

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Gagal Ginjal

Penyakit ginjal kronik adalah kerusakan ginjal yang kronik dengan laju filtrasi glomerulus/LFG ≤ 60 ml/min/1,73m², ditandai dengan suatu kelainan struktural atau fungsi ginjal yang irreversibel selama tiga bulan atau lebih, dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus (Kipp & Kellerman, 2009).

Efek buruk dari penyakit ginjal didasarkan pada tingkat fungsi ginjal dan risiko kehilangan fungsi di masa depan. Penyakit ginjal kronis cenderung memburuk seiring berjalannya waktu (Bauer & Carolyn, 2008).

Pada pasien gagal ginjal biasanya dilengkapi dengan pemeriksaan darah sebagai penguat diagnosis dari penyakit pasien. Salah satu parameter yang biasanya diperiksa adalah kadar ureum dan kreatinin serum. Ureum dan kreatinin merupakan produk sisa dari metabolisme tubuh. Kadar kreatinin yang tinggi delapan kali lebih umum ditemukan di antara para pengidap hipertensi dibandingkan individu lain yang tekanan darahnya normal. Penyakit ginjal dan hipertensi dapat menjadi penyakit ginjal kronik dan bila tidak diatasi akan berkembang ke gagal ginjal termin yang memerlukan terapi pengganti fungsi ginjal berupa dialisis atau transplantasi ginjal (Price, 2012).

Menurut Parkeni (2014), Pada pasien gagal ginjal kronis atau penyakit renal tahap akhir atau ESRD (*End Stage Renal Disease*) maka dibutuhkan terapi pengganti ginjal. Ada berbagai macam bentuk dari terapi ini antara lain, hemodialisis, *Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis* (CAPD), transplantasi (2,6%), dan *Continuous Renal Replacement Therapy* (CRRT). Namun, yang paling banyak dilakukan berupa prosedur hemodialisis (82%).

2. Hemodialisis

a. Definisi

Dialisis adalah suatu proses difusi zat terlarut dan air secara pasif melalui suatu membran berpori dari satu kompartemen ke kompartemen cair lainnya. Hemodialisis merupakan salah satu teknik dari dialisis. Alat hemodialisis terdiri dari membran semipermeabel dengan darah di satu sisi dan cairan dialisis di sisi lainnya. Proses tersebut dapat menggantikan proses faal ginjal untuk detoksifikasi dan menjaga keseimbangan elektrolit dan asam-basa pada pasien ESRD untuk mempertahankan hidupnya (Raharjo *et al*, 2006).

b. Tujuan Hemodialisis

Menurut Lewis *et al.* (2011) tujuan hemodialisis adalah membuang produk sisa metabolisme protein seperti ureum dan kreatinin, mempertahankan kadar serum elektrolit dalam darah, mengoreksi asidosis,

mempertahankan kadar bikarbonat dalam darah, mengeluarkan kelebihan cairan dari darah dan menghilangkan overdosis obat dari darah. Proses osmosis yang terjadi dalam ginjal buatan selama hemodialisis menyebabkan cairan terbuang dari darah. Sedangkan proses difusi dan ultrafiltrasi mampu membuang kelebihan produk sisa metabolisme seperti ureum, kreatinin, dan beberapa kelebihan elektrolit seperti natrium dan kalium dari darah.

c. Prinsip Hemodialisis

Penggantian fungsi ginjal menggunakan dialisis bertujuan untuk mengeluarkan zat terlarut yang tidak diinginkan melalui difusi dan hemofiltrasi untuk mengeluarkan air yang membawa zat terlarut yang tidak diinginkan tersebut.

1) Prinsip Dialisis

Jika darah dipisahkan dari suatu cairan dengan membran semipermeabel, maka elektrolit dan zat lain akan berdifusi melewati membran sampai tercapai kesetimbangan. Pada hemodialisis, digunakan membran sintetik, sedangkan pada dialisis peritoneal, digunakan membran peritoneal (O'Callagan, 2007).

