

**HUBUNGAN KADAR SATURASI OKSIGEN, ASAM URAT, DAN
KREATININ TERHADAP HASIL LUARAN IBU PADA PASIEN
PREEKLAMPSIA BERAT**

*CORRELATION BETWEEN OXYGEN SATURATION, URIC ACID, AND
CREATININE LEVEL TO THE MATERNAL OUTCOME OF A WOMAN WITH
SEVERE PREECLAMPSIA*

FADLIA PRATIWI SUYUTHI



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

TESIS

HUBUNGAN KADAR SATURASI OKSIGEN, ASAM URAT, DAN KREATININ TERHADAP HASIL LUARAN IBU PADA PASIEN PREEKLAMPSIA BERAT

*THE RELATION OF OXYGEN SATURATION, URIC ACID, AND
CREATININE LEVEL TO THE MATERNAL OUTCOME OF A WOMAN WITH
SEVERE PREECLAMPSIA*

Sebagai salah satu syarat menyelesaikan program pendidikan dokter
spesialis dan mencapai gelar spesialis

Program Studi

Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

FADLIA PRATIWI SUYUTHI

DEPARTEMEN OBSTETRI & GINEKOLOGI

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : **Fadlia Pratiwi Suyuthi**

No. Pokok : C105216104

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang berjudul

HUBUNGAN KADAR SATURASI OKSIGEN, ASAM URAT, DAN KREATININ TERHADAP HASIL LUARAN IBU PADA PASIEN PREEKLAMPSIA BERAT

adalah karya ilmiah saya sendiri dan sepanjang pengetahuan saya di dalam naskah tesis ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diterbitkan sebelumnya, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari ternyata di dalam naskah tesis ini dapat dibuktikan terdapat unsur – unsur penjiplakan, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan saya tersebut dan diproses sesuai dengan hukum yang berlaku

Makassar, Februari 2020



Fadlia Pratiwi Suyuthi

TESIS

**HUBUNGAN KADAR SATURASI OKSIGEN, ASAM URAT, DAN
KREATININ TERHADAP HASIL LUARAN IBU PADA PASIEN
PREEKLAMPSIA BERAT**

Disusun dan diajukan oleh :

FADLIA PRATIWI SUYUTHI

Nomor Pokok : C105216104

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 29 Mei 2020

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

MENYETUJUI

KOMISI PENASEHAT

Dr. dr. St. Maisuri T. Chalid, SpOG(K)
Pembimbing Utama

Dr. dr. Samrichard Rambulanqi, Sp. OG
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

dr. Ulend Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D

Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K) M.Med.Ed

PRAKATA

Dengan memanjatkan puji dan syukur kehadiran Allah SWT, atas segala rahmat, karunia serta perlindungan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis bermaksud memberikan informasi ilmiah mengenai Hubungan Kadar Saturasi Oksigen, Asam Urat, dan Kreatinin terhadap Hasil Luanan Ibu pada Pasien Preeklampsia Berat yang dapat menjadi bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya.

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada **Dr. dr. St. Maisuri T. Chalid, SpOG(K)** sebagai pembimbing I, **dr. Samrichard Rambulangi, SpOG** sebagai pembimbing II, serta **dr. Firdaus Kasim, M.Sc** sebagai pembimbing statistik atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada **Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp.OG (K)** dan **dr. Eddy Tiro, Sp.OG(K)** sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam menyempurnakan penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Kepala Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin **Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K)** ;Ketua Program Studi **Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp.OG(K)**; Sekretaris Program Studi, **Dr. dr. Nugraha Utama Pelupessy, Sp.OG(K)**, seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
2. Penasihat akademik penulis **dr. A. Nursanty Padjalangi, Sp.OG(K)** yang selalu

mendukung dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan dan penelitian untuk karya tulis ini.

3. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi khususnya angkatan Juli 2016 atas bantuan dan kerjasamanya selama proses pendidikan
4. Paramedis dan staf Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
5. Kedua orang tua, saudara kandung, dan seluruh keluarga besar penulis, telah memberikan restu untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, dan dukungan yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan.
6. Pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian dapat berjalan sebagaimana mestinya.
7. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga tesis memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Obstetri dan Ginekologi pada khususnya di masa yang akan datang.

Makassar, Februari 2020

Fadlia Pratiwi Suyuthi

ABSTRAK

FADLIA PRATIWI SUYUTHI. *Hubungan Kadar Saturasi Oksigen, Asam Urat, dan Kreatinin terhadap Hasil Luaran Ibu Pasien Preeklampsia Berat (dibimbing oleh Maisuri T. Chalid, Samrichard Rambulangi, Deviana S. Riu, Eddy Tiro, dan Firdaus Kasim).*

Penelitian ini bertujuan menilai hubungan antara kadar saturasi oksigen, asam urat, dan kreatinin terhadap luaran pasien dengan preeklampsia berat.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *cross sectional*. Besaran sampel dihitung dengan menggunakan rumus penghitungan jumlah sampel uji analisis korelatif kategorik tidak berpasangan. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik total sampling. Sampel sebanyak 135 orang perempuan yang mengalami preeklampsia berat di Rumah Sakit Umum Pusat dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar. Data dianalisis menggunakan SPSS 21.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa saturasi oksigen ($p= 0.021$) dan asam urat memiliki ($p= 0.006$) hubungan dengan terjadinya komplikasi pada preeklampsia berat. Saturasi oksigen ($p= 0.000$) dan asam urat ($p= 0.028$) juga memiliki hubungan dengan terjadinya mortalitas pada preeklampsia berat. Kreatinin tidak memiliki hubungan dengan terjadinya komplikasi ($p= 0.565$) dan mortalitas ($p= 0.358$) pada preeklampsia berat. Analisis regresi logistik menunjukkan bahwa saturasi oksigen ($OR= 5.443$; $p= 0.016$) dan asam urat ($OR= 4.333$; $p= 0.004$) memiliki hubungan dengan terjadinya komplikasi pada preeklampsia berat. Dengan demikian, saturasi oksigen dan asam urat memiliki hubungan dengan terjadinya komplikasi dan mortalitas pada preeklampsia berat.

Kata kunci: preeklampsia berat, saturasi oksigen, kreatinin, asam urat



ABSTRACT

FADLIA PRATIWI SUYUTHI. *Correlation Between Oxygen Saturation, Uric Acid, and Creatinine Levels and Maternal Outcome of a Women with Severe Preeclampsia* (supervised by **Maisuri T. Chalid, Samrichard Rambulangi, Deviana S. Riu, Eddy Tiro, and Firdaus Kasim**)

The aim of this research is to measure the correlation between oxygen saturation, uric acid, creatinine level, and maternal outcomes of women with severe preeclampsia as one of the main causes of maternal morbidity and mortality occurring in 5-10% of pregnancies.

This research was observational study with cross sectional design. The number of samples was calculated using uncoupled categorical correlative analysis and determined using total sampling technique consisting of 135 women with severe preeclampsia in Wahidin Sudirohusodo General Hospital of Makassar. The data were analyzed by using SPSS 21.

The results of this research indicate that oxygen saturation ($p=0.021$) and uric acid ($p=0.06$) have a correlation with complication on severe preeclampsia. Oxygen saturation ($p=0.000$) and uric acid ($p=0.028$) also have a correlation with mortality on severe preeclampsia. Creatinine ($p=0.56$) and mortality ($p=0.358$) have no correlation with complication on severe preeclampsia. Logistic regression analysis indicates that oxygen saturation ($OR=5.443$; $p=0.016$) and uric acid ($OR=4.333$; $p=0.004$) have a correlation with complication on severe saturation. This, oxygen saturation and uric acid have a relation with complication and mortality on severe preeclampsia.

Key words: severe preeclampsia, oxygen saturation, creatinine, uric acid.



