BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kreatinin

Kreatinin merupakan asam amino yang diproduksi oleh hati, pankreas dan ginjal. Kreatinin juga bisa diperoleh dari luar tubuh yaitu dari sumber makanan seperti daging. Kreatin yang disintesis di hati akan berubah menjdi kreatinin dan terdapat dalam hampir semua otot rangka yang berikatan dengan dalam bentuk kreatin fosfat (*creatin phosphate, CP*), suatu senyawa penyimpan energi. Dalam sintesis ATP (*adenosine triphosphate*) dari ADP (*adenosine diphosphate*), kreatin fosfat diubah menjadi kreatin dengan katalisasi enzim kreatin kinase (*creatin kinase, CK*). Seiring dengan pemakaian energi, sejumlah kecil diubah secara ireversibel menjadi kreatinin, yang selanjutnya difiltrasi oleh glomerulus dan diekskresikan dalam urin (Prayuda, 2016).

Jumlah kreatinin yang dikeluarkan seseorang setiap hari lebih bergantung pada massa otot total dari pada aktivitas otot atau tingkat metabolisme protein walaupun keduanya juga menimbulkan efek. Pembentukan kreatinin harian umumnya tetap, kecuali jika terjadi cedera fisik yang berat atau penyakit degeneratif yang menyebabkan kerusakan masif pada otot (Riswanto, 2010).

Menurut Banerjee A (2005), kreatinin merupakan hasil metabolisme dari kreatin dan fosfokreatin. Kreatinin memiliki berat molekul 113-Da (Dalton). Kreatinin difiltrasi di glomerulus dan direabsorpsi di tubular. Kreatinin plasma disintesis di otot skelet sehingga kadarnya bergantung pada massa otot dan berat badan. Menurut Siregar CT (2009) hasil akhir saat pembentukan kreatinin pada

http://repository.unimus.ac.id

saat energi dari pospat kreatinin yang didapatkan pada proses metabolisme yang terdapat didalam otot rangka. Kreatinin merupakan sisa dari metabolisme tenaga otot, yang seharusnya di saring oleh ginjal dan dimasukkan pada air seni. Nilai normal kadar kreatinin serum pada pria adalah 0,7-1,3 mg/dL sedangkan pada wanita 0,6-1,1 mg/dL (David C dan Dugdale, 2013).

2.1.1 Metabolisme Kreatinin

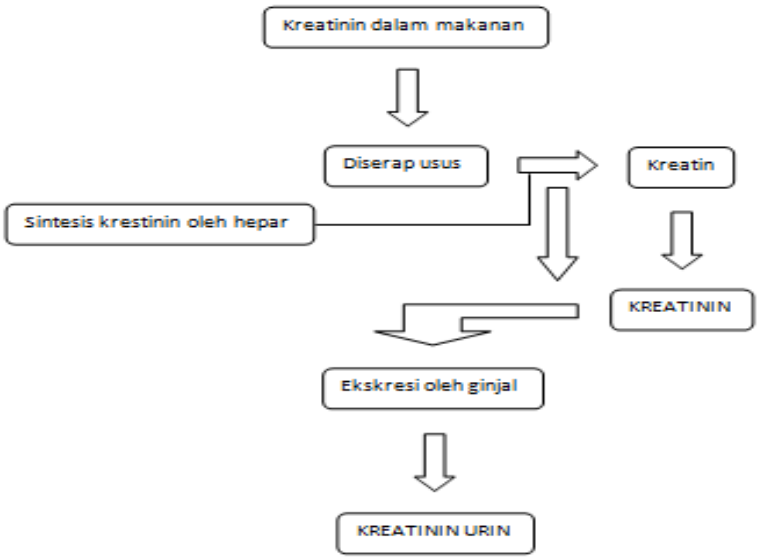
Kreatinin dalam urin berasal dari filtrasi glomerulus dan sekresi oleh tubulus proksimal ginjal. Berat molekulnya kecil sehingga dapat secara bebas masuk dalam filtrat glomerulus. Kreatinin yang diekskresi dalam urin terutama berasal dari metabolisme kreatinin dalam otot sehingga jumlah kreatinin dalam urin mencerminkan massa otot tubuh dan relatif stabil pada individu sehat (Levey, 2003).

