

**SZENT ISTVÁN EGYETEM ÁLLATORVOS-TUDOMÁNYI KAR
ÉLELMISZERHIGIÉNAI TANSZÉK
GYÓGYSZERTANI és MÉREGTANI TANSZÉK**

**EGY DOXICIKLIN-TARTALMÚ
ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY
CÉLÁLLAT-TOLERANCIA VIZSGÁLATA
BROJLERCSIRKÉN**

KÉSZÍTETTE: Kiss Judit

TÉMAVEZETŐ: Dr. Laczay Péter
egyetemi tanár

Dr. Lehel József
egyetemi docens

Budapest

2010

TARTALOMJEGYZÉK

1. BEVEZETÉS	3
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	5
2.1. Tetraciklinek	5
2.1.1. <i>Csoportosítás</i>	5
2.1.2. <i>Fizikai, kémiai tulajdonságok</i>	5
2.1.3. <i>Hatásmechanizmus, hatásspektrum</i>	6
2.1.4. <i>Rezisztencia</i>	6
2.1.5. <i>Farmakokinetika</i>	6
2.1.6. <i>Toxicitás</i>	7
2.1.7. <i>A tetraciklinek gyakorlati alkalmazása</i>	9
3. ANYAG ÉS MÓDSZER	10
3.1. Kísérleti állatok, tartás, takarmányozás	10
3.2. A kísérlet menete	11
3.2.1. <i>Vizsgált készítmény</i>	11
3.2.2. <i>A kísérlet felépítése</i>	11
3.2.3. <i>Kezelés</i>	11
3.3. Vizsgált paraméterek	12
3.3.1. <i>Testtömeg, testtömeg-gyarapodás</i>	12
3.3.2. <i>Takarmány- és ivóvízfogyasztás</i>	13
3.3.3. <i>Klinikai megfigyelés</i>	13
3.3.4. <i>Klinikai-kémiai vizsgálatok</i>	13
3.3.5. <i>Kórboncolás</i>	13
3.4. Statisztikai elemzés	14
4. EREDMÉNYEK	15
4.1. Testtömeg, testtömeg-gyarapodás	15
4.2. Takarmány- és ivóvízfogyasztás	15
4.3. Klinikai megfigyelés	15
4.4. Klinikai-kémiai vizsgálatok	16
4.5. Kórboncolás	16
5. KÖVETKEZTETÉSEK	17

6. ÖSSZEFOGLALÁS	19
7. SUMMARY	20
8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	22
9. IRODALOMJEGYZÉK	23
10. TÁBLÁZATOK	25

1. BEVEZETÉS

A célállat-biztonsági vizsgálatok vonatkozásában az Európai Unió és az EMEA (European Medicines Agency Veterinary Medicines and Inspections) álláspontja az, hogy minimális állatszám mellett maximális tudományos információhoz kell jutni. Amennyiben lehetőség van rá, javasolják az alternatív módszerek (*in vitro* tesztek stb.) alkalmazását az élő állaton végzett kísérletek helyett. Ha mégis ez utóbbi módszert alkalmazzuk, minimálisra kell csökkenteni az állatok szenvedésének mértékét és időtartamát. Ha a vizsgálat eredményét nem befolyásolja, fájdalomcsökkentő módszereket, pl. érzéstelenítést kell alkalmazni. Euthánázia javasolt a moribund állatok esetében.

A célállatokon a preklinikai laboratóriumi vizsgálatokat is célszerű a hatályos GLP alapelveinek megfelelően végezni.

A laborállatokon végzett vizsgálatok arra használhatók, hogy háttéradatokat biztosítsanak a célállat-biztonsági vizsgálatokhoz, és ráirányítsák a figyelmet a potenciális célszervekre és a funkcionális elváltozásokra, azokat azonban nem helyettesíthetik.

A célállat-biztonsági vizsgálatok alapelvei alapjaiban megegyeznek a GLP alapelvekkel, illetve a laborállatokon végzett vizsgálatokban alkalmazott irányelvekkel. Ezeket a vizsgálatokat azonban csak a legérzékenyebb célállat fajon/fajtán/ivaron kell elvégezni.

A vizsgálat során az alkalmazott tesztanyagnak - kémiai felépítését, tisztaságát, összetételét, szemcseméretét és kiserelését tekintve - azonosnak kell lennie a forgalomba hozandó termékkel. A kezelési módnak is ugyanannak kell lennie, amit a címkézésen fel fognak tüntetni.

A célállatokon végzett tolerancia vizsgálatok célja annak megállapítása, hogy a készítmény ajánlott beadási módjával (módjaival), a preparátum terápiai dózisának többszörösével kezelt állatok az emelt dózist (az esetleges túladagolásra figyelemmel) hogyan "viselik el" (tolerálják). A vizsgálat során meg kell állapítani a vegyület és/vagy készítmény biztonsági "ráhagyását" (szélességét), amely még nem idéz elő klinikai tünetekben - beleértve a hematológiai és klinikai-kémiai paraméterek változását is - megnyilvánuló kedvezőtlen mellékhatásokat.

A gyógyszer-tolerancia vizsgálatokat el kell végezni, ha a forgalomba hozandó készítmény új „vegyszeranyagot” tartalmaz; egy, már forgalomban lévő készítményt az eddigiekhez képest új állatfajon kívánnak alkalmazni; a készítményt dermálisan alkalmazzák, de generalizált formában; a felületileg alkalmazott szernek inkább szisztémás, mint helyi hatása van.

Nem kell tolerancia vizsgálatot végezni, amennyiben bizonyított, hogy a helyileg alkalmazott (pl. szemre, fülbe, emlőbe, ízületbe stb.) és helyileg ható szer a beadás helyéről nem szívódik fel, és nem okoz szisztémás hatást. Továbbá, ha egy, már forgalomban lévő szernél kiegészítő alkalmazást kívánnak bevezetni, vagy ha azonos állatfajon/fajtán az eddigiekkel azonos, vagy kisebb dózist akarnak alkalmazni. Generikus készítményeknél, illetve olyan kombinált készítményeknél sem kell lefolytatni ezt a vizsgálatot, amelyekben már forgalomban lévő összetevők vannak, és a biztonsági és hatékonysági vizsgálatok nem mutatták az alkotórészek közötti kémiai vagy fiziológiai interakciót; valamint egy már régen forgalomban lévő anyag új sójánál, amelyet már széles körben alkalmaznak a klinikumban.

A célállat-biztonsági és -tolerancia vizsgálatok elvégzését különböző nemzetközi útmutatók szabályozzák. Mindegyik megegyezik abban, hogy egy készítmény biztonsági szélességének megállapításához a preparátumot a tervezett (javasolt) legmagasabb terápiai adagban és annak többszörösével (3x, 5x) kell adagolni a javasolt leghosszabb időtartamhoz képest kétszer, háromszor hosszabb időn keresztül.

