

## **PERBANDINGAN KADAR UREUM DAN KREATININ ANTARA SAMPEL PLASMA TABUNG *LITHIUM HEPARINE* DAN SERUM TABUNG *CLOT ACTIVATOR***

Dian Eka Putri<sup>1</sup>, Anisa Indrayani<sup>2</sup>, Dhinasty Armenia Wirakusumah<sup>3</sup>

<sup>1,3</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Yarsi

<sup>2</sup>Fakultas Ilmu Kesehatan dan Teknologi, Universitas Binawan

Korespondensi : d.eka@yarsi.ac.id

### **Abstrak**

Pengukuran kadar ureum dan kreatinin darah dapat menggunakan sampel serum maupun plasma. Sampel plasma mencerminkan situasi in-vivo lebih akurat, sedangkan sampel serum lebih umum digunakan di laboratorium klinik. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi parameter ureum dan kreatinin menggunakan sampel plasma tabung litium heparin dibandingkan dengan sampel serum tabung clot activator. Penelitian analitik *cross-sectional* dilakukan dengan merekrut subjek sehat pada bulan April–Juli 2023 di laboratorium klinik Sisma *Medical Sunter*. Perbedaan kadar ureum dan kreatinin antara sampel plasma dan serum dianalisis menggunakan uji T berpasangan pada data terdistribusi normal atau uji Wilcoxon pada data tidak terdistribusi normal. Nilai perbedaan (Delta) analit masing-masing subjek dan bias (D%) dihitung. Kadar ureum plasma berbeda signifikan, begitu juga kadar kreatinin sampel plasma dan serum berbeda signifikan ( $p < 0.05$ ). Kadar ureum dan kreatinin serum lebih tinggi dibandingkan kadar ureum dan kreatinin plasma. Nilai bias ureum dan kreatinin serum sebesar 7.8% dan 13.0% terhadap sampel plasma ( $> 5\%$ ). Penelitian ini menemukan bahwa terdapat perbedaan dan bias yang signifikan pada kadar ureum plasma dan serum; serta kadar kreatinin plasma dan serum.

**Kata kunci:** Kreatinin, Plasma, Serum, Ureum.

## **COMPARISON OF UREA AND CREATININE LEVELS BETWEEN HEPARIN LITHIUM TUBE PLASMA SAMPLES AND CLOT ACTIVATOR TUBE SERUM SAMPLES**

### **Abstract**

Blood urea and creatinine levels can be measured using serum or plasma samples. Plasma samples reflect the in-vivo situation more accurately, whereas serum samples are more commonly used in clinical laboratories. This study aims to evaluate urea and creatinine parameters using lithium heparin tube plasma samples compared with clot activator tube serum samples. A cross-sectional analytical study was conducted by recruiting healthy subjects in April–July 2023 at the Sisma *Medical Sunter* clinical laboratory. Differences in urea and creatinine levels between plasma and serum samples were analyzed using the paired T-test on normally distributed data or the Wilcoxon test on data not normally distributed. The difference value (Delta) of each subject's analytes and the bias (D%) were calculated. Plasma urea levels were significantly different, as were creatinine levels of plasma and serum samples significantly different ( $p < 0.05$ ). Serum urea and creatinine levels are higher than plasma urea and creatinine levels. The bias values of serum urea and creatinine were 7.8% and 13.0% for plasma samples ( $> 5\%$ ). This study found that there were significant differences and biases in plasma and serum urea levels; and plasma and serum creatinine levels.

