

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Kreatinin**

##### **2.1.1 Pengertian Kreatinin**

Kreatinin merupakan produk sisa metabolisme otot yang dihasilkan secara enzimatik oleh kreatinin fosfokinase dari kreatin, yang berhubungan dengan ATP untuk menghasilkan ADP dan energi (Strasinger, 2016).

Pengukuran konsentrasi kreatinin dalam darah digunakan untuk mengukur fungsi ginjal. Pada orang sehat, kreatinin diproduksi dalam darah dan diekskresikan melalui ginjal yang berlangsung secara paralel dan relatif konstan. Perubahan fungsi ginjal akan menghambat ekskresi kreatinin sehingga dapat menyebabkan kadar kreatinin meningkat. Kreatinin serum dianggap lebih sensitif dan merupakan indikator khusus pada penyakit ginjal dibandingkan kadar nitrogen urea darah (Nugraha, 2018).

Peningkatan dua kali lipat kadar kreatinin mengindikasikan adanya penurunan fungsi ginjal sebanyak 50%, dan peningkatan kadar kreatinin tiga kali lipat menandakan penurunan fungsi ginjal sebesar 75% (Rinawati, 2008).

### 2.1.2 Kadar Kreatinin

Tabel 2. 1 Kadar Kreatinin

Kadar Kreatinin	Nilai Normal
Serum	L = 0,7- 1,3 mg/dl P = 0,6 – 1,2 mg/dl
Plasma	L = 0,7 – 1,3 mg/dl P = 0,6 – 1,2 mg/dl
Heparin	L = 0,7 – 1,3 mg/dl P = 0,6 – 1,2 mg/dl

Sumber : Mindray

### 2.1.3 Metabolisme Kreatinin

Pembentukan kreatinin berawal di ginjal dan diekskresikan di hati. Langkah pertama pembentukan kreatinin yang terjadi di ginjal yaitu, glisin bergabung dengan arginine untuk membentuk guanidinoasetat. Dalam reaksi ini, gugus guanidium pada arginine (gugus yang membentuk urea) dipindahkan ke glisin dan molekul arginine sisanya dibebaskan kemudian mengalami metilasi di hati oleh *S-adenosilmetionin (SAM)* untuk membentuk kreatin (Dawn, 2000).

Kreatinin merupakan produk penguraian kreatin. Kreatin disintesis di hati dan terdapat di otot rangka yang berkaitan dengan *creatine phosphate (CP)*, yang merupakan suatu senyawa penyimpan energi. Dalam sintesis ATP (*adenosine triphosphate*) dari ADP (*adenosine diphosphate*), kreatin fosfat diubah menjadi kreatin dengan mengkatalisasi enzim *creatine kinase (CK)*. Seiring dengan pemakaian energi, sejumlah kecil kreatin diubah menjadi kreatinin yang selanjutnya difiltrasi oleh glomerulus dan diekskresikan dalam urin (Nuari, 2017)

#### **2.1.4 Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kadar Kreatinin**

Terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi kadar kreatinin dalam darah diantaranya:

1. Perubahan massa otot.
2. Diet kaya daging meningkatkan kadar kreatinin sampai beberapa jam setelah makan.
3. Aktifitas fisik yang dapat mengganggu sekresi kreatinin sehingga meningkatkan kadar kreatinin dalam darah.
4. Obat golongan *sefalosporin* (*cefaxitin* dan *cefazolin*) yang dapat mengganggu sekresi kreatinin sehingga meningkatkan kadar kreatinin dalam darah.
5. Peningkatan sekresi tubulus dan destruksi kreatinin internal.
6. Usia dan jenis kelamin pada orang tua kadar kreatinin lebih tinggi daripada orang muda, serta kadar kreatinin pada laki-laki lebih tinggi daripada kadar kreatinin wanita.
7. Konsentrasi kreatinin serum meningkat pada gangguan fungsi ginjal baik karena gangguan fungsi ginjal disebabkan oleh nefritis, penyumbatan saluran urin dan penyakit otot atau dehidrasi akut.