Kreatin terutama ditemukan di jaringan otot (sampai dengan 94%). Kreatin dari otot diambil dari darah karena otot sendiri tidak mampu mensintesis kreatin. Kreatin darah berasal dari makanan dan biosintesis yang melibatkan berbagai organ terutama hati. Proses awal biosintesis kreatin berlangsung di ginjal yang melibatkan asam amino arginin dan glisin. Menurut salah satu penelitian *in vitro*, kreatin secara hampir konstan akan diubah menjadi kreatinin dalam jumlah 1,1% per hari (Wulandari W, 2015).

Kreatinin yang terbentuk ini kemudian akan berdifusi keluar sel otot untuk kemudian diekskresi dalam urin. Pembentukan kreatinin dari kreatin berlangsung secara konstan dan tidak ada mekanisme reuptake oleh tubuh, sehingga sebagian besar kreatinin yang terbentuk dari otot diekskresi lewat ginjal

http://repository.unimus.ac.id

sehingga ekskresi kreatinin dapat digunakan untuk menggambarkan filtrasi glomerulus walaupun tidak 100% sama dengan ekskresi inulin yang merupakan baku emas pemeriksaan laju filtrasi glomerulus. Sebagian (16%) dari kreatinin yang terbentuk dalam otot akan mengalami degradasi dan diubah kembali menjadi kreatin. Sebagian kreatinin juga dibuang lewat jalur intestinal dan mengalami degradasi lebih lanjut oleh kreatininase bakteri usus. Kreatininase bakteri akan mengubah kreatinin menjadi kreatin yang kemudian akan masuk kembali ke darah (*enteric cycling*). Produk degradasi kreatinin ialah *1-metilhidanton, sarkonsin, urea, metilamin, glioksilat, glikolat,* dan *metilguanidin* (Sireger CT, 2009).



Bagan 2.1 Metabolisme keratin dan kreatinin dalam tubuh (Modifikasi Wyss, 2000)

Metabolisme kreatinin dalam tubuh ini menyebabkan ekskresi kreatinin tidak benar-benar konstan dan mencerminkan filtrasi glomerulus, walaupun pada orang sehat tanpa gangguan fungsi ginjal, besarnya degradasi dan ekskresi ekstrarenal kreatinin ini minimal dan dapat diabaikan (Wyss, 2000).

http://repository.unimus.ac.id

2.1.2 Faktor Yang Dapat Mempengaruhi Kadar Kreatinin

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

a. Perubahan massa otot.
b. Diet kaya daging meningkatkan kadar kreatinin sampai beberapa jam setelah makan.
c. Aktifitas fisik yang berlebihan dapat meningkatkan kadar kreatinin dalam darah.
d. Obat-obatan yang dapat mengganggu sekresi kratinin sehingga meningkatkan kadar kreatinin dalam darah.
e. Peningkatan sekresi tubulus dan destruksi kreatinin internal.
f. Usia dan jenis kelamin pada orang tua kadar kreatinin lebih tinggi daripada orang muda, serta kadar kreatinin pada laki-laki lebih tinggi dari pada kadar kreatinin wanita.
g. 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.

2.1.3 Faktor Pengganggu

1. Olaraga berat, angkat beban dan prosedur operasi yang merusak otot rangka dapat meningkatkan kadar kreatinin
2. Akohol dan penyalahgunaan obat meningkatkan kadar kreatinin
3. Atlet memiliki kreatinin yang lebih tinggi karena masa otot lebih besar
4. Injeksi IM berulang dapat meningkatkan atau menurunkan kadar kreatinin

http://repository.unimus.ac.id

5. Melahirkan dapat meningkatkan kadar kreatinin
6. Hemolisis sampel darah dapat meningkatkan kadar kreatinin (KemenKes RI, 2011).

2.1.4 Pemeriksaan kadar Kreatinin

Pemeriksaan kadar kreatinin darah dapat diukur absorbansinya dengan panjang gelombang tertentu menggunakan spektrofotometer dan prinsip pembacaanya terbentuk sinar dari spektrum dengan panjang gelombang tertentu dan memiliki alat pengurai seperti prisma yang dapat menyeleksi panjang gelombang tertentu dari sinar putih (Nur Intan Pertiwi, 2016).

