

INFLAMMATION AS A DEPRESSION-CAUSING FACTOR IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS

Eric Herlambang Sutantio¹, IGB Indro Nugroho¹

Correspondence: eric_sutantio@yahoo.com

¹Department Psychiatry, Faculty of Medicine Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

REVIEW

OPEN ACCESS

ABSTRACT

Chronic Kidney Disease (CKD) is a health problem and has an effect on nearly 10% of the global population. Patients with end-stage renal failure will face complications in all organ systems and the most common psychiatric complications are depression, anxiety, dementia, delirium, coping difficulties and marital or family problems. Even the prevalence of depression is higher in patients with end-stage kidney disease than the general population. Depression in CKD patients has been shown to be associated with poor outcomes in CKD patients. The complex interactions between CKD and depression are dynamic and multifactorial, including socio-economic, lifestyle and biological factors. Biological factors that are closely related to the incidence of depression in CKD include the immune system, inflammatory pathway disorders of the Hypothalamus-Pituitary Axis (HPA) and changes in the sympathetic and parasympathetic nervous system. Inflammatory factors as a cause of depression have been identified with high concentrations of pro-inflammatory cytokines found in patients who are clinically depressed as well as patients with depressive symptoms, especially IL-1 β , IL-6 and TNF- α . Furthermore, there is evidence to suggest that these pro-inflammatory cytokines interact with many pathophysiological mechanisms of depression, including neurotransmitter metabolism, neuroendocrine function, synaptic flexibility and behavior.

Keywords: Inflammation, Chronic Kidney Disease, depression.

Article History:

Received: January 5, 2020
Accepted: February 24, 2020
Published: March 24, 2020

Cite this as: Sutantio, E.H. Nugroho, IGB.I. Inflammation as a depression-causing factor in chronic kidney disease patients. Journal of Psychiatry Psychology and Behavioral Research; 2020.1:15-19.

PENDAHULUAN

Penyakit Ginjal Kronis (PGK) mengarah pada kerusakan struktur atau fungsi ginjal yang menjadi salah satu masalah kesehatan berat di masyarakat dan berdampak pada 10% populasi global.^{1,2} Pasien dengan gagal ginjal tahap akhir menghadapi komplikasi di semua sistem organ dan komplikasi kejiwaan yang sering dijumpai adalah depresi, kecemasan, demensia, delirium, kesulitan koping dan masalah perkawinan atau keluarga.³

Prevalensi depresi pada populasi umum berkisar antara 6,6% – 21%.⁴ Depresi menjadi salah satu faktor risiko dari perawatan rawat inap dan kematian pada pasien dengan kerusakan fungsi ginjal. Depresi lebih sering dijumpai pada pasien dengan PGK dan sangat berefek terhadap penyakit. Depresi ditemukan pada 20% pasien dengan PGK berat sebelum dimulainya dialisis. Bahkan prevalensi depresi pada pasien yang menjalani dialisis lebih tinggi lagi yaitu setinggi 47%. Di samping itu, bunuh diri juga diketahui lebih sering pada pasien dengan PGK dibanding populasi umum yaitu sekitar 22% pasien yang diterapi dengan hemodialisis telah dilaporkan memiliki ide bunuh diri.⁵

Banyak gejala depresi tumpang-tindih dengan gejala yang tampak pada PGK akibat uremia, sehingga banyak pasien yang masih belum terdiagnosis. Kecemasan pada pasien PGK sering terjadi bersama dengan depresi dan memperberat gejala depresi serta mengurangi kualitas hidup. Baik depresi dan kecemasan adalah prediktor kesakitan dan kematian pada pasien dialisis serta bertanggungjawab terhadap kepatuhan berobat, penurunan daya tahan tubuh dan status nutrisinya.⁶

