

## PROFIL FUNGSI KOGNITIF PASIEN GAGAL GINJAL KRONIK YANG MENJALANI HEMODIALISIS

### COGNITIVE FUNCTION PROFILE AMONG PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE UNDERGOING HEMODIALYSIS

Noor Alia Susianti,\* Astuti,\*\* Ahmad Asmedi,\*\* Abdul Gofir,\*\* Bambang Djarwoto\*\*\*

#### ABSTRACT

**Introduction:** Cognitive function impairment is frequently present in chronic kidney disease (CKD) patients who are undergoing hemodialysis. Current research on cognitive impairment among hemodialysis patients shows varying results.

**Aims:** To describe the cognitive function and risk factors of cognitive function impairment in hemodialysis patients.

**Methods:** This was a cross-sectional study on CKD patients undergoing hemodialysis in July 2014 in RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta. Cognitive function was examined using Mini Mental State Examination (MMSE) and Trail Making Test B; and depression status was assessed using Center for Epidemiologic Studies Depression Scale-Revised (CESD-R). Data was analyzed using Chi-square test and T-test.

**Results:** There were 34 subjects participated in the study. Cognitive impairment was found in 82.4% subjects with male predominance (67.9 %) and mean age  $51.18 \pm 13.99$  years. The most frequent impairments were orientation impairment (85.7 %) and executive function impairment (75 %). There was no significant difference in clinical characteristics and risk factors between subjects with and without cognitive function impairment ( $p > 0.05$ ).

**Discussion:** The cognitive impairment was found in 82.4 % subjects particularly seen in orientation and executive function.

**Keywords:** Chronic kidney disease, cognitive function profile, hemodialysis patients, mini mental state examination

#### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Gangguan fungsi kognitif sering terjadi pada pasien gagal ginjal kronik (GGK) yang menjalani terapi hemodialisis (HD). Penelitian-penelitian mengenai gangguan fungsi kognitif pada pasien HD sebelumnya masih menunjukkan hasil yang berbeda.

**Tujuan:** Mengetahui gambaran gangguan fungsi kognitif dan faktor risiko pada pasien GGK yang menjalani HD.

**Metode:** Penelitian deskriptif secara potong lintang pada bulan Juli 2014 terhadap pasien GGK dewasa yang menjalani HD di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta. Subjek dilakukan pemeriksaan fungsi kognitif menggunakan Mini Mental State Examination (MMSE) dan Trail Making Test B, serta penilaian status depresi menggunakan Center for Epidemiologic Studies Depression Scale-Revised (CESD-R). Data dianalisis menggunakan uji *Chi-square* untuk data nominal serta uji *t-test* untuk data numerik.

**Hasil:** Gangguan fungsi kognitif didapatkan pada 82,4 % dari 34 subyek, terutama laki-laki (67,9 %) dengan rerata usia  $51,18 \pm 13,99$  tahun. Keseluruhan 82,4 % subyek mengalami gangguan fungsi kognitif global terutama gangguan orientasi (85,7 %) dan fungsi eksekutif (75 %). Tidak didapatkan perbedaan karakteristik klinis dan faktor risiko yang bermakna antara subyek dengan dan tanpa gangguan fungsi kognitif.

**Diskusi:** Sebanyak 82,4 % subyek mengalami gangguan fungsi kognitif global, terutama gangguan orientasi dan fungsi eksekutif.

**Kata kunci:** Mini mental state examination, pasien hemodialisis, profil fungsi kognitif, Trail Making Test B

---

\*FK Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta \*\*Bagian Saraf FK Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta \*\*\*Unit Hemodialisis Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta.

