



TINJAUAN PUSTAKA—LITERATURE REVIEW

Gangguan Fungsi Kognitif pada Pasien *Chronic Kidney Disease*

Yusika Saftari Handini¹, Ilsa Hunaifi^{2*}

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

²Staf Pengajar Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram – RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat

***Korespondensi:**

ilsahunaifi@unram.ac.id

Abstrak

Penyakit Ginjal Kronik (PGK) merupakan proses perjalanan penyakit dengan berbagai penyebab yang mengakibatkan penurunan fungsi ginjal yang progresif dan berakhir dengan gagal ginjal. Penyebab rusaknya ginjal adalah peningkatan kadar ureum dalam tubuh yang dapat merusak semua sel termasuk sel neuron. Kerusakan sel otak yang berulang dapat mengganggu fungsi kognitif. Secara garis besar gangguan fungsi kognitif pada pasien PGK tersebut disebabkan oleh 4 faktor, yakni sindrom azotemia, hemodialisis, faktor risiko vaskular dan adanya komorbid. Sindrom azotemia terjadi karena peningkatan kadar ureum dan kreatinin dalam darah yang dapat menyebabkan *Uremic encephalopathy* yang merupakan proses kompleks yang berkaitan dengan menurunnya fungsi kognitif. Pasien yang menjalani hemodialisa lama menyebabkan penurunan perfusi serebral dan penurunan kecepatan aliran darah sehingga terjadi penurunan metabolisme oksigen ke otak yang menyebabkan penurunan fungsi kognitif. Gangguan sistem kardiovaskular pada pasien PGK memperlihatkan adanya atrofi serebral dan lesi pada *white matter* yang mencerminkan kerusakan vaskular dan area iskemik serebral yang menjadi kontributor utama penurunan kognitif pada pasien PGK. Adanya komorbid seperti rendahnya kadar hemoglobin maupun albumin merupakan faktor risiko yang signifikan dalam mempengaruhi penurunan fungsi kognitif.

Kata Kunci: Penyakit Ginjal Kronik, Gangguan Kognitif, Hemodialisis, Sindrom Azotemia, Gangguan Vaskular, Komorbid

PENDAHULUAN

Chronic Kidney Disease (CKD) adalah suatu proses patofisiologis dengan berbagai etiologi yang mengakibatkan penurunan fungsi ginjal yang progresif dan pada umumnya berakhir dengan gagal ginjal.¹ Kasus penyakit ginjal kronik saat ini meningkat dengan cepat terutama di negara-negara berkembang.²

Penyakit ginjal kronik telah menjadi masalah kesehatan utama di seluruh dunia, karena selain merupakan faktor risiko terjadinya penyakit jantung dan pembuluh darah, meningkatkan angka kesakitan dan kematian dari penyakit tidak menular, penyakit ginjal kronik juga akan menambah beban sosial dan ekonomi baik bagi penderita maupun keluarga.²

Seiring dengan pertumbuhan penduduk di Amerika Serikat diperkirakan kasus penderita

penyakit ginjal kronik naik di atas 570.000 pada tahun 2011.² Indonesia juga termasuk negara dengan tingkat penderita gagal ginjal yang cukup tinggi. Peningkatan penderita penyakit ini di Indonesia mencapai angka 20%.¹

Salah satu tindakan terapi pengganti ginjal adalah dengan hemodialisis. Hemodialisis perlu dilakukan untuk mengganti fungsi ekskresi ginjal sehingga tidak terjadi gejala uremia yang lebih berat. Diketahui bahwa penyakit ginjal kronik dapat menyebabkan gangguan pada organ tubuh. Hal ini terjadi karena toksin yang seharusnya dikeluarkan oleh ginjal tidak dapat dikeluarkan karena keadaan ginjal yang mengalami gangguan, salah satunya ialah peningkatan kadar ureum dalam tubuh yang dapat merusak semua sel termasuk sel neuron.²



Perubahan neuropatologis pada otak yang terjadi secara paralel pada ginjal telah dikaitkan dengan hubungan antara CKD dan gangguan fungsi kognitif. Diagnosis gangguan kognitif tersebut menjadi sangat penting karena diasosiasikan dengan risiko mortalitas yang meningkat pada pasien dialisis dan menurunkan kualitas hidupnya.¹

TINJAUAN PUSTAKA

Chronic Kidney Disease

Definisi

Chronic Kidney Disease (CKD) atau sering disebut penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan suatu keadaan klinis yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal yang ireversibel, pada suatu derajat memerlukan terapi pengganti ginjal yang tetap, berupa dialisis atau transplantasi ginjal.¹ Penyakit ginjal kronik adalah suatu proses patofisiologi dengan penyebab yang beragam, mengakibatkan penurunan fungsi ginjal yang progresif dan biasanya berakhir dengan gagal ginjal.²

Epidemiologi

Seiring dengan penambahan penduduk di Amerika diperkirakan kasus penderita dengan penyakit ginjal kronik naik di atas 570.000 pada tahun 2011. Tingkat kasus penyakit ginjal kronik lazim mencapai 1.738 per juta penduduk, meningkat 2,1% dari 2008, dan konsisten dengan kenaikan serupa per tahun sejak tahun 2002. Angka kejadian penderita penyakit ginjal kronik di Indonesia tahun 2002 sebesar 2.149 meningkat menjadi 4.656 pada tahun 2006. Adapun tingkat prevalensi perjuta populasi tahun 2002 adalah 10,2%, tahun 2003 sebesar 11,7%, tahun 2004 sebesar 13,8%, tahun 2005 sebesar 18,4%, tahun 2006 sebesar 23,4%.²

