

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Serum

Serum merupakan komponen sel darah, bukan faktor koagulasi. Serum adalah plasma darah tanpa fibrinogen. Serum terdiri dari semua protein (yang tidak digunakan untuk pembekuan darah) termasuk cairan elektrolit, antibodi dan hormone.

2. Plasma heparin

Plasma darah adalah cairan berwarna kuning yang dalam reaksi bersifat sedikit alkali. Plasma darah berisi gas oksigen dan karbon dioksida, hormon-hormon, enzim dan antigen. Plasma bekerja sebagai medium (perantara) untuk penyaluran makanan, mineral, lemak, glukosa dan asam amino ke jaringan. Plasma juga merupakan medium untuk transportasi seperti urea, asam urat dan sebagian karbon dioksida (Pearce, 2009). Plasma darah bisa didapatkan dengan cara mensentrifuge darah yang berada didalam tabung yang berisi cairan antikoagulan dengan waktu dan kecepatan tertentu. Penambahan antikoagulan akan mencegah terjadinya pembekuan darah dengan cara mengelasi atau mengikat kalsium.

Heparin adalah antikoagulan umum yang digunakan dalam kimia dan pengujian kimia khusus (Turgeon, 2012). 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 specimen yang digunakan menguji kadar litium. Heparin sodium tidak boleh digunakan untuk specimen yang digunakan untuk menguji kadar natrium (Kiswari,2014).

3. Ureum

a. Pengertian ureum

Ureum merupakan produk sisa dari pemecahan protein dalam tubuh yang disintesis di hati dan 95% dibuang oleh ginjal dan sisanya 5% dalam feses. Secara normal kadar ureum dalam darah adalah 7-25 mgdalam 100 ml darah. Kadar ureum di luar negri disebut *Blood Urea Nitrogen (BUN)* dan jika akan dikonversi menjadi ureum maka rumus yang digunakan adalah :

$$\text{Ureum} = 2,2 \times \text{BUN} \text{ (mg/dl)}$$

Pada pengukuran konsentrasi urea darah, bila ginjal tidak cukup mengeluarkan ureum, maka ureum darah meningkat diatas kadar

normal 20-40 mg/100 cc darah karena filtrasi glomerulus harus turun sampai 50% sebelum kenaikan kadar urea darah. Meningkatnya kadar urea darah dan kreatinin merupakan salah satu indikasi kerusakan pada ginjal. Kadar ureum normal adalah kurang dari 40 mg/dl. Jika kadar ureum darah sudah lebih dari 150 mg/dl maka akan mengalami (uremia) keracunan ureum (Nursalam, 2006).

Ureum adalah hasil katabolisme dari protein dan asam amino. Selama proses katabolisme protein, nitrogen dari asam amino akan diubah menjadi ureum di hati. Ginjal akan memfiltrasi dan mereabsorpsi ureum. Lebih dari 90% ureum akan diekskresikan melalui ginjal, sisanya melalui saluran gastrointestinal dan kulit, sehingga gangguan pada ginjal akan menimbulkan timbunan ureum dalam darah.

b. Pemeriksaan ureum

Sampel yang sering digunakan untuk pemeriksaan ureum adalah serum, tetapi plasma juga dapat digunakan. Metode kimia dan enzimatis digunakan untuk menghitung kadar ureum di cairan tubuh. Sebagian metode kimia didasarkan pada reaksi Fearon yaitu molekul diacetyl menyatu dengan ureum untuk membentuk kromogen diazine, yang menyerap cahaya secara kuat pada panjang gelombang 540 nm. Saat ini metode tersebut telah digantikan dengan metode enzimatis karena diazine dianggap kurang stabil (Susianti, 2019).

Metode enzimatik mengukur kadar ureum berdasarkan reaksi hidrolisis ureum oleh enzim urease untuk membentuk ammonia. Pendekatan spektrofotometrik untuk menghitung kadar ammonia menggunakan reaksi Barthelot dan reaksi enzimatik dengan glutamate dehydrogenase, keduanya dibaca pada panjang gelombang 340 nm. Beberapa faktor dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan ureum seperti sampel yang tidak segera diperiksa. Hasil CV *within run* pemeriksaan kadar ureum kurang dari 3,0 %. Hasil CV *between day* kurang dari 4,0 % pada pengukuran kadar ureum antara 14 hingga 20 mg/dL (5,0 hingga 7,0 mmol/L)(Susianti, 2019).

