

G16.61
LWD
P 4



**PERBEDAAN NILAI KLIRENS COCKCROFT-GAULT
BERDASAR HASIL PEMERIKSAAN KREATININ
METODA JAFFE UNCOMPENSATED, RATE-BLANKED
COMPENSATED DENGAN ENZIMATIK**

Oleh :

NYOMAN SUCI WIDYASTITI

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I (PPDS I)
BAGIAN PATOLOGI KLINIK FK UNDIP / RS DR KARIADI
SEMARANG**

2005

**PERBEDAAN NILAI KLIRENS COCKCROFT-GAULT
BERDASAR HASIL PEMERIKSAAN KREATININ
METODA JAFFE UNCOMPENSATED, RATE-BLANKED
COMPENSATED DENGAN ENZIMATIK**

**Karya ilmiah akhir
Untuk memenuhi persyaratan
Program Pendidikan Dokter Spesialis I
Patologi Klinik**

Oleh :

NYOMAN SUCI WIDYASTITI

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I (PPDS I)
BAGIAN PATOLOGI KLINIK FK UNDIP / RS DR KARIADI**

SEMARANG

2005

Karya ilmiah akhir ini telah disetujui untuk dipertahankan dihadapan

Tim Penguji PPDS I Patologi Klinik FK UNDIP

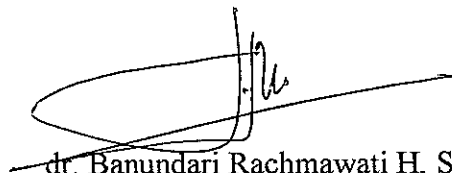
Telah disetujui,

Pembimbing pertama



dr. Purwanto AP, SpPK
NIP 131 252 963

Pembimbing kedua



dr. Banundari Rachmawati H, SpPK
NIP 131 803 124

Ketua Bagian
Patologi Klinik FK UNDIP



dr. Lisyani Suromo, SpPK (K)
NIP 130 354 859



Ketua PPDS I
Patologi Klinik FK UNDIP



dr. Purwanto AP, SpPK
NIP 131 252 963

UPT-PUSTAK-UNDIP

No. Datt: 3608/T/PP/14
Tgl. : 11 Mei '05

**DIFFERENCES IN COCKCROFT GAULT CLEARANCE BASED ON CREATININE
SERUM EXAMINATION USING UNCOMPENSATED JAFFE METHOD,
RATE-BLANKED COMPENSATED METHOD
AND ENZYMATIC METHOD**

ABSTRACTS

Backgrounds: Cockcroft-Gault clearance value depends on the results of serum creatinine examination based on creatinine examination method used. Uncompensated Jaffe method based on pikrat alkaline reaction that is widely used by clinical laboratories in Indonesia is very susceptible to interference substances Rate-blanked compensated Jaffe method is a modification of Jaffe method with the purpose to reduce interference substance. Enzymatic method is very specific because it is not influenced by non creatinine chromogen.

Purpose: To prove the difference in Cockcroft-Gault clearance values based on the results of serum creatinine examination using uncompensated Jaffe method, rate-blanked compensated Jaffe method, and enzymatic method.

Materials and Methods: Calculation of Cockcroft-Gault clearance values was performed based on the results of serum creatinine examination using uncompensated Jaffe method, rate-blanked compensated Jaffe method, and enzymatic method on 30 samples from males and females of 18 to 30 years old with BMI 20 to 25, that were non-vegetarian, no history of diabetes, not using drug or supplement within 24 hours before blood sampling, no pregnancy, no amputation, no edema, no previous history of kidney disease, serum creatinine was within the limits of reference values, fasting of at least 8 hours and agreement to participate in the study. The exclusion criteria were if the serum was hemolytic, lipemic or icteric. Serum creatinine examination was performed using autoanalyzer according to the manufacture's instructions. Statistical test was performed using unpaired t test and Mann-Whitney test.

Results: The mean result of serum creatinine examination using uncompensated Jaffe method was 0.83 ± 0.20 mg/dL, rate-blanked compensated Jaffe method was 0.82 ± 0.18 mg/dL, and enzymatic method was 0.83 ± 0.18 mg/dL. The mean value of Cockcroft-Gault clearance based on the result of serum creatinine examination using uncompensated Jaffe method was 113.84 ± 25.24 mL/minute, rate-blanked compensated Jaffe method was 113.43 ± 18.05 mL/minutes, and enzymatic method was 112.68 ± 17.46 mL/minute.

In the result of unpaired t test we found differences in the result of serum creatinine examination using both uncompensated Jaffe method and rate-blanked compensated Jaffe method as compared with enzymatic method ($p = 0.004$ and $p = 0.0001$). In the result of Mann-Whitney test we found differences in Cockcroft-Gault clearance value based on the result of serum creatinine examination using both uncompensated Jaffe method and rate-blanked compensated Jaffe method as compared with enzymatic method ($p = 0.001$ and $p = 0.0001$).

Conclusion: There are differences in Cockcroft-Gault clearance value based on serum creatinine examination method used. The Jaffe method is susceptible to interference substance, and modification of the Jaffe method has not yet eliminated the susceptibility of the method to interference.

Suggestion: The calculation of Cockcroft-Gault clearance should use the result of serum creatinine examination using enzymatic method.

Key words : Creatinine, Cockcroft-Gault, Jaffe method, enzymatic method

PERBEDAAN NILAI KLIRENS COCKCROFT-GAULT BERDASAR HASIL PEMERIKSAAN KREATININ METODA JAFFE UNCOMPENSATED, RATE-BLANKED COMPENSATED DENGAN ENZIMATIK

ABSTRAK

Latar belakang : Nilai klirens Cockcroft-Gault bergantung pada hasil pemeriksaan kreatinin serum berdasar metoda pemeriksaan kreatinin yang digunakan. Metoda Jaffe *uncompensated* berdasar reaksi pikrat alkalin yang banyak digunakan laboratorium klinik di Indonesia sangat rentan terhadap substansi interferensi (kromogen non kreatinin). Metoda Jaffe *rate-blanked compensated* merupakan modifikasi metoda Jaffe untuk mengurangi substansi interferensi. Metoda enzimatik sangat spesifik karena tidak terpengaruh kromogen non kreatinin.

Tujuan : Membuktikan perbedaan nilai klirens Cockcroft-Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *uncompensated*, Jaffe *rate-blanked compensated* dengan enzimatik.

Bahan dan Metoda : Dilakukan perhitungan nilai klirens Cockcroft-Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *uncompensated*, Jaffe *rate-blanked compensated* dengan enzimatik pada 30 sampel pria dan wanita berusia 18 s/d 30 tahun dengan BMI 20 s/d 25, tidak vegetarian, tidak ada riwayat diabetes, tidak minum obat-obatan dan suplemen dalam jangka 24 jam sebelum *sampling* darah, tidak hamil, tidak amputasi, tidak edema, tidak ada riwayat penyakit ginjal sebelumnya, kreatinin serum dalam batas nilai rujukan, puasa minimal 8 jam dan bersedia berpartisipasi dalam penelitian. Kriteria eksklusi ialah apabila serum hemolitik, lipemik atau ikterik. Pemeriksaan kreatinin serum secara otomatis menggunakan *autoanalyzer* berdasar prosedur kerja masing-masing metoda. Uji statistik menggunakan uji t tidak berpasangan dan uji Mann-Whitney.

Hasil : Rerata hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *uncompensated* $0,83 \pm 0,20$ mg/dl, metoda Jaffe *rate-blanked compensated* $0,82 \pm 0,18$ mg/dl, metoda enzimatik $0,83 \pm 0,18$ mg/dl. Rerata nilai klirens Cockcroft Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *Uncompensated* ialah $113,84 \pm 25,24$ mL/menit, metoda Jaffe *rate-blanked compensated* $113,43 \pm 18,05$ mL/menit dan metoda enzimatik $112,68 \pm 17,46$ mL/menit.

Hasil uji t tidak berpasangan didapatkan perbedaan hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *uncompensated* maupun metoda Jaffe *rate-blanked compensated* dibanding metoda enzimatik ($p=0,004$ dan $p=0,0001$). Hasil uji Mann-Whitney didapatkan perbedaan nilai klirens Cockcroft Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *Uncompensated* maupun metoda Jaffe *rate-blanked compensated* dibanding metoda enzimatik ($p=0,0001$ dan $p=0,0001$)

Kesimpulan : Terdapat perbedaan nilai klirens Cockcroft-Gault berdasar metoda pemeriksaan kreatinin serum yang digunakan. Metoda Jaffe rentan terhadap substansi interferensi dan modifikasi metoda Jaffe belum dapat menghilangkan kerentanan metoda tersebut terhadap interferensi.

Saran : Perhitungan klirens Cockcroft-Gault sebaiknya menggunakan hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda enzimatik

Kata kunci : Kreatinin, Cockcroft-Gault, metoda Jaffe, metoda enzimatik

RIWAYAT HIDUP

Nama : Nyoman Suci Widyastiti

Alamat : Jl. Indraprasta no. 41 Semarang.

Tempat dan tanggal lahir : Semarang, 23 Oktober 1970

Pangkat / Golongan : Penata Muda / III B

NIP : 131 163 891

Nama orang tua : I.P Made Pada, SH
Putu Sarwati (Alm.)

Nama suami : Dr. Arif Rahman Sadad, SpF, MSi.Med

Anak : 1. PG. Daniswara Raditya R
2. PM. Prajneshwara Rahardhika R
3. PN. Argyareswara Davindra R

Riwayat Pendidikan : 1. Lulus SD Theresia Semarang Th. 1983
2. Lulus SMPN 7 Semarang Th. 1986
3. Lulus SMAN 3 Semarang Th. 1989
4. Lulus FK Undip Semarang Th.1996
5. Lulus Magister Biomedik (Imunologi) Undip Th. 2000

Riwayat Pekerjaan : Sejak tahun 1997 – sekarang sebagai staf pengajar di
Bagian Patologi Klinik FK UNDIP

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadapan Tuhan Yang Maha Esa, karena dengan perkenan dan kuasanya kami dapat menyelesaikan tulisan ini sebagai karya akhir dalam rangka menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Patologi Klinik di Fakultas Kedokteran UNDIP, RS Dr. Kariadi.

Sehubungan dengan selesainya karya akhir ini, perkenankanlah kami dengan tulus hati menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada **Dr. Purwanto AP, SpPK** selaku pembimbing, sekaligus guru kami yang dengan gigih telah memberikan bimbingan, pengarahan, semangat dan dorongan demi mencapai cita-cita kami. **Dr. Banundari Rachmawati H, SpPK** selaku pembimbing, dan guru kami yang dengan sabar dan bijaksana telah meluangkan waktu untuk membimbing, mendorong dan mengarahkan demi terselesainya program pendidikan ini. Disamping itu rasa terima kasih yang dalam kami sampaikan juga kepada yang terhormat :

1. **Dr. Lisyani Suromo, SpPK (K)** selaku ketua bagian Patologi Klinik FK UNDIP yang telah membimbing dan membantu kami selama pendidikan ini.
2. **Dr. Purwanto AP, SpPK** selaku Ketua PPDS I Patologi Klinik yang telah membimbing dan membantu kami selama pendidikan ini.
3. **Dr. MI. Tjahjati, SpPK** selaku Manajer Laboratorium dan guru kami yang telah memberikan bimbingan dan kesempatan untuk melakukan kegiatan selama menempuh pendidikan ini.
4. Staf pengajar PPDS I Patologi Klinik FK UNDIP, para guru kami ;
Dr. AP Pradana, SpPK (K), Dr. Sabardiman, SpPK (K), Dr. Affandi Ichsan,

SpPK (K), Dr. Imam Budiwiyono, SpPK, Dr. Indrawati, SpPK, Dr. Indranila KS, SpPK, Dr. Herniah Asti, SpPK yang telah membimbing dan membantu kami selama pendidikan ini.

5. **DR. Dr. Hertanto WS, MS, SpGK dan dr. Niken Puruhita, MmedSc,SpGK** yang telah memberi bimbingan dan masukan tentang statistik pada karya ilmiah kami.
6. **Prof. Dr. Kabulrachman, SpKK (K)** Dekan FK UNDIP atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan PPDS I Patologi Klinik.
7. **Dr. H. Gatot Suharto, M Kes.MMR** Direktur RS Dr. Kariadi atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan PPDS I Patologi Klinik.
8. Segenap **Tim Penguji PPDS I Patologi Klinik FK UNDIP** yang telah memberi kesempatan bagi kami untuk mempertahankan karya akhir ini dan memberi masukan untuk kesempurnaan karya akhir ini.
9. Seluruh **Staf laboratorium sub divisi Patologi Klinik RS Dr. Kariadi** yang telah banyak membantu, membimbing dan bekerja sama selama kami menempuh program pendidikan dan melaksanakan penelitian ini.
10. Seluruh **Staf laboratorium Patologi Klinik RS Telogorejo** dan khususnya **Sdri Santi** yang telah banyak membantu dan bekerja sama selama melaksanakan penelitian ini.
11. **Suami dan anak-anak** tercinta yang banyak berkorban dan dengan penuh kasih dan tulus mendampingi dan memberi semangat dan dorongan agar kami lebih giat dan gigih dalam menempuh pendidikan ini.

12. **Ayahanda** tercinta yang dengan tulus dan tidak ada henti-hentinya memanjatkan doa untuk keberhasilan dan kebahagiaan kami serta memberikan bantuan moril maupun material untuk kelangsungan pendidikan. Semoga Tuhan Yang Maha Esa berkenan memberikan kesehatan dan panjang umur kepadanya.
13. **Almarhumah ibunda** tercinta, yang memberi semangat dan inspirasi pada kami untuk senantiasa belajar giat dan berjuang mencapai cita-cita tertinggi. Semoga Tuhan Yang Maha Esa mengampuni semua kesalahan beliau dan memberi tempat terbaik di sisi-Nya.
14. Teman sejawat **Residen Patologi Klinik** yang telah banyak membantu selama pendidikan.
15. **Pasien Laboratorium sub divisi Patologi Klinik RS Dr. Kariadi** yang dengan sukarela ikut berpartisipasi dalam menyelesaikan karya akhir ini.
16. Semua pihak yang tidak bisa kami sebut satu-persatu, yang turut membantu dan mendukung pendidikan kami selama ini.

Akhirnya kami menyadari bahwa karya akhir ini masih banyak kekurangannya, oleh karena itu sumbang saran dan kritik dari para guru serta pembaca lainnya akan kami terima dengan senang hati demi perbaikan dimasa mendatang. Tak lupa kami memohon maaf yang sebesar-besarnya apabila selama menempuh pendidikan maupun dalam pergaulan sehari-hari ada hal-hal yang kurang berkenan. Semoga Tuhan Yang Maha Esa melimpahkan berkat dan rahmatNya kepada kita semua.

Semarang, Maret 2005

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman judul	i
Halaman pengesahan	ii
Abstrak	iii
Riwayat hidup	v
Kata pengantar	vi
Daftar isi	ix
Daftar tabel	xi
Daftar gambar dan grafik	xii
Daftar singkatan	xiii
Daftar lampiran	xiv
BAB 1 : Pendahuluan	
1.1 Latar belakang permasalahan	1
1.2 Rumusan masalah	4
1.3 Tujuan penelitian	4
1.4 Manfaat penelitian	6
BAB 2 : Tinjauan Pustaka	
2.1 Kreatinin	
2.1.1. Produksi dan metabolisme kreatinin	7
2.1.2. Ekskresi kreatinin	9
2.1.3. Hal-hal yang mempengaruhi produksi dan ekskresi kreatinin serta nilai rujukan	10
2.1.4. Kreatinin dan fungsi ginjal	11
2.2 Klirens	
2.2.1 Klirens isotopik	13
2.2.2 Klirens inulin	14
2.2.3 Klirens kreatinin	15
2.2.4 Klirens ureum	16
2.2.5. Klirens rumus persamaan	17
2.3 Metoda pemeriksaan kreatinin serum	
2.3.1. Metoda Jaffe	22
2.3.2. Metoda enzimatik	31
2.4 Kerangka teori	35
2.5 Kerangka konsep	36
2.6 Variabel penelitian dan definisi operasional	36
2.7 Hipotesis	38
BAB 3 : Metoda Penelitian	
3.1 Rancangan Penelitian	39
3.2 Ruang lingkup penelitian	40
3.3 Populasi dan sampel	40
3.3.1. Populasi	40
3.3.2. Sampel	40
3.3.2.1. Besar sampel	40
3.3.2.2. Kriteria sampel	41

3.3.2.3. Cara pengambilan sampel	41
3.4 Prosedur pengumpulan data dan alur kerja	
3.4.1. Prosedur pengumpulan data	42
3.4.2. Alur kerja	44
3.5 Cara pemeriksaan	45
3.5.1. Preparasi spesimen	45
3.5.2. Pemeriksaan Kreatinin serum metoda <i>Jaffe uncompensated</i> ..	45
3.5.3. Pemeriksaan Kreatinin serum metoda <i>rate-blanked compensated</i> ..	46
3.5.4. Pemeriksaan Kreatinin serum metoda enzimatik	47
3.5.5. Perhitungan nilai klirens Cockcroft-Gault	48
3.6 Analisis data	49
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	
4.1 Analisis univariat	
4.1.1 Karakteristik responden penelitian	51
4.1.2 Hasil pemeriksaan kreatinin	54
4.1.3 Nilai klirens Cockcroft-Gault	56
4.2 Uji normalitas data	
4.2.1 Uji normalitas hasil pemeriksaan kreatinin	58
4.2.2 Uji normalitas nilai klirens Cockcroft-Gault	58
4.3 Analisis bivariat	
4.3.1 Hasil pemeriksaan kreatinin	59
4.3.2 Nilai klirens Cockcroft-Gault	61
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Simpulan	63
5.2 Saran	64
BAB VI RINGKASAN	65
DAFTAR PUSTAKA	69
Lampiran	77

