

616 396  
PRA  
R u



**KADAR ASAM URAT SERUM PADA  
KEHAMILAN TRIMESTER II DAN III SEBAGAI  
PREDIKTOR KEJADIAN PREEKLAMPSIA**

**ADI PRAMONO**

**TESIS**

**BAGIAN/ SMF OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT Dr KARIADI  
SEMARANG  
2003**

**UPT-PUSTAK-UNDIP**

**KADAR ASAM URAT SERUM PADA  
KEHAMILAN TRIMESTER II DAN III SEBAGAI  
PREDIKTOR KEJADIAN PREEKLAMPSIA**

Diajukan kepada Bagian Obstetri Ginekologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro  
sebagai syarat untuk memperoleh  
Gelar Dokter Spesialis  
dalam bidang Obstetri Ginekologi

Oleh

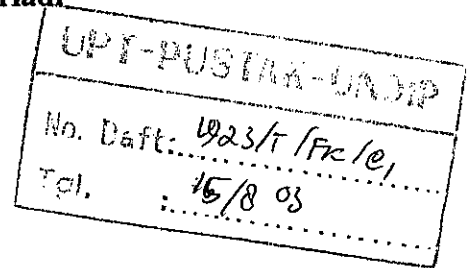
**ADI PRAMONO**

**BAGIAN / SMF. OBSTETRI GINEKOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. KARIADI  
SEMARANG  
2003**

Penelitian ini dilakukan di Bagian Obstetri Ginekologi  
Fakultas kedokteran Universitas Diponegoro  
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar  
Dokter Spesialis Obstetri Ginekologi

Hasil penelitian ini merupakan milik :

Bagian / SMF. Obstetri Ginekologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro  
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi  
Semarang



Telah diajukan dan disetujui

Semarang, April 2003

Ketua Bagian / SMF Obstetri Ginekologi  
FK UNDIP / RSUP Dr Kariadi

Ketua Program Studi PPDS I  
Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP



Prof. Dr. Noor Pramono, MMedSc, SpOG-K/ER  
NIP. 130 345 800

Dr. Suprijono K, SpOG-K-Onk  
NIP. 140 090 806

## HALAMAN PENGESAHAN

---

Judul Penelitian : KADAR ASAM URAT SERUM PADA KEHAMILAN  
TRIMESTER II DAN III SEBAGAI PREDIKTOR  
KEJADIAN PREKLAMPSIA

Ruang Lingkup : Obstetri Ginekologi

Pelaksana Penelitian

Nama : Dr. Adi Pramono

NIP : 140 349 498

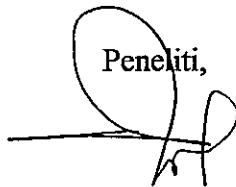
Pangkat / Golongan : Penata Muda / III- a

Pembimbing : Dr. Siti Moetmainnah P, SpOG. KFER

Dr. R. Soerjo Hadijono, SpOG. KFM

---

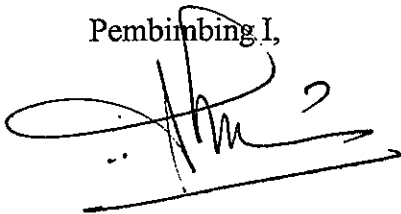
Peneliti,



**Dr. Adi Pramono**  
NIP. 140 349 498

Disetujui Oleh

Pembimbing I,



**Dr. Siti Moetmainnah P, SpOG. KFER**  
NIP. 140 067 254

Pembimbing II,



**Dr. R. Soerjo Hadijono, SpOG. KFM**  
NIP. 140 151 215

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah Yang Maha Kuasa karena rahmat dan hidayahNya, tesis dengan judul “ Kadar asam urat serum pada kehamilan trimester II dan III sebagai prediktor kejadian preeklampsia“ dapat saya selesaikan. Tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri-Ginekologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Pada kesempatan ini dengan segenap ketulusan hati dan rasa hormat saya mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah memberikan bantuan dan bimbingan selama penyelesaian tesis ini, khususnya kepada :

1. **Prof. Dr. Noor Pramono, MMedSc. SpOG-KFER** selaku Ketua Bagian / SMF Obstetri-Ginekologi FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan bimbingan dan motivasi untuk selalu meningkatkan pengetahuan dan ketrampilan khususnya di bidang Obstetri-Ginekologi.
2. **Dr. Suprijono K, SpOG-KOnk** selaku KPS PPDS I Obstetri-Ginekologi yang selalu membimbing dan mengarahkan kami agar kami dapat menjadi spesialis yang jujur, bermoral baik dan selalu bersedia mengabdikan diri untuk kepentingan masyarakat.
3. **Dr. Siti Moetmainnah P, SpOG-KFER** dan **Dr. R Soerjo Hadijono, SpOG-KFM** selaku pembimbing atas kesabaran dan ketekunan dalam membimbing saya hingga selesainya tesis ini.
4. Seluruh **Guru Besar dan Staf di Bagian Obstetri-Ginekologi** yang telah membimbing, mendidik dan memberikan bekal keilmuan kepada saya.
5. Orang tua saya **Ary Koesnadi** dan **Enny Soeparti** yang telah membesarkan, membimbing dan mendidik hingga saya dewasa, serta bapak dan ibu mertua **Drs Hariyadi Bsc** dan **Sugiyanti** atas segala dorongan dan doa restu terhadap semua upaya saya dalam mengikuti pendidikan ini.
6. Isteri saya **Dr. Dian Hestiana** yang telah begitu sabar menunggu, serta ikut mengatasi derita dan cobaan selama saya menjalani pendidikan ini.

7. Semua pihak yang telah ikut membantu dalam penyelesaian tesis ini.

Akhir kata “**Tiada gading yang tak retak**”, saya menyadari masih banyak kekurangan dalam penyusunan tesis ini. Saya berharap semoga tesis ini berguna dalam pengembangan ilmu Obstetri Ginekologi.

Semoga Allah SWT selalu melindungi dan melimpahkan rahmat dan karuniaNya kepada kita semua, Amin.

Semarang, April 2003

Adi Pramono

## ABSTRAK

Preeklampsia masih merupakan masalah kebidanan yang menjadi salah satu penyebab kematian ibu selain perdarahan dan infeksi. Etiologi dan patogenesisnya belum diketahui dengan pasti. Dari tahun ketahun angka kejadian preeklampsia makin meningkat. Sehingga diperlukan berbagai upaya untuk memprediksi timbulnya preeklampsia sehingga kejadian preeklampsia dapat dicegah.

**Tujuan** dari penelitian ini adalah apakah pemeriksaan kadar asam urat serum ibu secara serial pada kehamilan trimester II dan III dapat untuk memprediksi timbulnya preeklampsia.

**Metode** penelitian ini menggunakan studi single kohort prospektif ( pre-post test design ). Subjek penelitian sebanyak 88 wanita hamil normotensi dengan umur kehamilan 20 – 28 minggu yang kemudian diambil sampel asam urat serum darahnya. Kemudian diikuti perkembangan kehamilannya apakah tetap normotensi atau berkembang menjadi preeklampsia. Sampel asam urat serum yang kedua diambil 10 minggu kemudian dan hasilnya kemudian dianalisis.

**Hasil penelitian**, 17 subjek berkembang menjadi preeklampsia dan 71 lainnya tetap normotensi. Dari karakteristik subjek penelitian, umur kehamilan dan gravida menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ), sedangkan umur ibu menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ). Kadar asam urat serum kelompok preeklampsia dan normotensi baik pada trimester II dan III menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ). Didapatkan peningkatan kadar asam urat yang bermakna pada kelompok preeklampsia sebanyak  $1,51 \pm 1,19$  mg% ( $p < 0,05$ ). Pada *cut off point* 4,9 mg% didapatkan sensitivitas 88%, spesifisitas 90% dengan nilai duga positif sebesar 68% dan nilai duga negatif 97%. Dari analisis regresi logistik didapatkan peningkatan kadar asam urat dapat digunakan untuk memprediksi kejadian preeklampsia ( $p < 0,05$ ).

**Simpulan.** Didapatkan peningkatan kadar asam urat serum pada kehamilan normotensi dari trimester II ke trimester III. Kenaikan kadar asam urat dari trimester II ke trimester III sebesar  $1,51 \pm 1,19$  mg% berhubungan dengan kejadian preeklampsia dan dapat digunakan sebagai prediktor preeklampsia. Pada *cut off point* 4,9 mg% didapatkan sensitivitas sebesar 88% dan spesifisitas 90%.

**Saran.** Mengingat peningkatan kadar asam urat serum dari trimester II ke trimester III dapat digunakan sebagai prediktor preeklampsia, maka sebaiknya asam urat serum dapat digunakan secara serial pada ibu hamil trimester II dan trimester III.

**Kata kunci :** asam urat serum, prediktor, preeklampsia



2.6 Kerangka konsep .....	19
BAB III. HIPOTESIS .....	20
BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN	
4.1 Rancangan penelitian .....	21
4.2 Tempat penelitian .....	21
4.3 Subjek penelitian .....	21
4.4 Besar sampel .....	22
4.5 Cara kerja .....	23
4.6 Variabel penelitian .....	24
4.7 Batasan operasional .....	24
4.8 Analisis data .....	26
4.9 Etika penelitian .....	27
4.10 Alur penelitian .....	28
BAB V. HASIL PENELITIAN	
5.1 Karakteristik subjek penelitian .....	29
5.2 Perbedaan kadar asam urat serum kelompok normotensi pada kehamilan trimester II dan III.....	31
5.3 Perbedaan kadar asam urat serum kelompok preeklampsia pada kehamilan trimester II dan III .....	32
5.4 Perubahan peningkatan kadar asam urat serum pada kehamilan trimester II dan III .....	32
5.5 Kadar asam urat serum sebagai prediktor preeklampsia .....	33
BAB VI. PEMBAHASAN .....	35
BAB VII. SIMPULAN .....	38
BAB VIII. SARAN .....	39
DAFTAR PUSTAKA .....	40
LAMPIRAN .....	45

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian .....	31
Tabel 2. Kadar asam urat serum pada kehamilan trimester II dan III pada kelompok normotensi .....	32
Tabel 3. Kadar asam urat serum pada kehamilan trimester II dan III pada kelompok preeklampsia .....	32
Tabel 4. Perubahan peningkatan kadar asam urat serum pada kehamilan trimester II – III .....	33
Tabel 5. Perbandingan kelompok preeklampsia dan normotensi pada kehamilan trimester III dengan <i>cut off point</i> kadar asam urat serum 4,9 mg% ( berdasarkan kurva ROC ).....	34
Tabel 6. Hubungan perubahan peningkatan kadar asam urat sebagai prediktor preeklampsia .....	34

# BAB I.

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar belakang masalah

Preeklampsia-eklampsia masih merupakan masalah kebidanan yang menjadi salah satu penyebab kematian ibu selain perdarahan dan infeksi. Selain itu juga merupakan penyebab tingginya angka kematian dan morbiditas perinatal. Di negara yang sedang berkembang seperti Indonesia, angka kejadian preeklampsia berkisar 7- 10 % dari seluruh kehamilan. Pada penelitian di RSUP Dr. Kariadi Semarang tahun 1993 didapatkan angka kejadian preeklampsia 2,45 % dan eklampsia 0,91 %<sup>1</sup>. Sedang pada periode tahun 1997-1999, didapatkan angka kejadian preeklampsia 7,6 % dan eklampsia 0,15 %<sup>2</sup>. Hal ini menunjukkan bahwa angka kejadian preeklampsia meningkat dari tahun ke tahun.

