

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Diabetes Melitus**

##### **1. Definisi**

Diabetes berasal dari bahasa Yunani yang berarti “mengalirkan atau mengalihkan (Siphon)”. Melitus dari bahasa Latin yang berarti manis atau madu. Penyakit diabetes melitus dapat diartikan individu yang mengalirkan volume urine yang banyak dengan kadar glukosa tinggi (Qomariyah,2013).

Diabetes melitus adalah suatu kumpulan gejala yang timbul pada seseorang yang disebabkan oleh karena adanya peningkatan kadar glukosa darah akibat penurunan sekresi insulin yang progresif (PB PERKENI, 2015). Menurut *American Diabetes Association* (ADA) 2005, diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Sedangkan menurut WHO 1980 dikatakan bahwa diabetes melitus merupakan sesuatu yang tidak dapat dituangkan dalam satu jawaban yang jelas dan singkat tapi secara umum dapat dikatakan sebagai suatu kumpulan problema anatomik dan kimiawi yang merupakan akibat dari sejumlah faktor dimana didapat defisiensi insulin absolut atau relatif dan gangguan fungsi insulin (PERKENI, 2006).

## 2. Klasifikasi

Klasifikasi etiologis Diabetes Melitus menurut *American Diabetes Association* (1997) sesuai anjuran Perkumpulan Endorinologi Indonesia (PERKENI) adalah :

i. Diabetes Melitus tipe I (destruksi sel  $\beta$ , umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut)

a. Autoimun

Diabetes Melitus tipe ini terjadi karena adanya mekanisme autoimun terhadap sel beta pankreas yang mengakibatkan terjadinya destruksi sel tersebut. Proses destruksi ini akhirnya menurunkan produksi insulin hingga bahkan hampir tidak ada insulin yang diproduksi.

b. Idiopatik

Diabetes Melitus tipe I disebut juga dengan *Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)*. Diabetes Melitus tipe I adalah diabetes yang terjadi karena berkurangnya rasio insulin dalam sirkulasi darah akibat hilangnya sel beta penghasil insulin pada pulau-pulau Langerhans pankreas. Penyebab terbanyak dari kehilangan sel beta adalah karena kesalahan reaksi autoimunitas yang menghancurkan sel beta pankreas ( Hasdianah, 2012 ).

Penderita Diabetes Melitus tipe I sangat rentan terhadap komplikasi jangka pendek yang berbahaya, yaitu hiperglikemia atau hipoglikemia. Resiko lain yang dapat terjadi adalah keracunan senyawa keton yang berbahaya dari efek samping metabolisme tubuh yang menumpuk (ketoasidosis) dan dapat menimbulkan resiko terjadinya koma diabetik ( Sutrani L, 2006 ).

- ii. Diabetes Melitus tipe II (bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin).

Diabetes Melitus tipe II disebut juga dengan *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM)*. Diabetes Melitus tipe II merupakan diabetes melitus yang terjadi bukan karena disebabkan oleh rasio insulin di dalam sirkulasi darah, tetapi karena kelainan metabolisme yang disebabkan oleh mutasi pada banyak gen termasuk yang mengekspresikan disfungsi sel beta, gangguan sekresi hormon insulin, serta resistensi sel terhadap insulin (Hasdianah, 2012).

- iii. Diabetes Melitus tipe lain
- a. Defek genetik fungsi sel beta
  - b. Defek genetik kerja insulin
  - c. Penyakit eksokrin pankreas (Pankreatitis, Tumor/ Pankreatektomi, Pankreatopati fibrokalkulus)
  - d. Endokrinopati (Akromegali, Sindrom Cushing, Feokromositoma, dan Hipertiroidisme)
  - e. Karena obat atau zat kimia (Vacor, pentamidin, asam nikotinat, glukokortikoid, hormon tiroid, tiazid, dilantin, interferon  $\alpha$ , dll)
  - f. Infeksi (Rubella kongenital, Citomegalovirus)
  - g. Penyebab imunologi yang jarang (Antibodi antiinsulin)
  - h. Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan diabetes melitus (Sindrom Down, Sindrom Klinefelter, Sindrom Turner, dll)

iv. Diabetes Melitus Gestasional (kehamilan)

