

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **1. Protein Urine**

##### **A. Definisi**

Protein urine adalah suatu kondisi dimana terlalu banyak protein dalam urine dari adanya kerusakan ginjal. Ekskresi protein urine normal hingga 150 mg/hari. Oleh Karen itu, jika jumlah protein dalam urine menjadi abnormal, maka dianggap sebagai tanda awal penyakit ginjal atau penyakit sistemik yang signifikan. Jika kadar gula darah tinggi selama beberapa tahun kerusakan ginjal, maka kemungkinan akan terlalu banyak albumin akan hilang dari darah. Proteinuria merupakan tanda bahwa ginjal telah menjadi rusak (Bandiyah, 2009).

##### **B. Mekanisme Protein Urine**

Dinding pembuluh darah dan struktur jaringan yang ada disekitarnya berperan penting sebagai barrier terhadap melintasnya makromolekuler seperti globulin dan albumin. Hal ini terjadi karena peran sel endotel pada kapiler, membran berasal dari glomerulus dan epitel visceral. Makromolekuler yang melintasi dinding kapiler berbanding terbalik dengan ukurannya. Hal ini akibat heparin sulfat proteoglikans yang terdapat pada dinding kapiler glomerulus menyebabkan pengaruh hambatan negative pada makromolekuler seperti albumin. Adanya proses peradangan pada glomerulus berakibat perubahan ukuran barrier dan hilangnya hambatan anionic sehingga terjadilah

protein urine. Mikroglobulin,  $\alpha$  mikroglobulin, vasopressin, insulin dan hormon peratiroid secara bebas melalui filter glomerulus dan selanjutnya diabsorpsi serta dikatabolisme pada tubulus kontortus proksimalis. Kerusakan pada epitel tubulus proksimalis menyebabkan kegagalan untuk merabsorpsi protein dengan berat molekul rendah yang selanjutnya keluar melalui urine (Jeanida, 2010).

### **C. Macam-macam Protein Urine**

#### **1. Proteinuria Fisiologis**

Dalam mendiagnosis adanya kelainan atau penyakit ginjal tidak selalu adanya proteinuria. Proteinuria juga dapat ditemukan dalam keadaan fisiologis yang jumlahnya kurang dari 200 mg/hari dan bersifat sementara. Pada keadaan demam tinggi, gagal jantung, latihan fisik yang kuat dapat mencapai lebih dari 1 gram/hari. Proteinuria fisiologis dapat terjadi pada masa remaja dan juga pada pasien lordotik (Bawazier, 2009).

#### **2. Proteinuria Patologis**

Indikator perburukan fungsi ginjal merupakan manifestasi dari penyakit ginjal. Dikatakan patologis bila protein dalam urine lebih dari 150 mg/24 jam atau 200 mg/24 jam (Bawazier, 2009). Tiga macam proteinuria patologis:

##### **a) Proteinuria Glomerulus**

Bentuk ini hampir semua penyakit ginjal, dimana albumin protein yang dominan pada urine (60-90%) pada urine, sedangkan sisanya protein dengan berat molekul rendah ditemukan hanya dalam jumlah sedikit (Bawazier, 2009).

b) Proteinuria Tubular

Ditemukannya protein berat molekul rendah antara 100-150 mg/hari terdiri atas  $\beta$ -2 mikroglobulin. Disebabkan karena *renal tubular asidosis* (RTA), sarkoidosis, sindrom fankoni, pielonefritis kronis dan akibat cangkok ginjal (Bawazier, 2009).

c) Overflow Proteinuria

Ekskresi protein dengan berat molekul  $< 40000$  Dalton  $\rightarrow$  *Light Chain Immunoglobulin*, protein ini disebut dengan protein Bences Jones. Terjadi karena kelainan filtrasi dari glomerulus dan kemampuan reabsorpsi tubulus proksimal (Bawazier, 2009).