2) Prinsip Hemofiltrasi

Hemofiltrasi serupa dengan filtrasi glomerulus. Jika darah dipompa pada tekanan hidrostatik yang lebih tinggi daripada cairan di sisi lain membran, maka air dalam darah akan dipaksa

bergerak melewati membran dengan cara ultrafiltrasi, dengan membawa serta elektrolit dan zat terlarut lainnya (O'Callagan, 2007).

d. Prosedur

Hal penting yang perlu diperhatikan sebelum memulai hemodialisis adalah mempersiapkan akses vaskular, yaitu suatu tempat pada tubuh di mana darah diambil dan dikembalikan. Persiapan ini dibutuhkan untuk lebih memudahkan prosedur hemodialisis sehingga komplikasi yang timbul dapat diminimalisir (*National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease*, 2006).

Hemodialisis dilakukan dengan mengalirkan darah ke dalam suatu tabung ginjal buatan (dialiser) yang terdiri dari dua kompartemen terpisah, salah satu kompartemen berisikan darah pasien dan kompartemen lainnya berisikan cairan dialisat (Rahardjo *et al.*, 2009). Dialisat merupakan suatu cairan yang terdapat dalam dialiser yang membantu membuang zat sisa dan kelebihan cairan pada tubuh (*National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease*, 2006).

Cairan ini berisi larutan dengan komposisi elektrolit mirip serum normal dan tidak mengandung sisa metabolisme nitrogen (Rahardjo *et al.*, 2009). Kedua kompartemen ini dipisahkan oleh suatu membran. Dialisat dan darah yang terpisah akan mengalami perubahan konsentrasi karena zat terlarut berpindah dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah sampai

konsentrasi zat pelarut sama di kedua kompartemen (difusi) (Rahardjo *et al.*, 2009).

Hal ini yang menyebabkan terjadinya perpindahan zat sisa seperti urea, kreatinin dan kelebihan cairan dari dalam darah. Sel darah, protein dan zat penting lainnya tidak ikut berpindah dikarenakan molekulnya yang besar sehingga tidak dapat melewati membran (*National Kidney Foundation*, 2007).

3. Kreatinin

a. Pengertian Kreatinin

Kreatinin adalah hasil perombakan kreatin senyawa berisi nitrogen yang terutama ada dalam otot. Enzim kreatin fosfokinase (CPK/*Creatine Phosphokinase*) merupakan fosforilasi kreatin menjadi suatu senyawa fosfat kaya energi yang ikut serta dalam reaksi-reaksi yang memerlukan energi. Banyaknya kreatinin yang dihasilkan dari perombakan kreatin cenderung tetap sama, kreatinin yang telah terbentuk ini tidak dapat diubah menjadi kreatin energi (Widmann, 2005).

Kenaikan kadar kreatinin menunjukkan adanya kerusakan fungsi ginjal, terutama menyangkut fungsi glomerulus. Pemeriksaan kadar kreatinin darah sangat penting untuk memantau fungsi ginjal yang tidak baik, dibandingkan dengan pemeriksaan ureum dan asam urat pemeriksaan kreatinin lebih sering digunakan untuk indikator,

karena sekresi kreatinin tidak dipengaruhi oleh diet, sex dan hormon (Sacher dan McPherson, 2004)

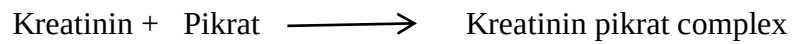
Kretinin disintesis pada ginjal, hepar dan pankreas. Substrat inisial adalah arginin dan glisin yang mengalami tansaminasi untuk membentuk asam guanidino asetat. Kreatin, hasil dari metilasi asam guanidino asetat didistribusikan ke berbagai jaringan dan organ termasuk otot dan otak, dimana kreatin dipicu oleh enzim kreatin kinase yang mentransfer ikatan fosfat energi tinggi dari ATP untuk membentuk kreatin fosfat. Kreatin dan Kreatin fosfat berada pada keseimbangan *reversible* pada otot skelet. Kreatin fosfat memainkan peran penting dalam *recharge* ADP ke ATP. Sehingga kreatin fosfat berfungsi sebagai ‘baterai’ penyimpan energi ATP yang berlebih. Pada otot skelet kira-kira seperempat kreatin berada dalam bentuk kreatin bebas dan $\frac{3}{4}$ dalam bentuk kreatin fosfat (Wyss, 2000).

