

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

1. Pengertian diabetes melitus

Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit kronik yang mengalami kelainan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia akibat terjadinya gangguan pada produksi insulin. Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh terutama pada mata, ginjal, syaraf, jantung dan pembuluh darah.

Diabetes juga dikenal sebagai *Mother of Disease* karena merupakan induk atau ibu dari penyakit – penyakit lainnya seperti hipertensi, penyakit jantung dan pembuluh darah, stroke, gagal ginjal dan kebutaan (Anani, Udiyono dan Ginanjar, 2012). Terjadinya diabetes melitus ditandai dengan kadar glukosa darah yang melebihi nilai normal. Insulin yang dihasilkan oleh kelenjar pankreas sangat penting untuk menjaga keseimbangan kadar glukosa darah yaitu untuk orang normal (non diabetes) waktu puasa antara 60-120 mg/dl dan dua jam sesudah makan dibawah 140 mg/dl. Pada diabetes tubuh relatif kekurangan insulin sehingga pengaturan kadar glukosa darah menjadi kacau, walaupun kadar glukosa darah sudah tinggi pemecahan lemak dan protein menjadi glukosa (glukoneogenesis) dihati tidak dapat dihambat (karena insulin kurang/relatif kurang) sehingga kadar glukosa darah dapat semakin meningkat. Akibatnya terjadi gejala – gejala khas diabetes melitus yaitu poliuria, polidipsia, lemas, berat

badan menurun, kalau hal ini dibiarkan terjadi berlarut – larut dapat berakibat kegawatan diabetes melitus, yaitu ketoasidosis diabetik yang sering mengakibatkan kematian (Soegondo, Soewondo and Subekti, 2009).

2. Klasifikasi diabetes melitus

a. Diabetes melitus tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 adalah diabetes melitus dengan pankreas sebagai pabrik insulin tidak dapat atau kurang mampu membuat insulin. Akibatnya, insulin tubuh kurang atau tidak ada sama sekali dan gula akan menumpuk dalam peredaran darah karena tidak dapat diangkut ke dalam sel.

Penyakit ini biasanya timbul pada usia anak atau remaja, baik pria maupun wanita. Biasanya pada Diabetes tipe 1 gejala dan tandanya muncul mendadak. Tiba – tiba cepat merasa haus, sering kencing, badan mengurus, dan lemah. Apa bila insulin tidak segera di berikan, penderita dapat tidak sadarkan diri, disebut juga koma ketoasidosis atau koma diabetik.

b. Diabetes melitus tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 merupakan jenis yang paling sering didapatkan. Biasanya timbul pada usia diatas 40 tahun, namun bisa pula timbul pada usia diatas 20 tahun. 90 - 95% dari penderita diabetes adalah diabetes tipe 2.

Penyebab DM tipe 2 adalah resistensi insulin. Insulin dalam jumlah yang cukup tetapi tidak dapat bekerja secara optimal sehingga menyebabkan kadar gula darah tinggi di dalam tubuh. Defisiensi insulin juga dapat terjadi secara relatif pada penderita DM tipe 2 dan sangat mungkin untuk menjadi defisiensi insulin absolut.

c. Diabetes melitus gestasional

Diabetes gestasional ini biasanya terjadi pada ibu hamil, Diabetes gestasional biasanya menghilang sesudah melahirkan. Keadaan ini terjadi karena pembentukan beberapa hormon pada wanita hamil yang menyebabkan resistensi insulin.

d. Diabetes melitus tipe lain

Penyebab diabetes melitus tipe lain sangat bervariasi. Diabetes melitus tipe ini dapat disebabkan oleh efek genetik fungsi sel beta, efek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati pankreas, obat, zat kimia, infeksi, kelainan imunologi dan sindrom genetik lain yang berkaitan dengan diabetes melitus.

3. Faktor risiko diabetes melitus

Faktor risiko diabetes melitus umumnya dibagi menjadi 2 golongan besar yaitu:

a. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi

1) Usia

Diabetes melitus sering muncul setelah usia 40 tahun karena pada usia tersebut manusia akan mengalami penurunan fisiologi. Semakin bertambahnya usia, maka risiko mengidap diabetes melitus akan meningkat terutama usia 45 tahun yang merupakan kelompok resiko tinggi (Sustrani, Alam dan Hadibroto, 2004).

