

Szent István Egyetem, Állatorvos-tudományi kar  
Gyógyszertani és méregtani tanszék

**Farmakonok megoszlásának szcintigráfias modellvizsgálata házityúkban comb- illetve mellizomba történt alkalmazás során**

**Készítette:** Burján Katalin

**Témavezető:** dr. Csikó György  
SZIE-AOTK, Gyógyszertani és méregtani tanszék

**Témavezető 2:** dr. Balogh Lajos  
OSSKI

Budapest  
2010

**Tartalomjegyzék:**

<b>1. Bevezető</b> .....	<b>3</b>
<b>2. Irodalmi áttekintés</b> .....	<b>4</b>
<b>2. 1. Madáranatómia – a vese portális keringése</b> .....	<b>4</b>
<b>2. 2. Farmakokinetika</b> .....	<b>9</b>
<b>2. 3. A szcintigráfiáról általában</b> .....	<b>17</b>
<b>3. Anyag és módszer</b> .....	<b>18</b>
<b>3. 1. Kísérletek során alkalmazott szer</b> .....	<b>18</b>
<b>3. 2. Kísérletek során használt készülék</b> .....	<b>19</b>
<b>3.3. Vizsgálat menet</b> .....	<b>24</b>
<b>4. Eredmények és értékelés</b> .....	<b>26</b>
<b>4. 1. Eredmények</b> .....	<b>26</b>
<b>4. 2. Értékelés</b> .....	<b>33</b>
<b>4. 3. Végző következtetések</b> .....	<b>36</b>
<b>5. Összefoglaló</b> .....	<b>37</b>
<b>6. Summary</b> .....	<b>38</b>
<b>7. Köszönetnyilvánítás</b> .....	<b>39</b>
<b>8. Irodalomjegyzék</b> .....	<b>40</b>
<b>9. Mellékletek</b> .....	<b>42</b>
<b>9. 1. Mellékletek jegyzéke</b> .....	<b>42</b>

## 1. Bevezető

A madarak és az emlősök közti egyik legfontosabb anatómiai különbség a madarak veséjére jellemző portális vénarendszer. A hátulsó testfél felől érkező vénás vér a portális keringés révén közvetlenül a vesébe, a nefronok kanyarult csatornácskáit körülölelő kapillárisokba juthat. Ezáltal az adott madárfaj combizmába adott gyógyszer közvetlenül a vesébe szállítható, ott tubuláris szekréció révén kiválasztódhat, még mielőtt a szisztémás keringésbe jutna, míg a mellizmába adott szer bekerül a szisztémás keringésbe, ezáltal olyan testrészekbe is eljuthat, ahova a combizmába adott szer esetleg nem, vagy nem kellő mértékben.

Házityúkon végzett kísérletünk célja annak vizsgálata volt, hogy a comb- illetve mellizmába adott gyors kinetikájú szerek hogyan oszlanak meg a madarak szervezetében, milyen mértékben jutnak el a távolabb eső testrészekbe, valamint hogy a combizmába adott szer hozzávetőlegesen hány százaléka ürül az adott oldali vesén keresztül. Kísérletünkben Diethylene triamine pentaacetate-ot (acidum diethylentriamino pentaaceticum, DTPA) alkalmaztunk, mint ideális farmakokinetikai modellvegyületet, ugyanis alig metabolizálódik, a szervezetből gyorsan ürül, továbbá Technetium-99m-el jelölhető, ezáltal szcintigráfias eljárással folyamatosan nyomon követhető a szer megoszlása élő állatban is.

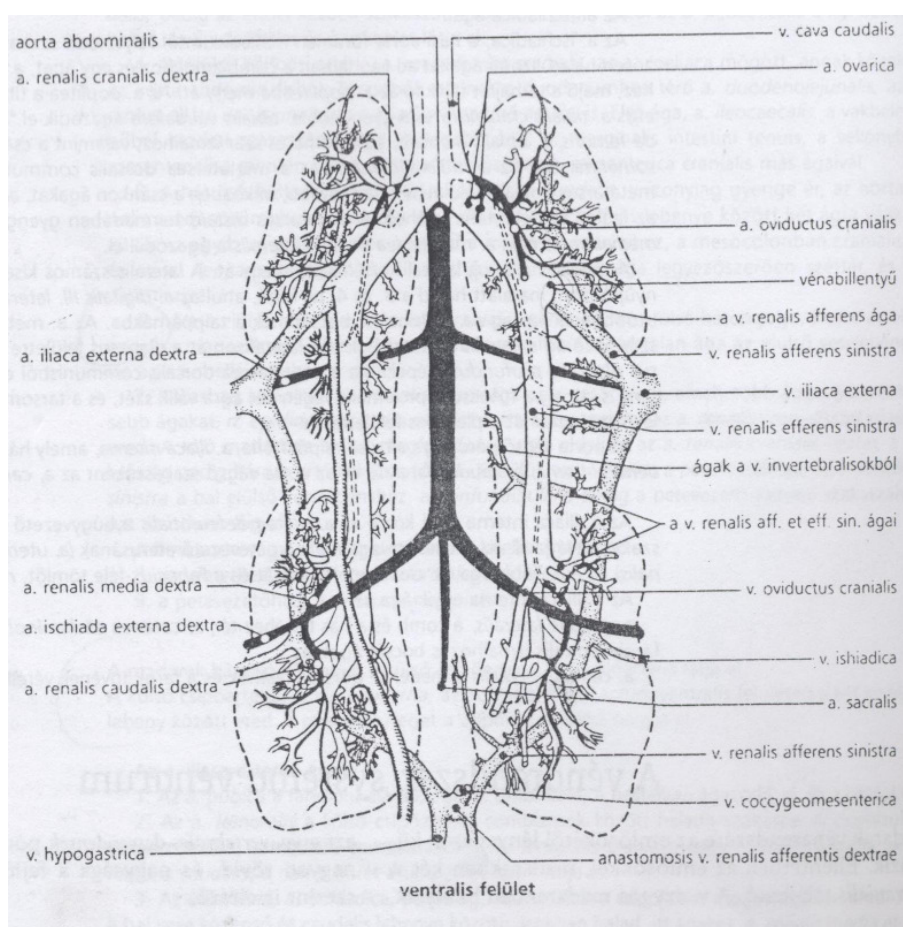
A madarak mell- vagy combizmába applikált, izotóppal jelölt szer mozgását altatott állaton folyamatosan nyomon követtük, ezáltal pontos információkhoz juthattunk annak biológiai hasznosulásáról, ürüléséről, valamint a két beadási hely közötti különbségekről. Ezek az információk segítségével hatékonyabbá, célszerűbbé tehető a madarak gyógyszeres terápiája.

## 2. Irodalmi áttekintés

### 2. 1. Madáranatómia – a vese portális keringése

A madarak (valamint a hüllők, a kétéltűek és a legtöbb halfaj) keringési rendszerének egyik anatómiai jellegzetessége a vesében is jelen lévő portális vénarendszer. Emlősökben ez az anatómiai struktúra az embrionális életszakasz során visszafejlődik. A vese portális keringésének lényege, hogy a májhoz hasonlóan a madarak veséje is két forrásból kapja a vért: a magas nyomású (160/120 Hgmm) afferens artériás vért az aorta ágából, az alacsony nyomású (25 Hgmm) vénás vért pedig a portális rendszer révén a hátsó testfél felől.<sup>(5)</sup>

A vese portális rendszerét adó vénák lefutását, anatómiai helyeződését az 1. ábra szemlélteti.



1. ábra Az aorta abdominalis és a vese vénarendszere (Rickart szerint)

Forrás: Fehér Gy.: A háziállatok funkcionális anatómiája III. Bp.: Mezőgazda Kiadó, 2000.

A farokvéna (*v. coccygica*) és a páros *v. hypogastrica*, másik nevén a belső csípővéna (*v. iliaca interna*) a farokizmokból, a farok részből és a belső medenceizmokból hozza a vért. Az említett erek az *arcus hypogastricus* nevű anasztomizáló ívben egyesülnek, melyből egy páratlan középső és egy páros laterálisabb helyzetű ér ered. A vesekapuvéna (*v. portae renis*

*caudalis*) az *arcus hypogastricus*ból eredő páros véna, mely a farok és a medence felől jövő vénás vért vezet a vesébe. Ebbe a patkó alakban futó vénába torkollik az ülőcsonti véna (*v. ischiadica*) és a külső csípővéna (*v. iliaca externa*), melyek a hátulsó végtagból (a lábszárból és a combból) vezetik el a vért. Előbbi véna a medencébe lépve, a veselebensyeket átfúrva csatlakozik a vesekapuvénához, míg a külső csípővéna lényegében a combvéna (*v. femoralis*) medenceüregben belüli szakaszának fogható fel. Jellemző, hogy a medencei végtagok vénás vérének nagyobb részét a *v. iliaca externa* gyűjti össze, és csak kis része halad a *v. ischiadicán* át a *v. portae renis*be.

A vese középső és hátulsó lebenyét behálózó hátulsó portális vénából (*v. portalis renalis caudalis*) nyílnak a parenchyma felé a *vv. interlobulares*. A peritubularis kapilláris-hálózatban az afferens vénás vér a glomerulusok felől érkező efferens artériás vérrel keveredik. A kevert vér ezután a veselebenyke közepén helyeződő *v. intralobularis*-on keresztül hagyja el a parenchymát. A veséből kilépő kisebb vénák a vesevénába (*v. renalis*) nyílnak. A vesevéna a vese ventralis felszínén, a *v. portae renis*-szel párhuzamosan fut. Funkcionálisan kettős feladatot lát el: egyrészt a szerv vénás elvezető edénye, másrészt a kapuérkeringés fontos része, mivel a hátulsó és középső veselebeny gyűjtővénája. A jobb és a baloldali vesevénák az azonos oldali külső csípővénába futnak. E két véna egyesüléséből jön létre az adott oldali közös csípővéna (*v. iliaca communis*). A két *v. iliaca communis* összefolyásából pedig a hátulsó üres véna (*v. cava caudalis*) képződik. Ez a rövid és igen vastag véredény a farok- és medencetájék, a hátulsó végtagok, valamint a hasi zsigerek vénás vérének nagy gyűjtőtörzse: a vesék cranialis pólusától a májon áthúzódva tér a szív jobb pitvarába.

A vese elülső lebenyének vénás vérellátása a másik két lebenytől élesen elkülönül: az ide térő vénák a *v. iliaca externa* végső szakaszából származnak. A külső csípővéna ezen ágát *v. portae renis cranialis*-nak is nevezik. A cranialis veselebeny peritubularis érrendszerén átáramlott vénás vért a *v. iliaca externa* vagy a közös csípőcsonti véna gyűjti össze. A cranialis veselebenynek azonban olyan elvezető rendszere is van, mely a vertebralis vénás öbölrendszeren át az elülső üres vénába (*v. cava cranialis*) szállítja a vesén 'átszűrt' vért.

A korábban említett *arcus hypogastricus* páratlan ága a *v. coccygeomesenterica*, vagy más szakirodalom nomenklatúrája szerint a hátulsó bélfordri véna (*v. mesenterica caudalis*). Ez a véna a bélcső hátulsó része felé húzódik. Miután felvette a bélcső caudalis szakaszaiból (vastagbél, kloáka, végbél) kilépő kisebb vénákat, a májba vezető májkapuérrel (*v. portae hepatis*) egyesül. Így összeköttetést létesít a máj és a vese portális keringése között. A *vena coccygeomesentericában* az oxigénszegény vér alapesetben a vese felé áramlik, de a

nyomásviszonyok megváltozásával a véráramlás meg is fordulhat. Ilyen esetben a vénás vér a vesetubulosokat kikerülve közvetlenül a májba, majd a hátulsó üres vénába kerül. <sup>(6, 9, 15, 17)</sup>

Funkcionális jelentősége miatt fontos hangsúlyozni, hogy a vese portális keringése révén a vér végül is a hátulsó végtag, a medence, a farok és a bélrendszer hátulsó részének vénáiból a fent leírt útvonalon közvetlenül a nefronok kanyarulatos csatornácskáikat övező (peritubularis) kapillárisokba juthat. Madarakban ezek a kanyarulatos csatornák felelősek elsődlegesen a húgysav kiválasztásáért, ezért a szervezet nitrogén-egyensúlyának fenntartásában, a már felesleges anyagok hatékony kiválasztásában nélkülözhetetlenek. Bár glomeruláris filtrációval is ürül urátosó, de ez a mechanizmus sosem tudja elérni a normális húgysav-kiválasztás mértékét. A vese kapuér-keringés ezáltal válik életfontosságúvá a madarak szervezetében. <sup>(15, 18, 24, 26)</sup> Fontos kiemelni továbbá, hogy funkcionálisan a portális erek csak a tubulusokat táplálják, a glomerulusokat pedig csak a veseartéria (*a. renalis*) látja el. Ennek következtében a vese portális keringése lényegében nem képes befolyásolni például egy tisztán glomeruláris filtrációval kiválasztódó gyógyszer biológiai hasznosulását, míg ugyanez a nagyrészt tubuláris exkrécióval ürülő hatóanyagok esetében nem mondható el. <sup>(12)</sup>



**2. ábra** Röntgen-felvétel a madárveséről. A külső csípővénába fecskendezett radiodenz festék hatására a portális vénarendszer erei élesen kirajzolódnak (Akester, 1967)

Forrás: Physiology and Biochemistry of the Domestic Fowl vol. 2. Ed. D.J.Bell, B.M. Freeman

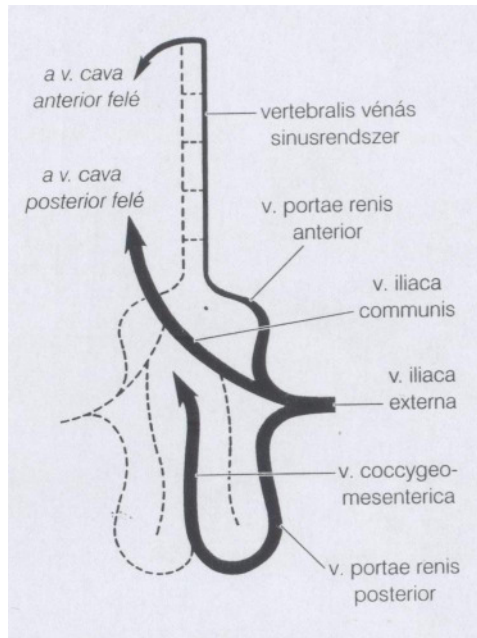
London: Academic Press, 1971.

A vese kettős vérellátásának szabályozásában fontos szerepet tölt be egy vénabillentyű, mely a *v. renalis* és a *v. iliaca externa* határán fejlődött ki. Ez a lemez alakú

izmos képlet kizárólag a madarakra jellemző. Ezt bizonyítja, hogy *Holz* és munkatársainak teknősökön végzett kísérletükben nem sikerült a hullővese portális érrendszerében 'tipikus' vénabillentyűt kimutatniuk. A *vena abdominalis*-ről készült hosszanti szövettani metszeten csupán a kollagénrostos intima kitüremkedése fedezhető fel.<sup>(11)</sup> Madarakban azonban ez a billentyű markánsan beemelkedik a lumenbe, sőt akár elérheti a 2 mm-es hosszúságot is.<sup>(1)</sup> A jelenség hátterében a hullők -a madarakéhoz viszonyított- jóval alacsonyabb vérnyomása állhat.<sup>(11)</sup> A szelepként működő anatómiai struktúra befolyásolja, regulálja azt, hogy a hátulsó testfél felől mennyi vénás vér szállítódjon a vesékhez, vagy épp mennyi kerülje el azt. Működését a vegetatív idegrendszer szabályozza: az állományát adó simaizom-rostok gazdagon tartalmaznak kolinerg illetve adrenerg idegvégződéseket. Akár endogén, akár kívülről beadott acetil-kolin vagy hisztamin hatására az izomrostok megfeszülnek, a billentyű elzárja a közös csípővénát. Így a comb felől érkező vér jelentős része a *v. portae renis* elülső szakaszán keresztül a vese állományába jut. Adrenerg hatásra a simaizomrostok elernyednek, a billentyű nyitott helyzetbe kerül: a *v. iliaca externá*-ból a vér a vesetubulusok kikerülésével a közös csípővénába, majd a hátulsó üres vénába áramlik.<sup>(17, 19, 21, 24, 26)</sup> Egyes irodalmi adatok szerint normálisan ez a billentyű tartósan zárva van, hiszen a hátulsó végtag illetve a medence felől érkező vér csak így tud a tubuláris szekréción és reabszorpción részt venni.<sup>(17, 26)</sup> Ellenkező esetben a vese nem tudná hatékonyan kiválasztani a szervezet számára már felesleges anyagokat, például a húgysavat (lásd fent). Ezt az is alátámasztja, hogy becslések szerint a vese vérellátásért kb. 50-75 %-ban a kapuér-rendszer a felelős<sup>(19, 21)</sup>, pontosan az urát-kiválasztásban betöltött szerepe miatt.<sup>(15, 24)</sup> *Sturkie és munkatársainak* a fentiekkel ellentétben nem sikerült tyúkokban *in vivo* kiváltaniuk kolinerg szer hatására a vénabillentyű záródását. Kísérletükben azt tapasztalták, hogy a paraszimpatikus hatású szer combvénába adása után is megnőtt a hátulsó üres vénában a véráramlás mértéke. Ez azt támasztja alá, hogy a vénabillentyű sosem képes teljes mértékben zárt állapotba kerülni. *Sturkie* szerint tehát szövettanilag ugyan bizonyítható, hogy kolinerg és adrenerg idegszálak futnak a simaizomból álló képlethez, de ennek, illetve magának a billentyűnek funkcionálisan kevés jelentősége van a portális vér elosztásában.<sup>(24)</sup>

Stressz esetén a szimpatikus idegrendszeri stimulus hatására a vénabillentyű kinyílik, és a portális vér részben vagy akár teljes mennyiségében kikerülheti a vese állományát. Ha a billentyű nyitva van, a portális vér a szív vagy az agy irányába továbbítódik. Erre három irányban van lehetősége, melyet elsőként *Akester* írt le.<sup>(2)</sup> Először a portális vér a billentyűn keresztül a közös csípővénába majd a *v. cava caudalis*-ba juthat. Másodszer a *v. portae renis caudalis*-ban hátrafelé áramolva a *v. coccygeomesentericán* át a májkapuérbe, májba

áramolhat. Harmadszor pedig az elülső portális vesevénából a vertebralis vénás sinusrendszeren át a torkolati vénába ömölhet a portális vér. A söntökön átfolyó vér direkt módon a hátsó üres vénába jut, így szükség esetén jelentős extra vér segítheti a perifériás vérkeringést.<sup>(24)</sup> A vénabillentyű így válik egy bonyolult keringési söntrendszer központi részévé, mely mind az elülső, mind a hátsó portális vesevénával kapcsolatban áll.



