

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Landasan Teori

##### 1. Definisi

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. PGK adalah abnormalitas struktur dan fungsi ginjal selama  $\geq 3$  bulan yang ditandai dengan Laju Filtrasi Ginjal (LFG)  $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$  dengan minimal satu penanda kerusakan ginjal yaitu albuminuria (*Albumin : Creatinine Ratio* [ACR]  $\geq 30\text{mg/g}$ ), abnormalitas sedimen urin, abnormalitas elektrolit atau yang lain akibat gangguan tubuler, abnormalitas pada histologi ginjal, abnormalitas struktur ginjal melalui pencitraan, dan riwayat transplantasi ginjal (Webster *et al.*, 2017). Klasifikasi PGK berdasarkan *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (KDOQI), dimodifikasi dan disahkan oleh *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) adalah sebagai berikut:

**Tabel.1** Klasifikasi PGK

Tahap	Gambaran	LFG ( $\text{mL/min/1.73m}^2$ )
1	Kerusakan ginjal dengan LFG normal atau meningkat	$\geq 90$
2	Kerusakan ginjal dengan penurunan ringan LFG	60 – 89
3	Penurunan sedang LFG	30 – 59
4	Penurunan berat LFG	15 – 29
5	<i>End stage kidney disease</i> (ESKD)	$<15$ (atau dialisis)

(Webster *et al.*, 2017)

Hemodialisis (HD) adalah suatu proses terapi pengganti ginjal dengan menggunakan selaput membran semi permeabel yang digunakan

untuk mengeluarkan cairan dan produk sampah metabolisme dari dalam tubuh kita, ketika ginjal tidak mampu melaksanakan proses tersebut. Pada pasien dengan fungsi ginjal yang minimal yaitu pada PGK tahap 5 (ESKD), HD dilakukan untuk mencegah komplikasi yang membahayakan hingga dapat menyebabkan kematian (Syamsulhadi dan Septiawan, 2016).

## 2. Kecemasan dan Depresi pada Penyakit Ginjal Kronis

Pasien dengan penyakit ginjal stadium akhir akan menghadapi komplikasi pada setiap sistem organ dan komplikasi psikiatri yang umum dijumpai adalah depresi, kecemasan, demensia, delirium, kesulitan koping, gangguan keluarga, dan perkawinan. Ada beberapa sumber stres psikologis berat termasuk kelelahan kronis, gejala fisik lain, ketergantungan pada orang lain yang berlebihan, hilangnya fungsi sosial sebelumnya, dan kesulitan mempertahankan harapan untuk menghadapi masa depan yang tidak pasti (Valsaraj, Bhat, dan Latha, 2016). Secara umum, adanya gangguan psikiatri telah menunjukkan keluaran klinis yang lebih buruk pada pasien dengan PGK (Goh dan Griva, 2018). Pasien PGK yang menjalani hemodialisis memiliki kualitas hidup yang lebih rendah, gangguan fungsi yang lebih banyak dan lebih besar terjadinya kondisi psikopatologis (Aggarwal *et al.*, 2017).

Depresi adalah gangguan psikiatri yang paling banyak ditemukan pada pasien ESKD. Penilaian depresi cukup menantang pada populasi PGK, karena bertumpang-tindihnya gejala fisik antara uremia dan depresi seperti kelelahan, hilangnya nafsu makan, gangguan tidur, iritabilitas, dan lain-lain. Pada pasien PGK yang belum memerlukan dialisis, depresi terkait dengan laju progresifitas menuju ke ESKD dan inisiasi dialisis, kematian, atau perawatan di rumah sakit yang lebih cepat bahkan pada pasien yang telah menjalani transplantasi ginjal, depresi lebih mungkin mengalami kematian dibandingkan yang tidak depresi. Ada 2 mekanisme yang mungkin menyebabkan depresi terkait dengan keluaran ginjal yang

buruk. Pertama, faktor biologi, yaitu hiperaktivitas dari aksis *Hypothalamus-Pituitary-Adrenal* (HPA) yang berakibat pada peningkatan ekskresi kortisol dan norepinefrin yang mengarah pada gangguan malnutrisi, imunitas, inflamasi, dan status aterosklerosis. Kedua, jalur perilaku, di mana depresi terkait dengan ketidakpatuhan pada dialisis, obat yang diresepkan dan pembatasan diet pada pasien yang menjalani HD kronis, selain adanya risiko menyakiti diri (*self harm*) dan bunuh diri yang lebih tinggi (Syamsulhadi dan Septiawan, 2016; Palmer *et al.*, 2016).

PGK sebagai salah satu penyakit kronis sering menantang untuk menyesuaikan diri. Kecemasan adalah psikopatologi yang sering terjadi pada pasien dengan PGK dan sering terjadi bersamaan dengan depresi di mana kecemasan tersebut akan memperburuk gejala depresi dan mengganggu kualitas hidup pasien (Loosman *et al.*, 2015; Aggarwal *et al.*, 2017; Goh dan Griva, 2018). Selain itu, gejala kecemasan termasuk faktor penting yang memengaruhi prognosis pasien dengan PGK (Pascoe *et al.*, 2017). Gangguan kecemasan yang paling sering pada pasien ESKD yang menjalani HD adalah fobia spesifik dan gangguan panik dengan atau tanpa agorafobia (Cohen, Cukor, dan Kimmel, 2016).

Sama halnya dengan gangguan psikiatri pada penyakit yang kronis yang lain, faktor biopsikososial merupakan penyebab atau berkaitan dengan terjadinya kecemasan dan depresi pada pasien PGK.

a. Faktor Biologis Penyebab Kecemasan dan Depresi pada PGK

Manifestasi patologis final yang sering ditemukan pada PGK adalah fibrosis ginjal yang dicirikan dengan glomerulosklerosis, atrofi tubuler, dan fibrosis interstisial. Glomerulosklerosis disebabkan oleh kerusakan dan disfungsi endotel, proliferasi sel otot polos dan sel mesangial, dan destruksi podosit yang biasanya melapisi membran basal glomerulus. Atrofi tubular, fibrosis interstisial, dan jaringan parut berhubungan erat dengan LFG dan proteinuria. Sel-sel epitel tubular distimulasi untuk mensintesis

produk-produk inflamasi termasuk *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan kemokin oleh berbagai protein urin yang disaring secara abnormal, termasuk komplemen, sitokin, dan albumin (Webster *et al.*, 2017).

Pasien PGK memiliki banyak komplikasi yang berakibat pada prognosis yang buruk. Sebagai contoh seperti penurunan fungsi ginjal 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 (Hsu *et al.*, 2013). Racun uremik ini, dapat meningkatkan risiko aterosklerosis, disfungsi trombosit dan peningkatan risiko perdarahan, disbiosis bakteri usus, perubahan metabolisme obat serta meningkatkan risiko kematian pada pasien PGK baik yang menjalani terlebih pada pasien yang tidak menjalani terapi dialisis (Webster *et al.*, 2017).

Selain uremia, beberapa faktor terkait prosedur HD juga memicu inflamasi, di antaranya komposisi membran, tipe dan kecukupan prosedur, kualitas air, dan tipe akses vaskular. Berbagai jenis membran dialisis berhubungan dengan derajat inflamasi yang berbeda, tidak hanya terkait dengan masalah bio-inkompatibilitas tetapi juga karena perbedaan kapasitas membran untuk menyaring molekul menengah dan besar yang mungkin menjadi faktor kunci dalam proses inflamasi. Demikian juga, telah diusulkan bahwa jumlah transportasi konvektif dan frekuensi dialisis dapat memengaruhi inflamasi. Selain itu, penggunaan kateter sentral untuk akses vaskular (aspek utama terapi HD) berkontribusi terhadap respon inflamasi. Dalam sebuah penelitian yang membandingkan berbagai tipe akses vaskular, mediator inflamasi seperti Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) dan *C-Reactive Protein* (CRP) secara bermakna lebih tinggi pada pasien dengan kateter vena sentral atau *graft* arteri-vena dibandingkan dengan fistula arteri-vena, sedangkan *Tumor Necrosis*

*Factor-α* (TNF- $\alpha$ ) tidak bermakna. Kontribusi penting lainnya untuk proses inflamasi dalam HD adalah akses *graft* yang mengalami *cloting* dan infeksi pada akses. Selain itu, terapi penggantian ginjal juga berkontribusi terhadap inflamasi melalui mekanisme yang kurang jelas, seperti retensi natrium, ekspansi volume, hipoksia intradialisis, disfungsi otonom, gangguan endokrin, resistensi insulin, dan stres oksidatif (Webster *et al.*, 2017).

Dari data di atas, PGK tidak hanya memengaruhi respon imun tetapi juga berkaitan dengan inflamasi sistemik dan stres oksidatif yang memainkan peranan unik dalam patofisiologinya, termasuk mempercepat terjadinya penyakit vaskular dan penyakit komorbid lainnya (Vaziri *et al.*, 2013; Bargman dan Scorecki, 2015). Beberapa komponen kunci dari imunitas asli berpengaruh pada terjadinya inflamasi tersebut termasuk sistem komplemen, *Toll-Like Receptors* (TLRs), sel dendritik, makrofag, dan sel *Natural Killer* (NK) dan pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-1 $\beta$ , Interleukin-6 (IL-6), dan TNF- $\alpha$  (Dungey *et al.*, 2013; Imig dan Ryan, 2013; Kim dan Jeon, 2018). Dalam beberapa tahun terakhir, konsep telah ditetapkan bahwa aktivasi jalur imunitas bawaan, terutama dari sistem *Nuclear Factor Kappa B* (NF- $\kappa$ B) dan inflamasom (*Nucleotide-Binding Oligomerization Domain Like Receptor Family, Pyrin Domain Containing 3*) NLRP3, suatu kompleks multiprotein yang memproses aktivasi sitokin inflamasi, memiliki arti penting dalam perkembangan fibrosis ginjal (Griffin dan Zatz, 2019). NF $\kappa$ B inilah yang kemudian mengaktifkan sistem imun dan meningkatkan produksi sitokin (Michopoulos *et al.*, 2016).