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
PRAKATA	v
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xv
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Preeklampsia Berat	5

a. Definisi Preeklampsia Berat	5
b. Patofisiologi Preeklampsia Berat	6
c. Diagnosis Preeklampsia Berat	10
d. Hasil Luaran Ibu	14
B. Saturasi Oksigen	15
a. Definisi	15
b. Hubungan Saturasi Oksigen dan Hipoksemia	16
c. Pengukuran Saturasi Oksigen	18
d. Faktor yang mempengaruhi hasil pembacaan	18
e. Hubungan saturasi oksigen dengan hasil luaran Ibu	19
C. Asam Urat	20
a. Definisi	20
b. Struktur Kimia	21
c. Metabolisme	21
d. Pemeriksaan Asam Urat	22
e. Faktor – faktor yang mempengaruhi kadar asam urat	22
f. Hubungan kadar asam urat dengan hasil luaran ibu	24
D. Kreatinin	27
a. Definisi	27
b. Metabolisme	27
c. Pemeriksaan Kreatinin	28
d. Faktor – faktor yang mempengaruhi kadar kreatinin	29
e. Hubungan kadar kreatinin dengan hasil luaran ibu	30
E. Kerangka Teori	31

F. Kerangka Konsep	32
G. Hipotesis Penelitian	33
H. Definisi Operasional	33
BAB III. METODE PENELITIAN	35
A. Rancangan Penelitian	35
B. Waktu dan Tempat Penelitian	35
C. Populasi Penelitian	35
D. Sampel Penelitian	36
E. Teknik Pengambilan Sampel	37
F. Kriteria Penelitian	37
G. Cara Kerja Penelitian	37
H. Alur Penelitian	38
I. Analisis Statistik	38
J. Etika Penelitian	39
BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	40
A. Hasil Penelitian	40
B. Pembahasan	46
BAB V. SIMPULAN DAN SARAN	51
A. Simpulan	51
B. Saran	52

DAFTAR PUSTAKA	53
LAMPIRAN	56

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Karakteristik subjek peneitian	41
2. Hubungan kadar saturasi oksigen, kreatinin, dan asam urat terhadap kejadian komplikasi preeklampsia berat	43

3. Hubungan kadar saturasi oksigen, kreatinin, dan asam urat, terhadap mortalitas preeklampsia berat	44
4. Pengaruh saturasi oksigen dan asam urat terhadap morbiditas preeklampsia berat	45
5. Pengaruh saturasi oksigen dan asam urat terhadap mortalitas preeklampsia berat	45

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Skema Patogenesis Preeklampsia	8
2. Kerangka Teori Penelitian	31
3. Kerangka Konsep Penelitian	32
4. Skema Alur Penelitian	38

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
1.	Naskah Penjelasan Responden	54
2.	Formulir persetujuan mengikuti penelitian setelah mendapat Penjelasan	56
3.	Formulir Penelitian	58
4.	Susunan Tim Penelitian	61
4.	Dummy Tabel dan Raw Tabel	62

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang / Singkatan	Arti dan Keterangan
a. Uterina	Arteri Uterina
a. Arkuata	Arteri Arkuata
COX	Cyclooxygenase
COX-2	Cyclooxygenase Tipe 2
FSH	Follikel Stimulating Hormone
GnRH	<i>Gonadotropin Releasing Hormone</i>
HCG	<i>Human Chorionic Gonadotropin</i>
IASP	<i>International Association for Study of Pain</i>
iNOS	<i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
LH	Lutenizing Hormone
LOX	Lipoxignase
LT	Leukotrin
NRS	Numerical Rating Scale
NSAID	<i>Non Steroid Antiinflammation Drug</i>
mPGE2s-1	<i>Microsomal Prostaglandin E2 Synthase-1</i>
PES	Prostaglandin Endoperoksidase Sintase
PG	Prostaglandin

PGD2	Prostaglandin D
PGE2	Prostaglandin E
PGF2a	Prostaglandin F2a
PGG2	Prostaglandin G2
PGH2	Prostaglandin H2
PGHS	Prostaglandin H Sintase
PGI2	Prostasiklin
PIF	<i>Prolactin Inhibiting Factor</i>
SSO	Sistem Saraf otonom
TX	Tromboxan
USG Doppler	<i>Ultrasonography Doppler</i>
VAS	Visual Analogue Scale
WHO	World Health Organization

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Angka kematian maternal di Indonesia saat ini masih sangat tinggi yaitu sebesar 305 per 100.000 kelahiran hidup pada tahun 2015 berdasarkan data yang ditunjukkan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Temuan ini tentunya masih jauh dari target yang dicanangkan *Millenium Development Goals* (MDGs) ke-5 untuk tahun 2015 yaitu sebesar 102 per 100.000 kelahiran hidup (Wibowo dkk, 2016).

Tingginya angka kematian maternal biasanya disebabkan oleh komplikasi kehamilan yang terjadi yaitu perdarahan, infeksi, dan hipertensi. Di Indonesia sendiri, data dari Direktorat Kesehatan Maternal pada tahun 2010-2013 menunjukkan bahwa penyebab kematian maternal di Indonesia paling sering disebabkan oleh perdarahan, hipertensi, dan penyebab-penyebab lainnya yang tidak berhubungan langsung dengan kehamilan (Wibowo dkk, 2016).

Preeklampsia dan eklampsia sampai saat ini masih merupakan masalah dalam pelayanan obstetrik dan merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas ibu dan janin selain perdarahan dan infeksi. Angka kejadian preeklampsia sekitar 5-10% dari seluruh kehamilan dan masing-masing negara mempunyai angka yang berbeda. *World Health Organisation* (WHO) pada tahun 2015 memperkirakan 303.000 kematian maternal di dunia. Hal ini menurut program MDGs sudah ada penurunan 43% kematian maternal dari tahun 1990 (Primadi dkk, 2015). Prevalensi kematian yang disebabkan preeklampsia pada tahun 2000 di dunia adalah 12%.³ Di Indonesia sendiri menurut laporan KIA Direktorat Bina

Kesehatan Ibu Kementerian Kesehatan Republik Indonesia 2011, jumlah kematian ibu yang dilaporkan sebanyak 2.118 jiwa. Penyebab kematian ibu terbanyak masih didominasi perdarahan (32%), preeklampsia (25%), infeksi (5%), dan abortus (1%). Penyebab lain termasuk penyebab penyakit non obstetrik (32%) juga memberi kontribusi yang cukup besar yaitu sebesar 32% (Wibowo, 2016; Primadi, 2015).

World Health Organisation memperkirakan kejadian preeklampsia tujuh kali lebih tinggi di negara berkembang dibandingkan dengan di negara maju. Prevalensi preeklampsia di negara maju adalah sebesar 1,3% - 6%, sedangkan di negara berkembang adalah 1,8% - 18%. Insidensi preeklampsia di Indonesia adalah sebanyak 128.273/tahun atau sekitar 5,3%, dan tidak tampak adanya kecenderungan penurunan insiden preeklampsia dalam dua dekade terakhir (Wibowo dkk, 2016; Primadi dkk, 2015). Data yang dihimpun oleh divisi fetomaternal di RSUD Wahidin Sudirohusodo Makassar menunjukkan selama tahun 2016 terdapat 175 kasus Preeklampsia Berat.

Ibu dengan preeklampsia mungkin tidak merasakan dampak yang begitu besar, tetapi ibu yang mengalami preeklampsia berat dapat mengalami gangguan pada hati, ginjal, otak, dan gangguan pada sistem pembekuan darah. Morbiditas berat yang berasosiasi dengan preeklampsia adalah gagal ginjal, stroke, gagal jantung, *adult respiratory distress syndrome*, koagulopati, dan gagal hati (Alexandra L, 2011).

Terdapat beberapa prediktor untuk mengetahui komplikasi hasil luaran ibu pada preeklampsia, diantaranya kadar saturasi oksigen, asam urat, dan kreatinin. Saturasi oksigen ≤ 93 % merupakan salah satu faktor risiko tinggi terjadinya komplikasi pada ibu baik dari sistem respirasi maupun non respirasi (Alexandra dkk, 2011). Peningkatan kadar kreatinin dan asam urat juga merupakan prediktor

terhadap terjadinya preeklampsia (Sreelatha dkk, 2015; Sabiullah dkk, 2015). Kreatinin berpengaruh terhadap terjadinya komplikasi gagal ginjal akut pada ibu dengan preeklampsia berat (Kanagasabai, 2009). Pada preeklampsia terjadi vasokonstriksi yang menyebabkan terjadinya penurunan aliran darah ke ginjal, sehingga Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) menurun dan laju ekskresi kreatinin dan urea menurun yang mengakibatkan terjadinya peningkatan kreatinin dan urea dalam serum. Pada perempuan hamil dengan preeklampsia dapat terjadi perubahan hemodinamik, penurunan aliran darah ke ginjal, demikian pula kecepatan filtrasi glomerulus dapat berkrang sampai 50% dan terjadi peningkatan kepekaan terhadap zat vasopressor, penurunan aktivitas renin angiotensin dan penurunan kadar prostaglandin E, sehingga menyebabkan penurunan ekskresi asam urat oleh karena peningkatan reabsorpsi di tubulus proksimal ginjal. Oleh karena itu, penulis bermaksud meneliti kadar saturasi oksigen, asam urat, dan kreatinin yang berpengaruh terhadap komplikasi hasil luaran ibu pada kasus preeklampsia berat.

B. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara kadar saturasi oksigen, asam urat, dan kreatinin dengan hasil luaran ibu pada preeklampsia berat ?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui kadar saturasi oksigen, asam urat, dan kreatinin dengan hasil luaran ibu pada preeklampsia berat.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui hubungan antara kadar saturasi oksigen dengan hasil luaran ibu pada preeklampsia berat.
- b. Mengetahui hubungan antara kadar asam urat dengan hasil luaran ibu pada preeklampsia berat.
- c. Mengetahui hubungan antara kadar kreatinin dengan hasil luaran ibu pada preeklampsia berat.
- d. Mengetahui pengaruh kadar saturasi oksigen, asam urat, dan kreatinin dengan hasil luaran ibu pada preeklampsia berat.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat keilmuan

Memberikan informasi ilmiah mengenai kadar saturasi oksigen, asam urat, dan kreatinin dengan yang berpengaruh terhadap hasil luaran ibu pada preeklampsia berat.

2. Manfaat aplikasi

Kadar saturasi oksigen, asam urat, dan kreatinin berpotensi sebagai prediktor dalam memperkirakan hasil luaran ibu pada pasien preeklampsia berat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Preeklampsia Berat

1. Definisi

Preeklampsia merupakan kondisi spesifik pada kehamilan yang ditandai dengan adanya disfungsi plasenta dan respon maternal terhadap adanya inflamasi sistemik dengan aktivasi endotel dan koagulasi. Diagnosis preeklampsia ditegakkan berdasarkan adanya hipertensi spesifik yang disebabkan kehamilan disertai dengan gangguan sistem organ lainnya pada usia kehamilan diatas 20 minggu. Preeklampsia, sebelumnya selalu didefinisikan dengan adanya hipertensi dan proteinuri yang baru terjadi pada kehamilan (*new onset hypertension with proteinuria*). Meskipun kedua kriteria ini masih menjadi definisi klasik preeklampsia, beberapa wanita lain menunjukkan adanya hipertensi disertai gangguan multisistem lain yang menunjukkan adanya kondisi berat dari preeklampsia meskipun pasien tersebut tidak mengalami proteinuri. Sedangkan, untuk edema tidak lagi dipakai sebagai kriteria diagnostik karena sangat banyak ditemukan pada wanita dengan kehamilan normal (Wibowo dkk, 2016).

2. Patofisiologi

Pada saat ini ada 4 hipotesa yang mendasari patogenesis dari preeklampsia sebagai berikut (Smith, 2015; Chaiworapongsa, 2014):

a. Iskemia plasenta

Peningkatan deportasi sel trofoblas yang akan menyebabkan kegagalan invasi ke arteri spiralis dan akan menyebabkan iskemia pada plasenta.

b. Mal adaptasi imun

Terjadinya mal adaptasi imun dapat menyebabkan dangkalnya invasi sel trofoblas pada arteri spiralis. Dan terjadinya disfungsi endotel dipicu oleh pembentukan sitokin, enzim proteolitik dan radikal bebas.

c. *Genetic imprinting*

Terjadinya preeklampsia dan eklampsia mungkin didasarkan pada gen resesif tunggal atau gen dominan dengan penetrasi yang tidak sempurna. Penetrasi mungkin tergantung pada genotip janin.

d. Perbandingan *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) dan *toxicity preventing activity* (TxPA)

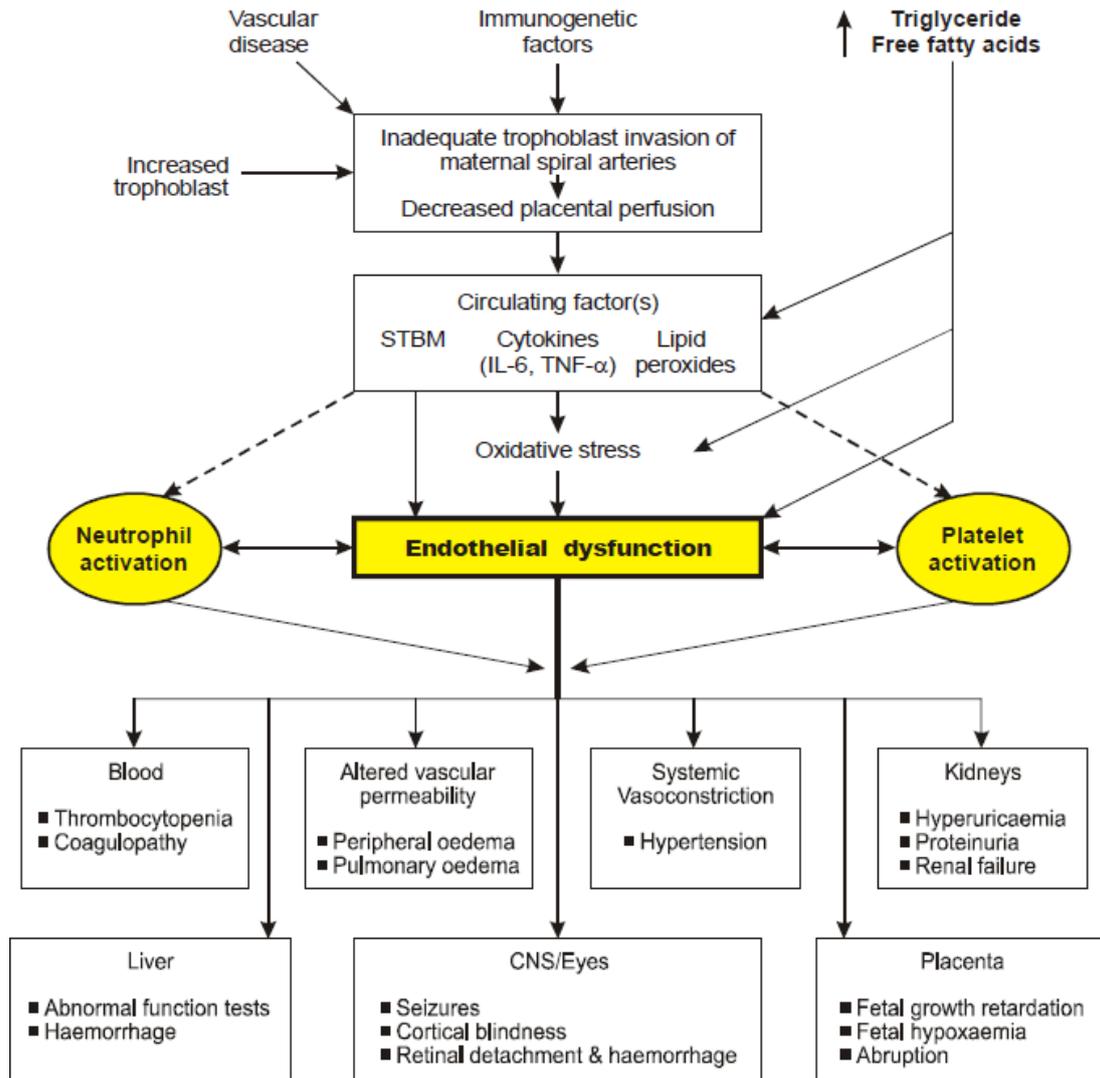
Sebagai kompensasi untuk peningkatan energi selama kehamilan, asam lemak nonesterifikasi akan dimobilisasi. Pada wanita hamil dengan kadar albumin yang rendah, pengangkutan kelebihan asam lemak nonesterifikasi dari jaringan lemak ke dalam hepar akan menurunkan aktivitas antitoksik albumin sampai pada titik di mana VLDL terekspresikan. Jika kadar VLDL melebihi TxPA maka efek toksik dari VLDL akan muncul. Keempat faktor di atas tidak berdiri sendiri, tetapi kadang saling berkaitan dengan titik temunya pada invasi trofoblas dan terjadinya iskemia plasenta.

Jaffe dkk. (1995) mengemukakan bahwa preeklampsia memiliki dua tahap perubahan yang mendasari patogenesisnya. Tahap pertama adalah hipoksia plasenta yang terjadi karena berkurangnya aliran darah dalam arteri spiralis. Hal ini terjadi karena kegagalan invasi sel trofoblas pada dinding arteri spiralis pada awal kehamilan dan awal trimester kedua kehamilan sehingga arteri spiralis tidak dapat melebar dengan sempurna dengan akibat

penurunan aliran darah dalam ruangan intervilus di plasenta sehingga terjadilah hipoksia plasenta.

Hipoksia plasenta yang berkelanjutan ini akan membebaskan zat-zat toksis seperti sitokin, radikal bebas dalam bentuk lipid peroksidase dalam sirkulasi darah ibu dan akan menyebabkan terjadinya stres oksidatif yaitu suatu keadaan di mana radikal bebas jumlahnya lebih dominan dibandingkan antioksidan (Cunningham, 2014).