Pada preeklampsia dan eklampsia akan terjadi perubahan-perubahan anatomi dan fisiologi pada berbagai organ seperti ginjal, retina, sistem hemodinamik dan kimia darah. Perubahan kimia darah yang dapat terjadi antara lain metabolisme asam urat yang oleh beberapa peneliti dikatakan khas yaitu adanya peningkatan kadar asam urat. Organ ginjal memegang peran penting dalam pengaturan keseimbangan asam urat tubuh. Kadar asam urat dalam tubuh merupakan hasil akhir dari metabolisme purin yang dalam keadaan normal sebagian besar akan diekskresikan melalui ginjal. Pada preeklampsia akan terjadi perubahan fungsi ginjal dimana terjadi penurunan aliran darah ginjal, penurunan filtrasi glomerulus dan klirens asam urat akan menurun juga. Akibatnya akan menyebabkan peningkatan kadar asam urat serum<sup>3</sup>.

Beberapa penulis menyatakan bahwa kadar asam urat serum dapat dipakai untuk menentukan perkembangan penyakit serta meramal keadaan janin intrauterin pada penderita preeklampsia dan eklampsia . Makin tinggi kadar asam urat serum, makin tinggi kematian perinatal <sup>3,5,6</sup>.

Beberapa penelitian membuktikan bahwa pada wanita hamil normotensi, kadar asam urat serum akan mulai meningkat sebelum timbulnya gejala hipertensi dan proteinuria <sup>4,7</sup>. Oleh karena itu perlu dilakukan pemeriksaan kadar asam urat serum secara serial terutama pada trimester II dan trimester III.

### **1.2 Permasalahan penelitian**

Beberapa penulis menyatakan bahwa kadar asam urat serum dapat dijadikan parameter laboratorik untuk menentukan derajat berat, proses penyakit dan prognosis preeklampsia, sehingga apakah asam urat serum dapat dijadikan salah satu prediktor timbulnya preeklampsia ? Disamping itu masih tingginya angka kejadian preeklampsia-eklampsia di RSUP Dr. Kariadi Semarang mendorong peneliti untuk meneliti kadar asam urat serum ibu secara serial pada kehamilan trimester II dan trimester III untuk memprediksi timbulnya preeklampsia.

### **1.3 Keaslian Penelitian**

Pemeriksaan kadar asam urat pada preeklampsia-eklampsia sudah banyak diteliti. Di Medan (1994 ), penelitian kadar asam urat pada preeklampsia eklampsia dalam persalinan kala I <sup>8</sup>. Semarang ( 1997 ), penelitian mengenai hubungan kadar asam

urat terhadap hasil pengelolaan konservatif pada preeklampsia berat <sup>6</sup>. Kemudian pada tahun 1998 di Ujung Pandang diteliti kadar asam urat pada kehamilan trimester II dan III untuk memprediksi kejadian hipertensi dalam kehamilan <sup>9</sup>. Di RSUP Dr. Kariadi belum pernah dilakukan penelitian pemeriksaan kadar asam urat untuk memprediksi kejadian preeklampsia.

#### **1.4 Tujuan penelitian**

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk :

1. Menilai kenaikan kadar asam urat serum ibu pada kehamilan trimester II dan trimester III.
2. Melihat adanya hubungan peningkatan kadar asam urat serum ibu pada trimester II dan trimester III dengan kejadian preeklampsia.
3. Menilai kenaikan kadar asam urat serum ibu pada kehamilan trimester II dan trimester III sebagai prediktor kejadian preeklampsia.

#### **1.5 Manfaat penelitian**

Penelitian berupaya untuk memberikan gambaran mengenai kadar asam urat serum pada kehamilan trimester II dan trimester III yang dapat digunakan sebagai salah satu faktor prediktor terjadinya preeklampsia.

## **BAB II.**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Definisi**

Definisi yang digunakan di Indonesia sampai sekarang sesuai dengan batasan dari *The Committee of Terminology of the American Collage of Obstetrians and Gynecologists* (1972) yaitu sebagai berikut :

Disebut **hipertensi** yaitu bila kenaikan tekanan darah sistolik  $\geq 30$  mmHg dan kenaikan tekanan darah diastolik  $\geq 15$  mmHg dan atau tekanan darah diastolik  $\geq 90$  mmHg atau tekanan sistolik  $\geq 140$  mmHg.

Tekanan darah diastolik penting sebagai indikator dalam pengelolaan preeklampsia oleh karena tekanan diastolik mengukur tahanan perifer dan tidak tergantung keadaan emosional pasien<sup>3,10</sup>.

**Preeklampsia** adalah timbulnya hipertensi disertai dengan proteinuria dan atau edema pada umur kehamilan lebih dari 20 minggu atau segera setelah persalinan.

**Eklampsia** adalah bila pada wanita dengan kriteria klinis preeklampsia, timbul kejang yang bukan disebabkan oleh penyakit neurologis lainnya seperti epilepsi.

**Superimposed preeklampsia/eklampsia** adalah preeklampsia atau eklampsia yang terjadi pada wanita yang menderita penyakit hipertensi vaskuler kronis atau penyakit ginjal.

**Penyakit hipertensi kronis** adalah penyakit hipertensi yang menetap dengan penyebab apapun dan sudah diderita sebelum kehamilan 20 minggu atau hipertensi yang menetap selama 6 minggu postpartum.

Disebut **proteinuria** bila terdapat protein dalam urin dengan kadar  $\geq 300$  mg dalam 24 jam atau  $\geq 1$  gram/liter dalam 2 kali pengambilan urine selang 6 jam secara acak atau dengan pemeriksaan semikuantitatif 2+ pada pengambilan urine secara acak<sup>10</sup>.

Edema sekarang tidak lagi menjadi tanda yang sah untuk menegakkan preeklampsia, oleh karena edema biasa dijumpai pada wanita hamil. Robertson (1971) berpendapat bahwa 1/3 wanita hamil timbul edema pada usia kehamilan 38 minggu dan tidak ada korelasi statistik antara edema dan hipertensi<sup>3</sup>.

Preeklampsia dibagi menjadi preeklampsia ringan dan preeklampsia berat.

**Preeklampsia ringan** adalah preeklampsia, dengan tekanan darah sistolik 140 - <160 mmHg atau tekanan darah diastolik 90 - <110 mmHg.

Diagnosis **preeklampsia berat** ditegakkan pada kasus dengan preeklampsia dan didapatkan salah satu gejala berikut :

- Tekanan darah sistolik  $\geq 160$  mmHg dan tekanan darah diastolik  $\geq 110$  mmHg.
- Proteinuria  $\geq 5$  gr/24 jam atau  $\geq 4+$ .
- Oliguria, yaitu produksi urin < 500 ml per 24 jam yang disertai kenaikan kadar kreatinin plasma.
- Gangguan visus dan serebral
- Nyeri epigastrium atau nyeri kudran kanan atas abdomen.
- Edema paru-paru dan sianosis.
- Pertumbuhan janin terhambat.
- Adanya sindroma HELLP (*Hemolysis; Elevated liver enzymes; Low platelet*).

## **2.2 Faktor predisposisi.**

Wanita hamil cenderung dan mudah mengalami preeklampsia bila mempunyai faktor-faktor predisposisi sebagai berikut <sup>10</sup> :

1. Primigravida
2. Hiperplasentosis : Mola hidatidosa, kehamilan ganda, diabetes melitus, hidrops fetalis, bayi besar.
3. Umur yang ekstrim.
4. Riwayat dalam keluarga pernah preeklampsia / eklampsia.
5. Penyakit ginjal dan hipertensi yang sudah ada sebelum kehamilan.

## **2.3 Etiologi dan patofisiologi.**

Pada preeklampsia patogenesis dan patofisiologi serta perubahan-perubahan patologi fungsi organ-organ telah banyak dibicarakan, namun belum ada yang memuaskan. Oleh karena banyaknya teori yang diajukan untuk mencari etiologi dan patofisiologi maka oleh Chesley (1978) penyakit ini disebut dengan *the disease of theories* <sup>10,11</sup>.

### **2.3.1 Teori Genetik.**

Faktor keturunan telah diakui dalam patogenesis preeklampsia pada beberapa tahun yang lalu. Sutherland dkk serta Chesley dan Cooper melaporkan peningkatan angka kejadian preeklampsia pada wanita yang dilahirkan pada ibu yang menderita preeklampsia. Bukti yang mendukung berperannya faktor genetik pada kejadian preeklampsia adalah peningkatan *Human leukocyte antigene* (HLA)

pada wanita. Dilaporkan adanya hubungan antara antigen HLA-DR4 dan protein urat hipertensi<sup>3</sup>.

Penelitian yang terakhir menghubungkan antara kejadian preeklampsia dengan Trisomi 13. Walaupun faktor genetik nampaknya berperan pada preeklampsia tetapi belum dapat diterangkan secara jelas manifestasinya pada penyakit ini<sup>12,13</sup>.