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Nilai rujukan kreatinin serum pada pria dan wanita dewasa menggunakan metoda pemeriksaan enzimatik dan Jaffe <i>rate-blanked compensated</i>	11
Tabel 2 Situasi klinis dimana dibutuhkan klirens untuk estimasi LFG	20
Tabel 3. Daftar substansi yang menginterferensi pemeriksaan kreatinin metoda Jaffe <i>uncompensated</i>	24
Tabel 4. Substansi yang menginterferensi pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe <i>rate-blanked compensated</i>	30
Tabel 5. Sebaran data hasil pemeriksaan kreatinin	56
Tabel 6. Sebaran data nilai klirens Cockcroft-Gault	58

DAFTAR GAMBAR DAN GRAFIK

	Halaman
Gambar 1 Metabolisme kreatin dan kreatinin	8
Grafik 1. Peningkatan palsu hasil pemeriksaan kreatinin metoda Jaffe pada serum dan plasma dibandingkan metoda referensi HPLC	25
Grafik 2 dan 3. Prinsip <i>rate-blanking</i>	27
Grafik 4. Koreksi hasil dengan mengatur <i>set point</i> pada kurva kalibrasi (<i>uncompensated</i>)	28
Grafik 5. Prinsip pemeriksaan metoda <i>compensated</i>	29
Grafik 6. Korelasi antara hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda <i>rate-blanked compensated</i> dan enzimatis (<i>crea plus</i>)	29
Grafik 7 Karakteristik jenis kelamin responden penelitian	52
Grafik 8. Karakteristik usia responden penelitian	52
Grafik 9. Distribusi frekuensi tinggi badan responden penelitian	53
Grafik 10. Distribusi frekuensi berat badan responden	53
Grafik 11. Karakteristik BMI responden	54
Grafik 12. Hasil pemeriksaan kreatinin serum menggunakan metoda Jaffe <i>uncompensated</i> , metode Jaffe <i>rate blanked compensated</i> dan metoda enzimatis	55
Grafik 13. Nilai klirens Cockcroft Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin serum menggunakan metoda Jaffe <i>uncompensated</i> , Jaffe <i>rate-blanked compensated</i> dan metoda enzimatis	57

DAFTAR SINGKATAN

HPLC	: High Performance Liquid Chromatography
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
NSAID	: Non- steroid Anti Inflammation Drug
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
GBM	: Glomerular Basement Membrane
Hb F	: Hemoglobin Fetal
HTIB	: 2,4,6- triiodo-3-hidroksibenzoic acid

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Informed consent	77
Lampiran 2. Data dasar dan kuesioner	78
Lampiran 3. Data penelitian	79
Lampiran 4. Hasil analisis statistik	80
Lampiran 5. Dokumentasi	95

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG PERMASALAHAN

Pengukuran kreatinin serum merupakan parameter yang ekonomis dan sangat bermanfaat untuk evaluasi pasien dengan penyakit ginjal. Kreatinin diekskresi hampir sempurna oleh ginjal dan sintesis kreatinin serum setiap hari relatif konstan. Tersedia berbagai metoda pemeriksaan untuk pengukuran kreatinin serum. Metoda yang paling tua dan paling sering digunakan sejak 100 tahun yang lalu ialah metoda pikrat alkalin, yang lebih dikenal sebagai metoda Jaffe.^{1,2} Metoda tersebut cepat dan sangat murah, akan tetapi sangat terkenal kerentanannya terhadap berbagai substansi interferensi yang dikenal sebagai non kreatinin kromogen atau pseudokreatinin. Bila terdapat interferensi, konsentrasi kreatinin serum yang diperiksa dapat meningkat hingga 0,4 mg/dL atau 27 $\mu\text{mol/L}$.^{1,3} Beberapa upaya dilakukan untuk mengeliminasi interferensi tersebut, misalnya deproteinasi serum pada pemeriksaan manual, atau penggunaan dialisis pada *autoanalyzer* untuk mengurangi pengaruh protein serum, selain itu juga penambahan borat untuk mengikat glukosa atau asam askorbat.¹ Upaya lain ialah dengan pengembangan metoda Jaffe dengan berbagai teknik, antara lain teknik *fixed-time* kinetik, *rate-blanked* dan *compensated*. Teknik *fixed-time* kinetik berdasar waktu pengukuran reaksi yang dilakukan pada saat reaksi lambat dan cepat. Teknik *rate-blanked* digunakan untuk mengeliminasi pengaruh bilirubin pada tahap pertama reaksi Jaffe. Teknik *compensated* ialah koreksi konsentrasi

kreatinin dengan pengurangan konsentrasi pseudokreatinin setelah kalkulasi dengan faktor kalibrasi.^{4,5,6,7,8}

Apabila terdapat ketidaksesuaian hasil pemeriksaan kreatinin serum dengan data klinis atau data laboratorium yang lain, maka kreatinin serum harus diukur menggunakan metoda alternatif lain selain metoda Jaffe.¹ Metoda alternatif yang digunakan antara lain metoda enzimatik dan HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*). Metoda enzimatik tidak terpengaruh interferensi pseudokreatinin, sehingga spesifik dan hasil pemeriksaan identik dengan pemeriksaan HPLC.^{9,10,11,12} Metoda enzimatik tersebut lebih mahal dan membutuhkan waktu reaksi yang lebih lama dibanding metoda Jaffe, sehingga metode tersebut tidak dipergunakan pada laboratorium klinik di Indonesia.^{1,12,13}

Pemeriksaan kreatinin serum bermanfaat sebagai pemeriksaan fungsi filtrasi ginjal. Kadar kreatinin serum berkorelasi dengan laju filtrasi glomerulus (LFG).^{1,3} Pada manusia, LFG tidak dapat diukur secara langsung, akan tetapi dapat diestimasi menggunakan klirens. Klirens yang paling sering dilakukan ialah klirens kreatinin. karena kreatinin merupakan substansi endogen, diekskresi dan difiltrasi sempurna, kadar harian relatif stabil, bukan bahan radioaktif, prosedur mudah, tidak memerlukan instrumentasi canggih dan relatif ekonomis.^{1,3,14} Klirens kreatinin memerlukan penampungan urin (umumnya urin tampung 24 jam). Kesulitan penampungan urin secara benar oleh pasien, menyebabkan klirens kreatinin rentan terhadap ketidakakuratan.^{15,16}

Sejumlah koreksi dan rumus persamaan dikembangkan untuk menghitung klirens kreatinin berdasar konsentrasi kreatinin serum tanpa penampungan urin.

Rumus tersebut berdasar fakta bahwa konsentrasi kreatinin serum bergantung kepada massa otot yang diasumsikan berhubungan dengan usia, jenis kelamin dan luas permukaan tubuh. Rumus persamaan yang saat ini paling sering digunakan oleh klinisi, termasuk klinisi di Indonesia ialah rumus / klirens Cockcroft-Gault, karena relatif sederhana dan akurat.^{16,17,18,19} National Kidney Foundation (NKF) USA pada tahun 2003 mengeluarkan panduan bahwa estimasi LFG dilakukan menggunakan rumus persamaan berdasar nilai kreatinin serum, antara lain klirens Cockcroft-Gault. Setiap laboratorium klinik harus melaporkan estimasi LFG menggunakan rumus persamaan sebagai tambahan setiap pelaporan pemeriksaan kreatinin serum.^{15,20}

Wuyts (2003) menyatakan bahwa apabila hendak menggunakan rumus persamaan klirens kreatinin, maka harus diperhatikan akurasi dan metoda yang digunakan untuk pemeriksaan kreatinin serum. Hasil pengukuran kreatinin serum menggunakan metoda Jaffe *rate-blanked compensated* dan enzimatik sebanding dengan metoda HPLC. Nilai klirens Cockcroft-Gault menggunakan kreatinin serum yang diukur menggunakan metoda *rate-blanked compensated* dan enzimatik berkorelasi sangat erat dengan *gold standard* klirens isotopik EDTA-Cr⁵¹. Akurasi metoda Jaffe *uncompensated* dalam pengukuran konsentrasi kreatinin serum maupun klirens Cockcroft-Gault lebih buruk dibanding metode *rate-blanked compensated* dan enzimatik.^{21,22}

Metode pemeriksaan kreatinin serum yang digunakan secara luas pada laboratorium klinik di Indonesia ialah metoda Jaffe, yaitu metoda Jaffe kinetik / *uncompensated* karena lebih murah dibanding metoda Jaffe *rate-blanked*

compensated serta jauh lebih murah dan lebih cepat dibanding metoda enzimatik. Oleh karena penelitian Wuyts menyatakan bahwa hasil pemeriksaan kreatinin serum dan penghitungan nilai klirens Cockcroft-Gault berdasar metoda Jaffe *uncompensated* kurang akurat dibanding metode Jaffe *rate-blanked compensated* dan enzimatik, maka hendak dilakukan penelitian tentang perbedaan hasil pemeriksaan kreatinin serum metode Jaffe *uncompensated*, *rate-blanked compensated* dengan metode enzimatik dan perbedaan perhitungan rumus klirens kreatinin Cockcroft-Gault berdasar hasil pengukuran kreatinin menggunakan ketiga metoda tersebut. Belum ada peneliti yang melakukan penelitian serupa dengan responden orang/ras Indonesia dan menggunakan metoda dan *autoanalyzer* yang sering digunakan oleh laboratorium klinik di Indonesia.

1.2 Rumusan masalah

Dari latar belakang tersebut, maka permasalahan yang akan dikaji pada penelitian ini ialah apakah terdapat perbedaan nilai klirens Cockcroft-Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin serum metode Jaffe *uncompensated*, *rate-blanked compensated* dengan enzimatik.

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Membuktikan perbedaan nilai klirens Cockcroft-Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *uncompensated*, *rate-blanked compensated* dengan enzimatik.

1.3.2. Tujuan khusus

1.3.2.1. Mendiskripsikan hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda
Jaffe uncompensated

1.3.2.2. Mendiskripsikan hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda
Jaffe rate-blanked compensated

1.3.2.3. Mendiskripsikan hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda
enzimatik

1.3.2.4. Menganalisis perbedaan hasil pemeriksaan kreatinin serum
metoda *Jaffe uncompensated, rate-blanked compensated*
dengan enzimatik

1.3.2.5. Mendiskripsikan nilai klirens Cockroft-Gault berdasar hasil
pemeriksaan kreatinin serum metoda *Jaffe uncompensated*

1.3.2.6. Mendiskripsikan nilai klirens Cockroft-Gault berdasar hasil
pemeriksaan kreatinin serum metoda *Jaffe rate-blanked
compensated*

1.3.2.7. Mendiskripsikan nilai klirens Cockroft-Gault berdasar hasil
pemeriksaan kreatinin serum metoda enzimatik

1.3.2.8. Menganalisis perbedaan nilai klirens Cockroft-Gault berdasar
hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda *Jaffe
uncompensated, rate-blanked compensated* dengan enzimatik

1.4. Manfaat penelitian

- 1.4.1. Memberikan informasi tentang kemungkinan perbedaan hasil pemeriksaan kreatinin serum menggunakan metoda Jaffe *uncompensated, rate-blanked compensated* dengan enzimatik
- 1.4.2. Memberi masukan pada klinisi tentang kemungkinan perbedaan hasil nilai klirens Cockcroft Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *uncompensated, rate-blanked compensated* dengan enzimatik

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kreatinin

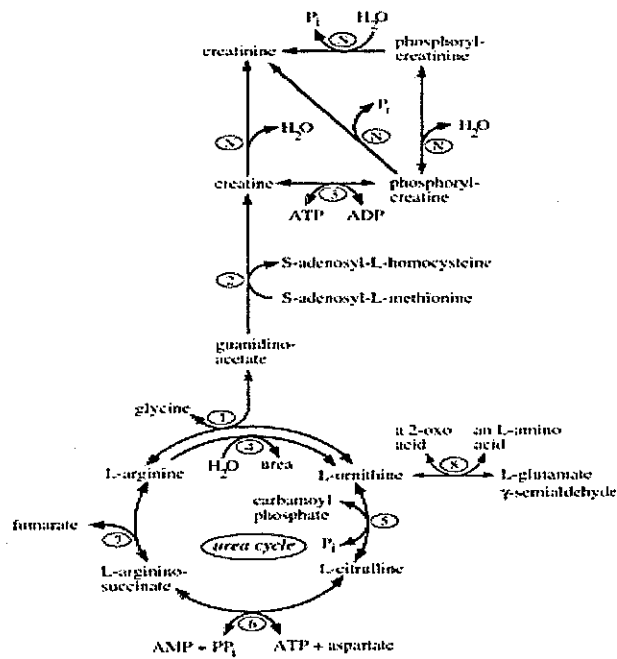
2.1.1. Produksi dan metabolisme kreatinin

Justus Liebig (1847) memberi istilah kreatinin pada substansi yang diperoleh dengan memanaskan kreatin dengan asam mineral.²³

Kreatinin ($C_4H_7NO_3$) merupakan molekul yang mengandung nitrogen dengan berat molekul 113-Da, merupakan hasil konversi non enzimatis spontan dari fosfokreatin (jalur mayor) atau kreatin (jalur minor). Sintesis kreatin (dari bahasa Yunani *kreas*, berarti daging) terjadi di ginjal, hepar dan pankreas. Substrat inisial ialah arginin dan glisin yang mengalami transaminasi untuk membentuk asam guanidino acetat. Kreatin, hasil dari metilasi asam guanidino acetat, 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 reversibel di otot skelet. Kreatin fosfat memainkan peran penting dalam *recharge* ADP ke ATP selama latihan tipe anaerobik maksimal. Sehingga kreatin fosfat berfungsi sebagai 'baterai' yang menyimpan energi dari ATP yang berlebih. Pada otot skelet, kira-kira seperempat kreatin berada dalam bentuk kreatin bebas dan $\frac{3}{4}$ dalam bentuk kreatin fosfat (gambar 1).

24,25

Gambar 1. Metabolisme kreatin dan kreatinin.²⁴



Pada keadaan fisiologis, kreatin kehilangan molekul air dan menjadi kreatinin (gambar 1). Kreatinin terbentuk dari 1 – 1,3 % kreatin pada pH 7,0 – 7,2 dan suhu 38° C. Kreatin merupakan satu-satunya prekursor kreatinin.^{24,27}

Pembentukan dan pelepasan kreatinin dari otot ke dalam sirkulasi setiap hari relatif konstan, sekitar 1,6-1,7 % dari total simpanan kreatin otot. Sebagai konsekuensi, terdapat hubungan langsung antara massa otot dan jumlah kreatinin yang diekskresi tiap hari. Produksi kreatinin proporsional terhadap massa otot. Pada seseorang dengan berat badan sekitar 70 kg, kreatinin diproduksi dengan laju konstan 1,2 mg per menit (1730 mg per hari).^{1,2, 23,24,25,26,28,30}

Kreatinin terutama diproduksi melalui metabolisme kreatin pada otot, tetapi selain itu tambahan produksi 1-2 g/hari juga dapat berasal dari asupan

makanan yang mengandung kreatin atau kreatinin, misalnya daging matang. Kreatinin serum akan meningkat 20 – 50 % setelah asupan makanan yang sangat kaya dengan daging. ^{1, 14, 24, 31,32}

Terdapat variasi diurnal kreatinin, nilai terendah pada pukul 07.00 dan puncak pada pukul 19.00. ²⁸

2.1.2. Ekskresi kreatinin

Kreatinin tidak dapat digunakan ulang sehingga merupakan produk sampah. Kreatinin bersirkulasi dalam darah tanpa terikat protein plasma. Kreatinin diekskresi hampir seluruhnya oleh ginjal kecuali pada gagal ginjal berat dimana 5-10% ekskresi lewat usus karena degradasi kreatinin oleh pertumbuhan berlebihan bakteri pada usus halus. Sebanyak 2/3 ekskresi harian kreatinin dapat terjadi melalui eliminasi ekstra renal pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal berat, sehingga ekskresi kreatinin urin lebih rendah pada orang dengan penyakit ginjal. ^{24, 26, 33, 34}

Kreatinin difiltrasi bebas oleh glomeruli dan tidak terdapat reabsorpsi tubular yang signifikan. Sekitar 15 % kreatinin diekskresi melalui sekresi tubuler aktif melalui jalur kation organik. Sekresi tersebut menyebabkan kreatinin rentan terhadap inhibisi kompetitif oleh kation lain termasuk obat-obatan dan metabolitnya. Trimetoprim dan cimetidin merupakan obat-obatan yang paling sering berinterferensi dengan jalur sekretori dan dapat menyebabkan peningkatan kreatinin plasma reversibel dan *self limited* sekitar 30 -40 μ mol/L. Sekresi tubuler kreatinin akan meningkat seiring peningkatan kadar kreatinin plasma. ^{3, 23, 27, 34}

2.1.3. Hal-hal yang mempengaruhi produksi dan ekskresi kreatinin serta nilai rujukan

Produksi kreatinin proporsional terhadap massa otot, oleh karena itu kadar kreatinin pada individu dimana massa otot lebih kecil dibanding luas permukaan tubuh, laju produksi kreatinin relatif lebih kecil dan konsentrasi kreatinin lebih rendah.^{2,3,29,33}

Pembentukan kreatinin lebih tinggi pada pria dibanding wanita, pada bayi / anak-anak dibanding orang dewasa, pada orang muda dibanding orang tua, pada kulit hitam dibanding kulit putih, dan menimbulkan perbedaan nilai rujukan kadar kreatinin berdasar usia, jenis kelamin dan ras.^{1,2,8,29,32,33,36,37,39}

Beberapa hal yang menyebabkan perubahan massa otot berpengaruh terhadap kreatinin serum, misalnya perawatan di rumah sakit dalam jangka waktu lama yang menyebabkan atropi otot, *muscle wasting*, malnutrisi, terapi kortikosteroid lama, hipertiroidisme, *muscular dystrophy*, paralisis, gigantisme, akromegali, dan myastenia gravis.^{28,30,31}

Kreatinin serum meningkat setelah asupan makanan yang sangat kaya dengan daging meskipun fungsi ginjal normal, karena proses pemasakan daging mengkonversi kreatin menjadi kreatinin. Kreatinin serum juga meningkat pada kehilangan volume darah, terapi diuretik, antihipertensi (khususnya obat angiotensin), semua obat NSAID (termasuk inhibitor selektif cox-2), gentamicin, cimetidin, kemoterapi logam berat (misalnya cisplatin) dan beberapa obat nefrotoksik, misalnya cephalosporin.^{14, 28, 31, 32,40}