1. Metode Jaffe Reaction yaitu kreatinin dalam suasana alkalis dengan asam pikrat membentuk senyawa kuning jingga.
2. Metode kinetik yaitu dasar metodenya relatif sama hanya dalam pengukuran dibutuhkan sekali pembacaan.
3. Metode enzimatik yaitu dasar metode ini adanya substrat dalam sampel berekasi dengan enzim membentuk senyawa enzim substrat.

Pada prisipnya, kreatinin akan bereaksi dengan asam pikrat dalam suasana alkali membentuk senyawa kompleks yang bewarna kuning jingga, intensitas warna yang terbentuk sebanding dengan kadar kreatinin yang terdapat pada sampel. Dari ketiga metode tersebut, yang paling banyak digunakan adalah metode Jaffe Reaction, metode ini menggunakan serum atau plasma yang telah dideproteinasi dan non deproteinasi. Untuk deproteinasi cukup memakn waktu yang lama sekitar 30 menit, sedangkan pada non deptroteinasi hanya memerlukan waktu yang relatif singkat yaitu 2-3 menit. Kadar kreatinin dapat diperiksa secara

http://repository.unimus.ac.id

semi otomatis menggunakan fotometer dan secara otomatis menggunakan *automated chemistry analyzer* (Alviani V, 2016).

2.1.5 Nilai Normal Kreatinin Serum

a. Laki-laki : 0,6- 1,1 mg/dL

b. Perempuan : 0,7-1,3 mg/dL

c. Neonatal : 0,5-1,2 mg/dL

d. Balita : 0,4- 0,7 mg/dL

e. Anak-anak : 0,5-1,2 mg/dL

2.2 Serum Pemeriksaan Kreatinin

2.2.1 Serum darah

Serum darah adalah plasma tanpa fibrinogen, sel dan faktor koagulasilainnya. Fibrinogen menempati 4% alokasi protein dalam plasma dan merupakan faktor penting dalam proses pembekuan darah. Serum merupakan cairan berwarna kuning muda yang didapat dengan cara mensentrifugasi sejumlah darah yang dibiarkan membeku tanpa antikoagulan (Sadikin, 2013).

Penggunaan serum harus selalu hati-hati agar tidak terjadi hemolisis karena dapat mengganggu metode pemeriksan sehingga memberikan hasil tidak semestinya (Sacher,2009).

2.2.2 Hubungan waktu penyimpanan dan kadar kreatinin.

Tahap pra analitik pada pemeriksaan kreatinin juga mempengaruhi hasil pemeriksaan darah yang meliputi tahap pengumpulan sampel, penanganan dan pengelolaan sampel dan faktor pasien. Dalam penanganan dan pengelolaan sampel ada beberapa hal yang harus diperhatikan khususnya untuk pemeriksaan

http://repository.unimus.ac.id

kreatinin darah. Menurut Hardjoeno dkk (2007), salah satu penanganan dan pengelolaan sampel yaitu pada saat pemprosesan spesimen, untuk mendapatkan serum dengan cepat, darah disentrifus dalam 1 jam setelah pengambilan darah. Bila darah disentrifugasi setelah 2 jam dapat menyebabkan perubahan nilai, kreatinin.

Norbert (1995), bahwa suhu reaksi > 30°C menyebabkan peningkatan nilai kreatinin karena efek dari zat mengganggu seperti uap air yang terbentuk akibat terjadi penguapan karena suhu yang tinggi. Proses pra analitik yang lain yang juga masih kurang diperhatikan oleh beberapa analis di laboratorium yaitu tentang penyimpanan spesimen darah. Penyimpan spesimen dilakukan jika pemeriksaan ditunda, spesimen akan dikirim ke laboratorium lain atau disimpan karena dikhawatirkan akan ada tambahan pemeriksaan sehingga pasien tidak akan ditindaki ulang untuk pengambilan darah kembali (Ruth & Tankersly, 2012).