Vizsgálatunkban az Európai Unió (EU7AE2a, 1994) ajánlásait alkalmazzuk.

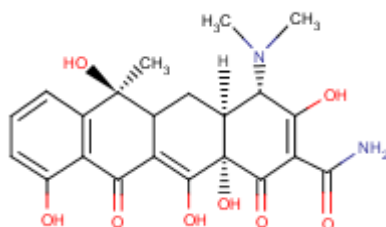
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. Tetraciklinek

2.1.1. Csoportosítás

A Streptomycesek által termelt antibiotikumcsoportot széles körben használják. Közös jellemzőjük a széles spektrum, per os adva is hatékonyak és csekély mértékben toxikusak.

Kémiailag hidronaftacén-karboxiamid-származékok, amelyek 4 kondenzált gyűrűt tartalmaznak. Erre utal a tetraciklin elnevezés is.



A tetraciklinek szerkezete

A kémiai struktúra tisztázása óta beszélünk tetraciklincsoportról, amelynek tagjai a természetes tetraciklinek: oxitetraciklin, klórtetraciklin, demetil-klórtetraciklin, és a félszintetikus származékok: tetraciklin, rolitetraciklin, metaciklin, minociklin, doxiciklin, limeciklin (Almási, 2000).

A tetraciklinek eliminációs idejük alapján a következőképpen csoportosíthatók:

- Rövid hatásúak: tetraciklin, klórtetraciklin, oxitetraciklin.
- Közepes hatásúak: demetil-klórtetraciklin, metaciklin.
- Hosszú hatásúak: doxiciklin, minociklin.

2.1.2. Fizikai, kémiai tulajdonságok

A tetraciklinek sárga színű, amfoter vegyületek. Vízen alig oldódnak, viszont savakkal és lúgokkal képzett sóik már vízoldékonyak. Por alakban stabilak, savas közegben lassan, alkalikus közegben gyorsan bomlanak. A terápiában leginkább sósavval képzett sóit alkalmazzák. Ez alól kivétel a doxiciklin, amelyet hiklát-só formájában használnak.

2.1.3. Hatásmechanizmus, hatásspektrum

Hatásmechanizmusuk a fehérjeszintézis gátlásán alapul. Gátolják a tRNS kötődését az mRNS-riboszóma komplexen, ezáltal pedig a baktérium reprodukcióját. A riboszóma 30S alegységéhez kötődnek nagy specificitással. Nagyobb koncentrációban az emlőssejtben is bekövetkezik a fehérjeszintézis gátlása, de a gazdaszervezet sejtjeiben hiányzik az az aktív transzportmechanizmus, amely a tetraciklin baktériumok citoplazmamembránján való átjutását teszi lehetővé. Ez biztosítja szelektív toxicitásukat.

A tetraciklinek bakteriosztatikus hatásúak, hatásspektrumuk rendkívül széles. A Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok jelentős része, számos mycoplasma, chlamydiák, rickettsiák, clostridiumok, listériák, streptococcusok, *E. rhusiopathiae*, brucellák, *B. bronchiseptica*, klebsiellák, valamint nagyobb koncentrációban egyes protozoonok is érzékenyek (Semjén, 1998).

2.1.4. Rezisztencia

A rezisztencia az aktív transzport zavarán alapul, és viszonylag lassan alakul ki. Az R faktorhoz kötött rezisztencia gyorsan terjed és hosszabb ideig perzisztál, mint más antibiotikumok esetén.

A tetraciklinek használata következtében sok kórokozó rendelkezik szerzett rezisztenciával, így például *E. coli*, salmonellák, bizonyos staphylococcusok, mycoplasmák, minden tetraciklinnek ellenállnak. A *Proteus vulgaris* és a *Pseudomonas aeruginosa*val szemben is hatástalanok.

A tetraciklinek között keresztrezisztencia figyelhető meg, amit azonban a doxiciklin és a minociklin bizonyos fókig áttör.

2.1.5. Farmakokinetika

Per os felvételt követően a tetraciklinek gyorsan felszívódnak a gyomor-bél csatornából. A felszívódás mértéke készítményenként és állatfajonként is változik. Brojlercsirkékben a felszívódást befolyásolja, hogy az állatok etetést követően, vagy éhgyomorral kapnak doxiciklin tartalmú készítményt. Ez utóbbi esetben gyorsan és nagymértékben szívódik fel (Laczay et al., 2001). A többi tetraciklinre is jellemző, hogy a felszívódás jobb, ha az állat etetés előtt kapja meg, mint a takarmánnyal történő együttadáskor. Tej és tejpótló szerek, Ca-Mg-, Zn-sók, valamint a vaskészítmények felszívódásukat jelentősen csökkentik, kelátképződés révén. A minociklin és a doxiciklin bélből való felszívódása jobb, a táplálék

összetétele alig befolyásolja. Kutyaiban és macskáiban például a klórtetraciklin biológiai hasznosulása jobb, mint lóban és sertésben. A doxiciklin biológiai hasznosulására 80% feletti értékek mérhetők a különböző fajokban (Riond - Riviere, 1988). A plazmafehérjékhez való kötődés az adagolt hatóanyagtól függ, a tetraciklin és az oxitetra-ciklin körülbelül azonos mértékben, a klórtetraciklin kevésbé, a doxiciklin pedig kifejezettebben kötődik. Csökkent veseműködés megnyújthatja a biológiai felezési időt, ilyenkor kumulációs veszély alakul ki. Túl nagy tetraciklin koncentráció önmagában is károsíthatja a vesét.

A szöveti megoszlásuk gyors, kiterjedt, átjutnak a tejbe, az ondófoládékba, a magzatba, a liquorban azonban csak korlátozott mértékben jelennek meg. Az epében a vérszint többszöröse mérhető, részt vesznek az enterohepatikus cirkulációban. Elsősorban a vizelettel, kisebb részük a bélsárral ürül.

A doxiciklin penicillinekkal és cefalosporinokkal való együttes alkalmazása, antagonizmus fellépése miatt ellenjavallt.

Egy tanulmányban azt mutatták ki, hogy az alkohol a doxiciklin felezési idejét csökkenti, azonban a tetraciklin felezési idejét nem befolyásolja (Neuvonen et al., 1976).

A doxiciklin felezési ideje hosszabb (15-22 óra) és jóval lipoldékonyabb a többi tetraciklinhez képest. (EMEA, 1996).

Alumíniumot, bizmutot, kalciumot, magnéziumot tartalmazó antacidok együttes használatakor jelentősen csökken a szérumszint és a terápiás hatás.

