

Szent István Egyetem
Állatorvos-tudományi Doktori Iskola

Kutyák és macskák húgykövességének
epidemiológiai vizsgálata
Magyarországon

PhD értekezés tézisei

Dr. Bende Balázs

2015

Témavezető:

Prof. Dr. Németh Tibor PhD, dipl. ECVS

tanszékvezető egyetemi tanár

Szent-István Egyetem Állatorvostudományi Kar,

Sebészeti és Szemészeti Tanszék és Klinika

.....
Dr. Bende Balázs

TARTALOMJEGYZÉK

1	Bevezetés	5
2	Anyag és módszer	7
2.1	Minták és populációs adatok	7
2.1.1	Kutyákból származó minták.....	7
2.1.2	Macskákból származó minták.....	7
2.1.3	Populációs adatok	7
2.2	Kőanalízis.....	8
2.3	Genetikai vizsgálatok	8
2.4	Statisztikai értékelés.....	9
3	Eredmények.....	10
3.1	Kutyák kövességének epidemiológiája és a kövességgel érintett kutyafajták a magyarországi populációban	10
3.2	A purinkövességet okozó öröklődő hyperuricosuria előfordulásának vizsgálata purinköves kutyákban	12
3.3	Macskák húgykövességének epidemiológiai vizsgálata	13
4	Megbeszélés.....	14
4.1	Kutyák kövességének epidemiológiája	14
4.1.1	Az epidemiológiai adatok.....	14

4.1.2	A fajták érintettsége	15
4.1.3	Struvitkövesség	16
4.1.4	Oxalátkövesség	16
4.1.5	Purinkövesség	17
4.1.6	Cisztinkövesség.....	18
4.1.7	A kövesség incidenciája	20
4.1.8	Az érintett fajták reprezentáltságának változása és hatásuk a kövességek előfordulására 20	
4.2	A purinkövesség örökletes hátterének genetikai vizsgálata	23
4.3	A macskák kövességének epidemiológiája	25
5	Új tudományos eredmények	28
6	A doktori kutatás eredményeinek közlései.....	30
6.1	A doktori kutatás témájához kapcsolódó, lektorált, impakt faktorról bíráló folyóiratban megjelent publikációk.....	30
6.2	A doktori kutatás témájához kapcsolódó konferenciaprezentációk	31
7	Köszönetnyilvánítás	33

1 Bevezetés

A húgykövességgel járó különböző betegségek vagy állapotok eltérő anyagok kristályosodását idézik elő a vizeletben. A kövek összetételének ismeretéből így következtethetünk a képződés okaira. A különböző típusú kövek előfordulásának aránya faj, fajta, ivar és kor tekintetében eltérőek. Ezen jellemzők földrajzilag is jelentős különbségeket mutatnak. Az aktuális epidemiológiai adatok - jelen esetben a különböző típusú kövek előfordulásának aránya a kutya és a macska populációban - illetve azok statisztikai értékelése kimutathatja egyes, a kövességgel összefüggő örökletes betegségek, hajlamok jelenlétét a populációban. Ezek az ismeretek segíthetik a rizikó csoportok felismerését, a preventív jellegű tenyésztési szempontok meghatározását, egyes szűrővizsgálatok indokoltságának megállapítását, és a diagnosztikai munkát.

Célkitűzésünk az volt, hogy 2001 és 2014 között, Magyarország egész területéről származó kutya és macska kövek vizsgálati eredményeinek prospektív és

retrospektív értékelésével megállapítsuk az aktuális epidemiológiai adatokat, kimutassuk az egyes típusú kövességgel érintett fajtákat, és vizsgáljuk a lehetséges genetikai háttért. Kutyák esetében további célunk volt – populációs adatbázisok felhasználásával – a kövesség prevalenciájának meghatározása.

2 Anyag és módszer

2.1 Minták és populációs adatok

Kutatásunk alapját 2001 és 2014 között Magyarország egész területéről származó, a Budapesti Urolith Centrumban analizált húgykő minták vizsgálati adatai képezték. A minták mellé a faj, fajta, a kor és a nem megjelölése mellett az érintett állatra vonatkozó klinikai információkat is tartalmazó vizsgálati kérőlapot mellékeltek a beküldő állatorvosok.

2.1.1 Kutyákból származó minták

A kutyák húgykövességének epidemiológiai felméréséhez a 2001 és 2012 között beérkezett 2543 kő adatait használtuk fel.

2.1.2 Macskákból származó minták

A macskák kövességének felméréshez a 2006 és 2014 között érkezett 480 minta adatait vettük alapul.

