
Kadar *Cystatin-C* Serum Sebagai Penanda Fungsi Ginjal Bayi Prematur

Dinna Meinardaniawati, Sjarif Hidajat Effendi, Sri Endah Rahayuningsih

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin, Bandung

Latar belakang. *Cystatin-C* dipertimbangkan menjadi pemeriksaan potensial pengganti kreatinin serum sebagai penanda fungsi ginjal. Kadar *cystatin-C* serum lebih mendekati nilai laju filtrasi glomerulus dibandingkan dengan kreatinin serum. Beberapa penelitian menyatakan bahwa *cystatin-C* dipengaruhi oleh jenis kelamin, usia, dan ras meskipun tidak sebesar pengaruhnya terhadap kreatinin.

Tujuan. Menganalisis korelasi kadar *cystatin-C* serum dengan kreatinin serum dan apakah kadar *cystatin-C* serum dapat digunakan sebagai penanda fungsi ginjal bayi prematur.

Metode. Penelitian observasional analitik, *cross-sectional*, dilaksanakan Februari–Mei 2012. Subjek adalah bayi prematur usia kehamilan 32–<37 minggu, lahir di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung, RSUD Cibabat Cimahi, dan RSUD Bandung. Dilakukan pemeriksaan kadar *cystatin-C* serum dengan metode *particle-enhanced immunonephelometry* dan kreatinin serum dengan metode Jaffe. Uji statistik menggunakan korelasi Pearson, kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$.

Hasil. Terdapat 37 subjek bayi prematur, 23/37 subjek dilahirkan spontan dengan perbandingan jenis kelamin hampir sama. Kadar *cystatin-C* dan kreatinin serum rerata adalah 1,68 mg/L (IK 95%; 1,32–2,09) dan 0,99 mg/dL (IK 95%; 0,62–1,48). Hasil analisis mendapatkan korelasi bermakna kadar *cystatin-C* dengan kreatinin serum ($r = 0,621$; $p < 0,001$).

Kesimpulan. Semakin tinggi kadar kreatinin serum, maka semakin tinggi kadar *cystatin-C* serum. *Cystatin-C* dipertimbangkan sebagai penanda untuk menilai fungsi ginjal bayi prematur.

Sari Pediatri 2013;15(1):17-22.

Kata kunci: *cystatin-C*, kreatinin, bayi prematur

Alamat korespondensi:

Dr. dr. Sri Endah Rahayuningsih, Sp.A(K) Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Unpad/RSHS Jl. Pasteur 38 Bandung 40163, Telp. (022) 2035957, Fax. (022) 2034426 E-mail: endah.perkani@gmail.com

Gagal ginjal merupakan komplikasi penting yang sering terjadi pada bayi prematur dan berhubungan dengan *outcome* yang buruk.¹ Angka insiden gagal ginjal akut (GGA) pada neonatus masih sulit ditentukan dan mempunyai rentang nilai yang lebar. Berdasarkan

beberapa penelitian, angka kejadian GGA pada populasi neonatus adalah 8–24%.²⁻⁴ Penanda filtrasi endogen yang sering digunakan untuk menilai fungsi ginjal saat ini yaitu kreatinin, namun banyak faktor yang membatasi keakuratan zat ini dalam mengukur laju filtrasi glomerulus (LFG).^{5,6}

Cystatin-C diajukan sebagai pemeriksaan alternatif yang lebih baik dibandingkan dengan kreatinin.^{7,8} Berbeda dengan *cystatin-C*, kreatinin akan mengalami sekresi oleh sel-sel epitel tubulus proksimal ginjal dan jalur eliminasi alternatif kreatinin ini mengkompensasi penurunan LFG sehingga menyebabkan kadar kreatinin tidak berubah sampai terjadi penurunan sebesar $\pm 50\%$ dari LFG.⁵ *Cystatin-C* tidak melewati sawar plasenta dan tidak ada korelasi antara kadar *cystatin-C* maternal dan kadar *cystatin-C* neonatus seperti pada kreatinin, sehingga kadarnya pada neonatus hanya menggambarkan LFG neonatus itu sendiri.⁹

