

مطالعه ارتباط مقادیر کلسیم توتال و یونیزه در گربه های پرشین مبتلا به بیماری کلیوی پلی کیستیک (PKD) و گربه های سالم

طهران احمدی^۱، احسان خاکسار^{۲*}، شهرام جمشیدی^۳، عباس وشکینی^۴، سیامک مشهدی رفیعی^۵، طه کوه پائی^۱

چکیده

نسبت حجم کیست به حجم کلیه ارتباط مستقیم دارد و از آنجا که هایپرکلسمی یکی از علل شایع در بروز نارسایی مزمن کلیه می باشد توصیه میشود که در گربه های مبتلا به بیماری کلیه پلی کیستیک و هایپرکلسمی همزمان علی رغم عدم ازتیمیک بودن تغییر جیره غذایی و آزمایشات تخصصی بیشتر جهت ارزیابی کلیه انجام شود.

واژگان کلیدی: کلیه پلی کیستیک، کلسیم توتال، کلسیم یونیزه

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۳/۱۶ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۵/۲۰

مقدمه

بیماری کلیه پلی کیستیک شایع ترین بیماری ژنتیکی در گربه هاست که در نژاد های پرشین و مخلوط با پرشین بیشتر مشاهده می شود (۱). میزان درگیری این بیماری در گربه های پرشین در کل دنیا ۴۰٪ تخمین (۲، ۳) زده شده و شیوع این بیماری در ایران ۳۳/۸٪ گزارش شده است (۴). این بیماری می تواند در کلیه، کبد و گاهی پانکراس باعث ایجاد کسیت شود. کسیت های کلیوی به مرور بزرگ شده و باعث کاهش میزان پارانشیم طبیعی کلیه می شوند. در بسیاری از گربه های پرشین جوان این بیماری بدون علامت است و بزرگ شدگی کلیه در آن ها یک یافته تصادفی است. نارسایی کلیوی معمولاً تا سن ۷-۸ سالگی گسترش پیدا نمی کند (۵). در صورت بروز نشانه های بیماری، علایم بالینی به صورت نارسایی مزمن کلیوی دیده می شود. (۱) نارسایی مزمن کلیوی ممکن است از طریق مکانیسم هایی مانند کاهش دفع کلسیم از طریق ادرار یا

بیماری کلیه پلی کیستیک شایع ترین بیماری ژنتیکی کلیوی در گربه های نژاد پرشین و مخلوط پرشین است. شیوع این بیماری در ایران ۳۳/۸٪ گزارش شده است. بیشترین علت مرگ و میر در این نژاد، عوارض ناشی از بیماری نارسایی مزمن کلیوی و اختلالات الکترولیتی ناشی از آن می باشد. در این پژوهش تغییرات کلسیم توتال و یونیزه در گربه های مبتلا به بیماری کلیه پلی کیستیک مورد بررسی قرار گرفت و با گروه کنترل مقایسه شد، همچنین در گام بعدی این پژوهش تغییرات این الکترولیت ها با فاکتور حجم کیست به حجم کلیه مورد بررسی قرار گرفت. به منظور انجام این مطالعه، ۵۰ گربه سالم و مبتلا به بیماری کلیه پلی کیستیک از نژاد پرشین و مخلوط پرشین مورد ارزیابی قرار گرفتند. بدین منظور اطلاعات حیوانات شامل سن، جنس و جیره غذایی و سابقه بیماری اخذ گردید و پس از اولتراسونوگرافی از محوطه شکمی گربه هایی که دارای یک یا بیشتر کیست آن اکو با دیواره ای صاف و مشخص در یک یا هر دو کلیه بودند و بیماری انسدادی و یا سنگ کلیه نداشتند جز بیماران هدف قرار گرفتند. همچنین بیماران مثبت از نظر نسبت حجم کیست به حجم کلیه طبقه بندی شدند. سپس خونگیری جهت انجام آزمایشات بیوشیمیایی انجام گرفت. در این مطالعه ۲۵ گربه مبتلا به کلیه پلی کیستیک و غیر ازوتیمیک و ۲۵ گربه سالم به عنوان گروه کنترل مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که در ۲۲٪ از گربه های مبتلا به بیماری کلیه پلی کیستیک کلسیم توتال بالاتر از حد نرمال بود. اما اختلاف معنی داری بین گروه کنترل نشان ندادند و هایپو کلسمی توتال نیز در هیچ کدام از هر دو گروه دیده نشد و از نظر میزان کلسیم یونیزه هایپر کلسمی در ۵۲٪ از گربه ها و هایپو کلسمی یونیزه در ۱۲٪ وجود داشت اما اختلاف معنی داری بین دو گروه دیده نشد. نکته حائز اهمیت در این تحقیق ارتباط معنی دار میزان کلسیم توتال و نسبت حجم کیست به حجم کلیه در هر دو کلیه بود که در این بررسی مشخص شد در گربه های مبتلا به کیست کلیه غیر ازوتیمیک میزان کلسیم توتال با افزایش