2) Jenis kelamin

Secara prevalensi, wanita dan pria mempunyai peluang yang sama terkena diabetes. Hanya saja, dari faktor risiko, wanita lebih berisiko mengidap diabetes

karena secara fisik wanita memiliki peluang peningkatan indeks masa tubuh yang lebih besar. Sindrom siklus bulanan (*premenstrual syndrome*), *pasca-menopause* yang membuat distribusi lemak tubuh menjadi mudah terakumulasi akibat proses hormonal tersebut sehingga wanita berisiko mengidap diabetes melitus tipe 2. Selain itu pada wanita yang sedang hamil terjadi ketidakseimbangan hormonal, progesteron tinggi, sehingga meningkatkan sistem kerja tubuh untuk merangsang sel-sel berkembang (termasuk pada janin), tubuh akan memberikan sinyal lapar dan pada puncaknya menyebabkan sistem metabolisme tubuh tidak bisa menerima langsung asupan kalori dan menggunakannya secara total sehingga terjadi peningkatan kadar gula darah saat kehamilan (Damayanti, 2010).

3) Faktor keturunan

Diabetes melitus cenderung diturunkan, bukan ditularkan. Adanya riwayat diabetes melitus dalam keluarga terutama orang tua dan saudara kandung memiliki risiko lebih besar terkena penyakit ini dibandingkan dengan anggota keluarga yang tidak mengidap diabetes. Ahli menyebutkan bahwa diabetes melitus merupakan penyakit yang terpaut kromosom seks atau kelamin. Umumnya laki – laki menjadi penderita sesungguhnya, sedangkan perempuan sebagai pihak yang membawa gen untuk diwariskan kepada anak – anaknya (Maulana, 2009).

b. Faktor yang dapat dimodifikasi

1) Obesitas

Semakin banyak jaringan lemak pada tubuh, maka tubuh semakin resisten terhadap kerja insulin, terutama bila lemak tubuh atau kelebihan berat badan terkumpul di daerah sentral atau perut (*central obesity*). Lemak dapat memblok

kerja insulin sehingga glukosa tidak dapat diangkut ke dalam sel dan menumpuk dalam pembuluh darah, sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa darah. Obesitas merupakan faktor risiko terjadinya diabetes melitus tipe 2 dimana sekitar 80 – 90% penderita mengalami obesitas (Yatim, 2010).

2) Aktivitas fisik yang kurang

Prevalensi diabetes melitus mencapai 2 – 4 kali lipat terjadi pada individu yang kurang aktif dibandingkan dengan individu yang aktif. Semakin kurang aktivitas fisik, maka semakin mudah seseorang terkena diabetes. Olahraga atau aktivitas fisik dapat membantu mengontrol berat badan. Glukosa dalam darah akan dibakar menjadi energi, sehingga sel – sel tubuh menjadi lebih sensitif terhadap insulin. Selain itu, aktifitas fisik yang teratur juga dapat melancarkan peredaran darah, dan menurunkan faktor risiko terjadinya diabetes melitus (PERKENI, 2006)

3) Hipertensi

Hipertensi merupakan suatu keadaan dimana tekanan darah sistole ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastole ≥ 90 mmHg. Hipertensi dapat menimbulkan berbagai penyakit yaitu stroke, penyakit jantung koroner, gangguan fungsi ginjal, gangguan penglihatan. Hipertensi juga dapat menimbulkan resistensi insulin dan merupakan salah satu faktor risiko terjadinya diabetes melitus. Akan tetapi, mekanisme yang menghubungkan hipertensi dengan resistensi insulin masih belum jelas, meskipun sudah jelas bahwa resistensi insulin merupakan penyebab utama peningkatan kadar glukosa darah (Saraswati, 2009).

4) Pola makan

Pola makan yang salah dapat mengakibatkan kurang gizi atau kelebihan berat badan. Kedua hal tersebut dapat meningkatkan risiko terkena diabetes. Kurang gizi (malnutrisi) dapat mengganggu fungsi pankreas dan mengakibatkan gangguan sekresi insulin. Sedangkan kelebihan berat badan dapat mengakibatkan gangguan kerja insulin (Sustrani, Alam dan Hadibroto, 2004).

