



การเปรียบเทียบอัตราส่วนนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ อัตราส่วนโมโนไซต์ต่อลิมโฟไซต์ และอัตราส่วนเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์ระหว่างสุนัขไถวรายเรื้อรังและสุนัขที่มีอาการปกติทางคลินิก

อริคม ชินอ่อน^{1#} และ เฉลิมพล เล็กเจริญสุข²

^{1#} คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลตะวันออก วิทยาเขตบางพระ จ.ชลบุรี 20110

² โรงพยาบาลสัตว์สวนหลวงสัตวแพทย์ แขวงศิริราช เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700

บทคัดย่อ: โรคไถวรายเรื้อรังในสุนัขเป็นโรคที่ปัจจุบันพบมากขึ้นโดยเฉพาะในสุนัขวัยชรา ซึ่งมีผลทำให้มีคุณภาพชีวิตแย่งและพบอัตราการตายที่เพิ่มขึ้น สาเหตุในการเกิดโรคมีย่อยๆ โดยเฉพาะเกิดจากการอักเสบพบถึง 30% โดยพบเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดมีความสัมพันธ์กับการอักเสบ วัตถุประสงค์การศึกษาเพื่อเปรียบเทียบอัตราส่วนนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ (NLR) อัตราส่วนโมโนไซต์ต่อลิมโฟไซต์ (MLR) และอัตราส่วนเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์ (PLR) ระหว่างสุนัขไถวรายเรื้อรังและสุนัขที่มีอาการปกติทางคลินิก โดยเก็บข้อมูลจากสุนัขในกลุ่มไถวรายเรื้อรังเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีอาการปกติทางคลินิกจำนวน 112 ตัว จากการศึกษาพบว่าในกลุ่มสุนัขที่เป็นไถวรายเรื้อรังจะได้ค่า NLR = 8.337 ± 48 , MLR = 0.640 ± 64 และ PLR = 2.982 ± 95 และสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มสุนัขที่มีอาการปกติทางคลินิก ซึ่งมีค่า NLR = 3.792 ± 25 , MLR = 0.260 ± 16 และ PLR = 1.710 ± 80 การหาพื้นที่เส้นโค้ง (receiver operating characteristic curve; ROC) พบว่า NLR, MLR และ PLR มีพื้นที่ใต้โค้ง (area under curve; AUC) เท่ากับ 0.70, 0.72 และ 0.60 ตามลำดับ จากข้อมูลการศึกษาทั้งหมดพบว่าค่า MLR มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ การศึกษาเพิ่มเติมอาจสามารถใช้ค่า MLR ดังกล่าวช่วยสำหรับการติดตามและประเมินโรคไถวรายเรื้อรังในอนาคต

คำสำคัญ: สุนัข, ไถวรายเรื้อรัง, อัตราส่วนโมโนไซต์ต่อลิมโฟไซต์, ชนิดเม็ดเลือดขาว

ผู้รับผิดชอบบทความ

สัตวแพทยมหาวิทยาลัย. 2567. 19(2): 57-68.

E-mail address: athicom_ch@mutto.ac.th

Comparison of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) between dogs with chronic renal failure and clinically normal dogs

Athicom Chin-on^{1#} and Chalermopol Lekcharoensuk²

^{1#} Faculty of Veterinary Medicine, Rajamangala University of Technology Tawan-ok.Bangphra, Sriracha, Chonburi, 20110 Thailand

² Suan Luang Veterinary Pet Hospital, Siri Rat, Bangkok Noi, Bangkok 10700 Thailand

Abstract: Chronic renal failure (CRF) is a common disease in elderly dogs. This condition significantly impacts their quality of life and increases mortality rates. There are many causes of this disease. Inflammation plays a crucial role in CRF, affecting up to 30% of cases. Elevating white blood cell and platelet counts are associated with inflammatory process. The objectives of this study were to compare neutrophil-to-lymphocyte (NLR) ratio, monocyte-to-lymphocyte (MLR) ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) between dogs with CRF and clinically normal dogs. Data were collected and analyzed from 55 dogs with CRF and 57 clinically normal dogs. The study found statistically significant differences ($P<0.05$) that dogs with CRF had the values of $NLR = 8.33 \pm 7.48$, $MLR = 0.64 \pm 0.64$ and $PLR = 2.98 \pm 2.95$ higher than clinically normal dogs that had the values of $NLR = 3.79 \pm 2.25$, $MLR = 0.26 \pm 0.16$ และ $PLR = 1.71 \pm 0.80$. The receiver operating characteristic (ROC) curve showed that the areas under curve (AUC) of NLR, MLR, and PLR were 0.70, 0.72, and 0.60, respectively. From all studied data, it was found that the MLR values were significantly different. Using these MLR values to help monitor and evaluate the chronic renal failure in the future should be further studied.

Keywords: Dogs, Chronic kidney failure, Monocyte-to-lymphocyte ratio, Types of white blood cell

[#]Corresponding author

J. Mahanakorn Vet. Med. 2023 19(2): 57-68.

E-mail address: athicom_ch@rmutto.ac.th

บทนำ

โรคไตวายเรื้อรัง (Chronic kidney failure; CRF) คือ การเปลี่ยนแปลงที่ผิดปกติของไตในส่วนหน้าที่การทำงานหรือโครงสร้างของไต โดยอาจจะเป็นข้างเดียวหรือทั้งสองข้างก็ได้ และมีระยะเวลามากกว่า 3 เดือน

สามารถพบได้ในสุนัขทั่วไปแต่พบมากในสุนัขวัยชรา (Martello *et al.*, 2020) เมื่อมีความผิดปกติจะพบอาการทางคลินิกที่หลากหลายโดยอาการที่พบบ่อย เช่น เบื่ออาหาร (84%) ซึมอ่อนเพลีย (77%) อาเจียน (55%) ท้องเสีย (37%) และภาวะชัก (2%) เป็นต้น

