

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Kreatinin

Kreatinin adalah produk akhir metabolisme kreatin yang dilepaskan dari otot dengan kecepatan hampir konstan dan diekskresi oleh ginjal melalui kombinasi filtrasi dan sekresi sedangkan kreatin adalah zat yang menghasilkan kreatinin. Kreatinin merupakan zat toksik hasil metabolisme protein yang harus dikeluarkan oleh ginjal, bila terjadi kerusakan atau gangguan fungsi ginjal maka kadarnya dalam darah meningkat dan akan meracuni tubuh. Kadar kreatinin dalam tubuh di atas normal hal yang bisa dilakukan adalah melakukan pemeriksaan atau cuci darah untuk membuang protein berlebih dalam tubuh karena kreatinin menjadi indikator untuk menilai fungsi ginjal (Siamak, 2009).

Kadar kreatinin setiap orang berbeda pada umumnya orang yang berotot kekar memiliki kadar kreatinin yang lebih tinggi daripada yang tidak memiliki otot kekar. Nilai normal kreatinin pada wanita adalah 0,6 – 1,1 mg/dl, sedangkan laki – laki adalah 0,9 – 1,3 mg/dl. Nilai batasan kadar kreatinin menunjukkan semakin berkurangnya fungsi ginjal secara pasti. (Yuliyani, 2017).

Proses awal biosintesis kreatinin berlangsung di ginjal yang melibatkan asam amino arginin dan glisin. Pembentukan kreatinin tidak ada mekanisme *reuptake* oleh tubuh, sehingga sebagian besar kreatinin diekskresi melalui ginjal. Disfungsi renal terjadi jika kemampuan filtrasi kreatinin akan berkurang dan kreatinin serum akan meningkat. Kadar kreatinin yang meningkat dua kali lipat

mengindikasikan adanya penurunan fungsi ginjal sebesar 50%, demikian juga peningkatan kadar kreatinin tiga kali lipat mengindikasikan adanya penurunan fungsi ginjal sebesar 75% sebagai indikator (Alfonso dkk, 2016).

### **2.1.1 Fungsi ginjal**

Ginjal mempunyai berbagai fungsi antara lain : a) Mengeluarkan zat sisa organik, seperti urea, asam urat, kreatinin dan produk penguraian hemoglobin dan hormon b) Mengatur konsentrasi ion - ion penting antara lain ion natrium, kalsium, magnesium, sulfat dan fosfat c) Mengatur keseimbangan asam basa tubuh d) Mengatur produksi sel darah merah dalam tubuh e) Mengatur tekanan darah f) Mengendalikan terhadap konsentrasi glukosa darah dan asam amino darah g) Mengeluarkan zat beracun dari zat tambahan makanan, obat – obatan atau zat kimia asing lain dari tubuh.

Ginjal menjalankan fungsi yang vital sebagai pengatur volume dan komposisi kimia darah dan lingkungan dalam tubuh dengan mengekresikan zat terlarut dan air secara selektif. Fungsi ginjal dicapai dengan filtrasi plasma darah melalui glomerulus dengan reabsorpsi sejumlah zat terlarut dan air dalam jumlah yang sesuai di sepanjang tubulus ginjal. Kelebihan zat terlarut dan air di eksresikan keluar tubuh dalam urin melalui sistem pengumpulan urin. Fungsi ginjal mengalami penurunan berupa fungsi ekskresi, fungsi pengaturan, dan fungsi hormonal dari ginjal. Fungsi ginjal yang berkurangan menyebabkan terjadinya penumpukan hasil pemecahan protein yang beracun bagi tubuh dan menyebabkan sindroma uremia dengan gejala mual dan muntah (Siamak N, 2009).

### 2.1.2 Metabolisme kreatinin

Kreatinin 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 (Wulandari W, 2015).

