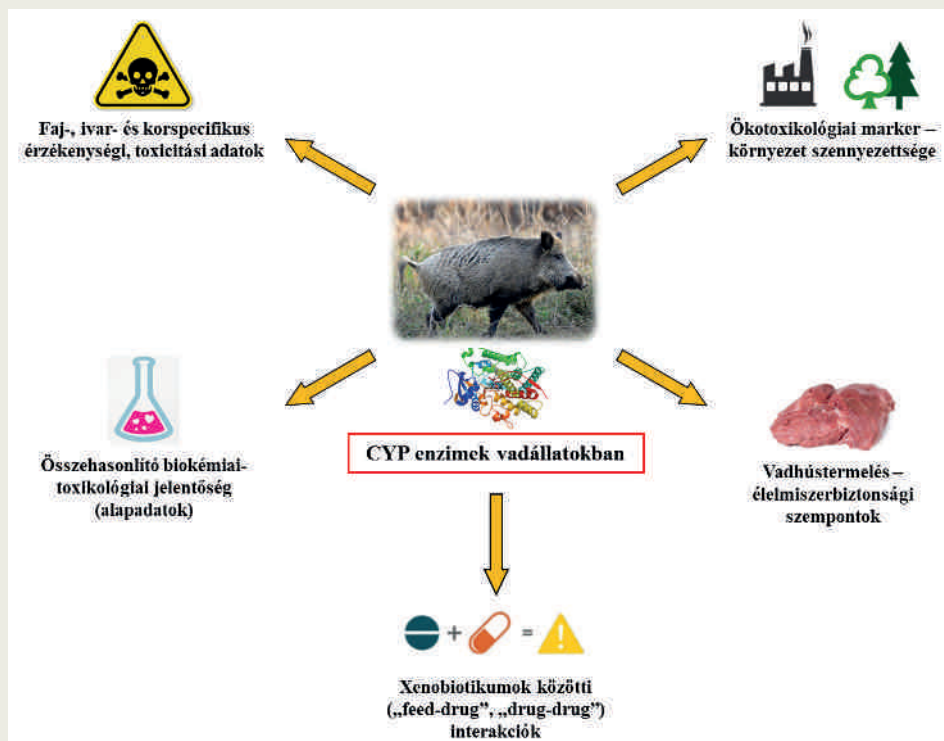
Első lépésként az egyes vadon élő állatfajok különböző fontosabb CYP-enzimjeinek aktivitását, ill. mennyiségét (gén-, ill. fehérjeexpressziójának mértékét) szükséges meghatározni, vizsgálva az ivar és az életkor hatását is. A méregtelenítő folyamatok összehasonlítása vad- és házasított állatokban (pl. vaddisznó és házi sertés; gímszarvas, dámszarvas, őz és szarvasmarha; muflon és juh) ugyancsak értékes alapadatokat nyújthat, egyben utalva az eltérő életmód, a környezeti tényezők és a táplálkozási, takarmányozási viszonyok anyagcserét érintő következményeire.

A vadállatok méregtelenítő enzimrendszerének tanulmányozása ökotoxikológiai és ételmszer-biztonsági szempontból is fontos

3. ÁBRA. A vadon élő állatfajok méregtelenítő folyamatainak és az azokban részt vevő citokróm P450 (CYP) enzimek vizsgálatának legfontosabb gyakorlati vonatkozásai
A felhasznált illusztrációk forrásai: scottlab.info, canva.com, sportnottinghamshire.co.uk, 21food.com, mysafetysign.com, slideshare.net

FIGURE 3. Main practical implications of investigations on detoxifying processes and the involved cytochrome P450 (CYP) enzymes in wild animal species

Sources of illustrations used: scottlab.info, canva.com, sportnottinghamshire.co.uk, 21food.com, mysafetysign.com, slideshare.net



Az egyes alcsaládok, izoenzimek fajspecifikus szubsztrátprofiljának feltárása után indukálhatóságukat és gátolhatóságukat érdemes tanulmányozni, azaz megvizsgálni, mely xenobiotikum milyen mértékben serkenti vagy gátolja az egyes enzimek működését (25). Mindez az adott vadállatfaj különböző, ipari vagy mezőgazdasági eredetű környezeti szennyező anyagokkal (pl. növényvédelemben alkalmazott gombaölő és rovarellenes szerekkel), gyógyszerekkel, rákkeltő hatású anyagokkal szembeni érzékenységéről, az adott molekula fajspecifikus toxicitásáról nyújt információt (2). A nagyobb és jól indukálható enzimaktivitás az adott toxikus anyag gyorsabb biotranszformációját, így a legtöbb esetben gyors méregtelenítést és ürítést vonja maga után, míg a kevésbé aktív, esetlegesen gátolt enzimek a molekula lassabb metabolizmusát és maradékanyagok felhalmozódását okozhatják. Egyes xenobiotikumok különböző fajokban zajló anyagcseréjét vizsgálva nagy gyakorlati jelentőségű összehasonlító toxiko-, ill. farmakokinetikai ismereteket nyerhetünk, amelyek természetesen meghatározzák az adott anyag által kiváltott toxikus vagy terápiás hatásokat.

Az enzimaktivitási teszteket érdemes kiegészíteni a szervezetben (főleg a májban) potenciálisan raktározódó méreganyagokra vonatkozó toxikológiai vizsgálatokkal, így pl. a számos országban, így hazánkban is betiltott, de a környezetben még mindig perzisztáló poliklórozott bifenilek (PCB-k), valamint egyes peszticidek (elsősorban gomba- és rovarölő szerek) és metabolitjaik szöveti koncentrációinak meghatározásával (16). Így az esetlegesen a toxin által kiváltott enzimindukció figyelembe vehető, ill. a szennyezettség és a CYP-enzimaktivitás összefüggése is vizsgálható.

Az egyes CYP-enzimek aktivitásának fokozódása közvetetten jelzi az általa lebontott méreganyagnak való kitettséget

A környezetszennyező ágenseknek való fokozott kitettség és felhalmozódás miatt tengeri állatokban már számos kísérletet végeztek a CYP-enzimek toxikológiai indikátorként történő alkalmazásával kapcsolatban. Számos tengeri hal- és madárfajban (pl. kormoránban és ezüstsirályban) kimutatták, hogy a PCB-k közé tartozó 3,3',4,4'-tetraklór-bifenil (TCB) a hepatikus CYP1A-alcsaládon metabolizálódva reaktív oxigénvegyületek termelését és ezáltal oxidatív stresszt vált ki, valamint hozzájárul a CYP1A-alcsalád inaktiválásához és a TCB további oxidációjának következményes csökkenéséhez (23). A TCB-oxidáció és a CYP1A-alcsalád inaktiválódása közötti negatív korreláció révén a CYP1A-aktivitás mérése kitűnően alkalmas az állatok TCB kitettségének meghatározására (23). Norvégiai vizsgálatok során leírták, hogy gyilkos bálnában (*Orcinus orca*) más tengeri fajokhoz képest különösen intenzív a különféle PCB-k méregtelenítése (31). E folyamatokban a nagy aktivitású CYP 2B/3A-alcsaládok játsszák a fő szerepet (3), így vizsgálatuk jó lehetőséget nyújthat a PCB-felvétel nyomon követésére. Egyes PCB-k felvétele és a lebontásukban kulcsszerepű CYP-enzimek aktivitása jó összefüggést mutatott gyűrűsfókában (*Phoca hispida*) is, e fajban a CYP1A- és CYP3A-alcsaládok indikátorszerpét igazolták (30).

A tengeri állatokban leírtakhoz hasonlóan a hazánkban honos vadon élő állatfajok esetében is valószínűsíthetők összefüggések egyes CYP-alcsaládok aktivitása és a toxikus anyagok felvétele között. Csehországi kutatásokban a már betiltott PCB-k, valamint az 1,1-bisz(4-klorofenil)-2,2,2-triklóretán (DDT) és anyagcseretermékeinek májban mért koncentrációja és egyes CYP-alcsaládok aktivitása közötti összefüggéseket vizsgálták vadon élő kérődzőkben (16). A vadászható fajainkban nagyobb jelentőségű, ma is aktívan alkalmazott növényvédőszerrel (pl. szerves foszforsav-észterek, piretroidok, glifozát, csávázószerrel) kapcsolatban azonban még egyáltalán nem állnak rendelkezésünkre ilyen jellegű toxikológiai adatok. Ennek vizsgálatát célzó hiánypótló kutatások a nálunk honos vadállatfajokban is igen nagy jelentőségűek, hiszen a CYP-aktivitások az állatok xenobiotikum-terheltségének „ujjlenyomata-

ként”, ökotoxikológiai markereként utalhatnak az adott tájegység növényvédőszer és egyéb toxikus kitettségeinek mértékére. Emiatt az egyes élőhelyeken, távolabbi vadászterületeken elejtett állatok enzimaktivitási értékeinek összevetése rendkívül hasznos információkat jelenthet.

A CYP-enzimek működésének és befolyásolhatóságának ismerete a zártkerti vadgazdálkodás során esetlegesen alkalmazott gyógyszerek és takarmány-adalékok lehetséges kölcsönhatása szempontjából is nagy fontosságú. A CYP-enzimrendszer valamely tagján metabolizálódó, serkentő vagy gátló hatású xenobiotikumok közötti, ún. feed-drug (takarmány-gyógyszer) vagy drug-drug (gyógyszer-gyógyszer) kölcsönhatások befolyásolhatják az adott molekulák kinetikáját, így maradékanyagok felhalmozódásához vagy a terápiás hatékonyság csökkenéséhez vezethetnek, ráadásul ezek miatt az egyidejűleg felvett mérgeanyagokra adott válasz is nagymértékben eltérhet a megszokottól (4).

