



Funkcionalni status bubrega pasa sa babezozom

Ivana Lakić^{a*}, Nikolina Novakov^a, Marko R. Cincović^a, Branislava Belić^a, Milan Gojčić^a,
Slaviša Đokić^a, Biljana Delić^a, Danijel Kovačević^a

^aUniverzitet u Novom Sadu, Poljoprivredni fakultet, Departman za veterinarsku medicinu, Novi Sad, Srbija

*Autor za kontakt: ivanalakicdvm@gmail.com

SAŽETAK

Babezioza je hemoprotozoalna bolest pasa koju izazivaju babezije (velike babezije (*B. Canis*, *B. Rossi*, *B. Vogeli*) i male babezije (*B. Gibsoni* i *B. Annae*)). Babezioza je praćena anemijom, trombocitopenijom i promenama u beloj krvnoj lozi, ali i multisistemskim poremećajima od akutnog respiratornog sindroma, cerebralnih znakova, ali i akutnog oštećenja bubrega. Cilj ovog rada je da se ispita koncentracija uree i kreatinina i njena povezanost sa krvnom slikom kod pasa sa babezozom. U ogled je uključeno 13 pasa sa babezozom. Rezultati ispitivanja pokazuju da je kod 12 pasa (92,3%) koncentracija uree bila iznad referentnih vrednosti, dok je porast vrednosti kreatinina utvrđen kod kdva psa (15,4%). Hematološki nalazi pokazuju leukocitozu ili leukopeniju, sklonost ka anemiji i izraženu trombopeniju. Vrednost uree i kreatinina pokazuju statistički značajnu pozitivnu korelaciju. Količnik urea:kreatinin je bolje povezana sa vrednostima uree, nego sa vrednostima kreatinina sa kojima pozitivno korelira. Kada se radi o povezanosti parametara krvne slike sa pokazateljima funkcionalnog statusa bubrega, nađena je statistički značajna korelacija između količnika urea:kreatinin i broja leukocita ($r=0,75$, $p<0,01$). Parametri funkcionalnog statusa bubrega pokazuju tendenciju uticaja na ostale hematološke parametre ($p<0,1$), tako da postoji blaga pozitivna korelacija sa brojem leukocita i blaga negativna korelacija sa brojem eritrocita. Klaster analiza ispitivanih kliničkih slučajeva pokazuje da postoje tri osnovna klastera. Slučaj broj 7 se izdvaja kao samostalan klaster. U drugom klasteru imamo granjanje na dva glavna podklastera: u prvom se nalaze slučajevi 3, 5 i 9, dok se u drugom nalaze ostali slučajevi. Prvo granjanje dendograma se verovatno odnosi na broj trombocita, tako da u slučaju 7 postoji preko 200 trombocita, u slučajevima 3, 5 i 9 preko 100, a u ostalim slučajevima daleko ispod $100 \times 10^3/\text{mm}^3$. Slučajevi 1, 2, 6 kao posebna grupacija imaju vrednost uree preko 100 mg/dL, dok je ostale slučajeve teško interpretirati, jer su mnogi slučajevi klasteri za sebe, pa je potrebno izvršiti naknadne studije. Kod pasa sa babezozom značajno raste koncentracija uree u odnosu na koncentraciju kreatinina. Ovi nalazi ukazuju da se kod sumnje na babezozu obavezno moraju meriti i pokazatelji funkcionalnog statusa bubrega.

KLJUČNE REČI

Psi, babezioza, urea, kreatinin, hematološki parametri

Uvod

Babezioza je hemoprotozoalna bolest pasa, ali i drugih, kako domaćih, tako i divljih životinja. Spada u vektorski posredovane bolesti, pa se u maloj praksi uglavnom javlja početkom proleća što se vezuje za pojavu krpelja koji su osnovni transmittori ovog parazita. U našoj ambulanti prvi klinički slučajevi se pojavljuju početkom marta, pik dostižu u junu, da bi sa hladnijim vremenom učestalost oboljenja polako opadala. Babezioza je kao oboljenje po prvi put otkrivena i prepoznata 1888. godine kao hemolitička anemija, hemoglobinurija i smrtonosna bolest goveda. (Schoeman, 2009). Ovo oboljenje je globalnog karaktera, jer je sam hemoparazit svetske distribucije. Kao što postoji specifičnost vrste, tako postoji i vezanost određenog subtipa za određeni kontinent i područje (Schoeman, 2009; Salem and Farag, 2014). Subspecijesi se morfološki razlikuju, ali te razlike pri dokazivanju babezioze uz pomoć krvnog razmaza svetlosnim mikroskopom nije moguće uočiti (Uilenberg, 1989; Salem and Farag, 2009). Babezije su podeljene u dve grupe-velike Babezije (*B. Canis*, *B. Rossi*, *B. Vogeli*) i male Babezije (*B. Gibsoni* i *B. Annae*), a obe grupe mogu da se nađu u eritrocitima pasa. Velike Babezije su različite u svojoj antigenoj strukturi, kao i patogenosti (Birkenheuren et al., 2005; Uilenberg et al., 1989). Klinička slika, kao i jačina samog oboljenja zavisi od toga kom subspecijesu pripada određena hemoprotozoa, ali isto tako je ključan i imuni status, starost i rasa domaćina. *B. Vogeli* spada u najmanje patogenu hemoprotozou, parazitira u eritrocitima izazivajući uglavnom veoma blagu kliničku sliku. Najprogresivnije oboljenje praćeno ozbiljnijom kliničkom slikom se može sresti kod štenaca. Oboljenje je rašireno po Americi, Francuskoj, Japanu, Južnoj Africi, Brazilu (Matijala et al., 2004). *B. Canis* je nešto patogenija od prethodne i izaziva naglašeniju kliničku sliku i ozbiljnije oboljenje.

