

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kehamilan

Kehamilan adalah rangkaian peristiwa yang baru terjadi bila ovum dibuahi dan pembuahan ovum akhirnya berkembang sampai menjadi fetus yang aterm. Masa kehamilan dimulai dan konsepsi sampai lahirnya janin. Lamanya hamil normal adalah 280 hari (40 minggu atau 9 bulan 7 hari) dihitung dari hari pertama haid terakhir (Guyton, 2008).

Menurut Williams (2005) terjadi perubahan pada ginjal selama kehamilan. Ukuran ginjal sedikit bertambah besar selama kehamilan. Bailey dan Rollenston (1971) menemukan bahwa ginjal 1,5 cm lebih panjang selama masa nifas awal dibanding ketika diukur bulan kemudian. Laju filtrasi glomerulus (LFG) dan aliran plasma ginjal (APG) meningkat pada awal kehamilan, LFG sebanyak 50 % pada awal trimester kedua, dan APG tidak cukup banyak. *Kalakrein*, protease jaringan yang disintesis dalam sel tubulus distal ginjal meningkat pada beberapa kondisi yang berhubungan dengan meningkatnya perfusi glomerular pada individu yang tidak hamil. Selama kehamilan konsentrasi kreatinin dan ureum plasma normalnya menurun akibat meningkatnya filtrasi glomerulus. Sewaktu-waktu, konsentrasi urea dapat menjadi sedemikian rendah sehingga mengesankan cenderung mengakumulasi air dalam bentuk edema dependen, dapat terjadi pada malam hari, saat berbaring, mereka memobilisasi cairan ini dan mengekskresikan lewat ginjal (Wiknjosastro, 2008).

Dalam kehamilan reabsorpsi di tubulus tidak terjadi perubahan sehingga lebih banyak dikeluarkan urea, asam urik, glukosa, asam amino, asam folik. Proteinuria normalnya tidak terjadi selama kehamilan, kecuali kadang-kadang dalam jumlah yang sangat kecil pada waktu atau segera setelah persalinan yang berat (Wiknjosastro, 2008).

Higby dan rekan (1994) mengukur ekskresi protein pada 270 wanita normal selama kehamilan. Rerata ekskresi 24 jam mereka adalah 115 mg dan batas atas derajat kepercayaan 95 % adalah 260 mg/hari. Tidak ada perbedaan yang signifikan pada tiap trimester, mereka juga menunjukkan bahwa ekskresi albumin minimal dan berkisar antara 5 sampai 30 mg/hari (Wiknjosastro, 2008).

Protein dalam urin wanita tidak hamil dijumpai sekitar 18 mg/jam. Wanita hamil normal jumlah protein dalam urin dapat mencapai 300 mg/24 jam. Dikatakan patologis jika kadar protein dalam urin di atas 300 mg/24 jam. Proteinuria dapat dideteksi dengan alat "*dipstick reagents test*", tetapi dapat memberikan 26% positif palsu karena adanya sel-sel pus atau negatif palsu karena gravitasi <1030 dan pH ≥ 8 . Hal tersebut dapat dihindari dengan diagnosis proteinuria pada urin tengah (*midstream*) atau urin 24 jam (Tanjung, 2004).

2.2 Protein Urin

Jumlah protein normal dalam urin adalah <150 mg/hari. Sebagian besar protein merupakan hasil dari glikoprotein kental yang disekresikan secara fisiologis oleh sel tubulus, yang dinamakan "*protein Tamm-Horsfall*". Protein dalam jumlah yang banyak diindikasikan adanya penyakit ginjal yang signifikan (Davey, 2005).

Menurut Bawazier (2006) proteinuria didefinisikan sebagai terdapatnya protein dalam urin manusia yang melebihi nilai normal yaitu lebih dari 150 mg/hari atau pada anak-anak lebih dari 140 mg/m². Biasanya proteinuria baru dikatakan patologis bila kadarnya melebihi 200 mg/hari pada beberapa kali pemeriksaan dalam waktu yang berbeda. Ada yang mengatakan proteinuria persisten jika protein urin telah menetap selama 3 bulan atau lebih dan jumlahnya biasanya hanya sedikit dari atas nilai normal. Menurut Behrman dkk (2000, h.1826) proteinuria dibagi menjadi dua golongan, yaitu proteinuria non patologis dan proteinuria patologis.