**Keywords:** Creatinine, Plasma, Serum, Urea.

## PENDAHULUAN

Fase praanalitik bertanggung jawab atas sumber utama variabilitas hasil laboratorium.<sup>1-3</sup> Jenis tabung penampung darah memengaruhi kualitas sampel dan kadar analit yang diperiksa,<sup>4</sup> diantaranya kadar ureum dan kreatinin. Selain memengaruhi waktu tunggu hasil laboratorium, penggunaan tabung serum atau tabung dengan antikoagulan juga memiliki dampak yang signifikan disebabkan adanya perbedaan matriks dan zat yang menginterferensi. Hal ini seringkali tidak diketahui atau dianggap remeh dalam praktik klinis.<sup>1</sup> Serum merupakan sample yang paling umum digunakan untuk analisis parameter biokimia.<sup>1,2</sup> Sampel darah harus menunggu setidaknya 30 menit hingga benar-benar membeku sebelum disentrifugasi untuk mendapatkan serum.<sup>1</sup> Kelebihan sample serum adalah tetap stabil setelah sentrifugasi dan menunjukkan hasil yang lebih akurat dibandingkan plasma.<sup>3</sup> Alternatif penambahan *clot activator* diharapkan berguna untuk waktu penyelesaian yang lebih singkat dan hasil yang akurat.<sup>4</sup> Penambahan *clot activator* mempercepat terjadinya koagulasi ketika darah ditampung pada tabung.<sup>4,5</sup>

*World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa konstituen dalam plasma mencerminkan situasi patologis pasien lebih akurat dibandingkan dengan serum.<sup>2</sup> Penggunaan plasma mempunyai keuntungan penting bagi para profesional laboratorium.<sup>1-3,5-7</sup> Sampel plasma tidak memerlukan waktu tambahan untuk pembekuan darah. Durasi sentrifugasi *wholeblood* untuk menghasilkan plasma juga yang lebih pendek.<sup>5,9</sup> Hal ini berdampak pada pengurangan waktu tunggu yang diperlukan (*turn around time*).<sup>4,9</sup> Waktu pemrosesan yang lebih singkat ini menjadikan sampel plasma lebih direkomendasikan pada uji biokimia darurat dibandingkan dengan serum.<sup>4</sup>

Keunggulan lain sampel plasma dibandingkan serum adalah tidak adanya gangguan yang disebabkan oleh mikrofibrin pada alat kimia otomatis.<sup>5</sup> Selain itu, volume sample plasma setelah sentrifus lebih banyak 15–20% dibandingkan volume serum.<sup>1</sup> hal ini menguntungkan karena diharapkan tersedianya sampel yang cukup untuk jumlah tes yang maksimum, tetapi menggunakan jumlah minimum tabung pengumpul darah.<sup>6</sup>

Parameter ureum dan kreatinin digunakan untuk menentukan fungsi ginjal.<sup>8</sup> Penurunan fungsi ginjal ditandai dengan penurunan ekskresi produk sisa sehingga meningkatkan kadar analit di darah.<sup>9,10</sup> Pemeriksaan kadar ureum dan plasma dapat menggunakan serum maupun plasma<sup>10</sup>. Tetapi, serum dan plasma bukanlah sample yang dapat dipertukarkan sebagai hasil laboratorium dengan nilai rentang target atau rujukan yang sama.<sup>1</sup> Nilai rujukan yang tersedia tidak spesifik membedakan kadar analit pada sampel plasma maupun serum.<sup>6</sup> Oleh karena itu, manajer mutu laboratorium harus memastikan pilihan sampel dan tabung pengumpul darah terbaik untuk setiap tes.<sup>6</sup>

Setiap pabrik memperkenalkan jenis tabung pilihan. Perlu dilakukan analisis perbandingan setiap parameter. Serum banyak digunakan dalam praktek laboratorium sehari-hari. Penelitian ini menggunakan tabung tutup merah dengan *clot activator* tanpa gel pemisah (*GP clot activator*) untuk tabung pengumpul sampel serum. Penelitian ini menetapkan sampel plasma sebagai sampel rujukan sesuai rekomendasi WHO<sup>2</sup>. Penelitian ini menggunakan tabung tutup hijau litium heparin tanpa gel pemisah (*GP lithium heparine*) untuk penampung sampel plasma. Masih terbatas penelitian yang melakukan analisis perbandingan parameter ureum dan kreatinin antara sampel plasma dan ureum.