## 2. Faktor-faktor Yang Mempengaruhi Protein Urine

### a. Kerusakan Ginjal

Protein dalam urin dihasilkan dari kerusakan ginjal. Ketika ginjal bekerja dengan benar, mereka menyaring produk limbah keluar dari darah akan tetapi tetap menyimpan unsur penting termasuk albumin. Albumin adalah protein yang membantu dalam mencegah air bocor keluar dari darah ke jaringan lain. Protein plasma adalah komponen penting dari setiap makhluk hidup. Ginjal berperan sangat penting dalam retensi protein plasma dengan tubulus ginjal yang berfungsi mereabsorpsi protein melewati penghalang filtrasi glomerulus (Bandiyah, 2009).

### b. Stress

Seseorang yang stress juga bisa memicu terjadinya hipertensi. Hal tersebut dikarenakan kinerja kreatinin sebagai pengatur kadar protein urine akan tidak

stabil, sehingga mengakibatkan fungsi ginjal kesusahan untuk menetralkan protein urine. Untuk menghindari stress bias dilakukan dengan berbagi masalah kepada sahabat atau orang-orang terdekat (Bandiyah, 2009).

**c. Preeklampsia**

Suatu kondisi yang dapat mempengaruhi wanita hamil, termasuk tekanan darah yang sangat tinggi dan merupakan salah satu penyebab potensial dari protein dalam urine.

**d. Hipertensi**

Hipertensi pada kehamilan adalah suatu penyakit yang sering dijumpai pada wanita hamil, di situ ditemukan adanya kelainan berupa peningkatan tekanan darah pada pemeriksaan ibu hamil. Pengukuran tekanan darah sistolik dan diastole berada diatas 140/90 mmHg, pengukuran sekurang-kurangnya dilakukan dua kali dengan selang waktu pengukuran 4 jam.

Kejadian hipertensi dLm kehamilan cukup tinggi ialah 5-15%, merupakan satu diantara tiga penyebab mortalitas (kematian) dan morbiditas (kejadian) ibu bersalin selain infeksi dan pendarahan. Hal itu dikarenakan angka kejadian yang tinggi dan penyakit ini mengenai semua lapisan masyarakat. Termasuk, beberapa waktu terakhir terjadi pada seseorang figure public yang cukup familiar dan saying sekali nyawanya tidak tertolong.

**e. Obat-obatan**

Obat-obatan yang dapat mengganggu fungsi ginjal seperti toksisitas obat aminoglikosida dan toksisitas bahan kimia.

### 3. Faktor-faktor Yang Mempengaruhi Secara Laboratorium

#### a. Pra Analitik

Tahap pra analitik meliputi persiapan pasien, pengambilan sampel, dan pengiriman sampel ke laboratorium pemeriksaan atau rujukan, serta penyimpanan sampel. Semua faktor perlu dilakukan agar hasil pemeriksaan dapat diinterpretasi secara baik dan berguna.

#### b. Analitik

Tahap pengerjaan pengujian sampel sehingga diperoleh hasil pemeriksaan. Sebelum melakukan pemeriksaan harus memperhatikan sampel dahulu. Jika didapatkan hasil pemeriksaan positif palsu disebabkan oleh hematuria, tingginya substansi molekuler, infus polivinilpirolidon (pengganti darah), dan pengaruh obat. Jika didapatkan negatif palsu disebabkan oleh urine yang sangat encer.

#### c. Pasca Analitik

Tahap pencatatan dan pelaporan di laboratorium harus dilaksanakan dengan cermat dan teliti karena dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan dan dapat mengakibatkan kesalahan dalam penyampaian hasil pemeriksaan.

### 4. Tanda-tanda Protein Urine

- a. Urin dapat menjadi berbuih dan seseorang dapat memiliki nafsu makan yang buruk.
- b. Pembekakan pada wajah, tangan, perut, dan kaki.
- c. Kelelahan dan penambahan berat badan karena retensi air.

- d. Retensi air disekitar paru-paru dapat menyebabkan sesak nafas.
- e. Proteinuria parah dapat menyebabkan gejala yang mengancam jiwa seperti nyeri dada.
- f. Tanda-tanda serius lainnya termasuk kebingungan, kehilangan kesadaran, dan susah untuk buang air kecil.