Beberapa penelitian menyatakan bahwa jenis kelamin, usia, dan ras dapat memengaruhi kadar *cystatin-C* meskipun tidak sebesar pengaruhnya terhadap kreatinin serum. Kadar *cystatin-C* didapatkan lebih tinggi pada jenis kelamin laki-laki, usia lebih tua, dan ras *non-hispanic white*.^{5,10,11} Penelitian sebelumnya oleh Armangil dkk.¹² pada bayi prematur yang dilakukan di Turki mendapatkan korelasi antara kadar *cystatin-C* dan kreatinin pada hari pertama, namun tidak pada hari ke-3. Penelitian Treiber dkk.¹³ di Slovenia mendapatkan korelasi bermakna kadar *cystatin-C* dengan kreatinin serum tali pusat baik pada hari pertama maupun hari ke-3 dari vena perifer.

Berbagai kondisi seperti usia kehamilan, berat badan lahir, hiperbilirubinemia, anemia, serta kontribusi kreatinin maternal dipertimbangkan menjadi faktor perinatal yang dapat memengaruhi kadar *cystatin-C* maupun kreatinin serum.^{9,12-14} Pada penelitian ini peneliti ingin mengetahui korelasi kadar *cystatin-C* serum dengan kreatinin serum dan apakah kadar *cystatin-C* serum dapat digunakan sebagai penanda fungsi ginjal bayi prematur.

Metode

Penelitian analitik observasional dengan rancangan potong lintang, dilaksanakan pada bulan Februari–Mei 2012 di Divisi Neonatologi Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung, RSUD Cibabat Cimahi, dan RSUD Bandung. Kriteria inklusi adalah bayi prematur usia 32–<37 minggu dengan berat badan lahir sesuai masa

kehamilan menurut kurva Lubchenco. Kriteria eksklusi adalah bayi prematur baru lahir dengan *respiratory distress syndrome*, sepsis, asfiksia, kelainan kongenital mayor, bayi yang lahir dari ibu dengan penyakit gagal ginjal, hipertiroid, hipertensi dalam kehamilan, preeklamsi atau eklamsi.

Subjek penelitian dilakukan pemeriksaan kadar *cystatin-C*, kreatinin, bilirubin, dan hemoglobin serum dari vena perifer setelah subjek berusia 24 jam. Berdasarkan tingkat kepercayaan 95% dan koefisien korelasi (r) 0,40 didapatkan besar sampel 37 bayi prematur. Metode pemeriksaan kadar *cystatin-C* adalah *particle-enhanced immunonephelometry* dan kreatinin menggunakan metode Jaffe. Orangtua/wali subjek penelitian telah bersedia bayinya diikutsertakan dalam penelitian dan menandatangani surat persetujuan (*informed consent*). Analisis data menggunakan program SPSS for windows versi 17.0. Penelitian dimulai setelah mendapatkan persetujuan Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RS Dr. Hasan Sadikin Bandung.

Hasil

Karakteristik umum subjek penelitian meliputi karakteristik maternal, yaitu usia ibu dan cara persalinan, serta karakteristik bayi yang terdiri atas jenis kelamin, usia kehamilan, berat badan lahir, dan kadar hemoglobin serta bilirubin serum tertera pada Tabel 1.

Dua puluh tiga bayi dilahirkan spontan (62%) dan sisanya melalui persalinan *sectio caesaria* (38%), dengan perbandingan jenis kelamin yang hampir sama. Dilakukan pembagian subjek ke dalam kelompok usia kehamilan 32–33 minggu dan 34–36 minggu, didapatkan hasil berat badan lahir rerata yaitu 2050 gram, kadar hemoglobin rerata 16,6 g/dL dan bilirubin serum 6,3 mg/dL.

