



HCV Core Antigen sebagai
Pemeriksaan Alternatif Virus
Hepatitis C

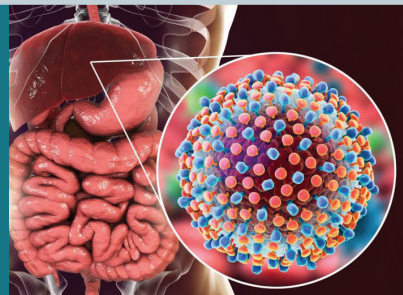
1

Pengukuran *Free Testosterone*
Direct dengan Metode
Baku Emas Ultrafiltrasi
LC-MS/MS

3

Keunggulan Serum Cystatin C
untuk Prediksi Gangguan
Ginjal Akut

5



INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 1/2023

HCV CORE ANTIGEN SEBAGAI PEMERIKSAAN ALTERNATIF VIRUS HEPATITIS C

PENDAHULUAN

Sekitar 130-150 juta jiwa mengalami hepatitis C kronis yang diawali dengan adanya infeksi virus hepatitis C (VHC), dan 75% diantaranya adalah berasal dari negara dengan pendapatan menengah ke bawah. *Direct-acting antiviral* (DAA) merupakan pengobatan yang aman dan efektif untuk Hepatitis C. Pengobatan merupakan tahap akhir dalam pengelolaan hepatitis C, dimana sebelumnya dibutuhkan pemeriksaan skrining, konfirmasi dan diagnosis. Diagnosis dari Hepatitis C meliputi 2 tahap, yaitu tahap deteksi paparan VHC dengan pemeriksaan skrining terhadap antibodi VHC, yaitu Anti-HCV dan diikuti oleh pemeriksaan terhadap asam nukleat pada pasien dengan hasil skrining reaktif sebagai konfirmasi virus yang aktif. Di sisi lain, pemeriksaan asam nukleat terhadap virus hepatitis C, atau tes HCV RNA, masih dinilai membutuhkan waktu, sumber daya dan biaya yang lebih tinggi, sehingga dibutuhkan pemeriksaan alternatif yang dapat mengonfirmasi VHC pada pasien. *Hepatitis C Virus Core Antigen* (HCV cAg) merupakan pemeriksaan alternatif yang dapat digunakan untuk mengonfirmasi virus, selain pemeriksaan asam nukleat (1).

HEPATITIS C KRONIS

Hepatitis C merupakan hepatitis yang disebabkan oleh infeksi VHC. Penyakit ini sering dikenal dengan istilah “*silent killer*”, karena virus memiliki waktu inkubasi yang lama dan penyakitnya cenderung berkembang menjadi kronis. Hepatitis C kronis dapat menyebabkan berbagai tingkat kerusakan pada hati. Jika tidak ditangani, dapat menyebabkan berbagai komplikasi, seperti fibrosis, sirosis, kanker dan bahkan kematian. Pada tahun 2015 World Health Organization (WHO) mengestimasi akan ada 71 juta orang yang hidup dengan infeksi hepatitis kronis di seluruh dunia (prevalensi global: 1%) dan 399.000 orang meninggal akibat sirosis ataupun karsinoma sel hati (KSH) yang terkonsentrasi di negara berkembang (2).

Infeksi Hepatitis C kronis telah menjadi masalah yang serius karena dapat membahayakan kesehatan bahkan kematian. Untuk mengeliminasi hepatitis virus, 90% pasien yang terinfeksi harus terdiagnosis dan 80% diantaranya harus menerima pengobatan yang sesuai, dimana hal tersebut merupakan strategi global dari WHO untuk mengeliminasi hepatitis virus selama periode 2016-2021 (2).

HCV-cAg DALAM DIAGNOSIS INFEKSI VHC

Gejala pada infeksi VHC umumnya tidak dapat dideteksi dengan mudah, terlebih lagi materi genetik dari VHC adalah RNA yang mudah mengalami mutasi dan sulit untuk dikembangkan vaksinnnya. Saat ini, deteksi VHC yang paling umum adalah pemeriksaan serologi dengan Anti-HCV dan pemeriksaan biologi molekuler dengan HCV-RNA. Pemeriksaan Anti-HCV dilakukan sebagai skrining untuk Hepatitis C, namun pemeriksaan ini memiliki kekurangan dimana periode jendela deteksinya panjang, sehingga tidak dapat membedakan infeksi akut dari infeksi lampau, pasien dengan penyakit autoimun dapat memberikan hasil negatif palsu dan tidak dapat digunakan untuk memantau efektivitas pengobatan antivirus, pada populasi dengan prevalensi Hepatitis C yang rendah (<10%) Anti-HCV dapat memberikan hasil positif sehingga membutuhkan pemeriksaan konfirmasi yang lebih spesifik (3).

