

***Cystatin C* sebagai Biomarker Fungsi Ginjal: Literature Review**

**George Pestalozi, Fareel Wahyu Akbar¹, Muhammad Ricky Ramadhian²,
Risti Graharti³, Rika Lisiswanti⁴**

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Radiologi, Program Studi Pendidikan Dokter,
Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Patologi Klinik, Program Studi Pendidikan Dokter,
Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

⁴Bagian Pendidikan Kedokteran, Program Studi Pendidikan Dokter,
Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Ginjal adalah organ utama yang berperan dalam proses ekskresi zat sisa metabolisme yang tidak dibutuhkan tubuh dan menjaga homeostasis. GFR (Glomerular Filtration Rate) sering digunakan sebagai parameter utama, dengan kreatinin sebagai marker tradisional. Namun, kreatinin memiliki banyak keterbatasan karena dipengaruhi oleh faktor eksternal seperti usia, jenis kelamin, massa otot, dan diet, sehingga dapat menghasilkan hasil yang kurang akurat. Untuk mengatasi keterbatasan ini, cystatin C (CysC) menjadi biomarker alternatif yang semakin mendapat perhatian. Konsentrasi CysC dalam serum lebih stabil dibandingkan kreatinin, menjadikannya alat yang lebih sensitif dalam mendeteksi cedera ginjal akut, gagal ginjal kronis, serta gangguan lain seperti nefropati diabetik. CysC juga menunjukkan keunggulan dalam klasifikasi ulang stadium CKD (Chronic Kidney Disease). Penggunaan CysC memungkinkan evaluasi yang lebih akurat terhadap pasien dengan GFR *borderline*, sehingga mengurangi risiko *overdiagnosis* atau *underdiagnosis*. Dalam konteks transplantasi ginjal, CysC terbukti lebih andal dibandingkan kreatinin dalam memprediksi komplikasi seperti DGF (*Delayed Graft Function*), yang membutuhkan intervensi hemodialisis. Pengukuran kadar CysC sebelum operasi juga digunakan untuk memprediksi fungsi ginjal jangka panjang dan mengidentifikasi pasien dengan risiko tinggi. Kadar CysC yang tinggi pada pasien RCC (*Renal Cell Carcinoma*) sebelum operasi berkaitan dengan prognosis yang lebih buruk dan risiko cedera ginjal yang lebih besar pasca-operasi. Hal ini menjadikan pemeriksaan CysC sebagai alat prediksi penting untuk pemantauan pasien kanker ginjal. Namun, meskipun memiliki keunggulan, penggunaan CysC masih memiliki keterbatasan. Biaya pemeriksaan yang jauh lebih tinggi dibandingkan kreatinin menjadi hambatan utama, sehingga penggunaannya terbatas pada tes konfirmasi atau kasus kompleks.

Kata Kunci: eGFR, *Cystatin C*, fungsi ginjal

Cystatine C as Biomarker of Kidney Function: Literature Review

Abstract

Kidneys are the primary organs responsible for the excretion of metabolic waste products. Glomerular Filtration Rate (GFR) serves as a critical parameter for assessing renal function, with serum creatinine traditionally utilized as the primary biomarker. However, the accuracy of creatinine-based assessments is limited by its susceptibility to external variables, including age, sex, muscle mass, and dietary intake. These factors can lead to variability in results and reduce diagnostic precision. To overcome these limitations, cystatin C (CysC) has gained prominence as a superior alternative biomarker. Unlike creatinine, serum CysC levels are minimally influenced by external factors, offering greater stability and sensitivity in detecting acute kidney injury (AKI), chronic kidney disease (CKD), and other renal impairments such as diabetic nephropathy. Cystatin C provides notable advantages in the reclassification of CKD stages, particularly in cases where GFR measurements are borderline. CysC has demonstrated superior reliability over creatinine in predicting complications such as delayed graft function (DGF), a condition often necessitating hemodialysis. Preoperative measurement of CysC levels is instrumental in predicting long-term renal function and identifying patients at elevated risk for adverse outcomes. Elevated serum CysC concentrations in patients with renal cell carcinoma (RCC) have been correlated with poorer prognoses and an increased likelihood of postoperative renal injury. Despite its clinical advantages, the routine adoption of CysC is constrained by certain limitations. Chief among these is the significantly higher cost of CysC assays compared to traditional creatinine tests, which restricts its widespread application to confirmatory diagnostics or complex clinical scenarios.