2.2.1 Proteinuria Non Patologis

Proteinuria non patologis diantaranya proteinuria postural, proteinuria karena demam dan proteinuria karena olahraga. Proteinuria postural, seseorang dengan gangguan proteinuria postural, mengekskresikan protein dalam jumlah yang normal atau sedikit meningkat pada posisi terlentang. Jumlah protein dalam urin dapat meningkat 10 kali atau lebih pada posisi tegak. Proteinuria dapat ditemukan pada analisis urin rutin, etiologinya belum diketahui (Bawazier, 2006).

Proteinuria karena demam dapat ditemukan pada penderita dengan demam lebih dari 38,3°C. Mekanisme proteinuria yang disertai dengan demam tinggi belum diketahui. Proteinuria karena demam tinggi akan menghilang pada saat demam menurun. Proteinuria karena olahraga, jenis ini akan timbul karena olahraga yang terlalu berat, kadarnya jarang melebihi +2 pada dipstik. Gangguan ini dapat sembuh sesudah 48 jam istirahat (Behrman, 2000).

2.2.2 Proteinuria Patologis

Proteinuria patologis diantaranya proteinuria tubulus dan proteinuria glomerulus. Proteinuria tubulus, merupakan protein pada orang sehat secara normal direabsorpsi di dalam tubulus proksimal, cedera pada tubulus proksimal mengakibatkan menurunnya kapasitas reabsorpsi dan menyebabkan protein dengan berat molekul rendah keluar di dalam urin. Proteinuria tubulus dapat ditemukan pada penderita yang memiliki riwayat keluarga proteinuria tubulus sebelumnya. Proteinuria tubulus biasanya disertai dengan gangguan fungsi tubulus proksimal lain seperti, *glukosuria*, *fosfaturia*, pembuangan bikarbonat, *amoniasidoria*. Proteinuria tubulus jarang menimbulkan permasalahan diagnostik karena penyakit yang mendasari biasanya terdeteksi sebelum proteinuria.

Proteinuria glomerulus, penyebab tersering adalah kenaikan permeabilitas dinding kapiler glomerulus. Jumlah proteinuria glomerulus dapat bervariasi mulai kurang dari 1 sampai lebih dari 30 g/24 jam. Proteinuria glomerulus disebut selektif (kehilangan protein plasma dengan berat molekul sampai seberat albumin, albumin juga termasuk) atau non selektif (kehilangan albumin dan protein yang berat molekulnya lebih besar seperti IgG (Behrman, 2000).

2.2.3 Proteinuria pada Kehamilan

Selama kehamilan, ginjal bekerja lebih berat. Ginjal menyaring darah yang volumenya meningkat sampai 30-50% atau lebih, yang puncaknya terjadi pada 16-24 minggu sampai sesaat sebelum persalinan penyebabnya karena aliran darah pada ginjal berkurang karena penekanan rahim yang membesar (Sulistiyawati 2009).

Kasus disfungsi plasenta menyebabkan produksi vasodilator menurun yang memungkinkan vasokonstriktor seperti angiotensi bekerja tanpa hambatan menyebabkan peningkatan resistensi vaskular sistemik dan hipertensi. Aliran darah ginjal berkurang yang semakin menstimulasi sekresi renin dan produksi angiotensi. Hipertensi ditransmisikan ke kapiler glomerulus dan menyebabkan proteinuria. Proteinuria merupakan gejala yang terakhir timbul. Eklamsia dapat terjadi tanpa proteinuria. Proteinuria indikator pada janin. Berat badan lahir rendah, kematian perinatal dan resiko terhadap kematian ibu meningkat pada pre-eklamsia dengan proteinuria (Chris, 2009).

2.3 Urinalisis

Urin merupakan hasil filtrasi ginjal, sebagian dari hasil pemecahan yang terdapat didalam darah akan disaring oleh ginjal disertai sejumlah air 96 %, sisanya yang 4 % terdiri atas urea yaitu hasil buangan protein dan garam-garam akan meninggalkan tubuh dalam bentuk urin. Sifat fisis urin adalah mempunyai jumlah ekskresi dalam 24 jam kurang lebih 1500 mililiter tergantung pemasukan cairan dan faktor lainnya. Urin mempunyai warna bening dan bila dibiarkan akan menjadi keruh. Warna kuning tergantung dari kepekatan, diet, obat-obatan dan sebagainya (Wirawan,2009).

