



Diagnosis dan Manajemen Penyakit Ginjal Kronis (PGK)

Vika Kyneissia Gliselda¹

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Corresponding Author: Vika Kyneissia Gliselda, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung.

E-Mail: vikakyneissia1@gmail.com

Received Juni 27, 2021; **Accepted** Juli 02, 2021; **Online Published** Juli 14, 2021

Abstrak

Penyakit ginjal kronis (PGK) merupakan masalah kesehatan masyarakat global dengan prevalens dan insidens gagal ginjal yang meningkat, prognosis yang buruk dan biaya yang tinggi. Prevalensi PGK meningkat seiring meningkatnya jumlah penduduk usia lanjut dan kejadian penyakit diabetes melitus serta hipertensi. Menurut hasil Global Burden of Disease tahun 2010, PGK merupakan penyebab kematian peringkat ke-27 di dunia tahun 1990 dan meningkat menjadi urutan ke-18 pada tahun 2010. Di Indonesia, perawatan penyakit ginjal merupakan ranking kedua pembiayaan terbesar dari BPJS kesehatan setelah penyakit jantung. Pada 2015, beban ekonomi global terkait dengan diabetes mencapai US \$ 1,31 triliun, dan ini menjadi beban ekonomi global yang cukup besar. Penyakit ginjal kronis (PGK) adalah penyebab utama ke-16 dari tahun kehidupan yang hilang di seluruh dunia. Skrining, diagnosis, dan manajemen yang tepat oleh dokter perawatan primer adalah: diperlukan untuk mencegah hasil terkait PGK yang merugikan, termasuk penyakit kardiovaskular, penyakit ginjal stadium akhir, dan kematian. Penyakit ginjal kronis awalnya tidak menunjukkan tanda dan gejala namun dapat berjalan progresif menjadi gagal ginjal. Penyakit ginjal bisa dicegah dan ditanggulangi dan kemungkinan untuk mendapatkan terapi yang efektif akan lebih besar jika diketahui lebih awal.

Keywords: *Penyakit Ginjal Kronis, PGK, Manajemen*

PENDAHULUAN

Setiap hari kedua ginjal menyaring sekitar 120-150 liter darah dan menghasilkan sekitar 1-2 liter urin. Tiap ginjal tersusun dari sekitar sejuta unit penyaring yang disebut nefron. Nefron terdiri dari glomerulus dan tubulus. Glomerulus menyaring cairan dan limbah untuk dikeluarkan serta mencegah keluarnya sel darah dan molekul besar yang sebagian besar berupa protein. Selanjutnya melewati tubulus yang mengambil kembali mineral yang dibutuhkan tubuh dan membuang limbahnya. Ginjal juga menghasilkan enzim renin yang menjaga tekanan darah dan kadar garam, hormon erythropoietin yang merangsang sumsum tulang memproduksi sel darah

merah, serta menghasilkan bentuk aktif vitamin D yang dibutuhkan untuk kesehatan tulang.¹

Penyakit ginjal kronis (PGK) merupakan masalah kesehatan masyarakat global dengan prevalens dan insidens gagal ginjal yang meningkat, prognosis yang buruk dan biaya yang tinggi. Prevalensi PGK meningkat seiring meningkatnya jumlah penduduk usia lanjut dan kejadian penyakit diabetes melitus serta hipertensi. Sekitar 1 dari 10 populasi global mengalami PGK pada stadium tertentu.¹

Berdasarkan hasil *systematic review* dan *metaanalysis* pada tahun 2016, didapatkan data prevalensi global PGK sebesar 13,4%.² Menurut hasil

Global Burden of Disease tahun 2010, PGK merupakan penyebab kematian peringkat ke-27 di dunia tahun 1990 dan meningkat menjadi urutan ke-18 pada tahun 2010.³ Sedangkan di Indonesia, perawatan penyakit ginjal merupakan ranking kedua pembiayaan terbesar dari BPJS kesehatan setelah penyakit jantung. Pada 2015, beban ekonomi global terkait dengan diabetes mencapai US \$ 1,31 triliun, dan ini menjadi beban ekonomi global yang cukup besar.²