Peningkatan pelepasan sitokin proinflamasi ini merangsang hepatosit untuk mensekresi protein fase akut yaitu CRP. Kombinasi dari kenaikan sitokin proinflamasi dan disekresinya CRP inilah yang mungkin mendasari terjadinya kecemasan dan depresi pada pasien PGK (Dungey *et al.*, 2013; Imig dan Ryan, 2013; Kim dan Jeon,



2018). Dalam sebuah *systematic review* dan *meta-analysis* yang dilakukan oleh Greg dan rekan-rekannya, menyimpulkan bahwa tingginya IL-6 terkait dengan terjadinya dan beratnya depresi, sedangkan untuk CRP terkait dengan terjadinya depresi dan *high-sensitivity* CRP terkait dengan beratnya depresi. IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  tidak terkait dengan terjadinya dan beratnya depresi, walaupun diakui oleh peneliti, bahwa data untuk kedua biomarker ini terlalu sedikit untuk menentukan kaitannya dengan gejala depresi pada pasien PGK maupun ESKD (Gregg *et al.*, 2020).

Sitokin proinflamasi terutama IL-6 menginduksi produksi protein fase akut dan biomarker inflamasi kunci (CRP) yang keduanya juga meningkatkan fungsi dan ekspresi *Serotonin Transporter* (SERT) serta pengambilan kembali serotonin (Felger dan Lotrich, 2013). Sitokin proinflamasi juga menginduksi enzim *Indoleamine 2,3-Dioxygenase* (IDO) yang mengubah asam amino esensial triptofan menjadi *kynurenine*. *Kynurenine* adalah prekursor dari metabolit bioaktif *quinolinic acid* dan *kynurenic acid*. (Miller dan Raison, 2016). *Kynurenine* dan *quinolinic acid* bersifat ansiogenik karena menghambat *Gama-Aminobutyric Acid* (GABA) dan merangsang sekresi glutamat (Webster *et al.*, 2017). Selain itu, sitokin proinflamasi (IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$ ) dapat juga meningkatkan resistensi reseptor glukokortikoid melalui beberapa jalur, termasuk aktivasi *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK) p38 dan menstimulasi perubahan dalam ekspresi dari reseptor glukokortikoid (Miller dan Raison 2016; Feltes *et al.* 2017). Penurunan serotonin disertai dengan peningkatan kadar *kynurenine* dan *quinolinic acid* serta peningkatan resistensi reseptor glukokortikoid inilah yang memunculkan gangguan kecemasan akibat reaksi inflamasi.

Pelepasan sitokin proinflamasi tersebut juga akan memulai aktivitas aksis HPA dengan dilepasnya glukokortikoid (kortisol) ke dalam sirkulasi. Aksis HPA dimulai ketika nukleus paraventrikular

dari hipotalamus memproduksi *Corticotrophine Releasing Hormone* (CRH) dan vasopresin yang menstimulasi hipofisis anterior untuk melepaskan *Adrenocorticotrophic Hormone* (ACTH) yang akan memulai sintesis dan pelepasan kortisol ke dalam darah (Kusnecov dan Anisman, 2014; Melmed dan Jameson, 2015). Nukleus paraventrikuler hipotalamus, saraf yang mengandung CRH, juga memiliki proyeksi ke pusat noradrenergik pada batang otak dan medula spinalis. *Locus Coeruleus* (LC) dari batang otak mengirimkan proyeksi langsung ke saraf preganglioner simpatis pada medula spinalis dan ke saraf preganglioner parasimpatis pada batang otak dan medula spinalis yang berakibat peningkatan aktivitas simpatis melalui aktivasi  $\alpha$ -1 *adrenoceptor* saraf preganglioner simpatis dan penurunan aktivitas parasimpatis melalui aktivasi  $\alpha$ -2 *adrenoceptor* saraf preganglioner parasimpatis. Sehingga hubungan antara CRH dan sistem saraf simpatis merupakan lingkaran umpan balik positif dua arah (Won dan Kim, 2016). Peningkatan aktivitas simpatis inilah yang akan menimbulkan gejala otonom, yang merupakan gejala kecemasan yang sering dikeluhkan oleh pasien.

Studi neurofisiologi dan neurofarmakologi telah melaporkan peranan mekanisme serotonergik dan melatoninergik pada terjadinya depresi, gangguan tidur dan kelelahan. Ginjal terkait dengan metabolisme triptofan dengan mengeluarkan turunan triptofan, seperti *kynurenine* dan metabolit yang lain. Pasien dengan ESKD, didapati kadar triptofan yang rendah tetapi dengan kadar metabolit triptofan (*kynurenine*) yang tinggi, sehingga diduga pada pasien yang menjalani HD mengalami peningkatan katabolisme triptofan. Studi yang dilakukan Malhotra dan rekan-rekannya, menemukan bahwa tingginya kadar *kynurenine* terkait dengan semakin besarnya kemungkinan depresi dan kelelahan pada pasien HD (Malhotra *et al.*, 2017).

*commit to user*

Sitokin proinflamasi IL-1 $\beta$ , IL-6, dan TNF- $\alpha$  bersama-sama mengkoordinasi fungsi beberapa sel yang menstimulasi dan meningkatkan inflamasi (Slavich dan Irwin, 2014). IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  mengaktivasi SERT dan pengambilan kembali serotonin serta meningkatkan ekspresi dan fungsi pompa pengambilan kembali dopamin dan norepinefrin melalui aktivasi jalur MAPK p38 serta menurunkan sintesis monoamin melalui penurunan ko-faktor enzimatis seperti Tetrahidrobiopterin (BH4) sehingga memicu beberapa perilaku sakit seperti letargi, depresi, kecemasan, penurunan nafsu makan, anoreksia, hipersomnia, kelelahan, penurunan kemampuan kognitif, retardasi psikomotor, penurunan perilaku dan aktivitas sosial (Haapakoski *et al.*, 2016; Hughes, Connor, dan Harkin, 2016; Ma, Zhang, dan Baloch, 2016; Miller dan Raison, 2016). Tetrahidrobiopterin (BH4) merupakan kofaktor yang dibutuhkan oleh *phenylalanine hydroxylase* untuk mengubah fenilalanin menjadi tirosin dan oleh *tyrosine hydroxylase* untuk mengubah tirosin menjadi dopamin dan dopamin menjadi norepinefrin, serta kofaktor bagi *tryptophan-hydroxylase* untuk mengubah triptofan menjadi serotonin. Penurunan BH4 akan menurunkan sintesis monoamin seperti dopamin, norepinefrin dan serotonin. Penurunan dopamin terutama pada area mesolimbik akan menghambat beberapa aspek dari penghargaan dan motivasi. Penurunan aktivitas dopamin pada insula anterior dan korteks orbitofrontal menyebabkan gangguan pengaturan kognitif pada reaktivitas emosional (tumpulnya respon) terhadap stimulus penghargaan. Gabungan gangguan aktivitas dopamin di atas yang memicu timbulnya anhedonia pada pasien depresi. Penurunan aktivitas dopamin pada ganglia basalis relevan dengan retardasi psikomotor dan kelelahan atau hilangnya energi (anergia) (Swardfager *et al.*, 2016). Penurunan serotonin dan norepinefrin diduga terkait dengan gangguan tidur yang dialami oleh pasien



depresi di mana pada penurunan kedua monoamin ini, terjadi penurunan latensi tidur *rapid eye movement* (REM), peningkatan waktu tidur REM, dan penurunan waktu tidur *non rapid eye movement* (NREM) (Wang *et al.*, 2015).

Sejalan dengan yang terjadi pada kecemasan, sitokin proinflamasi terutama IL-6 menginduksi produksi protein fase akut dan biomarker inflamasi kunci CRP yang keduanya juga meningkatkan fungsi dan ekspresi SERT serta pengambilan kembali serotonin (Felger dan Lotrich, 2013). Sitokin proinflamasi juga menginduksi enzim IDO yang mengubah asam amino esensial triptofan menjadi *kynurenine*. *Kynurenine* adalah prekursor dari metabolit bioaktif *quinolinic acid* dan *kynurenic acid*. *Quinolinic acid* adalah sebuah agonis reseptor N-Methyl D-Aspartate (NMDA) yang bersama dengan induksi sitokin, *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS), akan menurunkan pengambilan kembali glutamat dan merangsang pelepasan glutamat dari astrosit sehingga menyebabkan glutamat yang berlebihan, yang ketika terikat pada reseptor NMDA ekstrasinaptik akan menurunkan *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) serta bersifat neurotoksik akibat masuknya kalsium yang berlebihan ke dalam sel saraf (Miller dan Raison, 2016; Swardfager *et al.*, 2016). Akibat aktivitas IDO, ketersediaan triptofan perifer menjadi berkurang, sehingga mengurangi sintesis serotonin di otak. Sitokin proinflamasi juga memengaruhi neurogenesis dan kematian sel saraf yaitu IL-1 $\beta$  yang menurunkan neurogenesis sedangkan TNF- $\alpha$  menghambat proliferasi dan menginduksi kematian (apoptosis) sel saraf, (di antaranya amigdala dan hipokampus), yang akan mengganggu proses pembelajaran dan pemilihan tindakan. Kombinasi dari semua hal di atas yang akhirnya akan memicu terjadinya depresi (Zunszain, Hepgul, dan Pariante, 2012; Swardfager *et al.*, 2016).

*commit to user*

b. Faktor Psikososial yang Terkait dengan Kecemasan dan Depresi pada PGK

PGK merupakan proses psikologis yang berkelanjutan bagi pasien dan keluarganya dalam rangka menyesuaikan diri dengan kondisi baru mereka. Kualitas hidup pasien terutama yang membutuhkan HD sangat terpengaruh, karena HD terkait dengan perubahan kebiasaan dan gaya hidup baik bagi pasien maupun keluarganya. Di saat yang sama, kesehatan fisik, status fungsional, hubungan personal, status sosial dan ekonomi sangat terpengaruh. Stresor yang umumnya dialami pasien PGK yang menjalani HD diantaranya kesulitan keuangan atau setidaknya kehilangan peran dalam pekerjaan, perubahan dalam hubungan sosial dan marital (peran dalam keluarga dan disfungsi seksual), perawatan rumah sakit terus menerus, kesulitan berlibur, keterbatasan waktu luang, hubungan dengan tenaga medis baik dokter maupun perawat, ketakutan akan kecacatan maupun kematian, peningkatan ketergantungan pada mesin HD, ketidakpastian tentang masa depan serta kelelahan fisik (S. K. Gerogianni dan Babatsikou 2014; Valan 2017).