Napjainkban – örömdetes módon – egyre nő a kereslet a minőségi vadhús (vaddisznó, gímszarvas, őz) iránt, amely részben szabad területen, részben vadaskertekben elejtett vadból származik. A jó minőségű és élelmiszerbiztonsági szempontból is kifogástalan vadhús előállítás szempontjából különösen fontos, hogy kizárólag az egészségre ártalmas toxikus szennyezőktől és maradékanyagoktól mentes hús kerüljön forgalomba. A környezeti eredetű xenobiotikumoknak különösen kitett vadállatok esetében a mérgeztető CYP-enzimek aktivitásának, valamint az enzimaktivitás és a xenobiotikum-kitettség összefüggéseinek ismerete nagyban hozzájárulhat az élelmiszerbiztonsági szempontok maradéktalan érvényesüléséhez, az egészséges és biztonságos vadhús termeléséhez is.

A tudatos vadgazdálkodás segítségével lehetséges az állományok természetes egyensúlyának fenntartása, a természetben élő vadállomány észszerű szabályozása és hasznosítása, szem előtt tartva az állat- és természetvédelmi szempontokat. A szerzők meggyőződése, hogy vadászható állatfajaink egyes életfolyamatainak – így a máj és a bél biotranszformációs tevékenységének – molekuláris szintű vizsgálata az értékes alap kutatási eredményeken túlmutatva hozzájárulhat a vadászati tevékenység ökológiai, ökotoxikológiai vonatkozásainak jobb megismeréséhez és ezáltal a gondos vadgazdálkodás jelentőségének mind szélesebb körű megértéséhez is.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetüket fejezik ki a sopronkövesdi Széchenyi István Vadász-társaságnak és a sárvári Vadkert Vadász-társaságnak a jelen közleményben bemutatott mintavételek lehetővé tételéért. Külön hálás köszönet illeti LAKATOS FERENC professzort, a Soproni Egyetem Erdőmérnöki Kar Erdővédelem Tanszékének vezetőjét a minták tárolásban nyújtott nélkülözhetetlen segítségéért. A szerzők köszönettel tartoznak továbbá HIRSCHLER VIKTORNAK, NÉMETH KRISZTIÁNNAK, FAZEKAS PÉTERNEK és FAZEKAS ÁDÁMNAK a mintavételekben való aktív részvételéért, HORVÁTH LÚCIÁNAK és KOVÁCS EMMÁNAK munkánk odaadó támogatásáért, valamint MÁTIS FERENCNEK az ábrák gondos szerkesztéséért. A kutatómunka az EFOP-3.6.3.-VEKOP-16-2017-00005. sz. pályázat és az Emberi Erőforrások Minisztériuma Intézményi Kiválósági pályázatának támogatásával valósult meg.

A CYP-enzimekkel kapcsolatos vizsgálatoknak élelmiszer-biztonsági szempontjai is vannak

IRODALOM

1. ANZENBACHER, P. – ANZENBACHEROVÁ, E.: Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2001. 58. 737–747.
2. BOOBIS, A. R. – SESARDIC, D. et al.: Species variation in the response of the cytochrome P-450-dependent monooxygenase system to inducers and inhibitors. *Xenobiotica*, 1990. 20. 1139–1161.
3. BOON, J. P. – VAN ARNHEM, E. et al.: The toxicokinetics of PCBs in marine mammals with special reference to possible interactions of individual congeners with the cytochrome P450-dependent monooxygenase system: an overview. In: WALKER, C. H. – LIVINGSTONE, D. R. (ed.): Persistent pollutants in marine ecosystems. Pergamon Press, Oxford. 1992. 119–161.
4. CSIKÓ, GY. – NAGY, G. – MÁTIS, G. – NEOGRÁDY, ZS. – KULCSÁR, A. – JERZSELE, Á. – SZEKÉR, K. – GÁLFI, P.: Effects of dietary sodium butyrate on hepatic biotransformation and pharmacokinetics of erythromycin in chickens. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 2014. 37. 406–412.
5. DARWISH, D. S. – IKENAKA, I. et al.: Cytochrome P450 1A-dependent activities in deer, cattle and horses. *J. Vet. Med. Sci.*, 2010. 72. 561–566.
6. DOHERTY, M. M. – PANG, K. S.: First-pass effect: significance of the intestine for absorption and metabolism. *Drug Chem. Toxicol.*, 1997. 20. 329–344.
7. FINK-GREMMELS, J.: Implications of hepatic cytochrome P450-related biotransformation processes in veterinary sciences. *Eur. J. Pharmacol.*, 2008. 585. 502–509.
8. HEBERT, M. F. – ROBERTS, J. P. et al.: Bioavailability of cyclosporine with concomitant rifampin administration is markedly less than predicted by hepatic enzyme induction. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1992. 52. 453–457.
9. ISHIZUKA, M. – LEE, J. J. et al.: CYP2D-related metabolism in animals of the Canoidea superfamily – species differences. *Vet. Res. Commun.*, 2006. 30. 505–512.
10. JAKOBY, W. B. – ARIAS, I. M. et al.: Detoxication: Conjugation and hydrolysis in liver biology and pathobiology. Raven Press. New York, 1994. 429–442.
11. KADDOURI, M. – BRASSET, N. et al.: Ontogenic development of liver progesterone metabolism in female sheep. *J. Steroid Biochem.*, 1992. 42. 499–508.
12. KULCSÁR A. – MÁTIS G. – PETRILLA J. – NEOGRÁDY Zs.: A bélnyálkahártya szerepe a xenobiotikumok biotranszformációjában, különös tekintettel a citokróm P450 enzimrendszerre. Irodalmi áttekintés. (The role of intestinal mucosa in the metabolism of xenobiotics with particular regard to cytochrome P450 enzyme system. Literature review) *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2016. 138. 243–250.
13. KULCSÁR, A. – MÁTIS, G. – MOLNÁR, A. – PETRILLA, J. – WÁGNER, L. – FÉBEL, H. – HUSVÉTH, F. – DUBLECZ, K. – NEOGRÁDY, ZS.: Nutritional modulation of intestinal drug-metabolizing cytochrome P450 by butyrate of different origin in chicken. *Res. Vet. Sci.*, 2017. 113. 25–32.
14. LIN, J. H. – MASATO, C.: Is the role of the small intestine in first-pass metabolism overemphasized? *Pharmacol. Rev.*, 1999. 51. 135–158.
15. MACHALA, M. – NECA, A. et al.: Effects of chronic exposure to PCBs on cytochrome P450 systems and steroidogenesis in liver and testis of bulls (*Bos taurus*). *Comp. Biochem. Phys. A*, 1998. 120. 65–70.
16. MACHALA, M. – SOUCEK, P. et al.: Inter-species comparisons of hepatic cytochrome P450 enzyme levels in male ruminants. *Arch. Toxicol.*, 2003. 77. 555–560.
17. MARRINER, S. E. – BOGAN, J. A.: Pharmacokinetics of albendazole in sheep. *Am. J. Vet. Res.*, 1980. 7. 1126–1129.
18. MARTIGNONI, M. – GROOTHUIS, G. M. – KANTER, R.: Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction. *Expert Opin. Drug Met.*, 2006. 2. 875–894.
19. MÁTIS, G. – NEOGRÁDY, ZS. – CSIKÓ, GY. – GÁLFI, P. – FÉBEL, H. – JEMNITZ, K. – VERES, ZS. – KULCSÁR, A. – KENÉZ, Á. – HUBER, K.: Epigenetic effects of dietary butyrate on hepatic histone acetylation and enzymes of biotransformation in chicken. *Acta Vet. Hung.*, 2013. 61. 477–490.
20. MÁTIS, G. – NEOGRÁDY, ZS. – CSIKÓ, GY. – KULCSÁR, A. – KENÉZ, Á. – HUBER, K.: Effects of orally applied butyrate bolus on histone acetylation and cytochrome P450 enzyme activity in the liver of chicken – a randomized controlled trial. *Nutr. Metab.*, 2013. 10. 12.
21. MORONI, P. – BURONFOSSE, T. et al.: Chiral sulfoxidation of albendazole by the flavin adenine dinucleotide-containing and cytochrome P450-dependent monooxygenases from rat liver microsomes. *Drug Metab. Dispos.*, 1995. 2. 160–165.
22. PAINE, M. F. – SHEN, D. D. et al.: First-pass metabolism of midazolam by human intestine. *Clin Pharmacol Ther.*, 1996. 60. 14–24.
23. SCHLEZINGER, J. J. – KELLER, J. et al.: 3,3',4,4'-Tetrachlorobiphenyl oxidation in fish, bird and reptile species: relationship to cytochrome P450 1A inactivation and reactive oxygen production. *Comp. Biochem. Phys. C*, 2000. 125. 273–286.
24. SINGH, K. B.: Cytochrome P450 enzyme isoforms and their therapeutic implications: an update. *Indian J. Med. Sci.*, 2007. 61. 102–116.
25. SKÁLOVÁ, L. – SZOTÁKOVÁ, B. et al.: Effect of ivermectin on activities of cytochrome P450 isoenzymes in mouflon (*Ovis musimon*) and fallow deer (*Dama dama*). *Chem-Biol. Interact.*, 2001. 137. 155–167.
26. SKÁLOVÁ, L. – WSÓL, V. et al.: Reduction of flobufen in pig hepatocytes: effect of pig breed (domestic, wild) and castration. *Chirality*, 2003. 15. 213–219.
27. TEMESVÁRI M.: Személyre szabott gyógyszeres terápia kialakításához szükséges diagnosztikai eljárás kidolgozása. PhD-értékezés. Budapest, 2012.
28. THUMMEL, K. E. – O'SHEA, D. et al.: Oral first-pass elimination of midazolam involves both gastrointestinal and hepatic CYP 3A4-mediated metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1996. 59. 491–502.
29. VELÍK, J. – BALIHAROVÁ, V. et al.: Liver microsomal biotransformation of albendazole in deer, cattle, sheep and pig and some related wild breeds. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 2005. 28. 377–384.
30. WOLKERS, J. – BURKOW, I. C. et al.: Congener specific PCB and polychlorinated camphene (toxaphene) levels in Svalbard ringed seals (*Phoca hispida*) in relation to sex, age, condition and cytochrome P450 enzyme activity. *Sci. Total Environ.*, 1998. 216. 1–11.
31. WOLKERS, H. – CORKERON, P. J. et al.: Accumulation and transfer of contaminants in killer whales (*Orcinus orca*) from Norway: indications for contaminant metabolism. *Environ. Toxicol. Chem.*, 2007. 26. 1582–1590.
32. WU, C.Y. – BENET, L. Z. et al.: Differentiation of absorption and first-pass gut metabolism in humans: studies with cyclosporin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1995. 58. 492–497.

