

618.22
YUW
r

**RASIO PROTEIN-KREATININ DALAM URIN
SEWAKTU UNTUK MENILAI DERAJAT
PRE-EKLAMPSIA**



Oleh :
YUWONO

**BAGIAN PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
1998**

**RASIO PROTEIN-KREATININ DALAM URIN
SEWAKTU UNTUK MENILAI DERAJAT
PRE-EKLAMPSIA**

**Karya Ilmiah Akhir
Untuk memenuhi persyaratan Program Pendidikan
Dokter Spesialis Patologi Klinik**

PADA

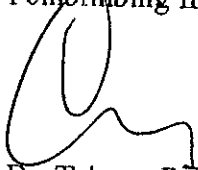
**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
1998**

**Oleh :
YUWONO**

Karya ilmiah ini telah disetujui untuk dipertahankan Tim Penguji
PPDS I Patologi Klinik FK UNIDIP

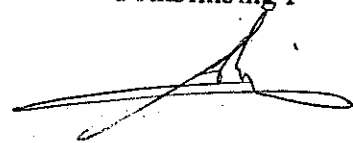
Telah disetujui

Pembimbing II



Dr. Tahono DSPK-K
NIP. 130 543 947

Pembimbing I



dr. Lisyani Suromo DSPK-K
NIP. 130 354 869

Ketua PPDS I
Patologi Klinik FK UNIDIP



dr. Lisyani Suromo DSPK-K
NIP. 130 254 869

RINGKASAN

Pre-eklampsia sampai saat ini masih merupakan problem dalam kebidanan, selain patogenesisnya belum jelas, juga merupakan penyebab kematian perinatal yang terbesar serta salah satu penyebab kematian ibu melahirkan.

Salah satu pemeriksaan laboratorium yang digunakan untuk menunjang diagnosis pre-eklampsia adalah penetapan protein kuantitatif urin 24jam. Penetapan itu memakan waktu lama, kurang praktis, dapat terjadi kesalahan penampungan, sehingga hasil pemeriksaan menjadi kurang dipercaya. Beberapa peneliti melaporkan adanya hubungan yang bermakna antara rasio protein-kreatinin urin sewaktu dengan protein kuantitatif urin 24 jam, serta belum melaporkan perbedaan peningkatan rasio protein-kreatinin urin sewaktu sesuai derajat pre-eklampsia.

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji kembali rasio protein-kreatinin urin sewaktu pada kasus pre-eklampsia, nilai adanya perbedaan rasio protein-kreatinin urin sewaktu antara pre-eklampsia ringan dan berat serta mendapatkan batasan nilai peningkatan rasio protein-kreatinin urin sewaktu yang dapat dipakai sebagai penunjang untuk menetapkan derajat pre-eklampsia. Rancangan penelitian yang dipakai adalah observasional analitik. Lokasi penelitian RSUP

Dr. Kariadi Semarang. RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan Puskesmas Mojosongo II Kodia Surakarta. Diambil 30 sampel urin sewaktu secara quota dari wanita hamil normal, 30 sampel penderita pre-eklampsia ringan dan 30 sampel penderita pre-eklampsia berat.

Diperoleh rasio protein-kreatinin urin sewaktu rata-rata pada pasien pre-eklampsia ringan 4,44 rasio protein-kreatinin urin sewaktu rata-rata pada pasien pre-eklampsia berat 7,2, rasio protein-kreatinin urin sewaktu rata-rata pada pasien pre-eklampsia 5,82 dan rasio protein-kreatinin urin sewaktu rata-rata pada hamil normal 3,26. Hasil yang diperoleh dianalisa uji statistik menggunakan t-test maka didapat rasio protein-kreatinin urin sewaktu pada pre-eklampsia lebih tinggi dengan perbedaan bermakna dari pada hamil normal ($p < 0,05$). Rasio protein-kreatinin urin sewaktu pada pre-eklampsia berat lebih tinggi dengan perbedaan bermakna dari pada pre-eklampsia ringan ($p < 0,05$). Batasan pre-eklampsia ringan adalah nilai rasio protein-kreatinin 4,44-6,15 Batasan pre-eklampsia berat pada nilai rasio protein-kreatinin 11,64.

Summary

Preeclampsia is being a serious problem for some reasons : the pathogenesis is debatable, showing a high perinatal and maternal death rate. Analysing protein level in 24 hour urine is, so far, one of the laboratory test to determine preeclampsia. This test is considered to be impractical since it takes a long time to examine and frequently shows an individual errors that give an inaccurate results. The study aims at three points those are : to analyse random urine protein-creatinine ratio in preeclampsia, to compare the ratio between mild and severe preeclampsia and to determine the cut-off point of the increasing protein/creatinine ratio as the limit of the preeclampsia level. The study was carried out by using observasional analytic design. The samples were taken from in/out patients admitted to Dr. Kariadi Public Hospital Semarang, Dr Moewardi Public Hospital Solo and Mojosongo Health Center Solo. The respondents classified into 3 groups: healthy pregnant woman, mild preeclampsia and severe ecclapmsia; the total of 30 random urine specimens taken from each of those 3 group of respondents. The difference of the protein/creatinine ratio between the healthy pregnant woman and preecalmpsia analysed by student's t-test. The results showed the random urine protein/creatinine

ratio of the mild preeclampsia was 4.44 in average, while in severe preeclampsia it showed 7.2 in average; the average ratio of the total preeclampsia, mild and severe, was 5.82. In the healthy pregnant woman protein/creatinine ratio was 3.26. The protein/creatinine ratio of the preeclampsia was higher than the healthy pregnant woman ($p < 0.05$); while the ratio of the severe preeclampsia was higher than the mild one ($p < 0.05$). The limit of the ratio of the mild preeclampsia was between 4.44-6,15 and the severe preeclampsia was 11,64.

RIWAYAT HIDUP

N a m a : Yuwono Hadisuparto
Alamat : Ganggasan, Demakan, Mojolaban,
Sukoharjo.
Tempat& tanggal lahir: Kebumen, 10-05-1945
A g a m a : Islam
Nama Orang Tua : Musriah dan Hadi Suparto
Status Perkawinan : Kawin
Nama Istri : Marsiti
Pangkat/Golongan : Penata TK.I/IIId
Jabatan : Lektor Muda
N I P : 130 786 870
Riwayat Pendidikan : Lulus SR Negeri di Kebumen 1959
: Lulus SMP Negeri di Kebumen 1962
: Lulus SMA Negeri di Kebumen 1965
: Lulus FK UNDIP di Semarang 1978

KATA PENGANTAR

Puji sukur dipanjatkan kehadirat Allah SWT yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menyelesaikan karya ilmiah akhir sebagai salah satu syarat untuk memenuhi pendidikan Program Pendidikan spesialis I Patologi Klinik Universitas Diponegoro Semarang dengan judul : "Rasio protein-kreatinin dalam urin sewaktu untuk menilai derajat pre-eklampsia".

Pada kesempatan yang berbahagia ini penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya pada dr. Lisyani Suromo SpPK(K) sebagai pembimbing I sekaligus Ketua program studi Patologi Klinik FK UNDIP dan dr. Tahono SpPK(K) sebagai pembimbing II, atas semua nasehat, saran kritik serta bantuan dan bimbingannya selama menulis mengikuti pendidikan, mengerjakan penelitian dan menulis karya ilmiah pada program pendidikan dokter spesialis I Patologi Klinik FK Universitas Diponegoro Semarang.

Ucapan terima kasih disampaikan pula kepada dr. Anggoro DB Sachro DTMH SpA(K) Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan PPDS I Patologi Klinik serta dr. Anantyo Mochtar SpB, Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk belajar di laboratorium Patologi Klinik.

Terima kasih saya ucapkan kepada bapak tim penguji yang telah berkenan meluangkan waktu untuk menguji kami.

Kepada Prof. DR. dr. JB. Suparyatmo SpPK(K), saya ucapkan terima kasih, yang telah banyak memberi bantuan dan bimbingan untuk penyelesaian akhir karya ilmiah ini.

Demikian juga saya sampaikan terima kasih kepada DR. Sutoto SpOG, Ketua Bagian Kebidanan dan Penyakit Kandungan FK Universitas Diponegoro, dr. Hafiz Zaini SpOG, Ketua Bagian Kebidanan dan Kandungan RSUD Dr. Moewardi dan dr. Bambang Pramono Kepala Puskesmas Mojosongo II Kodia Surakarta yang telah memberi izin untuk pengambilan sampel penelitian ini.

Bantuan, dr. Sabardiman SpPK(K) selaku ketua bagian Patologi Klinik FK UNDIP beserta staf, yang sangat besar, sdri. Tutik lab. Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi, sdri. Nusroh lab. Patologi Klinik RSUD Dr. Moewardi, sdr. Dwi Haryono lab. Patologi Klinik FK UNS yang telah membantu penulis selama kegiatan penelitian.

Akhirnya kepada istri dan ayahanda tercinta, Rosyid, bapak dan ibu mertua diucapkan banyak terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya atas kasih sayang, pengorbanan pengertian dan doa sehingga penulis dapat menyelesaikan dan karya ilmiah akhir ini.

Semarang, September 1998.

DAFTAR ISI

	halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
RINGKASAN	iii
SUMMARY	v
RIWAYAT HIDUP	vii
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar belakang masalah	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Pre-eklampsia dan Eklampsia	5
1. Batasan	5
2. Diagnosis	5
2.1. Pre-eklampsia ringan dengan tanda- tanda	5
2.2. Pre-eklampsia berat dengan tanda- tanda	6

3. Gejala Klinik dan Laboratorik	6
3.1. Udem atau Kenaikan Berat badan	6
3.2. Hipertensi	7
3.2.1. Hipertensi karena kehamilan .	7
3.2.2. Hipertensi yang kebetulan ...	7
3.2.3. Hipertensi yang diperberat - oleh kehamilan	7
3.3. Proteinuria	9
3.4. Gejala klinik lain	10
4. Patogenesis pre-eklampsia	10
4.1. Perubahan pada Ginjal	16
4.2. Perubahan pada Kardiovaskuler	17
4.3. Perubahan Hematologi	17
4.4. Perubahan kimia darah	18
4.5. Perubahan pada Hepar	18
4.6. Perubahan pada Otak dan mata	18
B. Proteinuria	19
C. Metabolisme Kreatinin	22
D. Rasio Protein-kreatinin urin sewaktu	23
E. Pemeriksaan protein dalam urin	24
F. Landasan Teori	27
G. Kerangka Konsep	28
H. Hipotesis	29
BAB III METODA PENELITIAN	30
A. Ruang lingkup	30
B. Definisi Operasional Variabel	30

C. Jenis Penelitian	32
D. Sampel dan populasi	32
E. Bahan Penelitian	32
F. Alat dan reagen pemeriksaan	32
G. Cara pemeriksaan	33
H. Analisa data/ Uji Statistik	36
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	37
A. Hasil penelitian	37
B. Pembahasan	44
1. Kadar kreatinin darah	44
2. Ureum darah	44
3. Rasio ureum-kreatinin darah	45
4. Sedimen urin	45
5. Rasio protein-kreatinin urin sewaktu ...	46
6. Diagram frekwensi rasio protein-kreatinin urin sewaktu	47
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	49
KESIMPULAN	49
SARAN	49
DAFTAR PUSTAKA	50

DAFTAR TABEL

1. Kadar kreatinin darah	37
2. Kadar Ureum darah	38
3. Rasio Ureum kreatinin darah	38
4. Jumlah Penderita dengan kreatinin darah yang me - ningkat	39
5. Hasil penelitian sedimen	39
6. Kadar protein urin sewaktu	40
7. Kadar Kreatinin urin sewaktu	41
8. Rasio Protein-kreatinin urin sewaktu	41
9. Uji beda mean rasio protein-kreatinin urin sewaktu	41
10. Frekwensi kontrol dan sampel berdasarkan primipara dan multipara	41

DAFTAR GAMBAR

- Gambar 1 : Distribusi rasio protein-kreatinin urin
sewaktu, primipara, kontrol VS PE.
- Gambar 2 : Distribusi rasio protein-kreatinin urin
sewaktu, primipara, PE ringan VS PE
berat.
- Gambar 3 : Distribusi rasio protein-kreatinin urin
sewaktu, multipara, kontrol VS PE.
- Gambar 4 : Distribusi rasio protein-kreatinin urin
sewaktu, multipara, PE ringan VS PE
berat.

