

Komplikasi Neurologi Penyakit Ginjal Kronik pada Anak

Sudung O. Pardede,^{1*} Annisa R. Yulman,¹ Jumaini Andriana²

¹Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM, Jakarta

²Departemen Anatomi Histologi Fakultas Kedokteran UKI, Jakarta

Abstrak

Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan kelainan struktur atau fungsi ginjal yang terjadi lebih dari 3 bulan. Penyakit ginjal kronik dapat menyebabkan berbagai komplikasi yang meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Komplikasi tersebut dapat sebagai akibat langsung penyakit ginjal maupun komplikasi terapi yang diberikan. Komplikasi neurologi merupakan salah satu komplikasi penting yang memengaruhi morbiditas dan mortalitas dan dapat mencapai 32% kejadian pasien PGK. Komplikasi neurologi yang dapat ditemukan antara lain: ensefalopati uremik, neuropati perifer, neuropati autonom, neuropati kranial, *restless leg syndrome*, *posterior reversible encephalopathy syndrome*, gangguan tidur dan sindrom neurologik akibat terapi dialisis. Masing-masing komplikasi memiliki patofisiologi dan penanganan yang berbeda-beda. Deteksi dini dan tata laksana yang tepat terhadap berbagai masalah neurologi tersebut akan meningkatkan kualitas hidup pasien PGK.

Kata kunci: anak, komplikasi neurologi, penyakit ginjal kronik

Neurological Complication of Chronic Kidney Disease in Children

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is defined as abnormality of kidney structure and function for more than 3 months. These chronic kidney diseases have several complications that will increase morbidity and mortality. The complications can be directly caused by the kidney disease itself or secondary to the effect of treatment. Neurologic complication is one of the important complications that influence morbidity and mortality with the incidence was 32%. These neurologic complications are uremic encephalopathy, peripheral neuropathy, autonomic neuropathy, cranial neuropathy, restless leg syndrome, posterior reversible encephalopathy syndrome, sleep disorder and neurologic syndrome caused by dialysis. Each of these complications has different pathophysiology and treatment. Early detection and right treatment for these complications can increase the quality of life of CKD patients.

Keywords : children, neurologic complication, chronic kidney diseases

*SOP: Penulis Koresponden; E-mail: suopard@yahoo.com

Pendahuluan

Penyakit ginjal kronik (PGK) didefinisikan sebagai abnormalitas struktur dan atau fungsi ginjal yang terjadi lebih dari tiga bulan dengan berbagai implikasi pada kesehatan.¹ Berbagai kriteria digunakan dalam memprediksi prognosis PGK yaitu; penyebab PGK, laju filtrasi glomerulus (LFG), albuminuria, risiko dan komorbid lain.^{1,2} Penyakit ginjal kronik dibagi menjadi lima stadium berdasarkan NKF-KDOQI yaitu^{1,2} Stadium 1 (LFG >90 mL/menit/1.73 m²): kerusakan ginjal dengan LFG normal/meningkat, stadium 2 (LFG 60-89 mL/menit/1.73 m²): kerusakan ginjal dengan penurunan LFG ringan, stadium 3 (LFG 30-59 mL/menit/1.73 m²): kerusakan ginjal dengan penurunan LFG sedang, stadium 4 (LFG 15-29 mL/menit/1.73 m²): gagal ginjal, dan stadium 5 (LFG <15 mL/menit/1.73 m²) (atau dialisis).¹

Manifestasi klinis jarang terjadi pada stadium 1 dan 2. Komplikasi sering terjadi pada saat LFG < 60 mL/menit/1,73m². Berbagai komplikasi dapat terjadi pada PGK, antara lain hipertensi, anemia, gangguan metabolisme tulang dan mineral, asidosis metabolik, penyakit kardiovaskular, penyakit infeksi, gangguan neurologi dan penyakit kulit.² Pada suatu studi kohort selama 20 tahun di Belanda, komplikasi tersering PGK adalah gangguan kardiovaskuler dan infeksi, kemudian komplikasi terapi dialisis.³ Satu studi longitudinal yang diikuti selama lebih dari 30 tahun memperlihatkan mortalitas pasien dengan PGK mencapai 30 kali lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa PGK. Faktor risiko kematian adalah usia muda saat terapi pengganti ginjal dimulai namun saat ini terjadi peningkatan angka harapan hidup pada 4 dekade terakhir.⁴

Berbagai komplikasi dapat timbul pada PGK yang melibatkan berbagai organ seperti jantung, paru, saluran cerna, darah, mata, susunan saraf, maupun organ

lainnya. Salah satu komplikasi penting adalah komplikasi neurologi, karena angka kematian yang diakibatkannya cukup tinggi (45%). Makalah ini membahas komplikasi neurologi pada anak yang mengalami PGK.

