

INDONESIAN JOURNAL OF

Clinical Pathology and Medical Laboratory

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.)	Vol. 19	No. 3	Hal. 141–219	Surabaya Juli 2013	ISSN 0854-4263
---	---------	-------	--------------	-----------------------	-------------------

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Terakreditasi No: 66b/DIKTI/KEP/2011, Tanggal 9 September 2011

INDONESIAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

Caspase-3 Aktif di Leukemia Mielositik Akut (LMA) dan Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) (<i>Active Caspase-3 in Acute Myeloid Leukaemia (AML) and Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL)</i>) Agus Setiawan, Indarini, Lyana Setiawan, Siti Boedina Kresno, Nugroho Prayogo, Arini Setiawati	141-145
Modifikasi Prinsip Pemeriksaan β -D-glucan untuk Mendeteksi <i>Candida albicans</i> dalam Serum (<i>Principle Modification of β-Glucan Detection from Candida albicans in Serum</i>) Ruben Dharmawan, Darukutni, Sri Haryati, Murkati, Yulia Sari, Afiono Agung Prasetyo	146-149
Apoptosis Index between Females and Males in Regular Hemodialysis (<i>Indeks Apoptosis antara Perempuan dan Laki-Laki pada Hemodialisis Reguler</i>) Djoko Santoso	150-155
Kekurangan Zat Besi di Perempuan Hamil Menggunakan Hemoglobin Retikulosit (RET-HE) (<i>Iron deficiency in pregnant women by haemoglobin reticulocyte (RET-He)</i>) Petrian Primiasanti, Ninik Sukartini	156-160
Kadar CTX Perempuan Osteoporosis Lebih Tinggi daripada Perempuan Normal dan Osteopenia (<i>Higher Level of CTX in Osteoporotic Women Compared to Normal and Osteopenic Women</i>) Ira Puspitawati, Windarwati, Usi Sukorini, Erlina, Pratiwi Herowati, Arlan Prabowo, Riswan Hadi Kusuma	161-166
Cystatin C, HbA1c, dan Rasio Albumin Kreatinin (<i>Cystatin C, HbA1c and Albumin Creatinine Ratio</i>) Juliani Dewi	167-173
Lactate Dehydrogenase (LDH) Selama Penyimpanan (<i>Lactate Dehydrogenase (LDH) During Storage</i>) Teguh Triyono, Umi Solekhah Intansari, Caesar Haryo Bimoseno	174-177
Limfosit T CD4 ⁺ sebagai Peramal Perjalanan Penyakit Pasien yang Mengalami Sepsis (<i>CD4⁺ T Lymphocyte as a Prognosis Predictor in Sepsis Patients</i>) Lestari Ekowati, Aryati, Hardiono	178-184
Angiotensin II di Perbenihan Adiposit yang Dipajan Glukosa Tinggi (<i>Angiotensin II on Adipocytes Culture Exposed With High Glucose</i>) Novi Khila Firani	185-189
Pengukuran Jumlah Limfosit CD4 Metode <i>Panleucogating</i> pada Pasien Terinfeksi <i>Human Immunodeficiency Virus</i> (HIV) (<i>the Panleucogating Method For Lymphocyte CD4 Counting in HIV Patients</i>) Umi S. Intansari, Budi Mulyono, Usi Sukorini	190-196
Komplemen Serum C3c dan Limfosit T-CD4 ⁺ Darah (<i>C3c Serum Complement and Blood T-CD4⁺ Lymphocyte</i>) I. Komang Parwata, Endang Retnowati, Betty Agustina Tambunan	197-203

TELAAH PUSTAKA

Hemostasis Berlandaskan Sel Hidup (<i>In Vivo</i>) (<i>Cell Based Hemostatis – In Vivo</i>) Liong Boy Kurniawan, Mansyur Arif	204–210
--	---------

LAPORAN KASUS

Neonatal Acute Myeloid Leukaemia (<i>Leukemia Mielosistik Akut pada Neonatus</i>) Luh Putu Rihayani Budi, Ketut Ariawati, Sianny Herawati	211–217
--	---------

INFOMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU	218–219
---	---------

Ucapan terima kasih kepada penyunting Vol. 19 No. 3 Juli 2013

Krisnowati, Maimun Z. Arthamin, Rahayuningsih Dharma, Purwanto AP, Ida Parwati, AAG Sudewa,
Endang Retnowati, Jusak Nugraha, Noormartany, M. Yolanda Probohoesodo

Dewan Redaksi Majalah IJCP

CYSTATIN C, HbA1c, DAN RASIO ALBUMIN KREATININ

(Cystatin C, HbA1c and Albumin Creatinine Ratio)

Juliani Dewi

ABSTRACT

Prevalence of type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease is increasing nowadays. Cystatin C is a more sensitive marker in detecting kidney disturbance at an early stage. Microalbuminuria indicates that there is an increasing risk in kidney disorders in diabetes mellitus patients. HbA1c is used to assess average blood glucose in three (3) months. An evaluation about the relation among Cystatin C, HbA1c, and ACR is needed to decide which test will be appropriate for the patient. Cystatin C was determined using Particle-enhanced nephelometric immunoassay (PENIA) method from BN Prospec. High Performance Liquid Chromatography (HPLC) method from BioRad was used for HbA1c test, while random urine sample was used for Albumin Creatinine Ratio (ACR) test. Urine and serum creatinine were tested by immunoturbidimetric assay from Cobas C501. Correlation among Cystatin C, HbA1c, and ACR was estimated using Spearman's correlation test. There was a significant correlation among Cystatin, HbA1c, and ACR. Spearman correlation value showed a positive weak correlation. There was a strong relation between Cystatin C and HbA1c, but weak relations between Cystatin C and ACR, and between HbA1c and ACR. It can be concluded that due to the weak correlation between ACR and kidney function as well as between ACR and HbA1c, ACR is not a good assessment to predict diabetic nephropathy progressiveness.