Urin diproduksi oleh ginjal. Struktur fungsional dasar dalam ginjal yang memproduksi urin disebut nefron. Nefron merupakan bagian terkecil ginjal yang terdiri dari glomerulus dan tubulus (Guyton,2008).

2.3.1 Pembentukan Urin

Tiga tahap pembentukan urin, yaitu proses filtrasi, reabsorpsi dan sekresi. Proses filtrasi terjadi di glomerulus, proses terjadi karena permukaan arteria aferent lebih besar dari permukaan eferen maka terjadi penyerapan darah. Sebagian yang tersaring adalah bagian cairan darah kecuali protein. Cairan yang tersaring ditampung oleh simpai bowman yang terdiri dari glukosa, air, sodium, klorida, sulfat, bikarbonat, dan lain-lain, diteruskan ke tubulus ginjal. (Syarifudin, 2009).

Proses reabsorpsi, terjadi penyerapan kembali sebagian besar dari glukosa, sodium, klorida, fosfat dan beberapa dari glukosa, dan beberapa ion bikarbonat. Prosesnya terjadi secara pasif yang dikenal dengan obligator reabsorpsi terjadi pada tubulus atas. Sedangkan pada tubulus ginjal bagian bawah terjadi kembali penyerapan sodium dan ion bikarbonat, bila diperlukan akan diserap kembali ke dalam tubulus bagian bawah, penyerapannya terjadi secara aktif dikenal dengan reabsorpsi fakultatif dan sisanya dialirkan pada papila renalis. Proses sekresi, yaitu sisa penyerapan kembali yang terjadi pada tubulus dan diteruskan ke papila ginjal selanjutnya diteruskan keluar (Syarifudin, 2009).

2.3.2 Macam-macam Sampel Urin

Sampel atau bahan pemeriksaan urin dipilih sesuai dengan tujuan pemeriksaan. Macam-macam sampel urin diantaranya :

1. Urin sewaktu, merupakan urin yang dikeluarkan pada suatu waktu dan tidak ditentukan dengan khusus.
2. Urin pagi, merupakan urin yang pertama dikeluarkan pada pagi hari setelah bangun tidur, lebih pekat dari urin siang hari, baik untuk pemeriksaan sedimen.

3. Urin tampung, merupakan urin yang ditampung 24 jam atau 12 jam. Urin untuk pemeriksaan kuantitatif harus diberi pengawet supaya unsur yang dibutuhkan tidak mengalami perubahan selama penyimpanan dan penampungan.
4. Urin postprandial, merupakan urin yang pertama kali dilepaskan 1½ - 3jam sehabis makan (Gandasoebrata,2013).

2.3.3 Pengawet Urin

Urin harus diperiksa semasa masih segar. Urin yang terpaksa harus disimpan beberapa lama sebelum diperiksa, maka dapat digunakan bahan pengawet namun bahan pengawet ini tidak dapat digunakan secara universal.

Toluen baik dipakai untuk glukosa, aseton dan asam aseto-asetat, thymol, mempunyai daya seperti toluen juga. Formaldehida, baik dipakai untuk mengawetkan sedimen, asam sulfat pekat dipakai untuk mengawetkan urin guna menetapkan kuantitatif calcium, nitrogen, dan zat anorganik lainnya, natrium karbonat, khusus dipakai untuk mengawet urobilinogen (Gandasoebrata,2013).

2.4 Metode Pemeriksaan Protein

Pemeriksaan protein urin merupakan pemeriksaan rutin, kebanyakan cara rutin untuk menyatakan adanya adanya protein dalam urin berdasarkan timbulnya kekeruhan. Jumlah protein yang ada diukur dengan padat dan kasarnya kekeruhan, sehingga menggunakan urin yang jernih menjadi syarat penting pada tes-tes terhadap protein. Pemeriksaan protein urin dapat dilakukan dengan dua cara, yaitu semi kuantitatif dan kuantitatif Pemeriksaan protein urin dapat dilakukan dengan dua cara, yaitu semi kuantitatif dan kuantitatif (Indranila,2012).

