

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Telaah Pustaka**

##### **1. Serum**

Serum adalah cairan yang berasal dari sisa penggumpalan atau pembekuan darah yang berwarna kuning muda dan tidak mengandung fibrinogen serta faktor pembekuan darah. Serum di dalam darah memiliki volume lebih sedikit dibanding dengan plasma (Hiru, 2013). Pembuatan serum diawali dengan membiarkan darah membeku selama 15-30 menit pada suhu ruang (suhu 20-25 °C) kemudian disentrifus dengan kecepatan 3000 rpm selama 5-15 menit. Sampel darah yang akan dibuat serum biasanya ditampung ke dalam tabung reaksi ataupun tabung vakum tanpa tambahan antikoagulan (tabung tutup merah). Pemisahan serum setelah proses sentrifugasi dilakukan paling lambat dalam waktu 2 jam (Permenkes, 2013).

Kandungan di dalam serum terdiri dari antigen, antibodi, hormon dan 6-8 % protein yang tidak digunakan dalam proses pembekuan darah (Khasanah, 2015). Antibodi yang terkandung dalam serum berfungsi sebagai penghancur sekaligus benteng pertahanan terhadap protein asing (antigen) seperti virus, bakteri dan zat penyebab penyakit yang masuk ke dalam tubuh.

Terdapat perbedaan yang jelas antara serum dan plasma. Plasma mencegah proses penggumpalan darah, sedangkan serum membiarkan terjadinya proses penggumpalan darah. Plasma mengandung senyawa fibrinogen yaitu suatu protein darah yang berubah menjadi jarring dari serat-serat fibrin pada peristiwa penggumpalan, dimana senyawa tersebut sudah tidak terdapat pada serum. Perbedaan antara plasma dan serum disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Perbedaan Plasma dan Serum

Ciri	Plasma	Serum
Warna	Agak kuning dan jernih	Agak kuning dan jernih
Kekentalan	Lebih kental dari air	Lebih kental dari air
Antikoagulan	Perlu	Tidak perlu
Fibrinogen	Masih ada	Tidak ada
Serat fibrin	Tidak ada	Ada dalam gumpalan
Pemisahan sampel	Pemusingan	Penggumpalan spontan
Sel terkumpul dalam suspensi kembali sel	Endapan (Sedimen) Dapat	Gumpalan Tidak dapat

Sumber: Amalia dan Widuri, 2020.

## 2. Penyimpanan Serum untuk Pemeriksaan Kreatinin

Penyimpanan serum dilakukan apabila ada penundaan pemeriksaan, pengiriman spesiemen ke laboratorium lain, penyimpanan karena dikhawatirkan akan ada tambahan pemeriksaan atau pemeriksaan ulang sehingga tidak perlu melakukan pengambilan darah kembali (Lestari,2022).

Perubahan konsentrasi pada protein dapat terjadi akibat penyimpanan serum yang lama dengan suhu yang tidak tepat. Perubahan konsentrasi tersebut menyebabkan terjadinya degradasi protein yang

memecah ikatan peptida dan mengubah protein menjadi asam amino, sehingga kadar protein menjadi lebih rendah selama penyimpanan. Hal tersebut akan berpengaruh terhadap hasil pemeriksaan kadar kreatinin karena kreatinin merupakan asam amino yang diproduksi oleh hati, pankreas dan ginjal (Meilinda, 2017). Sehingga apabila terjadi penundaan pemeriksaan dan serum tidak disimpan di dalam lemari es maka akan mempengaruhi kadar kreatinin. Sampel yang disimpan pada suhu 20-25 °C hanya dapat stabil selama 2 hari dan jika disimpan pada suhu 2-8 °C akan stabil selama 5-7 hari (Hartini, 2016).

Peraturan Menteri Kesehatan nomor 43 tentang Penyelenggaraan Laboratorium Klinik yang Baik menyebutkan bahwa serum yang digunakan untuk pemeriksaan kadar kreatinin yang disimpan di dalam lemari es dengan suhu 4 °C stabil selama 48 jam, disimpan pada suhu 20- 25 °C stabil selama 24 jam dan yang disimpan pada suhu -20 °C stabil selama 7 hari.

