



Urolitiasis hos marsvin (*Cavia porcellus*): Udbredelse, sammensætning og forebyggelse

Af Christina Vildershøj, Stud.med.vet.



Bachelorprojekt - 10 ECTS points, afleveret 11. juni 2021

Akademiske vejledere: Adjunkt Tina Møller Sørensen og

Seniordylæge Mette Lybek Rueløkke

Indholdsfortegnelse

Forord	3
Resumé	3
Summary.....	3
Keywords.....	3
Introduktion	4
Metode	4
Grovsortering af tekster:.....	4
Screening af tekster:	5
Vurdering af studierne kvalitet	5
Kriterier for angivelse af evidens	6
Resultater	6
Resultat af litteratursøgningen.....	6
Udbredelsen og sammensætningen af urolitter hos marsvin	7
Tabel 1	7
Forebyggelse af urolitiasis.....	9
Tabel 2	9
Diskussion	13
Udbredelse og sammensætning af urolitter hos marsvin.....	13
Diskussion af de enkelte studiers validitet.....	13
Er der samlet set evidens for udbredelsen og sammensætningen af urolitter hos marsvin?	14
Forebyggelse af urolitiasis.....	14
Diskussion af de enkelte studiers validitet.....	14
Sammenhængen mellem fodring, væskeindtag og koncentrationen af calcium i urinen	16
Konklusion	18
Udbredelsen og sammensætning af urolitter hos marsvin.....	18
Anbefalinger til forebyggelse af urolitiasis	18
Referencer	19

Forord

Dette litteraturstudie er udarbejdet som et bachelorprojekt i forbindelse med afslutningen af bachelorstudiet i veterinærmedicin på Københavns Universitet og er på 10 ECTS points. Emnet er urolithiasis hos marsvin og i litteraturstudiet gennemgås videnskabelige studier på området og den foreliggende evidens for udbredelsen af urolithiasis blandt marsvin, urolitternes sammensætning og mulighederne for forebyggelse af urolithiasis. Målgruppen er primært veterinære fagpersoner som dyrlægestuderende, dyrlæger og veterinærsygeplejersker. Artiklen er skrevet som en artikel til PLOS ONE og følger IMRaD formatet.

Der skal lyde en varm tak til Adjunkt Tina Møller Sørensen og Seniordyrlæge Mette Lybek Rueløkke for omhyggelig og engageret vejledning i forbindelse med udarbejdelsen af projektet.

Resumé

Formålet med dette litteraturstudie var at undersøge og bedømme evidensen for udbredelsen af urolithiasis blandt marsvin, sammensætningen af de urolitter, som marsvin danner, samt hvorvidt det er muligt at forebygge urolithiasis hos marsvin. Dette blev undersøgt ved en grundig elektronisk søgning i flere databaser for studier publiceret frem til 28. maj 2021. I alt blev 17 studier inkluderet, hvoraf 5 blev anvendt til at vurdere udbredelsen af urolithiasis og sammensætningen af urolitter, mens 12 blev anvendt til at undersøge evidensen af en række anbefalinger til forebyggelse af urolithiasis.

Der fandtes god evidens for at marsvins urolitter for størstedelens vedkommende består af calciumcarbonat (92,2%), men ikke tilstrækkelig evidens for udbredelsen af urolithiasis blandt marsvin. De eneste anbefalinger til forebyggelse af urolithiasis, der kunne støttes af moderat evidens, var at diuresen kan øges og urinvegtfylden sænkes ved at tilbyde frisk grønt og vand fra drikkeflaske. Litteraturstudiet viste at der er et stort behov for yderligere studier af udbredelsen af urolithiasis hos marsvin og i særlig grad af mulighederne for at forebygge urolithiasis.

Summary

The aim of this literature study was to investigate and assess the evidence related to the prevalence of urolithiasis among guinea pigs, the composition of the uroliths that guinea pigs form, and whether or not it is possible to prevent new cases of urolithiasis in guinea pigs. This was done by a thorough electronic search in several databases for publications of studies up until May 28, 2021. A total of 17 studies was included. 5 of these were used to assess the prevalence and composition of urolithiasis, whereas the other 12 were reviewed to assess the evidence of a number of recommendations for the prophylaxis of urolithiasis.

There was good evidence that the uroliths of guinea pigs for the most part consisted of calcium carbonate (92,2%), but not sufficient evidence for the prevalence of urolithiasis among guinea pigs. The only recommendations for the prophylaxis of urolithiasis, that could be supported by moderate evidenc, were that the diuresis can be increased and the urine specific gravity decreased by offering fresh greens and water from a nipple drinker. The literature study showed that there is a great need for additional studies of the prevalence of urolithiasis in guinea pigs and especially of the possibilities for the prophylaxis of urolithiasis.

Keywords

Urolithiasis; crystalluria; guinea pigs; *Cavia porcellus*; calcium; ascorbic acid; potassium citrate

Introduktion

Urolitiasis er et velkendt problem hos marsvin med kliniske tegn fra de nedre urinveje i form af hæmaturi, stranguri eller dysuri, ofte ledsaget af vokalisering ved uriner. Men urolitiasis kan også give mere uspecifikke kliniske tegn i form af nedstemthed og anorexi, og at marsvin sidder sammenkrummet med strittende pels, og kan af ejer ofte forveksles med problemer med defækation (H. L. Hoefler, 2006; Hoefler & Latney, 2009). Abdominale smerter hos marsvin bør altid give anledning til mistanke om urolitiasis (Fehr & Köstlinger, 2014). Ekstraktion af urolitter kan ske kirurgisk ved cystotomi, eller for hunmarsvins vedkommende ved cystoskopi eller, i tilfælde hvor urolitten sidder helt distalt i uretra, fjernes manuelt i sedation evt. med anvendelse af en Lone Star retractor til at holde uretra åben (Lewis & Lennox, 2021; Wenger & Hatt, 2015). Derimod har medicinsk terapi indtil videre ikke haft effekt (Pignon & Mayer, 2021).

Da der ofte kan ses recidiv (Pignon & Mayer, 2021), er viden om forebyggelse af urolitiasis væsentlig for at mindske gener og sygdom hos marsvin

Opslagsbøger og narrative reviews giver ikke entydig information om hvilke patientgrupper der rammes, hvilke urolittyper de får eller hvilke risikofaktorer der gør sig gældende for udviklingen af urolitiasis hos marsvin. Nævnte risikofaktorer er ældre hundyr, reduceret væskeindtag, lokale infektioner og mekaniske faktorer. Alle er dog enige om at ætiologi og patogenese for urolitiasis hos marsvin er uklar. Skal man forebygge dannelsen af urolitter, anbefales i disse bøger og artikler et foder med et lavere calcium- og oxalsyre-indhold, evt. tilskud af C-vitamin (der er divergerende holdninger til om C-vitamin kan forsure urinen og forebygge krystaldannelse, eller om det øger risikoen ved at blive omdannet til oxalat), og evt. tilskud af kaliumcitrat til at binde calcium og ændre pH af urinen (igen et kontroversielt emne) (Hoefler & Latney, 2009; Pignon & Mayer, 2021; Richardson, 2000).

Formålet med dette litteraturstudie er at undersøge evidensen af den viden, der er tilgængelig om urolitiasis hos marsvin, i forhold til udbredelsen og sammensætningen af urolitter hos marsvin, og om der er nogen evidens for at kunne forebygge dannelsen af urolitter ved ændringer i kost og væskeindtag eller anvendelse af kosttilskud.

Forskningsspørgsmål:

1. Hvad er udbredelsen af urolitiasis blandt marsvin?
2. Hvad er sammensætningen af urolitter hos marsvin?
3. Hvilke anbefalinger kan gives til forebyggelse af urolitiasis?

Metode

Søgning efter relevant materiale blev foretaget i følgende databaser: Web of Science, CAB Abstracts, REX (Det Kongelige Biblioteks system) og Ovid Medline. Der blev hverken indsnævret på sprog eller udgivelsesår. Eksempel på søgestreng for Web of Science: TOPIC: (urolith* OR "urin* calcul*" OR "cystic calcul*" OR concrements OR crystalluri* OR stranguri* OR dysuri* OR hematuri* OR "urinary tract disease" OR "urinary disease" OR cystitis) AND TOPIC: (guinea* OR "Cavia porcell*").

Lignende søgestreng blev anvendt i de øvrige databaser, men med tilpasninger.

Videre søgning skete som manuel søgning i referencelister i artikler og opslagsbøger.

En komplet liste over søgninger og antal fund, frasorteringer og inkluderede, ses i Bilag 1.