2.1.6. Toxicitás

A tetraciklinek relatíve nem toxikusak, lovak és fiatal állatok kivételével biztonságosan alkalmazhatók.

Irodalmi adatok alapján (Goldenthal, 1971; Drumev et al., 1982; Zeltser et al., 1986) a doxiciklin per os és intraperitoneális adagolás mellett alacsony toxicitást mutat laboratóriumi állatokban (egér, patkány, tengeri malac). Az állatok ivara nem befolyásolta a méregerősség alakulását egérben, valamint felnőtt és újszülött patkányokban az ip. adagolt vegyület heveny toxicitási értéke közel azonos volt. Csirkében a per os LD₅₀ érték 2500 mg/kg.

Állatfaj	LD ₅₀ (mg/kg)	
	Per os	Intraperitoneális
Egér		
nőstény	757	198
hím	1007	204
Patkány		
újszülött	-	300
felőtt	-	262
Tengeri malac	-	175

A doxiciklin patkányban, kutyában és törpesertésben végzett ismételt adagolású toxikológiai vizsgálatokban (30 nap-3 hónap) 10-500 mg/kg dózisban alkalmazva sem idézett elő súlyos elváltozásokat. Esetenként a májenzimek és az alkalikus foszfatáz emelkedését, illetve a pajzsmirigy barnás színű pigmentációját okozták (Cahen et al., 1968; De Pascale, 1972).

A tetraciklinek a gyomor- és bélcsatorna nyálkahártyáját izgatják, kutyában és macskában ez émelygést, hányást okozhat. A doxiciklin túladagolva szintén gastrointestinális zavarokat idézhet elő.

Károsítják a bélflórát, ez emésztési zavarokat, hasmenést, vitaminhiányt okozhat. Ekkor könnyen elszaporodnak különféle gombák, egyéb baktériumok.

Parenterális alkalmazás esetén szövetizgalmat váltanak ki. Ez készítménytől függően enyhe irritáció, vagy akár súlyos szövetelhalás is lehet. Gyors intravénás befecskendezéskor a kalcium-kelát képzés miatt, főleg szarvasmarhán kollapszus fordulhat elő.

A vemhesség késői szakaszában kezelt állatok magzataiban és kölyökkutyákban a csontok és a fogak sárgásbarna festenyzettségét, a fogzománc károsodását idézhetik elő. A csontok növekedésében is zavart okozhatnak.

Fényérzékenyítő, allergizáló, immunszuppresszív hatásuk is lehet. Potenciálisan hepato-, és nephrotoxikusak, ezért máj- és veseműködési zavar esetén alkalmazásuk megfontolandó, a doxiciklin viszont veseműködési zavar esetén is alkalmazható.

2.1.7. A tetraciklinek gyakorlati alkalmazása

Szarvasmarhákánál actinobacillosis, *Corynebacterium renale* okozta vesemedencegyulladás, mastitis, fertőző eredetű vetélések, fertőző keratoconjunctivitis, borjak köldökgyulladás esetén használhatjuk.

Juhok, kecskék pneumóniái, mastitisei, vetélései, *Pasteurella* fajok okozta szeptikémiák, rickettsiák okozta megbetegedések, *Cowdria ruminantium* okozta szívburokvizenyő gyógyszeres kezelésében elsődlegesen használt vegyületek.

Sertéseknél légzőszervi kórképek - úgy, mint a torzító orrgyulladás, bronchopneumonia, *Actinobacillus pleuropneumoniae* okozta tüdő- és mellhártyagyulladás -, mastitis, MMA szindróma, leptospirosis, malacok fertőző savóshártya- és ízületgyulladás, sertésorbánc, malacok paratífusz fertőzése, exsudatív bőrgyulladás esetén alkalmazhatunk tetraciklineket (Pintér, 1993).

Baromfiban *Clostridium* okozta elhalásos bélgyulladás, salmonellosis, mycoplasmosis, borreliosis, haemophilus fajok által okozott felső légúti tünetek, baromfikolera sikeres gyógykezelésére alkalmazhatjuk (Dán, 1994).

Kutyák és macskák rhinitise, tonsillitise, sinusitise, bronchitise, pneumóniái, otitis mediája, meningitise, tejmirigy- és epehólyaggyulladás, brucellosis kezelésére lehet alkalmas.

3. ANYAG ÉS MÓDSZER

3.1. Kísérleti állatok, tartás, takarmányozás

A vizsgálatot 36, 4 hetes, vegyes ivarú ROSS 308 fajtájú brojlercsirkén végeztük, amelyek testtömege a kísérlet kezdetén 1-1,5 kg között volt.

Beérkezéskor az állatokat egyedileg szárnykrotáliával megjelöltük és a Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Kar Állathigiéniai, Állomány-egészségtani és Állatorvosi Etológiai Tanszék állatházában kerültek elhelyezésre. A csirkéket 3 csoportba (1-3.) osztottuk (12 állat/csoport) és az állatokat csoportonként külön helyiségekben tartottuk. Az állatok folyamatos állatorvosi felügyelet alatt álltak, a vizsgálatba csak egészséges egyedek kerültek beállításra.

A kísérlet során (akklimatizáció, kezelési periódus, utómegfigyelési periódus) valamennyi helyiségben 20-22 °C és 50-70% relatív páratartalom volt, amelyet minimum-maximum digitális mérővel naponta mértünk. A 14 óra világos és 10 óra sötét megvilágítást mesterséges fényel biztosítottuk.

Az állatok standard gyógyszermentes (kivéve kokcidiumellenes szer) takarmányt kaptak, amelyből *ad libitum* fogyaszthattak. Az alkalmazott táp az alábbi összetevőket tartalmazta:

Metabolizálható energia	13 MJ/kg
Nyers fehérje	17,70%
Nyers zsír	4,50%
Nyers rost	3,70%
Lizin	0,91%
Metionin	0,37%
Kalcium	0,90%
Foszfor	0,52%
Na	0,12%
A vitamin	600000 NE/kg
D ₃ vitamin	200000 NE/ kg
E vitamin	30 mg/kg

Helyiségenként az ivóvizet (csapvíz) egy-egy vízadagoló rendszer biztosította. Minden rendszer egy 5 literes tartályból, itatóból és a vezeték végén egy csapból állt, amelyen keresztül le lehetett ereszteni a vizet. Ez lehetővé tette a csoportonkénti gyógyszeradagolást. Az akklimatizációs és utómegfigyelési szakaszban az ivóvíz *ad libitum* állt a csirkék rendelkezésére, a kezelési periódusban a kezelt csoportok medikált ivóvizet fogyasztottak.