Komplikasi neurologi PGK

Komplikasi neurologi sering terjadi pada pasien PGK dan merupakan penyebab penting morbiditas dan mortalitas.^{5,6} Hubungan antara PGK dan disfungsi neurologi kognitif sudah banyak dilaporkan dan dipublikasikan dalam 30 tahun terakhir.^{7,8} Penelitian memperlihatkan bahwa pada anak yang mengalami gangguan ginjal sejak bayi, sebanyak 65% mengalami perkembangan terlambat dan 49% mengalami ensefalopati.⁶

Komplikasi neurologi berhubungan dengan penyebab PGK atau merupakan akibat dialisis. Kelainan neurologi pada PGK terjadi karena gangguan sistemik seperti ensefalopati hipertensi, mikroangiopati trombotik, ateroembolik dan penyakit aterosklerotik serta abnormalitas cairan dan elektrolit.⁹ Komplikasi neurologi dapat mengenai sistem saraf pusat maupun perifer antara lain ensefalopati uremik, perdarahan intrakranial, infark serebral, *white matter disease*, *posterior reversible encephalopathy syndrome* (PRES), neuropati perifer, atrofi serebral, *restless leg syndrome* dan disequilibrium dialisis. Masalah neurologi lain yang dialami pasien PGK adalah disfungsi neurokognitif dengan penurunan area pemusatan perhatian, bahasa, dan memori.^{5,6} Penelitian menunjukkan komplikasi neurologi pada pasien PGK dapat mencapai 32% dengan manifestasi klinis tersering berupa kejang (59%) dan penurunan kesadaran (26%). Gangguan neurologi dapat terjadi pada pasien dengan berbagai waktu lama terapi, namun pasien dengan lama terapi dialisis < 1 tahun memiliki angka kejadian tertinggi hingga 53%. Gangguan neurologi dapat

mengakibatkan kematian pada 45% kasus. Hipertensi merupakan penyebab komplikasi neurologi tersering yang mencapai 77% kejadian, diikuti hipokalsemia (20%) dan beberapa penyebab lain.⁶

Pemberian terapi yang tepat dapat menurunkan risiko morbiditas dan mortalitas. Pada pasien dengan komplikasi PGK dibutuhkan tata laksana optimal yang melibatkan berbagai divisi multidisiplin.² Identifikasi dan eliminasi neurotoksisitas aluminium dapat menyingkirkan kemungkinan intoksikasi aluminium sebagai penyebab signifikan disfungsi sistem saraf pada pasien PGK.⁶

Ensefalopati uremik

Sindrom ensefalopati uremik merupakan abnormalitas otak dan secara klinis bervariasi mulai dari tanpa gejala hingga koma. Otak pasien PGK mengalami penurunan aktivitas metabolik dan konsumsi oksigen. Bila manifestasi penyakit ginjal tidak mengganggu hemodinamik serebral dan respon terhadap karbondioksida baik, maka fungsi serebral masih intak atau normal.^{7,8,9}

Beberapa teori menjelaskan peran toksik ureum yang terakumulasi pada PGK. Keseimbangan antara neurotransmitter yang merangsang dan yang menghambat dapat diganggu oleh substansi organik yaitu komponen guanidin. Komponen tersebut merupakan antagonis reseptor *gamma-aminobutyric acid* (GABA) dan secara bersamaan juga mempunyai efek agonis terhadap reseptor *N-methyl-D-aspartate glutamate* yang dapat merangsang korteks serebri. *Asymetric dimethylarginine* yang meningkat pada PGK menghambat *nitric oxide synthase* dan berkorelasi dengan komplikasi kardiovaskular pada uremia. Hipoparatiroid sekunder juga berperan pada ensefalopati uremik karena kalsium di otak meningkat dan terdapat transporter kalsium antar neuron sensitif terhadap

paratiroid. Peningkatan kalsium seluler dapat menyebabkan neurotoksin. Pasien dengan uremia mengalami gangguan nafsu makan karena peningkatan kadar triptofan yang melewati sawar darah otak dan sehingga meningkatkan sintesis serotonin.^{7,8,9}