**3. ábra** A vese portális keringési rendszeréből adódó alternatív perfúziós lehetőségek  
(Akester nyomán Farner és King 1971.)

Forrás: Összehasonlító anatómiai praktikum II. Szerk.: Zboray G. Bp.: Nemzeti Tankönyvkiadó, 2001.

A madarak parenteralis gyógyszeres kezelése során a vese sajátos keringési rendszere problémákat vet fel. Figyelembe kell vennünk, hogy a pl. combizomba injektált gyógyszer a fentiek értelmében alapesetben először a vese funkcionális érrendszerébe áramlik, még mielőtt a test egyéb szervébe -beleértve a májat is- eljutott volna. A vesekárosító, nephrotoxicus gyógyszerek esetén még nagyobb odafigyeléssel kell eljárunk, hiszen a hatóanyag a hátsó testfélbe adva közvetlenül a vesébe juthat, anélkül hogy előzetesen egyéb szervek metabolizálhatták volna. Bizonyos irodalmi adatok<sup>(3, 7, 8, 14)</sup> szerint érdemes épp a gyors kiválasztódás vagy a direkt nephrotoxicus hatás veszélye miatt a madarak illetve a hüllők parenteralis gyógyszeres kezelése során a hátsó testféllel szemben a mellső végtagot előnyben részesíteni. Ugyanakkor sok esetben épp a vesekárosító gyógyszerek iránti fokozott 'érzékenységük' miatt választanak baromfifajt egy ismert nephrotoxicus hatóanyag farmakokinetikai vizsgálatának modellállatául.<sup>(5)</sup>

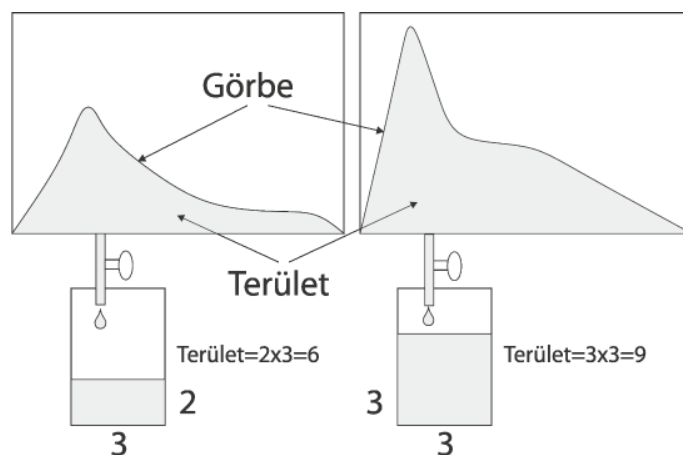


## 2. 2. Farmakokinetika

A farmakokinetika [(a *farmakon* görög eredetű (*φάρμακον*) szó jelentése gyógyszer, és a *kinetikos* (*κινετικός*) szó mozgásba hoz] azt írja le, hogy a szervezet hogyan hat a gyógyszerre. A farmakokinetika az élő szervezetbe bejuttatott gyógyszer szervezeten belüli sorsát vizsgálja, leírja a gyógyszerek szervezeten belüli mozgását. A farmakokinetikai folyamatok négy nagy csoportra oszthatók. Abszorpció (felszívódás *absorptio*), disztribúció (megoszlás *distributio*), metabolizáció (lebomlás *metabolisatio*) és exkréció (kiválasztás *excretio*). A négy kinetikai folyamat (ADME) befolyásolja a szervezetben a gyógyszer szintet és a gyógyszer mozgást, ami alapjaiban határozza meg az alkalmazott gyógyszer hatékonyságát és aktivitását. Fentiek alapján ezért a farmakokinetikát gyakran a farmakodinámiával szoros egységben tanulmányozzák. Ez az úgynevezett PK/PD-analízis.<sup>(10)</sup>

A felszívódás döntően meghatározza az adott szer biológiai hasznosulását. A biológiai hasznosulás annak mértéke, hogy az adott módon beadott hatóanyag mekkora része jut el változatlanul a vérkeringésbe. Tehát annak számszerű kifejezése, hogy a szisztémás keringésen keresztül egy adott hatóanyag mekkora hányada hasznosul elérve a hatás helyét. Ebből következik, hogy a biológiai hasznosulás = 1 (azaz 100%) intravénás beadás esetében, míg extravasalis applikáláskor a beadott dózisnak gyakorta csak bizonyos hányada jut a vérpályába, így a szer biológiai hasznosulása kisebb lesz egynél. A biológiai hasznosulás jele F. Megkülönböztethetünk abszolút és relatív biológiai hasznosulást.

Az abszolút biológiai hasznosulás egy adott hatóanyag értékesülését vizsgálja nem intravénás alkalmazást követően (pl. oralis, *rectalis*, transdermalis, *subcutan* alkalmazáskor /vesd össze az iv. alkalmazással/). A biológiai hasznosulás számításához el kell végezni az intravénás, valamint a nem intravénás beadás farmakokinetikai vizsgálatát. Ennek során meghatározzuk az idő függvényében a vérplazma gyógyszer-koncentrációjának alakulását, és kiszámítjuk a plazmakoncentráció-idő görbe alatti területet (area under a curve=AUC) mind az intravénás, mind az extravasális beadás során. A görbék alatti területek nagyságát össze kell vetni egymással (4. ábra).



4. ábra A teljes gyógyszerhasznosulás mértéke az „area under a curve” (AUC) alapján

Az abszolút biológiai hasznosulás (F) értékének meghatározása úgy történik, hogy a nem iv. AUC-t (bal oldal) elosztják az iv. AUC-vel (jobb oldal). Jelen esetben ez  $6/9 = 0,67$ . A számítás során dóziskorrektiót is végezhetnek (ha eltérőek voltak az adagok).

Az F érték számítása az alábbi módon végezhető:

$$F = \frac{[AUC]_{\text{oralis}} \times \text{dózis}_{\text{iv.}}}{[AUC]_{\text{iv.}} \times \text{dózis}_{\text{oralis}}}$$

Az intravénás beadást követően az  $F=1$ . A nem intravénásan alkalmazott gyógyszerek esetében a biológiai hasznosulás értéke kisebb, mint egy. Kategóriák:  $F > 0,6$  jó;  $F = 0,3-0,6$  közepes;  $F < 0,3$  rossz.<sup>(10)</sup>

#### Relatív biológiai hasznosulás

Adott hatóanyag eltérő formulációinak és/vagy alkalmazási módjainak biológiai hasznosulását hasonlítja össze. Az összevetés alapját képező forma általában standardnak tekinthető. Ha ez a standard intravénás gyógyszer, akkor egyben az abszolút biológiai hasznosulást vizsgálják (l. előbb).

$$\text{Relatív biológiai hasznosulás} = \frac{[AUC]_A \times \text{dózis}_B}{[AUC]_B \times \text{dózis}_A}$$

Ezzel a módszerrel össze lehet hasonlítani orális és injekciós beadást, vagy különböző orális formulációkat (pl. tablettát a kapszulával)

A kísérletünkben is alkalmazott intramuscularis (im.) befecskendezés a parenteralis applikáció egyik leggyakoribb formája. Az orális beadási módnál tapasztaltakhoz viszonyítva

az im. injekció biológiai hasznosulása mindig kedvezőbb. Az oralis applikációnál a gyomorból és a vékonybélből felszívódott gyógyszer a portális keringés révén először a metabolizáló enzimekkel bíró májba kerül, így aktivitásából biztosan veszít még mielőtt a központi keringésbe jutna. Az előbb leírt, úgynevezett 'first pass-effect' jelenséget ki tudjuk védeni, ha parenteralis gyógyszerbeadást választunk. Izomba történő gyógyszeradminisztráció során a felszívódást, azaz a gyógyszer értékesülését elsősorban a perfúzió (azaz az adott szövet vérellátása, vascularisatioja), továbbá a gyógyszer farmaceutikus tulajdonságai és a transzportfolyamatok tényezői szabják meg. Minthogy az izomban igen bőséges kapilláris hálózat és nyirokkeringés van, az intramuscularis injekciózaskor a felszívódás általában egyenletes és gyors: a gyógyszerhatás rövid időn belül (4-6 perc) jelentkezik <sup>(13)</sup>, a maximális gyógyszer-koncentráció pedig általában 30 percen belül mérhető.<sup>(27)</sup> A nagy molekulású vegyületek (20.000 Da felett) a nyirokcsomó útján abszorbeálódnak, míg a kisebb molekulájú anyagokat a vér kapilláris hálózata veszi fel. Fontos ugyanakkor megemlíteni, hogy az erősebb szövetizgalom és a beadás helyén történő kicsapódás rontja a farmakon izomból történő felszívódását.

A gyógyszer abszorpcióját annak a szervezeten belüli megoszlása követi. A gyógyszer megoszlás a farmakokinetika azon része, amely leírja a szervezetben a gyógyszerek szövetek közötti reverzibilis transzportját. A hatóanyagok leginkább a véráramlással (plazmával) jutnak el a hatás helyére. A megoszlás folyamata során a gyógyszerek elhagyják a vérkeringést és az extracelluláris víztérbe, valamint a szövetekbe jutnak, röviden tehát a gyógyszernek a vérből a szövetekbe történő átjutása. A különböző szervek és szövetek között a gyógyszerek eltérő mértékben oszlanak meg.

A szövetek közötti megoszlás több tényezőtől is függ, ezek közül a legfontosabbak:

- Szövetek közötti átjárhatóság (elsősorban vér-szövet permeabilitás).
- Vérellátás a szöveti perfúzió nagysága. (agy, máj, vese > izom, bőr > zsír, csont)
- A gyógyszernek a plazma és szöveti fehérjékhez való kötődése. (kapillárisok falán csak a nem kötött gyógyszer molekula jut át; ezért a nagyon erős plazmakötés csökkenti a megoszlás arányát a szövetek irányába, de egyben a gyógyszerhatást elnyújtottá teszi.)<sup>(10)</sup>

A megoszlás számszerűsítésére a látszólagos megoszlási térfogatot (Volume of distribution,  $V_d$ ) használják. Amennyiben a hatás helye a sejteken belül van, a gyógyszernek először diffúzió útján át kell jutnia a sejtmembránon. Ebben az esetben a lipidoldékonyság előfeltétele a jó megoszlásnak.

Megoszlási térfogat ( $V_d$ ) a gyógyszermegoszlás mértékének jellemzésére alkalmazott farmakokinetikai fogalom, lényegében egy olyan képzeletbeli térfogat, amelyre akkor volna szükség, ha a szervezetben lévő gyógyszer teljes mennyisége a vérben mért koncentrációnak megfelelően egyenletes oszlana meg. (közvetlen élettani jelentősége nincs). Megoszlási térfogat kiszámításához a gyógyszer ismert adagját (tömeg) kell iv. beadni, majd azonnal meg kell mérni a kezdeti plazmakoncentrációt (tömeg/térfogat). Az így kapott értékeket egymással el kell osztani:

$$V_d = \frac{\text{A beadott gyógyszer mennyisége (mg/kg)}}{\text{Kezdeti plazmakoncentráció (mg/ml)}}$$

A megoszlási térfogat mértékegysége a térfogat egysége (ml/kg). A legtöbb esetben a kezdeti plazmakoncentrációt (jele  $c_0$ ) az elimináció alapján, extrapoláció útján határozzák meg. A vízterek standard átlagos térfogata és aránya 10 kg-os Beagle kutya esetén: plazma  $\approx$  500 ml ( $\approx$  5%), extracelluláris folyadék  $\approx$  900 ml (16%), teljes vízmennyiség  $\approx$  5600 ml ( $\approx$  56%). A megoszlási térfogattal kapcsolatos jellemzők: A legtöbb hatóanyag  $V_d$ -értéke nem reprezentálja a szer tényleges megoszlását a folyadékterekben. Azonban a látszólagos megoszlási térfogat értéke tájékoztat a megoszlás alapvető jellegéről. : például azok a gyógyszerek, amelyek jól oszlanak meg vagy erősen kötődnek a perifériás szövetekhez, nagy  $V_D$  értékkel bírnak; míg nagyon alacsony  $V_D$ -érték esetén intenzív fehérjekötődést kell feltételeznünk. <sup>(27)</sup>

A gyógyszerek a szervezet számára többnyire idegen anyagok, amelyektől a szervezet igyekszik megszabadulni A biotranszformáció a gyógyszerek eliminációjának fontos része; a gyógyszerek többsége a szervezetbe történ bekerülést követően valamilyen lebontási folyamatban átalakul. A gyógyszerek lebontása a szervezetbe történő beadást követően azonnal megkezdődik. A metabolizáció során az eredeti gyógyszer (anyamolekula) egy vagy több új molekulává alakul, ezeket a származékokat metabolitoknak hívjuk. Legtöbbször az anyamolekulánál polárisabb, de hatástalanabb vegyület (metabolit) képződik, ami lehetővé teszi a gyógyszer gyors kiürülését a szervezetből. A biotranszformáció ezáltal a gyógyszerek eliminációjának előfeltétele. A gyógyszerek átalakulása a májban történik; néhány speciális hatóanyag esetében primer és döntő módon a metabolizmus helye ettől eltérő lehet. A biotranszformáció két fő fázisra bontható: az I. fázisú reakciókban a gyógyszerek enzim-

katalizált átalakulása történik konjugáció nélkül. A II. fázisú, úgynevezett szintetizáló reakciókban a gyógyszer a szervezet endogén anyagaival (pl. glükoronsavval, ecetsavval, aminosavakkal) konjugálódik, aminek során farmakológiai hatását biztosan elveszti. A gyógyszer-metabolizmusban jelentősek az állatfaji különbségek: kutyában az acetilálás csaknem hiányzik, macskában a glükuronsavas konjugáció lassú.<sup>(23)</sup>

A különböző gyógyszerek és azok bomlástermékei a kiválasztódás (excretio) révén elsősorban a vizelettel és a bélsárral ürülnek a szervezetből. Amennyiben a kiürülés nem teljes, a testidegen anyagok akkumulálódhatnak. Ez utóbbi folyamat később károsan hathat a szervezetre.

A gyógyszerek eliminációja történhet a vizelettel, a bélsárral (a fel nem szívódott vagy az epével kiválasztott szerek), a nyállal, a verejtékkel, a könnyel, a tejjel (az újszülöttek gyógyszert vehetnek fel), egyéb természetes és patológias testváladékokkal és a tüdőn át (pl. alkoholok és inhalációs általános érzéstelenítők).

A gyógyszerek kiürülésének szempontjából az előbb említett utak mindegyike szóba jöhet, de az alkalmazott szerek többsége a veséken át a vizelettel ürül a szervezetből. Ez a legfontosabb út a gyógyszerek kiválasztása szempontjából.

Másik gyakori eliminációs út az, amikor a gyógyszereket a májsejtek választják ki, és az epével a bélbe ürülnek, majd a bélsárral távoznak a szervezetből (pl. rifampicin, indometacin, ösztradiol). A gyógyszerek újra felszívódhatnak a bél lumenéből, létrehozva entero-hepatikus recirkulációt. A gyógyszer szervezetben való jelenléte ezért időben nyújtottá válik.

*A veséken át történő kiürülés:* A veséken át történő gyógyszer kiválasztás meghatározza a glomerulus filtráció, a tubulusok aktív szekrécióval eliminálják a hatóanyagokat, a kiválasztott anyagok egy része azonban a tubulusokból passzív módon reabszorbeálódhat.<sup>(10)</sup>

### **Kiválasztódás a vesén át**

*Filtráció (passzív):* Számos gyógyszer kis molekulatömeggel bír, ezért a glomerulusokban szabadon filtrálódhat. A gyógyszerek szérumpoteinekhez való erős

kötődése lassítja a vesén át történő kiválasztásukat. A glomeruláris filtráció aránya újszülött egyedekben akár 30–40%-al is kisebb lehet, mint a felnőttekben.

*Szekréción (aktív):* A vese proximális tubulusaiban két szállító-mechanizmus felelős a gyógyszerek ultrafiltrátumba történő kiválasztásáért. Az egyik rendszer a szerves savakat, míg a másik a bázisokat választja ki. A folyamat a koncentráció-gradiens ellenében zajlik és energiát igényel. A szállítófehérjék kötőhelyeiért folytatott versengés miatt ez a folyamat is az egyik kiváltó oka lehet a gyógyszer interakcióknak. A plazmafehérjékhez való kötődés a tubuláris szekréción csak kismértékben gátolja, mert a gyógyszerek affinitása nagyobb a szekréción végző szállító rendszerhez, mint a szérumproteinekhez.

*Reabszorpción (passzív):* A reabszorpción a vesetubulusok végzik; csak néhány vegyület, köztük a szervezet számára fontos anyagok (pl. glükóz) képesek aktívan reabszorbeálódni. A nem ionizált gyenge savak és bázisok reabszorpción egyszerű passzív diffúzióval megy végbe. A folyamat a szer lipoid oldékonysága, pK-értéke, valamint a filtrátum és vér közötti koncentráció-gradiens alapján jön létre. A reabszorpción a filtrátum pH-értékének változása befolyásolja, mert meghatározza a gyenge savak és bázisok ionizációnjának a mértékét. Például a vizelet savanyítása csökkenteni fogja az ionizált savi karakterű vegyületek arányát, ami elősegíti azok reabszorpciónját.

Az elimináción jellemzésére szolgáló két fontos paraméter a clearance és a kiürülési felezési idő. A teljes clearance azt a vértérfogatot jelenti, mely időegység alatt teljesen megszabadul a gyógyszertől, függetlenül attól, hogy a kiválasztás milyen mechanizmussal történik. Számítása:  $Cl \text{ (ml/perc)} = U \times V/P$ , ahol;  $U$  = a gyógyszer koncentraciónja a vizeletben milliliterenként (/ml),  $V$  = a kiválasztott vizelet mennyisége percnként (/perc),  $P$  = gyógyszer koncentraciónja a plazmában milliliterenként (/ml).