### 2.3.2 Teori Iskemik Plasenta.

Pada kehamilan normal, proliferasi trofoblas menginvasi desidua dan miometrium dalam 2 tahap. Pertama, sel-sel trofoblas endovaskuler menginvasi arteri spiralis yaitu dengan mengganti endotel, merusak jaringan muskulo-elastik dinding arteri dan mengganti dinding arteri dengan material fibrinoid. Proses ini selesai pada akhir trimester I dan pada masa ini perluasan proses tersebut sampai mengenai *deciduomyometrial junction*. Pada usia kehamilan 14 – 16 minggu terjadi invasi tahap kedua yaitu sel-sel trofoblas masuk kedalam lumen arteri spiralis sampai asal arteri tersebut dalam miometrium. Selanjutnya proses seperti tahap pertama kemudian terjadi lagi penggantian endotel, perusakan jaringan muskulo-elastik dan perubahan fibrinoid dinding arteri. Akhir dari proses ini adalah pembuluh darah yang berdinding tipis, lemas dan berbentuk seperti kantong yang memungkinkan terjadinya dilatasi secara pasif untuk menyesuaikan dengan kebutuhan aliran darah yang meningkat<sup>3,11</sup>.

Pada preeklampsia, proses plasentasi tersebut tidak berjalan sebagaimana mestinya oleh karena disebabkan 2 hal yaitu pertama, tidak semua arteri spiralis mengalami invasi oleh sel-sel trofoblas. Kedua, pada arteri spiralis yang

mengalami invasi, terjadi tahap pertama invasi sel trofoblas secara normal tetapi invasi tahap ke dua tidak berlangsung sehingga bagian arteri spiralis yang berada dalam miometrium tetap mempunyai dinding muskulo-elastik yang reaktif yang berarti masih terdapat resistensi vaskuler. Disamping itu juga terjadi arterosclerosis akut pada arteri spiralis yang dapat menyebabkan lumen arteri bertambah kecil atau bahkan mengalami obliterasi. Teori tentang bagaimana sel-sel trofoblas gagal mengadakan invasi arteri spiralis sampai saat ini belum diketahui dengan jelas<sup>3,11</sup>.

### **2.3.3 Teori Prostasiklin – Tromboksen.**

Disfungsi endotel adalah suatu keadaan dimana didapatkan adanya ketidakseimbangan antara faktor vasodilatasi dan vasokonstriksi. Sel endotel yang sehat sanggup untuk memelihara integritas vaskuler, mencegah adhesi platelet dan mempengaruhi tonus otot polos vaskuler. Adanya kerusakan endotel akan mengakibatkan ketidakmampuan menjaga fungsi tersebut sehingga berakibat pada meningkatnya permeabilitas vaskuler, trombosis platelet dan meningkatnya tonus vaskuler. Ketiga hal yang mencerminkan adanya disfungsi endotel tersebut ternyata dapat ditemukan pada preeklampsia<sup>14</sup>.

Kerusakan endotel akan mengakibatkan menurunnya produksi prostasiklin karena endotel merupakan tempat pembentukan prostasiklin dan meningkatnya produksi tromboksen sebagai kompensasi tubuh terhadap kerusakan endotel tersebut. Preeklampsia berhubungan dengan adanya vasospasme dan aktivasi sistem koagulasi hemostasis. Perubahan aktifitas tromboksen memegang peranan sentral pada proses ini yang berhubungan dengan ketidakseimbangan antara tromboksen dan prostasiklin<sup>7</sup>. Prostasiklin dan tromboksen A2 mempunyai efek

yang berlawanan dalam mekanisme yang mengatur interaksi antara platelet dan dinding pembuluh darah. Tromboksan A<sub>2</sub> yang merupakan produk utama siklooksigenase dari asam arakidonat dalam platelet adalah vasokonstriktor yang sangat kuat dan bersifat proagregasi trombosit. Produk utama siklooksigenase di sel endotel yaitu prostasiklin, mempunyai efek yang berlawanan dengan tromboksan A<sub>2</sub> pada fungsi platelet dan tonus vaskuler<sup>14</sup>.

Selama kehamilan normal terjadi kenaikan PGI<sub>2</sub> oleh jaringan ibu, plasenta dan janin. Pada preeklampsia terjadi penurunan produksi PGI<sub>2</sub> dan kenaikan TXA<sub>2</sub> sehingga terjadi peningkatan rasio TXA<sub>2</sub> : PGI<sub>2</sub>. Kerusakan endotel vaskuler pada preeklampsia menyebabkan penurunan produksi PGI<sub>2</sub>, aktivasi penggumpalan dan fibrinolisis yang kemudian akan diganti trombin dan plasmin. Trombin akan mengkonsumsi antitrombin III sehingga terjadi deposit fibrin. Aktivasi trombosit menyebabkan pelepasan TXA<sub>2</sub> dan serotonin sehingga akan terjadi vasospasme dan kerusakan endotel<sup>13</sup>.

#### **2.3.4 Teori Renin – Angiotensin – Aldosteron.**

Sistem renin – angiotensin – aldosteron (SRAA) mempunyai peran penting dalam pengendalian tonus vaskuler dan tekanan darah. Pada sistem ini angiotensin disekresi oleh hati dan dibantu oleh renin untuk memproduksi angiotensin I. Angiotensin I inaktif kemudian dikonversi menjadi angiotensin II yang aktif secara biologis oleh *angiotensin converting enzyme* yang terikat pada endothel vaskuler. Angiotensin II yang beredar dalam darah akan berinteraksi dengan reseptor spesifik untuk merangsang kontraksi otot polos, menstimulir produksi aldosteron dan menyebabkan retensi natrium, mempercepat pelepasan

norepinefrin dan menghambat pengambilan kembali norepinefrin oleh nervus terminalis simpatis, serta menambah reaktivitas otot polos vaskuler terhadap norepinefrin<sup>3</sup>.

Pada kehamilan normal komponen SRAA meningkat sedangkan pada preeklampsia beberapa komponen SRAA lebih rendah dibanding pada kehamilan normal dan terjadi kenaikan sensitivitas yang nyata pada tekanan peptida dan katekolamin. Respons penekanan terhadap angiotensin II meningkat secara bermakna pada usia kehamilan 18 minggu pada wanita hamil yang akan berkembang menuju preeklampsia. Pengaturan sensitivitas angiotensin II tampaknya berhubungan erat dengan sintesis prostanoïd. Penghambat sintesis prostaglandin menambah respon penekanan terhadap angiotensin II dalam kehamilan normal. Infus prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) dan prostasiklin mengurangi respon penekanan angiotensin II pada trimester II sedangkan indometasin meningkatkan sensitivitas vaskuler<sup>12,13</sup>.

#### 2.4 METABOLISME ASAM URAT

Asam urat dalam tubuh merupakan hasil metabolisme purin. Produksi asam urat dalam tubuh dipengaruhi oleh sumber purin eksogen yang berasal dari makanan tinggi protein atau purin dan sintesis purin dalam tubuh sendiri serta pemecahan asam nukleat dari jaringan. Kadar normal asam urat serum merupakan keseimbangan antara produksi dan ekskresinya<sup>15,16</sup>.

Beberapa hal yang dapat mempengaruhi kadar asam urat serum adalah sebagai berikut :<sup>16</sup>

1. Diet

Makanan tinggi protein atau purin seperti daging, ikan, hati, limpa dan kacang-kacangan akan meningkatkan kadar asam urat serum. Peningkatan ini akan disertai peningkatan asam urat dalam urin. Ekskresi asam urat adalah 400 – 600 mg/ hari.

2. Jenis kelamin

Kadar asam urat serum pria dewasa sedikit lebih tinggi dibandingkan wanita, masing-masing 2,05 – 7,20 mg% dan 1,54 – 6,17 mg %.

3. Usia

Pada wanita tidak didapati perbedaan kadar asam urat yang bermakna selama usia reproduksi. Setelah menopause akan terjadi peningkatan kadar asam urat serum 0,5% dibandingkan usia reproduksi.

4. Latihan otot yang berat

Latihan otot yang berat akan meningkatkan kadar asam urat serum melalui proses pemecahan sel tubuh. Kadar laktat yang tinggi akan menurunkan ekskresi asam urat.<sup>17</sup>

5. Obat-obatan

Salisilat, klorotiazida dan etambutol akan menyebabkan peningkatan kadar asam urat melalui hambatan ekskresi di tubulus ginjal. Obat-obatan seperti probenesid, aspirin dosis tinggi dan kortikosteroid akan merendahkan kadar asam urat serum melalui proses urikosurik.<sup>17</sup> Alopurinol akan menyebabkan hal yang sama melalui mekanisme hambatan terhadap aktifitas enzim santin oksidase.

#### 2.4.1 FUNGSI GINJAL DALAM METABOLISME ASAM URAT

Pada kehamilan normal, aliran darah ginjal dan kecepatan filtrasi glomerulus secara nyata meningkat diatas nilai pada keadaan tidak hamil. Tetapi dengan adanya vasokonstriksi yang mengakibatkan terjadinya hipertensi karena kehamilan, perfusi darah ginjal dan kecepatan filtrasi glomerulus menurun. Akibatnya akan terjadi peningkatan kadar kreatinin plasma dan asam urat. Pada sebagian besar wanita juga terjadi peningkatan konsentrasi natrium urin secara abnormal. Vasokonstriksi juga mengakibatkan kerusakan endotel kapiler glomeruli, yang ditandai dengan adanya proteinuria, dimana keadaan normal molekul protein yang besar tidak melewati filtrasi glomerulus seperti hemoglobin, globulin dan transferin sehingga adanya proteinuria menunjukkan adanya proses glomerulopati<sup>3</sup>.

Proteinuria yang terjadi berhubungan dengan memberatnya penyakit dan berpengaruh terhadap prognosis janin. Jika tidak ada penyakit ginjal kronis yang mendasari atau gagal ginjal akut yang berawal dari nekrosis tubuler, maka proteinuria, kadar asam urat dan kreatinin plasma akan berangsur-angsur berkurang setelah persalinan<sup>3</sup>.

Ginjal mempunyai peranan yang sangat penting dalam mengatur keseimbangan kadar asam urat dalam tubuh. Asam urat dalam serum 75% akan diekskresi melalui ginjal, 1% diekskresi melalui kelenjar keringat dan yang lainnya melalui proses urikolisis di traktus gastrointestinal menjadi allantoin dan yang lain oleh bakteri usus<sup>15,18</sup>.