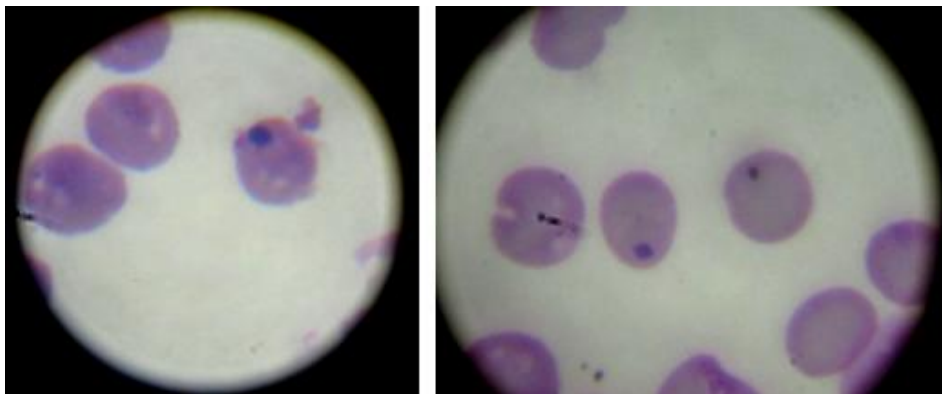
Bez obzira o kojoj se Babeziji radi, sama patogeneza oboljenja je ista, a manifestuje se kliničkom slikom koja uključuje anemiju (usled imunološke reakcije razaranja eritrocita), povećanu telesnu temperaturu, apatiju, dehidraciju, oslabljen apetit, uvećanje limfnih čvorova, hemoglobinuriju, u težim

slučajevima žuticu i prebojavanje sluznica, narandžast sadržaj u rektumu. Babezioza je praćena i multisistemskim poremećajima od akutnog respiratornog sindroma, cerebralnih znakova, ali i akutnog oštećenja bubrega. Oštećenje bubrega (blaže i reverzibilno) bez potpunog otkazivanja bubrega je veoma često kod babezioze pasa (Lobetti and Jacobson, 2001). Otkazivanje bubrega, ukoliko se dokaže, predstavlja nepovoljan prognostički znak, uglavnom završava fatalno, pa je veoma važno pratiti bubrežnu funkciju kod ovog oboljenja (Lobetti and Jacobson, 2001; Welzl et al., 2001). Prevalenca akutnog otkazivanja bubrega kod ovog oboljenja je 2,2-36% (Camacho et al., 2004; Garcia, 2006; Jacobson and Clark, 1994; Mathe et al., 2006). Pri kontroli bubrežne funkcije potrebno je ispitati serumske nivoe uree, kreatinina, kao i njihov odnos, proteine u mokraći, obim glomerularne filtracije, specifičnu težinu mokraće i prirodu sedimenta (Miyagawa et al., 2009). Treba napomenuti da serumska urea uglavnom raste kada su u pitanju i drugi, prerenalni faktori-hemoliziranje eritrocita, obimna gastrointestinalna krvarenja, povećan unos proteina hranom, katabolički procesi koji su dominantni pri inflamatornim stanjima (pa tako i kod babezioze) praćeni destrukcijom proteina i posledičnim porastom uree u krvi. Pri tome se količnik urea:kreatinin znatno menja u korist uree, a promenu ovog količnika smo uočili i kod babezioze pasa (De Scally et al., 2004; Mohr et al., 2000; Prause and Grauer, 1998; Simao et al., 2003). Mnogo je verovatnije da će serumska urea rasti baš zbog ovih prerenalnih faktora, dok serumski kreatinin raste ukoliko postoji oštećenje bubrega (i to gubitak 2/3 ukupne bubrežne funkcije) (Pekmezci et al., 2015).

