



## Ensefalopati Uremikum pada Gagal Ginjal Kronis

**Felicia Rosari Hasianna Sirait<sup>1</sup>, Merry Indah Sari<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Pendidikan Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Ensefalopati uremikum adalah kelainan otak organik yang terjadi pada pasien dengan gagal ginjal akut maupun kronik. Di Indonesia jumlah pasien gagal ginjal kronik diperkirakan sekitar 50 orang per satu juta penduduk. Pasien wanita 51 tahun datang dengan penurunan kesadaran sejak 5 hari sebelum masuk rumah sakit (SMRS). Pasien diobservasi di unit gawat darurat (UGD) selama 2 hari. Pasien tidak sadar dan demam sepanjang hari disertai keringat di malam hari. Pasien tidak buang air besar dan buang air kecil mengompol. Pasien dipasang kateter namun jumlah urin hanya sedikit. Pasien dianjurkan menjalani cuci darah segera selama 2 jam atas indikasi keadaan klinis yang buruk dan uremia. Pasien telah menjalani cuci darah selama 1 jam dan kondisi pasien menurun. Pada pemeriksaan fisik didapatkan kesadaran koma, tekanan darah 80/60 mmHg, nadi: 112 x/menit, pernafasan: 36x/menit, suhu: 38,7 °C, pemeriksaan laboratorium dengan hasil Hb: 11,9 gr%, LED: 10 mm/jam, Leukosit: 15.050/uL, ureum: 289, kreatinin: 5,3, LFG: 7,95. Pasien didiagnosa dengan penurunan kesadaran et causa (ec) ensefalopati uremikum + Gagal Ginjal Kronis (GGK) + Syok sepsis. Pada pasien diberikan tatalaksana suportif dan medikamentosa.

**Kata kunci:** ensefalopati uremikum, GGK, kreatinin

## Uremic Encephalopathy in Chronic Kidney Disease

### Abstract

Uremic encephalopathy (UE) is an organic brain disorder that occurs in patients with acute or chronic renal failure. In Indonesia, the number of patients with chronic renal failure is estimated 50 people per million population. A 51 years old woman came with loss of consciousness since five days before hospitalized. Patients were observed in the Emergency Room for 2 days. Patient is unconscious and got fever throughout the day accompanied by night sweats. Patients do not defecate and do urinate by bedwetting and just a little amount of urine through out the catheter. Patients are encouraged to undergo dialysis immediately for 2 hours over indication of bad clinical and uremic. Patient had been on dialysis for an hour and patient's condition worsen. Physical examination found level of consciousness is comatose, blood pressure 80/60 mmHg, pulse: 112 x/min, breathing: 36 breaths/min, temperature: 38.7 °C. Laboratory examination Hb: 11.9 gr%, LED: 10 mm/hour, Leukocyte: 15.050/uL, urea: 289, creatinine: 5.3, GFR: 7.95. Patients diagnosed with decrease of consciousness stage because of encephalopathy uremic + Chronic Kidney Disease (CKD) + septic shock. Patients had been given of supportive treatment and medical treatment.

**Keywords:** CKD, creatinine, uremic encephalopathy

Korespondensi: Felicia Rosari Hasianna Sirait, S.Ked., alamat Perum Griya Madu Permata Blok Emerald No. 12, HP 082282739450, e-mail [felicia\\_sirait@yahoo.co.id](mailto:felicia_sirait@yahoo.co.id)