Asam urat akan difiltrasi secara sempurna di glomerulus, sehingga 100% asam urat dalam serum terdapat dalam filtrat glomerulus. Dari filtrat glomerulus

ini 80% asam urat akan mengalami reabsorpsi di tubulus kontortus proksimal. Selanjutnya asam urat yang diabsorpsi ini, 20% akan mengalami proses di tubulus kontortus distal, tubulus henle dan tubulus kolektivus, selanjutnya akan terjadi pula reabsorpsi kembali pasca sekresi sebesar 30% sehingga asam urat yang disekresikan dalam urin sebesar 10% dari kadar asam urat dalam serum<sup>19</sup>.

Besarnya reabsorpsi asam urat di tubulus kontortus proksimal tergantung dari beban filtrasi glomerulus, serta kadar asam urat intra renal. Pada keadaan diet tinggi protein atau purin, akan terjadi peningkatan kadar asam urat serum yang diikuti oleh peningkatan ekskresi ginjal. Hal ini terjadi bila fungsi ginjal dalam keadaan normal. Proses reabsorpsi asam urat di tubulus kontortus proksimal terjadi secara aktif, sedangkan reabsorpsi asam urat di duktus kolektivus terjadi secara difusi pasif. Prosentase proses difusi pasif ini kecil sekali. Proteinuria yang berat akan menyebabkan peningkatan proses reabsorpsi asam urat di tubulus kontortus proksimal sehingga kadar asam urat dalam serum meningkat<sup>19</sup>.

#### **2.4.2 METABOLISME ASAM URAT DALAM KEHAMILAN NORMAL**

Pada kehamilan normal terjadi perubahan sistem hemodinamik berupa pengenceran ( hemodilusi ) karena penambahan volume plasma lebih besar dibandingkan dengan penambahan sel darah merah. Sedangkan akibat perubahan hemodinamik tersebut, maka terjadi peningkatan aliran darah ginjal yang menyebabkan peningkatan klirens ginjal untuk asam urat, ureum dan kreatinin<sup>1,3,19</sup>.

Pada kehamilan trimester pertama dan kedua klirens ginjal terhadap ureum, kreatinin dan asam urat akan meningkat sehingga kadarnya akan lebih

rendah dari nilai normal wanita tidak hamil. Setelah kehamilan trimester ketiga, kadar asam urat serum akan meningkat secara bertahap dan pada kehamilan cukup bulan mendekati kadar asam urat normal di luar kehamilan. Dalam kehamilan trimester pertama sampai kehamilan 16 minggu, akan terjadi penurunan kadar asam urat sampai 23,3%, kemudian setelah kehamilan 16 minggu mulai terjadi peningkatan secara bertahap, sehingga pada kehamilan 36 minggu akan mendekati atau melebihi kadar normal diluar kehamilan<sup>4</sup>. Kadar yang paling rendah pada permulaan kehamilan dan akan naik secara bertahap sesuai bertambahnya umur kehamilan dan mencapai puncaknya setelah persalinan bahkan setelah 6 minggu persalinan. Menurunnya kadar asam urat pada kehamilan trimester I merupakan konsekuensi adanya hemodilusi oleh karena naiknya volume plasma. Kenaikan kadar asam urat pada trimester berikutnya mungkin disebabkan karena meningkatnya reabsorpsi atau menurunnya ekskresi oleh ginjal<sup>4,20</sup>.

### **2.4.3 METABOLISME ASAM URAT PADA PREEKLAMPSIA/ EKLAMPSIA**

#### **2.4.3.1 Metabolisme sistem hemodinamik pada preeklampsia / eklampsia**

Pada preeklampsia akan terjadi penurunan darah (hipovolemia) yang bermakna dibandingkan dengan kehamilan normal, juga terjadi peningkatan hematokrit dan viskositas darah, serta pergeseran cairan intravaskuler ke ruang interstitial<sup>4,21</sup>.

Pada sistem pembuluh darah terjadi vasospasme umum, peningkatan kepekaan terhadap zat vasopresor, aktifitas renin angiotensin menurun, berkurangnya prostaglandin E, juga terjadi penghambatan aliran darah ke perifer

sehingga perfusi oksigen ke jaringan menurun dan akan terjadi hipoksia jaringan

4,21

#### **2.4.3.2 Perubahan perfusi ginjal pada preeklampsia / eklampsia**

Sebagai akibat perubahan pada sistem hemodinamik, maka akan terjadi penurunan aliran darah ke ginjal. Demikian pula kecepatan filtrasi glomerulus berkurang sampai 50% . Penurunan aliran darah ke ginjal menurut beberapa penulis sekitar 20% dibandingkan dengan kehamilan normal <sup>21</sup> .

Pada preeklampsia akan terjadi perubahan pada glomerulus dan tubulus ginjal, baik secara histopatologis maupun fisiologis. Kelainan ginjal ini merupakan karakteristik pada preeklampsia dan disebut sebagai *glomerular endotheliosis*. Dimana glomerulus akan membesar dan membengkak tapi tidak hiperseluler. Primer sebagai hipertrofi intrakapiler sel ( terutama endothel, dengan mesangial normal ), dimana kerusakan pada lumen kapiler yang akan menyebabkan penurunan aliran darah pada glomerulus <sup>22,23</sup>. Perubahan-perubahan ini telah terjadi sejak dini, sebelum gejala-gejala klinik menjadi jelas <sup>19,21</sup>. Perubahan-perubahan pada glomerulus akan menyebabkan kecepatan filtrasinya berkurang, sedangkan perubahan pada tubulus ginjal menyebabkan fungsi reabsorpsi dan sekresi terganggu yaitu berupa peningkatan reabsorpsi asam urat di tubulus kontortus proksimal dan menurunnya sekresi pada tubulus lainnya <sup>19,21,24</sup> .

#### **2.4.3.3 Peningkatan kadar asam urat serum pada preeklampsia/ eklampsia**

Peningkatan kadar asam urat serum pada preeklampsia pertama kali ditentukan oleh Slemons dan Bogert <sup>24</sup>. Penyebab pasti peningkatan kadar asam urat serum

pada preeklampsia/ eklampsia masih belum diketahui. Walaupun begitu para peneliti sepakat bahwa perubahan anatomik dan fisiologik ginjal yang diakibatkan oleh perubahan sistem hemodinamik menyebabkan peningkatan kadar asam urat serum pada preeklampsia/ eklampsia. Adanya peningkatan kadar asam urat serum pada preeklampsia/ eklampsia merupakan perubahan kimia darah yang khas<sup>4</sup>.

Beberapa peneliti menyatakan bahwa pada pasien yang kemudian berkembang menjadi preeklampsia didapat kadar asam urat yang secara signifikan mulai meningkat pada umur kehamilan 28 minggu. Walaupun ada yang berpendapat kadar asam urat meningkat secara bermakna pada minggu-minggu terakhir sebelum persalinan<sup>22</sup>.

Beberapa peneliti mendapatkan bahwa perubahan kadar asam urat serum akan sesuai dengan beratnya penyakit dimana kadar asam urat serum pada eklampsia lebih tinggi daripada preeklampsia berat<sup>24,25</sup>. Kadar asam urat serum juga berhubungan dengan berat badan lahir rendah pada bayi-bayi dari ibu yang menderita preeklampsia. Peningkatan kadar asam urat serum akan terjadi 2-4 minggu sebelum gejala klinik tampak<sup>10</sup>.

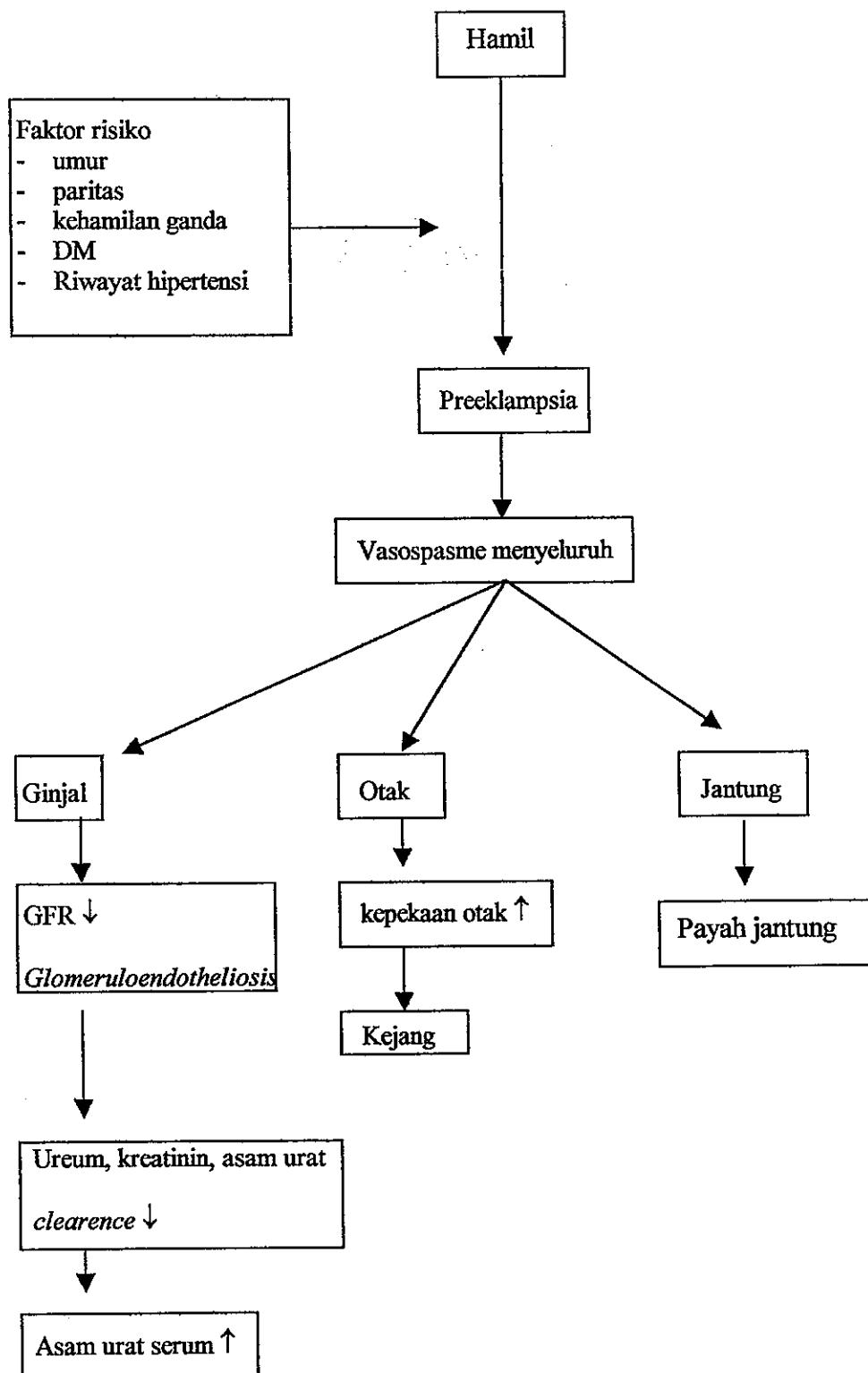
Varma dalam penelitiannya terhadap pasien-pasien preeklampsia mendapatkan kadar rata-rata asam urat serum adalah sebagai berikut :<sup>26</sup>