Pendidikan rendah ternyata juga menjadi salah satu faktor yang ikut memengaruhi terjadinya depresi pada pasien PGK yang menjalani HD (Shafi dan Shafi, 2017). Pendidikan rendah, peningkatan usia, jenis kelamin wanita, gangguan komorbid dan penjadwalan HD sangat terkait dengan terjadinya pengangguran. Pengangguran sangat kuat memengaruhi terjadinya depresi pada pasien dialisis, karena pasien merasa menjadi beban keuangan keluarganya. Pasien dengan pendidikan dasar sering khawatir dengan pekerjaannya karena biasanya memiliki pekerjaan manual dan tidak sanggup melanjutkan setelah dimulainya HD (G. Gerogianni, Kouzoupis, dan Grapsa, 2018).

*commit to user*

Periode penyesuaian pasien terhadap program rutin HD terbagi dalam tiga tahap. Periode pertama adalah tahap bulan madu yaitu sekitar 1 – 3 minggu sejak HD yang pertama. Pada periode ini, pasien menerima dengan relatif lebih mudah proses dialisis dan ketergantungan mereka pada mesin HD dan profesional kesehatan. Di sisi lain, pasien mengalami ketakutan dan kecemasan yang intens untuk setiap kecacatan atau kematian dan kekhawatiran tentang kemunduran profesional dan sosial serta masalah keuangan. Selama periode ini, muncul juga gangguan tidur, gejala depresi dan kekhawatiran kuat tentang hilangnya kemandirian, pekerjaan, peran keluarga dan fungsi seksual. Periode kedua adalah tahap frustrasi yaitu sekitar 3 – 12 bulan kemudian. Selama periode keputusan dan frustrasi, pasien merasakan gejala kesedihan dan kelelahan yang kuat. Biasanya, peristiwa stres rumah tangga, pribadi atau profesional adalah kesempatan pertama bagi pasien untuk lulus pada tahap ini. Tahap ini memanifestasikan dirinya dalam ledakan kemarahan dan agresi pasien terhadap keluarga atau staf Instalasi HD. Akhirnya, periode ketiga yaitu periode penyesuaian jangka panjang, ditandai dengan penerimaan parsial pembatasan dialisis oleh pasien jika mereka mengalami periode kepuasan dan depresi. Penyesuaian psikososial pasien dengan program rutin HD bergantung pada kepribadian pasien bersamaan dengan dukungan yang diterima pasien dari profesional kesehatan, keluarga dan lingkungan sosialnya. (S. K. Gerogianni dan Babatsikou, 2014).

Lacson dan rekan-rekannya (2014), menemukan bahwa pasien dialisis dengan gejala depresi lebih banyak dirawat rumah sakit secara bermakna sedangkan Chan dan rekan-rekannya (2017), menemukan bahwa perawatan rumah sakit pada pasien dialisis meningkatkan angka depresi. Nowak dan rekan-rekannya (2013), menemukan bahwa waktu yang dihabiskan untuk perawatan di rumah sakit dan penggunaan kateter sentral memiliki kaitan yang

bermakna dengan depresi pada pasien dialisis (G. Gerogianni, Kouzoupis, dan Grapsa, 2018).

Pasien PGK memiliki kesulitan untuk berpartisipasi dalam olahraga dan aktivitas sosial. Hal ini menimbulkan efek pada perasaan kemandirian dan harga diri pasien. Menurut teori determinasi diri, kemandirian adalah salah satu kebutuhan dasar psikologis yang mendukung kesejahteraan sehari-hari dan psikologis. Ketika pemenuhan kebutuhan ini terhambat oleh berbagai macam faktor, pasien akan mengalami harga diri yang rendah dan kondisi psikologis yang buruk (S. K. Gerogianni dan Babatsikou, 2014).

Disfungsi ereksi (DE) terjadi pada 80% pasien laki-laki yang menjalani hemodialisis dan terkait dengan tingginya angka depresi, kecemasan, kehilangan harga diri, dan gangguan pernikahan. Gangguan ini kebanyakan disebabkan oleh peningkatan usia, hipertensi, diabetes melitus, dan anemia pada pasien. Hanya sebagian kecil laki-laki dengan DE yang mengikuti terapi farmakologis (G. Gerogianni, Kouzoupis, dan Grapsa, 2018). Dalam sebuah *systematic review* dan *meta-analysis* yang dilakukan oleh Pizzol dan rekan-rekannya, menyimpulkan bahwa prevalensi DE pada pasien dengan PGK sangat tinggi (76%), baik yang menjalani dialisis maupun yang menjalani transplantasi ginjal. DE juga terkait dengan gangguan kardiovaskuler pada penyakit PGK, sehingga penapisan DE pada pasien PGK perlu dilakukan sebagai bagian dalam manajemen PGK (Pizzol *et al.*, 2020).

### 3. Sekilas tentang Vitamin B1, B6 dan B12

#### a. Vitamin B1

Vitamin B1 atau yang dikenal sebagai tiamin adalah vitamin B yang pertama kali diidentifikasi. (Stipanuk dan Caudill, 2013). Nama tiamin berasal dari adanya cincin *thiazole* di dalam strukturnya (Nix,

2017). Pencarian akan penyebab beri-beri yang akhirnya mengidentifikasi tiamin sebelum akhirnya sifat dasar dan peran metaboliknya diklarifikasi pada awal tahun 1930an. Tiamin adalah vitamin yang larut dalam air dan cukup stabil, meskipun hancur dalam larutan alkali (Schlenker dan Gilbert, 2015).

Tiamin diserap paling efisien di lingkungan asam usus halus bagian atas, sebelum makanan dibuat alkali oleh enzim pankreas. Tiamin tidak disimpan dalam jumlah besar, sehingga persediaan melalui makanan terus menerus diperlukan. Tiamin pada jaringan merespons peningkatan permintaan metabolisme dengan cepat seperti terjadi pada demam, aktivitas otot yang tinggi, kehamilan, dan laktasi. Penyimpanan tiamin dalam jaringan tergantung pada asupan tiamin dan komposisi makanan yaitu komposisi makanan yang tinggi karbohidrat meningkatkan kebutuhan tiamin, sedangkan lemak dan protein tidak. Ketika kadar dalam jaringan sudah jenuh, tiamin yang tidak digunakan akan diekskresikan dalam urin (Schlenker dan Gilbert, 2015).

Tiamin berfungsi sebagai agen kontrol dalam metabolisme energi. Ketika dikombinasikan dengan fosfor akan membentuk *thiamine pyrophosphate*, yang berfungsi sebagai koenzim dalam reaksi yang melibatkan glukosa dan terlibat dalam beberapa reaksi metabolisme yang pada akhirnya memberi tubuh energi dalam bentuk *Adenosine Triphosphat* (ATP). Tiamin sangat diperlukan untuk kesehatan fungsi sistem yang bekerja dan membutuhkan energi secara terus menerus, seperti saluran pencernaan, sistem saraf, dan sistem kardiovaskular. Sekitar 90% dari tiamin dalam tubuh berbentuk koenzim (Schlenker dan Gilbert, 2015; Nix, 2017).

Sistem Saraf Pusat (SSP) bergantung pada glukosa dalam melakukan tugasnya. Tanpa tiamin yang cukup untuk memberikan bahan bakar secara terus menerus, aktivitas saraf terganggu, kewaspadaan dan respons refleks berkurang, serta muncul apatis dan



kelelahan umum. Jika defisiensi berlanjut, maka lipogenesis terhambat, diikuti oleh kerusakan pada selubung mielin, yaitu jaringan lipid yang menutupi serabut saraf. Ini menyebabkan peningkatan iritasi saraf, rasa sakit, dan sensasi tajam atau mematikan. Jika tidak diperiksa, maka kelumpuhan akan berakibat pada penyakit kekurangan klasik yaitu beri-beri (Schlenker dan Gilbert, 2015).

Kebutuhan tiamin didasarkan pada asupan energi dengan minimal 0,3 mg tiamin / 1000 kkal. Umumnya kebutuhan berkisar 1,2 mg untuk pria dan 1,1 mg untuk wanita. Tiamin tambahan diperlukan selama kehamilan dan menyusui. Karena ginjal mengeluarkan kelebihan tiamin, tidak ada laporan toksisitas yang timbul dari dosis oral hingga 50 mg. Pasien yang menjalani hemodialisis kehilangan tiamin dan membutuhkan suplementasi untuk mencegah defisiensi. Tidak ada batasan asupan atas yang ditetapkan dan toksisitas juga tidak diketahui (Schlenker dan Gilbert, 2015; Nix, 2017).

b. Vitamin B6

Vitamin B6 atau yang dikenal sebagai piridoksin diisolasi semula sebagai faktor antidermatitis dan antianemia pada hewan (Stipanuk dan Caudill, 2013). Nama piridoksin berasal dari cincin *pyridine* dalam struktur vitamin ini. Istilah vitamin B6 merujuk pada kumpulan dari 6 senyawa yaitu Piridoksin (PN), Piridoksal (PL), Piridoksamin (PM), dan bentuk fosfat aktif masing-masing senyawa tersebut. Bentuk fosforilasinya adalah koenzim *Pyridoxine 5'-phosphate* (PNP), *Pyridoxal 5'-phosphate* (PLP) dan *Pyridoxamine 5'-phosphate* (PMP) (Stipanuk dan Caudill, 2013; Nix, 2017). Vitamin ini larut dalam air, stabil terhadap panas tetapi sensitif terhadap cahaya dan alkali (Schlenker dan Gilbert, 2015).