Diabetes melitus gestasional adalah diabetes melitus yang terjadi hanya selama kehamilan dan akan pulih setelah melahirkan. Diabetes melitus gestasional mempunyai kemungkinan untuk merusak kesehatan janin atau ibu. Meskipun Diabetes melitus gestasional bersifat sementara, apabila tidak ditangani dengan baik dapat membahayakan kesehatan janin maupun ibu ( Hasdianah, 2012 ).

### 3. Pengendalian Diabetes Melitus

Diperlukan pengendalian diabetes melitus yang baik untuk dapat mencegah terjadinya komplikasi kronik. Pengendalian diabetes melitus yang baik yaitu apabila kadar glukosa darah mencapai kadar yang diharapkan. Selain itu, kadar lipid dan HbA1C juga harus mencapai kadar yang diharapkan. Adapun kriteria keberhasilan pengendalian Diabetes Melitus adalah sebagai berikut :

Tabel 1. Tabel kriteria keberhasilan pengendalian Diabetes Melitus

	Baik	Sedang	Buruk
Glukosa darah puasa (mg/dl)	80 - <100	100-125	≥126
Glukosa darah 2 jam (mg/dl)	80-144	145-179	≥180
A1C (%)	<6,5	6,5-8	>8
Kolesterol Total (mg/dl)	<200	200-239	≥240
Kolesterol LDL (mg/dl)	<100	100-129	≥130
Kolesterol HDL (mg/dl)	Pria : >40 Wanita : >50		
Trigliserida (mg/dl)	<150	150-199	≥200
IMT (kg/m <sup>2</sup> )	18,5 - <23	23 – 25	>25
Tekanan darah (mmHg)	≤130/80	>130-140/	>140/90

( PERKENI, 2006 )

#### **4. Komplikasi**

##### **a. Komplikasi Akut**

Komplikasi akut yang sering terjadi adalah hipoglikemia dan ketoasidosis diabetikum. Hipoglikemia adalah suatu keadaan dimana kadar glukosa pasien sangat rendah (<60 mg/dl). Ketoasidosis diabetikum yaitu keadaan dimana tubuh kekurangan insulin yang parah dan biasa terjadi pada penderita Diabetes Melitus tipe I.

##### **b. Komplikasi Kronis**

Penderita diabetes melitus yang tidak mengontrol kadar glukosanya dalam waktu yang lama akan mengalami komplikasi penyakit secara kronik berupa kerusakan pada pembuluh darah dan saraf. Kerusakan pembuluh darah terbagi menjadi dua jenis, antara lain pembuluh darah besar (makrovaskular) dan pembuluh darah kecil (mikrovaskular). Komplikasi makrovaskular yang sering terjadi antara lain penyakit jantung koroner (PJK), stroke, dan gangguan iskemik pada kaki. Komplikasi mikrovaskular yang sering terjadi antara lain retinopati diabetik dan nefropati diabetik (Summit, 2014).

##### **B. Nefropati Diabetik**

Menurut Hendromartono, nefropati diabetik didefinisikan sebagai sindrom klinis pada pasien diabetes melitus yang ditandai dengan albuminuria menetap (>300 mg/24jam atau >200 ig/menit) pada minimal dua kali pemeriksaan dalam kurun waktu 3 sampai 6 bulan. Angka kejadian nefropati diabetik pada diabetes melitus tipe 1 dan 2 sebanding, tetapi insiden pada pasien diabetes melitus tipe 2 lebih besar dari pada tipe 1 karena jumlah pasien diabetes melitus tipe 2 lebih

banyak daripada tipe 1. Di Amerika, nefropati diabetik merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi di antara semua komplikasi Diabetes Melitus (Sudoyo AW, 2009).