Kreatinin terdapat didalam otot, otak dan darah dalam bentuk terfosforilasi sebagai fosfokreatin dan dengan keadaan yang bebas. Kreatinin dalam jumlah sedikit juga terdapat didalam urin normal. Kreatinin adalah anhidrida dari kreatin, sebagian besar dibentuk di dalam otot dengan pembuangan air dari kreatin fosfat secara tidak reversibel dan non enzimatik. Kreatinin bebas terdapat didalam darah dan urin, pembentukan kreatinin merupakan langkah yang diperlukan untuk ekskresi sebagian besar kreatinin (Lestari, 2017).

### 2.1.3 Faktor yang mempengaruhi kadar kreatinin

Faktor yang dapat mempengaruhi kadar kreatinin dalam darah antara lain :

a) Perubahan masa otot b) Diet kaya daging meningkatkan kadar kreatinin sampai beberapa jam setelah makan c) Aktifitas fisik yang berlebihan dapat meningkatkan kadar kreatinin darah d) Obat – obatan seperti sefalosporin, aldacton, aspirin dan co-trimexazole dapat mengganggu sekresi kreatinin sehingga meningkatkan kadar kreatinin dalam darah e) Kenaikan sekresi tubulus dan destruksi kreatinin internal f) Usia dan jenis kelamin pada orang tua kreatinin lebih tinggi daripada orang muda, serta pada laki – laki kadar kreatinin lebih tinggi daripada wanita (Sukandar, 2006).

Sampel yang digunakan untuk pemeriksaan kadar kreatinin akan berpengaruh pada hasil pemeriksaan kadar kreatinin apabila sampel yang digunakan mengalami hemolisis, ikterik dan lipemik.

#### **2.1.4 Manfaat pemeriksaan kreatinin terhadap fungsi ginjal**

Pemeriksaan kadar kreatinin dalam darah merupakan salah satu parameter yang digunakan untuk menilai fungsi ginjal, karena konsentrasi dalam plasma dan ekskresinya di urin dalam 24 jam relatif konstan. Kadar kreatinin darah yang lebih besar dari normal mengisyaratkan adanya gangguan fungsi ginjal. Nilai kreatinin normal pada metode *jaffe reaction* adalah laki-laki 0,8-1,2 mg/dl, sedangkan wanita 0,6-1,1 mg/dl (Sodeman, 1995).

Pemeriksaan kreatinin darah dengan kreatinin urin digunakan untuk menilai kemampuan laju filtrasi glomerulus, yaitu dengan melakukan tes kreatinin klirens. Tinggi rendahnya kadar kreatinin darah juga memberi gambaran tentang berat dan ringan gangguan fungsi ginjal. Hemodialisis dilakukan pada gangguan fungsi ginjal yang berat yaitu jika kadar kreatinin lebih dari 7 mg/dl serum. Hemodialisis sebaiknya dilakukan sedini mungkin untuk menghambat progresifitas penyakit.

#### **2.1.5 Pemeriksaan kadar kreatinin**

##### **1. Metode dan Prinsip**

Standar pemeriksaan kadar kreatinin adalah :

- a. Metode : *Jaffe – Reaction*
- b. Prinsip : Kreatinin dalam larutan alkali membentuk kompleks yang berwarna merah – orange bila bereaksi dengan asam piruvat. Absorbansi pada kompleks ini sebanding

dengan konsentrasi kreatinin dalam sampel. Pemeriksaan kadar kreatinin dapat diukur dengan panjang gelombang 492 nm.

## 2. Spesimen

Spesimen dalam pemeriksaan kadar kreatinin adalah :

### a. Jenis spesimen

- 1) Serum (dari darah vena yang tidak hemolisis)
- 2) Plasma heparin
- 3) Urin.

