

Manifestasi Kelainan Neurologi pada Anak dengan Penyakit Ginjal Kronik

Setyo Handryastuti, Sudung O. Pardede

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Penyakit ginjal kronik (PGK) adalah masalah kesehatan global yang kritis dan berkembang pesat pada anak-anak. Salah satu komplikasi yang sering terjadi secara klinis pada anak-anak dengan PGK adalah komplikasi neurologis seperti kejang, sakit kepala, penurunan kesadaran, perubahan perilaku dan masalah kognitif. Hal ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti, stadium (terutama pada stadium akhir), etiologi yang mendasari, dan pilihan pengobatan PGK (dialisis dan transplantasi ginjal). Pengenalan komplikasi neurologis pada anak dengan PGK sangat penting untuk diantisipasi karena anak sedang dalam proses tumbuh kembang. Deteksi dini dan pengelolaan komplikasi neurologis pada anak-anak dengan PGK secara dini dapat membuka jendela peluang untuk mengurangi dampaknya pada tumbuh kembang dan kualitas hidup anak dengan PGK. **Sari Pediatri** 2022;24(3):210-16

Kata kunci: neurologi, komplikasi, anak, PGK

Neurological Manifestations in Children with Chronic Kidney Disease

Setyo Handryastuti, Sudung O. Pardede

Chronic kidney disease (CKD) is a critical and rapidly developing global health problem in children. One of the complications that often occurs clinically in children with CKD is neurological complications such as seizures, headaches, decreased awareness, changes in behavior and cognitive problems. This can be caused by various factors such as, stadium (especially at the end stage), the underlying etiology, and the choice of CKD treatment (dialysis and kidney transplantation). Identification of neurological complications in children with CKD is important because they are in the process of growth and development. Early detection and management of neurological complications in children with CKD can open a window of opportunity to reduce their impact on growth and development and quality of life of children with CKD. **Sari Pediatri** 2022;24(3):210-16

Keywords: neurology, complication, children, CKD

Alamat korespondensi: Setyo Handryastuti, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia- RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo, Jalan Salemba 6, Jakarta 10430., Email: handryabdullah@yahoo.com

Manifestasi neurologi dapat terjadi pada anak dengan penyakit ginjal kronik (PGK) yang dapat disebabkan oleh derajat keparahan PGK, penyakit atau etiologi yang mendasari PGK, dan pilihan terapi PGK (dialisis dan transplantasi ginjal).¹ Saat ini, di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo dengan adanya pelayanan hemodialisis maupun dialisis peritoneal yang semakin baik, anak dengan PGK mempunyai harapan hidup dan kualitas hidup yang lebih baik dengan segala konsekuensi, seperti masalah neurologi. Manifestasi klinis neurologi yang sering ditemukan antara lain kejang, sakit kepala, penurunan kesadaran, perubahan perilaku dan gangguan kognitif. Makalah ini akan membahas manifestasi neurologi yang kerap ditemukan pada anak dengan PGK di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, antara lain, (1) ensefalopati hipertensi, (2) *posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)*, (3) ensefalopati uremik, (4) komplikasi neurologi terkait dialisis, (5) gangguan kognitif, dan (6) penyakit serebrovaskular.

Ensefalopati hipertensi

Ensefalopati hipertensi (EH) adalah penurunan kesadaran disertai kelainan neurologi difus atau multifokal akibat hipertensi. Hipertensi maligna yang menyebabkan EH ditemukan lebih banyak pada pasien dengan koarktasio aorta (30%), ginjal polikistik (30%), nefritis (16%), dan sindrom hemolitik-uremik (7%).² Lebih dari 40% pasien dengan hipertensi maligna menunjukkan komplikasi neurologi. Risiko EH berkaitan dengan derajat hipertensi dan kecepatan peningkatan tekanan darah dari tekanan darah awal. Risiko EH lebih tinggi pada *acute kidney injury (AKI)*.²