Keywords: eGFR, Cystatin C, Kidney Function

Korespondensi: Fareel Wahyu Akbar, alamat Jl. Pulau Air 5 No.37, Tanjung Senang, Bandar Lampung, HP 082295322068, e-mail: farelwa226@gmail.com

Pendahuluan

Ginjal merupakan organ utama dalam proses ekskresi zat dari tubuh. Ginjal mengekskresikan produk sisa metabolik yang tidak digunakan tubuh atau yang bersifat toksik jika dibiarkan di dalam tubuh. Fungsi ginjal penting untuk mengatur homeostasis tubuh. Kerusakan dalam proses filtrasi glomerulus atau dalam proses fisiologi ginjal lainnya akan mempengaruhi banyak sistem. Salah satu ciri untuk diagnosis penyakit ginjal adalah dengan menilai GFR (*Glomerular Filtration Rate*) yang merupakan jumlah plasma per satuan waktu yang difiltrasi oleh glomerulus.¹ Evaluasi terkini fungsi ginjal meliputi pengukuran marker penanda kerusakan ginjal baik pada serum maupun pada urin, pada beberapa kasus juga membutuhkan temuan pada pemeriksaan histologi dan *imaging* untuk mengonfirmasi diagnosis. Beberapa marker fungsi ginjal terdahulu terkadang bisa menjadi tidak efisien untuk digunakan akibat sensitivitas yang rendah maupun faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi marker tersebut dengan mudah. Kadar kreatinin sebagai salah satu marker utama fungsi ginjal sangat dipengaruhi oleh massa otot, jenis kelamin, umur, dan diet.²

Cystatin C merupakan marker endogen untuk kerusakan ginjal yang dapat digunakan dalam mendeteksi cedera ginjal akut maupun gagal ginjal kronik. *Cystatin C* merupakan biomarker yang ideal karena diproduksi dalam kadar yang konstan, terfiltrasi bebas, dan merupakan salah satu bahan utama yang mengalami proses katabolisme di tubuh. Konsentrasi *cystatin C* di serum berkaitan penuh dengan fungsi ginjal.² Ginjal melakukan proses ekskresi *cystatin C* berbeda dengan kreatinin. Meskipun glomerulus memfiltrasi kedua zat tersebut dengan bebas, *cystatin C* direabsorpsi dan dimetabolisme oleh tubulus proksimal, sedangkan kreatinin tidak melewati proses tersebut. Oleh karena itu, pada kondisi normal *cystatin C* tidak terkandung dalam hasil akhir urin yang akan diekskresikan dalam jumlah yang signifikan.¹

Artikel ini merupakan sebuah *review* yang membahas tentang *cystatin C* dan fungsi serta kelebihanannya sebagai biomarker fungsi ginjal. *Review* ini merupakan pembahasan dari

beberapa artikel yang didapat dari *database* PubMed dan Google Scholar. Literatur yang digunakan diabatasi dalam terbitan 10 tahun terakhir.