5) Alkohol

Alkohol dapat menyebabkan terjadinya inflamasi kronis pada pankreas yang dikenal dengan istilah pankreatitis. Penyakit tersebut dapat menimbulkan gangguan produksi insulin dan akhirnya dapat menyebabkan diabetes melitus (Szabo *et al.*, 2007)

4. Gejala diabetes melitus

Menurut (Widharto, 2018), gejala klasik diabetes melitus dikenal dengan istilah trio-P, yaitu :

a. Poliuria (banyak kencing)

Merupakan gejala umum pada penderita diabetes melitus. Banyak kencing ini disebabkan oleh kadar gula dalam darah berlebih, sehingga merangsang tubuh untuk mengeluarkan kelebihan gula tersebut melalui ginjal yang bernama urin (air kencing). Gejala banyak kencing ini terutama menonjol pada waktu malam hari, yaitu saat kadar gula dalam darah relatif tinggi.

b. Polidipsi (banyak minum)

Merupakan akibat reaksi tubuh karena banyak mengeluarkan urine. Untuk menghindari tubuh kekurangan cairan (dehidrasi), maka secara otomatis akan timbul rasa haus/kering yang menyebabkan timbulnya keinginan untuk terus

minum selama kadar gula darah belum terkontrol baik. Sehingga dengan demikian akan terjadi banyak kencing dan banyak minum.

c. Polipagio (banyak makan)

Merupakan gejala lain yang dapat diamati. Disebabkan oleh berkurangnya cadangan gula dalam tubuh meskipun kadar gula dalam darah tinggi. Oleh karena ketidakmampuan insulin dalam menyalurkan gula sebagai sumber tenaga.

5. **Komplikasi diabetes melitus**

Komplikasi diabetes melitus menurut (Smeltzer dan Bare, 2013) diklasifikasikan menjadi komplikasi akut dan komplikasi kronik.

a. Komplikasi Akut

Komplikasi akut terjadi karena intoleransi glukosa yang berlangsung dalam jangka waktu pendek yang mencakup:

1) Hipoglikemia

Hipoglikemia adalah keadaan dimana glukosa dalam darah mengalami penurunan dibawah 50 – 60 mg/dL disertai dengan gejala pusing, gemetar, lemas, pandangan kabur, keringat dingin, serta penurunan kesadaran.

2) DKA (Diabetes Ketoasidosis)

DKA adalah suatu keadaan yang ditandai dengan asidosis metabolik akibat pembentukan keton yang berlebih.

3) HHNS (*Hyperglycemic Hypersomolar Nonketotic Syndrome*)

Suatu keadaan koma dimana terjadi gangguan metabolisme yang menyebabkan kadar glukosa dalam darah sangat tinggi, menyebabkan dehidrasi hipertonik tanpa disertai ketosis serum.

b. **Komplikasi Kronis**

Komplikasi kronik menurut (Smeltzer dan Bare, 2013) biasanya terjadi pada pasien yang mengidap diabetes melitus lebih dari 10 – 15 tahun. Komplikasi kronik mencakup:

- 1) Penyakit makrovaskular (Pembuluh darah besar): biasanya penyakit ini mempengaruhi sirkulasi coroner, pembuluh darah prifer, dan pembuluh darah otak.
- 2) Penyakit mikrovaskular (Pembuluh darah kecil): biasanya penyakit ini mempengaruhi mata (retinopati) dan ginjal (nefropati), kontrol kadar gula darah untuk menunda atau mencegah komplikasi mikrovaskular maupun makrovaskular
- 3) Penyakit neuropatik: mempengaruhi saraf sensorik, motorik, dan otonom yang mengakibatkan beberapa masalah, seperti impotensi dan ulkus kaki.

B. Protein Urine

1. Pengertian protein urine

Proteinuria adalah protein yang terdapat dalam urine manusia yang melebihi nilai normal yaitu lebih dari 150 mg/hari. Protein urine dikatakan patologis apabila melebihi 200 mg/hari pada beberapa kali pemeriksaan dalam waktu yang berbeda. Protein urine persisten jika protein urine telah menetap selama 3 bulan atau lebih dan jumlahnya biasanya hanya sedikit dari atas nilai normal.

