

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 BUN (Blood Urea Nitrogen)

2.1.1 Definisi BUN

BUN adalah produk akhir dari metabolisme protein, dibuat oleh hati, sampai pada ginjal tidak mengalami perubahan molekul. Pada orang normal ureum diekskresikan melalui urine. Konsentrasi nitrogen / urea dalam darah bukan untuk mengukur fungsi glomerulus yang ideal, karena peningkatannya dalam darah dipengaruhi oleh banyak faktor diluar ginjal. Ureum merupakan produk akhir dari metabolisme asam amino. Dalam katabolisme protein di pecah menjadi asam amino dan deaminasi ammonia. Amonia dalam proses ini di sintesis menjadi urea. Ureum adalah produk limbah dari pemecahan protein dalam tubuh. Siklus urea (disebut juga siklus *ornithine*) adalah reaksi pengubahan ammonia (NH_3) menjadi urea ($\text{CO}(\text{NH}_2)_2$).

Peningkatan ureum dalam darah (uremia) terjadi karena :

1. Faktor prerenal
 1. Shock
 2. Penurunan darah ke ginjal
 3. Perdarahan
 4. Dehidrasi
 5. Peninigkeiten katabolisme protein pada hemolisis
 6. Luka bakar, demam tinggi dan trauma

2. Faktor renal

1. Gagal ginjal akut
2. Glomerulo nefritis
3. Hipertensi maligna
4. Nekrosis kortek ginjal
5. Obat – obat nefrotoksik

3. Faktor post renal :

1. Obstruksi ureter oleh batu
2. Penyempitan atau penyumbatan uretera oleh karena prostate hipertropi, striktura dll. (Sutedjo,2007)

Ureum adalah suatu zat yang merupakan sisa metabolisme protein. Ureum bersifat racun dalam tubuh, pengeluarannya dari tubuh melalui ginjal berupa air seni (urine). Bila ginjal rusak atau kurang baik fungsinya maka kadar ureum akan meningkat dan meracuni sel-sel tubuh. Keadaan tersebut disebut uremia.

Setiap hari manusia menukar atau menggunakan 1-2 % dari total protein tubuh. Khususnya protein otot dan asam amino yang dibebaskan 75-80% digunakan kembali untuk sintesis protein yang baru. Nitrogen pada 20-25% dari asam amino sisanya membentuk ureum. Kerangka karbon kemudian diuraikan menjadi hermerdiat antibiotic masing – masing diuraikan dengan laju yang sangat yang berbeda-beda dan bervariasi mengikuti responya terhadap kebutuhan psikolog.

Formal urea kinetic modeling=Model Kinetik Ureum (MKU) merupakan cara yang paling baik dan lengkap untuk menilai AHD. MKU adalah tehnik matematika untuk mensimulasikan kinetik ureum pada penderita HD dengan menghitung semua faktor yang mempengaruhi pemasukan, pengeluaran dan metabolisme urea. Faktor ini meliputi volume distribusi urea, urea generation rate,

klirens dializer (Kd), dializer ultrafiltration rate, jadwal dan lama HD, residual klirensi urea, resistensi terhadap metabolisme ureum. Dalam pengukurannya memerlukan:

- a. Pemeriksaan Blood urea-nitrogen (BUN) sebelum HD dan sesudah HD dari HD pertama, pemeriksaan BUN sebelum HD dari HD kedua dari jadwal HD 3 kali seminggu.
- b. Berat badan sebelum HD dan sesudah HD dari HD pertama.
- c. Lama HD sebenarnya dari HD pertama.
- d. Klirens efektif dari dializer (bukan klirens in-vitro dari tabel).

Pengambilan sample darah untuk pemeriksaan BUN merupakan hal yang sangat menentukan hasil yang didapatkan. Ketepatan waktu pengambilan merupakan hal yang sangat kritis.

Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi urea-nitrogen plasma sebelum dialisis seperti antara lain :

Hasil urea-nitrogen plasma lebih tinggi dari yang diharapkan.

- a. Peningkatan masukan protein.
- b. Hiperkatabolisme (infeksi).
- c. Perdarahan gastrointestinal.
- d. Fungsi renal residual menurun.
- e. Efisiensi hemodialisis menurun.
 - Resirkulasi.
 - Kehilangan klearensi pada pemakaian ulang dialiser

Hasil urea-nitrogen plasma lebih rendah dari yang diharapkan.

a. Penurunan pemasukan protein

- Kelelahan.
- Ekonomi.
- Disengaja.

b. Fungsi ginjal residu meningkat.

c. Efisiensi hemodialisis meningkat.

d. Penyakit hati

Pemeriksaan ureum dipakai sebagai parameter tes fungsi faal ginjal. Ureum merupakan senyawa kimia yang menandakan fungsi ginjal masih normal. Oleh karena itu, tes ureum selalu digunakan untuk melihat fungsi ginjal kepada pasien yang diduga mengalami gangguan pada organ ginjal.