#### **2.1.5 Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Hasil Kadar Kreatinin**

##### a) Pra Analitik

Kesalahan terbesar pada tahap pra-analitik, yaitu mencapai 60%-70%. Hal ini dapat disebabkan dari spesimen yang diterima laboratorium tidak memenuhi persyaratan yang ditentukan. Pada

tahap pra analitik sangat perlu diperhatikan, karena untuk menjamin bahwa spesimen-spesimen yang diterima benar dari pasien yang memenuhi syarat yang telah ditentukan.

Faktor-faktor yang mempengaruhi pemeriksaan kreatinin yang ada pada tahap pra analitik antara lain:

#### 1) Persiapan Pasien

Sebelum pengambilan sampel sebaiknya pasien menghindari aktivitas fisik yang berlebihan. Mencegah asupan makanan yang mengandung protein tinggi dan lemak yang mengakibatkan sampel lipemik, karena mengganggu interpretasi hasil pemeriksaan.

#### 2) Pengambilan Sampel

- a. Pengambilan sampel lebih baik dilakukan di pagi hari sekitar pukul 07.00-09.00 (Menkes, 2010).
- b. Volume sampel yang diambil harus mencukupi kebutuhan pemeriksaan.
- c. Persiapan sampel mulai dari masukan data pasien, pemusingan sampel, pemisahan serum atau plasma darah, pemipetan reagen dan sampel dan pelabelan .
- d. Pembendungan yang terlalu lama dapat menyebabkan hemokonsentrasi sehingga dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan laboratorium.

#### 3) Pengolahan Sampel

- a. Sampel tidak boleh lipemik dan hemolisis karena bisa

menyebabkan peningkatan palsu.

- b. Stabilitas sampel serum maupun plasma pada suhu 2-8°C selama 7 hari, suhu 20-25°C selama 7 hari, dan suhu -20°C selama 3 bulan (Menkes, 2010).

#### b) Analitik

Tingkat kesalahan tahap analitik sekitar 10% - 15% tidak sebesar tahap pra analitik, laboratorium tetap harus memperhatikan kegiatan pada tahap ini. Kegiatan tahap analitik ini lebih mudah dikontrol atau dikendalikan dibandingkan tahap pra analitik, karena semua kegiatannya berada dalam laboratorium. Tujuan pengendalian tahap analitik yaitu untuk menjamin bahwa hasil pemeriksaan spesimen dari pasien dapat dipercaya, sehingga klinisi dapat menggunakan hasil pemeriksaan laboratorium tersebut untuk menegakkan diagnosa terhadap pasiennya. Menurut kesalahan tahapan analitik adalah sebagai berikut:

- a. Kesalahan penggunaan alat, alat rusak, dan alat terkalibrasi.
- b. Tidak mengikuti alur pemeriksaan dengan baik dan benar.
- c. Kesalahan dalam quality control yang tidak terdeteksi.

#### c) Pasca Analitik

Tingkat kesalahan tahap pasca analitik hanya sekitar 15% - 20%. Walaupun tingkat kesalahan ini lebih kecil jika dibandingkan kesalahan pada tahap pra analitik, tetapi tetap memegang peranan yang penting. Kesalahan penulisan hasil pemeriksaan pasien dapat

membuat klinis salah memberikan diagnosa terhadap pasien. Menurut (Plebani, 2006) faktor kesalahan dalam tahap pasca analitik adalah sebagai berikut:

- a. Hasil pemeriksaan dikeluarkan orang lain.
- b. Pencatatan hasil pemeriksaan salah.
- c. Kesalahan validasi hasil pemeriksaan.

## **2.2 Spesimen Pemeriksaan**

### **2.2.1 Serum**

Menurut David W. Marten, dkk dalam Nuaraini Barus pada tahun 2017 serum adalah bagian jernih setiap cairan yang dipisahkan dari unsuryang lebih padat. Ada juga yang menyebutkan bahwa serum adalah cairan jernih yang terpisah dari darah ketika dibiarkan membeku sempurna.

Serum adalah darah dalam tabung yang sudah membeku dan mengalami retraksi bekuan dengan akibat terperasnya cairan dalam bekuan tersebut atau darah dalam tabung yang disentrifuge dengan kecepatan dan waktu tertentu sehingga akan terbentuk tiga bagian yaitu serum, *buffycoat*, dan eritrosit. Dalam serum terdapat zat antibodi untuk menghilangkan protein asing (antigen artinya zat yang merangsang pembentukan zat antibodi) yang masuk dalam tubuh .