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan kadar ureum dan kreatinin menggunakan sample serum dari tabung plasma litium heparin dengan serum tabung *clot activator*. Penelitian ini ingin membuktikan apakah sampel serum yang umum digunakan dapat dipertukarkan dengan sampel rujukan yaitu plasma. Jika terdapat perbedaan bermakna antara kadar ureum dan kreatinin antara sampel plasma dan sampel serum, maka perlu ditetapkan nilai rujukan ureum dan kreatinin berdasarkan jenis sampelnya.<sup>6,11,12</sup>

**BAHAN dan METODE**

Sebanyak 40 subjek sehat direkrut sesuai dengan rekomendasi *Clinical Laboratory Standards Institutes (CLSI)* untuk uji perbandingan.<sup>7</sup> Subjek adalah pasien yang melakukan pemeriksaan MCU di Laboratorium Klinik Sisma *Medical Sunter*. Perekrutan subjek menggunakan metode *consecutive* sampling. Prosedur penelitian telah lolos kaji etik Komite Etik Lembaga Penelitian Universitas Yarsi nomor surat 059/KEP-UY/EA.10/III/2023. Setiap subjek mendapatkan informasi terkait penelitian dan menandatangani *inform consent*. Pungsi vena dilakukan pada regio *fossa cubity*. Darah subjek ditampung ke dalam tabung vakum yaitu; tabung serum tutup merah dengan *clot activator* tanpa gel pemisah (3 mL GP *vacutainer*); dan tabung plasma tutup hijau dengan antikoagulan litium heparin tanpa gel pemisah (3 mL GP *lithium heparine tube*) secara berurutan sesuai rekomendasi *International Council of Standardization Hematology (ICSH)*<sup>13</sup>. Prosedur pemrosesan sample berdasarkan rekomendasi ICSH.<sup>13</sup> Sampel plasma dan sampel serum dipisahkan dari sedimen darah ke dalam *cup* sampel. Pemeriksaan parameter ureum (mg/dL) menggunakan metode *urease* dan parameter kreatinin (mg/dL) menggunakan kolorimetrik *Jaffe methode* pada alat spektrofotometer.

Analisis statistik menggunakan program SPSS 25.0 IBM. Karakteristik data penelitian ditampilkan dalam tabel. Data numerik ditampilkan sebagai mean (*standard deviation*) dan Interval kepercayaan (IK) 95%, jika data terdistribusi normal; serta nilai median (nilai minimum-maksimum) untuk data tidak terdistribusi normal. Uji perbedaan kadar ureum antara sampel serum dan plasma; serta perbedaan kadar kreatinin antara sampel serum dan plasma menggunakan uji T berpasangan pada data terdistribusi normal atau uji Wilcoxon pada kelompok data tidak terdistribusi normal. Nilai p <0.05 adalah signifikan secara statistik. Nilai persen bias (D%) antara tabung dihitung dengan rumus (1).<sup>1</sup> Nilai D% kurang 5% menunjukkan bioavailabilitas yang baik.

$$\text{Bias (D\%)} = \frac{(\text{nilai rerata analit tabung serum} - \text{nilai rerata analit pada tabung plasma})}{\text{nilai rerata analit pada tabung plasma}} \times 100 \dots (1)$$

**HASIL**

Sebanyak 40 subjek sehat direkrut di laboratorium Klinik *Medical Sisma Sunter*. Karakteristik subjek penelitian dijelaskan pada Tabel 1. Jumlah subjek laki-laki dan perempuan tidak berbeda signifikan. Semua subjek adalah kelompok usia dewasa. Tidak ada keluhan dan riwayat penyakit. Normalitas data numerik dilakukan dengan uji Shapiro-Wilk, ditampilkan pada Tabel 2. Data kadar ureum plasma dan serum, serta kadar ureum serum terdistribusi normal, sehingga ditampilkan dalam rerata (standar deviasi), dan indeks kepercayaan (IK 95%). Kadar ureum plasma tidak terdistribusi normal, sehingga data ditampilkan sebagai median (nilai minimum dan maksimum), serta nilai rentang interkuartil (*interquartilrange / IQR*), ditampilkan pada Tabel 3.

**Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian**

Variabel	n(%)	Median (minimum-maksimum)
Total Sampel	40	
Jenis Kelamin		
Laki-laki	18(45%)	
Perempuan	22 (55%)	
Umur (tahun)		28 (20-40)*

\*variabel umur terdistribusi tidak normal (uji Shapiro-Wilk p<0.05)

**Tabel 2. Uji Normalitas Data Shapiro-Wilk**

Variabel	p
Ureum plasma	<b>0.808*</b>
Ureum serum	<b>0.576*</b>
Kreatinin plasma	0.011
Kreatinin serum	<b>0.552*</b>

\*p>0.05 data terdistribusi normal

Analisis *T paired test* antara kadar ureum plasma dan serum didapatkan perbedaan signifikan ( $p < 0.00$ ). Kadar ureum serum lebih tinggi dibandingkan ureum plasma, rerata nilai delta adalah +2 mg/dL. Perbandingan beda antara kedua kadar ureum plasma dan serum untuk setiap subjek ditampilkan pada Tabel 3. Nilai bias (D%) parameter ureum dan kreatinin ditampilkan pada Tabel 3. Analisis uji Wilcoxon didapatkan perbedaan signifikan antara kadar kreatinin plasma dengan serum. Kadar kreatinin serum lebih tinggi dibandingkan kreatinin plasma. Terdapat perbedaan yang signifikan antar sample.

**Tabel 3. Perbandingan Kadar Ureum dan Kreatinin pada Sampel Plasma dan Serum**

Variabel	Sampel	Mean (SD) / median (min-max)	IK (95%) atau IQR	p	Rerata delta	D(%)
Ureum (mg/dL)	Plasma	27.5(6.6)	25.4-29.65	<0.00*	+2	7.8
	Serum	29.85(6.4)	27.79-31.91			
Kreatinin (mg/dL)	Plasma	0.9 (0.5-1.2)	0.7-1.1	<0.00**	0.2	13.0
	Serum	1.02 (0.2)	0.96-1,02			

Singkatan: SD; *Standard deviation*, D; bias, IK; Indeks kepercayaan, IQR; *interquartilrange*. \* *T paired test*;  $p < 0.05$  perbedaan signifikan. \*\* uji Wilcoxon;  $p < 0.05$  perbedaan signifikan.

## PEMBAHASAN

Parameter ureum dan kreatinin merupakan dua parameter biokimia utama untuk menilai fungsi ginjal. Parameter ini sering diminta pada pelayanan di instalasi gawat darurat, rawat jalan, maupun untuk keperluan *medical checkup*. Urea merupakan *non-protein nitrogen* (NPN) yang diekskresikan oleh tubuh melalui ginjal (mencapai 80–90%). Ketergantungan tubuh pada sistem ginjal untuk mengekskresi urea menjadikannya analit ini berguna untuk mengevaluasi fungsi ginjal.<sup>8,9</sup> Kreatinin juga merupakan produk limbah NPN yang dihasilkan dari pemecahan kreatin dan fosfokreatin. Kreatinin disintesis di hati, pankreas, dan ginjal dari transaminasi asam amino arginin, glisin, dan metionin. Kreatinin kemudian beredar ke seluruh tubuh dan diubah menjadi fosfokreatin melalui proses fosforilasi di otot rangka dan otak. Mayoritas kreatinin diproduksi di otot. Akibatnya, konsentrasi kreatinin plasma dipengaruhi oleh massa otot pasien. Kreatinin berfungsi sebagai indikator fungsi ginjal. Dibandingkan dengan Ureum, kreatinin tidak terlalu dipengaruhi oleh pola makan dan lebih cocok sebagai indikator fungsi ginjal.<sup>8,10</sup>

Serum dan plasma adalah sample umum di laboratorium biokimia, tetapi disebutkan dalam literatur bahwa plasma menunjukkan situasi *in-vivo* dengan lebih akurat.<sup>4</sup> Banyak keuntungan dari sampel plasma dapat dipertimbangkan untuk digunakan pada pemeriksaan ureum dan kreatinin di laboratorium klinik.<sup>1,2,4</sup> Durasi waktu sejak permintaan tes sampai pelaporan hasil digambarkan sebagai TAT. Semakin singkat TAT merupakan indikator kinerja penting kedua bagi dokter setelah kualitas dan keandalan hasil uji laboratorium.<sup>4</sup>