Nefropati diabetik adalah gangguan fungsi ginjal akibat kebocoran selaput penyaring darah akibat kadar glukosa yang terlalu tinggi. Kadar glukosa yang tinggi di dalam darah akan bereaksi dengan protein sehingga mengubah struktur dan fungsi sel, termasuk membran basal glomerulus (Hasdianah, 2012).

Secara epidemiologis, ditemukan perbedaan terhadap kerentanan untuk timbulnya nefropati diabetik, yang antara lain dipengaruhi oleh etnis, jenis kelamin serta umur saat diabetes timbul (Sudoyo AW, 2009).

Nefropati diabetik ditandai dengan kerusakan glomerulus ginjal yang berfungsi sebagai alat penyaring (Katrin C, 2008). Nefropati diabetik ditandai dengan adanya kerusakan pada glomerulus, tubulus, jaringan interstitial dan vaskuler karena diabetes melitus. Terjadinya nefropati diabetik melibatkan beberapa jalur, yaitu jalur hemodinamik, metabolik dan beberapa pasien diabetes melitus yang berkembang menjadi nefropati diabetik memiliki kerentanan genetik yang berkembang menjadi perlukaan ginjal sebagai respon terhadap keadaan hiperglikemia (Yulianti E, 2009).

Pasien pengidap diabetes melitus mulai mengalami kebocoran protein ke dalam urin. Hal tersebut disebabkan karena melebarnya glomerulus. Meskipun jumlah protein yang hilang bersama urin dalam jumlah sedikit (mikroproteinuria), kerusakan terus berlanjut dan siklus umpan balik positif terus terjadi. Kebocoran protein yang menembus glomerulus selanjutnya akan merusak nefron dan

akibatnya lebih banyak protein yang keluar bersama urin. Proteinuria yang terjadi dikaitkan dengan dugaan penurunan fungsi ginjal dan angka harapan hidup (Qomariyah, 2013).

Hilangnya protein plasma ke dalam urin menyebabkan penurunan tekanan osmotik yang mengakibatkan penurunan penyerapan cairan dari ruang interstisial. Terjadinya filtrasi netto plasma ke dalam ruang interstisial menyebabkan edema generalisata (anasarka). Kondisi ini menyebabkan penekanan pada kapiler kecil dan saraf di seluruh tubuh, termasuk ginjal. Ginjal mulai mengalami kerusakan yang cepat sehingga terjadi kelebihan beban cairan dan hipertensi. Kondisi tersebut menyebabkan kemampuan sekresi ion hidrogen oleh ginjal ke dalam urin menurun. Filtrasi glomerulus menurun drastis dan dapat menyebabkan gagal ginjal (Qomariyah, 2013).

Kerusakan ginjal dan RAS (*Renin Angiotensin System*) juga sensitif terhadap regulasi hormon seks. Estrogen mengurangi proliferasi sel mesangial, sintesis kolagen dan aktivitas RAS (*Renin Angiotensin System*). Oleh karena itu estrogen melindungi ginjal dari kerusakan. Kejadian sebaliknya terjadi pada testosteron yang akan meningkatkan proliferasi sel mesangial dan aktifitas RAS (*Renin Angiotensin System*) (Marwanto PA, 2010).

Kerusakan ginjal juga dapat terjadi karena penuaan ginjal (*kidney aging*). Proses menua alamiah, stres oksidatif dan faktor genetik dianggap faktor utama dari proses penuaan ginjal. Faktor resiko lain berupa toksin, infeksi, diet, penyakit komorbid (diabetes mellitus dan hipertensi) mengakibatkan perubahan pada sistem arterial ginjal, memungkinkan hipoksia yang kemudian menghasilkan

perubahan morfologi berupa sklerosis glomerular, atrofi tubular, dan fibrosis interstitial. Perubahan usia merupakan faktor yang berkaitan dengan gangguan fungsi dan struktur ginjal. Perubahan struktur ginjal berupa atrofi ginjal dan penebalan korteks akan berkurang 10% setiap dekade setelah umur 30 tahun. Setelah umur 30 tahun mulai terjadi penurunan kemampuan ginjal dan pada usia 60 tahun kemampuan ginjal tinggal 50% dari umur 30 tahun. Hal ini disebabkan oleh berkurangnya populasi nefron dan tidak adanya kemampuan regenerasi (Rivandi J, 2015).