- Pada kehamilan 24 – 30 minggu : 4,4 mg%
- Pada kehamilan 31 – 41 minggu : 5,4 mg%
- Tujuh hari pasca persalinan : 6,1 mg%
- Enam minggu pasca persalinan : 4,9 mg%

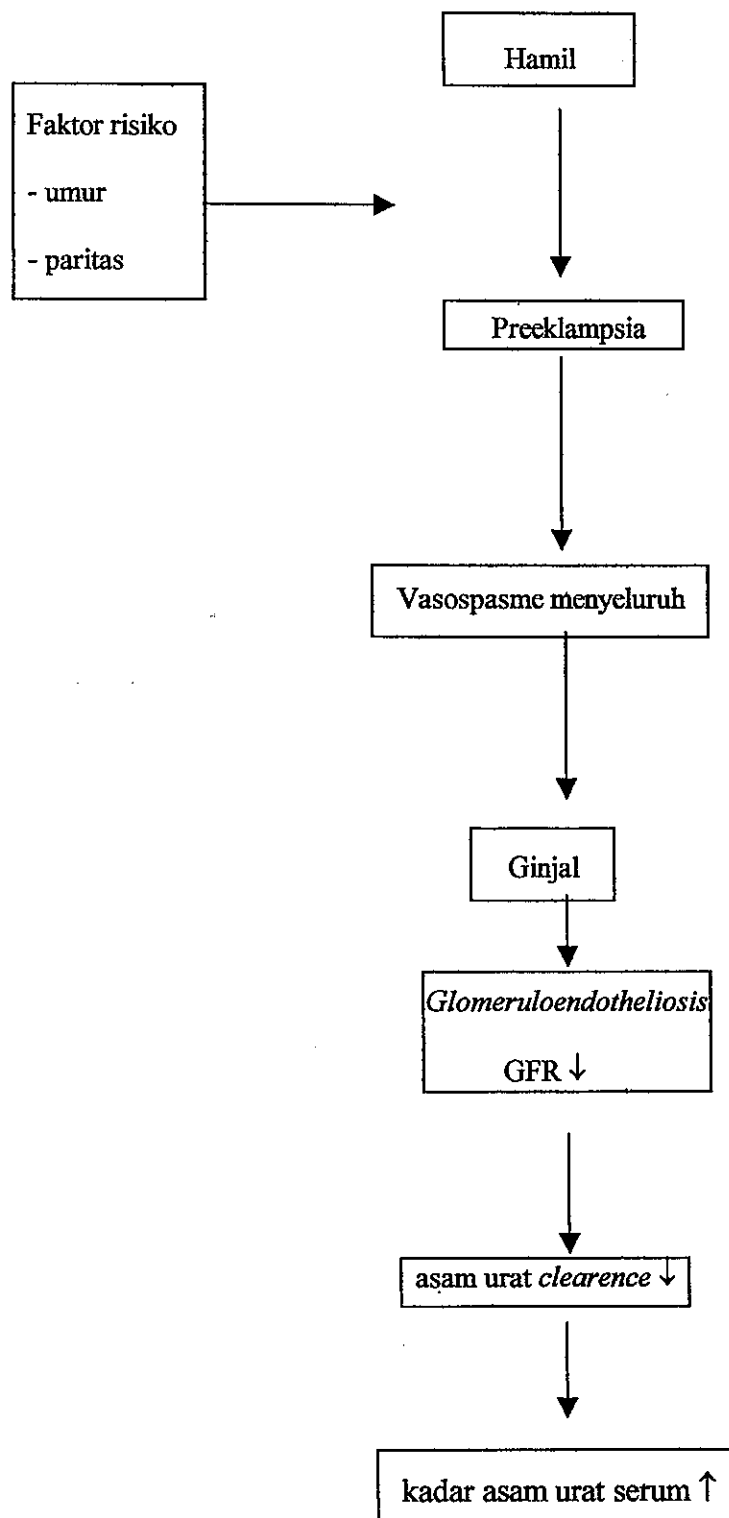
Bila dibandingkan dengan kehamilan normal terdapat perbedaan yang bermakna.

Dalam penelitian di RSCM Jakarta tahun 1985 didapatkan kadar asam urat pada persalinan kala I ibu hamil normal 4,28 mg% sedangkan pada preeklampsia ringan 5,64 mg%, preeklampsia berat 7,18 mg% dan eklampsia 9,28 mg%<sup>27</sup>. Pada penelitian di Ujung Pandang tahun 1998, didapatkan kadar rerata asam urat ibu pada kehamilan trimester II sebesar  $3,99 \pm 1,06$  mg%, pada kehamilan trimester III sebesar  $5,16 \pm 2,12$  mg%<sup>9</sup>.

## 2.5 Kerangka Teori



## 2.6 Kerangka Konsep



### **BAB III.**

#### **HIPOTESIS**

Berdasarkan pada beberapa pernyataan seperti yang telah diuraikan diatas, maka hipotesis pada penelitian ini adalah :

1. -Ada kenaikan kadar asam urat serum ibu pada kehamilan trimester II dengan trimester III pada kehamilan normotensi.
2. Ada hubungan peningkatan kadar asam urat serum ibu pada trimester II dan trimester III dengan kejadian preeklampsia.
3. Kenaikan kadar asam urat serum ibu pada trimester II dan trimester III dapat digunakan sebagai prediktor preeklampsia.

## **BAB IV.**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **4.1 Rancangan penelitian**

Rancangan penelitian yang digunakan adalah single kohort prospektif ( pre-post test design ).

#### **4.2 Tempat penelitian**

Penelitian dilaksanakan di Klinik Kebidanan ( Klinik 145 ) RSUP Dr. Kariadi Semarang.

#### **4.3 Subjek penelitian**

Adalah semua ibu hamil yang memeriksakan kehamilannya di Klinik Kebidanan ( Klinik 145 ) RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan ketentuan sebagai berikut :

a. Syarat penerimaan sampel :

1. Primi gravida maupun multi gravida dengan umur kehamilan 20 - 28 minggu.
2. Tidak ada riwayat hipertensi kronis.
3. Normotensi.
4. Hamil tunggal.
5. Tidak ada riwayat menderita diabetes mellitus, penyakit jantung, penyakit ginjal dan penyakit gout.

b. Syarat penolakan sampel :

1. Hari pertama haid terakhir ( HPHT ) tidak jelas.

2. Pada pemeriksaan laboratorium ditemukan adanya reduksi positif.
3. Kehamilan mola hidatidosa.

#### 4.4 Besar Sampel

Besar sampel dihitung dengan komputer menggunakan program SPSS11.0. Penentuan besar sampel diperhitungkan secara statistik dengan memperhatikan prevalensi preeklampsia. Prevalensi preeklampsia di RSDK Semarang tahun 1997-1999 sebesar 7,6 % .

Rumus untuk menentukan jumlah sampel :<sup>28</sup>

$$n = \frac{z_{\alpha} \sqrt{2PQ} + z_{\beta} \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}}{(P_1 - P_2)^2} )^2$$

n : jumlah sampel

P2 : prevalensi penyakit yang akan diteliti = ( 0,076 )

z $\alpha$  : dengan tingkat signifikansi  $\alpha = 5\%$ , konfidensi 95% z $\alpha = 1,96$

z $\beta$  : 0,842

P2 : 0,076    P1 : 0,19    P : 0,133    Q : 0,867

$$n = \frac{1,96 \sqrt{2 \times 0,133 \times 0,867} + 0,842 \sqrt{0,19 \times 0,81 + 0,076 \times 0,924}}{(0,19 - 0,076)^2} )^2$$

$$= 87,5 \approx 88$$

#### 4.5 Cara Kerja :

- Cara pengambilan sampel

Bahan pemeriksaan asam urat diambil dari vena mediana cubiti ( darah sewaktu ) sebanyak 5 cc. Contoh darah yang diambil tanpa zat anti pembekuan darah. Bila tidak segera diperiksa, contoh darah tersebut setelah dipisahkan dari bekuan darah, serumnya disimpan dalam lemari pendingin. Asam urat dalam serum stabil selama 3 sampai 5 hari bila disimpan pada suhu 2<sup>0</sup> C sampai dengan 25<sup>0</sup> C. Contoh darah yang diambil segera dikirim ke laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Dr. Kariadi dan diperiksa secara ensimatik kolorimetric test dengan metode Uricase-PAP ( Roche Diagnostic ).

- Setiap ibu hamil yang diteliti tetap menjalani pemeriksaan kehamilan sesuai jadwal yang ditentukan .
- Pada setiap kunjungan rutin dilakukan pengukuran tekanan darah, pemeriksaan obstetrik ( tinggi fundus uteri, umur kehamilan, denyut jantung janin ), juga diperhatikan ada tidaknya edema.
- Kunjungan ulang dilakukan 10 minggu sejak pemeriksaan kadar asam urat yang pertama ( ibu diikutsertakan dalam penelitian ), dilakukan pemeriksaan kadar asam urat serum kedua seperti pada prosedur tersebut diatas.
- Selama pemantauan bila ibu menjadi preeklampsia-eklampsia, dilakukan pengambilan serum darah asam urat dan diperlakukan sesuai dengan pengelolaan preeklampsia-eklampsia Buku Acuan Nasional Pelayanan Kesehatan Maternal dan Neonatal <sup>29</sup>.