Cilj ovog rada je da se ispita koncentracija uree i kreatinina i njena povezanost sa krvnom slikom kod pasa sa babezozom.

Material i metod rada

U ogleđ je uključeno 13 pasa sa babezozom. Babezioza je potvrđena na osnovnu kliničkih simptoma, anamneze i nalaza babezija u krvnom razmazu (Slika 1). Krv je uzeta u vakutajnere sa ljubičastim čepom (za hematološke analize) i u vakutajnere sa crvenim čepom za biohemijske analize. Hematološke analize su urađene na automatskom hematološkom brojaču Nihon Kohden MEK-6550. Biohemijske analize krvi izvedene su na apratu Chemray 120 (Rayto). Korišćeni su standardni biohemijski reagensi proizvođača Biosystem.



Slika 1: Krvni razmaz sa nalazom babezija
Figure 1: Babesia on blood smear

Statistička analiza podataka: Ispitana je proporcija pasa sa vrednostima uree i kreatinina iznad referentnih. Referentne vrednosti za ureu su 8-28 mg/dL, a za kreatinin 0,5-1,7 mg/dL. Utvrđena je korelacija između hematoloških parametara i vrednosti uree, kreatinina i urea:kreatinin odnosa. Korelacionim matriksom predstavljena je povezanost između ispitivanih parametara u krvi. U poslednjem koraku ispitana je mogućnost klasifikovanja kliničkih slučajeva pomoću klaster analize i ispitivanja centroidne povezanosti između slučajeva, a rezultati su prikazani dendogramom. Na posletku su ispitana deskriptivna svojstva glavnih klastera.

Rezultati i diskusija

Rezultati ispitivanja pokazuju da je kod 12 pasa (92,3%) koncentracija uree bila iznad referentnih vrednosti, dok je porast vrednosti kreatinina utvrđen kod dva psa (15,4%). Hematološki nalazi pokazuju leukocitozu ili leukopeniju, sklonost ka anemiji i izraženu trombopeniju (Tabela 1 i Tabela 2). Trombocitopenija se pokazala najznačajnijim kliničkim prediktivnim faktorom (Lakić, 2017).

Vrednost uree i kreatinina pokazuju statistički značajnu pozitivnu korelaciju. Količnik urea:kreatinin je bolje povezan sa vrednostima uree, nego sa vrednostima kreatinina sa kojima pozitivno korelira. Kada se radi o povezanosti parametara krvne slike sa pokazateljima funkcionalnog statusa bubrega, nađena je statistički značajna korelacija između količnika urea:kreatinin i broja leukocita ($r=0,75$, $p<0,01$). Parametri funkcionalnog statusa bubrega pokazuju tendenciju uticaja na ostale hematološke parametre ($p<0,1$), tako da postoji blaga pozitivna korelacija sa brojem leukocita i blaga negativna korelacija sa brojem eritrocita (Grafikon 1).

Klaster analiza ispitivanih kliničkih slučajeva pokazuje da postoje tri osnovna klastera. Slučaj broj 7 se izdvaja kao samostalan klaster. U drugom klasteru imamo granjanje na dva glavna podklastera: u prvom se nalaze slučajevi 3, 5 i 9, dok se u drugom nalaze ostali slučajevi. Prvo granjanje dendograma se verovatno odnosi na broj trombocita, tako da u slučaju 7 postoji preko 200 trombocita, u slučajevima 3, 5 i 9 preko 100, a u ostalim slučajevima daleko ispod $100 \times 10^3/\text{mm}^3$. Slučajevi 1, 2, 6 kao posebna grupacija imaju vrednost uree preko 100, dok je ostale slučajeve teško interpretirati, jer su mnogi slučajevi klasteri za sebe, pa je potrebno izvršiti naknadne studije. Rezultati su prikazani na grafikonu 2.

Tabela 1. Zastupljenost pasa obolelih od babezioze sa normalnim i povišenim vrednostima uree i kreatinina u krvi

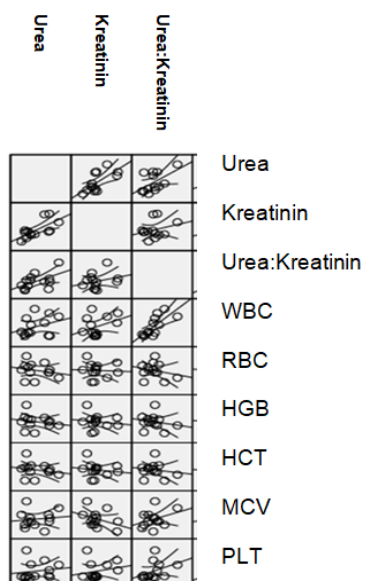
Table 1. Representation of dogs with babesiosis with normal and higher concentrations of urea and creatinine into blood

| | U okviru referentne vrednosti | | Iznad referentne vrednosti | |
|------------------|-------------------------------|------|----------------------------|------|
| | Broj slučajeva | % | Broj slučajeva | % |
| Urea | 1 | 7,7 | 12 | 92,3 |
| Kreatinin | 11 | 84,6 | 2 | 15,4 |