Perjalanan penyakit serta kelainan ginjal pada Diabetes Melitus oleh Mogensen dibagi menjadi 5 tahapan, yaitu :

Tabel 2. Tabel perjalanan penyakit serta kelainan ginjal pada Diabetes Melitus oleh Mogensen

Tahap	Kondisi Ginjal	<i>Albumin Excretion Rate (AER)</i>	Laju Filtrasi Glomerulus (LFG)	Tekanan Darah	Prognosis
1	Hipertrofi dan Hiperfiltrasi	Normal	↑	Normal	<i>Reversibel</i>
2	Kelainan Struktur	Normal	↑	↑/Normal	Mungkin <i>Reversibel</i>
3	Mikroalbuminuria Persisten	20-200 mg/menit	↑/Normal	↑	Mungkin <i>Reversibel</i>
4	Makroalbuminuria Proteinuria	>200 mg/menit	Rendah	Hipertensi	Mungkin bisa stabilisasi
5	Uremia	Tinggi/Rendah	<10 ml/menit	Hipertensi	Kesintasan 2 Tahun +50%

(Sudoyo AW, 2009)

Faktor-faktor yang menentukan progresifitas nefropati diabetik:

### 1. Perbedaan tipe Diabetes Melitus

Progresifitas nefropati diabetik pada diabetes melitus tipe I lebih menunjukkan aktifitas nyata daripada diabetes melitus tipe II. Sebuah studi yang dilakukan Honey dkk (1962) dan Thompson (1965) mengindikasikan kira-kira 90% pasien DM tipe I dengan durasi 10 tahun sering ditemukan kejadian glomerulosklerosis, meskipun separuh angka dari jumlah pasien tersebut akan berkembang ke arah persistensi proteinuria ( Marwanto PA, 2010 ).

### 2. Perbedaan ras

Diabetes yang lama menyebabkan perubahan pada pembuluh darah kecil yang dapat menyebabkan terjadinya kerusakan ginjal. Penelitian di Inggris membuktikan bahwa pada orang Asia jumlah penderita nefropati diabetik lebih tinggi dibandingkan dengan orang barat. Hal ini disebabkan karena penderita diabetes melitus tipe 2 orang Asia terjadi pada umur yang relatif lebih muda sehingga berkesempatan mengalami nefropati diabetik lebih besar. Di Thailand prevalensi nefropati diabetik dilaporkan sebesar 29,4%, di Filipina sebesar 20,8%, sedang di Hongkong 13,1%. Di Indonesia terdapat angka yang bervariasi dari 2,0% sampai 39,3% (Pratama AAY, 2013).

### 3. Perbedaan genetik

Faktor genetik yang menjadi titik berat disini adalah antigen HLA-B8 (*Human Leucocyte Antigen-B8*). HLA-B8 (*Human Leucocyte Antigen-B8*)

mempunyai peran dalam kepekaan terhadap nefrotoksis noksia seperti reaksi vaskuler terhadap hormon vasoaktif, faal trombosit dan inervasi simpatetik.

Penelitian yang dilakukan Krolewski AD dkk ( 1988 ) menyimpulkan bahwa hiperglikemik yang tidak terkendali akan meningkatkan faktor resiko nefropati diabetik pada diabetes melitus tipe I apabila disertai faktor predisposisi genetik hipertensi ( Marwanto PA, 2010 ).