2. Klasifikasi protein urine

- a. Berdasarkan berat molekul

1) Proteinuria selektif

Proteinuria dikatakan selektif jika protein yang diekskresikan terutama protein dengan Berat Molekul (BM) <100.000 dalton, misalnya albumin Berat Molekul: 69.000, Transferrin: 90.000 (Sinaga, 2011)

2) Proteinuria non selektif

Proteinuria dikatakan non selektif jika protein yang diekskresi disertai protein yang berat molekul besar. Selektivitas proteinuria ditentukan oleh Berat dan Bentuk Molekul, Komposisinya (lipid / karbohidrat), Muatan listrik dari molekul protein, Membran basal dan Sel epitel ginjal (Sinaga, 2011)

b. Berdasarkan berlangsungnya proteinuria

1) Proteinuria transien (sementara)

Proteinuria terjadi pada 5-7 % pasien, terjadinya biasanya dikarenakan oleh stress, misalnya pada keadaan demam ataupun latihan yang berlebihan, biasanya akan negatif dan pada pemeriksaan ulang setelah istirahat atau tidak dalam kondisi demam, tidak bermakna secara klinis (Sinaga, 2011)

2) Proteinuria persisten (menetap)

Proteinuria terjadi pada 5-7 % pasien, terjadinya biasanya dikarenakan oleh stress, misalnya pada keadaan demam ataupun latihan yang berlebihan, biasanya akan negatif dan pada pemeriksaan ulang setelah istirahat atau tidak dalam kondisi demam, tidak bermakna secara klinis. Bila Proteinuria Persisten diperlukan kuantitasi protein dalam urine untuk tujuan diagnostik dan penatalaksananya (Sinaga, 2011).

3) Proteinuria intermiten (berulang)

Proteinuria ini ditemukan pada penyakit-penyakit ginjal seperti glomerulosnefritis, sindroma nefrotik dan lain-lain (Sinaga, 2011).

c. Berdasarkan konsentrasi proteinuria

1) Proteinuria berat

Pada proteinuria berat ekskresi protein lebih dari 3 g/hari, sangat khas pada sindrom nefrotik juga dapat terjadi pada glomerulonephritis berat, nefroklerosis, penyakit amilod, SLE, kongesti vena ginjal berat yang disebabkan oleh trombosis vena renalis, gagal jantung kongesif atau perikardis restriktif. Pada sindroma nefrotik banyak protein yang dieksresikan terutama albumin sehingga terjadi hipalbuminemia. Keadaan ini memicu terjadinya peningkatan sintesis globulin dan protein lain seperti beta-globulin, alfa-2globulin, fibrinogen dengan Berat Molekul 341.000, alfa-2 makroglobulin dengan Berat Molekul 840.000, beta-lipoprotein dengan Berat Molekul 5.000.000-20.000.000 dan transferrin (Sinaga, 2011)

2) Proteinuria sedang

Pada proteinuria sedang ekskresi albumin antara 0,5 – 3 g/hari. Ditemukan pada semua penyakit yang disebutkan diatas dan pada penyakit ginjal lain seperti glomerulonefritis kronik, nefropati diabetik, multiple myeloma, nefropati toksik, preeklamsia, inflamasi, keganasan penyakit degeneratif, kelainan iritatif traktus urinarius bawah (Sinaga, 2011)

3) Proteinuria ringan

Pada proteinuria ringan, eksresi protein <0,5 g/hari. Kelainan ini pada umumnya dikaitkan dengan penyakit glomerulonefritis kronik, polistik renal, kelainan tubulus renalis, fase atau masa penyembuhan glomerulonefritis akut,

glomerulonefritis laten atau inaktif dan berbagai kelainan traktus urinarius bagian bawah (Sinaga, 2011).

3. Patofisiologi protein urine

Protein pada urine dapat meningkat melalui salah satu cara dari 4 mekanisme yaitu:

- a. Perubahan permeabilitas glomerulus yang mengikuti peningkatan filtrasi dari protein plasma normal terutama albumin.
- b. Kegagalan tubulus mereabsorpsi sejumlah kecil protein yang normal difiltrasi.
- c. Filtrasi glomerulus dari sirkulasi abnormal, *Low Molecular Weight Proteins* (LMWP) dalam jumlah melebihi kapasitas reabsorpsi tubulus.
- d. Sekresi yang meningkat dari makuloprotein uroepitel dan sekresi IgA (Imunoglobulin A) dalam respons untuk inflamasi (Sudoyo, 2015).