۱- دانش آموخته دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- گروه علوم درمانگاهی، واحد گرمسار، دانشگاه آزاد اسلامی، سمنان، ایران

Ehsan_khaksar@yahoo.com

۳- گروه علوم درمانگاهی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۴- گروه رادیولوژی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۵- گروه علوم درمانگاهی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

آنزیم های کلیوی (sCr , BUN) در آن ها نرمال بود. برای انجام این پژوهش کیس های ارجاعی به بیمارستان دامپزشکی دانش دانشگاه علوم و تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی و بیمارستان دامپزشکی دانشگاه تهران مورد بررسی قرار گرفتند. تمامی مراحل مطالعه حیوانی مطابق با دستورالعمل های کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی و پس از کسب کد اخلاق (IR.IAU.SRB.REC.1401.018) صورت گرفت.

آماده سازی و انتخاب گروه هدف

به منظور انجام این مطالعه، تاریخچه از صاحبان گربه های نژاد پرشین یا مخلوط پرشین شامل سن، جنس، سابقه و علایم سایر بیماری ها، مدت زمان درگیری کلیوی در صورت وجود و دارودرمانی قبلی اخذ و ثبت گردید. سپس این گربه ها مورد معاینه بالینی قرار گرفتند و گربه های مشکوک به بیماری کلیه پلی کیستیک بدون بیماری شدید غیر مرتبط با مشکلات کلیوی (نظیر توده های غیر سیستیک و بدخیمی های احشایی و...) به بخش رادیولوژی ارجاع داده شدند تا ابتلا به بیماری کلیه پلی کیستیک تایید شود. بررسی اولتراسونوگرافی گربه ها در حالت خوابیده به پشت و یا به پهلو توسط پراب ۷,۵ MHz در محورهای دورسال

(dorsal) ساژیتال (sagittal) و عرضی (transverse) انجام شد. ابتدا اولتراسونوگرافی کلی شکم و اختصاصی کلیه جهت بررسی یافته های اولتراسونوگرافی غیر طبیعی اعم از تغییر در اکوژنیسیته، اندازه، حدود و وجود مینرالیزیشن نابجا به عمل آمد. در گام بعدی در صورت وجود چند کیست آن اکو با دیواره ای صاف و مشخص در یک یا هر دو کلیه، بدون وجود بیماری انسدادی و یا سنگ کلیه حیوان جز بیماران کلیه پلی کیستیک قرار گرفت و بیماران

حجم کیست

حجم کلیه

مثبت بر اساس پژوهش های پیشین از نظر نسبت $\frac{\text{حجم کیست}}{\text{حجم کلیه}}$ در سه گروه $10\% >$, $10\% - 50\%$, $50\% <$ (۱۰) دسته بندی

