BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Proteinuria

2.1.1. Definisi Proteinuria

Proteinuria adalah adanya protein dalam urin manusia yang melebihi nilai normal yaitu lebih dari 150 mg/24 jam. Definisi lain dari proteinuria adalah keadaan dimana terdapat protein dalam urin di atas 200 mg/L selama 24 jam.[2]

2.1.2. Klasifikasi Proteinuria

Diagnosis nefropati diabetik dimulai dari dikenalinya proteinuria pada DM tipe II. Bila jumlah protein di dalam urin masih rendah, sehingga sulit untuk dideteksi dengan metode pemeriksaan urin yang biasa, tetapi dengan kadar proteinuria yang >30 mg/24 jam ataupun >20 µg/menit disebut juga sebagai mikroalbuminuria. Hal ini sudah dianggap sebagai nefropati insipien. Derajat proteinuria ini dapat juga ditentukan dengan rasionya terhadap kreatinin dalam urin yang diambil sewaktu yang disebut *Advance Creatinin Ratio* (ACR)[7]. Tingginya ekskresi protein dalam urin selanjutnya akan menjadi petunjuk tingkatan kerusakan ginjal seperti terlihat dalam tabel 2.1 dan 2.2 di bawah ini:

Tabel 2.1 Laju eksresi albumin dan protein[7]

	Urin tampung 24 jam (mg/24jam)	Urin sewaktu (µg/min)	Albumin (mg/l)	Urin pagi hari	
				Jenis Kelamin	Albumin / kreatinin ratio
Normal	<15	<10	<10	Pria Wanita	<1,25 mg/mmol <1,75 mg/mmol
Tinggi / normal	15-30	10-20	10-20	Pria Wanita	1,25-2,5 1,75-3,5
Mikroalbuminuria	30-<300	20-200	20<200	Pria Wanita	2,5 - <25 3,5 - <35
Makroalbuminuria	>300	>200	>200	Pria Wanita	>25 >35

http://repository.unimus.ac.id

Tabel 2.2 Batasan Ekskresi Protein[8]

	Konsentrasi albumin (mg/L)	Jenis Kelamin	Albumin / kreatinin ratio
Normal	8 -10	Pria Wanita	<2,5 mg/mmol <3,5 mg/mmol
Mikroalbuminuria	20-<300	Pria Wanita	2,5 - <30 3,3 - <30
Proteinuria	>300	Pria Wanita	>30

2.1.3. Patofisiologi Proteinuria

Ginjal merupakan organ yang berfungsi menjaga homeostasis. Unit fungsional utama ginjal adalah nefron yang terdiri dari glomerulus dan tubulus. Glomeruli merupakan jaringan kapiler yaitu arteriol aferen dan arteriol eferen dan dikelilingi oleh membran *capsula bowman*.[6]

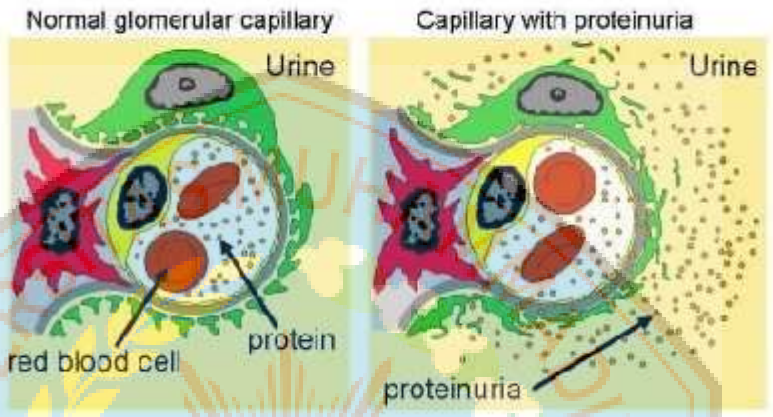
Terdapat 3 mekanisme terjadinya proteinuria, yaitu :[9]

1. Adanya kerusakan dinding kapiler glomeruli yang menyebabkan protein plasma dengan berat molekul besar lolos dan melampaui kemampuan reabsorbsi tubulus sehingga terjadi proteinuria. Kerusakan kapiler glomeruli ini dapat disebabkan oleh peningkatan ukuran atau jumlah pori atau perubahan muatan listrik dinding glomerulus.
2. Adanya kelainan atau kerusakan tubulus yang menyebabkan gangguan kemampuan reabsorbsi

http://repository.unimus.ac.id

tubulus proksimal sehingga terjadi proteinuria dengan berat molekul kecil.