Key words: Cystatin C, HbA1c, ACR, diabetic nephropathy

ABSTRAK

Jumlah penyakit diabetes melitus dan gangguan ginjal kronis semakin meningkat. Di penderita diabetes melitus jenis 2, Cystatin C merupakan petanda perubahan GFR yang lebih peka dalam menemukan gangguan ginjal dini. Mikroalbuminuria menandakan peningkatan bahaya gangguan ginjal di penderita diabetes melitus terjadi. Hemoglobin A1c (HbA1c) digunakan untuk menilai rata-rata kadar gula dalam tiga (3) bulan. Penilaian hubungan antara Cystatin C, HbA1c, dan ACR diperlukan untuk membantu pemilihan uji yang sesuai dengan keperluan penderita. Pemeriksaan Cystatin C dilakukan menggunakan metode PENIA dan alat BN Prospec. Pemeriksaan HbA1c menggunakan metode HPLC buatan BioRad. Pemeriksaan rasio albumin kreatinin air kemih menggunakan sampel sewaktu. Kreatinin air kemih dan albuminnya diperiksa dengan metode imunoturbidimetri, menggunakan alat Cobas C501. Data dianalisis secara statistik menggunakan uji Spearman. Pada pemeriksaan ditemukan ada kenasaban yang bermakna antara Cystatin C, HbA1c, dan rasio albumin kreatinin air kemih. Nilai kenasaban Spearman menunjukkan bahwa arahnya positif dengan kekuatan yang lemah. Antara kadar Cystatin C dan HbA1c-nya terdapat hubungan yang kuat, tetapi hubungan antara kadarnya seseorang dan rasio albumin kreatinin air kemih lemah. Juga hubungan antara HbA1c perorangan masing-masing dengan rasio albumin kreatinin air kemih lemah. Didasari kajian ini, diketahui bahwa kenasaban antara ACR dan fungsi ginjal maupun HbA1c walaupun ada tetapi lemah, sehingga uji yang disebut pertama kurang dapat digunakan untuk meramalkan perkembangan penyakit ginjal akibat kencing manis (nefropati diabetik).

Kata kunci: Cystatin C, HbA1c, ACR, penyakit ginjal akibat kencing manis

PENDAHULUAN

Penyakit kencing manis (diabetes melitus) adalah kelainan terkait metabolik yang kompleks dan merupakan penyakit kronik utama di dunia. Kadar gula darah tinggi (hiperglikemia) kronik ini disebabkan karena cacat pada sekresi insulin, aktivitasnya saja, atau keduanya. Jumlah penderita diabetes melitus diperkirakan 285 juta pada tahun 2010 dan lebih dari 438 juta pada tahun 2030. Sekitar 4 juta kematian pada usia 20–79 tahun yang disebabkan karena diabetes melitus pada tahun 2010 atau sekitar 6,8% dari penyebab kematian secara keseluruhan di kelompok umur tersebut. Di samping hal tersebut berdampak

bagi kualitas hidup pasien, didapatkan juga komplikasi mikrovaskuler seperti: penyakit selaput jala mata (retinopati) diabetik, penyakit ginjal (nefropati), dan penyakit saraf (neuropati) yang terkait serta komplikasi makrovaskular seperti: penyakit koroner jantung, arteri perifer, dan stroke. Hal ini akan meningkatkan pengeluaran negara untuk biaya kesehatan Nasional. Perkiraan pengeluaran biaya perawatan kesehatan, baik untuk pengobatan maupun untuk pencegahan diabetes melitus serta komplikasinya sedikitnya 376 miliar USD pada tahun 2010. Pada tahun 2030 jumlah ini diperkirakan mencapai 490 miliar USD.^{1–3}

Jumlah penyakit diabetes melitus dan ginjal kronis meningkat secara pasti di Amerika Serikat.

Diperkirakan 7% jumlah penduduk (sekitar 21 juta orang) adalah penderita diabetes melitus, dan 13% (sekitar 26 juta orang) menderita penyakit ginjal kronis. Di suku bangsa non Kaukasia, risiko kumulatif nefropati lebih tinggi dan dapat berkembang dengan lebih cepat daripada di suku bangsa Kaukasia. Diabetes melitus, dianggap sebagai penyebab penyakit ginjal kronis dan gagal ginjal terminal. Meskipun *American Diabetes Association* (ADA) dan *National Kidney Foundation* (NKF) secara rutin telah mengadakan penapisan pasien pengidap: diabetes dan ginjal kronis, tetap jarang terdiagnosis sejak awal di sejumlah pengidap tersebut pertama. Penemuan dini nefropati akibat diabetes oleh tenaga kesehatan profesional adalah hal terpenting tertentu untuk penanganan yang baik.^{4,5}

The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) secara jelas memperlihatkan bahwa pengendalian kadar gula sangat penting dalam menurunkan komplikasi mikrovaskuler, termasuk penyakit ginjal. Penapisan awal terhadap adanya komplikasi diabetes melitus dapat mengenali kelainan mikrovaskuler awal seperti keberadaan albuminuria, sehingga dapat menatalaksanakan faktor kebayaannya.⁶

Biomarker yang disarankan untuk melihat keberadaan komplikasi diabetes melitus masih sedikit dan belum bersangkut paut sepenuhnya untuk diramalkan dan diagnosis komplikasi tersebut.