### Pendahuluan

Ginjal adalah salah satu organ utama sistem kemih atau traktus urinarius yang akan menghasilkan urin, menghemat bahan-bahan yang akan dipertahankan di dalam tubuh dan mengeluarkan bahan yang tidak diinginkan melalui urin.<sup>1</sup> Fungsi ginjal adalah membantu mempertahankan stabilitas lingkungan cairan internal dengan cara mempertahankan keseimbangan air di tubuh, mempertahankan osmolaritas, pemeliharaan keseimbangan asam basa, eritropoiesis atau fungsi ginjal dalam produksi eritrosit, regulasi kalsium dan fosfor,

regulasi tekanan darah, ekresi sisa metabolismik, dan toksin.<sup>1-2</sup>

Pasien dengan gagal ginjal sering mengalami gejala klinis yang berkaitan dengan ketidakseimbangan cairan dan elektrolit, anemia, malnutrisi, dan gangguan gastrointestinal.<sup>3</sup> Salah satu dari komplikasi gagal ginjal tersebut adalah *Uremic Encephalopathy* (UE). *Uremic encephalopathy* adalah kelainan otak organik yang terjadi pada pasien dengan gagal ginjal akut maupun kronik. Biasanya dengan nilai kadar *creatinine clearance* menurun dan tetap di bawah 15 mL/mnt.<sup>4-5</sup>



Uremia adalah suatu sindrom klinis dan laboratorik yang terjadi pada semua organ akibat penurunan fungsi ginjal, dimana terjadi retensi sisa pembuangan metabolisme protein, yang ditandai dengan peningkatan kadar ureum diatas 50 mg/dl.<sup>1-2</sup> Uremia lebih sering terjadi pada Gagal Ginjal Kronis (GGK), tetapi dapat juga terjadi pada Gagal Ginjal Akut (GGA) jika penurunan fungsi ginjal terjadi secara cepat. Hingga sekarang belum ditemukan satu toksin uremik yang ditetapkan sebagai penyebab segala manifestasi klinik pada uremia.<sup>6-8</sup>

Angka kejadian UE di dunia tidak diketahui. UE dapat terjadi pada pasien manapun dengan *End-Stage Renal Disease* (ESRD), dan angka kejadian UE secara langsung tergantung pada jumlah pasien tersebut. Peningkatan kasus ESRD seiring dengan peningkatan kasus UE.<sup>5</sup> Berdasarkan *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), pada tahun 2013 jumlah pasien ESRD yang dirawat di Amerika Serikat sebesar 1973,20 per 1 juta jumlah penduduk sedangkan di Asia sebesar 2990 per 1 juta penduduk.<sup>9-10</sup> Di Indonesia, berdasarkan Pusat Data dan Informasi Perhimpunan Rumah Sakit Seluruh Indonesia, jumlah pasien GGK diperkirakan sekitar 50 orang per satu juta penduduk, 60% nya adalah laki-laki, usia dewasa dan usia lanjut.<sup>11</sup>

## Kasus

Pasien wanita 51 tahun datang dengan penurunan kesadaran sejak 5 hari SMRS. Pasien tidak bangun ketika di panggil namun pasien masih dapat membuka mata apabila pundak pasien ditepuk kencang. Pasien telah diobservasi di UGD selama 2 hari. Pasien mengalami demam tinggi yang dirasakan terus menerus sepanjang hari sejak 5 hari yang lalu disertai keringat dingin pada malam hari. Keluarga menyangkal adanya menggigil dan kejang. Pasien sulit buang air besar (BAB) dan buang air kecil (BAK).

Awalnya kurang lebih 6 bulan SMRS, pasien mengeluhkan nyeri di tungkai kanan apabila digerakkan. Menurut keluarga, pasien mengatakan nyeri tersebut berupa rasa sakit yang menjalar sepanjang tungkai kanan dari paha hingga ke ujung kaki. Hal ini menyebabkan pasien memilih untuk tetap di tempat tidur. Pasien kemudian dibawa berobat ke dokter terdekat oleh keluarga, dikatakan mengalami gangguan pada saraf dan otot. Pasien diperbolehkan pulang dan dibekali obat-obatan. Keluarga tidak mengetahui jenis obat yang diberikan pada pasien.