### 3. Hipertensi

Hipertensi adalah suatu gangguan pada pembuluh darah yang mengakibatkan pasokan oksigen dan nutrisi yang dibawa oleh darah terhambat sampai ke jaringan tubuh yang membutuhkan (Trisnawan, 2019). Kondisi hipertensi dapat terjadi dimana ada peningkatan tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg pada dua kali pengukuran dengan selang waktu lima menit dalam keadaan cukup istirahat/tenang (Ramadhian & Hasibuan, 2016).

Menurut *World Health Organization* (WHO), batas normal tekanan darah sistolik/diastolik adalah 120 – 140/80 – 90 mmHg. Sistolik adalah tekanan darah pada saat jantung memompa darah ke dalam pembuluh nadi atau saat jantung mengerut. Dengan kata lain, jantung pada saat ini berkontraksi. Diastolik adalah tekanan darah pada saat jantung mengembang dan menyedot darah kembali atau pembuluh nadi mengempis. Atau, jantung pada saat ini berelaksasi. Dengan demikian, seseorang dikatakan mengidap hipertensi apabila tekanan darahnya melebihi 140/90 mmHg (Trisnawan, 2019).

#### 4. Klasifikasi Hipertensi

Hipertensi diklasifikasikan menggunakan *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment on High Blood Pressure* (JNC) 7. Dalam klasifikasi terbaru, pre hipertensi belum dikategorikan sebagai penyakit, namun untuk mengidentifikasi tingkat risiko seseorang terhadap hipertensi. Hal ini digunakan untuk mempermudah dalam mencegah atau memperlambat munculnya penyakit tersebut (Ridwan, 2017).

Tabel 2. Klasifikasi Hipertensi

<b>SBP (mmHg)</b>	<b>DBP (mmHg)</b>	<b>Klasifikasi</b>
<120mmHg	<80	Normal
120-139	80-90	Pre Hipertensi
140-159	90-99	Hipertensi derajat I
>160	>100	Hipertensi derajat II

Sumber: Sylvestris, 2017.

#### 5. Gejala Klinis Hipertensi

Gejala-gejala hipertensi pada setiap orang berbeda-beda. Parahnya lagi, gejala-gejalanya hampir sama dengan gejala penyakit lainnya, di antaranya, sakit kepala atau pusing, jantung berdebar-debar, tengkuk terasa pegal, mudah lelah, penglihatan kabur, sulit bernafas setelah bekerja keras atau mengangkat beban berat, wajah memerah, keluar darah dari hidung dengan tiba-tiba, sering buang air kecil di malam hari, telinga berdenging, dan merasa seolah-olah dunia berputar (vertigo) (Trisnawan, 2019).

#### 6. Hipertensi dan Penyakit Ginjal

Hipertensi merupakan penyebab utama penyakit ginjal kronik di seluruh dunia. Studi awal menunjukkan efek jangka pendek hipertensi pada fungsi ginjal (Ware, dkk.,2021). Menurut Wang (2022), meningkatnya perkembangan gagal ginjal kronik dan dapat semakin meningkat seiring dengan menurunnya fungsi ginjal.

Kerusakan bagian dalam arteri atau pembekuan darah yang terjadi pada ginjal akibat hipertensi dapat menyebabkan penurunan bahkan kegagalan fungsi pada ginjal. Hipertensi dapat menyebabkan kerusakan progresif pada kapiler dan glomerulus ginjal. Kerusakan yang terjadi pada glomerulus mengakibatkan darah mengalir ke unit fungsional ginjal. Hal tersebut menyebabkan terganggunya nefron dan terjadi hipoksia bahkan kematian ginjal (Medika,2017).

Berkurangnya jumlah nefron akibat kerusakan, menyebabkan nefron yang masih tersisa mengambil alih fungsinya, sehingga kerja nefron

yang tersisa tersebut semakin berat. Kerusakan ginjal diindikasikan dengan adanya peningkatan kadar kreatinin pada serum sebagai salah satu parameter yang digunakan untuk menilai fungsi ginjal (Inneke dan Budiwiyono, 2018).