Biomarker yang berhubungan dengan pengukuran laboratorik dan disarankan untuk menemukan komplikasi diabetes seperti yang tertera di tabel 1. Meskipun HbA1c adalah petanda yang baik untuk menentukan rerata glikemia, dan mikroalbuminuria dipertimbangkan untuk menjadi peramal penyakit kardiovaskuler, peningkatan secara berangsur-angsur makroalbuminuria berhubungan dengan penyakit ginjal tahap akhir, tetap tidak mungkin secara jelas meramalkan bilamana dan pasien diabetes yang mana yang akan berkembang menjadi retinopati, nefropati, atau neuropati.¹

Beberapa telitian diabetes melitus jenis 2 menunjukkan ada hubungan antara penyakit ginjal kronis, proteinuria, dan kejadian kardiovaskuler. Beberapa telitian tersebut terdapat dalam skala kecil dan tidak menilai pengaruh independen mikroalbuminuria, makroalbuminuria dan diperkirakan GFR. Para peneliti tersebut melaporkan bahwa penurunan fungsi ginjal di penderita diabetes melitus, yang didasarkan hasil kiraan GFR, dan penyakit ginjal kronis yang sering tidak berhubungan dengan albuminuria, seperti yang diperkirakan sebelumnya.⁷

Kaitan antara penurunan fungsi ginjal dengan keberadaan mikroalbuminuria atau bahkan makroalbuminuria perlu dibuktikan. Di samping itu, dengan pengendalian gula darah yang baik apakah juga menurunkan resiko terjadinya gangguan fungsi

Tabel 1. Pemeriksaan laboratorik sebagai *biomarker* yang disarankan untuk pencegahan, peramalan, dan/atau diagnosis komplikasi diabetes melitus¹

Guideline	Recommended Biomarkers	Recommendations/Comments/Evidence/Conclusions
NACB 2010 (47)	• Glucose • Glycated hemoglobin (HbA1c) • Ketone testing • Urinary albumin excretion rate and uAlb:creat ratio	There is a direct relationship between chronic hyperglycemia and the risk of renal, retinal and neurological complications. The correlation has been reported in epidemiologic and clinical studies for both types of diabetes. – HbA1c is measured in all patients with diabetes to document their degree of glycemic control, and used both as an index of mean glycemia and as a measure of risk of diabetes complications. – Ketone testing: for diagnosing DKA. – Microalbuminuria is a well established cardiovascular risk marker, whose increases over time to macroalbuminuria are associated with increased risk for the development of end-stage renal disease.
ADA 2010 (46)	• Blood glucose • HbA1c • Urinary Alb excretion/ACR • Serum creatinine • Lipid profile (LDL-Chol, HDL-Chol, TG)	Components of the comprehensive diabetes evaluation: Laboratory evaluation – HbA1c, if results not available within past 2–3 months; and if not performed/available within past year. – Fasting lipid profile, including total, LDL- and HDL cholesterol and triglycerides. – Liver function tests. – Test for urine albumin excretion with spot urine albumin/creatinine ratio. – Serum creatinine and calculated GFR. – TSH in type 1 diabetes, dyslipidemia, or women over age 50.
NHMRC 2009 (48)	• Glucose • Glycated hemoglobin (HbA1c) • Urinary albumin excretion rate and uAlb:creat ratio • eGFR (Cockcroft-Gault and MDRD) • TGF-beta in urine	– Microalbuminuria is a key predictor for the development of CKD in people with type 2 diabetes, however CKD may develop in the absence of abnormalities in albumin excretion (Level II – Prognosis). – AER and ACR are the most common and reliable methods to assess albuminuria based on sensitivity and specificity, however both methods are subject to high intra-individual variability so that repeated tests are needed to confirm the diagnosis (Level III – Diagnostic Accuracy). – Estimation of GFR (eGFR) based on serum creatinine is a pragmatic, clinically relevant approach to assessing kidney function in people with type 2 diabetes (Level III – Diagnostic Accuracy).

NACB: National Academy of Clinical Biochemistry; ADA: American Diabetes Association; NHMRC: The National Health and Medical Research Council in Australia

ginjal? Oleh karena itu penelitian ini dimaksudkan untuk mengetahui dan mencari kenasaban antara *biomarker* yang disarankan.

METODE

Kajian ini adalah penelitian potong lintang dengan jumlah orang peserta pada penelitian adalah semua pasien yang memeriksakan keadaan laboratorik *Cystatin C*, *HbA1c*, dan rasio air kemih Albumin Kreatinin dalam satu saat bersamaan di Laboratorium Klinik Prodia Cabang Malang masa waktu Agustus 2009 sampai dengan Mei 2011. Jumlah sampel dalam penelitian ini adalah sebanyak 169 data (> 40 data).

Pemeriksaan *Cystatin C* menggunakan metode *Particle-enhanced nephelometric immunoassay* (PENIA) memakai alat *BN Prospec* dan *HbA1c* dengan *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) buatan *BioRad*. Pemeriksaan rasio albumin kreatinin menggunakan sampel air kemih sewaktu. Air kemih Kreatinin dan albumin diperiksa dengan menggunakan metode imunoturbidimetri memakai alat *Cobas C501*.