Selanjutnya dilakukan uji *t-independent* antara kadar *cystatin-C* serum dan kreatinin serum berdasarkan jenis kelamin dan usia kehamilan.

Tabel 2 menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara kadar *cystatin-C* serum dan kreatinin serum berdasarkan jenis kelamin maupun usia kehamilan ($p > 0,05$).

Analisis statistik menggunakan uji korelasi Pearson untuk melihat korelasi kadar *cystatin-C* dan kreatinin serum dengan usia kehamilan, berat badan lahir, kadar hemoglobin, dan bilirubin serum seperti tertera pada

Tabel 1. Karakteristik umum maternal dan bayi (n=37)

Karakteristik	n	Rerata (SB)	Median (Rentang)
Karakteristik maternal			
Usia ibu (tahun)		25,5 (7,3)	25 (16-44)
Cara persalinan ibu			
Spontan	23		
<i>Sectio caesaria</i>	14		
Karakteristik bayi			
Jenis kelamin			
Laki-laki	18		
Perempuan	19		
Usia kehamilan (minggu)		34,4 (1,4)	35 (32-26)
32-33	10		
34-36	27		
Berat badan lahir (gram)		2050 (265)	2010 (1430-2500)
Kadar hemoglobin (g/dL)		16,6 (1,9)	12,1-21,1
Kadar bilirubin (mg/dL)		6,3 (1,1)	4,19-8,34

Keterangan: SB=simpang baku

Tabel 2. Kadar *cystatin-C* serum dan kreatinin serum berdasarkan jenis kelamin dan usia kehamilan

Karakteristik bayi	<i>Cystatin-C</i> serum (mg/L)			Kreatinin serum (mg/dL)		
	Rerata (SB)	Median (Rentang)	Nilai p	Rerata (SB)	Median (Rentang)	p
Jenis kelamin			0,781 ^{*)}			0,992 ^{*)}
Laki-laki	1,68 (0,24)	1,68 (1,32-2,09)		0,99 (0,18)	0,95 (0,62-1,30)	
Perempuan	1,67 (0,12)	1,71 (1,40-1,81)		0,99 (0,22)	0,94 (0,63-1,48)	
Usia kehamilan (minggu)			0,092 ^{*)}			0,057 ^{*)}
32-33	1,76 (0,16)	1,79 (1,55-2,09)		1,10 (0,18)	1,09 (0,85-1,48)	
34-36	1,64 (0,19)	1,67 (1,32-1,99)		0,95 (0,20)	0,92 (0,62-1,37)	

Keterangan: *)Uji *T Independent*, SB=simpang baku

Tabel 3. Korelasi kadar *cystatin-C* dan kreatinin serum dengan usia kehamilan, berat badan lahir, kadar hemoglobin dan bilirubin

Korelasi	<i>Cystatin-C</i> serum (mg/L)		Kreatinin serum (mg/dL)	
	r	Nilai p	r	p
Usia kehamilan	-0,276	0,099	-0,319	0,054
Berat badan lahir	-0,18	0,285	-0,342	0,038 ^{*)}
Kadar hemoglobin	-0,07	0,681	-0,269	0,108
Kadar bilirubin	0,032	0,850	0,123	0,469

^{*)}Uji Korelasi Pearson

Tabel 3.

Uji korelasi Pearson menunjukkan korelasi bermakna hanya didapatkan antara kadar kreatinin serum dan berat badan lahir (p=0,038), namun tidak terdapat korelasi bermakna dengan usia kehamilan, kadar hemoglobin, dan bilirubin. Tidak didapatkan juga korelasi bermakna kadar *cystatin-C* serum dengan

usia kehamilan, berat badan lahir, kadar hemoglobin, maupun bilirubin serum.

Selanjutnya dilakukan uji korelasi Pearson pada derajat interval kepercayaan 95%, terdapat korelasi positif bermakna dengan kekuatan korelasi kuat antara kadar *cystatin-C* serum dan kreatinin serum pada bayi prematur (r=0,621; p=<0,001).