Kurang lebih 1 bulan SMRS, nyeri pada tungkai kanan dirasakan semakin memberat. Pasien tidak dapat bergerak dari tempat tidur. Selain itu pasien juga mengeluh nyeri di ulu hati disertai muntah. Keluarga tidak mengingat frekuensi dan bentuk muntahan pasien. Pasien makan 3 kali sehari, namun tidak teratur. Pasien dibawa berobat oleh keluarga ke RS Kalianda dan dikatakan bahwa pasien mengalami sakit arthritis, magh, dan anemia. Pasien mendapatkan tambahan darah merah 1 kantong. Pasien kemudian pulang dengan keadaan tubuh segar namun nyeri di tungkai masih dirasakan.

Satu minggu SMRS, pasien kembali mengeluh nyeri perut, keluarga mengatakan pasien tidak dapat BAB dan BAK mengompol. Nafsu makan pasien baik. Pasien kemudian dibawa ke RS Kalianda dan dirawat selama 5 hari. Dalam masa perawatan, pasien mengalami penurunan kesadaran. Pasien meracau apabila berbicara dan tampak gelisah. Pasien kemudian dirujuk ke RS. Dr. H. Abdul Moeloek untuk mendapatkan penanganan lebih lanjut.

Di UGD, pasien dilakukan penanganan kegawatdaruratan berupa penanganan *airway*, *breathing*, dan *circulation*. Pada pasien dilakukan pemeriksaan laboratorium dengan hasil darah lengkap Hb: 11,9 gr%, LED: 10 mm/jam, Leukosit: 15.050/uL, Diff count: 0/1/1/90/6/2, trombosit: 278.000. Pemeriksaan kimia darah didapatkan hasil GDS: 230 mg%, ureum: 289 mg/dl, kreatinin: 5,3mg/dl, dan elektrolit dalam batas normal.



Pasien menjalani tindakan cuci darah di ruang hemodialisa Rumah Sakit Abdoel Moeloek (RSAM) atas indikasi klinis yang buruk dan ureum >200 mg. Pasien dalam keadaan tidak sadar saat menjalani tindakan cuci darah. Pasien disarankan menjalani cuci darah selama 2 jam oleh dokter UGD, namun kondisi pasien memburuk dalam 1 jam pertama sehingga cuci darah harus dihentikan. Kondisi pasien telah distabilkan di ruang hemodialisa. Pasien tetap tidak sadar.

Menurut keluarga pasien memiliki riwayat penyakit ginjal sejak 1 tahun yang lalu, sempat disarankan oleh dokter spesialis untuk melakukan cuci darah namun pasien menolak. Riwayat kencing manis disangkal. Riwayat tekanan darah tinggi disangkal. Riwayat penyakit jantung disangkal.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan kesadaran koma (E1M1V3), tinggi badan 150 cm, berat badan 40 kg, tekanan darah 80/60 mmHg, nadi: 112x/menit, pernafasan: 36x/menit, suhu: 38,7 °C.

Pasien ini didiagnosis Penurunan kesadaran e.c. ensefalopati uremikum + GGK + syok sepsis. Pada pasien diberikan tatalaksana suportif berupa tirah baring, perubahan posisi berkala, dan diet cair 1500 kalori, dan tatalaksana medikamentosa berupa Oksigenasi 5 lpm kanul nasal, paracetamol infus I fls/6 jam, seftriakson 1 vial/12 jam, dan NaCl 0,9% 1000 cc 30 tpm lalu dopamin 1 ampul dalam NaCl 100 cc 10 tpm.

### Pembahasan

Seorang wanita, 51 tahun datang ke RSAM dengan penurunan kesadaran dan didiagnosis dengan penurunan kesadara e.c. ensefalopati uremikum + GGK + syok sepsis.