Ha az eliminációnnak nincs limitáló tényezője (a vesefunción nem károsult, a metabolikus enzimek kapacitása nincs kimerítve, a gyógyszer adagja nem lépett át egy kritikus határt), akkor időegység alatt a gyógyszer állandó frakciónja ürül, azaz a kiürülési elsőrendű kinetikát követ. Ezt a farmakokinetikai modellek alkalmazásánál kell figyelembe venni (lásd később). Az eliminációs felezési idő az az idő, amely alatt a gyógyszer mennyisége a szervezetben a felére csökken. A felezési idő a klinikus számára is fontos paraméter, hiszen ennek segítségével határozható meg, hogy milyen időközönként kell

alkalmazni a gyógyszert a kívánt terápiás szint fenntartása érdekében. A veséken át történő gyógyszerkiválasztást mindezek mellett számos tényező befolyásolja: az állat kora (fiatal állatokban a kiválasztás mechanizmusai nem fejlődtek ki teljesen), más gyógyszer vagy éppen betegség jelenléte. Veseelégtelenségben a renalis clearance szignifikánsan csökken, ami a gyógyszerek nagyobb plazmaszintjét eredményezheti. A kis terápiás indexű vegyületek adagolása esetén ezért gyakran pontos, egyedi adag megállapítása szükséges. <sup>(27)</sup>

A beadott gyógyszerek vérszintjét összességében tehát a felszívódás, illetve a biodegradáció és elimináció mértékének és sebességének aránya határozza meg.

A teljes test clearancet (Total body clearance, Cl) a renalis clearance ( $Cl_r$ ) és a metabolikus clearance ( $Cl_m$ ) összege adja. Számítása:  $Cl_r = k_e \times V_d$  (renalis clearance) és  $Cl_m = k_m \times V_d$  (metabolikus clearance), a  $Cl = Cl_r + Cl_m$  kiszámítható még  $Cl = \text{Dózis}/\text{AUC}$  értékből. <sup>(10)</sup>

Az **A. táblázat** a fontosabb farmakokinetikai paramétereket ismerteti.

#### A. táblázat

##### Gyakoribb farmakokinetikai paraméterek

Rövidítés	Név	Rövid definíció
$C_0$	Plazmakoncentráció a zéró időpontban	A plazma koncentráció a zéró időpontban. A koncentráció változását az idő függvényében leíró görbe metszéspontja az y (koncentráció)-tengelyen.
$C_{max}$	Maximális plazma-koncentráció	Legnagyobb koncentráció a vérplazmában egyszeri, nem intravénás adagolást követően.
$t_{max}$	Maximális plazmakoncentráció eléréshez szükséges idő	Nem intravazális beadást követően a $C_{max}$ (l. előbb) eléréséhez szükséges idő
$t_{1/2a}$	Felszívódási felezési idő	Az az időtartam, amely alatt a felszívódó gyógyszer koncentrációja a vérplazmában megkétszereződik.
$t_{1/2el}$	Eliminációs felezési idő	Az az időtartam, amely alatt a vérplazmában lévő gyógyszer 50%-a eliminálódik.
AUC	Görbe alatti terület	Diszpozíciós görbe alatti terület. Az a terület, amelyet a koncentráció változását az időben ábrázoló diszpozíciós görbe meghatároz. Az AUC arányos a szervezetbe felszívódott összes gyógyszer mennyiségével, függetlenül a felszívódás arányától.

### *Farmakokinetikai modellek*

A fent részletezett farmakokinetikai fázisok valamennyi gyógyszerre külön-külön vonatkoztatott tanulmányozása rendkívül összetett és munkaigényes procedúra. A felszívódás, az eloszlás, a metabolizmus és a kiválasztás -időben egymást fedő- folyamatának egyszerűbb vizsgálhatóságát a farmakokinetikai modellek elterjedése tette lehetővé.<sup>(20)</sup>

Farmakokinetikai modellek matematikai képletek, melyek viszonylag komplex élettani folyamatokat, illetve jelenséget írnak le. Két alapvető PK modellrendszert alkalmaznak, a rekeszes és a nem-rekeszes modellt. A rekeszek vagy más néven kompartmentek, nem valóságosak, a matematikai jellemzéshez szükséges virtuális terek, amelyekben a gyógyszer elméletben jelen van. A definíció szerint a rekeszek azon szervek vagy szövetek összessége, amelyek farmakokinetikai szempontból azonos módon viselkednek. A rekeszes modellek egy vagy kétrekeszes farmakokinetikai modellek lehetnek (ezeket alkalmazzák a leggyakrabban).

Az egyrekeszes farmakokinetikai modell esetén, az egész test egy egységes folyadékfázisnak (rekesz, kompartment) fogható fel, amelybe bejuttattuk a gyógyszert, és amelyben az egyenletesen eloszlik. Abban az esetben azonban, ha a gyógyszer a szervezet bizonyos részeibe eltérő sebességgel jut be és kerül ki onnan, akkor két- vagy háromrekeszes modellel vizsgálhatók a kinetikai történések.<sup>(23)</sup> Fontos tudnunk, hogy extravasalis gyógyszerbevitelkor a folyamat a gyógyszer felszívódásával (az ún. központi rekeszbe jutásával) egészül ki, amelyet a felszívódási sebességi állandó ( $k_a$ ) jellemez. Az egyes rekeszek közt a gyógyszer-koncentrációk viszonya rendszerint állandó, így a gyógyszer-koncentráció időbeli változásának nyomon követése a vérben, mint központi kompartmentumban megfelelő tájékoztatást ad a gyógyszer szervezeten belüli mozgásáról.<sup>(10)</sup> Bár a legtöbb esetben a plazmaszintek jó korrelációt mutatnak a szöveti gyógyszer szintekkel, aminek következtében a gyógyszer felszívódásának, eloszlásának és eliminációjának változása matematikailag is jól kifejezhető, a farmakokinetikai modellek alkalmazásával mégsem lehet minden esetben a gyógyszer eloszlását teljes pontossággal, a valóságnak megfelelően nyomon követni. A gondot az okozza, hogy a modellekben alkalmazott rekeszek virtuális terek, a bennük lévő gyógyszerkoncentrációra csupán következtetni tudunk. A problémára megoldást jelenthet ez radioaktív izotóppal megjelölt anyag bejuttatása, aminek a szervezeten belüli mozgását *in vivo* körülmények között szcintigráfias eljárással folyamatosan detektálni tudjuk. Ennek a módszernek nagy előnye, hogy élő állaton pontosan nyomon



tudjuk követni a különböző helyre történő applikációk esetén a gyógyszer megoszlásában valamint ürülésében esetlegesen fennálló különbségeket.

### **2.3. A szcintigráfiáról általában:**

A jobban ismert társ képalkotó diagnosztikai eljárások (ultrahang, röntgen, CT, NMR, endoszkópia) mellett itthon állatorvosi körökben kevésbé ismert módszer a szcintigráfia. Ez egy *in vivo* izotópdiagnosztikai módszer, ami gammasugárzó izotóppal jelzett vegyületek (radiofarmakonok) élő szervezetbeli eloszlását jeleníti meg képekben. Ez a képalkotás az előzőekben felsorolt morfológiai eljárások módszereitől alapvetően különbözik, mivel ez esetben biokémiai/élettani folyamatok (pl. epeelválasztás és ürülés, vese glomeruláris filtráció, *osteoblast* sejt aktivitás, antigén-ellenanyag kapcsolat) válnak láthatóvá. A detektáló műszer neve a gamma kamera (Anger kamera) vagy annak újabb, rétegfelvételek készítésére is alkalmas változata a SPECT-kamera (Single Photon Emission Computer Tomograph), a képi megjelenítésen túlmenően az adatok széleskörű feldolgozására is alkalmas (digitális adatfeldolgozás), így sokrétű kvantitatív szervfunkciós vizsgálatok is végezhetőek vele (pl. vese GFR, ERPF meghatározások, epeürülés vizsgálatok, szívfunkciós vizsgálatok). Összefoglalva tehát elmondhatjuk, hogy a szcintigráfiás vizsgálat, egy modern, noninvazív, nagyműszeres, képalkotó diagnosztikai eljárás, amelyet a világ számos pontján alkalmaznak sikeresen az állatorvosok.

A vese szcintigráfiás vizsgálatáról általában:

A  $^{99m}\text{Tc}$  DTPA vagy EC injektálásával végzett szcintigráfiás vizsgálat egyedülállóan információ gazdag vizsgálati típus. A vese morfológiai adatain (alak, nagyság, helyeződés) kívül a kiválasztás funkcionális megítélésére is alkalmas módszer. Adatokat nyújt a vesék perfúziójáról, kiválasztásáról és az elfolyásról egyaránt. Az eddig ismert módszerektől eltérően a vese funkció individuális meghatározására is alkalmas, tehát meghatározható pl.: a bal és a jobb vese GFR vagy ERPF értéke külön-külön is. A fentiekből adódóan vese szcintigráfiás vizsgálatnak a klinikumban elsősorban daganatos, gyulladós (tályog, *pyelonephritis* v. diffúz gyulladás) elváltozások lokalizálásában, a kiválasztási funkció meghatározásában (individuális GFR ill. ERPF), vizelet elfolyási rendellenességek (ureter-, urethra - elzáródása, reflux) felderítésében, valamint a felsorolt megbetegedések gyógyulásának a nyomon követésében van jelentősége.

### 3. Anyag és módszer

#### 3. 1. Kísérletek során alkalmazott szer:

A kísérletek során egy kis molekulájú, a vérből gyorsan, változatlan formában, a vesén keresztül ürülő gyors metabolizmusú szert alkalmaztunk. A kísérlet célja hogy a hasonló metabolizmussal rendelkező gyógyszerek szervezetben való eloszlását tudjuk modellezni. A vegyület neve: *acidum diethylenetriamino pentaaceticum* (DTPA), ami  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetáttal sugárzóvá tehető, így a szervezetben való megoszlását szcintigráfias eljárással élő állatban is folyamatosan nyomon lehet követni.

A gyógyszerkészítmény nitrogén atmoszférában lezárt, steril, pyrogénmentes liofilizátum amely  $^{99m}\text{Tc}$ -nátrium-pertechnetát steril oldatával egy lépésben jelezhető.

A készítménynek speciális kontraindikációja nincs. Mellékhatásról, vagy túlérzékenységi reakcióról az irodalomban ezideig nem számoltak be.

Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatás, és ennek formái:

Gentamicin: csökkent GFR

Penicillin: csökkent GFR

Aluminium ion: abnormális GFR értékek

Furosemid: megváltozott vesefunkció – téves diagnózis

A  $^{99m}\text{Tc}$ -RENON a jelzéshez használt  $^{99m}\text{Tc}$ -nátrium-pertechnetát agy-, vagy veseperfúzió vizsgálatra alkalmas.

A felvétel javasolt időpontja: az injekciót követő 2., 5., 10., 15. és 20. percben.

RENON *in vivo* készlet injekcióként közvetlenül nem használható fel, csak a radionukliddal történő jelzés végrehajtása után keletkező [ $^{99m}\text{Tc}$ ]-DTPA adható be a betegnek. Szem előtt kell tartani, hogy a [ $^{99m}\text{Tc}$ ]-DTPA radioaktív izotópot tartalmazó oldat, amelynek előállításakor, felhasználásakor a gyógyszerészeti előírások mellett a sugárzó anyagokra vonatkozó rendszabályokat is be kell tartani.

A jelzés során aszeptikus technika alkalmazandó. A RENON  $^{99m}\text{Tc}$ -jelzése a kereskedelmi forgalomban kapható technetium generátorokból nyert eluátummal valósítható meg. A liofilizátumot tartalmazó üveget helyezzük egy 3 mm falvastagságú kisméretű ólomtokba, majd aszeptikus körülmények között, steril injekciós fecskendővel a kívánt aktivitású (max 8 GBq) steril  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetátot a gumidugón keresztül az üvegbe injektáljuk (minimális térfogat 1 ml, maximális térfogat 5 ml). Mielőtt a tűt az üvegből

kihúznánk, szívjunk a fecskendőbe az ampullában lévő nitrogén gázból 1-5 cm<sup>3</sup>-t, hogy kiegyenlítsük a benne lévő nyomást. Levegőző tüt ne használjunk. Az üveget alaposan összerázzuk, szobahőmérsékleten 15 percig állni hagyjuk. Töltsük ki a mellékelt címkét és ragasszuk az üvegre. Az így kapott jelzett vegyület, a [<sup>99m</sup>Tc]-DTPA intravénásan injektálható.

A jelzett készítmény pH-ja 4.0-7.5

A jelzett készítményt a jelzés időpontjától számított 6 órán belül fel kell használni. Ezen időn belül a radiokémiai szennyezők mennyisége nem lehet több mint 5%

A <sup>99m</sup>Tc-RENON intravénás injektálását követően a készítmény gyorsan eloszlik az extracelluláris térben. A vegyület a glomerulusokon keresztül filtrálódik, ezért alkalmas a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) meghatározására is. A <sup>99m</sup>Tc-DTPA plazma-clearance gyors, a T<sub>1/2</sub> kb. 70 perc. Biológiai felezési ideje 1-2 óra. Az injektált aktivitás kevesebb mint 5%-a kötődik a plazmafehérjékhez. A készítmény vörösvérsejtekhez való kötődése ugyancsak jelentéktelen. A <sup>99m</sup>Tc-DTPA nem jut keresztül a normál agy-vér gáton. A DTPA komplex stabil marad *in vivo*, a vizeletben lévő radioaktivitás 98%-a <sup>99m</sup>Tc-DTPA-t tartalmaz. Az injektált aktivitás kb. 90%-a a vizelettel ürül ki 24 órán belül glomeruláris filtrációval. A vesékben nem marad vissza radioaktivitás. Vesebetegség esetében a <sup>99m</sup>Tc-DTPA plazmából való kiürülése elhúzódhat.<sup>(22)</sup>

A <sup>99m</sup>Tc-DTPA kinetikai tulajdonságai miatt ideális modellvegyület, amivel a penicillinek, egyes szulfonamidok, az aminoglikozidok, valamint a fluorokinolonok szervezetben való megoszlását és kiválasztódását tudjuk modellezni. Ennek főleg azért van jelentősége, mert amennyiben beigazolódik a feltevés, miszerint a combizomba adott hatóanyag nagy százaléka közvetlenül az azonos oldali vesén keresztül ürül és így a szövetekbe is kevésbé jut be, a mellizomba való applikáció lehet a javasolt. Ezt az is indokolja, hogy a bizonyos gyógyszerek vesekárosító hatása ekkor a combizomba való adáskor hatványozottan károsítják az állatok azonos oldali veséjét.

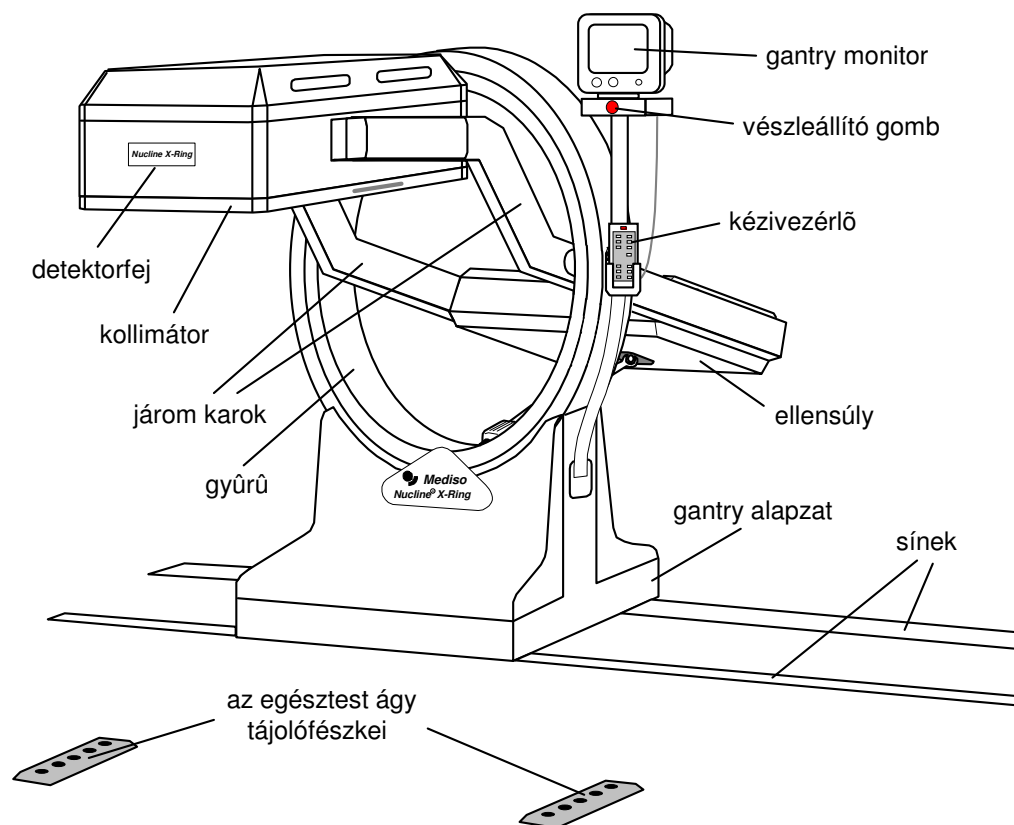
### **3.2. A kísérletek során alkalmazott készülék**

A Nucline X-Ring korszerű felépítésű, digitális gamma-kamera, amellyel statikus, dinamikus, EKG-vel kapuzott és SPECT vizsgálatok egyaránt végezhetőek. A szögletes detektorral rendelkező X-Ring/R típus ezen felül teljes szélességű egésztest vizsgálatokat tesz lehetővé. A kisebb, kör alakú detektorral rendelkező X-Ring/C típus szkennelési szélessége

kisebb, teljes szélességű egésztest felvételt csak a külön rendelhető szemi-divergens kollimátorral tud készíteni.

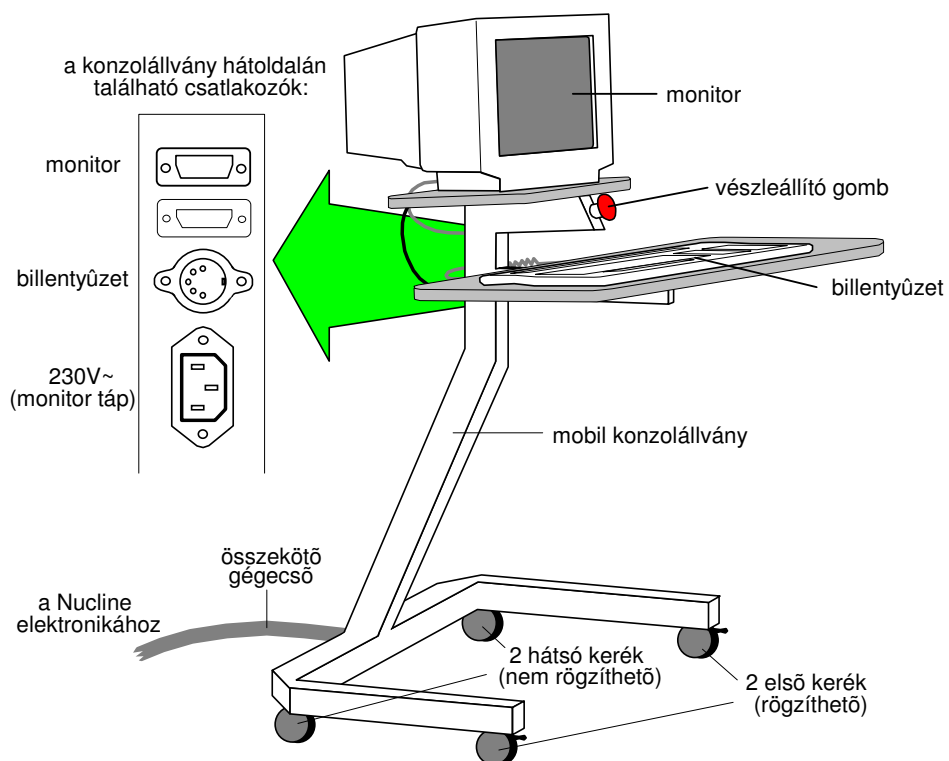
A Nucline képalkotó rendszerrel felvett vizsgálatok további feldolgozása és kiértékelése mind a Mediso DIAG WBS kiértékelő munkaállomásával, mind az Adac gyártmányú Pegasys Ultra vagy PegasysX kiértékelő munkaállomással elvégezhető. Ezek mindegyike olyan klinikai szoftvert tartalmaz, amely a modern nukleáris medicina gyakorlatában alkalmazott képfeldolgozási és kiértékelési eljárások széles skáláját felsorakoztatja.

