

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kehamilan

Menurut Federasi Obstetri Ginekologi Internasional, Kehamilan didefinisikan sebagai fertilisasi atau penyatuan dari spermatozoa dan ovum dan dilanjutkan dengan implantasi. Masa kehamilan merupakan proses yang dimulai dari konsepsi sampai lahirnya janin yang lamanya sekitar 280 hari atau 40 minggu, dihitung dari hari terakhir haid (Saifuddin, 2012). Kehamilan normal akan berlangsung dalam waktu 40 minggu atau 9 bulan menurut kalender internasional, kehamilan terbagi dalam 3 trimester: trimester I, dimulai dari konsepsi sampai tiga bulan (0-12 minggu); trimester II, dimulai dari bulan keempat sampai enam bulan (13-28 minggu); trimester III dari bulan tujuh sampai sembilan bulan (29-42 minggu) (Fatimah dan Nurayningsih, 2019).

1. Proses kehamilan

Proses kehamilan merupakan proses berkesinambungan yang terdiri dari, ovulasi yaitu pelepasan ovum yang dipengaruhi oleh sistem hormonal yang kompleks, terjadi migrasi spermatozoa dan ovum, terjadi konsepsi dan pengembangan zigot merupakan pertemuan inti ovum dengan inti spermatozoa, terjadi nidasi atau implantasi adalah proses penempelan hasil konsepsi di dalam endometrium pada uterus, pembentukan plasenta, tumbuh kembang konsepsi sampai *aterm* (Rahmawati, 2019).

2. Usia kehamilan

Usia kehamilan normal dan sehat selama 280 hari atau 40 minggu, dan dapat dibagi menjadi tiga semester, yaitu:

a. Trimester I

Kehamilan trimester pertama terjadi selama 0-12 minggu kehamilan. Pada minggu pertama kehamilan, wanita hamil akan merasakan nyeri, kencang, dan gatal di payudara. Mual dan muntah adalah gejala yang sering terjadi pada kehamilan trimester pertama, yang biasa timbul pada pagi hari. Gejala ini biasanya terjadi pada kehamilan 6 minggu hingga 10 minggu (Wardani, 2012).

b. Trimester II

Kehamilan trimester kedua kejadian mengandung dalam tubuh 13-28 minggu. Pada trimester kedua janin berkembang menuju maturase. Pada masa ini berat badan ibu bertambah 1-2 kg selama kehamilan dan terjadi perubahan hormonal dan faktor lokal (plak) yang dapat menimbulkan kelainan dalam rongga mulut (Wardani, 2012).

c. Trimester III

Trimester ketiga adalah keadaan mengandung dalam tubuh 28-40 minggu. Pada trimester ketiga rasa lelah, ketidaknyamanan, dan depresi ringan akan meningkat. Tekanan darah pada ibu hamil akan meningkat pada trimester ini dan kembali normal setelah melahirkan. Peningkatan hormone estrogen dan progesterone memuncak pada trimester ini (Wardani, 2012).

B. Asam Urat

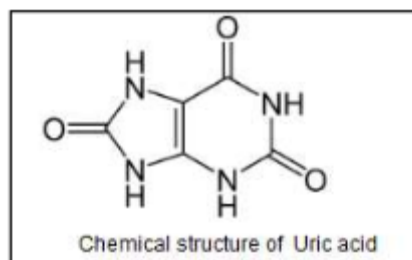
Asam urat merupakan terjemahan dari kata *uric acid*. *Uric* ialah sesuatu yang berasal dari urin atau air seni. Pada penderita penyakit asam urat, asam urat

akan keluar melalui urin berupa endapan putih dan pekat. Asam urat merupakan zat berupa kristal putih sebagai hasil akhir atau sisa dari metabolisme protein dan penguraian senyawa purin dalam tubuh (Savitri, 2012).

Asam urat merupakan produk akhir yang dihasilkan dari metabolisme atau 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 berperan sebagai antioksidan bila kadarnya tidak berlebihan dalam darah, namun bila kadarnya berlebihan asam urat akan berperan sebagai prooksidan (Laughon, 2014).

1. Struktur asam urat

Asam urat merupakan produk akhir dari purin yang terdiri dari komponen karbon, nitrogen, oksigen dan hidrogen dengan rumus molekul $C_5H_4N_4O_3$. Asam urat berada di cairan plasma ekstraseluler. Sehingga memiliki ion urat pada pH 7.4, kadar asam urat di darah akan meningkat dengan bertambahnya usia dan gangguan fungsi ginjal (Nasrul, 2012).