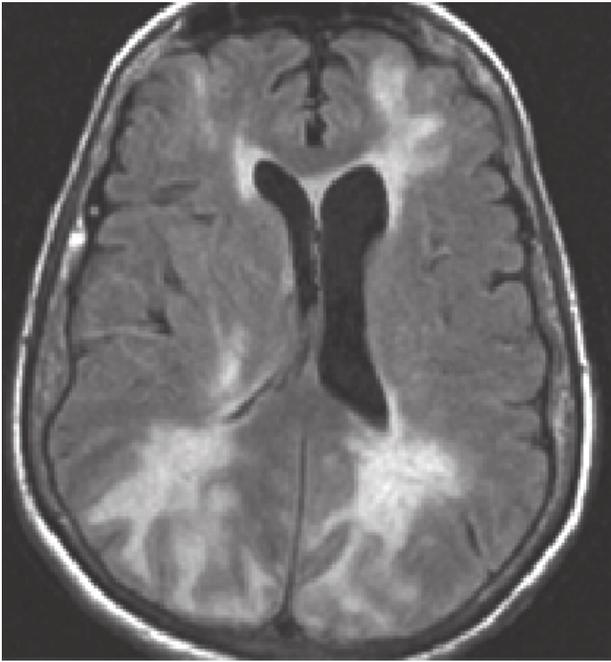
Secara umum, EH terjadi akibat peningkatan tekanan darah melebihi kemampuan autoregulasi serebral sehingga terjadi kerusakan arteriol yang menyebabkan area iskemik dan edema yang bersifat *patchy*.³ Patofisiologi EH belum sepenuhnya dipahami. Dua teori yang dianggap sebagai patofisiologi, antara lain, (1) Disfungsi autoregulasi serebral yang menyebabkan vasokonstriksi sehingga terjadi iskemia sekunder, (2) Ambang vasokonstriksi yang terlampaui menyebabkan edema transudatif perivaskular yang akhirnya menekan mikrovaskular regional. Mikroinfark,

edema, kegagalan autoregulasi dapat terjadi sehingga diperlukan kehati-hatian dalam penurunan tekanan darah dan manipulasi curah jantung yang dapat menyebabkan infark serebral.² Teori lain menyatakan EH disebabkan kegagalan autoregulasi serebral yang akut sehingga menyebabkan dilatasi inadekuat arteri kecil dan arteriol serta terganggunya sawar darah-otak. Hal ini menyebabkan ekstrasvasi plasma dan edema otak. Hal ini disebabkan aktivasi *protein kinase C* sehingga meningkatkan permeabilitas pembuluh darah melalui pelepasan *nitric oxide*.¹

Manifestasi klinis EH terutama kombinasi antara hipertensi, sefalgia, ensefalopati dan gangguan visual. Sefalgia muncul beberapa jam sampai beberapa hari setelah krisis hipertensi disertai gejala letargi, muntah proyektil, adanya tanda meningismus, dan edema palpebra. Pemeriksaan funduskopi dapat ditemukan spasme arteriolar atau infark iskemik nervus optik. Edema papil terdapat pada sepertiga anak dengan EH.² Gejala ensefalopati pada neonatus dan bayi dengan EH yaitu iritabel, letargi dan tidak responsif, sedangkan pada anak lebih besar berupa *confusion* yang fluktuatif, iritabel, gaduh-gelisah sampai koma. Perubahan status mental tampak 12 sampai 36 jam setelah awitan sefalgia. Manifestasi klinis lain adalah kejang yang sebagian besar kejang umum.² Gejala neurologis fokal menunjukkan lesi otak yang permanen. Gejala yang khas adalah ditemukannya infark unilateral jaras optik anterior. Infark lebih sering terjadi pada hipertensi lama yang tidak terdeteksi, atau pada pasien dengan episode hipotensi sebagai akibat tata laksana hipertensi yang terlalu agresif.²

Diagnosis banding EH cukup luas, yaitu perlu disingkirkan kemungkinan lesi struktural, ensefalitis infeksi atau autoimun. Lesi fokal sebagai penyebab lain hipertensi, seperti infark, perdarahan intrakranial atau tumor perlu dipikirkan jika PGK sebagai penyebab hipertensi tidak jelas. Konsekuensi hipertensi, seperti iskemia serebral dan *PRES* perlu juga dipikirkan.^{1,2}

