

Korelasi Rasio Netropil Limfosit Terhadap Derajat Depresi pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis

Abdullah Abdullah¹, Reyza², Vera Abdullah,³ Maimun Syukri¹, Desi Salwani²

¹ Divisi Nefrologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, USK/ Rumah Sakit Umum Daerah Zainoel Abidin Banda Aceh

² Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, USK/ Rumah Sakit Umum Daerah Zainoel Abidin, Banda Aceh

³ Divisi Psikisomatis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, USK/ Rumah Sakit Umum Daerah Zainoel Abidin Banda Aceh

ABSTRAK

Kata Kunci:

Depresi,
Penyakit Ginjal
Kronik,
Rasio Netrofil
Limfosit,

Latar Belakang: Terdapat 20 – 40% populasi yang menjalani hemodialisis menderita depresi. Depresi berkaitan dengan respon inflamasi sistemik diantaranya Rasio Netrofil Limfosit. Aktivasi netrofil dapat menyebabkan stres oksidatif dengan melepaskan *reactive oxygen species*, yang dapat berkontribusi pada patogenesis depresi. Kejadian depresi pada penderita Penyakit Ginjal Kronik (PGK) dapat memperberat kondisi dan luaran penyakit. Penelitian ini bertujuan untuk menilai korelasi Rasio Netrofil Limfosit terhadap derajat depresi pada penderita PGK yang menjalani hemodialisis secara regular.

Metodelogi penelitian: Penelitian merupakan studi observasional dengan desain potong lintang melibatkan pasien penyakit ginjal kronis yang menjalani hemodialisis di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin Banda Aceh dari 1 Agustus 2023 s/d 31 September 2023. Penilaian penanda inflamasi pada penelitian ini dilakukan menggunakan tiga parameter mencakup Rasio Netrofil Limfosit (RNL). *Beck Depression Inventory* (BDI) dilakukan untuk menilai tingkatan depresi pada penderita PGK. Analisis Spearman Rank test digunakan dalam penelitian ini dengan tingkat kepercayaan 95%.

Hasil: Terdapat 64 subjek terlibat dalam penelitian ini dengan distribusi 25 orang depresi ringan, 13 orang depresi sedang, 9 orang depresi berat dan 17 orang tanpa depresi dengan Skor BDI pada penderita PGK memiliki rerata 13. BDI berkorelasi positif terhadap RNL dengan kekuatan korelasi sedang ($p < 0,001$, $R = 0,517$).

Kesimpulan: Penanda inflamasi RNL berkorelasi positif terhadap derajat depresi pada penderita PGK yang menjalani hemodialisis regular.

Korespondensi: abdullahlbfk@usk.ac.id (Abdullah)

ABSTRACT

Keywords:

Depression,
Chronic Kidney
Disease,
Neutrophil
Lymphocyte Ratio

Background: There are 20-40% of the population undergoing hemodialysis suffering from depression. Depression is associated with systemic inflammatory responses including the Neutrophil Lymphocyte Ratio. Neutrophil activation can cause oxidative stress by releasing reactive oxygen species, which can contribute to the pathogenesis of depression. The occurrence of depression in patients with Chronic Kidney Disease (CKD) can worsen the condition and outcome of the disease. This study aims to assess the correlation of the Neutrophil Lymphocyte Ratio with the degree of depression in CKD patients undergoing regular hemodialysis.

Methods: The study is an observational study with a cross-sectional design involving chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis at the dr. Zainoel Abdin Banda Aceh Regional General Hospital from August 1, 2023 to September 31, 2023. Assessment of inflammatory markers in this study was carried out using three parameters including the Neutrophil Lymphocyte Ratio (RNL). The Beck Depression Inventory (BDI) was conducted to assess the level of depression in CKD patients. Spearman Rank test analysis was used in this study with a confidence level of 95%.

Results: There were 64 subjects involved in this study with a distribution of 25 people with mild depression, 13 people with moderate depression, 9 people with severe depression and 17 people without depression with a BDI score in CKD patients having an average of 13. BDI was positively correlated to RNL with moderate correlation strength ($p < 0.001$, $R = 0.517$).

Conclusion: RNL inflammatory markers were positively correlated to the degree of depression in CKD patients undergoing regular hemodialysis.