Pemeriksaan HCV RNA dengan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR) kuantitatif dapat digunakan sebagai pemeriksaan konfirmasi setelah deteksi anti-HCV. Selain itu, HCV RNA juga dapat digunakan sebagai *baseline* kuantifikasi *viral load* sebelum melakukan pengobatan, selama pengobatan dan setelah pengobatan antivirus (4).

Sekuens dari HCV-cAg bersifat konservatif pada seluruh genotip virus yang berbeda. Kemunculan antigen yang bersirkulasi dikaitkan dengan partikel virus lengkap tetapi juga dapat berasal dari keberadaan kompleks antigen/antibodi dan pelepasan antigen “bebas RNA” oleh hepatosit yang masuk ke proses lisis atau apoptosis yang dimediasi sel imun. HCV-cAg dapat dideteksi dalam 12–15 hari setelah infeksi dimana hal tersebut lebih dini daripada kemunculan Anti-HCV dan hampir bersamaan dengan periode deteksi HCV RNA, sehingga periode jendela dapat dipersingkat menjadi 5–7 minggu (Gambar 1). HCV-cAg merupakan indikator serologis replikasi virus, yang dapat membedakan infeksi HCV sebelumnya atau infeksi saat ini. Dibandingkan dengan tes antibodi anti-HCV, deteksi

HCV-cAg lebih cocok untuk pasien *immunocompromised*, hemodialisis dan pasien transplantasi organ. HCV-cAg juga dapat digunakan untuk memantau efektivitas pengobatan antivirus dan memprediksi *sustained virological response* (SVR) (2).

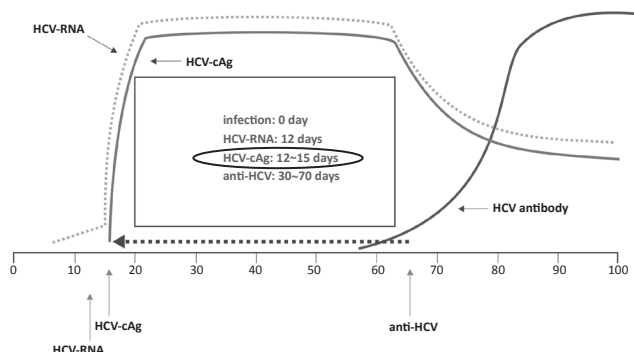
KESESUAIAN HCV-cAg DAN HCV RNA

Baku emas tes konfirmasi setelah hasil positif dengan tes serologi adalah HCV RNA. Pemeriksaan yang lebih cepat dan lebih murah dibutuhkan sebagai pemeriksaan awal pada suspek infeksi. HCV-cAg menunjukkan sensitivitas yang tinggi dan korelasi yang kuat dengan pemeriksaan HCV RNA. HCV-cAg dapat digunakan sebagai penanda aktivitas virus pada HCV, karena korelasi nonlinearnya yang baik terhadap HCV RNA ($r=0.87$) dengan limit deteksi HCV RNA yang cukup rendah, yaitu 700–1100 IU/mL. Pemeriksaan HCV-cAg lebih murah, lebih cepat, lebih mudah dilakukan dan memiliki sensitivitas yang baik pada sampel dengan *viral load* diatas 10.000 IU/mL (4).

Pada penelitian Wasitthankasem et al (2017) Anti-HCV, HCV-cAg dan HCV RNA dideteksi pada 298 subjek seropositif. Diantara subjek tersebut, 252 subjek positif Anti-HCV, 220 subjek positif HCV-cAg dan 222 subjek terdeteksi positif HCV RNA. HCV-cAg berkorelasi secara signifikan dengan HCV RNA. Akurasi, sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif dan nilai prediksi negatif HCV-cAg (≥ 1 fmol/L) untuk memprediksi aktivitas virus Hepatitis C adalah 99%, 99%, 100%, 100%, dan 97%. Nilai ini menunjukkan bahwa HCV-cAg dapat menjadi pemeriksaan alternatif dan menggantikan HCV RNA yang dapat digunakan untuk mendiagnosis infeksi akut pada kondisi sumber daya yang terbatas dan pada pasien dengan kondisi kesehatan tertentu. Selain itu HCV-cAg juga dapat digunakan untuk skrining dan identifikasi *carrier* Hepatitis C aktif, serta memungkinkan lebih banyak pasien mendapatkan akses terhadap pengobatan DAA untuk Hepatitis C.