b. Metode Pemeriksaan Kadar Kreatinin

Metode yang sering digunakan dalam pemeriksaan kadar kreatinin dalam serum adalah metode *Jaffe Reaction*. Metode ini dibagi menjadi 2 yaitu dengan deproteinasi dan tanpa deproteinasi. Metode pemeriksaan kreatinin di laboratorium menggunakan metode Jaffe tanpa deproteinasi. Prinsip dari metode ini adalah kreatinin membentuk kompleks berwarna merah-oranye dalam larutan pikrat basa. Perbedaan absorbansi pada waktu yang tetap

selama konversi sebanding dengan konsentrasi kreatinin dalam sampel.

Reaksi :



Nilai normal kadar kreatinin pada wanita adalah 0,8 – 0,9 mg/dL sedangkan pada laki-laki adalah 0,91 – 1,1 mg/dL (Diasys, 2008).

Pemeriksaan kadar kreatinin dalam darah menjadi salah satu parameter yang digunakan untuk menilai fungsi ginjal dikarenakan konsentrasi dalam plasma dan ekresinya di urin dalam 24 jam relative konstan. Kreatinin diekresikan oleh ginjal melalui kombinasi filtrasi dan sekresi, konsentrasinya relative konstan dalam plasma dari hari ke hari, kadar yang lebih besar dari nilai normal mengisyaratkan adanya gangguan fungsi ginjal (Alfarisi, 2012).

c. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kadar Kreatinin

Beberapa faktor yang mempengaruhi kadar kreatinin di dalam darah antar lain :

- 1) Perubahan massa otot
- 2) Diet kaya daging dapat meningkatkan kadar kreatinin sampai beberapa jam setelah makan.
- 3) Obat-obatan seperti *sefalosporin*, *aldacton*, Aspirin dan *cotrimexazole* dapat mengganggu sekresi kreatinin sehingga dapat meningkatkan kadar kreatinin darah.

- 4) Aktivitas fisik yang berlebihan dapat meningkatkan kadar kreatinin darah
- 5) Kenaikan sekresi tubulus dan destruksi kreatinin internal
- 6) Usia dan jenis kelamin, pada orang tua kadar kreatinin lebih tinggi dari pada yang muda, serta pada laki-laki kadar kreatinin akan lebih tinggi dari pada perempuan (Sukandar E, 1997 dalam Rinawati 2008).

Sampel yang digunakan untuk pemeriksaan kreatinin dapat berupa serum maupun plasma (WHO, 2002).

4. Darah

Darah merupakan komponen esensial pada manusia. Dalam keadaan fisiologik, darah selalu berada dalam pembuluh darah sehingga dapat menjalankan fungsinya sebagai: pembawa oksigen (*oxygen carrier*); mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi dan mekanisme hemostasis (Bakta, 2006).

Darah terdiri dari dua komponen utama, yaitu 55 % adalah sel plasma, cairan matriks ekstraseluler yang mengandung zat-zat terlarut, dan 45 % adalah unsur yang diedarkan yang terdiri dari sel dan fragmen – fragmen sel. Sekitar 99 % dari unsur yang diedarkan merupakan sel darah merah (eritrosit), kurang dari 1% adalah sel darah putih (leukosit dan platelet (Tortora *et al.*, 2009).

a. Serum

Serum adalah darah yang terdapat di dalam tabung dan di biarkan selama 15 menit dan darah tersebut akan membeku selanjutnya akan mengalami retraksi bekuan akibat terperasnya cairan dalam bekuan tersebut, selanjutnya darah disentrifuger dengan kecepatan dan waktu tertentu. Lapisan jernih berwarna kuning muda di bagian atas disebut serum (Pearce, 2008).