Analisa Statistik

Data yang diperoleh dimasukkan ke dalam program SPSS15.0, untuk kemudian dianalisis. Data yang terkumpul diuji hipotesis asosiasi pernasabannya untuk melihat kenasaban antara *Cystatin C*, *HbA1c*, dan rasio air kemih albumin kreatinin. Jenis uji *Pearson* dilakukan bila data tersebar normal. Bila data tidak tersebar normal, maka digunakan uji *Spearman*. Uji untuk melihat sebaran data digunakan uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov* karena jumlah sampel lebih dari 50.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tests of Normality

Kolmogorov-Smirnov(a)			
	Statistic	Df	Sig.
CYSTATIN	.238	169	.000

Diperoleh nilai $p=0,000$. Karena nilai $p<0,05$, maka dapat disimpulkan bahwa sebaran data *Cystatin C* tidak normal.

Tests of Normality

Kolmogorov-Smirnov(a)			
	Statistic	Df	Sig.
HbA1c	.205	169	.000

Diperoleh nilai $p=0,000$. Karena nilai $p<0,05$, maka dapat disimpulkan bahwa sebaran data *HbA1c* tidak normal.

Tests of Normality

Kolmogorov-Smirnov(a)			
	Statistic	df	Sig.
ACR	.389	169	.000

Diperoleh nilai $p=0,000$. Karena nilai $p<0,05$, maka dapat disimpulkan bahwa sebaran data rasio air kemih albumin kreatinin (ACR) tidak normal. Bentuk data diubah untuk menormalkan data yang sebarannya tidak normal.

Maka didapatkan hasil sebagai berikut:

Tests of Normality

Kolmogorov-Smirnov(a)			
	Statistic	df	Sig.
tran_CYSTATIN	.160	169	.000

Tests of Normality

Kolmogorov-Smirnov(a)			
	Statistic	Df	Sig.
tran_HbA1C	.168	169	.000

Tests of Normality

Kolmogorov-Smirnov(a)			
	Statistic	Df	Sig.
tran_ACR	.134	169	.000

Untuk ke tiga perubahan bentuk data *Cystatin C*, *HbA1c*, maupun ACR diperoleh nilai $p=0,000$. Karena nilai $p<0,05$, maka dapat disimpulkan bahwa sebaran perubahan bentuk data ke tiga tolok ukur tersebut tidak normal. Dengan demikian uji hipotesis pernasaban yang digunakan tidak dapat memakai uji *Pearson*, melainkan menggunakan Uji *Spearman*.

Nilai kemaknaan 0,000 yang diperoleh menunjukkan bahwa kenasaban antara *Cystatin C*, *HbA1c*, dan ACR adalah bermakna. Nilai kenasaban *Spearman* sebesar 0,272 menunjukkan bahwa arahnya positif dengan kekuatan yang lemah.

Besarnya kenasaban antara *Cystatin C* dan *HbA1c* adalah 0,66 yang berarti bahwa terdapat hubungan yang kuat antara kadar *Cystatin C* seseorang dan *HbA1c*-nya. Antara *Cystatin* dan ACR besar kenasabannya adalah 0,272. Hal itu berarti bahwa terdapat hubungan yang lemah antara kadar *Cystatin* seseorang dan ACR-nya. Antara *HbA1c* dan ACR besar kenasabannya adalah 0,330, yang berarti bahwa terdapat hubungan yang lemah antara *HbA1c* seseorang dan ACR-nya.

Kenasaban

			CYSTATIN	HbA1c	ACR
Spearman's rho	CYSTATIN	Correlation Coefficient	1.000	.066	.272(**)
		Sig. (2-tailed)	.	.391	.000
		N	169	169	169
	HbA1c	Correlation Coefficient	.066	1.000	.330(**)
		Sig. (2-tailed)	.391	.	.000
		N	169	169	169
	ACR	Correlation Coefficient	.272(**)	.330(**)	1.000
		Sig. (2-tailed)	.000	.000	.
		N	169	169	169

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Komplikasi diabetes melitus tersering adalah nefropati diabetik (ND), yaitu hal yang tersering menyebabkan penyakit ginjal terminal. Kejadian tersebut memerlukan dialisis, dan meningkatkan angka kematian. Batasan lama ND adalah peningkatan perkembangan ekskresi air kemih albumin beserta peningkatan tekanan darah, penurunan penyaringan glomerulus, dan bahkan kegagalan ginjal terminal.^{3,5,8}

Di telitian ini didapatkan kenasaban bermakna antara *Cystatin C*, *HbA1c*, dan ACR. Alasan memilih *Cystatin C* sebagai petanda untuk perkiraan GFR sesuai dengan temuan beberapa telitian yang mengungkapkan bahwa *Cystatin C* merupakan petanda perubahan GFR yang lebih peka dalam menemukan keberadaan gangguan ginjal sejak dini. Dinyatakan pula bahwa kepekaan dan ketelitian diagnostik *Cystatin C* lebih baik daripada pengukuran pembersihan kreatinin, bahkan lebih teliti daripada peramalan GFR yang menggunakan penghitungan MDRD maupun *Cockcroft-Gault* di penderita diabetes melitus.^{4,9-16} Di samping itu, pemilihan penggunaan *Cystatin C* juga karena pengambilan dan pemeriksaan sampelnya lebih mudah dilakukan.