Közlésre érkező: 2017. aug. 29.

A PATACSONT III-AS TÍPUSÚ SAGITTALIS TÖRÉSEINEK ÚJFAJTA RÖGZÍTÉSE

Bindler D., Koch C., Gendron K., Ferguson S. J., Kaposi András, Papp Miklós, Bodó Gábor

Vet. Surg., 2015. 44. 829–837.

A patacsont III-as típusú sagittalis törései a csont töréseinek mindössze 3–12%-át teszik ki. Emiatt a töréskezelést illetően kevés klinikai adat és tapasztalat áll rendelkezésre. Még az is vita tárgyát képezi, hogy az ilyen típusú töréseket osteoszintézissel, vagy konzervatív módon (bokszyugalom és gipszelés vagy ortopéd patkókápával) javasolt-e kezelni. Fiatalabb lovak gyakran konzervatív módon is jól gyógyulnak, míg idősebb lovak esetén a lassabb gyógyulás miatt többen a belső rögzítés mellett döntenek.

A patacsonttörések belső rögzítésénél az elsődleges és a műtéti kockázatot is legtöbbször felülmúló szempont a megfelelő törésvég-egyesítés és szarutokon belüli kompresszió-fokozódás csökkentése. A műtéti megoldás ennek ellenére ritkább, mivel az technikailag igen nehéz, figyelembe véve az igen kicsi műtéti területet és az ott található számtalan fontos képletet. Egyik ilyen probléma lehet a canalis solearis penetrációja és ezáltal a patacsontot tápláló ér sérülése.

Az alábbi tanulmány azt tűzte ki célul, hogy egy újszerű csavar behelyezését vizsgálja az ezen töréstípus esetén és értékelje a canalis solearis penetrációt is (SCP). A vizsgálat során 24 patacsontot használtak tetemekről származó végtagokon. A patát és a patacsontot sagittalis síkban elvágták, majd kétféle módszerrel helyeztek be kortikális csavarokat.

Az egyik csoport (hagyományos technika) esetén a csavarokat félúton a canalis solearis proximális határa és a subchondrális csont között, a dorsális cortex-szel párhuzamosan helyezték el. A másik (2-es) csoport esetén pedig a csavarokat ettől plantarisabban helyezték be, ahol az előző pozíciótól függőlegesen húzott vonal a palmaris cortexet elérte. A stabilitást egy 3 pontos hajlítási teszttel, CT- és makroszkópos vizsgálattal végezték.

Azt tapasztalták, hogy a 2-es csoport csavarjai hosszabbak voltak és a rögzítés erősebb lett. SCP azonban szintén csak ebben a volt megfigyelhető.

Arra következtettek, hogy az új típusú rögzítés habár jobb rögzítést tett lehetővé, de gyakrabban okozta a canalis solearis penetrációját.

AZ ÉHEZTETÉS HATÁSA AKHAL-TEKE LOVAK LIPIDMOBILIZÁCIÓS ÉS MÁJFUNKCIÓS ÉRTÉKEIRE

Tóth Balázs, Auth Adél, Rompos Laura, Bakos Zoltán
Eq. Vet. J., 2018. 50. 98–103.

Lovak emésztőszervi valamint egyéb, súlyos szisztémás betegségeit gyakran jellemzi az táplálékfelvétel csökkenése vagy annak teljes megszűnése. Ennek következményeként meginduló katabolikus anyagcsere-folyamatok zsír mobilizációt és egyéb energiaforgalmi zavarokat okoznak. Általánosan elfogadott továbbá az a gyakorlati tapasztalaton alapuló tény is, hogy tartós éhezés során a lovak májban történő bilirubin-konjugálása csökken, ami az indirektbilirubin-frakció szérumkoncentrációjának nagymértékű emelkedését okozza.

Az alábbi tanulmány célja az volt, hogy elemezzék és értékeljék a lovak ellenőrzött táplálékmegvonása során a vérplazmában megjelenő zsíryanycsere- és májértékek változását. Azt feltételezték, hogy éhezés során a lovak szérumának szabadzsírsav- (FFA), triglicerid- (TG), karbamid- (BUN), bilirubin- (TBIL), epesav- (TBA) koncentrációja emelkedik; hepatocelluláris és hepatobiliáris enzimaktivitása fokozódik, míg inzulinkoncentrációja csökken.

Szigorúan ellenőrzött körülmények között, 12 ló teljes takarmánymegvonáson esett át, amíg kimutatható katabolikus állapot jeleit nem mutatták. Az első 72 órában 24 óránként egy alkalommal fizikális vizsgálat történt, majd ezt követően 12 óránként fizikális vizsgálat és vérvétel a 96. óráig. A kísérlet során a szérum FFA-, TG-, inzulin-, GGT-, GLDH-, bilirubin-, direktbilirubin-, epesav- valamint karbamid-értékeit mértük. Az adatokat leíró statisztikával valamint 1 szempontos, ismételt méréses varianciaanalízissel elemeztük, amely során $p < 0.05$ tekintettük szignifikánsnak.

A lovak mindegyike szövődménymentesen viselte az éhezést. Az állatok egyöntetűen reagálva a táplálékmegvonásra, a 72. órától a 96. órára hypertriglyceridaemia klinikai jeleit mutatták. A takarmánymegvonás kezdetét követően a szérum TG-, FFA-, BUN-koncentrációja szignifikánsan nőtt ($p < 0.05$) valamint GGT-aktivitása is szignifikánsan emelkedett. A TBIL és a TBA koncentrációja nem emelkedett szignifikánsan az éheztetés során ($p > 0.05$), a direkt BIL-koncentráció azonban igen. Eredményeink arra engednek következtetni, hogy a feltételezésekkel ellentétben az Akhal-teke lovak kevésbé hajlamosak katabolikus krízis kialakulására és 4 nap éhezés után sem alakul ki bennük hyperlipaemia. A vér összbilirubin- és epesav-koncentrációja pedig nem volt alkalmas a nem evés / csökkent takarmányfelvétel kimutatására.

The development of milk hygiene regulation in Hungary

E. Szabó¹
D. Ivanyos¹
Gy. Kasza²
L. Ózsvári^{1*}

1. Állatorvostudományi Egyetem,
Törvényszéki Állatorvostani,
Jogi és Gazdaságtudományi Tanszék
H-1078 Budapest, István u. 2.

*e-mail: ozsvari.laszlo@univet.hu

2. Nemzeti Élelmiszerlánc-
biztonsági Hivatal,
Budapest

A tejhigiéniái szabályozás története Magyarországon

Szabó Erika¹, Ivanyos Dorottya¹, Kasza Gyula², Ózsvári László^{1*}

ÉLELMISZER- HIGIÉNIA

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők jelen tanulmányukban áttekintik a magyar tejhigiéniái szabályozásának történetét 1895-től napjainkig, amely jól mutatja, hogy az emberiség számára aktuálisan elérhető ismeretanyag, a piac, a feldolgozóipar és a kereskedelmi csatornák fejlődése hogyan befolyásolja egy iparág változását. Az újabb tudományos felfedezések, a gyakorlati tapasztalatok és a gazdasági szükségszerűség egyaránt megjelentek ebben a folyamatban. A tejhigiéniái szabályozás kiinduló pontja a hamisítás tilalma volt, majd ebből fejlődött ki egy sokrétű, laboratóriumi vizsgálatokkal támogatott ellenőrzési rendszer, amely a fogyasztók és a tisztességes vállalkozások érdekeinek védelmében ma már a tehenészettől az asztalig nyomon követi a tej előállításának az útját.