A készülék felépítése: A gantry egy számítógép-vezérelt állvány, amely lehetővé teszi a detektor pozícionálását. Az állvány alapzatában található a gantry számítógépe, amely a detektor és gantry mozgásait irányítja. A gantry részei a következő ábrán láthatóak.



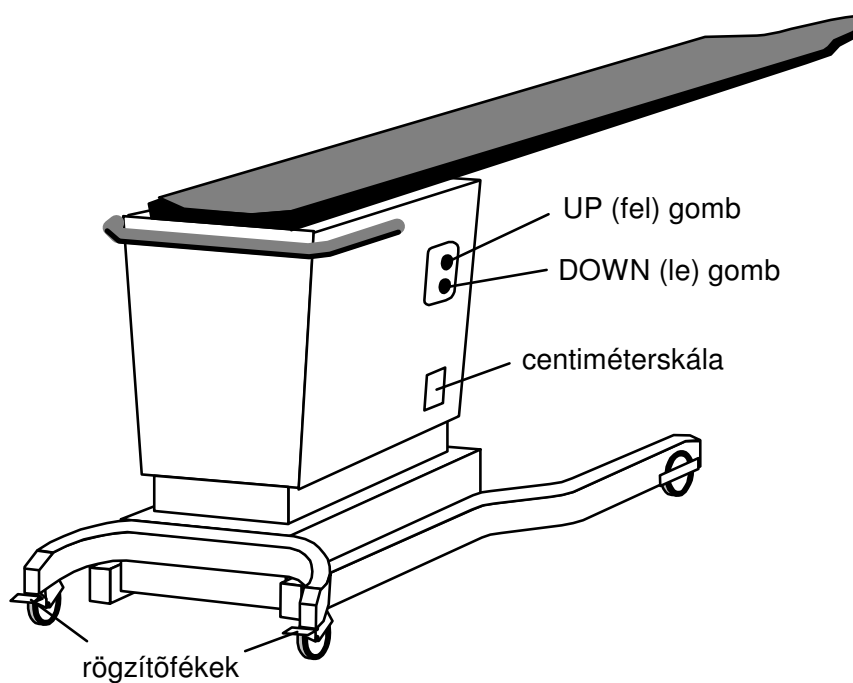
**5. ábra** Az X-Ring gantry részei

Gyűjtő munkaállomás: ennek segítségével a kamera különböző funkcióit lehet vezérelni. A mobil konzolállványon található a gyűjtő monitor és a hozzá tartozó billentyűzet. A konzolállvány és az elektronika egy gégecsövön keresztül kapcsolódik.



**6. ábra** A konzolállvány a monitorral és a billentyűzettel

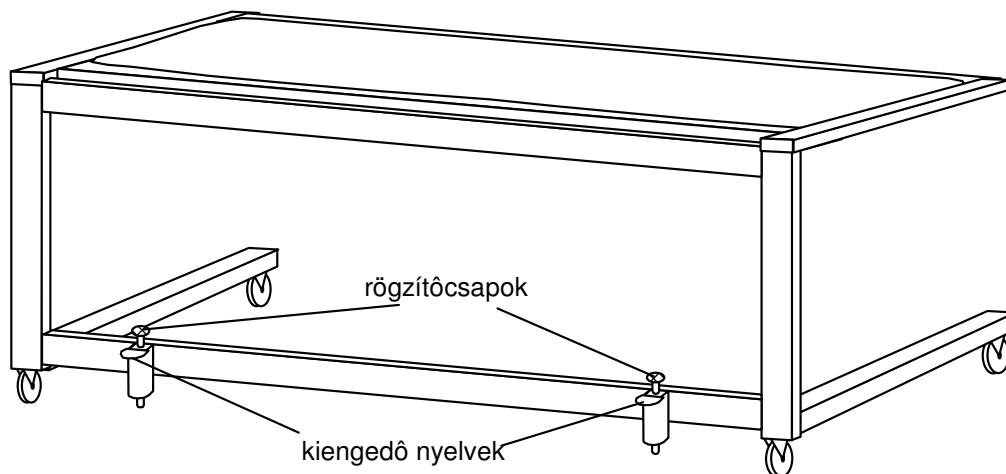
SPECT vizsgálati ágy:



**7. ábra** SPECT vizsgálati ágy

Az ágy magassága 75 és 103 centiméter között változtatható az UP (fel) és DOWN (le) feliratú gombok megnyomásával. A beállított magasság a centiméterskálán ellenőrizhető. A géphez tartozik még egy egészsztest vizsgálati ágy is:

*Egészszttest vizsgálati ágy:*



**8. ábra** Egészszttest vizsgálati ágy

Kollimátorok és kollimátor-tároló kocsik:

Kollimátorok: A Nucline X-Ring kollimátorai hexagonális méhsejt struktúrájúak, és nagy elnyelőképeségű fémből (ólomötvözet) készülnek. A kollimátorokat azért alkalmazzák, hogy a gamma sugárzást csak egy meghatározott irányból (általában a detektorra merőlegesen) engedjék át, és ilyen módon képezzék le a megfigyelt térrészt a detektor felületére. Különböző energiasávokban használható és különféle felbontású kollimátorok léteznek. Az adott klinikai vizsgálatban használt izotóp energiájának megfelelő kollimátort kell mindig használni, egyébként a kamera felbontása és érzékenysége nem optimális (B. táblázat).

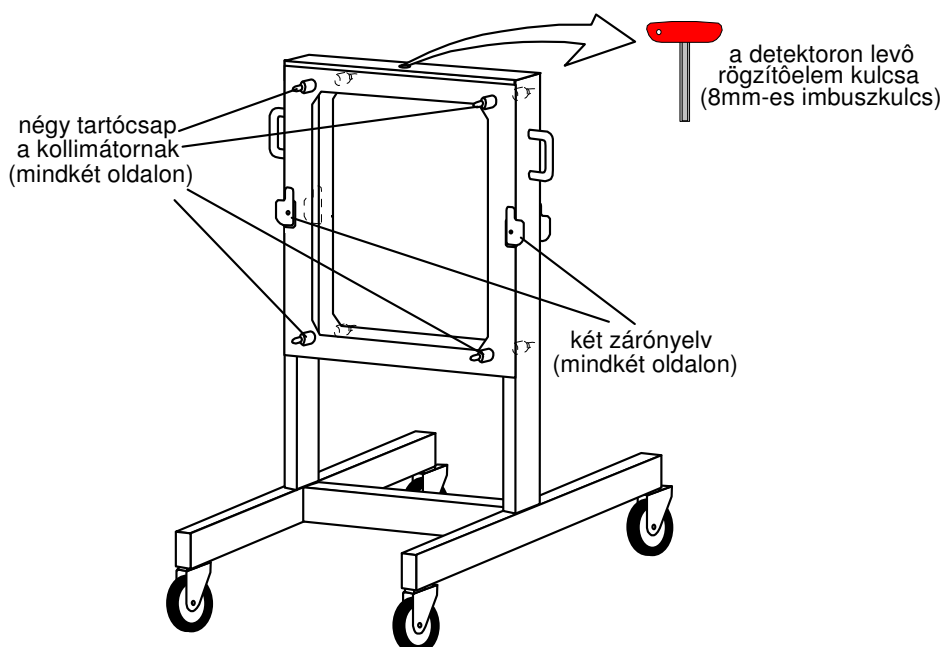
## B. táblázat

## Az X-Ring kollimátorainak főbb adatai:

Név	lyuk-hossz [mm]	Max. energia [keV] <sup>(4)</sup>	geometriai/ rendszer felbontás a felületen [FWHM mm]	geometriai/ rendszer felbontás 10cm távolságban [FWHM mm]	geometriai/ rendszer érzékenység [cpm/ $\mu$ Ci] $\pm 7\%$
<b>LEGP</b> <sup>(1)</sup>	28	160	2.8 / 5.1	8.9 / 9.9	300 / 285 <sup>(4)</sup>
<b>LEHR</b> <sup>(2)</sup>	35	170	1.7 / 4.5	6.7 / 7.9	180 / 170 <sup>(4)</sup>
<b>MEGP</b> <sup>(3)</sup>	38	300	3.5 / 5.4	11.7 / 12.4	300 / 200 <sup>(3)</sup>

- (1) Általános célú kollimátor alacsony energiákra  
 (2) Nagy felbontású kollimátor alacsony energiákra  
 (3) Általános célú kollimátor közepes energiákra  
 (4) a válaszfalak 5%-nyi transzmissziójához tartozó energia  
 (5) <sup>99m</sup>Tc-vel 20%-os ablakban mérve  
 (6) <sup>67</sup>Ga-mal 20%-os ablakokban a 93 keV-os, 184 keV-os és 300 keV-os fotocsúcsokban egyidejűleg mérve

Kollimátor-tároló kocsik: A kollimátorok nagyon nehezek és sérülékenyek. A kollimátort mozgatható tároló állvánnyal (ún. kollimátor-tároló kocsival) cserélhetjük <sup>(16)</sup>



9. ábra Kollimátor-tároló kocsi

### 3.3. A vizsgálat menete

A kísérletben tíz teljesen kifejlett bábolnai tetra fajtájú házityúkot (*Gallus gallus domesticus*) használtunk fel. Az állatok a vizsgálatok kezdetekor minimum tíz hetesek és átlagban mintegy 2 kg testtömegűek voltak. A csirkéket a SZIE-ÁOTK Gyógyszertani és Méregtani Tanszékének alagsorában található állatházban, szabályozott körülmények között neveltük és tartottuk, 19°C-23°C közötti hőmérsékleten, 35-60%-os relatív páratartalom mellett. Az állatok a vízhez ad libitum hozzáfértek, ugyanígy etetésük is *ad libitum* történt, egy gyógyszermentes, kukorica alapú, kereskedelemben kapható brojlertáppal (Bábolna, Magyarország).

A csirkéket a vizsgálat előtt 7-10 nappal szállítottuk az Országos Frédéric Joliot-Curie Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézetbe (OSSKI), ahol az előzőekkel megegyező tartási feltételek között akklimatizálódtak a kísérletig, ami során összesen 5 alkalommal, 5-ször mellizomba, 5-ször pedig combizomba injektáltuk a szert.

A kísérletes során a felvételek készítéséhez az állatokat elaltattuk. Ehhez xylazin – ketamin (1-10 mg/ttkg) kombinációját alkalmaztuk. Az általános anesztézia fenntartásához szükség szerint 5mg/ttkg ketamin került beadásra. Erre általában fél- egy óránként került sor. Altatás után a DTPA-t a madarak comb-, illetve mellizmába injiciáltuk, majd a szer megoszlásáról sorozatfelvételek készültek a 0. 2. 4. 6. 8. 10.15. 20. 25. 30. 40. 60. 120. 180. 4.óra, 21.óraban. A 4. és a 21. órában történő felvételhez az állatok újból elaltatásra kerültek.

A kísérletünkben alkalmazott szer a Diethylene triamine pentaacetate (DTPA), ami ideális farmakokinetikai modellvegyületet, ugyanis alig metabolizálódik, a szervezetből szinte kizárólag a veséken át gyorsan ürül, továbbá Technetium-99m-el megjelölhető. Így szcintigráfias eljárással folyamatosan nyomon követhető a szer megoszlása és kiválasztása élő állatban is.

A vizsgálatok során egy-egy alkalommal 2 csirkét helyeztünk altatva a kamera látómezejébe. Az egyik madarat a mellizomba a másikat a combizomba injektáltuk teljesen azonos időpontokban. Az injektált dózis 250-300 MBq/0,3-0,5 ml [<sup>99m</sup>Tc]-DTPA volt. Összesen 10 állatot vizsgálatunk, 5 esetben combizomba, 5 esetben pedig mellizomba applikálva a szert.

A detektáló műszer a Nucline X-ring egésztest és SPECT kamera (Mediso Kft, Budapest Hungary). A felvételek elkészülte után az adatokat egy értékelő program dolgozta fel. Az értékelő program neve DIAG v.3.5 (Mediso Kft, Budapest, Hungary). Az adatgyűjtést 60 sec időelőválasztás alapján (illetve az utolsó, 21h-ás felvétel esetében 300 sec) 1024-



1024x16 -os mátrixméretű képeken végeztük. Mivel a felvételek időtartama egy perc volt, ennek értelmében a 0. perces felvétel például a beadás utáni első percben mért aktivitás értékeket reprezentálja.

Az eredmények eldolgozása egyrészt sorozatfelvételek formájában, képekben történt, másrészt az eredmények számszerűsítve is lettek. Ezeket a ROI (region of interest) - adatokat mellékletekben szereplő 1-20.- számú táblázat tartalmazza. A ROI a szcintigráfias képek azon kijelölt területeit jelentik, amelyek számunkra fontosak (injektálás helye, ellenoldal, szív, máj, vesék). A digitális felvételeken ezeket egy program segítségével kijelöljük, ami alapján a program kiszámítja, hogy mekkora radioaktivitás tartozik ehhez a területhez.

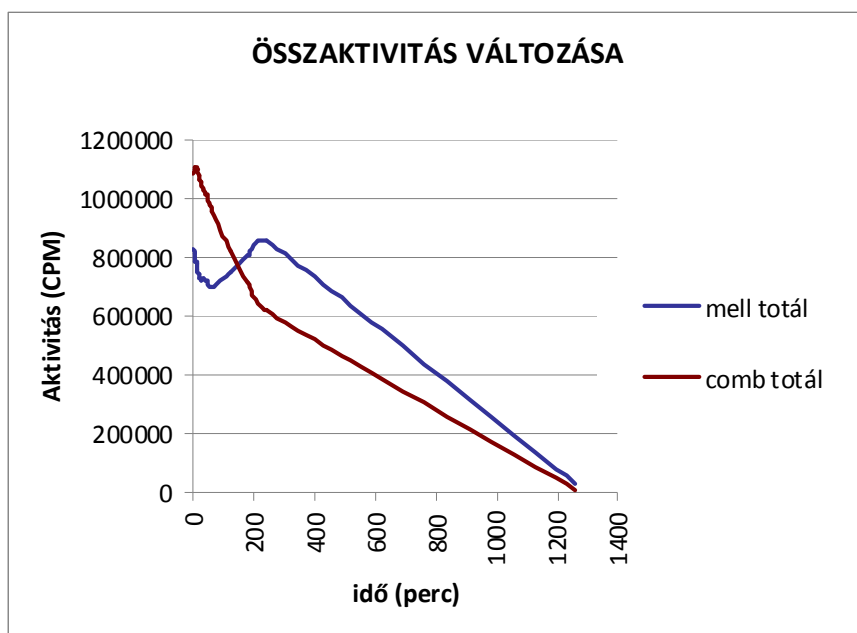
A táblázatba foglalt adatokon ezután az S-PLUS 8.0 for Windows (2007) nevű programmal statisztikai elemzést végeztünk. Ennek során kiszámítottuk az átlagot, a szórást (SD) és 1 változós Student-féle párosított T-próbával a szignifikanciát. Szignifikánsnak az a különbséget fogadtuk el, ahol a P érték kisebb, mint 0.05. Ezeket az eseteket csillaggal jelöltük a táblázatokban-.

## 4. Eredmények és értékelés

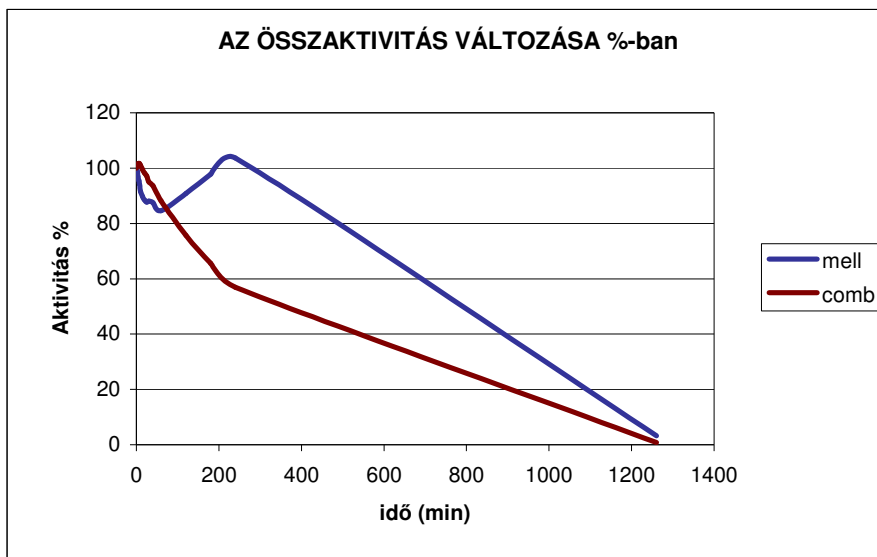
### 4.1. Eredmények

Az eredmények számszerű adatait a mellékletek között feltüntetett 1-20. táblázatok tartalmazzák. A 3., 7., 11., 15. valamint a 19. táblázatban a combizomba való injektálás során kapott ROI értékek összesítése látható, valamint ezek feldolgozása az összérték(2.), injektálás helye(6.), ellenoldal (10.), vese (18.), kloáka(14.) vonatkozásában százalékban kifejezve. Az 1., 5., 9. valamint 13. táblázatok a mellizomba történő applikáció során kapott adatokat foglalja magába. Itt is megtalálható százalékos ábrázolásban az értékek összesítése, valamint a szervenkénti bontás (4., 8., 12., 16., 20.). Az kísérletek során rögzítésre kerültek az injektálás helyén, az ellenoldalon, a kloákában valamint a vesékben mért aktivitás értékek.