3. Peningkatan produksi protein normal dan abnormal yang melampaui kemampuan reabsorbsi tubulus proksimal.



Gambar 2.1 Proteinuria diadaptasi dari L.A Bawazier[5]

2.1.4. Kondisi yang menyebabkan Proteinuria

Kondisi- kondisi yang menyebabkan terjadinya peningkatan protein dalam urin adalah : infeksi saluran kemih, hiperglikemia, hipertensi yang tidak terkontrol, hematuria, gagal ginjal, demam pada penyakit akut, dan olahraga yang keras dalam waktu 24 jam. Penyakit-penyakit yang merusak tubulus dan glomeruli seperti infeksi saluran kemih menyebabkan eksresi protein- protein kecil secara berlebihan namun eksresi albumin normal atau sedikit meningkat. Proteinuria yang terjadi biasanya antara 1 sampai 3 gram/hari. Jika beban filtrasi meningkat melebihi kapasitas reabsorbsi tubular, proteinuria "*overflow*" dapat terjadi. Selain itu hematuria atau perdarahan dalam saluran kemih dari uretra hingga pelvis ginjal menyebabkan hematuria saja, tanpa adanya proteinuria, sel-sel atau silinder kemih. Jika hematuria disertai dengan proteinuria maka perdarahan berasal dari nefron, tetapi suatu lesi lain pada saluran kemih yang terjadi

http://repository.unimus.ac.id

bersamaan juga perlu dipertimbangkan, karena penyakit ginjal yang umum seperti glomerulosklerosis diabetik dan nefrosklerosis arteriola yang berkaitan dengan hipertensi terutama menyebabkan proteinuria[6,10].

2.2. Hipertensi

2.2.1. Definisi

Hipertensi adalah meningkatnya tekanan darah sistolik lebih besar dari 140 mmHg dan atau diastolik lebih besar dari 90 mmHg pada dua kali pengukuran dengan selang waktu 5 menit dalam keadaan cukup istirahat (tenang). Hipertensi didefinisikan oleh *Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* sebagai tekanan yang lebih tinggi dari 140 / 90 mmHg.[11]

Hipertensi merupakan penyakit yang timbul akibat adanya interaksi berbagai faktor resiko yang dimiliki seseorang. Faktor pemicu hipertensi dibedakan menjadi yang tidak dapat dikontrol seperti riwayat keluarga, jenis kelamin, dan umur. Faktor yang dapat dikontrol seperti obesitas, kurangnya aktivitas fisik, perilaku merokok, pola konsumsi makanan yang mengandung natrium dan lemak jenuh.[12]

2.2.2. Patofisiologi Hipertensi

Tubuh memiliki sistem yang berfungsi mencegah perubahan tekanan darah secara akut yang disebabkan oleh gangguan sirkulasi, yang berusaha untuk mempertahankan kestabilan tekanan darah dalam jangka panjang reflek kardiovaskular melalui sistem saraf termasuk sistem kontrol yang bereaksi segera. Kestabilan tekanan darah jangka panjang dipertahankan oleh sistem yang mengatur jumlah cairan tubuh yang melibatkan berbagai organ terutama ginjal.[10]