Serum adalah bagian darah yang tersisa setelah darah membeku. Pembekuan mengubah semua fibrinogen menjadi fibrin dengan dengan menghabiskan faktor VIII, faktor V dan protrombin. Faktor pembekuan lain dan protein yang tidak ada hubungannya dengan hemostasis tetap ada didalam serum dengan kadar sama seperti didalam plasma. Serum normal tidak terdapat fibrinogen, protrombin, faktor VIII, V dan XIII. Yang ada faktor VII, IX, X, XI dan XII (Kosasih, 2008).

Serum darah terdiri atas 91 % air, 8 % protein (albumin, globulin, protrombin, dan fibrinogen) 0,9 % mineral (natrium, klorida, natrium bikarbonat, garam dan kalsium, fosfor, magnesium dan besi) dan sisanya diisi oleh sejumlah bahan organik, yaitu glukosa, lemak, urea, asam urat, kreatinin, kolesterol dan asam amino. Serum juga berisi gas (oksigen dan karbondioksida), enzim, dan antigen (Pearce, 2008).

b. Plasma

Plasma merupakan suatu cairan dalam darah yang mengandung banyak sekali ion, molekul anorganik, dan molekul organik yang diangkut ke berbagai bagian tubuh atau membantu pengangkutan zat lain. Volume plasma normal adalah sekitar 5% dari berat badan. Plasma menggumpal bila didiamkan, dan tetap bersifat cair jika ditambahkan antikoagulan (Ganong, 2008).

Plasma merupakan bagian dari cairan darah yang membentuk sekitar 5% dari berat badan. Plasma berfungsi sebagai media sirkulasi elemen-elemen darah yang membentuk sel darah merah, sel darah putih, dan sel pembeku darah. Di samping itu, plasma juga sebagai media transportasi bahan-bahan organik dan anorganik suatu organ atau jaringan ke organ atau jaringan lain (Syaifuddin, 2001).

Darah yang ditambah antikoagulan setelah didiamkan beberapa menit atau setelah disentrifugasi akan terpisah menjadi tiga bagian. Plasma berada dilapisan bagian atas, berupa cairan berwarna kuning. Diikuti dengan buffycoat berada dilapisan tengah yang tipis, merupakan lapisan sel leukosit dan trombosit. Lapisan bawah berupa sel darah merah (Riswanto, 2013).

c. Perbedaan serum dan plasma

Tabel 1 Perbedaan serum dan plasma

ciri	Plasma	Serum
warna	Agak kuning dan jernih	Agak kuning dan jernih
Kekentalan	>kental dari air	>kental dari air
Antikoagulan	ada	Tidak ada
Fibrinogen	Masih ada	Tidak ada lagi
Serat Fibrin	Tidak ada	Ada dalam penggumpalan
Pemisahan sel	Langsung dicentrifuge	Penggumpalan spontan lalu dicentrifuge
Sel terkumpul dalam	Endapan	Gumpalan

(Sumber : Sadikin, 2001)

5. Antikoagulan

Antikoagulan adalah zat yang mencegah penggumpalan atau pembekuan darah dengan cara mengikat kalsium atau dengan menghambat pembentukan trombin yang diperlukan untuk mengkonversi fibrinogen menjadi fibrin dalam proses pembekuan. Seperti yang kita ketahui dalam pemeriksaan laboratorium tidak bisa lepas dari anti koagulan ini karena sangat penting dan sangat berpengaruh terhadap pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan laboratorium membutuhkan jenis sampel darah serum dan plasma. Spesimen ini harus dikumpulkan dalam sebuah tabung yang berisi antikoagulan sesuai kebutuhan tersebut. Selain itu spesimen atau sampel darah dan antikoagulan harus dicampur segera setelah pengambilan untuk mencegah pembekuan.

Tabung dengan penutup berkode warna memberikan indikasi mengenai penambahan zat aditif di dalam tabung tersebut. Penambahan

zat aditif bisa berupa antikoagulan, seperti oksalat, sitrat, *ethylenediaminetetraacetic acid* (EDTA), dan heparin (Kee, 2007).