Meskipun istilah Blood Ureum Nitrogen (BUN) sering diminta pada tes serum ureum, istilah ini kurang tepat dan sistem Satuan Internasional (SI) merekomendasikan pelaporan sebagai ureum yang dinyatakan dalam mmol/L. konversi ureum menjadi BUN dapat dilakukan dengan mengalikan hasil ureum dengan 0,467, karena 60 g/mol ureum mengandung 28 g/mol nitrogen. Faktor perkalian 2,14 perlu dilakukan untuk mengubah nilai BUN ke ureum. Faktor konversi kadar ureum dengan satuan mg/dL ke satuan mmol/L adalah dikalikan dengan 0,166 (Susianti, 2019)

c. Hasil pemeriksaan ureum

Pengukuran ureum di darah dan urine telah digunakan sebagai biomarker fungsi ginjal. Namun, pemeriksaan kreatinin dianggap lebih baik dari ureum untuk menilai fungsi ginjal. Hal ini disebabkan banyak faktor yang mempengaruhi kadar ureum seperti diet tinggi protein, peningkatan katabolisme protein, reabsorpsi protein dari perdarahan gastrointestinal, dehidrasi dan berkurangnya perfusi ginjal (karena gagal jantung). Dalam situasi prerenal ini, kadar kreatinin serum kemungkinan dalam batas normal. Dalam kondisi adanya sumbatan atau obstruktif dibawah ginjal seperti pada keganasan, nefrolitiasis dan pembesaran prostat, maka serum kreatinin dan ureum akan meningkat(Susianti, 2019).

Nilai referensi ureum pada orang dewasa yang sehat adalah 6 hingga 20 mg/dL (2,1 hingga 7,1 mmol/L), pada usia lebih dari 60 tahun nilai referensi 8 hingga 23 mg/dL (2,9 hingga 8,2 mmol/L). kadar ureum serum cenderung menurun pada anak dan cenderung meningkat pada kehamilan dan mungkin sedikit tinggi pada laki-laki daripada perempuan. Kadar ureum pada pasien gagal ginjal yang tidak mendapatkan pengobatan umumnya berkisar antara 108 hingga 135 mg/dL (40 hingga 50 mmol/L)(Susianti, 2019).

- d. Bahan pemeriksaan kadar ureum
 1. Serum darah

Serum adalah bagian cair darah yang tidak mengandung sel-sel darah dan faktor-faktor pembekuan darah. Protein-protein koagulasi lainnya dan protein yang tidak terikat dengan hemostasis tetap berada dalam serum dengan kadar serupa dalam plasma. Apabila proses koagulasi berlangsung secara abnormal, mungkin serum mengandung sisa fibrinogen dan produk pemecahan fibrinogen atau protombin yang belum di konvensi. (Prasini, 2018)

Serum diperoleh dari specimen darah yang tidak ditambahkan antikoagulan dengan cara memisahkan darah menjadi dua bagian dengan menggunakan sentrifuge, setelah darah didiamkan hingga membeku kurang lebih 15 menit (Nugraha,2015). Setelah di sentrifugasi akan tampak gumpalan darah yang bentuknya tidak beraturan dan bila penggumpalan berlangsung sempurna, gumpalan darah akan terlepas atau dengan mudah dapat dilepaskan dari dinding tabung. Selain itu akan tampak bagian cair dari darah, bagian ini karena sudah terpisah dari gumpalan darah maka tidak berwarna merah keruh akan tetapi berwarna kuning jernih. Gumpalan darah tersebut terdiri atas seluruh unsur figuratif darah yang telah mengalami proses penggumpalan atau koagulasi spontan, sehingga terpisah dari unsur larutan yang berwarna kuning jernih(Prasini, 2018)