Vitamin B6 diserap dengan baik di jejunum dan ileum melalui mekanisme difusi pasif tak jenuh tetapi pada dosis tinggi, vitamin

yang terserap akan dikeluarkan dalam urin. Tidak seperti kebanyakan vitamin yang larut dalam air, vitamin B6 disimpan dalam jaringan di seluruh tubuh, terutama otot, yang terbukti dari banyak aktivitas metaboliknya yang melibatkan protein. PN, PL, dan PM masing-masing dikonversi menjadi turunan 5-fosfat oleh enzim PL kinase. Sebagian besar B6 yang tidak difosforilasi diserap oleh hati dan dimetabolisme menjadi PLP, bentuk koenzimatik utama. PNP biasanya hanya ditemukan pada konsentrasi yang sangat rendah dalam jaringan, sedangkan PMP dioksidasi menjadi PLP oleh flavoprotein-PNP-oksidase dan melalui reaksi transaminasi. PL dalam hati dapat dioksidasi menjadi metabolit ekskretoris yang tidak aktif, asam piridoksik, oleh *flavoprotein aldehyde dehydrogenase*. Pada diet normal, asam piridoksik menyumbang sekitar setengah dari ekskresi senyawa vitamin B6 melalui urin. Dengan dosis besar vitamin B6, proporsi vitamin B6 yang tidak termetabolisme diekskresikan meningkat, dan pada dosis PN yang sangat tinggi, sebagian besar dosis diekskresikan dalam urin sebagai asam 4-piridoksik. Vitamin B6 juga diekskresikan dalam tinja, tetapi ini mungkin disebabkan oleh biosintesis dalam usus bagian bawah (Stipanuk dan Caudill, 2013; Schlenker dan Gilbert, 2015; Mikkelsen dan Apostolopoulos, 2018).

Dalam bentuk fosfat aktif (PLP), vitamin B6 adalah koenzim yang memiliki peran penting dalam metabolisme protein dan dalam lebih dari 100 reaksi sel yang melibatkan asam amino untuk sintesis protein penting. PLP terlibat dalam sintesis neurotransmitter serotonin dari triptofan, dopamin dan norepinefrin dari fenilalanin, GABA dari glutamin, serta niasin dari triptofan dalam aktivitas otak dan sistem saraf pusat. PLP membantu pembentukan hemoglobin melalui penggabungan asam amino ke dalam heme (inti hemoglobin nonprotein). PLP juga berpartisipasi dalam produksi dan pelepasan antibodi serta sel imun. Enzim yang memanfaatkan koenzim vitamin

B6 juga terlibat dalam metabolisme karbohidrat dan lemak (Schlenker dan Gilbert, 2015; Nix, 2017). Beberapa penelitian telah memberi kesan bahwa PLP memodifikasi sifat-sifat reseptor glukokortikoid, dan telah diusulkan bahwa PLP dapat berperan dalam aksi hormon steroid (Stipanuk dan Caudill, 2013).

Kadar PLP darah optimal diharapkan untuk dipertahankan pada kebanyakan individu, meskipun asupan protein yang relatif tinggi meningkatkan kebutuhan vitamin B6. Pria dan wanita usia 19 hingga 50 tahun harus mengonsumsi 1,3 mg/hari. Orang dewasa yang lebih tua membutuhkan jumlah yang lebih tinggi, dan pria yang lebih tua membutuhkan lebih dari wanita yang lebih tua. Untuk pria yang lebih tua dari usia 50, Angka Kecukupan Gizi (AKG) adalah 1,7 mg/hari; untuk wanita pada usia ini adalah 1,5 mg/hari. Perokok mungkin membutuhkan jumlah yang lebih tinggi daripada bukan perokok. Piridoksin dosis tinggi (100-300 mg setiap hari) telah diusulkan sebagai terapi antistres; vitamin B6 memberikan efek modulasi pada neurotransmitter yang memengaruhi depresi dan kecemasan dan bertindak secara perifer untuk mengurangi dampak fisiologis dari pelepasan kortikosteroid (Schlenker dan Gilbert, 2015; Pouteau et al., 2018).

Neuropati sensoris yang parah telah dijelaskan pada subjek yang menggunakan dosis PN yang sangat besar (1 – 6 g/hari). Toksisitas vitamin B6 ini dilaporkan pada wanita yang mengonsumsi suplemen 1000 kali AKG dengan keyakinan bahwa dosis seperti itu akan meringankan sindrom pramenstruasi. Asupan seperti itu mengganggu koordinasi otot, dan dari waktu ke waktu akan merusak sistem saraf. Untungnya bagi para wanita ini, gejalanya berangsur-angsur hilang setelah suplemen dihentikan. Beberapa bukti toksisitas telah dilaporkan untuk dosis harian 500 mg, sedangkan tidak adanya efek samping telah didokumentasikan dengan ketat pada subjek yang memakai dosis harian PN 100 mg atau 300 mg. Batas asupan

atas yang ditetapkan untuk vitamin B6 adalah 100 mg/hari (Stipanuk dan Caudill 2013; Schlenker dan Gilbert 2015; Nix 2017).

c. Vitamin B12

Penemuan vitamin B12 bertepatan dengan pencarian obat untuk anemia pernisiiosa. Pada tahun 1948 para pekerja mengkristalkan senyawa merah dari hati yang mengendalikan cacat pembentuk darah dan degenerasi saraf yang terkait dengan anemia pernisiiosa. Molekul ini diberi nomor vitamin B12 yang kemudian dinamai kobalamin. Nama kobalamin berasal dari kobalt yang merupakan atom merah tunggal di pusat vitamin ini. Dalam nutrisi, telah menjadi istilah untuk semua turunan kobalamin, termasuk dua turunan koenzim aktif secara biologis, metilkobalamin dan deoksiadenosilkobalamin (Stipanuk dan Caudill, 2013; Schlenker dan Gilbert, 2015; Nix, 2017; Mikkelsen dan Apostolopoulos, 2018).

Vitamin B12 dipisahkan dari kompleks proteinnya oleh asam hidroklorida dan pepsin di dalam lambung, kemudian terikat pada protein spesifik yang disebut faktor intrinsik (*haptocorrins*) yang disekresikan oleh sel mukosa yang melapisi lambung. Kompleks faktor intrinsik-vitamin B12 ini kemudian bergerak ke usus dan di usus halus kompleks tersebut dihidrolisis oleh protease pankreas, sebelum akhirnya diserap oleh reseptor khusus di dinding ileum. Hilangnya asam lambung atau kegagalan mukosa lambung untuk mengeluarkan faktor intrinsik akan mengganggu penyerapan dan menghasilkan kekurangan vitamin B12. Kekurangan vitamin B12 tidak menjadi jelas selama 3 – 5 tahun setelah gastrektomi dan kehilangan sekresi yang diperlukan. Vitamin B12 diekskresikan sebagian besar dalam empedu yang kemudian diserap kembali dan disimpan dalam hati, dengan sejumlah kecil yang tetap dikeluarkan melalui tinja. Sekitar 50% vitamin B12 tubuh disimpan di hati dalam jumlah kecil, tetapi disimpan dengan kuat, habis secara perlahan-lahan, dan sisanya didistribusikan di antara jaringan aktif. Vitamin

B12 dalam jumlah yang lebih besar diekskresikan dalam urin (Stipanuk dan Caudill, 2013; Schlenker dan Gilbert, 2015; Mikkelsen dan Apostolopoulos, 2018).

Vitamin B12 sangat penting untuk sintesis Asam Deoksiribonukleat (DNA) dan pembelahan sel. Metilkobalamin adalah koenzim yang berpartisipasi dalam pengurangan konsentrasi homosistein darah dan secara tidak langsung dalam ekspresi gen. Metilkobalamin juga terlibat dalam produksi asam amino glisin, yang diperlukan untuk sintesis heme sebagai bahan pembentuk hemoglobin. Deoksiadenosilkobalamin adalah koenzim untuk enzim mitokondria *methylmalonyl-coenzyme A mutase*, yang terlibat dalam metabolisme asam lemak serta berperan dalam sintesis lipid dan protein untuk membentuk selubung mielin yang menutupi saraf otak dan sumsum tulang belakang (Schlenker dan Gilbert, 2015; Nix, 2017).

Jumlah vitamin B12 yang dibutuhkan tubuh adalah sedikit. AKG untuk dewasa muda dan tua diatur pada 2,4 mcg/hari. Asupan 2,6 mcg/hari direkomendasikan bagi wanita hamil untuk memungkinkan penempatannya pada janin sebesar 0,1 – 0,2 mcg/hari, dan asupan 2,8 mcg/hari direkomendasikan bagi wanita menyusui untuk memungkinkan sekresi vitamin B12 dalam ASI. Karena penurunan penyerapan, transfer dan metabolisme vitamin B12 dari makanan pada orang lansia, populasi ini rentan mengalami defisiensi, sehingga disarankan agar individu yang berusia lebih dari 50 tahun memenuhi AKG dengan mengonsumsi makanan yang diperkaya dengan vitamin B12 atau dengan mengonsumsi suplemen. Asupan yang memadai untuk bayi didasarkan pada kandungan vitamin B12 dari ASI ibu yang bergizi baik yaitu 0,42 mcg/L. Tidak ada toksisitas terkait dengan penggunaan vitamin B12 peroral atau intramuskular dosis tinggi yang telah dilaporkan, dan dosis dalam miligram yang digunakan untuk mengobati anemia pernisiiosa tidak



ditemukan efek samping yang jelas. Oleh karena itu, tidak ada batas asupan atas yang ditetapkan untuk vitamin B12 (Stipanuk dan Caudill, 2013; Schlenker dan Gilbert, 2015; Mikkelsen dan Apostolopoulos, 2018).