Walaupun kekuatan ketiga petandanya lemah, tetapi kenasaban antaranya tersebut bermakna. Penurunan fungsi ginjal yang diperkirakan dengan penurunan GFR melalui pengukuran *Cystatin C* bernasab dengan rerata kadar gula dan adanya albuminuria. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa semakin tidak terkendali kadar gula pasien diabetes melitus, semakin menurun fungsi ginjalnya sebab ditandai dengan peningkatan kadar *Cystatin C* dan adanya albuminuria.

Beberapa peneliti mengemukakan bahwa adanya mikroalbuminuria bukan peramal yang baik untuk perkembangan nefropati di penderita diabetes karena mekanisme multipel yang berperan pada perkembangannya. Kepekatan albumin dalam sampel air kemih 24 jam digunakan sebagai bakuan emas. Namun, pengukuran hal tersebut sering menyulitkan.

Pengukuran *albumin creatinine ratio* (ACR) di sampel air kemih pagi disarankan untuk menentukan derajat ND. Albuminuria yang positif, bila didapatkan dua (2) sampai tiga (3) hasil abnormal dalam tiga (3) hingga enam (6) bulan. Penyakit ginjal diabetik (*Diabetic Kidney Disease*, DKD) ditentukan dengan peningkatan rerata ekskresi albumin.⁸

Hiperfiltrasi diikuti dengan hilangnya barier filtrasi muatan negatif glomerulus, sehingga menyebabkan protein yang bermuatan negatif seperti albumin, melewati glomerulus dan berada dalam air kemih. Keberadaan albumin ini menyebabkan keadaan yang disebut mikroalbuminuria. Mikroalbuminuria ditentukan dari rerata ekskresi albumin 30–300 mg dalam 24 jam. Rentang ini di atas individu normal (kurang dari 30 mL dalam 24 jam), tetapi belum ditemukan dengan metode pemeriksaan albumin dalam air kemih yang menggunakan *dipstik*. Ekskresi albumin yang meningkat 15% per tahun dapat menyebabkan makroalbuminuria (lebih dari 300 mL dalam 24 jam) atau bahkan terjadi albuminuria dalam rentang nefrotik (lebih dari 3,5 g dalam 24 jam). Bila terjadi makroalbuminuria (*frank* proteinuria) GFR akan mulai menurun. Oklusi mesangial dan kapiler interstisiel akan terjadi secara cepat. Demikian juga pembatasan permukaan filtrasi glomerulus, dan selanjutnya akan semakin menurunkan GFR. Beberapa protein akan diserap ulang oleh tubulus ginjal dan akan terkumpul di sel epitel tubulus. Pengumpulan ini akan mengimbas pelepasan sitokin inflamasi dan vasoaktif yang akan merusak tubulus ginjal serta menyebabkan atrofi tubulus dan fibrosis interstisial. Aliran balik negatif dimulai di daerah tempat peningkatan proteinuria akan menambah kerusakan tubulointerstisial dan jejas ginjal, sehingga akhirnya menurunkan GFR. Bukti mikroskopis abnormal meliputi: penebalan membrana basalis, akumulasi matriks mesangial, dan peningkatan sejumlah selnya. Penyakit yang berkembang berhubungan erat dengan perluasan mesangial dan penurunan filtrasi

glomerulus. Perluasan mesangial juga bernasab dengan permukaan area filtrasi kapiler, yang juga bernasab dengan GFR.^{3,4,9}

Telitian ini membuktikan bahwa hubungan antara *Cystatin C* dan ACR lemah. Demikian pula hubungan antara *HbA1c* lemah terhadap ACR. Walaupun diketahui kenasaban antara ketiga petanda tersebut bermakna, tetapi hubungan yang lemah ini diperkirakan karena ekskresi albumin dalam air kemih di setiap individu sangat beragam. Ragaman ini meliputi: olah raga dalam 24 jam pemeriksaan, infeksi saluran kemih, demam, gagal jantung, hiperglikemia dan hipertensi yang bermakna, serta asupan protein. Laporan dari *Medical Beneficiaries* menyatakan bahwa proteinuria terukur hanya di 63% penderita diabetes melitus. Dari 1000 orang dokter umum, hanya 12% saja yang menemukan keberadaan mikroalbuminuria di lebih dari separuh jumlah pasien yang dirawat mereka yang mengidap diabetes melitus jenis 2.⁴

Peningkatan ekskresi albumin di air kemih dipercaya bahwa nefropati diabetik yang paling banyak adalah disebabkan oleh gangguan glomerulus. Keberadaan albumin di air kemih menunjukkan bahwa zat tersebut telah menerobos barier filtrasi glomerulus, yang terdiri dari sel: *endothelial* dan membrana basalis glomerulus, serta sel *epithelial*-nya atau podosit. (Gambar 1).