Konsentrasi kreatinin yang rendah terlihat pada kehamilan normal karena peningkatan filtrasi ginjal dan LFG meningkat 35 – 50 %.³

Persiapan pemeriksaan kreatinin ialah dengan pasien puasa (tidak makan minum) paling tidak selama 8 jam sebelum tes. Postprandial akan meningkatkan kadar kreatinin serum hingga 10 – 40 %. Terapi obat-obatan ditunda 24 jam.^{28,31}

Nilai rujukan kreatinin serum berdasar metode pemeriksaan Jaffe *uncompensated*.⁴¹

Pria : 0,8 – 1,3 mg/dl (71 – 115 μ mol/L)

Wanita : 0,6 – 1,0 mg/dl (53 – 88 μ mol/L)

Sedangkan nilai rujukan kreatinin serum berdasar metode enzimatik dan Jaffe *rate-blanked compensated* seperti terlihat pada tabel dibawah ini :

	Enzimatik, mg/dL (μ mol/L)		<i>Rate-blanked compensated</i> mg/dL (μ mol/L)	
	Pria	Wanita	Pria	Wanita
Mean	0,90 (79,7)	0,71 (62,5)	0,89 (78,7)	0,70 (61,9)
Median	0,89 (78,9)	0,70 (61,9)	0,89 (78,7)	0,69 (61,0)
Minimum	0,50 (44,0)	0,40 (35,0)	0,47 (41,5)	0,40 (35,4)
Maximum	1,37 (120,9)	1,08 (95,9)	1,38 (122,0)	1,03 (91,1)
2,5 %	0,67 (58,9)	0,51 (45,0)	0,70 (61,9)	0,50 (44,2)
97,5 %	1,17 (103,9)	0,95 (83,9)	1,20 (106,1)	0,90 (79,6)

Tabel 1. Nilai rujukan kreatinin serum pada pria dan wanita dewasa menggunakan metode pemeriksaan enzimatik dan Jaffe *rate-blanked compensated*.^{6, 42,43}

2.1.4. Kreatinin dan fungsi ginjal

Selama 40 tahun terakhir, kreatinin serum telah menjadi petanda serum paling umum dan murah untuk mengetahui fungsi ginjal. Konsentrasi kreatinin berguna sebagai tes klinis untuk fungsi ginjal karena laju produksi harian konstan antara 10 %, dan ekskresi kreatinin terutama di ginjal, sehingga pada fungsi

ekskresi normal, kreatinin serum selalu konstan dan normal. Apabila produksi kreatinin konstan, kadar kreatinin meningkat bila eliminasi kreatinin melalui ginjal berkurang. Peningkatan kreatinin serum seringkali mengindikasikan penurunan ekskresi renal, dibanding peningkatan produksi.^{2,3,14,23,25,26,28,29,32}

Disfungsi renal akan mengurangi kemampuan filtrasi kreatinin, dan kreatinin serum akan meningkat. Peningkatan kreatinin serum 3 x lipat merefleksikan kehilangan fungsi ginjal 75%. Kreatinin serum tidak meningkat hingga paling tidak separuh nefron ginjal rusak. Perubahan konsentrasi kreatinin serum 30 $\mu\text{mol/L}$ atau lebih secara klinis signifikan untuk menilai fungsi ginjal progresif.^{2,3,44}

Kreatinin serum harus selalu diperiksa sebelum pemberian obat-obatan nefrotoksik. Apabila kreatinin serum meningkat, pasien harus mendapat penanganan dan dokter harus diberitahu. Oleh karena kadar kreatinin serum meningkat dan turun lebih lambat dibanding kadar ureum, kreatinin serum seringkali disarankan untuk memantau fungsi ginjal jangka panjang.⁴⁵

2.2 Klirens

Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) merupakan pengukuran terbaik untuk mengetahui kapasitas filtrasi glomerulus dan fungsi ginjal.^{23,35,40}

LFG ialah volume ultrafiltrasi yang melintasi GBM (Glomerular Basement Membrane) menuju rongga tubuler pada periode tertentu (biasanya 1 menit).^{14,32}

Pada manusia, LFG tidak dapat diukur langsung, akan tetapi dapat diestimasi dari klirens satu substansi yang merupakan petanda filtrasi. Klirens adalah volume hipotetikal dari darah atau plasma yang secara komplit dibersihkan

dari suatu substansi oleh ginjal per unit waktu. Klirens setara dengan konsentrasi suatu substansi dalam urin (U_c), dikalikan laju aliran urin (U_{vol}), dan dibagi konsentrasi plasma (P_c). Hasil mL/menit. Klirens normal dari substansi yang ideal bila dibandingkan luas permukaan tubuh standar $1,73 \text{ m}^2$ ialah 120mL/menit.

14,23,31,32

Rumus :

$$\text{Klirens : (x)} = U \times V/P$$

U : konsentrasi petanda filtrasi pada urin

V : laju aliran urin

P : konsentrasi petanda filtrasi pada plasma

Petanda filtrasi ideal ialah molekul kecil endogen yang tidak terikat protein, difiltrasi bebas oleh glomerulus, tidak direabsorpsi maupun disekresi tubulus, tidak disintesis atau dimetabolisme ginjal, *inert* dalam plasma, non toksik, substansi tersebut hanya dieliminasi oleh ginjal dan jumlah substansi tersebut yang difiltrasi di glomerulus setara dengan yang diekskresi di urin. ^{1,14 20}

23,32,37,40

2.2.1 Klirens isotopik

Pengukuran LFG dengan pengukuran penurunan kadar bahan *tracer* yang diinjeksi (klirens isotopik) merupakan pengukuran LFG paling akurat. ^{14, 32,36}

Klirens isotopik digunakan apabila diperlukan pengukuran LFG yang sangat akurat. ^{14, 32} Klirens isotopik digunakan pada pasien dengan fungsi ginjal rendah, terdapat perubahan massa otot, untuk monitoring fungsi ginjal dan pada pasien gagal ginjal dengan dialisis. ^{14, 32}

Pasien biasanya diperiksa klirens isotopik setiap 2 – 5 tahun, karena prosedur klirens isotopik tidak nyaman, diperlukan pengukuran sampel darah dan urin multipel selama 3-4 jam, mahal, terdapat risiko paparan bahan radioaktif, memerlukan instrumentasi canggih dan orang terlatih serta belum tersedia di semua rumah sakit. ^{14,32,37,40}

2.2.2 Klirens inulin

Klirens inulin secara luas dianggap sebagai baku emas pengukuran LFG. ^{1,20,30,37,40}

Inulin merupakan indikator ideal untuk mengetahui LFG karena : ^{30,46}

- Inulin merupakan polifruktosa (berasal dari *artichokes*) yang tidak berpengaruh terhadap LFG. Inulin mempunyai konfigurasi sferis, berat molekul 5000 dan radius $[r_s] = 15 \text{ \AA}$. Inulin difiltrasi bebas melalui barier glomeruli. Inulin tidak bermuatan dan tidak terikat protein dalam plasma. Inulin melintas hampir semua kapiler secara bebas sehingga melintasi membran sel.
- Semua molekul inulin yang terfiltrasi akan sampai ke urin, dengan kata lain inulin tidak direabsorpsi ataupun disekresi tubulus ginjal.
- Inulin non toksik dan mudah diukur

Sehingga pada keadaan basal, laju inulin yang melewati kapsula Bowman sama dengan laju inulin yang dijumpai pada urin.

Klirens inulin 180 l / 24 jam untuk pria muda, sehat atau 125 ml per menit. Klirens inulin pada wanita muda 10 % lebih rendah dibanding pria karena perbedaan berat badan dan luas permukaan tubuh rata-rata

Nilai normal pada kedua gender mengalami penurunan bersamaan penuaan. Setelah usia 20 – 30 tahun LFG turun 1 ml per tahun, hingga kira-kira LFG 70 ml per menit setelah usia 70 tahun.³⁰

Inulin merupakan substansi eksogen. Klirens inulin mahal, memerlukan infus intravena dan penampungan urin dalam jangka waktu tertentu sehingga tidak nyaman bagi pasien Klirens inulin tidak digunakan pada penggunaan klinis rutin.
20,30,37,40,47

2.2.3 Klirens kreatinin

Indeks fungsi ginjal yang utama, paling populer, digunakan secara luas dan secara klinis bermanfaat ialah klirens kreatinin.^{30,33,48}

Kreatinin merupakan petanda filtrasi yang tidak sempurna, karena walaupun kreatinin difiltrasi bebas oleh glomerulus tetapi kreatinin disekresi secara aktif oleh epitel tubuler ginjal ke lumen tubulus, terutama apabila terdapat gangguan fungsi ginjal. Laju sekresi kreatinin pada pasien gagal ginjal signifikan dapat hingga 60 % kreatinin total. Akibatnya, klirens kreatinin *overestimate* klirens sebenarnya, dan penyimpangan tersebut lebih tampak nyata pada pasien dengan disfungsi ginjal. Oleh karena sekresi tubuler dari kreatinin tersebut, hasil klirens kreatinin sedikit lebih tinggi dibanding estimasi LFG menggunakan inulin.
14,31,32,33

Penyimpangan klirens kreatinin karena sekresi tubulus dapat dikoreksi dengan pelaksanaan klirens setelah pemberian cimetidin oral. Cimetidin dapat memblok hampir semua sekresi tubuler kreatinin dengan secara kompetitif menghambat transport kation dalam membran luminal tubulus proksimal. Klirens

kreatinin yang diukur pada keadaan ini dilaporkan hampir identik dengan LFG pada gagal ginjal ringan atau berat.^{14,32,49}

Klirens kreatinin membutuhkan penampungan urin 24 jam. Klirens kreatinin akurat apabila pengumpulan dilakukan dengan tepat (pengumpulan dimulai pada saat kandung kemih kosong, pengumpulan semua urin dan semua kemih tepat 24 jam setelah permulaan). Di rumah sakit, khususnya apabila pasien terpasang kateter, klirens kreatinin dapat untuk estimasi LFG yang akurat

Salah satu masalah utama dalam pengukuran klirens kreatinin ialah akurasi penampungan urin 24 jam. Seringkali penampungan urin mungkin tidak lengkap, urin tumpah ke dalam toilet daripada tertampung dalam botol, terutama pada pasien tua dimana penampungan urin sulit atau anak-anak yang belum *toilet-trained*. Kesalahan tersebut menyebabkan klirens kreatinin *underestimate* fungsi ginjal sebenarnya. Sedangkan pasien yang memulai pengumpulan urin pada saat kandung kemih penuh mengakibatkan hasil *overestimate* signifikan.^{14,20,32,36,37,51}

Kesulitan dan ketidaknyamanan dalam penampungan urin menyebabkan direkomendasikan pengukuran fungsi ginjal alternatif misalnya klirens rumus berdasar kreatinin serum.^{15,20,40}

2.2.4. Klirens ureum

Ureum merupakan substansi endogen yang pertama kali digunakan untuk mengukur fungsi ginjal. Ureum merupakan produk metabolisme protein dan lebih dari 90% ureum dibersihkan lewat ginjal. Ureum difiltrasi bebas oleh glomerulus dan tidak disekresi oleh tubulus. Akan tetapi sebagian besar (40-70%) mengalami reabsorpsi pasif dari tubulus renalis, sehingga konsentrasi ureum akan

underestimate LFG pada keadaan penurunan perfusi ginjal karena sebagian ureum yang difiltrasi akan kembali ke dalam aliran darah. Oleh karena itu klirens ureum sebanding dengan kira-kira 60 % LFG sebenarnya. Pemeriksaan tergantung pada laju aliran urin. Pada laju urin yang rendah (kurang dari 2 mL/menit), hasil sangat tidak akurat.^{31,52}

Konsentrasi ureum dalam darah tergantung pada diet, obat-obatan, perdarahan gastrointestinal, fungsi hati, dehidrasi dan berbagai status penyakit.^{31,52}

Laju produksi kreatinin lebih konstan dibanding ureum. Sekresi tubuler kreatinin lebih sedikit dibanding ureum, sehingga klirens kreatinin telah menggantikan klirens ureum.^{29,31,32}

2.2.5. Klirens rumus persamaan

Kreatinin serum sangat tergantung pada usia, jenis kelamin dan ukuran tubuh, sehingga dikembangkan berbagai rumus untuk estimasi LFG berdasar data kreatinin serum dan beberapa dari variabel : usia, jenis kelamin, ras dan ukuran tubuh. Pada orang dewasa dikembangkan rumus - rumus Mawer (1972), Jelliffe (1973), Cockcroft Gault (1976), Hull (1981), Bjornsson (1983), Gates (1985) dan MDRD (1999). Sedangkan pada anak-anak dikembangkan rumus rumus Ghazali-Barrat (1974), Schwartz (1976), Counahann-Barrat (1976), Traub (1980) dan Shull (1987).

Pada anak-anak, rumus yang paling sering digunakan ialah rumus Schwartz dan Counahann-Barrat karena nyaman dan praktis. Penelitian Filler menyimpulkan bahwa rumus Schwartz mempunyai hubungan terkuat dan

sensitivitas diagnostik terbaik terhadap klirens EDTA-Cr51 dibandingkan cistatin C, β -2 mikroglobulin dan kreatinin serum..^{1,14,17,20,32,40,54}

Rumus yang paling terkenal dan paling luas digunakan pada orang dewasa ialah rumus Cockcroft-Gault karena relatif sederhana dan akurat. Rumus tersebut digunakan untuk mendeteksi awitan insufisiensi ginjal, menyesuaikan dosis obat yang diekskresi lewat ginjal dan untuk mengevaluasi efektifitas terapi penyakit ginjal progresif. Estimasi LFG menggunakan klirens Cockcroft-Gault digunakan untuk prediksi/ deteksi gagal ginjal pada orang tua. Klirens Cockcroft-Gault juga digunakan untuk persyaratan dokumen untuk pengembalian uang asuransi dari *Medicare End Stage Renal Disease Program Health care financing administration departement health and human service USA* dan untuk persyaratan pasien daftar tunggu transplantasi ginjal kadaverik. Keputusan klinik penting pada kedokteran umum, geriatri, onkologi (sebagaimana nefrologi) untuk memprediksi fungsi ginjal dibuat menggunakan klirens Cockcroft-Gault. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) of National Kidney Foundation (NKF) USA* merekomendasikan estimasi LFG menggunakan klirens Cockcroft-Gault (dan MDRD) oleh setiap klinisi dan setiap laboratorium harus melaporkan estimasi LFG berdasar rumus tersebut sebagai tambahan pelaporan hasil pemeriksaan kreatinin serum. Klirens Cockcroft-Gault juga merupakan estimasi LFG yang digunakan paling luas oleh klinisi di Indonesia.^{14,15,20,32,35,55,56,57}

Rumus Cockcroft-Gault untuk estimasi klirens kreatinin pada pria. (Rumus 1)^{15,20}

$$C_{cr} = \left\{ \frac{140 - \text{usia (tahun)}}{72} \times \frac{\text{berat badan (kg)}}{\text{kreatinin serum (mg/dL)}} \right\}$$

Karena penelitian orisinil dilakukan pada pria sehat, rumus persamaan untuk wanita (Rumus 2) :

$$\text{Ccr} = \{[140 - \text{usia (tahun)}] \times \text{berat badan (kg)}\} / [72 \times \text{kreatinin serum (mg/dL)}] \\ \times 0,85$$

Rumus ini berdasar asumsi bahwa wanita mempunyai massa otot kira-kira 15 % lebih sedikit dibanding pria. ¹

Kreatinin serum atau klirens rumus persamaan merupakan estimasi LFG paling nyaman karena hanya membutuhkan sampel darah tunggal. Klirens kreatinin menggunakan rumus pada pasien dengan fungsi ginjal stabil lebih mudah dan lebih akurat dibanding klirens menggunakan urin tampung. Pengukuran klirens kreatinin menggunakan urin tampung 24 jam tidak meningkatkan estimasi LFG dibanding rumus. Sampel urin 24 jam untuk klirens digunakan apabila dibutuhkan estimasi LFG pada individual dengan asupan diet tertentu (diet vegetarian, suplemen kreatin) atau kelainan massa otot (amputasi, malnutrisi, *muscle wasting*). Juga bermanfaat untuk "asesment" diet, status gizi dan keperluan memulai dialisis. ^{14,15,19,20,21,32}

Penggunaan kreatinin serum untuk rumus estimasi LFG bersandar pada individual pada keadaan basal dan kemampuan estimasi produksi kreatinin rata-rata. Sehingga estimasi tidak reliabel apabila tingkat LFG berubah atau sangat terganggu (misalnya pada gagal ginjal akut atau LFG < 20 mL/menit), massa tubuh dan massa otot secara signifikan di luar *range* normal untuk usia dan jenis kelamin (misalnya obesitas morbid, atlet atau malnutrisi berat), asupan diet tinggi

atau rendah kreatin (individu yang menggunakan suplemen kreatin atau vegetarian). Rumus estimasi juga tidak dapat digunakan pada sampel yang tidak tervalidasi, misalnya pada anak-anak (usia kurang dari 18 tahun), orang tua, wanita hamil, amputasi, atau penyakit hepar. Situasi klinis dimana harus dilakukan klirens menggunakan urin tampung 24 jam untuk estimasi LFG dapat dilihat pada tabel 2.