2.1.3 Populációs adatok

A budapesti kutyapopuláció összetételéről publikált korábbi cikkünkben (n= 124 459) és az aktuális mikrochip regiszter adatainak feldolgozásával (n=543 929) nyertük a kutyákra vonatkozó populációs adatokat. Az országban aktuálisan élő kutyák számának

meghatározásához a Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal Állategészségügyi Igazgatóságán 2010, 2011 és 2012 évben, az ebek évente kötelező, veszettség elleni immunizálásával kapcsolatosan regisztrált adatokat használtuk fel.

Macskák esetében értékelhető populációs adatok nem álltak rendelkezésre.

2.2 Kőanalízis

A minták makro- és mikroszkópos vizsgálatát követően az adott kő minden rétegére vonatkozó kvantitatív vagy szemikvantitatív analízist végeztünk ultramikro-kémiai (Harzalith, Reanal), és részben infravörös spektroszkópiás (Perkin Elmer 1600 FTIR) módszerekkel. A kövek típusát a kő összes anyagának 70 százalékát elérő vagy meghaladó ásványi összetevő alapján határoztuk meg.

2.3 Genetikai vizsgálatok

A genetikai vizsgálatokhoz 24 purinköves betegből származó, teljes vérből kivont (Qiagen Gentra Puregene

Blood Kit, Qiagen, Németország) DNS mintát használtunk. A mintákban a hyperuricosuriát (HUU) okozó, az SLC2A9 gént érintő mutáció (Cys181Phe) jelenlétét vizsgáltuk. Az egyedi DNS minták szekvenálását a California-i egyetem genetikai laboratóriumában (University of California, Veterinary Genetics Laboratory, USA) végezték a laboratórium publikált módszere szerint.

2.4 Statisztikai értékelés

Egy adott kőtipuson belül a fajta prediszpozíció megállíptásához az érintett fajta arányát a keverék kutyák arányához viszonyítottuk. Az esélyhányados-értékek (OR) és szignifikanciaszintek meghatározására logisztikus regressziószámítást végeztünk az R statisztikai program (R Core Team, 2013) segítségével. Minden kőtipusra külön modellt illesztettünk, melyekben a fajtákat vettük független változónak. A szignifikanciaértéket 5% alatt fogadtuk el a modellben ($p < 0,05$).

3 Eredmények

3.1 Kutyák kövességének epidemiológiája és a kövességgel érintett kutyafajták a magyarországi populációban

A vizsgált időszakban a kutyákból származó kövek 64 százaléka struvit, 15,5 százaléka kalcium-oxalát-, 13,1 százaléka purin- és 4,2 százaléka cisztintartalmúnak bizonyult.

A struvitköves betegek átlagos életkora 76,2 hónap, míg az oxalátköveseké 106,8 hónap volt.

Struvitkövesség tekintetében a hím és a nőstény egyedek aránya 0,6, oxalátkövességben 7,1, purinkövesség esetén pedig 13,3 volt. Cisztinkövek csak hím egyedekből származtak.

A kutyák kövességének incidenciájaértéke 3 év (2010-2012) átlagában 1,76/10 000/év volt.

A vizsgálatok ideje alatt érkezett minták 99 különböző kutyafajtából származtak.

Statisztikai értékelés alapján a törpe pinscherek oxalát- (OR 5,4 $p < 0,001$) és cisztin- (OR 12,7, $p < 0,001$), a yorkshire terrierok oxalát- (OR 3,5 $p < 0,001$) és purin- (OR 3,1 $p < 0,001$), az angol bulldog fajta egyedei purin-

(OR 17,1 $p < 0,001$) és cisztinkövességgel (OR 18,6 $p < 0,001$) érintettek. *Struvit*kövesség a berni pásztor (OR 11,1 $p = 0,018$), a német juhász (OR 8,8 $p = 0,002$), a shitzu (OR 2,5 $p = 0,007$) és az angol cocker spániel (OR 2,0 $p = 0,019$); *oxalát*kövesség a törpe uszkár (OR 3,2 $p = 0,008$) és a törpe schnauzer (OR 2,2 $p = 0,003$); *purin*kövesség a dalmata (OR 352,3 $p < 0,001$), az orosz fekete terrier (OR 283,5 $p < 0,001$), a tibeti spániel (OR 12,6 $p = 0,001$), az óriás schnauzer (OR 7,0 $p = 0,022$), a bichon bolognese (OR 6,6 $p < 0,001$) és az amerikai staffordshire terrier (OR 3,4 $p = 0,042$); és *cisztink*kövesség a basset hound (OR 40,2 $p < 0,001$), a rottweiler (OR 13,9 $p < 0,001$), a francia bulldog (OR 10,4 $p = 0,001$), a drótszőrű (OR 7,6 $p = 0,016$) és a rövid szőrű (OR 6,5 $p < 0,001$) tacskó, valamint a chihuahua (OR 4,8 $p = 0,025$) fajta egyedeiben fordult elő szignifikánsan nagyobb arányban.