Kematian ginjal akibat hipertensi dibagi menjadi dua yaitu *nefrosklerosis benigna* dan *nefrosklerosis maligna*. *Nefrosklerosis benigna* terjadi pada hipertensi yang sudah berlangsung lama sehingga terjadi pengendapan pada pembuluh darah akibat proses penuaan dan menyebabkan elastisitas pembuluh darah berkurang. Sementara itu, *nefrosklerosis maligna* merupakan kelainan ginjal berupa terganggunya fungsi ginjal yang ditandai dengan peningkatan tekanan diastol di atas 130 mmHg (Medika, 2017).

Oleh karena itu, pasien dengan hipertensi sering kali harus menjalani pemeriksaan rutin untuk memantau fungsi ginjal, termasuk pemeriksaan kadar kreatinin dan albuminuria (penanda penyakit ginjal). Pengelolaan hipertensi dan penyakit ginjal sering kali dilakukan secara bersama-sama, dengan tujuan mempertahankan tekanan darah yang terkendali untuk melindungi kesehatan ginjal.

## 7. Kreatinin

Kreatinin adalah produk akhir dari metabolisme sel otot yang berasal dari pemecahan kreatin fosfat otot dengan kecepatan konstan dan diekskresi oleh ginjal melalui mekanisme filtrasi dan sekresi. Jumlah kreatinin yang

dihasilkan sebanding dengan massa otot yang disaring oleh glomerulus dan tidak direabsorpsi oleh tubulus ginjal kemudian diekskresikan dalam urin (Yuliyanti, 2018).

Kreatinin merupakan senyawa nitrogen yang dibentuk sebagai produk akhir metabolisme kreatin yang tidak dapat diubah, dibentuk di otot dalam jumlah yang kecil, masuk ke dalam darah dan diekskresikan melalui urine (Ningsih, dkk., 2021). Kreatin yang disintesis di hati akan berubah menjadi kreatinin dan terdapat dalam hampir semua otot rangka yang berikatan 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 irreversibel menjadi kreatinin, yang selanjutnya difiltrasi oleh glomerulus dan diekskresikan dalam urine (Prayuda, 2016).

## 8. Metabolisme Kreatinin

Pembentukan kreatinin berawal di ginjal dan diselesaikan di hati. Pada langkah pertama pembentukan kreatinin yang terjadi di ginjal, *glisin* bergabung dengan *arginine* untuk membentuk *guanidinoasetat*. Dalam reaksi ini, gugus *guanidium* pada *arginine* (gugus yang akan membentuk urea) dipindahkan ke *glisin* dan molekul *arginine* sisanya dibebaskan ornitin *guanidinoasetat* kemudian mengalami metilasi di hati oleh *S-adenosilmetionin* (*SAM*) untuk membentuk hasil akhir yaitu kreatin. Kreatinin mengalir melalui darah

ke jaringan lain, terutama otot dan otak manusia, tempat zat ini bereaksi dengan ATP untuk membentuk kreatin fosfat, yang hasil akhirnya berupa kreatinin. Kreatinin tidak dapat dimetabolisme lebih lanjut, kemudian senyawa ini diekskresikan melalui urin (Dawn, 2000).

Kreatin disintesis di hati dan akan diubah menjadi kreatinin, biasanya ditemukan dalam otot rangka yang berikatan dalam bentuk kreatin fosfat (CP) atau senyawa yang berfungsi untuk menyimpan energi. Kreatin fosfat tersebut diubah menjadi kreatinin melalui proses katalisasi enzim kreatin kinase (CK) dalam sintesis *Adenosin Triphosphat* (ATP) dari *Adenosin Diphosphat* (ADP) (Sacher dan McPherson, 2012).

Sebanyak 94% kreatin banyak ditemukan di jaringan otot. 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. Kreatinin yang terbentuk ini kemudian akan berdifusi keluar sel otot untuk kemudian diekskresi dalam urin (Wulandari, 2015).