Penyakit ginjal kronis (PGK) adalah penyebab utama ke-16 dari tahun kehidupan yang hilang di seluruh dunia. Skrining, diagnosis, dan manajemen yang tepat oleh dokter perawatan primer adalah: diperlukan untuk mencegah hasil terkait PGK yang merugikan, termasuk penyakit kardiovaskular, penyakit ginjal stadium akhir, dan kematian.⁹

Penyakit ginjal kronis awalnya tidak menunjukkan tanda dan gejala namun dapat berjalan progresif menjadi gagal ginjal. Penyakit ginjal bisa dicegah dan ditanggulangi dan kemungkinan untuk mendapatkan terapi yang efektif akan lebih besar jika diketahui lebih awal.¹

ISI

Ginjal normal mengandung sekitar 1 juta nefron, yang masing-masing berkontribusi pada laju filtrasi glomerulus (LFG). Dalam menghadapi cedera ginjal (terlepas dari etiologinya), ginjal memiliki kemampuan bawaan untuk mempertahankan LFG, meskipun terjadi kerusakan nefron yang progresif, karena nefron sehat yang tersisa menunjukkan hiperfiltrasi dan hipertrofi kompensasi.⁴

Kemampuan beradaptasi nefron memungkinkan pembersihan normal lanjutan dari larutan plasma. Kadar zat plasma seperti urea dan kreatinin mulai

menunjukkan peningkatan yang dapat diukur hanya setelah LFG total menurun 50%.⁴

Nilai kreatinin plasma kira-kira akan berlipat ganda dengan penurunan LFG 50%. Misalnya, peningkatan kreatinin plasma dari nilai dasar 0,6 mg / dL menjadi 1,2 mg / dL pada pasien, meskipun masih dalam rentang referensi orang dewasa, sebenarnya menunjukkan hilangnya 50% massa nefron yang berfungsi.⁴

Hiperfiltrasi dan hipertrofi nefron residual, meskipun bermanfaat karena alasan yang disebutkan, telah dihipotesiskan sebagai penyebab utama disfungsi ginjal progresif. Tekanan kapiler glomerulus yang meningkat dapat merusak kapiler, awalnya menyebabkan glomerulosklerosis fokal dan segmental sekunder dan akhirnya menjadi glomerulosklerosis global. Hipotesis ini didukung oleh penelitian terhadap lima perenam dari tikus yang mengalami nefrektomi, yang mengembangkan lesi yang identik dengan yang diamati pada manusia dengan penyakit ginjal kronis (PGK).⁴

Patofisiologi penyakit ginjal kronik pada awalnya tergantung pada penyakit yang mendasarinya, tapi dalam perkembangan selanjutnya proses yang terjadi kurang lebih sama,. pengurangan massa ginjal mengakibatkan hipertrofi struktural dan fungsional nefron yang masih tersisa (*surviving nephrons*) sebagai upaya kompensasi, yang diperantarai oleh molekul vasoaktif seperti sitokin *growth factors*. Hal ini mengakibatkan terjadinya hiperfiltrasi, yang diikuti oleh peningkatan tekanan kapiler dan aliran darah glomerulus.⁵

Proses adaptasi dalam upaya kompensasi berlangsung singkat, akhirnya diikuti oleh proses maladaptasi berupa sklerosis nefron yang masih tersisa. Proses ini akhirnya diikuti dengan penurunan fungsi nefron yang progresif, walaupun penyakit dasarnya

sudah tidak aktif lagi. Adanya peningkatan aktivitas aksis renin-angiotensin-aldosteron, sebagian diperantarai oleh *growth factor* seperti *transforming growth factor β* (TGF- β).⁵

Beberapa hal yang juga dianggap berperan terhadap terjadinya progresifitas penyakit ginjal kronik adalah albuminuria, hipertensi, hiperglikemia, dislipidemia. Terdapat variabilitas interindividual untuk terjadinya sklerosis dan fibrosis glomerulus maupun tubulointerstitial.⁵

Diabetes dan hipertensi adalah penyebab utama penyakit ginjal kronis di banyak negara berkembang, tetapi glomerulonefritis dan penyebab lain yang tidak diketahui lebih umum di negara-negara Asia dan sub-Sahara Afrika.⁶ Pencemaran lingkungan, pestisida, penyalahgunaan analgesik, pengobatan herbal, dan penggunaan bahan aditif makanan yang tidak diatur kadarnya juga berkontribusi pada beban penyakit ginjal kronis di negara berkembang.⁷