1. Perubahan anatomi dan fisiologi pembuluh darah

http://repository.unimus.ac.id

Atherosklerosis adalah kelainan pada pembuluh darah yang ditandai dengan penebalan dan hilangnya elastisitas arteri. Atherosklerosis merupakan proses multifaktorial. Terjadi inflamasi pada dinding pembuluh darah dan terbentuk deposit substansi gula, lemak, kolesterol, kalsium dan berbagai substansi lainnya dalam lapisan pembuluh darah yang disebut plak. Pertumbuhan plak di bawah lapisan tunika intima akan memperkecil lumen pembuluh darah, obstruksi luminal, kelainan aliran darah, pengurangan suplai oksigen pada organ atau bagian tubuh tertentu.[11]

Sel endotel pembuluh darah juga memiliki peran penting dalam pengontrolan pembuluh darah jantung dengan cara memproduksi sejumlah vasoaktif lokal yaitu molekul oksida nitrit dan peptida endotelium. Disfungsi endotelium banyak terjadi pada kasus hipertensi primer.[13]

2. Sistem renin-angiotensin

Mekanisme terjadinya hipertensi adalah melalui terbentuknya angiotensin II dari angiotensin I oleh *angiotensin I-converting enzyme* (ACE). Angiotensin II inilah yang memiliki peranan kunci dalam menaikkan tekanan darah melalui dua aksi utama.[14]

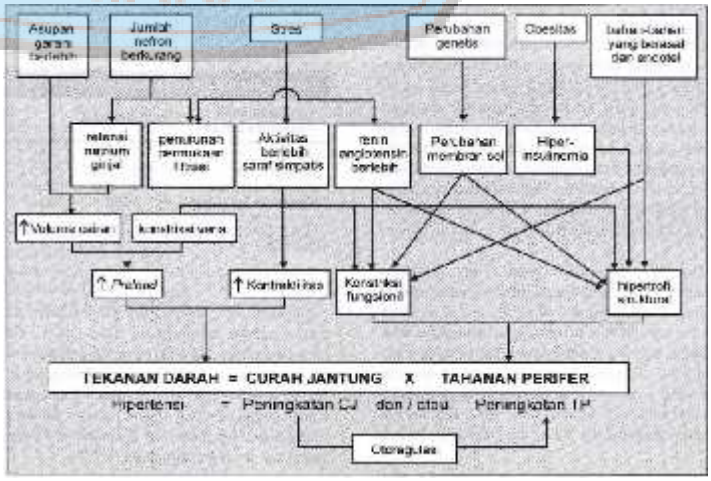
a. Meningkatkan sekresi *Anti-Diuretic Hormone* (ADH) dan rasa haus. Dengan meningkatnya ADH, sangat sedikit urin yang diekskresikan ke luar tubuh (antidiuresis), sehingga menjadi pekat dan tinggi osmolalitasnya. Untuk mengencerkannya, volume cairan ekstraseluler akan ditingkatkan dengan cara menarik cairan dari bagian intraseluler. Akibatnya, volume darah meningkat, yang pada akhirnya akan meningkatkan tekanan darah.[14]

http://repository.unimus.ac.id

b. Menstimulasi sekresi aldosteron dari korteks adrenal. Untuk mengatur volume cairan ekstraseluler, aldosteron akan mengurangi ekskresi NaCl (garam) dengan cara mereabsorpsinya dari tubulus ginjal. Naiknya konsentrasi NaCl akan diencerkan kembali dengan cara meningkatkan volume cairan ekstraseluler yang pada gilirannya akan meningkatkan volume dan tekanan darah.[15]

3. Sistem saraf simpatis

Mekanisme yang mengontrol konstriksi dan relaksasi pembuluh darah terletak di pusat vasomotor, pada medula di otak. Dari pusat vasomotor ini bermula jaras saraf simpatis, yang berlanjut ke bawah ke korda spinalis dan keluar dari kolumna medula spinalis ke ganglia simpatis di toraks dan abdomen. Rangsangan pusat vasomotor dihantarkan dalam bentuk impuls yang bergerak ke bawah melalui saraf simpatis ke ganglia simpatis. Pada titik ini, neuron preganglion melepaskan asetilkolin, yang akan merangsang serabut saraf pasca ganglion ke pembuluh darah, dimana dengan dilepaskannya norepinefrin mengakibatkan konstriksi pembuluh darah.[14]



http://repository.unimus.ac.id

Gambar 2.2 Faktor-faktor yang mempengaruhi tekanan darah diadaptasi dari *Hypertensive Crises in the Adolescent.*[16]