## 9. Pemeriksaan Kreatinin

Pemeriksaan kreatinin merupakan indikator khusus pada gangguan fungsi ginjal dan dianggap lebih sensitif daripada pemeriksaan ureum dan

BUN karena kadarnya dalam darah tidak dipengaruhi oleh asupan makanan ataupun minuman. Kreatinin merupakan produk sampingan dari katabolisme otot yang dihasilkan dari penguraian massa otot dan diproduksi dengan kecepatan konstan oleh hati dan otot (Kee,2013).

a. Metode Pemeriksaan Kreatinin

1) Metode Jaffe

Metode ini pertama kali ditemukan oleh M. Jaffe pada tahun 1886. Metode ini dilakukan dengan cara mereaksikan kreatinin dalam serum dengan asam pikrat. Kreatinin dalam larutan alkali akan membentuk kompleks berwarna merah orange apabila bereaksi dengan asam piruvat. Kompleks pikrat kreatinin yang telah terbentuk tersebut lalu diukur kadar kreatininnya dengan fotometer pada panjang gelombang 510 nm.

Serum lipemik, ikterik dan yang mengalami hemolisis tidak boleh digunakan sebagai bahan pemeriksaan kreatinin karena dapat mengganggu terbentuknya kompleks warna saat terjadinya reaksi. Kandungan bilirubin yang tinggi dalam serum ikterik dapat menurunkan kadar kreatinin baik pada pemeriksaan metode Jaffe maupun enzimatik.

Kekurangan pada metode Jaffe adalah spesifisitas terhadap kreatinin kurang karena banyak komponen yang juga membentuk

kromogen seperti glukosa, bilirubin, asam askorbat, sefalosporin, guanidin, benda keton, protein, dan piruvat.

## 2) Metode Enzimatik

Metode enzimatik untuk pemeriksaan kreatinin memiliki teknik yang memberikan hasil yang lebih akurat dibandingkan metode Jaffe sehingga teknik enzimatik lebih dipilih untuk praktek klinis.

Berdasarkan pembentukan hidrogen peroksida dari konversi kreatinin dengan bantuan enzim kreatininase, kreatinase, dan sarkosin oksidase. Metode enzimatik mempunyai kelebihan dibanding metode Jaffe karena kurangnya interferensi dari glukosa, bilirubin, asam asetoasetat, memiliki endpoint yang stabil dan tidak adanya interferensi dari kreatin dan lipid. Metode enzimatik membutuhkan waktu lama, sulit pengerjaannya, biaya relatif tinggi.

### b. Nilai Rujukan

Tabel 3. Nilai Rujukan Kadar Kreatinin Metode Jaffe dan Enzimatik

<b>Populasi</b>	<b>Sampel</b>	<b>Metode Jaffe</b>	<b>Metode Enzimatik</b>
Pria Dewasa	Serum	0,7-1,3 mg/dL	0,6-1,1 mg/dL
Wanita Dewasa	Serum	0,6-1,1 mg/dL	0,5-0,8 mg/dL
Anak	Serum	0,4-0,7 mg/dL	0,0-0,6 mg/dL

Sumber: Diasys,2016.

## 10. Faktor yang Mempengaruhi Pemeriksaan Kreatinin

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No 43 Tahun 2013 tentang Tata Cara Penyelenggaraan Laboratorium Yang baik tentang faktor yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan kreatinin antara lain:

a. Faktor internal pasien

1) Obat-obatan

Obat-obatan seperti sefalosporin, aldacton, aspirin, dan co-trimexazole dapat mengganggu sekresi kreatinin sehingga meningkatkan kadar kreatinin dalam darah.

Pemberian obat secara intramuskular akan menimbulkan jejas pada otot sehingga menyebabkan enzim yang terkandung dalam sel otot akan masuk ke dalam darah, yang mana hal tersebut akan mempengaruhi hasil pemeriksaan antara lain pemeriksaan *Creatine kinase* (CK) dan *Lactic dehydrogenase* (LDH).

2) Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik dapat menyebabkan terjadinya pemindahan cairan tubuh antara kompartemen di dalam pembuluh darah dan interstitial, kehilangan cairan karena berkeringat dan perubahan kadar hormon. Hal tersebut akan menyebabkan adanya perbedaan yang signifikan antara kadar gula darah pada arteri dan vena serta terjadinya perubahan konsentrasi gas darah, kadar asam urat, kreatinin, aktivitas CK, AST, LDH, LED, Hb, hitung sel darah dan produksi urin.