Penyakit ginjal kronis biasanya diidentifikasi melalui skrining rutin dengan serum profil kimia dan analisa pada urin atau sebagai temuan insidental. Pasien juga dapat memiliki gejala seperti *gross* hematuria, "urine berbusa" (tanda albuminuria), nokturia, nyeri pinggang, atau penurunan produksi urin. Jika PGK sudah lanjut, pasien dapat melaporkan kelelahan, nafsu makan yang buruk, mual, muntah, rasa logam, penurunan berat badan yang tidak disengaja, pruritus, perubahan status mental, dispnea, atau edema perifer.⁸

Dalam mengevaluasi pasien dengan PGK yang diketahui atau dicurigai, dokter harus menanyakan tentang: gejala tambahan yang mungkin menunjukkan penyebab sistemik (misalnya, hemoptisis, ruam, limfadenopati, gangguan pendengaran, neuropati) atau obstruksi saluran kemih seperti urgensi, atau

frekuensi atau pengosongan kandung kemih yang tidak lengkap.⁸

Selain itu, pasien harus dinilai untuk faktor risiko penyakit ginjal, termasuk paparan sebelumnya terhadap potensi nefrotoksin misalnya, obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), usus berbasis fosfat, sediaan, obat herbal seperti yang mengandung asam aristolochic, terapi antibiotik, seperti gentamisin, dan kemoterapi, riwayat nefrolitiasis atau saluran kemih berulang infeksi, adanya komorbiditas (misalnya, hipertensi, diabetes, penyakit autoimun, infeksi kronis), riwayat keluarga penyakit ginjal⁹, dan, jika tersedia, genetik lain yang diketahui faktor risiko seperti sifat sel sabit.¹⁰

Pemeriksaan fisik yang mendetail dapat memberikan petunjuk tambahan mengenai penyebab yang mendasarinya penyebab PGK dan harus mencakup evaluasi yang cermat dari status volume pasien. Tanda-tanda penipisan volume mungkin mencerminkan asupan oral yang buruk, muntah, diare, atau overdiuresis, sedangkan tanda-tanda kelebihan volume mungkin karena gagal jantung dekomposisi, gagal hati, atau sindrom nefrotik. Adanya nicking arteri-vena atau retinopati pada retinal menunjukkan hipertensi lama atau diabetes. Pasien dengan karotis atau bruit perut mungkin memiliki penyakit renovaskular. Nyeri pinggang atau ginjal yang membesar seharusnya pertimbangan segera uropati obstruktif, nefrolitiasis, pielonefritis, atau penyakit ginjal polikistik. Neuropati mungkin karena diabetes atau vaskulitis yang lebih jarang, atau amiloidosis. Temuan pada kulit mungkin termasuk ruam (lupus eritematosus sistemik, nefritis interstisial), purpura yang teraba (purpura Henoch-Schonlein, krioglobulinemia, vaskulitis), telangiectasis (skleroderma, penyakit fabry), atau sklerosis luas (skleroderma).

Pasien dengan PGK lanjut mungkin menunjukkan pucat, ekskoriiasi kulit, *wasting*, asteriks, sentakan mioklonik, perubahan status mental, dan gesekan perikardial.⁸

Penyakit ginjal kronis didefinisikan sebagai adanya kelainan pada struktur ginjal atau fungsi bertahan selama lebih dari 3 bulan. Ini mencakup 1 atau lebih hal berikut: (1) Laju filtrasi glomerulus kurang dari 60 mL/menit/1,73 m²; (2) albuminuria (yaitu, albumin urin 30 mg per 24 jam atau rasio albumin-kreatinin urin 30 mg/g); (3) kelainan pada sedimen urin, histologi, atau pencitraan yang menunjukkan kerusakan ginjal; (4) gangguan tubulus ginjal; atau (5) sejarah dari transplantasi ginjal. Jika durasi penyakit ginjal tidak jelas, ulangi penilaian harus dilakukan untuk membedakan PGK dari cedera ginjal akut (perubahan fungsi ginjal yang terjadi dalam 2-7 hari) dan penyakit ginjal akut (kerusakan atau penurunan ginjal).¹¹