افزایش تبادل استخوانی کلسیم منجر به هایپرکلسمی شود (۶). به علاوه، هایپرکلسمی یونیزه می تواند منجر به کاهش ضریب بازدهی فیلتراسیون گلوبولولی کلیه شود که پیش نیازی برای نفروکلسینوزیس می باشد که در ادامه ی روند بیماری باعث ایجاد ازوتمی کلیوی می شود. (۷, ۸) گربه هایی که دچار نارسایی مزمن کلیوی همراه با ازوتمی هستند، ۴ برابر احتمال بیشتری برای بروز هایپرکلسمی توتال، نسبت به گربه های بدون ازوتمی دارند. این نتیجه نشان می دهد اختلال کلیه و یا حتی برخی راهبردهای مدیریتی در گربه های با مشکل نارسایی مزمن کلیوی باعث بهم خوردن تعادل میزان کلسیم در بدن میشود. فیزیوپاتولوژی هایپرکلسمی در CKD به طور کامل درک نشده است، اما چندین مکانیسم ممکن است در هایپرکلسمی در CKD نقش داشته باشند. (۹) لذا در مطالعه حاضر تغییرات کلسیم توتال و کلسیم یونیزه را در گربه های مبتلا به PKD و گربه های سالم مقایسه گردید و همچنین بررسی شد که آیا بین نسبت حجم کیست به حجم کلیه و میزان کلسیم و کلسیم یونیزه سرم ارتباطی وجود دارد یا خیر. چرا که نژاد پرشین و مخلوط پرشین منشا ایرانی دارد و به دلیل میزان شیوع بالای بیماری و نیز عدم رعایت پرورش دهنده های این نژاد در حذف والدین مبتلا به بیماری، نیاز تشخیص به موقع بیماری حائز اهمیت است و هدف از این تحقیق پیدا کردن یک بیومارکر است که بتوان در مراحل اولیه، نارسایی مزمن کلیوی را تشخیص داد.

مواد و روش کار

حیوانات مورد مطالعه

به منظور انجام این مطالعه ۵۰ قلاده گربه پرشین و مخلوط پرشین مورد بررسی قرار گرفتند که ۲۵ قلاده مبتلا به بیماری کلیه پلی کیستیک غیرازوتمیک بودند، و ۲۵ قلاده دیگر بدون بیماری کلیه پلی کیستیک و غیر ازوتمیک بودند و

با یورکس فارس و دستگاه St plus elrctrolyte analyser (Sensa Core) ساخت کشور هند اندازه گیری شدند.

روش تجزیه تحلیل آماری

در این پژوهش تجزیه و تحلیل اطلاعات جمع آوری شده از جمعیت گربه های مورد بررسی با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۲۸ در دو بخش صورت گرفت:

۱. تحلیل آماری و مقایسه شاخص های سرمی - خونی مورد نظر در گربه های کلیه پلی کیستیک با گربه های سالم.

۲. تحلیل آماری و ارتباط بین شاخص های سرمی - خونی،

با اثر همزمان ضریب $\frac{\text{حجم کیست}}{\text{حجم کلیه}}$ راست و ضریب $\frac{\text{حجم کیست}}{\text{حجم کلیه}}$

چپ در گربه های کلیه پلی کیستیک

برای تحلیل آماری و مقایسه گربه های پلی کیستیک با گربه های سالم از آزمون آماری Independent-2 sample t-test استفاده شد تا شاخص های سرمی - خونی مورد نظر در گربه های مورد تحقیق مورد مقایسه قرار گیرند. و همچنین برای تحلیل آماری و ارتباط بین شاخص های سرمی -

خونی، با اثر همزمان ضریب $\frac{\text{حجم کیست}}{\text{حجم کلیه}}$ راست و ضریب

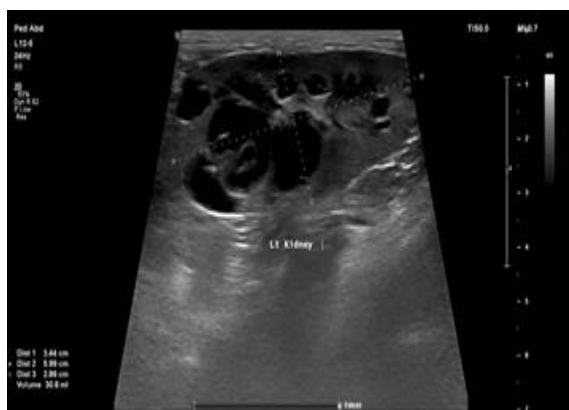
$\frac{\text{حجم کیست}}{\text{حجم کلیه}}$ چپ در گربه های کلیه پلی کیستیک از روش

ترسیم معادله منحنی مولتی رگرسیون استفاده گردید.