Secara umum, LFG ukur akan lebih rendah dibandingkan LFG rumus apabila terdapat peningkatan kreatinin serum. Pada keadaan ini membutuhkan prosedur klirens menggunakan petanda filtrasi untuk pengukuran tingkat LFG, misalnya LFG isotopik. Pada pasien dengan penurunan LFG ringan atau sedang, dapat digunakan klirens kreatinin post cimetidin.^{14,20,32,35,36,40}

Usia dan ukuran tubuh yang ekstrim Malnutrisi berat atau obesitas Penyakit otot skeletal Paraplegia atau quadriplegia Diet vegetarian Perubahan fungsi ginjal yang sangat cepat Sebelumnya minum obat dengan dosis yang mempunyai toksisitas signifikan yang diekskresi oleh ginjal

Tabel 2. Situasi klinis dimana dibutuhkan klirens untuk estimasi LFG.²⁰

Semua individu sebaiknya diinformasikan tentang tingkat estimasi LFG mereka. Individu dengan tingkat estimasi LFG dibawah 60 mL/menit/1,73m² diklasifikasikan mempunyai penyakit ginjal kronik dan harus mendapat edukasi tentang diagnosis dan implikasi dari penurunan fungsi ginjal. Dokter yang sibuk tidak menyukai untuk menghitung LFG dari data hasil pemeriksaan kreatinin

serum. Oleh karena laboratorium klinik mempunyai informasi hasil pemeriksaan kreatinin serum dan data demografik pasien (usia, jenis kelamin, berat badan), maka semua laboratorium klinik yang melakukan pemeriksaan kreatinin serum harus melaporkan perhitungan estimasi LFG dari rumus berdasar hasil pemeriksaan kreatinin serum. Pada orang dewasa digunakan rumus Cockcroft-Gault, sedangkan pada anak-anak digunakan rumus Schwartz. Penghitungan LFG berdasar rumus oleh laboratorium hanya membutuhkan data klinis minimal, akan tetapi penghitungan tersebut akan memfasilitasi interpretasi klinis dari fungsi ginjal. Laboratorium klinik perlu bekerjasama dengan klinisi dan rumah sakit atau administrator sistem informasi rumah sakit untuk pelaporan LFG berdasar rumus tersebut.

Laboratorium juga sebaiknya menginformasikan metoda pemeriksaan kreatinin apa yang digunakan dan bagaimana hasil perbandingannya dengan pemeriksaan kreatinin berdasar baku emas metode HPLC. Setiap laboratorium harus menetapkan interval rujukan sendiri berdasar metode pengukuran kreatinin serum yang digunakan di institusi tersebut.^{15,20,21,40}

Wuyts melaporkan bahwa median klirens Cockcroft-Gault mempunyai variasi hingga 18 % tergantung metode pemeriksaan kreatinin serum yang digunakan. Nilai klirens Cockcroft-Gault menggunakan kreatinin serum yang diperiksa dengan metoda HPLC, enzimatis dan *rate-blanked compensated* berkorelasi erat dengan baku emas klirens ⁵¹Cr-EDTA.⁵

2.3 Metoda pemeriksaan kreatinin serum

2.3.1. Metoda Jaffe

Metoda Jaffe merupakan metoda yang paling sering digunakan untuk pemeriksaan kreatinin sejak 100 tahun yang lalu.

Reaksi Jaffe : ⁴¹

NaOH

Kreatinin + pikrat $\xrightarrow{\hspace{1cm}}$ kromofor merah (absorbansi pada 510 nm)

Reagen 1 : lithium pikrat

Reagen 2 : NaOH dan $K_3Fe(CN)_6$

Sensitifitas 0,05 mg/dL (4 μ mol/L)

Metoda ini pertama kali ditemukan oleh Jaffe pada tahun 1886. Reaksi Jaffe berdasar reaksi antara kreatinin dan pikrat pada suasana basa yang akan membentuk warna merah-oranye dan terjadi perubahan absorpsi pada panjang gelombang antara 505 nm dan 520 nm. ^{1,8,23,27,58,59}

Keunggulan metoda pikrat kinetik ialah murah, cepat dan jumlah sampel yang dibutuhkan sedikit. ²³

Ketidakspezifikan reaksi Jaffe sangat terkenal sejak metoda tersebut pertama kali ditemukan. Jaffe (1886) sendiri melaporkan bahwa acetone dan glukosa juga bereaksi terhadap reagen pikrat dan memberi warna serupa kreatinin.

²³

Reaksi Jaffe relatif non spesifik karena reagen pikrat cenderung bereaksi dengan substansi interferensi (sehingga disebut sebagai kromogen non kreatinin atau pseudokreatinin).

Beberapa peneliti melaporkan substansi interferensi reaksi Jaffe, antara lain :

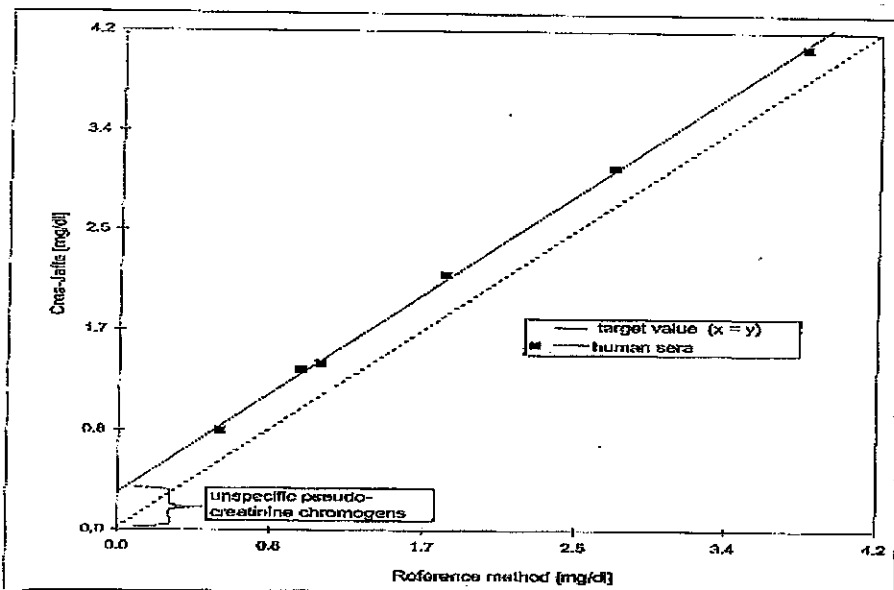
- Keton^{6,42,60}
- Acetoacetat^{1,6} pada ketoasidosis diabetik³
- Aceton^{1,6,60}
- 2-oxoglutarat⁶
- Pyruvat^{1,6,27}
- Glukosa^{1,6,27,60}
- Fruktosa^{6,27}
- Asam askorbat^{1,6,27}
- Asam urat^{6,27}
- Hidantoin, 4—aminohippuric acid⁶
- Protein^{1,6,60}
- Cephalosporin^{1,6,31,59}
- Guanidin¹
- Cefoxitin atau flucytosin³
- Hemoglobin⁴²
- Senyawa karbonil, dopamin⁵⁹
- Bilirubin^{42,59}

Kroll melaporkan bahwa struktur umum untuk semua senyawa yang bereaksi dengan pikrat ialah kelompok karbonil.⁶¹

Substansi	Konsentrasi			
Asetoacetat	20	mg/dL	2	mmol/L
Asetaminopfen	200	µg/mL	1323	µmol/L
Ampisilin	20	µg/mL	57	µmol/L
Asam ascorbat	20	mg/dL	1,1	mmol/L
Bilirubin	60	mg/dL	1026	µmol/L
Cefazolin	50	mg/dL	1,1	mmol/L
Cefoxitin	5	mg/dL	117	µmol/L
Cephalexin	25	mg/dL	720	µmol/L
Cephaloridin	25	mg/dL	602	µmol/L
Cephalothin	15	mg/dL	375	µmol/L
Cephapirin	25	mg/dL	562	µmol/L
Cephradine	25	mg/dL	769	µmol/L
Diazepam	2	µg/dL	7	µmol/L
Digoksin	20	µg/mL	25,6	nmol/L
EDTA	200	mg/dL	2	g/L
Etanol	800	mg/dL	174	mmol/L
Gentamisin	16	µg/mL	29,4	µmol/L
Glukosa	600	mg/dL	33,1	mmol/L
Hemoglobin	500	mg/dL	0,31 (monomer)	mmol/L
Lipemia	600	mg/dL	6,86 (trigliserid)	mmol/L
Nortriptilin	1000	ng/mL	3797	nmol/L
Fenobarbital	80	µg/mL	344	µmol/L
Fenitoin	30	µg/mL	119	µmol/L
Kalium oksalat	500	mg/dL	5	g/L
Salisilat	100	mg/dL	7,24	mmol/L
Natrium fluorida	400	mg/dL	4	g/L
Teofilin	100	µg/mL	555	µmol/L

Tabel 3. Daftar substansi yang menginterferensi pemeriksaan kreatinin metoda Jaffe *uncompensated*⁴¹

Kromogen pseudo-kreatinin menimbulkan bias positif sekitar 5 – 10 % atau 0,4 mg/dL (27 µmol/L) dan menimbulkan peningkatan palsu hasil pemeriksaan kreatinin metode Jaffe pada serum dan plasma dibandingkan metode HPLC.^{6,62}



Grafik 1. Peningkatan palsu hasil pemeriksaan kreatinin metoda Jaffe pada serum dan plasma dibandingkan metoda HPLC.⁶

Ketidaktepatan yang signifikan antara kadar kreatinin sebenarnya dan kadar terukur tersebut memicu upaya untuk mengeliminasi interferensi tersebut. Efek interferensi protein diminimisasi dengan penggunaan dialisis pada alat sistem *continuous flow (autoanalyzer)* sejak awal tahun 1960 atau deproteinasi pada metode manual meskipun substansi yang dapat terdialisis, misalnya glukosa, keton dan piruvat masih berkontribusi terhadap hasil pemeriksaan. Kelemahan teknik tersebut ialah diperlukan sampel yang banyak dan presisi yang buruk pada kadar kreatinin yang rendah.¹

Efek glukosa dan asam askorbat dikurangi dengan mengikat substansi tersebut dengan borat. Bilirubin dioksidasi menjadi biliverdin menggunakan kalium ferrosianida sebelum pengukuran kreatinin. Hoffmann dan Feld

menemukan modifikasi aplikasi reaksi Jaffe kinetik untuk mengurangi interferensi bilirubin dengan menggunakan blanko serum.^{1,23,41,63}

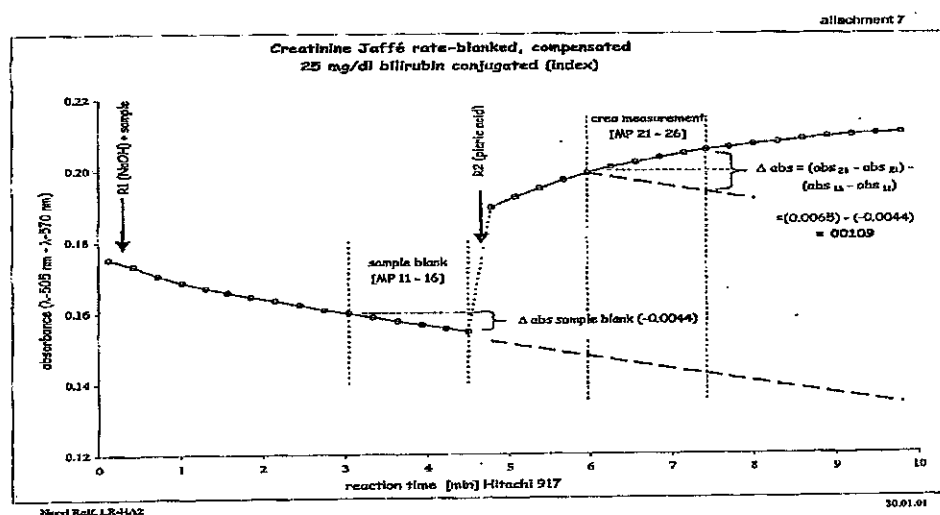
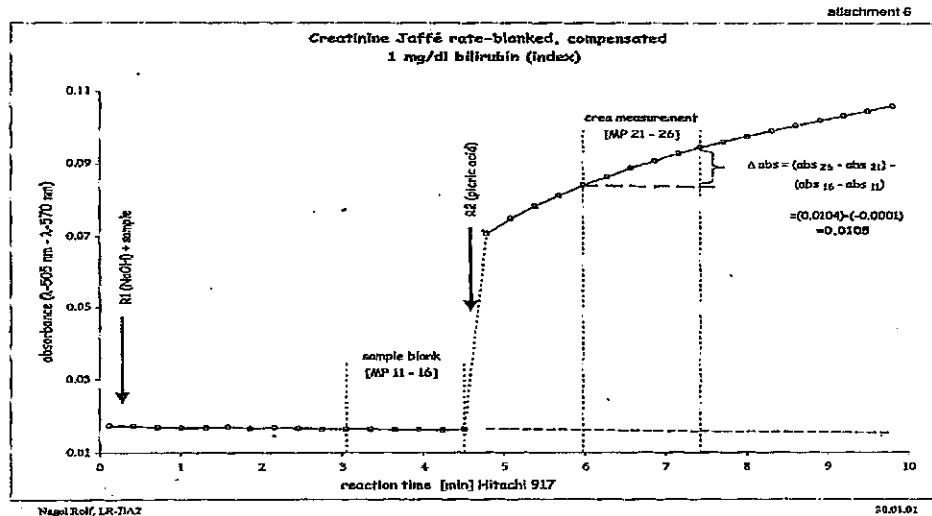
Beberapa interferensi dapat diminimasi dengan menggunakan metode kinetik dibandingkan mengukur produk akhir dan pemilihan kondisi pengukuran yang tepat. Cook (1971) melaporkan bahwa laju peningkatan warna pada reaksi Jaffe mula-mula cepat, kemudian diikuti oleh fase yang jauh lebih lambat, *slope* yang serupa dengan yang diamati pada pengukuran larutan kreatinin. Sinyal yang disebabkan substansi interferensi bereaksi cepat dan lambat dapat dihindari dengan memilih waktu yang tepat saat pengukuran.^{23,27}

Selain itu bias karena bilirubin pada pemeriksaan kreatinin dapat dikurangi dengan menggunakan metode pemeriksaan yang disebut sebagai *rate-blanking*

Prinsip pemeriksaan *rate-blanking* ialah (Grafik 2 dan 3)⁶ :

Perubahan / penurunan non spesifik dari absorbansi yang disebabkan oleh bilirubin (ΔA) dideterminasi oleh reaksi pertama (Reagen 1 ditambah sampel). Penurunan ini selanjutnya digunakan untuk koreksi matematikal dari perubahan absorbansi yang terukur pada tahap kedua reaksi kreatinin setelah penambahan Reagen 2.

Metoda *rate-blanking* mengurangi interferensi bilirubin (tidak terkonjugasi maupun terkonjugasi) hingga 30 mg/dL.⁸

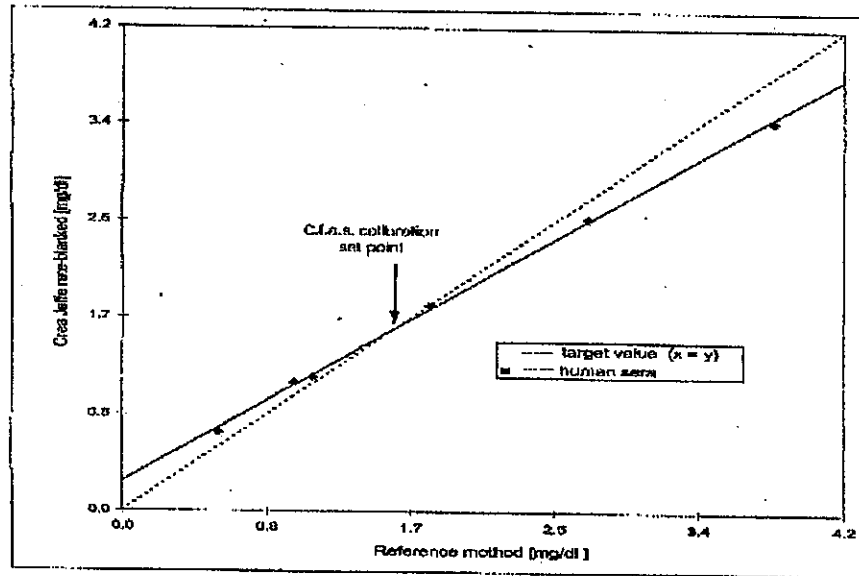


Grafik 2 dan 3. Prinsip *rate-blanking*.⁶

Upaya lain untuk mengoreksi hasil pemeriksaan kreatinin apabila terdapat bias akibat kromogen pseudo-kreatinin tersebut, ialah :

1. Koreksi hasil dengan mengatur *set point* pada kurva kalibrasi.

Metode tersebut juga disebut metode *non-compensated* dengan set point dikoreksi dengan mengurangi pseudokreatinin nonspesifik dari angka target. Konsekuensi dari koreksi *one-point* tampak pada grafik 4.



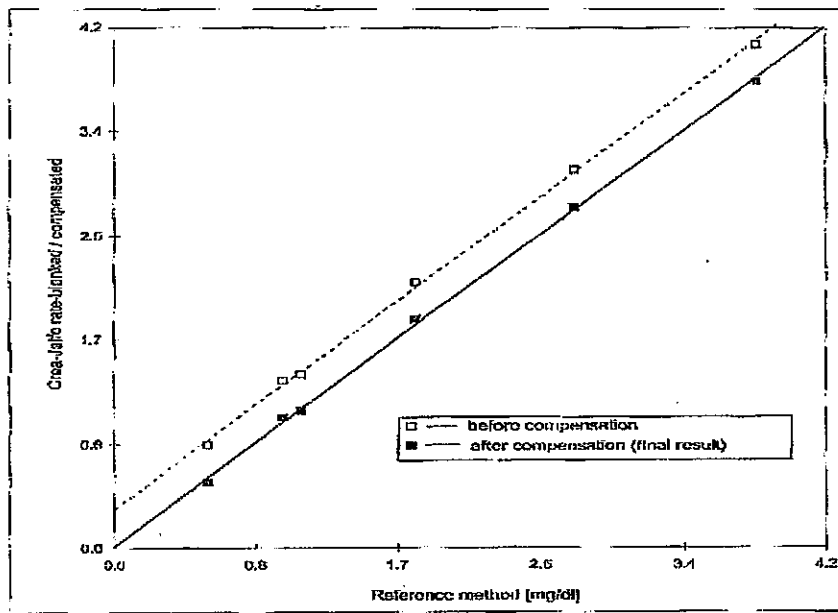
Grafik 4. Koreksi hasil dengan mengatur *set point* pada kurva kalibrasi (*un-compensated*).⁶

- Hasil pada rentang keputusan dekat dengan nilai kreatinin
- Hasil pada rentang kreatinin rendah menjadi tinggi
- Hasil pada rentang kreatinin tinggi menjadi rendah

Oleh karena bias yang disebabkan kromogen pseudokreatinin hanya diminimisasi pada rentang keputusan.