PENUTUP

HCV-cAg muncul lebih dini dibandingkan dengan Anti-HCV, hanya tereksresi pada infeksi Hepatitis C aktif, dapat membedakan infeksi akut dan infeksi lampau, dan tidak dipengaruhi oleh obat imunosupresan. Selain itu, HCV-cAg konsisten berkorelasi dengan HCV RNA, dengan pemeriksaan yang lebih murah, mudah dan cepat. Maka dari itu, HCV-cAg memiliki sensitivitas klinis yang mirip dengan pemeriksaan biologi molekuler dan dapat digunakan sebagai substitusi dari HCV RNA. Kombinasi deteksi HCV-cAg dengan Anti-HCV dapat membantu klinisi



Gambar 1. Perbedaan Periode Kemunculan Penanda Hepatitis C (2).

untuk mendeteksi infeksi Hepatitis C lebih awal, secara akurat mendukung diagnosis infeksi Hepatitis C, dan dapat mengevaluasi keberhasilan terapi.

Gianni Yosephine

Referensi:

1. Pérez-García A, Aguinaga A, Navascués A, Castilla J, Ezpeleta C. Hepatitis C core antigen: Diagnosis and monitoring of patients infected with hepatitis C virus. *Int. J. Infect. Dis.* 2019;89:131-6.
2. Wang Y, Jie W, Ling J, Yuanshuai H. HCV core antigen plays an important role in the fight against HCV as an alternative to HCV-RNA detection. *J. Clin. Lab. Anal.* 2021;35(6).
3. Galli C, Julicher P, Plebani M. HCV core antigen comes of age: a new opportunity for the diagnosis of hepatitis C virus infection. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56:880-8
4. Benito R, Arribas J, Algarate S, Cebollada R, Gude MJ. Hepatitis C virus core antigen for screening organ donors and recipients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018;91:126-9.
5. Wasitthankasem R, Vichaiwattana P, Auphimai C, et al. HCV core antigen is an alternative marker to HCV RNA for evaluating active HCV infection: implications for improved diagnostic option in an era of affordable DAAs. *PeerJ.* 2017;5:e4008.

PENGUKURAN *FREE* TESTOTERONE DIRECT DENGAN METODE BAKU EMAS ULTRAFILTRASI LC-MS/MS

PENDAHULUAN

Testosteron bersirkulasi dalam dalam tiga bentuk utama, yakni yang terikat erat dengan *sex-hormone binding globulin* (SHBG), terikat dengan albumin dan tidak terikat atau bebas (*Free Testosterone* (FT)). Untuk berfungsi secara biologis, hanya fraksi bebas sebesar 1-2% dari total yang mampu menembus membran sel untuk berinteraksi dengan reseptor androgen dan mengatur ekspresi gen target yang responsif androgen. Karena itu, FT dianggap sebagai fraksi yang paling relevan secara fisiologis (1). Namun, FT jarang diukur dalam praktek klinis rutin karena secara teknis lebih sulit untuk menentukan konsentrasinya yang sangat rendah dan adanya interferensi molekul struktur serupa daripada testosteron total. Sehingga pendekatan pengukuran FT dengan tepat sangat diperlukan untuk dapat diaplikasikan secara rutin dalam praktik kedokteran sehari-hari.

TANTANGAN PENGUKURAN *FREE* TESTOTERONE (FT)

Secara praktis, testosteron total (TT) merupakan parameter yang seringkali dianggap sudah cukup untuk menunjang dari kebutuhan yang paling banyak digunakan, namun hal ini secara inheren kurang dapat diandalkan dibandingkan dengan pengukuran langsung dari fraksi bebas, karena banyak faktor, termasuk penuaan, obesitas, kehamilan, pengobatan testosteron/estrogen, dan sindrom ovarium polikistik yang mampu memengaruhi jumlah dan afinitas protein pengikat, khususnya SHBG, sehingga menyebabkan ketidakcocokan antara testosteron total dan fraksi bebas. Selain itu, karena konsentrasi testosteron berfluktuasi sepanjang hari (Tabel 1), sehingga pengukuran testosteron total menjadi tidak konsisten dengan status klinis pasien (1,2).