2.4.1 Cara Semi Kuantitatif

1. Metode Asam Sulfosalisilat

Tes dengan asam sulfosalisilat tidak bersifat spesifik, meski sangat peka atau sensitif, adanya protein dalam konsentrasi 0,00201% dapat dinyatakan. Hasil tes negatif, tidak perlu lagi dipikirkan adanya protein urin, namun metode ini membutuhkan waktu relatif lebih lama (Gandasoebrata, 2013). Metode asam sulfosalisilat merupakan *gold standard* pemeriksaan proteinuri (Zamanzad, 2009).

2. Metode Pemanasan dengan Asam Asetat 6%

Tes dengan pemanasan dengan asam Asetat 6% cukup peka, karena 0,004% protein dapat dinyatakan dengan tes ini. Tes ini lebih sensitif jika untuk memeriksa albumin, pepton dan protein Bence Jones. Kekurangan metode ini adalah tidak dapat memeriksa urin encer dengan berat jenis rendah (Gandasoebrata, 2013).

Interpretasi hasil atau cara penilaian untuk menghindarkan adanya laporan penilaian yang meragukan dengan memberi batas-batas tegas antara derajat kepositifan.

Tabel 2. Interpretasi Hasil Metode Asam Asetat 6%

Kriteria Hasil		Interpretasi
Negatif	atau -	tidak ada kekeruhan
Positif +	atau 1+	ada kekeruhan ringan tanpa butir-butir, kadar protein kira-kira 0,01-0,05%
Positif ++	atau 2+	kekeruhan mudah dapat dilihat dan nampak butir-

		butir dalam kekeruhan (0,05-0,2%)
Positif +++	atau 3+	urin jelas keruh dan kekeruhan berkeping-keping (0,2-0,5%)
Positif ++++	atau 4+	urin sangat keruh dan kekeruhan berkeping-keping besar atau bergumpal-gumpal atau memadat (>0,5%). Jika terdapat lebih dari 3% protein akan terjadi bekuan.

Sumber : Penuntun Laboratorium Klinik, 2013

3. Metode Carik Celup (*dipstick*)

Carik celup yang dipakai untuk menemukan proteinuria berdasarkan fenomena “kesalahan penetapan pH oleh adanya protein” indikator tertentu memperlihatkan warna lain dalam cairan yang bebas protein dan berisi protein pada pH tertentu. Derajat perubahan warna ditentukan oleh kadar protein dalam cairan, sehingga perubahan warna itu menjadi ukuran semikuantitatif pada proteinuria (Gandasoebrata, 2013).

Indikator pada carik celup biasanya adalah *tetrabromphenolblue* yang berwarna kuning pada pH 3 dan berubah warna menjadi hijau sampai hijau-biru sesuai dengan banyaknya protein dalam urin. Carik celup hanya sensitif terhadap albumin saja, globulin-globulin termasuk protein Bence Jones tidak dapat dinyatakan (Gandasoebrata, 2013).

Keterbatasan lain dari carik celup adalah harus dipakai secara hati-hati. Strip harus dipakai dalam wadah tertutup rapat di lingkungan yang dingin dan terlindung dari kelembaban, sinar, dan uap kimia (Mogensen CE, 2003).

Pemeriksaan protein urin metode carik celup memiliki kelebihan seperti penggunaannya yang cepat, lebih praktis, hasil lebih mudah diinterpretasikan dengan melihat perubahan warna yang terjadi. Kekurangan metode ini adalah pembacaan harus dilakukan dalam waktu 30 detik, jika lebih dari waktu tersebut akan terjadi perubahan warna sehingga menimbulkan kesalahan dalam menginterpretasikan hasil. Metode carik celup hanya sensitif terhadap albumin saja, globulin dan protein bence jone tidak dapat dinyatakan oleh carik celup.