PENDAHULUAN

Penyakit ginjal kronik adalah kerusakan ginjal dan/atau penurunan *Glomerular Filtration Rate* (GFR) kurang dari 60 mL/min/1,73 m² selama minimal 3 bulan. Prevalensi PGK meningkat sejalan peningkatan jumlah penduduk usia lanjut, Diabetes Melitus dan Hipertensi. Sekitar 1 dari 10 populasi global mengalami PGK pada berbagai stadium.¹

Depresi adalah salah satu gangguan psikis yang paling umum dan serius pada pasien dengan penyakit Ginjal Kronik (PGK) atau *End stage renal disease* (ESRD) yang mempengaruhi kualitas hidup pasien. Meta-analisis yang dilakukan oleh Zhang dkk. menunjukkan bahwa prevalensi depresi adalah 21,4 % berdasarkan survei pada PGK stadium 1-4 dan 22,8% pada pasien PGK stadium 5.² Ravagi dkk. Mengemukakan bahwa prevalensi depresi

pada pasien hemodialisis (HD) di Iran sebesar 62%.² Penelitian di Korea Selatan melaporkan bahwa depresi sedang hingga berat umumnya terjadi pada pasien HD dan dikaitkan dengan kualitas hidup yang berhubungan dengan kesehatan.³

Penelitian Feng dkk. telah menunjukkan peran inflamasi dalam patogenesis depresi misalnya, inflamasi pada pasien dengan penyakit somatik meningkatkan risiko depresi. Pasien dengan depresi mengalami peningkatan kadar sitokin proinflamasi perifer dan sentral. Sitokin proinflamasi telah terbukti meningkatkan gejala depresi. Aktivasi netrofil dapat menyebabkan stres oksidatif dengan melepaskan *reactive oxygen species*, yang dapat berkontribusi pada patogenesis depresi. Titik potong RNL pada studi tersebut untuk memprediksi gejala depresi pada pasien PGK adalah 4,2.⁴ Rasio netrofil limfosit (RNL) potensial menjadi indikator baik untuk gejala

depresi pada pasien HD.^{5,6}

Hubungan antara rasio netrofil limfosit (RNL), rasio trombosit limfosit (RTL) dan *Interleukin* (IL-6) dengan gejala depresi pada pasien PGK khususnya di Indonesia masih terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk menguji keterkaitan berbagai penanda inflamasi berupa RNL terhadap derajat depresi pada pasien PGK yang menjalani HD.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik korelatif numerik dengan desain *cross sectional* dilakukan di ruang hemodialisis Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Zainoel Abidin (RSUDZA) dimulai 1 Agustus 2023 s/d 31 September 2023 setelah mendapat surat kelayakan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Rumah Sakit Umum Daerah Zainoel Abidin (RSUDZA) Banda Aceh.

Populasi penelitian adalah penderita PGK yang menjalani hemodialisis di RSUDZA Banda Aceh, dengan kriteria inklusi : usia ≥ 18 tahun. Diagnosis PGK berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang oleh dokter spesialis penyakit dalam konsultan ginjal – hipertensi, Menjalani hemodialisis rutin ≥ 3 bulan dan Menggunakan *Dyalizer Polyethersulfone single use* dan kriteria eksklusi berikut: Pasien dengan sepsis, infeksi akut, kanker, keganasan Hematologi, osteoarthritis dan Penyakit autoimun, Pasien dengan Penurunan kesadaran, Pasien dengan penyakit psikiatri, Pasien dengan *Acute Kidney Injury* yang menjalani hemodialisis dan Pasien yang mengkonsumsi steroid atau terapi imunomodulator dan antibiotik. Dalam penelitian ini, subjek yang diperlukan minimal 64 orang. Subjek dikumpulkan secara *consecutive sampling*. *Consecutive sampling*.

Prosedur penelitian ini dilakukan dengan langkah sebagai berikut: Subjek yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan mendapat penjelasan terkait penelitian dan meminta pasien untuk menandatangani persetujuan (*informed consent*). Pemeriksaan laboratorium dengan melakukan vena punksi pada fossa cubiti

sebanyak 10 cc secara aseptik untuk pemeriksaan *neutrophil limfosit ratio di RSUDZA*. Penilaian derajat keparahan depresi menggunakan *Beck Depression Inventory* (BDI) yang terdiri dari 21 yang pada masing – masing komponen pertanyaan terdiri dari 4 pilihan jawaban menggunakan skala likert 0 – 3. Skor 0 menggambarkan tidak ada Keluhan sedangkan skor 3 menggambarkan keluhan yang sangat signifikan. sensitifitas dan spesifisitas BDI pada penderita PGK secara berurutan 91% dan 86%.³⁷ Setelah dilakukan penilaian, dilakukan interpretasi penilaian BDI dengan ketentuan skor BDI < 10 normal, skor BDI 10 – 18 depresi ringan-sedang, skor BDI 19 – 29 depresi sedang-berat, dan skor BDI 30 – 63 depresi berat.