Stres oksidatif pada tahap berikutnya bersama dengan zat toksis yang beredar dapat merangsang terjadinya kerusakan pada sel endotel pembuluh darah yang disebut disfungsi endotel yang dapat terjadi pada seluruh permukaan endotel pembuluh darah pada organ-organ penderita preeklampsia.



Gambar 1. Skema patogenesis preeklampsia
Dikutip dari: Robson, 1999

Disfungsi endotel terjadi akibat adanya ketidakseimbangan produksi zat-zat yang bertindak sebagai vasodilator seperti prostasiklin dan nitrat oksida, dibandingkan dengan vasokonstriktor seperti endothelium I, tromboxan dan angiotensin II sehingga akan terjadi vasokonstriksi yang luas dan terjadilah hipertensi (Cunningham, 2014).

Peningkatan kadar lipid peroksidase juga akan mengaktifkan sistem koagulasi, sehingga terjadi agregasi trombosit dan pembentukan thrombus. Secara keseluruhan setelah terjadi disfungsi endotel di dalam tubuh penderita preeklampsia jika prosesnya berlanjut dapat terjadi disfungsi dan kegagalan organ seperti (Cunningham, 2014):

- a. Pada ginjal: hiperurikemia, proteinuria dan gagal ginjal.
- b. Penyempitan pembuluh darah sistemik ditandai dengan hipertensi.
- c. Perubahan permeabilitas pembuluh darah ditandai dengan edema paru dan edema menyeluruh.
- d. Pada darah dapat terjadi trombositopenia dan koagulopati.
- e. Pada hepar dapat terjadi pendarahan dan gangguan fungsi hati.
- f. Pada susunan syaraf pusat dan mata dapat menyebabkan kejang, kebutaan, pelepasan retina dan pendarahan.
- g. Pada plasenta dapat menyebabkan gangguan pertumbuhan janin, hipoksia janin dan solusio plasenta.

3. Penegakkan diagnosis

a. Penegakkan diagnosis hipertensi

Hipertensi adalah tekanan darah sekurang-kurangnya 140 mmHg sistolik atau 90 mmHg diastolik pada dua kali pemeriksaan berjarak 15 menit menggunakan lengan yang sama. Definisi hipertensi berat adalah peningkatan tekanan darah sekurang-kurangnya 160 mmHg sistolik atau 110 mmHg diastolik. Tensimeter yang digunakan sebaiknya berupa tensimeter air raksa, namun apabila tidak tersedia dapat menggunakan tensimeter jarum atau tensimeter otomatis yang sudah divalidasi. Laporan terbaru

menunjukkan pengukuran tekanan darah menggunakan alat otomatis sering memberikan hasil yang lebih rendah. Berdasarkan *American Society of Hypertension* ibu diberi kesempatan duduk tenang dalam 15 menit sebelum dilakukan pengukuran tekanan darah pemeriksaan. Pengukuran dilakukan pada posisi duduk posisi manset setingkat dengan jantung, dan tekanan diastolik diukur dengan mendengar bunyi korotkoff V (hilangnya bunyi). Ukuran manset yang sesuai dan kalibrasi alat juga senantiasa diperlukan agar tercapai pengukuran tekanan darah yang tepat. Pemeriksaan tekanan darah pada wanita dengan hipertensi kronik harus dilakukan pada kedua tangan, dengan menggunakan hasil pemeriksaan yang tertinggi (Wibowo dkk, 2016).

b. Penentuan proteinuria

Proteinuria ditetapkan bila ekskresi protein di urin melebihi 300 mg dalam 24 jam atau tes urin dipstik > positif 1. Pemeriksaan urin dipstik bukan merupakan pemeriksaan yang akurat dalam memperkirakan kadar proteinuria. Konsentrasi protein pada sampel urin sewaktu bergantung pada beberapa faktor, termasuk jumlah urin. Kuo melaporkan bahwa pemeriksaan kadar protein kuantitatif pada hasil dipstik positif 1 berkisar 0-2400 mg/24 jam, dan positif 2 berkisar 700-4000 mg/24jam. Pemeriksaan tes urin dipstik memiliki angka positif palsu yang tinggi, seperti yang dilaporkan oleh Brown, dengan tingkat positif palsu 67-83%. Positif palsu dapat disebabkan kontaminasi duh vagina, cairan pembersih, dan urin yang bersifat basa. Konsensus *Australian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ASSHP) dan panduan yang dikeluarkan oleh *Royal College of Obstetrics and*

Gynecology (RCOG) menetapkan bahwa pemeriksaan proteinuria dipstik hanya dapat digunakan sebagai tes skrining dengan angka positif palsu yang sangat tinggi, dan harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan protein urin tampung 24 jam atau rasio protein banding kreatinin.⁹ Pada telaah sistematik yang dilakukan Côte dkk disimpulkan bahwa pemeriksaan rasio protein banding kreatinin dapat memprediksi proteinuria dengan lebih baik (Wibowo dkk, 2016).

c. Penegakkan diagnosis preeklampsia berat

Beberapa gejala klinis meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada preeklampsia, dan jika gejala tersebut didapatkan, akan dikategorikan menjadi kondisi pemberatan preeklampsia atau disebut dengan preeklampsia berat. Kriteria gejala dan kondisi yang menunjukkan kondisi pemberatan preeklampsia atau preeklampsia berat adalah salah satu dibawah ini (Wibowo dkk, 2016):

- 1) Tekanan darah sekurang-kurangnya 160 mmHg sistolik atau 110 mmHg diastolik pada dua kali pemeriksaan berjarak 15 menit menggunakan lengan yang sama
- 2) Trombositopenia : trombosit <100.000/mikroliter
- 3) Gangguan ginjal : kreatinin serum >1,1 mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar kreatinin serum pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya
- 4) Gangguan liver : peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali normal dan atau adanya nyeri di daerah epigastrik/regio kanan atas abdomen
- 5) Edema paru

- 6) Didapatkan gejala neurologis: stroke, nyeri kepala, gangguan visus
- 7) Gangguan pertumbuhan janin menjadi tanda gangguan sirkulasi uteroplasenta: oligohidramnion, *fetal growth restriction* (FGR) atau didapatkan *absent or reversed end diastolic velocity* (ARDV).

Beberapa penelitian terbaru menunjukkan rendahnya hubungan antara kuantitas protein urin terhadap luaran preeklampsia, sehingga kondisi protein urin masif (lebih dari 5 g) telah dieleminasi dari kriteria pemberatan preeklampsia (preeklampsia berat). Kriteria terbaru tidak lagi mengkategorikan lagi preeklampsia ringan, dikarenakan setiap preeklampsia merupakan kondisi yang berbahaya dan dapat mengakibatkan peningkatan morbiditas dan mortalitas secara signifikan dalam waktu singkat.

4. Hasil luaran preeklampsia berat

a. Kematian ibu

Preeklampsia merupakan penyebab utama terjadinya 50.000 kematian maternal di seluruh dunia, bahkan di negara maju dengan tingkat mortalitas maternal yang rendah, preeklampsia dan eklampsia menyumbang angka kematian yang cukup tinggi. Sebagai contoh, di Inggris preeklampsia dan eklampsia menyebabkan 15% dari total mortalitas maternal, dengan dua per tiga kematian tersebut berhubungan dengan preeklampsia. Di negara-negara berpendapatan rendah maupun moderat dimana akses akan fasilitas kesehatan seperti ventilator sangat terbatas, *case fatality rate* dapat mencapai 3%-5% (Tuffnell dkk, 2005).

Preeklampsia berhubungan erat dengan komplikasi maternal, baik akut maupun kronik. Kematian yang terjadi sebagai efek sekunder dari

preeklampsia biasanya terjadi akibat eklampsia, tekanan darah yang tidak terkontrol, atau inflamasi sistemik. Kematian sekunder preeklampsia juga banyak disebabkan oleh perdarahan serebral (Manurung dkk, 2016).

b. Morbiditas maternal

Hipertensi adalah hal yang sering terjadi selama kehamilan. Sebanyak 10% ibu tercatat mengalami peningkatan tekanan darah lebih dari normal sesaat sebelum persalinan. Ibu dengan preeklampsia ringan mungkin tidak merasakan dampak yang begitu besar, tetapi ibu yang mengalami preeklampsia berat dapat mengalami gangguan pada hati, ginjal, otak, dan gangguan pada sistem pembekuan darah. Morbiditas berat yang berasosiasi dengan preeklampsia adalah gagal ginjal, stroke, gagal jantung, *adult respiratory distress syndrome*, koagulopati, dan gagal hati. Komplikasi yang jarang terjadi tapi memiliki akibat yang sangat serius adalah eklampsia, stroke, hemolisis, peningkatan enzim hati, penurunan jumlah trombosit (*HELLP syndrome*), dan *disseminated intravascular coagulation*. Ibu dengan komplikasi tersebut membutuhkan perawatan intensif atau fasilitas pelayanan kesehatan yang khusus seperti ventilator dan dialisis ginjal. Sibai mengemukakan bahwa sejumlah komplikasi maternal terkait dengan preeklampsia, meliputi ablatio plasenta (22%), eklampsia (17%), koagulopati (8%), gagal ginjal (5%), hipertensi ensefalopati (3%), dan ruptur hati (1%).