Grovsortering af tekster:

Kriterier for grovsortering af resultater af søgning fremgår af nedenstående liste. Fokus var på at ende med artikler og studier om naturligt forekommende urolitiasis hos marsvin, samt om forebyggelse.

Frasorteret blev:

- De artikler som ikke havde med marsvin at gøre direkte - bortset fra tre artikler om henholdsvis kaniner, deguer og rotter, som vurderedes at kunne anvendes til forskningsspørgsmål 3.
- De artikler der handlede om humant medicinske forsøg med marsvin som forsøgsdyr.
- De artikler om marsvin, der i abstract gjorde klart at det ikke handlede om urolithiasis eller cystitis.
- De artikler der var skrevet på andre sprog end dansk, svensk, norsk, engelsk, fransk og spansk.
- De få artikler, som ikke var mulige at fremskaffe enten ved onlineadgang eller i fysisk form fra biblioteker i Danmark.
- Gengangere.

Screening af tekster:

Ved screening af de artikler som var tilbage efter grovsorteringen, udvalgte de studier, som kunne anvendes til at besvare forskningsspørgsmålene. Studierne udvalgte både efter relevans for forskningsspørgsmålene og efter evidensstyrke.

- **Relevans for forskningsspørgsmålene:** Dette inkluderede studier af urolitter fra marsvin, studier der angav udbredelsen af urolithiasis blandt marsvin (med fravalg af studier der angav prævalens af urolithiasis i en samlet gruppe af urinvejslidelser), og studier der på en eller anden måde omhandlede forebyggelse af urolithiasis hos marsvin, eller andre arter med samme calciumekskretion, eller kunne anvendes til at sige noget om dette spørgsmål.
- **Evidensstyrke:** Studier blev udvalgt med så høj evidensstyrke som muligt. Da der ikke kunne findes nogen systematiske reviews eller meta-reviews, blev kohortestudier og tværsnitstudier udvalgt til at svare på forskningsspørgsmål 1 og 2, mens der til besvarelse af forskningsspørgsmål 3 anvendtes eksperimentelle studier, typisk parallelle grupper, cross-over og præferenceforsøg, idet der ikke fandtes randomiserede kontrollerede kliniske forsøg, som ellers havde haft bedst evidensstyrke. Case-reports, reviews og proceedings blev således fravalgt grundet for lav evidensstyrke.

Vurdering af studiernes kvalitet

De observationelle studier, der blev brugt til at besvare forskningsspørgsmål 1 og 2, blev vurderet på deres størrelse, hvor repræsentative de var i forhold til målpopulationen, og risikoen for bias. De eksperimentelle studier, der blev brugt til at besvare forskningsspørgsmål 3, blev vurderet på deres størrelse, hvor relevante de var og risikoen for bias. Uddybelse af disse kriterier nedenfor:

Størrelsen af studiet: Da eksperimentelle studier med cross-over designs kan anvende færre forsøgsdyr end design med parallelle grupper, i kraft af at dyrene er deres egne kontroller (Houe et al., 2004), er studier med cross-over design klassificeret som en størrelse større i forhold til nedenstående opdeling, der gælder for alle øvrige studie-designs, også observationelle:

Stort: >50; moderat: 50-20; lille: 10-19; meget lille: <10

Repræsentativt (observationelle studier):

- **Repræsentativt:** begge køn, bredt aldersspænd og blandet oprindelse: kæledyrsmarsvin
- **Mindre repræsentativt:** begge køn og forskellige aldre repræsenteret. Smal oprindelse: forsøgsdyrs-populationer
- **Ikke repræsentativt:** f.eks. kun ét køn eller aldersgruppe (hvis det ville give mening at have bredere aldersspænd)

Relevans (eksperimentelle studier):

- **Relevant:** Forsøgsdyrspopulationen er marsvin.
- **Mindre relevant:** Forsøgsdyrspopulationen er ikke marsvin, men der kan trækkes paralleller mellem marsvin og denne art for hvad angår studiets resultater.

Risiko for bias:

- **Lav risiko for bias:** forsøget vurderes til at have lav risiko for bias på alle områder
- **Moderat risiko for bias:** Der er mindst et område som giver mistanke om at der kan være bias, men ingen områder vurderet med høj risiko for bias
- **Høj risiko for bias:** Der er vurderet høj risiko for bias indenfor mindst et område eller der er mistanke om bias inden for flere områder, hvilket sænker tilliden til forsøgets resultater.

Typer af bias:

- Selection bias, herunder manglende randomisering, hvis randomisering burde være udført.
- Performance bias: f.eks. forskelle i forhold dyrene holdes under, eller risiko for carry-over effekt, hvis der ikke har været pause mellem to interventioner.
- Confounding bias: når en tredje variabel har indflydelse på forholdet mellem det observerede og eksponeringen.
- Reporting bias: bias i forhold til rapportering af resultater, f.eks. manglende/delvis rapportering
- Attrition bias: bias i forhold til at data fjernes, sammen med dyr der fjernes undervejs i forsøget.
- Other bias.

Kriterier for angivelse af evidens

Kriterier for angivelse af evidens for forskningsspørgsmål 1 og 2:

- **God evidens:** min. 2 studier à stor størrelse, med lav risiko for bias, samt repræsentativt
- **Moderat evidens:** min. 1 studie à stor størrelse, med lav risiko for bias, samt repræsentativt ELLER min. 2 studier à min. moderat størrelse, med moderat/lav risiko for bias, samt repræsentativt/mindre repræsentativt.
- **Ikke tilstrækkelig evidens:** alle øvrige situationer, samt hvis der er modstridende resultater fra studier, der er vurderet med samme evidens.

Kriterier for angivelse af evidens for forskningsspørgsmål 3:

- **God evidens:** min. 2 studier à min. moderat størrelse, med lav risiko for bias, samt relevant.
- **Moderat evidens:** min. 1 studie à min. moderat størrelse, med lav risiko for bias og relevant, ELLER min. 2 studier à min. lille størrelse, med moderat/lav risiko for bias, samt min. 1 er relevant.
- **Ikke tilstrækkelig evidens:** alle øvrige situationer, samt hvis der er modstridende resultater fra studier der er vurderet med samme evidens.

Hvis kun studier med kvaliteten ”mindre relevant” kan opfylde kravene til god og moderat evidens i øvrigt, er der indirekte god evidens/indirekte moderat evidens.

Resultater

Resultat af litteratursøgningen

Resultat af søgninger i databaser: 399 tekster.

Samlet antal tekster til grovsortering, efter tilføjelse af tekster fundet ved manuel søgning, samt egne opslagsbøger: 414.

Resultat af grovsortering, ifølge kriterier angivet under Metode: 355 tekster blev frasorteret, og 59 tekster gik videre til screening.

Resultat af screening: 17 blev inkluderet til anvendelse i studiet. 5 til at besvare forskningsspørgsmål 1 og 2, og 12 til at besvare forskningsspørgsmål 3.

Udbredelsen og sammensætningen af urolitter hos marsvin

Der blev fundet 5 studier, der kunne anvendes til at besvare forskningsspørgsmål 1 og 2. De er opsummeret i tabel 1.