2.3. Diabetes Mellitus tipe 2

2.3.1. Definisi

Diabetes Mellitus (DM) Tipe II merupakan penyakit hiperglikemi akibat insensivitas sel terhadap insulin. Kadar insulin mungkin sedikit menurun atau berada dalam rentang normal, sehingga DM tipe II dianggap sebagai Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM) karena insulin tetap di hasilkan oleh sel-sel beta pankreas[9]

2.3.2. Diagnosis Diabetes Mellitus

Diagnosis DM biasanya diikuti dengan adanya gejala poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya. Diagnosis DM dapat dipastikan apabila hasil pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl dan hasil pemeriksaan kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl. Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada tabel 2.1 dibawah ini.[4]

Tabel 2.3 Kriteria Diagnosis DM Tipe 2[4]

		Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Konsentrasi Glukosa Darah Sewaktu (mg/dL)	Plasma vena	<100	100-199	≥200
	Darah kapiler	<90	90-199	≥200
Konsentrasi Glukosa Darah Puasa (mg/dL)	Plasma vena	<100	100-125	≥126
	Darah kapiler	<90	90-99	≥100

2.4. Hubungan DM tipe 2 dengan Hipertensi dan Normotensi terhadap Proteinuria

Dalam keadaan normal di sirkulasi ginjal, glomerulus menerima 25% dari curah jantung (*cardiac output).* Dari 70 kg albumin yang melewati ginjal selama 24 jam kurang lebih 0,01% mencapai ultrafiltrasi glomerulus yakni kurang lebih 7 gr am per

http://repository.unimus.ac.id

24 jam dan kemudian masuk ke tubulus renalis. Hampir semua albumin yang difiltrasi di reabsorbsi oleh tubulus proksimalis melalui proses endositotis yang berkapasitas rendah dan berafinitas tinggi dan hanya 10-30 mg/24 jam yang terdapat dalam urin[9]. Proteinuria merupakan prediktor penting untuk progresivitas nefropati diabetik yang masih reversibel dan menjadi tanda kerusakan endotel pada vaskuler sistemik maupun vaskuler glomerulus (endotel vascular dan podosit). Nefropati diabetic dengan glukosa yang tinggi dalam sirkulasi dapat diikat oleh protein membran basal glomerulus dan merupakan kelompok reaktif. Kelompok reaktif ini berasal dari mekanisme sitokin, kemokin dan hormon pertumbuhan. Adanya kelompok reaktif tersebut sebagian dapat meningkatkan level dari angiotensin II intraseluler dan sebagian akan terbentuk *Advenced Glycation End-Product* (AGEs) ireversibel yang menumpuk sehingga terjadi hipertensi sedangkan pada normotensi, akibat dari AGEs ireversibel yang menumpuk dapat menyebabkan hipertrofi sel dan kemoatraktan mononuklear serta inhibisi sintesis *nitric oxide* sebagai vasodilator sehingga terjadi peningkatan tekanan intraglomerulus. Proses ini dalam hipertensi dan normotensi akan terus berlanjut sampai terjadi ekspansi mesangium dan pembentukan nodul serta fibrosis tubulointerstisialis. Selain itu podosit mengalami apoptosis dan penurunan jumlah podosit inilah yang menyebabkan permulaan kerusakan glomerular pada DM tipe 2[5,13].

Diabetes mellitus merupakan salah satu faktor risiko kardiovaskular yang sangat kompleks. Morbiditas dan mortalitas pada DM disebabkan oleh proses mikroangiopati dan makroangiopati. Nefropati adalah salah satu contoh khas dari mikroangiopati, sedangkan penyakit jantung koroner ataupun

http://repository.unimus.ac.id

stroke merupakan akibat dari proses atherosklerosis yang dikenal sebagai makroangiopati[17].