Ibu dengan preeklampsia berat seringkali membutuhkan perawatan dengan menggunakan alat penunjang kehidupan yang berada di ICU. Hal tersebut utamanya dilakukan jika terjadi periode koma eklamptik. Penelitian di Belanda menunjukkan bahwa preeklampsia meningkatkan risiko terjadinya perdarahan postpartum sebanyak 1.81 kali lipat. Penelitian pada subgrup

persalinan spontan tanpa induksi preeklampsia juga meningkatkan risiko terjadinya perdarahan postpartum (Manurung dkk, 2016; Tuffnell, 2005).

B. Saturasi Oksigen

1. Definisi

Saturasi oksigen adalah presentasi hemoglobin yang berikatan dengan oksigen dalam arteri, saturasi oksigen normal adalah antara 95 – 100 %. Saturasi (SO₂) sering disebut sebagai "SATS", untuk mengukur persentase oksigen yang diikat oleh hemoglobin di dalam aliran darah. Tekanan parsial oksigen yang rendah akan menyebabkan sebagian besar hemoglobin terdeoksigenasi, maksudnya adalah proses pendistribusian darah beroksigen dari arteri ke jaringan tubuh (Nitzan dan Taitelbaum, 2008).

2. Saturasi oksigen dan hipoksemia

Suplai oksigen yang memadai ke jaringan tubuh diperlukan untuk fungsi tubuh normal. Penilaian konsentrasi oksigen dapat membantu menilai fungsi jantung dan paru-paru, aliran darah, dan masalah peredaran darah lainnya. Banyak teknik telah dikembangkan untuk penilaian pasokan oksigen, tetapi sebagian besar belum banyak diterima (Nitzan dan Taitelbaum, 2008).

Salah satu teknik pengukuran oksigen dalam darah arteri dan vena adalah secara optik non-invasif. Hal yang paling penting dari teknik ini didasarkan pada pengukuran optikal persentase hemoglobin teroksigenasi relatif terhadap total hemoglobin dalam darah arteri atau vena. Parameter ini disebut saturasi oksigen, dan nilainya dalam arteri berhubungan dengan kecukupan oksigen dalam sistem pernapasan. Nilai saturasi oksigen di pembuluh darah berhubungan dengan jumlah

aliran darah ke jaringan. Saturasi oksigen arteri dan vena memiliki signifikansi klinis dan fisiologis, tetapi saturasi oksigen arteri lebih mudah untuk diukur secara rutin dan dipantau dalam lingkungan klinis (Nitzan dan Taitelbaum, 2008).

Salah satu peranan utama darah adalah menyediakan pasokan oksigen yang cukup ke jaringan tubuh. Darah dengan konsentrasi oksigen tinggi disampaikan dari ventrikel kiri jantung ke jaringan berbagai organ tubuh melalui sistem arteri bercabang, dan setelah mentransfer sebagian oksigen ke jaringan tubuh melalui dinding kapiler, darah kembali ke sisi kanan jantung dalam sistem vena. Transfer oksigen dalam darah terutama dilakukan oleh molekul hemoglobin. Molekul hemoglobin bergabung dengan molekul oksigen di paru-paru dan melepaskan molekul oksigen di lingkungan jaringan dengan konsentrasi oksigen rendah. Molekul hemoglobin terakumulasi dalam sel darah merah, dan setiap molekul hemoglobin dapat bergabung dengan empat molekul oksigen.

Saturasi oksigen, SO_2 , adalah konsentrasi rasio hemoglobin teroksigenasi, $[HbO_2]$, dengan total hemoglobin, $[HbO_2 + Hb]$ (Hb menunjukkan hemoglobin terdeoksigenasi) (Nitzan dan Taitelbaum, 2008).

Nilai SO_2 dalam darah arteri, SAO_2 , tergantung pada kecukupan ventilasi dan fungsi pernapasan. Nilai SAO_2 normal adalah 95-99%. Penilaian SAO_2 sangat penting untuk mengevaluasi fungsi pernafasan, dan secara rutin dilakukan di lingkungan klinis menggunakan teknik pulse oximetry. Sebagian besar hemoglobin dalam darah vena masih teroksigenasi. Nilai normal saturasi oksigen di perifer darah vena, dilambangkan dengan SvO_2 , adalah 70-80%. SvO_2 juga memiliki signifikansi fisiologis dan klinis, karena aliran darah yang lebih rendah ke jaringan menghasilkan pemanfaatan oksigen yang lebih tinggi dalam darah dan menurunkan nilai SvO_2 . Penilaian SvO_2 di kulit atau otot dapat memberikan informasi tentang kecukupan

aliran darah lokal. Nilai aliran darah yang rendah di kulit menunjukkan terjadinya syok atau gagal jantung, di mana aliran darah dialihkan dari sirkulasi perifer ke organ vital (Nitzan dan Taitelbaum, 2008).

3. Pengukuran saturasi oksigen dengan *pulse oximetry*

Pulse oximetry berfungsi mengamati saturasi oksigen darah. Hal ini dilakukan untuk menjamin kadar oksigen cukup pada pembuluh darah. Biasanya dipakai pada pasien yang menerima anestesi, neonatus (bayi baru lahir yang berusia di bawah 28 hari (Stoll, 2007), atau pasien kritis (*critically ill*). Alat ini menampilkan frekuensi denyut jantung dan saturasi oksigen, parameter yang menjadi andalan dan sangat berguna untuk mengetahui kondisi pasien saat pemeriksaan. Oksimeter termasuk alat medis non invasif dan portabel. Proses penggunaan probe sensor dengan menjepit bagian ujung jari (Nitzan dan Taitelbaum, 2008).

Sensor dibangun dengan menggunakan LED (*Light Emitting Diode*) berwarna merah dan LED infrared. Perlu diketahui hemoglobin yang mengandung oksigen akan menyerap panjang gelombang cahaya 910 nm dan hemoglobin yang tidak mengikat oksigen menyerap panjang gelombang cahaya 650 nm sehingga hal inilah yang mengapa LED merah dan inframerah digunakan sebagai komponen utama (Nitzan dan Taitelbaum, 2008).

4. Faktor yang mempengaruhi hasil pembacaan saturasi oksigen

Kozier (2010) menjelaskan beberapa faktor yang mempengaruhi bacaan saturasi :

a. Hemoglobin (Hb)

Jika Hb tersaturasi penuh dengan O₂ walaupun nilai Hb rendah maka akan menunjukkan nilai normalnya. Misalnya pada klien dengan anemia memungkinkan nilai SpO₂ dalam batas normal.

b. Sirkulasi

Oksimetri tidak akan memberikan bacaan yang akurat jika area yang di bawah sensor mengalami gangguan sirkulasi.

c. Aktivitas

Menggigil atau pergerakan yang berlebihan pada area sensor dapat mengganggu pembacaan SpO₂ yang akurat.

5. Hubungan saturasi oksigen dengan hasil luaran ibu pada pasien preeklampsia berat

Hipoksemia dapat terjadi pada preeklampsia melalui beberapa mekanisme, diantaranya vasospasme pulmonal dan inflamasi yang mengakibatkan penurunan perfusi vaskuler dan *mismatch* ventilasi – perfusi. Efek dari hipoalbuminemia, yang meningkatkan permeabilitas vaskuler pulmonal yang menyebabkan edema pulmonal dan gangguan kapasitas difusi pulmonal. Selain itu hipoventilasi akibat gangguan sistem saraf pusat ataupun intoksikasi magnesium sulfat walaupun jarang juga bisa menjadi penyebab hipoksia (Widyastuti, 2012).

Berdasarkan data dari PIERS project, dilakukan analisa database dari 1534 wanita dengan preeklampsia untuk mengetahui apakah saturasi oksigen merupakan prediktor terjadinya komplikasi berat pada preeklampsia, baik berhubungan dengan gangguan respirasi maupun di luar gangguan respirasi. Komplikasi berat yang dimaksud pada studi ini gangguan sistem saraf pusat,

kardiorespirasi, hematologis, hepar, ginjal, solusio plasenta dan hasil luaran lain seperti ascites dan *bell's palsy* (Widyastuti, 2012).