A felmérés kezdeti és utolsó éveiben (12 év alatt) a köves populációban a mopsz (0,3-ról 4), a bolognese (0,3-ról 2), a bichon frisé (0,3-ról 1), az angol bulldog (0,9-ről 2,4) és a yorkshire terrier (3,8-ről 11,1) aránya nőtt jelentősen. Ugyanakkor a dalmaták (15,6-ről 1), az orosz fekete terrier (2,1-ről 0,4), az uszkár (1,8-ről 0,4) és a basset hound (1,2-ről 0,4) kutyák aránya

kifejezetten csökkent. A fajták reprezentáltságának változása többnyire azonos irányú volt az egészséges populációban is. Ellentétes irányú változást észleltünk a basset hound, a chihuahua, a törpe schnauzer, a pekingi és a puli fajták esetében.

3.2 A purinkövességet okozó öröklődő hyperuricosuria előfordulásának vizsgálata purinköves kutyákban

A 2008 és 2010 között purinkövességgel diagnosztizált és genetikai vizsgálatra hívott 50, nem dalmata fajtájú, kutyából 24 beteg esetében került sor mintavételre. Kilenc kutya a kövesség megállapítása, és a vérvételre történő behívás között eltelt időben elhullott. Két beteg tulajdonosa nem járult hozzá a vérvételhez, és 15 beteg tulajdonosa vagy kezelő állatorvosa nem válaszolt a felhívásra.

A 24 vizsgált egyedből 11 bizonyult HUU szempontjából érintettnek (7 angol bulldog, 2 OFT, 1-1 jagd terrier és keverék kutya). A többi 13 esetben (4 yorkshire terrier, 2 keverék, 2 pekingi palotakutya, 2 bichon bolognese, 1

mopsz, 1 chihuahua és 1 tacskó) a genetikai teszt eredménye negatív volt.

3.3 Macskák húgykövességének epidemiológiai vizsgálata

A minták 77,3 százaléka struvit, 17,8 százaléka kalcium-oxalát, 1,5 százaléka cisztin és 1 százaléka purin összetételűnek bizonyult. A struvitköves betegek átlagéletkora 71,2 hónap, míg az oxalátköveseké 90,1 hónap volt. Az oxalátkövek aránya a struvitéhoz mérten a vizsgálat kezdetétől évente fokozatosan nőtt 0,13-ról, 0,8-ra. Az érintett hím állatok száma struvitkövességben ($n_{\text{str_hím}}=241$) több mint kétszeresen, oxalátkövességben ($n_{\text{ox_hím}}=41$) csaknem másfélszeresen haladta meg a nőstények számát ($n_{\text{str_nőstény}}=107$, $n_{\text{ox_nőstény}}=33$). Az oxalát minták aránya a teljes populációban a struvit mintákhoz viszonyítva 0,22. Perzsa macskákban ez az arány kétszer (0,44) és brit rövidszőrű macskákban ötször (1,15) nagyobb. Az összes szíami macskából származó minták 85 százaléka (7 mintából 6) cisztinnek bizonyult.

4 Megbeszélés

4.1 Kutyák kövességének epidemiológiája

4.1.1 Az epidemiológiai adatok

A kutyákból származó 2543 kő adatai alapján megállapítottuk a különböző kőtípusok előfordulását. A legtöbb eddigi felmérésben leírt tendenciákkal szemben Magyarországon a struvitkövesség viszonylag magas és emelkedő arányát állapítottuk meg. Míg a külföldi epidemiológiai vizsgálatok az oxalát emelkedő arányáról számolnak be, nem világos, hogy felmérésünkben miért jelentkezik éppen ezzel ellentétesen a struvitkövesség növekvő aránya. Az oxalátkövesség arányának növekedéséről szóló tanulmányok nem tisztázzák, hogy valójában az adott típusú kövesség prevalenciája, vagy csak a laboratóriumi vizsgálatra küldött minták száma, és így egymáshoz viszonyított aránya változott. A struvitkövek fizikai megjelenése sok esetben karakterisztikus. Előfordulhat, hogy a kezelő állatorvosok ezek vizsgálatát nem igénylik, nem küldik vizsgálatra. A struvitkövek laboratóriumba küldésének elmaradása a struvitkövesség arányának látszólagos csökkenését

okozhatja. Ugyanakkor a struvitkövesség prevalenciája összefüggésben lehet egyes társadalmi és gazdasági körülményekkel is. A húgyúti fertőzések korai hatékony kezelésének (a tulajdonost terhelő jelentősebb költségek miatti) elmaradása, a krónikussá váló húgyúti fertőzés következtében sok esetben okozhatja a struvitkövesség kialakulását.