Kriteria diagnosis gagal ginjal kronik menurut *National Kidney Foundation* yaitu: (1) kerusakan ginjal (*renal damage*) yang terjadi lebih dari 3 bulan berupa kelainan struktural atau fungsional dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus, dengan manifestasi kelainan patologis dan terdapat tanda kelainan ginjal termasuk kelainan dalam komposisi darah, urin dan kelainan dalam tes pencitraan,

(2) laju filtrasi glomerulus <60 ml/menit/1,37 m<sup>2</sup> selama 3 bulan dengan atau tanpa kerusakan ginjal.<sup>12</sup>

Pasien wanita ini dapat dikatakan mengalami gagal ginjal kronik, karena telah mengalami kerusakan ginjal selama 1 tahun dan didukung oleh nilai laboratorium kimia darah ureum dan kreatinin yang meningkat. Kadar ureum 289 mg/dl dan kreatinin 5,3 mg/dl. Berdasarkan rumus Kockroft–Gault<sup>12</sup>, maka didapatkan nilai LFG adalah sebagai berikut:

$$\text{LFG (ml/mnt/1,73m}^2\text{)} = (\text{140 umur}) \times \text{berat badan/ } 72 \times \text{kreatinin plasma (mg/dl)} \text{ (pada perempuan dikalikan 0,85).}$$

Sehingga, nilai LFG pasien wanita usia 51 tahun dengan berat badan 40 kg ini adalah 7,93 ml/min. Hal ini sesuai dengan kriteria CKD stage V atau yang dapat disebut juga sebagai ESRD.

Pada gagal ginjal kronik, gejala–gejala berkembang secara perlahan. Pada awalnya tidak ada gejala sama sekali, kelainan fungsi ginjal hanya dapat diketahui dari pemeriksaan laboratorium. Sejalan dengan berkembangnya penyakit, maka lama kelamaan akan terjadi peningkatan kadar ureum darah semakin tinggi (uremia). Peningkatan kadar ureum darah mencerminkan penurunan fungsi ginjal yang bermakna.<sup>12,13</sup>

Gagal ginjal menyebabkan ginjal tidak dapat bekerja seperti biasanya. Dapat terjadi penurunan sintesis eritropoetin akibat bahan baku yang kurang atau ginjal yang rusak. Eritropoetin berfungsi sebagai salah satu bahan untuk memproduksi sel darah merah sehingga jumlah sel darah merah menjadi berkurang. Hal inilah yang mendasari terjadinya anemia pada pasien gagal ginjal kronik.<sup>12,13</sup>

*Uremic Encephalopathy* merupakan salah satu bentuk dari ensefalopati metabolik. Ensefalopati metabolik merupakan suatu kondisi disfungsi otak yang global yang menyebabkan terjadi perubahan kesadaran, perubahan tingkah laku, dan kejang yang



disebabkan oleh kelainan pada otak maupun diluar otak. Ensefalopati uremik dapat disebabkan oleh Gagal Ginjal Akut maupun Gagal Ginjal Kronis. Pada pasien ini terjadi penurunan kesadaran tanpa diketahui adanya riwayat kejang maupun perubahan tingkah laku.<sup>5-6,14</sup>

Urea berasal dari hasil katabolisme protein. Protein dari makanan akan mengalami metabolisme di saluran pencernaan (duodenum) menjadi molekul sederhana yaitu asam amino. Hasil metabolisme protein juga menghasilkan zat sisa berupa senyawa amonia ( $\text{NH}_3$ ). Amonia merupakan senyawa toksik yang bersifat basa dan akan mengalami proses detoksifikasi di hati menjadi senyawa yang tidak toksik, yaitu urea melalui siklus urea. Urea mempunyai sifat yang mudah berdifusi dalam darah dan diekskresi melalui ginjal sebagai komponen urin, serta sejumlah kecil urea diekskresikan melalui keringat.<sup>1-2</sup>

Uremia adalah suatu sindrom klinis yang berhubungan dengan ketidakseimbangan cairan, elektrolit dan hormon serta abnormalitas metabolismik yang berkembang secara paralel dengan menurunnya fungsi ginjal. Uremia sendiri berarti ureum di dalam darah. Keadaan uremia terjadi sebagai asosiasi terhadap GGK.<sup>6,15</sup>

Peningkatan amonia pada pasien ini didukung pula dengan keadaan pasien yang tidak bisa BAB selama 3 minggu. Jumlah amonia semakin bertambah dan sintesis urea menjadi lebih banyak, namun hal ini tidak didukung dengan kerja ginjal yang optimal untuk mengeluarkan urea yang terbentuk.