2. Plasma darah

Plasma adalah bagian cair dari darah yang tidak mengandung sel-sel darah tetapi masih mengandung faktor-faktor pembekuan darah. Plasma diperoleh dengan cara memisahkan sel-sel darah dari darah (whole blood) dengan cara sentrifugasi. Plasma yang terbentuk memiliki komposisi faktor pembekuan yang berbeda sesuai dengan jenis antikoagulan yang ditambahkan (Prasini, 2018). 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 ada lagi dalam serum. Didalam plasma fibrinogen tidak dapat berubah menjadi fibrin karena adanya antikoagulan yang ditambahkan. Dalam pembuatan plasma, sel-sel darah terendapkan di dasar tabung, seperti pengendapan suspensi partikel lain (Prasini, 2018).

e. Faktor yang mempengaruhi kadar ureum dalam darah

Menurut insert kit reagensia ureum BUN Stanbio, 2013 nilai rujukan pada pemeriksaan ureum BUN adalah 8-23 mg/dl. Kisaran nilai rujukan ini hanya berfungsi sebagai pedoman, diharapkan setiap

laboratorium memiliki nilai rujukan sendiri karena terdapat perbedaan pada instrumen pemeriksaan. Perbedaan nilai rujukan ureum BUN pada masing-masing laboratorium juga disesuaikan dengan populasi masyarakat, dan kondisi lingkungan dimana laboratorium tersebut berada. Kadar ureum BUN dalam darah dipengaruhi oleh banyak faktor, diantaranya asupan protein dalam tubuh, kerusakan pada ginjal, dehidrasi, dan konsumsi obat-obatan.

1. Asupan protein dalam tubuh

Asupan makanan tinggi protein yang dikonsumsi dalam jangka waktu lama menghasilkan beban metabolik yang tidak diperlukan oleh ginjal sehingga dapat meningkatkan kadar ureum dan mengakibatkan gangguan fungsi ginjal (Hascemy, 2011).

Seseorang yang menjalankan diet tinggi protein dapat menimbulkan keseimbangan nitrogen positif atau netral, namun terkadang diet tinggi protein dengan nilai biologi rendah menimbulkan keseimbangan nitrogen negatif. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Ma'shumah, N., Bintanah, S., dkk pada tahun 2013 disebutkan bahwa terdapat hubungan antara konsumsi protein hewani dengan peningkatan kadar ureum dan kreatinin (Ma'shumah, N., Bintanah, S., dkk 2013).

2. Kerusakan pada ginjal

Kerusakan pada organ ginjal disebabkan karena menurunnya fungsi ginjal. Menurunnya fungsi ginjal ditandai dengan peningkatan kadar ureum BUN dan kreatinin plasma. Apabila hanya 10% dari ginjal yang berfungsi maka pasien sudah berada pada tahap *end stage renal disease* (ESRD) yaitu penyakit ginjal tahap akhir.

Ginjal yang rusak tidak mampu menyaring ureum yang masuk, sehingga kadar ureum masuk ke dalam aliran darah. Keadaan ini menyebabkan tubuh gagal untuk mempertahankan metabolisme, keseimbangan cairan dan elektrolit sehingga menyebabkan uremia yaitu retensi urea dan sampah nitrogen lain didalam darah (Baraden, M., dkk, 2009)

3. Dehidrasi

Dehidrasi adalah gangguan keseimbangan cairan didalam tubuh dimana pengeluaran cairan lebih banyak dibandingkan pemasukan cairan ke dalam tubuh. Keadaan dehidrasi dapat meningkatkan kadar ureum BUN dengan cepat namun tidak seimbang dibandingkan dengan peningkatan kadar kreatinin. Pada dehidrasi ringan sampai sedang akan terjadi peningkatan kadar ureum BUN kurang lebih sebanyak 10 sampai 20 mmol/L, namun kadar kreatinin masih tetap normal berkisar 120 μ mol/L. Pada dehidrasi berat kadar ureum BUN meningkat 30 sampai 40 mmol/L, diikuti

dengan peningkatan kadar kreatinin sebanyak 2 sampai 300 $\mu\text{mol/L}$ (Davey, P., 2006).