Manifestasi klinis PKG dapat terbagi menjadi gejala awal ensefalopati dan gejala lanjutan. Gejala awal dapat terlihat sebagai gangguan *mood*, gangguan konsentrasi, lupa ingatan jangka pendek, insomnia, kelelahan dan apatis. Perubahan motorik dapat ditemukan sebagai hiperefleksia, tremor, asterikis, disartria, serta gangguan postur dan cara berjalan. Pada fase lanjutan dapat ditemukan perubahan status mental berupa gangguan kognisi dan persepsi ilusi, halusiasi visual, agitasi, delirium hingga stupor atau koma. Pada gangguan motorik dapat ditemukan mioklonus, tetani, hemiparesis dan kejang.^{8,9}

Diagnosis dapat ditegakkan secara klinis dan perubahan klinis pasca terapi yang mengalami perbaikan. Pemeriksaan sistem saraf pusat seperti *neuroimaging*, pungsi lumbal dan elektroensefalografi (EEG) jarang dipergunakan. Terapi inisial dapat dilakukan dengan terapi pengganti ginjal dengan dialisis. Koreksi anemia dengan eritropoietin (EPO) dapat memperbaiki ensefalopati, namun bila terlalu agresif dapat menyebabkan kejang. Supresi hormon paratiroid dapat dilakukan dengan pemberian analog vitamin D dan *calcimimetic*. Jika diperlukan dapat diberikan obat psikiatri dengan penyesuaian dosis dan waktu pemberian.^{7,8}

Neuropati perifer

Pasien PGK dapat mengalami polineuropati atau mononeuropati. Patofisiologi berkembangnya polineuropati melibatkan degenerasi aksonal pada *length-dependent fashion*. Demielinisasi primer jarang pada PGK kecuali penyakit ginjal yang mendasari PGK juga bermanifestasi demielinisasi

seperti multipel mieloma. Mononeuropati pada PGK dapat disebabkan oleh *nerve entrapment* dengan kompresi saraf yang lemah secara metabolik terutama pada pasien yang hanya beraktivitas di kursi roda maupun tempat tidur. Mononeuritis multiplex dapat berkembang pada neuropati vaskulitis terutama penyakit vaskulitis sistemik yang menyebabkan PGK. Penurunan kecepatan hantaran saraf pada polineuropati uremik berhubungan dengan inhibisi reversibel Na-K-ATPase oleh toksin ureum. Pada pasien uremik, akson motorik ekstremitas bawah terdepolarisasi sebelum dialisis dan sejalan dengan peran hiperkalemia pada perkembangan perubahan rangsang saraf. Peningkatan kadar magnesium juga menurunkan kecepatan hantar saraf.^{5,7,8}

Polineuropati dapat terjadi pada 2/3 pasien PGK, yang ditandai oleh hilangnya sensorik parestesia dan insensitivitas terhadap suhu. Neuropati frenikus dapat menyebabkan sesak napas karena gerakan diafragma melemah. Polineuropati uremik dapat diperberat dengan malnutrisi, hipertensi tidak terkontrol dan komorbid lain seperti diabetes.

Diagnosis ditegakkan secara klinis dan kadang-kadang membutuhkan pemeriksaan penunjang seperti elektromiografi (EMG). Polineuropati progresif dapat menjadi salah satu indikasi tindakan dialisis atau transplantasi ginjal. Dalam hal tata laksana, terapi fisik berperan penting selain terapi lain seperti medikasi dengan antidepresan trisiklik atau antiepileptik. Pruritus pada pasien uremik dapat menjadi berat dan merupakan neuropati sensorik yang dialami pasien PGK.^{7,9}

Neuropati autonom

Neuropati autonom sering dialami pasien PGK terutama pada PGK yang disebabkan oleh diabetes. Hiperglikemia lebih sulit dikendalikan pada pasien PGK

karena penurunan filtrasi glukosa di ginjal. Neuropati autonom pada PGK dapat juga disebabkan amiloidosis. Manifestasi klinis dapat berupa hiperaktivitas simpatetik yang mengakibatkan hipertensi, perkembangan cepat ke arah gagal ginjal pada pasien predialisis dan risiko kardiovaskular yang besar. Neuropati autonom bersifat aksonal sehingga tergantung pada panjang saraf. Semakin panjang saraf autonom yang terlibat semakin berat manifestasi klinisnya. Nervus vagus, sering menjadi nervus yang pertama terkena dengan manifestasi klinis sinus aritmia, variasi tekanan darah siang-malam yang berkurang, serta penurunan keseimbangan simpatis dan parasimpatis. Gastroparesis juga dapat terjadi terutama pada pasien predialisis dengan keluhan mual dan begah. Pasien dengan gastroparesis biasanya diterapi dengan pemberian eritromisin untuk mengaktifasi reseptor motilin gaster. Selain itu dapat diberikan agonis dopamin sebelum tidur untuk mengurangi gejala tersebut. Diare nokturnal, disfungsi ereksi dan inkontinensia terutama urin berhubungan dengan neuropati perifer.^{5,7,9}