4. Faktor – faktor yang mempengaruhi protein urine pada DM tipe 2

- a. Usia

Menurut Depkes RI (2009) bahwa usia 46 – 65 tahun termasuk dalam kategori masa lansia. Penderita diabetes melitus tipe 2 paling banyak pada usia 46 – 60 tahun (73%) (Adnan, Mulyati dan Isworo, 2013). Pada sebelumnya menunjukkan bahwa salah satu faktor risiko nefropati diabetika yaitu usia >45 tahun (John, 2016). Menurut Fatimah (2015) umur DM tipe 2 lebih banyak pada usia 45 tahun. Hal ini disebabkan karena pada umur ini umumnya terjadi penurunan fungsi fisiologis dengan cepat, sehingga terjadi defisiensi sekresi insulin karena gangguan pada sel- β pankreas dan resistensi insulin (Fdaninata, 2019). Pada usia dewasa atau tua aktifitas fisik mulai menurun yang

mengakibatkan timbunan karbohidrat meningkat sehingga dapat memicu terjadinya hiperglikemi yang dapat meningkatkan resiko komplikasi nefropati diabetik. Tingginya kadar gula di dalam darah akan bereaksi dengan protein sehingga merubah struktur dan fungsi sel, termasuk membran basal glomerulus. Akibatnya, penghalang protein rusak dan terjadi kebocoran protein ke urine yang ditandai dengan ditemukannya protein di dalam urine (Agustiningsih, 2016).

b. Jenis kelamin

Penderita diabetes melitus dengan komplikasi nefropati diabetik lebih banyak didapatkan pada perempuan. Penyakit diabetes melitus dapat menyerang laki – laki maupun perempuan dengan presentase perempuan lebih banyak dibandingkan laki – laki. Wanita pada usia lanjut (saat menopause) mengalami penurunan fungsi hormon estrogen, penurunan pengeluaran hormon paratiroid dan meningkatnya hormon FSH dan LH sehingga menimbulkan perubahan sistem pembuluh darah yang dapat menyebabkan berbagai macam penyakit, seperti diabetes melitus, jantung koroner dan stroke, maka kemungkinan penderita dengan jenis kelamin perempuan lebih banyak yang mengalami komplikasi (Kusdiyah, Makmur and Aras, 2018).

c. Lama mengidap DM tipe 2

Kelainan morfologi ginjal timbul sesudah 2 – 5 tahun sejak diagnosis DM ditegakkan (Nurhayati dan Purwaningsih, 2018). Lamanya mengidap DM tipe 2 lebih dari 5 tahun menunjukkan korelasi bermakna dengan derajat albuminuria (Nasution, 2013). Komplikasi nefropati diabetik tidak dapat diketahui jika penderita masih dini mengidap penyakit diabetes melitus tipe 2 biasanya nefropati

diabetik dapat terdeteksi setelah 5 – 10 tahun mengidap diabetes melitus tipe 2 (Agustiningsih, 2016).

d. Riwayat hipertensi

Penderita diabetes dengan hipertensi memiliki risiko mengidap nefropati diabetik stadium 3 – 5 sebesar 3,75 kali lebih besar dibandingkan bila diabetes tanpa hipertensi (Wahyuningsih *et al.*, 2018). Penderita diabetes melitus tipe 2 ini rentan terhadap hipertensi yang mana hubungan antara hipertensi dengan diabetes melitus tipe 2 sangat kuat karena beberapa kriteria yang sering ada pada pasien hipertensi yaitu peningkatan tekanan darah, obesitas, dislipidemia dan peningkatan glukosa darah.