4.1.2 A fajták érintettsége

Az epidemiológiai adatok statisztikai elemzésével kimutattuk, hogy melyek azok a fajták, amelyekben egy bizonyos típusú kövesség prevalenciája a keverék kutyákhoz – mint referencia csoporthoz – viszonyítva szignifikánsan nagyobb. Ezeknél a fajtáknál feltételezhetünk olyan örökletes betegséget vagy hajlamosító tényezőt, amely a kövesség halmozott előfordulását okozhatja. A kövességgel fokozottan érintett fajták tekintetében felmérésünk eredményei részben eltértek a nemzetközi szakirodalmi adatoktól.

4.1.3 Struvitkövesség

Több felméréshez hasonlóan a shi-tzu és az angol cocker spánielekben a struvitkövesség szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő. A törpe schnauzer és a tacsókó kutyák, a szakirodalmi adatokkal ellentétben, nem bizonyultak struvit kövességgel érintett fajtának. A berni pásztorkutyákban a struvitkövesség szokatlan jellegű előfordulását állapítottuk meg. A hímek négyszer nagyobb arányban érintettek és főként a fiatal egyedek. Az érintett egyedek átlagos életkora 33 hónap (medián 12) volt.

4.1.4 Oxalátkövesség

A köves kutyák között az oxalátkövességgel érintett egyedek átlagos életkora volt a legmagasabb. Hajlamosító tényezőként a kor előrehaladtával fokozódó kalciumkiválasztás feltételezhető. Felmérésünkben az oxalátkövesség szempontjából fokozott kockázattal jellemzett fajták többnyire megegyeznek más epidemiológiai vizsgálatokban megfigyelttel.

A shi-tzu fajtát számos felmérés mind struvit-, mind oxalátkövesség tekintetében fokozott kockázatnak kitett fajtaként jellemzi, kivéve egy tanulmányt, amely a fajtát struvitkövesség tekintetében találta. Eredményeink is ezt a megállapítást támasztják alá. A chihuahua, a pekingi palotakutya és az angol cocker spániel esetében, amelyeknél a különböző szerzők epidemiológiai vizsgálatai predispozíciót mutattak ki oxalátkövességre, saját eredményeink ezekkel ellentétesek lettek.

4.1.5 Purinkövesség

A dalmatákban a purinkövesség fokozott prevalenciája jól ismert jelenség. Vizsgálatunkban a dalmatán kívül az orosz fekete terrier (OFT), angol bulldog, tibeti spániel, bichon frisé, bolognese és yorkshire terrier fajták voltak a purinkövességgel szignifikánsan nagyobb arányban érintettek. Az OFT fajta egyedeinek érintettségét korábban már publikáltuk. A betegség háttérében egyértelmű predispozíciót jelentő genetikai eredetű anyagcserezavart tételeztünk fel. A yorkshire terrierek és angol bulldogok fokozott érintettségét szintén leírták más szerzők is, és a porto-

szisztémás shunt (PSS) gyakori előfordulását állapították meg. A jelenség genetikai háttere nem ismert. Az angol bulldogoknál a hyperuricosuria (HUU) gyakoribb előfordulása lehet a prediszponáló tényező. A tibeti spániel és a bolognese fajták tekintetében purinkövességgel vagy annak lehetséges háttérbetegségeivel kapcsolatban egy publikáció megemlíti a bolognese fajtákban a PSS gyakoribb előfordulását. A tibeti spánielekről ilyen adat nem található.