2.1.2 Ureum

Gugusan amino dicopot dari asam amino bila asam itu didaur ulang menjadi sebagian dari protein lain atau dirombak dan akhirnya dikeluarkan dari tubuh. Amino transferase (transaminase) yang ada diberbagai jaringan mengkatalis pertukaran gugusan amino antara senyawa-senyawa yang ikut serta dalam reaksi-reaksi sintesis. Selain itu, deaminasi oksidatif memisahkan gugusan amino dari molekul aslinya dan gugusan yang dilepaskan itu diubah menjadi amoniak. Amoniak dihantar ke hati dan disana ia berubah menjadi ureum melalui reaksi-reaksi bersambung. Ureum adalah satu molekul kecil yang mudah mendifusi ke dalam cairan ekstrasel, tetapi pada akhirnya ia dipekatkan dalam urin dan diekskresi. Jika keseimbangan nitrogen dalam keadaan mantap, ekskresi ureum kira-kira 25 gr setiap hari. Ureum normal 10 – 50 mg/dl.

Kadar ureum dalam serum mencerminkan keseimbangan antara produksi dan ekskresi. Metode penetapan adalah dengan mengukur nitrogen; di Amerika Serikat hasil penetapan disebut sebagai nitrogen ureum dalam darah (Blood Urea Nitrogen, BUN). Dalam serum normal konsentrasi BUN adalah 8-25 mg/dl. Nitrogen menyusun 28/60 bagian dari berat ureum, karena itu konsentrasi ureum dapat dihitung dari BUN dengan menggunakan faktor perkalian 2,14.

Penetapan ureum tidak banyak diganggu oleh artefak. Pada pria mempunyai kadar rata-rata ureum yang sedikit lebih tinggi dari wanita karena tubuh pria memiliki *lean body mass* yang lebih besar. Nilai BUN mungkin agak meningkat kalau seseorang secara berkepanjangan makan pangan yang mengandung banyak protein, tetapi pangan yang baru saja disantap tidak berpengaruh kepada nilai ureum pada saat manapun. Jarang sekali ada kondisi yang menyebabkan kadar BUN dibawah normal. Membesarnya volume plasma yang paling sering menjadi sebab. Kerusakan hati harus berat sekali sebelum terjadi BUN karena sintesis melemah.

Konsentrasi BUN juga dapat digunakan sebagai petunjuk LFG. Bila seseorang menderita penyakit ginjal kronik maka LFG menurun, kadar BUN dan kreatinin meningkat. Keadaan ini dikenal sebagai azotemia (zat nitrogen dalam darah). Kadar kreatinin merupakan indeks LFG yang lebih cermat dibandingkan BUN. Hal ini terutama karena BUN dipengaruhi oleh jumlah protein dalam diet dan katabolisme protein tubuh (LabTechnologist, 2010).

2.2 Kreatinin (Cr)

2.2.1 Definisi

Kreatinin adalah produk akhir dari metabolisme kreatin. Kreatinin disintesis oleh hati, terdapat hampir semuanya dalam otot rangka; disana ia terikat secara reversibel kepada fosfat dalam bentuk fosfokreatin, yakni senyawa penyimpan energi. Reaksi kreatin + fosfat \leftrightarrow fosfokreatin bersifat reversibel pada waktu energi dilepas atau diikat. Akan tetapi sebagian kecil dari kreatin itu secara irreversibel berubah menjadi kreatin yang tidak mempunyai fungsi sebagai zat berguna dan adanya dalam darah beredar hanyalah untuk diangkut ke ginjal. Nilai normal untuk pria adalah 0,5 – 1,2 mg/dl dan untuk wanita 0,5 – 1 mg/dl serum. Nilai kreatinin pada pria lebih tinggi karena jumlah massa otot pria lebih besar dibandingkan jumlah massa otot wanita.

Banyaknya kreatinin yang disusun selama sehari hampir tidak berubah kecuali kalau banyak jaringan otot sekaligus rusak oleh trauma atau oleh suatu penyakit. Ginjal dapat mengekskresi kreatinin tanpa kesulitan. Berkurang aliran darah dan urin tidak banyak mengubah ekskresi kreatinin, karena perubahan singkat dalam pengaliran darah dan fungsi glomerulus dapat diimbangi oleh meningkatnya ekskresi kreatinin oleh tubuli. Kadar kreatinin dalam darah dan ekskresi kreatinin melalui urin per 24 jam menunjukkan variasi amat kecil; pengukuran ekskresi kreatinin dalam urin 24 jam tidak jarang digunakan untuk menentukan apakah pengumpulan urin 24 jam dilakukan dengan cara benar.

Kreatinin dalam darah meningkat apabila fungsi ginjal berkurang. Jika pengurangan fungsi ginjal terjadi secara lambat dan disamping itu massa otot juga menyusut secara perlahan, maka ada kemungkinan kadar kreatinin dalam serum

tetap sama, meskipun ekskresi per 24 jam kurang dari normal. Ini bisa didapat pada pasien berusia lanjut kadar BUN yang meningkat berdampingan dengan kadar kreatinin yang normal biasanya menjadi petunjuk ke arah sebab ureumnya tidak normal. Ureum dalam darah cepat meninggi daripada kreatinin bila fungsi ginjal menurun; pada dialisis kadar ureum lebih dulu turun dari kreatinin. Jika kerusakan ginjal berat dan permanen, kadar ureum terus-menerus meningkat, sedangkan kadar kreatinin cenderung mendatar. Kalau kreatinin dalam darah sangat meningkat, terjadi ekskresi melalui saluran cerna (LabTechnologist, 2010).