Pasien wanita pada kasus ini mengalami syok karena tekanan darah pasien adalah 80/60 mmHg disertai akral yang dingin. Hal ini menunjukkan terjadinya kegagalan sirkulasi. Syok septik merupakan keadaan dimana terjadi penurunan tekanan darah (sistolik kurang dari 90 mmHg atau penurunan tekanan darah sistolik lebih dari 40 mmHg) disertai tanda kegagalan sirkulasi, meski telah dilakukan resusitasi secara adekuat atau perlu vasopressor untuk mempertahankan tekanan darah dan perfusi organ.<sup>12,16</sup>

Syok yang dialami pasien merupakan syok karena sepsis. Sepsis adalah bila ditemukan gejala *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) ditambah tempat infeksi yang diketahui. Pada pemeriksaan fisik ditemukan nadi 112x/menit, pernafasan 36x/menit, dan suhu 38,7 °C.<sup>16</sup> Pemeriksaan laboratorium darah lengkap menunjukkan nilai hitung leukosit adalah 15.050/ $\mu\text{l}$  dan peningkatan netrofil segmen menjadi 90%. Hal ini sesuai dengan kriteria SIRS. Pasien yang mengalami SIRS adalah pasien yang memiliki dua atau lebih dari kriteria berikut: Suhu >38 °C atau <36 °C, Denyut jantung >90 denyut/menit, Respirasi >20x/menit atau  $\text{PaCO}_2$  <32 mmHg, Hitung leukosit > 12.000/ $\text{mm}^3$  atau >10% sel imatur.<sup>15</sup>

Kecurigaan terhadap sepsis menjadi mungkin dengan ditemukannya adanya fokus infeksi terbuka yaitu ulkus dekubitus di regio gluteal pasien. Ulkus dekubitus terjadi karena gerak pasien adalah gerak pasif. Pasien sudah 6 bulan tidak beranjak dari tempat tidur karena rasa nyeri di tungkai kanan bawah sehingga penekanan menyebabkan perlukaan di bagian gluteal. Perlukaan terjadi terus menerus sehingga menimbulkan ulkus.

Pada kondisi ESRD akan terjadi gejala dan komplikasi yang lebih serius dan pasien sudah memerlukan terapi pengganti ginjal berupa hemodialisis, *Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis* (CAPD) dan transplantasi ginjal.<sup>13,16</sup> Tindakan terapi dialisis tidak boleh terlambat untuk mencegah gejala toksik azotemia dan malnutrisi. Menurut penelitian, inisiasi dialisis sebagai terapi primer pada pasien ESRD lebih awal dapat mengurangi tingkat mortalitas sebesar 10%.<sup>17</sup>

Penanganan pada pasien sudah sesuai. Pada pasien telah mendapatkan tindakan hemodialisa cyto dan berlangsung selama 1 jam. Pasien disarankan untuk dilakukan hemodialisa selama 2 jam. Indikasi hemodialisa segera adalah bila ditemukan kegawatan ginjal berupa keadaan klinis



uremik berat, oligouria (produksi urine <200 ml/12 jam), anuria (produksi urine 50 ml/12 jam), hiperkalemia, asidosis berat, uremia ( $BUN >150 \text{ mg/dL}$ ), ensefalopati uremikum, neuropati/miopati uremikum, perikarditis uremikum, disnatremia berat ( $\text{Na} >160$  atau  $<115 \text{ mmol/L}$ ), hipertermia serta keracunan akut (alkohol, obat-obatan) yang bisa melewati membran dialisis.<sup>12</sup> Ketidakberhasilan hemodialisa ini diakibatkan karena penurunan kondisi pasien dalam 1 jam pertama yaitu tekanan darah yang sulit dinilai (per palpasi). Pasien mengalami renjatan syok.