**Korespondensi:** noor.alia93@gmail.com

## PENDAHULUAN

Insidens penyakit gagal ginjal kronik (GGK) semakin meningkat dan menimbulkan beban medis, sosial, dan ekonomi bagi pasien maupun keluarga.<sup>1</sup> Penyakit ini banyak diderita oleh orang tua yang berisiko menyebabkan penyakit kardiovaskuler, stroke, serangan jantung, hingga gangguan fungsi kognitif.<sup>2</sup> Untuk mengatasi dan mencegah berlanjutnya morbiditas yang ditimbulkan, ada beberapa tatalaksana, antara lain hemodialisis (HD) disertai pengontrolan penyebab GGK dan faktor risiko kardiovaskuler.<sup>3</sup>

HD cukup aman dan dapat meningkatkan kualitas hidup pasien, namun komplikasi yang ditimbulkan dapat bermacam-macam seiring dengan lama dan berulangnya pasien menjalani HD.<sup>4,5</sup> Salah satu komplikasinya adalah gangguan fungsi kognitif, baik gangguan fungsi kognitif global maupun gangguan pada masing-masing ranah (*domain*) fungsi kognitif.<sup>4</sup> Gangguan ini dipengaruhi oleh banyak faktor risiko, yang dikelompokkan menjadi faktor risiko utama dan faktor risiko tradisional.<sup>6,7</sup> Faktor risiko utama antara lain lamanya menderita penyakit ginjal, lama menjalani HD, durasi HD, dan frekuensi HD.<sup>6,7</sup> Faktor risiko tradisional adalah kadar albumin, hemoglobin, *blood urea nitrogen* (BUN), dan kreatinin.<sup>6</sup> Ada pula faktor-faktor lain, seperti hipertensi, penyakit jantung, diabetes melitus (DM), dan dislipidemia, yang keseluruhan faktor tersebut terhadap gangguan fungsi kognitif dengan mekanisme yang berbeda-beda.

Dari penelitian-penelitian sebelumnya mengenai gangguan fungsi kognitif pada pasien gagal ginjal kronik menunjukkan adanya gangguan fungsi kognitif pada pasien gagal ginjal kronik, tetapi tidak semua dari penelitian-penelitian tersebut menunjukkan hasil yang signifikan secara statistik.

## TUJUAN

Untuk mengetahui gambaran fungsi kognitif pada pasien yang menjalani HD.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional deskriptif secara potong lintang pada bulan Juli 2014 terhadap pasien dewasa (berusia  $\geq 20$  tahun) yang menjalani HD di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta. Sampel diambil secara konsekutif dengan kriteria inklusi adalah memiliki latar belakang pendidikan minimal 3 tahun, kooperatif dan mampu membaca dan menulis, tidak sedang mengonsumsi obat-obat penguat memori, dan bersedia ikut dalam penelitian. Kriteria eksklusi meliputi riwayat penyakit sistem saraf pusat (tumor, trauma, ensefalitis, penyakit parkinson, atau stroke), depresi diperiksa dengan menggunakan Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale-Revised (CESD-R), pasien bisu, tuli, dan buta yang tidak dapat menjalani tes MMSE, dan menderita penyakit-penyakit lain yang bermanifestasi pada gangguan kognitif, seperti hepatitis, penyakit Alzheimer, malnutrisi, penyakit *Huntington*, hipertiroid, hipotiroid, hipoglikemia, sifilis, dan serebral malaria.

Seluruh subyek dilakukan anamnesis, pencatatan hasil laboratorium, serta pemeriksaan fungsi kognitif menggunakan Mini Mental State Examination (MMSE) dan fungsi eksekutif menggunakan Trail Making Test B. Kemudian dianalisis secara deskriptif untuk mengetahui karakteristik demografik dan karakteristik klinis sehingga dapat menggambarkan profil fungsi kognitif dari subyek penelitian. Penentuan gangguan fungsi kognitif global berdasarkan nilai MMSE dengan menggunakan titik potong (*cut off*) yang telah disesuaikan dengan tingkat pendidikan subyek sesuai dengan penelitian Taruna (Tabel 1)<sup>8</sup> dan hasil dari TMT-B. Gangguan fungsi kognitif dari masing-masing ranah berdasarkan titik potong (*cut off*) yang telah disesuaikan dengan tingkat pendidikan subyek sesuai dengan penelitian Taruna (Tabel 1)<sup>8</sup> dan gangguan fungsi eksekutif dengan menggunakan hasil TMT-B.

Data dianalisis secara deskriptif dan menggunakan uji *Chi-square* untuk data nominal serta uji T untuk data numerik.

