

# Analisis Serum Symmetric Dimethylarginine dalam Berbagai Gejala Klinis pada Anjing

(Serum Symmetric Dimethylarginine Analysis within Various Clinical Sign in Dogs)

Erni Sulistiawati<sup>1,3\*</sup>, Zulfitra Utami Putri<sup>2,3</sup>, Cucu K. Sajuthi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Staf Pengajar Sekolah Vokasi, IPB University, Bogor, Indonesia

Jl. Kumbang No. 14, Bogor Tengah, Kota Bogor, Jawa Barat 16151, Indonesia

<sup>2</sup>Staf Klinik dan Laboratorium Hewan Siera, Cibinong, Kab. Bogor, Indonesia  
Jl. Tegar Beriman, Pakansari Cibinong, Kab. Bogor, Jawa Barat 16915, Indonesia

<sup>3</sup>PDHB drh Cucu K. Sajuthi, Sunter, Jakarta Utara, Indonesia

Jl. Sunter Permai Raya No. 2, Sunter, Jakarta Utara 14340, Indonesia

\*Penulis untuk korespondensi: e\_sulistia12@apps.ipb.ac.id

Diterima: 18 April 2023, Disetujui: 23 Oktober 2023

## ABSTRAK

*Symmetric dimethylarginine* (SDMA) merupakan *golden standard* untuk menilai fungsi ginjal terutama terkait *glomerular filtration rate* (GFR). Nilai SDMA pada serum dapat digunakan untuk mendeteksi *Chronic Kidney Disease* (CKD) sebelum kreatinin mengalami peningkatan di atas nilai normal pada anjing. Nilai SDMA telah dibuktikan sebagai pendeteksi awal kondisi penyakit ginjal, namun belum banyak data yang menjelaskan tentang adanya peningkatan nilai SDMA terkait gejala klinis lain selain penyakit ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan informasi penyebab peningkatan nilai SDMA dengan proses penyebab peningkatan nilai SDMA terkait dengan gejala klinis yang timbul pada anjing selain gangguan ginjal. Penelitian dilakukan pada 20 ekor anjing dengan berbagai gejala klinis yang dilengkapi dengan data jenis kelamin, usia, dan pemeriksaan parameter kimia darah (BUN, kreatinin, ALT, total protein, albumin) dan SDMA. Nilai SDMA dianalisis dari sampel serum dengan menggunakan *IDEXX Catalyst® SDMA Test*. Hasil penelitian menunjukkan anjing yang mengalami gejala klinis terkait gangguan sistem urinari (60%) memiliki persentase tertinggi diikuti oleh gejala klinis terkait gangguan sistem pencernaan (45%), gangguan jantung (20%), gangguan mata dan gangguan periodontal (15%), gangguan otot dan tulang (10%), dan gangguan kulit (5%). Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa peningkatan nilai SDMA juga dapat terjadi pada berbagai gangguan fungsi organ dengan gejala klinis yang tidak spesifik menunjukkan gangguan fungsi ginjal.

**Kata kunci :** anjing, SDMA, tanda klinis

## ABSTRACT

*Symmetric dimethylarginine* (SDMA) is the *golden standard* for assessing kidney disease, particularly related to *glomerular filtration rate* (GFR). Serum SDMA can be used to detect *Chronic Kidney Disease* (CKD) before creatinine level increases in dogs. Serum SDMA has been proven to be an early detector of kidney disease conditions, but there is not much research data explaining the increase of serum SDMA which related to clinical signs other than kidney disease. This study aims to obtain an information of the cause and process of SDMA evaluation in various clinical signs other than impaired kidney disease in dogs. The study was conducted on 20 serum samples dog and we analyzed the blood chemistry such as blood urea nitrogen (BUN), creatinine, alanin aminotransferase (ALT), total protein, albumin and SDMA. All data supported with different clinical symptoms such as anamnese, signalement including gender, age, and supported. Serum were analyzed from serum samples using the *IDEXX Catalyst® SDMA* dan Photometer 5101 V 5+. The results showed that dogs with clinical symptoms related to urinary system disorders (60%) had the highest percentage followed by clinical symptoms related to digestive system disorders (45%), heart problems (20%), eye disorders and periodontal disorders (15%), muscle and bone disorders (10%), and skin disorders (5%). Based on these results it can be concluded that an increase the serum SDMA can also occur in various organ disorder with clinical signs are not specific to impaired kidney disease.