(Dunaevich *et al.*, 2020) การแบ่งระยะของการเกิดโรคไตวายเรื้อรังตามคำแนะนำของ International Renal Interest Society (IRIS) จากการใช้ซีรั่มครีเอตินิน (serum creatinine) และหรือซีรั่มซิมเมตริกไดเมทิลอาร์จินีน (serum symmetric dimethylarginine) ร่วมกับประวัติข้อมูลสัตว์ป่วยและการตรวจร่างกายเบื้องต้นด้วยจะแบ่งได้เป็น 4 ระยะ (IRIS, 2023) เพื่อใช้ในการกำหนดแนวทางการรักษาและพยากรณ์โรคอุบัติการณ์การเกิดโรคไตวายเรื้อรังในสัตว์เลี้ยงมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นโดยในสุนัขพบอุบัติการณ์ 0.05–3.74% (Oburai *et al.*, 2015) นอกจากนี้การที่เจ้าของสัตว์นำสัตว์เลี้ยงมาตรวจสุขภาพมากขึ้นก็ทำให้พบอุบัติการณ์เพิ่มด้วยปัจจัยและสาเหตุก่อโรคที่สำคัญ เช่น การติดเชื้อ ยาหรือสารพิษที่ทำลายไต (De Santis *et al.*, 2022) เนื้องอกชนิด renal cell carcinoma (Bennett, 2004) การผ่าตัดเอาไตและท่อไตออก (nephroureterectomy) (Kwon *et al.*, 2018) ความเสื่อมของไต อายุที่มากขึ้น สายพันธุ์ ชีวีส ชาร์เปย์ พันธุ์บูลเทอร์เรียร์ พันธุ์อิงลิช พันธุ์ค็อกเกอร์ สแปเนียล พันธุ์ควาเลียร์ คิง ชาลส์ สแปเนียล พันธุ์เวสต์ไฮแลนด์ ไวท์ เทอร์เรียร์ และพันธุ์บ็อกเซอร์ (Coyne *et al.*, 2020) ภาวะอ้วน และโรคปริทันต์อักเสบ (Nabi *et al.*, 2014) สำหรับรูปแบบการรักษาจะเป็นแบบพุงอาการและการบำบัดทดแทนไต เพื่อป้องกันการพัฒนาของโรคจึงมีการใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพต่าง ๆ เช่น fibroblast growth factor-23 (Miyakawa *et al.*, 2021), kidney injury molecule-1 (Lippi *et al.*, 2018), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (Kim *et al.*, 2019), glutamyl transpeptidase (Nivy *et al.*, 2021) และ Cystatin C (Miyagawa *et al.*, 2020) ในการตรวจคัดกรองการทำงานหรือความเสียหายที่เกิดกับไตไม่ให้พัฒนาเป็นไตวายเรื้อรัง แต่อาจพบปัญหาในการเลือกใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ เช่น ความสะดวก ราคา และความต่อเนื่องในการตรวจเพื่อวิเคราะห์ สำหรับโรคไตวายเรื้อรังพบว่ามี

กระบวนการอักเสบร่วมด้วย (Picelli de Azevedo *et al.*, 2022) ดังนั้นหากนำจำนวนเซลล์อักเสบแต่ละชนิดและเกล็ดเลือดทำเป็นอัตราส่วนต่าง ๆ จะช่วยในการติดตามและช่วยพยากรณ์โรคได้ง่ายขึ้นเนื่องจากมีราคาถูก สะดวก และมีปัจจัยรบกวนน้อย พร้อมกับการศึกษาก่อนหน้านี้ได้แสดงให้เห็นว่าอัตราส่วนนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ (NLR) อัตราส่วนโมโนไซต์ต่อลิมโฟไซต์ (MLR) และอัตราส่วนเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์ (PLR) ได้เริ่มนำมาใช้เพื่อบ่งชี้การอักเสบทั่วร่างกายจากกลุ่มอาการและโรคต่าง ๆ เช่น ความดันโลหิตสูง (Liu *et al.*, 2015) โรคหัวใจ (Hua *et al.*, 2023) และโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง (Benvenuti *et al.*, 2020) วัตถุประสงค์ของการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบอัตราส่วนของเซลล์อักเสบและเกล็ดเลือดระหว่างสุนัขที่เป็นไตวายเรื้อรังกับสุนัขที่ไม่พบความผิดปกติของไตทางคลินิก

อุปกรณ์และวิธีการ

การเก็บข้อมูล สัตว์ทดลอง

การศึกษาทำการเก็บข้อมูลย้อนหลังของสุนัขที่เข้ารับบริการในสถานพยาบาลสัตว์เอกชน พื้นที่จังหวัดกรุงเทพมหานคร ระหว่างเดือนมกราคม-สิงหาคม พ.ศ. 2566 โดยแบ่งกลุ่มการเก็บตัวอย่างเป็น 2 กลุ่มดังนี้ กลุ่มที่ 1: สุนัขสุขภาพแข็งแรงที่ไม่พบความผิดปกติของไต (without CRF) โดยประเมินจากค่าซีรั่มครีเอตินินและ/หรือซีรั่มซิมเมตริกไดเมทิล อาร์จินีน ร่วมกับประวัติการรักษาและการตรวจร่างกายเบื้องต้นที่อยู่ในเกณฑ์ปกติ นอกจากนี้ในประวัติต้องไม่เคยป่วยหรือรักษาโรคดังต่อไปนี้ โรคภูมิคุ้มกันผิดปกติ ผิวหนังและไขมันอักเสบ มดลูกอักเสบ ตับอ่อนอักเสบ เนื้องอก และโรคข้ออักเสบ สำหรับกลุ่มที่ 2: สุนัขที่มีประวัติการรักษาความผิดปกติของไตมากกว่า 3 เดือน (with CRF) โดยที่ค่าซีรั่มครีเอตินินและหรือซีรั่มซิมเมตริกไดเมทิล อาร์จินีนยังคงมากกว่าเกณฑ์ค่าปกติ ร่วมกับข้อมูลจากประวัติการรักษาที่มีแนวโน้มไม่ตอบสนองต่อการรักษา

ผลการตรวจทางรังสีวินิจฉัย และเกณฑ์วินิจฉัยภาวะการอักเสบของทั้งร่างกายโดยไม่ระบุสาเหตุของการติดเชื้อในสุนัขจากประวัติการตรวจร่างกายเบื้องต้น นอกจากนี้ ต้องไม่เคยป่วยเป็นโรคเหมือนกลุ่มที่ 1 ร่วมกับไม่พบภาวะกรวยไตอักเสบและกระเพาะปัสสาวะอักเสบด้วย โดยกลุ่มตัวอย่างทั้ง 2 ต้องไม่มีวิธีการการอักเสบซึ่งพิจารณาจากข้อมูลประวัติการตรวจร่างกายเบื้องต้น เช่น ไม่มีการบวมหรือพบผิวหนังมีสีแดงตามส่วนของร่างกาย ไม่แสดงอาการเจ็บปวดจากการตรวจคลำ อุณหภูมิร่างกายอยู่ในเกณฑ์ปกติ ลักษณะปัสสาวะและอุจจาระปกติ เมื่อได้ตามเกณฑ์แล้วตัวอย่างทั้ง 2 กลุ่มจะถูกทำการเก็บข้อมูลค่าสมบูรณ์ของเม็ดเลือด ค่าชีวเคมี ข้อมูลลักษณะประชากร ประวัติการทำวัคซีน และรูปแบบการเลี้ยง