Pembahasan

Subjek penelitian kami mempunyai rerata berat badan lahir termasuk ke dalam berat badan lahir rendah (BBLR < 2500 gram), yaitu 2050 gram. Bayi prematur mempunyai hubungan linier positif antara usia kehamilan dan berat badan.¹⁵ Pada bayi prematur, terjadinya defisit nefron disertai imaturitas glomerulus dan tubulus menyebabkan fungsi filtrasi dan reabsorpsi terganggu, sehingga mempunyai laju filtrasi glomerulus (LFG) yang lebih rendah dibandingkan dengan bayi cukup bulan.^{16,17}

Kadar *cystatin-C* serum rerata subjek penelitian kami didapatkan pada jenis kelamin laki-laki 1,68 mg/L dan perempuan 1,67 mg/L. Penelitian lain mendapatkan kadar *cystatin-C* serum rerata 1,34 mg/L pada subjek laki-laki dan 1,38 mg/L perempuan.¹⁸ Pada penelitian kami, rerata kadar kreatinin serum tidak berbeda berdasarkan jenis kelamin, yaitu 0,99 mg/dL baik pada subjek laki-laki maupun perempuan. Beberapa penelitian sebelumnya menyatakan bahwa perbedaan jenis kelamin tidak memengaruhi kadar *cystatin-C* maupun kreatinin serum pada bayi baru lahir termasuk bayi prematur.^{12,13}

Kami mendapatkan rerata kadar *cystatin-C* serum berdasarkan usia kehamilan pada kelompok usia kehamilan 32–33 minggu adalah 1,76 mg/L, dan kelompok usia kehamilan 34–36 minggu 1,64 mg/L. Rerata kadar kreatinin serum penelitian kami 1,1 mg/dL pada kelompok usia 32–33 minggu dan 0,95 mg/dL kelompok 34–36 minggu. Penelitian sebelumnya mendapatkan perbedaan rerata kadar *cystatin-C* serum pada kelompok usia kehamilan 29–36 minggu sebesar 1,65 mg/L dan kelompok usia kehamilan yang lebih kecil 24–28 minggu adalah 1,48 mg/L, sedangkan rerata kadar kreatinin serum pada kelompok tersebut berturut-turut 0,98 mg/dL, dan 1,02 mg/dL.¹⁹ Tinggi rendahnya kadar *cystatin-C* dan kreatinin serum tersebut menunjukkan hubungannya dengan usia kehamilan.^{18,19}

Berdasarkan hasil uji korelasi Pearson pada penelitian kami, hanya didapatkan korelasi negatif bermakna antara kadar kreatinin serum dan berat badan lahir ($r = -0,342$; $p = 0,038$), tidak didapatkan korelasi bermakna dengan usia kehamilan, kadar hemoglobin, maupun bilirubin serum. Kadar *cystatin-C* serum tidak menunjukkan korelasi bermakna dengan usia kehamilan, berat badan lahir, kadar hemoglobin, atau bilirubin serum. Korelasi negatif bermakna antara

kreatinin serum dan berat badan lahir, berarti semakin rendah berat badan lahir bayi, maka semakin tinggi kadar kreatinin serum. Terdapatnya hubungan linier antara berat badan dan berat ginjal serta usia kehamilan pada bayi prematur dipertimbangkan menjadi salah satu hal yang dapat menjelaskannya.¹⁵ Pada kelahiran prematur, terdapat anggapan terjadi peningkatan reabsorpsi kreatinin akibat imaturitas ginjal. Bayi prematur dengan berat badan lahir yang semakin rendah, maka berat ginjal akan semakin kecil dan mempunyai ukuran panjang tubulus yang lebih kecil, hal tersebut menyebabkan proporsi reabsorpsi berbagai protein termasuk kreatinin akan berkurang sehingga kadarnya akan meningkat dalam sirkulasi.¹⁹ Kadar *cystatin-C* serum rerata dengan berat badan pada penelitian kami tidak didapatkan korelasi, hal tersebut mendukung pernyataan bahwa *cystatin-C* sebagai penanda LFG tidak bergantung pada komposisi tubuh.²⁰ Pada penelitian kami, tidak dilakukan analisis lebih lanjut mengenai perbedaan kadar kreatinin tersebut berdasarkan berat badan. Hal tersebut menjadi salah satu kelemahan penelitian karena tidak dilakukan pengelompokan subjek dari awal penelitian berdasarkan berat badan maupun usia kehamilan. Oleh karena itu, penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar dan dilakukan secara terpisah ke dalam dua kelompok berdasarkan usia gestasi dan berat badan lahir diharapkan dapat memberikan hasil yang bermakna.