4.1.6 Cisztinkövesség

A cisztinkövességet az örökletes, de nem egységes genetikai hátterű, cisztinuria okozza. Vizsgálataink alapján a cisztinkövesség tekintetében prediszponált fajtákat más szerzők is leírták. Egy vizsgálat eredményei szerint az ír terrierek szintén kifejezetten érintettek cisztinkövességgel. Vizsgálati sorozatunkban összesen 3 minta érkezett ír terrier kutyából, és mind a 3 cisztinnek bizonyult. A statisztikai értékeléssel kapott esélyhányados bár magas lett, de nem szignifikáns. Az érintett egyedek átlagos életkora a

basset houndok és az ír terrieres esetében 55 és 66 hónap volt, szemben az angol bulldog kutyákkal amelyekben az átlagos életkor 40 hónap volt. A cisztinkövesség gyakoribb előfordulását francia bulldog és a rottweiler fajtájú kutyákban korábbi közlésekben is említik, de a halmozott előfordulást statisztikai módszerekkel nem értékelték. Felmérésünkben ezen fajták érintettségét statisztikailag is igazoltuk. A szakirodalom alapján a cisztinkövesség tekintetében leginkább érintett fajták – az újfundlandi és a labrador retriever – egyedeiben, egy labradorból származó mintától eltekintve, nem találtunk a felmérés 12 éve alatt cisztinkövet. Ennek oka az lehet, hogy a hazai állományban elenyészően kevés lehet a cystinuriát hordozó tenyészállatok száma. A beérkezett minták kísérőiratai szerint a vizsgált és cisztinnek bizonyult kövek kizárólag kan kutyákból származtak. Ennek alapján feltételezhetjük, hogy az aktuális osztályozási rendszer szerint az úgynevezett III-as típusú androgén dependens cystinuria lehet a leggyakoribb cisztinkövességet okozó háttérbetegség kutyapopulációnkban

4.1.7 A kövesség incidenciája

Eddig csak egy publikációban becsülték meg a kutyák kövességének prevalenciáját 26 év alatt két országban összegyűjtött adatok alapján. A retrospektív felmérés ideje alatt 10000 kutyánként 23 - 24 esetet rögzítettek. Átszámolva éves átlagos incidenciáértékre ez 0,88 - 0,92 eset/10000 kutya/ évet jelent. Saját számításaink alapján a magyarországi kutyapopulációban ehhez képest közel kétszer nagyobb értéket állapítottunk meg, ami azt jelenti, hogy évente legalább 1 köves betegre lehet számítani minden 5600 kutya között fajtára, korra és nemre való tekintet nélkül.

4.1.8 Az érintett fajták reprezentáltságának változása és hatásuk a kövességek előfordulására

A felmérés 12 éve alatt a kövességgel leginkább érintett egyes fajták (yorkshire terrier, west highland white terrier, havanese, bichon frisé, beagle, chihuahua, angol bulldog és mopsz) aránya a teljes populációban közel ötszörösre emelkedett. A yorkshire terrierek és az

angol bulldogok jellemzően érintettek oxalát-, purin- és cisztinkövességgel, így a jelzett fajták arányának populáción belüli jelentős emelkedése az említett kövességek várhatóan fokozódó arányát jelezhetik. Ugyanakkor a dalmata, német juhászkutya és tacskó fajták arányának csökkenése (amelyek purin-, struvit- és cisztinkövességgel terhelt fajták) állapítható meg a populáción belül.

A köves betegek adatait tekintve az érintett kutyák között a fajták arányának változása többnyire a populáción belüli arányok változását követte. A kockázatnak kitett fajták tekintetében például a köves yorkshire terrierek aránya nőtt, míg a dalmaták és az OFT aránya jelentősen csökkent, hasonlóan a populációban megfigyelt változásokhoz.

Havanese fajtájú kutyából származó minta a felmérés első évében nem volt, de az utolsó években 22 minta is érkezett a laboratóriumba, ami jelentős emelkedést jelent (a fajta arányát tekintve nulláról 4,4 százalékra). Az emelkedés itt is összhangban van a populációban megfigyelt változással. Ezen kívül a chihuahua, bichon frisé és mopsz fajták aránya is emelkedett, ami abból a szempontból fontos, hogy az említett kistestű fajták

fokozottan kitettek olyan környezeti hatásoknak amelyek oxalátkövesség kialakulására hajlamosíthatnak.

Ezek a változások összességben előrevetíthetik az oxalátkövesség jövőbeli fokozódó arányát, és a struvit-, purin- és cisztinkövesség arányának várható csökkenését. A purinkövesség csökkenő tendenciája már látható volt a felmérés ideje alatt is.