Isi

Cystatin C merupakan suatu protein dengan berat molekul rendah yaitu sebesar 13 kDa. CysC diproduksi oleh semua sel yang memiliki nukleus. Molekul ini difiltrasi secara bebas oleh ginjal dan merupakan sebuah alternatif dalam perhitungan eGFR (*Estimated Glomerular Filtration Rate*) untuk mengetahui fungsi ginjal. Tidak seperti kreatinin, CysC direabsorpsi secara komplit di tubulus proksimal ginjal dan tidak disekresi di tubulus ginjal. Oleh karena itu pada ginjal normal konsentrasi CysC dalam urin biasanya tidak terdeteksi dan kadar CysC dalam serum relatif konstan.³

Cystatin C di berbagai cairan tubuh manusia dengan kadar yang bervariasi. Rerata kadar tertinggi terdapat di cairan plasma dengan rerata 51,0 mg/l. Kecepatan produksi CysC tidak dipengaruhi oleh jenis kelamin, usia, ras, massa otot, dan inflamasi. Kecepatan ini relatif konstan pada umur 4 bulan hingga 70 tahun. CysC merupakan inhibitor untuk sebuah enzim proteolitik yang ditemukan dalam lisosom, enzim tersebut adalah protease sistein. CysC mengatur proses proteolitik dari enzim tersebut saat diproduksi oleh lisosom sel yang mati atau rusak. Kadar CysC sangat berperan dalam menjaga keseimbangan antara aktivitas proteolitik pada sel serta saat proses degradasi protein patologis atau penyakit keganasan.⁴

Sebuah penelitian tentang faktor determinasi kadar CysC yang mengukur perbedaan $eGFR_{creat}$ dengan $eGFR_{cys}$ mendapatkan hasil bahwa perokok, penggunaan glukokortikoid, umur, indeks massa tubuh, dan CRP berhubungan dengan peningkatan $eGFR_{creat}$ dan penurunan $eGFR_{cys}$. Hal ini bisa disebabkan karena penurunan kreatinin serum karena berkurangnya massa otot akibat pertambahan umur dan penggunaan glukokortikoid untuk penyakit inflamasi yang menyebabkan peningkatan CRP.⁵

Guideline KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)

merekomendasikan perhitungan eGFR berdasarkan CysC karena pengukuran dengan kreatinin serum tidak lebih akurat. Untuk mengurangi overdiagnosis CKD (*Chronic Kidney Disease*) terutama pada pasien GFR 45-59 ml/min/1,73 m² dan tidak terdapat albuminuria (CKD *stage* G3aA1), pemeriksaan eGFR dengan menggunakan CysC direkomendasikan untuk mengonfirmasi atau mengeksklusikan diagnosis. KDIGO juga merekomendasikan setidaknya pemeriksaan CysC untuk menghitung eGFR perlu dilakukan sekali pada pasien dengan risiko tinggi CKD, namun hal ini masih menjadi pertimbangan karena biaya yang dikeluarkan untuk pemeriksaan CysC 10 kali lebih tinggi dibandingkan untuk pemeriksaan kreatinin serum biasa.⁶

Perhitungan eGFR dengan menggunakan CysC dapat mengklasifikasikan ulang *staging* CKD berdasarkan GFR pada pasien CKD. Sebuah penelitian dari 37.05 individu dengan eGFR_{creat} 60-89 ml/min/1,73 m², saat dilakukan perhitungan menggunakan eGFR_{cys} sebanyak 14% pasien direklasifikasi menjadi kelompok dengan eGFR <60 ml/min/1,73 m². Lalu sebanyak 42% individu dari kelompok dengan eGFR_{creat} 45-59 ml/min/1,73 m² direklasifikasi menjadi kelompok dengan kategori eGFR yang lebih rendah, sedangkan 24% menjadi kelompok eGFR yang lebih tinggi. Pengklasifikasi ulang oleh eGFR_{cys} menjadi *stage* CKD yang lebih rendah ini berhubungan dengan penurunan risiko penyakit kardiovaskular, begitupun sebaliknya. Berdasarkan Cardiovascular Health Study disebutkan bahwa eGFR <60 ml/min/1,73 m² hanya akan berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular apabila dikonfirmasi dengan pemeriksaan CysC.⁷