4. Konsumsi obat-obatan

Obat-obatan yang dapat meningkatkan kadar ureum BUN dalam darah diantaranya, obat nefrotoksik, obat diuretik (hidroklorotiazid [Hydrodiuril]), asam etakrinat (Edecrin), furosemid (Lasix), triamteren (Dyrenium), antibiotik (Basitrasin, sefaloridin [dalam dosis besar], gentamisin, kanamisin), kloramfenikol (Chloromycetin), obat antihipertensif (metildopa [Aldomet], guanetidin [Ismelin]), sulfonamid, propranolol, morfin, litium karbonat, dan salisilat.

f. Faktor yang mempengaruhi kadar ureum secara laboratoris

Faktor yang dapat mempengaruhi kadar ureum BUN secara laboratorium dibedakan menjadi tiga jenis, yaitu faktor pra analitik, faktor analitik dan faktor pasca analitik.

1. Faktor Pra Analitik

Tahap pra analitik meliputi persiapan pasien, penerimaan spesimen, pengambilan spesimen, pemberian label pada spesimen dan persiapan reagensia.

a. Persiapan Pasien

Pasien dianjurkan untuk puasa selama 8 jam sebelum melakukan pemeriksaan ureum BUN (akan lebih baik jika anjuran ini dilaksanakan).

b. Penerimaan Spesimen

Spesimen yang digunakan untuk pemeriksaan kadar ureum BUN adalah serum dan plasma heparin.

c. Pengambilan Spesimen

Pengambilan spesimen untuk pemeriksaan laboratorium harus dilakukan secara hati-hati agar tidak terjadi hemolysis pada specimen darah yang akan digunakan untuk pemeriksaan ureum.

d. Pemberian Label pada Spesimen

Pemberian identitas pasien pada spesimen merupakan hal terpenting untuk dilakukan agar tidak adanya spesimen yang tertukar dengan spesimen pasien lain. Kesalahan pada pemberian label dapat mengakibatkan kekeliruan pada hasil pemeriksaan laboratorium(Santoso, W., 2008)

e. Persiapan Reagensia

Penyimpanan reagensia untuk pemeriksaan laboratorium adalah didalam lemari pendingin pada suhu 2-8°C. Penyimpanan reagensia pada suhu 2-8°C bertujuan agar reagensia tetap stabil sampai batas tanggal kadaluarsa yang tertera pada insert kit

reagensia dan terhindar dari cahaya. Reagensia yang terhindar dari cahaya akan tetap jernih, tidak berwarna dan tidak berbau.

Sebelum reagensia digunakan untuk pemeriksaan, reagensia harus diinkubasi pada suhu kamar pada suhu 15-25°C selama 30 menit (Insert Kit Ureum BUN, 2013). Inkubasi reagensia pada suhu kamar bertujuan untuk mempercepat reaksi enzimatik yang terdapat di dalam reagensia. Aktivitas enzim dipengaruhi oleh beberapa faktor, salah satu diantaranya adalah faktor suhu (Panil, 2008).

2. Faktor Analitik

Tahap analitik adalah tahapan untuk pengerjaan spesimen sehingga diperoleh hasil pemeriksaan dari spesimen tersebut. Dalam tahapan analitik mencakup kalibrasi alat dan gangguan pada pemeriksaan yang tidak sesuai dengan prosedur (Suharjo, 2012).

a. Kalibrasi Alat

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan no 54 tahun 2015 pasal 8 ayat 1 disebutkan bahwa : Pengujian dan/atau Kalibrasi Alat Kesehatan dilakukan secara berkala paling sedikit 1 (satu) kali dalam 1 (satu) tahun.

Alat yang tidak dilakukan kalibrasi secara berkala dapat mengakibatkan kesalahan dalam hasil pemeriksaan

laboratorium. Dalam pasal 8 ayat 4 disebutkan bahwa : dalam kondisi tertentu, Alat Kesehatan wajib diuji dan/atau dikalibrasi sebelum jangka waktu 1 (satu) tahun sebagaimana dimaksudkan pada ayat 1 (satu).

b. Gangguan pada Pemeriksaan

Gangguan pada pemeriksaan yang sering terjadi pada pemeriksaan laboratorium diantaranya adalah faktor suhu (Kustiningsih, Y., dkk, 2017). Suhu penyimpanan reagensia adalah 2-8°C pada lemari pendingin.