### 3) Trauma

Trauma dengan luka perdarahan akan menyebabkan terjadinya penurunan kadar substrat maupun aktivitas enzim yang akan diukur, hal ini terjadi akibat pemindahan cairan tubuh ke dalam pembuluh darah sehingga menyebabkan terjadinya pengenceran darah. Pada kasus lebih lanjut akan terjadi peningkatan kadar ureum dan kreatinin serta enzim-enzim yang berasal dari otot.

### 4) Jenis Kelamin

Jenis kelamin mempengaruhi perbedaan berbagai kadar dan aktivitas zat-zat di dalam tubuh salah satunya aktivitas enzim kreatin kinase. Perbedaan tersebut disebabkan akibat massa otot pria yang relatif lebih besar daripada wanita. Namun sebaliknya, kadar hormon seks pada wanita seperti prolaktin dan kolesterol HDL akan lebih tinggi kadarnya daripada pria.

Selain itu, pemeriksaan kreatinin juga dapat terganggu oleh bilirubin, asam urat, piruvat, sefalosporin, dan metildopa. Senyawa tersebut dapat bereaksi terhadap reagen kreatinin dengan membentuk senyawa yang mirip dengan kreatinin sehingga dapat menyebabkan meningkatnya kadar kreatinin atau kadar kreatinin tinggi palsu. Penggunaan plasma EDTA, sitrat dan oksalat juga dapat mengganggu pemeriksaan kreatinin karena senyawa tersebut akan bereaksi dengan asam pikrat dari reagen kreatinin dan akan menghasilkan senyawa kompleks berwarna kemerahan. Apabila hal

tersebut terbaca dalam fotometer maka akan menghasilkan kadar kreatinin yang lebih tinggi dari kadar yang sebenarnya.

b. Faktor eksternal pasien

1) Penanganan sampel

Pengambilan dan pengolahan spesimen harus dilakukan secara benar dengan memperhatikan teknik pengambilan darah, lamanya waktu saat melakukan pungsi vena, jumlah spesimen yang mencukupi, ketepatan waktu pengumpulan spesimen, wadah spesimen yang benar dan bahan yang digunakan. Hal tersebut dilakukan untuk menjaga stabilitas sampel.

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi stabilitas sampel serum antara lain:

- a) Kontaminasi oleh kuman atau bahan kimia lain
  - b) Aktivitas metabolisme oleh sel-sel hidup atau kontaminan pada sampel
  - c) Terjadinya penguapan
  - d) Suhu yang tidak sesuai aturan
  - e) Terkena paparan sinar matahari langsung
- 2) Peralatan atau instrument pemeriksaan

Penggunaan peralatan dalam pemeriksaan laboratorium harus sesuai dengan petunjuk penggunaan (*instruction manual*) yang tersedia pada peralatan tersebut. Pada setiap peralatan juga harus dilakukan pemeliharaan sesuai dengan petunjuk penggunaan agar diperoleh kondisi alat yang optimal, dapat beroperasi dengan baik dan tidak terjadi kerusakan. Kegiatan tersebut harus dilakukan secara rutin untuk seluruh peralatan laboratorium sehingga dapat meningkatkan kualitas produksi, keamanan kerja, pencegahan terhadap produksi yang tiba-tiba berhenti dan penurunan terhadap biaya perbaikan.

### 3) Kalibrasi Peralatan

Kalibrasi harus dilakukan secara berkala minimal satu kali dalam satu tahun atau sesuai dengan pedoman pabrikan prasarana dan alat kesehatan serta ketentuan peraturan perundang-undangan sesuai instruksi pabrik.