SUMMARY

In this study the authors present the regulation of milk hygiene in Hungary which has a more than 120-year-old history. The cornerstone of milk hygiene legislation was the act on the prohibition of counterfeiting of food items including milk products in 1895, than the related control provisions, which were constantly expanding with new aspects (physical, chemical and finally biological), and created together the regulation of the production, processing and distribution of milk and dairy products, in addition to animal health standards. Later, by creating a complex and unified food-chain control law, the previously established and controlled processes were generally drafted in one law following the path of milk from the farm to the table and protecting the consumers' interest. Of course several, executive national regulations concerning milk hygiene were put in force in addition to the unified food act, all harmonized with European Union legislations. Summarily, the milk hygiene regulation has kept pace with the practical experiences and the results of scientific research, so this historical review demonstrates how the knowledge available to mankind, and the change of the market, the processing and the distribution of the dairy products affect the development of the milk sector. It can be stated that the current Hungarian milk hygiene regulation covers the entire food chain including the milk production, processing, distribution and consumption, and seems to be able to identify and handle the sources of potential hazards quickly and accurately.

A TEJHIGIÉNIA JELENTÉSE

Az élelmiszer-biztonság fogalma az utóbbi néhány évtizedben vált közzismertté, sajnálatos események, botrányok és fogyasztói aggályok kapcsán, amelyek az újságok címlapjára kerülve széles körben ismertté váltak. Mindezek oda vezettek, hogy a mindennapi ételünket néha aggodalommal fogyasztjuk el, noha a kiemelt események dacára elmondható, hogy élelmiszereink soha nem voltak biztonságosabbak, mint napjainkban. Maga a fogalom talán újkeletű, de az élelmiszerekkel kapcsolatos betegségek, kockázatok visszavezethetők a legősibb időkre. Az emberiség szentnek tartott könyvei, köztük a Biblia, számtalan étrendi és higiéniai előírással szolgálnak, amelyek vélhetően a sok évszázados tapasztalatok valamiféle összegzéseként kerültek be a kötelezően betartandó előírások közé. Ilyen például a sokszor fertőzöttnek talált sertéshús fogyasztásának tilalma, a húsos és tejes ételek edényeinek és készítésének elkülönítése, vagy a felhasznált alapanyagok tisztasági és nyomonkövetési követelményei (8).

Az élelmiszer-higiénia az intézkedések és feltételek jelentik, amelyek nyomán az élelmiszer emberi fogyasztásra való alkalmasságát biztosítják

A tejhigiéniai szabályozások elsődleges célja a fogyasztók egészségének biztonsága a tehenészetől az asztalig

A „higiénia” szó jelentése: egészség, egészségügy, fertőzés elkerülésére irányuló tisztaság előírásai (9). A higiénia szót a görög kultúra teremtette meg. HÜGIEIA istennő a görög mitológiában az egészség istenasszonya, ASZKLÉPIOSZ lánya, aki nyilával a betegséget és a gyógyulást is küldi, általa az ember az egészség adományában részesül (2). Az élelmiszerekre vonatkozó higiénia a húsvizsgálatok fejlődése során alakult ki, amelyet az állatorvos-tudomány a XX. század első felében fokozatosan élelmiszer-higiénivá fejlesztett (6).

A jelenleg hatályban lévő 2008. évi XLVI. törvény az élelmiszerláncról és hatósági felügyeletéről az alábbi fogalmat alkalmazza: Az „élelmiszer-higiénia”, a továbbiakban „higiénia”: azon intézkedések és feltételek, amelyek a veszélyek ellenőrzéséhez és valamely élelmiszer emberi fogyasztásra való alkalmasságának az élelmiszer szándékolt felhasználásának figyelembevételével történő biztosításához szükségesek. Ehhez szorosan kapcsolódó fogalom az élelmiszer-biztonság, ami az élelmiszer emberi egészségre ártalmatlanságát és emberi fogyasztásra alkalmasságát jelenti. Az élelmiszer-biztonság a fogyasztó egészségvédelme érdekében elérendő és megvalósítandó elsődleges cél, az élelmiszer-higiénia pedig ennek meghatározó eszköze. Az élelmiszer-higiénia követelményrendszere ugyanakkor az élelmiszer romlástól mentes állapotának, valamint tápláló, egészséges jellegének, azaz az élelmiszer alkalmasságának biztosítását is szolgálja (6).

Ugyanez érvényes a tejhigiéniaira is. A tej számtalan mikrobiológiai és kémiai ártalom forrása is lehet, amelyek döntően a nyers tej termelésére, majd feldolgozására vonatkozó higiéniai előírások betartásával előzhető meg. A higiéniai szabályok a biztonság mellett egyúttal a jó minőségű, megfelelő táplálkozás-biológiai és élvezeti értékű termékek előállítását is szolgálják (6).

A fenti fogalommeghatározásokból egyértelműen kiderül, hogy a ma érvényben lévő élelmiszer-higiéniai, azon belül a tejhigiéniai szabályozások elsődleges célja a fogyasztók egészségének biztonsága, másodlagosan pedig a szabályozással együtt jár a termékek minőségének és élvezeti értékének biztosítása. Ezzel szemben, a tejhigiéniai szabályozás kezdetén, a jogszabályok megalkotásának céljai még a maitól eltérőek voltak, de a gyakorlatban történő alkalmazásukkal felmerülő újabb és újabb szempontok megjelenésével, lépésről lépésre kialakult a napjainkban hatályos, átfogó, a tehenészetől az asztalig kiterjedő szabályozás.

A TEJHIGIÉNIAI SZABÁLYOZÁS KEZDETE

A fogyasztók védelmére már a Római Birodalomban is voltak intézkedések

Hazánkban a tejhigiénia megalakulása és jogi szabályozásának kezdete az 1800-as évek végére tehető

A fogyasztók védelmére már a korábbi társadalmakban is találhatók intézkedések, mint pl. a Római Birodalomban „szabványai” a III. évszázadból, amelyek védték a polgárokat az élelmiszerek minőségének rontásától. Régebben élelmiszert csak a magántulajdonban lévő üzemekben termeltek és a jogszabályok kizárólag az élelmiszer-termelés egészségügyi feltételeire, valamint az élelmiszerek hamisításának tilalmára terjedtek ki (3).

Magyarországon a tejtermelésre és annak forgalmazására vonatkozó első írásos korlátozás az állat-egészségügyi jogszabályokhoz köthető, amelyekben bizonyos betegségben szenvedő állatok tejének felhasználhatóságát írták elő. A tejhigiénia megalakulása és jogi szabályozásának kezdete az 1800-as évek végére tehető. A tej és tejtermékek árusításához használt tejespalackok mérték szerinti jelöléséről, Budapest főváros területére vonatkozólag, 1888-ból találunk rendeletet. 1895-ben alkották meg a XLVI. törvénycikket a mezőgazdasági termények, termékek és cikkek hamisításának tilalmazásáról, amelybe beletartoztak a tej és tejtermékek is, amelyek ekkor még, mint mezőgazdasági termék voltak számon tartva, eltérően a mai élelmiszer kategóriától. A jogszabály megalkotásához a mezőgazdasági termékek, köztük a tej hamisítása vezetett. Így a törvénycikk és az ehhez kapcsolódó, 1896. évi 38.286. számú m. kir. földművelésügyi miniszteri végrehajtási rendeletének célja a mezőgazdasági termelés, a kereskedelem és a fogyasztó közönség érdekeinek együttes védelme volt az által, hogy a mezőgazdasági termények, termékek és cikkek közforgalmát hatósági ellenőrzés alá helyezte és azok hamisítását, valamint a hamisítottak forgalomba hozatalát büntette. A törvénycikkben és végrehajtási rendeletében az alábbiakat szabályozták:

1. A mezőgazdasági termékek hamisításának tilalma, jogkövetkezményei, az illetékes ellenőrző hatóságok meghatározása, mintavételi és egyéb kötelezettségük, valamint vizsgáló állomások szervezése.
2. A tej és egyes tejtermékek (lefölözött tej, tejszín, aludttej, vaj) fogalma, megnevezhetősége, valamint elvárt tulajdonságainak meghatározása (szín, szag, íz, sűrűség, zsír-, szárazanyag- és hamutartalom).
3. A szállító edényre (kizárólag erre a célra használt; fa, mázolt cserép, üveg, vagy – a savanyú tej kivételével – jól cinezett bádogedény; a tejnem megnevezésével feliratozva), a szállító járműre (név, lakhely feltüntetése; tisztaság, fertőzés veszély megelőzése) és az elárusító helyre (szintén név, lakhely feltüntetése) vonatkozó előírások.
4. A tejtermelő állatra vonatkozó kikötések (a felhasznált takarmány és víz minősége, a főcstej – ellést követő 8 nap – felhasználásának tilalma).
5. A hatósági ellenőrzésre és mintavételre vonatkozó utasítások.

A termékek minőségi előírásai és az áruba bocsátott termék nyomonkövethetőségének első lépése itt már megjelent, de a jogszabály fő célja a kereskedésben érintett felek érdekeinek védelme volt, amely ekkor még csak a hamisítások miatt elszenvedett károokra terjedt ki. Érdekességként megjegyezhető, hogy a nyomonkövethetőség érdekében előírt szabályok és a megkövetelt cselekvési módok (előállító, forgalmazó nevének, címének feltüntetése, majd később a termékek jelölése) magáról az ezzel elérendő célról gyakorlatilag sokat nem árultak el. Az 1895. törvénynél megjelenő első nyomonkövethetőséget szolgáló előírások a hamisítók tetten érhetőségét voltak hivatottak biztosítani, míg későbbi jogszabályokban úgyszintén előírt jelölések már ennél többet, a termékek kapcsán felmerülő probléma forrásának kiderítését vették célba. Az előírások és a megkövetelt cselekvésminitázatok ugyanazok, de a mögötte húzódo szándék eltérő volt.