#### 4. Vitamin B1, B6 dan B12 pada PGK

##### a. Vitamin B1 dan PGK

Beberapa faktor berkontribusi terhadap status tiamin dalam ESKD. Anoreksia dan asupan makanan yang tidak memadai dianggap sebagai kontributor paling penting. Namun, kontributor baru telah muncul baru-baru ini, termasuk gangguan penyerapan gastrointestinal oleh transporter tertentu, atau peran mikrobiota dalam produksi antagonis tiamin, oksitiamin, keduanya dipengaruhi oleh ESKD. Defisiensi tiamin fungsional juga sering dilaporkan pada pasien HD dan *Peritoneal Dialysis* (PD) bahkan ketika kadar tiamin plasma dalam darah normal (Chazot, Jean, dan Kopple, 2016; Jankowska dan Hanna, 2017).

Prosedur dialisis adalah faktor risiko yang diterima secara luas sebagai pemicu ensefalopati Wernicke, dan kemungkinan besar kondisi yang mengancam jiwa ini sebagian besar tidak terdiagnosis. Defisiensi tiamin dianggap sebagai salah satu faktor penyebab ensefalopati terkait dialisis, meskipun beri-beri jarang dideskripsikan pada pasien yang menjalani dialisis. Mekanisme kehilangan vitamin yang larut dalam air terkait dialisis masih kurang dipahami. Berat molekul tiamin (266,4 Da) mungkin yang membuatnya rentan hilang dalam prosedur ini. Prosedur hemodialisis memicu penurunan kadar tiamin plasma yang lebih besar dengan membran fluks tinggi dibandingkan fluks rendah. Kadar tiamin plasma lebih rendah (tetapi masih normal) pada pasien yang diobati dengan waktu terapi HD yang lebih lama (Chazot, Jean, dan Kopple, 2016; Jankowska dan Hanna, 2017).

*commit to user*

Hung dan rekan-rekannya menemukan kekurangan tiamin pada 10 dari 30 pasien yang menjalani HD ( $n = 9$ ) dan PD ( $n = 1$ ) dan mengalami gangguan mental. Setengah dari mereka menggunakan suplemen vitamin yang mengandung vitamin B1. Pada sembilan dari 10 pasien ini, gangguan mental mereka membaik dengan suplemen tiamin intravena. Infeksi, pembedahan, dan konsumsi glukosa dalam jumlah yang besar dapat meningkatkan kebutuhan nutrisi tiamin dan dapat memicu manifestasi klinis defisiensi tiamin pada orang dengan kadar tiamin ambang batas (Chazot, Jean, dan Kopple, 2016).

Studi *single-centre cross-sectional* yang dilakukan oleh Jankowska dan Hanna pada 50 pasien dialisis yang stabil melaporkan bahwa *Thiamine Diphosphat* (TDP), senyawa bioaktif vitamin B1, menurun banyak selama prosedur HD. Jumlah penurunan ini hanya terkait dengan berat badan pasien dan tidak terkait dengan resep dialisis atau asupan tiamin. Mereka mendukung intensifikasi suplementasi dengan vitamin B1 karena dosis standar yang direkomendasikan 1,1 mg setiap hari tidak memengaruhi status bentuk tiamin aktif. Dalam penelitian tersebut, individu yang mendapat manfaat yang paling besar dari suplementasi adalah mereka yang memiliki massa otot kecil seperti pada wanita, pasien usia lanjut, kurang gizi (Jankowska dan Hanna, 2017).

Studi *single centre cross-sectional* yang lain oleh Saka dan rekan-rekannya juga menyimpulkan hal serupa yaitu tingginya proporsi pasien ESKD yang memiliki konsentrasi rendah tiamin dalam darah. Penyebab rendahnya tiamin pada populasi ini diantaranya karena asupan oral yang buruk, peningkatan ekskresi melalui urin akibat pemberian diuretik dan penyalahgunaan alkohol kronis selain karena dialisis itu sendiri. Fungsi fisik yang rendah merupakan faktor risiko independen dari defisiensi tiamin. Dokter harus mewaspadai defisiensi tiamin pada pasien CKD stadium akhir,

*commit to user*

terutama pada mereka yang memiliki fungsi fisik rendah (Saka *et al.*, 2018).

b. Vitamin B6 dan PGK

Dalam respons inflamasi, PLP dalam plasma (bentuk aktif dari vitamin B6) mungkin bertindak sebagai koenzim untuk produksi sitokin dan mediator polipeptida lainnya. Status vitamin B6 yang rendah biasanya ada pada pasien dengan CKD atau mereka yang menerima perawatan hemodialisis yang dapat terlibat dalam respon inflamasi. Defisiensi fungsional vitamin B6 telah diidentifikasi pada pasien dialisis yang tidak menerima suplemen. Dalam *systematic review* terbaru tentang status vitamin B6 pada pasien HD, Corken dan Porter melaporkan prevalensi kekurangan vitamin B6 sebesar 33 – 56% dengan menggunakan kadar PLP plasma rendah sebagai kriteria defisiensi. Ada pembuangan PLP yang bermakna dalam dialisis fluks tinggi meskipun terikat pada albumin; sedangkan pada PD pembuangan PLP rendah (Chazot, Jean, dan Kopple, 2016; Chen *et al.*, 2017).

c. Vitamin B12 dan PGK

Hiperhomosisteinemia sangat lazim dan bermakna terkait dengan penurunan fungsi ginjal di antara pasien dengan PGK, terlepas dari faktor risiko yang mendasar lainnya seperti hipertensi, diabetes dan usia. Homosistein adalah asam amino yang mengandung belerang. Selama perjalanan penyakit ini, homosistein mengalami fluktuasi kadarnya yaitu meningkat ketika ginjal yang normal berubah menjadi kerusakan ginjal ringan, menurun ketika kerusakan ringan menjadi berat dan pada tahap akhir (ESKD), kadarnya meningkat secara bermakna. Kadar homosistein yang tinggi terkait dengan LFG perkiraan yang lebih rendah dan prevalensi kerusakan ginjal yang lebih tinggi serta gangguan fungsi eksekutif pada pasien PGK (Katsiki, Perez-Martinez, dan Mikhailidis, 2017; Li *et al.*, 2019).

Vitamin B12 bersama dengan Vitamin B6 dan folat mengatur metabolisme homosistein. Pada populasi dengan fortifikasi atau suplementasi asam folat, penentu nutrisi utama tingkat total homosistein adalah status B12. Dari berbagai penelitian yang telah dilakukan, pemberian vitamin B6, B12 dan asam folat dosis tinggi dapat menurunkan kadar homosistein pada pasien PGK meskipun tidak berpengaruh pada kognitif, kejadian penyakit serebrovaskuler maupun angka kematiannya (Katsiki, Perez-Martinez, dan Mikhailidis, 2017; Li *et al.*, 2019). Dalam Panduan Praktek Klinis KDOQI untuk Nutrisi pada PGK tahun 2020 disebutkan bahwa 8 dari 13 RCT yang memberikan vitamin B6 dengan kisaran dosis 1,4 – 100 mg, vitamin B12 dengan kisaran dosis 1 mcg/hari – 1000 mg/minggu serta asam folat 2,5 – 40 mg/hari selama 8 minggu – 5 tahun, dapat menurunkan kadar homosistein pada pasien PGK tahap 3 – 5 yang menjalani HD atau PD (Ikizler *et al.*, 2020).

Vitamin B12 adalah molekul besar yang terikat dalam transkobalamin yang karenanya tidak hilang dalam jumlah banyak ke dialisat. Kadar vitamin B12 plasma biasanya dalam rentang normal pasien dialisis. Fehrman-Ekholm dan rekan-rekannya tidak menemukan penurunan kadar serum vitamin B12 pada pasien hemodiafiltrasi (Chazot, Jean, dan Kopple, 2016). Kadar vitamin B12 yang tinggi ditemukan pada orang dengan konsumsi daging merah yang lebih banyak atau dengan standar hidup yang lebih tinggi di mana asupan daging merah yang tinggi meningkatkan kolesterol total sehingga meningkatkan risiko pada PGK. Kadar vitamin B12 yang rendah biasanya ditemukan pada orang dengan malnutrisi akibat penyakit yang berkaitan dengan penurunan asupan atau faktor psikologis, yang berdampak buruk bagi progresifitas PGK (Li *et al.*, 2019).

## 5. Pengaruh Vitamin B1, B6, dan B12 terhadap Kecemasan dan Depresi

Kualitas makanan manusia memiliki efek langsung pada fungsi tubuh dan otak, dengan beberapa penelitian menunjukkan kemanjuran suplemen vitamin dan mineral, khususnya vitamin B, dalam mencegah dan mengurangi penyakit dan kecacatan. Bahkan pada manusia yang sehat, suplemen multivitamin telah terbukti meningkatkan kinerja kognitif dan mengurangi keadaan mood negatif, termasuk depresi, kecemasan, dan stres. Diet yang kaya akan vitamin dan mikronutrien sangat penting untuk fungsi tubuh dan otak yang optimal. Kelompok vitamin B, khususnya, diperlukan untuk berbagai proses kortikal yang terlibat dalam metabolisme, seperti dalam metilasi homosistein menjadi metionin (Ford *et al.*, 2018).

Studi kohort yang dilakukan oleh Moore dan rekan-rekannya menyimpulkan bahwa status vitamin B yang lebih baik, memiliki peranan yang positif bagi kesehatan mental orang tua di atas 60 tahun dan asupan makanan yang dapat mempertahankan status vitamin B secara teratur dapat mengurangi depresi (Moore *et al.*, 2019). Sebuah *Randomized Controlled Trial* (RCT) yang dilakukan oleh Ford dan rekan-rekannya membuktikan suplementasi kelompok vitamin B dosis tinggi dapat mengurangi stres oksidatif dan inflamasi melalui peningkatan metabolisme oksidatif yang juga mendukung mielinisasi, metabolisme seluler dan penyimpanan energi (Ford *et al.*, 2018). *Systematic review* dan *meta analysis* yang dilakukan oleh Young dan rekan-rekannya menyediakan bukti bahwa suplementasi kelompok vitamin B bermanfaat bagi mood pada orang sehat dan berisiko (Young *et al.*, 2019)

### a. Vitamin B1 dengan Kecemasan dan Depresi

Vitamin B1 atau tiamin adalah bagian dari koenzim tiamin pirofosfat. Ini bertanggung jawab untuk produksi impuls saraf dan sintesis neurotransmiter, asam nukleat, asam lemak, steroid dan



karbohidrat kompleks. Tiamin mengikat protein serum dalam darah, kebanyakan albumin. Ini diserap dalam usus kecil dalam konsentrasi rendah dengan transportasi pasif dan dalam konsentrasi tinggi oleh transportasi aktif dan diekskresikan dalam urin sebagai tiamin dan metabolit asam. Tiamin adalah nutrisi penting untuk fungsi metabolisme dan seluler otak serta produksi neurotransmitter termasuk asetilkolin. (Mikkelsen dan Apostolopoulos, 2018). Tiamin juga diperkirakan memiliki efek antioksidan pada sel saraf (Alberto *et al.*, 2019).