Tabela 2. Koncentracija uree i kreatinina, količnik urea: kreatinin i krvna slika kod pasa sa babezozom

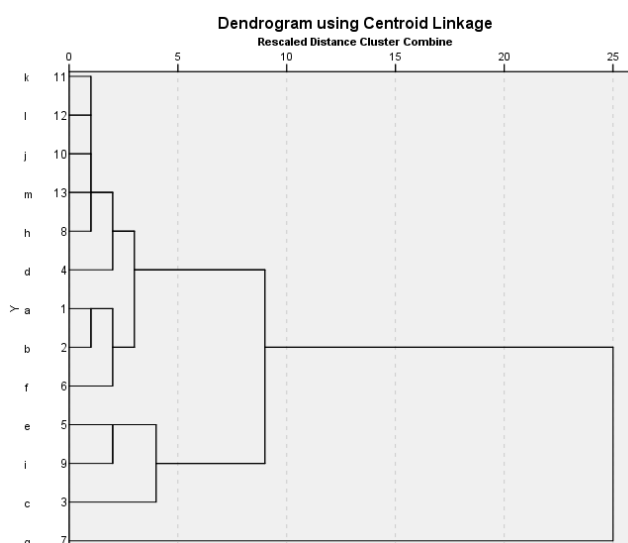
Table 2. Urea and creatinine concentrations, ratio urea: creatinine and hematologic parameters in dogs with babesiosis

| Slučaj broj | Urea mg/dl | Kreatinin mg/dl | Urea: Kreatinin | WBC $10^3/\text{mm}^3$ | RBC $10^6/\text{mm}^3$ | HGB g/dl | HCT % | MCV μm^3 | PLT $10^3/\text{mm}^3$ |
|-------------|------------|-----------------|-----------------|------------------------|------------------------|----------|-------|---------------------|------------------------|
| 1 | 102,00 | 1,03 | 35,00 | 3,50 | 4,78 | 12,00 | 31,00 | 65,00 | 37,00 |
| 2 | 105,00 | 1,07 | 50,00 | 3,20 | 5,10 | 12,30 | 32,60 | 64,00 | 23,00 |
| 3 | 131,00 | 1,45 | 90,34 | 20,50 | 4,16 | 11,00 | 27,90 | 67,00 | 131,00 |
| 4 | 62,80 | 0,91 | 68,86 | 27,30 | 3,63 | 8,70 | 28,00 | 62,00 | 30,00 |
| 5 | 52,30 | 0,88 | 59,70 | 13,00 | 5,72 | 12,80 | 36,20 | 63,00 | 135,00 |
| 6 | 104,00 | 1,83 | 56,83 | 23,60 | 4,79 | 11,00 | 30,40 | 63,00 | 82,00 |
| 7 | 39,50 | 0,74 | 53,23 | 18,90 | 6,74 | 17,10 | 33,00 | 69,00 | 261,00 |
| 8 | 50,00 | 0,94 | 53,02 | 6,00 | 4,78 | 11,30 | 30,40 | 64,00 | 15,00 |
| 9 | 90,70 | 1,80 | 50,39 | 14,90 | 5,97 | 13,30 | 35,70 | 60,00 | 172,00 |
| 10 | 25,40 | 0,59 | 42,76 | 6,90 | 5,10 | 12,10 | 33,20 | 65,00 | 27,00 |
| 11 | 43,40 | 1,04 | 41,73 | 6,10 | 5,39 | 12,90 | 33,80 | 63,00 | 30,00 |
| 12 | 35,10 | 1,09 | 32,20 | 4,60 | 5,59 | 13,50 | 34,30 | 61,00 | 26,00 |
| 13 | 35,00 | 1,00 | 35,00 | 3,00 | 3,64 | 9,00 | 32,00 | 62,00 | 15,00 |



Grafikon 1. Korelacioni matiks između ispitivanih koncentracije uree, kreatinina i količnika urea: kreatinin i krvne slike kod pasa sa babezozom

Figure 1. Correlation matrix between urea and creatinine concentrations, urea: creatinine ratio and hematologic parameters in dogs with babesiosis