การคำนวณ NLR, MLR และ PLR

การคำนวณ NLR, MLR, PLR และการแบ่งกลุ่มตัวอย่างจะมาจากผลการบันทึกตัวอย่างเลือดครั้งล่าสุด ไม่ได้ทำการตรวจใหม่ โดยตัวอย่างเลือดเก็บจาก cephalic vein หรือ saphenous vein แล้วนำตัวอย่างบรรจุใส่หลอด Ethylene diamine tetra-acetic acid (EDTA) เพื่อทำการตรวจค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดด้วยเครื่อง Sysmex XN-1000V[®] ในกรณีพบค่าที่ผิดปกติจะมีการตรวจยืนยันเพิ่มเติม เช่น สเมียร์เลือดแล้วส่องตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ หรือการปั่นเลือดด้วย microhematocrit tube เพื่อวัดค่าแพคเซลล์วอลุ่ม ในการคำนวณจะนำค่านิวโทรฟิล ($\times 10^3$ cells/ μ L) โมโนไซต์ ($\times 10^3$ cells/ μ L) เกล็ดเลือด ($\times 10^6$ cells/ μ L) และลิมโฟไซต์ ($\times 10^3$ cells/ μ L) มาทำการหาอัตราส่วนโดยกำหนดอัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ (NLR) = จำนวนนิวโทรฟิล/จำนวนลิมโฟไซต์, อัตราส่วนของโมโนไซต์ต่อลิมโฟไซต์ (MLR) = จำนวนโมโนไซต์/จำนวนลิมโฟไซต์ และอัตราส่วนของเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์ (PLR) = จำนวนเกล็ดเลือด/จำนวนลิมโฟไซต์ สำหรับค่าเคมีในเลือดจะตรวจด้วยเครื่อง IDEXX

Catalyst One[®] เพื่อนำค่าซีรั่มเคมีเมตริกไดเมทิลอาร์จินินและหรือซีรั่มครีเอตินินมาใช้แบ่งกลุ่มสุนัขและแบ่งระยะของไตวายเรื้อรัง

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ใช้โปรแกรม R version 4.3.1 ในการวิเคราะห์สถิติเชิงพรรณนา (mean $\pm$ standard deviation) ในสุนัขทั้ง 2 กลุ่ม ทำการเปรียบเทียบข้อมูลจัดประเภท (categorical data) เช่น เพศ พันธุ์ ชนิดอาหาร เป็นต้น ด้วยสถิติ Fisher's exact test ส่วนข้อมูลเชิงปริมาณ (continuous data) เช่น อายุ จำนวนเม็ดเลือดแดง NLR MLR PLR เป็นต้น ทำโดยตรวจการกระจายตัวของข้อมูลเป็นแบบปกติหรือไม่ด้วยวิธี Wilk Shapiro ถ้าข้อมูลมีการกระจายตัวแบบปกติ การเปรียบเทียบระหว่างทั้ง 2 กลุ่มจะใช้วิธี generalized linear model แต่หากข้อมูลไม่มีการกระจายตัวแบบปกติ จะเลือกใช้วิธี Mann-Whitney test แทน สำหรับการใช้โปรแกรม MedCalc version 22.007 นำมาใช้ในการคำนวณ ROC curves และจุดตัด (cut off point) แยกระหว่างกลุ่มไตวายเรื้อรังและกลุ่มปกติทางคลินิกของค่า NLR MLR และ PLR ด้วยวิธี Youden index ซึ่งทำให้ผลรวมของค่า sensitivity และ specificity สูงสุด

ผลการทดลองและวิจารณ์ผล

การศึกษาในกลุ่มประชากร

กลุ่มประชากรตัวอย่างสุนัขที่ศึกษาจำนวน 112 ตัว แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มสุนัขที่มีอาการปกติทางคลินิกจำนวน 57 ตัว มีอายุโดยเฉลี่ย 8.58 ± 2.96 ปี และกลุ่มสุนัขที่เป็นโรคไตวายเรื้อรังระยะต่าง ๆ จำนวน 55 ตัว มีอายุโดยเฉลี่ย 10.87 ± 3.45 ปี ซึ่งในกลุ่มนี้สามารถแบ่งเป็นระยะของโรคไตวายเรื้อรังจากเกณฑ์ของ IRIS modified 2023 ได้ดังนี้ ระยะที่ 1 จำนวน 8 ตัว ระยะที่ 2 จำนวน 22 ตัว ระยะที่ 3 จำนวน 14 ตัว และระยะที่ 4 จำนวน 11 ตัว จากข้อมูลจะพบว่าช่วงอายุโดยเฉลี่ย

ของสุนัขที่ป่วยไตวายเรื้อรังมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับสุนัขที่มีอาการปกติ ซึ่งเป็นช่วงอายุที่สุนัขอยู่ในวัยชราที่มีโอกาสเสี่ยงต่อการป่วยโดยเฉพาะที่เกิดจากความเสื่อมของอวัยวะในร่างกายและผลกระทบจากโรคเรื้อรังไม่ติดต่ออื่น ๆ (McKenzie *et al.*, 2022) ส่วนปัจจัยอื่น ๆ ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของกลุ่มประชากรทั้งสอง ดังตารางที่ 1

ค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดและค่าชีวเคมีที่ทำการศึกษเปรียบเทียบระหว่างสุนัขไตวายเรื้อรังและสุนัขที่มีอาการปกติทางคลินิก จะพบว่าค่าสมบูรณ์ของเม็ดเลือดสุนัขไตวายเรื้อรังในส่วนของปริมาณเม็ดเลือดแดง ระดับค่าฮีโมโกลบิน ระดับค่าฮีมาโตคริต และค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มสุนัขที่มี