Serum merupakan sampel yang hampir universal digunakan untuk pemeriksaan kimiawi. Bahan-bahan yang bisa diukur didalam serum misalnya:

1. Bahan dalam keadaan normal yang memiliki fungsi dalam sirkulasi diantaranya: glukosa, natrium, kalium, klorida, bikarbonat, protein total, albumin, kalsium, magnesium, fosfor, trigliserida, kolesterol, hormone, vitamin (folat, B12), protein (haptoglobin, transferin, imunoglobulin).
2. Metabolit yaitu produk sisa yang tidak berfungsi dan sedang dalam proses pengeluaran diantaranya: urea, kreatinin, asam urat, ammonia, bilirubin.
3. Bahan yang dikeluarkan dari sel akibat kerusakan sel dan kelainan permeabilitas atau kelainan poliferasi sel, contohnya enzim atau protein.
4. Obat dan zat toxic yang terdiri dari antibiotik, obat jantung, obat antiasma, antikejang, salisilat, alkohol dan zat lain yang disalahgunakan.

Penggunaan serum dalam kimia klinik lebih luas dibandingkan penggunaan plasma. Hal ini dikarenakan serum tidak mengandung bahan- bahan dari luar seperti penambahan antikoagulan sehingga komponen- komponen yang terkandung di dalam serum tidak terganggu aktifitas atau reaksinya .

Reaksi kadar kreatinin dengan sampel serum merupakan cairan tanpa fibrinogen dan faktor koagulasi lain berkurang akibat proses pembentukan bekuan dan akan bereaksi dengan asam pikrat basa membentuk kompleks warna kemerahan. Intensitas warna yang

terbentuk sebanding dengan kadar kreatinin yang terdapat pada sampel dan diukur dengan fotometer.

- a. Plasma EDTA Pengambilan sampel lebih baik dilakukan di pagi hari sekitar pukul 07.00-09.00 (Menkes, 2010).
- b. Volume sampel yang diambil harus mencukupi kebutuhan pemeriksaan.
- c. Persiapan sampel mulai dari masukan data pasien, pemusingan sampel, pemisahan serum atau plasma darah, pemipetan reagen dan sampel dan pelabelan .
- d. Pembendungan yang terlalu lama dapat menyebabkan hemokonsentrasi sehingga dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan laboratorium.

### **2.2.2 Plasma EDTA**

Plasma adalah komponen darah dalam tabung yang telah berisi antikoagulan yang kemudian di centrifuge dengan kecepatan dan waktu tertentu sehingga bagian plasma dan bagian lain dari darah terpisah. Plasma mengandung serotinin yang sangat tinggi.

Penambahan antikoagulan pada plasma dapat mencegah terjadinya pembekuan pada darah tersebut. Sehingga plasma mengandung fibrinogen. Hampir 90% dari plasma darah terdiri atasair. Zat-zat yang terdapat dalam plasma darah adalah sebagai berikut:

- a. Garam-garam mineral (natrium dan lain-lain) yang berguna dalam metabolisme dan juga mengadakan osmotik.

- b. Zat makanan (asam amino, glukosa, lemak, mineral, dan vitamin).
- c. Fibrinogen yang berguna dalam peristiwa pembekuan dan banyak kandungan protein yang terdapat di dalam plasma.
- d. Hormon yaitu zat yang dihasilkan dari kelenjar tubuh.
- e. Antibodi
- f. Protein plasma (albumin, globulin, dan fibrinogen) meningkatkan *viskositas* darah juga menimbulkan tekanan *osmotik* untuk memelihara keseimbangan cairan dalam tubuh.

Fungsi plasma yaitu bekerja sebagai medium (perantara) untuk penyaluran makanan, mineral, glukosa, asam amino, dan lemak ke dalam jaringan. Juga merupakan untuk mengangkut bahan buangan seperti urea, asam urat, dan sebagian dari *carbondioksida*.

Keuntungan penggunaan plasma menurut (WHO, 2002) adalah:

- a. Hemat Waktu

Sampel plasma dapat disentrifugasi langsung setelah pengumpulan sampel tidak seperti serum yang dikoagulasi secara lengkap setelah 30 menit.

- b. Volume yang lebih banyak

15 sampai 20% lebih banyak volume plasma dari pada serum yang didapatkan dari volume darah yang sama.