Gambar 1. Struktur Asam Urat

2. Metabolisme asam urat

Asam urat merupakan produk pemecahan akhir purin pada manusia. Purin adalah salah satu kelompok struktur kimia pembentuk DNA. Adenosin dan Guanosin termasuk dalam kelompok purin. Ketika DNA dihancurkan, purin pun akan dikatabolisme. Hasil buangnya berupa asam urat. Purin termasuk

komponen *non-esensial* bagi tubuh, artinya purin dapat diproduksi oleh tubuh sendiri (Herliana, 2013). Asam urat disintesis terutama di dalam hati, dalam suatu reaksi yang dikatalis oleh enzim *xantin* oksidase. Asam urat kemudian mengalir melalui darah ke ginjal, tempat zat ini difiltrasi, direabsorpsi sebagian, dan diekskresi sebagian sebelum akhirnya diekskresi melalui urin (Lantika, 2018).

Senyawa urat diekskresikan melalui usus dan ginjal. Sistem ginjal mengekskresi dua per tiga senyawa urat yang harus dieliminasi. Selanjutnya senyawa urat difiltrasi oleh glomerulus, kemudian diabsorpsi oleh tubulus kontortus proksimal. Diperkirakan 10% dari asam urat yang difiltrasi glomerulus meninggalkan tubulus ginjal dan menjadi bagian dalam urin. Sepertiga lainnya diekskresikan melalui usus, dimetabolisme oleh bakteri untuk membentuk karbon dioksida dan amonia (Chang, Daily, dan Eliot, 2009).

C. Asam Urat Pada Kehamilan

1. Metabolisme asam urat pada kehamilan

Perubahan sistem terjadi selama masa kehamilan, hemodinamik berupa pengenceran karena penambahan volume plasma lebih besar dibandingkan dengan penambahan sel darah merah. Akibat perubahan hemodinamik tersebut, maka akan terjadi peningkatan aliran darah ginjal yang akan menyebabkan peningkatan klirens ginjal untuk asam urat, ureum dan kreatinin (Maiuolo, 2016).

Metabolisme asam urat pada kehamilan fisiologis secara singkat, asam urat adalah produk oksidasi akhir metabolisme purin pada manusia yang lebih tinggi, dan hasil kadar serum dari keseimbangan produksi endogen, asupan makanan dan eliminasi, yang terjadi melalui saluran gastroenteric dan ginjal, dengan filtrasi dan

sekresi aktif. Nilai normal asam urat pada wanita hamil berkisar 3.0-6.0 mg/dl (Bellome, 2013).

Kehamilan trimester pertama dan kedua klirens ginjal terhadap ureum, kreatinin dan asam urat akan meningkat sehingga kadarnya akan lebih rendah dari nilai normal wanita tidak hamil. Setelah kehamilan trimester ketiga, kadar asam urat akan meningkat secara bertahap. Pada kehamilan trimester pertama sampai kehamilan 16 minggu, akan terjadi penurunan kadar asam urat sampai 23,3%, kemudian setelah kehamilan 16 minggu mulai terjadi peningkatan secara bertahap, pada kehamilan 36 minggu akan mendekati atau melebihi kadar normal. Menurunnya kadar asam urat pada kehamilan trimester 1 terjadi akibat adanya hemodilusi oleh karena naiknya volume plasma. Kenaikan kadar asam urat secara bertahap pada trimester berikutnya disebabkan karena meningkatnya reabsorpsi atau menurunnya ekskresi oleh ginjal (Prawihardjo, 2007).

2. Faktor penyebab asam urat pada kehamilan

Beberapa hal yang dapat mempengaruhi kadar asam urat pada ibu hamil adalah sebagai berikut:

a. Asupan Makanan

Makanan tinggi protein atau purin seperti daging, ikan, hati, limpa dan kacang-kacangan akan meningkatkan kadar asam urat serum. Peningkatan ini akan disertai dengan peningkatan asam urat dalam urin. Ekskresi asam urat dalam sehari ialah 400-600mg/hari (Fitriani dan Nilamsari, 2017).

b. Umur ibu

Kadar asam urat dapat dipengaruhi oleh usia. Kadar asam urat akan meningkat dimulai dari usia >30 tahun. Hal ini dapat terjadi karena pada usia >30

tahun mulai terjadi proses penuaan. Proses penuaan dapat mengakibatkan terjadinya penuruanan organ tubuh secara fungsional sehingga terjadi gangguan homeostatis tubuh, seperti penurunan fungsi ginjal terhadap kecepatan filtrasi, ekskresi dan reabsorpsi terhadap metabolisme asam urat (Firdayanti, 2019).

c. Usia kehamilan

Kadar asam urat selama kehamilan juga dipengaruhi oleh usia kandungan. Pada trimester I kehamilan kadar asam urat turun sampai dengan 3 mg/dl, hal ini terkait dengan efek *urikosurik* dari estrogen dan dari peningkatan aliran darah ginjal. Pada trimester selanjutnya kadar asam urat pada ibu hamil akan mengalami peningkatan sampai kadar 4-5 mg/dl, hal ini disebabkan karena meningkatnya reabsorpsi atau menurunnya ekskresi oleh ginjal (Maiulo, 2016).