Hipertensi merupakan suatu tanda adanya komplikasi makrovaskular maupun mikrovaskular pada DM, hipertensi dan diabetes biasanya ada keterkaitan patofisiologi yang mendasari dengan adanya resistensi insulin. Pasien dengan DM tipe 2 sering mempunyai tekanan darah lebih tinggi atau sama dengan 150/90 mmhg. Beberapa penelitian klinik menunjukkan hubungan erat tekanan darah dengan kejadian serta mortalitas kardiovaskular, progresifitas nefropati, dan retinopati[18].

Hipertensi dapat menyebabkan nefroskleoris pada ginjal. Pada nefrosklerosis benigna, pembuluh darah arteri ginjal tampak tebal, lumen menyempit, dan ada kapiler glomerular yang sklerotik dan kempis. Perubahan vaskular ini dapat menyebabkan suplai darah ke ginjal berkurang. Tubulus ginjal juga mengalami atrofi. Hipertensi yang berlangsung lama dapat mengakibatkan perubahan struktur pada arteriol ditandai dengan fibrosis dan hialinisasi dinding pembuluh darah. Atherosklerosis akibat hipertensi lama dapat menyebabkan nefrosklerosis, gangguan ini merupakan akibat langsung iskemia karena penyempitan lumen pembuluh darah intrarenal. Penyumbatan arteri dan arteriola akan menyebabkan kerusakan glomerulus dan atrofi tubulus, sehingga seluruh nefron rusak terjadilah gagal ginjal kronik[14,19].

Diabetes mellitus dan hipertensi keduanya dapat berpengaruh pada ginjal. Hipertensi yang berlangsung lama akan menyebabkan kerusakan pada ginjal, baik pada glomerulus maupun tubulus ginjal akibat dari kegagalan sistem autoregulasi. Kerusakan glomerulus dan tubulus ginjal juga terdapat pada nefropati diabetika akibat dari keadaan hiperglikemia yang menyebabkan glomerulosklerosis. Hal tersebut menyebabkan