### b. Cara penyimpanan (stabilitas)

- 1) Suhu  $20^{\circ}$ –  $25^{\circ}$  C stabil selama 7 hari.
- 2) Suhu  $4^{\circ}$  –  $8^{\circ}$  C stabil selama 7 hari
- 3) Suhu  $-20^{\circ}$  C stabil selama 2 bulan

## 3. Limitasi

- 1) Pemeriksaan tidak terganggu oleh askorbat, bilirubin, asam urat, piruvat, sefalosporin, metildopa. Senyawa – senyawa tersebut dapat memberi reaksi terhadap reagen kreatinin dengan membentuk senyawa yang serupa kreatinin sehingga dapat menyebabkan kadar kreatinin tinggi palsu.
- 2) Penggunaan plasma EDTA, sitrat, oksalat tidak diperkenankan karena akan bereaksi dengan asam pikrat dalam reagen menghasilkan senyawa kompleks berwarna kemerahan yang apabila dibaca dengan alat fotometer akan menghasilkan kadar yang lebih tinggi.

#### 4. Nilai Rujukan

Nilai rujukan kadar kreatinin adalah :

Tabel 2.1 Nilai Rujukan Kadar Kreatinin

Serum	( mg/dl )	( $\mu$ mol/l)
Laki – laki	0.6 – 1.1	53 – 97
Wanita	0.5 – 0.9	44 – 80

Sumber : Prosedur pemeriksaan kreatinin *Human* metode *Jaffe Reaction*

## 2.2 Kesalahan – kesalahan dalam pemeriksaan

### 2.2.1 Tahap Pra Analitik

Kesalahan tahap pra analitik dapat timbul saat seorang klinisi melakukan pengambilan spesimen dari pasien, seperti teknik pengambilan darah yang tidak tepat, statis yang terlalu lama saat pungsi vena, spesimen tidak mencukupi, ketidaktepatan waktu pengumpulan spesimen, dan wadah spesimen yang tidak tepat, tempat pengambilan sampel yang tidak tepat, penyimpanan dan sampel dapat membuat hasil uji menjadi tidak akurat (WHO, 2002 ; Gaw, 2011).

Kesalahan dalam pemeriksaan tahap pra analitik, yaitu :

#### 1) Hemolisis

Hemolisis adalah pecahnya sel membran eritrosit, kerusakan membran sel eritrosit dapat disebabkan oleh antara lain mengeluarkan darah dari spuit tanpa melepas jarum terlebih dahulu. Sel eritrosit pecah maka akan menyebabkan isi sel keluar, misalnya : enzim, elektrolit dan hemoglobin sehingga tampak merah muda sampai merah pada serum (Riswanto, 2010).

#### 2) Ikterik

Serum yang berwarna kuning coklat akibat adanya hiperbilirubinemia (peningkatan kadar bilirubin dalam darah). Bilirubin yang terdapat didalam serum

atau plasma merupakan molekul bebas dan berikatan dengan albumin (WHO, 2002).

### 3) Lipemik

Serum lipemik adalah serum yang keruh, putih atau seperti susu karena hiperlipidemia. Kekeruhan lipemik disebabkan oleh adanya partikel besar lipoprotein seperti *chylomicrons* atau *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) dan komponen lipid utama yaitu trigliserida (Sujono dkk, 2016).

### 2.2.2 Tahap Analitik

Masalah analitik dapat disebabkan oleh kesalahan operator. Operator bertanggungjawab untuk mengerjakan uji dengan benar agar mendapatkan hasil uji yang akurat, teliti dan bermakna. Masalah analitik paling sering terjadi akibat kesalahan antara lain, kalibrasi alat, cara membersihkan alat, penggunaan bahan pengawas mutu, dan cara penyimpanan reagen. Masalah ini dapat diatasi dengan cara mengikuti sejumlah instruksi dan pembuatan jadwal pengecekan silang dengan pihak laboratorium untuk menjamin mutu sebuah alat (WHO, 2002 ; Gaw, 2011).