**Tabel 1. Nilai Normal MMSE Disesuaikan dengan Lama Pendidikan<sup>8</sup>**

Lama pendidikan	Orientasi	Registrasi	Atensi Kalkulasi	Recall	Bahasa	Total
SD	7,8 (3,1)	2,95 (0,3)	2,7 (1,9)	1,8 (1,0)	7,7 (1,7)	22,9 (6,6)
SMP	9,2 (1,6)	2,97 (0,2)	4,3 (1,3)	2,0 (0,9)	8,4 (0,9)	26,9 (3,7)
SMA	9,8 (0,8)	3,0 (0,0)	4,7 (0,8)	2,2 (0,9)	8,8 (0,4)	28,4 (2,0)
Sarjana	9,9 (0,2)	3,0 (0,0)	4,8 (0,7)	2,0 (0,9)	8,8 (0,5)	28,6 (1,7)

## HASIL

Dari 63 pasien HD di RSUP Dr. Sardjito yang ikut serta dalam penelitian ini, hanya 34 subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Mayoritas subyek adalah laki-laki (67,6 %) dengan rerata usia 51,18±14 tahun dan pendidikan >9 tahun (85,7 %), serta 82,4 % mengalami gangguan fungsi kognitif global (Tabel 2).

**Tabel 2. Karakteristik Demografik dan Klinis Subyek (n=34)**

Variabel	n (%)
<b>Jenis Kelamin</b>	
• Laki-laki	23 (67,6)
• Perempuan	11 (32,4)
<b>Tingkat pendidikan</b>	
• SD/SMP	4 (14,3)
• SMA/PT	24 (85,7)
<b>Gangguan fungsi kognitif</b>	
• Ya	28 (82,4)
• Tidak	6 (17,6)

Dari seluruh gangguan kognitif (Tabel 3), mayoritas adalah gangguan orientasi (85,7 %) diikuti gangguan fungsi eksekutif (75,0 %), tanpa adanya gangguan registrasi (0 %).

**Tabel 3. Ranah Gangguan Fungsi Kognitif (n=28)**

Variabel	n	%
<b>Gangguan orientasi</b>		
• Ya	24	85,7
• Tidak	4	14,3
<b>Gangguan registrasi</b>		
• Ya	0	0
• Tidak	28	100
<b>Gangguan atensi</b>		
• Ya	19	67,9
• Tidak	9	32,1
<b>Gangguan recall memory</b>		
• Ya	19	67,9
• Tidak	9	32,1
<b>Gangguan bahasa</b>		
• Ya	14	50,0
• Tidak	14	50,0
<b>Gangguan fungsi eksekutif</b>		
• Ya	21	75,0
• Tidak	7	25,0

Dari subyek yang mengalami gangguan fungsi kognitif, terbanyak (85,7 %) mengalami hipertensi (Tabel 4). Rerata lama menderita penyakit ginjal adalah 56,9±82,8 bulan, dengan rerata lama menjalani HD 35,4±39,4 bulan, mayoritas dua kali seminggu. Didapatkan hasil pemeriksaan laboratorium berupa rerata kadar albumin normal (4,12±0,42 mg/dl), rerata kadar Hb rendah (8,91±1,76 mg/dl), serta peningkatan rerata kadar *blood urea nitrogen* (BUN) (48,42±18,05 mg/dl) dan rerata kadar kreatinin (10,96±4,47 mg/dl).

