

Hubungan Kadar Ureum terhadap Restless Legs Syndrome pada Pasien Chronic Kidney Disease

Gusri Rahayu^a, Hema Malini^b, Elvi Oktarina^b

^aFakultas Keperawatan Universitas Andalas, Padang, 25163, Indonesia

^bBagian Keperawatan Medikal Bedah, Fakultas Keperawatan Universitas Andalas, Padang, 25163, Indonesia

email: gusriahayu87@gmail.com

Abstract

Chronic Kidney Disease (CKD) is a condition where the body fails to maintain metabolism and fluid and electrolyte balance to cause uremia. Chronic Kidney Disease requires renal replacement therapy in the form of dialysis and kidney transplantation. The aim of this study is to prove the relationship the ureum level value with Restless Legs Syndrome in Chronic Kidney Disease Patients. Long-term hemodialysis and uremia can cause various neurological complications such as Restless Legs Syndrome (RLS). The instrument used in this research measured the severity RLS using The International Restless Legs Syndrome Questioner. This study is a correlation analysis using a cross sectional study design with a sampling technique that is purposive sampling of 16 hemodialysis patients. Data were analyzed using pearson correlation test. The results showed that there was a correlation between urea level and severity of Restless Legs Syndrome in Chronic Kidney Disease patients with p value (0,028). There is a need for training and monitoring of urea levels in an effort to improve the severity of RLS.

Keywords: *Chronic Kidney Disease; Restless Legs Syndrome; Ureum Levels.*

Abstrak

Chronic Kidney Disease (CKD) merupakan kondisi dimana tubuh gagal dalam mempertahankan metabolisme serta keseimbangan cairan dan elektrolit hingga menyebabkan uremia. Chronic Kidney Disease membutuhkan *renal replacement therapy* berupa dialysis dan transplantasi ginjal. Hemodialisis dalam jangka waktu yang lama dan uremia dapat menimbulkan berbagai komplikasi neurologi seperti *Restless Legs Syndrome* (RLS). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat adanya hubungan antara nilai kadar ureum terhadap *Restless Legs Syndrome*. Penelitian ini adalah analisis korelasi menggunakan desain penelitian cross sectional dengan teknik pengambilan sampel yaitu purposive sampling sebanyak 16 pasien hemodialisis. Penelitian ini menggunakan instrument berupa kuesioner yaitu kuesioner untuk mengukur tingkat keparahan RLS menggunakan *The International Restless Legs Syndrome Scale* (IRLSS). Data dianalisis menggunakan uji korelasi pearson. Hasil penelitian menunjukkan terdapat hubungan kadar ureum terhadap keparahan *Restless Legs Syndrome* pada pasien Chronic Kidney Disease dengan nilai p value (0,028). Perlu adanya latihan atau exercise serta pemantauan kadar ureum dalam upaya memperbaiki keparahan RLS.

Kata kunci: *Chronic Kidney Disease; Restless Legs Syndrome; Ureum Levels.*

PENDAHULUAN

Penyakit Ginjal Kronik (PGK) atau *Chronic Kidney Disease* (CKD) merupakan penurunan fungsi ginjal yang bersifat *irreversibel* dan progresif yang ditunjukkan oleh laju filtrasi glomerulus (GFR) kurang dari 60 mL/menit/1,73 m² selama minimal 3 bulan (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*, 2012). CKD merupakan kondisi dimana tubuh gagal

dalam mempertahankan metabolisme serta keseimbangan cairan dan elektrolit hingga menyebabkan uremia (Black & Hawks, 2014). Kondisi ini membutuhkan *renal replacement therapy* berupa dialysis dan transplantasi ginjal (*Centers for Disease Control and Prevention*, 2017).

Data *Centers for Disease Control and Prevention* (2017) terdapat 30 juta orang dengan CKD di Amerika Serikat dan diantaranya 118.000 orang memulai

pengobatan ESRD dan 662.000 orang dapat hidup dengan terapi dialysis dan transplantasi ginjal. Di Indonesia diperkirakan terdapat 70 ribu penderita gagal ginjal dan angka ini terus meningkat sekitar 10 % setiap tahunnya (*Indonesian Renal Registry*, 2015).