d. Tekanan Darah

Darah yang mengalir ke seluruh tubuh dipompa jantung dengan kekuatan tertentu. Kekuatan tersebut berupa tekanan yang mendorong darah ke luar menuju arteri (pembuluh nadi) kemudian mengalir ke seluruh tubuh. Tekanan darah sistol terjadi saat otot balik kiri jantung berkontraksi, tekanan yang terjadi diteruskan ke arteri (pembuluh nadi). Setelah berkontraksi, terjadilah relaksasi (istirahat) tekanan saat relaksasi itulah yang disebut diastol (Lantika, 2018).

Secara teori dapat dijelaskan bahwa tekanan darah akan berakhir dalam penyakit mikrovaskuler dengan hasil akhirnya berupa iskemi jaringan yang akan meningkatkan sintesis asam urat melalui degradasi adenosin trifosfat (ATP) menjadi adenin dan xantin (Febrianti, 2019).

Menurut *American Heart Association* (AHA), nilai normal tekanan darah adalah 120/80 mmHg ke bawah. Apabila angka di bawah 90/60 mmHg

menunjukkan tekanan darah rendah, atau hipotensi. Angka di atas 140/90 mmHg pada kehamilan menunjukkan tekanan darah tinggi, atau hipertensi. Di Amerika Serikat sekitar 10 persen dari semua kehamilan diketahui memiliki masalah dengan tekanan darah tinggi.

e. IMT

Faktor yang diduga dapat berpengaruh pada asam urat yaitu indeks massa tubuh (IMT). IMT dapat digunakan untuk menilai status gizi individu dengan menghitung berat badan dibagi kuadrat tinggi badan dalam satuan meter (Leokuna, 2020). IMT dapat digolongkan ke dalam kategori sebagai berikut: (Kemenkes RI, 2018)

- Kurang ($<18,5 \text{ kg/m}^2$)
- Normal ($18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$)
- Lebih ($25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$)
- Obesitas ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$)

IMT dapat dianggap sebagai prediksi penanda untuk risiko peningkatan kadar asam urat. Mekanisme yang mendasarinya adalah pada pasien dengan IMT lebih dari normal, terjadi peningkatan produksi asam dan sekresi asam urat dari jaringan adiposa. Komponen lemak *visceral* mengatur berbagai adipositoksin dan zat vasoaktif lainnya yang mungkin berhubungan dengan peningkatan risiko hiperurisemia (Triyanti, 2017).

f. Obat-obatan

Penggunaan obat-obatan yang dapat meningkatkan kadar asam urat yaitu Salisilat, Klorotiazida dan etambutol akan menyebabkan peningkatan kadar asam urat melalui hambatan ekskresi di tubulus ginjal (Sofi, 2016).

g. **Aktivitas Fisik**

Aktivitas yang dilakukan seseorang berkaitan dengan kadar asam urat dalam darah. Aktivitas fisik seperti olahraga atau gerakan fisik akan menurunkan ekskresi asam urat dan meningkatkan produksi asam laktat dalam tubuh. Semakin berat aktivitas yang dilakukan dan berlangsung jangka panjang maka semakin banyak asam laktat yang diproduksi (Fitriani dan Nilamsari, 2017).

3. Pengaruh asam urat pada kehamilan

a. **Asam urat dan perkembangan plasenta**

Selama masa gestasi trofoblas plasenta mengalami modifikasi fenotip, berproliferasi menjadi subtipe sel yang invasif. Hal ini memungkinkan adanya perkembangan plasenta dan invasi yang memadai dari desidua maternal dan arteriole spiral. Asam urat memiliki efek pada proliferasi dan migrasi sel endotel menghambat proliferasi akibat obat dalam sel HUVEC (*Human Umbilical Vein Endothelial Cell*) hingga 50% dan menghambat migrasi HUVEC sebanyak 75% (Maiuolo, 2016).

b. **Asam urat dan fungsi vaskular plasenta**

Asam urat *in vitro* merangsang produksi: faktor pertumbuhan platlet, vasokonstriktor tromboksan dan angiotensin dan penanda peradangan seperti protein C-reaktif. Dengan demikian, pengobatan asam urat dapat memicu sel otot polos menghasilkan fenotip proliferasi dan *proinflamasi*. Terdapat beberapa efek asam urat pada sel otot polos dapat dilemahkan dengan adanya antioksidan menunjukkan peran patogen untuk radikal urat (Su *et al.*, 2014).