**Tabel 4. Karakteristik Klinis Subyek (n=28)**

Variabel	n (%)
<b>Hipertensi</b>	
• Ya	24 (85,7 %)
• Tidak	4,0 (14,3 %)
<b>Diabetes Mellitus</b>	
• Ya	5,0 (17,9 %)
• Tidak	23 (82,1 %)
<b>Penyakit Jantung</b>	
• Ya	4 (14,3 %)
• Tidak	24 (85,7 %)
<b>Dislipidemia</b>	
• Ya	5,0 (17,9 %)
• Tidak	23 (82,1 %)
Kadar Albumin (rata-rata±SD) (g/dL)	4,12±0,42
Kadar Hb (rata-rata±SD) (mg/dL)	8,91±1,76
Kadar BUN (rata-rata±SD) (mg/dL)	48,42±18,05
Kadar Kreatinin (rata-rata±SD) (mg/dL)	10,96±4,47
<b>Lama menderita penyakit ginjal (bulan)</b>	
• Rata-rata±SD	56,91±82,76
• Median	23
<b>Lama menjalani HD</b>	
• Rata-rata±SD (bulan)	35,38±39,35
• Median (bulan)	18
• Lama menjalani HD berdasarkan median	
– <18 bulan	11 (39,3 %)
– ≥18 bulan	17 (60,7 %)
<b>Durasi setiap proses HD</b>	
• Rata-rata±SD (jam)	4,43±0,38
• Durasi	
– 4 jam	10 (35,7 %)
– 4,5 jam	12 (42,9 %)
– 5 jam	6,0 (21,4 %)
<b>Frekuensi HD</b>	
• 1x seminggu	1,0 (3,6 %)
• 2x seminggu	27 (96,4 %)

Hb: hemoglobin; BUN: *blood urea nitrogen*; HD: hemodialisis

Pada penelitian ini, tidak terdapat perbedaan yang bermakna dari karakteristik demografik pasien HD yang mengalami gangguan fungsi kognitif dan pasien HD yang tidak mengalami gangguan fungsi kognitif, terlihat dari nilai  $p > 0,05$  (Tabel 5). Hal ini menunjukkan bahwa karakteristik demografik pada penelitian ini homogen atau setara, sehingga tidak akan mempengaruhi hasil dari penelitian ini.

**Tabel 5. Karakteristik Demografik Pasien HD**

Karakteristik Demografik	Gangguan Fungsi Kognitif	Tidak Gangguan Fungsi Kognitif	P
<b>Jenis Kelamin</b>			
• Laki-laki	19	4	1,00*
• Perempuan	9	2	
<b>Umur (tahun) (rata-rata±SD)</b>	51,2 ±14,0	39,7±14,1	0,08**

\*Uji *Chi-square*; \*\*Uji T

Tidak terdapat perbedaan yang bermakna karakteristik klinis subyek dengan dan tanpa gangguan fungsi kognitif (Tabel 6).

**Tabel 6. Karakteristik Subyek Berdasarkan Gangguan Fungsi Kognitif (n=34)**

Faktor Risiko	Gangguan Fungsi Kognitif	Tidak Gangguan Fungsi Kognitif	P
<b>Frekuensi HD</b>			
• 1x/minggu	1	0	1,00*
• 2x/minggu	27	6	
<b>Hipertensi</b>			
• Ya	24	6	1,00*
• Tidak	4	0	
<b>Penyakit jantung</b>			
• Ya	4	1	1,00*
• Tidak	24	5	
<b>Diabetes Melitus</b>			
• Ya	5	0	0,56*
• Tidak	23	6	
<b>Dislipidemia</b>			
• Ya	5	1	1,00*
• Tidak	23	5	
<b>Durasi HD (jam)</b>			
• 4 jam	10	1	0,85**
• 4,5 jam	12	4	
• 5 jam	6	1	
<b>Lama gagal ginjal (bulan)</b> (rata-rata±SD)	56,9±82,8	56,0±50,03	0,98***
<b>Lama HD (bulan)</b> (rata-rata±SD)	35,4±39,4	32,0±27,2	0,84***
<b>Kadar Albumin (g/dl)</b> (rata-rata±SD)	4,12±0,42	4,28±0,55	0,43***
<b>Hb (mg/dl)</b> (rata-rata±SD)	8,91±1,76	8,90±1,53	0,99***
<b>BUN (mg/dl)</b> (rata-rata±SD)	48,4±18,00	52,3±25,80	0,66***
<b>Kreatinin (mg/dl)</b> (rata-rata±SD)	10,96±4,47	11,74±6,43	0,72***

\*Uji *Chi-square* \*\*Uji Fisher \*\*\*Uji T

## PEMBAHASAN

Secara epidemiologi pasien HD lebih banyak laki-laki dibandingkan perempuan, meningkat setelah umur 50 tahun, dan mencapai puncak pada usia 70 tahun.<sup>2,5</sup> Hal ini sesuai dengan penelitian ini, yaitu mayoritas subyek adalah laki-laki (67,6 %) dengan rerata usia 51,18±14 tahun.