Pekingi palotakutya, törpe schnauzer és puli fajták aránya a populációban a felmérés ideje alatt csökkent, ugyanakkor a köves betegek között nőtt. A kövesség kialakulása pekingi palotakutyákban és a törpe schnauzerekben összefüggésbe hozható hajlamosító tényezőkkel. Ezeknek a hajlamosító faktoroknak a fokozódó jelenléte lehet az oka a jelenségnek, de nem világos, hogy ez inkább genetikai (örökletes) háttérű, vagy inkább környezeti hatásnak tulajdonítható. Erre az eltérő irányú változásra a pulik esetében magyarázatot az eddigi ismeretek alapján nem tudunk adni.

Ellentétes irányú változás volt megfigyelhető a basset hound és a chihuahua fajták esetében. A basset hound fajta kifejezetten érintett a genetikai eredetű anyagcserezavar okozta cystinuriával. A fajta arányának populáción belül növekedése ellenére csökkenő arányú megállapított kövesség oka lehet a magyarországi

basset hound populáció genetikai állományának „javulása”, a betegséget hordozó allélek frekvenciájának a populáción belüli csökkenése. A chihuahua kutyák esetében megfigyelt változás háttere ismeretlen.

4.2 A purinkövesség örökletes hátterének genetikai vizsgálata

Ötven betegből 9 a kövesség diagnosztizálása és a vizsgálati lehetőség megteremtése között eltelt közel egy év alatt elhullott. Ezen betegek átlag életkora a kövesség megjelenése idején 49 hónap volt. A 18 százalékos mortalitás alapján a purinkövességet (az elsődleges kórokra tekintet nélkül) kétes prognózisú állapotnak tekinthetjük. Az elhullott betegek között nem volt HUU-val ismertén érintett fajtához tartozó egyed. Purinkövességgel diagnosztizált, HUU-t okozó genetikai mutációval ismertén terhelt fajták (angol bulldog, OFT) minden egyedében kimutattuk a genetikai defektust hordozó allélt.

15 egyéb fajtához tartozó állatból 2 bizonyult homozigóta-pozitívnak. Nagyobb esetszámot mutató fajták tekintetében a yorkshire terrier veleszületett PSS-

sel érintett, ami purinkövesség kialakulásához vezethet. A pekingi palotakutya fajtában szintén leírták a purinkövesség halmozott előfordulását, de a háttér ok vagy hajlamosító tényező nem ismert, és jelen vizsgálat alapján valószínűsíthetően nem a HUU-ról van szó. Az ismert háttértényezőkkel nem terhelt fajták egyedeinek eredményeit vizsgálva 9 kutyából 2 bizonyult homozigóta-pozitívnak, egy jagd terrier és egy keverék kutya. Felmerülhet, hogy az SLC2A9 gént érintő mutáció jóval gyakrabban fordul elő a kutyákban, mintsem azt a kövességgel jelentkező betegek alapján gyanítani lehet, illetve számításba kell venni, hogy a genetikai mutáció jelenléte, és a kialakuló purinkövesség között bár szoros lehet a korreláció, de egyéb – még nem ismert – faktorok is szerepet játszhatnak a kövesség kialakulásában. Erre utalhat az a tény is, hogy az egyik OFT egyed, melyben purinkövességet állapítottunk meg, a HUU-ért felelős genetikai elváltozás tekintetében heterozigóta volt. Korábbi adatok alapján a heterozigóták húgysav ürítése (vizelethúgysav/kreatinin) a nem érintett egyedekéhez hasonló. Ez a 4 éves kan kutya ugyanakkor más háttérbetegség tünetét nem mutatta, klinikai vizsgálatai negatív eredménnyel zárultak. Ennek alapján felmerülhet, hogy a korábbi

feltevésekkel ellentétben a heterozigóták is veszélyeztetettek, vagy más, a mutációhoz kapcsolt és még nem feltárt faktor is szerepet játszik a kövesség kialakulásában. Ennek a kérdésnek a vizsgálata további kutatásokat igényel.

4.3 A macskák kövességének epidemiológiája

Adatainkat más felmérésekkel összevetve megállapítható, hogy populációnkban a struvitkövességben szenvedő macskák aránya nagyobb és az oxalátkövesek aránya kisebb mint az egyéb – USA, Kanada, Svájc és Nyugat-Európa – felmérésekben. Az oxalátkövesség aránya ugyanakkor folyamatos változást mutat.

Felmérésünk 9 éve alatt érkezett mintákon belül az összes oxalátnak bizonyult kövek száma a struvitminták mindösszesen 23 százalékát jelentették, ugyanakkor évente vizsgálva a beérkezett minták arányát az oxalátkövesség folyamatosan nőtt, míg a struvité ezzel párhuzamosan csökkent. 2006-ban az oxalát és

struvitminták számának egymáshoz viszonyított aránya 0,13 volt, 2014-ben ugyanez az arány már 0,8 volt.