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 : Hasil pemeriksaan pasien hamil normal.
- Lampiran 2 : Hasil pemeriksaan pasien pre-eklampsia ringan.
- Lampiran 3 : Hasil pemeriksaan pasien pre-eklampsia berat.
- Lampiran 4 : Hasil pemeriksaan rasio ureum-kreatinin darah dan rasio protein kreatini urin 30 pasien hamil normal.
- Lampiran 5 : Hasil pemeriksaan rasio ureum-kreatinin darah dan rasio protein kreatini urin 60 pasien pre-eklampsia.
- Lampiran 6 : Hasil pemeriksaan rasio ureum-kreatinin darah dan rasio protein kreatini urin 30 pasien pre-eklampsia ringan.
- Lampiran 7 : Hasil pemeriksaan rasio ureum-kreatinin darah dan rasio protein kreatini urin 30 pasien pre-eklampsia berat.
- Lampiran 8 : Perhitungan Statistik
- Lampiran 9 : Rasio protein-kreatinin urin sewaktu kelompok primipara
- Lampiran 10 : Rasio protein-kreatini urin sewaktu kelompok multipara

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Pre-eklampsia sampai saat ini masih menjadi problem dalam kebidanan, karena merupakan penyebab kematian perinatal yang terbesar. Di USA insiden pre-eklampsia dan eklampsia kurang lebih 5 % dari jumlah kehamilan dan sebagai salah satu penyebab kematian ibu melahirkan, disamping itu pre-eklampsia dan eklampsia sering dihubungkan dengan sebab kelainan pertumbuhan fetal dalam kandungan dan kelainan pertumbuhan mental pada anak-anak (Alvarez, 1984 ; Knuppel & Drukker, 1986). Di Indonesia eklampsia merupakan salah satu dari sebab kematian ibu melahirkan yang utama (Hardjito dan Martoharsodo, 1970; Wiknyosastro, 1994).

Pre-eklampsia bila berlanjut akan menjadi eklampsia yang lebih membahayakan jiwa penderita. Salah satu pemeriksaan laboratorium yang digunakan untuk digunakan pre-eklampsia adalah penetapan protein kuantitatif urin 24 jam (Alvarez, 1984). Ada peneliti yang memberi batasan pre-eklampsia ringan bila protein urin kurang dari 5 g/24 jam dan yang berat lebih dari 5 g/24 jam.

Penetapan proteinuria kuantitatif urin 24 jam memakan waktu lama, kurang praktis, dapat terjadi kesalahan penampungan, sehingga hasil pemeriksaan menjadi kurang dapat dipercaya.

UPT-MUSTAY-INDIA

Beberapa peneliti melaporkan adanya hubungan yang bermakna antara rasio proteinuria-kreatinin urin sewaktu dengan proteinuria kuantitatif urin 24 jam (Boler, Zbela, Gleicher, 1987; Ginsberg, Chang, Matarese, 1982; Jashevatzky, Rsenberg, Shali, Grunstein, 1990; Shaw, Risdon, Lewis-Jackson, 1983). Hubungan terbaik didapat bila sampel urin sewaktu tersebut diambil pada saat penderita dalam keadaan melakukan aktifitas yaitu pagi sampai menjelang tidur (Ginsberg, Chang, Matarese, 1982). Hal ini memberikan kemudahan dan praktis di dalam pengambilan sampel. *Rasio kurang 200 mg/gr menurut Jashevatzky, dianggap kondisi normal ("range" 12,4-196,9) dan pada penderita pre-eklampsia diperoleh mean 1824,4 mg/g dengan range 15,2-9552,5. Ditinjau dari nilai "range" tersebut berarti ada penderita pre-eklampsia dengan rasio kurang dari 200 mg/g.*

Pada kebanyakan penderita pre-eklampsia terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus ringan sampai sedang sehingga kreatinin plasma kadang-kadang lebih tinggi dari nilai rujukan orang normal tidak hamil. Pada beberapa kasus dengan pre-eklampsia berat perubahan pada ginjal sangat nyata dan kreatinin plasma dapat meningkat 2 sampai 3 kali nilai rujukan orang normal tidak hamil. Dengan demikian berarti ekskresi kreatinin dalam urin terpengaruh. Hal ini akan mempengaruhi perhitungan rasio proteinuria-kreatinin urin sewaktu.

Para peneliti terdahulu belum melaporkan perbedaan peningkatan rasio protein-kreatinin urin sewaktu yang sesuai dengan derajat pre-eklampsia (ringan dan

berat).

B. Rumusan Masalah

Dari latar belakang masalah tersebut diatas dirumuskan masalah :

1. Apakah terdapat peningkatan rasio proteinuria-kreatinin urin sewaktu pada pre-eklampsia .
2. Apakah ada perbedaan rasio proteinuria-kreatinin urin sewaktu antara prek-eklampsia ringan dan berat.
3. Dapatkah diperoleh batasan nilai rasio proteinuria-kreatinin sewaktu untuk pre-eklampsia ringan dan yang berat.

C. Tujuan Penelitian

Tujuan Umum : Mengetahui pola rasio protein-kreatinin urin sewaktu di dalam menunjang diagnosis pre-eklampsia.

Tujuan khusus :

1. Mengkaji kembali ratio protein-kreatinin dalam urin sewaktu pada kasus pre-eklampsia.
2. Menilai adanya perbedaan ratio protein-kretainin dalam urin sewaktu antara pre-eklampsia ringan dan berat.
3. Mendapatkan batasan nilai peningkatan rasio protein-kreatinin dalam urin sewaktu yang dapat dipakai sebagai penunjang untuk menetapkan derajat pre-eklampsia ringan atau berat.

D. Manfaat Penelitian

1. Untuk memberikan alternatif diagnosis laboratorium dalam menentukan pre eklamsia.
2. Sebagai parameter laboratorium untuk membantu menegakkan diagnosis pre-eklampsia ringan dan berat, serta memantau keadaan penderita sehingga dapat diwaspadai secara lebih dini kecenderungan penderita jatuh dalam derajat penyakit yang lebih berat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Pre-eklampsia dan Eklampsia

1. Batasan

Batasan pre-eklampsia dan eklampsia menurut Prtcard, Mac Donald, Gant, 1995, adalah suatu keadaan timbulnya hipertensi disertai proteinuria atau disertai udem atau kedua-duanya yang disebabkan oleh kehamilan setelah minggu ke 20.

Eklampsia adalah suatu keadaan timbulnya kejang-kejang pada penderita pre-eklampsia yang bukan kelainan neurologis.

Pre-eklampsia hampir secara eksklusif merupakan penyakit pada nulipara, biasanya terdapat pada wanita masa subur dengan umur yang ekstrim, yaitu pada remaja belasan tahun atau pada wanita berumur lebih dari 35 tahun.

2. Diagnosis

Pre-eklampsia dibedakan menjadi dua macam yaitu pre-eklampsia ringan dan pre-eklampsia berat (Alvarez 1984 ; Prtcard, Mac Donald, Gant, 1995).

2.1. Pre-eklampsia ringan dengan tanda-tanda :

Tekanan darah 140/90 mm Hg atau lebih atau ke-

naikan tekanan diastolik sama atau lebih 15 mm Hg dan kenaikan tekanan sistolik sama atau lebih 30 mm Hg dari tekanan basal, diukur dua kali dengan interval waktu lebih 6 jam; proteinuria kurang dari 5 g/24 jam; jumlah urine 24 jam lebih dari 500 ml; udem menyeluruh atau udem ekstremitas.

2.2. Pre-eklampsia berat dengan tanda-tanda :

Tekanan darah 170/110 mm HG atau lebih, atau kenaikan tekanan diastolik sama atau lebih 30 mm HG dan kenaikan tekanan sistolik sama atau lebih 60 mm Hg dari tekanan basal, diukur 2 kali dengan interval waktu 6 jam atau lebih; proteinuria lebih dari 5 g/24 jam; jumlah urin 24 jam kurang dari 500 ml; udem menyeluruh dan udem ekstremitas; dijumpai adanya sakit kepala, gangguan penglihatan, nyeri epigastrium dan udem pulmo. Laboratorium : serum kreatinin naik, trombosit menurun, hiperbilirubinemia akibat gangguan fungsi hepar dan peningkatan transaminase terutama SGOT.

3. Gejala Klinik dan Laboratorik

Gejala-gejala klinik dan laboratorik yang penting pada pre-eklampsia adalah : udem, hipertensi, dan proteinuria.

3.1. Udem atau Kenaikan Berat Badan

Peningkatan berat badan yang berlebihan mendasak sesungguhnya merupakan tanda yang pertama dan

khas dari pre-eklampsia, karena adanya retensi cairan yang abnormal. Biasanya terlihat adanya udem seperti pembengkakan kelopak mata dan jari-jari tangan (cincin menjadi sukar dipasang) (Prtrcard, Mac Donald and Gant, 1995).

3.2. Hipertensi

Hipertensi ialah tekanan darah diastolik paling rendah 90 mm Hg, tekanan sistolik paling rendah 140 mm Hg; atau kenaikan diastolik 15 mm Hg atau lebih dan kenaikan tekanan diastolik 30 mm Hg atau lebih. Pengukuran dilakukan sekurang-kurangnya 2 kali dengan selang waktu 6 jam atau lebih (Prtrcard, MacDonald and Gant, 1995).