- Mean kadar asam urat serum pada kehamilan trimester II dibandingkan dengan kehamilan trimester III. Dilakukan pengujian statistik untuk melihat perbedaan nilai mean pada kehamilan trimester II dan III.
- Pada ibu yang kemudian menjadi preeklampsia, kadar asam urat serumnya dibandingkan dengan kadar asam urat kelompok ibu dengan kehamilan normal dan dilakukan pengujian statistik untuk melihat hubungan antara nilai mean pada kedua kelompok tersebut.

#### 4.6 Variabel Penelitian

- Variabel bebas adalah faktor-faktor risiko preeklampsia pada kehamilan
- Variabel tergantung adalah kadar asam urat serum darah
- Variabel perancu adalah karakteristik pasien ( umur ibu ) , diet sebelum pemeriksaan

#### 4.7 Batasan operasional :

- **Hipertensi** adalah tekanan darah  $\geq 140/90$  mmHg atau kenaikan diastolik  $\geq 15$  mmHg atau tekanan sistolik  $\geq 30$  mmHg.

Pengukuran tekanan darah harus dilakukan sekurang-kurangnya 2 kali dengan selang waktu 6 jam dan ibu dalam keadaan istirahat.

- **Proteinuria** adalah terdapatnya protein dalam urin dengan kadar  $\geq 0,3$  gram/liter dalam 24 jam atau  $\geq 1$  gram/liter dalam 2 kali pengambilan urine selang 6 jam secara acak atau dengan pemeriksaan semikuantitatif 2 + pada pengambilan urine acak.

- **Edema** adalah bila memenuhi kriteria :
  - Mempunyai nilai 1+ *pitting edema* di daerah pretibia, dinding abdomen, lumbosakral, wajah dan tangan setelah malam tirah baring.
  - Kenaikan berat badan yang melebihi 500 gram/minggu atau 2.000 gram/bulan atau 13 kilogram seluruh masa kehamilan.
- **Preeklampsia** adalah hipertensi dalam kehamilan disertai dengan proteinuria dan atau edema yang terjadi pada umur kehamilan lebih dari 20 minggu atau segera setelah persalinan.
- **Preeklampsia ringan** adalah preeklampsia, dengan tekanan darah sistolik 140 - <160 mmHg atau tekanan darah diastolik 90 - <110 mmHg.
- **Preeklampsia berat** adalah preeklampsia yang disertai salah satu atau lebih gejala di bawah ini:
  - Tekanan sistolik  $\geq$  160 mmHg dan atau tekanan diastolik  $\geq$  110 mmHg.
  - Proteinuria > 5 gr/24 jam atau 4 + dengan pemeriksaan kualitatif.
  - Oliguria, yaitu produksi urin < 500 ml/24 jam yang disertai kenaikan kadar kreatinin plasma.
  - Gangguan visus dan serebral.
  - Nyeri epigastrium atau kuadran kanan atas abdomen.
  - Edema paru-paru dan sianosis.
  - Pertumbuhan janin terhambat.
  - Sindroma HELLP (*Hemolysis, elevated liver enzymes, Low platelet count*)
- **Eklampsia** adalah preeklampsia yang disertai dengan kejang dan suatu penurunan kesadaran. Kejang yang timbul bukan disebabkan oleh karena kelainan neurologis.

- Kadar asam urat serum adalah kadar asam urat serum darah ibu.
- Kadar asam urat serum normal dengan cara fotometrik uji kombinasi Uricase PAP ( Roche diagnostic ) mempunyai harga normal 2,4 – 5,7 mg%. Bila kadar asam urat < 6 mg% dimasukkan dalam kelompok studi.
- Umur ibu dinyatakan dalam tahun lengkap, terhitung mulai lahir sampai ulang tahun terakhir.
- Umur kehamilan ditentukan berdasarkan haid pertama hari terakhir, dinyatakan dalam minggu.
- Kehamilan trimester II adalah umur kehamilan 16 minggu sampai dengan umur kehamilan 28 minggu. Namun dalam penelitian ini dipakai umur kehamilan antara 20 minggu sampai 28 minggu.
- Kehamilan trimester III adalah umur kehamilan antara 29 minggu sampai umur kehamilan 42 minggu.

#### 4.8 Analisis data

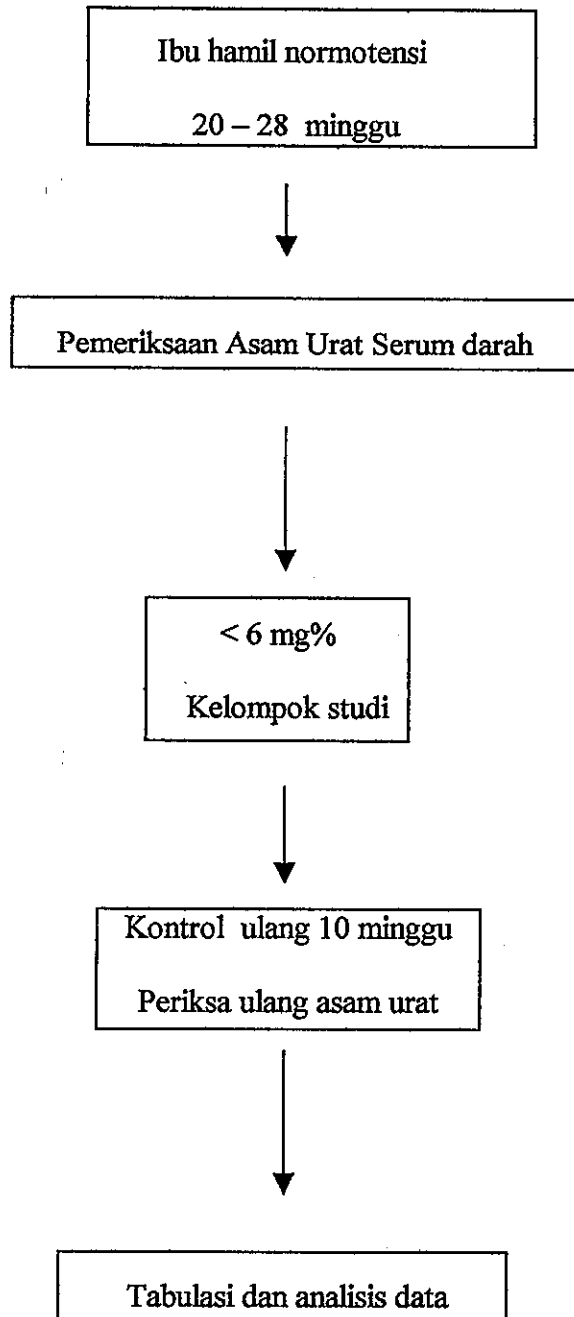
1. Semua data dianalisis secara deskriptif dan disajikan dalam bentuk tabel.
2. Perbedaan kadar asam urat dan data lain yang berskala numerik antara kedua kelompok diuji dengan *independent t test*.
3. Perbedaan data berskala nominal / ordinal diantara kedua kelompok diuji dengan *chi-square*.
4. Perubahan kadar asam urat diawal penelitian dan akhir penelitian, pada masing-masing kelompok diuji dengan *paired t test*.
5. Dilakukan penghitungan *cut off point*, sensitivitas dan spesifisitas.

6. Hubungan perubahan peningkatan asam urat sebagai prediktor kejadian preeklampsia dihitung dengan analisis regresi logistik.
7. Pengolahan dan analisis data menggunakan komputer dengan program SPSS versi 11.0 for Windows, dengan tingkat signifikansi  $\alpha = 5\%$  ( $p = 0,05$ ) dan power penelitian 80%.

#### **4.9 Etika penelitian**

- Semua subjek pada penelitian ini memberikan persetujuan tertulis yang menyatakan kesediaannya untuk mengikuti penelitian, disaksikan oleh suami dan peneliti.
- Subjek penelitian diberi penjelasan tentang maksud dan tujuan penelitian.
- Terhadap subjek penelitian tetap lebih diutamakan pelayanan dengan selalu mengindahkan tata cara etika yang berlaku.

#### 4.10 Alur penelitian



## **BAB V.**

### **HASIL PENELITIAN**

Dari 8 Juli - 16 Nopember 2002 telah dilakukan pemeriksaan pada 88 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Semua subjek penelitian kemudian diikuti kehamilannya sesuai dengan yang ditentukan peneliti. Dari 88 subjek tersebut, 17 pasien berkembang menjadi preeklampsia, sedangkan 71 pasien yang lain tetap normotensi.

#### **5.1 Karakteristik subjek penelitian**

##### **a. Umur Ibu**

Pada kelompok normotensi, didapatkan antara umur 17 – 42 tahun dengan mean  $28,76 \pm 5,88$  tahun. Sedangkan pada kelompok preeklampsia didapatkan pada umur 24 - 42 tahun dengan mean  $32,24 \pm 5,49$  tahun. Pada kedua kelompok ini terdapat perbedaan secara bermakna ( $p = 0,029$ ). Kelompok preeklampsia mempunyai umur yang lebih tua ( tabel 1 ).

##### **b. Umur kehamilan pada trimester II**

Mean umur kehamilan pada kelompok normotensi pada trimester II ( pada waktu pengambilan asam urat serum pertama )  $23,54 \pm 2,84$  minggu, sedangkan pada kelompok preeklampsia  $23,76 \pm 2,49$  minggu. Didapatkan perbedaan antara kedua kelompok ini tapi tidak bermakna ( $p = 0,760$ ). Umur kehamilan pada kedua kelompok ini adalah sama ( tabel 1 ).

### **c. Gravida**

Dari 17 pasien kelompok preeklampsia, 5 pasien ( 29,4% ) merupakan primigravida dan 12 pasien ( 70,6% ) multigravida. Sedangkan pada kelompok normotensi 35 pasien ( 49,3% ) merupakan primigravida dan 36 pasien ( 50,7% ) merupakan multigravida. Pada kedua kelompok ini didapatkan perbedaan tetapi tidak bermakna ( $p : 0,139$ ). Gravida pada kedua kelompok ini adalah sama ( tabel 1 ).