Grafikon 2: Dendrogram-klasterna analiza slučajeva pasa sa babezozom
Figure 2: Dendrograme-cluster analysis of dogs with babesiosis

De Scally et al. (2006) su izveli studiju u kojoj su kod pasa sa babezozom pratili nivo uree, kreatinina, kao i njihov odnos (da li se on menja sa promenom koncentracije uree ili kreatinina, ili oba). Kao kontrola je uzeta koncentracija cistatina C u serumu. Prvu grupu (od 25 pasa) su činili psi oboleli od babezioze, dok je grupa 2 (13 životinja) predstavljala zdrave životinje i kontrolu. Krv je uzeta iz jugularne vene svake životinje, zatim je određena koncentracija uree, kreatinina, njihov odnos, kao i koncentracija cistatina C. Urea je bila iznad gornje granice kod 17/25 obolelih pasa i pokazala je signifikantnu statističku razliku u poređenju sa nivoima kod kontrolne grupe. Kreatinin nije bio povećan ni kod jedne grupe i nije pokazana statistička razlika u njegovoj koncentraciji. Cys-C je takođe bio u opsegu referentnih vrednosti i nije pokazivao statistički značajnu razliku među grupama. Količnik urea:kreatinin je bio povećan kod 23/25 obolelih pasa i značajno se razlikovao od kontrolne grupe (kod koje je ovaj količnik bio povećan kod svega 3/10 životinja). Na osnovu ovoga se može zaključiti da je količnik promenjen usled povećanja koncentracije uree u krvotoku obolelih životinja. Kako su i kod obolelih i kod zdravih životinja koncentracije cistatina C i kreatinina u okviru referentnih vrednosti, De Scally et al., 2006 su zaključili da povećanje uree u krvotoku ne reflektuje realno stanje i ozbiljno oštećenje bubrega, kao i da procena nivoa kreatinina ima ovde veći značaj. Takođe, urea nikada ne bi trebala da se radi bez kreatinina. Oni su zaključili da povećanje koncentracije uree može biti i tip laboratorijske greške, ali i uzrok prerrenalne azotemije ili forma hiperureageneze usled opterećenja supstratom. Studije urađene na primerima humanog malaričnog oboljenja pokazuju da u ovim slučajevima postoji deplecija ukupne vode u organizmu (Maitland et al., 2005). Predpostavlja se da se isto dešava i kod pasa koji boluju od babezioze (Schetters et al., 1998). Poznato je da urea može da poraste pre nego kreatinin kada se radi o hipovolemijskim stanjima (Jacobson et al., 2000). Hipotenzivni šok je razmotren kao jedan od uzroka otkazivanja bubrega kod ljudi obolelih od malarije (Kirshan and Karnad, 2003; Naqvi R et al., 2003; Zinna et al., 1999). Hipotenzija je zabeležena i kod komplikovanih i kod nekomplikovanih slučajeva babezioze kod pasa (Jensen et al., 2001). Pored toga, postoje i mišljenja da katabolički procesi i rabdmioliza mogu da utiču na povećanje serumske uree, a da pri tome nivoi kreatinina ostanu u normalnim granicama (Jacobson et al., 2000; Welzl et al., 1991). Drugi supstrati za ureagenezu mogu biti i produkti raspada eritrocita usled hemolize, ali i krvi poreklom iz gastričnih ulkusa. Gastrointestinalna krvarenja i ulceri su vidjeni kod pasa obolelih od babezioze u Južnoj Africi (Mohr et al., 2000; Prause and Grauer, 1998). Na osnovu ovoga, jasno je zašto su De Sally et al. (2006) zaključili da je porast uree kod pasa obolelih od babezioze najverovatnije usled ekstrarenalnih faktora i da je povećanje koncentracije uree ključno za povećanje količnika urea:kreatinin. Usled tih ekstrarenalnih faktora sama koncentracija uree se ne može koristiti za procenu stanja bubrega kod pasa obolelih od babezioze (De Sally et al., 2006). Lobetti (2011) se