نتایج

BUN و سرم کراتنن ۲۵ گربه ی PKD مورد مطالعه در محدوده مرجع قرار داشته و غیرازتیمیک بودند اما مقدار BUN خون در گربه های پلی کیستیک نسبت به گربه های سالم بالاتر بوده و نتایج آماری اختلاف معنی داری را در بین این دو گروه نشان داد ($p < 0.05$).

شدند و برای بررسی های بیشتر و نهایتا قرارگیری در جامعه ی مورد مطالعه وارد مرحله ی بعدی ارزیابی شدند.



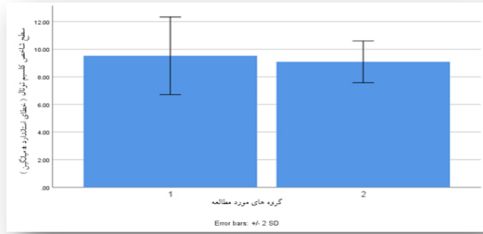
نگاره ۱- تصویر سونوگرافی از یک کلیه که چندین کیست پر از مایع با اندازه های مختلف را به صورت ساختارهای کروی و آنکوئیک در یک گربه ایرانی مبتلا به ADPKD نشان می دهد.

بررسی های آزمایشگاهی

به منظور انجام آزمایش خون و پانل بیوشیمیایی بخصوص فاکتور های کلیوی از جمله غلظت کراتنن و BUN خون، حیوانات به مدت ۱۰ ساعت ناشتا بوده و بعد از مراجعه به کلینیک بدون بیهوشی مقید شد و خونگیری از ورید سفالیک به صورت استاندارد انجام گرفت و در لوله های مخصوص با و بدون ضد انعقاد به آزمایشگاه ارسال گردید در این مطالعه برای بررسی دقیق تر الکترولیت های مورد نظر، در حین خون گیری توجه شد حداقل استرس به گربه ها وارد شود تا این استرس تاثیری بر روی مارکهای مورد بررسی وارد نکند. همچنین برای جلوگیری از تغییرات الکترولیت های مورد نظر، پس از خون گیری حداکثر پس از ۱۰ دقیقه، سرم خون گربه ها جدا شدند و به آزمایشگاه ارسال گردید.

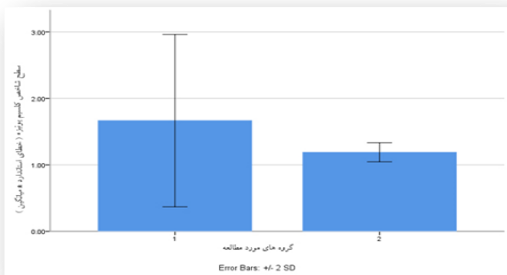
کلسیم توتال و کلسیم یونیزه نمونه خون های گرفته شده ، به ترتیب به وسیله ی کیت ، Arsenazo Calcium شرکت

بیشتر از مقدار آن در گربه های سالم می باشد اما اختلاف معنی داری با گربه های سالم نداشت. ($p > 0.05$)



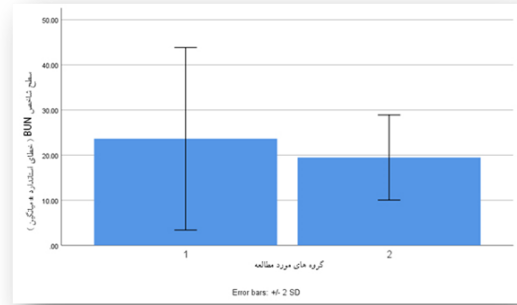
نمودار ۳- مقایسه سطح شاخص کلسیم توتال (خطای استاندارد \pm میانگین) در سرم دو گروه گربه (گروه ۱ : گربه های PKD , گروه ۲ : گربه های سالم)