Terdapat beberapa keterbatasan dalam penggunaan CysC sebagai biomarker perhitungan eGFR. Reabilitas perhitungan eGFR dengan menggunakan kreatinin serum dinilai lebih reliabel daripada perhitungan eGFR dengan CysC. Dari segi biaya pemeriksaan CysC jauh lebih mahal dibandingkan pemeriksaan kreatinin serum. Hal ini menyebabkan pemeriksaan CysC tidak rutin dilakukan pada praktik klinis. Oleh karena itu, pemeriksaan CysC hanya sering dilakukan sebagai tes konfirmasi. Tes konfirmasi ini dibutuhkan pada pasien yang

membutuhkan tambahan informasi dalam pengukuran fungsi ginjal, seperti pada pasien dengan kebutuhan nilai eGFR untuk penyesuaian dosis obat, maupun untuk memutuskan jenis terapi pada pasien dengan kebutuhan terapi penyakit ginjal yang lebih maju dan lebih mahal.⁸

Sebuah penelitian oleh Flemin *et.al.* (2021) menyimpulkan bahwa perhitungan eGFR dengan CysC memiliki kekuatan lemah sebagai prediktor pada penurunan fungsi ginjal di waktu yang akan mendatang. Secara relatif dalam 2 tahun tidak terdapat perbedaan fungsi ginjal ketika diukur menggunakan eGFR_{creat} sedangkan pengukuran eGFR_{cys} terdapat penurunan fungsi ginjal.⁹

Penelitian lainnya mengungkapkan bahwa eGFR_{cys} merupakan marker yang lebih baik sebagai prediktor fungsi ginjal pasca transplantasi. DGF (*Delayed Graft Function*) merupakan sebuah komplikasi yang dapat terjadi pada donor maupun resepien ginjal pasca transplantasi. Beberapa pasien pasca transplantasi dengan DGF membutuhkan hemodialisis untuk menjaga homeostasis tubuh karena fungsi ginjal masih terganggu. Kreatinin serum maupun eGFR_{creat} sebagai marker terdahulu untuk diagnosis DGF dinilai tidak efektif dan tidak akurat dalam memprediksi kejadian DGF. Hal ini disebabkan karena kadar kreatinin serum dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti jenis kelamin, umur, dan diet. Kadar kreatinin serum juga baru akan mengalami kenaikan ketika GFR menurun lebih dari 50%. Penelitian tersebut menemukan hasil bahwa pasien dengan DGF memiliki kadar CysC lebih tinggi dibandingkan dengan pasien non-DGF. Kadar CysC dapat digunakan untuk memprediksi kejadian DGF maupun mengukur fungsi ginjal dengan efikasi lebih baik dibanding kreatinin serum.¹⁰

Pasien DM (*Diabetes Mellitus*) dapat mengalami komplikasi berupa nefropati diabetik yang ditandai dengan albuminuria. Sebuah penelitian mengungkapkan bahwa kadar CysC urin berkorelasi dengan ekskresi albumin. Terdapat peningkatan progresif kadar CysC urin seiring dengan peningkatan albuminuria. Hal ini dapat menjadi dasar bahwa *screening* CysC dapat digunakan untuk memprediksi kejadian nefropati diabetik

sebelum terjadinya onset mikroalbuminuria. Penegakkan diagnosis yang lebih cepat akan memberi keuntungan untuk tatalaksana yang lebih cepat sehingga prognosis akan lebih baik.¹¹