Kreatinin mempunyai batasan normal yang sempit, nilai di atas batasan ini menunjukkan semakin berkurangnya nilai ginjal secara pasti. Disamping itu terdapat hubungan jelas antara bertambahnya nilai kreatinin dengan derajat kerusakan ginjal, sehingga diketahui pada nilai berapa perlu dilakukan cuci darah. Kreatinin darah meningkat jika fungsi ginjal menurun. Ada beberapa penyebab peningkatan kadar kreatinin dalam darah, yaitu dehidrasi, kelelahan yang berlebihan, penggunaan obat yang bersifat toksik pada ginjal, disfungsi ginjal disertai infeksi, hipertensi yang tidak terkontrol, dan penyakit ginjal (Wulandari W. 2015).

Oleh karena itu kreatinin dianggap lebih sensitif dan merupakan indikator khusus pada penyakit ginjal dibandingkan uji dengan kadar nitrogen urea darah (BUN). Sedikit peningkatan kadar BUN dapat menandakan terjadinya hipovolemia (kekurangan volume cairan); namun kadar kreatinin sebesar 2,5 mg/dl dapat menjadi indikasi kerusakan ginjal. Kreatinin serum sangat berguna untuk mengevaluasi fungsi glomerulus.

2.2.2 Metabolisme Kreatinin (Cr)

Kreatinin terbuat dari zat yang disebut kreatin, yang dibentuk ketika makanan berubah menjadi energi melalui proses yang disebut metabolisme. Sekitar 2% dari kreatin tubuh diubah menjadi kreatinin setiap hari. Kreatinin diangkut melalui aliran darah ke ginjal. Ginjal menyaring sebagian besar kreatinin dan membuangnya dalam urin. Bila ginjal terganggu, kreatinin akan meningkat. Tingkat kreatinin abnormal tinggi kemungkinan terjadi kerusakan atau kegagalan ginjal. 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 eksternal kreatinin ini minimal dan dapat diabaikan (Wyss, 2000).

Selama 40 tahun terakhir, kreatinin serum telah menjadi petanda serum paling umum dan murah untuk mengetahui fungsi ginjal. Pemeriksaan kreatinin serum juga sangat membantu kebijakan dalam melakukan terapi pada pasien gangguan fungsi ginjal. Tinggi rendahnya kadar kreatinin dalam darah digunakan sebagai indikator penting dalam menentukan apakah seorang dengan gangguan fungsi ginjal memerlukan tindakan hemodialisis atau tidak.

Kreatinin merupakan hasil metabolisme dari kreatinin dan fosfokreatinin. 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 masa otot dan berat badan. Nilai normal kadar kreatinin serum pada pria adalah 0,7-1,3 mg/dL sedangkan pada wanita 0,6-1,1 mg/dL.

Proses awal biosintesis kreatinin berlangsung di ginjal yang melibatkan asam amino arginin dan glisin. Menurut salah satu penelitian *in vitro*, kreatinin diubah menjadi kreatinin dalam jumlah 1,1% per hari. Pada pembentukan kreatinin tidak ada mekanisme *reuptake* oleh tubuh, sehingga sebagian besar kreatinin diekskresi lewat ginjal.

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

2.2.3 Faktor Yang Mempengaruhi Kadar Kreatinin

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi kadar kreatinin dalam darah, diantaranya adalah :

- 1) Perubahan massa otot.
 - 2) Diet kaya daging meningkatkan kadar kreatinin sampai beberapa jam setelah makan.
 - 3) Aktifitas fisik yang berlebihan dapat meningkatkan kadar kreatinin darah.
 - 4) Obat-obatan seperti sefalosporin, aldacton, aspirin dan co-trimexazole dapat mengganggu sekresi kreatinin sehingga meninggikan kadar kreatinin darah.
 - 5) Kenaikan sekresi tubulus dan destruksi kreatinin internal.
 - 6) Usia dan jenis kelamin pada orang tua kadar kreatinin lebih tinggi daripada orang muda, serta pada laki-laki kadar kreatinin lebih tinggi daripada wanita.
- (Sukandar E, 1997).

2.2.4 Faktor Yang Mempengaruhi Pemeriksaan Kreatinin

Senyawa - senyawa yang dapat mengganggu pemeriksaan kadar kreatinin darah hingga menyebabkan *overestimasi* nilai kreatinin sampai 20 % adalah : askorbat, bilirubin, asam urat, aseto asetat, 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.

Akurasi atau tidaknya hasil pemeriksaan kadar kreatinin darah juga sangat tergantung dari ketepatan perlakuan pada pengambilan sampel, ketepatan reagen, ketepatan waktu dan suhu inkubasi, pencatatan hasil pemeriksaa dan pelaporan hasil.

Faktor prerenal

Faktor ini adalah disebabkan oleh pengaliran darah ke ginjal yang berkurang. Contoh-contoh dari penyebab prerenal adalah hipovolemia yang disebabkan oleh kehilangan darah, dehidrasi dari kehilangan cairan tubuh akibat muntah, diare, berkeringat, dan demam, konsumsi cairan yang sedikit sekali, konsumsi obat seperti diuretik (*water pills*) yang mungkin menyebabkan kehilangan air yang berlebihan serta obstruksi pengaliran darah ke ginjal yang disebabkan oleh halangan dari arteri atau vena renal.