Meskipun hemodialisis sangat membantu pasien CKD dalam memperpanjang harapan hidup, namun juga tidak dapat menyembuhkan atau memulihkan penyakit ginjal. Pasien tetap mengalami permasalahan dengan kondisi kesehatan serta menimbulkan komplikasi terhadap sistem dalam tubuh (Smelzer & Bare, 2002). Hemodialisis dalam jangka waktu yang lama dan uremia dapat menimbulkan berbagai komplikasi seperti gangguan sistem motorik, gangguan pada sistem neurologi dan berbagai gangguan lainnya (Baumgaertel, Kraemer, & Berlit, 2014).

Salah satu komplikasi yang timbul akibat uremia adalah gangguan neurologi (Ozkan & Ulusoy, 2011). Komplikasi neurologi yang dapat terjadi pada pasien hemodialisis adalah *Restless Legs Syndrome* (RLS) (Brouns & De Deyn, 2004; Novak, Winkelman, & Unruh, 2015; Shahgholian, Jazi, Karimian, & Valiani, 2016). *Restless Legs Syndrome* merupakan gangguan sensorimotor berupa keinginan untuk menggerakkan ekstremitas baik atas maupun bawah yang diklasifikasikan kedalam gangguan pergerakan neurologi yang menimbulkan ketidaknyamanan berupa rasa nyeri, gatal, panas dan rasa terbakar (Baumgaertel et al., 2014; Garcia-Borreguero et al., 2016). Menurut (Mucsi et al., 2005) sebagian besar masalah yang sering terjadi pada pasien CKD adalah RLS, biasanya hal ini berhubungan dengan polineuropati uremia, dimana uremia berpengaruh terhadap terjadinya RLS. Prevalensi RLS dapat terjadi pada seluruh populasi pasien CKD terutama pasien ESRD dan selama menjalani terapi dialysis (Baumgaertel et al., 2014).

Menurut Jaber et al (2011) jumlah pasien hemodialisis yang mengalami RLS sebanyak 40% dari 235 responden. RLS dapat muncul saat *inactivity* atau sedang istirahat dan semakin memburuk pada malam hari sehingga dapat mengganggu kualitas tidur dan menyebabkan menurunnya kualitas hidup penderitanya (Fuhs et al., 2014; Molnar et al., 2005; Unruh et al., 2004).

Sebagian besar komplikasi memiliki hubungan yang erat dengan aktivitas fisik atau *exercise* (Mahrova & Svagrova, 2013). *exercise* merupakan cara untuk mengatasi keluhan yang dapat dirasakan oleh pasien hemodialisis (Parker, 2016). *Intradialytic exercise* merupakan latihan yang dilakukan pada saat sedang menjalani hemodialisa yang dapat meningkatkan aliran darah otot dan peningkatan jumlah area kapiler pada otot yang sedang bekerja sehingga menghasilkan aliran urea dan racun-racun lainnya dari jaringan ke area vaskuler yang dipindahkan ke dialiser (Chung, Yeh, & Liu, 2017; Silva, Pereira, Silva, Simões, & Barros Neto, 2013). Metode *intradialytic exercise* yang populer adalah latihan bersepeda dengan terpasang ergometer (Greenwood et al., 2014), zumba (Bennett, Corradini, Ockerby, & Cossich, 2012), meditasi terpandu dengan peregangan atau yoga (Birdee et al., 2015; Motedayen, Nehrir, Tayebi, Ebadi, & Einollahi, 2014) dan alternatif latihan lainnya yang mudah untuk diterapkan dan tidak menyulitkan pasien adalah *strenght training* (latihan kekuatan) (Bennett, 2015).