6. Heparin

Heparin pertama kali ditemukan oleh Mclean (1916) yang bekerja dibawah pimpinan William Howell di Universitas John Hopkins, dalam usahanya mencari zat yang dapat menyebabkan koagulasi darah, Mclean mengisolasi heparin dari jaringan mamalia. Ternyata zat yang ditemukannya malah mencegah koagulasi darah (Islam dan Linhardt, 2003).

Heparin lebih dikenal sebagai antikoagulan. Heparin bergabung dengan antitrombin III (kofaktor heparin) menghasilkan efek antikoagulan, mencegah thrombosis dengan inaktivasi factor X, sehingga mencegah perubahan protrombin menjadi trombin dan mencegah pembentukan fibrinogen menjadi fibrin (Saliba, 2001).

Ternyata selain sebagai antikoagulan, heparin dalam dosis yang lebih besar dapat dipakai sebagai anti inflamasi, mempercepat angiogenesis (Polykratis *et al*, 2004), pertumbuhan dan perkembangan sel (Sasisekharan dan Venkataraman, 2000) sehingga mempercepat penyembuhan luka (Saliba, 2001).

Heparin mencegah pembekuan darah dengan cara menghambat pembentukan thrombin. Trombin adalah enzim yang dibutuhkan untuk mengubah fibrinogen menjadi fibrin. Plasma dengan antikoagulan heparin

sering digunakan untuk beberapa tes kimia, misalnya elektrolit (Kiswari, 2014).

Heparin sedikit toksik dan harganya relatif mahal. Ada tiga formulasi heparin yaitu amonium, litium dan sodium heparin. Heparin litium menyebabkan sedikit gangguan dalam pengujian kimia. Heparin litium tidak boleh digunakan untuk spesimen yang digunakan menguji kadar litium. Heparin sodium tidak boleh digunakan untuk spesimen yang digunakan untuk menguji kadar natrium (Kiswari, 2014).

Tabung penampung sampel darah (vacutainer) merupakan tabung hampa udara, sehingga saat pengambilan darah akan menyedot sendiri dengan gaya vakum tabung. Tabung vacutainer rata-rata terbuat dari kaca antipecah atau plastik bening dengan berbagai ukuran volume. Tabung vakum dibedakan jenisnya berdasarkan warna tutup (Becton Dickinson, 2014).



Gambar 1. tabung lithium heparin
Sumber: Endo Indonesia, 2017

7. Plasma Separator Tube

Dalam pembuatan bahan pemeriksaan kimia darah, umumnya dipakai tabung polos. Namun, Pada tahun 1976-an, teknologi tabung berseparator diperkenalkan dengan komposisi bahan pengaktif bekuan silica (*silica clot activator*) dan polimer gel yang terdapat di dalam tabung dalam rangka membantu proses pembekuan darah dan mengurangi waktu sentrifugasi (Mc-Pherson & Pincus, 2011). Menurut Bowen (2014), Kelebihan pemakaian gel pemisah serum atau plasma lebih mudah untuk digunakan karena diantaranya membutuhkan waktu yang singkat untuk pemrosesan sampel serta menghasilkan serum atau plasma yang lebih banyak.

Keuntungan penting lainnya yang membuat penggunaan tabung dengan gel ini begitu luas adalah dapat meningkatkan stabilitas analit dan mengurangi tingkat hemolisis saat proses pemisahan (Bush VJ, *et al.*, 2001 dalam Arslan, *et al.*, 2017). Tabung ini berisi gel separator (*plasma separator tube* atau PST) dengan antikoagulan lithium heparin. Setelah pemusingan, plasma akan berada di bagian atas gel dan sel darah berada di bawah gel. Umumnya digunakan untuk pemeriksaan kimia darah (Bashar, 2016).

Banyak laboratorium melakukan analisis kimia rutin dengan tabung pengumpulan darah serum atau plasma yang mengandung gel pemisah. Suatu penghalang polimer hadir di bagian bawah tabung. Kepadatan material menyebabkannya bergerak ke atas selama sentrifugasi ke

antarmuka sel supernatan-sel, dimana ia membentuk penghalang memisahkan plasma atau serum dari sel. Supernatan plasma atau serum dapat disedot langsung dari tabung koleksi, untuk transfer ke tabung sekunder (Johannes *et al*, 2007).