Data yang diperoleh dalam penelitian ini akan dinilai kemaknaannya secara statistik menggunakan *Pearson correlation test*. Selanjutnya jika data tidak berdistribusi normal berdasarkan uji normalitas data *Kolmogorov Smirnov test*, maka akan menggunakan uji alternatif *Spearman correlation test* dengan tingkat kepercayaan 95%.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik penelitian kedokteran oleh komite etika penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuaa Banda Aceh, dengan Nomor :161/ETIK-RSUDZA/2023

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di Instalasi Dialisis Rumah Sakit Umum Daerah dr.Zainoel Abidin Banda Aceh melibatkan 64 orang pasien yang menjalani hemodialisis serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Berdasarkan usia, kelompok dengan derajat depresi berat berdasarkan penilaian BDI menunjukkan usia yang lebih muda dibandingkan kelompok lainnya yakni sebesar 46,66 tahun. Berdasarkan jenis kelamin penderita yang mengalami Depresi tidak berbeda antara laki – laki dan perempuan yakni dengan jumlah masing – masing secara berurutan sebanyak 24 orang dan 23 orang. Penderita yang mengalami depresi pada seluruh jenis derajat menunjukkan lama HD selama 1 hingga 5 tahun dengan dominasi etiologi

Tabel 1. Karakteristi penelitian

Karakteristik	Derajat Depresi			
	Normal (n = 17)	Ringan (n = 25)	Sedang (n = 13)	Berat (n = 9)
Usia (tahun)*	54,46 ± 8,21	53,09 ± 9,15	50,72 ± 13,85	46,66 ± 11,33
Jenis Kelamin, n (%)				
Laki – laki	9 (52,9)	12 (48)	8 (61,5)	4 (44,4)
Perempuan	8 (47,1)	13 (52)	5 (38,5)	5 (55,6)
Lama HD, n (%)				
< 1 tahun	6 (35,3)	7 (28)	4 (30,8)	2 (22,2)
1 – 5 tahun	8 (47,1)	15 (60)	7 (53,8)	6 (66,7)
6 – 10 tahun	3 (17,6)	3 (17,6)	2 (15,4)	0
> 10 tahun	0	0	0	1 (11,1)
Etiologi, n (%)				
HT	10 (58,8)	15 (60)	7 (53,8)	5 (55,6)
DM	5 (29,4)	6 (24)	2 (15,4)	1 (11,1)
Sebab lain	2 (11,8)	4 (16)	4 (16)	3 (33,3)
IMT(kg/m ²)*	25,39 ± 5,07	22,95 ± 2,3	23,58 ± 4,68	23,23 ± 3,54
RNL*	2,16 ± 0,45	3,45 ± 1,24	4,49 ± 1,82	3,36 ± 1,04
BDI**	8 (1 – 9)	12 (10 – 18)	24 (19 – 28)	37 (30 – 53)

Hipertensi dan Diabetes Melitus. Berdasarkan IMT pada kelompok depresi ringan memiliki rerata 22,95 Kg/m², depresi sedang 23,58 Kg/m² dan depresi berat 23,23 Kg/m². Kelompok depresi berat menunjukkan rerata penanda inflamasi berupa RNL (3,36),

Korelasi skor BDI terhadap RNL pada penderita PGK pada tabel 5.2 menggunakan uji korelasi *Spearman*. Rerata skor BDI adalah sebesar 13 dengan skor minimal 1 dan maksimal 53. Selanjutnya, RNL memiliki rerata 3 dengan nilai rentang 1 hingga 9. Secara statistik diketahui derajat depresi yang diukur menggunakan BDI berkorelasi positif terhadap RNL dengan kekuatan korelasi sedang ($p < 0,001$, $R = 0,517$).