Berbeda dengan hasil penelitian Armangil dkk¹² yang mendapatkan korelasi negatif bermakna kadar kreatinin dan usia kehamilan, maka penelitian Treiber dkk¹³ mendapatkan korelasi positif bermakna ($p = 0,01$) kadar *cystatin-C* dan kreatinin dengan hemoglobin. Pada kedua penelitian tersebut, tidak didapatkan korelasi kadar *cystatin-C* dan kreatinin serum dengan berat badan lahir. Penelitian Bahar dkk¹⁸ menyatakan tidak terdapat perbedaan bermakna kadar *cystatin-C* pada bayi dengan atau tanpa hiperbilirubinemia, sama halnya dengan hasil yang didapatkan pada penelitian kami. Bilirubin berasal dari *haem* yang terdapat dalam hemoglobin dan dilepaskan selama terjadi pemecahan eritrosit. Sama seperti kreatinin, bilirubin terutama mengalami filtrasi di glomerulus, reabsorpsi, dan sekresi di tubulus ginjal. Kadar kreatinin serum akan meningkat, seperti pada keadaan produksi bilirubin yang berlebihan akibat proses hemolisis dan akan mempunyai hubungan sebaliknya dengan kadar hemoglobin.²¹ Pada penelitian kami, terdapat dua subjek yang mempunyai kadar Hb < 14

g/dL, tetapi tidak diketahui apakah keadaan tersebut terjadi akibat proses hemolisis. Kadar bilirubin yang cenderung normal kemungkinan menunjukkan tidak adanya proses hemolisis yang terjadi sehingga tidak memengaruhi kadar *cystatin-C* maupun kreatinin serum pada penelitian ini.

Hasil analisis statistik menggunakan uji korelasi Pearson didapatkan korelasi positif bermakna kadar *cystatin-C* serum dan kreatinin serum pada bayi prematur ($r=0,621$; $p<0,001$), dengan nilai koefisien korelasi menunjukkan kekuatan hubungan kuat. Hal tersebut berarti apabila kadar kreatinin serum meningkat, maka akan terjadi pula peningkatan kadar *cystatin-C* serum pada bayi prematur. Kreatinin serum merupakan penanda biologis endogen yang sering digunakan sebagai parameter untuk menilai fungsi ginjal melalui estimasi LFG, namun kreatinin dinilai lambat dalam mendeteksi penurunan LFG.⁶ Hal tersebut disebabkan kadar kreatinin dipengaruhi oleh beberapa faktor ekstrarenal seperti berat badan, massa otot, ras, usia, jenis kelamin, dan asupan protein.^{5,6} *Cystatin-C* adalah suatu protein endogen yang diproduksi oleh semua sel berinti secara konstan dan tidak dipengaruhi oleh berbagai faktor ekstrarenal. *Cystatin-C* mengalami filtrasi utuh melalui membran glomerulus, kemudian direabsorpsi, dan mengalami katabolisme hampir lengkap oleh sel-sel epitel tubulus proksimal ginjal, tidak mengalami sekresi di tubulus sehingga tidak ada yang kembali ke dalam sirkulasi darah. Hal inilah yang menyebabkan kadarnya dalam darah lebih mendekati nilai LFG.⁷ Kreatinin, selain diekskresi juga mengalami sekresi di tubulus ginjal, kadarnya meningkat apabila kapasitas dari jalur sekresi tubulus alternatif ini telah seluruhnya digunakan, hal inilah yang mengakibatkan *creatinine blind range* yang membatasi sensitivitas dan menetapnya kadar kreatinin pada penurunan LFG ringan.²²