Interaksi kompleks antara PGK dan depresi bersifat dinamis dan multifaktor, di antaranya faktor sosio-ekonomi, gaya hidup dan biologis. Faktor biologis yang berkaitan erat dengan kejadian depresi pada PGK termasuk sistem imun, jalur inflamasi, gangguan Axis Hipotalamus- Hipofisis (HPA) dan perubahan sistem syaraf simpatis dan parasimpatis. Faktor inflamasi sebagai penyebab depresi telah diidentifikasi dengan tingginya konsentrasi sitokin pro-inflamasi yang ditemukan pada pasien yang secara klinis depresi maupun pasien dengan gejala depresi. Lebih jauh lagi, ada bukti yang menunjukkan bahwa sitokin pro-inflamasi ini berinteraksi dengan banyak mekanisme patofisiologis depresi, termasuk metabolisme neurotransmitter, fungsi neuroendokrin, kelenturan sinaps dan perilaku.²

Pembahasan dalam review ini akan ditujukan pada pemahaman patofisiologi dan konsep inflamasi sebagai proses yang melatarbelakangi terjadinya depresi pada pasien PGK.

DISKUSI

Gangguan depresif mayor adalah salah satu gangguan mental yang mempengaruhi penurunan suasana perasaan dan kualitas hidup, tetapi etiologi dan patogenesis depresi masih belum dipahami sepenuhnya.^{7,8,9} Banyak peneliti mulai memeriksa aspek psikobiologi dari gangguan depresif mayor.¹⁰ Sejumlah hipotesis telah diajukan untuk mencoba menjelaskan asal mula depresi.¹¹

Hipotesis yang terkenal adalah Teori Monoamin/Serotonin yang menyatakan bahwa depresi terjadi karena disfungsi dari neurotransmitter monoamin.¹² Penurunan monoamin seperti serotonin dan norepinephrine, secara historis telah dikaitkan sebagai mediator gangguan depresi mayor, meskipun begitu, hubungan langsung antara perubahan neurotransmisi monoaminergik dan depresi masih belum dapat dibuktikan dengan tepat. Penelitian lain berdasarkan teori ini, telah menuntun ke arah hipotesis alternatif yaitu hipotesis inflamasi.^{13,14}

Pada studi awal, pasien depresi mengalami gangguan sistem imun perifer dan berisiko mengalami kanker dan penyakit infeksi.¹¹ Ketika penelitian semakin berkembang, hasil menunjukkan bahwa seorang yang mengalami depresi ternyata mengalami peningkatan sitokin pro-inflamasi pada plasma darahnya yaitu interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6) dan tumor necrosis factor- α (TNF- α) dan protein fase akut C-reactive protein (CRP).^{14,15} Hubungan depresi dengan peningkatan sitokin pro-inflamasi ini diperkuat dengan kemampuan sitokin untuk menginduksi gejala serupa depresi pada hewan dan pada manusia dengan mengatur kadar sitokin dengan obat dan *electroconvulsive therapy* (ECT).⁹

Pada sistem syaraf pusat (SSP), sitokin pro-inflamasi merupakan hasil aktivasi mikroglia sebagai akibat adanya stres eksternal. Konsep aktivasi mikroglial ini, telah dikenal sejak ditemukannya mikroglia sebagai sumber mediator inflamasi yang pada kondisi normal, tidak ditemukan di SSP. Selama proses imun yang terjadi, sitokin-sitokin ini beraksi pada pengaturan neurotransmitter monoamin.¹⁶

Sitokin pro-inflamasi IL-1 β , IL-6 dan TNF- α bersama-sama mengkoordinasi fungsi beberapa sel yang menstimulasi dan meningkatkan inflamasi.¹⁷ IL-1 β dan TNF- α mengaktifkan transporter serotonin (SERT) dan pengambilan kembali serotonin sehingga memicu beberapa perilaku sakit seperti letargi, depresi, ansietas, penurunan nafsu makan, anoreksia, hipersomnia, kelelahan, penurunan kemampuan kognitif, retardasi psikomotor dan penurunan perilaku dan aktivitas sosial. IL-6 menginduksi produksi protein fase akut (dan biomarker inflamasi kunci) C-reactive protein (CRP)

dan keduanya juga meningkatkan fungsi dan ekspresi SERT dan pengambilan kembali serotonin.^{14,18,19,20}