Tabel 1

Studie	Design	Kvalitet	Resultater opsummeret			
			Forskningsspørgsmål 1: Udbredelsen af urolitiasis blandt marsvin.		Forskningsspørgsmål 2: Sammensætningen af urolitter fra marsvin.	
			Incidens/ Prævalens af urolitiasis i en population	Køns- fordeling blandt marsvin med urolitiasis	Alders- fordeling blandt marsvin med urolitiasis	Urolit-bestanddele - antal i parentes (KVAL = kvalitativ analyse, KVAN = kvantitativ analyse, U = ukendt analysemetode) ^a
(Hawkins et al., 2009)	Type: Tværsnitstudie, både retrospektivt og prospektivt Antal og objekt undersøgt: 127 urolitter fra 127 marsvin Målinger: kønsfordeling og alder, kvantitativ analyse af urolitter	Størrelse: stort Repræsentativt: Repræsentativt: Marsvin fra hele USA og områder uden for USA gennem 22 år. Bias: <u>Urolit-sammensætning:</u> Lav risiko for bias <u>Køns- og aldersfordeling:</u> høj risiko for bias: selection bias	N/A ^b	40% hunner 60% hanner Ikke signifikant forskel	Retrospektiv del: 36 mdr ^c i gennemsnit Prospektiv del: 44,5 mdr i gennemsnit	CaCO ₃ ^d (ren): 89% (113) CaCO ₃ + CaOx ^e : 1,6% (2) CaCO ₃ + CaP ^f : 1,6% (2) CaCO ₃ + struvit: 5,5% (7) Mix/ukendt: 3,1% (3) Metode: KVAN
(Osborne et al., 2009)	Type: Retrospektivt tværsnitstudie Antal og objekt undersøgt: 948 urolitter fra 948 marsvin Målinger: kvantitativ analyse af urolitter	Størrelse: Stort Repræsentativt: Repræsentativt: Marsvin fra en stor del af verden gennem 26 år Bias: Lav risiko for bias	N/A	N/A	N/A	CaCO ₃ (ren): 92,6% (878) CaCO ₃ compound: 2,8% (27) CaCO ₃ mixed: 1,6% (15) CaP: 1,1% (10) CaP matrix: 1% (9) CaOx: 0,4% (4) Magnesium-CaP: 0,2% (2) Struvit: 0,1% (1) Andet: 0,2% (2) Metode: KVAN
(Peng et al., 1990)	Type: Retrospektivt tværsnitstudie Antal og objekt undersøgt: 170 obducerede marsvin (96 hunner, 74 hanner) Målinger: prævalens af urolitiasis, kønsfordeling, alder, analyse af urolitter.	Størrelse: stort Repræsentativt: Mindre repræsentativt: forsøgsdyrspopulation Bias: Høj risiko for bias: Confounding bias og selection bias	Prævalens af urolitiasis blandt obducerede: 3,5%	83,3% hunner 16,7% hanner	30 mdr i gennemsnit	- CaCO ₃ - Struvit og CaP - CaOx (fordeling ikke angivet) Metode: U

(Rogers et al., 2011)	Type: Retrospektiv tværsnitstudie Antal og objekt undersøgt: 78 urolitter fra 71 marsvin Målinger: semikvantitativ analyse af urolitter, kønsfordeling	Størrelse: stort Repræsentativt: Repræsentativt: Marsvin fra hele Storbritannien gennem 8 år Bias: Høj risiko for bias <u>Urolit-sammensætning:</u> selection bias (flere urolitter pr. marsvin) <u>Kønsfordeling:</u> selection bias.	N/A	ca. 50% af hver	N/A	CaCO ₃ (ren og mix): 78,9% (56) CaOx (ren og mix): 2,8% (2) Struvit (ren og mix): 15,5% (11) Mix med brushit eller CaP: 2,8% (2) Amorfe/non-krystalline: 9,9% (7) Metode: KVAN
(Wood, 1981)	Type: Nested kohorte studie Antal og objekt undersøgt: 3500 marsvin (500 hanner, 3000 hunner), alder: mellem 3 mdr og 2 år og 3 mdr. Målinger: incidens for urolitiasis, kønsfordeling, alder Bemærkninger: 19 tilfælde af cystitis, alle hunner, heraf 11 med urolitiasis. 16 ud af de 19 havde forudgående blærehernie via slids i <i>M. rectus abdominis</i> .	Størrelse: stort Repræsentativt: Mindre repræsentativt: kun forsøgsdyrs-population, skæv kønsfordeling og ingen gamle marsvin. Bias: Høj risiko for bias: Confounding bias og selection bias	Incidens for urolitiasis: 0,31% af den samlede population	100% hunner 0% hanner	Alder: 9-27 mdr	N/A

^a Ved kvalitativ forstås en metode, hvor man identificerer hvilke typer af mineraler der er i en urolit, vha. kemiske analyser. Ved kvantitativ forstås at man både identificerer hvilke typer af mineraler der er i en urolit og bestemmer hvor meget af hver type der er, og anvender metoder som optisk krystallografi, infrarød spektroskopi og røntgen diffraktion mm. (Ulrich et al., 1996).

^b N/A = not available/ikke oplyst, ^c mdr = måneder, ^d CaCO₃ = calciumcarbonat, ^e CaOx = calciumoxalat, ^f CaP = calciumfosfat

Forebyggelse af urolitiasis

Der blev fundet 12 studier, som kunne anvendes til at besvare forskningsspørgsmål 3. Disse er kort opridset i tabel 2.

Tabel 2

Studie	Design	Kvalitet	Resultater
(Balsiger et al., 2016)	Type: Kombineret cross-over og præferenceforsøg Dyr: 12 (10) marsvin af forskelligt køn, alder og race Intervention: 1) valg mellem flaske og skål, 2) 8 forskellige kombinationer af 4 diæter og 2 drikkesystemer i randomiseret sekvens for hvert individ. Diæter var 100% græshø eller 10 % hø og resten enten frisk persille, müsli eller pelleteret foder. Målinger: drikkevandsindtag, væske- og tørstofindhold af urin, fæces og foder.	Størrelse: Moderat for cross-over og lille for præferenceforsøget Relevans: Relevant Bias: <u>Præferenceforsøg:</u> moderat risiko for bias (evt. performance bias) <u>Øvrige forsøg:</u> lav risiko for bias	<u>Præference:</u> 9 ud af 10 marsvin foretrak drikkeflaske frem for vandskål. Vandindtag var signifikant højere ved brug af det foretrukne drikkesystem. <u>Drikkesystem vs diæt:</u> Mangel på strukturfoder giver øget indtag fra flaske: Drikkevandsindtaget var numerisk højere og totalt vandindtag og urinoutput var signifikant højere fra drikkeflaske end vandskål, ved alle andre diæter end hø-diæten. Brug af drikkeflaske øger væskeindtag og urinvolumen signifikant og sænker urinvægtfylde signifikant sammenlignet med vandskål: Koncentrationen af tørstof i urin var signifikant lavere ved brug af drikkeflaske. Grøntfodring øger væskeindtag: Totalt vandindtag var signifikant højere på persille-diæten.
(Bellamy & Weir, 1972)	Type: Cross-over design? Parallelle grupper? Dyr: 83 deguer (14 hanner, 69 hunner) Intervention: Fodring med enten pellets eller grøntsager. Målinger: urinvolumen og -kationer	Størrelse: Stort Relevans: Mindre relevant: anden art Bias: Høj risiko for bias: reporting bias vedr. metode	Signifikant fald i calciumkoncentration i urin efter fodring med grøntsager sammenlignet med pellets. Ingen signifikant forskel i urinvolumen på de to diæter.
(Burns et al., 1951)	Type: Eksperimentelt forsøg med parallelle grupper Dyr: 9 hanmarsvin på 2-3 måneder Intervention: forskellige doser af ascorbinsyre mærket med C ¹⁴ på 1. C-atom: 2,23-50 mg/100 g kropsvægt Målinger: Indhold af C ¹⁴ i ekspiratorisk CO ₂ , urin (herunder calciumoxalatkrystaller), samt fæces og væv	Størrelse: Meget lille Relevans: Relevant Bias: Lav risiko for bias	Størstedelen af radioaktivt C¹⁴ blev omdannet til CO₂ og udåndet: <u>Måling over 10 dage:</u> 70% udskiltes som CO ₂ og 20 % i urinen. I urinen fandtes C ¹⁴ i oxalat, som tegn på at ascorbinsyre kan omdannes til oxalat. <u>Måling på 1 marsvin, som fik 2 mg ascorbinsyre, over 5 dage:</u> Urinens indhold af C ¹⁴ endte i stigende grad i oxalat (steg fra 16% af urinens C ¹⁴ til 39,2% af urinens C ¹⁴), om end denne andel udgjorde max 1,05% af den indgivne dosis
(Burns et al., 1956)	Type: Eksperimentelt forsøg med parallelle grupper Dyr: 10 hanmarsvin 2-3 mdr Intervention: 5 mg ascorbinsyre mærket med C ¹⁴ på enten 1. C-atom eller alle C-atomer Målinger: Indhold af C ¹⁴ i CO ₂ og urin; fordeling af C ¹⁴ på forskellige typer syrer i urinen.	Størrelse: Lille Relevans: Relevant Bias: Lav risiko for bias.	<u>Efter 48 timer:</u> 35 % af C1-mærket ascorbinsyre og 30% uniformt mærket ascorbinsyre i CO ₂ . 12% af C1-mærket ascorbinsyre og 15% af uniformt mærket ascorbinsyre i urinen. Størstedelen af uniformt mærket ascorbinsyre oxideres til CO ₂ . En meget lille del ender som oxalat i urinen (ca. 1,5% (15% ender i urin, og heraf ca. 10% som oxalsyre)).