Sampel serum harus segera disimpan dalam almari es suhu 4^{o}C, serta selama proses penyimpanan serum dimasukan dalam tabung kering dan bersih serta ditutup rapat menggunakan parafin atau menggunakan wadah tertutup supaya stabilitas sampel serum tidak berubah terutama struktur protein yang ada dalam sampel, penyimpanan serum suhu -20^{o}C dapat menyebabkan serum membeku dan siklus beku cair dapat menyebabkan terjadinya kerusakan struktur protein dalam serum. Serum yang beku harus dicairkan dengan diletakkan dalam suhu ruang selama 1 jam.

Lamanya penyimpanan serum dengan suhu yang tidak tepat dapat mengakibatkan terdeteksi perubahan konsentrasi protein yang disebabkan karena

http://repository.unimus.ac.id

terjadinya degradasi protein yang memecah ikatan peptida dan mengubah protein menjadi asam amino, sehingga proporsi protein menjadi lebih rendah selama penyimpanan. Degradasi protein merupakan tahap awal terjadi denaturasi protein yang meyebakan hancur protein akibat suhu yang tinggi dan pemanasan. Rendahnya kadar protein tersebut akan berpengaruh terhadap pada hasil pemeriksaan laboratoirum termasuk hasil kadar kreatinin darah karena kreatinin adalah asam amino yang diproduksi oleh hati, pankreas dan ginjal (Meilinda, 2017). Sehingga apabila terjadi penundaan pemeriksaan serum yang tidak disimpan dilemari es akan mempengaruhi kadar kreatinin. Sampel yang disimpan pada suhu 20-25°C dapat stabil selama 2 hari dan jika disimpan pada suhu 2-8°C dapat stabil selama 5-7 hari (Hartini, 2016).

Terjadinya disfungsi renal akan mempengaruhi kemampuan filtrasi kreatinin dan kreatinin serum akan meningkat. Peningkatan kadar kreatinin serum dua kali lipat mengindikasikan adanya penurunan fungsi ginjal sebesar 50%, demikian juga peningkatan kadar kreatinin serum tiga kali lipat merefleksikan penurunan fungsi ginjal sebesar 75%.

2.2.3 Cara penanganan sampel

Penanganan terhadap sampel yang digunakan untuk pemeriksaan perlu perlakuan yang benar, karena penanganan sampel yang tidak sesuai prosedur dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan. Beberpa spesimen yang tidak langsung diperiksa dapat disimpan dengan memperhatikan jenis pemeriksaan yang akan diperiksa, untuk pemeriksaan kadar kreatinin spesimen sampel dapat disimpan

http://repository.unimus.ac.id

pada suhu ruang 20-25°C selama 24 jam, suhu 2-8°C selama 7 hari, dan -20°C selama 6 bulan (Utami S, 2011).

2.2.4 Faktor yang Mempengaruhi Hasil

a. Penanganan Sampel

Sebelum specimen diambil, pasien harus disiapkan terlebih dahulu dengan baik sesuai dengan persyratan pengambilan specimen seperti syarat puasa untuk pemeriksaan tertentu, menghindari obat-obatan sebelum specimen diambil, menghindari aktifitas fisik/olaraga sebelum specimen diambil, memperhatikan posisi tubuh.

Pengambilan dan pengolahan specimen, specimen harus diambil secara benar dengan memperhatikan waktu, lokasi, volume, cara, peralatan dan bahan yang digunakan, antikoagulan, dan volume specimen yang diambil (Depkes RI, 2008).

Sampel yang sudah diambil harus segea diperiksa karena stabilitas sampel dapet berubah. Faktor yang mempengaruhi stabilitas sampel antara lain :

1. Terjadi kontaminasi oleh kuman dan bahan kimia
2. Terjadi metabolism oleh sel-sel hidup pada sampel
3. Terjadi penguapan
4. Pengaruh suhu
5. Terkena paparan sinar matahari.