Az első jogszabályok leginkább a hamisítások miatt elszenvedett károokra vonatkoztak

A következő, 1912. évi 18.230 számú m. kir. földművelésügyi miniszteri rendelet hívta fel a figyelmet a tejszállításhoz használt edények tisztításának fontosságára, olyan esetek kapcsán, amelyből úgy ítélték meg, hogy a ragadós száj- és körömfájás betegség terjedését a nem kellően megtisztított tejeskannák okozták.

A termék csomagolásán használt megtévesztő szövegek, valamint a nem megfelelő megnevezések használata végett került megalkotásra az 1913. évi 38.000 körrendeletet, amelyben az alábbiakat szabályozták:

1. A pasztörözött tej és tejszín megnevezés használatának feltétele (a pasztörözés kritériumai: 15 min./ 75 °C, 4 min./ 80 °C; Storch-féle reakciót 2 percen belül nem adja).
2. Tilos volt ártalmas konzerváló szerek alkalmazása (borsav, borsavas vegyületek, szalicilsav, benzolsav).
3. A tejpor csomagolására és megnevezésére vonatkozó előírások (papiros csomagban vagy üvegtartályban; eredetétől függő színjelölés: teljes tejből – vörös címkén fekete betű, fölözött tejből – kék címkén fekete betű, cukrozott, kondenzált tejből – fehér betű; a lefölözött tejpornál a zsír-, szárazanyag- és hamutartalmat is fel kell tüntetni; a védjegyek ezen jelzések alatt, attól kisebb betűvel használhatók).

Később megjelentek a tejtermék jelöléséről, nyomonkövethetőségéről szóló rendelkezések

A hiányos termékjelölési előírásokból adódó visszaélések kapcsán jutottak el a törvényhozók ennek a körrendeletnek a megalkotásához. Ez az első olyan rendelet, ami tejtermék jelöléséről szól, így a nyomonkövethetőség biztosításának újabb nézőpontját emelték be a szabályozások közé, habár még mindig nem a teljes rendszer átláthatóságára törekedtek, csak az éppen aktuálisan jelentkező visszaélések megszüntetésére.

Érdekességként említhető, hogy míg az ipari tárolásra használt edényeknél a savanyú tej tárolását cinezett bádogedényben már az 1895. évi XLVI. törvénycikkben tiltották, a háztartásokban az ilyen edények erre a célra való használatának mellőzésére csak az 1916. évi 183.776. számú Belügyminisztériumi rendelet hívta fel a lakosság figyelmét. Mivel azonban a főzőedények készítésére alkalmasabb fémek abban az időben nem álltak rendelkezésre, így más alternatíva híján kifogástalan zománccal ellátott cserép- vagy vasedények használatát javasolták a savanyú tej otthoni tárolására.

AZ 1920-AS ÉVEK FEJLESZTÉSEI

A következő, tejtermékek felhasználását érintő szabályozás 1920-as évek elején került kiadásra, amelyek létrejöttének megértése az akkori időszakban zajló gazdasági, politikai és társadalmi viszonyok ismeretében lehetséges. A közfogyasztásra szánt tejnek gondos kezeléséről és konzerválásáról szóló 1920. évi 92.800. számú m. kir. földművelésügyi miniszteri rendelet engedélyezte ideiglenesen és írásbeli engedélyhez kötötten a tej savanyodásának késleltetésére a hidrogén-szuperoxid (10%/35 cm³/10 l tej) vagy a formaldehid (40%/1 cm³/10 l tej) konzerválószer alkalmazását. Az engedély az akkori, háború utáni rendkívüli viszonyokra, a jéghiányra és a szállítási nehézségekre való tekintettel adott meg, a nagyobb távolságra fekvő, vagy nehezen megközelíthető fogyasztói helyekre szánt tejkészletek fogyasztható állapotban való megtartására. Majdnem másfél év után, 1921-ben a 115.250 számú m. kir. földművelésügyi miniszteri rendelet tiltotta meg a tejkonzerváló szerek (formalin, hidrogén-szuperoxid, mésztej, szóda) használatát. 1922-ben ismét sor került egy rendelet megalkotására e tárgyban, amely az édes tejként forgalomba hozott tej édes és romlatlan minőségének biztosításáról szól.

Az I. világháborút követően rövid ideig engedélyezett volt a tartósítószeres kezelés

A 82.500/1922. számú m. kir. földművelésügyi miniszteri rendelet olyan szállítási feltételeket írt elő (a tej induláskori savfoka, hőmérséklete, a várható szállítási idő hossza), amelyekkel elkerülhető volt a tej megsavanyodása, vagy ha ezek a feltételek nem voltak betarthatók, akkor azt csak savanyútej jelzéssel (9,5 savfokig) engedélyezte forgalomba hozni, de a tejkonzerváló szerek használatát továbbra is tiltotta. Ebben a rendeletben jelent meg először a tej fejtés utáni azonnali szűrésének és hűtésének (min. 12 °C, majd 8 °C), valamint a szállítás alatti letakarásának (felmelegedés és szennyezéstől való védelem) előírása.

Az 1920-as évek elején hozott kényszerintézkedések után, az évtized közepe felé járva több új nézőpont figyelembe vételével, mondhatni kiteljesedett a tejhigiénia szabályozási szempontrendszer. Az 1924. évi 71.000. számú m. kir. földművelésügyi miniszteri rendelet a tej forgalmának szabályozásáról az alábbi, a korábbiakban még nem szabályozott előírásokat tartalmazta:

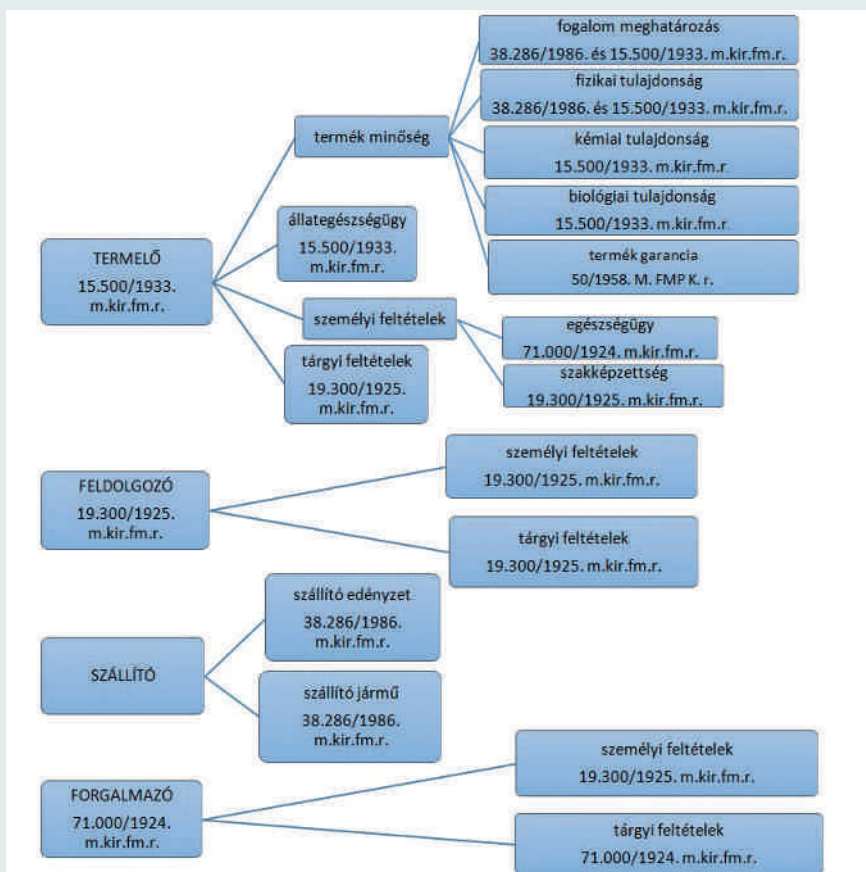
1. újabb tejfélék (teljes tej, forralt tej, aludttej, „yoghurt”, kefir) fogalom- és elvárt tulajdonságainak meghatározása, a korábbiak értékeinek módosítása (a tej zsírtartalom, szárazanyagtartalom; a pasztörözés kritériumai; a savanyútej savfoka), ill. újabb tulajdonságok felvétele (a tej zsírmentes szárazanyagtartalma, szárazanyag-fajsúly, savórefrakciófok, savó-fajsúly; a lefölözött tej zsírtartalma);
2. a hamisítási módok részletesebb meghatározása;
3. személyi higiénia (beteg személy nem kezelheti a tejet, ill. nem fejhet; fejtés előtt kézmosás);
4. a fejtésre és tej tárolására szolgáló helyiségekre vonatkozó előírások (megfelelő méret, jól szellőztethető, világos, padlózata vízálló és mosható, a tárolt tej minőségét megtartó);
5. a felhasznált edényekre vonatkozó pontosabb minőségi (anyaga, fizikai állapota, tisztasága, felhasználhatósága) szabályok, valamint az edények jelzésére (tej megnevezés; a részben lefölözött tejes tartályon világoskék, az egészen lefölözötten piros színű sáv alkalmazása; a pasztörözött tej tartályán a pasztörözés módját, idejét is fel kellett tüntetni) és zárására (tisztára mosott, ártalmatlan anyagból készült tömített fedővel való zárás, amelyre zárjegy feltétele is kötelező volt) vonatkozó utasítások; a zárást a tejet kicsinyben árusítók mellőzhették;
6. tejjelátó vállalatok és a tejgazdaságok kötelezettségei (a beérkezett tejek vizsgálata, minőségük szerinti osztályozása; újbóli szűrés és min. 5 °C-ra hűtés, majd újbóli zárolás);
7. a tej szállítását végző személynek személyazonossági igazolvánnyal kellett rendelkeznie;
8. a tejárusítás feltételeinek szabályozása (cégtábla megléte; a tej eredetének feltüntetése; az árusító helyiség tiszta, jól szellőztethető kellett legyen, az egyes tejfélék szakosított tárolása; „víz” és „lefölözött tej árusítása” felirat használata; a tejtermékekre vonatkozó jogszabályi megnevezések használata az árjegyzéken/étlapon; a kíméréskor a zárt a vevő jelenlétében volt szabad eltávolítani, a tejet mérés előtt fel kellett kavarni, egy tejféléből csak egy edényt volt szabad bontani);
9. a tejjel való házalás tilalma; a tej piaci árusítása csak az illetékes hatóságok által kijelölt helyen volt lehetséges.