Defisiensi tiamin dapat berkontribusi terhadap gangguan metabolisme oksidatif, inflamasi saraf, ekspresi berlebihan sitokin proinflamasi (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6), infiltrasi sel T, stres retikulum endoplasma, *autophagy*, dan neurodegenerasi. Defisiensi tiamin juga dapat menyebabkan kerusakan neurologis yang mengarah pada produksi radikal bebas, peningkatan stres oksidatif, kerusakan membran aksonal, produksi mielin yang tidak tepat/ gangguan mielinogenesis, kematian neuron dan eksitotoksitas yang dimediasi glutamat (Mikkelsen *et al.*, 2017; Mikkelsen dan Apostolopoulos, 2018).

Jelas dari studi sel *in vivo* dan *in vitro* bahwa defisiensi tiamin meningkatkan produksi ROS yang mengakibatkan stres oksidatif di otak dan jaringan saraf. Ini mungkin disebabkan oleh beberapa faktor termasuk disfungsi mitokondria. Mitokondria adalah sumber utama ROS dan target untuk defisiensi tiamin. Penelitian lain menunjukkan bahwa defisiensi tiamin dapat mengganggu sistem antioksidan di dalam otak. Defisiensi tiamin telah terbukti secara bermakna mengurangi enzim antioksidan seperti superoksida dismutase, katalase dan glutathione peroksidase pada model hewan (Mikkelsen dan Apostolopoulos, 2018). ROS inilah yang bertanggungjawab terhadap penurunan BDNF dan kerusakan saraf (Miller dan Raison, 2016; Swardfager *et al.*, 2016).

Defisiensi tiamin menyebabkan peningkatan sitokin, kemokin, dan faktor transkripsi proinflamasi yang berkontribusi terhadap inflamasi saraf. Inflamasi saraf pada gilirannya dapat mengubah fungsi mitokondria dan meningkatkan stres oksidatif. *Autophagy* memainkan peran penting dalam menjaga sel-sel sehat dengan menurunkan, mengangkat dan mendaur ulang organel yang rusak dan disfungsi dan sering ditemukan mengalami gangguan pada penyakit neurodegeneratif. Defisiensi tiamin dapat menginduksi akumulasi *autophagosome* dan meningkatkan ekspresi marker *autophagy*. Namun suplementasi tiamin telah terbukti membalikkan proses ini (Mikkelsen dan Apostolopoulos, 2018). Suplementasi tiamin menekan aktivasi NFkB, yang dapat menurunkan produksi sitokin proinflamasi, sehingga mengurangi inflamasi (Peng, Zhao, dan Wang, 2020).

Vitamin B1 sangat penting untuk berfungsinya sistem saraf secara efektif. Defisiensi vitamin ini dapat menyebabkan gangguan suasana hati, defek memori, penurunan kognitif, kecemasan dan depresi serta komplikasi kardiovaskular yang parah bahkan gagal jantung. Manifestasi klinis ini mungkin sekunder akibat disfungsi mitokondria di jantung dan otot polos (terutama saluran pencernaan) serta gangguan sistem saraf otonom (neurotransmitter). Manifestasi lainnya seperti perubahan suasana hati (agitasi, kebingungan, dan malaise umum) dapat terjadi akibat defisit energi otak serta dari gangguan sintesis neurotransmitter glutamat dan GABA. Sayangnya, gejala awal defisiensi tiamin tidak jelas atau cukup khas untuk menjamin diagnosis langsung. Gejala tersebut seperti kehilangan nafsu makan, mual, lemah, apatis, kelelahan, iritasi, gangguan tidur, anoreksia, dan ketidaknyamanan perut. Selain itu, identifikasi gejala klinis spesifik defisiensi tiamin bermasalah karena dikaburkan oleh kontribusi kondisi pengganggu lainnya (komorbiditas) seperti infeksi

*commit to user*

dan/atau beberapa defisiensi nutrisi (Mikkelsen et al., 2017; Mikkelsen dan Apostolopoulos, 2018; Dhir et al., 2019).

Sejumlah penelitian telah menunjukkan hubungan terbalik antara kadar tiamin dan gejala depresi pada orang dewasa. Sebuah studi *cross-sectional* pada lebih 1500 lansia Cina (usia 50 – 70 tahun) menunjukkan bahwa subjek dengan kadar tiamin yang lebih rendah menunjukkan gejala depresi yang lebih parah. Kekurangan dari penelitian ini adalah tidak adanya perbedaan nyata asupan tiamin yang dicatat antara individu dengan dan tanpa gejala depresi, juga tidak bisa menyingkirkan bias akibat perbedaan dalam pengolahan makanan. Selain itu, faktor-faktor lain seperti diabetes, perubahan profil hormon, dan peningkatan konsumsi alkohol yang diamati pada beberapa individu dengan gejala depresi dapat memainkan peran penting dalam ketersediaan hayati tiamin (Dhir et al., 2019).

Selain itu, Ghaleiha dan rekannya mengeksplorasi efek intervensi suplementasi tiamin pada subjek yang kekurangan tiamin dengan gangguan depresi mayor, dalam sebuah *double blind* RCT, dengan pemberian suplementasi tiamin sebesar 300 mg/hari selama 12 minggu. Studi ini menyimpulkan bahwa gejala depresi membaik secara bermakna pada subjek dengan gangguan depresi mayor setelah 6 minggu suplementasi tiamin dibandingkan dengan plasebo. Sehingga, tiamin mungkin memiliki potensi untuk mengatasi masalah jeda waktu efek antidepresan dari obat antidepresan. (Ghaleiha et al., 2016).

Kaitan defisiensi tiamin dan depresi juga bisa terjadi dari arah yang sebaliknya yaitu depresi dapat memicu terjadinya defisiensi tiamin. Studi kasus yang dilakukan oleh Melchionda dan rekannya menggambarkan tiga kasus defisiensi tiamin yang berakibat munculnya ensefalopati Wernicke, yang disebabkan oleh penurunan nafsu makan dan asupan makanan karena adanya gangguan depresi.

Mereka merekomendasikan untuk melakukan infus tiamin secara cepat pada semua pasien yang depresi dengan riwayat asupan makanan berkurang yang datang ke Instalasi Gawat Darurat inkoordinasi motorik dengan onset baru, dengan atau tanpa perubahan dalam gerakan mata dan keadaan kebingungan, setelah menyingkirkan kondisi neurologis lainnya. (Melchionda *et al.*, 2017).

b. Vitamin B6 dengan Kecemasan dan Depresi

Vitamin B6 adalah senyawa yang larut dalam air yang terdiri dari tiga turunan piridin yang berbeda, piridoksin, piridoksal, dan piridoksamin, dimana PLP adalah bentuk biologis yang paling aktif. Vitamin B6 terlibat dalam pengaturan suasana hati dan merupakan vitamin yang paling penting terkait dengan penyebab dan pengobatan kecemasan dan depresi karena piridoksin memengaruhi neurotransmitter, yang mengendalikan kecemasan dan depresi. PLP juga terlibat secara rumit dalam fungsi-fungsi yang berkaitan dengan sistem endokrin, neurologis, dan kekebalan tubuh. Vitamin B6 terlibat baik dalam beberapa penyakit kronis dan telah disebut sebagai nutrisi antioksidan maupun antiinflamasi (Mikkelsen *et al.*, 2017; Arévalo *et al.*, 2018).

Koenzim PLP adalah kofaktor penting untuk enzim *L-amino acid decarboxylase* yang terlibat dalam sintesis neurotransmitter dopamin, norepinefrin, serotonin, glutamat, dan GABA, yang berperan penting dalam terjadinya kecemasan dan depresi. Degradasi triptofan dapat disebabkan oleh inflamasi kronis dan memicu banyak penyakit, yang mungkin berakibat pada depresi karena disregulasi imunitas dan aktivasi sistem respons inflamasi merupakan faktor penyebab terjadinya kecemasan dan depresi (Mikkelsen *et al.*, 2017; Arévalo *et al.*, 2018; Alberto *et al.*, 2019).

Peran vitamin B6 dalam metabolisme triptofan dan metabolisme satu karbon, menjadikan vitamin B6 sebagai kofaktor

yang relevan dalam respons imun tubuh. Vitamin B6 mencegah akumulasi zat neurotoksik yang dihasilkan selama metabolisme triptofan, bertindak sebagai kofaktor dalam metabolisme triptofan melalui enzim *kynurenine aminotransferase* dan *kynureninase*. Jalur *tryptophan-kynurenine*, yang bergantung pada PLP, diaktifkan selama respons imun proinflamasi (Mikkelsen et al. 2017; Arévalo et al. 2018). Telah secara konsisten ditunjukkan bahwa konsentrasi *kynurenine* dalam urin dan plasma / serum dipengaruhi oleh status vitamin B6 pada manusia. Suplementasi piridoksin pada subjek yang memiliki status vitamin B6 yang memadai, menurunkan ekskresi *kynurenine* urin setelah asupan triptofan, menunjukkan bahwa enzim yang bergantung pada PLP dari jalur *kynurenine* mungkin tidak sepenuhnya jenuh dengan kofaktor PLP (Ueland et al., 2016).