Sampel yang tidak segera diperiksa dapat disimpan dengan memperhatikan jenis pemeriksaan yang akan diperiksa, cara penyimpanan sampel yaitu dengan disimpan pada lemari es suhu 2-8 °C.

http://repository.unimus.ac.id

b. Instrument

Dalam pemeriksaan laboratorium banyak instrument atau peralatan yang digunakan. Instrument yang digunakan harus memenuhi syarat, diantaranya :

1. Bersih
2. Kering
3. Tidak mengandung bahan kimia atau deterjen
4. Terbuat dari bahan-bahan yang tidak mengubah zat-zat yang ada pada specimen
5. Tidak bocor
6. Besar wadah harus disesuaikan dengan volume sampel/specimen
7. Mudah dicuci dari bekas sebelumnya.

c. Kalibrasi Alat

Salah satu factor yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan laboratorium adalah alat laboratorium, oleh karena itu alat perlu dipelihara dan dikalibrasi secara berkala. Kalibrasi fotometer meliputi :

1. Ketetapan pengukuran absorban
2. Ketetapan panjang gelombang
3. Linearitas alat
4. Stray Light (stray energy), cahaya lain diluar panjang gelombang tertentu yang diinginkan. Sumbernya dapat berasal dari sinar yang bocor dari luar, sinar dari panjang gelombang lain atau dari alat itu sendiri. Misalnya kerusakan monokromator dan pembiasan sinar yang jatuh pada kuvet (Depkes RI, 2008).

http://repository.unimus.ac.id

d. Bahan control

Bahan control adalah bahan yang digunakan untuk memantau ketepatan suatu pemeriksaan dilaboratorium atau untuk mengawasi kualitas hasil pemeriksaan. Bahan control dapat dibedakan sumber bahan control, bentuk bahan control dan cara pembuatan. Adapun macam bahan kontol yang dalam bentuk sudah jadi adalah :

1. Bahan control Unassayed, yaitu bahan control yang tidka memiliki nilai rujukan sebagai tolak ukur. Nilai rujukan dapat diperoleh setelah dilakukan periode pendahuluan.
2. Bahan control Assayed, yaitu bahna kontol yang diketahui nilai rujukananya serta batas toleransi menurut metode pemeriksaannya. Untuk dapat digunakan sebagai bahan control pemeriksaan harus memenuhi syarat seperti, memliki komposisi sama atau mirip dengan specimen, komponen yang terkandung didalam bahn control harus stabil dalam arti selama masa penyimpanan bahan tidak boleh mengalami perubahan dan hendaknya disertai sertifikat analisis yang dikeluarkan oleh pabrik yang bersangkutan.

Prosedur pada periode bahan control adalah sebagai berikut :

1. Periksa bahan control setiap hari atau pada hari parameter yang akan diperiksa
2. Catat nilai yang diperoleh pada formulir periode control
3. Hitung nilai penyimpangannya terhadap nilai rujukan.

Dalam penggunaannya, bahan control harus diperlakukan sama dengan bahan pemeriksaan spesismen atau sampel yang akan diperiksa, tanpa perlakuan

http://repository.unimus.ac.id

khusus baik pada alat, metode pemeriksaan, reagen, maupun tenaga pemeriksanya (DepKes RI, 2008).