(Claus et al., 2012)	Type: Parallelle grupper Dyr: 4x7-9 kaniner på 5-6 uger, både hunner og kastrerede hanner. Intervention: 4 forskellige pellets lavet af henholdsvis: lucerne (L) lucerne og korn 1:1 (LG) græs (G) græs og korn 1:1 (GG) Målinger: urinvolumen- og indhold, fæces, blodcalcium, væske- og foderindtag, mineralisering af organer (adfærd og vægtstigning, men ikke relevant her)	Størrelse: Moderat Relevans: Mindre relevant: anden art Bias: Moderat risiko for bias: attrition bias.	Relevante resultater: I det følgende bemærkes at L og G er grovfodergrupperne, og LG og GG er stivelse-og-grovfoder-grupperne. Analyse af foder: - Calciumindhold var størst i L og mindst i GG (L>LG>G>GG) - Fosforindhold var lavest i L og størst i G (L<LG<GG<G) - Ca:P ratio var i L = 8; LG = 3,82; GG = 1,79; G = 1,91 Væskeindtag og urinvolumen: Signifikant større for L og G sammenlignet med LG og GG, og størst for G-gruppen. Calcium i urin og blæregrus: Signifikant større for L og LG sammenlignet med G og GG. Mindst i G-gruppen. Størrelse og mineralisering af nyrer: kaniner på L havde større nyrer og mere calcium i nyrerne end de øvrige grupper. Blodcalcium: ikke væsentlig forskel mellem grupperne.
(Claus et al., 2014)	Type: præference-forsøg Dyr: 6 marsvin af forskellig køn, alder og race Intervention: dyrets valg mellem drikkeflaske eller vandskål (begge til stede samtidigt) Målinger: væskeindtag fordelt mellem drikkesystemer	Størrelse: Meget lille Relevans: Relevant Bias: Lav risiko for bias.	Ingen signifikant præference for enten drikkeflaske eller vandskål for marsvin: 2 foretrak flaske, 2 foretrak skål og de sidste 2 benyttede begge dele. Ingen signifikant højere vandindtag på det ene system frem for det andet.
(Hussain et al., 1996)	Type: Parallelle grupper Dyr: 2x10 unge hanmarsvin Intervention: fodret med ”urolitfremmende” diæt med enten 3% cellulose eller 15% cellulose. Målinger: urinvolumen og urinkoncentration af calcium, oxalat, urinsyre og natrium, samt undersøgelse af nyrer for krystaller	Størrelse: Moderat Relevans: Relevant Bias: Moderat risiko for bias: evt. reporting bias	Signifikant større urinvolumen i gruppen 15% cellulose fremfor 3 % cellulose Lavere koncentration af alle målte solutter, og signifikant lavere koncentration af calcium og oxalat, i gruppen 15% cellulose fremfor 3% cellulose Ingen krystaller fundet i nyrer i gruppen 15% cellulose mod krystaller i 8 ud af 10 marsvins nyrer i gruppen 3% cellulose
(Jolankai et al., 2006)	Type: Cross-over Dyr: 16 hunmarsvin, 2,5 år gamle. Intervention: 10 forskellige diæter: 1 med kun hø, 1 med hø og pellets, 3 med hø og forskelligt grønt, 5 med hø og pellets med varierende indhold af methionin. Målinger: på urin: pH, vægtfylde, volumen og indhold af mineraler	Størrelse: Moderat Relevans: Relevant Bias: Moderat risiko for bias: reporting bias.	Fodring med hø og grønt øgede urinvolumen, sænkede pH signifikant (p<0,001) og sænkede urin-vægtfylde sammenlignet med kontrol (hø og pellets) Fodring med hø og pellets tilsat methionin sænkede urinvolumen signifikant og øgede urin-vægtfylden signifikant (p<0,05) sammenlignet med kontrol Calcium-ekskretionen var forskellig både mellem individer og mellem foder-grupper. Dagligt C-vitaminindtag var størst og urin pH lavest, når der blev fodret med hø og salat (svarende til 13 mg C-vitamin/100 g salat, dvs. 18,5 mg pr. marsvin ved fodring med 142 g salat).

(Krieger et al., 2015)	Type: Parallelle grupper Dyr: 22 indavlede GHS (genetic hypercalciuric stoneforming) hanrotter på 8 uger Intervention: Kaliumcitrat i foder til testgruppen (11 rotter) og kaliumchlorid (placebo) i foder til kontrolgruppen (11 rotter) Målinger: urin- og serumkemi, urin pH, mætning af urin med calciumoxalat, calciumfosfat og urinsyre, calcificering af nyrer og analyse af urolitter	Størrelse: Moderat Relevans: Mindre relevant (anden art) Bias: Lav risiko for bias	Gruppen med kalium-citrat havde signifikant lavere calcium i urinen, og signifikant øget fosfat og oxalat, sammenlignet med kontrolgruppen. Testgruppen havde også en signifikant øget overmætning af urinen med både calciumfosfat og calciumoxalat, mens der var en signifikant nedsat overmætning med urinsyre. Da urinvolumen ikke ændredes mellem grupperne, var der tale om overmætning sfa. øget udskillelse af byggestenene til disse krystaller i urinen og ikke pga. øget koncentration af urinen. Urin-pH og urin-citrat var signifikant øget i testgruppen, sammenlignet med kontrolgruppen. Alle rotter havde lige meget calcificering af nyrevævet og dannede lige mange og lige store urolitter, som viste sig at bestå af calciumfosfat
(Singh et al., 1992)	Type: Fodringsforsøg med parallelle grupper Dyr: 3x6 voksne hanmarsvin Intervention: Foder med forskellige tilsætninger. Gruppe 1: kontrol Gruppe 2: + 2% methionin og 2% oxalat Gruppe 3: +2% methionin, 2% oxalat og 3 ml "varuna" (indisk naturlægemiddel). Målinger: urin pH; urin, blod, nyrevæv og levervæv blev alle analyseret for bla. calcium og oxalat	Størrelse: Lille Relevans: Relevant Bias: Høj risiko for bias pga. reporting bias og uoverensstemmelse mellem resultatskemaer og konklusioner.	Aflæst fra resultatskemaer: Urinanalyse: pH og calcium faldt i gruppe 2 og 3 sammenlignet med udgangspunktet. Oxalat steg i gruppe 2 og 3, og mest i gruppe 2. Vævsanalyse af nyrer (signifikante forskelle): Calcium og oxalat steg i gruppe 2 og 3 og mest i gruppe 3. Resultater ifølge teksten/diskussionen: Den calciuretiske effekt af methionin blev blokeret af oxalat. Der var ingen ændring i ekskretion af oxalat. Aflejring af calcium og oxalat i nyrevæv blev formindsket af methionin. Varuna forhindrede i stort omfang sænkning af oxalat i urin ("prevented the decrease of urinary oxalate") og forårsagede langt mindre aflejring af calcium og oxalat i nyrer.
(Singh et al., 1993)	Type: Eksperimentelt forsøg med parallelle grupper Dyr: 56 Intervention: 8 (7?) grupper: Gruppe 1: kontrol; Gruppe 2-4: forskellige doser af ascorbinsyre (10, 40 og 60 mg/100 g kropsvægt) i 105 dage, Gruppe 5-8: oxalsyre eller calciumcarbonat med og uden 10 mg/100 g kropsvægt ascorbinsyre i 45 dage. Målinger: urinalyse for bla. calcium oxalsyre og ascorbinsyre, samt pH måling. Histologi af blære og nyre.	Størrelse: Stort Relevans: Relevant Bias: Moderat risiko for bias: reporting bias	Der var et signifikant fald i urin-pH i alle de grupper som fik ascorbinsyre, og indholdet af ascorbinsyre i urinen steg signifikant. 40 og 60 mg ascorbinsyre/100 g kropsvægt gav en signifikant øgning af oxalsyre i urinen og et signifikant fald af calcium i urinen. Der sås ingen forskel i krystalluri ved nogen af diæterne. I gruppen der fik tilsat 2% calciumcarbonat sås en ikke-signifikant stigning i urinens indhold af calcium. I grupperne der fik tilsat calciumcarbonat eller oxalsyre sammen med ascorbinsyre, sås en øget mineralisering af nyre- og blærevæv ved histologi, men ingen signifikant øgning af oxalsyre eller calcium i urinen.