Tabel 1. Rangkuman Tantangan Analitis dan Fisiologis dari pengukuran serum TT (3).

Masalah Analitis	Masalah Fisiologis
• Pemeriksaan rentan terganggu jenis steroid dan analit lainnya dengan struktur serupa • Sebagian besar pemeriksaan memiliki sensitivitas yang rendah terutama pada sampel wanita dan anak-anak • Penentuan nilai yang pada kelompok gender dan usia ditetapkan dengan <i>cut points</i> yang tidak standar • Standar kalibrasi masih belum ada yang diakui secara universal	• Konsentrasi <i>Free Testosterone</i> sangat kecil • Konsentrasi testosteron dalam plasma/serum bervariasi dengan rentang usia yang berbeda pada anak-anak, wanita dan pria • Konsentrasi testosteron dipengaruhi oleh variasi diurnal • Munculnya pertanyaan tentang apakah total testosteron atau <i>Free Testosterone</i> yang terbaik sebagai penanda penyakit, serta keputusan kapan sebaiknya pemeriksaan ini dilakukan

PENDEKATAN PENGUKURAN *FREE* TESTOTERONE (FT)

Beberapa pendekatan telah digunakan untuk mengukur FT dalam sirkulasi. Banyak metodologi tersedia untuk pengukuran FT yakni metode referensi (*equilibrium dialysis*), immunoassay berbasis analog, dan FT yang dihitung berdasarkan pengukuran testosteron total, SHBG, dan albumin, seperti yang dirangkum pada Tabel 2 (3).

1. Metode *equilibrium dialysis* (ED)

Pendekatan dengan metode ini merupakan metode pendekatan yang secara fisik memisahkan testosteron bebas yang terikat protein dengan referensi yang didasarkan pada melintasnya molekul dengan berat molekul rendah melalui membran dengan *cut off* yang telah ditentukan sebelumnya dan melibatkan penambahan testosteron berlabel radioaktif yang ditambahkan kedalam sampel. Hasil yang diperoleh dari metode ini sangat tergantung



Tabel 2. Keunggulan dan limitasi dari beberapa metode yang digunakan untuk mengukur FT (3)

Metodologi	Keunggulan	Limitations
<i>Equilibrium dialysis/</i> ultrafiltrasi	• Metode referensi yang dipertimbangkan untuk pengukuran dari FT • Sensitivitas yang sangat baik ketika dengan LC-MS/MS dalam dialisat/ultrafiltrate • Presisi yang baik	• Sukar dan memakan waktu • Hasil dapat dipengaruhi oleh pengenceran sampel, pH dan perubahan suhu • Ultrafiltrasi rentan terhadap adsorpsi FT
<i>Immunoassay</i> berbasis analog	• Dapat dilakukan secara otomatis • Mudah dan relatif lebih murah	• Performa analitik yang kurang baik, dan memiliki bias yang cukup tinggi jika dibandingkan dengan metode referensi
Perhitungan	• Mudah diimplementasikan ke sebagian besar laboratorium • Tidak diperlukan keahlian teknis	• Sangat tergantung pada akurasi dan sensitivitas pemeriksaan testosteron total dan SHBG yang digunakan • Perhitungan FT tidak direkomendasikan untuk pria • Diperlukan ratusan hingga ribuan sampel untuk persamaan ini dapat yang diturunkan secara empiris • Interval referensi tidak dibakukan atau distandarisasi

pada kinerja analitis uji testosteron total yang digunakan. Metode langsung, yang kurang umum, biasanya meliputi pengukuran testosteron dengan *radio-immunoassay* dalam dialisat itu sendiri; pengukuran testosteron total dalam sampel tidak diperlukan, dan proses pemisahan fisik secara tradisional yang dilakukan dengan ED menjadi teknik yang sangat panjang untuk praktik klinis rutin serta kemungkinan adanya pengotor dalam label radioaktif yang ditambahkan dapat menyebabkan kesalahan secara tidak langsung dalam menghitung fraksi bebas (3).