#### 4. Anemia

Kondisi anemia akan meningkatkan resiko terjadinya hipoksia jaringan. Hipoksia yang terjadi juga diindikasikan akan mengaktifkan dan mengubah metabolisme matriks ekstrasel sel ginjal. Hipoksia yang meningkat dan berkepanjangan akan menyebabkan gangguan fungsi mitokondria melalui peningkatan ROS ( *Reactive Oxygen Species* ), sehingga terjadi defisit energi yang persisten sehingga memacu terjadinya apoptosis. Apoptosis tersebut terjadi paling banyak dapat kita amati pada sel tubulus ginjal. Hal ini mengakibatkan semakin meningkatnya progresivitas dari kondisi nefropati yang diakibatkan penyakit metabolik diabetes mellitus ( Marwanto PA, 2010 ).

#### 5. Lama menderita Diabetes Melitus

Penelitian Warram dkk (1996) mengindikasikan bahwa peningkatan mikroalbuminuria dan persistensi proteinuria meningkat seiring dengan lama durasi dari deteksi pasien terkena diabetes. Pasien awal yang rata-rata berumur 9 tahun sesudah 7 tahun akan muncul tanda-tanda nefropati diabetik dan setelah 30 tahun dievaluasi maka hasilnya adalah terjadi peningkatan mikroalbuminuria sebesar 27% ( Marwanto PA, 2010 ).

## 6. Konsumsi protein hewani

Protein hewani yang berlebihan dapat meningkatkan perubahan-perubahan hemodinamik intrarenal pada pasien yang telah mempunyai dasar penyakit ginjal. Percobaan dari heidlana dkk (1995) mengindikasikan bahwa diet kaya protein pada binatang percobaan menyebabkan kenaikan filtrasi glomerulus, hipertensi intraglomerulus, dan berakhir dengan kerusakan nefron ( Marwanto PA, 2010).

## 7. Penyakit vaskular lain

Kondisi hipertensi yang meningkatkan pelepasan mikroalbumin dari ginjal mengindikasikan bahwa peningkatan tekanan darah pada diabetes melitus sebanding dengan progresifitas yang ada. Nefropati diabetik sebagai komplikasi mikrovaskuler sangat terkait dengan peningkatan tekanan darah.

Peningkatan vasokonstriksi, hipertrofi vaskuler dan refraksi vaskuler merupakan efek dari peningkatan tekanan darah. Ketiga gangguan vaskuler tersebut akan meningkatkan tekanan darah yang berkitab pada peningkatan progresifitas diabetik nefropati ( Marwanto PA, 2010).

## **C. Pemeriksaan Fungsi Ginjal**

### 1. **Mikroalbumin Urine**

Pemeriksaan mikroalbumin urine digunakan untuk deteksi dini adanya kebocoran pada glomerulus ginjal. Pemeriksaan mikroalbumin yang mudah dilakukan dan mempunyai sensitifitas dan spesifitas tinggi adalah pemeriksaan mikroalbuminuria kuantitatif menggunakan bahan urine sewaktu (Katrin C,2008).

## 2. Kreatinin

Kreatinin adalah produk penguraian kreatin, suatu senyawa yang mengandung nitrogen yang terutama terdapat di otot. Kreatinin mengalami fosforilasi oleh enzim kreatin fosfokinase (CPK) yang disebut juga dengan Kreatin Kinase (CK). Pada setiap orang kreatinin yang dihasilkan dan perputaran kreatin cenderung konstan. Jumlah yang dihasilkan dan diekskresikan oleh seseorang umumnya tetap dari hari ke hari (Qomariyah, 2013).

Kreatinin merupakan hasil pemecahan kreatin fosfat otot, diproduksi oleh tubuh secara konstan tergantung massa otot. Kadar kreatinin berhubungan dengan massa otot, menggambarkan perubahan kreatinin dan fungsi ginjal. Kadar kreatinin relatif stabil karena tidak dipengaruhi oleh protein dari diet. Kadar kreatinin tidak hanya tergantung pada massa otot, tetapi juga dipengaruhi oleh aktivitas otot, diet, dan status kesehatan (Verdiansah, 2016).

## 3. Ureum

Ureum adalah produk akhir katabolisme protein dan asam amino yang diproduksi oleh hati dan didistribusikan melalui cairan intraseluler dan ekstraseluler ke dalam darah untuk kemudian difiltrasi oleh glomerulus. Pemeriksaan ureum sangat membantu menegakkan diagnosis gagal ginjal akut. Klirens ureum merupakan indikator yang kurang baik karena sebagian besar dipengaruhi diet (Verdiansah, 2016).