Adapun *intradialytic exercise* yang diberikan dalam penelitian ini dilakukan diatas tempat tidur pasien. *Exercise* yang diberikan berupa *muscle strenght exercise* yang melibatkan pergerakan sendi ekstremitas atas dan bawah dengan gerakan mengayuh sepeda atau *bike riding movement*. Responden dalam penelitian ini sudah mendapatkan *intradialytic exercise* selama 2 bulan yang dilakukan secara berturut-turut.

Menurut Aliasgharpour, Abbasi, Pedram Razi, & Kazemnezhad, (2016) dalam penelitiannya mengemukakan bahwa latihan fisik selama hemodialisis yang dilakukan secara teratur dapat mengatasi RLS dengan nilai signifikansi $p < 0,001$ dan menurunkan kadar ureum. Berdasarkan fenomena tersebut perawat memiliki tugas dalam mendorong keberlanjutan latihan fisik. Namun pelaksanaan program latihan di unit hemodialisis di Indonesia belum diterapkan. Latihan fisik dalam penelitian sebelumnya berpengaruh bagi pasien hemodialisis dan merupakan salah satu bentuk intervensi dalam standar *Nursing Intervention Classification* (NIC). Namun demikian belum diketahui hubungannya kadar ureum terhadap skala RLS pada pasien yang telah diberikan *intradialytic exercise*. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui hubungan kadar ureum terhadap skala *Restless Legs Syndrome* pada pasien *Chronic Kidney Disease* yang telah dilakukan *intradialytic exercise*.

METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analisis korelasi dengan desain penelitian yang digunakan adalah *cross sectional* yaitu untuk melihat hubungan kadar ureum terhadap skala *Restless Legs Syndrome*.

Populasi dan Sampel

Responden pada penelitian ini diambil dari ruang dialisis Rumah Sakit Dr. Reksodiwiryono Padang Sumatera Barat, Indonesia. Sampel yang berpartisipasi pada penelitian ini berjumlah 16 responden. Adapun pengambilan sampel dengan menggunakan teknik *purposive sampling* yang telah memenuhi kriteria inklusi dari penelitian yaitu menderita penyakit ginjal kronik *Stage V* dengan tingkat kesadaran *compos mentis*, memiliki keluhan *Restless Legs Syndrome* kategori ringan sampai dengan berat, telah mendapat intervensi *intradialytic exercise* selama 2 bulan secara berturut-turut.

Gusri Rahayu, dkk., Hubungan Kadar Ureum terhadap, ...

Instrumen Penelitian

Pasien diberikan kuesioner untuk mengukur tingkat keparahan RLS menggunakan *The International Restless Legs Syndrome Scale* (IRLSS,) yang terdiri dari 10 item pernyataan, dimana masing-masing item terdiri dari 5 pilihan jawaban (skor 0 – 4). Total skor 0 diindikasikan tidak ada gejala, 1-10 cukup, 11-20 sedang, 21-30 parah dan 31-40 sangat parah. Selanjutnya data sekunder yang diambil adalah nilai ureum.

Proses Etik

Sebelum penelitian ini dilakukan, peneliti telah melakukan uji kaji etik dengan nomor surat No: 093/KEP/FK/2019 di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan dinyatakan lulus.

Prosedur Pengumpulan Data

Pada tahap skrining pasien gagal ginjal dinilai apakah mengalami *Restless Legs Syndrome* selanjutnya keparahan RLS akan dinilai dengan menggunakan kuesioner *IRLS Scale* dan nilai kadar ureum akan dinilai dengan melihat data rekam medis selanjutnya pasien akan dinilai kembali nilai kadar ureum dan skala *Restless Legs Syndrome* dua bulan setelah intervensi *intradialytic exercise* selesai dilakukan.

Analisa Data

Data yang diperoleh selanjutnya dianalisis menggunakan program SPSS dengan menggunakan uji statistik *Korelasi Pearson*.

HASIL

Tabel-tabel dibawah ini akan menggambarkan hasil yang didapatkan pada penelitian ini.