Prevalensi yang menjalani hemodialisis di Amerika Serikat terus meningkat yaitu sekitar 320.000 orang kemudian pada tahun 2010 naik menjadi 650.000 orang. Di Indonesia, jumlah pasien diperkirakan 60.000 orang dengan penambahan 4400 pasien baru setiap tahunnya. Pada tahun 1998, jumlah pasien hemodialisis di Indonesia sekitar 3000 orang dan pada tahun 2007 naik menjadi 10.000 orang.¹

Sebanyak 59% kematian di Indonesia disebabkan penyakit tidak menular, yang membutuhkan biaya pengobatan yang sangat besar

yaitu salah satunya penyakit gagal ginjal kronik. Indonesia termasuk negara dengan tingkat penderita gagal ginjal yang cukup tinggi. Peningkatan penderita penyakit ini di Indonesia mencapai angka 20%.¹

Etiologi dan Faktor Risiko

Etiologi penyakit ginjal kronik sangat bervariasi antara satu negara dengan negara lain. Penyebab utama dan insiden penyakit ginjal kronik di Amerika Serikat adalah diabetes mellitus sedangkan Perhimpunan Nefrologi Indonesia (Pernefri) tahun 2000 mencatat penyebab gagal ginjal yang menjalani hemodialisis di Indonesia tertinggi adalah glomerulonefritis. seperti yang telah dijelaskan pada gambar 1.³

Perempuan memiliki resiko terkena penyakit ginjal lebih rendah karena memiliki hormon estrogen lebih banyak dibandingkan dengan laki-laki. Hormon estrogen dapat mempengaruhi kadar kalsium dalam tubuh dengan menghambat pembentukan sitokin tertentu yang dapat menghambat osteoklas sehingga tidak berlebihan dalam menyerap tulang dan kadar kalsium menjadi seimbang. Kalsium memiliki efek protektif dengan mencegah penyerapan oksalat yang dapat membentuk batu ginjal sebagai salah satu penyebab terjadinya gagal ginjal kronik.¹

Patofisiologi

Mekanisme awal terjadinya GJK adalah adanya jejas jaringan. Tahap awal jejas menyebabkan massa ginjal berkurang, sehingga proses adaptasi sel terjadi dalam bentuk hipertrofi dan hiperflasi jaringan yang tersisa. Pada gagal ginjal stadium awal laju filtrasi glomerulus (LFG) masih normal atau meningkat sedikit. Jika tidak diatasi penurunan fungsi nefron akan berlangsung progresif.³

Pengurangan massa ginjal mengakibatkan hipertrofi struktural dan fungsional nefron yang masih tersisa (*surviving nephrons*) sebagai upaya kompensasi, yang diperantarai oleh molekul vasoaktif seperti sitokin dan *growth factors*. Hal ini mengakibatkan terjadinya hiperfiltrasi, yang diikuti oleh peningkatan tekanan kapiler dan aliran darah glomerulus. Proses adaptasi ini 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.³

Adanya peningkatan aktivitas aksis renin-angiotensin-aldosteron intrarenal, ikut memberikan kontribusi terhadap terjadinya hiperfiltrasi, sklerosis dan progresifitas tersebut. Aktivasi jangka panjang aksis renin-angiotensin-aldosteron, sebagian diperantarai oleh *growth factor* seperti *transforming growth factor*. 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 tubulointerstisial.³

Pada stadium paling dini penyakit ginjal kronik, terjadi kehilangan daya cadang ginjal (*renal reserve*), pada keadaan awal LFG masih normal atau malah meningkat. Kemudian secara perlahan tapi pasti akan terjadi penurunan fungsi nefron yang progresif, yang ditandai dengan peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Sampai pada LFG sebesar 60%, pasien masih belum merasakan keluhan (asimptomatik), tapi sudah terjadi peningkatan kadar urea dan kreatinin serum.

Pada LFG sebesar 30%, mulai terjadi keluhan pada pasien seperti, nokturia, badan lemah, mual, nafsu makan kurang dan penurunan berat badan. Sampai pada LFG di bawah 30%, pasien memperlihatkan gejala dan tanda uremia yang nyata seperti, anemia, peningkatan tekanan darah, gangguan metabolisme fosfor dan kalsium, pruritus, mual, muntah dan lain sebagainya. Pasien juga mudah terkena infeksi seperti infeksi saluran kemih infeksi saluran napas, maupun infeksi saluran cerna. Juga akan terjadi gangguan keseimbangan air seperti hipo atau hipervolemia, gangguan keseimbangan elektrolit antara lain natrium dan kalium.