Faktor renal

Faktor renal merupakan kerusakan secara langsung pada ginjal sendiri. Ini termasuk sepsis yang memicu kepada peradangan pada ginjal dimana fungsi ginjal menjadi tidak adekuat. Ini adalah disebabkan oleh pengambilan obat-obatan yang mengakibatkan keracunan pada ginjal. Antara obatnya adalah obat anti

peradangan nonsteroid seperti ibuprofen dan naproxen serta yang lain-lain adalah antibiotik seperti *aminoglycosides* [gentamisin (*Garamycin*), *tobramycin*], lithium (*Eskalith*, *Lithobid*), obat-obatan yang mengandung *iodine* seperti yang disuntikan untuk studi radiologi dengan *dye* (zat pewarna). Selain itu *Rhabdomyolysis* adalah salah satu faktor renal yang menyebabkan gagal ginjal akut. Ini adalah suatu situasi dimana terjadi penguraian otot yang disignifikasi dalam tubuh, dan produk-produk degenerasi dari serat otot menyumbat pada sistem penyaringan di ginjal. Ini sering terjadi karena trauma dan luka. Glomerulonefritis akut atau peradangan glomeruli ginjal merupakan satu faktor gagal ginjal. Antara penyakit dapat menyebabkan peradangan ini adalah sistemik lupus eritematosus, Wegener's granulomatosis, dan sindroma Goodpasture.

Faktor post renal

Ini disebabkan oleh faktor-faktor yang mempengaruhi pengaliran urin yaitu obstruksi dari kantung kemih atau ureter yang menyebabkan tekanan karena tidak ada tempat untuk pengaliran urin ke luar. Ketika tekanan meningkat ia turut mengefek ginjal. Hipertrofi prostat turut mengobstruksi uretra dan menghalang kantung kemih dari mengosong. Batu-batu ginjal juga dapat memicu kepada obstruksi saluran kemih (Harsh Mohan).

Gagal ginjal kronisberkembang melalui waktu berbulan-bulan dan bertahun-tahun. Penyebab-penyebab yang paling umum dari gagal ginjal kronis dihubungkan pada diabetes yang tidak terkontrol, tekanan darah tinggi yang tidak terkontrol serta glomerulonefritis kronik. Di antara penyebab-penyebab yang tidak umum adalah penyakit ginjal polikistik, refluks nefropati, batu di ginjal dan kanker prostat (Harsh Mohan).

2.2.5. Mekanisme filtrasi ginjal

Glomerulus adalah bagian kecil dari ginjal yang melalui fungsi sebagai saringan yang setiap menit kira-kira 1 liter darah yang mengandung 500 ml plasma, mengalir melalui semua glomeruli dan sekitar 100 ml (10%) dan disaring keluar. Plasma yang berisi semua garam, glukosa dan benda halus lainnya disaring dan tetap tinggal dalam aliran darah.

Cairan yang disaring yaitu filtrasi glomerulus, kemudian mengalir melalui tubula renalis dan sel-selnya menyerap semua bahan yang diperlukan tubuh dan meninggalkan yang tidak diperlukan.

Keadaan normal semua glukosa diabsorpsi kembali, kebanyakan produk sisa buangan dikeluarkan melalui urine, diantaranya kreatinin dan ureum. Kreatinin sama sekali benar-benar disekresikan ke dalam tubulus oleh tubulus proksimalis sehingga jumlah total kreatinin meningkat kira-kira 20%. (Guyton CA, 1995).

Jumlah filtrasi glomerulus yang dibentuk setiap menit pada orang normal rata-rata 125 ml per menit, tetapi dalam berbagai keadaan fungsional ginjal normal dapat berubah dari beberapa mililiter sampai 200 ml per menit, jumlah total filtrat glomerulus yang terbentuk setiap hari rata-rata sekitar 180 liter, atau lebih dari pada dua kali berat badan total, 90 persen filtrat tersebut biasanya direabsorpsi di dalam tubulus, sisanya keluar sebagai urin. (Evelyn C, 1999)

2.2.6. Klasifikasi

The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) of the National Kidney Foundation (NKF) mengklasifikasikan tahap penyakit gagal ginjal kronis sebagai berikut:

- Tahap 1: kerusakan ginjal dengan (LFG normal atau $> 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)
- Tahap 2: penurunan ringan pada (LFG: $60\text{-}89 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)
- Tahap 3: penurunan sedang pada (LFG: $30\text{-}59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)
- Tahap 4: penurunan berat di (LFG: $15\text{-}29 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)
- Tahap 5: gagal ginjal (LFG $<15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ atau dialisis)

2.2.7. Patofisiologi

Gambaran umum perjalanan gagal ginjal dapat diperoleh dengan melihat hubungan antara bersihan kreatinin dan kecepatan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) sebagai persentase dari keadaan normal, terhadap kreatinin serum dan kadar *blood urea nitrogen* (BUN) dengan rusaknya massa nefron secara progresif oleh penyakit ginjal kronik.

Perjalanan umum gagal ginjal dapat dibagi menjadi empat stadium. Stadium ringan dinamakan penurunan cadangan ginjal. Selama stadium ini kreatinin serum dan kadar BUN adalah normal dan penderita asimtomatik.

Dalam stadium sedang berlaku insufisiensi ginjal, dimana lebih dari 75% jaringan yang berfungsi telah rusak. Pada tahap ini, kadar BUN mulai meningkat diatas batas normal. Peningkatan konsentrasi BUN ini berbeda-beda karena tergantung dari kadar protein dalam diet. Pada stadium ini, kadar kreatinin serum juga mulai meningkat melebihi kadar normal. Azotemia biasanya ringan, kecuali

bila penderita misalnya mengalami stress akibat infeksi, gagal jantung, atau dehidrasi. Pada stadium insufisiensi ginjal ini gejala-gejala nokturia dan poliuria mulai timbul.