Tabel 1 Analisis Korelasi Kadar Ureum terhadap Skala *Restless Legs Syndrome*

pada Pasien Chronic Kidney Disease di Ruang Hemodialisa (n = 16)

		Kadar Ureum	RLS
Kadar Ureum	Pearson Correlation	1	,549*
	Sig. (2-tailed)		,028
	N	16	16
RLS	Pearson Correlation	,549*	1
	Sig. (2-tailed)	,028	
	N	16	16

Hasil analisis berdasarkan tabel diatas diketahui nilai $r = 0,549$ dan nilai $p = 0,028$ sehingga dengan demikian dapat disimpulkan hubungan kadar ureum dengan skala *Restless Legs Syndrome* menunjukkan hubungan yang kuat artinya semakin tinggi kadar ureum semakin tinggi skala RLS atau semakin parah RLS yang dirasakan. Hasil uji statistik didapatkan ada hubungan yang signifikan antara kadar ureum dengan skala RLS ($p\ value = 0,028$).

PEMBAHASAN

Menurut Mahrova & Svagrova (2013) *intradialytic exercise* menyebabkan proses sekresi “*uremic toxins*” lebih cepat terjadi. Sehingga volume oksigen yang masuk kedalam arteri juga meningkat. Peningkatan ini disebabkan oleh karena aliran darah yang lebih tinggi melalui otot-otot yang bekerja menghasilkan aliran urea dan racun-racun lainnya dari jaringan ke area vaskuler yang dipindahkan ke dializer (Chung et al., 2017; Silva et al., 2013). Sekresi ureum menyebabkan peningkatan aliran darah otak sehingga dengan demikian akan menyeimbangkan produksi dopamin dan endorfin (Martins, Santos, Coutinho, & Laks, 2015; Seifert et al., 2010). Dopamin memiliki peran dalam mengatur pergerakan sedangkan endorfin berperan sebagai hormon yang menenangkan sehingga menghasilkan rasa nyaman dan mengurangi rasa nyeri dari RLS (Sherwood, 2014).

Peran ureum terhadap RLS dijelaskan melalui adanya toksisitas sistem saraf akibat toksisitas uremik. Terdapat

komplikasi peningkatan ureum terhadap perambatan neuron. Komplikasi tersebut yaitu *polyneuropathy* yang mempengaruhi motorik, sensorik, saraf otonom, sehingga hal ini memunculkan konduksi saraf yang abnormal dan mengakibatkan keparahan RLS semakin meningkat (Garcia-Borreguero et al., 2016). *Uremik neuropathy* berhubungan dengan proses *demyelinating* sekunder pada saraf tulang belakang sehingga mempengaruhi reflek sensorik dan motorik yang melibatkan gerakan ekstremitas atas dan bawah dimana *myoklonus uremik* yang muncul menimbulkan tipe gerakan seperti sindrom dengan kedutan dan kejang otot (Novak et al., 2015). Selain itu kerusakan saraf dapat menyebabkan neuropati perifer dimana aktivasi otonom terjadi beberapa detik untuk memulai gerakan pada RLS yang menyebabkan peningkatan aktivasi simpatik melebihi ambang batas tertentu yang menstimulasi RLS (Tsekoura & Manolis, 2014).

Perubahan nilai kadar ureum menunjukkan bahwa latihan fisik yang dilakukan selama dialysis mampu meningkatkan sirkulasi pada otot, memfasilitasi penyediaan nutrisi ke sel dan memperbesar luas permukaan kapiler sehingga meningkatkan perpindahan urea dan toksin dari jaringan ke vaskuler dan mengurangi manifestasi dari keparahan *Restless Legs Syndrome* (Parsons et al., 2006; Shahgholian et al., 2016).

KESIMPULAN

Akumulasi ureum dapat lihat dari tingginya kadar ureum dalam darah (Hiperuremia). Tingginya kadar ureum mengakibatkan toksisitas uremik sehingga berdampak pada toksisitas sistem saraf. Peningkatan kadar ureum berdampak terhadap perambatan neuron sehingga memunculkan konduksi saraf yang abnormal yang mengakibatkan RLS. Semakin tinggi kadar ureum maka semakin memperparah kondisi *Restless Legs Syndrome* bagi penderitanya. Hal yang

Gusri Rahayu, dkk., Hubungan Kadar Ureum terhadap, ...

demikian perlu adanya latihan atau *exercise* serta pemantauan kadar ureum dalam upaya memperbaiki keparahan RLS.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti berterimakasih kepada tim medis, paramedis dan seluruh responden penelitian yang berada di RS.Dr.Reksodiwiryo Padang, khususnya ruang hemodialisis atas dukungan dan kerjasama yang diberikan selama penelitian berlangsung.