Peningkatan tekanan di intra glomerulus, hilangnya muatan negatif glikosaminoglikan di membrana basalis, dan selanjutnya peningkatan ukuran pori membrana basalis, ikut berperan terkait adanya albuminuria.⁵

Pemeriksaan mikroalbuminuria sangat penting dalam mendiagnosis keberadaan DKD, karena kadar yang rendah menghasilkan pemeriksaan air kemih yang menggunakan dipstik negatif. Keberadaan mikroalbuminuria merupakan manifestasi klinik awal nefropati diabetik yang dapat terjadi bertahun-

tahun sebelum perkembangan penurunan GFR. Mikroalbuminuria telah terbukti menggambarkan penurunan GFR.^{4,7,15,17}

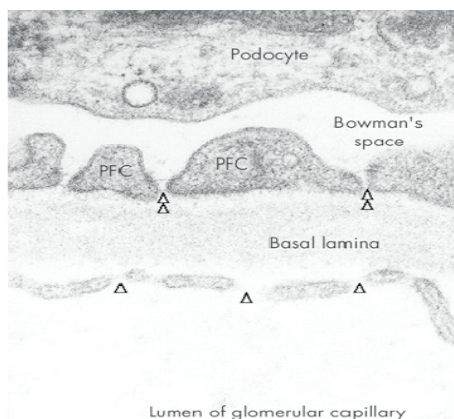
Saat ini pengukuran kreatinin plasma dan rasio albumin kreatinin air kemih merupakan bagian pemeriksaan rutin di pasien pengidap diabetes. Perkiraan GFR yang turun sering secara klinis tidak dikenali, kecuali laporan hasil periksaan laboratorik yang rutin berdasarkan pada pengukuran kreatinin. Perkiraan GFR dan pengukuran rasio albumin kreatinin air kemih dapat menemukan secara dini keberadaan kelainan ginjal dan dapat mempengaruhi pengelolaan klinis pasien.⁷

Pengambilan air kemih sewaktu menggantikan pemeriksaan memakai bahan tersebut pada waktu tertentu dan dapat dengan mudah digunakan untuk mengenali peningkatan rerata ekskresi albumin dalam air kemih dengan mengukur rasio ACR-nya. Begitu peningkatan ACR ditemukan, intervensi harus dilakukan untuk memperlambat perkembangan DKD.⁴

Albuminuria dapat diukur dengan menggunakan sampel air kemih 24 jam atau sewaktu untuk menghitung ACR. Pemeriksaan air kemih dengan *dipstik* tidak disarankan untuk penderita diabetes melitus, karena kadar protein air kemih beragam dengan keadaan hidrasi dan faktor lain, sehingga dapat menghasilkan positif atau negatif palsu. ADA dan NKF telah menyarankan pemeriksaan ACR dengan sampel air kemih sewaktu untuk penapisan ND. Baik albumin maupun kreatinin mudah larut dalam air, termasuk di dalam air kemih. Karena ekskresi kreatinin menetap, rasio albumin kreatinin dapat secara teliti mencerminkan ekskresi protein selama masa waktu 24 jam. Untuk memperkecil keragamannya, digunakanlah sampel air kemih pagi pertama. Kadar albuminuria bagi orang sehat tinggi atau terdapat sedikit peningkatan terkait dapat menandakan perkembangan DKD. Untuk alasan inilah pemeriksaan dengan hasil yang meragukan harus diikuti hingga enam (6) bulan, terutama bagi pasien dengan kebahayaan DKD yang meningkat. Bagi pasien yang telah tercatat memiliki gangguan ginjal, penilaian rutin berkala dengan pemeriksaan ACR harus terus dilanjutkan untuk menilai perkembangan dan memantau respons pengobatan.⁴

Perkins dan Krolewski¹⁶ mengatakan bahwa pengobatan pasien diabetes melitus dapat menurunkan mikroalbuminuria, tetapi tidak mencegah penurunan fungsi ginjal. Sebaliknya, hasil telitian dengan skala yang lebih besar membuktikan bahwa nefropati awal dan mikroalbuminuria dapat memperkirakan penyakit tahap lanjut dan dapat memperkirakan perkembangannya ND.¹⁶

Dengan menilik hasil telitian ini dan beberapa laporan tersebut, maka diharapkan akan lebih bermakna bila pengukuran *Cystatin C* maupun *HbA1c*



Gambar 1. Mikrograf elektron berkekuatan tinggi memperlihatkan barier filtrasi glomerulus. (PFC, podocyte foot process)⁵

dinasabkan dengan serial ACR. Dengan demikian pengukuran ACR sekali waktu saja kurang dapat digunakan untuk petanda peramal terkait semakin berkembangnya penurunan fungsi ginjal maupun untuk penunjuk pengendali gula darah.

Penyakit ginjal kronis ditunjukkan dengan kerusakan ginjal melalui identifikasi keberadaan proteinuria. Dapat juga ditunjukkan oleh GFR kurang dari 60 mL/min per 1,73 m² luas permukaan tubuh (dengan atau tanpa kerusakan ginjal) selama tiga (3) bulan atau lebih. Di pasien DKD, perjalanan penyakit dimulai dengan pembesaran ginjal (hipertrofi renal) dan hiperfiltrasi yang dihasilkan oleh peningkatan aliran plasma ginjal. Meskipun mekanisme terkait belum sepenuhnya dimengerti, didapatkan kenasaban antara *HbA1c* (*glycosylated hemoglobin*) dan GFR. Pengendalian kadar gula yang baik memperlihatkan GFR yang normal pula. Faktor lain yang mempengaruhi hiperfiltrasi termasuk peningkatan kepekatan keton, peningkatan aktivitas hormon pertumbuhan atau *insulin-like growth factor system*, gangguan prostaglandin ginjal, dan sistem kallikrein-kinin. Di penyakit ginjal kronis, kelainan ini sering dihubungkan dengan pembengkakan ginjal.^{3,4} Hasil telitian ini menunjukkan *Cystatin C* berhubungan kuat dengan *HbA1c*, artinya bahwa semakin tidak terkendali kadar gula seseorang, fungsi ginjalnya semakin menurun. Dengan hubungan yang kuat ini, pemeriksaan *HbA1c* dapat digunakan untuk meramalkan perkembangan ND.