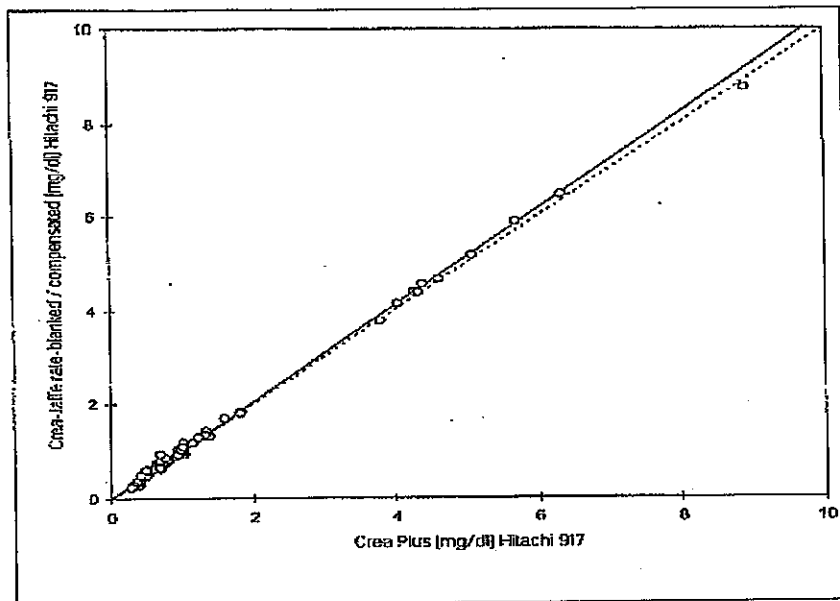
2. Koreksi matematikal terhadap hasil (sampel dan kontrol)

Metode tersebut juga disebut sebagai metode *compensated* dimana *set point* yang digunakan tidak dikoreksi, sehingga konsentrasi pseudokreatinin dimasukkan dalam nilai target yang diindikasikan. Hasil kreatinin pada sampel dan kontrol dikoreksi dengan mengurangi konsentrasi kromogen pseudo-kreatinin setelah hasil tersebut dihitung menggunakan faktor kalibrasi.



Grafik 5. Prinsip pemeriksaan metoda *compensated*⁶

Metoda *compensated* menunjukkan korelasi yang baik dengan metoda enzimatik (grafik 6).



Grafik 6. Korelasi antara hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *rate-blinded compensated* dan enzimatik (crea plus)⁶

Ikterus	tidak ada interferensi signifikan hingga indeks ikterus 10 (kira-kira konsentrasi bilirubin terkonjugasi 10 mg/mL atau 171 μ mol/L)
Hemolisis	tidak ada interferensi signifikan hingga indeks hemolisis 750 (kira-kira konsentrasi hemoglobin 750 mg/dL atau 466 μ mol/L)
Lipemia	tidak ada interferensi signifikan hingga indeks lipemik 1000 (kira-kira konsentrasi trigliserid 2000 mg/dL atau 22,8 mmol/L) Bias negatif dapat disebabkan turbiditas temporer pada tahap awal reaksi, yang berkorelasi dengan peningkatan trigliserid pada sampel serum. Efek tersebut dapat dihilangkan setelah penyimpanan serum semalam.
Benda keton	tidak ada interferensi signifikan aseton hingga 50 mg/dL, acetoacetat hingga 20 mmol/L dan β -hidroksi butirat hingga 25 mmol/L
Cephalosporin	nilai false positif yang signifikan

Tabel 4. Substansi yang menginterferensi pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *rate-blanked compensated*⁶⁴

Metode Jaffe tidak direkomendasikan untuk pengukuran kreatinin pada neonatus, oleh karena kesulitan pengambilan sampel yang menimbulkan hemolisis, dan tingginya kadar HbH dan bilirubin pada plasma atau serum neonatus yang dapat menyebabkan bias hasil pemeriksaan kreatinin. Metode Jaffe juga tidak boleh digunakan pada anak-anak atau orang dewasa dengan nilai HbF \geq 5 % (\geq 100 mg/dL HbF). Pada kasus-kasus tersebut, digunakan metode pemeriksaan enzimatik.^{42,64}

2.3.2. Metoda enzimatik

Dubos dan Miller (1937) menemukan bakteri yang dapat me-dekomposisi kreatinin. Dengan menggunakan ekstrak kasar dari bakteri tersebut, ditemukan prosedur enzimatik untuk estimasi kreatinin.²³

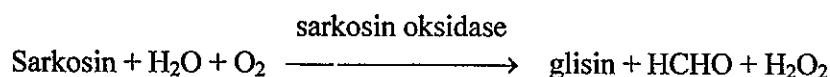
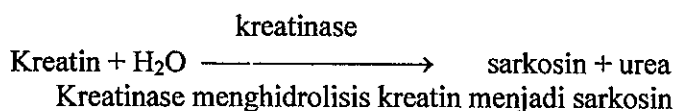
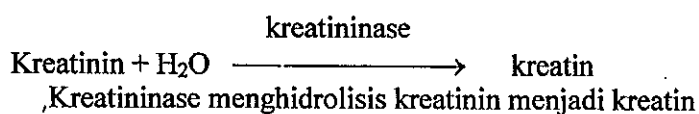
Enzim yang digunakan untuk pemeriksaan kreatinin adalah enzim kreatininase dan kreatinin imihidrolase.

2.3.2.1. Enzim kreatininase

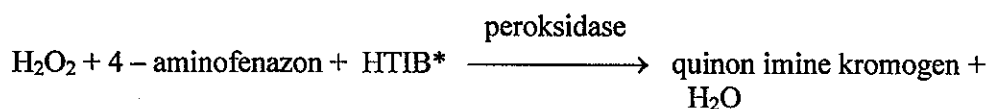
Kreatininase atau kreatinin amidohidrolase mengkatalisis konversi hidrolitik kreatinin menjadi kreatin. Pada metoda Wahlefeld (1972), produksi kreatin dimonitor dengan reaksi indikator multienzim serial. Metoda tersebut melibatkan enzim kreatininase ditambah enzim kreatin kinase, piruvat kinase dan laktat dehidrogenase. Laju perubahan absorbansi pada 340 nm dimana oksidasi NADH sebanding dengan jumlah kreatinin pada sampel. Kreatin dan piruvat endogen dieliminasi selama preinkubasi menggunakan enzim indikator sebelum penambahan kreatininase.²³

Guder et al (1986) menemukan metoda pengukuran kreatinin dengan reaksi transformasi kreatin menjadi sarkosin oleh enzim kreatinase (kreatin amidinohidrolase). Sarkosin kemudian direaksikan dengan sarkosin oksidase sehingga terbentuk formaldehid, glisin dan hidrogen peroksida. Jumlah formaldehid yang terbentuk setara dengan konsentrasi kreatinin pada sampel dan dapat diukur dengan formaldehid dehidrogenase atau jumlah hidrogen peroksida yang terbentuk diukur dengan enzim peroksidase.

Prinsip reaksi: ⁶⁶



Sarkosin dikonversi menjadi glisin, formaldehid dan hidrogen peroksida oleh sarkosin oksidase dengan adanya oksigen



* HTIB = 2,4,6- triiodo-3-hidroksibenzoic acid

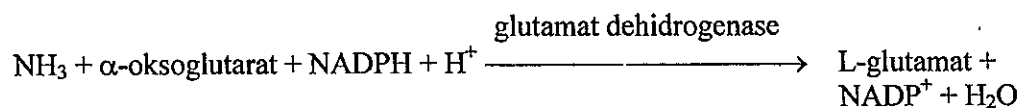
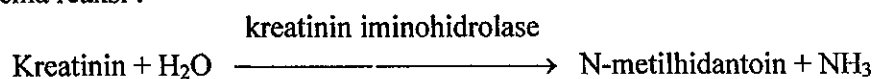
Pembentukan warna berbanding langsung dengan konsentrasi kreatinin dapat diukur secara fotometri

2.3.2.2. Kreatinin iminohidrolase

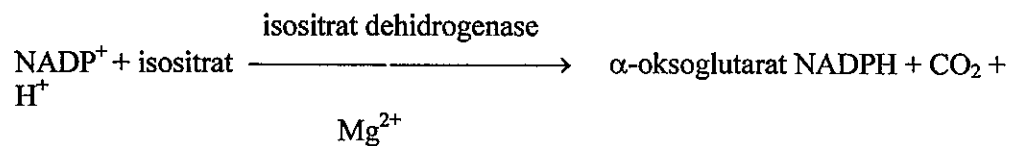
Kreatinin iminohidrolase atau kreatinin deiminase mengkatalisis konversi kreatinin menjadi metilhidantoin dan amonia. Kebanyakan metoda berdasar pendekatan tersebut memantau produksi amonia melalui perubahan pH, elektrode spesifik atau reaksi Berthelot ²³

Tabata menggunakan glutamat dehidrogenase untuk mengeliminasi amonia endogen, tetapi enzim tersebut juga digunakan sebagai bagian sistem deteksi.

Skema reaksi :



Reaksi dapat dipantau dengan mengamati penurunan absorbansi pada 340 nm seiring penurunan kadar NADPH. Amonia endogen dieliminasi selama preinkubasi dengan glutamat dehidrogenase, terutama pada sampel urin simpan lama yang mungkin mengandung kadar amonia tinggi. Tahap preinkubasi mengkonsumsi bagian NADPH yang substansial. α -oksoglutarat dan NADPH yang digunakan dapat dipulihkan dengan reaksi yang dikatalisis oleh isositrat dehidrogenase.⁶⁷



Aktivitas isositrat dehidrogenase sangat bergantung pada ion magnesium dan dapat terhambat oleh senyawa pengikat magnesium (misalnya trans-1,2-cyclohexanediamine-N,N,N,N-tetraacetic acid)^{9,23}

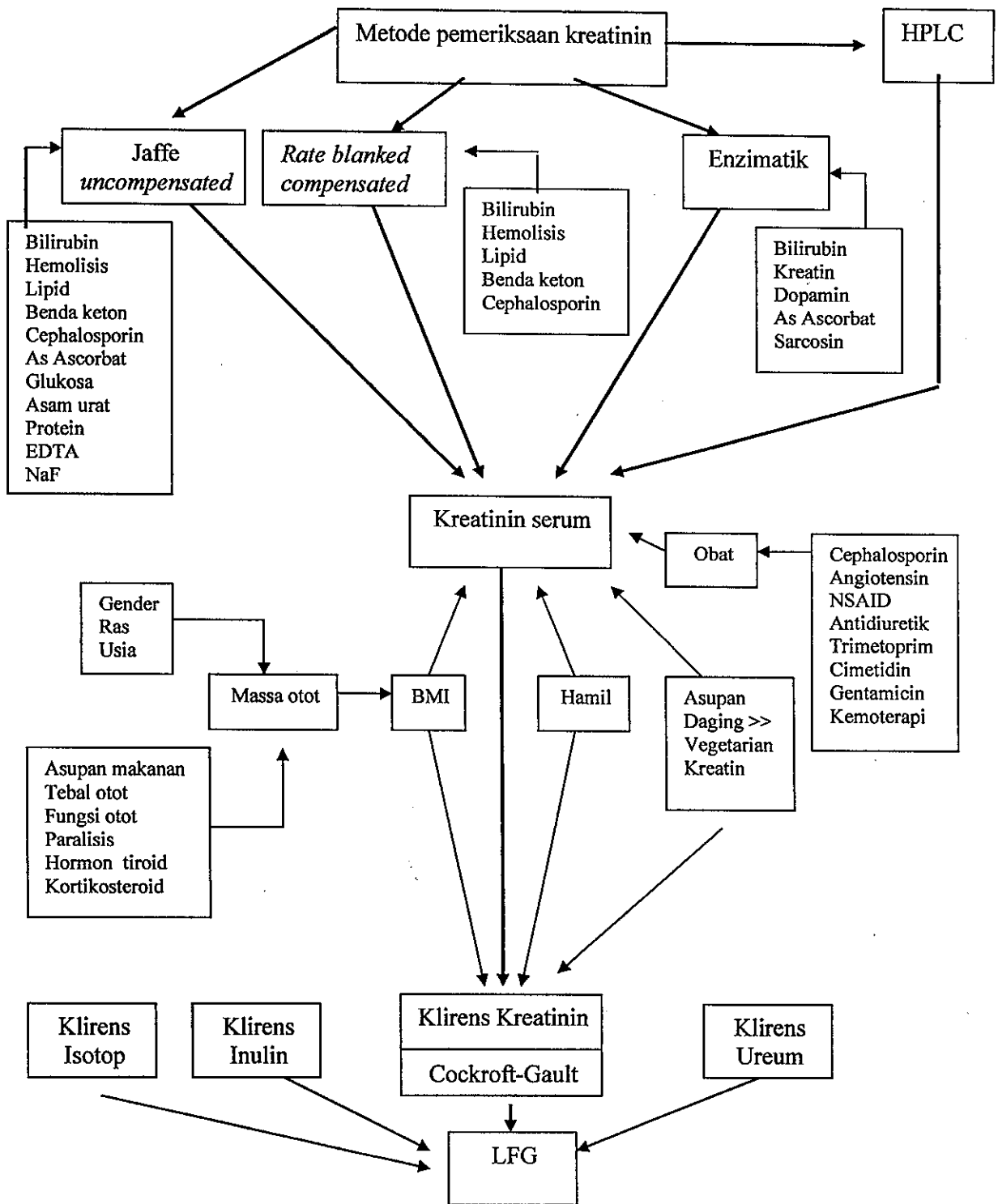
Metoda enzimatik sangat kurang terpengaruh oleh interferensi. Metoda enzimatik tidak terpengaruh kromogen pseudokreatinin sehingga hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda enzimatik lebih rendah bila dibanding metoda Jaffe. Metoda enzimatik tidak membutuhkan kompensasi karena tidak bereaksi terhadap substansi kromogen pseudo-kreatinin. Pemeriksaan enzimatik juga dapat mengeliminasi bias yang disebabkan presipitasi IgM pada pasien sindrom Waldenstroem.^{1,6,9,11,23,42}

Metoda enzimatik memiliki spesifisitas sangat tinggi. Hasil pemeriksaan kreatinin serum menggunakan metoda enzimatik setara dengan metoda baku emas HPLC. Metoda enzimatik dapat digunakan di laboratorium klinik karena

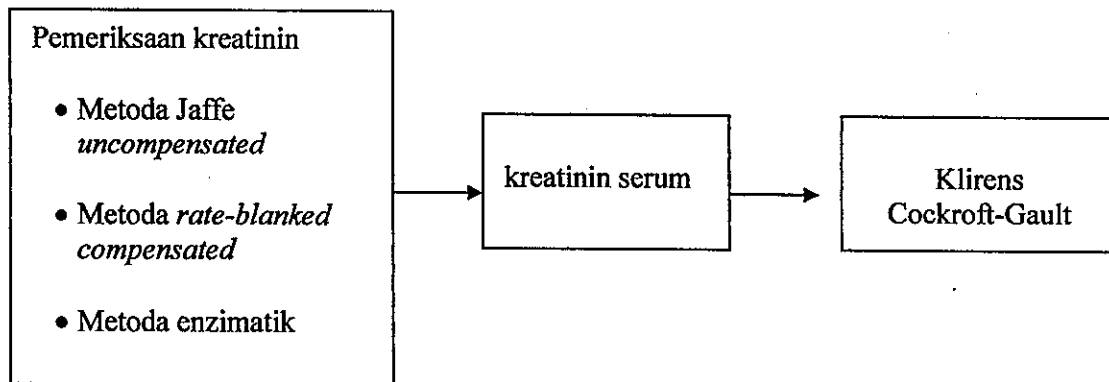
instrumentasi dan prosedur kerja lebih sederhana dibanding metoda HPLC yang merupakan metoda pemeriksaan yang langka, rumit dan sangat mahal.^{5,8,13,18,23}

Keunggulan utama metoda enzimatik ialah akurasi apabila terdapat substansi interferensi yang mengganggu reabilitas metoda Jaffe, dan hal ini sangat penting pada neonatus, dimana metoda Jaffe tidak direkomendasikan. Metoda enzimatik juga direkomendasikan sebagai metoda pemeriksaan alternatif apabila terjadi hasil pemeriksaan kreatinin yang tidak konsisten dengan data laboratorium lain atau data klinis.^{1,67}

2.4. Kerangka teori



2.5. Kerangka konsep



2.6. Variabel dan definisi operasional variabel

2.6.1. Variabel

2.6.1.1 Variabel bebas

Variabel bebas adalah metoda pemeriksaan kreatinin : Jaffe *uncompensated*, *rate-blanked compensated*, dan enzimatik.

Skala data : skala nominal

2.6.1.2. Variabel tergantung

Variabel tergantung adalah hasil penghitungan klirens kreatinin Cockcroft-Gault.

Unit pengukuran :

mL/menit

Skala data : rasio

2.6.1.3. Variabel perantara

Variabel perantara adalah hasil pemeriksaan kreatinin serum menggunakan metode Jaffe *uncompensated*, *rate-blanked compensated*, dan enzimatik.

Unit pengukuran :

mg/dL

Skala data : rasio

2.6.2. Definisi operasional variabel

- * Metoda Jaffe *uncompensated* adalah pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe menggunakan reagen Flex® reagen cartridge dan *autoanalyzer* Dimension®.
- * Metoda *rate-blanked compensated* adalah pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe menggunakan reagen CREA dan *autoanalyzer* Hitachi 912.
- * Metoda enzimatik adalah pemeriksaan kreatinin serum menggunakan enzim kreatininase (Creatinine plus®) dan *autoanalyzer* Hitachi 912.
- * Kreatinin serum adalah hasil pemeriksaan kreatinin serum menggunakan metoda Jaffe *uncompensated*, *rate-blanked compensated* dan enzimatik. Unit pengukuran mg/dL.
- * Klirens Cockcroft Gault adalah hasil perhitungan klirens menggunakan rumus Cockcroft-Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *uncompensated*, *rate-blanked compensated* dan enzimatik. Unit pengukuran mL/menit.