Kegiatan kalibrasi alat yang dilakukan meliputi:

- a) Ketepatan pengukuran absorban
- b) Ketepatan panjang gelombang
- c) Linearitas alat
- d) *Stray light/ stray energy*

### 4) Bahan Kontrol

Bahan kontrol merupakan bahan yang digunakan untuk memantau ketepatan pemeriksaan laboratorium dan mengawasi kualitas hasil pemeriksaan di laboratorium. Bahan kontrol dapat dibedakan berdasarkan sumbernya, bentuk dan cara pembuatannya. Bahan kontrol yang dibuat sendiri terdiri dari bahan kontrol yang dibuat dari serum (*pooled sera*), bahan kimia murni atau larutan *spikes*, lisat atau disebut juga hemolisat, kuman kontrol yang dibuat dari strain murni kuman dan bahan kontrol yang dibeli dalam bentuk sudah jadi atau bahan kontrol komersial.

Persyaratan bahan kontrol agar dapat digunakan sebagai bahan kontrol suatu pemeriksaan antara lain:

- a) Memiliki komposisi yang sama atau mirip dengan spesimen pemeriksaan
- b) Komponen yang terkandung di dalam bahan kontrol harus stabil selama masa penyimpanan
- c) Pada bahan kontrol komersial harus disertai dengan sertifikat analisis yang dikeluarkan oleh pabrik pembuatnya