Tabel 3. Interpretasi Hasil Pembacaan Metode Carik Celup

Kriteria Hasil		Interpretasi
Negatif	atau -	
Positif +	atau 1+	30 mg/dl
Positif ++	atau 2+	100 mg/dl
Positif +++	atau 3+	300 mg/dl
Positif ++++	atau 4+	2000 mg/dl

2.4.2 Cara Kuantitatif

Pemeriksaan protein urin tidak ada gunanya jika urin hanya mengandung protein urin sedikit, yaitu kurang dari 0,05% atau hanya 1+ saja. Cara kuantitatif dilakukan dengan cara Esbach dan Esbach dengan modifikasi Tsuchiya. Cara Esbach modifikasi Tsuchiya menggunakan serbuk batu apung dan hasil penetapan dibaca setelah 1 jam. Cara Esbach sudah tidak sesuai dengan kemajuan laboratorium klinik masa kini, ketelitian dan ketepatannya sangat rendah sehingga hasilnya hanya sekedar pendekatan. Cara Esbach modifikasi Tsuchiya tidak menggunakan serbuk batu apung dan hasil penetapan dibaca setelah 18-24 jam (Gandasoebrata, 2013).

2.5 Sensitivitas dan Spesifitas Protein Urin

Sensitivitas adalah seberapa baik suatu tes mendeteksi penyakit tanpa melewatkan beberapa individu berpenyakit yang salah klasifikasi sebagai individu sehat. Sehingga sensitivitas mengukur proporsi dari individu dengan suatu penyakit.

Dalam istilah teknis sensitivitas suatu tes menunjukkan kemampuannya untuk menghasilkan lebih banyak hasil positif sejati dan sedikit hasil negatif palsu (Sacher, 2009).

Spesifisitas adalah seberapa baik suatu tes dalam mendeteksi hanya individu yang berpenyakit dibanding salah mengelompokkan beberapa orang sehat sebagai individu berpenyakit. Istilah yang lebih teknis spesifitas yaitu suatu tes mencerminkan kemampuannya untuk mendeteksi negatif sejati dengan sangat sedikit hasil positif palsu (Unsri, 2014).

Proteinuria bermakna pada kehamilan didefinisikan sebagai ekskresi protein urin ≥ 300 mg/24 jam oleh *The International Society for The Study of Hypertension in Pregnancy*. Pemeriksaan urin 24 jam sebagai baku emas pemeriksaan proteinuria memiliki beberapa kelemahan diantaranya memerlukan waktu lama dan penderita merasa tidak nyaman sehingga menurunkan kepatuhan penderita dalam melakukan pemeriksaan serta pada 1/3 kasus hasilnya kurang dapat dipercaya (karena *over/under collection*). Sensitivitas dan spesifisitas metode pemeriksaan ini sangat bervariasi menurut berbagai penelitian.

Menurut penelitian Chotayaporn dkk. sensitivitas pemeriksaan proteinuria metode carik celup 56–80% dan spesifisitas 67–92%. Penelitian yang dilakukan oleh Zeller dkk. didapatkan sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan carik celup 26% dan 89%. Phelan dkk. menunjukkan pada penelitiannya bahwa persentase nilai positif palsu pada hasil pemeriksaan 1+ mencapai 71% dan 7% pada hasil pemeriksaan 3+ dengan metode carik celup populasi wanita hamil dengan hipertensi, sedangkan persentase nilai negatif palsu mencapai 9% dengan

menggunakan metode carik celup. Variasi yang luas nilai sensitivitas dan spesifisitas kemungkinan disebabkan oleh banyak faktor interferensi metode pemeriksaan ini, perbedaan metode yang dilakukan, spektrum penyakit populasi penelitian, ataupun waktu pengambilan sampel namun karena penggunaannya yang mudah, murah, dan nyaman maka metode ini masih digunakan secara luas di berbagai fasilitas kesehatan (Zeller, 2005).