DAFTAR PUSTAKA

- Aliasgharpour, M., Abbasi, Z., Pedram Razi, S., & Kazemnezhad, A. (2016). The effect of stretching exercises on severity of restless legs syndrome in patients on hemodialysis. *Asian Journal of Sports Medicine*, 7(2). <https://doi.org/10.5812/asjasm.31001>
- Baumgaertel, M. W., Kraemer, M., & Berlit, P. (2014). Neurologic complications of acute and chronic renal disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 119, 383–393. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4086-3.00024-2>
- Bennett, P. (2015). Resource packs to facilitate exercise on dialysis. *Australian Nursing & Midwifery Journal*, 23(6), 39. Retrieved from <http://ezproxy2.library.drexel.edu/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=11145541&site=ehost-live>
- Bennett, P., Corradini, A., Ockerby, C., & Cossich, T. (2012). Exercise during hemodialysis the intradialytic Zumba Gold. *Nephrol News Issues*, 26(9), 31–32.
- Birdee, G. S., Rothman, R. L., Sohl, S. J., Wertebaker, D., Wheeler, A., Bossart, C., ... Ikizler, T. A. (2015). Feasibility and Safety of Intradialysis Yoga and Education in Maintenance Hemodialysis Patients. *Journal of Renal Nutrition*, 25(5), 445–453. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2015.02.004>
- Black, J. M., & Hawks, J. H. (2014). *Medical surgical nursing: Clinical management for positive outcomes*. St. Louis: Elsevier.
- Brouns, R., & De Deyn, P. P. (2004). Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg*, 107(1), 1–16. [https://doi.org/S0303-8467\(04\)00113-1](https://doi.org/S0303-8467(04)00113-1) [pii]r10.1016/j.clineuro.2004.07.012
- Centers for Disease Control and Prevention. (2017). National Chronic Kidney Disease Fact Sheet 2017. *US Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention*, 1–4.
- Chung, Y.-C., Yeh, M.-L., & Liu, Y.-M. (2017). Effects of intradialytic exercise on the physical function, depression and quality of life for haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of Clinical Nursing*, 26(13–14), 1801–1813. <https://doi.org/10.1111/jocn.13514>
- Fuhs, A., Bentama, D., Antkowiak, R., Mathis, J., Trenkwalder, C., & Berger, K. (2014). Effects of short- and long-term variations in RLS severity on perceived health status - the COR-Study. *PLoS ONE*, 9(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094821>
- Garcia-Borreguero, D., Silber, M. H., Winkelmann, J. W., Högl, B., Bainbridge, J., Buchfuhrer, M., ... Allen, R. P. (2016). Guidelines for the first-line treatment of restless legs

- syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: A combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Medicine*, 21, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.01.017>
- Greenwood, S. A., Naish, P., Clark, R., O'Connor, E., Pursey, V. A., Macdougall, I. C., ... Koufaki, P. (2014). Intra-dialytic exercise training: A pragmatic approach. *Journal of Renal Care*, 40(3), 219–226. <https://doi.org/10.1111/jorc.12080>
- IRR. (2015). *Program Indonesian Renal Registry (IRR)*. 1–45.
- Jaber, B. L., Schiller, B., Burkart, J. M., Daoui, R., Kraus, M. A., Lee, Y., ... Finkelstein, F. O. (2011). Impact of short daily hemodialysis on restless legs symptoms and sleep disturbances. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(5), 1049–1056. <https://doi.org/10.2215/CJN.10451110>
- Kidney Disease Improving Global Outcomes. (2012). KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*, 2(4), 279–335. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.40>
- Mahrova, A., & Svagrova, K. (2013). *Exercise Therapy – Additional Tool for Managing Physical and Psychological Problems on Hemodialysis*. 753–821. <https://doi.org/10.5772/53058>
- Martins, J. V., Santos, T. M., Coutinho, E. S., & Laks, J. (2015). *Comparison of strength training , aerobic training , and additional physical therapy as Gusri Rahayu, dkk., Hubungan Kadar Ureum terhadap, ...*
- supplementary treatments for Parkinson ' s disease : pilot study*. 183–191.
- Molnar, M. Z., Novak, M., Ambrus, C., Szeifert, L., Kovacs, A., Pap, J., ... Mucsi, I. (2005). Restless Legs Syndrome in patients after renal transplantation. *Am.J.Kidney Dis.*, 45(2), 388–396.
- Motedayen, Z., Nehrir, B., Tayebi, A., Ebadi, A., & Einollahi, B. (2014). The effect of the physical and mental exercises during hemodialysis on fatigue: A controlled clinical trial. *Nephro-Urology Monthly*, 6(4). <https://doi.org/10.5812/numonthly.14686>
- Mucsi, I., Molnar, M. Z., Ambrus, C., Szeifert, L., Kovacz, A. Z., Zoller, R., ... Novak, M. (2005). Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 20(3), 571–577. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh654>
- Novak, M., Winkelman, J. W., & Unruh, M. (2015). Restless Legs Syndrome in Patients With Chronic Kidney Disease. *Seminars in Nephrology*, Vol. 35, pp. 347–358. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2015.06.006>
- Ozkan, G., & Ulusoy, S. (2011). Acute Complications of Hemodialysis. *Technical Problems in Patients on Hemodialysis*, 251–294. <https://doi.org/10.5772/22623>
- Parker, K. (2016). *Exercise is Medicine Intradialytic Exercise is Medicine for Hemodialysis Patients*. 1(10), 269–275.
- Parsons, T. L., Toffelmire, E. B., & King-VanVlack, C. E. (2006). Exercise Training During Hemodialysis

Improves Dialysis Efficacy and Physical Performance. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 87(5), 680–687. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2005.12.044>

Seifert, T., Brassard, P., Wissenberg, M., Rasmussen, P., Nordby, P., Stallknecht, B., ... Hb, N. (2010). *Endurance training enhances BDNF release from the human brain*. 372–377. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00525.2009>.

Shahgholian, N., Jazi, S. K., Karimian, J., & Valiani, M. (2016). *The effects of two methods of reflexology and stretching exercises on the severity of restless leg syndrome among hemodialysis patients*. 219–224. <https://doi.org/10.4103/1735-9066.180381>

Sherwood, L. (2014). *Fisiologi manusia dari sel ke sistem* (8th ed.). Jakarta: EGC.

Silva, S. F. Da, Pereira, A. A., Silva, W. A. H. Da, Simões, R., & Barros Neto, J. D. R. (2013). Physical therapy during hemodialyse in patients with chronic kidney disease. *Jornal Brasileiro de Nefrologia: 'orgão Oficial de Sociedades Brasileira E Latino-Americana de Nefrologia*, 35(3), 170–176. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20130028>

Smelzer, S. C., & Bare, B. G. (2002). *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah Brunner and Suddarth* (8th ed.). Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.

Tsekoura, D., & Manolis, A. J. (2014). *The association of Restless Legs Syndrome with hypertension and cardiovascular disease*. 654–659. <https://doi.org/10.12659/MSM.89025>

Gusri Rahayu, dkk., *Hubungan Kadar Ureum terhadap, ...*

2

Unruh, M. L., Levey, A. S., D'Ambrosio, C., Fink, N. E., Powe, N. R., & Meyer, K. B. (2004). Restless Legs Symptoms among Incident Dialysis Patients: Association with Lower Quality of Life and Shorter Survival. *American Journal of Kidney Diseases*, 43(5), 900–909. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.01.013>