- c. Pencegahan dari gangguan koagulasi-induksi

Pada pemakaian tabung serum, koagulasi dalam tabung primer dan sekunder yang sudah disentrifugasi, dapat menghalangi jarum hisap

dari analyzer. Hal ini dapat dicegah dengan penggunaan antikoagulan. Proses koagulasi dapat mengubah konsentrasi banyak konstituen dari cairan ekstraseluler melampaui batas yang diizinkan.

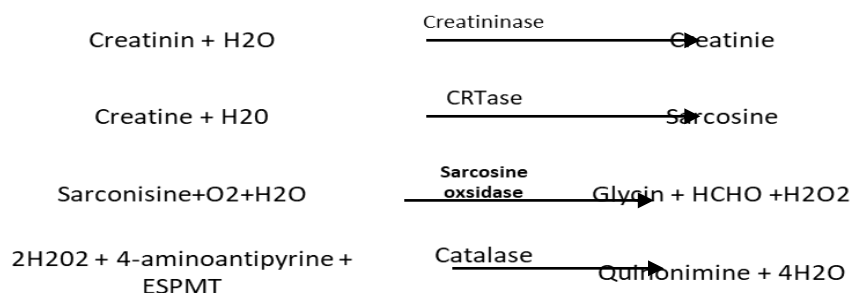
### 2.2.3 Plasma Heparin

Heparin bekerja seperti anti trombin, tidak berpengaruh terhadap bentuk sel-sel darah tetapi tidak boleh digunakan untuk pembuatan sediaan hapusan karena menyebabkan terjadinya dasar yang biru kehitam-hitaman pada preparat yang diwarnai dengan pewarna wright. Selain itu tidak mempunyai pengaruh osmotik terhadap sel-sel darah sehingga bisa digunakan untuk penentuan resistensi eritrisit dan PVC. Heparin biasanya digunakan dalam bentuk kering dengan perbandingannya adalah : 1 mg Heparin : 1 ml darah. Tetapi dalam prakteknya heparin ini jarang sekali digunakan karena antikoagulan ini sangat mahal harganya.

## 2.3 Metode dan Prinsip Pemeriksaan Kreatinin

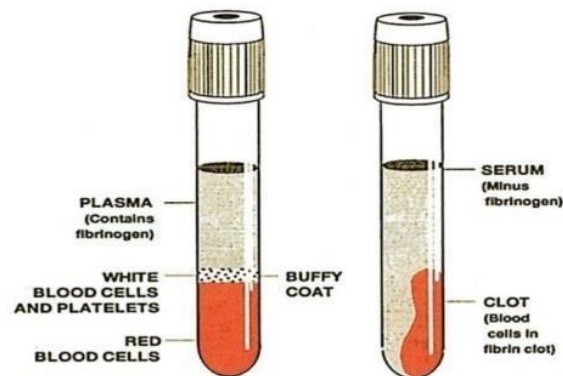
Metode : Sarcosine Oxidase

Prinsip :



Di baca secara langsung panjang gelombang 546 nm sebanding dengan konsentrasi kreatinin

### 2.3.1 Perbedaan Serum, Plasma EDTA dan Plasma Heparin



**Gambar 2.1** Plasma dan Serum (*Medical Laboratories Portal*)

Komponen serum dan plasma hampir sama karena keduanya mengandung hormon, glukosa, elektrolit, antibodi, antigen, nutrisi, dan partikel tertentu lainnya kecuali faktor pembekuan yang ada hanya dalam plasma. Plasma tanpa faktor pembekuan adalah serum. Serum tidak mengandung fibrinogen serta tidak mengandung faktor pembekuan (faktor II, V dan VIII) tetapi mengandung serotonin tinggi karena adanya perusakan pada platelet (Sacher, 2004).

Menurut (Sacher, 2004) perbandingan plasma dan serum yaitu plasma merupakan bagian cair dari darah. Di luar sistem vaskuler, darah tetap cair dengan mengeluarkan fibrinogen atau menambahkan antikoagulan, sebagian besar mencegah koagulasi dengan mengkhelasi atau menyingkirkan ion-ion kalsium, sitrat, oksalat, EDTA. Serum adalah cairan yang tersisa setelah darah menggumpal atau membeku, serum normal tidak mengandung fibrinogen dan beberapa faktor koagulasi lainnya, sedangkan plasma yang baru diambil mengandung semua

protein yang terdapat di dalam darah yang bersirkulasi (Sacher, 2004).