**Keywords :** clinical signs, dogs, SDMA

## PENDAHULUAN

*Symmetric dimethylarginine* (SDMA) merupakan produk hasil dari residu arginin yang termetilasi dalam protein. Metilarginin bebas dilepaskan ke dalam sitosol setelah proteolisis dan kemudian dilepaskan ke sirkulasi darah. SDMA hanya diekskresikan melalui filtrasi glomerulus ginjal pada anjing, sehingga konsentrasi serum SDMA sangat berkorelasi dengan laju filtrasi glomerulus (GFR) (Hall *et al.*, 2016).

Analisis serum SDMA merupakan golden standar yang digunakan untuk menilai fungsi ginjal. Pemeriksaan serum SDMA mejadi pendeteksi awal *non-azotemic Chronic Kidney Disease* (CKD). Serum SDMA dapat mengalami peningkatan sebelum terjadi perubahan pada nilai BUN dan kreatinin karena tidak dipengaruhi secara signifikan oleh pakan, masa otot, dan status hidrasi (Dahlem *et al.*, 2017). Serum SDMA telah terbukti dapat menjadi salah satu acuan dan biomarker dalam mendeteksi tahap awal gangguan fungsi ginjal baik pada manusia maupun hewan termasuk anjing (Kim *et al.*, 2020).

Serum SDMA belum banyak dilaporkan memiliki keterkaitan dengan gangguan pada organ lain selain ginjal. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan informasi peningkatan nilai SDMA dengan proses penyebab peningkatan nilai SDMA terkait dengan gangguan fungsi organ dengan gejala klinis yang timbul pada anjing selain gangguan ginjal.

## MATERI DAN METODE

Penelitian dilakukan dengan menggunakan data sekunder hasil pemeriksaan kimia darah dari 20 anjing pada Laboratorium klinik di PDHB drh Cucu K. dkk, Sunter, Jakarta Utara. Parameter penelitian mencakup sinyalemen, gejala klinis beragam yang menunjukkan peningkatan nilai SDMA dari bulan Agustus 2021 hingga Agustus 2022. Parameter lainnya adalah kimia darah hasil pemeriksaan *blood urea nitrogen* (BUN), kreatinin (Cr), *alanine aminotransferase* (ALT), Total Protein dan Albumin. Pemeriksaan kimia darah dilakukan menggunakan Photometer 5101 V 5+ dan pemeriksaan SDMA dilakukan menggunakan *competitive homogeneous immunoassay* (IDEXX Catalyst® SDMA Test, IDEXX Laboratories, Inc). Hasil pemeriksaan kimia darah dan serum SDMA serta ringkasan hasil pemeriksaan kimia darah di tabulasikan dan di analisis secara deskriptif.

## HASIL

Peningkatan nilai serum SDMA dari 20 anjing yang diperiksa menunjukkan sinyalemen (jenis

kelamin dan umur) yang bervariasi dengan gejala klinis beragam dan tidak hanya signifikan terhadap gangguan organ ginjal. Hasil pemeriksaan kima darah berupa *blood urea nitrogen* (BUN), kreatinin, *alanine aminotransferase* (ALT), total protein dan albumin juga menunjukkan nilai yang bervariasi seperti terlihat pada Tabel 1. Tabel 2 mendukung hasil Tabel 2 yang merupakan tabel rangkuman hasil peningkatan serum SDMA, terlihat pada satu hewan dapat lebih dari satu diferensial diagnosa berdasarkan dari gejala klinis yang ditemukan. Kedua tabel menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi SDMA dan peningkatan parameter BUN dan kreatinin terjadi pada gangguan klinis hewan dengan sistem urinari sebesar 60%, dan diikuti dengan pasien - pasien dengan gangguan klinis pada sistem pencernaan (45%), selanjutnya diikuti oleh gangguan jantung (20%), gangguan mata dan gangguan periodontal, (15%), gangguan otot dan tulang (10%) serta gangguan kulit (5%).

Hasil analisa sinyalemen ditemukan jenis kelamin yang menunjukkan peningkatan nilai SDMA lebih banyak yaitu pada jenis kelamin jantan sebesar 60% dan betina 40%. Berdasarkan usia, ditemukan anjing yang berusia tua berusia 12 - <18 tahun menunjukkan adanya peningkatan nilai SDMA paling banyak yaitu 70%, diikuti oleh anjing berusia 6 - <12 tahun sebanyak 25% dan anjing berusia 1 - <6 tahun sebanyak 5% yang tersaji pada Tabel 3.

## PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa gangguan sistem pencernaan adalah persentase kedua terbanyak yang menunjukkan adanya peningkatan nilai SDMA setelah gangguan sistem urinari. Penelitian yang dilakukan Gori *et al.* (2020) mempresentasikan lebih dari 50% sampel yang diteliti dan terdiagnosa mengalami *acute pancreatitis* (AP) menunjukkan nilai SDMA diatas nilai normal (>15 µg/dL). Patofisiologi AP ditandai dengan adanya destruksi lokal pada pankreas, menyebabkan terjadinya aktivasi dini enzim tripsinogen menjadi tripsin di dalam sel asinar. Menurut Cridge *et al.* (2021) kondisi inflamasi tersebut juga dapat menyebabkan adanya respon negatif fase akut sehingga menyebabkan terjadinya hipoproteinemia dan hipoalbuminemia. Nilai kimia darah lainnya yang dapat berubah pada kasus AP adalah parameter organ hati seperti ALT. Peningkatan ALT dapat terjadi sebagai bentuk sekunder terjadinya perubahan reaktif sel hati atau kolestasis paskahepatik akibat adanya penekanan aliran empedu dari peradangan pankreas. Pernyataan tersebut sesuai dengan hasil penelitian ini yang menemukan peningkatan ALT (25%) serta hipoproteinemia dan hipoalbuminemia (15% dan 20%).

Tabel 1 Hasil pemeriksaan parameter kimia darah dan SDMA

No. Hewan	Jenis kelamin / Umur	Gejala Klinis	Hasil Serum Kimia Darah					Serum SDMA (<14 µg/dL)	Diferensial Diagnosa
			BUN (10-20 mg/dL)	Kreatinin (1-2 mg/dL)	ALT (8.2 - 57.3 U/L)	T. Protein (5.4 - 7.5 g/dL)	Albumin (2.6 - 4.0 g/dL)		
1	Jantan / 2 Tahun	Glaukoma, <i>retinal detachment</i> , struktur ginjal abnormal, hematemesis	41,4	1,1	38	7,9	3,6	29	Gangguan sistem urinari dan gangguan Mata
2	Jantan / 17 Tahun	Anoreksia, lethargi, COR murmur, PU/PD, berat badan menurun, selaput lendir pucat	113	1,6	95	7,6	3,9	31	Gangguan jantung dan gangguan sistem pencernaan
3	Betina / 13 Tahun	Kurus, anoreksia, PU/PD, karang gigi tebal (++)	64	2,5	48	6,5	3,3	39	Gangguan sistem urinari dan gangguan periodontal
4	Jantan / 11 Tahun	PU/PD	23,3	1,4	-	-	-	18	Gangguan sistem urinari
5	Jantan / 15 Tahun	PU/PD, <i>heart disease</i> , pernah azotemia, CKD	127	2,1	19	6,2	3,8	44	Gangguan sistem urinari dan gangguan jantung
6	Jantan / 15 Tahun	Urinasi sedikit-sedikit dan mengedan, berlendir, ada darah, USG: masih ada gumpalan <i>hypohyperechoic</i> di VU, hewan lumpuh tetraparesis	32	0,5	54	6	3,5	20	Gangguan sistem urinari dan; gangguan otot dan tulang
7	Betina / 14 Tahun	Vomit, COR mur mur	148	3,3	45	4,4	2,4	54	Gangguan jantung dan gangguan sistem pencernaan
8	Betina / 16 Tahun	Tumor gusi	147,3	1,7	24	6,4	3,4	23	Gangguan periodontal
9	Jantan / 11-12 Tahun	Muntah, BAB ada bercak darah, USG: suspek kista di ginjal	297,8	3,8	15	6,3	2,4	98	Gangguan sistem urinari dan gangguan sistem pencernaan
10	Betina / 14 Tahun	Abses <i>mammae</i> , perut tegang dan sakit, sudah steril	131,6	0,9	178	5,8	2,8	52	Gangguan kulit dan gangguan sistem pencernaan
11	Jantan / 12 Tahun	PU/PD, lesu, muntah, kurus, selaput lendir agak pucat	227	4,6	193	7,5	4,2	29	Gangguan sistem urinari dan gangguan sistem pencernaan
12	Jantan / 12 Tahun	BAB lembek, riwayat urolith	158,9	1,3	36	9,2	4	16	Gangguan sistem urinari dan gangguan sistem pencernaan
13	Jantan / 13 Tahun	Sudden blind	85	4,7	28	6,6	4,1	43	Gangguan mata