อาการปกติทางคลินิก โดยมีแนวโน้มที่ลดลง ซึ่งอาจมีสาเหตุได้หลายอย่าง เช่น การขาดฮอร์โมนอิริโทรพอยติน การขาดสารอาหารที่จำเป็นต่อการสร้างเม็ดเลือดแดง และการอักเสบจากโรคเรื้อรัง เป็นต้น (Chikazawa and Dunning, 2016) นอกจากนี้ในส่วนของปริมาณเม็ดเลือดขาว จำนวนเซลล์นิวโทรฟิล และจำนวนเซลล์โมโนไซต์ ในกลุ่มสุนัขไตวายเรื้อรังมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับกลุ่มสุนัขที่มีอาการปกติทางคลินิก โดยมีแนวโน้มที่เพิ่มขึ้น ซึ่งอาจมีสาเหตุได้หลายอย่าง เช่น การอักเสบจากโรคเรื้อรัง หลอดเลือดอักเสบ และความเครียดทางกายภาพ เป็นต้น (Tvedten and Raskin, 2012) ในส่วนค่าอื่น ๆ ของความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลประชากรของสุนัขที่ทำการศึกษจำนวน 112 ตัว

	with CRF (55)	without CRF (57)	P-value
Age (year)	10.87±3.45	8.58±2.96	<0.001
Gender			0.8434
Male	18	20	
female	37	37	
Breeds			0.2780
Purebred	44	40	
Mixed breed	11	17	
Type of food			0.1597
Homemade	0	0	
Dry food	41	35	
Mixed	14	22	
Livelihood			0.8416
Indoor only	39	40	
Outdoor only	2	4	
Indoor and outdoor	14	13	
Vaccination			1.0
Complete	37	39	
Not complete	18	18	
IRIS stage of CRF			
Stage 1	8	-	

Stage 2	22
Stage 3	14
Stage 4	11

สำหรับในส่วนค่าชีวเคมีที่ใช้แบ่งกลุ่มสุนัขที่ทำการศึกษา พบว่าค่าซีรั่มครีเอตินินและซีรั่มซิมเมตริก ไดเมทิล อาร์จินินของประชากรทั้งสองกลุ่มมีค่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ เช่นเดียวกันกับค่ายูเรียไนโตรเจนในเลือดและอัลบูมินในเลือด ซึ่งเป็นผลที่ตามมาจากรอคไตวายเรื้อรัง ในส่วนค่าอื่น ๆ ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดและค่าชีวเคมีในเลือดของกลุ่มที่ทำการศึกษา

	Normal reference range	CRF (55)	Clinical normal (57)	P-value
Red blood cell ($10^6/\mu\text{L}$)	5.5-8.5	5.64 ± 1.40	7.44 ± 0.94	<0.001
White blood cell ($10^3/\mu\text{L}$)	5.0-17.0	16.93 ± 9.33	10.36 ± 3.05	<0.001
Hemoglobin (g/dL)	12.0-19.0	12.44 ± 3.12	17.12 ± 2.06	<0.001
Hematocrit (%)	33-55	36.08 ± 9.14	48.45 ± 5.35	<0.001
Mean corpuscular volume (fL)	60-77	64.26 ± 5.20	65.29 ± 3.05	0.1960
Mean corpuscular hemoglobin (pg)	22-26	22.25 ± 2.18	23.05 ± 1.56	0.0275
Mean corpuscular hemoglobin concentration (g/dL)	32-38	34.64 ± 2.41	35.32 ± 1.41	<0.001
Platelet count ($10^3/\mu\text{L}$)	100-500	456.31 ± 233.97	335.01 ± 136.39	0.0033
Red blood cell distribution width (%)	12-17	15.44 ± 2.26	15.40 ± 2.09	0.9160
Platelet Distribution Width (fL)	8.5-18	10.27 ± 3.52	11.05 ± 2.30	0.3292
Mean platelet volume (fL)	8-13	10.20 ± 1.64	10.43 ± 1.74	0.6227
Plateletcrit (%)	0.1-0.5	0.43 ± 0.19	0.34 ± 0.13	0.0052
Neutrophil ($10^3/\mu\text{L}$)	2.9-12.0	13.20 ± 8.91	7.15 ± 2.79	<0.001
Lymphocyte ($10^3/\mu\text{L}$)	0.4-2.9	2.31 ± 1.47	2.19 ± 0.95	0.4996
Monocyte ($10^3/\mu\text{L}$)	0.1-1.4	0.96 ± 0.61	0.51 ± 0.24	<0.001
Eosinophil ($10^3/\mu\text{L}$)	0-1.3	0.41 ± 0.40	0.49 ± 0.42	0.1378
Basophil ($10^3/\mu\text{L}$)	0-0.14	0.037 ± 0.077	0.015 ± 0.010	0.0191
Reticulocytes ($10^6/\mu\text{L}$)	0-1.0	0.99 ± 0.97	0.77 ± 0.46	0.6603
SDMA ($\mu\text{g/dL}$)	0-14	31.18 ± 14.80	10.24 ± 2.51	<0.001
Serum creatinine (mg/dL)	0.5-1.8	3.50 ± 2.52	0.99 ± 0.28	<0.001
Blood urea nitrogen (mg/dL)	7-27	60.94 ± 32.81	18.53 ± 9.09	<0.001
Total protein (g/dL)	5.2-8.2	7.13 ± 1.07	7.16 ± 0.60	0.8690
Albumin (g/dL)	2.2-3.9	2.86 ± 0.49	3.38 ± 0.34	<0.001

Globulin (g/dL)	2.5-4.5	4.93±2.67	3.78±0.48	0.0067
-----------------	---------	-----------	-----------	--------

จากผลการเปรียบเทียบอัตราส่วนของจำนวน เซลล์อักเสบและเกล็ดเลือดในสองกลุ่มตัวอย่าง พบว่า อัตราส่วนนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์และอัตราส่วนโมโนไซต์ต่อลิมโฟไซต์มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนอัตราส่วนเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ดังตารางที่ 3

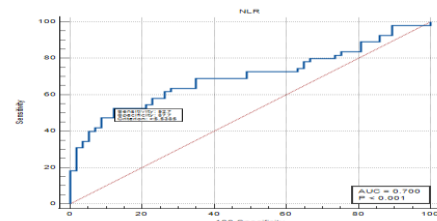
ตารางที่ 3 เปรียบเทียบอัตราส่วนนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ อัตราส่วนโมโนไซต์ต่อลิมโฟไซต์ และอัตราส่วนเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์ระหว่างสุนัขไถวรายเรื้อรังและสุนัขที่มีอาการทางคลินิกปกติ