3.2. A kísérlet menete

3.2.1. Vizsgált készítmény

Vizsgálatunkhoz az 500 mg/g doxiciklin hatóanyag-tartalmú vízdékony Ladoxyn granulátumot használtuk.

3.2.2. A kísérlet felépítése

A vizsgálatokat 3 fő szakaszban végeztük.

Akklimatizációs szakasz (-6.-tól a 0 napig): A 7 napos periódus során az állatokat minden nap klinikailag megfigyeltük. A kísérlet -4. és 1. napján valamennyi egyedét lemértük és az 1. napon minden csirkétől vért vettünk klinikai-kémiai vizsgálatokra.

Kezelési szakasz (1.-10. nap): A 10 napos kezelési periódus során két csoportot (1-2.) kezeltünk, egyiket az előírt terápiás adaggal, másikat ennek ötszörös dóziséval az előírt adagolási idő kétszeres időtartama alatt (10 nap). A harmadik csoport kezeletlen kontrollként szolgált.

A kezelési periódus során az állatokat naponta megfigyeltük. A 6. és 11. napon minden csirkét egyenként megmértünk és vért vettünk tőlük. A takarmány- és vízfogyasztást is naponta regisztráltuk.

Utómegfigyelési szakasz (11.-15. nap): Az 5 napos utómegfigyelési periódus során a madarakat minden nap megfigyeltük. A 16. napon vért vettünk minden csirkéből, és egyedileg lemértük azokat, majd valamennyi kísérleti állatot elektromos kábítást követően elvéreztettünk és kórbonctani vizsgálatot végeztünk.

3.2.4. Kezelés

Az 1. és 2. csoportban 20, illetve 100 mg/ttkg dózist alkalmaztunk és a medikált ivóvizet folyamatosan adagoltuk az állatoknak. A 3. csoport egyedei gyógyszermentes ivóvizet kaptak.

Csoport	Állatlétszám/kód	Készítmény	Dózis	Kezelés időtartama
1.	12 (1-12)	Ladoxyn 500 mg/g	20 mg/ttkg	10 nap
2.	12 (13-24)	granulátum	100 mg/ttkg	10 nap
3.	12 (25-36)	-	-	-

A szükséges napi hatóanyag mennyiséget a vízfogyasztás és az aktuális testtömeg alapján a következő képlet szerint számoltuk ki:

1. csoport:

$$\frac{40 \text{ mg készítmény} \times \text{a csoport össztömege (kg)}}{\text{a csoport össz-ivóvízfogyasztása}} = \text{a vizsgálati anyag koncentrációja a vízben (mg/l)}$$

2. csoport:

$$\frac{200 \text{ mg készítmény} \times \text{a csoport össztömege (kg)}}{\text{a csoport össz-ivóvízfogyasztása}} = \text{a vizsgálati anyag koncentrációja a vízben (mg/l)}$$

A készítmény napi mennyiségének meghatározása a kezelést megelőző akklimatizációs periódusban mért testtömeg és vízfogyasztási adatokon alapult. A 10 napos kezelési időtartamra vonatkozó napi dózisok kiszámításához 0,1 kg/madár/nap feltételezett testtömeggyarapodást határoztunk meg.

A medikált ivóvizet naponta frissen készítettük és regisztráltuk a napi vízfogyasztást.

3.4. Vizsgált paraméterek

3.3.1. Testtömeg, testtömeg-gyarapodás

Minden kísérleti állatot egyedileg lemértünk a vizsgálat -4., 1., 6., 11. és 16. napján. A testtömeg adatok alapján kiszámoltuk a madarak testtömeg-növekedését minden egyes kezelési szakaszban.

3.3.2. Takarmány- és ivóvízfogyasztás

A vizsgálat teljes ideje alatt (-4.-től a 15. napig) naponta mértük a csoportok takarmány- és ivóvízfogyasztását. A mért ivóvíz-fogyasztási adatok és a testtömegek felhasználásával kiszámoltuk a madarak napi fogyasztását.

3.3.3. Klinikai megfigyelés

Az állatok általános egészségi állapotát és viselkedését ugyanúgy naponta megfigyeltük, mint az intoleranciára utaló bármely klinikai tünetet.

3.3.4. Klinikai-kémiai vizsgálatok

Valamennyi állatból 1,5 ml vért vettünk lítium-heparinátot tartalmazó vérvételi csövekbe a vizsgálat 1., 6., 11. és 16. napján. A vérvétel a csirkék szárnyvénájából (*v. brachialis*) történt. Minden vérmintából hematológiai és vérkémiai meghatározásokat végeztünk.

Hematológiai paraméterek

A vér haemoglobin-koncentrációját a ciano-methaemoglobin módszerrel, 546 nm fotometriás hullámhosszon mértük.

A hematokrit értéket mikrohematokrit módszerrel állapítottuk meg a Hermle Z 233 M-2 (Hermle Labortechnik, Wehingen, Germany) mikrohematokrit centrifuga használatával.

Vérkémiai paraméterek

Paraméter	Készülék	Reagens
AST	RX Daytona Automata Analizátor*	Diagnosticum, Cat. No. 46262
LDH	RX Daytona Automata Analizátor	Diagnosticum, Cat. No. 42101
Összfehérje	RX Daytona Automata Analizátor	Randox RX Series, Cat. No. TP3822
Karbamid	RX Daytona Automata Analizátor	Diagnosticum, Cat. No. 40671
Kreatinin	RX Daytona Automata Analizátor	Olympus, Cat. No. OSR 6178

* Randox Laboratories Ltd., Crumlin, UK

3.3.5. Kórboncolás

A vizsgálat végén (16. nap) elektromos kábítást követően az állatokat elvéreztettük, és kórbonctani vizsgálatot végeztünk a makroszkópos elváltozások kiderítésére.

3.4. Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzés során, az egyes csoportokon belül a kezelés előtti és utáni értékek elemzésekor a páros Student-féle t-tesztet használtuk. A kezelt és kontroll csoportok közötti lehetséges eltéréseket páratlan Student-féle t-teszt segítségével hasonlítottuk össze.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Testtömeg, testtömeg-gyarapodás

A testtömeg-mérési adatok az 1. táblázatban olvashatók. Az adatokból kitűnik, hogy szignifikáns különbség nem mutatható ki a csoportok között. Testtömeg-csökkenést nem mutattak az ötszörös dózist kapott állatok sem. Hasonlóképpen, a csoportokat összehasonlítva a vizsgálat különböző fázisaiban sem találtunk szignifikáns különbséget a madarak testtömeg-gyarapodásában, mint az a 2. táblázatban is látható.