Penelitian ini mendapatkan gangguan fungsi kognitif sebesar 82,4 %, lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian-penelitian sebelumnya yang hanya berkisar 30-60 %.<sup>5</sup> Hal ini dapat disebabkan karena baik faktor risiko utama maupun faktor risiko tradisional, serta faktor-faktor lain banyak terdapat pada pasien-pasien HD yang mengalami gangguan fungsi kognitif. Pada subyek yang tidak mengalami gangguan fungsi kognitif memang didapatkan faktor risiko utama maupun faktor risiko tradisional, namun tidak terdapat hipertensi dan DM.

Diketahui bahwa lama menderita penyakit ginjal dapat menyebabkan gangguan fungsi kognitif melalui mekanisme *small vessel disease* dan *subcortical white matter lesion*.<sup>9</sup> Semakin lama seseorang menderita penyakit ginjal akan lebih berisiko untuk menderita gangguan fungsi kognitif. Namun penelitian ini tidak mendapatkan hubungan yang bermakna antara rerata lama menderita GJK dengan gangguan fungsi kognitif. Hal ini mungkin dapat dinilai dengan alat uji lain yang lebih sensitif, seperti Montreal Cognitive Assessment versi Indonesia (MOCA-Indo) dengan jumlah sampel yang lebih besar.

Faktor risiko utama lainnya, yakni lama menjalani HD, durasi HD, dan frekuensi HD berkontribusi terhadap kejadian gangguan fungsi kognitif melalui proses intoksikasi aluminium dari zat pendialisat yang digunakan selama proses HD yang terjadi secara kronik.<sup>10</sup> Semakin lama menjalani HD, semakin lama durasi HD, dan semakin tinggi frekuensi HD tentu akan meningkatkan paparan terhadap aluminium pada zat pendialisat 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.

Lama dari setiap proses HD yang dilalui oleh pasien ditentukan berdasarkan bersihan urea dari setiap pasien. Urea yang dalam jumlah kecil memang sedikit bersifat racun bagi tubuh, tetapi dalam kadar yang tinggi dapat berakibat fatal bagi pasien GGK. Besar bersihan urea ini ditentukan oleh rasio reduksi urea (*urea reduction ratio/URR*) dan nilai Kt/V. Ketika URR dan Kt/V pasien tidak mencapai nilai ideal 65 % dan 1,2, maka dilakukan beberapa mekanisme, antara lain: [1] meningkatkan laju bersihan dari mesin pendialisis atau [2] meningkatkan durasi dari setiap proses HD. Proses HD dilakukan dalam interval 3-5 jam, bergantung pada kondisi bersihan urea tiap pasien. Jika lebih dari 5 jam dapat menyebabkan hipotensi dan berisiko mengancam nyawa.<sup>12</sup> Namun pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara pasien yang menjalani HD selama 4; 4,5; maupun selama 5 jam.

Faktor risiko tradisional seperti kadar albumin, Hb, BUN, dan kreatinin berperan terhadap luaran gangguan fungsi kognitif melalui proses injuri pada pembuluh darah, disfungsi endotel, sifat toksik secara langsung terhadap neuron, dan mekanisme kompleks lainnya yang masih belum diketahui secara pasti.<sup>6</sup> Pada penelitian Schneider dkk, ditemukan adanya gangguan kognitif pada pasien HD yang memiliki kadar albumin dan Hb yang sangat rendah dan kadar BUN, dan kreatinin yang sangat tinggi. Setelah dilakukan koreksi terhadap hasil laboratorium melalui 4 kali HD, gangguan fungsi kognitif pada pasien tersebut juga dapat dikoreksi. Hal tersebut menunjukkan bahwa fungsi kognitif berhubungan dengan kadar albumin, Hb, kreatinin, dan ureum pasien (Uji korelasi *rank Spearman*:  $rs=1,0$ ,  $p<0,05$ ). Dalam penelitian ini, mayoritas subyek dengan gangguan kognitif memiliki rerata kadar Hb yang rendah, serta peningkatan rerata kadar BUN dan kreatinin, walaupun tidak bermakna.