Gambar 2. Plasma Separator Tube

Sumber : Medical Technology Co.,Ltd

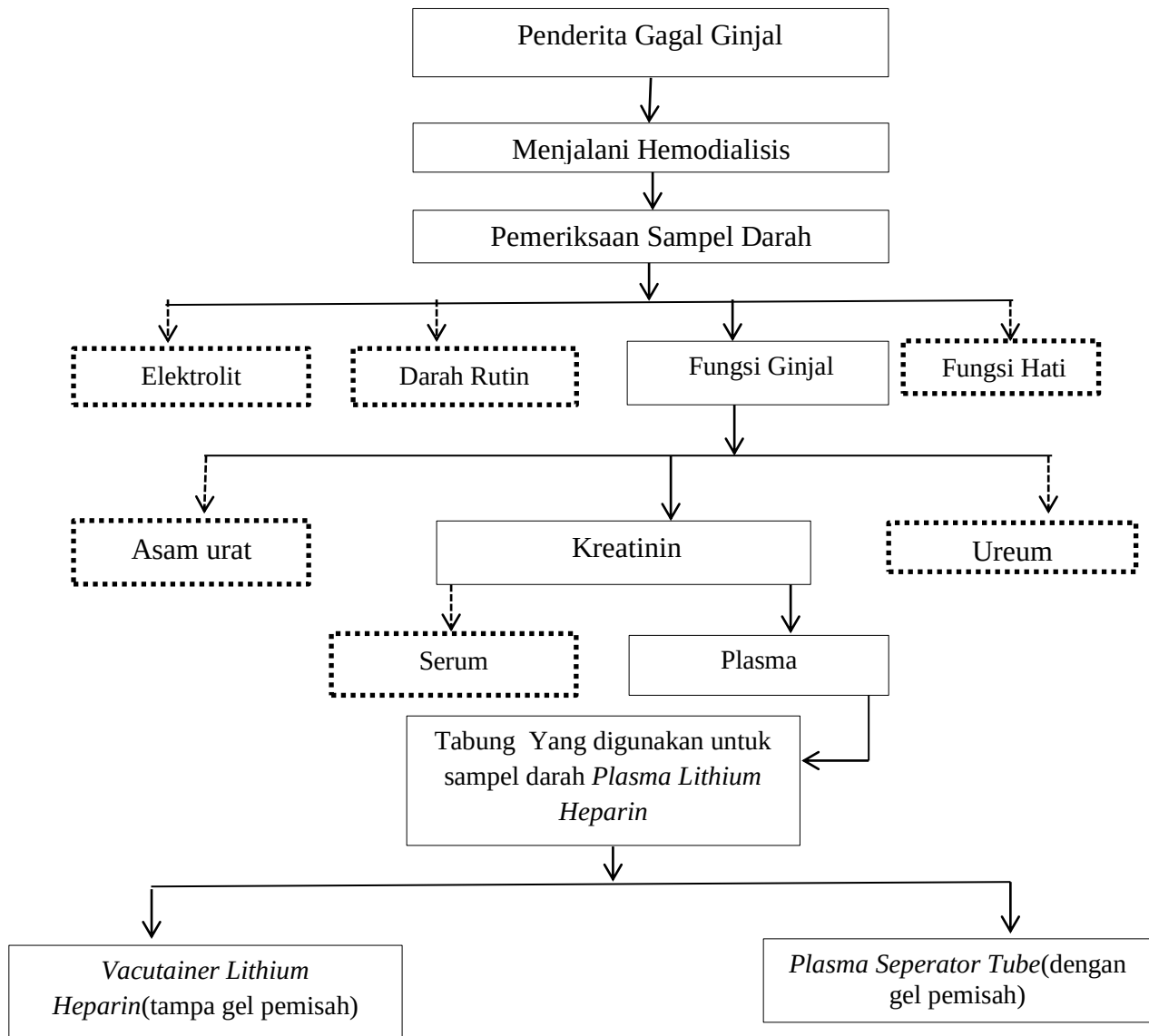
Gel polimer terbuat dari cairan kental yang berisi bahan pengisi organik dan anorganik. Komponen cairan kental terdiri dari minyak silikon, diklorinasi *polybutadine* dan *polybutene*, *polyacrylate*, *polysobutene* dan *copolymer*. Bahan pengisi anorganik meliputi alumina, silika dan kaolin. Sedangkan bahan pengisi organik terdiri dari polimer *styrene* dan *copolymer*, *acrylic resins*, dan *polyvinil chloride*. Selain itu juga terdapat pengikat alami yang meliputi rosin dan turunan rosin,