Hasilnya, SPO2 90 – 93% memiliki risiko 18 kali lebih tinggi dibandingkan SPO2 normal (98-100%) untuk terjadinya risiko komplikasi berat dalam 48 jam pertama setelah mulai observasi. Diskriminasi SPO2 sebagai prediktor dapat diterima dengan AUC ROC 0,73%, khususnya bila dikombinasikan dengan gejala kardiorespirasi. Kemampuan diskriminasi SPO2 untuk komplikasi berat non respiratorik tidak terlalu baik dengan UC ROC 0,64, namun stratifikasi SPO2 menunjukkan hasil yang signifikan untuk risiko komplikasi non respiratorik (OR 6,99 untuk SPO2 90-93%) dibandingkan SPO2 98 – 100%). Peningkatan risiko tinggi ini secara statistik bermakna tidak hanya pada 48 jam namun juga 7 hari dan di waktu manapun (Widyastuti, 2012).

C. Asam Urat

1. Definisi

Asam urat adalah produk akhir atau produk buangan yang dihasilkan dari metabolisme/pemecahan purin. Asam urat sebenarnya merupakan antioksidan dari manusia dan hewan, tetapi bila dalam jumlah berlebihan dalam darah akan mengalami pengkristalan dan dapat menimbulkan gout. Asam urat mempunyai peran sebagai antioksidan bila kadarnya tidak berlebihan dalam darah, namun bila kadarnya berlebih asam urat akan berperan sebagai prooksidan (McCrudden F, 2015).

2. Struktur kimia

Asam urat merupakan asam lemah dengan pKa 5,8. Asam urat cenderung berada di cairan plasma ekstraselular dan membentuk ion urat pada pH 7,4 yang mudah disaring dari plasma. Kadar asam urat di darah tergantung usia dan jenis kelamin. Kadar asam urat akan meningkat dengan bertambahnya usia dan gangguan fungsi ginjal. Kristal urat secara mikroskopis memiliki bentuk yang menyerupai jarum - jarum renik yang tajam, berwarna putih, dan berbau busuk (McCrudden F, 2015).

3. Metabolisme

Purin berasal dari metabolisme makanan dan asam nukleat endogen, dan terdegradasi menjadi asam urat pada manusia, melalui kerja dari enzim xanthine oxidase. Asam urat adalah asam lemah dengan pH 5,8 di distribusikan ke seluruh kompartemen cairan ekstra selular sebagai natrium urat dan dibersihkan dari plasma melalui filtrasi glomerulus. 90% dari asam urat akan direabsorpsi dari tubulus ginjal proksimal sedangkan sekresi aktif dalam tubulus distal melalui mekanisme ATP-ase yang berkontribusi terhadap *clearance* secara keseluruhan (Kutzing and Firenstein, 2008). Konsentrasi asam urat serum pada populasi memiliki distribusi Gaussian, dengan kisaran antara 120-420 $\mu\text{mol/l}$. Konsentrasi asam urat individu ditentukan oleh kombinasi dari tingkat metabolisme purin (baik eksogen dan endogen) dan efisiensi *clearance* ginjal. Metabolisme purin ini dipengaruhi oleh diet dan faktor genetik yang mengatur pergantian sel. Asam urat bersifat larut dalam media cair dan paparan terus-menerus terhadap kadar serum yang tinggi merupakan predisposisi deposisi kristal urat dalam jaringan lunak. Manusia dan kera mengekspresikan urat oksidase, enzim yang bertanggungjawab untuk metabolisme lebih lanjut asam urat menjadi produk allantoin, limbah yang lebih mudah larut sebelum ekskresi (Kutzing and Firenstein, 2008).

4. Pemeriksaan asam urat

Kadar asam urat dapat diketahui melalui hasil pemeriksaan darah dan urin. Hiperurisemia didefinisikan sebagai peningkatan kadar asam urat dalam darah. Batasan hiperurisemia untuk pria dan wanita tidak sama. Seorang pria dikatakan menderita hiperurisemia bila kadar asam urat serumnya lebih dari 7,0 mg/dl. Hiperurisemia pada wanita terjadi bila kadar asam urat serum di atas 6,0 mg/dl (Berry, 2004; Hediger, 2005; Putra, 2006).

5. Faktor – faktor yang mempengaruhi kadar asam urat dalam tubuh

Beberapa hal di bawah ini menyebabkan peningkatan kadar asam urat dalam tubuh (Kutzing and Firenstein, 2008) :

- a. Kandungan makanan tinggi purin karena meningkatkan produk asam urat dan kandungan minuman tinggi fruktosa.
- b. Ekskresi asam urat berkurang karena fungsi ginjal terganggu misalnya kegagalan fungsi glomerulus atau adanya obstruksi sehingga kadar asam urat dalam darah meningkat. Kondisi ini disebut hiperurisemia, dan dapat membentuk kristal asam urat/batu ginjal yang akan membentuk sumbatan pada ureter.
- c. Penyakit tertentu seperti gout, *Lesch-Nyhan syndrome*, *endogenous nucleic acid metabolism*, kanker, kadar abnormal eritrosit dalam darah karena destruksi sel darah merah, polisitemia, anemia pernisiiosa, leukemia, gangguan genetik metabolisme purin, gangguan metabolik asam urat bawaan (peningkatan sintesis asam urat endogen), alkoholisme yang meningkatkan laktikasidemia, hipertrigliseridemia, gangguan pada fungsi ginjal dan obesitas, asidosis ketotik, asidosis laktat, ketoasidosis, laktosidosis, dan psoriasis (Murray Robert K, dkk.2006).

- d. Beberapa macam obat seperti obat pelancar kencing (diuretika golongan tiazid), asetosal dosis rendah, fenilbutazon dan pirazinamid dapat meningkatkan ekskresi cairan tubuh, namun menurunkan ekskresi asam urat.

Beberapa kondisi yang menyebabkan terjadinya penurunan kadar asam urat (Kutzing and Firenstein, 2008) :

- a. Kegagalan fungsi tubulus ginjal dalam melakukan reabsorpsi asam urat dari tubulus ginjal, sehingga ekskresi asam urat melalui ginjal akan ditingkatkan dan kadar asam urat dalam darah akan turun.
 - b. Rendahnya kadar tiroid, penyakit ginjal kronik ,toksemia kehamilan dan *alcoholism*.
 - c. Pemberian obat-obatan penurun kadar asam urat. Penurunan kadar asam urat dilakukan dengan pemberian obat-obatan yang meningkatkan ekskresi asam urat atau menghambat pembentukan asam urat. Cara kerja allopurinol merupakan struktur isomer dari hipoxanthin dan merupakan penghambat enzim. Fungsi allopurinol yaitu menempati sisi aktif pada enzim xanthine oxidase yang biasa ditempati oleh hypoxanthine. Allopurinol menghambat aktivitas enzim secara ireversibel.
6. Hubungan kadar asam urat dengan hasil luaran ibu pada wanita preeklampsia berat

Peningkatan konsentrasi asam urat pertama kali dicatat pada wanita preeklampsia pada akhir 1800-an. Sejak saat itu banyak laporan menunjukkan hubungan antara konsentrasi asam urat dan tingkat keparahan preeklampsia. Meskipun demikian, aplikasi klinis hiperurisemia dalam manajemen preeklampsia masih kontroversial. Beberapa penelitian terbaru menilai hubungan antara peningkatan asam urat pada wanita hipertensi dengan kelahiran prematur dan

pertumbuhan janin terhambat. Hiperurisemia ditemukan pada 16% wanita dengan hipertensi gestasional tanpa proteinuria dan 75% wanita dengan diagnosis klinis preeklampsia. Hipertensi dalam kehamilan dengan hiperurisemia berhubungan dengan hasil luaran janin yang lebih buruk. Meningkatnya frekuensi kelahiran dan pertumbuhan janin terhambat ditemukan pada wanita hipertensi dengan peningkatan konsentrasi asam urat bahkan tanpa adanya proteinuria (Bainbridge, 2008; Jeyabalan, 2007).

Wanita yang mengalami preeklampsia memiliki konsentrasi asam urat meningkat paling cepat di usia kehamilan 10 minggu. Peningkatan asam urat sering mendahului manifestasi klinis penyakit, termasuk mengurangi laju filtrasi glomerulus. Meskipun demikian, hiperurisemia secara historis telah dikaitkan dengan pengurangan *clearance* ginjal. Asam urat disaring, diserap kembali dan disekresikan oleh ginjal. Hipovolemia, perubahan awal preeklampsia, meningkatkan reabsorpsi asam urat yang dapat meningkatkan konsentrasi asam urat dalam serum.