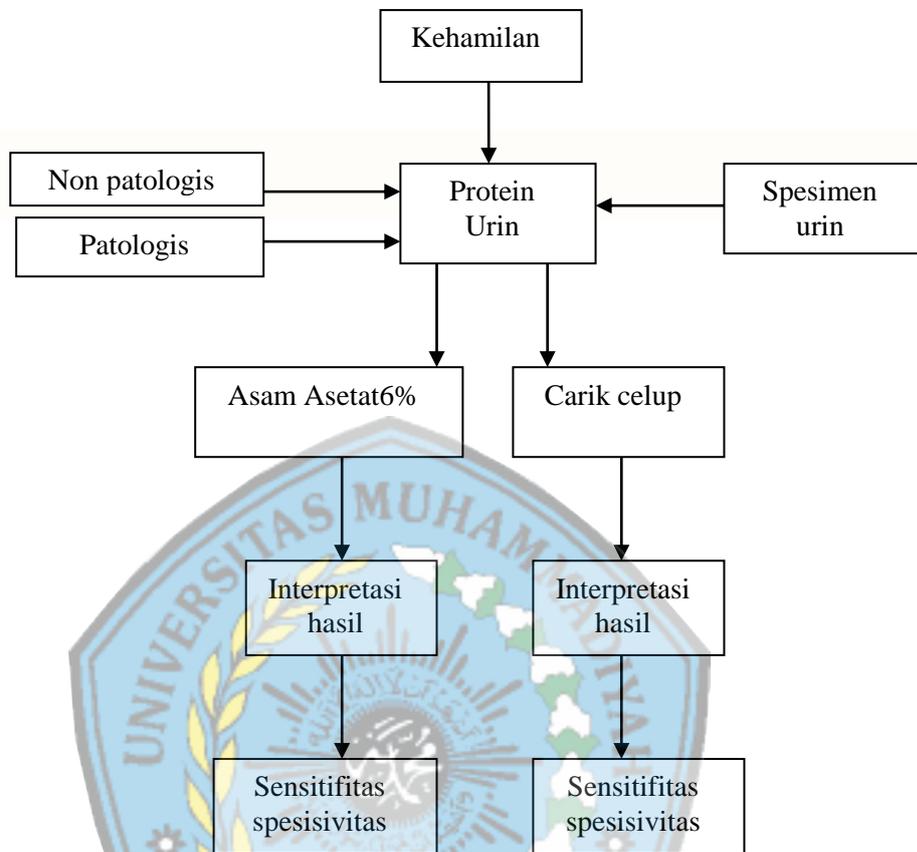
2.6 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Pemeriksaan Protein Urin

1. Tahap Pra Analitik atau tahap persiapan awal, dimana tahap ini sangat menentukan kualitas sampel yang nantinya akan dihasilkan dan mempengaruhi proses kerja berikutnya. Tahap pra analitik meliputi :
 1. Pengambilan sampel, idealnya menggunakan urin pagi karena urin ini terkonsentrasi, sehingga menjamin deteksi bahan kimia seperti protein urin yang kemungkinan tidak ditemukan pada urin sewaktu.
 2. Volume spesimen mencukupi, yaitu 5 mldan harus jernih.
 3. Penyimpanan spesimen dengan cara pendinginan tidak mengganggu pemeriksaan protein urin.
2. Tahap Analitik adalah tahap pengerjaan pengujian sampel sehingga diperoleh hasil pemeriksaan. Tahap analitik perlu memperhatikan reagen, alat, metode pemeriksaan, pencampuran sampel dan proses pemeriksaan.
3. Tahap Paska Analitik atau tahap akhir pemeriksaan yang dikeluarkan untuk meyakinkan bahwa hasil pemeriksaan yang dikeluarkan benar – benar valid atau benar. Pembacaan atau interpretasi hasil harus dilihat secara teliti.

Pembacaan kualitatif tidak boleh dibaca lebih dari 2 menit karena akan terjadi perubahan warna (Gandasoebrata, 2013)

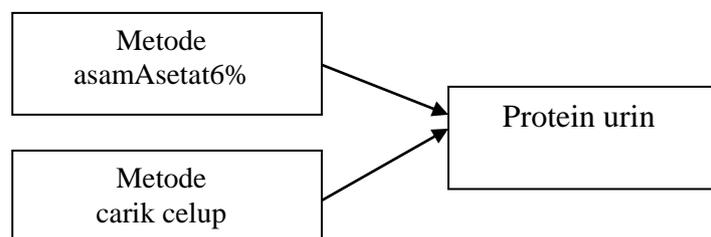


2.7 Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori

2.8 Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

2.9 Hipotesis

Terdapat perbedaan sensitivitas dan spesifitas pada hasil protein urin metode carik celup dengan metode asam Asetat6%.