A 10.- és 11. ábrán látható diagrammokon a mell illetve a combizomba való applikálás esetén teljes sugármennyiség látható. Az első diagramm az aktivitás változását ábrázolja az idő függvényében, míg a második ugyanezeket az adatokat ábrázolja százalékos formában, ahol a 100% a 0. percben mért aktivitás értékek átlaga.



10. ábra Az összaktivitás (CPM) változása mell- illetve combizomba történő applikálás esetén

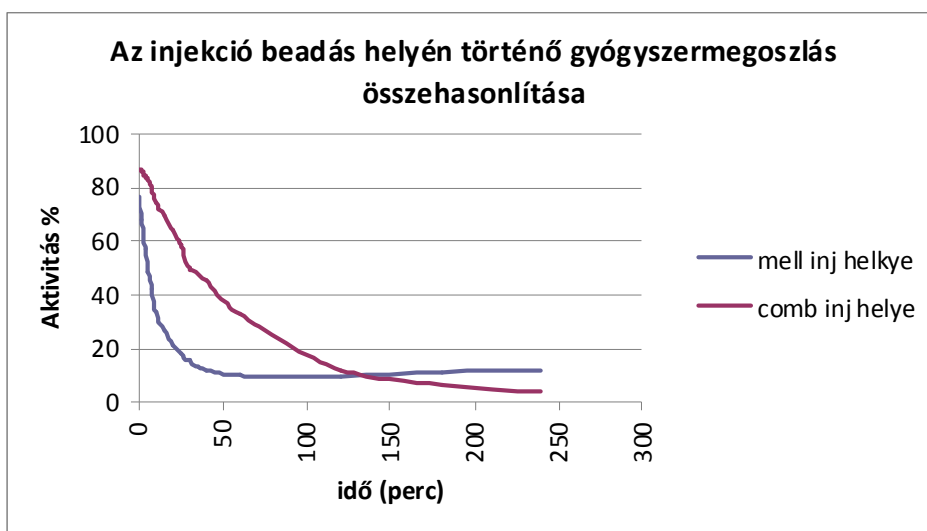


**11. ábra** Az összaktivitás változása mell- illetve combizomba történő gyógyszerbeadás esetén, százalékban kifejezve. (100%=0.percben mért átlag)

A diagrammon (10. ábra) jól érzékelhető, amit az adatokban is látunk, miszerint a sugármennyiség az első 60 percben mindkét esetben csak nagyon kis mértékben csökken, mellizom esetén 824.119 CPM-ről csupán 697.197 CMP-re, combizomban pedig 1.084.614 CPM ről 957.010 CPM-re, majd a combizomba történő beadás esetén gyors mértékű csökkenés (4.órára csupán 618.116 CPM), míg a mellizom esetén kis emelkedés (4. óra: 854.009 CPM, 21. óra: 9.074 CPM) utáni csökkenés figyelhető meg. A 21. órában itt is már csupán 27.032 CPM mérhető.

Mellizom esetén ugyanez a hullámváz a százalékok tekintetében is jól nyomon követhető, a 40. percen látható 87.5% a 4. órára egészen 103.6% ig nő, majd a 21.órára 3.3%ra csökken. Ugyanezek az adatok combizom esetén folyamatos csökkenést mutatnak, 40.perc: 93.6%, 4. óra: 56%, 21. óra: 0.83% (11. ábra).

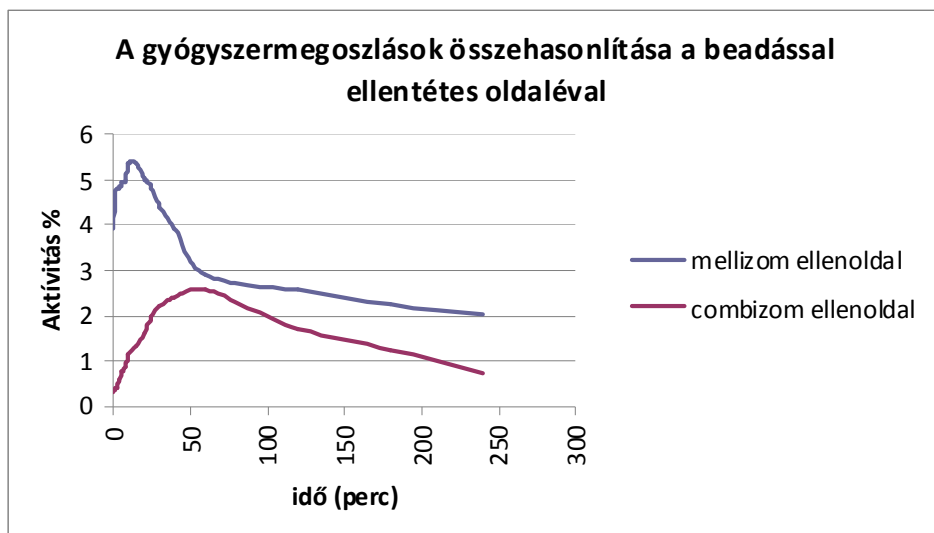
A 12. ábrán látható diagramm összehasonlítja a két beadási mód esetén mért sugárzásértékeket. Az x-tengelyen a mérések időpontja látható, az y tengelyen pedig a sugármennyiségeket ábrázoltuk %-ban, ahol a 100% mind a két beadási mód esetén az applikálási módnak megfelelő teljes sugármennyiség a 0. percben.



**12. ábra** Az injekció beadás helyén történő gyógyszermegoszlás összehasonlítása a 2 féle applikáció esetén (100%= 0. percben mért összaktivitások átlaga, mindkét esetben)

Az első percekben a combizomban nagyobb aktivitás mérhető (6. percben a combizomban 82,7% az aktivitás, míg ugyanebben az időben a mellizomban csupán 48,8%), majd a 40. perc körül elkezdnek egymás felé közelíteni az értékek( ekkorra a combizomban mért aktivitás lecsökken 45,5% ra, a mellizomban pedig 12%ra), egészen addig, amíg a 180. perctől már a mellizom mutat nagyobb aktivitás-értéket. (11,4%-ot, szemben a combizomban ekkor mérhető 6,5%-al)

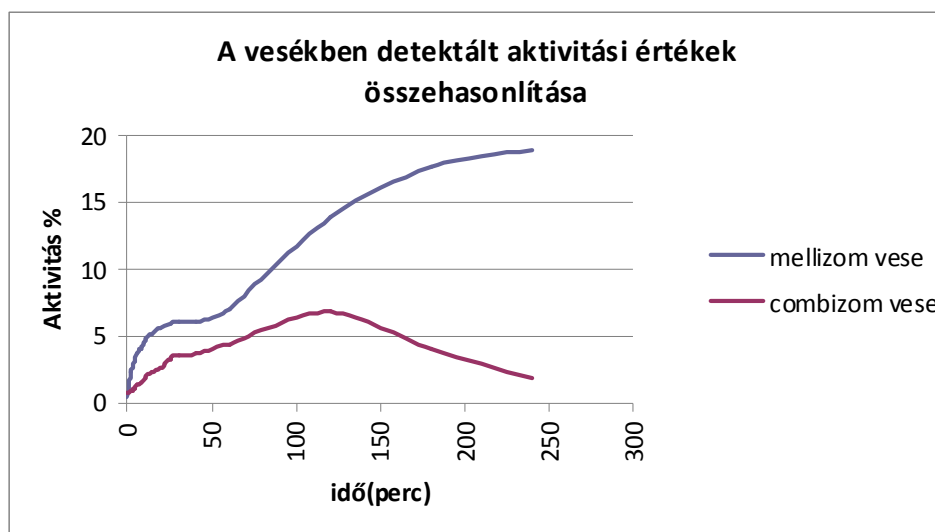
A 13. ábrán látható diagrammon az ellenoldalon megjelenő sugármennyiséget ábrázoltuk a különböző beadási módok esetén :



**13. ábra** A gyógyszermegoszlások összehasonlítása a beadással ellentétes oldalával  
(100%=0. percben mért összaktivitások átlaga)

A diagrammon jól látható, hogy a mellizom esetén hamarabb és nagyobb mennyiségben jelenik meg a gyógyszer, a 2. percben már 4.7%-ban jelen van, míg a combizomban ugyanekkor még csak 0.4% aktivitás mérhető, valamint a 15 percig még emelkedik is, a 15. percre eléri az 5.4%-ot, majd ezután lassú csökkenésbe kezd, de még így is végig combizom értékei felett marad. A combizomban ezzel szemben nagyon kis koncentráció jelenik csak meg eleinte, majd ez a 60. percig folyamatosan emelkedik, ekkora a 2.6 %-ot is eléri, ezután pedig csökkenni kezd.

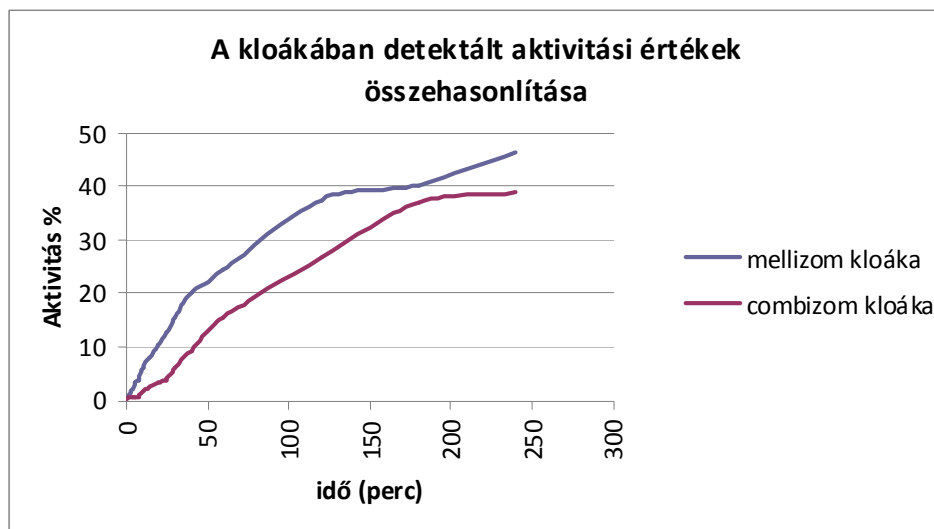
A 14. ábrán lévő diagrammon a különböző beadási helyek esetén a vesékben való gyógyszermegoszlást ábrázoltuk:



**14. ábra** A vesékben detektált aktivitási értékek összehasonlítása  
(100%=0. percben mért összaktivitás értékek átlaga)

A vizsgálatok során a 2 vese átlagát vettük figyelembe. A mellizom esetében folyamatos emelkedést látunk, az első 60 percen 0.3%-ról 6.9 %-ra emelkednek az értékek, ami a 60.perc körül még intenzívebbé válik (180.percben már 17.6 %), míg a combizomba való gyógyszerbeadás esetén a 120. percig való folyamatos enyhe emelkedés után (0.6% ról 6.7%-ra) elkezd csökkenni a gyógyszer mennyisége a szervben, a 240. percben már csak 1.8%. A combizom esetén az értékek végig alacsonyabbak maradnak.

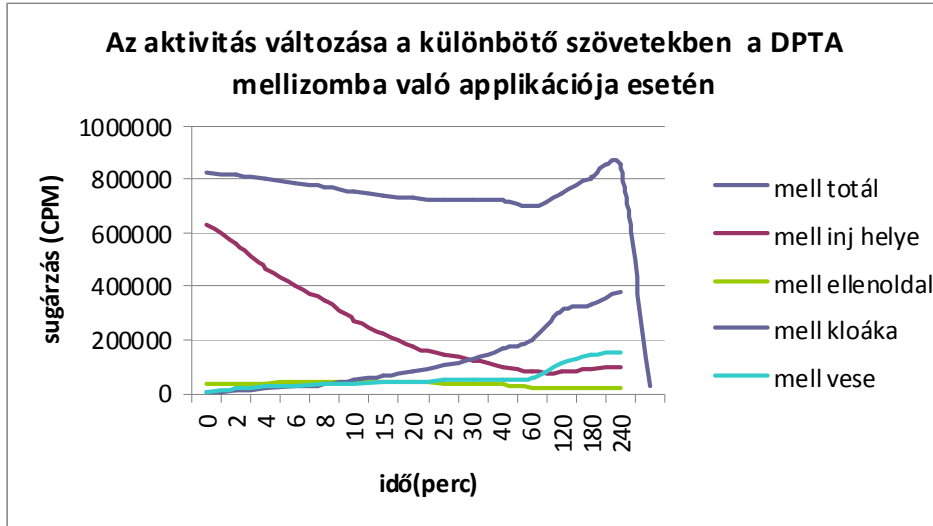
A 15. ábrán látható diagrammon a kloákában mért, a DPTA koncentrációra utaló aktivitás értékek láthatóak.



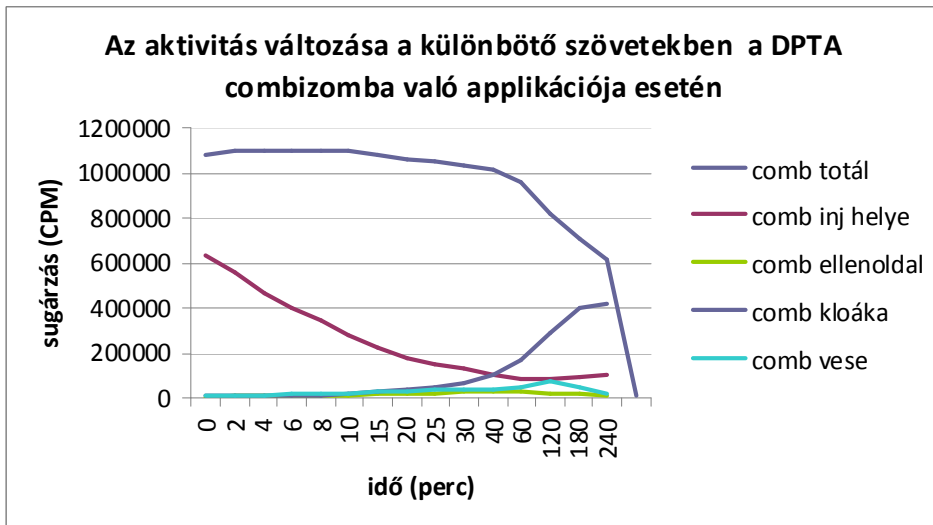
**15. ábra** A kloákában detektált aktivitási értékek összehasonlítása  
(100%=0. percben mért összaktivitásk átlaga)

Ez esetben is a mellizomba történő applikáció némileg magasabb értékeket valamint mindkét esetben először lassan, majd egyre intenzívebben nő a kloákában megjelenő gyógyszer mennyisége. mellizom:0,45%-ról a 240. percre 46.5%-ra emelkedik az aktivitás. Ugyanez combizomban: 0.4%-ról 38.9%-ra emelkednek az értékek.

Végül a 16. és 17. ábrán mind a két beadási módszerről látható egy-egy összefoglaló diagramm, amiben az átlagos gyógyszer mennyiséget ábrázoltuk az idő függvényében mindegyik mérési ponton.



16. ábra Összefoglaló diagramm mellizomba való applikáció esetén



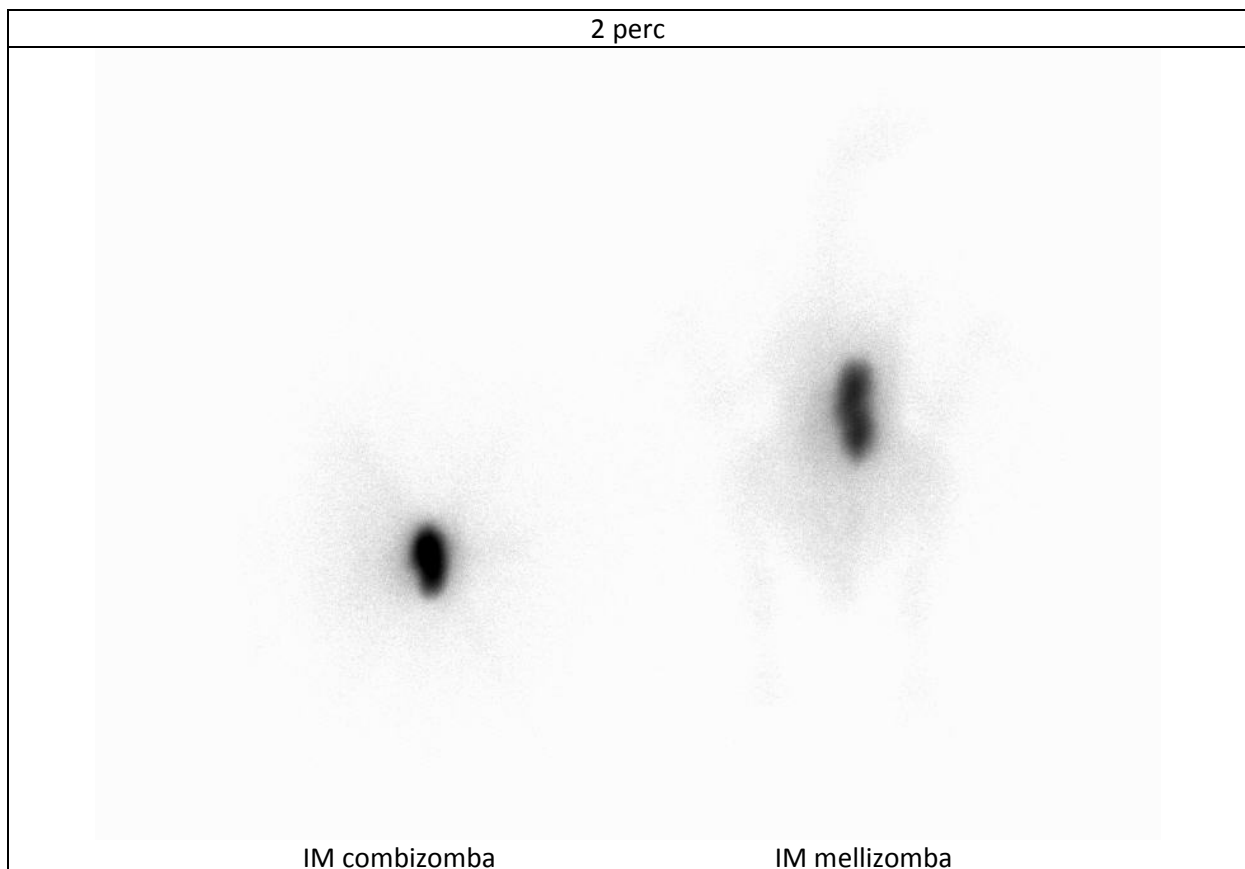
17. ábra Összefoglaló diagramm combizomba történt applikáció esetén

A következő alfejezetben (értékelés) bemutatott képeken (18. és 19. ábrán) szintén jól érzékelhetőek a különbségek a két beadási mód esetén.