Pada LFG di bawah 15% akan terjadi gejala dan komplikasi yang lebih serius, dan pasien sudah memerlukan terapi pengganti ginjal (*renal replacement therapy*) antara lain dialisis atau transplantasi ginjal. Pada keadaan ini pasien dikatakan sampai pada stadium gagal ginjal.³

Pendekatan Diagnosis

Gambaran Klinis

Gambaran klinis pasien penyakit ginjal kronik meliputi:

- Sesuai dengan penyakit yang mendasari seperti diabetes melitus, infeksi traktus urinarius, batu traktus urinarius, hipertensi, hiperurikemi. Lupus Eritomatosus Sistemik (LES), dan lain sebagainya.
- Sindrom uremia, yang terdiri dari lemah, letargi, anoreksia, mual muntah, nokturia, kelebihan volume cairan (*volume overload*), neuropati perifer, pruritus, uremic frost, perikarditis, kejang-kejang sampai koma.
- Gejala komplikasinya antara lain, hipertensi, anemia, osteodistrofi renal, payah jantung, asidosis metabolik, gangguan keseimbangan elektrolit (sodium, kalium, klorida).³

Gambaran Laboratorik

Gambaran laboratorium penyakit ginjal kronik meliputi:

- Sesuai dengan penyakit yang mendasarinya.
- Kelainan urinalisis meliputi, proteiuria, hematuria, leukosuria, cosf, isostenuria.
- Penurunan fungsi ginjal berupa peningkatan kadar ureum dan kreatinin serum, dan penurunan LFG yang dihitung menggunakan rumus *Kockcroft-Gault*. Kadar kreatinin serum saja tidak bisa dipergunakan untuk memperkirakan fungsi ginjal.
- Kelainan biokimiawi darah meliputi penurunan kadar hemoglobin, peningkatan kadar asam urat, hiper atau hipokalemia, hiponatremia, hiper atau hipokloremia, hiperfosfatemia, hipokalsemia, asidosis metabolik.³

Gambaran Radiologis

Pemeriksaan radiologis penyakit ginjal kronik meliputi:

- Foto polos abdomen, bisa tampak batu radio-opak.
- Pielografi intravena jarang dikerjakan, karena kontras sering tidak bisa melewati filter glomerulus, di samping kekhawatiran terjadinya pengaruh toksik oleh kontras terhadap ginjal yang sudah mengalami kerusakan.
- Pielografi antegrad atau retrograd dilakukan sesuai dengan indikasi.
- Ultrasonografi ginjal bisa memperlihatkan ukuran ginjal yang mengecil, korteks yang



menipis, adanya hidronefrosis atau batu ginjal, kista, massa, kalsifikasi.

- e. Pemeriksaan pemindaian ginjal atau renografi dikerjakan bila ada indikasi.

Biopsi dan Pemeriksaan Histopatologi

Ginjal Biopsi dan pemeriksaan histopatologi ginjal dilakukan pada pasien dengan ukuran ginjal yang masih mendekati normal, dimana diagnosis secara noninvasif tidak bisa ditegakkan. Pemeriksaan histopatologi ini bertujuan untuk mengetahui etiologi, menetapkan terapi, prognosis, dan mengevaluasi hasil terapi yang telah diberikan. Biopsi ginjal di kontra-indikasikan pada keadaan dimana ukuran ginjal yang sudah mengecil (*contracted kidney*), ginjal polikistik, hipertensi yang tidak terkontrol, infeksi perinefrik, gangguan pembekuan darah, gagal napas, dan obesitas.³

Tatalaksana

Penatalaksanaan penyakit ginjal kronik meliputi: terapi spesifik terhadap penyakit dasarnya, pencegahan dan terapi terhadap kondisi komorbid (*comorbid condition*), memperlambat pemburukan (*progression*) fungsi ginjal, pencegahan dan terapi terhadap penyakit kardiovaskular, serta pencegahan dan terapi terhadap komplikasi terapi pengganti ginjal berupa dialisis atau transplantasi ginjal.³

Terapi pengganti ginjal (*Renal Replacement Therapy*) dilakukan pada Penyakit Ginjal Kronik stadium 5, yaitu pada LFG kurang dari 15 ml/mnt. Terapi pengganti tersebut dapat berupa hemodialisis, peritoneal dialisis atau transplantasi ginjal.³

Hemodialisis

National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse, hemodialisis merupakan terapi yang paling sering digunakan pada penderita gagal ginjal kronik. Hemodialisis merupakan suatu proses pembersihan darah menggunakan mesin hemodialisa dan berbagai aksesorisnya dimana terjadi difusi partikel terlarut (salut) dan air secara pasif melalui darah menuju kompartemen cairan dialisis melewati membran semi permeabel dalam dialyzer.¹

Proses hemodialisis yang lama akan menimbulkan stres fisik, pasien akan merasakan kelelahan, sakit kepala, dan keringat dingin akibat

tekanan darah yang turun serta mempengaruhi keadaan psikologis pasien. Pasien akan mengalami gangguan berpikir dan konsentrasi serta gangguan dalam berhubungan sosial. Semua kondisi tersebut menyebabkan penurunan kualitas hidup pasien yang menjalani hemodialisis.¹

Penyakit ginjal kronik dapat menyebabkan gangguan pada organ tubuh. Hal ini terjadi karena toksin yang seharusnya dikeluarkan oleh ginjal tidak dapat dikeluarkan karena keadaan ginjal yang mengalami gangguan. Salah satu penyebab rusaknya ginjal adalah peningkatan kadar ureum dalam tubuh yang dapat merusak semua sel termasuk sel neuron. Salah satu tindakan terapi pengganti ginjal adalah hemodialisis. Terdapat alternatif terapi pengganti ginjal yang lain seperti peritoneal dialisis dan transplantasi ginjal tetapi lebih banyak yang memilih hemodialisis.