Kesimpulan

Terdapat korelasi positif bermakna antara kadar *cystatin-C* serum dan kreatinin serum, berarti apabila kadar kreatinin serum meningkat, maka akan terjadi peningkatan kadar *cystatin-C* serum. *Cystatin-C* serum dipertimbangkan dapat digunakan sebagai penanda fungsi ginjal bayi prematur.

Daftar pustaka

1. Csaicsich D, Schlaff NR, Messerschmidt A, Weninger M, Pollak A, Aufricht C. Renal failure, comorbidity and mortality in preterm infants. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120:153-7.
2. Gouyon JB, Guignard JP. Management of acute renal failure in newborns. *Pediatr Nephrol* 2000;14:1037-44.
3. Drukker A, Guignard JP. Renal aspects of the term and preterm infant: a selective update. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:175-82.
4. Andreoli S. Acute renal failure in the newborn. *Semin Perinatol* 2004;28:112-23.
5. Reinhard M, Erlandsen EJ, Randers E. Biological variation of cystatin-C and creatinine. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69:831-6.
6. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin-C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:221-6.
7. Vivien SS, Delanaye P, Pieroni L, Mariat C, Froissart M, Cristol JP. Cystatin C: current position and future prospects. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:1664-86.
8. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1855-62.
9. Carolina A, Santos L, Sadeck R, Okay TS, Leone CR. Longitudinal study of cystatin-C in healthy term newborns. *Clinics* 2011;66:217-20.
10. Kottgen A, Selvin E, Stevens LA, Levey AS, Lente FV, Coresh J. Serum cystatin C in the United States: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis* 2008;51:385-94.
11. Stevens LA, Coresh J, Schimdt CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, dkk. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3.418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008;51:395-406.
12. Armangil D, Yurdakok M, Canpolat FE, Korkmaz A, Yigit S, Tekinalp G. Determination of reference values for plasma cystatin C and comparison with creatinine in premature infants. *Pediatr Nephrol* 2008;23:2081-3.
13. Treiber M, Balon BP, Gorenjak M. Cystatin C versus creatinine as a marker of glomerular filtration rate in the newborn. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:66-70.
14. Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann

- G, Brodehl J. Reference values for cystatin-C serum concentrations in children. *Pediatr Nephrol* 1998;12: 125-9.
15. Heijden AJ, Grose WF, Ambagtsheer JJ, Provoost AP, Wolff ED, Sauer JJ. Glomerular filtration rate in the preterm infant: the relation to gestational age and postnatal age. *Eur J Pediatr* 1988;148:24-8.
 16. Boubred F, Grandvullemin I, Simeoni U. Pathophysiology of fetal and neonatal kidneys. *Neonatology* 2012;124:1018-26.
 17. Sutherland MR, Gubhaju L, Moore L, Kent AL, Dahlstrom JE, Horne RS, dkk. Accelerated maturation and abnormal morphology in the preterm neonatal kidney. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1365-74.
 18. Bahar A, Yilmaz Y, Unver S, Gocmen I, Karademir F. Reference values of umbilical cord and third-day cystatin C levels for determining glomerular filtration rate in newborns. *J Inter Med Res* 2003;31:231-5.
 19. Finney H, Newman DJ, Thakkar H. Reference ranges for plasma cystatin-C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Archs Dis Child* 2000;82:71-5.
 20. Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics* 1998;101:875-81.
 21. Fevery J, Munksgaard B. Bilirubin in clinical practice: a review. *J Compilation* 2008;10:592-605.
 22. Wagner C. Cystatin-C, renal function, and cardiovascular risk. *Eur Nephrol* 2010;4:49-54.