(Wolf et al., 2020)	Type: Cross-over eller parallelle grupper? Dyr: 7 voksne marsvin (køn ukendt) Intervention: <u>Oplyste interventioner i metode-afsnit:</u> 4 forskellige diæter: MFn (müsli), MFp (pelleteret foder af grønmel), KGM (urteberiget grønmelpiller) og GGM (ekstra groft struktureret pelleteret grønt foder) suppleret med hø og i nogle forsøg træ, kalksten og grøntsager. <u>Interventioner angivet i resultater for marsvin:</u> 1) 3 diæter (MFn, MFp og hø), 2) 4 forskellige pakninger af hø/høtyper Målinger: væske- og foderindtag, urinvolumen, calcium indtag og udskillelse.	Størrelse: Lille/meget lille Relevans: Relevant Bias: Høj risiko for bias, bla. reporting bias, da design, metode og resultater ikke er ordentligt redegjort for.	Når dyrene var på MFn eller MFp blev væskeindtag og urinvolumen kraftigt reduceret, og calciumindtag og koncentration af calcium i urinen kraftigt øget, sammenlignet med hø alene. Calciumindtag og koncentration af calcium i urinen var størst hos dyr fodret med MFp end MFn suppleret med kalksten, som var større end MFn alene. Data rapporteret for dværgkaniner, men i teksten skriver de "animals". Marsvin drak i gennemsnit 5,08 ml/g tørstof på hø alene mod 3,26 ml/g tørstof på MFp og 2,81 ml/g tørstof på MFn Når marsvin spiste mindre, drak de mere. Forskel på hø og høpiller: spiste næsten 50% mindre tørstof på høpiller, men drak 2,5 gange mere. Forskellen var signifikant.
---------------------	--	---	---

Diskussion

Udbredelse og sammensætning af urolitter hos marsvin.

Diskussion af de enkelte studiers validitet

Studiet af Hawkins et al. (2009):

- **Vurdering af kvalitet:** I forhold til at vurdere køns- og aldersfordeling af urolitiasis hos marsvin, er der høj risiko for bias, idet kun marsvin der har fået fjernet urolitter er repræsenteret. Dvs. at marsvin der passerer dem selv eller bliver aflivet uden diagnose ikke er repræsenteret. Til gengæld er der lav risiko for bias hvis man ser på urolitternes sammensætning alene, da de er opgjort pr. tilfælde fremfor pr. urolit.

Studiet af Osborne et al. (2009):

- **Vurdering af kvalitet:** Der er lav risiko for bias, da der alene er set på sammensætningen af urolitter, som lader til at være opgjort pr. tilfælde og ikke pr. urolit, og ikke på køns- og aldersfordeling, og der ikke er identificeret mulige bias.

Studiet af Peng et al. (1990):

- **Vurdering af kvalitet:** Der er høj risiko for bias, da studiet kun undersøger prævalensen af urolitiasis hos marsvin som blev aflivet pga. helbredsproblemer og kun i 2 tilfælde var der kliniske tegn på urolitiasis, dvs. der er selection bias ved udvælgelsen af marsvin til obduktion, og der kan derudover være confounding bias i og med at der er tale om dyr, som kan have haft co-morbiditeter, som kan have øget risikoen for at udvikle urolitiasis (f.eks. kunne et nedsat immunforsvar øge infektionsrisiko, nedsat almen tilstand kunne øge risiko for at krystaller sedimenterer, når marsvinet ikke bevæger sig lige så meget, eller der kan være dehydrering med øget koncentration af urin og dermed øget udfældning af krystaller).

Studiet af Rogers et al. (2011):

- **Vurdering af kvalitet:** Der er høj risiko for bias i forhold til udbredelsen af de forskellige typer af urolitter blandt marsvin, idet der er et selection bias fordi der er analyseret flere urolitter fra nogle marsvin, i stedet for én urolit pr. marsvin. I forhold til kønsfordelingen er der også høj risiko for bias, idet der er selection bias, da kun marsvin der har fået fjernet urolitter indgår (samme argumentation som ved Hawkins et al. (2009)).

Studiet af Wood (1981):

- **Vurdering af kvalitet:** Da 16 ud af 19 af tilfældene skyldtes et blærehernie opstået samme sted i abdominalmuskulaturen efter drægtighed og indenfor en afgrænset periode på 1 år i de 3 år studiet varede, og der er tale om en forsøgsdyrspopulation, hvor der formentlig vil være en meget høj grad af indavl, virker det mere sandsynligt at der er tale om en genetisk defekt, snarere end at man kan anvende resultaterne til at sige noget om marsvin generelt. Der er tale om en høj risiko for confounding bias, da blæreherniet med god sandsynlighed var årsagen til urolitiasis, hvilket forfatteren også er inde på, idet det formentlig forårsagede nedsat urinflow, mangelfuld tøming af blæren og stase af urinen. Der er også selection bias, da populationen havde en skæv kønsfordeling med 6 gange flere hunner end hanner.

Er der samlet set evidens for udbredelsen og sammensætningen af urolitter hos marsvin?

Sammensætningen af urolitter hos marsvin

To af de fundne studier giver god evidens for at urolitter hos marsvin for langt størstedelens vedkommende er dannet af ren calciumcarbonat, nemlig 92,2% hvis vi regner den samlede prævalens ud for de to studier $((113+878)/(127+948)=92,2\%)$ og kun en meget lille andel indeholder calciumoxalat, nemlig max. 4,7 %, når vi regner alle urolitter hvor calciumoxalat kan være en del af (oplyst 2 stk mix af calciumcarbonat og calciumoxalat fra Hawkins et al. (2009) og 4 rene samt 27 ”compound” og 15 ”mix” fra Osborne et al. (2009), hvilket giver en prævalens på $(2+3+4+27+15)/(127+948)=4,7\%$ (Hawkins et al., 2009; Osborne et al., 2009). Derudover er calciumfosfat og struvit også repræsenteret i få tilfælde.

Udbredelsen af urolitiasis blandt marsvin

Der blev ikke fundet tilstrækkelig evidens for at angive en prævalens for hverken udbredelsen af urolitiasis hos marsvin, aldersfordelingen eller kønsfordelingen blandt de der udvikler urolitiasis.

Forebyggelse af urolitiasis.

Diskussion af de enkelte studiers validitet

Studiet af Balsiger et al. (2016):

- **Vurdering af kvalitet:** Grundig beskrivelse af forsøgets metode, med redegørelse for de to dyr der blev undtaget fra forsøget, herunder om deres resultater kunne anvendes delvist, og hvordan man har taget højde for fordampet vand og dryp fra flasker. Alle resultater meget nøje redegjort for. Der kan muligvis være et performance bias, idet at marsvinene var vant til drikkeflasker inden forsøget, men det til trods, var der alligevel et marsvin der foretrak vandskål når givet et valg, og der var en 25 dage tilvænningsperiode inden forsøget gik i gang. Det vurderes derfor at der er moderat risiko for bias ved præferenceforsøget, men lav risiko for bias ved de øvrige forsøg.

Studiet af Bellamy & Weir (1972):

- **Vurdering af kvalitet:** Studiet er stort, men der er høj risiko for reporting bias, da der mangler oplysninger om metoden, idet det ikke fremgår hvordan dyrene er udvalgt og hvor mange der indgik i selve fodringsforsøget, forsøgets design og om der var ligelig fordeling af køn og alder, ligesom det heller ikke fremgår hvor stort et indhold af calcium der var i de to fodertyper. Særligt manglen på oplysninger om calcium-indhold i foderet, gør det svært at anvende resultaterne af calciumkoncentration i urinen. Studiet er i øvrigt kun relevant i det omfang der kan trækkes paralleler mellem deguers og marsvins calciummetabolisme, hvilket Clauss et al. (2014) mener man kan, idet både marsvin og deguer udskiller overskydende calcium i urinen.

Studiet af Burns et al. (1951):

- **Vurdering af kvalitet:** Der er umiddelbart ikke identificeret bias i studiet, men det er et meget lille studie, hvor marsvinene blev udsat for individuelle interventioner.

Studiet af Burns et al. (1956):

- **Vurdering af kvalitet:** Der er umiddelbart ikke identificeret bias i studiet. De 10 unge hanmarsvin, der indgik, var fordelt på små grupper à 2-3 i forsøget

Studiet af Clauss et al. (2012):

- **Vurdering af kvalitet:** Der er moderat risiko for bias idet der kan være attrition bias, da 8 dyr blev fjernet fra forsøget af forskellige årsager, som ikke oplyses nærmere, ej heller om deres foreløbige resultater blev anvendt. Desuden er der lidt tvivl om størrelsen på studiet, da antal er opgivet til 28 i summary, men beskrevet at de startede med 40 og fjernede 8 i metode-afsnittet. Studiet er mindre

relevant, da det handler om kaniner og ikke marsvin, men da kaniner og marsvin begge udskiller overskydende calcium i urinen og danner calcium-baserede urolitter (Clauss et al., 2014; Osborne et al., 2009), kan resultaterne fra studiet formentlig godt overføres til marsvin.