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian, proporsi usia pada kelompok dengan derajat depresi berat berdasarkan penilaian BDI menunjukkan rerata usia yang paling muda dibandingkan kelompok lainnya yakni 46,66 tahun. Penelitian ini selaras dengan temuan Chand dkk (2023) yang mendokumentasikan bahwa prevalensi gangguan depresi berat pada individu yang lebih muda (usia 18 hingga 29 tahun) cenderung lebih tinggi dibandingkan individu berusia ≥ 60 tahun bahkan mencapai angka tiga kali lipat.⁸⁻¹⁰ Berbeda dengan penelitian ini, temuan Engin dkk

Tabel 2. Korelasi RNL terhadap skor BDI

	Median	Min - Max	R	Nilai p*
BDI, n = 64	13	1 - 53	0,517	<0,001
RNL, n = 64	3	1 – 9		

* *Spearman Rank test*

(2022) menunjukkan bahwa pasien berusia 18-45 tahun secara signifikan lebih baik dalam hal kesehatan mental dibandingkan pasien berusia di atas 65 tahun.¹¹ Temuan lain oleh Bhaskaran dkk (2022) mendokumentasikan bahwa tidak terdapat hubungan antara faktor usia dengan depresi pada pasien yang menjalani hemodialisis.¹²

Proporsi jenis kelamin penderita yang mengalami depresi tidak berbeda antara laki-laki dan perempuan yakni dengan jumlah masing-masing secara berurutan sebanyak 24 orang dan 23 orang. Sejalan dengan temuan ini, penelitian yang dilakukan Bhaskaran dkk (2022) mendokumentasikan bahwa tidak terdapat hubungan antara faktor jenis kelamin dengan depresi. penelitian tersebut juga menyatakan bahwa jumlah hemodialisis perminggu berhubungan dengan kejadian depresi.¹²

Rerata skor BDI adalah sebesar 13 dengan skor minimal 1 dan maksimal 53. Selanjutnya RNL memiliki rerata 3 dengan nilai rentang 1 hingga 9. Secara statistik diketahui derajat depresi yang diukur menggunakan BDI berkorelasi positif terhadap RNL dengan kekuatan korelasi sedang ($p < 0,001$, $R = 0,517$).

Rasio Netrofil Limfosit (RNL) dihitung sebagai rasio sederhana antara jumlah netrofil dan limfosit yang diukur pada darah tepi. RNL merupakan biomarker yang mengkonjugasikan dua sisi sistem imun, yaitu netrofil sebagai respons imun bawaan dan limfosit sebagai imunitas adaptif.⁶² RNL sebagai penanda inflamasi sistemik dan Parameter yang berguna untuk menentukan keparahan inflamasi pada PGK.¹³

Kisaran normal RNL adalah antara 1-2. Nilai yang lebih tinggi dari 3,0 dan di bawah 0,7 pada orang dewasa bersifat patologis. RNL di zona abu-abu antara 2,3-3,0 dapat berfungsi sebagai peringatan dini terhadap suatu proses patologis seperti kanker, aterosklerosis, inflamasi, gangguan kejiwaan, dan stres. Dengan demikian, rerata nilai RNL pada penelitian ini yaitu 3 dikategorikan dalam zona abu-abu.¹⁴

Tutan dkk (2023) mendapatkan hasil yang sama dengan temuan ini dalam penelitiannya tentang hubungan RNL dan RTL terhadap depresi pada

pasien dialisis. Pada penelitian tersebut dikemukakan bahwa rerata RNL kelompok pasien dengan depresi sedang atau berat lebih tinggi jika dibandingkan pasien dengan depresi minimal atau ringan.¹⁵ Penelitian yang dilakukan oleh Solin dkk (2023) di RSUP H. Adam Malik Medan juga menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif antara RNL dengan keparahan depresi pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis rutin.¹⁶ Hal tersebut Sejalan dengan hasil penelitian Feng dkk (2022) dan Shabi dkk (2023) yang menyatakan bahwa RNL merupakan prediktor independen gejala depresi pada pasien MHD (*maintenance hemodialysis*). Inflamasi pada pasien dengan penyakit somatik meningkatkan risiko terjadinya depresi. Aktivasi netrofil dapat menyebabkan stres oksidatif dengan melepaskan *reactive oxygen species* yang dapat berkontribusi terhadap patogenesis depresi.¹⁷⁻¹⁸

Penelitian Xiaoyu dkk (2023) mendokumentasikan hasil yang berbeda dari penelitian ini yang mengeksplorasi hubungan antara inflamasi dan depresi menggunakan RNL, MLR, dan RTL sebagai penanda inflamasi dan menemukan RNL tidak berkorelasi dengan depresi.¹⁹ Penelitian lain oleh Shatri dkk (2023) tentang gejala depresi dan inflamasi pada penderita *chronic functional constipation* (CFC) berbeda dengan temuan ini yang menyatakan bahwa hubungan RNL dengan depresi tidak signifikan secara statistik. Meskipun demikian, RNL cenderung lebih tinggi pada subjek dengan gejala depresi dibandingkan subjek tanpa gejala depresi.²⁰