Hemodialisis merupakan terapi pengganti ginjal yang dilakukan dengan mengalirkan darah ke dalam tabung ginjal buatan yang bertujuan untuk mengeliminasi sisa-sisa metabolisme protein dan koreksi gangguan keseimbangan elektrolit antara kompartemen dialisis melalui membran semipermeabel. Hemodialisis perlu dilakukan untuk mengganti fungsi ekskresi ginjal sehingga tidak terjadi gejala uremia yang lebih berat.²

Komplikasi

Komplikasi tindakan HD yang cukup sering adalah hipotensi intradialitik/HID (20- 30 %) dan sindrom disequilibrium/SD (5-15 %). HID terjadi karena penurunan volume plasma, kegagalan efek vasokonstriksi dan kelainan kardiovaskular. HID akan menyebabkan penurunan perfusi serebral akibat kehilangan cairan intravaskuler yang cepat dan penurunan tekanan darah. SD dapat terjadi pada awal ataupun saat HD rutin, disebabkan oleh perbedaan tekanan osmotik antara sel otak dan plasma akibat perpindahan ureum dari sel otak yang relatif lebih lama dibandingkan ureum dalam plasma, sehingga akan menyebabkan perpindahan air ke sel otak dan terjadi edema sitotoksik. Kerusakan sel otak yang berulang dapat mengganggu fungsi kognitif.⁴

Gangguan Fungsi Kognitif pada Pasien CKD Definisi

Menurut Kamus Kedokteran Dorland fungsi kognitif adalah proses pekerjaan pikiran yang



bertujuan agar individu bersikap waspada akan objek pikiran atau persepsi. Kognisi juga mengacu pada suatu lingkup fungsi otak tingkat tinggi, termasuk kemampuan belajar, mengingat, mengatur, membuat rencana, memecahkan masalah, fokus, memelihara, mengalihkan perhatian seperlunya, memahami, menggunakan bahasa, akurat dalam memahami lingkungan, dan melakukan perhitungan.⁵

Istilah disfungsi kognitif mengacu pada defisit gabungan dari proses otak yang memengaruhi pembelajaran, memori dan pemrosesan sensorik. Disfungsi kognitif bervariasi dalam tingkat keparahan dari gangguan kognitif ringan hingga demensia berat, yang disebabkan oleh hilangnya kemandirian dalam melakukan aktivitas hidup sehari-hari.⁶

Disfungsi kognitif mungkin dianggap sebagai keadaan prodromal yang mendahului demensia, dengan tingkat perkembangan dari disfungsi kognitif untuk demensia 1,9%. Penurunan kognitif adalah istilah umum yang mencakup semua bentuk demensia (seperti penyakit Alzheimer), delirium atau keadaan bingung, dan perlambatan kognitif ringan. Sebagai catatan, istilah gangguan kognitif dan demensia sering dianggap sinonim.⁶

Epidemiologi

Angka kejadian demensia di dunia yaitu sebanyak 46 juta jiwa, 22 juta diantaranya terdapat di Asia. Angka ini diperkirakan akan meningkat 4 kali pada tahun 2050. Gangguan kognitif dan demensia telah banyak dilaporkan pada berbagai penelitian pada pasien penyakit ginjal kronik.²

Prevalensi gangguan kognitif pada pasien CKD cukup tinggi yaitu sekitar 10% hingga 40%. Prevalensi gangguan kognitif tertinggi didapatkan pada pasien CKD yang membutuhkan dialisis. Dalam salah sebuah studi yang mengevaluasi 374 pasien hemodialisis ditemukan bahwa hanya 13% yang memiliki fungsi kognitif normal, sedangkan 50% termasuk gangguan kognitif ringan sampai sedang dan 37% memiliki gangguan berat.⁷

Faktor Risiko

Faktor-faktor yang dapat berkontribusi terhadap gangguan fungsi kognitif pada pasien penyakit ginjal kronik antara lain tingginya

prevalensi faktor risiko kardiovaskular yang menyebabkan kerusakan subklinis, uremia dan hubungannya dengan kelainan metabolik yang mengikutinya. Faktor lain yang mungkin berperan dalam terjadinya gangguan fungsi kognitif pada CKD adalah anemia, dimana hal ini biasanya terjadi pada CKD stadium lanjut.^{1,8}

Diketahui bahwa lama menderita penyakit ginjal dapat menyebabkan gangguan fungsi kognitif melalui mekanisme *small vessel disease* dan *subcortical white matter lesion*. Semakin lama seseorang menderita penyakit ginjal akan lebih berisiko untuk menderita gangguan fungsi kognitif.⁹

Faktor risiko utama lainnya, yakni lama menjalani HD, durasi HD, dan frekuensi HD dapat berkontribusi terhadap kejadian gangguan fungsi kognitif melalui proses intoksikasi aluminium dari zat pendialisis yang digunakan selama proses HD yang terjadi secara kronik.⁹

Semakin lama menjalani HD, semakin lama durasi HD, dan semakin tinggi frekuensi HD tentu akan meningkatkan paparan terhadap aluminium dari zat pendialisis dan akan semakin memperburuk fungsi kognitif pasien HD. Hal ini terlihat bahwa subyek yang menjalani HD 2 kali dalam seminggu mengalami gangguan fungsi kognitif lebih banyak dibanding yang seminggu sekali.⁹