Hiperglikemia sangat penting dalam perkembangan mikroalbuminuria dan DKD. Peningkatan kadar gula darah menyebabkan kerusakan ginjal termasuk penumpukan *advanced glycation end products*, ekspresi *glucose-induced growth factor* dan peningkatan ekspresi faktor inflamasi. Sebagian besar pasien diabetes melitus tidak menunjukkan gejala klinis keberadaan DKD, meskipun pengendalian kadar gulanya buruk. Keberadaan predisposisi ini didukung telitian yang memperlihatkan peningkatan bahaya nefropati di antara orang-orang yang berwayat keluarga yang mengalami kelainan ini. Dengan demikian, individu yang rentan, hiperglikemia akan memainkan peranan yang sangat penting pada perkembangan DKD di mikroalbuminuria sampai insufisiensi ginjal dan berakhir dengan ESRD (*End State Renal Disease*), seperti yang diperlihatkan di diabetes melitus jenis 1 oleh *Diabetes Control and Complications Trial* dan jenis 2 oleh *the United Kingdom Prospective Diabetes Study*.⁴

Glomerular Filtration Rate (GFR) merupakan metode yang paling baik untuk menemukan dan memantau keberadaan gangguan ginjal. GFR dapat diukur secara langsung atau dapat diperkirakan secara tidak langsung menggunakan *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) atau dengan penghitungan

Cockcroft-Gault. Pengukuran serum kreatinin saja, yang dalam 40 tahun terakhir digunakan untuk menilai fungsi ginjal, tidak disarankan untuk memperkirakan GFR. Karena kadar kreatinin banyak dipengaruhi oleh massa otot, kreatinin dibersihkan melalui sekresi tubulus proksimal, dan ekskresi ekstra renal, sehingga pengukurannya dapat “*overestimate*” atau “*underestimate*” GFR yang sesungguhnya. Pengukuran langsung ekskresi fraksi inulin dan polisakarida fruktosa tertentu, pengukuran GFR menjadi baku emas. Inulin difiltrasi secara bebas oleh glomerulus, tidak disekresi, diserap ulang, dibuat, dimetabolisme di ginjal. Walaupun demikian, menggunakan inulin untuk mengukur GFR mahal, memakan waktu, dan secara luas tidak digunakan. Penggunaan rumus penghitungan MDRD atau *Cockcroft-Gault* dipengaruhi oleh umur dan jenis kelamin. Penghitungan MDRD khususnya sangat dipengaruhi oleh suku bangsa.^{4,5,9,11,12}

Dalam kenyataannya, GFR diperkirakan menggunakan pembersihan kreatinin. Cara ini bergantung pada umur, massa organ tubuh, status gizi, dan pengukuran kreatinin laboratorik. Cara menggunakan metode ini ialah dengan pengumpulan air kemih 24 jam, kemudian kreatinin diukur dari bahan tersebut dan darah, sesudah itu GFR dihitung dengan rumus. Karena menggunakan kumpulan air kemih 24 jam, maka pengukuran pembersihan kreatinin ini memerlukan waktu yang relatif lama dan seringkali terjadi kesalahan pada pengumpulannya tersebut.^{9,11}

Syarat bahan endogenous yang baik untuk memperkirakan GFR meliputi: pelepasan ke aliran darah dengan kecepatan yang tetap, difiltrasi bebas oleh glomerulus, tidak diserap ulang atau disekresi oleh tubulus ginjal, dan dihilangkan secara khusus melalui ginjal. Akhir-akhir ini di beberapa telitian ditemukan bahwa serum *Cystatin C* adalah petanda yang lebih peka terhadap perubahan GFR (*Glomerular Filtration Rate*) daripada serum kreatinin. *Cystatin C* adalah protein plasma tertentu dengan berat molekul rendah, inhibitor proteinase sistein 13-kD, dihasilkan oleh semua sel berinti manusia, difiltrasi bebas oleh glomerulus, dan diserap ulang dengan sempurna dan di dikatabolisma oleh tubulus proksimalis. *Cystatin C* tidak dipengaruhi oleh umur, jenis kelamin, komposisi tubuh, diet, dan olah raga. Di penderita diabetes melitus jenis 2, *Cystatin C* merupakan petanda perubahan GFR yang lebih peka dalam menemukan keberadaan gangguan ginjal sejak dini. Bahkan dikatakan kepekaan dan ketelitian diagnostik *Cystatin C* lebih baik daripada pengukuran pembersihan kreatinin, bahkan lebih teliti daripada peramalan GFR yang menggunakan penghitungan MDRD maupun *Cockcroft-Gault* di penderita diabetes melitus. Kadar

serum *Cystatin C* bernasab baik dengan peningkatan tahap gagal ginjal. Penurunan fungsi ginjal dini dapat didiagnosis menggunakan pengukuran serial *Cystatin C*.^{4,9,11-16}

Jumlah penderita diabetes melitus yang meningkat semakin menaikkan pula jumlah komplikasi vaskuler. Penurunan secara bermakna perkembangan komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler didapatkan dengan mengoptimalkan pengendalian gula darah. Oleh karena itu terdapat hubungan yang erat antara kadar *Glycated Haemoglobin (HbA1c)* dengan nefropati mikrovaskuler di pasien diabetes melitus. Gabungan pengukuran *HbA1c* dan albumin air kemih sangat penting untuk mencegah dan mendiagnosis nefropati diabetik tahap awal.^{18,19}

SIMPULAN DAN SARAN

Cystatin C bernasab secara bermakna dengan *HbA1c* dan ACR. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa penurunan fungsi ginjal bernasab dengan albuminuria dan pengendalian gula darah. Hubungan antara *Cystatin C* dan *HbA1c* adalah kuat, sehingga pemeriksaan *HbA1c* sebagai petanda kendalian gula darah dapat bermanfaat untuk peramalan kemajuan ND.