Setelah diagnosis PGK dibuat, langkah selanjutnya adalah menentukan stadium, yaitu: berdasarkan Laju filtrasi glomerulus (LFG), albuminuria, dan penyebab PGK. Derajat Penyakit ginjal kronis berdasarkan LFG diklasifikasikan sebagai: G1 (LFG 90 mL/menit/1,73 m²), G2 (LFG 60–89 mL/menit/1,73 m²), G3a (45–59 mL/menit/1,73 m²), G3b (30–44 mL/menit/1,73 m²), G4 (15–29 mL/mnt/1,73 m²), dan G5 (<15 mL/menit/1,73 m²).¹¹

Laboratorium klinis sekarang secara rutin melaporkan perkiraan LFG berdasarkan penanda filtrasi. Penanda filtrasi yang paling umum digunakan adalah kreatinin, 113 produk sampingan dalton dari metabolisme keratin. Dalam situasi yang membutuhkan akurasi dan presisi tambahan, cystatin C dapat digunakan dengan kreatinin di persamaan kreatinin-sistatin C 2012.¹²

Menambahkan cystatin C mungkin sangat berguna untuk individu dengan perubahan produksi dan/atau metabolisme kreatinin (misalnya, sangat tinggi atau rendah) ukuran tubuh atau massa otot, amputasi anggota badan, diet tinggi protein, penggunaan suplemen kreatinin, atau penggunaan obat yang mempengaruhi sekresi kreatinin tubulus).¹²

Albuminuria idealnya harus diukur dengan ACR urin. Stadium albuminuria diklasifikasikan sebagai A1 (ACR urin <30 mg/g), A2 (30–300 mg/g), dan A3 (>300 mg/g). Pedoman merekomendasikan penggunaan ACR urin untuk stadium PGK daripada rasio protein-kreatinin urin karena tes untuk yang pertama lebih cenderung distandarisasi dan memiliki presisi yang lebih baik nilai albuminuria yang lebih rendah.¹¹

Pengukuran yang paling tepat datang dari pagi pertama sampel atau pengumpulan 24 jam, karena ada variabilitas biologis yang tinggi dalam albumin urin ekskresi sepanjang hari. Sampel acak, bagaimanapun, juga dapat diterima di penyaringan awal.¹¹

Dibandingkan dengan rasio protein-kreatinin urin, ACR urin diyakini menjadi penanda patologi glomerulus yang lebih sensitif dan spesifik. Karena beberapa protein urin seperti uromodulin hadir (dan bahkan mungkin protektif) dalam fisiologi normal.¹³ Jika proteinuria tubular atau *overflow* dicurigai, maka elektroforesis protein urin atau pengujian untuk protein spesifik dapat dikejar (misalnya, rantai berat dan ringan imunoglobulin, 1-mikroglobulin, dan 2-mikroglobulin).¹¹ Pencitraan dengan USG ginjal untuk menilai morfologi *assess* dan untuk menyingkirkan obstruksi saluran kemih harus dipertimbangkan pada semua pasien yang didiagnosis menderita PGK.¹¹

Penyebab PGK bisa sulit untuk dibedakan tetapi umumnya diklasifikasikan berdasarkan adanya atau tidak adanya penyakit sistemik dan lokasi kelainan anatomi. Contoh sistemik penyakit termasuk diabetes, gangguan autoimun, infeksi kronis, keganasan, dan genetic gangguan di mana ginjal bukan satu-satunya organ yang terkena. Lokasi anatomi dibagi menjadi penyakit glomerulus, tubulointerstitial, vaskular, dan kistik/kongenital.¹¹

Menentukan penyebab PGK mungkin memiliki implikasi penting pada prognosis dan pengobatan. Sebagai contoh, penyakit ginjal polikistik dapat berkembang menjadi ESKD lebih cepat daripada penyebab lain dan sering membutuhkan evaluasi untuk manifestasi ekstrarenal dan pertimbangan terapi spesifik seperti: tolvaptan, antagonis reseptor vasopresin V2 yang memperlambat penurunan LFG.¹⁴ Pasien dengan penyebab PGK yang tidak dapat dijelaskan harus dirujuk ke ahli nefrologi.