در ارتباط با مقادیر کلسیم یونیزه ۱۲ درصد از گربه های مبتلا به PKD هایپو کلسمی و ۵۲ درصد از گربه های هایپرکلسمی و کلسیم ۳۶ درصد از گربه ها در محدوده رنج نرمال قرار دارد و همچنین مقادیر سطح کلسیم یونیزه در گربه های کلیه پلی کیستیک بیشتر از مقدار آن در گربه های سالم می باشد اما اختلاف معنی داری با گربه های سالم نداشت. ($p > 0.05$)



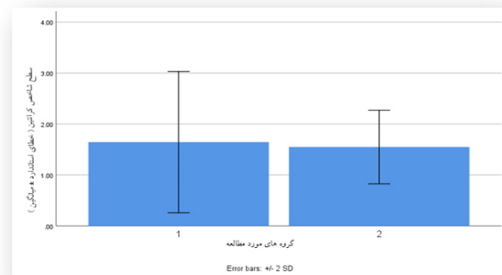
نمودار ۴- مقایسه سطح شاخص کلسیم یونیزه (خطای استاندارد \pm میانگین) در سرم دو گروه گربه (گروه ۱ : گربه های PKD , گروه ۲ : گربه های سالم)

در بررسی آماری تاثیر همزمان ضریب نسبت حجم کیست به حجم کلیه در هر دو کلیه و میزان تاثیر آن بر کلسیم توتال چنین استنباط می شود که اثر همزمان متغیر نسبت



نمودار ۱- مقایسه سطح شاخص BUN (خطای استاندارد \pm میانگین) در سرم دو گروه گربه (گروه ۱ : گربه های PKD , گروه ۲ : گربه های سالم)

در خصوص مقدار سرم کراتینین خون در گربه های پلی کیستیک نسبت به گربه های سالم بالاتر بود ولی نتایج آماری اختلاف معنی داری را در بین این دو گروه نشان نداد. ($p > 0.05$)

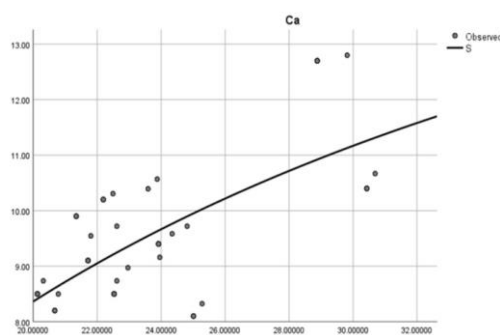


نمودار ۲- مقایسه سطح شاخص کراتینین (خطای استاندارد \pm میانگین) در سرم دو گروه گربه (گروه ۱ : گربه های PKD , گروه ۲ : گربه های سالم)

در بررسی مقادیر کلسیم توتال در گربه های مبتلا به PKD مورد مطالعه مشخص شد که ۲۲ درصد از گربه ها هایپرکلسمی بوده و کلسیم در ۸۸ درصد از گربه ها در محدوده محدوده مرجع قرار داشت و در هیچ یک از گربه های بیمار هایپو کلسمی مورد تشخیص قرار نگرفت و همچنین مقدار سطح کلسیم توتال در گربه های PKD