Kemeskes RI (2010) mengatakan bahwa kesalahan dalam pemeriksaan pada tahap analitik, yaitu:

#### 1) Reagen

- a. Batas kadaluarsa
- b. Perhatikan stabilitas reagen, untuk reagen yang sudah dibuka masa stabilitasnya menjadi lebih pendek dari reagen yang belum dibuka

- c. Kemasan harus dalam keadaan utuh, isi tidak mengeras dan tidak ada perubahan warna
  - d. Suhu penyimpanan
- 2) Waktu inkubasi
  - 3) Suhu dalam pemeriksaan
  - 4) Metode
  - 5) Peralatan yang tidak terkalibrasi

### **2.2.3 Tahap Pasca Analitik**

Hasil pemeriksaan berupa lembaran print out hendaknya disusun dengan rapi dan dilaporkan. Laporan kumulatif memungkinkan seorang klinisi untuk melihat kembali hasil uji terkini dan membandingkan dengan hasil uji sebelumnya, yang akan mempermudah ketika pemantauan terapi, jika hasil uji menunjukkan abnormal, dapat di diskusikan dengan pihak laboratorium pelapor dan apabila perlu dapat meminta uji ulang (Gaw, 2011).

Hasil pemeriksaan laboratorium dapat dipengaruhi oleh faktor terkait pasien dan faktor terkait laboratorium. Faktor yang terkait pasien antara lain: umur, jenis kelamin, kondisi klinik atau penyakit, dan penggunaan obat atau 15 intoksikasi obat. Faktor yang terkait laboratorium antara lain: cara pengambilan spesimen, penanganan spesimen, waktu pengambilan, kualitas spesimen, metode analisa, jenis alat dan teknik pengukuran (Kemenkes RI, 2011).

### **2.3. Sampel pemeriksaan kreatinin**

Pemeriksaan kadar kreatinin dalam darah dapat diperiksa menggunakan sampel serum dan plasma.

## 1. Serum

Serum adalah darah yang terdapat didalam tabung dan dibiarkan membeku setelah membeku akan mengalami retraksi bekuan 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. Serum terdapat zat antibodi yang berfungsi untuk menghancurkan protein asing (antigen, artinya zat yang merangsang pembentukan zat antibodi) yang masuk dalam tubuh. Serum didapat dengan cara membiarkan darah dalam tabung reaksi tanpa antikoagulan membeku dan kemudian dicentrifuge dengan kecepatan tinggi untuk mengendapkan semua sel-selnya.

Proses pembekuan darah fibrinogen diubah menjadi fibrin maka serum tidak mengandung fibrinogen lagi tetapi zat-zat lainnya masih tetap terdapat di dalam serum. Fibrinogen adalah protein dalam plasma darah yang berubah menjadi fibrin sehingga menyebabkan pembekuan darah karena protein adalah zat terlarut dalam serum (Evelyn, 2010).

Kandungan yang terdapat dalam serum adalah antigen, antibodi, hormon, dan 6-8% protein yang membentuk darah. Serum terdiri dari tiga jenis berdasarkan komponen yang terkandung di dalamnya yaitu serum albumin, serum globulin, dan serum lipoprotein.

## 2. Plasma

Plasma adalah darah dalam tabung yang berisi antikoagulan lalu dicentrifuge dalam waktu dan kecepatan tertentu, sehingga terpisah antara plasma dan bagian yang lain. Plasma masih mengandung fibrinogen, didalam plasma

tidak mengandung faktor-faktor pembekuan antara lain : faktor II, faktor V dan faktor VIII, serta mengandung serotonin tinggi karena perusakan platelete. Plasma masih terdapat fibrinogen, karena disebabkan penambahan antikoagulan yang mencegah terjadinya pembekuan darah (Evelyn, 2010). Jenis – jenis plasma antara lain :