#### 4. **Kreatinin Klirens**

Klirens kreatinin merupakan pengukuran GFR yang tidak absolut karena sebagian kecil kreatinin direabsorpsi oleh tubulus ginjal dan sekitar 10% kreatinin urin disekresikan oleh tubulus. Pemeriksaan kreatinin klirens lebih akurat untuk menggambarkan fungsi ginjal dibandingkan dengan pemeriksaan serum kreatinin saja. Pemeriksaan kreatinin klirens merupakan salah satu pemeriksaan untuk mengetahui Laju Filtrasi Glomerulus (LFG). Pemeriksaan ini menggunakan sampel urine 24 jam sehingga tidak efektif dimana pengumpulan sampel yang tidak akurat dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan (Verdiansah, 2016).

#### 5. **Cystatin C**

##### a. **Definisi**

Cystatin C merupakan protein berat molekul rendah yang disintesis oleh semua sel berinti dan ditemukan di berbagai cairan tubuh manusia. Cystatin C terdiri dari 120 asam amino. Cystatin C merupakan penanda endogen yang dapat menggambarkan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG). Cystatin C difiltrasi bebas oleh glomerulus dan tidak disekresi. Cystatin C akan direabsorpsi dan mengalami katabolisme hampir lengkap oleh sel epitel tubulus proksimal ginjal sehingga tidak ada yang kembali ke darah (Yaswir R, 2012).

Kadar cystatin C tidak dipengaruhi oleh jenis kelamin, ras, usia, dan massa otot. Pengukuran cystatin C mempunyai kegunaan yang sama dengan kreatinin serum dan klirens kreatinin untuk memeriksa fungsi ginjal. Keadaan laju filtrasi cairan yang menurun menunjukkan adanya penurunan fungsi ginjal. Kadar

cystatin C dalam darah yang meningkat akan menggambarkan fungsi ginjal (Verdiansah, 2016).

### **b. Sejarah**

Cystatin C ditemukan pertama kali pada tahun 1961 oleh Jorgen Clausen dalam cairan serebrospinal manusia. Butler dan Flynn menemukan cystatin C di dalam urine pada tahun yang sama. Barrett memperkenalkan penamaan cystatin ke dalam kelompok inhibitor protease sistein pada tahun 1981. Cystatin C secara formal diidentifikasi pada tahun 1984.

Cystatin C diduga sebagai penanda baru Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) pada tahun 1979. Kadar Cystatin C ditemukan meningkat 13 kali lebih tinggi pada plasma pasien hemodialisa dibandingkan pada orang sehat. Cystatin C dilaporkan pertama kali sebagai penanda Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) pada tahun 1985 oleh Simonsen et al. Simonsen menemukan bahwa kadar cystatin C serum berkorelasi negatif kuat dengan Laju Filtrasi Glomerulus (Yaswir R, 2012).

### **c. Fungsi**

Cystatin C berfungsi sebagai inhibitor protease sistein. Protease sistein adalah enzim proteolitik yang ditemukan dalam lisosom sel. Protease sistein memiliki fungsi penting dalam metabolisme normal sel, menjadi dasar untuk pergantian protein intraseluler, degradasi kolagen, dan memecah prekursor protein. Cystatin C berfungsi sebagai pengatur aktivitas proteolitik dari protease sistein yang disekresikan atau bocor dari lisosom sel yang mati atau sel yang rusak. Keseimbangan antara protease sistein dan inhibitorynya sangat penting

dalam pengaturan aktivitas proteolitik pada kondisi fisiologis normal maupun dalam degradasi protein patologis dan penyakit keganasan (Yaswir R, 2012).

#### **d. Metabolisme dan Sintesis**

Cystatin C disintesis secara konstan oleh semua sel berinti dan ditemukan dengan kadar yang tinggi di berbagai cairan tubuh manusia. Cystatin C memiliki waktu paruh 2 jam, kemudian diekskresikan hanya melalui ginjal.