Klasifikasi hipertensi pada kehamilan :

3.2.1. Hipertensi Karena Kehamilan

- a). Tanpa proteinuria atau udem yang hebat dan menyeluruh.
- b). Adanya proteinuria atau udem yang menyeluruh (pre-eklampsia), dibagi dua : berat dan ringan.
- c). Eklampsia

3.2.2. Hipertensi yang Kebetulan (Hipertensi Kronik)

Hipertensi kronik ialah adanya hipertensi yang menetap oleh sebab apapun pada umur kehamilan kurang dari 20 minggu, dan tidak ada kelainan mola hidatidosa atau perubahan mola yang luas atau hipertensi yang menetap setelah 6 minggu

pasca persalinan (Prtcard, MacDonald and Gant, 1995).

3.2.3. Hipertensi yang diperberat oleh kehamilan (Prtcard, Mac Donald, Gant, 1995).

Etiologi hipertensi pada kehamilan masih belum jelas. Dalam hal ini Gant menyusun suatu hipotesis yang mengemukakan hubungan antara etiologi hipertensi pada kehamilan dan kaitannya dengan pengamatan klinik:

- Terjadi terutama pada primigravida, jadi kemungkinan berperan faktor imunologik.
- Dilaporkan juga terjadinya pada kehamilan abdominal, maka bukan faktor uterus.
- Terjadi pada kehamilan tanpa janin, misalnya pada mola, maka di sini tidak ada faktor janin tetapi trofoblas penting.
- Pada gemeli frekuensi meningkat dengan bertambahnya trofoblas, disamping itu mungkin juga adanya faktor immunologi.
- Sembuh dengan lahirnya plasenta, maka di sini diperlukan trofoblas.
- Insiden meningkat pada penyakit vaskuler kronik misalnya pada diabetes, di sini sebabnya tidak jelas, mungkin adanya iskemik utero plasenta.
- Ditemukan pada predisposisi familial, kemungkinan adanya faktor genetik.

Dengan adanya analisa dari Gant (1980) di atas, maka hal tersebut tetap relevan dipakai sebagai dasar dalam mempelajari misteri hipertensi dalam kehamilan (Angsar, 1991; Prtcard, Mac Donald and Gant, 1995).

3.3. Proteinuria

Proteinuria sangat bervariasi pada antar kasus dan juga pada wanita hamil yang sama dari waktu ke waktu. Variasi ini merupakan keadaan yang fungsional bukan kelainan organik. Pada pre-eklampsia dini mungkin ditemukan proteinuria minimal atau tidak terjadi proteinuria. Pada bentuk yang lebih berat proteinuria dapat mencapai 10 g/L. Proteinuria biasanya terjadi lebih lambat dibandingkan kenaikan berat badan yang berlebihan dan juga hampir selalu terjadi lebih lambat dibandingkan dengan hipertensi. Pada beberapa kasus dilaporkan tidak ditemukan proteinuria.

Albuminuria kurang tepat untuk menjelaskan adanya proteinuria pada pre-eklampsia. Seperti pada kelainan-kelainan lain yang menyertai glomerulopati, disini terjadi kelainan membran glomerulus yang mengakibatkan kebocoran pada protein dengan berat molekul besar, sehingga ekskresi albumin yang abnormal akan diikuti oleh protein-protein lain seperti hemoglobin, globulin dan transferin.

3.4. Gejala klinik lain

Kadang-kadang muncul pada pre-eklampsia adalah : sakit kepala, nyeri epigastrika dan gangguan visus.

Sakit kepala jarang terjadi pada kasus-kasus yang ringan, tetapi frekuensinya meningkat pada kasus-kasus yang lebih berat. Pada wanita yang mengalami eklampsia, sakit kepala yang berat seringkali mendahului serangan kejang pertama. Sakit kepala biasanya frontal, tetapi dapat terjadi oksipital dan resisten terhadap analgesik yang biasa.

Nyeri pada epigastrium atau pada kuadran kanan atas, merupakan gejala pre-eklampsia berat dan merupakan petunjuk terjadinya ancaman kejang. Hal ini dapat disebabkan karena keregangan kapsula hepar dan mungkin akibat terjadinya udem dan perdarahan.

Gangguan visus bisa terjadi dapat berupa pandangan yang agak kabur sampai kebutaan dan biasanya bersifat sentral yang nampaknya akibat spasme arterola, iskhemia, udem, dan pada keadaan yang jarang benar-benar sebagai akibat pelepasan retina (Prtcard, Mac Donald, Gant, 1995).

4. Patogenesis Pre-eklampsia

Dari penelitian histopatologis menunjukkan adanya perubahan patofisiologis paling dini dan

konsisten yaitu adanya penurunan perfusi tropoblastik. Pada umur kehamilan 18-20 minggu di uterus terjadi perubahan morfologi :

1. Kegagalan terjadinya perubahan morfologi arteri spiralis yang berfungsi menjamin perfusi ruang intervillus plasenta.
2. Adanya oklusi fibrinoid dan invasi *foam cells* pada vaskuler.

Beberapa minggu atau bulan sebelum gejala klinik pre-eklampsia terlihat adanya perubahan :

1. Sensitivitas vaskuler terhadap angiotenzin II meningkat.
2. Aktivitas koagulasi meningkat (aktivitas platelet, faktor VIII) dan penurunan antitrombin III.
3. Peningkatan tromboksan dan fibronektin, serta penurunan prostasiklin sebelum hipertensi terdeteksi (Cuningham et.al, 1993).

Disfungsi dan kerusakan dari sel endotel diduga memegang peranan penting. Dengan teknik kultur sel endotel tali pusat dapat dikembangkan konsep baru tentang perubahan patogenesis dari pre-eklampsia secara invitro. Disini diduga bahwa disfungsi atau kerusakan sel endotel disebabkan faktor:

1. Immunologi
2. Sitotoksin
3. Kekurangan kalsium
4. Lipid peroksidasi

1. Immunologi.

Konsep ini menjelaskan peran anti bodi IgG dan IgM dalam kerusakan sel endotel. Ekspresi berbagai macam antigen pada sel endotel vaskuler mengakibatkan jaringan tersebut menjadi target imunologik penting. Ikatan antibodi IgG dan IgM dengan sel endotel vaskuler yang terbentuk meningkatkan distruksi jaringan itu sendiri. Dalam studi invitro pada kultur sel endotel vena umbilikalis janin dengan pengecatan imunofluoresensi didapat adanya ikatan kompleks antibodi IgG dan IgM yang lebih tinggi pada pemberian serum penderita pre-eklampsia dibanding dengan pemberian serum kehamilan normal (Rappaport, 1990).

Pada penelitian dengan menggunakan teknik imunositokimia pada kultur jaringan plasenta didapat bahwa pada kehamilan abnormal (pre-eklampsia) terjadi reaksi antigen antibodi, sementara pada kehamilan normal tidak terjadi (Labarere and Faulk, 1995).

Penelitian lain menyatakan bahwa, pre-eklampsia terjadi akibat proses imunologik yang disebabkan adanya implantasi fetus pada uterus (Loke & King, 1997) dan selanjutnya dikatakan bahwa, sistem imun tersebut mungkin saja bukan sebagai faktor pencetus langsung terjadinya pre-eklampsia, akan tetapi berhubungan dengan perannya yang ambigius (Vinantier et al, 1995).

2. Toksin

Diduga pada penderita pre-eklampsia beredar suatu zat toksik terhadap sel yang menyebabkan kerusakan dan disfungsi dari sel endotel. Suatu penelitian dengan memberikan serum darah penderita pre-eklampsia pada endotel secara invitro dan dengan menilai index kerusakan sel didapatkan bahwa pada sel endotel yang dituangi serum darah pre-eklampsia terjadi kerusakan sel yang lebih banyak dibanding dengan kontrol. Dengan mikroskop biasa dapat diketahui bahwa kerusakan sel tersebut berupa, retraksi, vakuolisasi, sel lisis atau terlepas. (Rogers, 1988).

3. Kekurangan Kalsium

Pada kehamilan dengan kekurangan kalsium akan terjadi perubahan metabolisme kalsium akibat mekanisme kompensasi tubuh, dan salah satu mekanisme tersebut adalah pengeluaran hormon paratiroid. Hormon ini akan menyebabkan perubahan permeabilitas membran sel endotel terhadap kalsium, perubahan *Voltage Operating Canal (VOC)* dan perubahan *Reseptor Operating Canal (ROC)*. Bila faktor endokrin tersebut diteliti secara invitro diketahui bahwa hormon paratiroid ternyata mengakibatkan pompa Na-K terhambat, sehingga pertukaran kalsium sel dihambat. (Zemel, 1990). Penggunaan kalsium sebagai pencegahan dan terapi

untuk mengatasi masalah kehamilan sampai saat ini masih diperdebatkan (Lindheime, 1996; Khadun, et al, 1997).

4. Peroksidasi lipid

Peroksidasi lipid terbentuk karena adanya radikal bebas dan yang dimaksud radikal bebas adalah atom atau gugusan atom yang mempunyai elektron yang tidak berpasangan pada orbital luarnya, biasanya merupakan zat antara, berenergi tinggi dan sangat bersifat reaktif(Retti Ratnawati, 1992). Radikal bebas bersumber dari :

- a. Tubuh sendiri, berupa senyawa-senyawa dari proses biologi normal, namun dalam jumlah berlebihan.
- b. Sel yang berperan pada proses peradangan.
- c. Berasal dari luar tubuh misalnya obat.
- d. Akibat radiasi (Purnomo Suryo Hudoyo, 1993).

Penelitian klinik tentang teori radikal bebas ini, sekarang lebih bisa diterima dari pada teori lainnya dalam menerangkan patogenesis pre-eklampsia (Dekker, GN, 1996).

Radikal bebas yang berperan pada pembentukan peroksida lipid adalah radikal bebas hidroksil. Radikal hidroksil sangat reaktif, hampir semua melekul didalam tubuh dapat dirusak, kemampuan khas dari radikas hidroksil adalah membentuk reaksi rantai seperti terjadinya peroksida lipid. Diantara

makro molekul yang paling rentan terhadap radikal hidroksil adalah fosfolipid dan kolesterol yang dijumpai pada membran sel. Berdasarkan penelitian kehamilan dengan pre-eklampsia mempunyai kadar kolesterol LDL yang tinggi dibanding kehamilan normal (Angsar, 1996). Satu radikal hidroksil dapat merusak ratusan rantai asam lemak tak jenuh menjadi peroksida lipid. Penimbunan peroksida lipid pada membran sel akan mengakibatkan gangguan fungsi sampai kerusakan sel.

Kerusakan membran sel endotel pembuluh darah akan menyebabkan :

- a. Gangguan permeabilitas lapisan endotel terhadap plasma.
- b. Kerusakan trombosit yang akan melepaskan enzim lisosom, tromboksan dan serotonin.
- c. Terhentinya produksi prostasiklin, meningkatkan tahanan primer perifer dan meningkatkan kepekaan terhadap bahan vasopresor serta meningkatkan agregasi trombosit. Prostatasiklin adalah zat yang diproduksi oleh endotel pembuluh darah yang menyebabkan vaso dilatasi pembuluh darah (Angsar, 1991).