e. Status nutrisi

Kebiasaan mengonsumsi makanan secara berlebih selama pubertas akan meningkatkan risiko terkena DM tipe 2 pada usia dewasa muda. Pada pasien diabetes melitus memiliki *basal metabolic rate* (BMR) 7% lebih tinggi dari pada pasien selain diabetes melitus, terutama pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi nefropati. Pada pasien yang mengalami gangguan ginjal, terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus mengakibatkan penumpukan toksin uremik yang menyebabkan perubahan pola makan akibat anoreksia yang terjadi. Metabolisme dan kebutuhan beberapa nutrisi juga berubah karena terjadi perubahan asupan, terutama pembatasan asupan protein yang bertujuan untuk mengurangi penumpukan uremikum akibat metabolisme protein. Selain itu, pada pasien gangguan ginjal kronik juga terjadi perubahan metabolisme asam amino seperti arginin, serin, dan tirosin yang menyebabkan penderita beresiko

mengalami *protein-energy malnutrition* (PEM) atau malnutrisi (Mardewi dan Suastika, 2016).

f. Indeks Massa Tubuh

IMT dapat diklasifikasikan berdasarkan klasifikasi menurut klasifikasi kriteria Asia Pasifik menjadi *underweight* dengan indeks massa tubuh $< 18,5$ kg/m², kriteria normal dengan rentang indeks massa tubuh 18,5 – 22,9 kg/m², dan kriteria *overweight* dengan indeks massa tubuh ≥ 23 kg/m².

Sekitar 80% pasien DM tipe 2 mengalami obesitas. Peningkatan BMI (Body Mass Index) sebesar 4,4 kg/m² dapat meningkatkan risiko DM tipe 2 sebesar 1,28 kali. Adanya riwayat obesitas terbukti sebagai faktor risiko nefropati diabetik stadium 3-5. Obesitas dan diabetes bersama – sama dengan elemen sindrom metabolik lainnya berkontribusi besar pada perkembangan dan progresifitas penyakit ginjal (Wahyuningsih *et al.*, 2019). Hasil penelitian di Cina yang menyatakan bahwa obesitas (BMI ≥ 28 kg/m²) meningkatkan risiko proteinuria dibandingkan dengan pasien diabetes yang kurus (BMI 18-25 kg/m²) (Chen *et al.*, 2013). Pada obesitas dengan IMT ≥ 23 kg/m² (wanita) dan IMT ≥ 25 kg/m² (pria) akan lebih sering terjadi resistensi insulin. Apabila kadar insulin melebihi 10 μ U/ml, keadaan ini menunjukkan hiperinsulinemia yang dapat menyebabkan aterosklerosis yang berdampak pada vaskulopati, sehingga terjadi gangguan sirkulasi darah besar dan atau kecil yang menyebabkan terjadinya komplikasi kronik nefropati diabetik dan penyakit pembuluh darah perifer pada penderita diabetes melitus (Hastuti, 2008).

g. Glukosa darah

Hiperglikemia memicu aktivasi berbagai jalur perkembangan nefropati diabetik, baik jalur metabolik maupun haemodinamik. Kontrol glukosa darah yang buruk disebabkan karena kadar glukosa yang tinggi menyebabkan produksi *Advanced Glycosilation Product (AGEs)* yang dapat mengubah struktur protein dan disfungsi vaskuler, lesi glomerulus, proteinuria dan bisa berakhir dengan gagal ginjal.

5. Metode pemeriksaan protein urine

Pemeriksaan terhadap protein urine dapat dilakukan dengan beberapa metode yaitu :

a. Semi kuantitatif

1) Metode asam asetat 6%

Prinsip: Protein dalam urine akan membentuk kekeruhan/gumpalan oleh asam karena mendekati titik isoelektrik protein dibantu dengan pemanasan, sehingga terbentuk kekeruhan, butiran, kepingan (gumpalan) sesuai dengan banyaknya kandungan protein dalam urine.

Cara Kerja:

- a) Masukkan 5 ml urine ke dalam tabung retriwe
- b) Panaskan dalam waterbath yang sudah mendidih selama 5 menit
- c) Angkat dan amati
- d) Apabila ada gumpalan, tetesi dengan asam asetat 6% sebanyak 4 tetes
- e) Panaskan kembali
- f) Lihat Hasil.

Fungsi asam asetat 6% adalah untuk melarutkan gumpalan selain protein.

2) Metode carik celup

Prinsip: tetrabromosulfophtalein (bufer) dengan protein membentuk senyawa bewarna hijau muda sampai hijau tua.