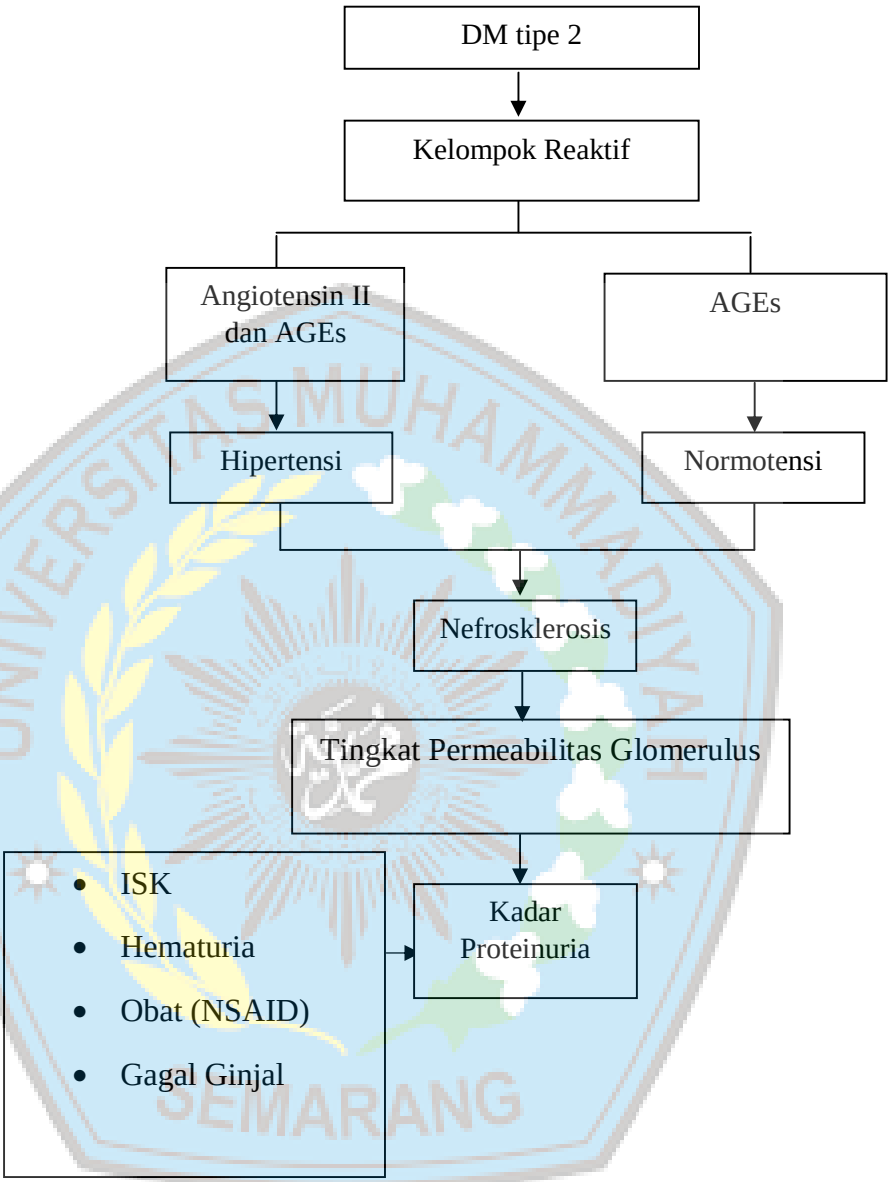
http://repository.unimus.ac.id

terjadinya peningkatan filtrasi glomerulus dan peningkatan permeabilitas kapiler glomerulus sehingga protein dapat lolos dan ditemukan dalam urin[18].

Peningkatan filtrasi protein juga dapat meningkatkan konsentrasi protein dalam tubulus. Selanjutnya protein tersebut akan mengalami reabsorbsi oleh tubulus proksimal dan apabila terjadi berlebihan akan mengendap di dalam retikulum endoplasmik. Proses ini yang menyebabkan terjadinya pelepasan vasoaktif dan mediator inflamasi yang merangsang terjadinya fibrogenesis tubulointersisium. Hal tersebut menyebabkan glomerulosklerosis dan fibrosis intersisium yang proses ini juga terdapat pada nefropati diabetika[6].

http://repository.unimus.ac.id

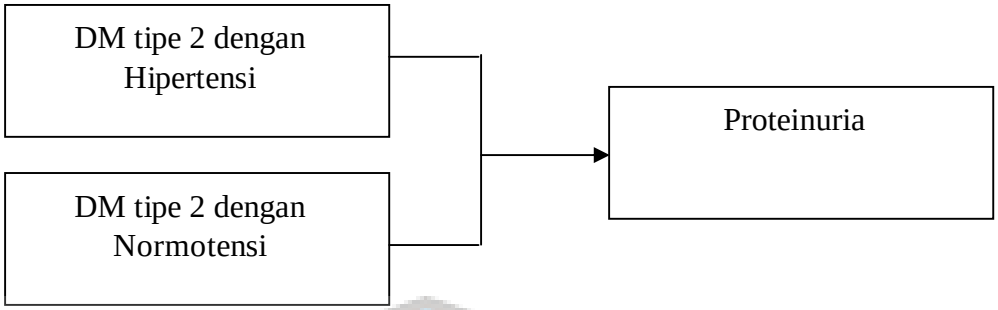
2.8. Kerangka Teori



Gambar 2.3 Bagan Kerangka Teori

http://repository.unimus.ac.id

2.9. Kerangka Konsep



Gambar 2.4 Bagan Kerangka Konsep

2.10. Hipotesis

Terdapat perbedaan kadar proteinuria pada penderita DM tipe 2 dengan hipertensi dan penderita DM tipe 2 normotensi.

http://repository.unimus.ac.id

http://repository.unimus.ac.id