Terjadi perubahan yang ditemukan pada ginjal, kardiovaskuler, hematologi, hepar dan otak.

4.1. Perubahan pada Ginjal

Menurut penelitian Studd (1973) kelainan ginjal pada pre-eklampsia disebabkan karena adanya penebalan membran basalis glomerulus, berbeda dengan kelainan ginjal kronik yang mirip pre-eklampsia yaitu glomerulo nefritis kronis di mana pada kelainan ini proteinuria disebabkan karena adanya defek yang selektif pada fungsi filtrasi dari glomerulus (Chesley, 1978).

Oleh Spargo dan kawan-kawan (1959) dengan menggunakan mikroskop elektron, ditemukan kelainan pada ginjal penderita pre-eklampsia yang disebut sebagai *glomerular capillary endotheliosis*. Kelainan ini berupa pembengkakan sel endotel pembuluh darah glomerulus, yang bisa menutup sebagian atau total lumen pembuluh darah. Pembengkakan ini disebabkan karena penimbunan masa yang halus yang terdapat di antara membran basalis dan sel endotel dan juga dalam sel endotelnya sendiri (Dunnihoo, 1990). Vassalli dkk. (1963) dengan cara pengecatan imunofluoresensi menemukan bahwa masa halus itu adalah fibrinogen. Hal ini memunculkan teori adanya suatu proses koagulasi di dalam pembuluh darah yang dirangsang oleh lepasnya tromboplastin yang berasal dari plasenta. Fibrinogen ini akan menghilang setelah melahirkan.

Penelitian lain yang dilakukan oleh Petrucco dkk. (1974), ditemukan adanya IgM, IgG dan

kadang-kadang komplemen pada glomerulus penderita pre-eklampsia. Hal ini menunjukkan adanya proses imun.

Kelainan tubulus hanya terjadi pada penderita eklampsia di mana terjadi perubahan degeneratif pada sel-sel tubulus serta obstruksi tubulus oleh protein (Prtcard, Mac Donald, Gant, 1995).

4.2. Perubahan pada Kardiovaskuler

Terjadi hipovolume karena adanya vasokonstriksi pembuluh darah, yang akan mengakibatkan nilai hematokrit naik. Setelah melahirkan, sistem vaskuler dilatasi, cairan darah meningkat dan hematokrit menurun (Prtcard, Mac Donald and Gant, 1995).

4.3. Perubahan Hematologi

Trombositopeni sering terjadi pada pre-eklampsia. Hal ini disebabkan adanya kerusakan endotel yang mengakibatkan terjadinya proses adesi dan agregasi trombosit. Produk degradasi fibrin dalam serum meningkat. Kadar fibrinogen plasma tidak banyak berbeda dengan kehamilan normal, kecuali terjadi solutio plasenta. (Prtcard, Mac Donald, Gant, 1995).

4.4. Perubahan Kimia darah

Hasil pemeriksaan kimia darah, kreatinin dan ureum tidak terlalu meningkat dibandingkan kadar normal wanita tidak hamil. Asam urat meningkat nyata terutama pada kelainan yang lebih berat.

4.5. Perubahan pada Hepar

Terjadi peningkatan hasil uji fungsi hepar. Kerusakan yang sering terjadi adalah nekrosis hemoragi periportal. Perdarahan pada tempat ini dapat meluas sampai di bawah kapsul hepar, membentuk hematoma subkapsuler (Prtcard, Mac Donald and Gant, 1995).

Pemeriksaan fungsi hati menunjukkan adanya kenaikan enzim SGOT, ini disebabkan kemungkinan adanya nekrosis periportal. Pada pre-eklampsia dikenal adanya sindroma dari *HELP*, yaitu *Hemolysis Elevated Liver Function Test and Low Platelet Count*, karena adanya mikroangiopati (Dunnihoo, 1990).

4.6. Perubahan pada Otak dan Mata

Perubahan pada otak, hanya diselidiki Postpartem, yaitu berupa : hiperemia, anoksia fokal, trombosis, dan perdarahan. Meskipun gangguan visus sering terjadi tapi jarang terjadi kebutaan (Prtcard, Mac Donald and Gant, 1995).

B. Proteinuria

Ginjal mempunyai kemampuan menyaring protein yang tergantung beberapa faktor, yaitu jumlah dan ukuran pori-pori, tekanan filtrasi, muatan listrik pada membran basal glomerulus, reabsorpsi protein oleh tubulus proksimal ginjal, ukuran, bentuk serta muatan molekul protein (Tahono, 1991).

Membran glomerulus terdiri atas tiga lapis yaitu lapisan endotel kapiler, membran basalis, epitel yang melapisi kapsula Bowman. Meskipun terdiri dari 3 lapisan, membran basalis mempunyai permeabilitas 100 sampai 1.000 kali permeabilitas kapiler biasa. Lubang pori-pori membran basalis kurang lebih 70 Å dan membrana basalis dapat menghalangi semua zat dengan berat molekul yang sama atau lebih besar dari protein plasma. Diameter protein plasma pada umumnya sedikit lebih besar dari 70 Å sedangkan EM Albumin 67.000.

Filtrat glomerulus mempunyai komposisi yang hampir tepat sama dengan komposisi cairan yang merembes dari ujung arteri kapiler ke dalam cairan interstitial, tidak mengandung eritrosit dan hanya mengandung 0,03 % protein atau kurang dari 1/200 protein plasma. Protein yang merembes ini, pada orang normal jumlahnya kurang lebih 1 g setiap hari (Guyton, 1981).

Jika Glomerulus utuh, protein yang lebih kecil dari albumin (BM < 67.000 Dalton), dapat difiltrasi sampai berbagai tingkat dan direabsorpsi oleh tubulus proksimal, dimana protein mengalami katabolisme dan

sebagai hasilnya, < 150mg protein diekskresikan tiap hari dalam urin. Proteinuria tubulus terjadi jika tubulus proksimal mengalami kerusakan, sehingga mengganggu reabsorpsi protein. Protein bentuk ini jarang melebihi 1500mg per hari, kecuali jika disertai dengan kerusakan glomerulus (Donald R.Mars, 1995).

Pada orang sehat tiap 24 jam, sebanyak 1 gram protein merembes keluar dari glomeruli dan 95 - 97 % di antaranya, direabsorpsi oleh tubulus ginjal melalui pinositosis untuk disintesis menjadi asam amino bebas. Proses reabsorpsi ini berlangsung dalam batas-batas maksimal tertentu sehingga kenaikan dalam jumlah kecil dari protein yang disaring tercermin dalam meningkatnya kadar yang diekskresi.

Albumin disamping BM-nya 67.000, juga bentuk molekulnya yang memanjang sehingga sulit melewati pori-pori serta adanya penolakan oleh muatan negatif yang terdapat pada membran basalis gromerulus, maka akan sulit untuk melewati membran tersebut. Selain itu 1 % albumin yang beredar mengangkut satu molekul glukosa, adanya proses glikasi ini menyebabkan muatan albumin menjadi -19 (dalam keadaan bebas bermuatan -18 pada pH 7,4). Keadaan ini kecuali akan mempersulit albumin melewati membran glomerulus, juga mekanisme reabsorpsi tubulus terganggu. Hanya 10 % albumin yang berada dalam urin adalah dalam bentuk terglikasi.

Pada orang normal, berbaring, mengeluarkan albumin kurang dari 7 ugr/menit, sedangkan dalam keadaan ber-

diri dan aktif dapat meningkat sampai 25 ugr/menit. (Tahono,1991).

Kerusakan glomerulus akan mengubah fungsinya, salah satu manifestasi kliniknya adalah kebocoran protein plasma.

Proteinuria dapat terjadi persisten atau intermiten. Pada persisten dapat terjadi secara pra-renal, renal, dan posrenal. Pada pra-renal terjadi karena meningkatnya protein yang melalui membran glomerulus, tubulus atau kedua-duanya. Sedangkan protein post renal disebabkan adanya infeksi pada ureter, prostat, vesika urinaria atau urethra.

Pada pre-eklampsia didapat adanya kelainan glomerulus yang berupa penebalan membran glomerulus yang disebabkan karena adanya penimbunan masa yang halus yang terdapat diantara membran basalis dan sel endotel dan juga dalam sel endotelnya sendiri.

Pada sel endotel membran glomerulus terdapat pori-pori atau ribuan lubang-lubang kecil yang disebut fenestra dan membrana basalis yang terdiri dari jala-jala fibril mukopolisakarida, dengan adanya penebalan tersebut maka akan terjadi perubahan pada membran basalis sehingga terjadi kebocoran protein. Dan berat ringannya kebocoran ini sesuai dengan berat ringannya kelainan pada membrana glomerulus. Sebab terjadinya perubahan pada membran basalis glomerulus, belum jelas kemungkinan adanya perubahan muatan listrik, perubahan sebagai akibat adanya turbulensi aliran darah atau

karena toksin (Prtecard, Donald and Gant, 1995).

C. Metabolisme Kreatinin

Kreatinin adalah hasil perombakan kreatin, semacam senyawa berisi nitrogen yang terutama ada dalam otot. Enzim fosfokinase (CPK, *creatine phosphokinase*) melakukan fosforilasi kreatin menjadi suatu senyawa fosfat kaya energi yang ikut serta dalam reaksi-reaksi yang memerlukan energi. Dalam setiap orang, banyaknya kreatinin yang dihasilkan dari perombakan kreatin cenderung tetap sama. Jumlah yang diproduksi dan diekskresikan berbanding sejajar dengan massa otot; pada pria kadarnya biasanya lebih besar daripada wanita. Jumlah kreatinin yang diekskresikan oleh satu orang tertentu dari hari ke hari adalah konstan. Juga, jumlah kreatinin yang dikeluarkan tidak berubah banyak dengan perubahan volume urin. Karena kenyataan ini, maka telah menjadi kebiasaan untuk mengontrol fungsi ginjal dengan mengukur kadar zat dalam urin 24 jam dan membandingkan dengan banyaknya kreatinin dalam sampel urin 24 jam tersebut.

Kreatinin tidak direabsorpsi oleh tubulus ginjal, produksinya konstan maka ekskresinya hanya ditentukan oleh filtrasi glomerulus sehingga sangat ideal untuk menentukan kliren. Kelemahan dari kliren kreatinin, karena sel-sel tubulus mensekresi sedikit kreatinin ke dalam filtrat glomerulus sehingga nilai kliren kreatinin kira-kira 10-20% lebih tinggi daripada kliren

inulin, namun hal ini tidak banyak berarti apabila kecepatan filtrasi normal.

D. Rasio protein-kreatinin urin sewaktu.

Dari laporan penelitian yang dilakukan oleh Ginsberg, Chang, Matarese dan Garella (1983), di mana dari 46 sampel yang diteliti didapat hubungan yang sangat bermakna antara rasio proteinuria-kreatinin urin sewaktu dengan proteinuria kuantitatif urin 24 jam. Hubungan terbaik didapat bila sampel urin sewaktu untuk ratio proteinuria-kreatinin diambil pada saat penderita dalam keadaan aktivitas yaitu urin pagi sampai menjelang tidur. Ratio yang kurang dari 0,2 mg/mg menunjukkan suatu keadaan yang normal.