2. Metode *Immunoassay* berbasis analog

Metode ini paling banyak digunakan, namun penuh ketidakuratan, karena metode ini lebih mencerminkan konsentrasi TT daripada FT (3). Dari hasil uji coba yang pernah dilakukan pada tahun 2008, The Endocrine Society melaporkan tinjauan bukti bahwa pemeriksaan FT dengan metode *immunoassay* berbasis analog harus dihindari karena masalah dengan akurasi dan sensitivitas, sesuai dengan data yang didapat dari studi Fritz *et al.* yang berhasil mendokumentasikan non-spesifisitas yang terkait dengan ketidakpekaan dan ketidaktepatan metode ini dimana hasil FT yang dihasilkan dari analog *immunoassay* berkorelasi lebih baik dengan TT. Hal ini terjadi karena pengikatan antibodi testosteron yang terikat protein atau fluktuasi konsentrasi SHBG, sehingga pengukuran *immunoassay* berbasis analog dari TT tidak direkomendasikan dilakukan karena kegunaan klinisnya terbatas (4).

3. Metode Perhitungan

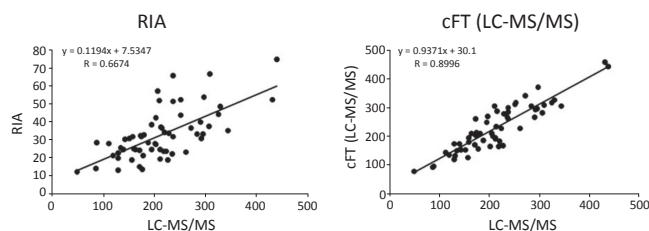
Pendekatan ini berusaha menghitung fraksi bebas dari jumlah testosteron total, kapasitas pengikatan SHBG dan albumin dan konstanta afinitas albumin dan SHBG untuk testosteron (3). Estimasi perhitungan TT tersebut dari *Free Androgen Index* (FAI) atau juga disebut *Free Testosterone Index* (FTI) telah dikembangkan lebih dari 25 tahun yang lalu dan dihitung secara sederhana sebagai konsentrasi TT dibagi dengan konsentrasi SHBG yang dinyatakan sebagai persentase. Namun untuk penggunaan FAI atau FTI ini tidak lagi direkomendasikan karena memiliki banyak keterbatasan seperti persamaan ini tidak direkomendasikan untuk digunakan pada pria atau wanita ketika konsentrasi SHBG rendah, variasinya juga menjadi sangat besar karena perbedaan pegujian TT dan SHBG yang bervariasi antar laboratorium (5).

PENGUKURAN FT DENGAN METODE ULTRAFILTRASI LC-MS/MS

Dari keterbatasan metode pendekatan untuk pengukuran konsentrasi FT ini, maka dari rekomendasi The Endocrine Society sejak tahun 2007 menyarankan untuk menggunakan metode yang dapat meningkatkan akurasi dan presisi dari pengukuran FT ini, metode yang disarankan dengan menggunakan *Liquid Chromatography Mass Spectrometry* (LC-MS) dimana metode ini mampu dengan baik memisahkan fraksi



testosteron dengan spesifik (2,7). Selanjutnya berkembang kemajuan teknologi dengan mengabungkan ultrafiltrasi dengan LC-MS/MS yang semakin baik bisa memisahkan fraksi testosteron yang total dan tidak terikat (*free*) dengan standar referensi. Peningkatan yang didapatkan dengan ultrafiltrasi (UF) LC-MS/MS menunjukkan *Limit of Quantification* (LOQ) dengan batas presisi yang sensitif dinilai 20%, kemudian juga jika dibandingkan dengan pengukuran FT dengan UF LC-MS/MS ini dengan metode immunoassay berbasis analog atau yang dikenal RIA, metode ini mampu mengurangi bias pengukuran sebesar 81% (Gambar 1) (6).



Gambar 1. Perbandingan pengukuran FT dengan metode RIA dan LC-MS/MS (6).

PENUTUP

Pengukuran serum FT menjadi hal penting dalam praktik klinis sehari-hari khususnya pada kondisi seperti penuaan, obesitas, kehamilan, pengobatan testosteron/estrogen, dan sindrom ovarium polikistik. Perkembangan teknologi laboratorium yang canggih saat ini, telah dapat menyajikan pemeriksaan untuk mengukur secara langsung serum FT dengan metode definitif LC-MS/MS gabungan dengan UF yang relatif sederhana dalam mengukur serum FT, dimana metode ini relatif cepat, andal dan cocok untuk praktik laboratorium klinik rutin.