Penyakit gagal ginjal diklasifikasikan menjadi akut dan kronis, dimana Gagal Ginjal Akut (GGA) biasa berkaitan dengan infeksi bakterial, sepsis atau cedera iskemik-reperfusi sedangkan Penyakit Ginjal Kronis (PGK) merupakan akibat dari komplikasi diabetes, hipertensi, obesitas dan autoimun.²¹ PGK adalah abnormalitas struktur dan fungsi ginjal selama ≥ 3 bulan yang ditandai dengan laju filtrasi ginjal (LFG) < 60 mL/min/1.73m² dengan atau tanpa kerusakan ginjal.^{21,22} Klasifikasi PGK berdasarkan *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (KDOQI) dan dimodifikasi dan disahkan oleh *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) merujuk pada nilai LFG (Tabel 1).²³

Pasien PGK memiliki banyak komplikasi yang berakibat pada perburukan prognosis seperti penurunan fungsi renal dan sindroma uremik (kumpulan gejala yang disebabkan oleh penumpukan racun uremik) dapat berkembang. Pada kondisi ini, tubuh penuh dengan racun uremik (uremia) yang memiliki konsekuensi negatif terhadap kesehatan.²⁴ Racun uremik ini, dapat meningkatkan risiko aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular lainnya serta meningkatkan risiko kematian pada pasien PGK baik yang menjalani terlebih pada pasien yang tidak menjalani terapi dialisis.²⁵

Kondisi uremia juga mempengaruhi respon imun pasien yaitu menyebabkan terjadinya kegagalan respon imun yang disebabkan oleh:

1. Penurunan fungsi granulosit dan monosit/

makrofag fagositik.

2. Defek pada fungsi *antigen presenting cells*.
3. Penurunan jumlah dan antibodi yang memproduksi limfosit B.
4. Peningkatan perombakan sel T dan apoptosis yang mengarah pada penurunan limfosit T CD 4⁺ dan CD 8⁺.
5. Kegagalan imunitas seluler.

Mekanisme penyebab pasti dari kekacauan ini belum jelas sepenuhnya karena banyak faktor yang berkontribusi pada abnormalitas ini.²⁶ PGK tidak hanya mempengaruhi respon imun tetapi juga berkaitan dengan inflamasi sistemik dan stres oksidatif yang memainkan peran unik dalam patofisiologinya.^{26,27} Mekanisme yang terlibat termasuk mempercepat terjadinya penyakit vaskular dan penyakit komorbid lainnya.²⁸ Beberapa komponen kunci dari imunitas asli berpengaruh pada terjadinya inflamasi tersebut termasuk sistem komplemen, *toll-like receptors* (TLRs), sel dendritik, makrofag, sel *natural killer* (NK) dan pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β , IL-6 dan TNF- α .²¹

Peningkatan pelepasan sitokin pro-inflamasi ini merangsang hepatosit untuk mensekresi protein fase akut yaitu *C-reactive protein* (CRP) dan kombinasi dari kenaikan sitokin pro-inflamasi dan disekresinya CRP inilah yang mendasari terjadinya depresi pada pasien PGK.²⁹

Tabel 1. Klasifikasi PGK

Tingkat	Gambaran	LFG (mL/min/1.73m ²)
1	Kerusakan ginjal dengan LFG normal atau meningkat	≥ 90
2	Kerusakan ginjal dengan penurunan ringan LFG	60 – 89
3	Penurunan sedang LFG	30 – 59
4	Penurunan berat LFG	15 – 29
5	Gagal ginjal	< 15 (atau dialisis)

KESIMPULAN

Gangguan depresif mayor adalah salah satu gangguan mental yang paling sering, disertai kecacatan dan berdampak penting pada kualitas hidup, tetapi etiologi dan patogenesisnya masih belum dipahami sepenuhnya. Hipotesis terbaru adalah hipotesis inflamasi di mana neurotransmitter monoamin terutama serotonin mengalami penurunan yang disebabkan oleh adanya reaksi inflamasi yang melibatkan sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β , IL-6 dan TNF- α serta CRP yang kesemuanya akan mengaktifasi transporter serotonin (SERT) untuk mengambil kembali serotonin dari sinaps.