	With CRF (55)	Without CRF (57)	P-value
Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)	8.33±7.49	3.79±2.25	<0.001
Monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR)	0.64±0.64	0.26±0.16	<0.001
Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR)	2.98±2.95	1.71±0.80	0.0593

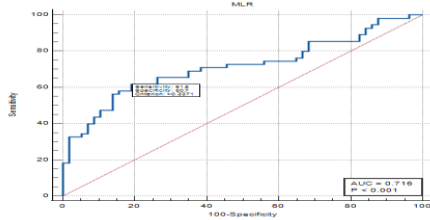
ผลจากการวิเคราะห์จากการหาพื้นที่เส้นโค้ง (Receiver operating characteristic curve; ROC curve) เพื่อหาจุด cut-off ของ NLR, MLR และ PLR ในการจำแนกการเป็นโรคไถวรายเรื้อรัง พบว่า NLR, MLR และ PLR มีพื้นที่ใต้โค้ง (Area under the curve; AUC) เท่ากับ 0.70, 0.72 และ 0.60 ตามลำดับ และเมื่อพิจารณาจากการศึกษานี้จุดตัดที่เหมาะสมในการเป็นโรคไถวรายเรื้อรังของ NLR จะเป็นจุดตัดที่ > 5.538 ได้ค่าความไว (sensitivity) ร้อยละ 52.73 และความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 87.72 จุดตัดที่เหมาะสมของ MLR จะเป็นจุดตัดที่ > 0.337 ได้ค่าความไวร้อยละ 61.82 และความจำเพาะร้อยละ 80.70 และ จุดตัดที่เหมาะสมของ PLR จะเป็นจุดตัดที่ > 2.845 ได้ค่าความไวร้อยละ 30.91 และความจำเพาะร้อยละ 92.98 จากรูปที่ 1, 2 และ 3

ในการศึกษาพบว่าค่า NLR และ MLR ที่ได้มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบระหว่างสุนัขที่มีอาการทางคลินิกปกติกับสุนัขที่มีภาวะไถวรายเรื้อรัง โดยค่า NLR ที่เพิ่มขึ้นในกลุ่มสุนัขที่มีภาวะไถวราย

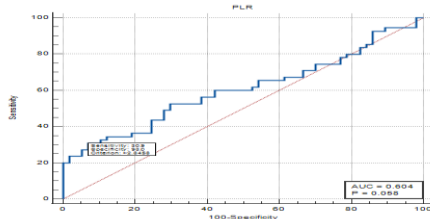
เรื้อรัง มาจากจำนวนของนิวโทรฟิลที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มสุนัขที่มีอาการทางคลินิกปกติ ในขณะที่จำนวนของลิมโฟไซต์ของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ สาเหตุที่ทำให้จำนวนนิวโทรฟิลมากขึ้นมีด้วยกันหลายสาเหตุ เช่น การอักเสบ การติดเชื้อแบคทีเรีย การบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ และความเครียดทางกายภาพ เป็นต้น ในส่วนของการศึกษาจำนวนนิวโทรฟิลมากขึ้นซึ่งมีความเป็นไปได้ที่จะเกิดจากสาเหตุของการการอักเสบเนื่องจากโรคไถวรายเรื้อรัง ซึ่งพบถึง 30% (Dunaevich *et al.*, 2020) และพบว่าสัตว์ป่วยอาจมีความเครียดแบบเฉียบพลันจากการเจ็บป่วยและกระบวนการรักษา ซึ่งเป็นความเครียดทางกายภาพที่ส่งผลต่อจำนวนนิวโทรฟิลที่มากขึ้นในเลือดได้



รูปที่ 1 ผลของการวิเคราะห์ ROC curve ของ NLR ในสุนัขที่ทำการศึกษาทั้งสองกลุ่มตัวอย่าง



รูปที่ 2 ผลของการวิเคราะห์ ROC curve ของ MLR ในสุนัขที่ทำการศึกษาทั้งสองกลุ่มตัวอย่าง



รูปที่ 3 ผลของการวิเคราะห์ ROC curve ของ PLR ในสุนัขที่ทำการศึกษาทั้งสองกลุ่มตัวอย่าง

นอกจากนี้พบว่าความเสียหายของโรคไตแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรังนั้น อาจไม่สามารถแยกขาดจากกันได้อย่างสิ้นเชิง เนื่องจากทั้ง 2 ภาวะสามารถมีอิทธิพลต่อกันได้ จากความก้าวหน้าของโรคและปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ พร้อมทั้งพบว่าโรคไตแบบเฉียบพลันเป็นปัจจัยเสี่ยงที่เป็นอิสระสำหรับโรคไตวายเรื้อรัง (Guo *et al.*, 2023) ดังนั้นสัตว์ที่เป็นไตวายเรื้อรังอาจพบปัจจัยอื่นเข้ามาแทรกทำให้เกิดไตวายแบบเฉียบพลันทับซ้อนได้ ซึ่งไตวายแบบเฉียบพลันจะทำให้มีการหลั่งคีโมไคน์และกระตุ้นให้เกิดการอักเสบมากขึ้น จนนำไปสู่การเกิดกระบวนการอักเสบและมีการตอบสนองการอักเสบโดยจะไปกระตุ้นการปล่อยนิวโทรฟิลออกมา (Maeda *et al.*, 2020) และการที่จำนวนนิวโทรฟิลที่สูงขึ้นมากในเลือดอาจจะส่งผลแทรกซ้อนต่อระบบอื่นในร่างกาย เช่น

ภาวะแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าปกติ ภาวะความล้มเหลวของอวัยวะต่าง ๆ และความบกพร่องการหายของแผล เป็นต้น