KESIMPULAN

Berdasarkan rumusan permasalahan dan analisa data dari penelitian ini disimpulkan bahwa terdapat korelasi yang signifikan rasio netrofil-limfosit dan Interleukin 6 terhadap derajat depresi pada penderita penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis secara regular.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chen, T. K., Knicey, D. H. & Grams, M. E. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A

- Review. *JAMA* 322, 1294–1304 (2019).
2. Lv, J. C. & Zhang, L. X. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol* 1165, 3–15 (2019).
 3. Cockwell, P. & Fisher, L. A. The global burden of chronic kidney disease. *The Lancet* 395, 662–664 (2020).
 4. Feng, J., Lu, X., Li, H. & Wang, S. High neutrophil-to-lymphocyte ratio is a significant predictor of depressive symptoms in maintenance hemodialysis patients: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 22, 1–8 (2022).
 5. Solin, S. S. Hubungan Rasio Neutrofil/Limfosit dengan Keparahan Depresi pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis Reguler di RSUP H. Adam Malik Medan. (2019).
 6. Ruiz-Ortega, M., Rayego-Mateos, S., Lamas, S., Ortiz, A. & Rodrigues-Diez, R. R. Targeting the progression of chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology* 2020 16:5 16, 269–288 (2020).
 7. Kayhan, F., Gündüz, Ş., Ersoy, S. A., Kandeğer, A. & Annagür, B. B. Relationships of neutrophil–lymphocyte and platelet–lymphocyte ratios with the severity of major depression. *Psychiatry Res* 247, 332–335 (2017).
 8. Chand, S. P. & Arif, H. Depression. *StatPearls Publishing* (2023).
 9. Vaidya, S. R. & Aeddula, N. R. Chronic renal failure. *StatPearls Publishing* (2022).
 10. Chen, T. K., Knicely, D. H. & Grams, M. E. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review. *JAMA* 322, 1294–1304 (2019).
 11. Onan, E., Paydas, S., Kaya, B., Korkmaz, T., vd. Depression and Quality of Life Related Factors in Hemodialysis Patients. *Çukurova Anestezi ve Cerrahi Bilimler Dergisi* 5, 92–100 (2022).
 12. Shanmukham, B., Varman, M., Subbarayan, S., Sakthivadivel, V., Kaliappan, A., Gaur, A., & Jyothi, L. . Depression in Patients on Hemodialysis: A Dilapidated Facet. *Cureus* 14, (2022).
 13. Uduagbamen, P. K., Olukayode, A., Oyelese, T.A., Ehiogae, O. Neutrophil lymphocyte ratio as an inflammatory marker in chronic kidney disease: Determinants and correlates. *Open Journal of Nephrology* 12, 23–35 (2022).
 14. 64. Zahorec, R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy* 122, 474–488 (2021).
 15. Tutan, D., Kaya, A. E. & Eser, B. The relationship between neutrophil lymphocyte ratio, platelet lymphocyte ratio, and depression in dialysis patients. *Medicine* 102, e35197 (2023).
 16. Solin, S. S. Hubungan Rasio Neutrofil/Limfosit dengan Keparahan Depresi pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis Reguler di RSUP H. Adam Malik Medan. Preprint at (2019).
 17. Feng, J., Lu, X., Li, H. & Wang, S. High neutrophil-to-lymphocyte ratio is a significant predictor of depressive symptoms in maintenance hemodialysis patients: a cross-sectional study. *BMC psychiatry* 22, 313 (2022).
 18. Shabi, I., Chettati, M., Fadili, W. & Laouad, I. # 4637 Is the Neutrophil/Lymphocyte Ratio Useful in Predicting the Occurrence of Depression in Chronic Hemodialysis Patients? *Nephrology Dialysis Transplantation* 38, gfad063d_4637 (2023).
 19. Zhu, X., Li, R., Zhu, Y., Zhou, J., Han, X., Tong, Y., & Tan, Y.. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte, monocyte/lymphocyte ratios and systemic immune-inflammation index in patients with depression. *Bratislava Medical Journal/ Bratislavské Lekárske Listy* 124, (2023).
 20. Shatri, H., Faisal, E., Abdullah, M., Syam, A. F., Utari, A. P., Muzellina, V. N., Nursyirwan, S. A., & Lamuri, A.. Depression Symptoms and Inflammation in Chronic Functional Constipation Patients. *Acta Medica Indonesiana* 55, 33 (2023).