Tata laksana EH tentu meliputi terapi terhadap hipertensi, obat anti kejang dan obat-obat untuk menurunkan tekanan intrakranial seperti manitol 20% jika tidak terdapat kontraindikasi. Luaran EH pada umumnya baik, gejala ensefalopati dan kejang akan hilang dengan terkontrolnya hipertensi. Gangguan visual biasanya reversibel, meskipun sebagian kecil dapat menetap. Derajat dan lamanya hipertensi merupakan faktor risiko penting untuk perbaikan



Gambar 1. Lesi di otak dengan MRI T2 pada PRES

gangguan visual sehingga diagnosis dan tatalaksana dini sangat penting.²

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) adalah suatu sindrom yang ditandai gejala neurologi akut disertai kelainan radiologi yang khas. Kondisi ini dapat disebabkan gangguan autoregulasi serebral akibat hipertensi akut atau sebagai komplikasi uremia dan gangguan keseimbangan elektrolit, juga terjadi edema subkortikal tanpa infark.^{2,4}

Gejala klinis PRES yang dapat ditemukan pada anak dengan PGK adalah sefalgia akut dan berat, ensefalopati, kejang fokal/umum dan gangguan visual. Gejala sebagian besar menghilang spontan atau setelah terkontrolnya hipertensi. Kondisi *PRES* ini dapat berulang.² Pencitraan otak (*magnetic resonance imaging* atau MRI lebih dianjurkan dibandingkan *CT-scan*) yang penting untuk diagnosis. Terdapat lesi patologis pada MRI T2, melibatkan *white matter* yang cukup luas di area posterior otak dapat meluas sampai ganglia basal, batang otak dan serebelum. Lesi tampak simetris, terjadi dalam waktu 24 jam setelah awitan gejala (Gambar 1).⁴

Diagnosis banding yang perlu dipikirkan pada PRES, antara lain, vaskulitis, lesi hipoksik-iskemik, ensefalitis infeksi maupun autoimun, *acute disseminated encephalomyelitis* (*ADEM*), leukoensefalopati toksik (akibat metotreksat) dan atau sindrom demielinisasi. Kondisi-kondisi ini dapat dibedakan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan pencitraan.²

Tata laksana PRES sebagian besar terapi suportif, peningkatan tekanan darah yang berat harus ditata laksana dengan agresif dengan target penurunan tekanan darah yang dapat ditoleransi, kecuali pada hipertensi kronik dan vaskulopati serebral. Tata laksana kejang seagresif mungkin dengan monitoring elektroensefalografi (EEG) jika dicurigai kejang subklinis. Terapi antikonvulsan jangka panjang jarang sekali diperlukan. Pemberian obat-obatan harus mempertimbangkan kondisi insufisiensi atau gagal ginjal. Kadar normal elektrolit terutama natrium, kalsium dan magnesium harus dipertahankan.²

Ensefalopati uremik

Ensefalopati uremik (EU) adalah suatu sindrom yang merupakan kumpulan gejala gangguan fungsi otak akibat kegagalan ginjal, di antaranya dalam (1) mempertahankan keseimbangan cairan dan elektrolit, (2) mengekskresikan hasil katabolisme protein dan zat toksik, dan (3) keseimbangan sekresi endokrin.⁵ Uremia berat jarang terjadi di negara maju karena tersedianya dialisis atau *renal replacement therapy*. Manifestasi klinis biasanya timbul jika laju filtrasi glomerulus (LFG) kurang dari 10% nilai normal. Kadar toksin ureum yang tinggi, *advanced glycation end products*, mediator inflamasi, kelebihan hormon paratiroid, imbalance asam-basa berperan dalam terjadinya ensefalopati uremik. Edema otak jarang terjadi pada ensefalopati uremik.² Gangguan fungsi endokrin terjadi pada uremia dengan adanya peningkatan hormon paratiroid (PTH), insulin, *growth hormone*, glukagon, tiotropin, prolaktin, *luteinizing hormone* dan gastrin. Hiperparatiroid sekunder dapat menyebabkan ensefalopati uremik karena peningkatan kadar PTH, yang terkait dengan penurunan kemampuan mental.^{2,5}