Shaw, Risdon dan Jackson (1981), melaporkan bahwa adanya hubungan yang bermakna antara ratio proteinuria-kreatinin urin sewaktu dengan proteinuria kuantitatif urine 24 jam dan didapat hubungan kurang bermakna pada sampel urin sewaktu yang diambil terlalu pagi pada konsentrasi proteinuria urin 24 jam yang lebih dari 1.000 mg.

Boler, Zbella dan Gleicher (1987), melaporkan juga bahwa dari 54 sampel didapat hubungan yang bermakna antara ratio proteinuria-kreatinin urin sewaktu dengan proteinuria kuantitatif urin 24 jam pada kehamilan normal, multigravida, dan penderita kehamilan dengan hipertensi.

Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Jaschevatzky, Robenberg, Shalit, Zonder dan Grunstein (1990), dari 35 penderita pre-eklampsia dan 70 orang dengan kehamilan normal didapat adanya hubungan yang bermakna antara ratio proteinuria-kreatinin urin sewaktu dengan proteinuria kuantitatif urine 24 jam. Dan dari 70 orang dengan kehamilan normal didapat ratio proteinuria/kreatinin sewaktu kurang dari 200 mg/g.

E. Pemeriksaan protein dalam urin.

1. Pemeriksaan protein dalam urin.

Beberapa cara pemeriksaan untuk penetapan kadar protein urin :

Secara semikuantitatif dan kuantitatif

- a. Cara semikuantitatif:
 1. Pemanasan dengan asam asetat
 2. Dengan asam sulfosalisilat
 3. Carik celup
- b. Cara kuantitatif :
 1. Cara Esbach modifikasi Tsuchiya
 2. Dengan Spektrofotometer

Metode pemanasan dengan asam asetat

Prinsip: Dengan dipanaskan urin akan timbul kekeruhan, kekeruhan sesuai dengan konsentrasi protein. Pemberian asam esetat untuk mencapai titik isoelektris protein, pemanasan

selanjutnya akan terjadi denaturasi dan kemudian akan terjadi presipitasi.

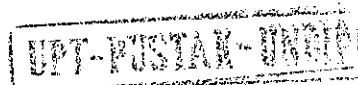
Syarat untuk pemeriksaan. urin harus jernih. Metode ini cukup peka, dapat mendeteksi protein sampai konsentrasi 5mg% (Graff,1982). Cara ini peka terhadap albumin, globulin, mukoprotein, protein Bence Jones, tidak peka terhadap hemoglobin dan mioglobin. Positif palsu terjadi terhadap kontras foto, tolbutamid, penisilin. Negatif palsu terjadi bila urin terlalu basa termasuk infeksi saluran kencing. Protein normal, dengan batas 100mg per 24 jam urin tak dapat dideteksi dengan cara ini. (Freeman & Haber, 1983).

Metode asam sulfosalisilat

Prinsip : Adanya protein dalam urin ditunjukkan dengan adanya kekeruhan setelah pemberian asam sulfosalisilat pada sampel urin.

Tes ini sangat peka, lebih peka dari pada pemeriksaan protein dengan metode carikcelup. Dapat mengetahui adanya albumin, globulin, protein Bence Jones, hemoglobin, glikoprotein. Albumin dengan konsentrasi 0,25 mg% dapat dideteksi dengan cara ini.

Positif palsu dan negatif palsu sama dengan pemeriksaan protein dengan metode pemanasan asam asetat.



Metode Carik celup

Prinsip : Albumin berikatan dengan antibodi berlabel enzim membentuk kompleks yang berikatan dengan substrat. Enzim akan memecah substrat memberi warna merah.

Tes ini peka terutama terhadap albumin, dapat dinyatakan sampai konsentrasi 5-10mg% atau 150-300 mg/liter urin (Wille, De Mott, Jacobs 1994).

Kertas carik dijaga jangan sampai terjadi perubahan warna, disimpan dalam tempat tertutup, sejuk, terlindung dari sinar matahari dan uap kimia.

Cara mengerjakan harus betul-betul mengikuti petunjuk.

Positif palsu : pH sangat tinggi

Negatif palsu : urin sangat encer, garam yang tinggi.

Metode Esbach modifikasi Tsuchiya

Prinsip : Jumlah protein yang diendapkan oleh reagen Tsuchiya Fosfoformat (asam pikrat) dihitung dengan albuminometer Esbach.

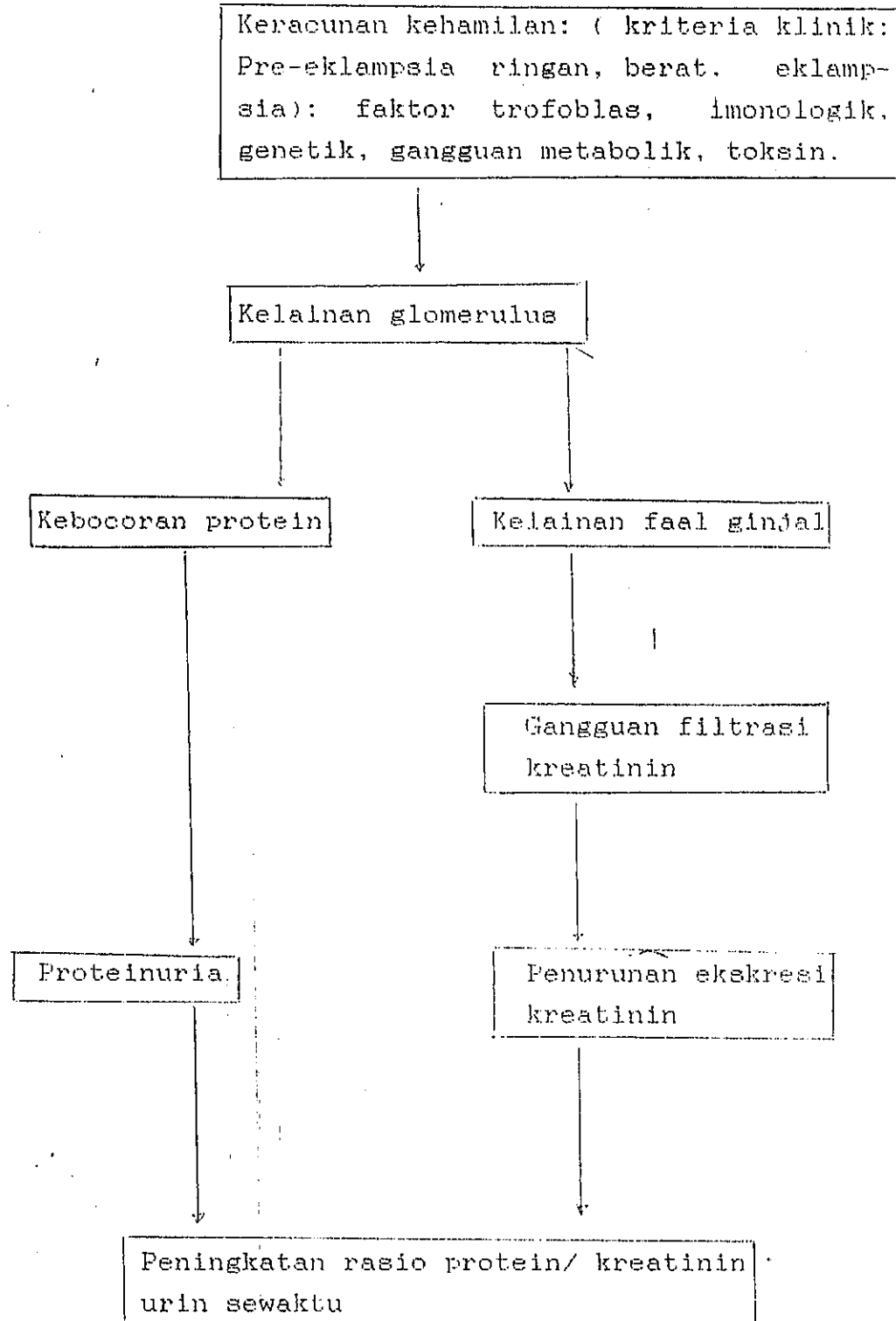
Pemeriksaan cara ini sudah tua, baik ketepatan dan ketelitian sangat rendah.

Spektrofotometer metode Biuret

Prinsip : Protein dan ion copper bereaksi dalam larutan alkalis akan membentuk kompleks warna.

Mempunyai ketelitian dan ketepatan yang tinggi, karena sebelum digunakan dilakukan kalibrasi. Dapat dikerjakan dengan cepat. Sampel yang digunakan sedikit.

F. Kerangka Teori



H. Hipotesis

1. Terdapat peningkatan rasio proteinuria-kreatinin urin sewaktu pada pre-eklampsia.
2. Ada perbedaan rasio proteinuria-kreatinin urin sewaktu antara pre-ekalmpsia ringan dan berat.
3. Dapat diperoleh batas nilai rasio protein/kreatinin urin sewaktu untuk pre-eklampsia ringan dan berat.

BAB III
METODA PENELITIAN

A. Ruang lingkup

Keilmuan : Ilmu Patologi Klinik khususnya sekresi dan eksekresi

Ilmu Kebidanan khususnya pre-eklampsia.

Wilayah dan tempat:

Jawa-Tengah

Surakarta : RSUD Dr.Moewardi dan RS.PKU,
RS.Dr.Oen, Puskesmas Mojosongo
II.

Semarang : RSU Dr.Kariadi.

Waktu : Januari s/d Desember 1997.

B. Definisi operasional variabel :

1. Pre-eklampsia ringan adalah kehamilan lebih dari 20 minggu dengan :

a. Tekanan darah 140/90 mmHg atau lebih, kenaikan diastolik sama atau lebih dari 15 mmHg dan kenaikan sistolik sama atau lebih dari 30 mmHg dari tekanan basal;

b. Udem menyeluruh atau oedem ekstremitas.

2. Pre-eklmapsia berat adalah kehamilan lebih dari 20 minggu dengan :

a. Tekanan darah 170/110 mmHg atau lebih, kenaikan

diastoloik sama atau lebih dari 30 mmHg dan kenaikan tekanan sistolik sama atau lebih dari 60 mmHg dari tekanan basal;

b. Udem menyeluruh (oedem anasarka) , dengan adanya : sakit kepala, gangguan penglihatan,nyeri epi-gastrium dan oedem pulmo.

3. Kehamilan normal adalah kehamilan usia lebih dari 20 minggu dengan :

a. Tekanan darah dalam batas normal;

b. Tidak terjadi atau terjadi proteinuria sampai +1;

c. Tidak didapatkan udem ekstremitas.

4. Faal ginjal dan kelainan morfologi :

a. Kelainan faal ginjal ialah kelainan yang dinilai berdasarkan peningkatan kreatinin dan ureum darah diatas nilai rujukan, ditetapkan dengan metode spektrofotometer dan diperhitungkan rasionya.