Stadium berat dan stadium terminal gagal ginjal kronik disebut gagal ginjal stadium akhir atau uremia. Gagal ginjal stadium akhir timbul apabila sekitar 90% dari massa nefron telah hancur, atau hanya sekitar 200.000 nefron saja yang masih utuh. Nilai LFG hanya 10% dari keadaan normal, dan bersihan kreatinin mungkin sebesar 5-10 ml per menit atau kurang. Pada keadaan ini kreatinin serum dan kadar BUN akan meningkat dengan mendadak sebagai respons terhadap LFG yang mengalami sedikit penurunan. Pada stadium akhir gagal ginjal, penderita mulai merasakan gejala-gejala yang cukup parah, karena ginjal tidak sanggup lagi mempertahankan homeostasis cairan dan elektrolit dalam tubuh. Urin menjadi isoosmotis dengan plasma pada berat jenis yang tetap sebesar 1,010. Penderita biasanya menjadi oligouria (pengeluaran kemih kurang dari 500 ml/hari) karena kegagalan glomerulus meskipun proses penyakit mula-mula menyerang tubulus ginjal. Kompleks perubahan biokimia dan gejala-gejala yang dinamakan sindrom uremik mempengaruhi setiap sistem dalam tubuh. Pada stadium akhir gagal ginjal, penderita pasti akan meninggal kecuali kalau ia mendapat pengobatan dalam bentuk transplantasi ginjal atau dialisis.

2.2.8. Gambaran Klinis dan Diagnosis

Manifestasi klinis pada pasien gagal ginjal banyak terdapat pada seluruh sistem organ tersebut. Hal ini disebabkan karena organ ginjal memegang peranan yang penting dalam tubuh yaitu sebagai organ yang mengekskresikan seluruh sisa-sisa hasil metabolisme. Secara umum pasien tersebut akan mengalami

kelelahan dan kegagalan pertumbuhan. Pada inspeksi ditemukan kulit pucat, mudah lecet, dan rapuh. Sedangkan pada mata ditemukan gejala mata merah dan pada pemeriksaan funduskopi ditemukan fundus hipertensif.

Gejala sistemik yang dapat ditemukan antara lain hipertensi, penyakit vaskuler, hiperventilasi, asidosis, anemia, defisiensi imun, nokturia, poliuria, haus, proteinuria, dan gangguan berbagai organ lainnya. Bahkan pada penderita stadium lanjut terdapat gangguan fungsi seksual seperti penurunan libido, impoten, amenore, infertilitas, ginekomastia, galaktore. Tulang dan persendian juga dapat terjadi gangguan seperti adanya rakhitis akibat defisiensi vitamin D dan juga gout serta pseudogout. Letargi, tremor, malaise, mengantuk, anoreksia, myoklonus, kejang, dan koma merupakan manifestasi klinis pada sistem syaraf.

Diagnosis gagal ginjal dapat ditegakkan melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik yang menunjukkan adanya gejala-gejala sistemik seperti gangguan pada sistem gastrointestinal, kulit, hematologi, saraf dan otot, endokrin, dan sistem lainnya. Pada anamnesis diperlukan data tentang riwayat penyakit pasien, dan juga data yang menunjukkan penurunan faal ginjal yang bertahap.

Etiologi memegang peranan penting dalam memperkirakan perjalanan klinis gagal ginjal kronik dan terhadap penanggulangannya. Dalam anamnesis dan pemeriksaan penunjang perlu dicari faktor-faktor yang memperburuk keadaan gagal ginjal kronik yang dapat diperbaiki seperti infeksi traktus urinarius, obstruksi traktus urinarius, gangguan perfusi dan aliran darah ginjal, gangguan elektrolit, pemakaian obat nefrotoksik termasuk bahan kimia dan obat tradisional. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan pada gagal ginjal kronik antara lain pemeriksaan laboratorium, EKG, USG, foto polos abdomen, pemeriksaan

pyelografi, pemeriksaan foto thorax, dan pemeriksaan radiologi tulang. Pemeriksaan darah yang mengukur kadar kreatinin dan BUN dalam darah diperlukan untuk menegakkan diagnosa gagal ginjal dengan tepat. Peningkatan kadar kreatinin setiap hari secara progressif merupakan indikasi gagal ginjal akut. Kadar kreatinin juga merupakan indikator yang baik untuk menentukan keparahan kerusakan ginjal; semakin tinggi kadar kreatinin semakin parah kerusakan ginjal (Mark H. Beers)

2.2.9 Pengaruh hemodialisis pada ureum dan kreatinin

Berdasarkan beberapa parameter yang sering digunakan sebagai patokan untuk dilakukan hemodialisis adalah kadar ureum ≥ 20 mg/dL, kadar kreatinin ≥ 8 mg/dL atau kalium ≥ 7 meq/dL. Kadar ureum dalam darah cepat meninggi daripada kreatinin bila fungsi ginjal menurun. Pada dialisis kadar ureum lebih dulu menurun berbanding kreatinin. Jika terjadi kerusakan ginjal berat dan permanen, kadar ureum akan terus meningkat sedangkan kadar kreatinin cenderung mendatar.