EDTA (Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid) Antikoagulan EDTA dapat digunakan dalam dua bentuk yaitu berupa cair dan zat kering. Sampai saat ini EDTA dalam bentuk serbuk masih banyak digunakan di berbagai laboratorium dan untuk memudahkan pengukuran maka dibuat menjadi larutan 10% (Gandasoebrata, 2007). EDTA memiliki cara kerja yaitu mengikat ion kalsium sehingga terbentuk garam kalsium yang tidak larut. EDTA memiliki keunggulan yaitu tidak mempengaruhi sel-sel darah. EDTA tidak menyebabkan adanya perbedaan pada morfologi sel darah yaitu eritrosit sehingga ideal untuk pengujian hematologi, seperti pemeriksaan hemoglobin, hematokrit, LED, hitung lekosit, hitung trombosit, retikulosit, apusan darah, dan penentuan golongan darah. EDTA memiliki tiga macam antikoagulan, yaitu dinatrium EDTA ( $\text{Na}_2\text{EDTA}$ ), dipotassium EDTA ( $\text{K}_2\text{EDTA}$ ) dan tripotassium EDTA ( $\text{K}_3\text{EDTA}$ ).  $\text{Na}_2\text{EDTA}$  dan  $\text{K}_2\text{EDTA}$  biasanya digunakan dalam bentuk kering, sedangkan  $\text{K}_3\text{EDTA}$  biasanya digunakan dalam bentuk cair.  $\text{Na}_2\text{EDTA}$  biasanya digunakan dengan konsentrasi 1-1,5 mg/ml darah (Riswanto, 2013).

Heparin Antikoagulan ini bersifat seperti antitrombin, tidak ada perbedaan pada bentuk eritrosit dan leukosit. Heparin memiliki prinsip kerja menghambat koagulasi dengan meningkatkan kerja antitrombin serin protease faktor pembekuan (IIa, Xa, XIIa, XIa, IXa). Heparin juga mengurangi agregasi trombosit dengan mengubah fungsi trombosit

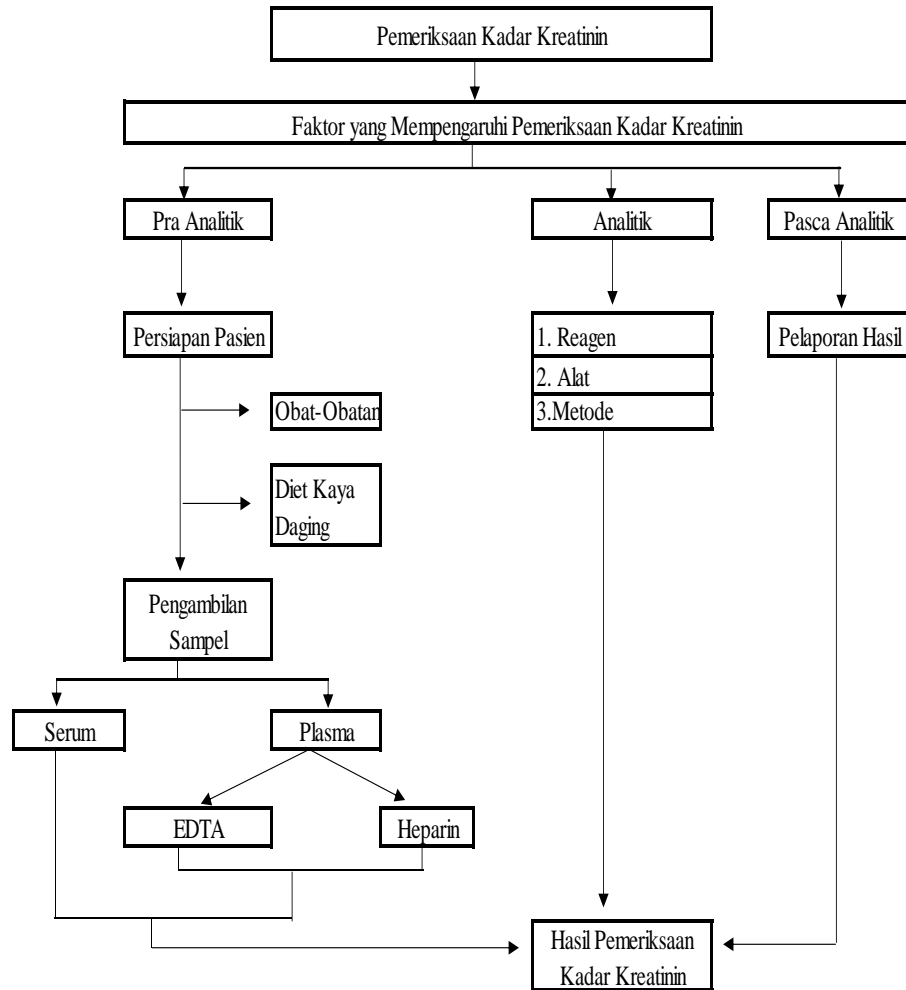
menjadi manimal (Gandasoebrata, 2007). Terdapat tiga macam heparin: ammonium heparin, lithium heparin dan sodium heparin, dari ketiga macam heparin tersebut, lithium heparin paling banyak digunakan sebagai antikoagulan karena tidak mengganggu analisa beberapa macam ion dalam darah. Heparin banyak digunakan pada analisa kimia darah, enzim, kultur sel, OFT (osmotic fragility test). Konsentrasi dalam penggunaan adalah 0,1–0,2 mg/ml darah. Heparin tidak dianjurkan untuk pemeriksaan apusan darah karena menyebabkan latar belakang biru (Riswanto, 2013).