4.2. Takarmány- és ivóvízfogyasztás

A csoportok napi takarmány- és ivóvízfogyasztása a 3., illetve a 4. táblázatban látható. A testtömeg-mérésekhez hasonlóan nem volt szignifikáns különbség a csoportok között a takarmányfogyasztást illetően (3. táblázat). A kísérleti állatok vízfogyasztása ugyancsak nem mutatott semmilyen szignifikáns különbséget a csoportok között, egyik kezelési fázisban sem (4. táblázat).

A vízfelvétel regisztrálása lehetőséget nyújtott nekünk a gyógyszer felvétel kiszámításához. Ezt a következő képlet alapján számoltuk ki:

$$\frac{\text{gyógyszer-koncentráció a vízben (mg/l)} \times \text{vízfelvétel (l)}}{\text{testtömeg (kg)}} = \text{gyógyszerfelvétel (mg/kg)}$$

A gyógyszerfelvételtől a készítmény ismert hatóanyag-koncentrációja alapján kiszámítható a felvett doxiciklin mennyisége (mg/g). Az eredményeket az 5. táblázat mutatja be.

4.3. Klinikai megfigyelések

A kezelési csoportok egyedei a vizsgálat folyamán kóros tünetektől mentes, jó egészségi állapotban voltak. Egyikükön sem észleltünk étvágytalanságot, hasmenést, vagy bármilyen viselkedési rendellenességet. A kontroll csoportban az akklimatizációs és kezelési

periódusban nem észleltünk klinikai tüneteket. Ugyanakkor néhány állatnál (30-as és 34-es számú csirke) enyhe tüsszögést figyeltünk meg az utómegfigyelési szakaszban.

Elhullás egyik csoportban sem fordult elő.

4.4. Klinikai-kémiai vizsgálatok

A klinikai-kémiai vizsgálatok során nyert adatokat a 6.-12. táblázat ismerteti.

Hematológiai paraméterek

A hematológiai paraméterek értékelésekor egyik csoport haemoglobin koncentrációja sem mutatott szignifikáns változást (6. táblázat).

Hasonlóképpen nem volt szignifikáns eltérés az egyes csoportok hematokrit értékei között sem (7. táblázat).

Vérkémiai paraméterek

Az aszpartát-amino-transferáz és a laktát-dehidrogenáz enzimek aktivitásában nem volt szignifikáns eltérés egyik csoportban sem a vizsgálat során (8. és 9. táblázat).

Az összfehérje-tartalom, a karbamid és kreatinin koncentrációk sem mutattak statisztikailag szignifikáns különbséget egyik csoportban sem (10.-12. táblázat).

4.5. Kórboncolás

Az elvéreztetett kísérleti állatok boncolása során a kontroll csoporthoz viszonyítva egyik állatban sem találtunk patológiai elváltozásokat.

A kontroll csoportban két madár (30-as és 34-es számú csirke) mutatott enyhe, más elváltozásoktól mentes, légzsákgyulladást.

5. KÖVETKEZTETÉSEK

A doxiciklint széles körben alkalmazzák csirkék bakteriális fertőzéseinek gyógykezelésére és megelőzésére. A vegyület tolerancia vizsgálata brojlercsirkéken hiányos, és irodalmi adatok alig állnak rendelkezésre.

Jelen vizsgálatok során kapott eredmények szerint a per os beadott Ladoxyn 500 mg/g granulátumot tartalmazó oldat elegendően széles biztonsági sávval rendelkezik, amelyet az ajánlott dózisban, 20 mg doxiciklin/ttkg, alkalmaztunk.

A kétszeres kezelési időben alkalmazott ötszörös dózis nem okozott semmiféle klinikailag megfigyelhető mellékhatást vagy bármilyen statisztikailag szignifikáns változást sem a testtömeg-gyarapodásban, sem a takarmány- és vízfogyasztásban, sem pedig a vizsgált hematológiai és biokémiai paraméterekben.

A kivéreztetett kísérleti állatok boncolási eredményei nem mutattak semmilyen gyógyszermediált, lényeges patológiai elváltozást egyik madárban sem.

Következésképpen vizsgálataink alapján elmondható, hogy a Ladoxyn 500 mg/g granulátum elegendően széles biztonsági sávval jól tolerálnak bizonyult csirkéknél, amelyek a javasolt 20 mg doxiciklint kapták testtömeg kg-onként 5 napon át.

A doxiciklin toxikológiai profilja megközelítőleg hasonló az oxi-, klór- és tetraciklinéhoz (EMEA, 1996).

Az oxitetracliklin, klórtetraciklin és tetraciklin toxikológiai vizsgálati eredményei számos irodalmi forrásban megtalálhatók. Igaz, ezek nem brojlercsirkére, hanem egyéb állatfajokra vonatkoznak, mégis megemlíthetők a kapott eredmények összehasonlítása érdekében. Ezeket az adatokat tanulmányozva kitekintést nyerhetünk a szintén a tetraciklinek csoportjába tartozó vegyületekre vonatkozóan. Az oxi-, klór- és tetraciklin a doxiciklinnel ellentétben a rövid hatású tetraciklinek közé tartozik, ahogy ez az irodalmi áttekintésben már említésre került.

Vizsgálatainkban a kétszeres kezelési idő alatt alkalmazott előírt, illetve ötszörös dózisú doxiciklint a brojlercsirkék jól tolerálták. Ezzel szemben például a klórtetraciklin többszörös adagja (50, 100 mg/ttkg) kutyának iv. beadva hyperpnoet, gyengeséget, anorexiát, idéz elő, 150 mg/ttkg dózisban pedig, nehezített légzés, általános enyhe bénulás, aluszékonyság és órákon belül elhullás lesz a következmény (Hines, 1956).

Egyes tetraciklinnel végzett vizsgálatok kutyákban azt mutatják, hogy a 250 mg/ttkg dózisban, különböző ideig (6 nap/hét - 98 nap) alkalmazott tetraciklin nem okoz sem elhullást,

sem hematológiai eltérést, sem pedig bármilyen patológiai elváltozást (Nelson és Radomski, 1954).

Straková és munkatársai (1994) egy doxiciklin-tartalmú állatgyógyászati készítmény (Léčiva) toleranciavizsgálatát végezték el csirkéken. Az állatok 0, 10, 20 és 50 mg/ttkg doxiciklint kaptak vízben feloldva, 10 napon át. A készítmény adagolása előtt, közben és után is regisztrálták az állatok egészségi állapotát, testtömegét, testtömeg-gyarapodását, takarmányfogyasztását, hematológiai és biokémiai paramétereket, valamint a boncolási eredményeket. A mi eredményeinkhez hasonlóan ők sem találtak szignifikáns eltérést a vizsgált paraméterek tekintetében. A vizsgálati eredmények alapján megállapítható tehát, hogy a brojlercsirkék jól tolerálják az alkalmazott doxiciklin-tartalmú készítményt.