Nilai batas rujukan :

Kreatinin : 0,9 - 1,3 mg/100 ml

Ureum : 10-50 mg/100 ml.

Rasio ureum kreatinin : 10-20

(Schumann and Schweitzer; 1991)

b. Kelainan formofologi ginjal adalah kelainan yang dinilai berdasarkan abnormalitas hasil sedimen urin khususnya penemuan silinder yang bernilai patologis.

C. Jenis penelitian

Observasional analitik dengan pendekatan belah lintang.

D. Sampel dan Populasi

Sampel penelitian diambil secara tidak acak, quota dari penderita pre-eklampsia dan kehamilan normal yang memeriksakan diri di poliklinik dan yang dirawat di bangsal kebidanan dan kandungan RSUD. Dr. Muwardi, RS.PKU, RS. Dr. Oen Surakarta, Puskesmas Mojosongo Kodia Surakarta dan RSUP. Dr.Kariadi Semarang.

Jumlah sampel : 60 untuk pre-eklampsia ringan dan berat serta 30 untuk kehamilan normal.

E. Bahan Penelitian

Urin sewaktu penderita pre-eklampsia dan hamil normal yang dikemihkan antara jam 700 - 13.00
Serum darah diambil dari vena cubiti (darah dipusingkan).

F . Alat dan reagen pemeriksaan :

1. Alat :

- a. Fotometer Hitachi 704
- b. Fotometer Clinicon 4010
- c. Dispenser
- d. Tabung reaksi
- e. Waterbath

2. Reagen :

- a. Protein : Biuret
Merk : Boehringer
Mannheim
Catalog : 124281
- b. Kreatinin : Reagen untuk kreatinin
Merk : Boeringen
Mannheim
Catalog : 124192

G.Cara pemeriksaan :

a. Pemeriksaan protein dalam Urin

1. Metode : Biuret.
2. Prinsip : Protein dan ion copper bereaksi dalam larutan alkalis menjadi kompleks warna.
3. Material pemeriksaan : Urin sewaktu.
4. Reagen : BM (kat. 124281)
Terdiri dari :
R1 (reagen biuret)
R2 (reagen blangko)
5. Prosedur kerja :
- a. Urin 1cc + reagen biuret (tanpa diencerkan) 100 mikro liter, diinkubasikan 30 menit dalam suhu ruangan.
- b. Dibaca dengan fotometer Clinicon 4010 pada program CSF dengan faktor 400.

Blangko dengan pengenceran 1 : 10

c. Pembacaan pada display (mg/dl)

(Widmann, 1989)

b. Pemeriksaan Kreatinin dalam Urin

1. Metode : Jaffe tanpa deproteinasi.
2. Prinsip : Kreatinin dengan pikrat dalam larutan alkalis bereaksi menjadi suatu kompleks warna.
3. Material pemeriksaan : urin sewaktu dengan pengenceran 1:49(aquabides).
4. Reagen : EM Hitachi 704 katalog 1489291 terdiri atas :
Sodium hidroside solution
Picrit acid
5. Prosedur :
Alat fotometer Hitachi 704 dilakukan kalibrasi untuk menentukan faktor. Hasil dibaca lewat monitor, di kalikan dengan pengenceran.
(Boehringer Mannheim, 1994).

c. Pemeriksaan kreatinin dalam serum

1. Metode : Jaffe tanpa deproteinasi
2. Prinsip : Kreatinin dengan pikrat dalam larutan alkalis menjadi suatu kompleks warna

3. Material : Serum
4. Reagen : BM Hitachi 704 katalog 1489291
terdiri atas :

Sodium hidroside solution

Picrit acid

5. Prosedur :

Alat fotometer Hitachi 704 dilakukan kalibrasi untuk menentukan faktor. Hasil dibaca lewat monitor (Boehringer Mannheim, 1994).

d. Pemeriksaan Ureum dalam serum

1. Metode : Kinetik UV test
2. Prinsip : Urea dengan Urease akan berubah menjadi amonium karbonat. Ion Amonium yang terbentuk dengan reagen 1 (NADH) dan substrat akan membentuk ikatan kompleks warna.
3. Material : serum
4. Reagen : Reagen 1 Buffer/ NADH
Reagen 2 Buffer/ Enzim/substrat
Urea SYS
BM/ Hitachi 704/911
Katalog 1489364.

5. Prosedur :

Alat fotometer Hitachi 704 dilakukan kalibrasi untuk menentukan faktor. Hasil dibaca lewat monitor (Boehringer Mannheim, 1994).

H. Analisa data/ uji statistik

Data yang diperoleh merupakan data primer dengan skala rasio.

Hipotesis I : Uji kemaknaan untuk perbedaan "mean" dua sampel yang bebas (t-test).

Hipotesis II : Uji kemaknaan untuk perbedaan "mean" dua sampel yang bebas (t-test).

Hipotesisi III: Diambil batasan nilai peningkatan rasio pada pre-eklampsia ringan dan berat dengan nilai rentang masing-masing x sampai $x+2SD$.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. HASIL PENELITIAN

1. Kadar Kreatinin darah

Kadar kreatinin darah rata-rata pada pasien hamil normal 0,84 mg/dl (N = 30; SD = 0,1 mg/dl), kadar kreatinin darah rata-rata pasien pre-eklampsia 0,91 mg/dl (N = 60; SD = 0,29 mg/dl), kadar kreatinin darah rata-rata pre-eklampsia ringan 0,90 mg/dl (N = 30 ; SD = 0,25 mg/dl) dan kadar kreatinin darah rata-rata pada pasien pre-eklampsia berat 0,91 mg/dl (N = 30 ; SD = 0,32 mg/dl).

Nilai rujukan kreatinin darah : 0,9 - 1,3 mg/dl.

Tabel 4.1 : KADAR KREATININ DARAH

Jenis Sampel	Jumlah Sampel	Kadar Rata2 (mg/dl)	1SD (mg/dl)
Hamil Normal	30	0,84	0,1
PE. (ringan+berat)	60	0,91	0,29
PE. Ringan	30	0,9	0,25
PE. Berat	30	0,91	0,32

Ket.: PE = Pre-Eklampsia

2. Kadar ureum darah

Kadar ureum darah rata-rata pada pasien hamil normal 14,63 mg/dl (N = 30; SD = 3,07 mg/dl), kadar ureum darah rata-rata pasien pre-eklampsia 15,48 mg/dl (N = 60; SD = 5,95 mg/dl), kadar ureum darah rata-rata pre-eklampsia ringan 14,77

mg/dl (N= 30 ; SD = 4,36 mg/dl) dan kadar ureum darah rata-rata pada pasien pre-eklampsia berat 16,19 mg/dl(N= 30 ; SD = 7,20 mg/dl).

Nilai rujukan ureum darah : 10-50 mg/dl.

Tabel 4.2 : KADAR UREUM DARAH

Jenis Sampel	Jumlah Sampel	Kadar Rata2 (mg/dl)	1SD (mg/dl)
Hamil Normal	30	14,63	3,07
PE.ringan+berat	60	15,48	5,95
PE. Ringan	30	14,77	4,36
PE Berat	30	16,19	7,20

Ket. : PE. = Pre-Eklampsia

3. Rasio ureum-kreatinin darah.

Rasio ureum-kreatinin darah rata-rata pada pasien hamil normal 16,97 (N = 30; SD =2,71), rasio ureum-kreatinin darah rata-rata pasien pre-eklampsia 17,17 (N=60; SD = 4,54), rasio ureum-kreatinin darah rata-rata pre-eklampsia ringan 16,33 (N= 30 ; SD = 3,11) dan rasio ureum-kreatinin darah rata-rata pada pasien pre-eklampsia berat 18 (N= 30 ; SD = 5,56).

Nilai rujukan rasio ureum-kreatinin darah hamil normal : 11,55-22,34.

Tabel 4.3 : RASIO UREUM-KREATININ DARAH.

Jenis Sampel	Jumlah Sampel	Rasio rata2	1SD
Hamil Normal	30	16,97	2,71
PE-(ringan+berat)	60	17,17	4,54
PE. Ringan	30	16,33	3,11
PE. Berat	30	18	5,56

Ket. : PE=Pre-Eklampsia

4. Kadar kreatinin darah yang meningkat.

Dari 30 pasien pre-eklampsia ringan didapat 2 penderita (6,6%) kreatinin darah meningkat sedang pada pre-eklampsia berat didapat 3 penderita (10%) dengan kadar kreatinin darah.

Tabel 4.4: JUMLAH PENDERITA DENGAN KREATININ DARAH YANG MENINGKAT

NO.	Jenis sampel	Jumlah sampel	kreatinin naik	
			Jml. pend.	(%)
1.	PE.ringan	30	2	6,6
2.	PE.berat	30	3	10

Ket. : PE=Pre-Eklampsia

5. Sedimen Urin

Pada 30 pasien kontrol tidak ditemukan silinder urin, pada pre-eklampsia ringan dari 30 sample terdapat 2 sampel (6,67 %) selinder hialin positif (2-3/LPK) sedang pada 30 pasien pre-eklampsia berat terdapat 3 sampel (10 %) selinder hialin positif (3-4/LPK) dan 2 sampel (6,67%) selinder granuler positif

(2-3/LPK).

Sedang hasil pemeriksaan mikroskopis lainnya (sel darah putih, sel merah dan epitel) masih dalam batas nilai rujukan.

Tabel : 4.5 HASIL PENELITIAN SEDIMEN URIN

Jenis sampel	Jumlah sampel	selinder hialin(%)	sil-granuler (%)
Hamil Normal	30	-	-
PE. ringan	30	6,67	-
PE. berat	30	10	6,67

Ket. : PE=Pre-Eklampsia

6. Kadar protein urin sewaktu.

Kadar protein urin sewaktu rata-rata pada pasien hamil normal 191,17 mg/dl (N = 30; SD = 95,85 mg/dl), kadar protein urin sewaktu rata-rata pasien pre-eklampsia 357,12 mg/dl (N = 60; SD = 153,86 mg/dl), kadar protein urin sewaktu rata-rata pre-eklampsia ringan 294,74 mg/dl (N= 30 ; SD = 197,35 mg/dl) dan kadar protein urin sewaktu rata-rata pada pasien pre-eklampsia berat 357,21 mg/dl (N= 30 ; SD = 35,65 mg/dl).

Nilai rujukan protein urin sewaktu hamil normal : 47,45-334,84 mg/dl.

Tabel 4.6 : KADAR PROTEIN URIN SEWAKTU

Jenis sampel	Jumlah sampel(n)	kadar rata2 (mg/dl)	1 SD (mg/dl)
Hamil normal	30	191,17	95,85
PE.(ringan-berat)	60	357,21	153,86
PE. ringan	30	294,74	197,35
PE. berat	30	419,54	135,70

Ket.: PE=Pre-Eklampsia

7. Kadar kreatinin urin sewaktu

Kadar kreatinin urin sewaktu rata-rata pada pasien hamil normal 61,03 mg/dl (N = 30; SD = 34,33 mg/dl), kadar kreatinin urin sewaktu rata-rata pasien pre-eklampsia 67,71 mg/dl (N = 60; SD = 34,58 mg/dl), kadar kreatinin urin sewaktu rata-rata pre-eklampsia ringan 66,30 mg/dl (N = 30 ; SD = 31,03 mg/dl) dan kadar kreatinin urin sewaktu rata-rata pada pasien pre-eklampsia berat 69,12 mg/dl (N = 30 ; SD = 38,02 mg/dl).