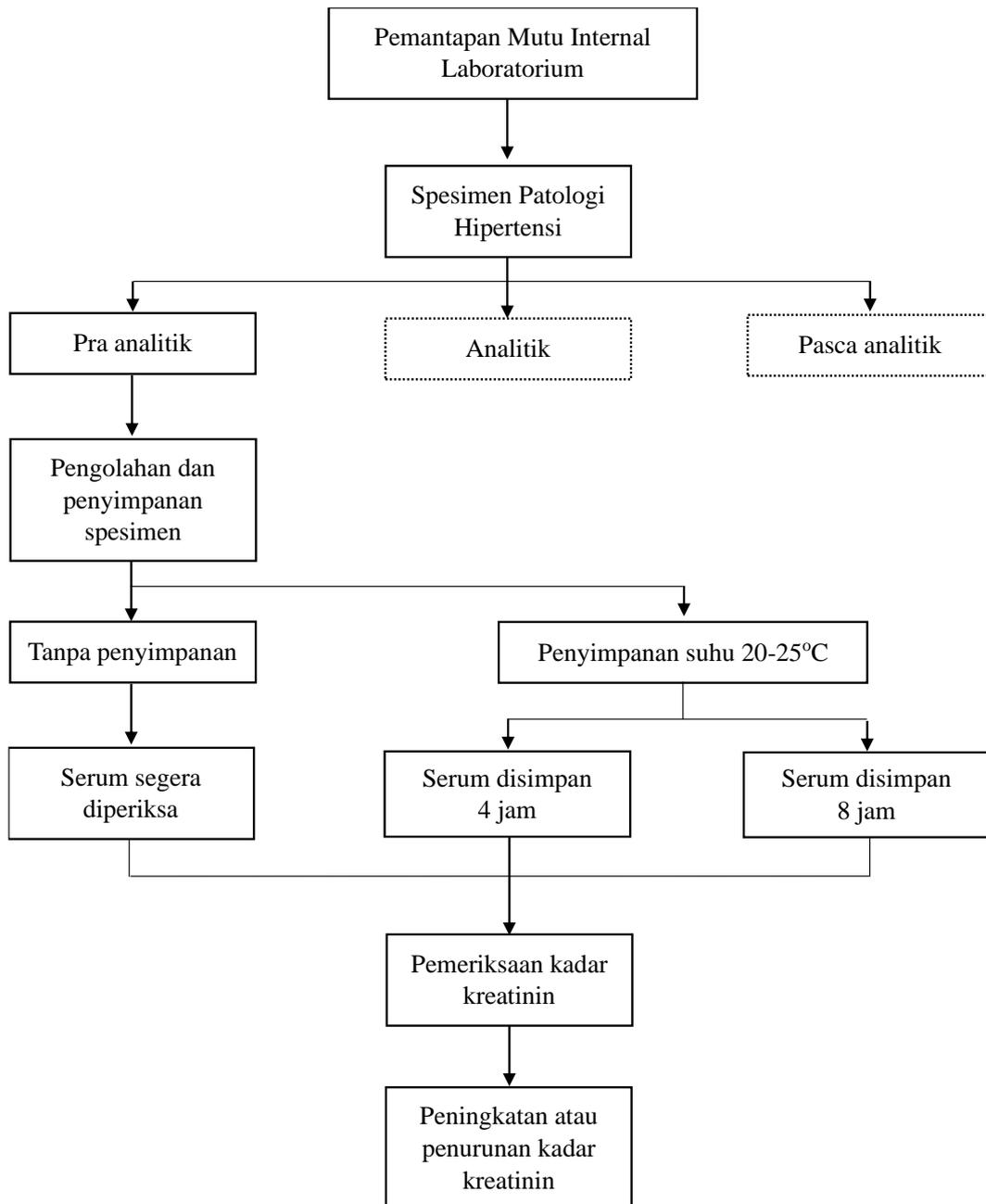
#### 5) Reagen

Reagen merupakan zat kimia dalam suatu reaksi yang digunakan untuk mendeteksi, mengukur, memeriksa dan menghasilkan zat lain. Reagen yang digunakan di laboratorium ada yang dibuat sendiri dan ada yang sudah jadi atau komersial.

Reagen komersial harus memenuhi persyaratan dalam uji kualitas reagen sebagai berikut:

- a) Etiket atau label wadah pada reagen komersial harus mencantumkan nama atau kode bahan, nomor batch, tanggal produksi dan batas kadaluarsa reagen tersebut.
- b) Batas kadaluarsa yang tercantum dalam kemasan harus diperhatikan karena batas tersebut berlaku pada reagen yang belum dibuka. Apabila reagen tersebut wadahnya telah terbuka, maka masa kadaluarsanya akan menjadi lebih pendek dari reagen yang belum dibuka.
- c) Keadaan fisik kemasan harus dalam keadaan utuh, tidak rusak dan tidak terdapat perubahan warna pada reagen tersebut.

## B. Kerangka Teori



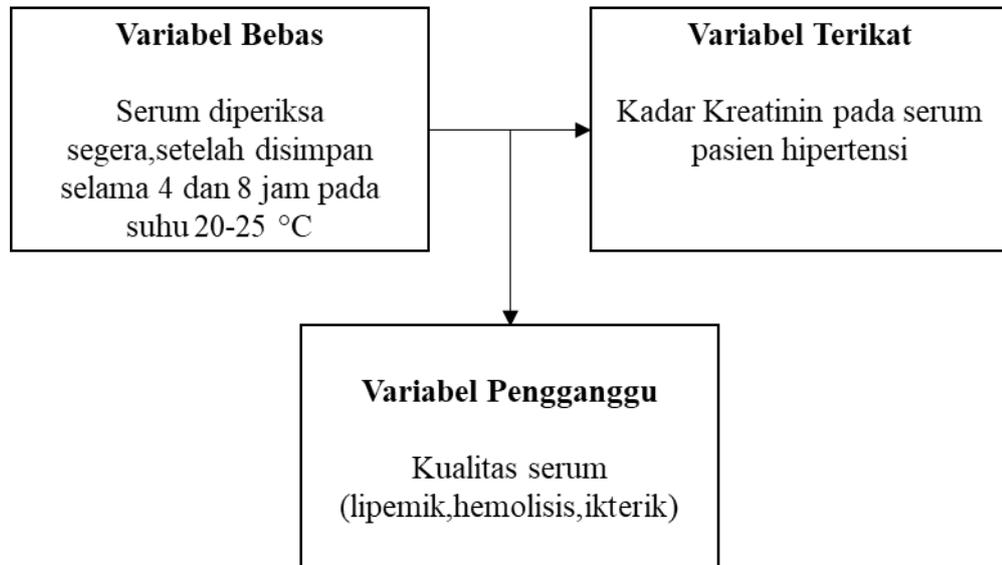
Keterangan :

Yang diteliti : \_\_\_\_\_

Yang tidak diteliti : - - - - -

Gambar 1. Kerangka Teori Penelitian

### C. Hubungan Antar Variabel



Gambar 2. Hubungan Antar Variabel

### D. Hipotesis Penelitian

Ada perbedaan hasil pemeriksaan kadar kreatinin pada serum pasien hipertensi yang diperiksa segera, setelah disimpan 4 dan 8 jam pada suhu 20-25°C.