الکترولیت ها را با فاکتور نسبت حجم کیست به حجم کلیه مورد بررسی قرار دادیم. در مطالعه ای که نوری و همکاران در سال ۲۰۱۹ بر روی ۷۶ گربه نژاد پرشین و مخلوط پرشین انجام دادند شیوع بیماری PKD در ایران ۳۳٫۸٪ گزارش شده است و هیچ ارتباط معنا داری بین جنس و شیوع بیماری PKD در گربه های مورد مطالعه مشخص نشد و همچنین در این پژوهش آنزیم های کبدی، آنزیم های کلیوی، توتال پروتئین، آلبومین و گلوکوز مورد بررسی قرار گرفت که به نظر میرسد این فاکتور ها بین گربه های PKD و گربه های سالم اختلاف معنی داری ندارند(۴). در مطالعه ما نیز مشابه پژوهش دکتر نوری و همکاران در سرم کراتینین که مارکر اصلی کلیوی محسوب می شود در بین گروه گربه های PKD و گروه کنترل اختلاف معنی داری دیده نشد. کلیه ها نقش اصلی را در تعادل کلسیم بر عهده دارند، بنابراین اختلالات کلسیم با بیماری مزمن کلیوی سگها و گربهها مرتبط است. در مطالعات گذشته هایپرکلسمی براساس کلسیم توتال در ۹-۲۲٪ سگها(۱۱-۱۳) و در ۱۲-۲۱٪ (۴، ۵) گربهها با بیماری مزمن کلیوی مشخص شده است و در هر دوی این گونهها، بروز هایپرکلسمی توتال با افزایش شدت بیماری ارتباط مستقیم داشته است (۱۲، ۱۴، ۱۵) همچنین هایپرکلسمی بر اساس کلسیم یونیزه سرمی در حداکثر ۹٪ سگها و ۳۰٪ گربهها با CKD گزارش شده است(۱۱-۱۴، ۱۶) در این مطالعه نیز ۲۲ درصد از گربه های مبتلا به PKD که هنوز به نارسایی مزمن کلیوی دچار نشده اند دچار هایپرکلسمی توتال بوده و کلسیم توتال در ۸۸ درصد از گربه ها در محدوده مرجع قرار دارد و در هیچ یک از گربه های PKD هایپوکلسمی مورد تشخیص قرار نگرفت. همچنین در ارتباط با کلسیم یونیزه در این مطالعه داده های به دست آمده نشان دهنده ۵۲ درصد هایپرکلسمی یونیزه در گربه های PKD می باشد که هنوز به نارسایی مزمن کلیوی دچار نشده بودند و از سوی دیگر در بررسی آماری تاثیر همزمان ضریب نسبت حجم کیست به حجم کلیه در هر دو کلیه و میزان تاثیر آن بر کلسیم توتال چنین استنباط می شود که،

حجم کیست به حجم کلیه در هر دو کلیه به صورت معنی داری مقدار کلسیم را پیش بینی میکند به عبارت دیگر افزایش نسبت میزان نسبت حجم کیست به حجم کلیه در هر دو کلیه باعث افزایش میزان کلسیم توتال خواهد شد.



نمودار ۵- نمودار بررسی کلسیم توتال با توجه به شاخص میزان تاثیر متقابل نسبت حجم کیست به حجم کلیه در کلیه راست و چپ

براساس بررسی های به دست آمده از نتایج آماری مقدار احتمال تحلیل واریانس مدل رگرسیون برای شاخص های کلسیم یونیزه از میزان خطای استاندارد بالاتر بوده ($p > 0.50$) به عبارت دیگر امکان پیش بینی مقادیر شاخص های کلسیم یونیزه از روی اثر متقابل نسبت حجم کیست به حجم کلیه در هر دو کلیه امکان پذیر نمی باشد و ارتباط بین این متغیرها معنی دار نبوده است. ($p > 0.05$)

بحث

از آنجایی که بیماری PKD شایع ترین بیماری ژنتیکی کلیوی در گربه های نژاد پرشین و مخلوط پرشین است و شیوع این بیماری در ایران بالاست و همچنین بیشترین علت مرگ و میر در این نژاد، عوارض ناشی از بیماری نارسایی مزمن کلیوی و اختلالات الکترولیتی ناشی از آن می باشد در این پژوهش تغییرات الکترولیت کلسیم توتال و کلسیم یونیزه در گربه های مبتلا به PKD مورد بررسی قرار گرفت و در گام بعدی این پژوهش تغییرات این