2.3 Pemantapan Mutu

Pemantapan mutu laboratorium merupakan suatu peralatan mutu yang digunakan untuk melakukan pengawasan mutu dengan menggunakan konsep pengawasan proses statistik (*statistical proses kontrol*). Pengawasan proses dengan statistik adalah sebuah cara yang memungkinkan operator menentukan apakah suatu proses sedang berproduksi, dan mungkin terus berproduksi keluaran yang sesuai. Sedangkan jaminan mutu adalah suatu sistem manajemen yang dirancang untuk mengawasi kegiatan-kegiatan pada seluruh tahap (desain produk : produksi, penyerahan produk serta layanan), guna mencegah adanya masalah-

masalah kualitas dan memastikan bahwa hanya produk yang memenuhi syarat yang sampai ke tangan pelanggan (Faure & Faure, 1999). Mutu didefinisikan Crosby sebagai suatu pemenuhan persyaratan dengan meminimalkan kerusakan yang mungkin timbul atau *standard of zero defect* yang berarti memerlukan prinsip benar sejak awal.

Menurut Hadi (2000) dalam kaitannya dengan mutu laboratorium data hasil uji analisa laboratorium dikatakan bermutu tinggi apabila data hasil uji tersebut dapat memuaskan pelanggan dengan mempertimbangkan aspek-aspek teknis sehingga *precision and accuracy* atau ketepatan dan ketelitian yang tinggi dapat dicapai, dan data tersebut harus terdokumentasi dengan baik, sehingga dapat diperhatikan secara ilmiah.

Untuk dapat meyakinkan bahwa laboratorium memiliki kemampuan teknis dalam menghasilkan data hasil uji yang akurat dan handal sehingga memberikan kepercayaan pada pengguna jasa, laboratorium klinik sebaiknya mampu menetapkan manajemen mutu laboratorium sebagai hasil analisis laboratorium yang dapat dipertanggungjawabkan. Salah satu kegiatan terpenting dalam meningkatkan mutu laboratorium yaitu dengan melakukan pemantapan mutu, istilah pemantapan mutu merupakan pembakuan dari *quality control*.

2.4 Pemantapan Mutu Internal

Salah satu program pengendalian mutu laboratorium adalah pemantapan mutu laboratorium intra laboratorium (pemantapan mutu internal). Tujuan pelaksanaan pemantapan mutu internal laboratorium adalah mengendalikan hasil pemeriksaan laboratorium tiap hari dan untuk mengetahui penyimpangan hasil laboratorium untuk segera diperbaiki. Manfaat melaksanakan kegiatan pemantapan mutu

internal laboratorium antara lain mutu presisi maupun akurasi hasil laboratorium akan meningkat. Hasil laboratorium yang kurang tepat akan menyebabkan kesalahan dalam penatalaksanaan pengguna laboratorium. Manfaat lain yaitu pimpinan laboratorium akan mudah melaksanakan pengawasan terhadap hasil laboratorium. Kepercayaan yang tinggi terhadap hasil laboratorium ini akan membawa pengaruh pada moril karyawan yang akan akhirnya akan meningkatkan disiplin kerja di laboratorium.

Pemantapan mutu internal adalah kegiatan pencegahan dan pengawasan yang dilaksanakan oleh masing-masing laboratorium secara terus menerus agar diperoleh hasil pemeriksaan yang tepat (Depkes RI th 2004). Pemantapan mutu internal laboratorium meliputi beberapa tahap yaitu : pra analitik, analitik, dan pasca analitik.

Pemantapan mutu laboratorium kimia klinik melalui tahap pra analitik meliputi kegiatan mempersiapkan pasien, menerima spesimen, mengambil spesimen, memberi identitas spesimen, menguji mutu air dan reagensia. Tahap analitik meliputi kegiatan pengolahan spesimen, pemeliharaan dan kalibrasi peralatan, pelaksanaan pemeriksaan, pengawasan ketelitian dan ketepatan pemeriksaan. Tahap pasca analitik meliputi kegiatan pencatatan hasil pemeriksaan, dan pelaporan hasil pemeriksaan (Depkes RI, 1997:2).

Beberapa kegiatan pemantapan mutu internal meliputi :

Kesalahan pada pemeriksaan dapat berupa

Kesalahan teknik Sifat kesalahan disini sudah melekat, selalu ada pada setiap pemeriksaan dan seakan-akan tidak mungkin dapat dihindarkan.

Usaha perbaikan jenis kesalahan ini hanya dapat memperkecil kesalahan

tetapi tidak mungkin menghilangkannya sama sekali. Kesalahan teknik ini ada 3 macam yaitu

a. Kesalahan acak (Random error)

Kesalahan jenis ini menunjukkan tingkat ketelitian (presisi) pemeriksaan. Kesalahan ini akan tampak pada pemeriksaan yang dilakukan berulang pada spesimen yang sama dan hasilnya bervariasi, kadang-kadang lebih besar, kadang-kadang lebih kecil dari nilai seharusnya.

b. Kesalahan sistemik (Systematic error)

Kesalahan jenis ini menunjukkan tingkat ketepatan (akurasi) pemeriksaan. Sifat kesalahan ini menjurus ke satu arah. Hasil pemeriksaan selalu lebih besar atau selalu lebih kecil dari nilai seharusnya.

c. Kesalahan non teknik

Kesalahan yang terjadi di luar tahap analitik pemeriksaan. Kesalahan jenis ini dijumpai pada tahap pra analitik atau pasca analitik.