### **d. Kadar asam urat serum pada kehamilan trimester II.**

Pada kelompok normotensi mean kadar asam urat serum pada kehamilan trimester II sebesar  $3,51 \pm 0,69$  mg%, sedangkan pada kelompok preeklampsia  $4,37 \pm 0,62$  mg%. Didapatkan perbedaan secara bermakna ( $p = 0,000$ ) pada kedua kelompok ini. Kadar asam urat trimester II pada kelompok preeklampsia lebih tinggi dibandingkan kelompok normotensi ( tabel 1 ).

### **e. Umur kehamilan pada trimester III.**

Pada kehamilan trimester III ( pengambilan sampel asam urat serum kedua ), mean umur kehamilan pada kelompok normotensi  $34,35 \pm 2,66$  minggu sedangkan pada kelompok preeklampsia  $35,00 \pm 3,48$  minggu. Didapatkan perbedaan antara kedua kelompok ini tapi tidak bermakna ( $p : 0,399$ ). Umur kehamilan kelompok preeklampsia sama dengan kelompok normotensi ( tabel 1 ).

#### f. Kadar asam urat serum pada trimester III.

Mean kadar asam urat serum kelompok normotensi pada kehamilan trimester III  $4,04 \pm 0,74$  mg% sedangkan pada kelompok preeklampsia  $5,88 \pm 1,03$  mg%. Terdapat perbedaan secara bermakna antara kedua kelompok ini ( $p = 0,000$ ). Kadar asam urat serum pada kehamilan trimester III kelompok preeklampsia lebih tinggi bila dibandingkan kelompok normotensi ( tabel 1 ).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

	Normotensi ( n = 71 )	Preeklampsia ( n = 17 )	Nilai Uji t <i>p</i>
Umur Ibu (dalam tahun )	28,76 ± 5,88	32,24 ± 5,49	0,029
Umur Kehamilan Trimester II ( dalam minggu )	23,54 ± 2,84	23,76 ± 2,49	0,760
Gravida :			
- Primi	35	5	0,139*
- Multi	36	12	
Kadar Asam Urat Serum Trimester II	3,51 ± 0,69	4,37 ± 0,62	0,000
Umur kehamilan pada Trimester III ( dalam minggu )	34,35 ± 2,66	35,00 ± 3,48	0,399
Kadar Asam Urat Serum Trimester III	4,04 ± 0,74	5,88 ± 1,03	0,000

\*Pearson Chi-Square

#### 5.2 Perbedaan kadar asam urat serum kelompok normotensi pada kehamilan trimester II dan III.

Dari 71 pasien kelompok normotensi, mean kadar asam urat serum pada kehamilan trimester II sebesar  $3,51 \pm 0,69$  mg%, sedangkan pada trimester III sebesar  $4,04 \pm 0,74$  mg% dan didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p = 0,000$ ).

Kadar asam urat serum pada kehamilan trimester III lebih tinggi bila dibandingkan trimester II pada kelompok normotensi ( tabel 2 ).

Tabel 2. Kadar asam urat serum pada kehamilan trimester II dan III pada kelompok normotensi.

Kadar asam urat serum	n	Mean	Std Deviasi	<i>p</i>
Trimester II	71	3,51	0,69	0,000
Trimester III	71	4,04	0,74	

### 5.3 Perbedaan kadar asam urat serum kelompok preeklampsia pada kehamilan trimester II dan III

Pada kelompok preeklampsia dari 17 pasien, didapatkan mean kadar asam urat serum pada kehamilan trimester II sebesar  $4,37 \pm 0,62$  mg% sedangkan pada trimester III sebesar  $5,88 \pm 1,03$  dan kedua hal ini terdapat perbedaan yang bermakna (  $p = 0,000$  ). Kadar asam urat serum pada trimester III lebih tinggi bila dibandingkan trimester II pada kelompok preeklampsia ( tabel 3 ).

Tabel 3. Kadar asam urat serum pada kehamilan trimester II dan III pada kelompok preeklampsia.

Kadar asam urat serum	n	Mean	Std Deviasi	<i>p</i>
Trimester II	17	4,37	0,62	0,000
Trimester III	17	5,88	1,03	

#### 5.4 Perubahan peningkatan kadar asam urat serum pada kehamilan trimester II dan III.

Terdapat perubahan peningkatan kadar asam urat serum kelompok normotensi pada trimester II dan III sebesar  $0,53 \pm 0,60$  mg% sedangkan pada kelompok preeklampsia  $1,51 \pm 1,19$  mg% dan didapatkan perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok tersebut ( $p = 0,004$ ). Perubahan peningkatan kadar asam urat serum pada kelompok preeklampsia lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok normotensi (tabel 4).

Tabel 4. Perubahan peningkatan kadar asam urat serum pada kehamilan trimester II – III

	Kelompok	n	Mean	Std Deviasi	<i>p</i>
Perubahan Kadar Asam Urat serum	Normal	71	0,53	0,60	0,004
	Preeklampsia	17	1,51	1,19	

#### 5.5 Kadar asam urat serum sebagai prediktor preeklampsia

Dengan *cut off point* 4,9 mg%, pada kadar asam urat  $\geq 4,9$  mg% didapatkan 15 pasien ( 88% ) dari kelompok preeklampsia sedangkan pada kelompok normotensi 7 pasien ( 10% ). Pada kadar asam urat serum  $< 4,9$  mg%, dari kelompok normotensi didapatkan 64 pasien ( 90% ), sedangkan pada kelompok preeklampsia sebanyak 2 pasien ( 12% ). Didapatkan perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok ini ( $p : 0,000$ ). Kelompok preeklampsia lebih banyak dijumpai pada kadar asam urat serum  $\geq 4,9$  mg% , sedangkan kelompok normotensi lebih banyak dijumpai pada kadar asam urat serum  $< 4,9$  mg%. Pada

kadar asam urat serum dengan *cut off point* 4,9 mg% didapatkan sensitivitas sebesar 88 % sedangkan spesifisitas 90 % dengan nilai duga positif dan negatif masing-masing 68 % dan 97 % ( tabel 5 ).

Tabel 5. Perbandingan kelompok preeklampsia dan normotensi pada kehamilan trimester III dengan *cut off point* kadar asam urat serum 4,9 mg% ( berdasarkan kurva ROC ).

Kadar asam urat serum	Preeklampsia		Normotensi		Total
	Jumlah	%	Jumlah	%	
≥ 4,9 mg%	15	88%	7	10%	22
< 4,9 mg%	2	12%	64	90%	66
	17		71		88

Pearson chi-square ( $p : 0,000$ )

### Hubungan perubahan peningkatan kadar asam urat sebagai prediktor kejadian preeklampsia

Dari analisis dengan regresi logistik didapatkan bahwa peningkatan kadar asam urat dapat digunakan untuk memprediksi kejadian preeklampsia ( $p : 0,000$ ) ( tabel 6 ).

Tabel 6. Hubungan perubahan peningkatan kadar asam urat sebagai prediktor preeklampsia.

Variabel	B	P	R	Exp (B)
Perubahan asam urat	1,6643	0,0009	0,3243	5,2818
Konstanta	- 2,9419	0,0000		

## BAB VI

### PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian ini, kelompok preeklampsia dan normotensi sama dalam hal umur kehamilan dan gravida. Sedangkan umur ibu pada kelompok preeklampsia lebih tua bila dibandingkan kelompok normotensi walaupun tidak dapat dikatakan bahwa umur ibu berpengaruh langsung terhadap kejadian preeklampsia. Kejadian preeklampsia pada penelitian ini lebih banyak dijumpai multigravida dengan rata-rata umur lebih tua bila dibandingkan dengan kelompok normotensi. Dari kepustakaan disebutkan bahwa kejadian preeklampsia lebih sering dijumpai pada primigravida yang berusia muda dan multigravida yang berusia tua<sup>30</sup>.

Kadar asam urat pada kehamilan trimester II kelompok normotensi sebesar  $3,51 \pm 0,69$  mg% sedangkan pada kelompok yang kemudian berkembang menjadi preeklampsia sebesar  $4,37 \pm 0,62$  mg%. Kadar asam urat ini kemudian meningkat pada trimester III dimana pada kelompok normotensi menjadi  $4,04 \pm 0,74$  mg% sedangkan kelompok preeklampsia  $5,88 \pm 1,03$  mg%. Hasil yang sama didapatkan juga dari penelitian lain yang menyebutkan bahwa kadar asam urat pada preeklampsia akan lebih tinggi bila dibandingkan normotensi dan kadar asam urat pada trimester III akan lebih tinggi bila dibandingkan dengan trimester II<sup>9,27</sup>. Dikatakan bahwa 5% – 22% kehamilan normal dapat berkembang menjadi preeklampsia dan biasanya timbul pada trimester III (terutama setelah kehamilan 32 minggu). Pada wanita nulipara dengan umur yang ekstrim, perokok, obesitas dan meningkatnya komplikasi karena hipertensi, penyakit ginjal, penyakit vaskuler dan kehamilan ganda, preeklampsia akan timbul lebih awal dari 32

minggu kehamilan dan pengaruhnya pada multigravida sama dengan pada nulipara<sup>31</sup>. Mekanisme peningkatan kadar asam urat pada trimester III ini dihubungkan dengan penurunan klirens asam urat pada kehamilan yang lebih lanjut oleh karena meningkatnya reabsorpsi atau menurunnya ekskresi ginjal<sup>4,20</sup>. Pada preeklampsia disamping terjadi penurunan klirens asam urat juga oleh karena terjadi vasokonstriksi yang menyeluruh khususnya aliran darah ke ginjal, dimana pada preeklampsia terjadi perubahan baik secara histologis maupun fisiologis. Kelainan ginjal ini merupakan karakteristik pada preeklampsia dan disebut dengan *glomerular endotheliosis*<sup>22,23</sup>.

Pada kelompok preeklampsia didapatkan peningkatan kadar asam urat yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok normotensi. Dimana didapatkan peningkatan  $1,51 \pm 1,19$  mg% sedangkan pada kelompok normotensi  $0,53 \pm 0,60$  mg%. Peningkatan kadar asam urat serum berhubungan dengan derajat beratnya penyakit. Jika tidak disertai penyakit intrinsik ginjal, peningkatan kadar asam urat dapat digunakan untuk membedakan preeklampsia dengan penyakit hipertensi dalam kehamilan lain<sup>31</sup>. Pada penelitian di Afrika Selatan dikatakan bahwa, kadar asam urat serum meningkat 50% pada penderita hipertensi dibandingkan wanita hamil normal<sup>32</sup>.