Patogenesis EU disebabkan oleh uremia, defisiensi vitamin B1 (tiamin), hipertensi, imbalance cairan dan elektrolit atau toksisitas obat. Secara spesifik terjadi akumulasi metabolit, gangguan hormon dan terganggunya keseimbangan neurotransmitter eksitasi dan inhibisi.⁶ Gagal ginjal menyebabkan akumulasi zat organik yang bersifat neurotoksik. Terjadi peningkatan kadar glisin, asam organik (fenilalanin) dan triptofan serta penurunan kadar *gamma-aminobutyric acid (GABA)*.⁷ Pada kondisi uremia, kerja enzim transketolase dihambat. Enzim ini terkandung dalam mielin yang memerlukan tiamin untuk pemeliharaan fungsi mielin. Kalsium penting sebagai mediator neuron sehingga gangguan pada kalsium otak akan menyebabkan gangguan fungsi otak.⁸

Manifestasi klinis EU, antara lain, kejang, ensefalopati, kesulitan makan, letargi, tremor dan gangguan gastrointestinal. *Twitching*, kelemahan otot, tetani, kaku otot, gangguan mental, apnea dan parestesia juga dapat terjadi. Ensefalopati lebih sering terjadi pada anak dibandingkan dewasa dan dapat berupa manifestasi psikiatri yang *subtle* seperti gangguan *mood* atau depresi.² Tetani hipokalsemi dan *movement disorders* yang disebut "*uremic twitching*" lebih sering pada anak. Manifestasi neurologi akibat hipermagnesemia dapat menyebabkan letargi, depresi, parestesia, kelemahan otot, gangguan konduksi jantung, regulasi autonom kardiovaskular yang abnormal dan gangguan autonomi gastrointestinal.²

Pemeriksaan EEG tidak spesifik pada EU yang memperlihatkan gambaran gelombang ireguler voltase rendah dengan perlambatan gelombang alfa di daerah posterior. Kadang terlihat *theta burst* dengan peningkatan gelombang delta dan teta dan *bilateral spike-wave complexes*. Gambaran khas EU pada EEG adalah gelombang trifasik. Pencitraan otak dapat memberikan informasi, sedangkan pemeriksaan *evoked-potential* memberikan informasi terbatas. Gambaran patologi otak memperlihatkan fibrosis meningen, perubahan sel glia, edema, degenerasi vaskular serta degenerasi neuronal fokal dan difus.⁹

Tata laksana EU utama adalah dialisis. Jika terdapat kejang diperlukan evaluasi adanya hipertensi, imbalance cairan dan elektrolit dan infeksi. Kejang yang menetap memerlukan obat antikonvulsan.²

Komplikasi neurologi terkait dialisis

Dialisis bermanfaat untuk mencegah dan memperbaiki ensefalopati uremik akut dan tata laksana neuropati perifer uremik. Efek samping dialisis, antara lain, sakit kepala, kelelahan, reaksi alergi, dan hipotensi. Sakit kepala sedang sampai berat sering ditemukan pada anak besar.² Sakit kepala akibat dialisis disebabkan perpindahan air dan elektrolit dan berbagai aspek dari disequilibrium dialisis. Risiko dapat dikurangi dengan penyesuaian parameter dialisis. Pasien dengan tekanan darah sistolik-diastolik predialisis yang lebih tinggi berisiko lebih besar untuk mengalami sakit kepala. Hal ini dapat berlangsung 3-4 jam setelah dialisis. Jika sakit kepala menetap dan bertambah berat maka patut dipikirkan hipertensi dan perdarahan subdural terutama jika status mental anak tidak berubah atau terdapat defisit neurologi fokal.²

Sindrom disequilibrium dialisis (SDD)