3. Faktor Pasca Analitik

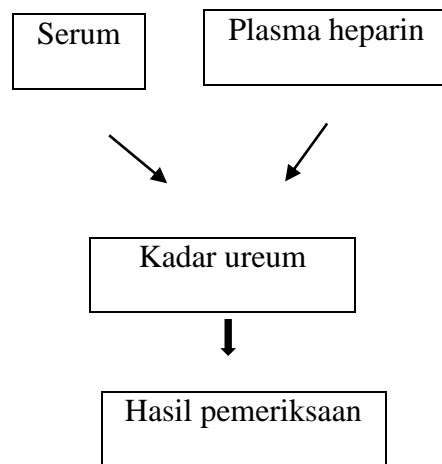
Tahap pasca analitik adalah tahapan pendokumentasian hasil pemeriksaan laboratorium yaitu pembacaan hasil dan pelaporan hasil pemeriksaan laboratorium.

- a. Pembacaan hasil meliputi : perhitungan, pengukuran dan penilaian sudah benar.
- b. Pelaporan hasil : format hasil berisi, tidak ada transkrip, tidak ada kesalahan penulisan angka dan satuan yang digunakan, pencantuman nilai normal, pencantuman keterangan yang penting jika terjadi pengulangan pemeriksaan, penyampaian hasil segera dilakukan setelah pemeriksaan dilakukan,

mempunyai dokumen atau arsip yang jelas dan lengkap dan menyiapkan buku ekspedisi(Santoso, 2008)

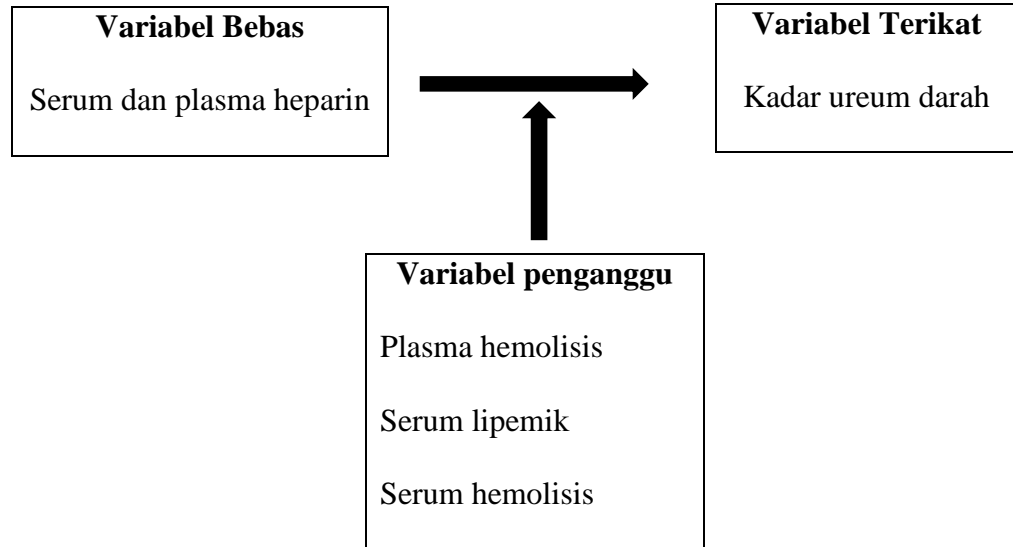
Hasil pemeriksaan laboratorium sebaiknya tersegel untuk menjaga rahasia hasil pasien. Hasil pemeriksaan harus memiliki rekaman dokumen untuk disimpan sebagai bukti dan memastikan ketelusuran dalam pemberian hasil pasien(Siregar C, 2007).

B. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori

C. Hubungan Antara Variabel



Gambar 2. Hubungan Antara Variabel

D. Hipotesis

Ada perbedaan signifikan kadar ureum pada serum dan plasma heparin.