4. Noori Z, Moosavian H, Esmaeilzadeh H, Vali Y, Fazli M. Prevalence of polycystic kidney disease in Persian and Persian related-cats referred to Small Animal Hospital, University of Tehran, Iran. *Iranian Journal of Veterinary Research*. 2019;20(2):151.
5. Nelson RW, Couto CG. *Small animal internal medicine-E-book*: Elsevier Health Sciences; 2019.
6. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5 Suppl 1:S23-30.
7. Levi M, Ellis MA, Berl T. Control of renal hemodynamics and glomerular filtration rate in chronic hypercalcemia: role of prostaglandins, renin-angiotensin system, and calcium. *The Journal of clinical investigation*. 1983;71(6):1624-32.
8. Levi M, Peterson L, Berl T. Mechanism of concentrating defect in hypercalcemia. Role of polydipsia and prostaglandins. *Kidney international*. 1983;23(3):489-97.
9. Schenck PA, Chew DJ. Determination of calcium fractionation in dogs with chronic renal failure. *American journal of veterinary research*. 2003;64(9):1181-4.
10. Wills SJ, Barrett EL, Barr FJ, Bradley KJ, Helps CR, Cannon MJ, et al. Evaluation of the repeatability of ultrasound scanning for detection of feline polycystic kidney disease. *Journal of feline medicine & surgery*. 2009;11(12):993-6.
11. Schenck PA, Chew DJ. Prediction of serum ionized calcium concentration by use of serum total calcium concentration in dogs. *American journal of veterinary research*. 2005;66(8):1330-6.
12. Cortadellas O, Fernández del Palacio MJ, Talavera J, Bayón A. Calcium and phosphorus homeostasis in dogs with spontaneous chronic kidney disease at different stages of severity. *J Vet Intern Med*. 2010;24(1):73-9.
13. Parker V, Harjes L, Dembek K, Young G, Chew D, Toribio R. Association of vitamin D metabolites with parathyroid hormone, fibroblast growth factor-23, calcium, and

اثر همزمان متغیر نسبت حجم کیست به حجم کلیه در هر دو کلیه به صورت معنی داری مقدار کلسیم را پیش بینی میکند، به عبارت دیگر افزایش نسبت میزان نسبت حجم کیست به حجم کلیه در هر دو کلیه باعث افزایش میزان کلسیم توتال خواهد شد. با توجه به نتایج این تحقیق در گربه های PKD باید توجه ی ویژه ای نسبت به اندازه گیری الکتروولیت ها بشود حتی اگر حیوان ازوتمیک نباشد. و صرفا با اندازه گیری BUN و سرم کراتینین نمی توان صحت و سلامت کلیه را مورد تایید قرار داد همانطور که در بررسی ما در تمامی گربه ها با این که ازوتمیک نبودند اختلالات الکتروولیت کلسیم دیده شد. بدین ترتیب تغییرات الکتروولیت ها در گربه های PKD قابل توجه و مورد اهمیت است و این فاکتورها می بایست در روند درمانی کلینیسین ها مورد توجه خاص قرار گیرند تا بتوانند پیش آگهی خوبی نسبت به درمان انجام شده داشته باشند.

تشکر و سپاسگزاری

نویسندگان از همکاری دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران و حمایت دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران در اجرای این تحقیق قدردانی می نمایند.

فهرست منابع

1. Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E. *Textbook of Veterinary Internal Medicine-Inkling E-Book*: Elsevier health sciences; 2016.
2. Cooper B, Pivalar P. Autosomal dominant polycystic kidney disease in Persian cats. *Feline Practice*. 2000.
3. Guerra JM, Cardoso NC, Daniel AGT, Onuchic LF, Cogliati B. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in Persian and Persian-related cats in Brazil. *Brazilian journal of biology*. 2020;81:392-7.

- phosphorus in dogs with various stages of chronic kidney disease. *Journal of veterinary internal medicine*. 2017;31(3):791-8.
14. Barber P, Elliott J. Feline chronic renal failure: calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *Journal of Small Animal Practice*. 1998;39(3):108-16.
15. Van den Broek D, Chang YM, Elliott J, Jepson R. Chronic kidney disease in cats and the risk of total hypercalcemia. *Journal of veterinary internal medicine*. 2017;31(2):465-75.
16. Schenck PA, Chew DJ. Prediction of serum ionized calcium concentration by serum total calcium measurement in cats. *Canadian Journal of Veterinary Research*. 2010;74(3):209-13.