Összehasonlításképpen megemlíthető, hogy egyéb állatfajokkal is végeztek hasonló vizsgálatokat (nyúl, malac, borjú) a fent említett készítményre vonatkozóan. Nyúl és malac esetében, a csirkékhez hasonlóan, olyan eredményeket kaptak, amik igazolják, hogy ezen állatok is jól tolerálták a készítményt. Borjaknál 6 napig alkalmazták a készítményt. Itt azonban a 4-4 kísérleti állatot tartalmazó csoportok közül az egyikben (50 mg/ttkg doxiciklin) három, egy másikban (20 mg/ttkg) pedig egy állat hullott el. Az elhullásokat keringési elégtelenség okozta, melyet alátámasztott a boncolás során talált cisztás elváltozások a lépén és a vesén, valamint a gyomor és bélrendszer gyulladása. Azoknál a borjaknál, amelyek 10 mg/ttkg doxiciklint kaptak, nem észleltek semmilyen kedvezőtlen mellékhatást sem.

Összességében vizsgálataink alapján elmondható, hogy a kísérletünkben kapott eredmények kedvező tolerancia alapot adnak a vizsgált doxiciklin-tartalmú készítmény eredményes alkalmazásához brojlercsirkében.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

Kísérletünkben egy doxiciklin-tartalmú készítmény célállat-biztonsági vizsgálatát végeztük el az alkalmazni kívánt állatfajon, brojlercsirkén. Célunk a készítmény biztonsági szélességének vizsgálata volt.

A vizsgálatokat 36, 4 hetes, vegyes ivarú, átlagosan $1747,8 \pm 123,4$ g testtömegű brojlercsirkén végeztük. Az állatoknak a kísérlet során $20-22$ °C hőmérsékletet és 50-70%-os relatív páratartalmat biztosítottunk. A takarmány és ivóvíz, amelyek hozamnövelőszer- és gyógyszer-mentesek voltak, *ad libitum* állt az állatok rendelkezésére.

A kísérlet megkezdése előtt az állatokat egyedileg megjelöltük, lemértük, és 3 csoportot alakítottunk ki. Az 1. és 2. csoport madarait az előírt kezelési idő (5 nap) kétszerese alatt (10 nap) terápiás (20 mg/ttkg), illetve ötszörös (100 mg/ttkg) dózissal kezeltük. A 3. csoport egyedei a kezeletlen kontroll csoportot képezték.

Az 1. és 2. csoportban a brojlercsirkék csoportonként elkülönített medikált ivóvizet kaptak. Az alkalmazott képlet alapján a vizsgált készítményből olyan oldatot készítettünk, amely a kívánt dózisú doxiciklin felvételét biztosította az ivóvízből.

A vizsgálatok teljes ideje alatt az állatokat naponta megfigyeltük a klinikai tünetekben megnyilvánuló kedvezőtlen mellékhatások kiszűrése céljából.

A kezelés előtti 4. napon, valamint a kezelés napján, és az azt követő 6., 11., és 16. napon 1,5 ml vért vettünk a madarak szárnyvénájából. Elvégeztük a vérminták hematológiai és biokémiai vizsgálatát. Az előbbi időpontokban le is mértük az állatokat, vizsgálva a testtömegüket és annak gyarapodását, valamint regisztráltuk a takarmány- és vízfogyasztást is.

A kezelés végén (16. nap) az összes állatot felboncoltuk elektromos kábítás és elvéreztetés után.

Az eredmények statisztikai elemzésekor páros, illetve páratlan Student-féle t-tesztet alkalmaztunk. A vizsgált paraméterek tekintetében nem volt szignifikáns eltérés sem a kontroll és kezelt csoportok között, sem pedig a kezelt csoportokon belül. Elhullás egyik csoportban sem fordult elő.

A kapott eredmények alapján elmondható, hogy a vizsgált készítménynek elegendően tág a biztonsági szélessége, ha azt a javasolt dózisban – 20 mg/ttkg – alkalmazzuk az előírt kezelési időnek megfelelően, 5 napon át. Az ötszörös túladagolást az állatok jól tolerálták.

7. SUMMARY

Judit Kiss

Target animal tolerance study of a doxycycline-containing veterinary product on broilerchicken

In the present studies, the target animal tolerance of a doxycycline-containing product was investigated in broiler chickens. Our aim was to determine the margin of safety of the product.

Thirty-six, four-week-old chickens of both sexes with an average body weight of $1747,8 \pm 123,4$ g were used in the experiment. The birds were housed in the animal house of the Department of Animal Hygiene, Herd-health and Veterinary Ethology with a room temperature of 20-22 °C and a relative humidity of 50-70%. Feed and water – without any medication except for coccidiosis prevention – were available *ad libitum* during the experiment.

Prior to the study, the animals were weighed individually, identified and divided into three groups of 12 animals. The birds of groups 1 and 2 were treated with double of the proposed treatment period (5 days), with the proposed (20 mg/bwkg) and fivefold (100 mg/bwkg) dosage. Group 3 remains as non-medicated control.

The chickens of the groups 1 and 2 were obtained separate medicated water each group. By using of formula we prepared such solution from the test product, which ensured the intake of expected amount of doxycycline.

During the treatment period the animals were clinically observed every day as the presence of any potential signs of intolerance.

Blood samples (1,5 ml) were taken from the wing vein of each bird on day -4, 1, 6, 11 and 16 of the experiment. Haematological and biochemical testing of blood samples was carried out. On days mentioned above, the animals were weighed, measuring the body weight and weight gain, furthermore feed consumption and water intake were also registered.

At the end of the study (day 16) all animals were necropsied after electric shock followed by exsanguination.

During statistical analysis paired and the unpaired Student's t-test were used. In regard of parameters, no significant differences were observed either inter-groups, nor inside test groups. No mortality occurred in either group.

The results obtained from the present studies indicate that the test item possesses a high margin of safety when administered at the proposed dose level - 20 mg/body weight -, for the recommended duration (5 days). The fivefold dose level is considered to be well tolerated by chickens.

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretném megköszönni dr. Laczay Péter tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy a szakdolgozatom elkészítéséhez lehetőséget biztosított a tanszéken.

Köszönettel tartozom dr. Lehel József egyetemi docensnek a hasznos útmutatásért és segítségért mind a vizsgálatok, mind a szakdolgozat megszerkesztése tekintetében.

Ezen kívül szeretnék köszönetet mondani a tanszékek segítőkész munkatársainak.