Tabel 1 Hasil pemeriksaan parameter kimia darah dan SDMA (Lanjutan)

No. Hewan	Jenis kelamin / Umur	Gejala Klinis	Hasil Serum Kimia Darah					Serum SDMA (<14 µg/dL)	Diferensial Diagnosa
			BUN (10-20 mg/dL)	Kreatinin (1-2 mg/dL)	ALT (8.2 - 57.3 U/L)	T. Protein (5.4 - 7.5 g/dL)	Albumin (2.6 - 4.0 g/dL)		
14	Betina / 13 Tahun	Azotemia, anoreksia, BAB lembek, sedikit muntah, tidak PU/PD	192	8,4	32	6,8	-	77	Gangguan sistem urinari dan gangguan sistem pencernaan
15	Betina / 12 Tahun	Selalu trombositopenia, riwayat ginjal, pernah kena parasit darah	36	3,4	64	7,6	3,9	27	Gangguan sistem urinari
16	Jantan / 12 Tahun	Riwayat MMVD, <i>stage early</i> CKD	10	1,2	43	6,6	4,2	18	Gangguan jantung dan gangguan sistem urinari
17	Betina / 9 Tahun	<i>Lateral recumbency</i> , susah pipis, CME (+)	54,8	3,2	46	4,8	2	23	Gangguan sistem urinari
18	Jantan / 8 Tahun	Lesu, anoreksia, vomit, diare, selaput lendir <i>slight jaundice</i> , edema kaki belakang	76	5,9	43	5,1	3,4	29	Gangguan sistem pencernaan
19	Betina / 17 Tahun	<i>Buphthalmic</i> , kejang, riwayat jendolan di liver, pucat, dehidrasi	38	1,3	157	5,7	3,6	40	Gangguan mata dan gangguan sistem pencernaan
20	Jantan / >8 Tahun	Kurus, nafsu makan menurun, saliva kental, epulis, kaki bengkak lemas	26,5	1,13	45	6,7	2,4	19	Gangguan periodontal dan gangguan otot dan tulang

Tabel 2 Persentase rekapan pemeriksaan

Gejala Klinis	Total (n)	Persentase
Gangguan Sistem Urinari	12	60%
Gangguan Sistem Pencernaan	9	45%
Gangguan Jantung	4	20%
Gangguan Mata	3	15%
Gangguan Periodontal	3	15%
Gangguan Otot dan Tulang	2	10%
Gangguan Kulit	1	5%

Tabel 3 Persentase pengelompokan berdasarkan jenis kelamin dan umur

Parameter	Total (n)	Persentase
<b>Jenis Kelamin</b>		
Jantan	12	60%
Betina	8	40%
<b>Umur</b>		
1 - <6 Tahun	1	5%
6 - <12 Tahun	5	25%
12 - <18 Tahun	14	70%

AP dapat menimbulkan inflamasi sistemik yang disebabkan oleh adanya aktivasi enzim protease yang kemudian masuk ke pembuluh darah dan menyebabkan kerusakan endotel disertai dengan trombotik mikrovaskular sehingga terjadi *multi-organ dysfunction syndrome* (MODS) (Derrick et al., 2019). MODS dapat menimbulkan hipovolemia, hipotensi, hiperkoagulabilitas, dan deposisi fibrin di glomeruli yang kemudian dapat mengakibatkan terjadinya *acute kidney injury* (AKI) (Mansfield, 2012). Kasus AP pada anjing yang terjadi secara alami sangat sering disertai komorbiditas lain, seperti enteropati kronis dan endokrinopati. Selain itu, kondisi tersebut juga dapat diantisipasi terkait dengan adanya gangguan ginjal subklinis sehingga pada umumnya hasil pemeriksaan darah menunjukkan non-azotemia (Gori et al., 2020).

Peningkatan SDMA tertinggi ketiga terlihat pada pasien-pasien dengan gangguan klinis jantung. Penelitian Valente et al. (2020) menjelaskan adanya *cardiorenal syndrome* (CRS) seringkali memberikan indikator gangguan klinis disfungsi ginjal dan jantung yang terjadi bersamaan. Kondisi ini dilaporkan banyak terjadi pada manusia, dimana disfungsi satu organ menyebabkan disfungsi organ lainnya. Kondisi CRS dapat terjadi sebagai kompensasi adanya penurunan curah jantung, aktivasi neurohormonal, dan pelepasan zat vasoaktif, yang dapat menyebabkan berkurangnya aliran darah ke ginjal sehingga menyebabkan terjadinya iskemia ginjal. Kondisi gagal jantung kronis akan menyebabkan terjadinya perubahan hemodinamik glomerular sehingga perfusi plasma ginjal akan rendah. Selain itu kondisi CRS juga dapat terjadi terkait adanya CKD yang menyebabkan adanya iskemia dan memengaruhi tekanan dan volume darah pada ventrikel kiri yang menyebabkan terjadinya hipertrofi ventrikel kiri (Rangaswami et al., 2019).