Kesalahan ini terbagi atas :

a. Kesalahan pengambilan sampel (sampling error)

- Persiapan pasien
- Pemberian identitas spesimen
- Pengambilan dan penampungan spesimen
- Pengolahan dan penyimpanan spesimen
- Transport spesimen

b. Kesalahan penghitungan dan penulisan (Clerical error)

Pencatatan hasil pada waktu bekerja di laboratorium yang harus diperhatikan adalah ketelitian (presisi) dan ketepatan (akurasi) dari suatu pemeriksaan. Ketelitian diartikan kesesuaian hasil pemeriksaan laboratorium yang diperoleh apabila pemeriksaan dilakukan berulang. Ketepatan diartikan kesesuaian hasil pemeriksaan laboratorium dengan nilai yang seharusnya.

1. Ketelitian Suatu pemeriksaan umumnya lebih mudah dilihat ketidak telitian (impresisi) daripada ketelitian (presisi). Impresisi dapat dinyatakan dengan besarnya SD (Standard Deviasi) atau CV (Koefisien variasi). Makin besar SD dan CV makin tidak teliti. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi ketelitian yaitu : alat, metode pemeriksaan, volume/kadar bahan yang diperiksa, reagen yang kadaluarsa, cara melarutkan/pencampuran yang salah, pipetisasi yaang salah, urutan prosedur yang salah, waktu pengulangan dan tenaga pemeriksa.
2. Ketepatan pada suatu pemeriksaan umumnya dinyatakan ketidaktepatan (inakurasi) daripada ketepatan (akurasi). Inakurasi adalah perbedaan antara nilai yang diperoleh dengan nilai sebenarnya (true value). Ketepatan pemeriksaan terutama dipengaruhi oleh spesifisitas metode pemeriksaan dan kualitas larutan standar. Agar pemeriksaan hasilnya tepat, maka harus dipilih metode pemeriksaan yang memiliki spesifisitas analitis yang tinggi.

3. Uji ketelitian aasil laboratorium digunakan untuk menentukan diagnosis, pemantauan pengobatan dan meramalkan prognosis, maka amatlah perlu untuk selalu menjaga mutu hasil pemeriksaan, dalam arti mempunyai tingkat akurasi dan presisi Yang dapat dipertanggungjawabkan.

2.5 Bahan Kontrol

Bahan kontrol adalah bahan-bahan yang dianalisis untuk tujuan *Quality Control (QC)*, yang diikuti dngan pembuatan tabulasi data pada *control chart* atau kartu kontrol dan evaluasi statistik dari data tersebut.

Bahan-bahan tersebut sifatnya :

- Bentuknya stabil dan homogen
- Dikemas dalam aliquots atau vials
- Dapat dianalisa dalam jangka waktu lama
- Lebih disukai merupakan matrix yang sama dengan bahan yang dianalisa, misalnya jika serum yang dianalisa digunakan material kontrol matrix protein
- Material dari sumber manusia umumnya lebih disukai, tetapi dengan pertimbangan biohazard dan batas ketersediaan maka material bovine dianggap aman dan lebih mudah didapat.
- Konsentrasinya dapat normal atau abnormal sesuai dengan hasil test yang merupakan *critical in the medical interpretation*

Material kontrol tersebut dikenal dengan nama *control sera atau produk kontrol* atau serum kontrol biasanya

- Berbentuk *lyophilized* atau *freeze-dried* (beku kering), yang dilarutkan dalam aquadest atau diluent yang spesifik (*commercial lyophilized material*)
- *Commercial stabilized liquid control materials*
- *Pooled sera atau serum kumpulan*

Produk kontrol dapat diperoleh sebagai produk yang *assayed materials dan unassayed materials*. *Unassayed material* biasanya dibuat dengan nilai normal, tinggi atau abnormal. Serum ini stabil dan tahan lama (stabil 1-2 tahun bila belum dibuka dan disimpan baik). Nilai konsentrasi tidak diketahui. *Assayed materials* disertai dengan daftar nilai konsentrasi yang dimiliki oleh material tersebut dan daftar ini sering disertai dengan nilai rata-rata dan simpangan baku, sehingga harganya lebih mahal.

Shewhart dan Westgard

Shewhart adalah orang yang mengembangkan prosedur pemantapan mutu untuk industri. Selanjutnya pada tahun 1950 ***Levey-Jennings*** memperkenalkan kartu kontrol pertama yang dipakai di laboratorium klinik, yang merupakan aplikasi dari prosedur pemantapan mutu yang dikembangkan oleh ***Shewhart*** untuk industri. Kartu kontrol ***Levey-Jennings*** batas nilai rata-rata ± 2 simpangan baku dan ± 3 simpangan baku.

Daerah nilai rata-rata ± 2 simpangan baku merupakan daerah batas peringatan pemantapan mutu dimana 95,5% hasil pemeriksaan harus terletak didalam daerah batas ini, dan hanya 5% yang diperbolehkan diluar daerah batas ini. Misalnya dari

satu seri 20 pemeriksaan, hanya satu pemeriksaan saja yang diperbolehkan berada diluar daerah nilai rata-rata ± 2 simpangan baku. Ini merupakan suatu pemeriksaan yang terkontrol dengan baik, dan apabila ada nilai hasil pemeriksaan yang terletak diluar batas normal, yakni nilai rata-rata ± 3 simpangan baku, berarti pemeriksaan tersebut tidak terkontrol.