Siska Darmayanti

Referensi:

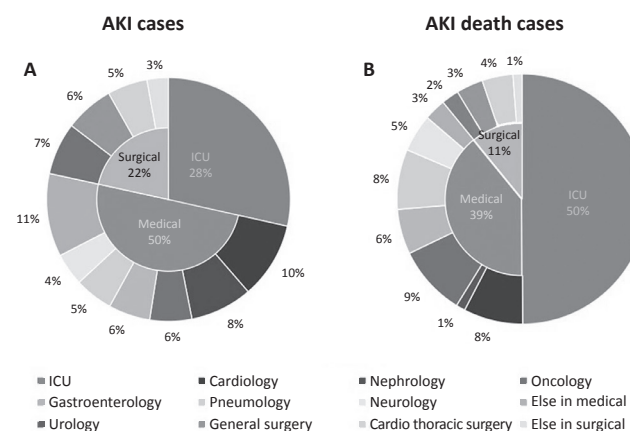
1. Park HJ, Ahn ST, Moon DG. Evolution of Guidelines for Testosterone Replacement Therapy. *J Clin Med*. 2019; 25;8(3):410.
2. Fiers T, Wu F, Moghetti P, Vanderschueren D, Lapauw B, Kaufman JM. Reassessing Free-Testosterone Calculation by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Direct Equilibrium Dialysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;1;103(6):2167-74.
3. Shea JL, Wong PY, Chen Y. Free testosterone: clinical utility and important analytical aspects of measurement. *Adv Clin Chem*. 2014;63:59-84.
4. Winters SJ. Laboratory Assessment of Testicular Function [Internet]. Endotext [Internet]. MDText.com, Inc.; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279145/>

5. Keevil BG, Adaway J. Assessment of free testosterone concentration. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;190:207-11.
6. Chen Y, Yazdanpanah M, Wang XY, Hoffman BR, Diamandis EP, Wong PY. Direct measurement of serum free testosterone by ultrafiltration followed by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Clin Biochem*. 2010 Mar;43(4-5):490-6.

KEUNGGULAN SERUM CYSTATIN C UNTUK PREDIKSI GANGGUAN GINJAL AKUT

PENDAHULUAN

Gangguan ginjal akut (GGA) merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia dan penyakit ini juga menyerang pasien dengan berbagai penyakit penyerta (Gambar 1). Sayangnya, GGA tidak menunjukkan gejala dan tanda, serta gejalanya hanya menjadi jelas ketika sebagian besar ginjal telah kehilangan fungsinya. Kasus dari GGA sering kali memiliki hasil prognosis penyakit yang buruk, hal ini salah satunya disebabkan oleh kurangnya kemampuan penanda untuk mendeteksi secara tepat waktu, dan juga akurat dalam memprediksi progresi GGA. Beberapa metode diagnostik telah diusulkan untuk deteksi GGA pada anak-anak, dalam dekade terakhir berbagai studi telah mengusulkan mengukur konsentrasi penanda serum tertentu sebagai metode baru untuk diagnosis dini GGA, di antaranya adalah cystatin C. Cystatin C adalah penghambat protease sistein yang ada di semua jaringan, senyawa ini dianggap sebagai penanda fungsi ginjal yang baik karena diproduksi secara konstan, 99% disaring oleh glomeruli, dan tidak berikatan dengan protein. Keunggulan tersebut

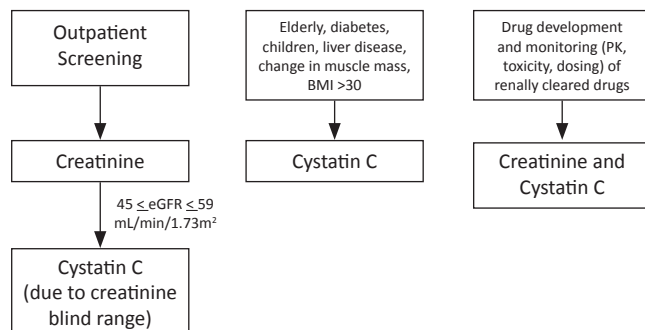


Gambar 1. Persentase kasus GGA di setiap penyakit klinis (3).

menyebabkan cystatin C menjadi salah satu penanda yang dapat dipertimbangkan dalam melakukan evaluasi pada fungsi ginjal (1,2).