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.<sup>6</sup> DM dan dislipidemia menyebabkan gangguan fungsi kognitif melalui disfungsi endotel yang menyebabkan aterosklerosis atau perdarahan serebral yang juga dapat berujung pada hipoksia serebral.<sup>6</sup> Terlihat dalam penelitian ini bahwa subyek yang mengalami gangguan fungsi kognitif menunjukkan adanya faktor risiko lain, yakni hipertensi, penyakit jantung, DM, dan/atau dislipidemia.

Pada penelitian ini diketahui bahwa semua faktor risiko gangguan fungsi kognitif, baik faktor risiko utama, faktor risiko tradisional, maupun faktor risiko lainnya tidak bermakna secara statistik terhadap gangguan fungsi kognitif pasien HD ( $p>0,05$ ). Hal ini dapat disebabkan karena jumlah sampel yang terbatas, karena hanya dilakukan di RSUP Dr. Sardjito yang merupakan pasien yang datang berulang, sulit untuk memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Selain itu, penelitian ini dilakukan secara potong lintang, yaitu fungsi kognitif pasien hanya dinilai pada saat penelitian saja dan tidak dibandingkan dengan kelompok kontrol.

## KESIMPULAN

Frekuensi terjadinya gangguan fungsi kognitif pada pasien GGK yang menjalani HD di RSUP Dr. Sardjito sangat tinggi (82,4 %) dan pasien memiliki berbagai faktor risiko baik utama maupun tradisional untuk mengalami kecenderungan gangguan fungsi kognitif.

## **SARAN**

Dilakukan skrining dan pemeriksaan fungsi kognitif secara rutin terhadap pasien GGK yang menjalani HD, baik sebelum maupun sesudah HD, sehingga dapat diberikan penatalaksanaan sedini mungkin untuk mencegah cacat kognitif dan memperbaiki kualitas hidup pasien. Perlu juga tatalaksana terhadap faktor risiko tradisional dan faktor risiko lainnya untuk mengurangi risiko terjadinya gangguan fungsi kognitif.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Prodjosujadi W, Suhardjono A. End stage renal disease in Indonesia: treatment development. *Ethn Dis* 19. 2009;19(1 Suppl 1):S1-33-6.
2. Center for Disease Control's. National chronic kidney disease fact sheets; 2014.
3. Agency for Healthcare Research and Quality. Chronic kidney disease stages 1-3: screening, monitoring, and treatment; 2012.
4. Tamura MK, Unruh ML, Nissenson AR, Larive B, Eggers PW, Gassman J, dkk. Effect of more frequent hemodialysis on cognitive function in the frequent hemodialysis network trials. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(2):228-37.
5. Odagiri G, Sugawara N, Kikuchi A, Takahashi I, Umeda T, Saitoh H, dkk. Cognitive function among hemodialysis patients In Japan. *Annals of General Psychiatry*. 2011;10:20.
6. Bugnicourt JM, Godefroy O, Chillon JM, Choukroun G, Massy ZA. Cognitive disorder and dementia in CKD: the neglected kidney brain-axis. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(3):353-63.
7. Schneider S, Malecki AK, Boenisch O, Schönfeld R, Kielstein JT. Cognitive function at 2443  $\mu\text{mol/l}$  creatinine. *BMC Nephrology*. 2012;13:86.
8. Taruna Y, Handajani YS. Nilai Mini Mental State Examination (MMSE) Berdasarkan Usia dan Tingkat Pendidikan pada Masyarakat Lanjut Usia di Jakarta. *Jakarta: Medika Jurnal Kedokteran Indonesia*. 2011; 05: 37.
9. Post JB, Morin KG, Sano M, Jegede AB, Langhoff E, Spungen AM. Increased presence of cognitive impairment in hemodialysis patients in the absence of neurological events. *Am J Nephrol*. 2012;35(2):120-6.
10. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's principles of neurology. Edisi ke-8. USA: Mc Graw Hill; 2005.
11. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. Hemodialysis Dose and Adequacy. U.S Department of Health and Human Service. 2009; 09: 4556.