A rendeletben új lépésként megjelent a személyi higiénia, a fejtés és a tej tárolási körülményeire, valamint az elárusító helyek feltételeire való odafigyelés. A jogszabály említést tett a tejjelátó vállalatokra vonatkozó engedélyhez való kötöttségéről (1922. évi XII. törvénycikk), de az engedélyezésnek az egyéni meg-

bizhatóság és az üzemberendezés szempontjából megállapítandó feltételeinek szabályozására majd csak 1 évvel később került sor. A 71.000/1924. évi rendelettel gyakorlatilag a tej előállításának, feldolgozásának és forgalmazásának minden résztvevője a törvényhozók figyelmébe került. Ezzel a rendelet az 1895. évi XLVI. törvény tartalmát olyan szempontokkal egészítette ki, amelyek a későbbi jogszabályok vázát és az előírások fő szabályozási pontjait adják, vagyis az előállítás, a feldolgozás és a forgalmazás személyi és tárgyi feltételei és a termékminőség (Ábra).

ÁBRA. A szabályozás vázát adó egységek és azok vizsgálati szempontjainak jogszabályban való első megjelenése

FIGURE. The regulatory units and the first appearance of their control aspects in legislation



Az 1924. évi 71.000. számú m. kir. földművelésügyi miniszteri rendelet kiegészítésének tekinthető az 1924. évi 76.000. számú m. kir. földművelésügyi miniszteri rendeletet a tejszín és a tejföl forgalmának szabályozásáról, amelyben az említett tejtermékek kellékeinek meghatározására került sor.

A következő évben, 1925-ben adták ki a 19.300. számú m. kir. földművelésügyi miniszteri rendeletet az 1884: XVII. törvénycikkbe iktatott ipartörvény módosításáról szóló 1922: XII. törvénycikkben a tejellátó vállalatok iparüzése tekintetében megállapított rendelkezéseknek végrehajtásáról. A rendeletben a tejhigiéniára szereplő közül az utolsó hiányzó egység, a tejterméket előállító vállalatok, tejgyűjtőtelepek, tejkereskedések és tejszarnokok üzemelésének feltételeit írták elő. Így az engedély megszerzésének tárgyi és személyi kikötéseit, az engedélyezési eljárás menetét, valamint az ellenőrzés módját és a büntető rendelkezéseket fogalmazták meg benne. A személyi feltételeknél megjelent a tevékenység szakképzettséghez való kötöttsége, az orvosi alkalmassági vizsgálat, valamint a személyzet részére biztosítandó mosdóhely és árnyékszék meglétére való kötelezés. A tárgyi feltételeknél részletes előírásokat találunk az

1925-ben jelent meg a tejterméket előállító vállalatok, tejgyűjtőtelepek, tejkereskedések és tejszarnokok üzemelésének feltételeit előíró rendelet

üzemi helyiségek fizikai megjelenésére és használatának módjára, az alkalmazott berendezések és eszközök megfelelő tisztítására, az üzemi területen lévő épületek elhelyezkedésének módjára, a tej és tejtermékek mozgását rögzítő nyilvántartások vezetésére és a saját hatáskörben elvégzendő tejjvizsgálatra.

A MIKROBIOLÓGIAI TISZTASÁG MEGJELENÉSE

1932-ben és 1933-ban három rendelet lépett hatályba a tejtermék megnevezéséről, előállításáról és forgalmazásáról. Az 1932. évi 47.302 számú m. kir. földművelésügyi miniszteri rendelet az uradalmi tej elnevezés használatát pontosította, míg a 48.300 számú a szénsavas tej előállításának és forgalmának szabályozásáról rendelkezett. A m. kir. földművelésügyi miniszter 1933. évi 15.500 számú rendelete a 71.000/1924. F.M. szám alatt kiadott rendelet kiegészítéseként jelent meg a minősített tej termelésének, kezelésének és forgalmának szabályozásáról, és az alábbi főbb területeket fedte le:

1. A minősített tej és az elsőrendű nyerstej meghatározása és minőségi, összetételi kellékei.
2. Az elsőrendű nyerstej forgalomba hozatalának engedélyezése (a tejtermelő rendelkezzen erkölcsi bizonyítvánnyal és szakképesítéssel, a tejjgazdaság minősített vízellátottsággal, megfelelő tárgyi, személyi és állatállományi feltételekkel).
3. A tejtermelőnek biztosítania kellett a gazdaságában az üzemi vizsgálati naplót (állatorvosi vizsgálat, dolgozók orvosi vizsgálata, állatokról, személyzetről nyilvántartás, tej minőségének napi ellenőrzése).
4. A hatósági szakellenőrzés és felügyelet terjedelme, illetékes szervek kijelölése.

Az 1933-ban megjelent rendelet már a mikrobiológiai tisztaság szempontjait is taglalta

Ez a rendelet a mikrobiológiai tisztaság szempontjából kulcsfontosságú, mivel itt jelent meg először a tej csíraszámának a meghatározása, a redukáz és a kataláz enzimek vizsgálata, valamint az alvadás, a szűrlet és az üledék vizsgálata is. A tejjgazdaságok által felhasznált víz vizsgálata is szabályozás alá került, amelynek fontosságára FETICK OTTÓ is felhívta a figyelmet (5). Ezen felül a tejtermelő számára kötelezően előírt üzemi vizsgálati napló gyakorlatilag az önellenőrzés megjelenését biztosította. Ezzel a szabályozás vázát adó egységek (termelő, szállító, feldolgozó, forgalmazó) vizsgálatainak szempontjai (állat-, közegészségügy, szakképzettség, tárgyi feltételek, önellenőrzés, termék fogalmi meghatározása, fizikai, kémiai, biológiai minőségének jellemzői, szállító edény és jármű ismérvei, jelölés) is teljesen kiegészültek, vagyis sikerült letenni egy mai szemmel is elismerésre méltóan modern szemléletű élelmiszerlánc-felügyeleti rendszer alapjait a tejágazatban. Ennek is köszönhetően az ágazati szereplők is fejlődtek és új munkahelyek jelentek meg.

A mikrobiológiai tisztaság iránti igényt tehát a m. kir. földművelésügyi miniszter 1933. évi 15.500 számú rendelete emelte be elsőként a jogszabályi előírásokba a tej csíraszámának meghatározásával és annak ellenőrzésével. Miközben ez ma már elsőrendű fontosságú szempont, a jogalkotásban való ilyen késői megjelenése mégis érthető, hiszen a kórokozó baktériumok felfedezése csak az 1880-as évekre esik. Magyarországon 1889-ben nyílik meg az első közegészségügyi bakteriológiai laboratórium, Székesfővárosi Közegészségügyi és Bakteriológiai Intézet néven. Célja a (kezdetben csak fővárosi) közegészségügyi érdekek szolgálata volt, amelyet az 1917. évtől többek között az élelmiszerek egészségügyi és mikrobiológiai vizsgálatával is biztosítottak. Az 1931–1936. évben az Intézet tej- és fagylaltvizsgálatokat is végzett, ame-

lyeknél a mikrobiológiai elbírálás az összcsíra és a kolititer alapján történt. A pasztörözött tejeknél a spórás baktériumok kimutatására a Weinztitl-próbát használták (1).

AZ EGYSÉGES ÉLELMISZERHIGIÉNYIAI SZABÁLYOZÁS KIALAKULÁSA

Az 1940-es évektől az '50-es évek végéig a tejhigiényia tárgyában mindössze egyetlen rendelet született: 1941-ben, a 171.200. számú m. kir. földművelésügyi miniszteri rendelet a sajt minőségének és forgalomba hozatalának szabályozásáról. E rendeletben a különböző típusú sajtok megnevezhetősége, valamint részletes elvárt tulajdonságaik és csomagolásuk jelölésének feltételei kerültek előírásra.