takođe bavio ispitivanjem funkcije bubrega kod pasa obolelih od hemolitičke anemije. U njegovoj studiji postojalo je 5 grupa pasa: 1) oboleli od babezioze, 2) kontrolna grupa-zdrave životinje, 3) životinje kod kojih je eksperimentalno indukovana hemoglobinemija i anemija, 4) životinje kod kojih je indukovana anemija i 5) psi sa imuno-posredovanom hemolitičkom anemijom. Hipoteza njegove studije je bila da kod pasa obolelih od babezioze povećanje uree i urea:kreatinin odnosa nije usled funkcionalnog oštećenja bubrega, već usled hipovolemije, ili/i interferencije kreatinina sa bilirubinom i hemoglobinom. Posmatrao je nivo uree, kreatinina i njihov odnos, koncentraciju hemoglobina i obim glomerularne filtracije. Psi iz prve grupe su imali povećanu koncentraciju uree i pokazali su statističku razliku u odnosu na životinje iz drugih grupa. Serumski kreatinin je kod svake grupe bio u opsegu referentnih vrednosti, bez statistički značajnih razlika između grupa. Urea:kreatinin odnos je bio povećan samo kod prve grupe pasa. Ovi rezultati se slažu sa rezultatima koje je dobio De Scally 2006. Hemoglobin je pokazao statistički značajnu razliku između druge i četvrte grupe u poređenju sa ostalim grupama. Iako su drugi istraživači (Scally et al., 2006) smatrali da postoji interferencija kreatinina sa hemoglobinom i bilirubinom, u ovom istraživanju ne postoje jasni dokazi o povezanosti nivoa hemoglobina u krvi i kreatinina, odnosno, interferencije hemoglobina sa analizom kreatinina. Pekmezci et al. (2014) su dobili nešto drugačije rezultate. U njihovom ogledu su postojale tri grupe životinja: kontrolna grupa (1), psi oboleli od babezioze-dokazano prisustvo *B. vogeli* (2) i psi oboleli od erlihoize-dokazano prisustvo *E. Canis* (3). Procenjeni su parametri koji su već napomenuti kao indikatori bubrežne funkcije. Kod njih su, suprotno od prethodnih istraživanja, psi oboleli od erlihoize i babezioze imali nivo uree u serumu u okviru referentnih vrednosti. Urea je bila povećana samo u grupi koja je služila kao kontrola. Koncentracija kreatinina je bila u granicama referentnih vrednosti kod svake grupe. Na osnovu toga se može zaključiti da je odnos urea:kreatinin bio povećan samo kod prve, kontrolne, grupe. Uzrok ovoga je ostao neodređen. Kontrolna grupa pasa je bila u potpunosti zdrava, bez prisutne hemolize, gastrointestinalnih krvarenja, parazita itd. Postoji mogućnost da je nedavna konzumacija hrane pre uzimanja uzorka za ispitivanje imala ulogu u pojačanoj ureagenezi. Cistatin C je marker koji je bio povećan kod grupe pasa obolelih od babezioze, dok je kod kontrolne i kod grupe pasa obolelih od erlihoize bio unutar granica normale. Ovo ukazuje na ranije studije koje govore u prilog tome da kod babezioze postoji oštećenje bubrega (Defauw et al., 2012).

Cistatin C (Cys-C) (Antognoni et al., 2005, 2007) se smatra boljim indikatorom oštećenja bubrežne funkcije od kreatinina i uree. Serumski hemoglobin (koji se oslobađa pri hemolizi eritrocita), bilirubin i trigliceridi ne interferiraju sa cistatin C testom (dok je poznato da kreatinin interferira sa serumskim hemoglobinom i bilirubinom). Humani cistatin C test je verifikovan i za upotrebu u veterinarskoj medicini, kada se radi o bubrežnim oboljenjima pasa (Almy et al., 2002; Jensen et al., 2001). U nedavnoj studiji u humanoj medicini, cistatin C i kreatinin su upoređeni kao indikatori bubrežne funkcije pri oboljenju *Malaria falciparum*, pri kom se se javlja i otkazivanje bubrega. Ova studija je pokazala da bolest često biva teža nego što skrining test na kreatin to pokaže. Ovo može biti posledica reakcije kreatinina sa produktima hemolize ili određenih laboratorijskih grešaka. Sporedni produkti hemolize-hemoglobin i bilirubin mogu da interferiraju u spektrofotometrijskoj analizi kreatinina (Burchard et al., 2003; Gunther et al., 2003; Finco, 1997).