Cystatin C sebagai inhibitor protease sistein menghambat progresivitas keganasan dari penyakit neoplasma dengan menonaktifkan protease cathepsin yang merupakan salah satu enzim proteolitik yang meningkat seiring dengan perburukan keganasan sel kanker. Oleh karena itu secara tidak langsung peningkatan *CysC* berhubungan dengan perburukan pasien RCC. Beberapa penelitian mengungkapkan peran *CysC* dalam kejadian RCC (*Renal Cell Carcinoma*). Tingginya kadar *CysC* sebelum operasi disebutkan berhubungan dengan angka bertahan hidup yang rendah pada pasien RCC. Pemeriksaan *CysC* serum sebelum operasi merupakan sebuah cara mudah untuk memprediksi pasien dengan RCC, sehingga pasien RCC dengan peningkatan kadar *CysC* serum harus dilakukan *follow up* lebih rutin.¹² Hal ini sejalan dengan penelitian lainnya yang mengemukakan bahwa peningkatan *CysC* sebelum operasi, baik itu nefrektomi parsial maupun radikal, merupakan prediktor untuk fungsi ginjal jangka panjang. Sementara itu, kadar *CysC* pasca nefrektomi tidak bisa dijadikan prediktor. Selain itu, pada 30% pasien terjadi peningkatan *CysC* yang berkaitan dengan penurunan fungsi ginjal yang mengimplikasikan terjadinya AKI akibat keganasan pada pasien tersebut. Hal ini tidak dapat dideteksi dengan kriteria tradisional AKI berdasarkan kadar kreatinin serum.¹³

Keganasan yang terjadi di ginjal dan terapi terhadap keganasan tersebut secara signifikan dapat meningkatkan risiko dari cedera ginjal. Pasien kanker memiliki risiko tinggi terhadap infeksi, sepsis, *tumor lysis syndorme*, toksisitas akibat obat, dan komorbiditas lain yang dapat menyebabkan AKI (*Acute Kidney Injury*). Beberapa pasien kanker membutuhkan terapi pengganti ginjal atau RRT (*renal replacement therapy*) setelah kejadian AKI. Fungsi ginjal setelah RRT membaik, perbaikan tersebut dapat mengembalikan fungsi ginjal hingga *baseline*, namun beberapa tidak. Sebuah studi menyatakan bahwa kadar *CysC* secara signifikan berhubungan dengan

apakah fungsi ginjal pasien tersebut dapat kembali ke *baseline* setelah dilakukan RRT. Studi tersebut juga menyatakan bahwa kadar *CysC* tidak juga dapat memprediksi kejadian AKI pada pasien kanker. Temuan ini mengimplikasikan bahwa pemberian obat pada pasien kanker dengan kadar *CysC* tinggi harus dimonitor untuk mengurangi beban ginjal dan kejadian AKI. Klinisi juga harus berhati-hati terhadap terapi kanker yang dapat merusak fungsi ginjal.¹⁴

Ringkasan

Cystatin C adalah protein rendah molekul (13 kDa) yang digunakan sebagai alternatif akurat untuk menghitung eGFR dan menilai fungsi ginjal. Tidak seperti kreatinin, *CysC* memiliki kadar serum yang stabil dan tidak terdeteksi dalam urin ginjal normal. *CysC* unggul dalam mengonfirmasi diagnosis CKD, memprediksi komplikasi pasca-transplantasi, nefropati diabetik, dan risiko cedera ginjal akut (AKI) pada pasien kanker. Meski lebih mahal dan kurang rutin digunakan dibanding kreatinin serum, *CysC* efektif untuk diagnosis, prognosis, dan pemantauan terapi, terutama pada kondisi ginjal yang kompleks.