Az okok tekintetében a macskatápokban alkalmazott, főleg a struvit képződés ellen ható összetétel-változások gyaníthatók.

A folyamat ismételt megfordulását (a struvitminták arányának növekedését) észlelték az USA-ban két független felmérésben is, és a háttéroként a macskatápok összetételének újabb változtatását tételezték fel.

Más megfigyelésekhez hasonlóan felmérésünkben is az oxalátkövek idősebb egyedekből származtak, mint a struvitkövek.

Mind a struvit- (2,25-ször) mind az oxalátkövesség (1,42-szer) nagyobb arányban fordult elő hímekben mint nőstényekben, hasonlóan más európai felmérésekben tapasztaltakhoz.

Perzsa és brit rövidszőrű macskákban állapítottunk meg nagyobb arányban oxalátkövességet. A szakirodalomban ellentmondásos adatok találhatóak a fajták és a kövességek közötti kapcsolatról.

Cisztinkövességet ugyanakkor, más felmérésekhez hasonlóan, egyértelműen jelentős arányban állapítottunk

meg sziámi macskákban és több nőstényben (4/7) mint hímekben (3/7). Ez a megfigyelés azért is érdekes, mert kutyákban kizárólag hímekben állapítottunk meg, a macskáknál jóval nagyobb számban és arányban cisztinkövességet, annak ellenére, hogy a betegség kialakulásával kapcsolatban ugyanazokat a háttérbetegségeket feltételezzük mind a két faj esetében.

5 Új tudományos eredmények

1. Elsőként írtuk le a magyarországi kutyák húgykövességének epidemiológiai jellemzőit 12 év alatt elvégzett vizsgálatok alapján.
2. Megállapítottuk a kutyák kövességének incidenciáját.
3. Több fajta tekintetében igazoltuk, hogy a hazai kutyapopulációban is előfordulnak a nemzetközi adatok alapján ismert prediszponáló tényezők.
4. Prediszpozíciót állapítottunk meg néhány, a kövesség szempontjából eddig nem ismert érintettségű fajtánál:
 - a. orosz fekete terrier – purinkövesség
 - b. tibeti spániel, bolognese – purinkövesség
5. Statisztikailag igazoltuk egyes korábban már megfigyelt terhelt fajtákban a kövesség prediszpozícióját:
 - a. német juhászkutya – struvitkövesség
 - b. berni pásztor – struvitkövesség, amely főleg fiatal hím egyedeket érint
 - c. francia bulldog, rottweiler - cisztinkövesség

6. Leírtuk a vizsgálat 12 éve alatt megfigyelhető, a populáció fajta összetételének és a kövességgel kezelt összes kutya fajtaösszetételének változása közötti összefüggéseket.
7. Igazoltuk, hogy a purinkövesség hátterében a magyarországi orosz fekete terrier és angol bulldog kutyák esetében a HUU, a többi érintett fajta esetében pedig többnyire más háttértényező (PSS vagy egyéb nem ismert kórok) áll.
8. Elsőként írtuk le a magyarországi macskák kövességének epidemiológiai jellemzőit 9 év alatt összegyűjtött vizsgálati eredmények retrospektív feldolgozásával.

6 A doktori kutatás eredményeinek közlései

6.1 A doktori kutatás témájához kapcsolódó, lektorált, impakt faktoral bíró folyóiratban megjelent publikációk

1, **Bende, B.**, Dunay, M., Zsömböly, M. (2001): Cisztin urolithiasis kutyákban. Magyar Állatorvosok Lapja 123, 486-491. IF: 0,184

2, **Bende, B.**, Szabó, O., Reiczigel, J. (2003): Budapest kutyapopulációja az ezredfordulón. Magyar Állatorvosok Lapja 125, 340-345. IF: 0,089

3, **Bende, B.**, Németh, T. (2004): High prevalence of urate urolithiosis in the Russian black terrier. Veterinary Record 155, 239-240. IF: 1,147

4, Del Angel Caraza, J., Pérez-Garcia, C.C., **Bende, B.**, Díez-Prieto, I., Garcia-Rodriguez, B. (2011): Mouse barley awn (*Hordeum murinum*) migration induced cystolithiasis in 2 male dogs. Canadian Veterinary Journal 52, 67-69. IF: 1,063

5, **Bende, B.**, Németh, T. (2015): Macskák húgykövességének epidemiológiai vizsgálata Magyarországon 2006 és 2014 között (480 eset). Magyar Állatorvosok Lapja 137, 305-313
(IF nem állt rendelkezésre a kézirat lezárásakor)