Studiet af Clauss et al. (2014):

- **Vurdering af kvalitet:** Umiddelbart ingen bias identificeret, idet marsvinene var vant til en kombination af drikkeflaske og vandskål inden forsøget.

Studiet af Hussain et al. (1996):

- **Vurdering af kvalitet og diskussion af resultater:** Der er moderat risiko for bias. Der er muligvis et bias i forhold til at der i resultater er opgivet koncentrationen af calcium og oxalat i urinen, mens der i konklusionen står at cellulose kan reducere dannelsen af calcium og oxalat, hvilket man må opfatte som den absolutte mængde der udskilles. Det er muligt det er en oversættelsesfejl, idet der også er andre småfejl i formidlingen, bla. oplysning om at urin blev opbevaret ”at 40° C in cold room” og et punktum sat forkert (48% versus 4,8% NaCl), hvilket giver manglende tillid til om data er rapporteret korrekt eller der kan være andre fejl.

Studiet af Jolankai et al. (2006):

- **Vurdering af kvalitet:** Der er mistanke om et reporting bias - der rapporteres kun fuldstændigt for pH og urin-vægtfylde, mens målinger af calcium i urin og urinvolumen angives som en sammenfatning og ikke med de målinger der er foretaget. Det vurderes at der er moderat risiko for bias.

Studiet af Krieger et al. (2015):

- **Vurdering af kvalitet:** Der er umiddelbart lav risiko for bias. Forsøget anvender ens indavlede hanrotter og det nævnes at vurdering af røntgenbilleder blev foretaget blindet. Studiet er kun relevant, såfremt der kan trækkes paralleller mellem marsvin og rotter for hvad angår kaliumcitrats binding til calcium i de to arter. Rotter udskiller ret lidt af det optagne calcium i urinen, til forskel fra marsvin, men har stadig alkalisk urin (pH 7,3-8,5) (Wesche, 2009), og da det er kaliumcitrats binding til calcium der undersøges, burde mængden af calcium i urinen uden behandlingen være irrelevant, så længe der er nok til at man kan måle en forskel med og uden kaliumcitrats. Studiet kan anvendes under antagelse af at man vil kunne se en lignende påvirkning af pH og calciums opløselighed ved højere pH og større indhold af calcium.

Studiet af Singh et al. (1992):

- **Vurdering af kvalitet:** Der er høj risiko for bias, da resultater i skemaer og resultater i teksten modsiger hinanden, hvilket giver meget lille tillid til resultaterne. Derudover er der reporting bias, idet resultater for kontroller ikke er angivet for urinalysen. Der sammenlignes med resultater fra andre ikke-publicerede studier, for at komme frem til hvorvidt methionin påvirkede oxalat og vice versa, men der er ingen angivelse af hvad disse resultater rent faktisk var. Alt i alt er tilliden til studiets resultater meget lille.

Studiet af Singh et al. (1993):

- **Vurdering af kvalitet:** Der er moderat risiko for bias, da der er mistanke om reporting bias i forhold til kontrol gruppen, hvis resultater ikke fremgår, men til gengæld heller ikke ser ud til at være anvendt. I stedet ser det ud til at forskelle er vurderet ud fra de initiale målinger, inden forsøget gik i gang, så måske ligger fejlen i metode-beskrivelsen. I alle tabeller mangler desuden en angivelse af enheder på den kemiske analyse af urinen.

Studiet af Wolf et al. (2020):

- **Vurdering af kvalitet:** Der er høj risiko for bias, da forsøgene ser ud til at være mange forskellige, men der redegøres ikke klart for design og hvilke dyr der blev udsat for hvilke interventioner i metodeafsnittet, hvilket gør det svært at bedømme hvordan det er sat op og hvad der kan have været af bias. Ligeledes reporting bias, da der kun rapporteres udvalgte resultater, og der mangler forklaring på hvorfor nogle resultater er markeret med lille a og b i tabellerne. En analyse af de forskellige foderblandinger havde også været ønskværdigt, når nu der undersøges calcium koncentration i urinen.

Sammenhængen mellem fodring, væskeindtag og koncentrationen af calcium i urinen

Ætiologi og patogenese for urolitiasis hos marsvin er uklar, men der er teorier om at en øget koncentration eller mætning af urinen med de ioner, som krystallerne består af, vil sænke opløseligheden af dem og øge udfældningen, ligesom at pH af urinen menes at have indflydelse på opløseligheden. Andre faktorer der antages at øge aggregationen af krystaller til urolitter er nedsat urinflow og tilstedeværelsen af debris, mucoproteiner eller andet, der giver en overflade som krystallisering lettere kan foregå på (Jolankai et al., 2006; Stockham & Scott, 2008).

De to faktorer der har betydning for om urinen mættes af de ioner der kan danne krystaller og urolitter, er volumen af væsken og mængden af disse ioner. Kan vi regulere på én af disse eller begge, kan vi i teorien ændre på mætningen af urinen og udfældningen af fast stof til dannelse af krystaller. Ligeledes vil et større urinvolumen alt andet lige formentlig betyde et øget urinflow, og dermed vil krystaller, debris mm. lettere kunne skylles ud inden det når at aggregere til urolitter.

Vi så i afsnittet ”Udbredelsen og sammensætningen af urolitter hos marsvin” at den altovervejende fællesnævner for de analyserede urolitter er calcium, så det vil give mening, ikke kun at se på hvordan man kan øge væskeindtaget og dermed urinvolumen, for at sænke vægtfylden af urinen, men også at se på både calciummetabolismen og opløseligheden, når man skal lægge en strategi for forebyggelse af urolitiasis.

Kan man ændre på væskeindtag og urinvolumen gennem fodring?

Fodring med øget mængde fibre/grovfoder: Ét studie giver moderat evidens for at der ikke er et signifikant større væskeindtag når marsvin fodres med hø alene sammenlignet med andre diæter (Balsiger et al., 2016). To andre studier giver indirekte moderat evidens for at der **er** signifikant øget væskeindtag når marsvin (eller kaniner) fodres med mere fiberholdigt foder sammenlignet med mindre fiberholdigt foder (Clauss et al., 2012; Hussain et al., 1996). Der kan således ikke konkluderes noget endegyldigt om hvorvidt fodring med øget mængde grovfoder vil give et øget væskeindtag, men det er muligt det vil have en effekt på væskeindtaget hos nogle marsvin

Fodring med frisk grønt: Der er moderat evidens for at fodring med frisk grønt vil give et signifikant øget totalt væskeindtag (Balsiger et al., 2016).

Drikkepræference og brug af drikkeflaske: Der er ikke fundet tilstrækkelig evidens for at marsvin har en præference i forhold til brug af drikkeflaske eller vandskål, og følgelig om brug af foretrukket drikkesystem vil ændre på væskeindtaget. Der er til gengæld moderat evidens for at brug af drikkeflaske frem for vandskål øger indtaget af drikkevand signifikant, øger urinvolumen signifikant og ligeledes signifikant sænker koncentrationen af tørstof i urinen (Balsiger et al., 2016).

Fodring med strukturfattigt foder: Ét studie giver moderat evidens for at der er et signifikant øget væskeindtag fra drikkeflaske når marsvin mangler strukturrigt foder som hø (Balsiger et al., 2016). Balsiger et al. (2016) mener, at årsagen til det øgede væskeindtag i forsøget skyldtes et behov for at tygge, som ikke blev opfyldt på den hø-fattige diæt, og at drikkeflasken blev anvendt som en substitut for at tygge på hø.

Kan man ændre på calciums koncentration og opløselighed i urinen gennem fodring?

Ændring af pH og betydning for calciums opløselighed:

- To studier giver tilsammen moderat evidens for at urin pH falder signifikant ved tildeling af C-vitamin via foderet, enten via frisk grønt (18,5 mg pr. marsvin) eller som ascorbinsyre (10 mg/100 g kropsvægt) (Jolankai et al., 2006; Singh et al., 1993).
- Ét studie giver indirekte moderat evidens for at urin pH stiger signifikant ved tildeling af kaliumcitrat (Krieger et al., 2015).
- Der fandtes ingen evidens for at urin pH alene har betydning for dannelsen af urolitter hos marsvin.