Gangguan tidur

Gangguan tidur sering ditemukan pada pasien PGK yang menjalani dialisis dengan angka kejadian hingga 80% yang mungkin timbul sebagai akibat neuropati perifer, nyeri, dan gatal. Pasien PGK yang menjalani hemodialisis dan dialisis peritoneal sering mengalami kesulitan tidur atau *obstructive sleep apneu* (OSA). Kesulitan tidur tersebut mengakibatkan kelelahan dan gangguan kognitif serta meningkatkan risiko komplikasi kardiovaskular. Selain OSA, *central sleep apneu* (CSA) juga sering dialami pasien PGK dengan gagal jantung yang dapat memperlama episode apnu. Apnu memberikan respons yang baik terhadap pemberian oksigen dan hemodialisis

nokturnal, serta mengurangi angka kejadian gangguan tidur secara signifikan. Mengantuk pada siang hari sering terdapat pada pasien PGK, namun jarang disadari. Keadaan ini memperberat hipertensi dan mengurangi fungsi sosial pasien.^{5,9}

Neuropati cranial

Nervus kranial yang paling sering terlibat pada PGK adalah nervus vestibulokoklear (nervus VIII). Kegagalan vestibular bilateral mengakibatkan ketidakmampuan untuk berdiri atau berjalan secara normal tanpa vertigo dan nistagmus. Hal ini sering terjadi pada pasien PGK yang mendapat terapi aminoglikosida. Penurunan fungsi olfaktorius, terutama saat mengidentifikasi bau dan disgeusia juga sering terjadi pada pasien PGK. Berkurang atau kehilangan pendengaran dapat terjadi pada pasien PGK, namun perlu dibedakan dengan ototoksitas yang diinduksi obat atau tuli neurosensorial dan nefropati herediter.^{5,9}

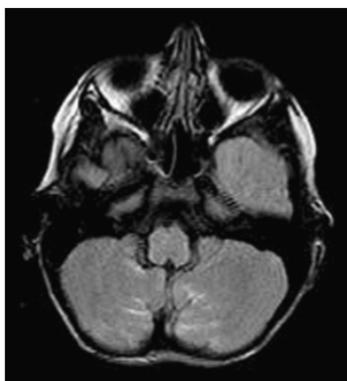
Posterior reversible encephalopathy syndrome

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) merupakan sindrom klinis-radiologis yang ditandai oleh nyeri kepala, penurunan kesadaran, gangguan

penglihatan, dan kejang. Secara radiologis terdapat iskemia pada bagian *white matter* parieto-okspital di area sub-kortikal seperti pada Gambar 1. Keluhan dan gambaran radiologis ini bersifat reversibel. Hipertensi diyakini sebagai penyebab karena keluhan akan hilang setelah hipertensi diatasi.¹⁰

Restless legs syndrome

Restless legs syndrome (RLS, Ekbom syndrome) sering terjadi pada pasien PGK terutama pasien perempuan. Hal itu terjadi akibat penurunan modulasi dopinergik pada rangsangan intrakortikal yang mengurangi inhibisi supraspinal dan peningkatan rangsangan medula spinalis. *Restless legs syndrome* ditandai dengan sensasi tidak menyenangkan (“*creeping sensation*”) yang menjalar pada ekstremitas bawah dan rasa berat saat mendorong atau menggerakkan kaki. Pergerakan ini semakin nyata pada periode istirahat atau tidak beraktivitas dan membaik dengan berjalan atau *stretching* (peregangan). Gejala semakin berat pada malam hari. Sindrom ini juga disertai gejala seperti pika, pagofagia, geofagia, dan amilofagia. Kekurangan zat besi atau hantaran zat besi pada sistem saraf pusat berperan penting pada RLS. Zat besi merupakan kofaktor enzim tirosin hidroksilase, yang berperan