Cara Kerja:

- a) Basahi seluruh permukaan reagen carik dengan sampel urine dan tarik carik dengan segera, kelebihan urine diketukkan pada bagian bibir wadah urin
- b) Kelebihan urin dihilangkan dengan cara menyimpan carik tersebut pada tisu agar menyerap kelebihan urine tersebut.
- c) Peganglah carik secara horizontal dan bandingkan dengan standar warna yang terdapat pada label wadah carik dan catat hasilnya atau dibaca dengan alat Clitex Status.

3) Metode asam sulfosalicyl 20%

Prinsip: Untuk menyatakan adanya protein dalam urine yang ditunjukkan dengan timbulnya kekeruhan dengan cara menambahkan suatu asam pada urine akan lebih mendekati titik isoelektrik protein. Pemanasan selanjutnya adalah untuk mengadakan denaturasi sehingga terjadi presipitasi yang dinilai secara semi kuantitatif.

Cara Kerja:

- a) Siapkan 2 tabung reaksi dan masing-masing masukkan 4ml urine
- b) Tambahkan 8 tetes asam sulfosalicyl 20% pada tabung pertama
- c) Bandingkan isi tabung pertama dengan tabung kedua sebagai kontrol
- d) Panaskan tabung pertama sampai mendidih dan dingin kembali

- e) Jika kekeruhan tetap terjadi pada waktu pemanasan dan tetap ada setelah didinginkan, tes terhadap adanya protein. Jika (+), protein itu mungkin albumin, globulin, atau mungkin keduanya
- f) Jika kekeruhan hilang pada saat pemanasan dan muncul kembali setelah didinginkan mungkin disebabkan oleh protein Bence Jones yang perlu diselidiki lebih lanjut (Kurniawan, 2014).

b. Kuantitatif

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

Prinsip metode esbach (Modifikasi Tsuchiya) adalah protein urin dapat ditetapkan berdasarkan jumlah protein yang di endapkan oleh pereaksi Tsuchiya (Fosfowolframat) dengan menggunakan albuminometer esbach. Cara kerja metode esbach yaitu tabung esbach di isi dengan batu apung sampai setinggi 3 mm, kemudian isi urin setinggi garis bertanda U, tambahkan reagen Tsuchiya sampai garis tdana R, lalu sumbatlah tabung dan bolak-balik 12 kali, tabung dibiarkan selama 1 jam. Tingginya presipitat dibaca dan menunjukkan banyaknya gram protein per liter urin. Cara kerja esbach berbeda sedikit dari modifikasi Tsuchiya dimana pada cara esbach tidak menggunakan serbuk batu apung dan hasil penetapan baru boleh dibaca 12 - 24 jam. Sedangkan modifikasi Tsuchiya menggunakan serbuk batu apung dan hasil penetapan dibaca setelah 1 jam (Gandasoebrata, 2007).

6. Kesalahan dalam pemeriksaan protein urine

a. Metode asam asetat 6%

Sumber negatif palsu pada percobaan pemanasan dengan asam asetat ialah pemberian larutan asam asetat yang berlebihan. Kekeruhan yang sangat halus mungkin hilang oleh karena penambahan berlebihan tersebut.

Sumber positif palsu pada metode ini (kekeruhan yang tidak disebabkan oleh albumin atau globulin), mungkin karena adanya:

- 1) Nukleoprotein, kekeruhan yang disebabkan oleh pemberian larutan sebelum pemanasan.
- 2) Mucin, kekeruhan juga disebabkan oleh pemberian larutan sebelum pemanasan.
- 3) Proeteose (albumose), presipitat oleh zat ini terjadi setelah campuran reaksi mendingin, yang apabila dipanaskan menghilang kembali.
- 4) Asam-asam resin, kekeruhan oleh zat – zat ini larut dalam alkohol.
- 5) Protein Bence Jones, kekeruhan berasal dari protein dengan berat molekul rendah.

b. Metode dipstick carik celup

Sumber negatif palsu pada penggunaan carik celup dapat terjadi karena urine terencerkan, daya buffer reagen hilang akibat carik celup terlalu lama direndam dalam urine.