Sindrom disequilibrium adalah gangguan susunan saraf pusat (SSP) akibat edema otak yang menyebabkan manifestasi neurologi. Dialisis menyebabkan peningkatan klirens molekul berukuran kecil seperti urea yang berlangsung cepat. Permeabilitas sawar-darah otak yang meningkat akibat uremia juga mempermudah toksin uremik masuk ke parenkim otak.¹⁰ Terdapat 2 teori patogenesis SDD, (1) Efek *reversal* urea menyebabkan perpindahan urea di antara jaringan otak intraselular dan plasma tidak berlangsung segera sehingga menyebabkan kadar ureum tinggi di otak dan menyebabkan edema otak.¹¹(2) Setelah hemodialisis, terjadi asidosis metabolik paradoksikal sementara pada SSP sehingga menggeser natrium dan kalium dari anion organik dan menyebabkan konsentrasi yang lebih tinggi di otak dan menyebabkan edema otak.¹²

Manifestasi klinis SDD pada anak dengan PGK, antara lain, iritabel, kelelahan, sakit kepala, mual, pandangan kabur, kaku otot, kejang dan delirium. Hipertensi, peningkatan tekanan intraokular, dan *flapping tremor* kadang terjadi. Sindrom SDD dapat terjadi 3-4 jam setelah dialisis dimulai atau 8-24 jam kemudian. Sindrom ini bersifat *self-limited*, menghilang dalam beberapa jam, jika terdapat delirium

akan menghilang dalam beberapa hari.² Faktor risiko terjadi SDD adalah dialisis pertama kali, uremia berat, usia, kelainan neurologi sebelum tindakan dan asidosis metabolik.² Pada kasus yang berat, mortalitas disebabkan edema otak berat. Pemeriksaan pencitraan memperlihatkan edema otak. Tata laksana SDD antara lain modifikasi protokol dialisis dengan cara hemodialisis yang lambat, tidak agresif, meningkatkan kadar natrium cairan dialisis dan pemberian zat osmosis aktif.¹³ Tindakan pencegahan SDD adalah diagnosis dini uremia dan menyegerakan dialisis sehingga azotemia berat (*blood urea nitrogen* ≥ 200 mg/dL) tidak terjadi.^{2,10}

Dialysis-associated seizures

Dialysis-associated seizures terjadi pada 7%-10% anak dengan *end stage renal disease (ESRD)*. Sebagian besar mengalami kejang umum tonik-klonik yang terjadi selama dan segera setelah dialisis. Faktor risiko lain termasuk riwayat kejang sebelumnya, usia muda hipertensi maligna, ensefalopati uremik, disequilibrium dialisis dan ensefalopati uremik kongenital.² Hemodialisis berisiko lebih besar terjadi kejang dibandingkan dialisis peritoneal karena klirens yang cepat dari elektrolit dan solut osmotik aktif. Efikasi pemberian obat anti kejang sebagai pencegahan dan tatalaksana kejang pada *dialysis-associated seizures* belum jelas. Anak dengan pemakaian obat anti kejang sebelumnya, dapat mengalami kejang kembali karena berkurangnya kadar obat dalam darah akibat dialisis.²

Defisiensi vitamin dan ko-faktor

Vitamin B adalah vitamin yang larut dalam air sehingga sangat mudah terdialisis. Satu sesi dialisis dapat mengurangi kadar vitamin B1 (tiamin) sampai 40%. Pasien dengan *ESRD* berisiko mengalami defisiensi vitamin B1 yang dapat menyebabkan ensefalopati *Wernicke* dengan gejala oftalmoplegia, penurunan kesadaran dan ataksia.² Defisiensi tiamin pada anak dengan manifestasi klinis sangat jarang karena cadangan cukup banyak yang berkurang secara gradual sehingga disarankan kepada orangtua untuk memberikan nutrisi

yang cukup. Respons yang baik dengan tiamin intravena dapat mengkonfirmasi diagnosis. Defisiensi piridoksin (vitamin B6), merupakan faktor risiko kejang. Hiperhomosistinuria adalah indikator terpenting defisiensi vitamin B12.²

Gangguan kognitif

Studi neuropsikologi menunjukkan anak dengan dialisis mempunyai skor fungsi kognitif yang lebih rendah. Terdapat penurunan performa *intelligence quotient (IQ)*, memori visual jangka pendek dan auditori rentang atensi, memori dan kecepatan pengambilan keputusan. Risiko terbesar pada anak dengan *ESRD* awitan dini (selama tahun pertama kehidupan) atau durasi episode gagal ginjal yang sangat lama.