Prevalensi penyakit kardiovaskular secara nyata lebih tinggi di antara individu dengan PGK dibandingkan dengan mereka yang tidak menderita PGK. Misalnya, dalam sampel *Medicare* 5%, 65% dari 175840 orang dewasa berusia 66 tahun atau lebih dengan PGK memiliki penyakit kardiovaskular dibandingkan dengan 32% dari 1.086 232 tanpa PGK.¹⁵ Selain itu, kehadiran PGK dikaitkan dengan yang lebih buruk hasil kardiovaskular. Misalnya, pada populasi yang sama, keberadaan PGK adalah terkait dengan kelangsungan hidup 2 tahun yang lebih rendah pada orang dengan penyakit arteri koroner (77% : 87%), infark miokard akut (69% : 82%), gagal jantung (65% : 76%), fibrilasi atrium (70% : 83%), dan kecelakaan serebrovaskular/serangan iskemik sementara (73% : 83%).¹⁵

Oleh karena itu, komponen utama dari manajemen PGK adalah pengurangan risiko kardiovaskular. Ini merekomendasikan bahwa pasien berusia 50 tahun atau lebih dengan PGK diobati dengan statin dosis sedang terlepas dari tingkat kolesterol lipoprotein densitas rendah. Penghentian merokok juga harus didorong.¹⁵

KDIGO telah merekomendasikan target tekanan darah sistolik dan diastolik kurang dari 140 mm Hg dan kurang dari 90 mm Hg, masing-masing, di antara orang dewasa dengan PGK berdasarkan pendapat ahli.¹¹ Pedoman KDIGO lebih lanjut merekomendasikan bahwa orang dewasa dengan ACR urin minimal 30 mg per 24 jam (atau setara) memiliki tekanan darah sistolik dan diastolik yang dipertahankan di bawah 130 mm Hg dan 80 mm Hg, masing-masing.¹¹

Penyesuaian dosis obat sering diperlukan pada pasien dengan PGK. Sebagai catatan, persamaan *Cockcroft-Gault* tradisional sering kurang mencerminkan LFG terukur, sedangkan estimasi LFG menggunakan persamaan PGK-EPI kemungkinan berkorelasi lebih baik dengan pembersihan obat oleh ginjal.¹⁶ Obat-obatan umum yang memerlukan pengurangan dosis termasuk sebagian besar antibiotik, antikoagulan oral langsung, gabapentin dan pregabalin, agen hipoglikemik oral, insulin, agen kemoterapi, dan opiat, antara lain.¹¹

Secara umum, penggunaan obat dengan kemungkinan manfaat rendah harus diminimalkan karena pasien dengan PGK berada pada risiko tinggi kejadian obat yang merugikan.¹⁶ Agen kontras berbasis gadolinium adalah kontraindikasi pada individu dengan cedera ginjal akut, eLFG kurang dari 30 mL/menit/1,73 m², atau ESKD mengingat risiko fibrosis sistemik nefrogenik, gangguan yang menyakitkan dan melemahkanditandai dengan fibrosis yang nyata pada kulit dan kadang-kadang organ lain.⁹

Lebih baru formulasi kelat makrosiklik (misalnya, gadoteridol, gadobutrol, atau gadoterat) jauh lebih sedikit mungkin menyebabkan fibrosis sistemik nefrogenik, tetapi pencegahan terbaik mungkin tetap dihindari gadolinium sama sekali. Jika pemberian gadolinium dianggap penting, pasien harus dinasihati tentang potensi risiko fibrosis sistemik nefrogenik dan ahli nefrologi mungkin dikonsultasikan untuk pertimbangan hemodialisis pasca pajanan.¹⁷

Manajemen diet untuk mencegah perkembangan PGK kontroversial karena uji coba besar telah menunjukkan hasil yang samar-samar.¹⁸ Misalnya, studi MDRD mengevaluasi 2 tingkat pembatasan protein pada 840 pasien, menemukan bahwa diet rendah protein dibandingkan dengan asupan protein biasa menghasilkan penurunan LFG yang lebih lambat hanya setelah 4 bulan awal, dan protein yang sangat rendah diet dibandingkan dengan diet rendah protein tidak secara signifikan terkait dengan LFG yang lebih lambat menurun. Kedua tingkat pembatasan protein tampaknya memiliki manfaat dalam subkelompok dengan proteinuria lebih besar dari 3 g per hari, meskipun kelompok ini kecil.¹⁸ Percobaan lain yang lebih kecil telah menyarankan pembatasan protein dalam pencegahan perkembangan PGK atau penyakit ginjal derajat akhir.¹⁸