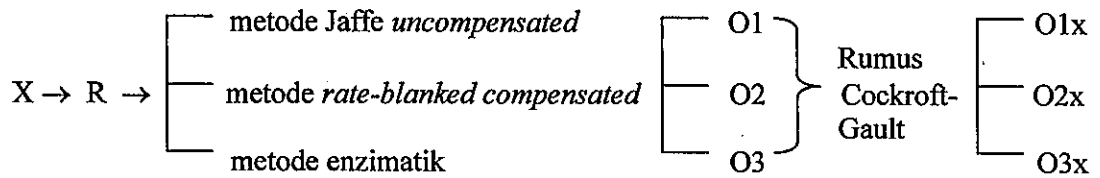
2.7. Hipotesis

- Terdapat perbedaan nilai klirens Cockcroft-Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin metoda Jaffe *uncompensated*, dibanding metoda enzimatik
- Tidak terdapat perbedaan nilai klirens Cockcroft-Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin metoda *rate-blanked compensated* dibanding metode enzimatik.

BAB III
METODA PENELITIAN

3.1 RANCANGAN PENELITIAN

Rancangan penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah deskriptif analitik dengan pendekatan belah lintang.



Keterangan :

X : Populasi

R : Sampel

O1 : Hasil pemeriksaan kreatinin serum menggunakan metode *Jaffe uncompensated*

O2 : Hasil pemeriksaan kreatinin serum menggunakan metode *rate-blanked compensated*

O3 : Hasil pemeriksaan kreatinin serum menggunakan metode enzimatik

O1x : Hasil perhitungan klirens Cockcroft-Gault berdasar O1

O2x : Hasil perhitungan klirens Cockcroft-Gault berdasar O2

O3x : Hasil perhitungan klirens Cockcroft-Gault berdasar O3

3.2. RUANG LINGKUP PENELITIAN

3.2.1. Lingkup wilayah

Wilayah yang digunakan untuk penelitian ini adalah RS Dr. Kariadi, Semarang. Pemeriksaan material dilakukan di laboratorium Patologi Klinik RS Dr. Kariadi dan RS Swasta di Semarang.

3.2.2. Lingkup ilmu

Bidang ilmu yang diteliti adalah ilmu Patologi Klinik dengan titik berat pada cabang ilmu nefrologi.

3.3 Populasi dan sampel

3.3.1. Populasi

Populasi penelitian adalah subyek yang datang untuk melakukan pemeriksaan kreatinin di divisi Patologi Klinik RS Dr. Kariadi Semarang.

3.3.2. Sampel

3.3.2.1. Besar sampel

Besar sampel dihitung menggunakan software *primer of biostatistics*. Berdasar tingkat kemaknaan (α) = 0,05 ; *expected correlation coefficient* = 0,6 dan kemungkinan mendeteksi perbedaan (*power*) = 0,9 diperoleh jumlah sampel minimal untuk masing-masing kelompok ialah 25

Dengan memperhitungkan faktor drop out 10 %, maka besar sampel penelitian : $25 + 2,5 = 27,5 \rightarrow$ dibulatkan menjadi : 30 sampel

3.3.2.2. Kriteria sampel

Kriteria inklusi :

- Pria dan wanita
- Usia 18 s/d 30 tahun
- BMI 20 s/d 25
- Tidak vegetarian
- Tidak ada riwayat diabetes
- Tidak minum obat-obatan dan suplemen dalam jangka 24 jam sebelum *sampling* darah.
- Tidak hamil
- Tidak amputasi
- Tidak edema
- Tidak ada riwayat penyakit ginjal sebelumnya
- Nilai kreatinin serum dalam batas nilai rujukan
- Puasa minimal 8 jam
- Subyek bersedia berpartisipasi dalam penelitian

Kriteria eksklusi :

- Serum hemolisis
- Serum ikterik
- Serum lipemik

3.3.2.3. Cara pengambilan sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *consecutive sampling*.

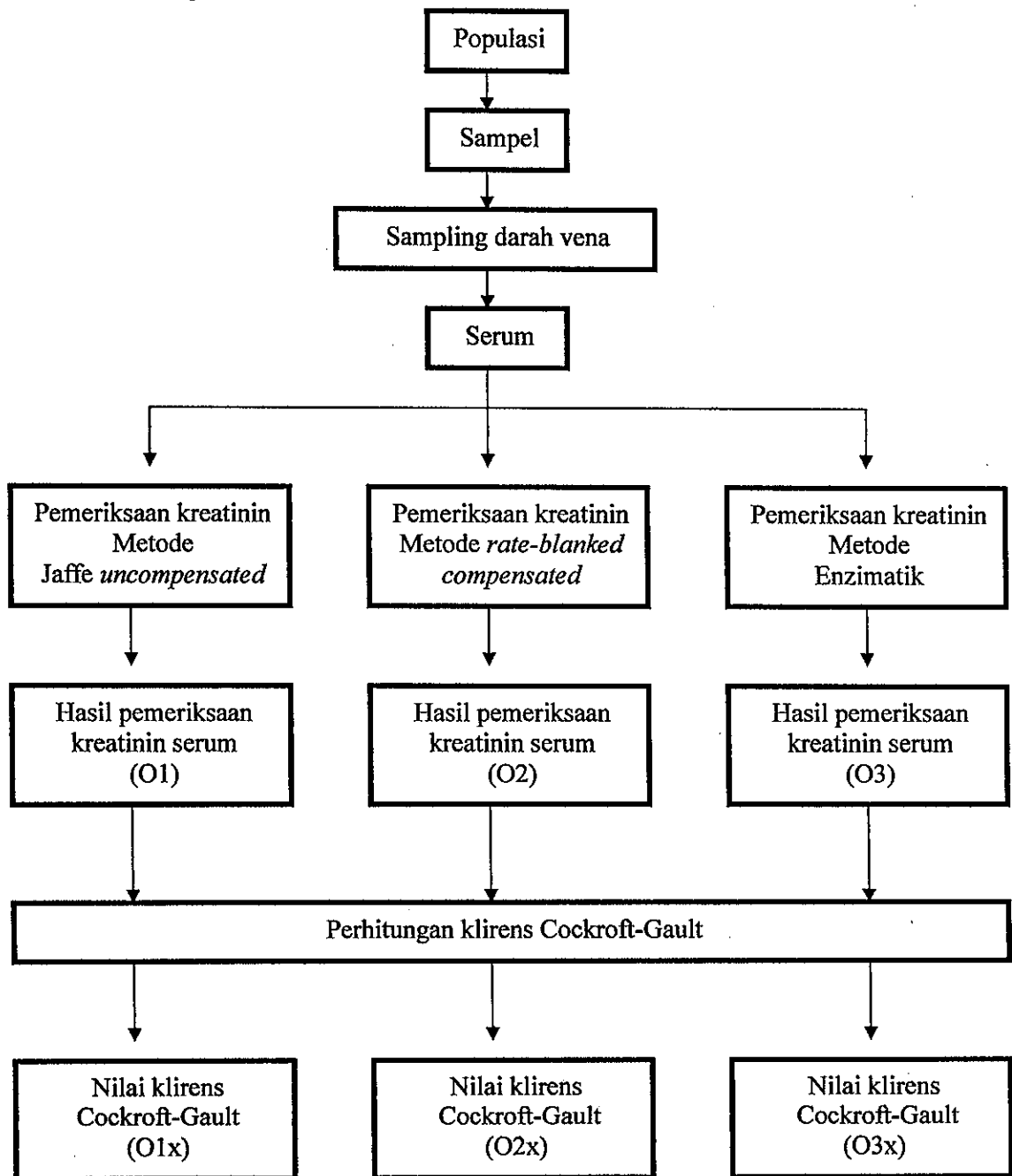
3.4. Prosedur pengumpulan data dan alur kerja

3.4.1 Prosedur pengumpulan data

1. Subyek yang melakukan pemeriksaan kreatinin di divisi laboratorium Patologi Klinik RS Dr. Kariadi yang bersedia berpartisipasi dalam penelitian diminta menandatangani blanko kesediaan.
2. Setelah pemilihan sampel sesuai kriteria, dilakukan pencatatan data dasar : jenis kelamin, umur, tinggi badan, berat badan. Dilakukan perhitungan BMI dengan rumus : $BB(\text{dalam kg}) / TB(\text{dalam meter})^2$
3. Pengambilan sampel dilakukan pada pukul 08.00. Dilakukan pengambilan darah vena 5 ml. Darah ditampung di tabung dan segera dikirim ke laboratorium. Serum dipisahkan paling lambat 1 jam setelah pengambilan darah.
4. Darah disentrifuge 3500 rpm selama 5 menit. Serum yang terbentuk dialiquot menjadi 3 bagian. Serum pertama dilakukan pemeriksaan kreatinin metoda Jaffe *uncompensated*, serum kedua metoda *rate-blanked compensated*, dan serum ketiga metoda enzimatik.
5. Dilakukan pencatatan, tabulasi, deskripsi dan uji beda hasil pemeriksaan kreatinin serum berdasar ketiga metoda pemeriksaan tersebut.
6. Dilakukan perhitungan klirens Cockcroft Gault dari tiap subyek berdasar data dasar subyek dan hasil pemeriksaan kreatinin serum berdasar ketiga metoda pemeriksaan kreatinin yang digunakan.

7. Dilakukan pencatatan, tabulasi, deskripsi dan uji beda hasil perhitungan klirens kreatinin Cockcroft-Gault menggunakan hasil pemeriksaan kreatinin serum berdasar ketiga metoda pemeriksaan kreatinin yang digunakan.

3.4.2. Alur kerja



3.5. Cara Pemeriksaan

3.5.1 Preparasi spesimen

Darah vena diambil ± 5 cc dari vena mediana cubiti setelah desinfeksi dengan alkohol. Darah dimasukkan dalam tabung. Setelah 30 menit darah disentrifus dengan alat Centrifuge Thermo IEC (IEC Multi®) 3500 rpm selama 5 menit. Serum yang terbentuk dialiquot menjadi 3 bagian dan ditampung dalam tabung gelas.

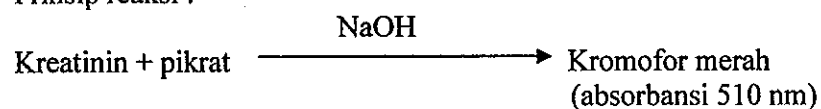
3.5.2. Pemeriksaan Kreatinin serum metoda Jaffe *uncompensated*

Alat dan bahan :

- Serum
- Reagen 1 (Lithium picrate 25 mmol/L)
- Reagen 2 (NaOH 100 mmol/L dan $K_3Fe(CN)_6$ 0,13 mmol/L)
- Pipet otomatis
- *Blue tips*
- *Autoanalyzer* Dimension RXL (Dade Behring)

Cara Kerja :

- Serum dimasukkan ke dalam *sample container* dari *autoanalyzer*
- *Autonalyzer* secara otomatis akan mereaksikan 20 μ L serum dengan 74 μ L reagen 1 dan 18 μ L reagen 2 pada panjang gelombang 510 nm dan 600 nm serta suhu 37°C.
- Prinsip reaksi :



- Hasil pemeriksaan kreatinin serum akan ditampilkan dan dicetak secara otomatis oleh *autoanalyzer*.

3.5.3. Pemeriksaan Kreatinin serum metoda *rate-blanked compensated*

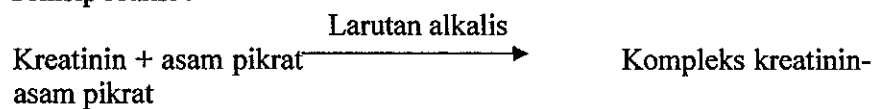
Alat dan bahan :

- Serum
- Reagen 1 (NaOH 0,2mol/L)
- Reagen 2 (Asam pikrat 25 mmol/L)
- Pipet otomatis
- *Blue tips*
- *Autoanalyzer* Hitachi 912 (Roche, Germany)

Cara Kerja :

- Serum dimasukkan ke dalam *sample container* dari *autoanalyzer*
- *Autonalyzer* secara otomatis akan mereaksikan 15 µL serum dengan 250 µL reagen 1 dan 50 µL reagen 2 pada panjang gelombang 570 nm dan 505 nm serta suhu 37°C.

- Prinsip reaksi :



- Hasil pemeriksaan kreatinin serum akan ditampilkan dan dicetak secara otomatis oleh *autoanalyzer*.

3.5.4. Pemeriksaan Kreatinin serum metoda enzimatik

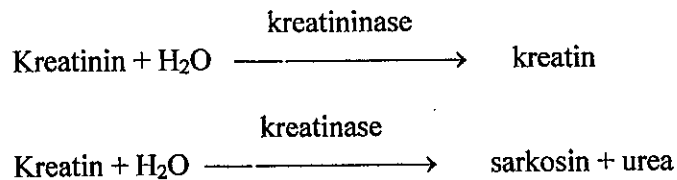
Alat dan bahan :

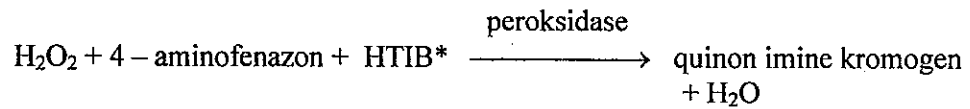
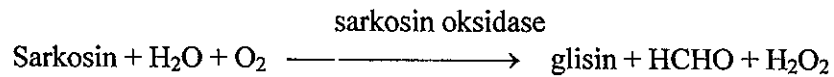
- Serum
- Reagen 1 TAPS buffer : 30 mmol/l pH 8,1; Kreatininase \geq 20 kU/l, Sarkosin oksidase \geq 8 kU/l; askorbat oksidase \geq 2 kU/l; HTIB: 1,2 g/l
- Reagen 2 TAPS buffer : 50 mmol/l pH 8; Kreatininase \geq 30 kU/l; Peroksidase \geq 1 kU/l (horseradish); 4-1minophenazon 0,4 g/l; potassium hexacyanoferrat (II): 60 mg/l
- Pipet otomatis
- *Blue tips*
- *Autoanalyzer* Hitachi 912 (Roche, Germany)

Cara Kerja :

- Serum dimasukkan ke dalam *sample container* dari *autoanalyzer*
- *Autoanalyzer* secara otomatis akan mereaksikan 15 μ L serum dengan reagen 1 pada suhu 37°C. Kreatin endogen akan dimetabolisme dan serum lipemik dihilangkan turbiditasnya
- Ditambahkan reagen 2 secara otomatis oleh *autoanalyzer* dan reaksi enzimatik dimulai.

Prinsip reaksi :





* HTIB = 2,4,6- triiodo-3-hidroksibenzoic acid

- Hasil pemeriksaan kreatinin serum akan ditampilkan dan dicetak secara otomatis oleh *autoanalyzer*.

3.5.5. Perhitungan nilai klirens Cockroft-Gault.

Cara kerja :

- Dilakukan perhitungan manual (menggunakan kalkulator) hasil perhitungan klirens menggunakan rumus Cockroft-Gault dan data dasar (jenis kelamin, usia dan berat badan) setiap sampel.
- Hasil perhitungan dicatat dan ditabulasi.
- Rumus Cockroft-Gault untuk estimasi klirens kreatinin

Pria :

$$\text{Ccr} = \{[140 - \text{usia (tahun)}] \times \text{berat badan (kg)}\} / [72 \times \text{kreatinin serum (mg/dL)}]$$

Wanita :

$$\text{Ccr} = \{[140 - \text{usia (tahun)}] \times \text{berat badan (kg)}\} / [72 \times \text{kreatinin serum (mg/dL)}]$$

$$\times 0,85$$

3.6. Analisis data

Pengolahan dan analisis data secara univariat dan bivariat dilakukan dengan bantuan komputer yaitu dengan menggunakan program SPSS for Windows versi 11,5.

Data yang sudah terolah kemudian dianalisis secara diskriptif dan analitik sesuai dengan tujuan penelitian :

1. Data yang berupa hasil pemeriksaan kreatinin dan perhitungan rumus Cockroft-Gault dimasukkan ke dalam file komputer. Dilakukan uji normalitas data dengan uji Shapiro Wilk.
2. Setelah dilakukan *cleaning* maka dibuat analisis diskriptif dengan membuat :
 - Diskripsi rerata dan simpang baku hasil pemeriksaan kreatinin metoda Jaffe *uncompensated*
 - Diskripsi rerata dan simpang baku hasil pemeriksaan kreatinin metoda *rate-blanked compensated*
 - Diskripsi rerata dan simpang baku hasil pemeriksaan kreatinin metoda enzimatik.
 - Diskripsi rerata dan simpang baku perhitungan klirens Cockroft-Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin metoda Jaffe *uncompensated*
 - Diskripsi rerata dan simpang baku perhitungan klirens Cockroft-Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin metoda *rate-blanked compensated*

- Diskripsi rerata dan simpang baku perhitungan klirens Cockroft-Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin metoda enzimatik.
3. Dilakukan uji beda hasil pemeriksaan kreatinin metoda Jaffe *uncompensated, rate-blanked compensated* dengan metoda enzimatik menggunakan uji t sampel tidak berpasangan.
 4. Dilakukan uji beda nilai klirens Cockroft-Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin metoda Jaffe *uncompensated, rate-blanked compensated* dengan metoda enzimatik menggunakan uji Mann-Whitney.