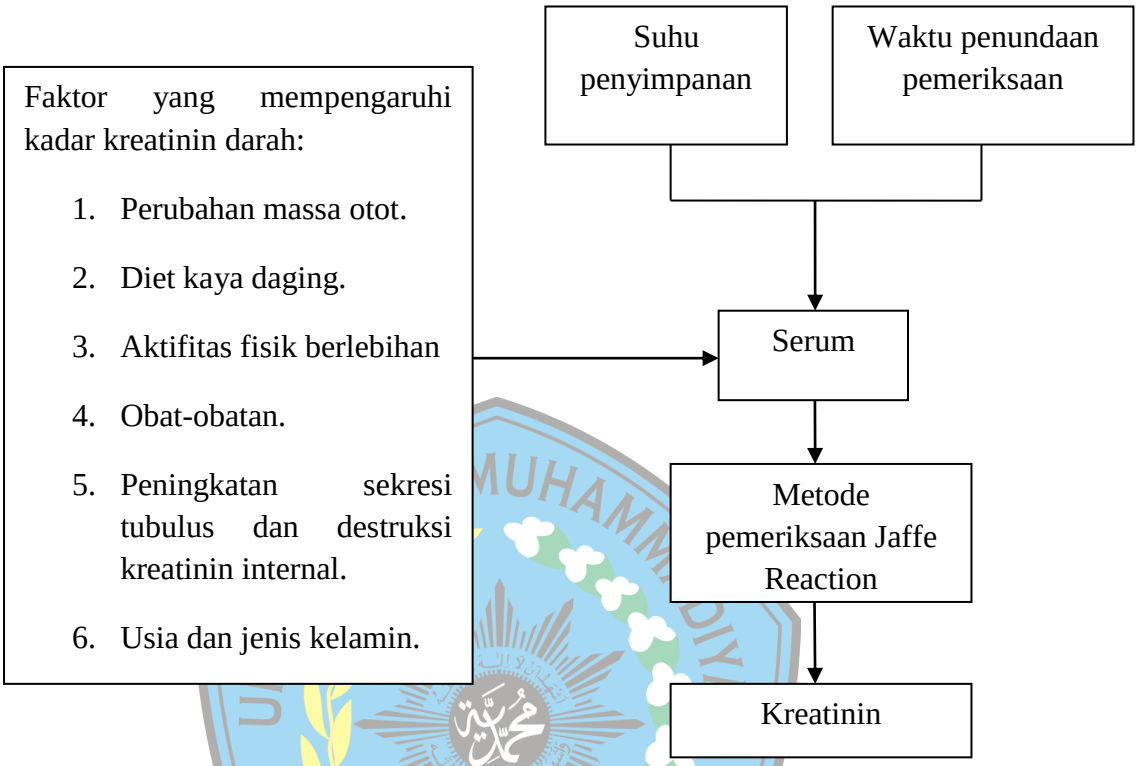
e. Reagen

Reagen adalah zat kimia yang digunakan dalam suatu reaksi untuk mendeteksi, mengukur, memeriksa, dan menghasilkan zat lain. Hal-hal yang harus diperhatikan dalam uji kualitas, seperti :

1. Etiket/label wadah, umumnya pada reagen yang sudah jadi (komersial) tercantum nama atau kode bahan, tanggal produksi dan batas kadaluarsa serta nomor batch reagen tersebut.
2. Batas kadaluarsa, perhatikan batas kadaluarsanya, masa kadaluarsa yang tercantum pada kemasan hanya berlaku untuk reagen yang disimppan pada kondisi baik dan belum pernah dibuka, karena reagen yang wadahnya sudah pernah dibuka mempunyai masa kadaluarsa lebih pendek dari reagen yang belum dibuka.
3. Keadaan fisik, kemasan harus dalam keadaan utuh, isi tidak ada perubahan warna. Pengujian kualitas dapat dilakukan dengan melakukan pemeriksaan bahan control assayed yang telah diketahui nilainya dengan menggunakan reagen tersebut (DepKes RI, 2008).

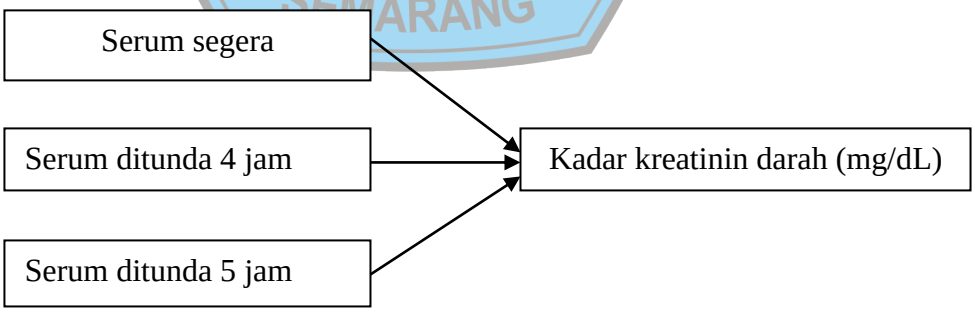
http://repository.unimus.ac.id

2.3 Kerangka Teori



Bagan 2.2 Kerangka Teori

2.4 Kerangka Konsep



Bagan 2.3 Kerangka Konsep

2.5 Hipotesis

Ada perbedaan kadar kreatinin darah berdasarkan serum yang diperiksa segera, 4 jam dan 5 jam pada suhu ruang.

http://repository.unimus.ac.id