9. IRODALOMJEGYZÉK

- ALMÁSI Cs. (2000):** A doxiciklin összehasonlító farmakokinetikai vizsgálata brojlersirkében etetést és éheztetést követően. SZIE-ÁOTK, szakdolgozat.
- EU7AE2a (1994):** Evaluation of the safety of veterinary medicinal products for the target animals. Eudralex 7A vol. Belgium, European Communities, 105-108
- CAHEN, R. et al. (1968):** Vibramycin (alpha-6-deoxy-5-oxytetracycline), a new antibiotic. I. Toxicology study. In: *Therapie*, 23 (3) 575-590.
- Dán Á. (1994):** Doxiciklin hatékonyságának vizsgálata kísérletes baromfikolera kezelésében brojlersirkén. ÁOTE, szakdolgozat.
- De PASCALE, V. et al. (1972):** Toxicological studies of long-term administration of doxycycline in rats and in castrated pigs. In: *Boll. Chim. Farm.*, 111 (12) 755-776.
- DRUMEV, D. et al. (1982):** Addition of doxycycline to the drinking water of fowls. In: *Vet-Med. Nauki*, 19 100-105.
- EMEA (1996):** Doxycycline hyclate. Summary report (1). The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for Veterinary Medicinal Products. EMEA/MRL/101/96-Final. London
- GOLDENTHAL, E. I. (1971):** A complication of LD₅₀ values in newborn and adult animals. In: *Toxicology and Applied Pharmacology*, 18 185-207.
- HINES, L. R. (1956).** An appraisal of the effects of long-term chlortetracycline administration. In: *Antibiotics and Chemotherapy*, 6 (11) 623-641.
- LACZAY et al. (2001):** Pharmacokinetics and bioavailability of doxycycline in fasted and nonfasted broiler chickens. In: *Acta veterinaria Hungarica*, 49 (1) 31-37
- NELSON, A. A., RADOMSKI, J. L. (1954):** Comparative pathological study in dogs of feeding of six broad-spectrum antibiotics. In: *Antibiotics and Chemotherapy*, 4 (11) 1174-1180.
- NEUVONEN et al. (1976):** Effect of long-term alcohol consumption on the half-life of tetracycline and doxycycline in man. In: *International Journal of Clinical Pharmacology and Biopharmacy*, 14. 303
- PINTÉR ZS. (főszerk.):** Állatgyógyászati Vademecum. Budapest: Mezőgazda Kiadó, 1993
- RIOND, J. L., RIVIERE, J. E. (1988):** Pharmacology and toxicology of doxycycline. In: *Veterinary and human toxicology*, 30 (5) 431-43.

- SEMJÉN G.:** Tetraciklinek. In: Laczay P., Semjén G.: Állatorvosi gyógyszerteran II. Budapest: ÁOTE jegyzet, 1998. 374-378.
- STRAKOVA, J. et al. (1994):** Toxicity and tolerance of the new veterinary preparation with doxycycline-deoxymykoin gran. A.U.V. (Leciva a.s.). In: *Biopharm* (Jilove); 4 (3-4) 67-78.
- ZELTSER, I. Z. et al. (1986):** Toxicity of doxycycline hydrochloride. In: *Farmakologija i toksikologija*, 49 121-122.

10. TÁBLÁZATOK

1. táblázat

TESTTÖMEG (g)

Csoport	Állatszám	Testtömeg (átlag±SD)			
		Napok száma			
		1	6	11	16
1.	1-12	1749,6 ± 155,8	2239,2 ± 227,5	2776,7 ± 263,7	3196,7 ± 317,6
2.	13-24	1728,8 ± 110,7	2214,2 ± 168,6	2752,5 ± 222,4	3164,2 ± 289,0
3.	25-36	1765 ± 103,7	2238,8 ± 143,8	2777,9 ± 231,9	3205,0 ± 274,2
Szigifikáns különbség a csoportok között (P<0,05)					
1:2		NS	NS	NS	NS
2:3		NS	NS	NS	NS
1:3		NS	NS	NS	NS

NS=nincs szignifikáns különbség

TESTTÖMEG-GYARAPODÁS (g)

Csoport	Állatszám	Testtömeg-gyarapodás (átlag±SD)		
		Előmegfigyelési periódus (-4-0. nap)	Kezelési periódus (1-10. nap)	Utómegfigyelési periódus (11-16. nap)
1.	1-12	375,00 ± 43,38	1027,08 ± 127,36	420,00 ± 70,00
2.	13-24	372,92 ± 47,93	1023,75 ± 157,38	411,67 ± 79,12
3.	25-36	401,67 ± 42,60	1012,92 ± 164,93	477,08 ± 65,94
Szigifikáns különbség a csoportok között (P<0,05)				
1:2		NS	NS	NS
2:3		NS	NS	NS
1:3		NS	NS	NS

NS=nincs szignifikáns különbség

TAKARMÁNYFOGYASZTÁS (kg)

Periódus	Napok száma	Takarmányfogyasztás (átlag±SD)		
		1. csoport	2. csoport	3. csoport
Előmegfigyelési	-4-0	1,94 ± 0,09	1,89 ± 0,05	1,91 ± 0,09
Kezelési	1-10	2,29 ± 0,20	2,27 ± 0,18	2,34 ± 0,20
Utómegfigyelési	11-15	2,73 ± 0,09	2,73 ± 0,07	2,27 ± 0,08
Szignifikáns különbség a csoportok között (P<0,05)				
Előmegfigyelési periódus: Nincs				
Kezelési periódus: Nincs				
Utómegfigyelési periódus: Nincs				

IVÓVÍZ-FOGYASZTÁS (liter)

Periódus	Napok száma	Ivóvíz-fogyasztás (átlag±SD)		
		1. csoport	2. csoport	3. csoport
Előmegfigyelési	-4-0	3,03 ± 0,18	3,02 ± 0,13	3,07 ± 0,13
Kezelési	1-10	4,10 ± 0,51	3,96 ± 0,46	4,04 ± 0,48
Utómegfigyelési	11-15	5,18 ± 0,20	5,05 ± 0,19	5,07 ± 0,18
Szignifikáns különbség a csoportok között (P<0,05)				
Előmegfigyelési periódus: Nincs				
Kezelési periódus: Nincs				
Utómegfigyelési periódus: Nincs				

GYÓGYSZER-FELVÉTEL

Csoport	Napok száma	Koncentráció a vízben (mg/l)	Víz-felvétel (l)	átlag±SD		
				Testtömeg (kg)	Gyógyszer-felvétel (mg/kg)	Doxiciklin felvétel (mg/g)
1.	1-10	266,50 ±4,12	4,10 ±0,51	26,34 ±3,57	41,51 ±0,75	20,76 ±0,38
2.	1-10	1352,50 ±29,93	3,96 ±0,46	26,06 ±3,55	205,73 ±2,58	102,87 ±1,29
3.	1-10	-	-	-	-	-