6, **Bende, B.**, Kovács, K. B., Solymosi, N., Németh, T. (2015): Characteristics of urolithiasis in the dog population of Hungary from 2001 to 2012. Acta Veterinaria Hungarica 63, 323-363 (IF 2013:0,802)

6.2 A doktori kutatás témájához kapcsolódó konferenciaprezentációk

1, **Bende, B.**, Dunay, M., Zsömböly, M. (2002): Cisztin húgykövesség és vizsgálata. Magyar Tudományos Akadémia Állatorvos-tudományi Bizottsága, Akadémiai beszámoló, Klinikumok és Gyógyszertan.

2, **Bende, B.**, Németh., T. (2003): Húgysav és származékaiból álló húgykövesség halmozott előfordulása fekete terrierekben. Magyar Tudományos

Akadémia Állatorvos-tudományi Bizottsága, Akadémiai
beszámoló, Klinikumok és Gyógyszertan.

7 Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki családtagjaimnak, kollégáimnak, barátaimnak, mindazon személyeknek és intézményeknek akik elindítottak és segítettek továbbhaladni ennek a szakterületnek a megismerésében, művelésében és akik nélkül sem ez a dolgozat sem a tudományos eredmények nem jöhettek volna létre. Így a teljesség igénye nélkül köszönöm:

- témavezetőmnek, Dr. Németh Tibor PhD, Dipl. ECVS, Cert. Sacs, tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy elindított, támogatott és bátorított a doktori munka rögös útjain,
- barátomnak, Dr.Sc. Med. Berényi Mihály professzornak, hogy a húgykövességgel kapcsolatos felmérhetetlen szakmai ismeretei mellet barátságával is megajándékozott,
- édesapámnak, Dr. Bende Zoltánnak, hogy a REANAL vegyszergyár igazgatójaként mindig segített, hogy ne maradjak a vizsgálatokhoz szükséges reagensek nélkül,

- Dr. Vándor Istvánnak, hogy a munka kezdetén lehetővé tette számomra a BUC, mint önálló laboratórium létrehozását a Budapesti Állatkórház területén,
- kiváló kollégámnak, Dr. Berkényi Tamásnak, hogy az Eukanuba képviselőjeként több mint 10 éven keresztül „harcolt”, hogy a BUC vizsgálatai díjmentesek lehessenek és így a lehető legnagyobb mintaszámmal dolgozhassak,
- Dr. Tétényi Péter PhD, egyetemi adjunktusnak (SOTE Szerves Vegytani Intézet) az FTIR vizsgálatok kivitelezésében nyújtott segítségét,
- Dr. Gergely Szilveszter PhD, egyetemi docensnek, az FTIR - ATR technika megismertetését és a sok szép vizsgálati eredményt,
- Dr. Javier Del-Angel Caraza PhD mexikói állatorvos kollégámnak (Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca) Spanyolországban, a Leon-i Egyetemen elvégzett kontroll FTIR vizsgálatokat,
- Dr. Danika L. Bannasch PhD és Dr. Nili Karmi (University of California, Veterinary Genetics

Laboratory) segítségével a DNS szekvenálások elvégzésében,

- kórházi kollégáimnak (Dr. Tallódi György, Dr. Pálfi János, †Dr. Péczeli Lajos, Dr. Hargitay András, †Dr. Schmidt József, Dr. Szüts Péter, Dr. Ipolyi Tamás, Dr. Matskási Imola, Dr. Péterhegyi Csanád, Dr. Helmle Dóra, Dr. Gyuricza Ákos), hogy elláttak mintákkal és támogatták szakmai munkámat,
- TDK-s hallgatóimnak (Dr. Fergelt Adrienn, Dr. Kovács Krisztina Borbála és Dr. Sík Nikolett), hogy részvételükkel és értékes munkájukkal előrelendítették a kutatást,
- szerte az országban több száz kollégámnak, hogy szorgalmasan küldték a mintákat több mint egy évtizeden keresztül,
- a lelkes gazdiknak, akik mindig rendelkezésre álltak kis betegekkel, amikor ismételt és további vizsgálatokra volt szükség,
- a Magyar Állatorvosi Kamara képviselőinek, Dr. Gönczi Gábornak és Dr. Horváth Lászlónak, valamint a NÉBIH elnökhelyettesének, Dr. Nemes Imrének a szükséges adatok elérésének és felhasználásának engedélyezését.