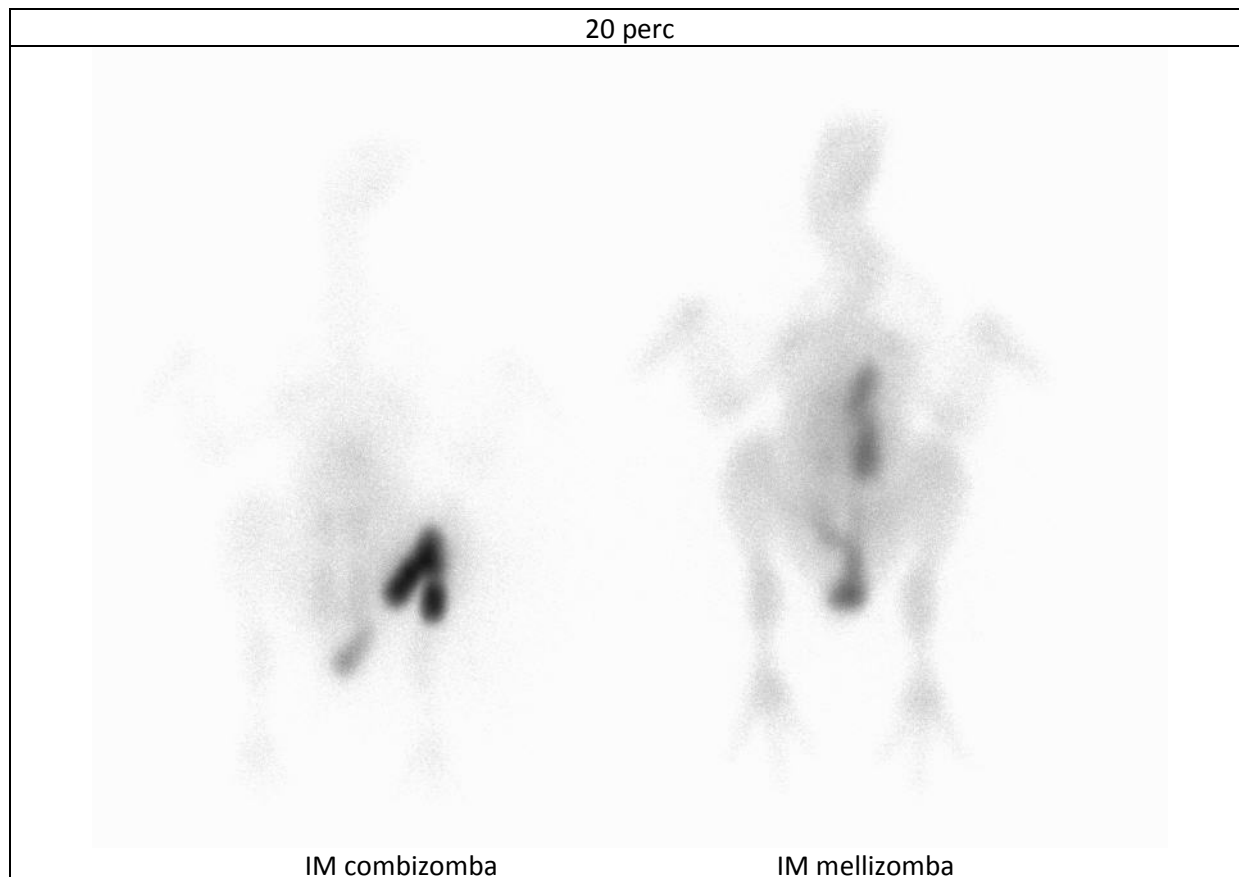
#### 4.2. Értékelés

Ennek a vizsgálatnak az előzményeként elvégzett hagyományos farmakokinetikai elemzéssel a felvetésben szereplő állítást korábban nem sikerült igazolni, sem a biológiai hasznosulás, sem más farmakokinetikai paraméter tekintetében nem lehetett a terápiás praktikum szempontjából szignifikáns különbséget tapasztalni a két beadási hely (nevezetesen a mell- és a combizom) között. Ugyanakkor a szcintigráfias vizsgálat során jelentős különbségek tapasztalhatóak a különböző gyógyszerbeadási módok között. A szcintigráfias vizsgálat során készült képeken a szürkébb területek jelzik a nagyobb aktivitású részeket. A vizsgálatok során mért aktivitás értékek arányosak a farmakon koncentrációjával, azaz a szürkébb, nagyobb koncentrációjú területeken a beadott szer is nagyobb koncentrációban fordul elő. A vizsgálatok során készített statikus felvételeken jól látszik, hogy míg az első percekben alig látható különbség az aktivitásban a 2 féle gyógyszerbeadási forma esetén, a későbbiek során jelentős eltérések tapasztalhatóak a gyógyszer megoszlásában. Az 18. ábrán látható kép a beadás utáni 2. percben készült, ekkor még mind a két esetben a gyógyszer főleg a beadás helyén látható.



**18. ábra** A beadás utáni 2. percben készült statikus felvétel a 2 beadási mód esetén

A 19. ábrán a különbségek jól láthatóak. A felvétel a 20. percben készült, a combizomba történő gyógyszerbeadás esetén jól látható a kisebb és kevésbé fedett szürke terület, ami egyértelműen a gyógyszer rosszabb megoszlására utal.



**19. ábra** a beadás utáni 20. percben készült statikus felvétele 2 beadási mód esetén

A vizsgálatok során nem csak képek készültek, hanem értékeltük még úgynevezett ROI-adatok is. Ezeket a ROI- adatokat - az eredmények számszerű adatait - a mellékletek között feltüntetett 1-20. táblázatok tartalmazzák. A 3., 7., 11., 15. valamint a 19. táblázatban a combizomba való injektálás során kapott ROI értékek összesítése látható, valamint ezek feldolgozása az összérték(2.), injektálás helye(6.), ellenoldal (10.), vese (18.), kloáka(14.) vonatkozásában százalékban kifejezve. Az 1., 5., 9. valamint 13. táblázatok a mellizomba történő applikáció során kapott adatokat foglalja magába. Itt is megtalálható százalékos ábrázolásban az értékek összesítése, valamint a szervenkénti bontás (4., 8., 12., 16., 20.)

Az kísérletek során rögzítettük az injektálás helyén, az ellenoldalon, a kloákában valamint a vesékben mért aktivitás értékeket. Kiszámítottuk ezek átlagát, a szórást (SD) valamint csillaggal jelöltük azok az értékeket, amelyek esetében a két beadási mód között szignifikáns

különbségek tapasztalhatóak. A ROI (region of interest) a szcintigráfias képek azon kijelölt területeit jelentik, amelyek számunkra fontosak voltak (injektálás helye, ellenoldal, szív, máj, vesék). A digitális felvételeken ezeket egy program segítségével kijelöljük és a program megmondja, hogy mekkora radioaktivitás tartozik ehhez a területhez.

A táblázatokból összehasonlító diagrammok készültek, amik segítségével könnyebben értelmezhetőek a kapott adatok.

A diagrammon a beadott gyógyszer összaktivitását ábrázoltuk az idő függvényében, comb- illetve mellizomba történt applikáció esetén.

Az eredmények részben a 11. ábrán lévő diagrammon látható, hogy a mellizom esetén a kezdeti csökkenést egy látszólagos koncentrációnövekedés követi. Ezt az magyarázza, hogy a mellizom mélyebb rétegein, a rossz penetrációs képességű gamma sugarak csak nehezen jutnak át, viszont amikor a megoszlás során perifériás területekre jut a szer, a kisebb rétegen jobban át tud jutni és így ezekben az időpontokban valamivel nagyobb összaktivitás volt mérhető. A diagrammon még az is észrevehető, hogy a combizomba történő gyógyszerbeadás esetén a kezdeti ürülés szignifikánsan gyorsabb, mint mellizom esetén.

Az eredmények részben a 12. ábrán látható diagrammon az injekció helyén lévő gyógyszer megoszlást ábrázoltuk az idő függvényében mell- illetve combizomba történt applikáció esetén. A diagrammon látató, hogy a radiofarmakon mennyiségének csökkenése a mellizom esetén sokkal hamarabb illetve nagyobb ütemben indul meg. Erre a mellizom nagyobb tömege, kedvezőbb vérellátása, jobb szöveti perfúziója szolgál magyarázatul.

Az eredmények rész 13. ábráján látható diagrammon a 2 gyógyszerbeadási mód esetén az ellenoldalon lévő hatóanyag mennyiség változásait hasonlítottuk össze egymással.

Ezen a diagrammon azt látjuk, hogy a mellizom esetén sokkal intenzívebben és hamarabb nő a gyógyszer mennyiség az ellenoldalon, valamint mindig magasabb marad, mint a combizom esetében. Ez is azt támasztja alá, hogy a mellizom esetén a hatóanyag gyorsabban oszlik meg a szervezetben.

Az eredmények alfejezet 14. ábráján található diagrammon a gyógyszerkoncentráció változását a vese tekintetében néztük comb illetve mellizomba történő adagolás esetén. A vesékben a mellizomba történő adás esetén mutatható ki nagyobb gyógyszerkoncentráció, ami ellentmondani látszik annak az állításunknak, miszerint a combizomba való beadás esetén

gyorsabban, főleg az azonos oldali vesén keresztül ürül ki a szer. Azonban a kísérletünkben mind a két vesét egyszerre vizsgáltuk, ezért a hatóanyag a mellizomból sokkal jobban metabolizálódik, így a két vesén együtt nagyobb mértékben is ürül.

Végül az 15. ábrán (eredmények részben) látható grafikon a kloákában mutatja a radiofarmakon koncentrációjának a változását. Erről a diagrammról leolvasható, hogy mindkét esetben folyamatosan nő a hatóanyag koncentráció az állatok kloákájában és nem látható szignifikáns különbség a két beadási mód esetében.

#### **4.3. Végső következtetések**

- Az eddigi vizsgálataink rámutattak arra, hogy valóban lényeges különbség lehet a gyógyszer szervezetben való megoszlásában, az injekciós applikáció helyétől függően.
- A mért DPTA-aktivitási adatok és az ezekről készült képek alapján a veséken át bomlatlanul ürülő gyógyszerek esetében madarakban előnyben kell részesíteni a mellizomba történő beadást.
- A combizomba történő injektálás fokozhatja a nephrotoxikus vegyületek azonos oldali vesét károsító hatását, mert a beadás helyéről a gyógyszer gyorsan nagy koncentrációban jut el a szervhez.
- Fenti állítások pontosításához azonban további vizsgálatokra és adatelemzésre is szükség lenne új ROI (region of interest ) területek kijelölésével.
- Vizsgálni kéne a radiofarmakon további szervekben való megoszlását a különböző beadási módok esetében is.
- A pontosabb értékeléshez a testet a főbb anatómiai tengelyek mentén négy területre osztva, meg kéne vizsgálni külön-külön is a gyógyszer megoszlását
- Fontos lenne az emlősökkel végzett azonos vizsgálatokból nyert adatokkal való összevetés is. Ez azért érdemelne külön figyelmet, mert az emlősökben a vesék nem rendelkeznek portális keringéssel.

## 5. Összefoglaló

Egyes irodalmi adatok szerint a madarak, hüllők valamint alacsonyabb rendű emlősök esetében a combizomba adott gyógyszer a vese speciális portális keringése miatt a beadás után közvetlenül a vesébe kerülhet, majd onnan kiválasztódhat anélkül, hogy a szervezet egyéb szerveibe, szöveteibe eljutna és ott a hatását kifejtené. Házi tyúkon végzett kísérletünkben a mell valamint combizomba applikált Technetium-99m-el jelölt **Diethylene triamine pentaacetate** (DTPA) szervezetben való megoszlását követtük nyomon szcintigráfias módszerrel azzal a céllal, hogy a fenti állítást alá tudjuk támasztani, vagy épp meg tudjuk cáfolni. Ennek a madarak állatorvosi terápiájának hatékonyabb és célszerűbb kialakításában van nagy szerepe. Ez a szer minden olyan, a madarak terápiája során alkalmazott gyógyszernek az ideális modellvegyülete, amelyek kis molekulatömegűek, alig metabolizálódnak, valamint a vesén keresztül csaknem változatlan formában gyorsan kiürülnek a szervezetből (pl, penicillinek, szulfonaminok, fluorokinolonok). Kísérleteink során 5-5 állatnak adtunk a mell- illetve a combizomba DTPA-t intramuszkulárisan, majd folyamatos anesztézia mellett felvételek készültek Nucline X-Ring digitális gamma-kamerával a 0. 2. 4. 6. 8. 10.15. 20. 25. 30. 40. 60. 120. 180.percben valamint a 4.,és a 21.órában. A 21. órában történő felvételhez az állatok újból altatásra kerültek. Az eredmények kiértékelése után a kétféle applikáció során szignifikáns különbségeket tapasztaltunk a gyógyszer megoszlásában. Ezek szerint mellizomba történő beadás során a hatóanyag hamarabb és nagyobb koncentrációban jelent meg a szövetekben. Combizomba adott gyógyszer esetén viszont a DTPA gyorsan és főleg az azonos oldali vesén keresztül ürült ki a szervezetből. Ezeknek a megfigyeléseknek komoly jelentősége lehet a madarak állatorvosi terápiája során. A mellizomba történő intramusculáris applikáció előnybe részesítését a combhoz képest több szempont is indokoltá teszi, ugyanis a mellizomból hamarabb és nagyobb koncentrációban jut el a szer a szövetekhez, tehát fokozódhat a hatékonysága. Másrészt az erősen vesekárosító gyógyszerek esetében, ha a gyógyszert a combizomba adjuk, esetlegesen nagyobb a veszélye a közvetlen nephrotoxicus hatásnak, mivel a szer főként az adott oldali vesén keresztül ürül, így nagyobb megterhelésnek teszi ki azt.

## 6. Summary

Published scientific data shows that drugs injected into the caudal body (for example into the leg muscle) of birds will be carried by the renal portal system, which is also present in reptiles and other lower vertebrates, primarily to the kidneys where they may be rapidly excreted before they can reach other organs and tissues of the body and affect them. In our experiment we used diethylene triamine pentaacetate (DTPA) combined with Technetium-99m on chickens by injecting into the breast muscles and into the leg muscles, in order to confirm or refute our hypothesis. This is important because it represents those medicines with the same qualities (small size, nearly no metabolism, and fast elimination through the kidney) which are used often in bird treatments (penicillins, sulphonamides, and fluoroquinolones).

In the experiment we used 5-5 chickens. We applied DTPA into the leg or the breast in an intramuscular way. The birds were continuously under anaesthesia while we took shots by a Nucline X-Ring digital gamma-camera according to the following minute intervals: 0, 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 60, 120 and 180th minute and the 4th and 21st hour. In the 21st hour the chickens again became soporific. When we reviewed the results we found significant differences between the medicine's distribution in the two types of application. When we gave the medicine into the breast it was more effective because the agent appeared in a shorter time and with a bigger amount in tissues than the other way of application. But the medicine that was injected into the thigh was distributed faster and was mostly on the same side as the kidney.

These kinds of observations can be important and necessary in veterinarian therapy for birds. We declare that when we inject the agent into the breast muscle, it is more effective (it takes a shorter time of appearance in tissues and in greater amounts) and we can avoid the overloading of the kidney. The other type of application of the potentially nephrotoxic drugs can be a hazard because it affects more the kidney on the same side of the application when injected into the leg muscle (i.e. a left leg muscle injection would affect the left kidney).

## **7. Köszönetnyilvánítás**

Köszönöm a Gyógyszertani és Méregtani Tanszék vezetőjének, dr. Gálfi Péternek, a szakdolgozatom témájának jóváhagyását, valamint hogy a későbbiekben is mindvégig szakmailag felügyelte és építő jelleggel bírálta annak megírását. Külön köszönet illeti meg témavezetőmet, dr. Csikó Györgyöt, aki folyamatos irányítással, támogatással segítette dolgozatom elkészítését. Biztató szavai és építő jellegű kritikái sokat segítettek a szakdolgozat elkészülésében. Köszönöm továbbá a tanszék valamennyi munkatársának a segítségét dolgozatom megírásához. Kedvességükért, mellyel fogadtak, igen hálás vagyok.

Végül, de nem utolsó sorban, köszönöm dr. Balogh Lajosnak, és az OSSKI dolgozóinak segítő munkájukat. Nélkülük a szakdolgozatom nem készülhetett volna el.