Simpulan

Menilai fungsi ginjal dengan mengukur *Glomerular Filtration Rate* (GFR), melalui kadar kreatinin serum memiliki keterbatasan karena dipengaruhi oleh faktor seperti usia, jenis kelamin, massa otot, dan diet. Sebagai alternatif, *cystatin C* (*CysC*) muncul sebagai biomarker yang lebih akurat karena diproduksi secara konstan oleh sel tubuh, tidak dipengaruhi oleh faktor eksternal, dan sepenuhnya difiltrasi serta dimetabolisme di ginjal tanpa disekresikan ke urin. *CysC* lebih unggul dalam mendeteksi berbagai kondisi seperti cedera ginjal akut, gagal ginjal kronis, nefropati diabetik, dan komplikasi transplantasi ginjal, serta dalam pengelolaan penyakit ginjal kronis (CKD), sesuai rekomendasi KDIGO. Selain itu, *CysC* juga memiliki peran penting dalam memprediksi risiko komplikasi pada pasien kanker ginjal (RCC) dan transplantasi, serta dapat membantu menilai prognosis jangka panjang pasien. Meski mahal, pemeriksaan *CysC* sering digunakan untuk konfirmasi diagnosis

atau pengukuran fungsi ginjal pada kondisi khusus.

Daftar Pustaka

1. Gounden V, Bhatt H, Jialal I. *Renal Function Test*. Treasure Island (FL) : Statpearl Publishing; 2023.
2. Onopiuk A, Tokarzewicz A, Gorodkiewicz E. Cystatin C. In: ; 2015:57-69. doi:10.1016/bs.acc.2014.11.007
3. Pottel H, Delanaye P, Cavalier E. Exploring Renal Function Assessment: Creatinine, Cystatin C, and Estimated Glomerular Filtration Rate Focused on the European Kidney Function Consortium Equation. *Ann Lab Med*. 2024;44(2):135-143. doi:10.3343/alm.2023.0237
4. Xu Y, Ding Y, Li X, Wu X. Cystatin C is a disease-associated protein subject to multiple regulation. *Immunol Cell Biol*. 2015;93(5):442-451. doi:10.1038/icb.2014.121
5. Legrand H, Werner K, Christensson A, Pihlsgård M, Elmståhl S. Prevalence and determinants of differences in cystatin C and creatinine-based estimated glomerular filtration rate in community-dwelling older adults: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):350. doi:10.1186/s12882-017-0759-3
6. KDIGO. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2024;105(4):136-137. doi:10.1016/s0085-2538(24)00110-8
7. Chen DC, Potok OA, Rifkin D, Estrella MM. Advantages, Limitations, and Clinical Considerations in Using Cystatin C to Estimate GFR. *Kidney360*. 2022;3(10):1807-1814. doi:10.34067/KID.0003202022
8. Ferguson TW, Komenda P, Tangri N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(3):295-300. doi:10.1097/MNH.0000000000000115
9. Fleming S, Perera-Salazar R, Taylor KS, et al. Frequency of Renal Monitoring - Creatinine and Cystatin C (FORM-2C): an observational cohort study of patients with reduced eGFR in primary care. *Br J Gen Pract*. 2021;71(710):e677-e684. doi:10.3399/BJGP.2020.0940
10. Zhou C, Chen Y, He X, Xue D. The value of cystatin C in predicting perioperative and long-term prognosis of renal transplantation. *Scand J Clin Lab Invest*. 2022;82(1):1-5. doi:10.1080/00365513.2021.1989714
11. Hassan M, Aboelnaga MM, Al-arman M, Hatata EZ. Urinary cystatin C as a biomarker of early renal dysfunction in type 2 diabetic patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2021;15(4):102152. doi:10.1016/j.dsx.2021.05.025
12. Guo K, Chen Q, He X, et al. Expression and significance of Cystatin-C in clear cell renal cell carcinoma. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;107:1237-1245. doi:10.1016/j.biopha.2018.08.083
13. Wenzel M, Yu H, Uhlig A, et al. Cystatin C predicts renal function impairment after partial or radical tumor nephrectomy. *Int Urol Nephrol*. 2021;53(10):2041-2049. doi:10.1007/s11255-021-02957-w
14. Li R, Wang X, Zhao X, et al. Cystatin C level is associated with the recovery of renal function in cancer patients after onset of acute kidney injury. *Ann Palliat Med*. 2021;10(2):2158-2166. doi:10.21037/apm-21-191