Kecepatan produksi cystatin C relatif konstan dari umur 4 bulan sampai 70 tahun. Cystatin C tidak dipengaruhi oleh inflamasi, massa otot, jenis kelamin, usia, ras, dan komposisi tubuh. Kadar cystatin C tertinggi terdapat pada usia 1 hari, kemudian cepat menurun selama 4 bulan pertama sebagai akibat proses pematangan ginjal. Kadar cystatin C menjadi sama dengan usia dewasa setelah usia 1 tahun. Kadar cystatin C pada bayi prematur secara bermakna lebih meningkat dibandingkan dengan orang dewasa.

Aktivitas cystatin C dapat berkurang pada keadaan inflamasi oleh protease serin dan netrofil elastase. Kadar cystatin C rendah pada hipotiroid dan meningkat pada hipertiroid. Penelitian Poge et al memperlihatkan bahwa terapi kortikosteroid setelah 3 hari terapi rutin sesudah transplantasi ginjal dan pemakaian dosis tinggi metilprednisolon untuk terapi rejeksi secara bermakna meningkatkan kadar serum cystatin C. Kadar cystatin C juga meningkat pada pasien asma dewasa yang mendapat terapi metilprednisolon dibandingkan dengan kontrol. Sebuah penelitian menyatakan bahwa terdapat hubungan bermakna antara peningkatan cystatin C dan progresifitas keganasan pada melanoma dan kanker kolorektal.

Rata-rata kadar serum cystatin C pada pasien leukimia juga akan meningkat secara bermakna dibandingkan dengan kontrol.

Cystatin C bermuatan positif ketika berada di glomerulus, sehingga mudah melewati membran basalis yang bermuatan negatif. Berat molekul cystatin C yang rendah dapat difiltrasi secara bebas oleh glomerulus. Cystatin C direabsorpsi oleh tubulus proximal dan tidak disekresi tetapi mengalami katabolisme hampir lengkap (99%) oleh sel tubulus proksimal sehingga tidak ada yang kembali ke darah. Kadar cystatin C di dalam darah dapat menggambarkan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) dan dapat dikatakan sebagai penanda Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) yang mendekati ideal (Yaswir R, 2012).

#### **e. Cystatin C sebagai Uji Fungsi Ginjal**

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penurunan fungsi ginjal lebih mudah terdeteksi oleh cystatin C daripada kreatinin. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Coll pada tahun 2000 didapatkan hasil cystatin C serum mulai meningkat di atas nilai normal pada Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) 88 ml/menit, sedangkan kreatinin serum baru mulai meningkat apabila Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) sudah turun sampai 75 ml/menit.

Christensson melakukan penelitian pada tahun 2004 terhadap 41 pasien diabetes melitus tipe 1 dan 82 pasien diabetes melitus tipe 2. Dalam penelitiannya tersebut Christensson mendapatkan bahwa serum cystatin C secara bermakna lebih baik dalam mendeteksi nefropati stadium awal atau ringan (LFG <80 ml/menit). Penelitian tersebut menunjukkan bahwa tidak didapatkan perbedaan untuk mendeteksi kerusakan ginjal lanjut (LFG <60 ml/menit). Bokenkamp pada

tahun 1998 menemukan bahwa kadar serum Cystatin C tidak dipengaruhi oleh usia, tinggi badan, berat badan, jenis kelamin, dan komposisi tubuh.

Kadar Cystatin C tidak dipengaruhi massa otot sehingga dapat digunakan untuk menilai fungsi ginjal pada pasien dengan kelainan yang mempengaruhi kadar kreatinin, seperti anoreksia, penyakit hati, dan penyakit neuromuskuler (Yaswir R, 2012).

Pasien dengan gagal ginjal kronik mengalami peningkatan kadar Cystatin C lebih tinggi dibandingkan dengan peningkatan kadar kreatinin darah. Hal ini disebabkan karena kreatinin dipengaruhi oleh massa otot dan usia (Pusparini, 2005).