c. Asam urat dan keseimbangan redoks plasenta

Ketidakseimbangan oksidatif dihasilkan dari peningkatan generasi pro-oksidan ditambah dengan kapasitas antioksidan yang tidak mencukupi. Dalam keadaan normal asam urat mengambil agen pengoksidasi yang diketahui berperan dalam patologi plasenta preeklampsia. Fungsi antioksidan asam urat ini menghasilkan transformasi asam urat menjadi radikal bebas. Dalam keadaan normal, asam urat dengan cepat diubah kembali ke keadaan antioksidan melalui aksi askorbat. Jika ketersediaan askorbat berkurang, seperti yang terjadi pada ibu hamil preeklampsia, radikal asam urat tetap ada dan berpotensi untuk mengubah protein dan lipase plasenta (Su *et al.*, 2014).

d. Asam Urat dan Peradangan

Keadaan preeklampsia karena peningkatan inflamasi menyebabkan disfungsi endotel dan lesi vaskular. Asam urat merupakan mediator peradangan yang ampuh. Pada sel otot polos vaskular, asam urat meningkatkan konsentrasi *protein monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) mRNA dalam waktu dan keadaan yang tergantung dosis. Asam urat juga merangsang monosit untuk menghasilkan sitokin *pro-inflamasi* IL-1 β IL-6 dan TNF- α , yang juga meningkat. Pada wanita preeklampsia peningkatan konsentrasi sirkulasi TNF- α berkorelasi positif dengan konsentrasi asam urat yang beredar (Su *et al.*, 2014).

e. Asam Urat dan Disfungsi Ginjal Maternal

Disfungsi ginjal adalah umum ditemukan pada wanita preeklampsia. Perubahan anatomi ginjal meliputi hiperplasia juxtaglomerular, macula atrofi densa, arteriolopathy aferen, hipertrofi glomerulus dan glomeruloendotheliosis. Pada tikus percobaan hiperurisemia ringan menunjukkan perubahan ginjal yang

sangat mirip termasuk arteriopathy aferen, fibrosis tubulointerstitial ringan, hipertrofi glomerulus dan akhirnya glomerulosklerosis dengan albuminuria dan proteinuria (Rasika, 2014).

D. Metode Pemeriksaan Asam Urat

1. Metode enzimatik

Metode pemeriksaan ini menggunakan alat spektrofotometer. Metode yang digunakan untuk pemeriksaan asam urat adalah metode *Endpoint Enzymatic spectrophotometry*. Pemeriksaan ini menggunakan reaksi enzimatik dimana enzim mengkatalisis reaksi untuk mengukur analit atau sampel. Produk akhir berupa koenzim yang telah menyerap cahaya pada panjang gelombang yang lebih rendah dari spectrum.

Asam urat secara enzimatis diubah menjadi *alatonin* dan *hydrogen peroxidase*. *Hydrogen peroxidase* akan berakhir dengan *dicholophenolsulfanate acid* (DCHBS) dan 4-aminophenazone (A-AP) yang membentuk guinonelmine yang berwarna merah coklat (Rohani, 2011).

2. Metode kolorimetri

Prinsip dari metode kolorimetri yaitu asam urat mereduksi asam fosfotungstat menjadi warna biru tungsten, intensitas warna terjadi sebanding dengan kadar asam urat. Metode kolorimetri merupakan metode yang kurang spesifik, karena memerlukan kopresipitasi asam urat dengan protein serum, terjadi kekeruhan selama pembentukan warna, adanya zat-zat yang mengganggu, perlu penyaringan bebas protein (*deproteinasi*), kekeruhan menyebabkan hasil negatif palsu, dan perlu medium atau suasana alkali dengan penambahan *natrium cyanide* (Rohani, 2011).

3. Metode electrode-base biosensor

Metode pemeriksaan ini merupakan metode yang menggunakan alat *nesco MultiCheck* dan menggunakan tes strip *nesco uric acid*. *Nesco MultiCheck* meter adalah alat yang dirancang khusus untuk kadar glukosa darah, kolesterol, asam urat dalam darah. Sampel yang digunakan yaitu darah kapiler yang diambil dari ujung jari. Strip uji ini digunakan untuk pengujian mandiri diluar tubuh. Alat ini biasa digunakan karena peralatan yang sederhana.

Prinsip pemeriksaan alat ini menggunakan perbedaan potensial dari hasil ikatan *enzyme urice* (oksidase Urat/Uox) yang terabsorpsi ke dalam pori-pori CF (*carbon-felt*) yang pada akhirnya digunakan sebagai *column-type enzyme reactor* bersama dengan peroxidase-adsorbed. CF-based bioelectrocatalysis H_2O_2 sebagai *detector* untuk biosensor amperometri asam urat (Lantika, 2018).