Faktor risiko lain yang berpengaruh terhadap kejadian gangguan fungsi kognitif pada pasien HD antara lain hipertensi, penyakit jantung, DM, dan dislipidemia, melalui mekanisme neurodegeneratif berupa penurunan aliran darah ke otak yang mengakibatkan terjadinya hipoksia serebral. Jika hipoksia tersebut terjadi pada bagian-bagian yang berperan dalam fungsi kognitif, maka manifestasi yang akan muncul adalah gangguan fungsi kognitif.⁹

Patofisiologi

Perubahan neuropatologis pada otak terjadi saling berkaitan dengan kerusakan pada ginjal sehingga dihubungkan sebagai mekanisme yang menjelaskan hubungan antara CKD dan gangguan fungsi kognitif. Mekanisme defisit kognitif pada penyakit pembuluh darah kecil otak pada pasien penyakit ginjal kronik mungkin melibatkan efek kumulatif dari beberapa faktor risiko vaskular.¹

Seperti pada penurunan fungsi ginjal, peningkatan *asimetris dimetil-Larginine* menekan



sintesis nitrat oksida. Nitrat oksida adalah inhibitor proliferasi sel otot polos pembuluh darah, agregasi platelet dan vasodilator kuat. Disfungsi endotel akibat berkurangnya produksi nitrat oksida dalam pembuluh kecil otak dapat berkontribusi pada perkembangan kerusakan iskemik kronis struktur subkortikal.¹

Pada pasien yang menerima hemodialisis, berulangnya episode hipotensi selama pengobatan dapat menyebabkan kerusakan lebih lanjut ke sirkuit sensitif frontal-subkortikal yang iskemia karena arteriosklerosis pembuluh kecil, kalsifikasi dan kekurangan nitrat oksida yang mungkin cenderung mengganggu mekanisme normal autoregulasi dan aliran darah ke struktur anterior otak.¹

Defisit kognitif yang terkait dengan penyakit serebrovaskular yang dominan mempengaruhi pemrosesan dan fungsi eksekutif, kognitif domain yang mempengaruhi perencanaan dan pelaksanaan tugas, sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa kecepatan pemrosesan dan fungsi eksekutif adalah domain yang paling terpengaruh pada individu dengan CKD. Kerusakan kardiovaskular dan faktor risikonya dikaitkan dengan fungsi eksekutif yang lebih buruk.⁷

Cara Menilai Fungsi Kognitif

Pemeriksaan fungsi kognitif atau neuropsikologi yang lengkap dapat memberikan gambaran gangguan fungsi kognitif yang spesifik. Pemeriksaan ini membutuhkan waktu yang lama dan kondisi pasien yang prima, serta hanya dapat dilakukan di klinik khusus, sedangkan pasien GGT yang menjalani HD rutin memiliki kondisi fisik yang lemah. Diperlukan pemeriksaan fungsi kognitif yang singkat, praktis, dan mudah, namun tetap valid untuk menggambarkan kognitif global dan domain spesifik, serta dapat dikerjakan dalam praktek klinis sehari-hari.⁴

Salah satu cara untuk menilai fungsi kognitif seseorang ialah tes *Mini Mental State Examination* (MMSE) yang diperkenalkan oleh Folstein tahun 1971. MMSE digunakan sebagai alat untuk mendeteksi adanya gangguan kognitif pada seseorang/ individu, mengevaluasi perjalanan suatu penyakit yang berhubungan dengan proses penurunan kognitif, dan memonitor respon terhadap pengobatan.²

MMSE merupakan tes fungsi kognisi yang paling sering digunakan. Skor MMSE dan nilai *cut off* dipengaruhi beberapa faktor seperti tingkat pendidikan, usia dan etnis. Beberapa komponen MMSE dapat lebih diandalkan untuk mengarahkan diagnosis daripada skor total.¹⁰

Nilai *cut off* untuk MMSE harus disesuaikan menurut tingkat pendidikan. Nilai *cut off* 27 memberikan sensitivitas 0.9, spesifitas 0.9, PPV 0.8, NPV 0.9. Nilai *cut off* 28 (sensitivitas 0.78, spesifitas 0.8, PPV 0.6, NPV 0.9) pada subjek dengan tingkat pendidikan lebih tinggi memberikan akurasi diagnostik yang lebih tinggi, baik pada subjek dengan kognisi intak maupun terganggu di etnis Kaukasia yang menggunakan bahasa Inggris.¹⁰

Hasil penilaian fungsi kognitif dari skor MMSE dikategorikan menjadi empat jenis yaitu normal, *mild intellectual impairment*, *moderate cognitive impairment*, dan *severe cognitive impairment*. Pemeriksaan fungsi kognitif dengan Kuisioner MMSE meliputi fungsi orientasi, registrasi, atensi dan kalkulasi, mengingat, dan bahasa.¹

Gangguan memori sering merupakan gejala yang timbul pada demensia dini. Pada tahap awal pasien akan mengalami gangguan memori baru, yakni cepat lupa apa yang baru saja dikerjakan. Namun lambat laun memori lama juga akan terganggu. Lebih dari separuh (50-80%) pasien yang mengalami gangguan kognitif ringan akan menderita demensia dalam waktu 5-7 tahun mendatang. Itulah sebabnya diperlukan deteksi dini untuk mencegah menurunnya fungsi kognitif lebih lanjut.¹