Gangguan intelektual dan perilaku yang ringan, dan berespons terhadap dialisis telah dilaporkan.² Gangguan pendengaran sensorineural dapat terjadi pada pasien *ESRD* akibat obat ototoksik atau perawatan berulang. Obat untuk terapi *ESRD* dan komplikasinya juga menyebabkan ensefalopati. Terdapat prevalensi depresi, ansietas, stres emosional yang tinggi pada pasien PGK.² Suatu penelitian luaran jangka panjang menunjukkan dialisis yang dimulai sebelum usia 16 tahun mempunyai kualitas hidup secara keseluruhan yang baik meskipun masih terdapat kondisi dan disabilitas yang menyertai. Fungsi intelektual yang rendah harus segera diidentifikasi dan gangguan metabolik harus segera dikoreksi dengan baik. Uremia sedang menyebabkan gangguan mulai dari ensefalopati ringan sampai delirium kronik sedang atau psikosis. Disfungsi intelektual, gangguan pendengaran dan neuropati yang tidak respons dengan dialisis, dapat membaik dengan transplantasi.²

Penyakit serebrovaskular (*stroke*)

Stroke iskemik atau hemoragik kerap terjadi pada pasien PGK. Risiko *stroke* pada pasien dialisis 5 kali lebih tinggi dibandingkan populasi normal dan meningkat 4-10 kali pada pasien hemodialisis. Faktor risiko lain adalah etnis Hispanik, usia, hipertensi, dan penyakit jantung.¹⁴ Perdarahan intrakranial lebih sering terjadi pada pasien dengan hemodialisis akibat gangguan sistem

koagulasi dan pemberian antikoagulan berulang dengan heparin. Uremia juga menyebabkan gangguan fungsi trombosit dan interaksi trombosit-dinding pembuluh darah sehingga cenderung terjadi perdarahan.¹⁰

Pemeriksaan pencitraan akan memperlihatkan perdarahan kecil-kecil parenkim otak (26-61% pasien hemodialisis). Kondisi PGK sendiri dapat menyebabkan *stroke* melalui mekanisme beberapa faktor yaitu, pembentukan stres oksidatif, inflamasi sistemik, kelainan koagulasi, dislipidemia dan hiperhomosisteinemia.¹⁵ Masalah pada jantung seperti fibrilasi atrial pada PGK dapat meningkatkan risiko (7-27%). Penyakit ginjal kronik juga dapat memperberat *stroke* karena terjadi kerusakan jaringan endotel vaskular akibat peningkatan sitokin dan mediator inflamasi sistemik.¹⁵ Tunika intima dan media pasien PGK juga lebih tebal dibandingkan populasi umum. Penurunan LFG, albuminuria, proteinuria, dan peningkatan kadar kreatinin juga merupakan faktor risiko *stroke* pada pasien PGK.¹⁵

Pencegahan dan tata laksana penyakit serebrovaskular terkait PGK adalah mengatasi faktor risiko seperti obesitas, hipertensi dan diabetes sehingga mengurangi risiko *stroke*. Pemberian aspirin dapat mencegah *stroke* pada PGK stadium 1 dan 2, tetapi tidak terbukti pada stadium yang lebih tinggi. Perbaikan LFG dan albuminuria terbukti efektif mengurangi risiko *stroke*.¹⁵ Beberapa penelitian menunjukkan hemodialisis setiap hari lebih baik dibandingkan hemodialisis 3 kali/minggu secara tidak langsung mengurangi risiko *stroke*. Protokol dialisis untuk mengurangi risiko perdarahan adalah pemakaian heparin regional atau dosis minimal. *Heparin-free dialysis* direkomendasikan pada pasien dengan perdarahan aktif dan mengalami perdarahan intrakranial.¹⁰