Pedoman KDIGO merekomendasikan bahwa asupan protein dikurangi menjadi kurang dari 0,8 g/kg per hari (dengan pendidikan yang tepat) pada orang dewasa dengan PGK stadium G4-G5 dan kurang dari 1,3 g/kg per hari pada pasien dewasa lain dengan PGK yang berisiko mengalami progresi.¹¹ Kemungkinan pembatasan protein makanan harus diimbangi dengan kepedulian terhadap presipitasi malnutrisi dan/atau sindrom pemborosan protein.¹⁷ Beban asam makanan yang lebih rendah (misalnya, lebih banyak) buah-

buahan dan sayuran dan lebih sedikit daging, telur, dan keju) juga dapat membantu melindungi terhadap ginjal cedera.¹⁹ Diet rendah sodium (umumnya <2 g per hari) direkomendasikan untuk pasien dengan hipertensi, proteinuria, atau kelebihan cairan.¹¹

SIMPULAN

Penyakit ginjal kronis mempengaruhi 8% hingga 16% dari populasi di seluruh dunia dan merupakan penyebab utama penyebab kematian. Penatalaksanaan PGK yang optimal meliputi pengurangan risiko kardiovaskular, dan penyesuaian dosis obat-obatan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan InfoDATIN Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI: Situasi Penyakit Ginjal Kronis, pp. 1–10. Available at: www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/. 2017.
2. Hill, N. R. *et al.* Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. 2016; 1–18.
3. Luyckx, V. A., Tonelli, M. Stanifer, J. W. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. 2018; 414–22.
4. Arora, P. *Chronic Kidney Disease*, medscape. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/238798-overview>. 2019.
5. Setiati S. Alwi I, Sudoyo A W, Stiyohadi B, Syam A F. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II. Edisi-VI. Jakarta: Interna Publishing; 2017.
6. Ayodele, O. E. Alebiosu, C. O. Burden of chronic kidney disease: an international perspective, *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2010;

7. Agyei-Mensah, S. De-Graft, A. A. Epidemiological transition and the double burden of disease in Accra, Ghana., *Journal of Urban Health*. 2010; 87(5): 879–97.
8. Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL. Brenner & Rector's the Kidney. 10th ed Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.
9. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014; 63(5): 713–35.
10. Naik RP, Derebail VK, Grams ME, et al. Association of sickle cell trait with chronic kidney disease and albuminuria in African Americans. *JAMA*. 2014; 312(20): 2115–25.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3(1): 1–150.
12. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA*. 2015; 313(8): 837–46.
13. Garimella PS, Biggs ML, Katz R, et al. Urinary uromodulin, kidney function, and cardiovascular disease in elderly adults. *Kidney Int*. 2015; 88(5): 1126–34.
14. Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, Horie S, Peters DJM, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4(1): 50.
15. US Renal Data System. 2018 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2018.
16. Palacio-Lacambra ME, Comas-Reixach I, Blanco-Grau A, Suñé-Negre JM, Segarra-Medrano A, Montoro-Ronsano JB. Comparison of the Cockcroft-Gault, MDRD and CKD-EPI equations for estimating ganciclovir clearance. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84(9): 2120–28.
17. Bahrainwala JZ, Leonberg-Yoo AK, Rudnick MR. Use of radiocontrast agents in CKD and ESRD. *Semin Dial*. 2017; 30(4): 290–304.
18. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al.; Modification of Diet in Renal Disease Study Group. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med*. 1994;330(13):877–84.
19. Goraya N, Simoni J, Jo C, Wesson DE. Dietary acid reduction with fruits and vegetables or bicarbonate attenuates kidney injury in patients with a moderately reduced glomerular filtration rate due to hypertensive nephropathy. *Kidney Int*. 2012; 81(1): 86–93.