Penyakit Ginjal Kronis (PGK) adalah abnormalitas struktur dan fungsi ginjal yang mengakibatkan penumpukan racun uremik. Racun uremik menyebabkan kegagalan respon imun dan menimbulkan inflamasi sistemik serta stres oksidatif yang disebabkan oleh adanya pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β , IL-6 dan TNF- α serta CRP dan sitokin-sitokin inilah yang akan menyebabkan terjadinya depresi pada pasien PGK.

DAFTAR PUSTAKA

- Iwagami, M. *et al.* (2017) 'Prevalence , Incidence , Indication , And Choice Of Antidepressants In Patients With And Without Chronic Kidney Disease : A Matched Cohort Study In UK Clinical Practice Research Datalink', (April), pp. 792–801. doi: 10.1002/pds.4212.
- Bautovich, A. *et al.* (2014) 'A review for clinicians', (March). doi: 10.1177/0004867414528589.
- Valsaraj, B. P., Bhat, S. M. and Latha, K. S. (2016) 'Cognitive Behaviour Therapy for Anxiety and Depression among People Undergoing Haemodialysis : A Randomized Control Trial', 10(8), pp. 8–12. doi: 10.7860/JCDR/2016/18959.8383.
- Merikangas, Kathleen R, and Zoltan Rihmer. "Mood Disorders: Epidemiology." In *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry Tenth Edition*, by B J Sadock, Sadock V. and P. Ruiz, 4139-4153. Philadelphia:Wolters Kluwer Health, 2017.
- Jhee, J. H. *et al.* (2017) 'Prevalence Of Depression And Suicidal Ideation Increases Proportionally With Renal Function Decline, Beginning From Early Stages Of Chronic Kidney Disease.', *Medicine (Baltimore)*, 96(44), pp. e8476–e8476. doi: 10.1097/MD.00000000000008476.
- Aggarwal, H. K. *et al.* (2017) 'Prevalence Of Depression , Anxiety And Insomnia In Chronic Kidney Disease Patients And Their Co-Relation With The Demographic Variables'.
- Noto, Cristiano, Lucas B Rizzo, Rodrigo Mansur, Elisa Brietzke, and Michael Maes. "Major Depression: An Immune-Inflammatory Disorder." In *Immunology and Psychiatry From Basic Research to Therapeutic Interventions*, by Norbert Müller, Aye-Mu Myint and Markus J Schwarz, 147-160. Basel: Springer International Publishing AG, 2015.
- Yan, Qing. *Psychoneuroimmunology Systems Biology Approaches to Mind-Body Medicine*. Cham: Springer International Publishing, 2016.
- Järventausta, K. *et al.* (2017) 'Changes In Interleukin-6 Levels During Electroconvulsive Therapy May Reflect The Therapeutic Response In Major Depression', *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(1), pp. 87–92. doi: 10.1111/acps.12665.
- Singh, M. K. (2015) 'The Neuroscience of Depression: Implications for Assessment and Intervention', *NIH Public Access*, (650), pp. 60–73. doi: 10.1016/j.brat.2014.08.008.
- Zunszain, P. A., Hepgul, N. and Pariante, C. M. (2012) 'Inflammation and Depression', *Brain Imaging in Behavioral Neuroscience*, (November 2011), pp. 289–320. doi: 10.1007/7854.
- Stahl, Stephen M. *Stahl's Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Application*. Cambridge: Cambridge University Press, 2013.