Tata laksana *stroke* pada pasien PGK cukup kompleks mengingat risiko dan efek samping intervensi. Kepustakaan menyebutkan tata laksana pasien PGK yang belum memerlukan dialisis, pencegahan dan tata laksana *stroke* sama dengan populasi umum.^{15,16} Pencegahan *stroke* pada pasien ESRD dengan warfarin masih belum jelas. Tata laksana agresif pada pasien ESRD dilakukan pada kasus *stroke* akut. Luaran *stroke* pada pasien PGK stadium apapun lebih buruk dibandingkan populasi umum.¹

Kesimpulan

Angka harapan hidup anak dengan PGK saat ini meningkat dengan peningkatan tindakan dialisis, yang juga menimbulkan permasalahan baru, seperti masalah neurologi. Hal ini dapat disebabkan oleh derajat keparahan, penyakit yang mendasari, maupun pilihan pengobatan pada PGK seperti, dialisis dan transplantasi ginjal. Ensefalopati uremik, ensefalopati hipertensi, dan komplikasi terkait dialisis tampaknya merupakan penyebab utama masalah neurologi yang banyak ditemukan pada anak dengan PGK di RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Protokol tata laksana PGK yang baik diperlukan untuk mencegah masalah neurologi tersebut, menjamin optimal tumbuh kembang, serta kualitas hidup anak dengan PGK.

Daftar pustaka

1. Baluarte JH. Neurological complications of renal disease. *Semin Pediatr Neurol* 2017;24:25-32.
2. Sanchez CP, Sheth RD, Rust RS, Carpenter JL, Ashwal S. Neurologic disorders associated with renal diseases. Dalam: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AL, Pearl PL, Shevell MI, penyunting. *Swaiman's Pediatric Neurology Principles and Practice*. Edisi ke-6. Philadelphia : Elsevier; 2017.h.1215-27.
3. Pina Garza JE, James KC. Altered states of consciousness. Dalam: Fenichel's Clinical Pediatric Neurology. A Signs and Symptoms Approach. Philadelphia : Elsevier; 2019.h.49-77.
4. Garg RK. Posterior leukoencephalopathy syndrome. *Postgrad Med J* 2001;77:24-8.
5. Seifter JL, Samuels MA. Uremic encephalopathy and other brain disorders associated with renal failure. *Semin Neurol* 2011;31:139-43.
6. Arieff AI, Mahoney CA. Pathogenesis of dialysis encephalopathy. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1983;5:641-4.
7. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, De Smet R, Lameire N. European Uremic Toxin Work Group (EuTox). Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 2003;63:1934-43.
8. Biasioli S, D'Andrea G, Chiaramonte S, dkk. The role of neurotransmitters in the genesis of uremic encephalopathy. *Int J Artif Organs* 1984;7:101-6.
9. Biasioli S, D'Andrea G, Fabris A, Feriani M, La Greca G. The pathogenesis of uremic encephalopathy (UE). *Int J Artif Organs* 1985;8:59-60.

10. Rizzo MA, Frediani F, Granata A, Ravasi B, Cusi D, Gallieni M. Neurological complications of hemodialysis: state of the art. *J Nephrol* 2012;25:170-82.
11. Silver SM, De Simone JA Jr, Smith DA, Sterns RH. Dialysis disequilibrium syndrome (DDS) in the rat: role of "reverse urea effect". *Kidney Int* 1992;42:161-6.
12. Patel N, Dalal P, Panesar M. Dialysis equilibrium syndrome: a narrative review. *Semin Dial* 2008;21:493-8.
13. Lopez-Alvarez E, Correa-Rotter R. Dialysis disequilibrium syndrome and other treatment complications of extreme uremia: a rare occurrence yet not vanished. *Hemodial Int* 2008;12:301-6.
14. Nakatani T, Naganuma T, Uchida J. Silent cerebral infarction in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2003;23:86-90.
15. Jabbari R, Vaziri ND. The nature, consequences, and managements of neurological disorders in chronic kidney disease. *Hemodial Int* 2017;2:1-11.
16. Dad T, Weiner DE. Stroke and chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis and management across kidney diseases stages. *Semin Nephrol* 2015;35:311-22.