Westgard adalah orang yang mengembangkan prosedur *multirule* untuk menafsirkan data kontrol. Prosedur *Westgard multirule* memerlukan sebuah kartu dengan garis-garis batas kontrol ± 1 simpangan baku, ± 2 simpangan baku, ± 3 simpangan baku (diadaptasi dari kartu Levey-Jenning dengan penambahan satu atau dua batas kontrol). Penggunaan prosedur *multirule* sama dengan penggunaan kartu Levey-Jenning, tetapi interpretasi data lebih terstruktur.

Ketentuan kontrol Westgard multirule dapat disimpulkan sebagai berikut :

1_{2s} satu kontrol diluar nilai rata-rata ± 2 simpangan baku (tetapi masih didalam daerah nilai rata-rata ± 3 simpangan baku), merupakan ketentuan peringatan untuk menentukan ketentuan yang lain.

1_{3s} satu kontrol diluar nilai rata-rata \pm simpangan baku, merupakan ketentuan penolakan yang sensitive terhadap kesalahan acak (random error).

2_{2s} dua kontrol diluar nilai rata-rata ± 2 simpangan baku (tetapi masih didalam daerah nilai rata-rata ± 3 simpangan baku), merupakan ketentuan penolakan yang sensitive terhadap kesalahan sistematis.

R_{4s} Satu kontrol di luar rata-rata $+ 2$ simpangan baku, sedangkan satu kontrol lain diluar rata-rata $- 2$ simpangan baku, merupakan ketentuan penolakan yang sensitive terhadap kesalahan acak.

4₁s empat kontrol diluar rata-rata + 1 simpangan baku atau diluar nilai rata-rata – 1 simpangan baku merupakan ketentuan penolakan yang sensitive terhadap kesalahan acak.

10 x Sepuluh kontrol berada pada satu sisi dari nilai rata-rata (diata / dibawah) merupakan ketentuan penolakan yang sensitive terhadap kesalahn sistematis.

Bila ternyata ada nilai diluar batas yang diperolehkan, harus dicari sebabnya.

Secara umum dapat dilakukan tindakan berikut :

1. Baca lagi cara tes dan periksa alat yang digunakan
2. Bila semua baik, ulang tes apakah ada kontaminasi tabung reaksi, *cup* atau hal lain
3. Lihat apakah bahan kontrol masih baik (ulangi serum kontrol)
4. Gunakan reagen baru
5. Sediakan serum kontrol komersial normal / abnormal untuk digunakan bila perlu

Pelaksanaan analisa yang tepat dapat dilakukan dengan cara mengukur suatu serum kontrol sesuai parameter yang dikehendaki. Serum kontrol berasal dari mamalia yaitu sapi, babi dan manusia yang bebas dari infeksi. Menurut jenisnya, serum kontrol terdiri dari serum cair dan serum beku kering atau *lyophylized*, dimana serum cair lebih murah, bebas dari kesalahan rekonstitusi, kurang stabil untuk daerah tropis. Serum kontrol cair komersial adalah serum kontrol yang siap pakai, didalamnya mengandung stabilisator dan zat-zat anti bakteri, sedangkan serum beku kering atau *lyophylized*, lebih stabil, resiko terjadinya kesalahan rekonstitusi, harus ada petunjuk jelas tentang cara rekonstitusi dan penanganan serum. Serum beku kering dibuat

dengan cara pengeringan di bawah suhu yang sangat rendah di bawah titik beku larutan dengan tekanan yang sangat rendah, biasanya dibuat dari serum manusia (Donosepoetra, 1996)

Pemantapan mutu internal laboratorium wajib dilaksanakan oleh laboratorium di Rumah sakit Negeri atau swasta, puskesmas atau laboratorium swasta. Serum standar jenis *lyophilized universal* sangat mahal, oleh karena itu beberapa laboratorium kecil dan swasta, termasuk laboratorium puskesmas, menggunakan *pool serum* sebagai serum kontrol untuk pemeriksaan sehari-hari. Untuk laboratorium kecil (Tingkat Pratama dan Madya) dan puskesmas jarang ditemukan serum kontrol disimpan dalam lemari es atau *freezer* yang dilengkapi indikator suhu sampai -15°C , pada umumnya *freezer* yang dipergunakan menunjukkan suhu -10°C (sistem penyimpanan yang non standar) dan *freezer* tersebut seringkali dibuka dan ditutup sehingga suhu menjadi tidak stabil dan memungkinkan kontaminasi mikroorganisme yang menyebabkan terjadi proses glikolisis dan lainnya sehingga didapatkan perubahan kadar substrat dari hasil pemeriksaan kadar BUN dan Kreatinin.

Spesimen BUN :

Stabilitas serum atau plasma dapat disimpan sampai 3 hari pada suhu 4°C , untuk waktu yang lama harus terus dibekukan pada suhu $(-20)^{\circ}\text{C}$ (Barthelot M., Report Chem. Applique 1,284 (1859)

Spesimen Kreatinin :

Stabilitas sampel : serum / plasma : $2 - 8^{\circ}\text{C} = 7$ hari pada suhu $(-15) - (-25)^{\circ}\text{C} = 3$ bulan (Mod. Method of Birtels H. *et al.*, Clin. Chim. Acta 32, 81 (1971)

2.6 Hipotesis

1. Tidak ada pengaruh lama penyimpanan bahan kontrol *pool serum* terhadap kadar BUN yang disimpan dalam *freezer* selama 1 bulan.
2. Tidak ada pengaruh lama penyimpanan bahan kontrol *pool serum* terhadap kadar Kreatinin yang disimpan dalam *freezer* selama 1 bulan.