Peningkatan konsentrasi SDMA pada manusia dilaporkan akan meningkat secara bertahap seiring perkembangan penyakit jantung dan merupakan prediktor independen dari perkembangan gagal jantung berat. Kondisi CRS yang pernah dilaporkan pada anjing yaitu disfungsi ginjal pada anjing tua yang juga mengalami gangguan jantung seperti *myxomatous mitral valve disease* (MMVD). Evaluasi SDMA pada anjing dengan MMVD pernah dilaporkan sebagai biomarker keparahan penyakit jantung menggunakan klasifikasi klinis yang kurang baru dan ketat. Penelitian sebelumnya yang dilakukan pada anjing dengan MMVD ditemukan korelasi positif konsentrasi SDMA dengan keparahan gagal jantung serta dengan skor jantung vertebra radiografik dan indeks ekokardiografi dari dilatasi atrium dan ventrikel kiri. Pada manusia penderita penyakit jantung akut atau kronis berhubungan dengan infark miokard akut

dan penyakit arteri koroner, sehingga dapat terjadi penurunan progresif pada perfusi ginjal dan terjadi penurunan GFR disertai penurunan fungsi ginjal hingga terjadi peningkatan SDMA (Choi et al., 2017).

Hasil pemeriksaan lainnya yang ditemukan adalah berupa gangguan mata, periodontal, otot dan tulang, dan kulit. Keempat gangguan fungsi organ tersebut diduga terjadi akibat adanya inflamasi sistemik seperti akibat adanya bakteremia yang dapat menyebabkan terjadinya MODS. Selain itu, gangguan organ-organ tersebut juga dapat sebagai bentuk manifestasi klinis akibat adanya gangguan pada organ lainnya. Gangguan mata berupa kebutaan dan *retinal detachment* pernah dilaporkan terjadi sebagai akibat hipertensi sistemik terkait adanya *chronic renal failure* (Anusaksathien et al., 2019). Kondisi tersebut diduga menjadi salah satu penyebab terjadinya peningkatan SDMA yang juga disertai peningkatan BUN dan kreatinin pada hewan yang mengalami temuan klinis terkait gangguan mata pada penelitian ini (33%). Gangguan periodontal pernah dilaporkan terjadi pada anjing dan kucing setelah dilakukan *cleaning* gigi terutama pada proses *cleaning* gigi yang membutuhkan waktu lama, dimana dapat berkaitan dengan adanya bakteremia pasca operasi (Hall et al., 2021). Bakteremia menyebabkan terjadinya inflamasi sistemik, sehingga terjadi gangguan fungsi berbagai organ termasuk ginjal yang mengakibatkan renal hipoxemia, *progressive renal damage*, hingga CKD (Nabi et al., 2014). Keterkaitan langsung gangguan otot dan tulang, serta gangguan kulit terhadap peningkatan nilai SDMA masih belum banyak penelitian yang menjelaskan hal tersebut. Pada penelitian ini diduga peningkatan SDMA pada gangguan otot dan tulang serta gangguan kulit dapat terjadi akibat adanya gangguan organ lain yang menyertai seperti terkait dengan MODS.

Berdasarkan usia hewan terlihat bahwa usia hewan yang menunjukkan adanya peningkatan nilai SDMA yang paling banyak ditemukan pada hewan berusia 12 - <18 tahun (70%), diikuti usia 6 - <12 tahun (25%) dan 1 - <6 tahun (5%), sedangkan jenis kelamin jantan (60%) memiliki persentase lebih tinggi dibandingkan betina (40%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya. Kim et al. (2020) menemukan bahwa peningkatan SDMA banyak ditemukan pada usia >10 tahun (49%) dan pada penelitian Hall et al. (2016) ditemukan anjing jantan yang sudah di kastrasi memiliki persentase lebih tinggi dibandingkan dengan anjing betina yang telah dilakukan ovariohisterektomi. Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Hokamp dan Nability (2016) menemukan bahwa peningkatan SDMA tidak dipengaruhi oleh usia dan jenis kelamin, namun menurut Hillaert et al. (2021) peningkatan ringan dapat terjadi yang berkaitan dengan kondisi biologis hewan.