## 8. Irodalomjegyzék

1. Akester, A. R.: Radiographic studies of the renal portal system in the domestic fowl. In: *Journal of Anatomy*, 1964. 98. vol. 365-376. p.
2. Akester, A. R.: Renal portal shunts in the kidney of domestic fowl. In: *Journal of Anatomy*, 1963. 101. vol. 569-594. p.
3. *Biology, husbandry and medicine of the green iguana*. Ed. Jacobson, E. R. Malabar: Krieger Publishing Co., 2003. 188 p.
4. Beck, K., Loomis, M. et al.: Preliminary comparison of plasma concentration of gentamicin injected into the cranial and caudal limb musculature of the eastern box turtle (*Terrapene carolina carolina*). = *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 1995. 26 vol. 2. no. 265-268. p.
5. Blackburn, R., Prashad, D.: The avian renal portal system: a model for studying nephrotoxicity of xenobiotics. In: *Toxicology Letters*, 1990. 53. vol. 219-221. p.
6. Bratton A. C., Marshall, E. K.: A new coupling component for sulfanilamid determination. In: *Journal of Biological Chemistry*, 1939. 128. vol. 537. p.
7. *BSAVA Manual of Exotic Pets 4th ed.* Ed. Meredith, A., Redrobe, S. Gloucestershire: British Small Animal Veterinary Association, 2002. 304 p.
8. *BSAVA - Manual of Reptiles*. Ed. Lawton, M. P. C., Cooper, J. E. Gloucestershire: British Small Animal Veterinary Association, 1992. 228 p.
9. Fehér Gy.: *A háziállatok funkcionális anatómiája III*. Bp.: Mezőgazda Kiadó, 2000. 886 p.
10. Gálfi Péter: *Állatorvosi gyógyszerstan 1*. Bp.2010 33.-59.p
11. Holz, P. et al.: The anatomy and perfusion of the renal portal system in the red-eared slider (*Trachemys scripta elegans*). = *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 1997. 28. vol. 4. no. 378-385. p.
12. Holz, P. et al.: The effect of the renal portal system on pharmacokinetic parameters in the red-eared slider (*Trachemys scripta elegans*). = *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 1997. 28. vol. 4. no. 386-393. p.
13. Kovács J.: *Állatorvosi gyógyszerstan*. Bp.: Mezőgazdasági Kiadó, 1970. 559 p.
14. Mader, D. R.: *Reptile Medicine and Surgery*. 2nd ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2006. 1242 p.
15. McLelland, J.: *A colour atlas of avian anatomy*. Aylesbury: Wolfe Publ. Ltd, 1990. 127 p.
16. Nucline<sup>®</sup> X-Ring/R, X-Ring/C spectés egészség digitális gammakamera. Felhasználói kézikönyv 1.0 verzió



17. O'malley, B.: Clinical anatomy and physiology of exotic species: Structure and function of mammals, birds, reptiles and amphibians. London: Elsevier Saunders, 2005. 269 p.
18. Összehasonlító anatómiai praktikum II. Szerk.: Zboray G. Bp.: Nemzeti Tankönyvkiadó, 2001. 444 p.
19. Physiology and Biochemistry of the domestic fowl. vol. 1. Ed. Bell, D. J., Freeman, B. M. London: Academic Press, 1971. 601 p.
20. Pugh, D. M.: The fate of drugs in the body. In: Veterinary Applied Pharmacology & Therapeutics 5th ed. Ed. Brander, G.C.; Pugh, D.M.; Bywater, R.J.; Jenkins, W.L. London: Baillière Tindall Press, 1991. 28-57. p.
21. Reece, W. O.: Kidney Function in Birds. = Dukes' Physiology of domestic animals. 12th ed. London: Cornell University Press, 2004. 107-113. p.
22. Renon (acidum diethylentriamino pentaaceticum) termék jellemzőinek összefoglalása
23. Semjén G.: Állatorvosi gyógyszerteran I. Budapest: ÁOTE, 1998. 175 p.
24. Siller, W. G.: Structure of the kidney. In: Physiology and biochemistry of the domestic fowl. vol. 4. Ed. Freeman, B. M. London: Academic Press, 1983. 91-95. p.
25. Sturkie, P. D., Dirner, G., Gister, R.: Role of renal portal valve in the shunting of blood flow in renal and hepatic circulations of chickens. = Comparative Biochemistry and Physiology, 1978. 59. vol. 95-96. p.
26. The compendium collection: Practical avian medicine. Ed. Hoefler, H. L. Trenton: Veterinary Learning Systems Corporation, 1997. 240 p.
27. Veterinary pharmacology and therapeutics 8th ed. Ed. Adams, H. R. Ames: Iowa State University Press, 2001. 1201 p.

## 9. Mellékletek

*Mellékletek jegyzéke:*

- 1. számú táblázat, Az összes sugárzás mennyiség mellizomba történő applikálás esetén
- 2.számú táblázat, Az összes sugárzás mennyisége mellizomba történő applikálás esetén százalékban megadva. 100%=0.percben mért max sugárzások átlaga.
- 3.számú táblázat, A mért összes sugárzás mennyisége combizomba történő applikálás esetén (CPM)
- 4.számú táblázat, A mért összes sugárzás mennyisége combizomba történő applikálás esetén százalékban megadva. 100%=0.percben mért max sugárzások átlaga
- 5.számú táblázat, Az injekció helyén mért sugárzás mennyisége mellizomba történő applikálás esetén. (CPM)
- 6.számú táblázat, Az injekció helyén mért sugárzás mennyisége mellizomba történő applikálás esetén százalékban megadva. 100%=0.percben mért max sugárzások átlaga
- 7.számú táblázat, Az injekció helyén mért sugárzás mennyisége mellizomba történő applikálás esetén (CPM)
- 8.számú táblázat, Az injekció helyén mért sugárzás mennyisége mellizomba történő applikálás esetén százalékban megadva. 100%=0.percben mért max sugárzások átlaga
- 9.számú táblázat, Az ellenoldalon mért sugárzás mennyisége mellizomba történő applikálás esetén (CPM)
- 10.számú táblázat, Az ellenoldalon mért sugárzás mennyisége mellizomba történő applikálás esetén százalékban megadva. 100%=0.percben mért max sugárzások átlaga
- 11.számú táblázat, Az ellenoldalon mért sugárzás mennyisége combizomba történő applikálás esetén (CPM)
- 12.számú táblázat, Az ellenoldalon mért sugárzás mennyisége combizomba történő applikálás esetén százalékban megadva. 100%=0.percben mért max sugárzások átlaga
- 13.számú táblázat, A kloákában mért sugárzás mennyisége mellizomba történő applikálás esetén (CPM)
- 14. számú táblázat, A kloákában mért sugárzás mennyisége mellizomba történő applikálás esetén százalékban megadva. 100%=0.percben mért max sugárzások átlaga
- 15.számú táblázat, A kloákában mért sugárzás mennyisége combizomba történő applikálás esetén (CPM)
- 16.számú táblázat, A kloákában mért összes sugárzás mennyisége combizomba történő applikálás esetén százalékban megadva. 100%=0.percben mért max sugárzások átlaga
- 17.számú táblázat, A vesékben mért sugárzás mennyisége mellizomba történő applikálás esetén (CPM)
- 18.számú táblázat, A vesékben mért sugárzás mennyisége mellizomba történő applikálás esetén százalékban megadva. 100%=0.percben mért max sugárzások átlaga
- 19.számú táblázat, A vesékben mért sugárzás mennyisége combizomba történő applikálás esetén (CPM)
- 20.számú táblázat, A vesékben mért sugárzás mennyisége combizomba történő applikálás esetén százalékban megadva. 100%=0.percben mért max sugárzások átlaga

## 1. táblázat

**Az összes sugárzás mennyiség mellizomba történő applikálás esetén  
(A táblázatokban csillaggal jelöltük a szignifikáns különbségeket.)**

	0 min	2 min	4 min	6 min	8 min	10 min	15 min	20 min
1.állat	814141	830051	858740	881367	901933	938107	964422	984171
2.állat	897642	880786	853891	833737	814169	778324	753759	732191
3.állat	962777	944232	916776	895211	873646	839081	813383	793258
4.állat	756133	742008	715550	695296	675142	640017	615692	597168
5.állat	689903	676647	651282	630026	610464	576208	552952	535496
átlag	824119,2*	814744,8*	799247,8*	787127,4*	775070,8*	754347,4*	740041,6*	728456,8*
szórás	108820,1	106916,2	110947,4	118162,5	126906,4	146907,6	163079	176120,4

	25 min	30 min	40 min	60 min	120 min	180 min	240 min	1260 min
1.állat	993849	990093	985917	961575	877828	780943	701596	27146
2.állat	720937	725091	719966	694280	784822	883348	964804	29454
3.állat	784693	789818	784860	761295	849549	944694	1027948	33548
4.állat	588716	592258	588671	565126	647671	742656	821201	25356
5.állat	526740	530196	526273	503708	585273	678838	754494	19656
átlag	722987*	725491,2*	721137,4*	697196,8*	749028,6*	806095,8*	854008,6*	27032*
szórás	182838,5	180307,7	180062,3	179508,7	127538,3	107272,1	138509,6	5136,918

## 2. táblázat

**Az összes sugárzás mennyisége mellizomba történő applikálás esetén százalékban  
megadva. 100%=0.percben mért max sugárzások átlaga.**

	0 min	2 min	4 min	6 min	8 min	10 min	15 min	20 min
1.állat	98,78923	100,7198	104,2009	106,9465	109,4421	113,8315	117,0246	119,421
2.állat	108,9214	106,876	103,6126	101,167	98,79263	94,44313	91,46238	88,84528
3.állat	116,825	114,5747	111,2431	108,6264	106,0097	101,8155	98,69725	96,25525
4.állat	91,75044	90,03649	86,82603	84,36838	81,92286	77,66073	74,7091	72,46136
5.állat	83,71398	82,10548	79,02765	76,44841	74,07472	69,91804	67,09612	64,97798
átlag	100	98,86249	96,98206	95,51135	94,04839	91,53377	89,79788	88,39216
szórás	13,20441	12,97339	13,46254	14,33803	15,39903	17,82601	19,78828	21,37074

	25 min	30 min	40 min	60 min	120 min	180 min	240 min	1260 min
1.állat	120,5953	120,1395	119,6328	116,6791	106,5171	94,76093	85,13283	3,293941
2.állat	87,4797	87,98375	87,36188	84,24509	95,23161	107,1869	117,0709	3,573998
3.állat	95,21596	95,83784	95,23622	92,37681	103,0857	114,6307	124,7329	4,07077
4.állat	71,43578	71,86557	71,43032	68,57333	78,58948	90,11512	99,6459	3,076739
5.állat	63,91551	64,33487	63,85884	61,12077	71,018	82,37134	91,55156	2,385092
átlag	87,72845	88,03231	87,50402	84,59902	90,88838	97,81301*	103,6268*	3,280108*
szórás	22,18593	21,87884	21,84905	21,78189	15,47571	13,01657	16,80699	0,623322

## 3. táblázat

A mért összes sugárzás mennyisége combizomba történő applikálás esetén (CPM)

	0min	2min	4 min	6 min	8 min	10 min	15 min	20 min
1.állat	1067850	1079065	1082406	1084198	1082175	1077696	994717	1056781
2.állat	1195560	1207124	1211636	1214087	1212452	1206296	1243684	1170388
3.állat	906713	920498	923172	924284	921030	916292	902727	893271
4.állat	1251889	1264276	1267688	1270899	1269783	1262340	1190642	1231027
5.állat	1001057	1015313	1022169	1024045	1021820	1014279	1067168	969055
Átlag	1084614*	1097255*	1101414*	1103503*	1101452*	1095381*	1079788*	1064104*
Szórás	140713,8	139871	139827,8	140584,4	141351,8	140659,7	139550,6	139132,5

	25 min	30 min	40min	60 min	120 min	180 min	240min	1260 min
1.állat	1047782	1027065	1014702	967181	853242	744100	651623	8797
2.állat	1161819	1135674	1119976	1055455	919800	828544	746980	11065
3.állat	880506	856850	845616	797718	643275	531230	445552	8121
4.állat	1219571	1191915	1172348	1090003	934658	818980	707416	9456
5.állat	960600	940744	926219	874693	755131	633567	539011	7932
Átlag	1054056*	1030450*	1015772*	957010*	821221,2*	711284,2*	618116,4*	9074,2*
Szórás	139553,8	137239,4	134488,4	122098,4	122110,4	127362,3	124236,7	1264,823

## 4. táblázat

A mért összes sugárzás mennyisége combizomba történő applikálás esetén  
százalékban megadva. 100%=0.percben mért max sugárzások átlaga

	0min	2 min	4 min	6 min	8 min	10 min	15 min	20 min
1.állat	98,4544	99,48841	99,79644	99,96166	99,77515	99,36219	91,71163	97,43385
2.állat	110,2291	111,2953	111,7113	111,9373	111,7865	111,2189	114,6661	107,9083
3.állat	83,59777	84,86873	85,11527	85,2178	84,91778	84,48095	83,23027	82,35844
4.állat	115,4226	116,5646	116,8792	117,1753	117,0724	116,3861	109,7757	113,4991
5.állat	92,29617	93,61056	94,24267	94,41563	94,21049	93,51522	98,39152	89,34563
Átlag	100	101,1655	101,549	101,7415	101,5525	100,9927	99,55503	98,10906
Szórás	12,97363	12,89593	12,89194	12,96171	13,03245	12,96864	12,86638	12,82784

	25 min	30 min	40 min	60 min	120 min	180 min	240 min	1260 min
1.állat	96,60416	94,69407	93,55422	89,17285	78,66782	68,60506	60,0788	0,811072
2.állat	107,1182	104,7077	103,2603	97,3116	84,80438	76,39069	68,8706	1,020179
3.állat	81,18152	79,00047	77,96471	73,54858	59,30913	48,97872	41,07932	0,748746
4.állat	112,4429	109,893	108,089	100,4969	86,17427	75,5089	65,22285	0,871831
5.állat	88,56609	86,73539	85,3962	80,64557	69,62211	58,41406	49,69612	0,73132
Átlag	97,18257	95,00613	93,65289	88,23509	75,71554	65,57949*	56,98954*	0,83663*
Szórás	12,86668	12,6533	12,39965	11,25731	11,25842	11,74264	11,45447	0,116615

## 5. táblázat

Az injekció helyén mért sugárzás mennyisége mellizomba történő applikálás esetén.  
(CPM)

	0 min	2 min	4 min	6 min	8 min	10 min	15 min	20 min
1. állat	610019	560264	496961	450056	410953	347448	287623	241612
2. állat	695583	609064	511481	412783	351395	260739	215424	164377
3. állat	788023	713037	591229	487980	422984	346121	259128	208191
4. állat	560968	483429	397059	351479	298694	226726	188930	133912
5. állat	498930	428420	346801	310950	258374	190970	163500	119107
átlag	630704,6*	558842,8*	468706,2*	402649,6*	348480*	274400,8*	222921*	173439,8*
szórás	113593,5	110676,8	96997,49	71865,46	70816,59	70533,52	50595,81	51116,85

	25 min	30 min	40 min	60 min	120 min	180 min	240 min
1. állat	207415	172586	133252	106852	88596	100153	87526
2. állat	141232	120655	90356	72969	71419	92575	101787
3. állat	173880	151361	122085	104686	105429	107204	112149
4. állat	114305	97227	74499	59198	67623	83436	100934
5. állat	96612	86509	77128	61692	66961	85014	94531
átlag	146688,8*	125667,6*	99464*	81079,4*	80005,6*	93676,4*	99385,4*
szórás	44758,26	36155,49	26732,2	23140,57	16713,5	10075,44	9155,407

## 6. táblázat

Az injekció helyén mért sugárzás mennyisége mellizomba történő applikálás esetén  
százalékban megadva. 100%=0.percben mért max sugárzások átlaga

	0.min	2 min	4 min	6 min	8 min	10 min	15 min	20 min
1. Állat	74,02072	67,98337	60,30208	54,61055	49,86572	42,15992	34,90066	29,3176
2. állat	84,4032	73,90484	62,06396	50,08778	42,63886	31,63851	26,13991	19,94578
3. állat	95,62003	86,5211	71,74071	59,21231	51,32558	41,9989	31,44302	25,26224
4. állat	68,06879	58,66008	48,1798	42,64905	36,24403	27,51131	22,92508	16,24911
5. állat	60,541	51,9852	42,08141	37,73119	31,35153	23,17262	19,83936	14,45264
átlag	76,53075	67,81092	56,87359*	48,85817*	42,28515*	33,29625*	27,04961*	21,04547*
szórás	13,78362	13,4297	11,76984	8,720275	8,593003	8,558655	6,13938	6,202604

	25 min	30 min	40 min	60 min	120 min	180 min	240 min
1. állat	25,16808	20,94187	16,16902	12,9656	10,75039	12,15273	10,62055
2. állat	17,13733	14,64048	10,96395	8,85418	8,666101	11,23321	12,351
3. állat	21,09889	18,3664	14,814	12,70277	12,79293	13,00831	13,60835
4. állat	13,86996	11,79769	9,039833	7,183184	8,205488	10,12426	12,2475
5. állat	11,72306	10,49715	9,35884	7,48581	8,12516	10,31574	11,47055
átlag	17,79946*	15,24872*	12,06913*	9,83831*	9,708013	11,36685*	12,05959*
szórás	5,431041	4,387167	3,24373	2,807915	2,028044	1,222571	1,110932

## 7. táblázat

Az injekció helyén mért sugárzás mennyisége mellizomba történő applikálás esetén (CPM)

	0 min	2 min	4 min	6 min	8 min	10 min	15 min
1.állat	928268	923411	897807	872994	850191	803931	748585
2.állat	1052093	1057441	1039584	1025904	988148	908341	853202
3.állat	780680	778741	755155	734806	713798	671642	628830
4.állat	1092080	1070304	1045674	1025344	984082	926151	871977
5.állat	865914	854894	835112	824356	781692	731295	688931
átlag	943807*	936958,2*	914666,4*	896680,8*	863582,2*	808272*	758305*
szórás	129063,9	126735,9	127303,2	127718,7	121816,9	110137,8	104400,4

	20 min	25 min	30 min	40 min	60 min	120 min	180 min	240 min
1.állat	690190	629467	543911	489099	351682	140842	77287	43360
2.állat	775418	715826	613264	551028	419016	157286	98845	53036
3.állat	582887	542502	476126	424499	316694	110000	60029	36090
4.állat	792114	714822	614641	557475	389785	131787	67975	38200
5.állat	621410	581284	479779	442918	307630	117121	51908	27490
átlag	692403,8*	636780,2*	545544,2*	493003,8*	356961,4*	131407,2*	71208,8*	39635,2*
szórás	92022,32	78039,17	68020,13	60704,38	47463,37	18849,64	18087,77	9428,543

## 8. táblázat

Az injekció helyén mért sugárzás mennyisége mellizomba történő applikálás esetén százalékban megadva. 100%=0.percben mért max sugárzások átlaga

	0 min	2 min	4 min	6 min	8 min	10 min	15 min	20 min
1.állat	85,58512	85,13731	82,77665	80,48893	78,38652	74,12141	69,01858	63,63463
2.állat	97,00162	97,4947	95,84831	94,58703	91,10598	83,74787	78,66413	71,49254
3.állat	71,97769	71,79892	69,62432	67,74817	65,81126	61,92453	57,97732	53,74143
4.állat	100,6884	98,68065	96,4098	94,5354	90,7311	85,38993	80,39516	73,03189
5.állat	79,83616	78,82013	76,99625	76,00456	72,071	67,42446	63,51855	57,2932
átlag	87,01779	86,38634	84,33107*	82,67282*	79,62117*	74,52164*	69,91475*	63,83874*
szórás	11,89952	11,68489	11,73719	11,7755	11,23137	10,15456	9,625582	8,48434

	25 min	30 min	40 min	60 min	120 min	180 min	240 min
1.állat	58,03605	50,1479	45,0943	32,42463	12,98545	7,125762	3,997736
2.állat	65,99824	56,54215	50,80407	38,63274	14,50157	9,113382	4,889851
3.állat	50,01799	43,89821	39,13826	29,19878	10,14186	5,534597	3,327452
4.állat	65,90567	56,66911	51,39848	35,93768	12,15059	6,267208	3,521991
5.állat	53,59364	44,23501	40,83647	28,36309	10,79841	4,785851	2,534543
átlag	58,71032*	50,29847*	45,45432*	32,91138*	12,11558	6,56536*	3,654315*
szórás	7,195112	6,271369	5,596866	4,376061	1,737913	1,66767	0,8693

## 9. táblázat

Az ellenoldalon mért sugárzás mennyisége mellizomba történő applikálás esetén  
(CPM)