Az időközben megváltozott gazdasági és társadalmi viszonyok, a szocialista élelmiszeripari nagyüzemek kialakulása átfogó jogszabályi rendezést kívánt (3). A következő élelmiszerekről szóló törvényt 1958-ban hozták, amely egyúttal az eddig, 63 éven át érvényben lévő, és a tejhigiényia szabályozásának alapját adó, 1895. évi XLVI. számú törvénycikket hatályon kívül helyezte. A Népköztársaság Elnöki Tanácsának 1958. évi 27. számú törvényerejű rendelete az élelmiszerek és italok előállításáról és forgalmáról, valamint ennek végrehajtásáról szóló 50/1958. (IX.6.) számú Magyar Forradalmi Munkás-Paraszt Kormány rendelet megalkotásának célja az volt, hogy a lakosság egészségének és munkaképességének fokozott védelme érdekében gondoskodjon az élelmiszerellátás minőségének fejlesztéséről és emelje az élelmezés- és táplálkozás-egészségügy színvonalát. Ezzel kezdetét vette az egységes élelmiszer-higiényiai szabályozás, amelyhez később az egyes élelmiszer típusokra (pl. tej és tejtermékek) vonatkozó jogszabályi előírások, rendeletek formájában kapcsolódtak, a mindenkor hatályos élelmiszer-higiényiai törvény végrehajtásához szükséges részletszabályokat tartalmazva. Az 1958-as törvényerejű rendeletben megtalálható általánosságban az összes eddigi szabályozási szempont, ami már kiterjed minden élelmiszer és ital előállítására és forgalmazására is, valamint két új szabályozási szempontot is meg kell említeni:

1. Az előállító jótállási kötelezettsége a forgalomba hozó vállalatokkal szemben, valamint a fogyasztó részére eladott hibás élelmiszer vagy ital cseréje vagy vételárának visszafizetési kötelezettsége.
2. A tárolás alatt bekövetkezett minőségi változást szenvedett, ezáltal fogyasztásra alkalmatlanná vált termékek forgalomból való kivonása.

A törvényerejű rendelet jogi szabályozását hamar túlhaladta az élelmiszer-termelés rohamos növekedése, a számos új termék megjelenése, a technika és technológia dinamikus fejlődése. Ezért került sor az 1976. évi IV. törvény megalkotására (módosította az 1988. évi IV. törvény), amely az 1958. évi 27. számú Népköztársaság Elnöki Tanácsának törvényerejű rendeletét hatályon kívül helyezte. Az 1976. évi törvény és a végrehajtására kiadott 25/1976/VII.11./MÉM. sz. rendelet kimondja, hogy „az élelmiszereket jó minőségben, megfelelő mennyiségben és kellő választékban állítsák elő”, s ehhez az állam megteremtette azokat a feltételeket, amelyek „elősegítik a lakosság egészséges, korszerű táplálkozását és a kivitel bővítését” (3). A fent említett mennyiség és választék teljesítésére vonatkozó kötelezettség ebben a törvényben jelent meg először.

Az élelmiszertörvény további kiegészítésének tekinthető az Egészségügyi Minisztérium 1978. évi 6. számú rendelete az élelmiszerek élelmezés-egészségügyi mikrobiológiai szennyeződésének elhárításáról, amely intézkedés egy nem régóta szabályozott szempont (a mikrobiológiai szennyezettség

1958-ban kezdetét vette az egységes élelmiszer-higiényiai szabályozás

mértéke) külön szálon futó előírásaként jelent meg, és amelynek indokoltságára mutat rá JÁNOSY 1970-es összefoglaló tanulmánya is (4).

Ennek a szabályozási irányynak az előfutára az Egészségügyi Minisztérium 1954-ben „Útmutatás” formájában kiadott utasítása az élelmiszerek egy-egy bakteriológiai vizsgálatához és elbírálásához. Ebben a minisztérium ismertette pl. a vizsgálat célját, szabályozta a mintavételt, a minták feldolgozását és a felhasznált táptalajokat, valamint minősítő táblázat formájában határértéket szabott a legfontosabb élelmiszerek szaprofita baktériumtartalmának (1).

A későbbiekben többször is módosították a 6/1978. EüM. rendeletet, először az 9/1986. EüM, majd a 18/1995. (VI.8.) Népjóléti miniszteri rendelettel, míg végül az eddigiek hatályukat veszítették az élelmiszerekben előforduló mikrobiológiai szennyeződések megengedhető mértékéről szóló 1998. évi 4. (XI.11) számú EüM rendelet alapján. A nyers tejre és tejtermékekre vonatkozóan az alábbi mikrobák csíraszámának vizsgálatát írták elő: *Salmonella spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Coliform*, *Enterococcus faecalis*, *Echerichia coli*, szulfitredukáló *Clostridium spp.*, penészgomba.

A XX. század utolsó törvényét az élelmiszerekről 1995. évben XC. számmal alkották meg, amellyel az előző élelmiszertörvények hatályukat veszítették (végrehajtásáról az 1/1996. (I.9.) FM-NM-IKM együttes rendelet szólt). A törvény célja az volt, hogy meghatározza a közfogyasztásra szánt nyers, félkész vagy feldolgozott élelmiszerek előállításának, forgalomba hozatalának feltételeit oly módon, hogy biztosítsa a fogyasztók egészségének, érdekeinek, valamint a piaci verseny tisztaságának védelmét, és segítse e termékek országok közötti szabad áramlását. E jogszabály többek között az élelmiszer-előállító üzemek engedélyeztetéséhez szükséges feltételeket, annak menetét írta elő, különös figyelmet fordítva a higiéniai, mikrobiológiai tisztasági feltételek meglétére. Továbbá hangsúlyozta az élelmiszerjelölés jelentőségét, ami a termékek származásának, eredetének kiderítését, vagyis már a teljes nyomonkövethetőséget szolgálta. Az élelmiszerekre vonatkozó kötelező előírások és ajánlott irányelvek gyűjteményeként megalkotásra (valójában feltámasztásra) kerül a Magyar Élelmiszerkönyv is, amelyben a tejhigiénéiához kapcsolódó rendelkezések külön kötelező irányelvekben kerültek meghatározásra.

A Magyar Élelmiszerkönyvben tejhigiénéiához kapcsolódó rendelkezések külön kötelező irányelvekben kerültek meghatározásra

A JELENLEGI SZABÁLYOZÁS KIALAKULÁSA

A XXI. század elején az élelmiszerekről szóló törvény további módosításokon ment keresztül, elsősorban az Európai Unió csatlakozás miatt

A XXI. század elején az élelmiszerekről szóló törvény további módosításokon ment keresztül, elsősorban az Európai Unió csatlakozás miatt. Az 1995. évi XC. törvény, az EU tagságra való felkészülést szolgálta, a tagállamként való működéshez azonban új élelmiszer törvényre volt szükség. A jogharmonizációs munka révén az EU élelmiszerjog átkerült a magyar szabályozásba, és az 1995. évi XC. törvényt előbb a 2001. évi LIV. törvény módosította, majd az élelmiszerekről szóló 2003. évi LXXXII. törvény (módosította 2005. évi CLIX. tv.) hatályon kívül helyezte azt. A 2003. évi LXXXII. törvény és a felhatalmazása alapján elkészülő rendeletek körülbelül 90%-ban formai és nem pedig tartalmi változást jelentettek. A törvény tartalmi változása annak a jogalkotási folyamatnak a befejezése volt, amely az élelmiszer-előállítás eljárási rendjét a piacgazdaság szabályaihoz és szokásaihoz alakította (7). A törvény célja az volt, hogy meghatározza az élelmiszer-vállalkozások működésének feltételeit, biztosítva ezzel a fogyasztók egészségének, érdekeinek, valamint a piaci verseny tisztaságának védelmét, a fogyasztók megfelelő tájékoztatását és az élelmiszereknek az Európai Unió tagállamai közötti szabad áramlását, ezáltal segítve az élelmiszerek nemzetközi kereskedelmét. A jogsza-

bályban kiemelendő egy új, eddig nem használt fogalom megjelenése, az élelmiszer-biztonság: annak biztosítása a termelés, az élelmiszer-előállítás, a tárolás és forgalomba hozatal teljes folyamatában, hogy az élelmiszer nem veszélyezteti a végső fogyasztó egészségét, ha azt a rendeltetési célnak megfelelően készíti el és fogyasztja.

Az uniós csatlakozásunk jogharmonizációjának részeként a tejhigiéniát kiemelten érintő szakági jogszabály 2003-ban jelent meg az FVM-ESzCsM 1/2003. (I.8.) számú együttes rendeletként, a nyers tej, a hőkezelt tej és a tej alapú termékek előállításának, forgalomba hozatalának élelmiszer-higiéniái feltételeiről.

Az Európai Unióban az élelmiszerhigiéniái szabályozás alapját az EU közösségi rendeletei adják

Az Európai Unióban az élelmiszerhigiéniái szabályozás alapját az EU alábbi közösségi rendeletei adják, amelyek többek között a tejhigiénia egyes részterületeire is tartalmazznak előírásokat:

- az Európai Parlament és a Tanács 852/2004/EK rendelete (2004. április 29.) az élelmiszer-higiéniáról;
- az Európai Parlament és a Tanács 853/2004/EK rendelet (2004. április 29.) az állati eredetű élelmiszerek különleges higiéniai szabályainak megállapításáról;
- az Európai Parlament és a Tanács 854/2004/EK rendelet (2004. április 29.) az emberi fogyasztásra szánt állati eredetű termékek hatósági ellenőrzésének megszervezésére vonatkozó különleges szabályok megállapításáról;
- a Bizottság 2073/2005/EK rendelete (2005. november 15.) az élelmiszerek mikrobiológiai kritériumairól.