Tes *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) merupakan tes penapisan yang sederhana yang lebih baik dalam mengidentifikasi *Mild Cognitive Impairment* (MCI) dibandingkan dengan MMSE. MoCA juga cukup sensitif untuk mendeteksi MCI pada pasien dengan Penyakit Parkinson. Nilai *cut off* untuk MCI adalah 26/27, pada populasi di negara Barat dengan pendidikan minimal 12 tahun. Angka ini harus divalidasi sesuai latar belakang pendidikan subjek, seperti yang didapatkan di Korea bahwa akurasi yang lebih baik didapatkan pada nilai *cut off* yang lebih rendah 22/23.¹⁰

Pemeriksaan fungsi kognitif lainnya dapat menggunakan *Montreal Cognitive Asscesment versi Indonesia* (MoCA-I_{na}), suatu pemeriksaan fungsi kognitif yang valid dengan sensitifitas yang cukup



tinggi. Fungsi kognitif dinyatakan normal jika nilai MoCA-INA > 26. Pemeriksaan ini cukup mudah, hanya memerlukan waktu 5-10 menit dan dapat dilakukan disaat pasien menjalani HD.⁴

Nilai normal MoCA INA sudah pernah diteliti di Universitas Indonesia, ternyata hasilnya dipengaruhi oleh usia, tingkat pendidikan dan jenis kelamin. Sebaiknya tes ini dipakai pada mereka dengan pendidikan > 6 tahun. Median nilai MoCA INA untuk tingkat pendidikan > 6 tahun berkisar antara 22 – 27. Maka untuk penggunaan praktis sebaiknya dipakai cut off 24. Bila nilai kurang dari 24 dianggap ada gangguan.¹⁰

Tatalaksana

Strategi untuk pasien CKD yang belum membutuhkan dialisis

Untuk pasien dengan CKD ringan sedang, setidaknya ada 2 intervensi spesifik yang dapat mengurangi risiko pengembangan gangguan kognitif atau tingkat kemajuan dari gangguan kognitif. Pertama, pengurangan penargetan albuminuria dengan salah satu enzim pengubah angiotensin (ACE) inhibitor atau *angiotensin receptor blocker* (ARB) mungkin berkaitan dengan penurunan kognitif yang lebih lambat.

Terapi ACE-inhibitor/ARB mungkin berperan dalam membatasi penurunan kognitif baik melalui tekanan darah yang terkontrol, pengurangan albuminuria, atau manfaat lain untuk kesehatan pembuluh darah. Kedua, kontrol tekanan darah intensif baru-baru ini telah dievaluasi dalam SPRINT, yang mencakup hampir 3.000 individu dengan eGFR < 60 mL/menit/1,73. Percobaan termasuk tes neurokognitif dan spesifik untuk mengevaluasi penurunan kognitif. Hasil SPRINT MIND yang baru-baru ini diterbitkan menunjukkan bahwa pengacakan tekanan darah intensif dikaitkan dengan insiden yang lebih rendah dari penyakit gangguan kognitif ringan.⁷

Strategi untuk pasien CKD yang membutuhkan dialisis rutin

Pasien dengan gagal ginjal yang membutuhkan dialisis rutin lebih mungkin untuk memiliki gangguan kognitif yang parah. Setidaknya terdapat 2 intervensi khusus yang telah diuji untuk melindungi atau meningkatkan kesehatan otak. Pertama, dihipotesiskan bahwa pembersihan

yang lebih besar dari racun uremik dapat mengarah pada peningkatan kinerja kognitif. Kedua, tampaknya terdapat adanya peningkatan fungsi kognitif yang konsisten pada pasien setelah menjalani transplantasi ginjal. Didapatkan peningkatan berkelanjutan dalam fungsi kognitif.⁷

Merawat Individu dengan CKD dan gangguan kognitif

Manajemen perawatan harus secara luas berfokus pada pengurangan perkembangan lebih lanjut dari gangguan kognitif dan menerapkan strategi untuk memberikan perawatan yang terbaik kepada individu dengan gangguan kognitif. Strategi umum mencakup pengoptimalan faktor risiko gangguan kardiovaskular, menghindari obat penenang dan polifarmasi, meningkatkan kualitas tidur, mendapatkan dukungan keluarga dan sosial, mengobati depresi dan mendorong stimulasi mental serta berolahraga.⁷

Intervensi yang dirokemendasikan untuk pasien meliputi skrining untuk depresi dan gangguan kognitif. Pasien juga disarankan untuk melakukan pemeriksaan hormon tiroid dan kadar vitamin B12. Selain itu perlu juga mendorong keterlibatan keluarga dalam perawatan serta memberikan instruksi tertulis, dapat juga memepertimbangkan untuk dilakukan CT scan kepala ataupun evaluasi neurologis.⁷

Keterkaitan Gangguan Fungsi Kognitif pada Pasien CKD

Mekanisme patofisiologi yang tepat untuk penurunan fungsi kognitif pada pasien dengan CKD belum ditentukan dengan jelas. Beberapa faktor telah dikaitkan dengan perkembangan gangguan kognitif pada pasien CKD termasuk elemen sitokin, lipid serum dan faktor klinis seperti asteriksis, hipertensi, anemia, mual, dan muntah serta gangguan elektrolit dan asidosis uremik juga dianggap memainkan peran penting. Sebuah korelasi positif juga telah ditetapkan antara gangguan kognitif pada pasien CKD dengan nilai kreatinin serum, urea, asam urat, dan kadar kalsium serum. Tingginya insiden iskemia serebral dalam etiopatogenesis gangguan kognitif pada CKD diperkirakan terjadi karena faktor risiko mikrovaskular bersama antara CKD dan iskemia otak.¹¹