Cystatin C dapat digunakan sebagai parameter uji fungsi ginjal karena zat ini memenuhi syarat yang dianjurkan sebagai baku emas zat endogen. *National Kidney Foundation* mengusulkan untuk menggunakan cystatin C sebagai pengukur Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) pada berbagai kondisi klinis untuk populasi anak, remaja, ibu hamil, dan usia lanjut (Ridwan, 2013).

#### **f. Hubungan Cystatin C dengan Diabetes Melitus**

Diabetes melitus yang tidak dikelola dengan baik dapat menimbulkan komplikasi penyakit yang sangat berbahaya. Salah satu penyakit yang sering terjadi akibat komplikasi diabetes melitus adalah nefropati diabetik.

Pemeriksaan cystatin C dapat digunakan untuk melihat risiko terjadinya penyakit ginjal kronik pada penderita diabetes Melitus. Akurasi diagnostik pemeriksaan serum cystatin C lebih baik dari kreatinin untuk penilaian perubahan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) pada diabetes melitus. Cystatin C telah meningkat

pada pasien diabetes sebelum peningkatan kreatinin dan terjadinya albuminuria, sehingga dapat digunakan sebagai penanda awal untuk mendeteksi terjadinya nefropati. Pemeriksaan fungsi ginjal berdasarkan kadar cystatin C lebih baik untuk deteksi dini, follow up dan monitoring disfungsi ginjal pada pasien diabetes melitus.

#### **g. Metode Pemeriksaan**

Beberapa metode yang digunakan untuk pemeriksaan Cystatin C yaitu :

##### 1. Metode *Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*

Prinsip :

Antibodi monoklonal spesifik untuk cystatin C sebelumnya dilapisi ke dalam microplate. Standar dan sampel dipipet ke dalam well, jika terdapat cystatin C maka akan diikat oleh antibodi. Setelah pencucian substansi yang tidak berikatan, sebuah enzim pengikat antibodi monoklonal spesifik (*enzym-linked monoclonal antibody spesific*) untuk cystatin C ditambahkan ke dalam well. Pencucian akan dilakukan lagi untuk membuang reagen antibodi-enzim yang tidak berikatan, lalu larutan substrat ditambahkan ke dalam well dan warna yang terbentuk secara proporsional menunjukkan jumlah cystatin C yang berikatan pada tahap awal. Pembentukan warna dihentikan dan intensitas warna diperiksa (Yaswir Rismawati, 2012).

##### 2. Metode *Particle-enhanced Turbidimetric Immunoassay (PETIA)*

Prinsip :

Cystatin C yang didapatkan dari sampel serum/plasma dicampur dengan anti-Cystatin C yang didapatkan dari immunopartikel. Kompleks partikel yang

terbentuk akan menyerap cahaya dan dengan turbidimetri penyerapan cahaya berhubungan dengan kadar cystatin C melalui interpolasi pada sebuah kurva kalibrasi standar yang ditetapkan (Yaswir R, 2012).

### 3. Metode *Particle-enhanced Nephelometric Immunoassay (PENIA)*

Prinsip :

Partikel polystyrene yang dilapisi dengan antibodi spesifik cystatin C akan membentuk aglutinasi bila dicampur dengan sampel yang mengandung cystatin C. Intensitas cahaya yang dipancarkan diperiksa menggunakan immunonefelometri dan sebanding dengan kadar cystatin C dalam sampel.

Sampel : Serum / Plasma heparin

Stabilitas sampel : 7 hari disimpan pada suhu 2-8°C atau 3 minggu disimpan pada suhu -20°C

Faktor – faktor yang mempengaruhi pemeriksaan :

Sampel lipemik dapat mempengaruhi pembacaan hasil pemeriksaan.

Nilai Normal Cystatin C :

Perempuan : 0.50 – 0.96 mg/L

Laki – laki : 0.56 – 0.98 mg/L

#### D. Kerangka Teori