Kondisi tersebut dipertimbangkan terjadi sebagai korelasi antara penurunan metabolisme dengan adanya penurunan fungsi organ, tetapi relevansi harus diklarifikasi dalam penelitian lebih lanjut.

Manifestasi peningkatan SDMA dapat terjadi dalam berbagai tanda klinis yang berhubungan dengan gangguan sistem pencernaan (gastrointestinal), gangguan jantung, gangguan mata, gangguan otot dan tulang, gangguan periodontal dan gangguan kulit selain gangguan ginjal.

### ACKNOWLEDGEMENT

Penulis mengucapkan terima kasih atas dukungan dari pihak-pihak lain yang secara langsung maupun tidak langsung berpartisipasi dalam penelitian ini. Penulis menyatakan bahwa mereka tidak memiliki konflik kepentingan.

"Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dengan pihak-pihak yang terkait dalam penelitian ini"

### DAFTAR PUSTAKA

- Anusaksathien T, Rungpupradit J, Thermtong P, Issarak L. 2019. Acute ocular blindness associated with chronic renal failure and canine monocytic ehrlichiosis in a dog: a case report. *Journal of Mahanakorn Veterinary Medicine* 14: 33-43.
- Choi B-S, Moon H-S, Seo S-H, Hyun C. 2017. Evaluation of serum cystatin-C and symmetric dimethylarginine concentrations in dogs with heart failure from chronic mitral valvular insufficiency. *Journal of Veterinary Medical Science* 79:41-46.
- Cridge H, Twedt DC, Marolf AJ, Sharkey LC, Steiner JM. 2021. Advances in the diagnosis of acute pancreatitis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 35:2572-2587.
- Dahlem DP, Neiger R, Schweighauser A, Francey T, Yerramulli, Obare E, dan Steibanch SML. 2017. Plasma Symmetric Dimethylarginine Concentration in Dogs with Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31:799-804.
- Derrick, Frandy, Wirawan AD. 2019. Acute Pancreatitis – Etiology, Pathogenesis, Pathophysiology and The Current Trend in Its Management and Prevention. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy* 20(1): 27-37.
- Gori E, Pierini A, Lippi I, Meucci V, Perondi F, Marchetti V. 2020. Evaluation of Symmetric Dimethylarginine (SDMA) in Dogs with Acute Pancreatitis. *Veterinary Sciences* 72 (7): 1-8.
- Hall JA, Yerramilli M, Obare E Almes K, Jewell DE. 2016. Erim Serum SDMA and cCreatinine in Dogs with Naturally Occurring Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30:794-802.
- Hall JA, Forman FJ, Bobe G, Farace G, Yerramilli M. 2021. The impact of periodontal disease and dental cleaning procedures on serum and urine kidney biomarkers in dogs and cats. *PLoS ONE* 16(7): 1-26.
- Hillaert A, Liu DJX, Daminet S, Broeckx BJG, Stock E, Paepe D, Hesta M, Vanderperren K. 2021. Serum symmetric dimethylarginine shows a relatively consistent long-term concentration in healthy dogs with a significant effect of increased body fat percentage. *PLoS ONE* 16(2): 1-13.
- Hokamp JA and Nabity MB. 2016. Renal biomarkers in domestic species. *Veterinary Clinical Pathology* 45(1): 28-56.
- Kim J, Lee C-M, Kim H-J. 2020. Biomarkers for chronic kidney disease in dogs: a comparison study. *Journal of Veterinary Medical Science* 82(8): 1130-1137.
- Mansfield C. 2012. Pathophysiology of acute pancreatitis: Potential application from experimental models and human medicine to dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26: 875-887.
- Nabi SU, Wani AR, Shah OS, Dey S. 2014. Association of periodontitis and chronic kidney disease in dogs. *Veterinary World* 7(6): 403-407.
- Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lantine KL, Lerma EV, Mezue K, Molitch M, Mullens W, Ronco C, Tang WHW, McCullough PA. 2019. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 139:e840-e878.
- Valente C, Guglielmini C, Domenech O, Contiero B, Zini E, Poser H. 2020. Symmetric dimethylarginine in dogs with myxomatous mitral valve disease at various stages of disease severity. *PLoS ONE* 15(9): 1-14.