Gambar 1. *Magnetic resonance imaging* (MRI) pasien dengan PRES.¹⁰

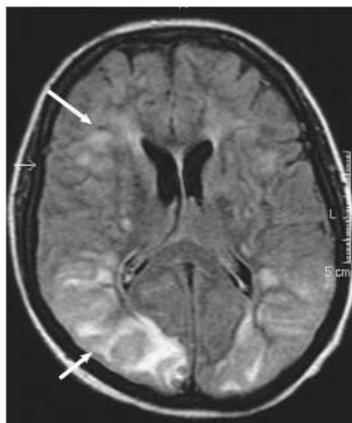
pada biosintesis dopamin yang menurun pada RLS. Rendahnya zat besi pada PGK dapat dideteksi dan ditata laksana dengan pemberian suplemen besi sehingga gejala berkurang. Penggantian zat besi secara oral lebih aman namun pada keadaan tertentu diperlukan penggantian secara intravena. Agonis dopaminergik dapat diberikan untuk mengurangi gejala walaupun jarang.^{7,8,9}

Sindrom neurologik yang berhubungan dengan terapi pengganti ginjal

Terapi pengganti ginjal berhubungan dengan peningkatan kejadian hematoma subdural dan perdarahan intrakranial yang berhubungan dengan hipertensi dan penggunaan antikoagulasi. Sindrom disequilibrium dialisis merupakan komplikasi yang terjadi akibat perubahan metabolik pasca dialisis, yang ditandai dengan nyeri kepala, mual, muntah, disorientasi, kebingungan, dan kejang. Hal itu timbul akibat penurunan ureum darah yang cepat dan mengakibatkan peningkatan pergerakan cairan pada sel otak yang menimbulkan edema serebri. Gejala tersebut akan membaik secara spontan setelah beberapa kali menjalani dialisis reguler.⁹

Gambaran radiologis pada komplikasi neurologi PGK

Kelainan gambaran radiologis dapat ditemukan pada pasien PGK yang mengalami komplikasi neurologis dan terjadi pada 27% kasus. Perdarahan intraserebral didapati pada 13% kasus dan terlokalisasi pada area lobus temporal, parietal, oksipital dan lobus frontalis. Selain itu dapat ditemukan perdarahan basal ganglia, namun jarang. Komplikasi perdarahan dapat ditemukan sebagai gambaran hidrosefalus pada pemeriksaan radiologis CT scan atau *magnetic resonance imaging* (MRI). Selain perdarahan juga dapat ditemukan gambaran iskemi atau infark namun angka kejadiannya lebih kecil dibandingkan perdarahan.⁵ Pada pemeriksaan MRI pasien ensefalopati uremik ditemukan gambaran lesi hiperintens yang melibatkan area kortikal dan subkortikal. Lesi ini dapat mengenai lobus oksipital, frontal dan daerah basal ganglia seperti yang terlihat pada Gambar 2. Lesi ini bersifat reversibel dan akan menghilang lebih kurang 2 minggu pasca-dialisis.⁹



Gambar 2. *Magnetic resonance imaging* (MRI) pasien dengan ensefalopati uremik.⁹

Kesimpulan

Komplikasi neurologis pada pasien PGK merupakan faktor penting morbiditas dan mortalitas. Komplikasi neurologis dapat merupakan akibat langsung penyakit ginjal terhadap sistem saraf, ataupun sekunder akibat komplikasi lain seperti hipertensi dan akibat terapi dialisis. Identifikasi dini komplikasi dan tata laksana yang tepat dan optimal dapat menurunkan atau mencegah komplikasi neurologis tersebut, yang dapat memperbaiki kualitas hidup pasien PGK.

Daftar pustaka

1. 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.* 2013; 3: 1-150.
2. Tomlinson LA, Wheeler DC. Clinical evaluation and management of chronic kidney disease. Dalam Johnson RJ, Feehally J, Floege J, penyunting. *Comprehensive Clinical Nephrology*, Edisi ke-5. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. h. 942-8. :Groothoff JW, Marike PG, Offringa M, Hutten J, Lilien MR, Van de Kar NJ, dkk. Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: A Dutch cohort study. *Kidney Int.* 2002; 61: 621-9.
3. McDonald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med.* 2004; 3: 2654-62.
4. 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.
5. Albaramki JH, Al-Ammouri IA, Akl KF. Neurological and cardiac complications in a cohort of children with end-stage renal disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016; 27: 507-11.
6. Gipson DS, Wetherrington CE, Duquette PJ, Hooper SR. The nervous system and chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19: 832-9.
7. Gipson DS, Duquette PJ, Icard PF. The central nervous system in childhood chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22: 1703-10
8. Seifter JI, Samuels MA. Neurologic complications of chronic kidney disease. Dalam Johnson RJ, Feehally J, Floege J, penyunting. *Comprehensive Clinical Nephrology*, edisi ke-5. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. h. 1000-4
9. Gill D, Twomey E. Childhood posterior reversible encephalopathy syndrome. *Eur J Pediatr Neurol.* 2011; 15: 91-4.