ในส่วนค่า MLR ของกลุ่มสุนัขไตวายเรื้อรังที่สูงขึ้น พบว่าเกิดจากจำนวนโมโนไซต์ที่มีจำนวนมาก ซึ่งสาเหตุที่ทำให้โมโนไซต์มีจำนวนมากมีหลายสาเหตุ เช่น การติดเชื้อเรื้อรัง การอักเสบ การตอบสนองต่อความเครียดกล้ำเนื้อหัวใจตาย (Espinoza and Emmady, 2023) เป็นต้น ในกลุ่มสุนัขไตวายเรื้อรังที่ทำการศึกษาเป็นกลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (non-communicable diseases; NCDs) (Neuen *et al.*, 2017) อาจจะมีการพัฒนาโรคมมาจากไตวายเฉียบพลัน ซึ่งทำให้เกิดการบาดเจ็บเรื้อรังและมีวิธีการเกิดผังผืดของไต โดยจะทำให้เกิดการขาดเลือดมาเลี้ยงไตจนทำให้เซลล์บาดเจ็บและเสียหาย ร่วมกับการตอบสนองการอักเสบต่อเนื่อง และทำให้ไฟโบรบลาสต์เปลี่ยนเป็นไมโอไฟโบรบลาสต์ เกิดการสังเคราะห์แมทริกซ์นอกเซลล์สะสมตามมา ส่งผลทำให้เกิดปัญหาต่าง ๆ เช่น โกลเมอรูโลสเคลอโรซิส การฝ่อของเนื้อไต หลอดเลือดฝอยไตอักเสบเรื้อรัง และภาวะหลอดเลือดแข็ง เป็นต้น ซึ่งปัญหาเหล่านี้ส่งผลพัฒนาให้เป็นไตวายเรื้อรัง (Niculae *et al.*, 2023) จะเห็นได้ว่าจากระยะเวลาในการเกิดเป็นแบบเรื้อรังและมีผลที่ทำให้หลอดเลือดอักเสบ อาจเป็นปัจจัยที่ทำให้จำนวนโมโนไซต์เพิ่มขึ้นได้ นอกจากนี้ยังพบว่าสุนัขที่มีอายุมากและเป็นโรคเรื้อรังอื่นร่วมด้วยอาจพบการเพิ่มจำนวนมากขึ้นของโมโนไซต์ได้เช่นกัน

ทั้งนี้มีการศึกษา NLR และ MLR ที่เกี่ยวข้องกับปัญหาของไตในมนุษย์ พบว่าค่า NLR และ MLR จะช่วยในการทำนายโรค โดยในกลุ่มที่ค่าสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญร่วมกับค่า cut-off ที่เหมาะสมจากการวิเคราะห์การหาพื้นที่เส้นโค้ง จะพบว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล มีจำนวนวันที่เข้ารับการรักษาเพิ่มขึ้น จำนวนการฟอกไตโดยเฉลี่ยเพิ่มขึ้น และมีอัตราการเสียชีวิตที่ 30 วันสูงขึ้นอย่างเห็นได้ชัดในผู้ป่วยไตวาย

เรื้อรังระยะสุดท้ายของทุกสาเหตุ สำหรับความสัมพันธ์ของค่า NLR และ MLR ที่สูงขึ้นมักมีความรุนแรงของโรคที่เพิ่มขึ้นด้วย โดยค่าที่เพิ่มขึ้นจะส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงการอักเสบในระบบหลอดเลือดที่อาจลุกลามต่อไป เช่น ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว ความดันโลหิตสูง และโรคหลอดเลือดหัวใจ เป็นต้น พร้อมกันนี้ยังมีความสัมพันธ์เชิงลบกับอัตราการการรอดของไต ค่าฮีมาโตคริต และค่าอัลบูมิน ซึ่งจะส่งผลต่อการพัฒนาโรคไปสู่ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย นอกจากนี้ค่าที่สูงขึ้นอาจเป็นการสะท้อนถึงความไม่สมดุลทางภูมิคุ้มกัน (Muresan *et al.*, 2022) (Uduagbamen *et al.*, 2022) ดังนั้นในการศึกษาในครั้งนี้ซึ่งพบว่าค่า NLR และ MLR มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ผลการศึกษาดังกล่าวอาจจะเป็นเครื่องมือซึ่งจะช่วยให้สัตวแพทย์ทำการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมและเลือกวางแผนการรักษาที่เหมาะสมได้

การอักเสบ (inflammation) เป็นกระบวนการที่ร่างกายตอบสนองต่อปัจจัยที่ทำให้เนื้อเยื่อของร่างกายได้รับบาดเจ็บ เป็นปฏิกิริยาต่อเนื่องบริเวณเนื้อเยื่อที่ได้รับความเสียหาย ปัจจัยที่ทำให้เกิดการอักเสบสามารถเกิดจากการติดเชื้อ หรือไม่ติดเชื้อ เช่น การติดเชื้อ การบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ ภาวะหัวใจล้มเหลว และโปรตีนปริมาณมากในอาหาร (Ephraim *et al.*, 2020) ชนิดของการอักเสบแบ่งตามพยาธิกำเนิดได้เป็น การอักเสบชนิดเฉียบพลันและการอักเสบชนิดเรื้อรัง

โดยการอักเสบชนิดเฉียบพลันมักจะเกิดขึ้นทันทีและรวดเร็ว ใช้ระยะเวลาน้อยหรือเกิดขึ้นหลังจากเนื้อเยื่อนั้นได้รับอันตรายอย่างรุนแรง ลักษณะอาการทางคลินิกภายนอกของการอักเสบอย่างเฉียบพลัน คือ บวม แดง ร้อน และเจ็บปวดหรือบางครั้งอาจพบความผิดปกติของการสูญเสียหน้าที่ของเนื้อเยื่อนั้น ส่วนพยาธิสภาพที่พบประกอบด้วย การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของหลอดเลือดขนาดเล็กและการเคลื่อนที่ของเซลล์เม็ดเลือดขาวมายังบริเวณที่บาดเจ็บพร้อมกับการกระตุ้นเพื่อช่วยในการกำจัดสิ่งแปลกปลอมต่าง ๆ เซลล์เม็ดเลือด