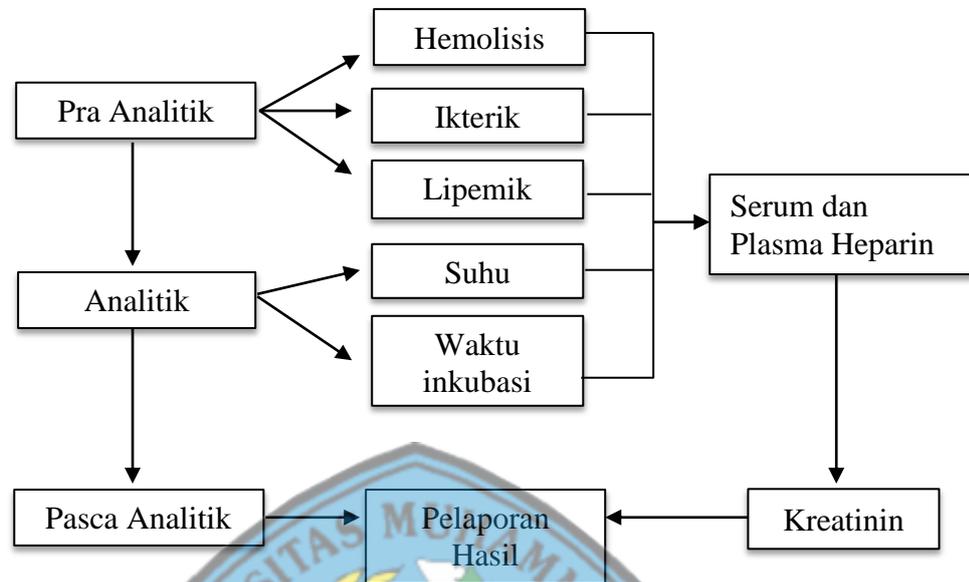
#### 1. Plasma Heparin

Heparin adalah salah satu jenis obat golongan antikoagulan yang mencegah pembekuan darah dengan menghambat pembentukan dan fungsi beberapa faktor pembekuan darah. Meningkatkan efek antitrombin III dan menginaktivasi trombin (demikian juga dengan faktor koagulan IX, X, XI, XII dan plasmin) dan mencegah konversi fibrinogen menjadi fibrin, heparin juga menstimulasi pembebasan lipase lipoprotein ( Beni, 2015).

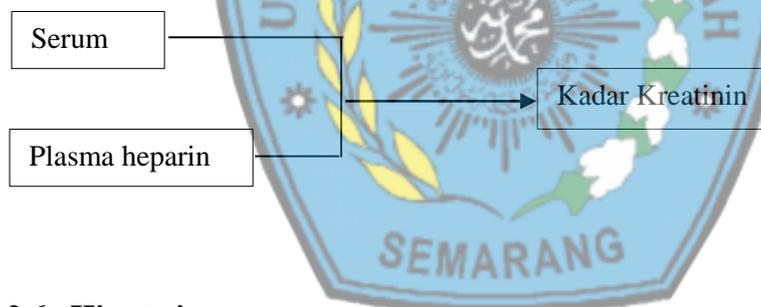
#### 2. Plasma EDTA

EDTA atau *Ethylene Diamine Tetraacetic Acid* tersedia dalam bentuk kering yaitu  $K_2EDTA$  dan  $Na_2EDTA$ , atau  $K_3EDTA$  dalam bentuk cair. Antikoagulan yang sering digunakan dalam laboratorium yaitu  $K_3EDTA$ , karena memiliki kelarutan tinggi, sehingga menghasilkan sampel bebas gumpalan (Nugraha, 2015). EDTA sebagai antikoagulan memiliki sifat zat aditif yang tidak dapat merubah morfologi sel dan mencegah trombosit bergumpalan, sehingga sangat baik untuk pemeriksaan hematologi seperti, hemoglobin, hematokrit, apusan darah, hitung leukosit, hitung trombosit (Wulandari, 2016).

## 2.4 Kerangka Teori



## 2.5 Kerangka konsep



## 2.6 Hipotesis

Ada perbedaan kadar kreatinin serum dan plasma heparin.