- McCusker, Robert H, Annemieke Kavelaars, Cobi J Heijnen, Robert Dantzer, and Keith W. Kelley. "Depression, Inflammation and Tryptophan Metabolism." In *The Wiley-Blackwell Handbook of Psychoneuroimmunology*, by Alexander W Kusnecov and Hymie Anisman, 448-490. New Jersey: John Wiley & Sons, Ltd, 2013.
- Haapakoski, R. *et al.* (2015) 'Factor A And C-Reactive Protein In Patients With Major Depressive Disorder', *BRAIN, BEHAVIOUR, AND IMMUNITY*. Elsevier Inc. doi: 10.1016/j.bbi.2015.06.001.
- Daruna, Jorge H. *Introduction to Psychoneuroimmunology Second Edition*. Cambridge: Elsevier Inc, 2012.
- Dungey, M. *et al.* (2013) 'Inflammatory Factors and Exercise in Chronic Kidney Disease', 2013.
- Yrondi, A. *et al.* (2017) 'Electroconvulsive Therapy, Depression, The Immune System And Inflammation: A Systematic Review', *Brain Stimulation*. Elsevier Inc. doi: 10.1016/j.brs.2017.10.013.
- Slavich, G. M. and Irwin, M. R. (2014) 'From Stress to Inflammation and Major Depressive Disorder: A Social Signal Transduction Theory of Depression', *Psychol Bull*, 140(3), pp. 774–815. doi: 10.1037/a0035302.
- Ma, K., Zhang, H. and Baloch, Z. (2016) 'Pathogenetic and Therapeutic Applications of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) in Major Depressive Disorder : A Systematic Review'. doi: 10.3390/ijms17050733.
- Hughes, M. M., Connor, T. J. and Harkin, A. (2016) 'Stress-Related Immune Markers in Depression : Implications for Treatment', 19, pp. 1–19. doi: 10.1093/ijnp/pyw001.
- Felger, J. C. and Lotrich, F. E. (2013) 'Inflammatory Cytokines in Depression: Neurobiological Mechanisms and Therapeutic Implications', *Neuroscience*, (246), pp. 199–229. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.04.060
- Imig, J. D. and Ryan, M. J. (2013) 'Immune and Inflammatory Role in Renal Disease', 3(April), pp. 957–976. doi: 10.1002/cphy.c120028.
- Gooz, Monika. *Chronic Kidney Disease*. Rijeka: In Tech, 2012.
- Nahas, M.E. and Levin A. *Chronic Kidney Disease A Practical Guide to Understanding and Management*. New York: Oxford University Press, 2010.
- Hsu, H. *et al.* (2013) 'Association Between Uremic Toxins And Depression In Patients With Chronic

- Kidney Disease Undergoing Maintenance Hemodialysis, *General Hospital Psychiatry*. Elsevier Inc., 35(1), pp. 23–27. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2012.08.009.
25. Wu IW, et al. "Serum Free P-Cresyl Sulfate Levels Predict Cardiovascular And All-Cause Mortality In Elderly Hemodialysis Patients—A Prospective Cohort Study." *Nephrol Dial Transplant* (Nephrol Dial Transplant), 2012: 27(3):1169-75.
26. Of, F. (2013) 'Effect Of Uremia On Structure And Function of Immune System', 22(1), pp. 149–156. doi: 10.1053/j.jrn.2011.10.020.
27. Akchurin, OM. "Update on inflammation in chronic kidney disease." *Blood Purif*, 2015: 39(1-3):84-92.
28. Bargman, Joanne M, and Karl Scorecki. "Chronic Kidney Disease." In *Harrison's Principles of Internal Medicine*, by Dennis Kasper, Anthony Fauci, Stephen Hauser, Dan Longo, J Jameson and Joseph Loscalzo, 1811-1821. New York: McGraw-Hill Education, 2015.
29. Dungey, M. *et al.* (2013) 'Inflammatory Factors and Exercise in Chronic Kidney Disease', 2013.