Literatura

- Antognoni, M. T., Siepi, D., Porciello, F., Fruganti, G., 2005. Use of serum cystatin C determination as a Marker of renal function in the dog. *Vet Res Comm*, 29:265-267.
- Antognoni, M. T., Siepi, D., Porciello, F., Rueca, F., Fruganti, G., 2007. Serum cystatin C evaluation in dogs affected by different diseases associated or not with renal insufficiency. *Vet Res Comm*, 31: 269-271.
- Almy, F. S., Christopher, M. M., King, D. P., Brown, S. A., 2002. Evaluation of cystatin C as an endogenous marker of glomerular filtration rate in dogs. *Journal of Vet. Int. Med.*, 16: 45-51.
- Birkenhauer, A. J., Correa, M. T., Levy, M. G., Breitschwerdt, E. B., 2005. Geographic distribution of babesiosis among dogs in the United States and association with dog bites: 150 cases (2000-2003). *Journ. Of American Vet. Med. Ass.*, 227:942-947
- Burchard, G. D., Ehrhardt, S., Mockenhaupt, F., Mathieu, A., Agana-Nsiire, P., Anemana, S. D., Otchwemah, R. N., Abel, W., Brattig, N., 2003. Renal dysfunction in children with uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Tamale, Ghana. *Annals of tropical medicine and parasitology*, 97: 345-350.
- Camacho, A. T., Guitian, E. J., Pallas, E., Gestal, J. J., Olmeda, A. S., Goethert, H. K., Telford, S. R., Spielman, A., 2004. Azotemia and mortality among Babesia microti-like infected dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 18:141- 146.
- Camacho, A. T., Pallas, E., Gestal, J. J., Guitian, F. J., Olmeda, A. S., Telford, S. R., Spielman, A., 2003. Ixodes hexagonus the main candidate as vector of Theileria annae in northwest Spain. *Vet. Paras.*, 112:157-163.
- De Scally, M. P., Leisewitz, A. L., Lobetti, R. G., Thompson, P. N., 2006. The elevated serum urea:creatinine ratio in canine babesiosis in S. Africa is not of renal origin. *S. Af. Vet. Ass.*, 77(4): 175-178.
- Finco, D. R., 1997. Evaluation of renal functions. *Canine and Feline nephrology and urology*. Philadelphia: 216-229.

- Garcia, A. T., 2006. Piroplasma infection in dogs in northern Spain. Vet. Parasitol., 138:97-102.
- Georgi, J. R., Georgi, M. E., 1992. Canine Clinical Parasitology. Lea & Febiger, Philadelphia, Pa, USA.
- Gunther, A., Grobusch, M. P., Slevogt, H., Abel, W., 2002. Renal dysfunction in falciparum-malaria is detected more often when assessed by serum concentration of cystatin C instead of creatinine. Trop. Med. And Inter. Health, 7: 931-934
- Jacobson, L. J., Clark, I., 1994. The pathophysiology of canine babesiosis: new approaches to an old puzzle. J S Afr Vet Assoc, 65:134-145.
- Jensen, A. L., Bornholt, M., Moe, L., 2001. Preliminary evaluation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay (PETIA) for determination of serum cystatin C-like immunoreactivity in dogs. Vet. Clin. Pathol., 30: 86-90.
- Krishnan, A., Karnad, D. R., 2003. Severe falciparum malaria: an important cause of multiple organ failure In Indian intensive care unit patients. Critical Care Medicine, 31: 2278-2284.
- Lakić, I. 2017. Thrombocytopenia in dogs with babesiosis. Zbornik 41. Smotra naučnih radova studenata poljoprivrede i veterinarske medicine, Novi Sad, in press.
- Lobetti, R. G., Jacobson, L. S., 2001. Renal involvement in dogs with babesiosis. Journal of the South African Vet. Assoc., 72:23-28
- Maitland, K., Pamba, A., English, M., Peshu, N., Marsh, K., Newton, C., Levin, M., 2005. Randomized trial of volume expansion with albumin or saline in children with severe malaria: preliminary evidence of albumin benefit. Clin. Inf. Dis., 40: 538-545.
- Mathe, A., Voros, K., Papp, L., Reiczigel, J., 2006. Clinical manifestations of canine babesiosis in Hungary (63 cases). Acta Vet Hung, 54:367-385.
- Matijala, P. T., Leisewitz, A. L., Jongejan, F., Penzhorn, B. L., 2008. Molecular detection of tick borne protozoal and ehrlichial infections in domestic dogs in South Africa. Vet. Parasit., 155: 152-157
- Matijala, P. T., Penzhorn, B. L., Bekker, C. P., Nijhof, A. M. Jongejan, F., 2004. Confirmation of occurrence of Babesia canis vogeli in domestic dogs in South Africa, Vet. Parasitol., 122:119-125.
- Miyagawa, Y., Takemura, N., Hirose, H., 2009. Evaluation of measurement of serum cystatin-C by an enzyme linked immunosorbent assay for humans as a marker of the glomerular filtration rate in dogs. J Vet Med Sci, 71: 1169- 1176.
- Mohr, A. J., Lobetti, R. G., Van Der Lugt, J. J., 2000. Acute pancreatitis : a newly recognized potential complication of canine babesiosis. Journal of the South African Vet. Assoc., 71:232-239.
- Muhlnickel, C. J., Jefferies, S. R., Morgan-Ryan, U. M., Irwin, P. J., 2002. Babesia gibsoni infection in three dogs in Victoria, Australian Vet. Jour., 80:606-610.
- Naqvi, R., Ahmad, E., Akhtar, F., Rizivi, A., 2003. Outcome in severe acute renal failure associated with malaria. Nephrology, Dialysis, Transplantation, 18: 1820-1823.
- Pekmezci, D., Ural, K., Aysul, N., Guzel, M., Ciftci, G., 2014. Assessment of renal function using canine cystatin-c levels in canine babesiosis and ehrlichiosis. Acta Veterinaria Beograd, 65 (1), 56-65.
- Prause, L. C., Grauer, G. F., 1998. Association of gastrointestinal hemorrhage with increased blood urea nitrogen and BUN/creatinine ratio in dogs: a literature review and retrospective study. Veterinary Clinical Pathology, 27: 107-111.
- Salem, N. Y. and Farag, H. S. 2014. Clinical, Hematologic, and Molecular Findings in Naturally Occurring Babesia Canis vogeli in Egyptian dogs. Veterinary Medicine International, Vol. 2014, Article ID 270345, strana 6.
- Schoeman, J. P. 2009. Canine babesiosis. Onderstepoort Journal of Veterinary Research, 76:59-66.
- Schettlers, T. P., Kleuskens, J., Scholtes, N., Gorenflot, A., 1998. Parasite localization and dissemination in the Babesia infected host. Annals of Trop. Med. And Parasit., 92: 513-519.
- Simao, C., Stone R., Almeida, M., 2003. Kidney failure associated with Plasmodium falciparum infection. Acta medica Portuguesa, 16: 93-35.
- Uilenberg, G., Franssen, F. F., Perie, N. M., Spanjier, A. A., 1989. Three groups of Babesia canis Distinguished and a Proposal for Nomenclature. Vet. Quarterly, vol. 11, No. 1, pp. 33-40.
- Welzl, C., Leisewitz, A. L., Jacobson, L. S., Vaughan-Scott, T., Myburgh, E., 2001. Systemic inflammatory Response syndrome and multiple-organ damage/Dysfunction in complicated canine babesiosis. Journal of the South African Vet. Ass., 72:158-162.
- Zinna, S., Vathsala, A., Woo, K. T., 1999. A case series of falciparum malaria-induced acute renal failure. Annals of the Academy of medicine, Singapore, 28: 578-582.