Penelitian ini merekrut 40 sampel sehat usia dewasa dengan jumlah berimbang antara subjek laki-laki dan perempuan (Tabel 1). Penelitian serupa dilakukan oleh Ercan, 2020 merekrut sebanyak 20 subjek sehat tanpa riwayat penyakit dan 20 subjek gangguan ginjal tahap akhir yang sedang menjalani perawatan hemodialisis.<sup>2</sup> Penelitian Ercan mendapatkan bahwa gangguan hemostasis pada pasien dialisis dapat mengganggu proses pembekuan sampel serum, sehingga

perlu alternatif sampel tanpa memerlukan pembekuan darah.<sup>2</sup> Hal ini melatarbelakangi perlunya evaluasi penggunaan sampel plasma pada parameter ureum dan kreatinin dibandingkan sampel serum yang menjadi sampel yang biasa digunakan pada praktek sehari-hari.

Penelitian ini menganalisis parameter ureum dan kreatinin menggunakan tabung serum tutup merah dengan *clot activator* tanpa gel pemisah (3 mL GP *vacutainer*); dan tabung plasma tutup hijau dengan antikoagulan litium heparin tanpa gel pemisah (3 mL GP *lithium heparine tube*). Prosedur pengambilan sampel dan prosesi sampel dilakukan sesuai rekomendasi ICSH. Darah pada tabung serum dihomogenkan secara inversi sebanyak 4-5 kali untuk memastikan kontak darah dengan aktivator pembekuan. Darah pada tabung litium heparin dihomogenkan secara inversi 8-10 kali.

Tabung plasma segera disentrifus pada 3.000 g selama 10 menit. Tabung serum dibiarkan menggumpal selama 15-30 menit pada suhu kamar dan kemudian disentrifugasi pada 3.000 g selama 10 menit menggunakan sentifus.<sup>13</sup> Spesimen serum dan plasma dipindahkan kedalam tabung penyimpanan spesimen dalam waktu kurang dari 1 jam. Saat pemisahan spesimen serum dan plasma, suhu ruangan dijaga dalam kisaran 15<sup>0</sup> C -24<sup>0</sup> C.<sup>13</sup> Penelitian ini dilakukan tanpa penundaan spesimen. Waktu yang dibutuhkan dalam prosesi sampel plasma lebih singkat mencapai 30 menit. Hal ini merupakan keunggulan penggunaan sampel plasma dibandingkan serum.<sup>4</sup>

Kadar ureum plasma lebih rendah dibandingkan kadar ureum serum ( $p < 0.00$ ) (Tabel 3). Beberapa penelitian serupa dilakukan dengan populasi, jenis tabung, dan parameter berbeda. Penelitian Arslan *et al.*, 2017 telah membandingkan kadar 22 analit yang diperoleh dari tabung *lithium heparine* dengan mekanik pemisah dan tabung gelas tanpa bahan tambahan.<sup>1</sup> Penelitian Arslan mendapatkan perbedaan yang signifikan antara sampel serum dan plasma untuk AST, natrium, kalium, LDH, glukosa dan total protein. Tetapi tidak berbeda pada parameter ureum dan kreatinin.<sup>1</sup>

Bias yang dihasilkan mencapai 7.8%. Begitupun parameter kreatinin plasma lebih rendah dibandingkan kreatinin serum ( $p < 0.00$ ). Bias antara kreatinin serum terhadap plasma adalah 13% (Tabel 3). WHO melaporkan bahwa sampel plasma menggambarkan kondisi *in-vivo* lebih baik dibandingkan sampel serum.<sup>1</sup> Nilai bias melebihi 5% menunjukkan bahwa penggunaan sample serum memiliki perbedaan besar terhadap bioavailabilitas *in-vivo*. Hal ini menunjukkan sampel plasma dan sampel serum tidak dapat dipertukarkan, hal ini sesuai dengan penelitian Lima *et al.*, 2018.<sup>6</sup> Jika kedua sampel digunakan dalam praktek sehari-hari, perlu dikembangkan nilai rujukan untuk sampel ureum dan kreatinin plasma.<sup>14</sup> Begitu juga nilai rentang kreatinin plasma lebih rendah dibandingkan kreatinin serum. Interpretasi kadar ureum dan kreatinin menggunakan sampel serum tidak dapat menggunakan nilai rujukan sama antara sampel serum dan plasma.