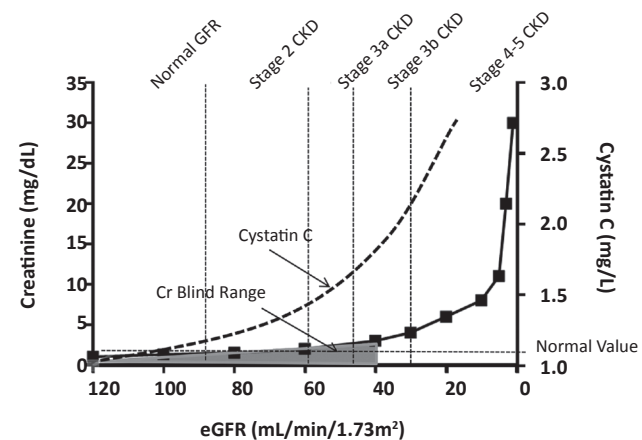
PERHITUNGAN LFG MENGGUNAKAN CYSTATIN C

Aplikasi paling dasar dari cystatin C adalah untuk estimasi Laju Filtrasi Glomerulus (LFG). Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 menyarankan pengukuran cystatin C pada orang dewasa dengan LFG kreatinin antara 45 dan 60 mL/menit/1,73 m². LFG memainkan peran kunci dalam penatalaksanaan penyakit ginjal. Idealnya, mengukur LFG harus didasarkan pada kemampuan filtrasi ginjal dari penanda eksogen seperti inulin, tetapi pendekatan ini kompleks, invasif, dan mahal. Oleh karena itu, LFG biasanya diperkirakan berdasarkan konsentrasi darah kreatinin. Menggunakan kreatinin sebagai penanda fungsi ginjal memiliki beberapa keterbatasan seperti secara aktif disekresikan oleh tubulus proksimal dan terkait dengan massa otot, usia, jenis kelamin, etnis, dan faktor makanan. Konsentrasi kreatinin bisa lebih tinggi pada individu dengan masa otot yang tinggi, menyebabkan LFG rendah palsu. Selain itu, beberapa penelitian melaporkan bahwa perhitungan LFG menggunakan kreatinin dapat memberikan hasil yang kurang akurat pada penurunan LFG skala kecil. Penanda alternatif untuk estimasi LFG adalah cystatin C, konsentrasi dari penanda ini diketahui tidak terpengaruh oleh massa otot, dan direkomendasikan untuk mengukur fungsi ginjal pada individu lansia, pada individu yang memiliki gangguan fungsi hati dan individu obesitas (Gambar 2). Beberapa penelitian melaporkan bahwa cystatin C memiliki tingkat sensitivitas yang cukup tinggi dibandingkan kreatinin dalam mendeteksi gangguan LFG pada pasien anak terutama pada anak-anak dengan massa otot yang rendah (4,5,6).



Gambar 2. Aplikasi dari penanda ginjal di berbagai pengaturan klinis (6).

Pada kasus GGA perhitungan dari LFG merupakan hal yang cukup krusial dalam penentuan terapi lanjutan. Berdasarkan konsensus KDIGO hasil LFG kreatinin <35 mL/min/1.73 m² pada pasien berumur dibawah 18 tahun, direkomendasikan untuk segera melakukan transplantasi ginjal. Namun, hal ini tentu dapat dicegah bila penurunan LFG dapat dideteksi secara dini. Keunggulan dari penggunaan cystatin C adalah penanda ini memiliki tingkat akurasi yang lebih tinggi dibandingkan kreatinin dalam memprediksi penurunan LG skala kecil. Selain itu, pada kasus penyakit ginjal kronis (PGK) penggunaan cystatin C juga dapat mengkompensasi penurunan LFG yang tidak terdeteksi menggunakan kreatinin (Gambar 3) (4,6,7).



Gambar 3. Grafik sensitivitas cystatin c dalam menghitung LFG (6).

KEUNGGULAN CYSTATIN C DALAM MENDETEKSI GGA

Penegakkan dari diagnosis GGA dilihat berdasarkan dari peningkatan kadar kreatinin. Sayangnya, tingkat sensitivitas kreatinin yang kurang baik dapat menyebabkan intervensi yang lambat dan meningkatkan tingkat mortalitas pada kasus GGA. Oleh sebab itu, cystatin C dapat menjadi salah satu alternatif dalam memprediksi penurunan fungsi ginjal lebih awal (Tabel 1). Penggunaan cystatin C dapat mempercepat diagnosis dari penurunan fungsi ginjal, hal ini terbukti dari kenaikan konsentrasi cystatin C sejak hari pertama seseorang menerima perawatan intensif. Meta analisis pada 90.750 pasien PGK membuktikan bahwa reklasifikasi LFG dengan cystatin C memiliki korelasi yang lebih baik terkait prediktor risiko kematian pada penyakit ginjal stadium akhir dibandingkan dengan kreatinin (8,9).