Sensitivitas pemeriksaan kadar asam urat pada kehamilan trimester III sebesar 88%, spesifisitas sebesar 90% dengan nilai duga positif sebesar 68% dan nilai duga negatif sebesar 97%, bila kadar asam urat 4,9 mg% dipakai sebagai *cut off point*. Hal ini menunjukkan bahwa bila kadar asam urat trimester III berada diatas 4,9 mg% diperkirakan 68% akan menjadi preeklampsia. Sedangkan pada kadar asam urat dibawah 4,9 mg% diperkirakan 97% yang tidak menjadi

preeklampsia. Dengan peningkatan kadar asam urat dari trimester II ke trimester III lebih dari  $1,51 \pm 1,19$  mg% kemungkinan terjadinya preeklampsia akan menjadi lebih besar. Dari analisis regresi logistik, perubahan peningkatan kadar asam urat ini dapat digunakan sebagai prediktor kemungkinan timbulnya preeklampsia. Hal ini sama didapatkan dari penelitian lain yang menyatakan bahwa kadar asam urat serum dapat dipakai untuk memprediksi timbulnya hipertensi dalam kehamilan<sup>4,5,27</sup>. Kadar asam urat dapat digunakan untuk membedakan preeklampsia dari kehamilan normal<sup>31,32</sup>. Kadar asam urat serum darah merupakan indikator untuk menilai beratnya kelainan dan beberapa penulis mengatakan asam urat merupakan prediktor yang kurang kuat. Dikatakan bahwa adanya hipertensi dalam kehamilan karena meningkatnya kadar asam urat yang berhubungan dengan lamanya manifestasi penyakit<sup>27,33,34</sup>.

Hasil yang berbeda didapat dari penelitian di Ujung Pandang dimana pada *cut off point* 4,74 mg% didapatkan sensitivitas 75%, spesifisitas 54,04% dengan nilai duga positif dan negatif sebesar 18,75% dan 93,8%. Dikatakan bahwa kadar asam urat serum tidak dapat dipakai untuk memprediksi hipertensi dalam kehamilan<sup>9</sup>. Hal ini mungkin disebabkan latar belakang pasien yang berbeda dan analisis statistik yang digunakan. Pada hipertensi dalam kehamilan dengan kehamilan tunggal, tingginya kadar asam urat tidak dapat dipakai untuk memprediksi diagnosis preeklampsia walaupun dikatakan bahwa 30% pasien dengan hipertensi dalam kehamilan akan berkembang menjadi preeklampsia<sup>35</sup>.

## BAB VII.

### SIMPULAN

1. Didapatkan kenaikan kadar asam urat serum ibu pada kehamilan trimester II dengan trimester III pada kehamilan normotensi.
2. Kenaikan kadar asam urat serum dari trimester II ke trimester III sebesar  $1,51 \pm 1,19$  mg% berhubungan dengan kejadian preeklampsia dan dapat digunakan sebagai prediktor preeklampsia.
3. Pada *cut off point* 4,9 mg% didapatkan sensitivitas 88%, spesifisitas 90% dengan nilai duga positif dan negatif masing-masing 68% dan 97%.

## **BAB VIII.**

### **SARAN**

Mengingat peningkatan kadar asam urat serum dari trimester II ke trimester III dapat digunakan sebagai prediktor preeklampsia, maka sebaiknya asam urat serum dapat digunakan secara serial pada ibu hamil trimester-II dan trimester III.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Wibowo H. Kematian ibu dan perinatal pada preeklampsia-eklampsia. [Tesis] Semarang : Bagian Obstetri Ginekologi FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi , 1993
2. Anggorowati D, Hadisaputro H. Kejadian preeklampsia / eklampsia di RSDK tahun 1997-1999. Kumpulan makalah / kuliah utama. KOGI X POGI Cabang Semarang. Denpasar Bali 2000.
3. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF et all. Hypertensive disorder in pregnancy. In : Williams Obstetrics. 21<sup>st</sup> ed. Connecticut : Appleton & Lange; 2001 : 567 - 618
4. Pangemanan WT. Diagnosis dini dan prediksi hipertensi dalam kehamilan. Disampaikan pada simposium hipertensi dalam kehamilan. PTP VII POGI, Surakarta, Juni, 1991
5. Robert JM. Pregnancy-related hypertension. In : Creasy RK, Resnik R, eds. Maternal fetal medicine principles and practice. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia. W B Saunders Company, 1994. 804-43.
6. Wilutomo P, Hadisaputro H. Hubungan peningkatan kadar asam urat serum terhadap hasil pengelolaan konservatif pada preeklampsia berat. Disampaikan pada PIT X, POGI, Ujung Pandang, Juli, 1997
7. Dekker GA, Sibai BM. Early detection of preeclampsia. Am J Obstet Gynaecol, 1991,165 :160-72.

UPT-PUSTAK-UNDIP

8. Simanjuntak A. Kadar asam urat serum penderita preeklampsia dan eklampsia pada persalinan kala I di RS Dr. Pirngadi Medan. [ Tesis ] Medan. Juli. 1994.
9. Hartono E. Kadar asam urat serum pada kehamilan trimester II dan III untuk memprediksi kejadian hipertensi dalam kehamilan. [ Tesis ] Ujung Pandang. 1998.
10. Satgas Gestosis. Panduan pengelolaan hipertensi dalam kehamilan di Indonesia. Ujung Pandang : POGI; 1985.
11. Mabie WC, Sibai BM. Hypertensive states of pregnancy. Dalam : DeCherney AH, Pernoll ML. Current obstetric & gynecologic : diagnosis & treatment. 8<sup>th</sup> ed. Connecticut : Appleton & Lange; 1994.
12. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia : Current concepts. Am J Obstet Gynecol 1998; 179 : 1359 – 75.
13. Fairlie FM, Sibai BM. Hypertensive disorder in pregnancy. Dalam : Reece EA, Hobbins JC, Mahoney MJ, Petrie RH (eds). Medicine of fetus and mother. Philadelphia : J.B. Lippincott company; 1992.
14. Gatot A, Wisnuwardhani SD, Wiknjosastro GH, Moegni E. Asam arakidonat dan asam ekosapentanoat pada preeklampsia. [Tesis ] FK UI Jakarta . 2000
15. Martin DW Jr. Metabolisme Nukleotida purin dan pirimidin. Dalam : Biokimia Harper. Edisi 20. Jakarta : EGC Penerbit Buku Kedokteran, 1987 : 397-416.

16. Baron DN. Senyawa- senyawa nitrogen. Dalam : kapita selekta patologi klinik. Edisi 4. Jakarta : EGC Penerbit Buku Kedokteran, 1984 : 101 – 17
17. Gandasoebrata R, Kresno SB, Latu J. Tinjauan klinis atas hasil pemeriksaan laboratorium. Edisi 9. Jakarta. EGC ; 1995 : 258 – 9
18. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz fundamentals of clinical chemistry. 4 th ed. Philadelphia. WB. Saunders Company. 1995 : 578-9
19. Ganong WF. Fungsi ginjal, pembentukan dan ekskresi urin. Dalam : Fisiologi Kedokteran. Edisi 10. Jakarta : EGC Penerbit Buku Kedokteran, 1983 : 599-625
20. Waluyo PB, Hadisaputro H, Soejoenoes A. Asam urat sebagai faktor peramal pada preeklampsia / eklampsia. Disampaikan pada PIT IV Padang
21. Wibowo B. Preeklampsia dan eklampsia dalam ilmu kebidanan. Edit. Wiknjosastro H. ed.3, Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawiroharjo, Jakarta. 1991 : 281-300
22. Paternoster DM, Stella A, Mussap M, Plebani M. Predictive markers of preeclampsia in hypertensive disorders of pregnancy. *International Journal Of Gynecology and Obstetrics*. 1999 ; 66 : 237 – 43
23. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183 : S1-22
24. Rachimhadi T, Wahjuono A. Kadar asam urat pada preeklampsia/ eklampsia dalam partus kala I. PIT IV Padang, 1986.

25. Sukarta N, Kornia Karkata M. Kadar serum asam urat penderita preeklampsia pada fase akhir partus kala I. Lab/ UPF Obstetri dan Ginekologi FK UNUD, RSUP Denpasar, 1992
26. Varna T.R . Serum uric acid levels as an index of fetal prognosis in pregnancies complicated by preexisting hypertension and preeclampsia of pregnancy. *Int. J. Obstet. Gynaecol.* 1982 ; 20 : 401 – 8
27. Wahyuono A. Kadar asam urat pada preeklampsia/ eklampsia dalam partus kala I. [Tesis] UI. 1985
28. Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta : Binarupa Aksara, 1995
29. Buku Acuan Nasional Pelayanan Kesehatan Maternal dan Neonatal. Hipertensi dalam kehamilan, nyeri kepala, gangguan penglihatan, kejang dan / atau koma. Saifudin AB eds. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. Jakarta. 2000 :206 – 17
30. King JC. Hypertensive disease and preeclampsia/ eclampsia. In : Shaver DC, Phelan ST, Beckman CRB, King FW, eds. *Clinical manual of obstetrics.* 2<sup>nd</sup> ed. New York : Mc Graw – Hill Inc ; 1993 : 368 – 83.
31. Paller MS. Pregnancy and the kidney. *Best Practice of medicine.* August 1999.  
  
[www.best20Practice%20of20medicine%20-%20pregnancy%20](http://www.best20Practice%20of20medicine%20-%20pregnancy%20)
32. Berman PA, Kramer Y, Baumgarten I. Elevated serum urate as a marker of pre-eclampsia : evidence for impaired renal tubular urate secretion. *Couth African Journal of Sience.* Vol. 97 No. 7/8 July/ August 2001.

33. Magann EF, Martin JN. New onset hypertension in the pregnant patients.  
Obstetrics and Gynecology Clinics on North America, 1995 ; 22 : 157-69
34. Helewa ME, Burrow RF. Report of Canadian Hypertension Society  
Consensus Conference : Definitions, evaluation and classification of  
hypertensive disorders in pregnancy. Canadian Medical Association  
Journal ; 1997 : 157 : 715-25
35. Lim HK. Uric acid levels to diagnose preeclampsia in gestational  
hypertension. American Journal Obstetric and Gynecology ; 1998 : 178  
:1067-71.