Secara garis besar gangguan fungsi kognitif tersebut disebabkan oleh 4 faktor. Faktor tersebut meliputi 1) sindrom azotemia, 2) Hemodialisis, 3) faktor risiko vaskular 4) komorbid Gagal Ginjal Kronis.⁴

Sindrom Azotemia

Sindrom azotemia yang dulu dikenal dengan istilah uremia, ditandai dengan meningkatnya kadar beberapa zat toksik seperti ureum, kreatinin, *guanidine compound*, *guanidinosuccinic acid* (GSA), polipeptida, dan masih banyak lagi. *Guanidine compound* dan GSA merupakan fraksi terbesar dari kreatinin yang dapat menyebabkan kematian sel neuron dan mengganggu proses neurotransmitter di hipokampus yang sangat berperan untuk proses memori.⁴

Frekuensi gangguan fungsi kognitif pada pasien penyakit ginjal kronik sangat tinggi. Salah satu penyebab yang diduga memperberat gangguan fungsi kognitif tersebut ialah sindrom azotemia yang terjadi karena peningkatan kadar ureum dan kreatinin dalam darah. Terdapat penelitian yang menyatakan bahwa terdapat hubungan bermakna antara fungsi kognitif dan ureum kreatinin.²

Uremic encephalopathy adalah gangguan otak yang disebabkan oleh gagal ginjal kronis. Kelainan ini merupakan proses yang kompleks dan terdapat kaitan dengan toksin yang terjadi pada gagal ginjal. Manifestasinya meliputi gejala ringan seperti menurunnya fungsi kognitif, kelemahan dan kelelahan sampai gejala yang lebih berat seperti koma. Tingkat keparahan *uremic encephalopathy* tergantung dari laju penurunan fungsi ginjal.²

Hemodialisis

Data suatu penelitian menunjukkan 30% pasien dengan penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis tiga kali seminggu menderita gangguan kognitif sedang hingga berat. Hal ini mungkin dipengaruhi oleh sisa bersihan ureum, efek samping frekuensi hemodialisis tiga kali seminggu, atau kondisi lain yang dapat mempengaruhi fungsi kognitif, seperti depresi, penyakit serebrovaskular, atau penggunaan obat tertentu.¹

Pasien penyakit ginjal kronik akan mengalami gangguan fungsi kognitif seiring dengan bertambah parahnya kerusakan ginjal. Banyak pasien hemodialisis mengalami gangguan fungsi

memori, gangguan motorik dan gangguan perhatian. Penurunan fungsi kognitif pun akan terus mengalami peningkatan seiring bertambahnya usia dan dipengaruhi pula oleh faktor resiko penyakit kardiovaskular.¹

The Health, Aging, and Body Composition Study melaporkan bahwa penurunan *Glomerular Filtration Rate* (GFR) dikaitkan dengan penurunan fungsi kognitif, dimana pasien dengan GFR 1 ml/menit/1,73m² lebih rendah dikaitkan dengan penurunan fungsi kognitif 0,0001 unit/tahun dengan pengujian kognitif terstruktur.¹

Hemodialisis juga menyebabkan penurunan perfusi serebral dan penurunan kecepatan aliran darah sehingga terjadi penurunan metabolisme oksigen ke otak, edema serebral, dan penurunan tekanan darah intraserebral yang menyebabkan penurunan fungsi kognitif. Penurunan fungsi kognitif pada pasien hemodialisis terjadi satu tahun lebih cepat dibandingkan dengan populasi umum dengan usia lanjut.¹

Faktor Risiko Kardiovaskular

Penurunan fungsi kognitif pada pasien CKD memiliki keterkaitan erat dengan gangguan sistem kardiovaskular. Sejak tahun 1977 telah dilakukan penelitian pada struktur dan fungsi otak menggunakan Teknik *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) pada pasien dengan CKD, dari hasil pemeriksaan terlihat adanya atrofi serebral secara umum terutama bagian hippocampus, atrofi kortikal, dan lesi menonjol dari lobus frontal.⁵

Lobus frontal yang terletak dibagian depan kepala memiliki fungsi eksekusi atau pengambilan keputusan. Studi MRI terbaru menunjukkan kerusakan struktur fungsional yang lebih spesifik yaitu terdapat pengurangan volume *white matter* secara signifikan, keberadaan bercak putih yang menunjukkan gangguan pembuluh darah kecil, lesi *white matter*, dan gangguan lain pada *white matter*.⁵

Degenarasi dan lesi *white matter* dialami 70% pada pasien dialysis, bahkan sudah berlangsung sejak gagal ginjal awal yang belum membutuhkan dialysis. *White matter* terlibat dalam pembelajaran, pemrosesan informasi, gangguan neurologis dan psikologis. Lesi *white matter* mencerminkan kerusakan vaskular dan area iskemik serebral. Teknik MRI lanjutan termasuk *Difusion Tensor Imaging* (DTI) telah menunjukkan perubahan mikro dalam konektivitas struktural otak dari



white matter melalui rata-rata difusivitas dan anisotropi fraksional.⁵

White matter penting untuk koordinasi interaksi antara berbagai wilayah otak dan sangat penting untuk fungsi normal otak. Gangguan integritas *white matter* tampaknya menjadi kontributor utama penurunan kognitif pada pasien CKD dan sangat dipengaruhi oleh lingkungan pembuluh darah internal.⁵