Tabel 1. Nilai efisiensi diagnosis serum kreatinin dan cystatin c dalam mendeteksi penurunan fungsi ginjal secara dini (8).

	Serum Cr	CysC
Cut-off value	0.4 mg/dl	0.6 mg/l
Sensitivity	68%	73.9%
Specificity	46.2%	78.9%
Positive predictive value	18.30%	42.4%
Negative predictive value	59.40%	95.9%
Positive likelihood ratio	1.32	2.4%

PENUTUP

Cystatin C menjadi salah satu penanda yang meyakinkan dalam mengetahui LFG dan memprediksi risiko GGA secara dini. Cystatin C memiliki beberapa keunggulan seperti tidak dipengaruhi massa otot, diproduksi secara stabil, dan 99% senyawa ini difiltrasi oleh glomerulus. Selain itu, cystatin C juga memiliki sensitivitas yang lebih baik dan dapat mengompensasi penurunan LFG skala kecil.

Matthew Justyn

Referensi:

1. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Cystatin C in prediction of Acute Kidney Injury: A systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(3):356-65.
2. Bagheri S, Esmaeeli M, Ravanshad Y, Azarfar A, Foroutan A, Ravanshad S, et al. Cystatin C as a biomarker of acute kidney injury in a group of critically ill children in a pediatric intensive care unit.*J. Ren. Inj. Prev.* 2018;7(4):259-63.
3. Tang X, Chen D, Yu S, Yang L, Mei C. Acute kidney injury burden in different clinical units: Data from nationwide survey in China. *PLOS ONE.* 2017;12(2).
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150.
5. Delanaye P, Cavalier E, Morel J, Mehdi M, Maillard N, Claisse G, et al. Detection of decreased glomerular filtration rate in intensive care units: Serum cystatin C Versusserum creatinine. *BMC Nephrol* 2014;15(1).
6. Kar S, Paglialunga S, Islam R. Cystatin C is a more reliable biomarker for determining EGFR to support drug development studies. *J. Clin. Pharmacol.* 2018;58(10):1239-47.
7. Nateghi Haredasht F, Viaene L, Vens C, Callewaert N, De Corte W, Pottel H. Comparison between cystatin C- and creatinine-based estimated glomerular filtration rate in the follow-up of patients recovering from a stage-3 aki in ICU. *Journal of Clinical Medicine.* 2022;11(24):7264.

8. Elkeiy MT. Serum Cystatin C as an Early Indicator for Acute Kidney Injury in Critically Ill Children in Pediatric Intensive Care Units. *Journal of Medical Science And clinical Research.* 2017 Jan 1;05(01):15138-47.
9. Helmersson-Karlqvist J, Lipcsey M, Ärnlov J, Bell M, Ravn B, Dardashti A, et al. Cystatin C predicts long term mortality better than creatinine in a nationwide study of Intensive Care Patients. *Sci. Rep.* 2021;11(1).

INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 1/2023

Redaksi Kehormatan

Drs. Andi Wijaya, Ph.D.
Prof. Dr. dr. FX Budhianto Suhadi

Penanggung Jawab

Dr. Trilis Yulianti, M.Kes.

Ketua Dewan Redaksi

Gianni Yosephine, S.Si., M.Farm

Anggota Dewan Redaksi

Siska Darmayanti, S.Si., M.Farm.
Bernadette Vania Lundina Arman S.Ked., M.A.
Matthew Justyn, S.Si.
Bena Zaira, S.Si.
Amadea Risanggita Kinanthi, S.Si

Alamat Redaksi

PT. Prodia Widyahusada
Jl. Kramat Raya 150, Jakarta 10430
Telepon: (021) 3144182 (Hunting)
Fax: (021) 3926675
e-mail: produk@prodia.co.id
website: www.prodia.co.id



Certificate Number : JKT 0403247
Certified to QMS

Februari 2023 - PR0006022