	0 min	2 min	4 min	6 min	8 min	10 min	15 min	20 min
1.állat	32113	41772	41772	44738	47081	54554	57288	55422
2.állat	43984	46682	46964	47190	47222	49034	48241	46128
3.állat	29876	41546	40888	41806	41061	45310	45061	42439
4.állat	27221	34318	35391	36621	36930	37761	36942	33053
5.állat	28010	32902	32929	32930	33252	33939	33730	30274
átlag	32240,8*	39444*	39588,8*	40657*	41109,2*	44119,6*	44252,4*	41463,2*
szórás	6830,253	5729,317	5541,262	5844,884	6169,124	8344,482	9362,859	10167,23

	25 min	30 min	40 min	60 min	120 min	180 min	240 min
1.állat	54119	47892	41296	31608	23496	15360	13520
2.állat	44387	40293	35750	24614	23201	24346	18312
3.állat	40142	38351	33957	25317	24600	20553	18483
4.állat	31270	28758	26094	19398	18258	17212	18722
5.állat	28987	26323	24652	18351	15696	15054	13792
átlag	39781*	36323,4*	32349,8	23857,6	21050,2	18505*	16565,8*
szórás	10196,46	8816,812	6938,482	5314,635	3862,408	3930,135	2661,998

## 10. táblázat

Az ellenoldalon mért sugárzás mennyisége mellizomba történő applikálás esetén  
százalékban megadva. 100%=0.percben mért max sugárzások átlaga

	0 min	2 min	4 min	6 min	8 min	10 min	15 min	20 min
1.állat	3,896645	5,068684	5,068684	5,428584	5,712887	6,619673	6,951422	6,724998
2.állat	5,337092	5,664472	5,69869	5,726113	5,729996	5,949867	5,853644	5,597249
3.állat	3,625204	5,041261	4,961418	5,07281	4,98241	5,497991	5,467777	5,149619
4.állat	3,303042	4,164203	4,294403	4,443653	4,481148	4,581983	4,482604	4,010706
5.állat	3,39878	3,992384	3,99566	3,995781	4,034853	4,118215	4,092855	3,673498
átlag	3,912153*	4,786201*	4,803771*	4,933388*	4,988259*	5,353546*	5,36966*	5,031214*
szórás	0,828794	0,695205	0,672386	0,709228	0,748572	1,012533	1,136105	1,233709

	25 min	30 min	40 min	60 min	120 min	180 min	240 min
1.állat	6,56689	5,811295	5,010926	3,835368	2,851044	1,863808	1,640539
2.állat	5,385993	4,88922	4,337965	2,986704	2,815248	2,954184	2,222009
3.állat	4,870897	4,653574	4,120399	3,072007	2,985005	2,493935	2,242758
4.állat	3,794354	3,489544	3,16629	2,353786	2,215456	2,088533	2,271759
5.állat	3,517331	3,194077	2,991315	2,226741	1,904579	1,826678	1,673544
átlag	4,827093*	4,407542*	3,925379*	2,894921	2,554266*	2,245428*	2,010122*
szórás	1,237256	1,069847	0,841927	0,644887	0,468671	0,476889	0,323011

**11.táblázat**

**Az ellenoldalon mért sugárzás mennyisége combizomba történő applikálás esetén (CPM)**

	0 min	2 min	4 min	6 min	8 min	10 min	15 min	20 min
1.állat	2705	3929	6051	7850	9372	12269	15145	17885
2.állat	3587	4828	7270	8499	9700	13269	15307	18569
3.állat	3627	3682	5507	8840	11556	13365	14943	17460
4.állat	3756	6321	8874	10167	10158	11361	14110	17930
5.állat	4104	4061	5111	6144	7153	10244	12092	14987
átlag	3555,8*	4564,2*	6562,6*	8300*	9587,8*	12101,6*	14319,4*	17366,2*
szórás	517,3265	1071,32	1526,938	1472,05	1595,803	1321,57	1327,686	1387,727

	25 min	30 min	40 min	60 min	120 min	180 min	240 min
1.állat	20735	23863	25191	26752	17891	12044	8374
2.állat	24277	27207	28969	31664	21124	15714	9079
3.állat	19279	22241	22972	24989	16823	13629	6931
4.állat	23403	26813	27979	28667	20783	14903	7891
5.állat	19112	20655	25439	27903	15983	11509	6013
átlag	21361,2*	24155,8*	26110	27995	18520,8	13559,8*	7657,6*
szórás	2369,463	2845,098	2387,933	2475,01	2324,532	1799,513	1206,31

**12.táblázat**

**Az ellenoldalon mért sugárzás mennyisége combizomba történő applikálás esetén százalékban megadva. 100%=0.percben mért max sugárzások átlaga**

	0 min	2 min	4 min	6 min	8 min	10 min	15 min	20 min
1.állat	0,249398	0,362249	0,557894	0,72376	0,864086	1,131186	1,39635	1,648974
2.állat	0,330717	0,445135	0,670285	0,783597	0,894328	1,223385	1,411286	1,712038
3.állat	0,334405	0,339476	0,507738	0,815037	1,065448	1,232236	1,377725	1,60979
4.állat	0,346298	0,582788	0,818171	0,937384	0,936555	1,04747	1,300924	1,653123
5.állat	0,378384	0,374419	0,471228	0,566469	0,659497	0,944484	1,114867	1,381782
átlag	0,32784*	0,420813*	0,605063*	0,765249*	0,883983*	1,115752*	1,32023*	1,601141*
szórás	0,047697	0,098774	0,140782	0,135721	0,147131	0,121847	0,122411	0,127947

	25 min	30 min	40 min	60 min	120 min	180 min	240 min
1.állat	1,91174	2,200138	2,322578	2,4665	1,649527	1,110441	0,772072
2.állat	2,238308	2,50845	2,670905	2,91938	1,947606	1,448811	0,837072
3.állat	1,777499	2,050592	2,117989	2,303954	1,551059	1,256576	0,639029
4.állat	2,157727	2,472124	2,579628	2,643061	1,916166	1,374037	0,72754
5.állat	1,762102	1,904364	2,345443	2,572621	1,473612	1,061115	0,554391
átlag	1,969475*	2,227134*	2,407308*	2,581103	1,707594*	1,250196*	0,706021*
szórás	0,218461	0,262314	0,220164	0,228193	0,214319	0,165913	0,11122



**13.táblázat****A kloákában mért sugárzás mennyisége mellizomba történő applikálás esetén (CPM)**

	0 min	2 min	4 min	6 min	8 min	10 min	15 min	20 min
1.állat	3981	9839	20122	30509	40879	62565	84627	112744
2.állat	4075	9915	20980	28836	38266	54405	67510	86080
3.állat	3325	11166	22513	34429	35557	59742	74928	96434
4.állat	3285	7556	15353	23533	26378	41678	52464	65185
5.állat	3824	9485	15726	22923	28635	39827	49501	66892
átlag	3698	9592,2*	18938,8*	28046*	33943*	51643,4*	65806*	85467*
szórás	370,0649	1303,798	3221,855	4848,852	6221,043	10385,47	14867,81	20131,29

	25 min	30 min	40 min	60 min	120 min	180 min	240 min
1.állat	140635	172687	217602	274060	344971	312659	298652
2.állat	104194	134956	167843	199651	326216	398616	445367
3.állat	121255	151339	193321	228203	388724	440346	486449
4.állat	77977	90119	126347	149745	247900	290833	358308
5.állat	75453	96610	122865	153619	241575	218323	330712
átlag	103902,8*	129142,2*	165595,6	201055,6	309877,2	332155,4	383897,6
szórás	27982,03	35368,78	41366,57	52324,96	63682,24	88271,86	79129,05

**14.táblázat****A kloákában mért sugárzás mennyisége mellizomba történő applikálás esetén  
százalékban megadva. 100%=0.percben mért max sugárzások átlaga**

	0 min	2 min	4 min	6 min	8 min	10 min	15 min	20 min
1.állat	0,483061	1,193881	2,441637	3,702013	4,960326	7,591742	10,26878	13,68055
2.állat	0,494467	1,203103	2,545748	3,499008	4,64326	6,601594	8,191776	10,44509
3.állat	0,403461	1,354901	2,731765	4,177672	4,314546	7,249194	9,091889	11,70146
4.állat	0,398607	0,916858	1,862959	2,855534	3,200751	5,057278	6,366069	7,909657
5.állat	0,464011	1,150926	1,908219	2,781515	3,474619	4,832675	6,006534	8,116787
átlag	0,448721	1,163934*	2,298066*	3,403148*	4,1187*	6,266496*	7,98501*	10,37071*
szórás	0,044904	0,158205	0,390945	0,588368	0,754872	1,26019	1,804084	2,442765

	25 min	30 min	40 min	60 min	120 min	180 min	240 min
1.állat	17,06489	20,95413	26,40419	33,2549	41,85936	37,93857	36,23893
2.állat	12,64307	16,37579	20,36635	24,22599	39,58359	48,36873	54,04158
3.állat	14,71328	18,36373	23,45789	27,69053	47,16842	53,43232	59,02653
4.állat	9,461859	10,93519	15,33116	18,17031	30,0806	35,29016	43,47769
5.állat	9,155593	11,72282	14,90864	18,64039	29,31311	26,49168	40,12915
átlag	12,60774*	15,67033*	20,09365*	24,39642*	37,60102*	40,30429	46,58278
szórás	3,395386	4,291707	5,019488	6,349198	7,72731	10,71105	9,601651

**15. Táblázat****A kloákában mért sugárzás mennyisége combizomba történő applikálás esetén (CPM)**

	0 min	2 min	4 min	6 min	8 min	10 min	15 min	20 min
1. állat	3012	3360	4844	6918	8541	15936	24254	34775
2. állat	5978	6036	7270	7285	8487	21861	32964	42731
3. állat	3627	5102	6462	7394	9210	16605	23158	34432
4. állat	5634	7586	8874	10167	11428	24139	30702	43714
5. állat	3003	4061	4089	5120	6131	14324	25550	30535
átlag	4250,8	5229*	6307,8*	7376,8*	8759,4*	18573*	27325,6*	37237,4*
szórás	1447,171	1664,348	1910,548	1809,529	1894,39	4203,335	4276,33	5722,365

	25 min	30 min	40 min	60 min	120 min	180 min	240 min
1. állat	46095	71242	97622	157037	293108	397594	431762
2. állat	55251	83195	113118	192093	350964	485441	533438
3. állat	43731	67311	103588	153162	239719	319937	313006
4. állat	45802	76588	107856	192931	329528	455268	483961
5. állat	30412	35951	85212	151497	234964	346301	348423
átlag	44258,2*	66857,4*	101479,2	169344	289656,6	400908,2	422118
szórás	8924,601	18277,29	10724,65	21246,75	52070,34	70089,31	91714,35

**16. Táblázat****A kloákában mért összes sugárzás mennyisége combizomba történő applikálás esetén százalékban megadva. 100%=0.percben mért max sugárzások átlaga**

	0 min	2 min	4 min	6 min	8 min	10 min	15 min	20 min
1. állat	0,277703	0,309788	0,446611	0,637831	0,787469	1,469279	2,236188	3,20621
2. állat	0,551164	0,556511	0,670285	0,671668	0,782491	2,015556	3,039238	3,939743
3. állat	0,334405	0,470398	0,595788	0,681717	0,84915	1,53096	2,135138	3,174586
4. állat	0,519448	0,699419	0,818171	0,937384	1,053647	2,225585	2,830685	4,030375
5. állat	0,276873	0,374419	0,377001	0,472057	0,56527	1,320654	2,355677	2,815288
átlag	0,391918	0,482107*	0,581571*	0,680131*	0,807605*	1,712407*	2,519385*	3,43324*
szórás	0,133427	0,153451	0,17615	0,166836	0,17466	0,387542	0,394272	0,527595

	25 min	30 min	40 min	60 min	120 min	180 min	240 min
1. állat	4,2499	6,568421	9,000623	14,47861	27,02418	36,65766	39,8079
2. állat	5,094071	7,670472	10,42933	17,71073	32,35843	44,75704	49,1823
3. állat	4,031942	6,205988	9,550681	14,12134	22,10178	29,49778	28,85875
4. állat	4,222886	7,061315	9,944185	17,78799	30,38206	41,97513	44,62058
5. állat	2,803947	3,314636	7,856437	13,96783	21,66338	31,92851	32,12415
átlag	4,080549*	6,164166*	9,356252*	15,6133*	26,70597*	36,96322	38,91874
szórás	0,822837	1,685143	0,988799	1,958924	4,800819	6,462145	8,455945

**17.táblázat****A vesékben mért sugárzás mennyisége mellizomba történő applikálás esetén (CPM)**

	0 min	2 min	4 min	6 min	8 min	10 min	15 min	20 min
1.állat	2774	18189	26602	32305	37630	45638	53699	58831
2.állat	3591	24662	29886	32984	36812	42761	46733	49881
3.állat	2888	19017	28473	35416	37754	43208	48152	53248
4.állat	3025	15593	24370	26812	29851	31456	33986	37450
5.állat	1380	15572	19803	23220	26459	28185	30147	33346
átlag	2731,6*	18606,6*	25826,8*	30147,4*	33701,2*	38249,6*	42543,4*	46551,2*
szórás	818,189	3718,241	3952,494	4989,325	5215,631	7857,736	10004,45	10769,6

	25 min	30 min	40 min	60 min	120 min	180 min	240 min
1.állat	63971	63793	63401	70531	130176	136517	124284
2.állat	51475	52932	53277	57625	119739	160880	178742
3.állat	57008	58683	59178	72551	148299	183763	201299
4.állat	37245	38082	38499	48335	99972	120646	136177
5.állat	33883	34691	35018	38560	71658	123855	139266
átlag	48716,4	49636,2	49874,6	57520,4	113968,8*	145132,2*	155953,6*
szórás	12851,91	12747,36	12562,01	14483,39	29413,63	26771,47	32588,61

**18.táblázat****A vesékben mért sugárzás mennyisége mellizomba történő applikálás esetén  
százalékban megadva. 100%=0.percben mért max sugárzások átlaga**

	0 min	2 min	4 min	6 min	8 min	10 min	15 min	20 min
1.állat	0,336602	2,207084	3,227931	3,919943	4,566087	5,537791	6,515926	7,138652
2.állat	0,435738	2,992528	3,626417	4,002334	4,46683	5,188691	5,67066	6,052644
3.állat	0,350435	2,307555	3,454961	4,297437	4,581133	5,242931	5,842844	6,461201
4.állat	0,367059	1,892081	2,957096	3,253413	3,62217	3,816924	4,123918	4,544246
5.állat	0,167452	1,889532	2,402929	2,817554	3,210579	3,420015	3,658087	4,046259
átlag	0,331457*	2,257756*	3,133867*	3,658136*	4,08936*	4,64127*	5,162287*	5,6486*
szórás	0,09928	0,451178	0,479602	0,605413	0,632873	0,953471	1,213957	1,306802

	25 min	30 min	40 min	60 min	120 min	180 min	240 min
1.állat	7,762348	7,740749	7,693183	8,558349	15,79577	16,5652	15,08083
2.állat	6,246062	6,422857	6,46472	6,992314	14,52933	19,52145	21,68885
3.állat	6,917446	7,120693	7,180757	8,803459	17,99485	22,29811	24,42596
4.állat	4,51937	4,620933	4,671533	5,86505	12,13077	14,63939	16,52394
5.állat	4,11142	4,209464	4,249143	4,678935	8,695101	15,02877	16,89877
átlag	5,911329*	6,022939*	6,051867*	6,979621*	13,82916*	17,61058*	18,92367*
szórás	1,559472	1,546786	1,524295	1,757438	3,569098	3,248495	3,954356

**19.táblázat****A vesékben mért sugárzás mennyisége combizomba történő applikálás esetén (CPM)**

	0 min	2 min	4 min	6 min	8 min	10 min	15 min	20 min
1.állat	6924	8226	10850	13012	14534	18056	22097	26940
2.állat	9564	10864	15751	18211	19399	22154	29715	32486
3.állat	6347	7364	12001	12016	13815	17561	20182	21947
4.állat	6259	8850	11409	13980	15237	20659	28551	33062
5.állat	6006	9138	10222	13313	17371	19642	22836	25947
átlag	7020*	8888,4*	12046,6*	14106,4*	16071,2*	19614,4*	24676,2*	28076,4*
szórás	1461,284	1297,048	2173,258	2401,077	2286,539	1883,254	4202,381	4682,309

	25 min	30 min	40 min	60 min	120 min	180 min	240 min
1.állat	33948	37701	38324	46104	68727	44144	20060
2.állat	43753	44536	45919	54884	90140	50541	26634
3.állat	31398	32745	35834	43049	56608	38709	13169
4.állat	39830	41974	42205	51448	85054	42669	21686
5.állat	30412	35951	36215	42860	66452	38648	17602
átlag	35868,2	38581,4	39699,4	47669	73396,2*	42942,2*	19830,2*
szórás	5729,439	4709,689	4299,289	5321,118	13857,54	4889,296	4978,076

**20.táblázat****A vesékben mért sugárzás mennyisége combizomba történő applikálás esetén  
százalékban megadva. 100%=0.percben mért max sugárzások átlaga**

	0 min	2 min	4 min	6 min	8 min	10 min	15 min	20 min
1.állat	0,638384	0,758427	1,000356	1,19969	1,340016	1,66474	2,037315	2,483833
2.állat	0,881789	1,001647	1,452222	1,679031	1,788563	2,04257	2,739685	2,995167
3.állat	0,585185	0,678951	1,106477	1,10786	1,273725	1,619102	1,860754	2,023485
4.állat	0,577072	0,815959	1,051895	1,288938	1,404832	1,904733	2,632366	3,048274
5.állat	0,553745	0,842512	0,942455	1,227442	1,601584	1,810967	2,10545	2,39228
átlag	0,647235*	0,819499*	1,110681*	1,300592*	1,481744*	1,808423*	2,275114*	2,588608*
szórás	0,134728	0,119586	0,200372	0,221376	0,210816	0,173634	0,387454	0,431703

	25 min	30 min	40 min	60 min	120 min	180 min	240 min
1.állat	3,129962	3,475984	3,533424	4,25073	6,336541	4,07002	1,849506
2.állat	4,03397	4,106162	4,233673	5,060234	8,310792	4,659815	2,455621
3.állat	2,894855	3,019047	3,303849	3,969063	5,219185	3,56892	1,214165
4.állat	3,672275	3,869949	3,891247	4,74344	7,84187	3,934027	1,999421
5.állat	2,803947	3,314636	3,338977	3,951637	6,126789	3,563296	1,622882
átlag	3,307002*	3,557156*	3,660234*	4,395021*	6,767035*	3,959216*	1,828319*
szórás	0,528247	0,434227	0,396389	0,4906	1,277648	0,450787	0,458972