### **5. Penyebab Protein Urine**

- a. Penyakit glomerulus: glomerulonefritis, glomeruloskerosis (diabetes dan hipertensi), deposit amyloid glomerulus.
- b. Penyakit tubulus (akibat gangguan reabsorpsi atau protein yang disaring): nefritis interstisialis kronis, fase poliurik pada nekrosis tubulus akut, sindrom fanconi, toksin tubulus.
- c. Penyakit non ginjal: demam, olahraga berat, gagal jantung, proteinuria ortostatik, suatu keadaan yang tidak berbahaya pada 2% remaja dimana terjadi proteinuria dalam posisi tegak namun tidak saat berbaring.
- d. Penyakit saluran kemih: infeksi, tumor, kalkuli.
- e. Peningkatan produksi protein yang bias disaring: rantai panjang immunoglobulin (Protein Bence Jones) pada mieloma, mioglobinuria, hemoglobinuria.
- f. Trombosis vena renalis adalah sebab sekaligus akibat dari proteinuria (Rubenstein, 2007).

### **6. Patofisiologi Protein Urine**

- a. Perubahan permeabilitas glomerulus yang mengikuti peningkatan filtrasi dari protein plasma normal terutama albumin.

- b. Kegagalan tubulus mengabsorpsi sejumlah kecil protein yang normal difiltrasi.
- c. Filtrasi glomerulus dari sirkulasi abnormal, *Low Molecular Weight Protein* (LMWP) dalam jumlah melebihi kapasitas reabsorpsi tubulus.
- d. Sekresi yang meningkat dari makuloprotein uroepitel dan sekresi IgA (Imunoglobulin A) dalam respon untuk inflamasi (Bawazier, 2009).

Derajat proteinuria dan komposisi protein pada urine tergantung mekanisme jejas pada ginjal yang berakibat hilangnya protein. Sejumlah besar protein secara normal melewati kapiler glomerulus tetapi tidak memasuki urine. Muatan dan selektivitas dinding glomerulus mencegah transportasi albumin, globulin dan protein dengan berat molekul besar lainnya untuk menembus dinding glomerulus. Jika sawar ini rusak, terdapat kebocoran protein plasma dalam urine (protein glomerulus). Protein yang lebih kecil (<20kDal) secara bebas disaring tetapi diabsorpsi kembali oleh tubulus proksimal. Pada individu normal ekskresi kurang dari 150 mg/hari dari protein total dan albumin hanya sekitar 30 mg/hari, sisa protein pada urine akan diekskresi oleh tubulus (Tamm Horsfall, Imunoglobulin A dan Urokinase) atau sejumlah kecil  $\beta$ -2 mikroglobulin, apoprotein, enzim dan hormon peptide (Bawazier, 2009).

## **7. Anatomi Fisiologi Sistem Urinari**

### **a. Ginjal**

Kedudukan ginjal terletak dibagian belakang dari kavum abdominalis di belakang peritonium pada kedua sisi vertebrata lumbalis III, dan melekat

langsung pada dinding abdomen. Bentuknya seperti biji kacang merah (kara/ercis), jumlahnya ada dua buah kiri dan kanan, ginjal kiri lebih besar daripada ginjal kanan. Pada orang dewasa berat ginjal  $\pm$  200 gram. Dan pada umumnya ginjal laki-laki lebih panjang daripada ginjal wanita. Satuan structural dan fungsional ginjal yang terkecil disebut nefron. Tiap-tiap nefron terdiri atas komponen vaskuler dan tubuler. Komponen vaskuler terdiri atas pembuluh-pembuluh darah yaitu glomerulus dan kapiler peritubuler yang mengitari tubuli. Dalam komponen tubuler terdapat kapsula bowman, serta tubulus-tubulus, yaitu tubulus kontortus proksimal, tubulus kontortus distal, tubulus pengumpul dan lengkung henle yang terdapat pada medulla.