Dalam studi klinis dan berbasis populasi, PLP dalam plasma menunjukkan hubungan terbalik dengan penanda inflamasi. Studi pada kohort berbasis populasi telah menunjukkan bahwa PLP plasma berbanding terbalik dengan berbagai penanda inflamasi, termasuk CRP, reseptor IL-6, alfa-1-antikimotripsin, jumlah sel darah putih, *Kynurenine Triptofan Ratio* (KTR), neopterin, dan untuk skor ringkasan inflamasi keseluruhan serta skor ringkasan yang mewakili berbagai modalitas inflamasi (Ueland et al., 2016). Kaitan vitamin B6 dan sitokin proinflamasi terkait dengan adanya pengaruh vitamin B6 terutama PL dan PLP terhadap NFκB. PL menghambat aktivasi NF-κB yang diinduksi LPS dan ekspresi gen target NF-κB (Zhang et al., 2016).

Dalam studi berdasarkan populasi yang lain, asupan vitamin B6 dari diet dan suplemen berbanding terbalik dengan CRP. Asupan yang lebih tinggi serta PLP plasma yang memadai (>20 nmol/L) terlepas dari banyaknya asupan, tampaknya melindungi tubuh terhadap inflamasi. Di antara subyek dengan asupan vitamin B6 2 – 3 mg/hari, kekurangan vitamin B6 (PLP plasma <20 nmol/L) jarang



terjadi (10%) pada individu dengan CRP rendah ( $\leq 3$  mg/ml) tetapi terjadi lebih sering ditemukan (50%) pada individu dengan CRP tinggi ( $> 10$  mg/L). Studi intervensi menunjukkan bahwa hubungan terbalik antara CRP dan PLP plasma mencerminkan perubahan distribusi vitamin B6 selama inflamasi daripada kadar vitamin B6 yang tinggi melindungi dari reaksi inflamasi (Ueland *et al.*, 2016).

Sebuah studi baru-baru ini melaporkan bahwa vitamin B6 menghambat aktivasi *Nucleotide-Binding Oligomerization Domain Like Receptor Family, Pyrin Domain Containing 3* (NLRP3) dan mengurangi maturasi proteolitik IL-1 $\beta$ . Di bawah kondisi eksperimental, sekresi bentuk matang IL-1 $\beta$  dikurangi oleh PL dan PLP tetapi tidak oleh PN dan PM. Dalam penelitian yang sama, ditunjukkan bahwa sekresi IL-1 $\beta$ , yang diinduksi oleh aktivator NLRP3 lainnya, juga dihambat oleh PL dan PLP. Temuan ini menambah peran baru vitamin B6 dalam mengurangi inflamasi dengan mengganggu pemrosesan sitokin inflamasi dan mungkin dengan perakitan dan fungsi inflamasom. Mekanisme dimana PL atau PLP memengaruhi inflamasom tetap merupakan area penting untuk dieksplorasi (Zhang *et al.*, 2016; Gomez, Vega, dan Cordero, 2017; Bird, 2018).

*Systematic review* yang dilakukan oleh McCabe dan rekan-rekannya menyimpulkan bahwa vitamin B6 dapat mengurangi kecemasan pada wanita tua bahkan ketika diberikan bersama magnesium dapat mengurangi kecemasan premenstrual (McCabe *et al.*, 2017). Temuan ini didukung *single blind RCT* yang dilakukan oleh Pouteau dan rekan-rekannya yang menyimpulkan baik kombinasi magnesium-vitamin B6 dan magnesium saja mengurangi stres. Pada orang dengan stres berat atau sangat parah dengan konsentrasi magnesium serum yang rendah, kombinasi magnesium-vitamin B6 memberikan perbaikan stres lebih besar daripada magnesium saja (Pouteau *et al.*, 2018).

c. Vitamin B12 dengan Kecemasan dan Depresi

Vitamin B12 diperlukan untuk berfungsinya sistem saraf, pemeliharaan sel saraf, sintesis sel, dan pemecahan asam lemak dan asam amino. Hubungan dekat ada antara B12 dan folat karena masing-masing tergantung pada yang lain untuk aktivasi. Vitamin B12 disintesis oleh bakteri kolon manusia, yang menghasilkan vitamin B12 dalam jumlah besar, tetapi tidak diserap melalui usus besar. Sebuah penelitian yang menarik dilakukan pada 1950-an di mana pasien vegan yang menderita kekurangan vitamin B12 diberi ekstrak air dari kotoran mereka sendiri yang kemudian sembuh dari defisiensi B12 mereka (Mikkelsen dan Apostolopoulos, 2018).

Fungsi normal otak dan sistem saraf bergantung pada kadar vitamin B12 yang memadai yang diperoleh dalam makanan atau melalui suplemen. Hubungan antara vitamin B12 dan sintesis neurotransmitter memberikan beberapa wawasan mengapa kekurangan vitamin B12 dapat menyebabkan depresi. Reaksi metilasi di otak termasuk metabolisme satu karbon yang bertanggung jawab untuk produksi neurotransmitter monoamin seperti dopamin, serotonin dan norepinefrin. Kekurangan vitamin B12 mengurangi aktivitas metionin sintase yang mengubah homosistein menjadi metionin. Ini menghambat pembentukan tetrahidrofolat yang menyebabkan folat menjadi terperangkap sebagai 5-metil tetrahidrofolat. Keterkaitan jalur metionin dengan siklus purin dan timidilat memainkan peran penting dalam sintesis neurotransmitter, dan setiap gangguan dalam satu jalur dapat menyebabkan ketidakseimbangan di dalam jalur lain, yang pada gilirannya dapat memengaruhi produksi neurotransmitter yang mengarah ke depresi (McCaddon dan Miller, 2017; Mikkelsen dan Apostolopoulos, 2018).

Kekurangan vitamin B12 menyebabkan kelelahan, kelesuan, kehilangan nafsu makan, penurunan berat badan dan sembelit,

kesemutan perifer, penurunan proses kognitif dan pemikiran serta gangguan memori seiring kerusakan pada sistem saraf berlanjut. Kekurangan B12 telah dikaitkan dengan depresi berat, perilaku bunuh diri, suasana hati yang rendah, perubahan kepribadian, mania, psikosis dan agitasi yang intens. Bahkan dengan tidak adanya defisiensi terbuka, penelitian jangka panjang menunjukkan bahwa orang dewasa yang lebih tua dengan kadar vitamin B12 darah lebih rendah lebih mungkin mengalami penurunan kognitif dan depresi daripada mereka yang memiliki kadar normal. Suplementasi dengan vitamin B12 membantu mengurangi gejala depresi (Schlenker dan Gilbert, 2015; McCaddon dan Miller, 2017; Mikkelsen dan Apostolopoulos, 2018).

Dalam sistem imun, defisiensi vitamin B12 telah berkorelasi dengan penurunan *Cluster of Differentiation* (CD)8+ (rasio CD4 / CD8 yang tinggi), aktivitas sel-sel NK yang rendah dan peningkatan produksi TNF- $\alpha$  oleh makrofag. Lebih lanjut, IL-6 berkurang pada tikus yang kekurangan kobalamin sebagai akibat dari disregulasi glikoprotein 130. Glikoprotein 130 adalah glikoprotein transmembran dan anggota pendiri kelas semua reseptor sitokin, yang memicu demielinasi dalam sistem saraf pusat mamalia. Penyimpangan IL-6 dan TNF- $\alpha$  dikoreksi dengan suplemen vitamin B12 dalam bentuk metilkobalamin (Mikkelsen et al. 2017; Mikkelsen dan Apostolopoulos 2018). Penelitian yang dilakukan oleh Martin dan Sabina mendapatkan hasil yang berupa penurunan ekspresi NF $\kappa$ B dan penurunan IL-6 setelah pemberian vitamin B12 (Martin dan Sabina, 2017).

Beberapa penelitian telah dilakukan, yang mengaitkan vitamin B12 dan gangguan psikiatri. Studi *cross-sectional* yang dilakukan oleh Esnafoğlu dan Yaman menunjukkan penurunan vitamin B12 dan D yang bermakna pada anak dan remaja dengan gangguan obsesif-kompulsif (Esnafoğlu dan Yaman, 2017). Studi prospektif

yang dilakukan oleh Kapoor dan rekan-rekannya yang membandingkan 100 orang vegetarian dibandingkan 100 orang omnivora menyimpulkan bahwa vegetarian mengalami kekurangan vitamin B12 dan lebih rentan terhadap masalah neuropsikiatri yaitu depresi sebesar 31% dan psikosis sebesar 11% dibandingkan 12% dan 3% pada kelompok omnivora (Kapoor *et al.*, 2017). Dalam model regresi logistik multivariat dari Survei Pemeriksaan Kesehatan dan Gizi Nasional di Amerika Serikat pada tahun, 2005-2006, wanita hamil dengan kadar vitamin B12 serum normal rendah (OR = 3,82, 95% CI [1,10-13,31],  $p < 0,04$ ) adalah 3,82 kali lebih mungkin mengalami depresi, dengan mengendalikan karakteristik sosio-demografi, indeks massa tubuh prahamil, dan biomarker hemoglobin dan folat. Dengan mengidentifikasi dan merawat wanita hamil dengan kadar Vitamin B12 rendah-normal dapat meningkatkan manajemen depresi prenatal (Peppard *et al.*, 2019).

*Systematic review* dan *meta-analysis* yang dilakukan oleh Almeida, Ford dan Flicker menunjukkan bahwa pengobatan dengan folat dan vitamin B12 tidak mengurangi keparahan gejala depresi selama periode waktu yang singkat, tetapi dapat membantu dalam pengelolaan populasi khusus jangka panjang. Satu percobaan menemukan bahwa penggunaan asam folat, vitamin B12, dan vitamin B6 jangka panjang meningkatkan respon terhadap satu tahun pengobatan antidepresan, dan mengurangi risiko kekambuhan gejala di antara mereka yang pulih setelah tiga bulan. Hasil dari dua percobaan kontrol-plasebo acak untuk pencegahan depresi, penggunaan vitamin lebih baik dibandingkan dengan plasebo (Almeida, Ford, dan Flicker, 2015).