UPT-PUSTAK-UNDIP

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

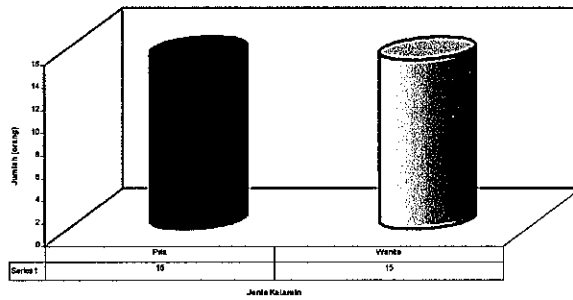
Dilakukan pengambilan spesimen 5 cc darah dari 31 responden yang memenuhi kriteria inklusi. Spesimen darah dipusingkan dalam jangka waktu ± 1 jam setelah pengambilan darah. Terdapat hemolisis pada 1 spesimen responden, sehingga responden tersebut terpaksa dieksklusi. Dengan demikian diperoleh 30 responden yang dapat dianalisis pada penelitian ini. Serum dari 30 responden yang tersisa diambil dan dibagi 3, masing-masing serum tersebut digunakan untuk spesimen pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *uncompensated*, Jaffe *rate-blanked compensated* dan enzimatik. Hasil pemeriksaan kreatinin serum menggunakan ketiga metode tersebut dan variabel jenis kelamin, usia serta berat badan responden dipergunakan untuk perhitungan nilai klirens Cockcroft Gault. Setelah proses pengumpulan data selesai dilakukan *data entry* dan analisis menggunakan perangkat lunak SPSS *for windows* versi 11,5.

4.1. ANALISIS UNIVARIAT

4.1.1 Karakteristik responden penelitian

a. Jenis Kelamin

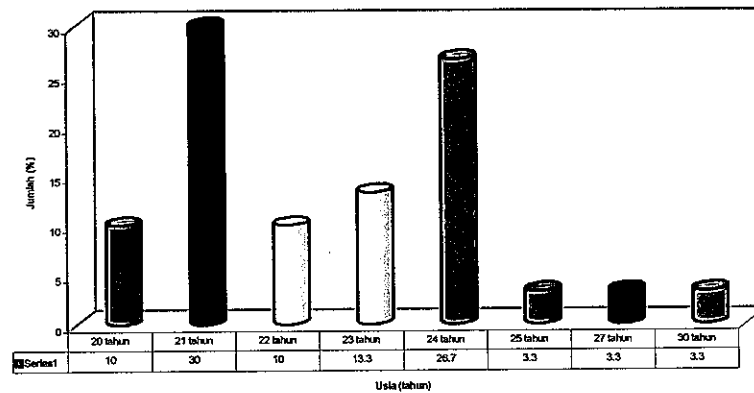
Terdapat 15 responden pria dan 15 responden wanita yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian ini. Distribusi frekuensi responden penelitian berdasarkan jenis kelamin ditampilkan dalam grafik sebagai berikut :



Grafik 7. Karakteristik jenis kelamin responden penelitian
 Grafik 7 menunjukkan bahwa responden pria dan wanita dalam penelitian ini berbanding sama, yaitu 1 : 1.

b. Usia

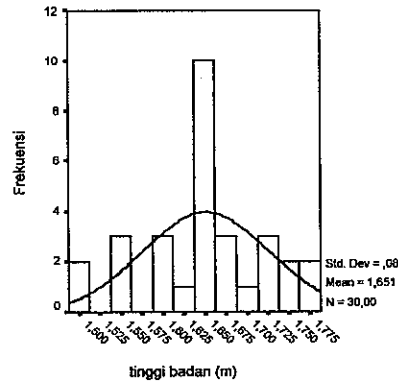
Usia responden termuda 20 tahun dan usia responden tertua 30 tahun dengan rerata 22,7 tahun dan simpang baku 2,2. Sebanyak 30 % responden berusia 21 tahun. Karakteristik usia responden penelitian ditampilkan dalam grafik 8.



Grafik 8. Karakteristik usia responden penelitian

c. Tinggi badan

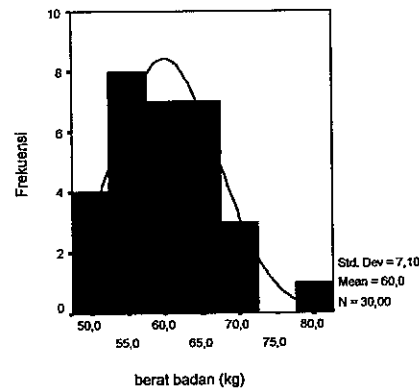
Tinggi badan responden terendah 1,50 m dan tinggi badan tertinggi 1,78 m. Rerata tinggi badan 1,65 m dengan simpang baku 0,08. Sebanyak 24% responden mempunyai tinggi badan 1,65 m. Sebaran data tinggi badan responden ditampilkan pada grafik 9.



Grafik 9. Distribusi frekuensi tinggi badan responden penelitian

d. Berat badan

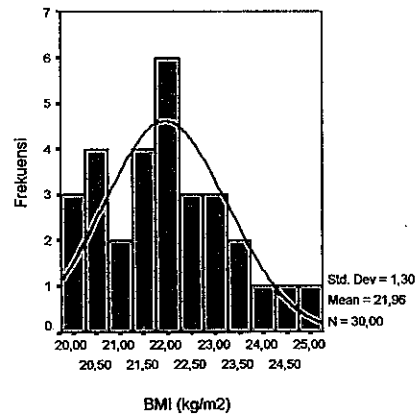
Berat badan responden terendah 48 kg dan berat badan tertinggi 79 kg. Rerata berat badan 60,03 kg dengan simpang baku 7,10. Sebanyak 17% responden mempunyai berat badan 65 kg. Sebaran data berat badan responden ditampilkan pada grafik 10.



Grafik 10. Distribusi frekuensi berat badan responden.

e. Body Mass Index (BMI)

BMI responden terendah 20,08 dan BMI tertinggi 24,93. Rerata BMI 21,96 dengan simpang baku 1,3. Data BMI responden ditampilkan pada grafik 11.



Grafik 11. Karakteristik BMI responden.

4.1.2 Hasil Pemeriksaan Kreatinin

a. Hasil Pemeriksaan Kreatinin Metoda Jaffe *uncompensated*

Nilai terendah hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *uncompensated* ialah 0,50 mg/dl dan nilai tertinggi ialah 1,19 mg/dl. Rerata hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *uncompensated* ialah 0,83 mg/dl dengan simpang baku 0,20.

b. Hasil Pemeriksaan Kreatinin Metoda Jaffe *rate-blanked compensated*

Nilai terendah hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *rate-blanked compensated* ialah 0,51 mg/dl dan nilai tertinggi ialah 1,22 mg/dl. Rerata hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe

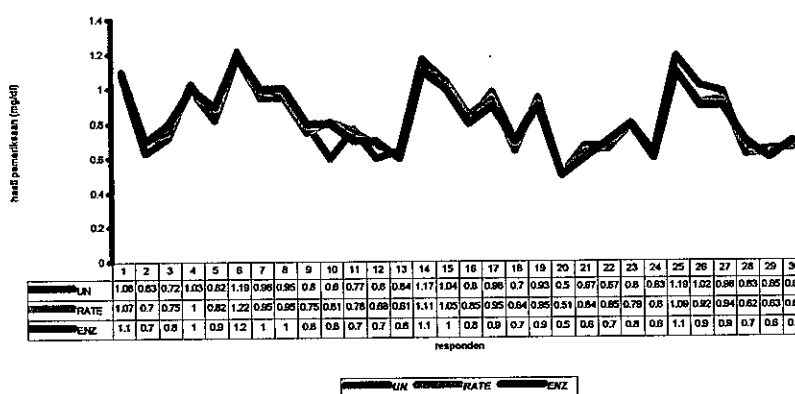
rate-blanked compensated ialah 0,82 mg/dl dengan simpang baku 0,18.

c. Hasil Pemeriksaan Kreatinin Metoda Enzimatik

Nilai terendah hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda enzimatik ialah 0,50 mg/dl dan nilai tertinggi ialah 1,20 mg/dl. Rerata hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda enzimatik ialah 0,83 mg/dl dengan simpang baku 0,18.

d. Rangkuman Data dan Sebaran Data Hasil Pemeriksaan Kreatinin

Data hasil pemeriksaan kreatinin serum menggunakan ketiga metoda, yaitu metoda Jaffe *uncompensated*, Jaffe *rate-blanked compensated* dan metoda enzimatik ditampilkan pada grafik 12.



Grafik 12. Hasil pemeriksaan kreatinin serum menggunakan metoda Jaffe *uncompensated*, metode Jaffe *rate blanked compensated* dan metoda enzimatik

Rangkuman sebaran data hasil pemeriksaan kreatinin serum menggunakan ketiga metoda, yaitu metoda Jaffe *uncompensated*,

Jaffe *rate-blanked compensated* dan enzimatis ditampilkan pada tabel 5.

Metoda	Minimum	Maximum	Mean \pm SD
Jaffe <i>uncompensated</i>	0,50	1,19	0,83 \pm 0,20
Jaffe <i>rate-blanked compensated</i>	0,51	1,22	0,82 \pm 0,18
Enzimatis	0,50	1,20	0,83 \pm 0,18

Tabel 5. Sebaran data hasil pemeriksaan kreatinin

4.1.3 Nilai klirens Cockroft Gault

a. Nilai klirens Cockroft Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin metoda Jaffe *uncompensated*

Nilai terendah nilai klirens Cockroft Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *uncompensated* ialah 88,24 mL/menit dan nilai tertinggi ialah 172,22 mL/menit. Rerata nilai klirens Cockroft Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *Uncompensated* ialah 113,84 mL/menit dengan simpang baku 25,24.

b. Nilai klirens Cockroft Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin metoda Jaffe *rate-blanked compensated*

Nilai terendah nilai klirens Cockroft Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *rate-blanked compensated* ialah 86,07 mL/menit dan nilai tertinggi ialah 162,50 mL/menit. Rerata nilai klirens Cockroft Gault berdasar hasil

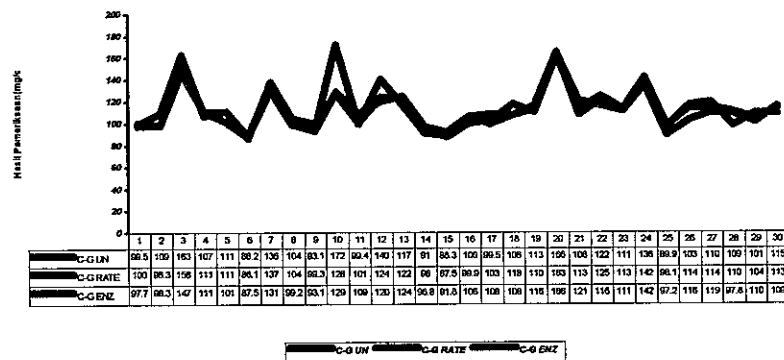
pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *rate-blanked compensated* ialah 113,43 mL/menit dengan simpang baku 18,05.

c. Nilai klirens Cockroft Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin metoda enzimatik

Nilai terendah nilai klirens Cockroft Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda enzimatik ialah 87,50 mL/menit dan nilai tertinggi ialah 165,75 mL/menit. Rerata nilai klirens Cockroft Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda enzimatik ialah 112,68 mL/menit.

d. Rangkuman Data dan Sebaran Data Nilai klirens Cockroft Gault

Data nilai klirens Cockroft Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin serum menggunakan ketiga metoda, yaitu metoda Jaffe *uncompensated*, Jaffe *rate-blanked compensated* dan metoda enzimatik ditampilkan pada grafik 13.



Grafik 13. Nilai klirens Cockroft Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin serum menggunakan metoda Jaffe *uncompensated*, Jaffe *rate-blanked compensated* dan metoda enzimatik

Rangkuman sebaran data nilai klirens Cockroft Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin serum menggunakan ketiga metoda, yaitu metoda Jaffe *uncompensated*, Jaffe *rate blanked compensated* dan metoda enzimatik ditampilkan pada tabel 6.

Variabel	Minimum	Maximum	Mean ± SD
CG - Jaffe Uncompensated	88,24	172,22	113,84 ± 25,24
CG - Rate Blanked Compensated	86,07	162,50	113,43 ± 18,05
CG - Enzimatik	87,50	165,75	112,68 ± 17,46

Tabel 6. Sebaran data nilai klirens Cockroft Gault

4.2. UJI NORMALITAS DATA

Karena jumlah sampel kurang dari 50, maka uji normalitas menggunakan uji Shapiro Wilk.

Interpretasi hasil uji Shapiro Wilk adalah :

$p < 0,05 \rightarrow$ sebaran data tidak normal

$p > 0,05 \rightarrow$ sebaran data normal

4.2.1. Uji normalitas hasil pemeriksaan kreatinin

Berdasar uji Shapiro Wilk diperoleh hasil bahwa sebaran data pemeriksaan kreatinin dengan ketiga metoda adalah normal. (nilai p Jaffe *uncompensated* 0,27; nilai p Jaffe *rate blanked compensated* adalah 0,74 dan nilai p metoda enzimatik adalah 0,44).

4.2.2. Uji normalitas nilai klirens Cockroft Gault

Berdasar uji Shapiro Wilk diperoleh hasil bahwa sebaran data nilai klirens Cockroft Gault dengan metoda Jaffe *rate-blanked compensated* adalah

normal ($p = 0,09$). Dengan metoda Jaffe *uncompensated* dan metoda enzimatis adalah tidak normal. (nilai p Jaffe *uncompensated* = 0,001 dan nilai p enzimatis adalah 0,02).

4.3. ANALISIS BIVARIAT

Untuk membuktikan hipotesis penelitian, selanjutnya dilakukan analisis bivariat.

4.3.1 Hasil Pemeriksaan Kreatinin

4.3.1.1 Perbedaan hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *uncompensated* dengan metoda enzimatis

Hasil uji t sampel tidak berpasangan diperoleh t hitung = -3,21 dengan nilai $p = 0,004$. Hal ini berarti terdapat perbedaan bermakna hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *uncompensated* dibanding metoda enzimatis.

Hasil penelitian ini sesuai dengan hipotesis penelitian dan hasil penelitian Wuyts (2003) yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan hasil pemeriksaan kreatinin serum menggunakan metoda Jaffe *uncompensated* dibanding metoda enzimatis.⁵

Keunggulan utama pemeriksaan kreatinin serum metoda enzimatis ialah hasil yang akurat apabila terdapat substansi interferensi (kromogen non kreatinin). Metoda Jaffe yang berdasar reaksi pikrat sangat rentan terhadap substansi interferensi.^{5,8,13,18,23}

Spencer (1986) menyatakan bahwa metoda non enzimatis sangat sensitif terhadap kondisi reaksi dan variasi dari kondisi-kondisi tersebut

menghasilkan tingkat interferensi dan presisi pengukuran yang sangat bervariasi pula.⁶⁵

4.3.1.2. Perbedaan hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda *Jaffe rate blanked compensated* dengan enzimatis

Hasil uji t sampel berpasangan diperoleh t hitung = 9,017 dengan nilai p = 0,0001. Hal ini berarti terdapat perbedaan bermakna hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda *Jaffe rate blanked compensated* dibanding metoda enzimatis.

Hasil penelitian ini bertentangan dengan hipotesis penelitian dan tidak sesuai hasil penelitian Wuyts (2003) yang menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan hasil pemeriksaan kreatinin serum menggunakan metoda *Jaffe rate blanked compensated* dibanding metoda enzimatis.⁵

Modifikasi metoda Jaffe yang berdasar reaksi pikrat untuk menghilangkan interferensi, antara lain dengan teknik *rate blanked* maupun *compensated* tetap belum dapat menghilangkan kerentanan metoda tersebut terhadap interferensi. Harmoinen (2003) menyatakan bahwa bahkan standarisasi internasional untuk metoda pengukuran kreatinin serum tidak dapat mengubah kerentanan metoda pemeriksaan kreatinin berdasar reaksi pikrat karena interferensi obat maupun metabolit yang umum.⁶⁵

4.3.2. Nilai klirens Cockroft Gault

4.3.2.1 Perbedaan nilai klirens Cockroft Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin metoda Jaffe *uncompensated* dengan metoda enzimatik

Hasil uji Mann Whitney diperoleh nilai Mann Whitney U 18 dengan nilai $p = 0,0001$. Hal ini berarti terdapat perbedaan bermakna nilai klirens Cockroft Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin metoda Jaffe *uncompensated* dibanding metoda enzimatik.

Hasil penelitian ini sesuai dengan hipotesis penelitian dan dengan penelitian Wuyts (2003) yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan perbedaan nilai klirens Cockroft Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *uncompensated* dibanding metoda enzimatik.

4.3.2.2. Perbedaan nilai klirens Cockroft Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin metoda Jaffe *rate-blanked compensated* dengan metoda enzimatik

Hasil uji Mann Whitney diperoleh nilai Mann Whitney U 11 dengan nilai $p = 0,0001$. Hal ini berarti terdapat perbedaan bermakna nilai klirens Cockroft Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *rate-blanked compensated* dibanding metoda enzimatik.

Hasil penelitian ini bertentangan dengan hipotesis penelitian dan tidak sesuai dengan hasil penelitian Wuyts (2003) yang menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan perbedaan nilai klirens Cockroft Gault berdasar hasil

pemeriksaan kreatinin metoda Jaffe *rate-blanked compensated* dibanding metoda enzimatik.

Perbedaan hasil penelitian ini kemungkinan besar disebabkan adanya perbedaan nilai kadar kreatinin serum dengan metode Jaffe *rate-blanked compensated* dibanding metoda enzimatik yang digunakan untuk perhitungan rumus, sehingga nilai klirens Cockcroft Gault yang diperoleh menjadi berbeda pula.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 SIMPULAN

- 5.1.1 Hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *uncompensated* ialah $0,83 \pm 0,20$ mg/dL
- 5.1.2 Hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *rate-blanked compensated* ialah $0,82 \pm 0,18$ mg/dL
- 5.1.3 Hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda enzimatik ialah $0,83 \pm 0,18$ mg/dL
- 5.1.4 Terdapat perbedaan hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *uncompensated* dibanding metoda enzimatik.
- 5.1.5 Terdapat perbedaan hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *rate-blanked compensated* dibanding metoda enzimatik.
- 5.1.6 Nilai klirens Cockroft Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin metoda Jaffe *uncompensated* ialah $113,84 \pm 25,24$ mL/menit.
- 5.1.7 Nilai klirens Cockroft Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin metoda Jaffe *rate-blanked compensated* ialah $113,43 \pm 18,05$ mL/menit.
- 5.1.8 Nilai klirens Cockroft Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin metoda enzimatik ialah $112,68 \pm 17,46$ mL/menit.
- 5.1.9 Terdapat perbedaan nilai klirens Cockroft Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin metoda Jaffe *uncompensated* dibanding metoda enzimatik.
- 5.1.10 Terdapat perbedaan nilai klirens Cockroft Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin metoda Jaffe *rate-blanked compensated* dibanding metoda enzimatik.