Kapsula bowman terdiri atas lapisan parietal (luar) terbentuk gepeng dan lapis visceral (langsung membungkus kapiler glomerulus) yang bentuknya besar dengan banyak juluran mirip jari disebut podosit (sel berkaki) atau pedikel yang memeluk kapiler secara teratur sehingga celah-celah antara pedikel itu sangat teratur. Kapsula bowman bersama glomerulus disebut korpuskel renal, bagian tubulus yang keuar dari korpuskel renal disebut dengan tubulus kontortus proksimal karena jalannya yang berbelok-belok, kemudian menjadi saluran yang lurus yang semula tebal kemudian menjadi tipis disebut ansa henle atau *loop of henle* karena membuat lengkungan tajam berbalik kembali ke korpuskel renal asal, kemudian berlanjut sebagai tubulus kontortus distal.

**b. Ureter**

Terdiri dari dua saluran pipa masing-masing bersambung dari ginjal ke kandung kemih (vesika urinaria) panjangnya  $\pm 25-30$  cm dengan penampang  $\pm 0,5$  cm. Ureter sebagian terletak dalam rongga abdomen dan sebagian terletak dalam rongga abdomen dan sebagian terletak dalam rongga pelvis.

**c. Vesika Urinaria (Kandung Kemih)**

Kandung kemih dapat mengembang dan mengempis seperti balon karet, terletak di belakang simfisis pubis di dalam rongga panggul. Benruk kandung kemih seperti kerucut yang dikelilingi oleh otot yang kuat, berhubungan ligamentum vesika umbikalis medius.

**d. Uretra**

Uretra merupakan saluran sempit yang berpangkal pada kandung kemih yang berfungsi menyalurkan air kemih keluar. Pada laki-laki uretra berjalan berkelok-kelok melalui tengah-tengah prostat kemudian menembus lapisan fibrosa yang menembus tulang pubis kebagian penis panjangnya  $\pm 20$  cm.

**8. Pemeriksaan Urine****a. Pemeriksaan Makroskopik Urine****➤ Volume Urine**

Volume urine bermanfaat dalam menentukan adanya gangguan faal ginjal, kelainan dalam keseimbangan cairan badan dan berguna juga untuk menafsirkan hasil pemeriksaan kuantitatif dari urine. Pengukuran volume urine bias dilakukan pada sampel urine 24 jam, urine siang 12 jam, urine

malam 12 jam dan urine sewaktu (*time specimen*). Sedangkan pada percobaan tertentu dapat juga dengan urine sewaktu (Gandasoebrata, 2007).

➤ Warna Urine

Warna urine dinyatakan dengan warna kuning muda, kuning tua, kuning merah darah, kuning bercampur merah, ataupun seperti susu. Urine normal berwarna kuning sampai kuning tua, tergantung dari berat jenisnya dan jumlah pigmen yang berasal dari makanan atau darah yang memberi warna pada urine. Pigmen yang mempunyai arti terpenting adalah darah dan empedu (Depkes RI, 2008).

➤ Kejernihan

Cara menguji kejernihan seperti menguji warna. Dinyatakan dengan jernih, agak keruh, keruh atau sangat keruh. Perlu dilihat kekeruhannya sewaktu dikeluarkan atau setelah dibiarkan, karena urine normal akan menjadi agak keruh bila dibiarkan atau didinginkan, kekeruhan ringan tersebut disebut nubeculla, yaitu kekeruhan yang terjadi dari lender sel-sel epitel dan leukosit yang lambat laun mengendap (Gandasoebrata, 2007).

Jika kekeruhan urin terjadi langsung setelah berkemih, kemungkinan disebabkan oleh fosfat amorf dan karbonat dalam jumlah yang besar, juga bias disebabkan oleh eritrosit, leukosit, sel-sel epitel, chylus, lemak dan benda-benda koloid. Sedangkan kekeruhan yang timbul setelah dibiarkan dapat dipengaruhi oleh nubeculla, urat-urat amorf, fosfat amorf dan juga oleh bakteri-bakteri (Gandasoebrata, 2007).