Renal Functional Status in Dogs with Babesiosis

Ivana Lakić^{a*}, Nikolina Novakov^a, Marko R. Cincović^a, Branislava Belić^a, Milan Gojić^a,
Slaviša Đokić^a, Biljana Delić^a, Danijel Kovačević^a

^aUniversity of Novi Sad, Faculty of Agriculture, Department of veterinary medicine, Novi Sad, Serbia

*Corresponding author: ivanalakićvdm@gmail.com

ABSTRACT

Babesiosis is hemoprotozoal disease caused by Babesia parasite (big Babesiae-*B. canis*, *B. rossi*, *B. Vogeli* and small Babesiae-*B. gibsoni*, *B. Annae*). Disease is followed with anemia, thrombocytopenia, disturbances in white blood cells and multisystemic disorders-from acute respiratory syndrome, cerebral signs to acute renal failure. The aim of this study is to determine concentrations of urea and creatinine and their correlation with classic blood parameters. Experiment included 13 dogs infected with Babesia sp. Results have showed that urea concentration was above the normal value in 12 dogs (92,3%). Creatinine concentration was above in 2 dogs (15,4%). Hematologic results have showed leucosytosis or leucopenia, affinity to anemia and thrombocytopenia. Levels of urea and creatinine have showed statistically significant positive correlation. Ratio urea: creatinine have showed better correlation with urea concentrations. Parameters of hematologic examination have showed correlations with parameters of renal function: statistically significant correlation was noted between urea: creatinine ratio and leucocyte count ($r=0,75$, $p<0,01$). Renal parameters have showed tendency to affect other hematologic parameters ($p<0,1$): mild positive correlation with leucocyte count and mild negative correlation with erythrocyte count were showed. Cluster analysis of clinical cases have showed existence of three major clusters. Case number 7 is classified as independent cluster. Second cluster has showed branching into two major subclusters: first one included cases 3, 5, 9, while second one included others. First branching of dendrogram is probably related to thrombocyte count so in case 7 thrombocyte count was above 200, in cases 3, 5, 9 above 100, and others have values lower than $100 \times 10^3/\text{mm}^3$. Cases 1, 2, 6 like independent group have urea concentrations above 100 mg/dL. Other cases is hard to understand cause many cases are clusters for themselves so further studies need to be done. In dogs with babesiosis urea concentrations are notably higher comparing to creatinine concentrations. This findings indicate that in this disease renal function parameters need to be examined.

KEY WORDS

Dogs, babesiosis, urea, creatinine, hematologic parameters

Primljen: 20.11.2017.

Prihvaćen: 14.12.2017.