5.2. SARAN

- 5.2.1. Pemeriksaan kreatinin serum sebaiknya menggunakan pemeriksaan metoda enzimatik.
- 5.2.2. Klirens Cockroft Gault sebaiknya dihitung menggunakan perhitungan berdasar hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda enzimatik.

BAB VI

RINGKASAN

Pengukuran kreatinin serum merupakan parameter yang ekonomis dan sangat bermanfaat untuk evaluasi pasien dengan penyakit ginjal. Metode pemeriksaan kreatinin serum yang digunakan secara luas pada laboratorium klinik di Indonesia ialah metoda Jaffe, yaitu metoda Jaffe kinetik / *uncompensated* karena murah. Metoda Jaffe sangat terkenal kerentanannya terhadap berbagai substansi interferensi yang dikenal sebagai non kreatinin kromogen atau pseudokreatinin. Beberapa upaya dilakukan untuk mengeliminasi interferensi pseudokreatinin, antara lain dengan pengembangan teknik metoda Jaffe dan metoda enzimatik. Teknik Jaffe *rate-blanked* digunakan untuk mengeliminasi pengaruh bilirubin pada tahap pertama reaksi Jaffe. Teknik Jaffe *compensated* merupakan koreksi konsentrasi kreatinin dengan pengurangan konsentrasi pseudokreatinin setelah kalkulasi dengan faktor kalibrasi. Metoda enzimatik merupakan metoda yang spesifik terhadap kreatinin dan tidak terpengaruh interferensi pseudokreatinin.

Wuyts (2003) menyatakan bahwa hasil pengukuran kreatinin serum menggunakan metoda Jaffe *rate-blanked compensated* dan enzimatik sebanding dengan metoda HPLC. Akurasi metoda Jaffe *uncompensated* dalam pengukuran konsentrasi kreatinin serum lebih buruk dibanding metode *rate-blanked compensated* dan enzimatik.

Sejumlah koreksi dan rumus persamaan dikembangkan untuk menghitung klirens kreatinin berdasar konsentrasi kreatinin serum tanpa penampungan urin.

Rumus persamaan yang saat ini paling sering digunakan oleh klinisi, termasuk klinisi di Indonesia ialah rumus / klirens Cockcroft-Gault. Wuyts (2003) menyatakan Nilai klirens Cockcroft-Gault menggunakan kreatinin serum yang diukur menggunakan metoda *rate-blanked compensated* dan enzimatis berkorelasi sangat erat dengan *gold standard* klirens isotopik EDTA-Cr⁵¹. Akurasi metoda Jaffe *uncompensated* dalam pengukuran klirens Cockcroft-Gault lebih buruk dibanding metode *rate-blanked compensated* dan enzimatis.

Tujuan penelitian ini ialah untuk membuktikan perbedaan nilai klirens Cockcroft-Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *uncompensated*, *rate-blanked compensated* dengan enzimatis. Rancangan penelitian yang digunakan ialah deskriptif analitik dengan pendekatan belah lintang. Bidang ilmu yang diteliti ialah bidang ilmu Patologi Klinik dengan titik berat cabang nefrologi, sedangkan tempat penelitian dilakukan di Divisi laboratorium RS Dr Kariadi dan RS Swasta di Semarang. Sampel penelitian ialah pria dan wanita berusia 18 s/d 30 tahun dengan BMI 20 s/d 25, tidak vegetarian, tidak ada riwayat diabetes, tidak minum obat-obatan dan suplemen dalam jangka 24 jam sebelum *sampling* darah, tidak hamil, tidak amputasi, tidak edema, tidak ada riwayat penyakit ginjal sebelumnya, kreatinin serum dalam batas nilai rujukan, puasa minimal 8 jam dan bersedia berpartisipasi dalam penelitian. Kriteria eksklusi ialah apabila serum hemolitik, lipemik atau ikterik.

Sampel penelitian 30 sampel. Pemeriksaan kreatinin metoda Jaffe *uncompensated* menggunakan autoanalyzer Dymension RXL sedangkan pemeriksaan metoda Jaffe *rate-blanked compensated* dan enzimatis (crea plus)

menggunakan autoanalyzer Hitachi 912 sesuai dengan prosedur kerja yang ditetapkan masing-masing metoda. Nilai klirens Cockcroft-Gault dihitung secara manual berdasar hasil pemeriksaan kreatinin menggunakan ketiga metoda dan data dasar jenis kelamin, usia dan berat badan sampel.

Rerata hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *uncompensated* ialah $0,83 \pm 0,20$ mg/dl. Rerata hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *rate-blanked compensated* ialah $0,82 \pm 0,18$ mg/dl. Rerata hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda enzimatik ialah $0,83 \pm 0,18$ mg/dl .

Rerata nilai klirens Cockcroft Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *Uncompensated* ialah $113,84 \pm 25,24$ mL/menit/1,73 m². Rerata nilai klirens Cockcroft Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *rate-blanked compensated* ialah $113,43 \pm 18,05$ mL/menit/1,73 m². Rerata nilai klirens Cockcroft Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda enzimatik ialah $112,68 \pm 17,46$ mL/menit/1,73 m²

Terdapat perbedaan hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *uncompensated* dibanding metoda enzimatik. Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian Wuyts (2003). Metoda Jaffe yang berdasar reaksi pikrat sangat rentan terhadap substansi interferensi. Keunggulan utama pemeriksaan kreatinin serum metoda enzimatik ialah hasil yang akurat apabila terdapat substansi interferensi (kromogen non kreatinin).

Terdapat perbedaan hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *rate-blanked compensated* dibanding metoda enzimatik. Hasil penelitian tidak sesuai hasil penelitian Wuyts (2003) Modifikasi metoda Jaffe yang berdasar reaksi

pikrat untuk menghilangkan interferensi, antara lain dengan teknik *rate blanked* maupun *compensated* tetap belum dapat menghilangkan kerentanan metoda tersebut terhadap interferensi.

Terdapat perbedaan nilai klirens Cockcroft Gault berdasar hasil pemeriksaan kreatinin metoda Jaffe *uncompensated* dibanding metoda enzimatik. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Wuyts (2003).

Terdapat perbedaan nilai klirens Cockcroft Gault hasil pemeriksaan kreatinin serum metoda Jaffe *rate-blanked compensated* dibanding metoda enzimatik. Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan hasil penelitian Wuyts (2003) Perbedaan hasil penelitian ini kemungkinan besar disebabkan adanya perbedaan hasil pemeriksaan kreatinin serum dengan metoda Jaffe *rate-blanked compensated* dibanding metoda enzimatik yang digunakan untuk perhitungan rumus, sehingga nilai klirens Cockcroft Gault yang diperoleh menjadi berbeda pula.

DAFTAR PUSTAKA

1. Szczepiorkowski MZ, Lewandrowski K. Renal function and nitrogen metabolites. In : Clinical Chemistry. Laboratory management and clinical correlations. Lewandrowski K ed. Philadelphia :Lippincott Williams and Wilkins; 2002: p599-709.
2. Anonym. Serum Creatinine. 2000 : 1-3.
<http://www.rnceus.com/renal/renalcreat.html>
3. Mathew TH. Plasma creatinine. In : Abnormal laboratory result. Dunstan R ed. Sidney: McGraw Hill Book Co. ; 2001 :p11-7.
4. Blijenberg B, Brower H, Kuller T, Leeneman R, van Leeuwen C. Improvement in creatinine methodology: a critical assesment. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1994; 32:529-37.
5. Wuyts B, Bernard D, Noortgate NVD, Walle JVD, Vlem BV, Smet RD, Geeter FD, Vanholder R, Delanghe JR. Reevaluation of formulas for predicting creatinine clearance in adults and children, using compensated creatinine methods. Clin Chem 2003;49(6):1011-4.
6. Becher D, Zawta B. Creatinine methods: status and up-date. Global system support reagents. Product Bulletin 2001;6:1-8.
7. Swanson AF et al. Reference interval studies of the rate-blanked Jaffe method on BM/Hitachi systems in six US laboratory. Clin chem 1994; 40:1057.
8. Swanson AF, Swartzentruber M, Nolen PA, Crawford K, Sine HE. Multicenter evaluation of the Boehringer Mannheim Compensated, rate-blanked creatinine Jaffe aplication on BM/Hitachi systems. Adv Clin Diagn; 1993:1-10.

9. Harmoinen APT. Bilirubin and metamizol do not interfere with the randox enzymatic creatinine test. An evaluation of a new enzymatic creatinine determination method. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34:975-6.
10. Harmoinen APT, Sillanaukee P, Jokela H. Determination of creatinine in serum and urine by cation-exchange high-pressure liquid chromatography. *Clin Chem* 1991; 37:563-5.
11. Fossati P, Ponti M, Passoni G, Tarenghi G, d'Eril G, Prencipe L. A step forward in enzymatic measurement of creatinine. *Clin Chem* 1994; 40:130-7.
12. Linnet K, Bruunshuus I. HPLC with enzymatic detection as a candidate reference method for serum creatinine. *Clin Chem* 1991; 37:1669-75.
13. Van Landuyt K, Thienpoint L, Leenheer A, Stockl D. Determination of creatinine in human serum using isocratic HPLC with aluminium oxide stationary phase. *J chromatogr Sci.* 1994;32:294-7.
14. Nankivell BJ. Creatinine clearance and the assessment of renal function. In: *Abnormal laboratory result.* Dunston R ed. Sidney: Mc Graw Hill Book Co;2001: 197-205.
15. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW et al. National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139:137-47.
16. Waller DG, Fleming JS, Ramsey B, Gray J. The accuracy of creatinine clearance with and without urine collection as a measure of glomerular filtration rate. *Postgrad Med J.* 1991; 67 (783):42-6

17. DeSanto NG, Coppola S, Anastasio P, Coscarella G, Capasso G, Bellini L, Santangelo R, Massimo L, Siciliano A. Predicted creatinine clearance to assess glomerular filtration rate in chronic renal disease in humans. *Am J Nephrol*. 1991; 11 (3):181-5
18. Harmoinen A, Lehtimäki T, Korpela M, Turjanmaa V, Saha H. Diagnostic accuracies of plasma creatinine, cystatin C and glomerular filtration rate calculated by the cockroft-gault and levey (MDRD) formulas. *Clin Chem* 2003 ; 49(7):1223-5.
19. McCulough PA. Beyond serum creatinine: Defining the patients with renal insufficiency and why? *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4(suppl 1): S2-6.
20. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Part 5. Evaluation of laboratory measurements for clinical assessment of kidney disease. 2002:1-15.
http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/p5_lab_g4.htm
21. Scott MG. More Accurate Alternatives to Serum Creatinine for Evaluating Glomerular Filtration Rate. *Clin Chem*; 2002: 48:22
22. Wuyts B, Bernard D, Noortgate NVD, Walle JVD, Vlem BV, Smet RD, Geeter FD, Vanholder R, Delanghe JR. Reevaluation of formulas for predicting creatinine clearance in adults and children, using compensated creatinine methods. *Clin Chem* 2003; 49(6):1011-4.
23. Harmoinen A. Evaluation and improvement of clinical chemical laboratory tests for glomerular function. Academic dissertation. 2001. Tampere. University of Tampere.

24. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatin and creatinine metabolism. *Physiol. Rev.* 2000; 80:1107-213.
25. Heymsfield SB, Arteaga C, Maccanus C, Smith J, Moffit S. Measurements of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr* 1983;37:478-94.
26. Anonym. Creatine and creatinine. 2001.
<http://home.cc.umanitoba.ca/~blanch/Bob/creatinine.htm>
27. Reyes M. Renal function testing. October 7, 2003
faculty.washington.edu/pmrainey/KidneytestingHandout.DOC
28. Smith JF. Creatinine test. Medical Library. January 1, 2000.
<http://www.chclibrary.org/micromed/00044300.html>
29. James GD, Sealey JE, Alderman M et al. A longitudinal study of urinary creatinine and creatinine clearance in normal subjects. Race, sex and age differences. *Am J Hytertens* 1988;1:124-31
30. Paulev PE. Renal physiology and disease. In : *Textbook in Medical Physiology And Pathophysiology. Essentials and clinical problems.* 2000.
<http://www.mfi.ku.dk/ppaulev/chapter25/Chapter%2025.htm>
31. Ravel R. Renal function tests. In : *Clinical laboratory medicine. Clinical application of laboratory data.* 4th ed tahun Chicago. Year book medical publisher Inc. : p129-40
32. Nankivell BJ. Abnormal Laboratory result. Creatinin clearance and the assesment of renal function. *Aust Prescr* 2001;24:15-7.

33. Wamsley RN, Watkinson LR, Cain HJ. Renal disease. In : Cases in chemical pathology, a diagnostic approach. 4th ed. Singapore. World Sci Publishig Co. Pte. 1999: p54-71.
34. Levey AS, Berg RL, Gassman JJ, Hall PM, Walker WG. Creatinine filtration, secretion and excretion during progressive renal disease. *Kidney Int* 1989;36(suppl 27):73-80.
35. Levey et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinin. *Ann Intern Med*, 1999;130(6):461-70.
36. Tattersall J. The renal association. GFR and creatinine clearance measurements and calculation. 4/15/2003 <http://www.renal.org/Resources/GFRjamesT.html>
37. Grey V, Tange S. Assesment of glomerular filtration rate. *CSCC News*. 1999;41(1):1-2.
38. Henry JB. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. Philadelphia, WB Saunders 1991:p142-9.
39. Walmsley RN James GD, Sealey JE, Alderman M et al. A longitudinal study of urinary creatinine and creatinine clearance in normal subjects. Race, sex and age differences. *Am J Hytertens* 1988;1:124-31.
40. Manjunath G, Sarnak MJ, Levey A. Estimating the glomerular filtration rate. Dos and don'ts for assessing kidney function. *Postgrad Med* 2001;110(6):55-62
41. Anonym. Creatinine flex® reagent cartridge. Dimension® clinical chemistry system. Dade Behring Inc. 2002. USA

42. Mazzachi BC, Peake MJ, Ehrhardt V. Reference range and method comparison studies for enzymatic and Jaffe creatinine assays in plasma and serum and early morning urine. Clin Lab 2000;46:53-5
43. Schlebusch H, Liappis N, Klein G. Creatinine and ultrasensitive CRP: reference intervals from infancy to childhood. AACC doc
44. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. N Engl J Med 2001;344:431-42.
45. Anonym. Serum creatinine. Renal Function Assessment. Review for the Family Practitioner. 2002. http://www.theberries.ca/Fall2002/renal_function.html
46. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitation of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. Kidney Int. 1985 28(5):830-8
47. Levey A. Measurement of renal function in chronic renal disease. Kidney Int. 1990;38:167-84.
48. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. Clin chem 1992;38:1933-53
49. Matz R. Prediction equation for glomerular filtration rate. Ann Int Med 1999;131(8):629.
50. Lewis J et al. African-American study of hypertension and kidney disease: comparison of cross-sectional renal function measurements in African-Americans with hypertensive nephrosclerosis and of primary formulas to estimate glomerular filtration rate. Am J Kidney Dis 2001; 38 :744-53.
51. Eriksson CG, Kallner A. Efficacy of endogenous creatinine clearance in diabetic patients. Diab Res 1989;12:183-7.

52. Newman DJ, Price CP. Renal function and nitrogen metabolites. Burtis CA , Ashwood ER eds. Tietz textbook of clinical chemistry. Philadelphia :WB Saunders;2002;p1204-70.
53. Korosi A. Practice guidelines for chronic kidney disease. Ann Int Med 2004;140(1):934.
54. Filler G. Scwartz formula and creatinine clearance in children. Clin Chem 1995;56:174-9.
55. Swedko P, Clark HD, paramsothy K, Akbari A. Serum creatinine is an inadequate screening test for kidney failure in elderly patients. Arch Int Med. 2003. <http://www.coloradohealthsite.org/CHNReports/creatininevsGFR.html>.
56. Bethesda. American Society of transplant physician. Scientific symposium on listing criteria: kidney. New York: American Society of transplant physician ;1997:p1-5
57. Ardaya. Manajemen gagal ginjal kronik. Palembang: Workshop Nefrologi klinik Annual Meeting Pernefri; 2003:p13-22
58. Blijenberg BG, Lietstling EC, Zwang L. Creatinine and automatic analyzers in relation to icteric specimens. Eur J Clin Biochem 1992;30:779-84
59. Weber JA, van Zanten AP. Interferences in current methods for measurements of creatinine. Clin Chem 1991;37(5):695-700.
60. Gerard SK, Khayam-Bashi H. Characterization of creatinine error in ketotic patients. A prospective comparison of alkaline picrate methods with an enzymatic method. Am J Clin Pathol 1985;84:659-64

61. Kroll MH, Poe B, Elin RJ. Mechanism of interference with the Jaffe reaction for creatinine. Clin chem 33 1987:1129-32
62. Ando Y, Hasegawa Y. Prediction equation for glomerular filtration rate. Annals Int med 1999 131 (8):629-30
63. Hoffman RJ, Feld RD. A modified procedure for creatinine (CRT) which eliminates bilirubin (BILT) interference on the Hitachi 737. Clin Chem 1988;34(6):313.
64. Anonym. Creatinine Jaffe method, rate-blanked and compensated. Roche diagnostics GmbH; 2001:p1-2.
65. Spencer K. Analytical reviews in clinical biochemistry: the estimation of creatinine. Ann Clin Biochem 1986;23:1-25.
66. Anonym. Creatinine plus. Roche diagnostics GmbH; 2001:p1-2.
67. Rumbelow BD, Peake MJ, Ehrhardt V. Do enzymatic and Jaffe creatinine assays procedure comparable results for pre and post dialysis specimens from patients with chronic renal failure? Clin Lab 2000;46:589-90.