➤ Busa

Urin biasanya tidak berbusa, adanya bilirubin dalam urine menyebabkan busa berwarna kuning, sedangkan meningkatnya kadar protein dalam urine dapat menyebabkan busa berwarna putih.

➤ Bau

Bau dari urine erat berhubungan dengan kerusakan urin itu sendiri. Urine normal dan baru berbau tidak keras, urine yang sudah lama berbau amoniak karena pemecahan ureum. Bila urine berbau amoniak atau busuk, kemungkinan ini disebabkan oleh *acetone* dari penderita diabetes mellitus.

➤ Berat Jenis

Berat jenis urine sangat erat hubungannya dengan diuresis, makin besar diuresis makin rendah berat jenisnya, dan sebaliknya. Berat jenis urin 24 jam dari orang normal antara 1,016-1,022 ditulis (1016-1022). Batas normal berat jenis urine antara 1005-1030. Tingginya berat jenis memberi kesan tentang pekatnya urine, jika didapat berat jenis urinesewaktu (urine pagi) 1025 atau lebih, sedangkan reduksi dan protein dalam urine negatif, menunjukkan faal pemekat ginjal yang baik. Berat jenis yang lebih dari 1030 memberi isyarat adanya kemungkinan glukosuri (Gandasoebrata, 2007).

b. **Pemeriksaan Mikroskopik Urine:**

Pemeriksaan mikroskopik urine merupakan pemeriksaan sedimen urine yang penting untuk mengetahui adanya kelainan pada ginjal dan saluran kemih serta berat ringannya penyakit.

## 9. Pemeriksaan Protein Urine

Metode yang dipakai untuk mengukur proteinuria saat ini sangat bervariasi dan bermakna. Metode dipstick mendeteksi sebagian besar albumin dan memberikan hasil positif palsu bila pH >7,0 dan bila urine sangat pekat atau terkontaminasi darah. Urine yang sangat encer menutupi proteinuria pada pemeriksaan dipstick. Jika proteinuria yang tidak mengandung albumin dalam jumlah cukup banyak akan menjadi negatif palsu. Ini terutama sangat penting untuk menentukan protein Bence Jones pada urine pasien dengan multiplex myeloma. Tes untuk mengukur konsentrasi urine total secara benar seperti pada presipitasi dengan asam sulfosalisilat atau asam triklorasetat. Sekarang ini, dipstick yang sangat sensitive tersedia dipasaran dengan kemampuan mengukur mikroalbuminuria (30-300 mg/hari) dan merupakan petanda awal dari penyakit glomerulus yang terlihat untuk memprediksi jejas glomerulus pada nefropati diabetik dini (Bawazier, 2009).

### a. Pemeriksaan Kualitatif

#### ➤ **Pemeriksaan Protein Urine Metode Presipitasi dengan Pemanasan Asam Sulfosalicyl 20%**

Pemeriksaan terhadap protein merupakan pemeriksaan rutin. Kebanyakan cara rutin untuk menyatakan adanya protein dalam urine berdasarkan pada timbulnya kekeruhan. Karena padatnya atau kasarnya kekeruhan itu menjadi satu ukuran untuk jumlah protin yang ada, oleh karena itu dianjurkan menggunakan urine yang jernih dalam pemeriksaan terhadap protein (Gandasoebrata, 2007).

Adapun prinsip dari pemeriksaan metode pemanasan asam sulfosalicyl 20% adalah adanya protein dalam urine dapat dinyatakan dengan penambahan asam sulfosalicyl untuk mendekati ke titik isoelektris protein, dimana kekeruhan yang timbul dinilai secara semikuantitatif. Tes dengan asam sulfosalicyl sangat peka yaitu adanya protein dalam konsentrasi 0,002% dapat dinyatakan oleh tes ini. Kalau hasil tes negative tidak perlu memikirkan kemungkinan adanya proteinuria (Gandasoebrata, 2007).