Penangan syok adalah resusitasi dilakukan secara intensif dalam 6 jam pertama. Tindakan mencakup *Airway* (a), *Breathing* (b), *Circulation* (c), oksigenasi, terapi cairan, vasopresor/inotropik, dan transfusi bila diperlukan. Pemantau terhadap tekanan arteri rata-rata atau *Mean Arterial Pressure* (MAP)  $>65 \text{ mmHg}$  dan produksi urin  $>0,5 \text{ ml/kgBB/jam}$ .<sup>14</sup>

Oksigenasi merupakan tindakan awal yang sangat menolong. Oksigenasi bertujuan mengatasi hipoksia dengan upaya meningkatkan saturasi oksigen di darah, meningkatkan transpor oksigen dan memperbaiki utilisasi oksigen di jaringan. Pada pasien ini telah terpasang oksigen 5 liter per menit dengan kanul nasal.<sup>14</sup>

Hipovolemia pada sepsis perlu segera diatasi dengan pemberian cairan baik kristaloid maupun koloid. Volume cairan yang diberikan perlu dimonitor kecukupannya agar tidak kurang ataupun berlebih. Secara klinis respon terhadap pemberian cairan dapat terlihat dari peningkatan tekanan darah, penurunan frekuensi jantung, kecukupan isi nadi, perabaan kulit dan ekstremitas, produksi urin, dan membaiknya penurunan kesadaran.<sup>14</sup>

Transfusi eritrosit perlu diberikan pada keadaan perdarahan aktif, atau bila kadar Hb rendah pada keadaan tertentu misalnya iskemia miokardial dan renjatan septik. Kadar Hb yang akan dicapai pada sepsis dipertahankan pada 8-10 g/dL.<sup>14</sup>

Vasopresor sebaiknya diberikan setelah keadaan hipovolemik teratasi dengan pemberian cairan secara adekuat, tetapi pasien masih mengalami hipotensi. Terapi vasopresor diberikan mulai dosis rendah secara titrasi untuk mencapai MAP 60 mmHg, atau tekanan sistolik 90 mmHg. Untuk vasopresor dapat digunakan dopamin dengan dosis  $>8 \text{ mcg/kg/menit}$ , norepinefrin  $0,03-1,5 \text{ mcg/kg/menit}$ , fenileferin  $0,5-8 \text{ mcg/kg/menit}$ , atau epinefrin  $0,1-0,5 \text{ mcg/kg/menit}$ . Inotropik yang dapat digunakan adalah dobutamin dosis  $2-28 \text{ mcg/kg/menit}$ , dopamin  $3-8 \text{ mcg/kg/menit}$ , epinefrin  $0,1-0,5 \text{ mcg/kg/menit}$ , atau inhibitor fosfodiesterase (amrinon dan milrinon).<sup>12,17</sup> Pada pasien ini sudah direncanakan pemberian dopamin.

Hasil akhir pasien adalah meninggal dunia, hal ini disebabkan selain karena kondisi pasien yang buruk, disebabkan juga karena keterlambatan dalam penanganan, dimana pasien sudah menunjukkan gejala ensefalopati berupa gangguan neurologis sejak 5 hari SMRS, serta tidak tersedia kamar perawatan intensif atau *Intensive Care Unit* (ICU).