ขาวที่พบส่วนใหญ่จะเป็นเซลล์ชนิดโพลีมอร์โฟนิวเคลียร์ สำหรับการอักเสบชนิดเรื้อรังเป็นการอักเสบที่เกิดขึ้นซ้ำใช้ระยะเวลานานเป็นสัปดาห์หรือเป็นเดือนขึ้นกับชนิดของสาเหตุ ส่วนการเปลี่ยนแปลงในเนื้อเยื่อจะพบเซลล์อักเสบหลาย ๆ ชนิดเนื่องจากมีขบวนการทำลายเนื้อเยื่อในบางส่วนและมีกระบวนการซ่อมแซมเนื้อเยื่อควบคู่ไปด้วย โดยเฉพาะการสร้างเนื้อเยื่อเกี่ยวพันเข้ามาทดแทนพยาธิสภาพที่พบประกอบด้วยเซลล์อักเสบเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนนิวเคลียร์เซลล์หรือแมคโครฟาจ การอักเสบแบบเรื้อรังจะเกิดการทำลายเนื้อเยื่อทำให้การทำงานของเนื้อเยื่อนั้น ๆ ผิดปกติได้เช่นกัน

การใช้เกณฑ์วินิจฉัยภาวะการอักเสบของทั้งร่างกายโดยไม่ระบุสาเหตุของการติดเชื้อในสุนัข มีดังนี้ อุณหภูมิร่างกายน้อยกว่า 37.8 องศาเซลเซียสหรือมากกว่า 39.4 องศาเซลเซียส อัตราการเต้นหัวใจมากกว่า 140 ครั้งต่อนาที อัตราการหายใจมากกว่า 30 ครั้งต่อนาที จำนวนเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 6,000 เซลล์ต่อไมโครลิตรหรือมากกว่า 16,000 เซลล์ต่อไมโครลิตรหรือจำนวนนิวโทรฟิลตัวอ่อนมากกว่า 3 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งสุนัขต้องเป็นไปตามเกณฑ์อย่างน้อย 2 ใน 4 ข้อ (Alves *et al.*, 2020)

สำหรับการอักเสบของไตสามารถพบได้ทั้งสองชนิดโดยในส่วนโรคไตวายเรื้อรังการอักเสบมักพบรูปแบบเป็นการอักเสบแบบอ่อน (low grade inflammation) (Yilmaz *et al.*, 2007) ซึ่งไม่แสดงอาการทางคลินิกให้เห็น แต่ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพการอักเสบอย่าง C-reactive protein, TNF- α , Interleukin-6 และ cytokines ยังมีการผลิตอย่างต่อเนื่องแล้วส่งผลให้พยาธิสภาพและความรุนแรงของโรคมักขึ้น นอกจากนี้ที่ตำแหน่งไตแล้วเมื่อเป็นไตวายเรื้อรังยังพบการอักเสบที่ตำแหน่งอื่นที่ส่งผลสำคัญต่อความรุนแรงที่จะตามมา คือ ระบบทางเดินอาหารโดยพบความผิดปกติของจุลินทรีย์ในลำไส้ทำให้มีการสร้างเอนโดทอกซินออกมา และไปกระตุ้นเซลล์ของระบบ

ภูมิคุ้มกันชนิดแมโครฟาจและเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial cells) ให้ตอบสนองต่อการอักเสบมากขึ้น (Ramezani and Raj, 2014) การสะสมของแมโครฟาจมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของความเสียหายที่ไต (Lin and Hu, 2023) และการสะสมของเสีย (uremic toxin) ที่มีความสัมพันธ์ของอาหารที่ปริมาณโปรตีนสูงกับจุลินทรีย์ในลำไส้ ทำให้ค่ากรดต่างของอูจจาระเปลี่ยนแปลงไป และระดับสารเมตาบอไลต์ที่เพิ่มขึ้นด้วย จากผลข้างต้นนี้ส่งผลกระทบให้เกิดการอักเสบและบาดเจ็บที่ไตเพิ่มขึ้นได้ (Ephraim *et al.*, 2020) และจากเหตุผลทั้งหมดดังกล่าวข้างต้นน่าจะเป็นสาเหตุให้ค่า NLR และ MLR มีความแปรปรวนจากค่าเฉลี่ยอยู่ในเกณฑ์สูง เนื่องมาจากผลกระทบหลายประการดังที่ได้กล่าวมาแล้ว แต่กระนั้นก็ยังพบความแตกต่างระหว่างสุนัขที่มีอาการทางคลินิกปกติกับสุนัขที่มีภาวะไตวายเรื้อรังอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป

จากการศึกษาพบว่าค่า MLR มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งอาจจะมีประโยชน์สำหรับการติดตามและประเมินโรคไตวายเรื้อรัง แต่การจะใช้ค่าดังกล่าวนี้จำเป็นต้องทำการศึกษาต่อเพิ่ม

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณข้อมูลจากโรงพยาบาลสัตว์คริสตัลเพ็ท ที่สนับสนุนและอำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูลเพื่อทำการศึกษาวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

Alves, F., Prata, S., Nunes, T., Gomes, J., Aguiar, S., Aires da Silva, F., Tavares, L., Almeida, V. and Gil, S. 2020. Canine parvovirus: a predicting canine model for sepsis. *BMC Vet. Res.* 16(1): 199.

Bennett F. 2004. Unilateral renal cell carcinoma in a Labrador retriever. *Can Vet J*, 45(10), 860–862.

Benvenuti, E., Pierini, A., Gori, E., Lucarelli, C., Lubas, G. and Marchetti, V. 2020. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) in canine inflammatory bowel disease (IBD). *Vet. Sci.* 7(3): 141.

Chikazawa, S. and Dunning, M. D. 2016. A review of anaemia of inflammatory disease in dogs and cats. *J. Small Anim. Pract.* 57(7): 348–353.

Coyne, M., Szlosek, D., Clements, C., McCrann, D. and Olavessen, L. 2020. Association between breed and renal biomarkers of glomerular filtration rate in dogs. *Vet. Rec.* 187(10): e82.

De Santis, F., Boari, A., Dondi, F. and Crisi, P. E. 2022. Drug-Dosing adjustment in dogs and cats with chronic kidney disease. *Animals.* 12(3): 262.

Dunaevich, A., Chen, H., Musseri, D., Kuzi, S., Mazaki-Tovi, M., Aroch, I. and Segev, G. 2020. Acute on chronic kidney disease in dogs: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and survival. *J. Vet. Intern. Med.* 34(6): 2507–2515.

Ephraim, E., Cochrane, C. Y., and Jewell, D. E. 2020. Varying protein levels influence metabolomics and the gut microbiome in healthy adult dogs. *Toxins.* 12(8): 517.