Øget calcium i urinen ved fodring med øget calcium: Der er ikke fundet tilstrækkelig evidens for at en øget mængde calcium i foderet og/eller en høj Ca:P ratio vil give en signifikant øget mængde calcium i urinen.

Kan man binde calcium vha. kaliumcitrat?

Et enkelt studie af calciumfosfat urolitdannende rotter giver moderat indirekte evidens for at kaliumcitrat signifikant kan sænke calcium i urinen, men også samtidig øge urin pH og citrat i urinen, samt øge overmætningen med calciumoxalat pga. et øget optag af oxalat (Krieger et al., 2015).

Kan tilskud af C-vitamin øge risikoen for urolitiasis forårsaget af calciumoxalat?

Vi så ovenfor at C-vitamin, eller ascorbinsyre, kan sænke pH signifikant, og derfor kan være interessant i forebyggelsen af urolitiasis. Men ascorbinsyre kan omdannes til oxalsyre, og af denne årsag har det været et omdiskuteret emne humant, hvor man har frygtet at høje doser C-vitamin ville give anledning til urolitiasis (Singh et al., 1993). C-vitamin er i øvrigt et essentielt vitamin for marsvin, og derfor er det også væsentligt at vide hvor store mængder man kan give, uden at det øger risikoen for urolitiasis. Den anbefalede daglige dosis til at dække behovet hos marsvin er 10 mg/kg kropsvægt (Pignon & Mayer, 2021; Richardson, 2000).

Ascorbinsyres metabolisme i marsvin: Grundet studiernes ringe størrelse, blev der ikke fundet tilstrækkelig evidens for at størstedelen af ascorbinsyre udskilles som CO₂, mens kun få procent ender som oxalat i urinen (Burns et al., 1951, 1956).

Sammenhæng mellem ascorbinsyre og oxalat i urinen: Der er ikke fundet tilstrækkelig evidens for at sige at der ikke er en signifikant øgning af oxalat i urinen ved tilsætning af 10 mg ascorbinsyre pr. 100 g kropsvægt (Singh et al., 1993).

Hvilke anbefalinger kan vi give ud fra de foreliggende studier?

Øge diuresen

Selvom marsvins urinvægtfylde under normale forhold ligger i den lave ende med 1,024 g/L i gennemsnit og et spænd på 1,004-1,048 g/L (Cernochova et al., 2020), så kan det godt anbefales at forsøge at øge diuresen hos marsvin i risiko for at udvikle urolitiasis, da et øget væskeindtag vil mindske koncentrationen af tørstof, og dermed give en endnu lavere urinvægtfylde, hvilket må antages at kunne modvirke overmætning med de ioner, der kan danne urolitter. Væskeindtaget kan øges ved at fodre med frisk grønt, samt anvende drikkeflaske frem for vandskål.

Fodring med mindre strukturrigt foder?

Det er ikke sikkert, at det er fornuftigt at råde til at give mindre strukturrigt foder, for at få marsvin til at drikke mere af drikkeflaske, på trods af at der er moderat evidens for at det kan øge væskeindtaget. Det er ikke denne opgaves formål at behandle konsekvenserne af mindre strukturrigt foder til marsvin, men man kunne forstille sig at det kunne give problemer med tænder der ikke blev slidt nok eller et energideficit, når marsvinet spiser mindre og drikker i stedet, som man så det i studiet af Wolf et al. (2020). Fordele og ulemper bør overvejes nøje inden man erstatter marsvinets hø med pressede høpillers.

Tilskud af kaliumcitrat?

Selvom der er moderat indirekte evidens for at kaliumcitrat kan sænke indholdet af calcium i urinen signifikant, er det noget der nøje skal overvejes inden brug i marsvin. Behandlingen øger også samtidig urinens indhold af citrat, og eftersom citrat kan omdannes til bicarbonat (Krieger et al., 2015), er det spørgsmålet om det derved kan øge risikoen for urolitiasis med calciumcarbonat hos marsvin i stedet, da bicarbonat muligvis kan reagere med calcium og danne calciumcarbonat. Ligeledes øges urinens overmætning med calciumoxalat, hvilket potentielt kan øge risikoen for dannelsen af urolitter af denne type hos marsvin. Endelig er der en risiko for hyperkaliæmi, så hvis man vælger at forsøge med behandling med kaliumcitrat, bør kalium i blodet monitoreres (Pignon & Mayer, 2021). Samlet set bør der laves studier af kaliumcitrats effekt på marsvins urin, før end man bør anbefale det som en sikker forebyggende behandling.

Tilskud af C-vitamin?

Endelig er der spørgsmålet om C-vitamin: skal man anbefale at øge mængden af C-vitamin eller ikke? Der er signifikant moderat evidens for at en øget mængde C-vitamin kan sænke pH i urinen, men de doser der er fundet evidens for er fra 18,5 mg/marsvin til 100 mg/kg. Da der samtidig hverken er evidens for at en lavere pH har indflydelse på krystaldannelsen, eller evidens for at det ikke giver en signifikant øgning af oxalat i urinen at give 100 mg C-vitamin pr. kg, står man tilbage med en afvejning af potentielle fordele og ulemper. Man bør givetvis ikke anbefale høje tilskud af C-vitamin, hvis et marsvin er blandt de max. 4,7% der har dannet urolitter af calciumoxalat, men hvis urolitten i stedet bestod af calciumcarbonat, kan man overveje tilskud af C-vitamin op til 100 mg/kg i et forsøg på at forsure urinen og muligvis modvirke krystaldannelsen. Det vil dog aldrig være en evidensbaseret profylakse.

Konklusion

Udbredelsen og sammensætning af urolitter hos marsvin.

Ved gennemgangen af litteraturen på området, blev der fundet god evidens for at 92,2% af urolitter fjernet fra marsvin består af calciumcarbonat, mens kun max. 4,7 % består af calciumoxalat. Resten består af blandinger af calciumcarbonat og andre krystaltyper, herunder calciumfosfat og struvit.

Der blev i litteraturstudiet ikke fundet tilstrækkelig evidens for hverken udbredelsen af urolitiasis blandt marsvin eller køns- og aldersfordelingen af de marsvin der får stillet diagnosen. Dette er et område, hvor der stadig mangler studier, der kan belyse hvor udbredt et problem det er og om visse aldersgrupper er i øget risiko.

Anbefalinger til forebyggelse af urolitiasis

Ved gennemgangen af litteraturen på området, må det konstateres at der er et stort behov for yderligere studier af effekten af behandling med kaliumcitrat, tilskud af C-vitamin og især fodring med calciumrigt eller -fattigt foder på dannelsen af urolitter hos marsvin. På nuværende tidspunkt, er den eneste sikre anbefaling der kan gives for profylakse til marsvin i risiko for at udvikle urolitiasis, at det er en god idé at forsøge at øge diuresen, for at mindske koncentrationen af de komponenter, der kan danne urolitter, og at væskeindtaget kan øges ved fodring med frisk grønt og brug af drikkeflaske.

Udover ovenstående, er der en del andre områder, som det ikke har været muligt at undersøge i dette litteraturstudie, grundet omfanget af opgaven, men som også kunne være relevante for forebyggelsen af urolitiasis: Det er bla. hvilke risikofaktorer der er for at udvikle urolitiasis, f.eks. om bakteriel eller idiopatisk cystitis kan øge risikoen. Eller om nedsat motionering har betydning for om krystaller sedimenteres i blæren.