Sumber positif palsu pada metode ini ialah urine terlalu pekat, urine sangat alkalis, terdapat bakteri, media kontrats sinar-X dan akibat obat-obatan dengan konsentasi tinggi.

c. Metode asam sulfosalicyl 20%

Sumber reaksi negatif palsu pada percobaan dengan asam sulfosalisilat ini ialah urine dalam keadaan alkalis. Sedangkan sumber reaksi positif palsu pada percobaan ini yaitu: urine dalam keadaan keruh, terdapat iodide dan obat – obatan misalnya penicilin, sulfonamide, sefalosforin, tolbutamid dan tolmetin (Kurniawan, 2016).

7. Nilai rujukan pemeriksaan protein urine

a. Metode pemanasan asam asetat 6% dan Metode asam sulfosalicyl 20%

(-) : Tidak ada kekeruhan

(+) : Kekeruhan ringan tanpa butir-butir

(++) : Kekeruhan mudah dilihat dan nampak butir dalam kekeruhan tersebut

(+++): Urine jelas keruh dan kekeruhan berkeping

(++++): Urine sangat keruh dan bergumpal atau memadat

b. Metode dipstick carik celup

(-) : Tidak terjadi perubahan warna

(+) : Pada kertas indikator menunjukkan warna hijau

(++) : Pada kertas indikator menunjukkan warna hijau tua

(+++): Pada kertas indikator menunjukkan warna biru

(++++): Pada kertas indikator menunjukkan warna biru tua (Gandasoebrata, 2010)

C. Hubungan Protein Urine dengan Diabetes Melitus Tipe 2

Apabila diabetes melitus tidak terkontrol dan tidak ada penanganan berkelanjutan, akan mengakibatkan peningkatan glukosa, peningkatan glukosa

yang menahun pada penderita yang menimbulkan nefropati. Keadaan ini disebut nefropati diabetik yang ditandai dengan proteinuria melebihi nilai normal yaitu lebih dari 150mg/24 jam pada orang dewasa, atau pada anak-anak 140 mg/24 jam (Bawazier, 2006).

Pengeluaran urine yang sering dan dalam jumlah banyak (poliurine) adalah salah satu tanda dari gejala penyakit diabetes. Dengan adanya protein urine (sedikit atau banyak) merupakan tanda khas dari penyakit ginjal. Pengeluaran urine yang sering terjadi karena kelainan permeabilitas glomerulus sehingga protein keluar filtrat glomerulus. Hasil filtrasi akan terabsorpsi oleh tuba renalis dan sel-selnya menyerap semua bahan yang diperlukan oleh tubuh (Bawazier, 2006).

Oleh karena itu banyak protein yang keluar dari filtrasi glomerulus dan tidak semua terabsorpsi oleh tubulus renalis, maka protein tersebut akan keluar bersama dengan urine yang disebut dengan proteinuria. Dengan demikian komplikasi dari diabetik identik dengan penyakit ginjal terutama glomerulus yang disebut dengan nefritis. Pada penderita diabetes melitus tipe 2 proteinuria ringan menunjukkan mulai terjadinya gangguan pada ginjal dan hal ini harus diperhatikan dan diwaspadai, perlu pemeriksaan kembali 3 – 6 bulan kemudian. Kelainan yang terjadi pada ginjal penyandang diabetes melitus dimulai dengan adanya mikro-albuminuria, dan kemudian berkembang menjadi proteinuria secara klinis, berlanjut dengan penurunan fungsi laju filtrasi glomerulus dan berakhir dengan keadaan gagal ginjal yang memerlukan pengelolaan dengan pengobatan substitusi. Timbulnya sejumlah kecil protein

(albumin) di dalam urine (mikroalbuminuria) adalah tanda pertama gangguan fungsi ginjal.

Pada penurunan fungsi ginjal, terjadi peningkatan jumlah albumin dalam urin, dan mikro-albuminuria menjadi proteinuria. Tingkat dan jenis proteinuria sangat berpengaruh terhadap tingkat kerusakan yang terjadi dan mengakibatkan orang menjadi beresiko terhadap gagal ginjal progresif. Proteinuria juga menunjukkan hubungan dengan penyakit kardiovaskular (Etiek Nurhayati, 2018).