Asam urat yang meningkat mendahului pengurangan volume plasma. Peningkatan produksi asam urat dari ibu, janin atau jaringan plasenta melalui peningkatan kerusakan jaringan (mis. peningkatan ketersediaan substrat) dan/atau peningkatan aktivitas XO juga dapat menjelaskan peningkatan konsentrasi asam urat. Rangsangan yang bertanggung jawab atas peningkatan aktivitas XO pada wanita preeklampsia masih kontroversial (Bainbridge, 2008).

Peningkatan asam urat mendahului pengurangan filtrasi glomerulus dan hipovolemia. Asam urat dapat berkontribusi dalam kegagalan *remodeling vascular bed* dengan menghambat invasi trofoblas yang kemudian mengurangi perfusi plasenta, menyebabkan cedera iskemia reperfusi ke plasenta dan stres

oksidatif. Jaringan maternal juga mengalami cedera iskemik akibat vasospasme sekunder akibat disfungsi endotel. Cedera iskemik dan stres oksidatif meningkatkan siklus umpan-balik produksi asam urat. Dengan adanya cedera jaringan, purin dibebaskan dan dengan adanya hipoksia ATP terdegradasi menjadi adenin dan xanthine (substrat). Selain itu hipoksia merupakan inducer kuat dari xanthine oksidase/dehidrogenase holoenzyme dan meningkatkan bentuk enzim oksidase. Dengan adanya peningkatan paralel di kedua substrat dan konsentrasi enzim, produksi asam urat akan meningkat. Vasospasme dan kehilangan cairan sekunder akibat disfungsi endotel juga merangsang reabsorpsi asam urat dalam ginjal. Hiperurisemia akan menyebabkan lebih banyak produksi asam urat dan lebih sedikit ekskresi asam urat dalam mekanisme umpan balik (Bainbridge, 2008).

Wanita hamil dengan preeklampsia dapat mengalami perubahan sistem hemodinamik, penurunan aliran darah ke ginjal, demikian pula kecepatan filtrasi glomerulus dapat berkurang sampai 50%, dan terjadi peningkatan kepekaan terhadap zat vasopresor, penurunan aktivitas renin angiotensin, dan penurunan kadar prostaglandin E, sehingga menyebabkan penurunan ekskresi asam urat yang kemudian meningkatkan reabsorpsi di tubulus proksimal ginjal. Kadar asam urat serum pada wanita hamil normal $3,43 \pm 0,14$ mg/dL (Sumanti, 2013).

D. Kreatinin

1. Definisi

Kreatinin adalah produk protein otot yang merupakan hasil akhir metabolisme otot yang dilepaskan dari otot dengan kecepatan yang hampir konstan dan diekskresi dalam urin dengan kecepatan yang sama. Kreatinin diekskresikan oleh

ginjal melalui kombinasi filtrasi dan sekresi, konsentrasinya relatif konstan dalam plasma dari hari ke hari, kadar yang lebih besar dari nilai normal mengisyaratkan adanya gangguan fungsi ginjal (Corwin J.E, 2001).

2. Metabolisme

Kreatinin dalam urin berasal dari filtrasi glomerulus dan sekresi oleh tubulus proksimal ginjal. Berat molekulnya kecil sehingga dapat secara bebas masuk dalam filtrat glomerulus. Kreatinin yang diekskresi dalam urin terutama berasal dari metabolisme kreatinin dalam otot sehingga jumlah kreatinin dalam urin mencerminkan massa otot tubuh dan relatif stabil pada individu sehat (Levey, 2003; Remer et al, 2002; Henry, 2001). Kreatin terutama ditemukan di jaringan otot (sampai dengan 94%). Kreatin dari otot diambil dari darah karena otot sendiri tidak mampu mensintesis kreatin. Kreatin darah berasal dari makanan dan biosintesis yang melibatkan berbagai organ terutama hati. Proses awal biosintesis kreatin berlangsung di ginjal yang melibatkan asam amino arginin dan glisin. Sebuah penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa kadar kreatin secara hampir konstan akan diubah menjadi kreatinin dalam jumlah 1,1% per hari. Kreatinin yang terbentuk ini kemudian akan berdifusi keluar sel otot untuk kemudian diekskresi dalam urin. Pembentukan kreatinin dari kreatin berlangsung secara konstan dan tidak ada mekanisme *reuptake* oleh tubuh, sehingga sebagian besar kreatinin yang terbentuk dari otot diekskresi lewat ginjal sehingga ekskresi kreatinin dapat digunakan untuk menggambarkan filtrasi glomerulus walaupun tidak 100% sama dengan ekskresi inulin yang merupakan baku emas pemeriksaan laju filtrasi glomerulus. Meskipun demikian, sebagian (16%) kreatinin yang terbentuk dalam otot akan mengalami degradasi dan diubah kembali menjadi kreatin. Sebagian kreatinin juga dibuang lewat jalur intestinal

dan mengalami degradasi lebih lanjut oleh kreatininase bakteri usus. Kreatininase bakteri akan mengubah kreatinin menjadi kreatin yang kemudian akan masuk kembali ke darah (*enteric cycling*). Produk degradasi kreatinin lainnya ialah 1-metilhidantoin, sarkosin, urea, metilamin, glioksilat, glikolat, dan metilguanidin.

3. Pemeriksaan kadar kreatinin

Pemeriksaan kadar kreatinin dalam darah merupakan salah satu parameter yang digunakan untuk menilai fungsi ginjal, karena konsentrasi dalam plasma dan ekskresinya di urin dalam 24 jam relatif konstan. Kadar kreatinin darah yang lebih besar dari normal mengisyaratkan adanya gangguan fungsi ginjal. Nilai kreatinin normal pada metode *jaffe reaction* adalah laki-laki 0,8 sampai 1,2 mg/dl; wanita 0,6 sampai 1,1 mg/dl (Henry JB, 2001).

Peningkatan dua kali lipat kadar kreatinin serum mengindikasikan adanya penurunan fungsi ginjal sebesar 50 %, demikian juga peningkatan kadar kreatinin tiga kali lipat mengisyaratkan penurunan fungsi ginjal sebesar 75% (Henry JB, 2001).

4. Faktor – faktor yang mempengaruhi kadar kreatinin dalam tubuh

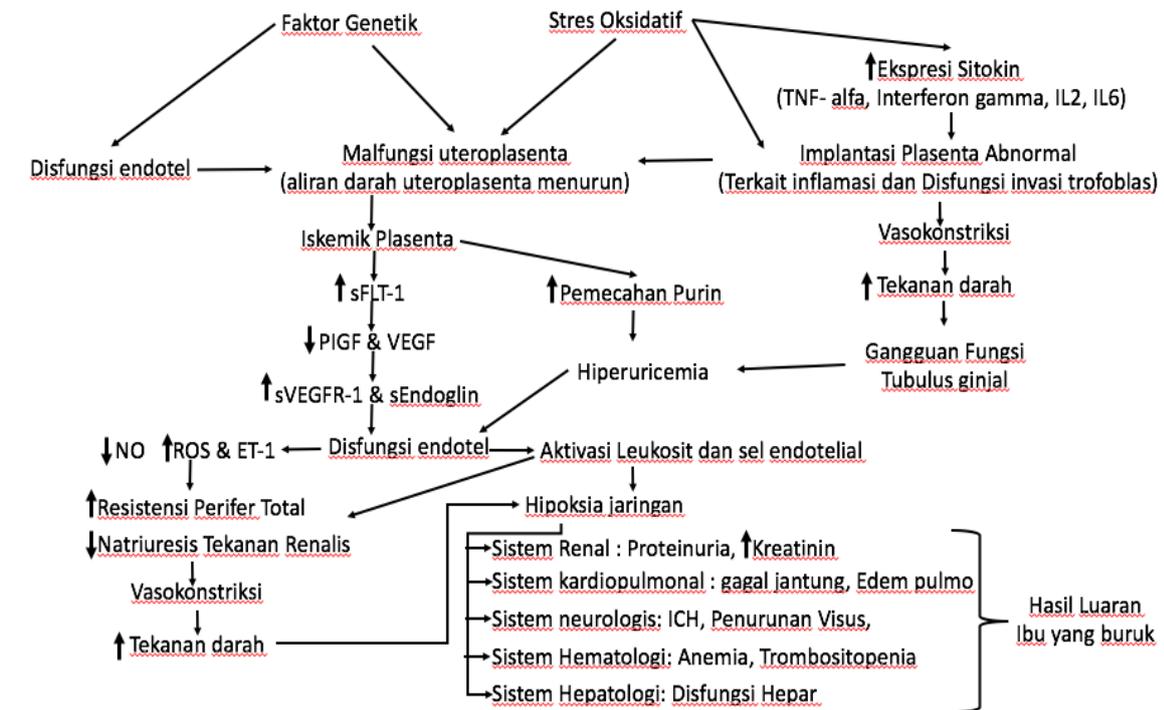
Senyawa-senyawa yang dapat mengganggu pemeriksaan kadar kreatinin darah hingga menyebabkan overestimasi nilai kreatinin sampai 20 persen adalah : Aseton, asam askorbat, bilirubin, asam urat, asam aceto acetat, piruvat, barbiturat, sefalosporin, metildopa. Senyawa-senyawa tersebut dapat memberi reaksi terhadap reagen kreatinin dengan membentuk warna yang serupa kreatinin sehingga dapat menyebabkan kadar kreatinin tinggi palsu. Akurasi atau tidaknya hasil pemeriksaan kadar kreatinin darah juga sangat tergantung dari

ketepatan perlakuan pada pengambilan sampel, ketepatan reagen, ketepatan waktu dan suhu inkubasi, pencatatan hasil pemeriksaan dan pelaporan hasil.