➤ **Pemeriksaan Protein Dengan Metode Pemanasan Asam Asetat 6%**

Pada pemeriksaan protein urine dengan metode asam asetat ini protein yang ada dalam koloid dipresipitaskan. Pemberian asam asetat dilakukan untuk mencapai atau mendekati titik isoelektrik protein, pemanasan selanjutnya untuk mengadakan denaturasi sehingga terjadi presipitasi. Proses presipitasi dibantu oleh adanya garam-garam yang telah ada dalam urine atau yang sengaja ditambahkan ke dalam urine (Gandasoebrata, 2007).

Percobaan asam asetat ini cukup peka untuk klinik, yaitu sebanyak 0,004% protein dapat dinyatakan dengan tes ini. Asam asetat yang dipakai tidak penting konsentrasinya tiap konsentrasi antara 3-6% boleh dipakai, yang penting ialah pH yang yang dicapai dengan pemberian asam asetat, oleh karena itu ada yang lebih suka memakai larutan penyangga pH 4,5 sebagai pengganti larutan asam asetat, sehingga dengan reagen ini adanya garam-garam untuk mempresipitaskan protein dengan sendirinya terjamin (Gandasoebrata, 2007).

### ➤ **Pemeriksaan Protein Urine Metode Carik Celup atau Dipstick**

Banyak pemeriksaan penyaring sekarang dilakukan dengan menggunakan carik celup. Pemeriksaan yang memakai carik celup biasanya sangat cepat dan mudah. Carik celup berupa secarik kertas plastic yang pada sebelah sisinya dilekati dengan satu sampai Sembilan kertas isap atau bahan penyerap lain yang masing-masing mengandung reagen-reagen spesifik terhadap salah satu zat yang mungkin ada dalam urine. Adanya dan banyaknya zat yang dicari ditandai oleh perubahan warna tertentu pada bagian yang mengandung reagen spesifik. Pemeriksaan protein urine dengan carik celup ini sangat dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain faktor suhu dan cahaya matahari maka carik celup harus disimpan dengan baik (Gandasoebrata, 2007).

#### b. **Pemeriksaan Kuantitatif**

Pemeriksaan urin secara kuantitatif dilakukan bila hasil dari pemeriksaan semi kuantitatif menunjukkan +3 atau +4. Metode yang digunakan bisa dengan cara esbach, tetapi metode ini ketepatannya dan ketelitiannya sangat rendah, sehingga hasilnya hanya merupakan sekedar pendekatan belaka (Gandasoebrata, 2010).

#### c. **Nilai Rujukan**

##### 1. Metode Pemanasan Asam Asetat 6%

- (-) : Tidak ada kekeruhan
- (+) : Kekeruhan ringan tanpa butiran-butir (0,01-0,05%)
- (++) : Kekeruhan mudah dilihat dan Nampak butiran-butir dalam kekeruhan tersebut (0,05-0,2%)

(+++): Urine jelas keruh dan kekruhan berkeping-keping (0,2-0,5%)

(++++): Sangat keruh dan bergumpal/memadat (>0,5%)