Nilai rujukan kreatinin urin sewaktu hamil normal : 2,16-4,36 mg/dl.

Tabel 4.7 : KADAR KREATININ URINE SEWAKTU

Jenis sampel	Jumlah sampel(n)	kadar rata2 (mg/dl)	1 SD (mg/dl)
Hamil normal	30	61,03	34,33
PE. (ringan+berat)	60	67,71	34,58
PE. ringan	30	66,30	31,02
PE. berat	30	69,12	38,02

Ket.: PE=Pre-Eklampsia

8. Rasio Protein-kreatinin urin sewaktu

Rasio protein-kreatinin urin sewaktu rata-rata pada pasien hamil normal 3,26 (N = 30; SD = 0,55), rasio protein-kreatinin urin sewaktu rata-rata pasien pre-eklampsia 5,82 (N = 60; SD = 3,57), rasio protein-kreatinin urin sewaktu rata-rata pre-eklampsia ringan 4,44 (N= 30 ; SD

= 0,57) dan rasio protein-kreatinin urin sewaktu rata-rata pada pasien pre-eklampsia berat 7,2 (N= 30 ; SD = 2,22).

Nilai rujukan rasio protein-kreatinin urin sewaktu hamil normal : 2,16-4,36.

Tabel 4.8: RASIO PROTEIN-KREATININ URIN SEWAKTU

Jenis sampel	Jumlah sampel	rasio rata2	1 SD
Hamil normal	30	3,26	0,55
PE. (ringan+berat)	60	5,82	3,57
PE.ringan	30	4,44	0,57
PE.berat	30	7,2	2,22

Ket.: PE=Pre-Eklampsia

9. Uji beda mean rasio protein-kreatinin urin sewaktu.

Uji beda mean rasio protein-kreatinin urin sewaktu kontrol Vs PE, t.tabel 2, t.terukur 4,39, taraf kepercayaan 5%, hasil <0,05. Uji beda mean rasio protein-kreatinin urin sewaktu PE ringan Vs PE berat. t.tabel 2, t.terukur 3,97, taraf kepercayaan 5%, hasil <0,05

Tabel 4.9 : UJI BEDA MEAN RASIO PROTEIN-KREATININ URIN SEWAKTU

Uji beda mean	t. tabel	t. terukur	taraf kpc.	hasil
Hamil N. Vs PE.ringan	2	8,25	5%	p<0,05
Hamil N.VS PE.berat	2	10,54	5%	p<0,05
Hamil N. VS PE.	1,99	4,39	5%	p<0,05
PE.ringan VS PE.	1,99	1,90	5%	p>0,05
PE.ringan VS PE.berat	2	3,97	5%	p<0,05
PE.berat VS PE.	1,99	1,5	5%	p>0,05

Ket. PE = Pre-Eklampsia

kpc= kepercayaan N= Normal

10. Frekwensi hamil normal dan sampel rasio protein-kreatinin sewaktu berdasarkan riwayat kehamilan.

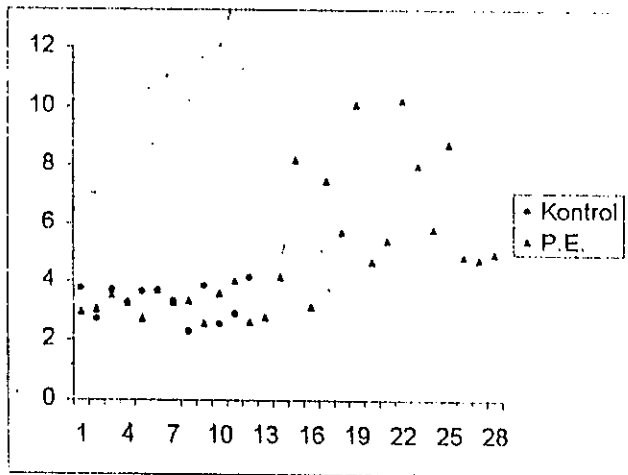
Dari 30 pasien hamil normal didapat 12 pasien (40%) primipara, 18 pasien (60%) multipara. Dari 60 pasien pre-eklampsia 38 pasien (46,7%) primipara, 32 pasien (53,33%) multipara. Dari 30 pasien PE ringan 14 pasien (48,9) primipara, 16 pasien (51,1%) multipara. Dari 30 pasien PE berat 14 pasien (48,9%) primipara, 16 pasien (51,1%) multipara.

Tabel 4.10 : FREKWENSI KONTROL DAN SAMPEL BERDASARKAN PRIMIPARA DAN MULTIPARA.

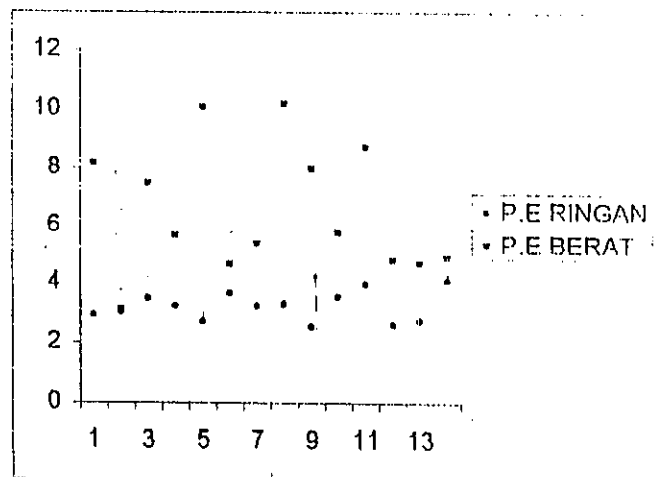
Jenis sampel	N	Primipara	Multipara
Hamil Normal	30	12 (40%)	18 (60%)
PE (ringan+berat)	60	38 (46,7%)	32 (53,33%)
PE ringan	30	14 (48,9%)	16 (51,1%)
PE berat	30	14 (48,9%)	16 (51,1%)

Ket. : PE= Pre-Eklampsia

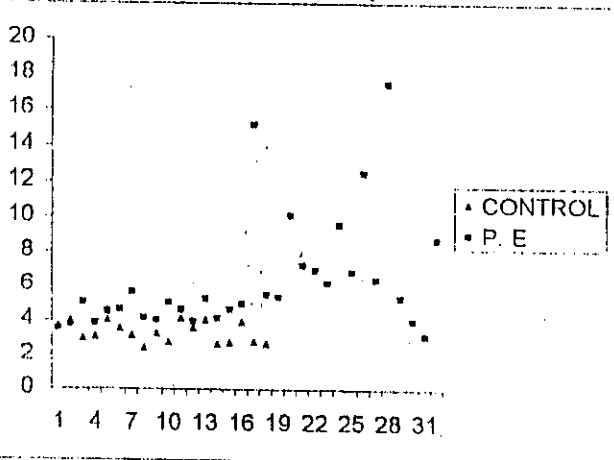
Gambar 4 (1,2,3,4)



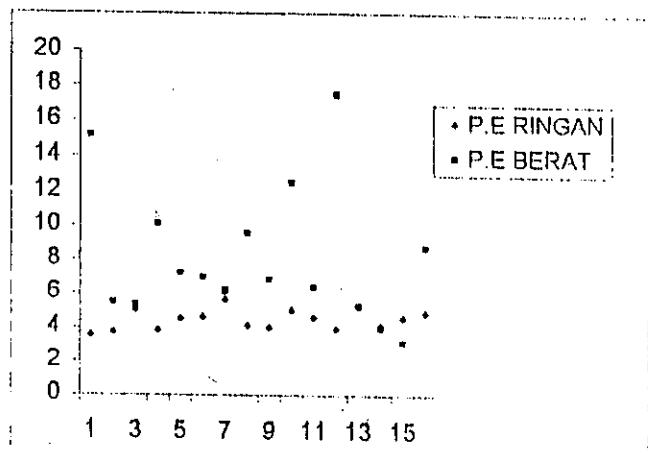
Gambar 4.1.
Frekwensi Rasio Protein - Kreatinin Urine sewaktu, Primipara, Kontrol vs Pre-eklampsia



Gambar 4.2.
Frekwensi Rasio Protein - Kreatinin Urine sewaktu, Primipara, P.E. Ringan vs P.E. Berat



Gambar 4.3.
Frekwensi Rasio Protein - Kreatinin Urine sewaktu,
Multipara, Kontrol vs Pre-eklampsia



Gambar 4.4.
Frekwensi Rasio Protein - Kreatinin Urine sewaktu,
Multipara, P.E. ringan vs P.E. Berat

Hasil lengkap gambar pada lampiran 9 dan 10 halaman 66 dan 67

B. PEMBAHASAN

1. Kadar kreatinin darah

Dari penelitian Prtcard (1978) disebutkan bahwa pada pre-eklampsia terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus dari ringan sampai sedang sehingga kreatinin plasma kadang-kadang lebih tinggi dari nilai rujukan orang normal tidak hamil. Dan pada beberapa kasus dengan pre-eklampsia berat, perubahan pada ginjal sangat nyata sehingga kreatinin plasma dapat meningkat 2-3 kali nilai rujukan orang normal tidak hamil.

Dari hasil penelitian didapat 2 penderita pre-eklampsia ringan dengan kadar kreatinin plasma diatas nilai rujukan (6,6%) sedangkan

pada pre-eklampsia berat didapat 3 penderita dengan kreatinin plasma lebih tinggi nilai rujukan. Tidak ditemukan kenaikan kadar kreatinin plasma baik pada pre-eklampsia ringan maupun berat yang meningkat sampai 3 kali nilai rujukan.

2. Ureum darah

Kadar ureum darah pada penelitian ini, baik pada pre-eklampsia ringan maupun berat tidak didapat adanya kenaikan diatas nilai rujukan.

3. Rasio ureum-kreatinin darah

Dengan nilai rujukan wanita hamil normal maka pada pre-eklampsia ringan tidak ditemukan kenaikan rasio ureum-kreatinin darah diatas nilai rujukan, sedang pada pre-eklampsia berat didapat 3 penderita (10%) dengan rasio ureum-kreatinin darah diatas nilai rujukan.

Dibanding dengan penelitian terdahulu dimana pada penelitian ini hanya ditemukan 2 penderita pre-eklampsia ringan dan 3 penderita pre-eklampsia berat dengan kenaikan kreatinin plasma yang ringan serta tidak ditemukan kenaikan kreatinin plasma yang meningkat sampai 3 kali nilai rujukan, maka hasil penelitian ini relatif kelainan fungsi ginjal

lebih ringan sehingga dapat digambarkan bahwa penurunan laju filtrasi glomerulus sebagai komplikasi pre-eklampsia secara keseluruhan tidak nyata.