*Systematic review* dan *meta-analysis* dari RCT dan *open label trial* oleh Schefft dan rekan-rekannya yang menyelidiki kemanjuran suplemen nutrisi tambahan dalam pengobatan antidepresan klasik, menemukan bahwa defisiensi vitamin B12 dan folat telah terbukti

terkait dengan gejala depresi dalam studi *cross-sectional*. Namun, temuan tentang kemanjuran vitamin B12 dalam mengobati depresi masih terlalu sedikit, sehingga belum dapat menetapkan potensinya dalam meningkatkan terapi antidepresan standar. Uji yang diulas di review ini tidak menunjukkan adanya efek pada keparahan depresi (Schefft *et al.*, 2017).

#### **6. Laju Endap Darah pada Pasien PGK yang mengalami Kecemasan dan Depresi**

Beberapa penanda inflamasi telah dipakai dalam penelitian-penelitian yang berkaitan dengan adanya inflamasi pada pasien dengan PGK maupun pasien dengan depresi, di antaranya ialah Interleukin (IL), TNF- $\alpha$ , CRP, Laju Endap Darah (LED), rasio netrofil-limfosit (RNL) dan rasio trombosit-limfosit (RTL) (Turkmen *et al.* 2013; Lopresti *et al.* 2014; Zahed *et al.* 2017). Laju Endap Darah (LED) adalah salah penanda reaksi fase akut. Saat terjadinya inflamasi, LED mengalami perubahan akibat peningkatan konsentrasi fibrinogen dan alpha globulin. Selain itu, inflamasi menyebabkan pembentukan Rouleaux Formation yang juga meningkatkan LED. Tes ini terutama mengukur kekentalan plasma dengan menilai kecenderungan sel-sel darah merah untuk beragregasi dan mengendap dalam kekentalan plasma yang bervariasi selama periode waktu tertentu (biasanya 1 jam) dalam milimeter (mm)/jam (Harrison, 2015; Bray *et al.*, 2016).

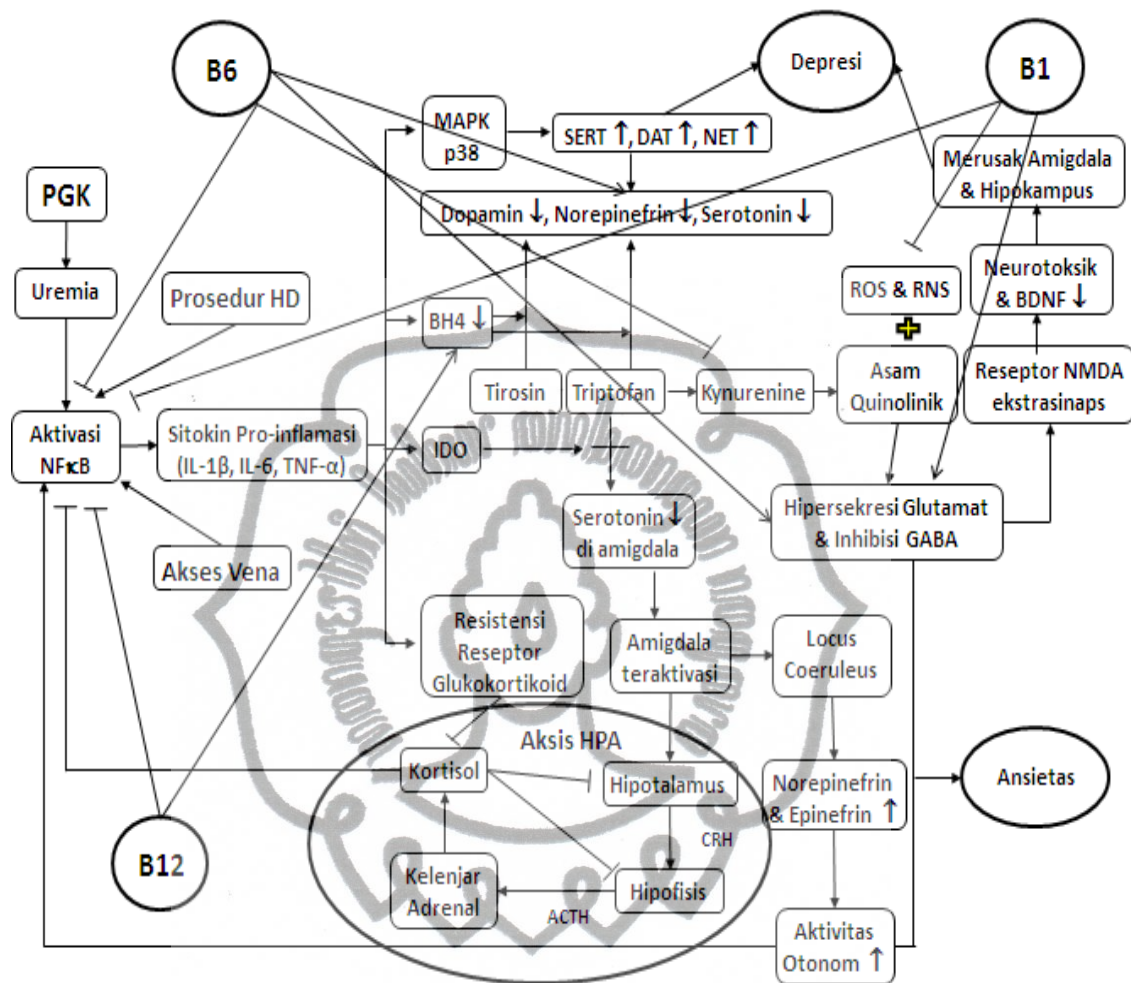
Tingginya LED ditemukan pada pasien yang mengalami kecemasan dan depresi dibandingkan pada orang yang sehat (Lopresti *et al.*, 2014; Nicolau *et al.*, 2017). Hal ini didukung dengan pernyataan bahwa inflamasi kronis memegang peranan penting dalam patofisiologi kecemasan dan depresi. Dalam sebuah studi *cross-sectional* yang dilakukan oleh Alsomaili dan rekan-rekannya, mendapatkan kenaikan LED pada 79,5% pasien PGK sebelum HD dan bahkan 3,7% di antaranya sangat tinggi (Alsomaili *et al.*, 2015). Pada beberapa studi yang



pernah dilakukan, LED merupakan salah satu penanda inflamasi yang meningkat pada pasien PGK, yang mengarah pada perburukan kecemasan dan depresi yang diikuti malnutrisi, atherosklerosis, penyakit kardiovaskular dan kematian pada pasien penyakit ginjal tahap akhir (Zahed et al., 2017). Lebih lanjut, pada pasien yang menjalani terapi HD, nilai LED juga meningkat secara signifikan (Bilen et al., 2014).

Hubungan antara LED dan tingkat kecemasan dan depresi pada pasien PGK yang menjalani HD telah diteliti dalam penelitian pendahuluan yang dilakukan peneliti di Instalasi Pelayanan Ginjal dan Hipertensi RSUD Dr. Moewardi pada tahun 2018. Peneliti mendapatkan LED memiliki korelasi negatif yang sedang terhadap kecemasan, yang dinilai dengan menggunakan skor *Taylor Minnesota Anxiety Scale* (TMAS), dan depresi, yang dinilai dengan menggunakan skor *Beck Depression Inventory* (BDI) pada pasien PGK yang menjalani HD yaitu sebesar -0,447 dan -0,449 dengan nilai  $p < 0,05$ .

## B. Kerangka Teori



Keterangan:

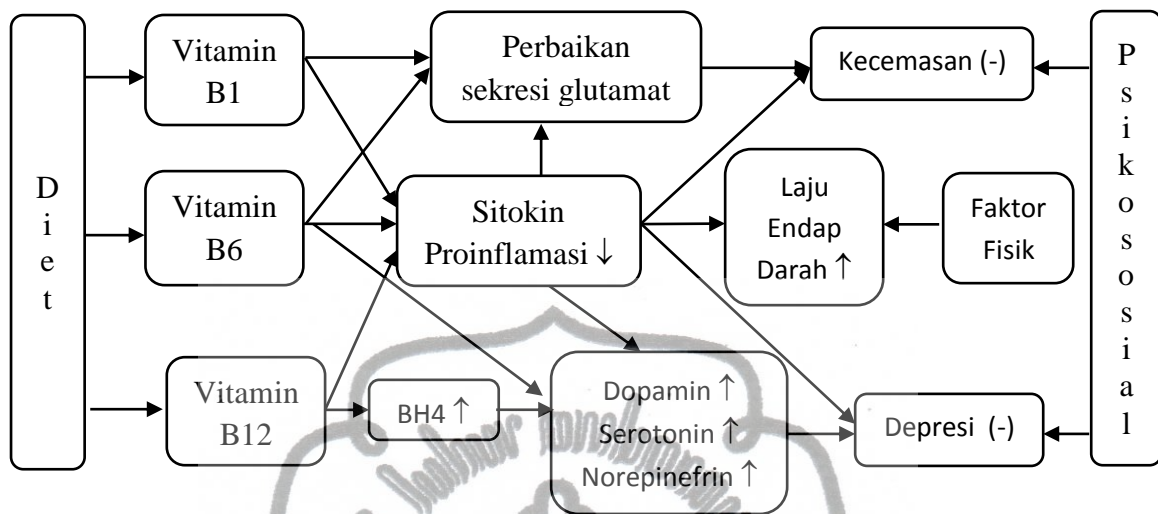
→ : menyebabkan/ berakibat

— : menghambat

→ : memperbaiki

↑/↓ : meningkat/ menurun

### C. Kerangka Konsep



### D. Hipotesis

Dari pokok-pokok pikiran tersebut di atas, maka dapat disusun hipotesis sebagai berikut: Penggunaan vitamin B1, B6, dan B12 dapat mencegah terjadinya kecemasan dan depresi serta menaikkan laju endap darah pada pasien penyakit ginjal kronis yang menjalani terapi HD.