Az uniós rendeletek hazai végrehajtásának elősegítésére, azok kiegészítéseképpen és velük összhangban a tejvertikum egészségének higiéniáját szabályozó, jelenleg is hatályos miniszteri rendeletek léptek hatályba:

- 64/2007. (VII. 23.) FVM-EüM együttes rendelet az állati eredetű élelmiszerek forgalomba hozatalának és az értékesítés helyén történő élelmiszer-előállításnak élelmiszer-higiéniái feltételeiről,
- 68/2007. (VII. 26.) FVM-EüM-SZMM együttes rendelet az élelmiszer-előállítás és forgalomba hozatal egyes élelmiszer-higiéniái feltételeiről és az élelmiszerek hatósági ellenőrzéséről,
- 16/2008. (II.15.) FVM-SZMM együttes rendelet a nyers tej vizsgálatáról.

A 2004. évi EU csatlakozásunkat követően nem sokkal megalkotásra került a jelenleg is hatályos 2008. évi XLVI. törvény az élelmiszerláncról és hatósági felügyeletéről, amely hatályon kívül helyezte a 2003. évi élelmiszertörvényt. A törvény célja, hogy az emberek biztonságos élelmiszerekkel történő ellátásához a teljes élelmiszerlánc egységes és folyamatos hatósági felügyeletét kialakítsa az Európai Unió szabályozásával összhangban. Ez a törvény a korábbi élelmiszer-, állat-egészségügyi, növény-egészségügyi és takarmánytörvényt is felváltva egységes szemlélettel és eljárásrendben szabályozza a teljes élelmiszerláncot a termőföldtől az asztalig. Megközelítésének alapja, hogy a fogyasztók biztonságos, jó minőségű élelmiszerekkel történő ellátásához a teljes élelmiszerlánc egységes és folyamatos hatósági felügyelete szükséges. Ezzel összhangban a korábbi, több hatóság részvételével megvalósult, megosztott felelősségen és hatáskörökön alapuló hatósági ellenőrzési rendszert az egyetlen élelmiszerlánc-felügyeleti hatóság által végzett, a teljes élelmiszerláncra kiterjedő felügyeleti tevékenység váltotta fel (6).

Összességében megállapítható, hogy a jelenlegi magyarországi tejhigiéniái szabályozás lefedi a tejszektor teljes vertikumát, a tejtermelést, -feldolgozást, -értékesítést és -fogyasztást is, és úgy tűnik, hogy a lehetséges élelmiszerbiztonsági veszélyek forrásai gyorsan és pontosan azonosíthatók és elháríthatók. Kihívásként jelenik meg, hogy a gazdasági bűncselekmények egyre gyakrabban

A jelenlegi magyarországi tejhigiéniái szabályozás lefedi a tejszektor teljes vertikumát

nemzetközi jelleget öltő, jól szervezett céghálózatokban valósulnak meg. Ez élelmiszerlánc-biztonsági szempontból is aggodalomra okot adó jelenség. A hatósági ellenőrzések tapasztalata, hogy azon termékek esetében, ahol elmarad pl. a közterhek megfizetése, általában a nyomonkövetési információk is hiányoznak, vagy nem adnak logikailag zárt sort. Ezekkel a hálózatokkal szemben csak abban az esetben tudjuk felvenni a harcot, ha a termelésben dolgozó szakemberek, ill. az ágazati érdekképviselői szervezetek tanácsokkal és információkkal segítik a kockázatok elhárítását, és az élelmiszerlánc-biztonsági hatóságok elkötelezettek e hálózatok felszámolásában.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap (ESZA) társfinanszírozásával valósul meg (a támogatási szerződés száma: EFOP3.6.1-16-2016-00024, projekt címe: Intelligens szakosodást szolgáló fejlesztések az Állatorvostudományi Egyetem és a Széchenyi István Egyetem Mezőgazdaság- és Élelmiszertudományi Karának együttműködésében), ill. az Emberi Erőforrások Minisztériuma (17896-4/2018/FEKUTSTRAT) támogatta.

IRODALOM

1. BÁTHORY P. – CSABA K.: Élelmiszerek egészségügyi mikrobiológiai ellenőrzésének fejlődése és feladatai. *Élelmiszervizsgálati Közlemények*, 1958. 4. 195–197.
2. BÍRÓ G.: Élelmiszeripar – Élelmiszer-higiénia. (2014) *Digitális Tankönyvtár* [Online] https://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/2011_0001_533_ElelmiszerHigienia/ch01.html#id470332 [Letöltés: 2018. 05. 17.]
3. HORVÁTH Z.: A tejipari higiénia aktuális kérdései. *Élelmiszeripari Főiskola, Szeged, Tudományos Közlemények*, 1982. 10. 23–26.
4. JÁNOSSY GYULÁNÉ: A tej és tejtermékek mikrobiológiai minőségének néhány problémája. *Élelmiszervizsgálati Közlemények*, 1971. 17. 40–48.
5. KATONA F.: Emlékezés FETTICK OTTÓra, a tejhigiénia első magyar professzorára, születésének 100. évfordulóján. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 1977. 32. 671–675.
6. LACZAY P.: *Élelmiszer-higiénia, Élelmiszer-biztonság*, Mezőgazda Kiadó, Budapest, 2013. 676.
7. RÁ CZ E.: Az élelmiszerekről szóló 2003. évi LXXXII. törvény, a módosításokkal egységes szerkezetben és KOMMENTÁRJA. *Élelmiszer szabályozási információk 1.*, FVM, Budapest, 2008. 3.
8. SZEITZNÉ SZABÓ M.: Szemelvények az élelmiszerbiztonság történelméből. *Élelmiszervizsgálati Közlemények*, 2016. 62. 901–909.
9. Idegen Szavak Gyűjteménye [Online] www.idegen-szavak.hu/keres/higienia [Letöltés: 2018. 05. 17.]
Közlésre érk.: 2018. máj. 25.

A PGP (MDR1) IMMUNOHISZTOKÉMIA ÉRTÉKELÉSE KUTYÁK LYMPHOMÁJÁBAN – PROGNOZTIKAI ÉS KLINIKAI SZEMPONTOK

Vajdovich Péter, Koltai Zsófia, Dékay Valéria, Kungl Krisztina, Harnos Andrea
Acta Vet. Hung., 2018. 66 (2). 309–328. (szabadon hozzáférhető)

Permeábilis glikoprotein (P-glikoprotein, Pgp) immunhisztokémiai vizsgálatát végeztük multicentrikus lymphomában szenvedő kutyák daganatos nyirokcsomójában. A kutyákat ciklofoszfamid-doxorubicin-vinkrisztin-prednizolon kombinációval kezeltük L-aszparagináz kiegészítéssel, vagy anélkül.

A 33 még kezeletlen kutya nyirokcsomóiban immunfenotípus vizsgálatok mellett a proliferációs indexként ismert Ki67% és Pgp-elemzéseket végeztünk. Ez utóbbit anti-Pgp, monoklonális egér C494-klón segítségével végeztük.

A Pgp-pozitivitást és festődési intenzitást mikroszkóposan határoztuk meg kézi számlálással, ún. kettős vak (double-blind) módszerrel, két párhuzamosan elvégzett vizsgálattal.

A túlélési idő mediánja összességében 333 nap, a recidívamentes időszak 134 nap volt. A Pgp-expressziók a 33 esetből 18-ban (54,5%) voltak pozitívak. A T-sejtes lymphomatípusok intenzívebben festődtek. Szignifikánsan rövidebb túlélési és recidívamentes idő jelentkezett a Pgp-pozitív esetekben.

Ha a festődés aránya a sejtek között nagyobb, vagy egyenlő volt, mint 35%, akkor a túlélési idő 240 nap, a recidíva ideje 95 nap volt. Ha a Pgp-pozitivitás aránya kisebb volt, mint 35%, akkor a túlélés átlagos ideje 428 nap, a recidíva ideje 232 nap volt.

Az intenzívebb festődés is rövidebb túlélési és recidívamentes időkhöz társult (240 és 103 nap), míg a halvány festődés esetén ezek az idők hosszabbak (428 és 221 nap) voltak.

A kemoterápiás kezelések káros mellékhatásai miatt bekövetkezett halálozás jellegzetesen akkor jelentkezett, amikor a Pgp-pozitivitás kisebb, vagy egyenlő volt, mint 6,5% (érzékenység / specifitás: 0,55 / 0,81) és a betegek halála rövidebb, vagy egyenlő volt, mint 123 nap (érzékenység / specifitás: 0,55 / 0,86).

A Pgp-t kimutató immunhisztokémiai vizsgálattal prognosztikai jelentőségű adatokhoz juthatunk, azonban a Pgp-pozitivitás %-os értékét megfelelő, ún. cut-off értéként kell meghatározni. Ugyanakkor, ez a vizsgálat azokban az esetekben jelentős, amikor a betegeket a Pgp szubsztrátjaiként ismert kemoterápiás gyógyszerekkel kezeljük.

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

KÖSZÖNETTEL

**Ingelvac
CircoFLEX®**

**10.
évforduló**



**A PCVD elleni védekezésben
egy évtizede tartó sikeres
együttműködés alkalmából**



Kérjen állatorvosától vagy gyógyszerészétől 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

Pétervári 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