4. Sedimen urin

Dari penelitian sedimen urine menunjukkan bahwa pada pre-eklampsia ringan dari 30 sampel terdapat 3 sampel (10%) selinder hialin positif (2-3/lpk), sedang pada 30 pasien pre-eklampsia berat didapat 2 sampel (6,6%) selinder hialin positif (3-4/lpk) dan 2 sampel (6,6%) selinder granuler positif.

Suatu penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Polak dan Nettles (1978) dari 35 penderita pre-eklampsia 6 penderita (6,7%) ditemukan selinder yang berisi eritrosit, leukosit dan epitel serta 6 penderita (1,7%) ditemukan beberapa selinder hialin dan granular.

Dibandingkan hasil penelitian terdahulu tersebut, bahwa hasil penelitian sedimen urin pada penelitian ini menunjukkan kelainan yang relatif lebih ringan dan ini menunjukkan lesi yang terjadi pada ginjal sebagai akibat komplikasi pre-eklampsia masih dalam tahap minimal.

Granula dari selinder granular kemungkinan berasal agregasi protein bukan degenerasi sel karena banyak sel-sel yang ditemukan semuanya

masih dalam batas nilai rujukan.

5. Rasio protein-kreatinin urin sewaktu.

Dari hasil penelitian ini didapat bahwa :

Rasio protein-kreatinin urin sewaktu pada pasien pre-eklampsia berbeda (lebih tinggi) secara bermakna dibanding kehamilan normal ($p < 0,05$), sehingga hipotesis I diterima.

Rasio protein-kreatinin urin sewaktu pada pasien pre-eklampsia berat berbeda (lebih tinggi) secara bermakna dibanding pre-eklampsia ringan ($P < 0,05$), maka hipotesis II diterima, sehingga apabila rasio protein-kreatinin urin sewaktu akan digunakan sebagai salah satu parameter diagnosis pre-eklampsia ringan dan berat maka nilai batas yang kami ajukan sementara adalah preeklamsia ringan dengan rasio protein-kreatinin sewaktu 4,44-6,15 dan pre-eklampsia berat 11,64.

Pada penelitian Jaschevatzky (1990) untuk perhitungan rasio kreatinin urin sewaktu digunakan satuan mg/g. Dari penelitian kami dengan satuan yang berbeda (mg/g), didapat hasil yang sesuai dengan penelitian Jaschevatzky yaitu adanya peningkatan rasio protein-kreatinin urin sewaktu pada pasien pre-eklampsia dibanding rasio kehamilan normal.

6. Diagram frekwensi rasio protein-kreatinin urin sewaktu.

- a. Primipara antara kontrol dan PE dan primipara antara PE ringan dan berat.

Terlihat bahwa penyebaran primipara antara PE dan kontrol (4.1) dan penyebaran primipara antara PE ringan dan berat (4.2) menunjukkan adanya batas yang nyata, keadaan ini mendukung adanya perbedaan bermakna rasio protein-kreatinin urin sewaktu antara kontrol dan PE serta antara PE ringan dan berat, tanpa melihat jumlah kehamilan.

- b. Multipara antara kontrol dan PE dan multipara antara PE ringan dan berat.

Disini juga terlihat batas penyebaran multipara yang nyata antara kontrol dan PE (4.3) serta antara PE ringan dan berat (4.4), yang mendukung adanya perbedaan bermakna rasio protein-kreatinin urin sewaktu antara kontrol dan PE serta antara PE ringan dan berat, tanpa melihat jumlah kehamilan.

- c. Dari pengamatan berdasarkan pembagian jumlah kehamilan, secara keseluruhan menunjukkan bahwa tidak jauh berbeda rasio protein-kreatinin sewaktu dibandingkan dengan populasi sampel tanpa membedakan jumlah kehamilan. Kecenderungan ini

merupakan suatu parameter bahwa dalam menentukan rasio protein-kreatini sewaktu untuk membedakan drajat pre-eklampsia tidak berhubungan dengan jumlah kehamilan.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

KESIMPULAN

1. Rasio protein-kreatinin urin sewaktu pada pre-eklampsia lebih tinggi dengan perbedaan bermakna dari pada hamil normal ($P < 0,05$).
2. Rasio protein-kreatinin urin sewaktu pada pre-eklampsia berat lebih tinggi dengan perbedaan bermakna dari pada pre-eklampsia ringan ($p < 0,05$).
3. Batasan pre-eklampsia ringan sementara adalah pada nilai batas rasio protein-kreatinin 4,44-6,15. Batasan pre-eklampsia berat pada nilai batas rasio protein-kreatinin 11,64.

SARAN

Rasio protein-kraetini urin sewaktu dapat dipergunakan sebagai salah satu parameter penunjang diagnosis dan pemantauan pada kasus pre-eklampsia.

UPT-ROSTAN-DROPT

DAFTAR PUSTAKA

- Alvarez RR. 1984. *Pre-eclampsia-eclampsia & Other Gestational Edema-proteinuria-hypertensive Disorders (GEPH)*. dalam : Benson RC. *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment*. 5th ed. Singapore. Lange Medical Publications : 763-72.
- Angsar MD. 1991. *FPH Gestosi Dalam Perspektif*. Simposium Gestosis. PTP VII POGI. Surakarta, 25 hal.
- Angsar MD. 1996 *Perbandingan profil lemak antara kehamilan pre-eklampsi dan kehamilan normotensiv*. *Obstet Ginecol Indonesia*.
- Boler L, Zbella EA, Gleicher N. 1987. Quantitation of Proteinuria in Pregnancy by the Use of Single Voided Urine Samples. *Obstet Gynecol* vol.70.1.:99-100.
- Chesley LC. 1978. *The Kidney*. dalam : *Hypertensive Disorders in Pregnancy*. New York. Appeton century Croft : 154-64.
- Creatinin. 1994. *Instructional leaflet* Boehringer Mannheim.
- Cunningham et al. 1993. *Hypertensive Disorders in Pregnancy in William obstetrics*. 19 ed. USA. Prentice. Hall International Inc; 767 - 775.
- Dekker GA. 1996 *Endothelial dysfunction in pre-eclampsia. Part 1 : Primary prevention therapeutic*. *The Netherlands. J Perinat Med*, 24(2) 99-117.
- Dunnihoo DR. 1990. Obstetric problems of pregnancy. dalam *Fundamentals Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia. JB Lippincott Company : 474-8.
- Freeman JA, & Beeler MF. 1983. *Urinalis*. Laboratory medicine/urinalisi and medical microscopy 2nd. Philadelphia. Lea & Febiger, : 143.
- Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. 1982. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* vo. 309.25 : 1543-6.
- Graf SL. 1992. *Chemical examination. Hand Book of Routine Urinalysis*, Philadelphia. JB. Lippincott Company, : 32
- Guyton A.C. 1981. *Fisiologi Kedokteran ; Terjemahan Aji Dharma, P.Lukmanto*. Jakarta. EGC : 594-5.

- Hardjito dan Martoharsodo S. 1970. *Eklampsia di Rumah Sakit Dokter Hasan Sadikin Bandung*. Naskah lengkap KOGI I. Jakarta.
- Jacobs DS. De Mott WR. Wille DR. 1994. *Urinalysis and Clinical Microscopy*. Laboratory Test Hand Book. 3rd Ed. Ohio. Lexi-Comp Inc, : 147
- Jaschevatzky OE, Rsenberg RN, shali A, Zonder HB, Grunstein. 1990. Protein/creatinin Ratio in Random Urine Specimens for Quantitation of Proteinuria in Pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. vol.75.4 : 604-6.
- Khedum SM. Moodley. Naiker, Maharj H. 1997 *Drug management of hipertensive disorder of pregnancy*. Pharmacol, 74(2): 221-58.
- Labarrere and Faulk. 1995 Intercellular adhesion molecule - 1(ICAM -1) and IIIA-DR antigen are expressed on endovascular cytotrophoblast in ab normal pregnancies. *Am j Reprod Immunol*, (33L1) ; 45-53.
- Lindheiner MD. 1996 *Pre-ec 1996 preventable? How dispulve on its treatment been resolved?*. Curr Opin Neprol Hypertns, 5(5):452-8.
- Loke YW and King A. 1997. *Imunology of Human placental implantation = clinical implications of our current understanding*. Mol Med Today 3(4), 153-9.
- Permatasari N. dan Ratnasari R. 1992 *Konsep dasar radikal bebas dan peranannya pad penyakit*. Round Table Descussion. Malang, CNI : 11.
- Prtcard JA, Mac Donald PC, Gant NF. 1995. *Hypertensive Disorders in Pregnancy*. William's Obstetrics. 19th ed. New York. Appleton Century Crots : 763-90.
- Rappaport VJ et al. 1993. *Anti vascular endothelial cell anti bodies in sivere pre-eclamsia*. American J. Obstertic and Gynaecology, 162 ; 138 - 146.
- Schumann GB and Sweitzer SC. *Examinations of urine*. in: Henry JB Clinical Diagnosis Management by Laboratory methods. 18th ed. Philadelphia. WB. Sauders Company, 1992 : 141-143.
- Shaw AF, Risdon P. Lewis-Jacson JD. 1983. Proteincreatinine Index and Albustix in Assessment of Proteinuria. *Br Med J* : vol.287:929-32.

- Suryohudoyo P. 1993 *Oksidan, anti oksidan dan radikal bebas*. Simposium Oksidan dan antioksidan, Surabaya, Amaropo : 37-49.
- Tahono. *Mikroalbuminuria Parameter Deteksi Dini Ke-lainan Ginjal*. Simposium Pendekatan Baru Penatalaksanaan Gagal Ginjal Kronik. Surakarta : 2-4.
- Tisker CC. and Wilcox Cs. 1997. *Buku saku nefrologi*. Terjemahan Widayanti D.Wulandari.Ed 3. Jakarta, EGC : 37-43
- Total Protein. *Intructional leaflet*. Boehringer Mann heim, 1994
- Vinatier D. Prolongean JF.Dufour P. Tordicmann N. Theeten G.Depret S. 1995.*Psysio pathology of pre-eclampsia : the role of immunology*. J Gynecol Osbtet Biol Reprod (Paris),24(4): 387-99.
- Widmann FK. 1989. *Tinjauan klinik atas hasil pemeriksaan laboratorium*. Terjemahan Siti Boedina Kresno, R. Gandasoebrata, J. Latu. Jakarta. ECG. : 535-9.
- Wiknyosastro H. 1994. *Pre-eklampsia dan Eklampsia dalam : Ilmu Kebidanan*. ed 3. Jakarta. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawiroharjo : 280-99.
- Zenel. Mitchel B et al. 1990. *Altered platelet calcium metabolesmi as an predictor of increased periferal vascular resistance and pre-eclampsia In urban block women* The New England Journal of Medicine, 323: 434-38.