HEMATOLÓGIAI PARAMÉTEREK
HEMOGLOBIN-KONCENTRÁCIÓ (mmol/l)

Csoport	Állatszám	Hemoglobin-koncentráció (átlag±SD)			
		Napok száma			
		1	6	11	16
1.	1-12	5,14 ±0,25	5,02 ±0,29	5,14 ±0,42	5,22 ±0,34
Statisztikai eltérés az alapértéktől (P<0,05)			NS	NS	NS
2.	13-24	5,30 ±0,40	5,37 ±0,28	5,22 ±0,34	5,24 ±0,32
Statisztikai eltérés az alapértéktől (P<0,05)			NS	NS	NS
3.	25-36	5,18 ±0,39	5,16 ±0,34	5,11 ±0,32	5,23 ±0,32
Statisztikai eltérés az alapértéktől (P<0,05)			NS	NS	NS

NS=nincs szignifikáns különbség

HEMATOLÓGIAI PARAMÉTEREK**HEMATOKRIT ÉRTÉK (I/I)**

Csoport	Állatszám	Hematokrit érték (átlag±SD)			
		Napok száma			
		1	6	11	16
1.	1-12	0,33 ± 0,03	0,32 ± 0,03	0,32 ± 0,03	0,33 ± 0,02
Statisztikai eltérés az alapértéktől (P<0,05)			NS	NS	NS
2.	13-24	0,32 ± 0,03	0,32 ± 0,03	0,32 ± 0,04	0,33 ± 0,04
Statisztikai eltérés az alapértéktől (P<0,05)			NS	NS	NS
3.	25-36	0,32 ± 0,03	0,32 ± 0,03	0,32 ± 0,04	0,33 ± 0,04
Statisztikai eltérés az alapértéktől (P<0,05)			NS	NS	NS

NS=nincs szignifikáns különbség

KLINIKAI-KÉMIAI PARAMÉTEREK**ASZPARTÁT-AMINMO-TRANSZFERÁZ (AST) AKTIVITÁS (U/l)**

Csoport	Állatszám	AST-aktivitás (átlag±SD)			
		Napok száma			
		1	6	11	16
1.	1-12	242,50 ± 51,45	232,67 ± 58,55	265,33 ± 46,60	266,17 ± 48,94
Statisztikai eltérés az alapértéktől (P<0,05)			NS	NS	NS
2.	13-24	248,50 ± 46,12	261,00 ± 42,02	271,00 ± 69,79	265,67 ± 51,39
Statisztikai eltérés az alapértéktől (P<0,05)			NS	NS	NS
3.	25-36	218,83 ± 54,21	240,06 ± 76,59	257,42 ± 75,62	271,67 ± 66,41
Statisztikai eltérés az alapértéktől (P<0,05)			NS	NS	NS

NS=nincs szignifikáns különbség

KLINIKAI-KÉMIAI PARAMÉTEREK
LAKTÁT-DEHIDROGENÁZ (LDH) AKTIVITÁS (U/l)

Csoport	Állatszám	LDH-aktivitás (átlag±SD)			
		Napok száma			
		1	6	11	16
1.	1-12	1388,83 ± 425,74	1211,83 ± 400,53	1336,67 ± 521,94	1373,50 ± 488,87
Statisztikai eltérés az alapértéktől (P<0,05)			NS	NS	NS
2.	13-24	1426,50 ± 325,98	1491,67 ± 389,42	1359,17 ± 486,81	1368,83 ± 407,26
Statisztikai eltérés az alapértéktől (P<0,05)			NS	NS	NS
3.	25-36	1284,00 ± 304,14	1462,00 ± 351,35	1462,50 ± 485,13	1423,92 ± 357,48
Statisztikai eltérés az alapértéktől (P<0,05)			NS	NS	NS

NS=nincs szignifikáns különbség

KLINIKAI-KÉMIAI PARAMÉTEREK**ÖSSZFEHÉRJE-TARTALOM (g/l)**

Csoport	Állatszám	Összfehérje-tartalom (átlag±SD)			
		Napok száma			
		1	6	11	16
1.	1-12	35,86 ± 3,89	35,49 ± 3,22	36,20 ± 3,25	34,79 ± 2,94
Statisztikai eltérés az alapértéktől (P<0,05)			NS	NS	NS
2.	13-24	37,54 ± 3,50	38,28 ± 3,86	37,66 ± 3,62	36,37 ± 3,54
Statisztikai eltérés az alapértéktől (P<0,05)			NS	NS	NS
3.	25-36	34,69 ± 3,57	35,68 ± 3,37	36,39 ± 4,67	34,85 ± 4,18
Statisztikai eltérés az alapértéktől (P<0,05)			NS	NS	NS

NS=nincs szignifikáns különbség

KLINIKAI-KÉMIAI PARAMÉTEREK
KARBAMID-KONCENTRÁCIÓ (mmol/l)

Csoport	Állatszám	Karbamid-koncentráció (átlag±SD)			
		Napok száma			
		1	6	11	16
1.	1-12	1,10 ± 0,07	1,07 ± 0,06	1,08 ± 0,08	1,10 ± 0,09
Statisztikai eltérés az alapértéktől (P<0,05)			NS	NS	NS
2.	13-24	1,12 ± 0,11	1,10 ± 0,08	1,08 ± 0,08	1,09 ± 0,08
Statisztikai eltérés az alapértéktől (P<0,05)			NS	NS	NS
3.	25-36	1,09 ± 0,07	1,09 ± 0,10	1,10 ± 0,10	1,09 ± 0,08
Statisztikai eltérés az alapértéktől (P<0,05)			NS	NS	NS

NS=nincs szignifikáns különbség

KLINIKAI-KÉMIAI PARAMÉTEREK
KREATININ-KONCENTRÁCIÓ (μmol/l)

Csoport	Állatszám	Kreatinin-koncentráció (átlag±SD)			
		Napok száma			
		1	6	11	16
1.	1-12	52,00 ±8,70	47,67 ±9,37	51,33 ±10,76	49,00 ±12,46
Statisztikai eltérés az alapértéktől (P<0,05)			NS	NS	NS
2.	13-24	45,33 ±10,42	42,50 ±11,25	44,00 ±12,48	41,5 ±12,96
Statisztikai eltérés az alapértéktől (P<0,05)			NS	NS	NS
3.	25-36	48,5 ±8,91	47,33 ±7,50	45,33 ±10,32	45,50 ±8,58
Statisztikai eltérés az alapértéktől (P<0,05)			NS	NS	NS

NS=nincs szignifikáns különbség