## 2. Metode Dipstick atau Carik Celup

(-): Tidak terjadi perubahan warna

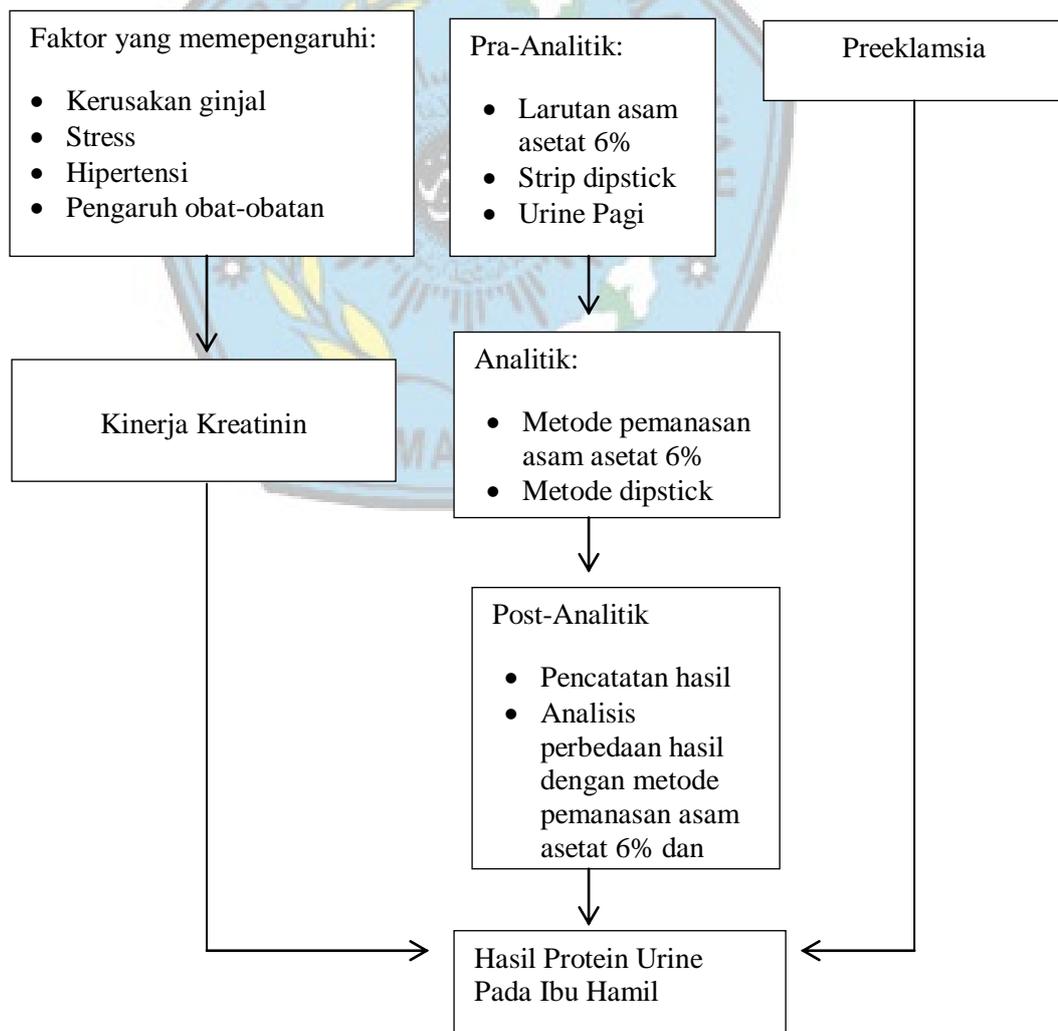
(+): Pada kertas indikator menunjukkan warna hijau ( $\pm 0,3$  gr/L)

(++): Pada kertas indikator menunjukkan warna hijau tua ( $\pm 1,0$  gr/L)

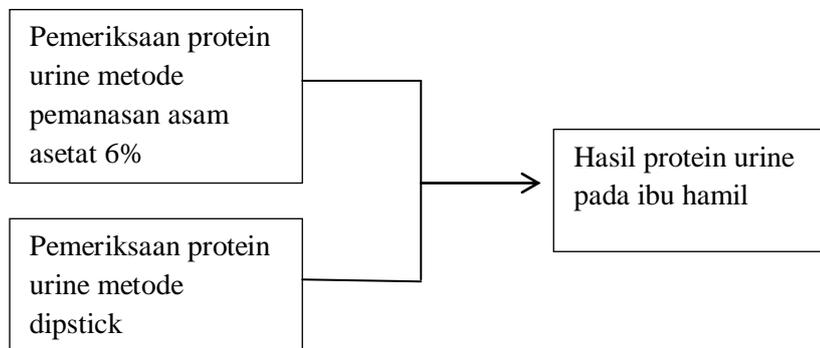
(+++): Pada kertas indikator menunjukkan warna biru ( $\pm 3,0$  gr/L)

(++++): Pada kertas indikator menunjukkan warna biru tua ( $\pm 20,0$  gr/L)

## 10. Kerangka Teori



## 11. Kerangka Konsep



## 12. Hipotesis

Ada perbedaan hasil pemeriksaan protein urine metode pemanasan asam asetat 6% dan dipstick pada ibu hamil.