sedangkan pengikat sintetis terdiri dari *olefin* dan *diolefin polymer*, serta *phenolic resins* (Bowen, 2014).

Permukaan tabung bagian dalam mungkin memiliki lapisan hidrofobik untuk memastikan Kepadatan gel pemisah dan penghalang lengkap untuk mencegah pencampuran antara sel darah merah dan serum atau plasma karena berat jenis serum atau plasma berkisar dari 1,026 hingga 1,031 g/cm³, dan gumpalan spesifik berkisar gravitasi 1,092-1,095 g/cm³, yang gravitasi spesifik gel pemisah idealnya harus dalam 1,03 hingga 1,09 g/cm³ (Bowen, 2014).

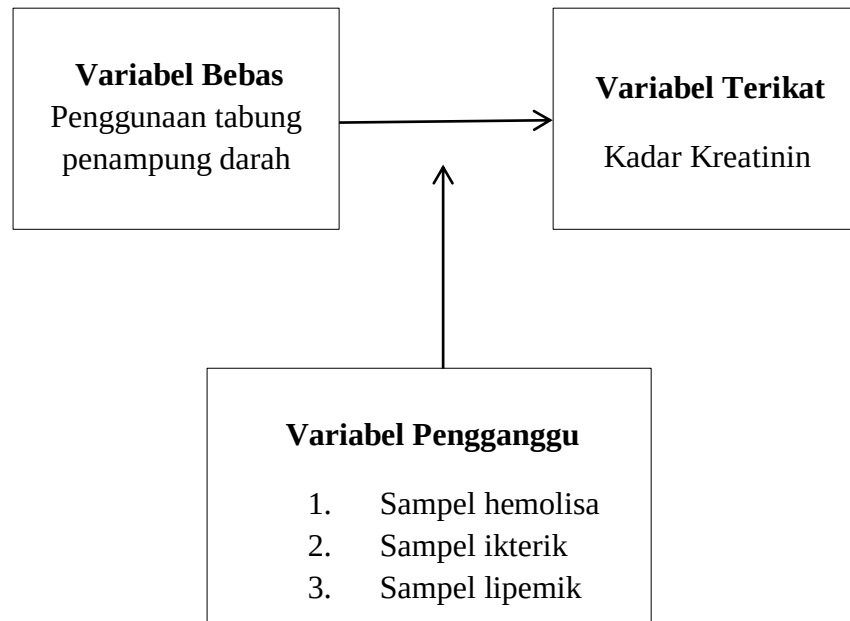
Studi sebelumnya menunjukkan bahwa meskipun tabung gel memiliki beberapa kelebihan dibandingkan tabung polos, namun perangkat ini tidak sepenuhnya sempurna (Bowen RA dan Remaley AT, 2014 dalam Lippi, *et al.*, 2014). Satu-satunya keterbatasan utama yang dinyatakan oleh pabrik pembuatnya tentang penanganan sampel adalah bahwa *separator tube* yang memiliki gel tidak boleh dibekukan karena komposisi fisik gel dapat berubah setelah pembekuan dan pencairan sehingga dapat mengakibatkan kontaminasi sel darah serum atau plasma (Lippi, *et al.*, 2014).

B. Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori

C. Hubungan Antar Variabel



Gambar 4. Hubungan antar variabel

D. Hipotesis Penelitian

Tidak ada perbedaan hasil kadar kreatinin pada plasma *Lithium Heparin* dengan Penggunaan *Plasma Separator Tube* dan *Vacutainer Lithium Heparin* pada pasien *Post* hemodialisa.