## Simpulan

*Uremic Encephalopathy* (UE) adalah kelainan otak organik yang terjadi pada pasien dengan gagal ginjal akut maupun kronik. Gejala klinis adalah UE adalah gangguan neurologis baik ringan maupun berat. Gejala tersebut dapat berfluktuasi dari hari ke hari, bahkan dalam hitungan jam. Pada pasien didapatkan gangguan neurologis berupa penurunan kesadaran, kesulitan untuk defekasi serta mengontrol miksi. Dengan penatalaksanaan yang sesuai akan menurunkan angka mortalitas pasien dengan *Uremic Encephalopathy* dan dengan edukasi terhadap dialisis dan transplantasi ginjal, insidens dan tingkat keparahan dari UE dapat dikurangi.

## Daftar Pustaka

1. Sherwood L. Fisiologi manusia dari sel ke sistem. Edisi ke-6. Jakarta: EGC; 2012.



2. Guyton AC, Hall JE. Buku ajar fisiologi kedokteran. Edisi ke-11. Jakarta: EGC; 2010.
3. Palmer SC, Ruospo M, Campbell KL, Larsen VC, Saglumbene V, Natale P, et al. Nutrition and dietary intake and their association with mortality and hospitalisation in adults with chronic kidney disease treated with haemodialysis: protocol for DIET-HD, a prospective multinational cohort study. *BMJ Open*. 2015; 5(1):1-7
4. Lohr JW. Uremic encephalopathy [internet]. USA: Medscape; 2016 [diakses tanggal 27 Agustus 2016]. Tersedia dari <http://emedicine.medscape.com/article/239191-overview>.
5. McCandless DW. Metabolic encephalopathy. North Chicago: Springer; 2009.
6. Alper AB. Uremia [internet]. USA: Medscape; 2016 [diakses tanggal 27 Agustus 2016]. Tersedia dari <http://emedicine.medscape.com/article/245296-overview>.
7. Deguchi T, Isozaki K, Yousuke k, Terasaki T, Otagiri M. Involvement of organic anion transporters in the efflux of uremic toxins across the blood-brain barrier. *J Neuro-Chem*. 2006; 96:1051-9.
8. Deyn PP, D'hooge R, Bogaert PP, Marescau B. Endogenous guanidino compounds as uremic neurotoxins. *Kidney Int J*. 2010; 59:77-83.
9. CDC. Prevalence of end stage renal disease [internet]. USA: Centers of Disease Control and Prevention; 2013 [diakses tanggal 14 November 2016]. Tersedia dari <https://nccd.cdc.gov/ckd/detail.aspx?QNu m=Q67>.
10. Fresenius Medical Care. ESRD patient 2013 a global perspective [internet]. USA: Fresenius Medical Care; 2013 [diakses tanggal 14 November 2016]. Tersedia dari [www.vision-fmc.com/files/ESRD\\_Patients\\_in\\_2013.pdf](http://www.vision-fmc.com/files/ESRD_Patients_in_2013.pdf)
11. Badan Penelitian dan Pengembangan Kemenkes RI. Riset kesehatan dasar: RISKESDAS. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI; 2013.
12. Sudoyo A. Buku ajar ilmu penyakit dalam Jilid II. Edisi ke-5. Jakarta: Pusat Penerbitan IPD FK UI; 2009.
13. Bucurescu G. Neurological manifestations of uremics encephalopathy [internet]. USA: Medscape; 2016 [diakses tanggal 10 Oktober 2016]. Tersedia dari <http://emedicine.medscape.com/article/135651-overview>.
14. Kidney Disease Improving Global Outcome. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. USA: KDIGO; 2013.
15. National Institute for Health and Clinical Excellence. Quick references guide: Chronic kidney disease. UK: NICEAccredited; 2014.
16. Herdiman T, Chen K, Pohan KY. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2010.
17. Rivara MB, Chen CH, Nair A, Cobb D. Indication for dialysis initiation and mortality in patients with chronic kidney failure: a retrospective cohort studies. United State: AM J Kidney Dis. 2016; 16:30349-3.