Referencer

- Balsiger, A., Clauss, M., Liesegang, A., Dobenecker, B., & Hatt, J.-M. (2016). Guinea pig (*Cavia porcellus*) drinking preferences: do nipple drinkers compensate for behaviourally deficient diets? *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 101(5), 1046–1056. <https://doi.org/10.1111/jpn.12549>
- Bellamy, D., & Weir, B. J. (1972). Urine composition of some hystricomorph rodents confined to metabolism cages. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 42(3A), 759–771. [https://doi.org/10.1016/0300-9629\(72\)90453-7](https://doi.org/10.1016/0300-9629(72)90453-7)
- Burns, J. J., Burch, H. B., & King, C. G. (1951). The metabolism of 1-C14-L-ascorbic acid in guinea pigs. *Journal of Biological Chemistry*, 191(2), 501–514. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)55954-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)55954-8)
- Burns, J. J., Dayton, P. G., & Schulenberg, S. (1956). Further observations on the metabolism of L-ascorbic acid in guinea pigs. *Journal of Biological Chemistry*, 218(1), 15–21. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)65866-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)65866-1)
- Cernochova, H., Hundakova, A., Bardi, E., & Knotek, Z. (2020). Biochemical profile of urine in guinea pigs (*Cavia porcellus*). *Veterinarni Medicina*, 65(10), 445–450. <https://doi.org/10.17221/32/2020-VETMED>
- Clauss, M., Burger, B., Liesegang, A., Del Chicca, F., Kaufmann-Bart, M., Riond, B., Haessig, M., & Hatt, J.-M. (2012). Influence of diet on calcium metabolism, tissue calcification and urinary sludge in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 96(5), 798–807. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2011.01185.x>
- Clauss, M., Hagen, K., & Hatt, J.-M. (2014). Drinking preferences in chinchillas (*Chinchilla laniger*), degus (*Octodon degu*) and guinea pigs (*Cavia porcellus*). *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 98(5), 942–947. <https://doi.org/10.1111/jpn.12164>
- Fehr, M., & Köstlinger, S. (2014). *Acute abdomen in Rabbits and rodents*. (F. Molenaar, M. Stidworthy, & R. V. (eds.); pp. 40–42). British Veterinary Zoological Society.
- Hawkins, M. G., Ruby, A. L., Drazenovich, T. L., & Westropp, J. L. (2009). Composition and characteristics of urinary calculi from guinea pigs. *JAVMA - Journal of the American Veterinary Medical Association*, 234(2), 214–220. <https://doi.org/10.2460/javma.234.2.214>
- Hoefer, H. L. (2006). *Urolithiasis in rabbits and guinea pigs*. 1735–1736.
- Hoefer, H., & Latney, L. (2009). Rodents: urogenital and reproductive system disorders. In E. Keeble & A. Meredith (Eds.), *BSAVA Manual of Rodents and Ferrets* (1st ed., pp. 150–160). British Small Animal Veterinary Association.
- Houe, H., Ersbøll, A. K., & Toft, N. (2004). *Introduction to Veterinary Epidemiology* (H. Houe, A. K. Ersbøll, & N. Toft (eds.); 1st editio). Biofolia.
- Hussain, S. S. S., Ooi, T. K., & Bakar, M. A. A. (1996). The effect of cellulose on crystal formation in the kidneys of guinea pigs fed diet rich in calcium and sodium. *Malaysian Journal of Nutrition*, 2(1), 79–86.
- Jolankai, R., De Arespachaga, A. G., & Iben, C. (2006). Urolithiasis in guinea pigs - nutritional aspects. *Cereal Research Communications*, 34(1, 2), 743–746. <https://doi.org/10.1556/CRC.34.2006.1.185>
- Krieger, N. S., Asplin, J. R., Frick, K. K., Granja, I., Culbertson, C. D., Ng, A., Grynpas, M. D., & Bushinsky, D. A. (2015). Effect of potassium citrate on calcium phosphate stones in a model of hypercalciuria. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(12), 3001–3008. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014121223>
- Lewis, T. T., & Lennox, A. M. (2021). Nonsurgical removal of urethral uroliths using a self-retaining retractor

- with elastic stays in female guinea pigs (*Cavia porcellus*): 16 Cases (2006-2019). *JOURNAL OF EXOTIC PET MEDICINE*, 36, 11–15. <https://doi.org/10.1053/j.jepm.2020.09.006>
- Osborne, C. A., Albasan, H., Lulich, J. P., Nwaokorie, E., Koehler, L. A., & Ulrich, L. K. (2009). Quantitative Analysis of 4468 Uroliths Retrieved from Farm Animals, Exotic Species, and Wildlife Submitted to the Minnesota Urolith Center: 1981 to 2007. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* (Vol. 39, Issue 1, pp. 65–78). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.09.005>
- Peng, X., Griffith, J. W., & Lang, C. M. (1990). Cystitis, urolithiasis and cystic calculi in aging guinea-pigs. *Laboratory Animals*, 24(2), 159–163. <https://doi.org/10.1258/002367790780890068>
- Pignon, C., & Mayer, J. (2021). Guinea Pigs. In K. Quesenberry (Ed.), *Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical Medicine and Surgery* (Fourth Ed., pp. 270–297). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-48435-0.00021-6>
- Richardson, V. C. G. (2000). *Diseases of Domestic Guinea Pigs* (2nd ed.). Blackwell Publishing.
- Rogers, K. D., Jones, B., Roberts, L., Rich, M., Montalto, N., & Beckett, S. (2011). Composition of uroliths in small domestic animals in the United Kingdom. *VETERINARY JOURNAL*, 188(2), 228–230. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.04.022>
- Singh, P. P., Hussain, F., Ghosh, R., Ahmed, A., & Gupta, R. C. (1992). Effect of simultaneous sodium oxalate and methionine feeding with and without Varuna (*Crataeva nurvala* hook & Frost) therapy on urolithogenesis in guinea pigs. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 7(1), 23–26. <https://doi.org/10.1007/BF02867698>
- Singh, P. P., Kiran, R., Pendse, A. K., Ghosh, R., & Surana, S. S. (1993). Ascorbic-acid is an abettor in calcium urolithiasis - an experimental-study. *Scanning Microscopy*, 7(3), 1041–1048.
- Stockham, S. L. ., & Scott, M. A. (2008). Urinary System. In S. L. . Stockham & M. A. Scott (Eds.), *Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology* (2nd ed., pp. 415–494). Blackwell Publishing.
- Ulrich, L. K., Bird, K. A., Koehler, L. A., & Swanson, L. (1996). Urolith analysis. Submission, methods, and interpretation. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 26(2), 393–400. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(96\)50218-4](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(96)50218-4)
- Wenger, S., & Hatt, J.-M. (2015). Transurethral Cystoscopy and Endoscopic Urolith Removal in Female Guinea Pigs (*Cavia porcellus*). *The Veterinary Clinics of North America. Exotic Animal Practice*, 18(3), 359–367. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.cvex.2015.04.001>
- Wesche, P. (2009). Rodents: clinical pathology. In E. Keeble & A. Meredith (Eds.), *BSAVA Manual of Rodents and Ferrets* (1st ed., pp. 42–51). British Small Animal Veterinary Association.
- Wolf, P., Cappai, M. G., & Kamphues, J. (2020). Water consumption in small mammals (dwarf rabbits, Guinea pigs and chinchillas): New data about possible influencing factors. *Research in Veterinary Science*, 133, 146–149. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.08.010>
- Wood, M. (1981). Cystitis in female guinea-pigs. *Laboratory Animals*, 15(2), 141–143. <https://doi.org/10.1258/002367781780959017>

Bilag 1

Database	Søgestreng	Antal resultater	Antal frasorteret ud fra angivne kriterier	Antal screenet	Inkluderet i studiet
Web of Science	TOPIC: (urolith* OR "urin* calcul*" OR "cystic calcul*" OR concrements OR crystalluri* OR stranguri* OR dysuri* OR hematuri* OR "urinary tract disease" OR "urinary disease" OR cystitis) AND TOPIC: (guinea* OR "Cavia porcell*")	171	141	30	10
CAB-abstracts	(ab:((urolith* OR "urin* calcul*" OR "cystic calcul*" OR crystalluri* OR concrements OR stranguri* OR dysuri* OR hematuri* OR cystitis OR "urinary disease" OR "urinary tract disease")) AND ab:(guinea* OR "Cavia porcell*")) OR (title:((urolith* OR "urin* calcul*" OR "cystic calcul*" OR crystalluri* OR concrements OR stranguri* OR dysuri* OR hematuri* OR cystitis OR "urinary disease" OR "urinary tract disease")) AND title:(guinea* OR "Cavia porcell*"))	76	66	10	0
REX	Søgning med både danske og engelske ord i "titel" (da "alle felter" gav over 5000 hits): (urolith* ELLER "urin* calcul*" ELLER blæresten ELLER blære ELLER urinvej* ELLER "cystic calcul*" ELLER concrements ELLER crystalluri* ELLER *uri ELLER *uria ELLER "urinary tract disease" ELLER "urinary disease") OG (marsvin ELLER guinea* ELLER "cavia porcell*")	24	22	2	1
Ovid Medline	Søgning i "keyword": (urolith* OR urin* calcul* OR cystic calcul* OR concrements OR crystalluri* OR stranguri* OR dysuri* OR hematuri* OR urinary tract disease OR urinary disease OR cystitis) AND (guinea* OR Cavia porcell*)	128	126	2	1
I alt fra søgninger		399	355	44	12
Aktiv søgning i referencelister, samt dukket op under aktiv søgning		11	0	11	5
Bøger allerede tilgængelige inden søgning		4	0	4	0
I alt		414	355	59	17