## SIMPULAN dan SARAN

### Simpulan

Kadar ureum plasma berbeda signifikan dibandingkan ureum serum, kadar ureum serum lebih tinggi dibandingkan kadar ureum plasma, serta nilai bias yang tinggi. Kadar kreatinin plasma berbeda signifikan dibandingkan kadar kreatinin serum, kadar kreatinin serum lebih tinggi dibandingkan plasma, serta memiliki nilai bias yang tinggi. Sampel serum memiliki bias yang tinggi terhadap bioavailabilitas parameter ureum dan kreatinin plasma.

### Saran

Perlu dilakukan penelitian dengan sampel lebih banyak, membandingkan tabung dari beberapa produsen, dan beberapa jenis alat kimia. Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk membedakan nilai rujukan parameter ureum plasma dan serum, serta nilai rujukan kreatinin plasma dan serum.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Manajemen Laboratorium Klinik Sisma Medical Sunter, atas dukungan dan kontribusi dalam penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Arslan, F. D. *et al.* The local clinical validation of a new lithium heparin tube with a Barrier: BD vacutainer® barricor LH plasma tube. *Biochem. Medica* **27**, 1–11 (2017).
2. Ercan, Ş. Comparison of test results obtained from lithium heparin gel tubes and serum gel tubes. *Turkish J. Biochem.* **45**, 575–586 (2020).
3. Jo, S. J. *et al.* Evaluation of the quick-clotting serum separator tube, VQ-Tube™, for clinical chemistry and thyroid hormone assays. *Ann. Clin. Biochem.* **58**, 468–473 (2021).
4. Orhan, B., Mercan, H., Deniz, L., Erdogan, Z. & Inal, B. B. Comparison of Barricor tube and serum separator tube in outpatients. *Turkish J. Biochem.* **47**, 719–726 (2022).
5. Wielders, J., Boer, A., Hospital, C., Thelen, M. & Ziekenhuis, A. Validation and verification of examination procedures in medical laboratories. (2017) doi:10.13140/RG.2.2.18137.72809.
6. Lima-Oliveira, G., Monneret, D., Guerber, F. & Guidi, G. C. Sample management for clinical biochemistry assays: Are serum and plasma interchangeable specimens? *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* **55**, 480–500 (2018).
7. Ozarda, Y., Ichihara, K., Barth, J. H. & Klee, G. Protocol and standard operating procedures for common use in a worldwide multicenter study on reference values. *Clin. Chem. Lab. Med.* **51**, 1027–1040 (2013).
8. Salazar, J. H. Overview of urea and creatinine. *Lab Med.* **45**, e19–e20 (2014).
9. Higgins, C. Urea and the clinical value of measuring blood urea concentration. *Radiom. Med. ApS* 1–6 (2016).
10. Kashani, K., Rosner, M. H. & Ostermann, M. Creatinine: From physiology to clinical application. *Eur. J. Intern. Med.* **72**, 9–14 (2020).
11. Dupuy, A. M., Badiu, S., Bargnoux, A. S., Magnan, C. & Klouche, K. Short communication. *Biochem Med Biochem Med* **28**, 1–7 (2018).
12. Sotelo-Orozco, J., Chen, S. Y., Hertz-Picciotto, I. & Slupsky, C. M. A Comparison of Serum and Plasma Blood Collection Tubes for the Integration of Epidemiological and Metabolomics Data. *Front. Mol. Biosci.* **8**, (2021).
13. Kitchen, S. *et al.* International Council for Standardisation in Haematology (ICSH) recommendations for collection of blood samples for coagulation testing. *Int. J. Lab. Hematol.* **43**, 571–580 (2021).
14. Hyltoft Petersen, P., Lund, F., Fraser, C. G., Sandberg, S. & Sölétormos, G. Valid analytical performance specifications for combined analytical bias and imprecision for the use of common reference intervals. *Ann. Clin. Biochem.* **55**, 612–615 (2018).