5. Hubungan kadar kreatinin dengan hasil luaran ibu pada wanita preeklampsia berat

Kelainan endotel vaskular yang terjadi pada preeklampsia menyebabkan gangguan dan vasospasme vaskular. Akibatnya, perfusi ke organ, khususnya ginjal akan menurun, terutama akan menyebabkan gangguan di glomerulus, dimana filtrasi kreatinin terjadi. Sehingga secara patogenesis, terdapat hubungan yang erat antara kreatinin dengan beratnya preeklampsia, yaitu adanya peningkatan serum kreatinin dibanding yang tidak preeklampsia (Lubis, 2017).

E. Kerangka Teori

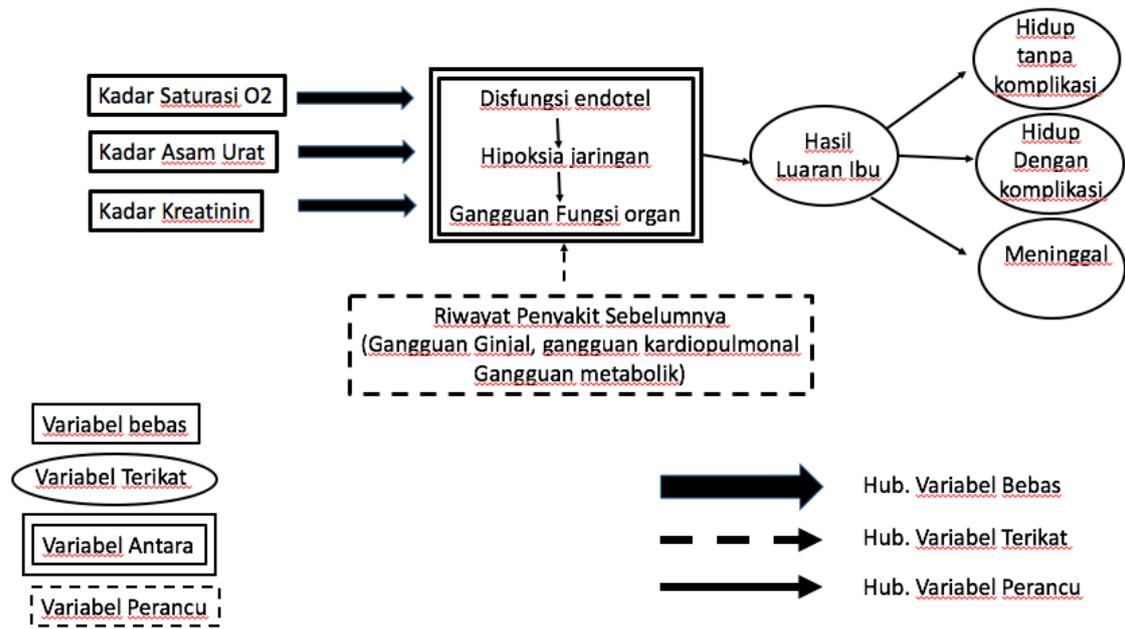


Gambar 2. Kerangka Teori

Keterangan:

TNF-Alfa : tumor necrosis factor alfa, IL-2 : interleukin-2, IL-6 : interleukin-6, sFLT-1 : soluble fms-like tyrosine kinase 1, PIGF : placental growth factor, VEGF: vascular endothelial growth factor, sVEGFR-1: soluble vascular endothelial growth factor receptor 1, NO: nitric oxide, ROS : reactive oxygen species (ROS), ET-1: endothelin-1.7

F. Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka Konsep

G. HIPOTESIS

1. Ada hubungan antara saturasi oksigen dengan hasil luaran ibu dengan preeklampsia berat
2. Ada hubungan antara kadar asam urat dengan hasil luaran ibu dengan preeklampsia berat
3. Ada hubungan antara kadar kreatinin dengan hasil luaran ibu dengan preeklampsia berat

H. DEFINISI OPERASIONAL

1. Usia ibu

Dihitung berdasarkan tanggal lahir dan dinyatakan dalam tahun. Risiko tinggi jika umur kurang sama dengan 20 tahun atau lebih sama dengan 35 tahun dan risiko rendah jika umur 20-35 tahun.

2. Usia Kehamilan

Dihitung berdasarkan rumus Naegele dari hari pertama haid terakhir dengan siklus haid 28 – 32 hari, dihitung dalam minggu. Dinyatakan *early onset* jika umur kehamilan <34 minggu dan *late onset* jika umur kehamilan >34 minggu.

3. Gravida

Gravida didefinisikan sebagai jumlah kehamilan yang dialami oleh subjek. Disebut sebagai primigravida jika kehamilan ini adalah kehamilan pertama dan multigravida jika kehamilan tersebut adalah kehamilan diatas sama dengan dua.

4. Pendidikan

Disebut pendidikan rendah jika pendidikan terakhir pasien sampai tingkat SMP dan dikatakan pendidikan tinggi jika pendidikan terakhir minimal setingkat SMA.

5. Pekerjaan

Pekerjaan digolongkan bekerja dan tidak bekerja. Dikatakan bekerja jika pasien memiliki pekerjaan yang mendapatkan penghasilan.

6. Preeklampsia Berat

Dikatakan sebagai preeklampsia berat bila didapatkan Tekanan darah sekurang-kurangnya 160 mmHg sistolik atau 110 mmHg diastolik pada dua kali pemeriksaan berjarak 15 menit menggunakan lengan yang sama, disertai dengan salah satu kondisi klinis dibawah ini :

1. Protein urin >300 mg per 24 jam, atau pada tes dipstik urin hasil > 1+
2. Trombositopeni : Trombosit < 100.000 / μ L.
3. Gangguan ginjal : Kreatinin serum diatas 1,1 mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar kreatinin serum dari sebelumnya pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya.
4. Gangguan liver :Peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali normal dan atau adanya nyeri di daerah epigastrik /region kanan atas abdomen.
5. Edema paru.
6. Gejala neurologis : Stroke, nyeri kepala, gangguan visus.
7. Gangguan sirkulasi uteroplasenta : Oligohidramnion, *Fetal Growth Restriction* (FGR) atau didapatkan adanya *absent or reversed end diastolic velocity* (ARDV).

7. Saturasi oksigen

Nilai saturasi oksigen yang diambil adalah nilai yang diukur dengan *pulse oximetry* pada saat masuk rumah sakit, pengukuran dilakukan pada ibu jari, satuan dalam persen, dikatakan tidak normal jika nilainya $\leq 93\%$.

8. Kadar asam urat

Pengukuran kadar asam urat dalam darah sewaktu, darah diambil pada vena sebanyak 1-2 cc. Hasil diproses dengan metode coloringmeter, satuan dalam mg/dL, dikatakan tidak normal jika nilai $> 6,0$ mg/dL.

9. Kadar kreatinin

Pengukuran kadar kreatinin dalam darah sewaktu, darah diambil pada vena sebanyak 1-2 cc. Hasil diproses dengan metode coloringmeter, satuan dalam mg/dL, dikatakan tidak normal jika nilainya $> 1,1$ mg/dL.

10. Hasil luaran ibu dengan preeklampsia berat

Kondisi yang dialami oleh ibu setelah menjalani perawatan di rumah sakit atas indikasi preeklampsia berat. Hasil luaran dianggap terdapat komplikasi jika ibu mengalami salah satu dari kondisi berikut : kematian, gangguan sistem saraf pusat (eklampsia, GCS < 13 , stroke), gangguan sistem kardiorespirasi (edema paru, infark/iskemi miokardium, SpO₂ $\leq 93\%$), insufisiensi ginjal akut, gagal ginjal, ascites, efusi pleura.