**Tabel 2.2** Perbedaan Antara Serum, Plasma EDTA dan Plasma Heparin

<b>Perbedaan</b>	<b>Serum</b>	<b>Plasma EDTA</b>	<b>Plasma Heparin</b>
<b>Antikoagulan</b>	Tidak pakai	Pakai	Pakai
<b>Warna</b>	Agak kuning dan jernih	Agak kuning dan jernih	Agak kuning dan jernih
<b>Kekeruhan</b>	Lebih kental dari air	Lebih kental dari air	Lebih kental dari air
<b>Fibrinogen</b>	Tidak ada	Masih ada	Masih ada
<b>Serat Fibrin</b>	Ada dalam gumpalan	Tidak ada	Tidak ada
<b>Pemisahan sel</b>	Penggumpalan spontan	Pemusingan	Pemusingan
<b>Cara Kerja</b>	Tidak memiliki faktor koagulasi (pembekuan darah)	Mengikat ion kalsium sehingga terbentuk garam kalsium yang tidak larut	Menghambat koagulasi dengan meningkatkan kerja antitrombin serin protease faktor pembekuan (IIa, Xa, XIIa, XIa, IXa)

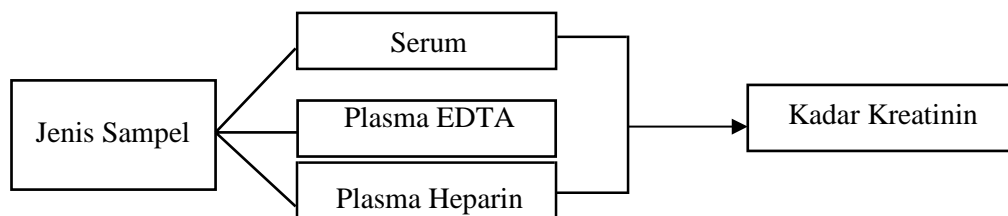
*Sumber: Sadikin. Biokimia Darah. 20*

## 2.4 Kerangka Teori



Gambar 2.2 Kerangka Teori

## 2.5 Kerangka Konsep



Gambar 2.3 Kerangka Konsep

## 2.6 Definisi Operasional

Tabel 2.3 Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1	Kadar Kreatinin	Kadar kreatinin adalah hasil pengukuran jumlah miligram kreatinin per microliter darah yang diukur dengan metode <i>Sakronin Oksidase</i>	Kolorimetri Chemistry analyzer	Visual mg/dL	Enzimatis
2	Spesimen Pemeriksaan	Spesimen yang digunakan untuk	Mengukur kadar kreatinin darah	Serum Plasma EDTA Plasma Heparin	Nominal