Faktor lain yang terlibat dalam penyebab penurunan kognitif pada CKD termasuk hyperhomocysteinemia, defisiensi vitamin B12, stres oksidatif, faktor imun-inflamasi, dan disfungsi endotel. Diantara gejala klinis dan tanda-tanda pasien dengan CKD, anemia telah didokumentasikan sebagai faktor risiko penurunan kognitif, penatalaksanaan anemia pada pasien dengan CKD menghasilkan peningkatan fungsi kognitif.¹¹

Komorbid Gangguan Ginjal Kronik

Komorbiditas Gangguan Ginjal Kronik seperti anemia dan malnutrisi berupa hipoalbumin juga sering terjadi. Hemoglobin dan albumin merupakan faktor risiko yang signifikan dalam mempengaruhi penurunan fungsi kognitif. Anemia kronik akan menyebabkan hipoksia kronik pada sel otak, yang akan menyebabkan terganggunya transport oksigen dan nutrisi ke sel otak. Kadar albumin yang rendah akan menyebabkan meningkatnya proses inflamasi dan peningkatan pembentukan β -amiloid dan peptida yang dapat menyebabkan degenerasi sel neuron.⁴

Diagnosis dini dan pengobatan segera untuk memperlambat kemajuan penurunan fungsi kognitif pada pasien dengan CKD sangat penting, karena fungsi kognitif yang buruk telah dikaitkan dengan risiko kematian yang lebih besar pada pasien dialisis, kepatuhan yang buruk terhadap pengobatan dan peningkatan kejadian penyakit serebrovaskular serta rawat inap yang lebih lama.¹¹

Selain menjadi kontributor yang signifikan terhadap kematian, fungsi kognitif adalah penentu utama kualitas hidup karena pengambilan keputusan dan kepatuhan pasien terhadap prinsip-prinsip manajemen farmakologis dan nonfarmakologis bergantung pada keadaan kognitifnya.¹¹

KESIMPULAN

Secara garis besar gangguan fungsi kognitif pada pasien CKD disebabkan oleh 4 faktor, yakni sindrom azotemia, hemodialisis, faktor risiko vaskular dan adanya komorbid. Sindrom azotemia terjadi karena peningkatan kadar ureum dan kreatinin dalam darah yang dapat menyebabkan *Uremic encephalopathy* yang berkaitan dengan menurunnya fungsi kognitif. Pasien yang menjalani hemodialisis lama menyebabkan penurunan perfusi serebral dan penurunan kecepatan aliran darah sehingga terjadi penurunan metabolisme oksigen ke otak yang menyebabkan penurunan fungsi kognitif. Gangguan sistem kardiovaskular pada pasien CKD memperlihatkan adanya atrofi serebral dan lesi pada *white matter* yang mencerminkan kerusakan vaskular dan area iskemik serebral yang menjadi kontributor utama penurunan kognitif serta adanya komorbid seperti rendahnya kadar hemoglobin maupun albumin merupakan faktor risiko yang signifikan dalam mempengaruhi penurunan fungsi kognitif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Herman, Imelda, et al. "Hubungan Lama Hemodialisis dengan Fungsi Kognitif Pasien Penyakit Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis di RSUD Abdul Moeloek Bandar Lampung." *Jurnal Medula* 7.5. 2018 : 47-53
2. Manus, Siska A., Emma Sy Moeis, and Veny Masang. "Perbandingan fungsi kognitif sebelum dan sesudah dialisis pada subjek penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis." *Jurnal e-CliniC* 3.3. 2015
3. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam* Jilid II edisi VI. Jakarta: Interna Publishing; 2014. h 2159-2161
4. Melati, Sritin, et al. "Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Fungsi Kognitif pada Pasien Gagal Ginjal Terminal yang Menjalani Hemodialisis." *Neurona* 35 2014 : 1-7.
5. Dorland, W A N. *Kamus Saku Kedokteran Dorland Edisi 28*. Jakarta: EGC; 2008. h. 242. 35.
6. Viggiano, D., Wagner, C. A., Martino, G., Nedergaard, M., Zoccali, C., Unwin, R., & Capasso, G. (2020). Mechanisms of cognitive dysfunction in CKD. *Nature Reviews Nephrology*, 16(8), 452-469.
7. Drew DA, Weiner DE, Sarnak MJ. Cognitive impairment in CKD: pathophysiology, management, and prevention. *American Journal of Kidney Diseases*. 2019 Dec 1;74(6):782-90.
8. Lestari, Widia, Rahma Annisa, and Erni Buston. "Faktor yang berhubungan dengan fungsi kognitif pasien gagal ginjal kronis di ruangan hemodialisa". *MNJ Journal* 2.9 2021: 386-396.
9. Asmedi, Ahmad, Abdul Gofir, and Bambang Djarwoto. "Profil fungsi kognitif pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis" *Neurona (Majalah Kedokteran Neuro Sains Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf*



Indonesia) 2015. 32.4

10. Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI). Panduan Praktek Klinik. Diagnosis dan Tatalaksana Demensia. Kolegium Neurologi Indonesia; 2015
11. Williams, Uduak E. "Predictors of cognitive dysfunction among patients with moderate to severe chronic kidney disease." *Recent Adv Biol Med* 3.2017 (2017): 1626.