Espinoza, V. E. and Emmady, P. D. 2023. Histology, Monocytes. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Guo, R., Duan, J., Pan, S., Cheng, F., Qiao, Y., Feng, Q., Liu, D. and Liu, Z. 2023. The Road from AKI to CKD: Molecular mechanisms and

- therapeutic targets of ferroptosis. *Cell Death dis.* 14(7): 426.
- Hua, Y., Sun, J. Y., Lou, Y. X., Sun, W. and Kong, X. Q. 2023. Monocyte-to-lymphocyte ratio predicts mortality and cardiovascular mortality in the general population. *Int. J. Cardiol.* 379: 118–126.
- International Renal Interest Society (IRIS).2023. IRIS staging of CKD (modified 2023). Accessed May 25, 2024. http://www.iris-kidney.com/pdf/2_IRIS_Staging_of_CKD_2023.pdf
- Kim, Y. M., Polzin, D. J., Rendahl, A. and Granick, J. L. 2019. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in dogs with stable or progressive kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.* 33(2): 654–661.
- Kwon, Y. J., Suh, G. H., Kang, S. S. and Kim, H. J. 2018. Successful management of proteinuria and systemic hypertension in a dog with renal cell carcinoma with surgery, telmisartan, and amlodipine. *Can. Vet. J.* 59(7): 759–762.
- Lin, L. and Hu, K. 2023. Macrophage function modulated by tPA signaling in mouse experimental kidney disease models. *Int. J. Mol. Sci.* 24(13): 11067.
- Lippi, I., Perondi, F., Meucci, V., Bruno, B., Gazzano, V. and Guidi, G. 2018. Clinical utility of urine kidney injury molecule-1 (KIM-1) and gamma-glutamyl transferase (GGT) in the diagnosis of canine acute kidney injury. *Vet. Res. Commun.* 42(2): 95–100.
- Liu, X., Zhang, Q., Wu, H., Du, H., Liu, L., Shi, H., Wang, C., Xia, Y., Guo, X., Li, C., Bao, X., Su, Q., Sun, S., Wang, X., Zhou, M., Jia, Q., Zhao, H., Song, K. and Niu, K. 2015. Blood Neutrophil to Lymphocyte ratio as a predictor of hypertension. *Am. J. Hypertens.* 28(11): 1339–1346.
- Maeda, A., Hayase, N. and Doi, K. 2020. Acute kidney injury induces innate immune response and neutrophil activation in the lung. *Front. Med.* 7: 565010.
- Martello, E., Perondi, F., Capucchio, M. T., Biasato, I., Biasibetti, E., Cocca, T., Bruni, N. and Lippi, I. 2020. Efficacy of a new dietary supplement in dogs with advanced chronic kidney disease. *PeerJ.* 8: e9663.
- McKenzie, B. A., Chen, F. L., Gruen, M. E. and Olby, N. J. 2022. Canine geriatric syndrome: A framework for advancing research in veterinary geroscience. *Front. Vet. Sci.* 9: 853743.
- Miyagawa, Y., Akabane, R., Ogawa, M., Nagakawa, M., Miyakawa, H. and Takemura, N. 2020. Serum cystatin C concentration can be used to evaluate glomerular filtration rate in small dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 82(12): 1828–1834.
- Miyakawa, H., Hsu, H. H., Ogawa, M., Akabane, R., Miyagawa, Y. and Takemura, N. 2021. Association between serum fibroblast growth factor-23 concentration and development of hyperphosphatemia in normophosphatemic dogs with chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.* 35(5):1 2296–2305.

- Mureşan, A. V., Russu, E., Arbănaşi, E. M., Kaller, R., Hosu, I., Arbănaşi, E. M. and Voidăzan, S. T. 2022. The predictive value of NLR, MLR, and PLR in the outcome of end-stage kidney disease patients. *Biomedicines* 10(6): 1272.
- Nabi, S.U., Wani, A.R., Shah, O. and Dey, S. 2014. Association of periodontitis and chronic kidney disease in dogs. *Vet. World.* 7: 403-407.
- Niculae, A., Gherghina, M. E., Peride, I., Tiglis, M., Nechita, A. M. and Checherita, I. A. 2023. Pathway from acute kidney injury to chronic kidney disease: Molecules involved in renal fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 24(18): 14019.
- Nivy, R., Chaim, N., Hanael, E., Sutton, G. A., Bruchim, Y., Aroch, I. and Segev, G. 2021. Prospective evaluation of 5 urinary biomarkers as predictors of acute kidney injury in nonazotemic, hospitalized dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 35(6): 2812–2820.
- Neuen, B. L., Chadban, S. J., Demaio, A. R., Johnson, D. W. and Perkovic, V. 2017. Chronic kidney disease and the global NCDs agenda. *BMJ glob. health.* 2(2): e000380.
- Oburai, N. L., Rao, V. V. and Bonath, R. B. 2015. Comparative clinical evaluation of Boerhavia diffusa root extract with standard Enalapril treatment in Canine chronic renal failure. *J. Ayurveda Integr. Med.* 6(3): 150–157.
- Picelli de Azevedo, M. G., Salgueiro Geraldés, S., Bilbao Sant'Anna, P., Poloni Batista, B., Rodrigues Maia, S., Silveira de Moraes, R., Moreira Dos Santos Schmidt, E., Ferreira de Souza, F., Melchert, A., Pinheiro Ferreira, J. C., Rezende Dadalto, C., Mogollón García, H. D. and Chalfun Guimarães-Okamoto, P. T. 2022. C-reactive protein concentrations are higher in dogs with stage IV chronic kidney disease treated with intermittent hemodialysis. *PloS One* 17(9): e0274510.
- Ramezani, A. and Raj, D. S. 2014. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J. Am. Soc. Nephrol.* 25(4): 657–670.
- Tvedten, H. and Raskin, R. E. 2012. Leukocyte Disorders. In: Willard, M.D. and Tvedten, H. (eds.): Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods. 5th Saunders. P. 63–91.
- Uduagbamen, P. , Oyelese, A. , AdebolaYusuf, A. , Thompson, M. , Alalade, B. and Ehioghae, O. 2022. Neutrophil Lymphocyte ratio as an inflammatory marker in chronic kidney disease: Determinants and Correlates. *Open J. Nephrol.* 12: 23-35.
- Yilmaz, M. I., Carrero, J. J., Axelsson, J., Lindholm, B. and Stenvinkel, P. 2007. Low-grade inflammation in chronic kidney disease patients before the start of renal replacement therapy: sources and consequences. *Clin. Nephrol.* 68(1): 1–9.