Hubungan antara ACR dan *Cystatin C* maupun *HbA1c* adalah lemah. Oleh karena itu diperlukan pemeriksaan serial ACR karena albumin di dalam air kemih beragam setiap individu untuk dapat menentukan komplikasi diabetes melitus, terutama ND dan meramalkan pemburukannya.

Penelitian ini dapat menjadi kajian awal dan dilanjutkan dengan mencari kenasaban antara *Cystatin C* sebagai petanda penaksiran GFR dan *HbA1c* sebagai petanda pengendalian gula darah dengan serial ACR. Dengan mengetahui kenasabannya, dapat dibuktikan bahwa kemajuan ND dapat dikaitkan dengan perkembangan albuminuria.

Albuminuria dapat mencetuskan kejadian inflamasi. Lebih lanjut dapat dicari sejauh mana albuminuria dapat meningkatkan inflamasi. Oleh karena itu dapat diteliti lebih lanjut untuk mencari kenasaban antara ACR dan *hsCRP* sebagai petanda inflamasi. Dan kemudian dicari nilai *cut off* untuk albuminuria terhadap keberadaan inflamasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Aslan D. Biomarkers for Diabetes Complications: The Results of Several Clinical Studies. *J Med Biochem*. 2011; 30: 207–212.
- Cho HC. The Association between Serum GGT Concentration and Diabetic Peripheral Polyneuropathy in Type 2 Diabetic Patients. *Korean Diabetes J*. 2010; 34: 111–118.
- Mohammad YMM. Assessment of Early Renal Impairment in Type 1 Diabetic Children and Adolescents With and Without Microalbuminuria [Thesis]. Faculty of Medicine Ain Shams University, 2010; 1–6 (cited 2011 August 26).
- Radbill B, Murphy B, LeRoith D. Rationale and Strategies for Early Detection and Management of Diabetic Kidney Disease. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83: 1373–1381.
- Obineche EN, Adem A. Update in Diabetic Nephropathy. *Int J Diabetes & Metabolism*. 2005; 13: 1–9.
- Maahs DM, Rewers M. Editorial: Mortality and Renal Disease in Type 1 Diabetes Mellitus-Progress Made, More to Be Done. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006; 91: 3757–3759.
- Drury PL, Ting R, Zannino D, Ehnholm C, Flack J, Whiting M, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria are independent predictors of cardiovascular events and death in type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia*. 2011; 54: 32–43.
- Piowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. Comparison of the usefulness of plasma levels of oxidatively modified forms of albumin in estimating kidney dysfunction in diabetic patients. *Clin Invest Med*. 2010; 33: E109–E116.
- Lederer E, Ouseph R. Chronic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 2007; 49: 162–171.
- Scavini M, Stidley CA, Paine SS, Shah VO, Tentori F, Bobelu A. The Burden of Chronic Kidney Disease among the Zuni Indians: The Zuni Kidney Project. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2: 509–516.
- Viswanathan V, Snehalatha C, Nair MB, Ramachandran A. Comparative assessment of cystatin c and creatinine for determining renal function. *Indian J Nephrol*. 2005; 15: 91–94.
- Kim EH, Yu JH, Lee SA, Kim EY, Kim WG, Lee SH, et al. Lack of Association between Serum Cystatin C Levels and Coronary Artery Disease in Diabetic Patients. *Korean Diabetes J*. 2010; 34: 95–100.
- El-Shafey EM, El-Nagar GF, Selim ME, El-Sorogy HA, Sabry AA. Is Serum Cystatin C an Accurate Endogenous Marker of Glomerular Filtration Rate for Detection of Early Renal Impairment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus? *Renal Failure*. 2009; 31: 355–359.
- Willems D, Wolff F, Mekahli F, Gillet C. Cystatin C for early detection of renal impairment in diabetes. *Clinical Biochemistry*. 2009; 42: 108–110.
- Satoh-Asahara N, Suganami T, Majima T, Kotani K, Kato Y, Araki R, et al. Urinary Cystatin C as a Potential Risk Marker for Cardiovascular Disease and Chronic Kidney Disease in Patients with Obesity and Metabolic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 265–273.
- Perkins BA, Krolewski AS. Early Nephropathy in Type 1 Diabetes: The Importance of Early Renal Function Decline. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009; 18: 233–240.
- Navaneethan SD, Kelly KR, Sabbagh F, Schauer PR, Kirwan JP, Kashyap SR. Urinary Albumin Excretion, HMW Adiponectin, and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetic Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Obesity Surgery*. 2009; 20: 308–315.
- Hong-wen L, Yin-huan Z, Lin L. Study on the relationship between HbA1c and urin microalbumin. β_2 -microglobulin in type 2 diabetes. *Practical Journal of Medicine & Pharmacy*. 2006; 4.
- Thornalley PJ, Babaei-Jadidi R, Ali A, Rabbani N, Antonysunil A, Larkin J, et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia*. 2007; 50: 2164–2170.