

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Kehamilan

Kehamilan merupakan keadaan pada saat janin dikandung di dalam rahim ibu, berawal dari proses fertilisasi atau pembuahan yang bertemunya sel telur dan sperma pada tuba falopi, lalu tertanam pada uterus dan berakhir dengan proses melahirkan atau persalinan. (Fathonah, 2016).

Proses kehamilan yang normal akan berlangsung selama 38-40 minggu, yang di mana dibagi menjadi tiga fase, yaitu trimester pertama, kedua, dan ketiga. Trimester pertama yaitu berlangsung pada 1-12 minggu usia kehamilan, trimester kedua yang berlangsung selama 13-24 minggu serta trimester ketiga yang terjadi dari usia kehamilan 25 minggu sampai proses persalinan.

a. Klasifikasi Kehamilan

Kehamilan di klasifikasikan menjadi 3 trimester, yakni trimester pertama berawal dari awal masa fertilisasi atau pembuahan hingga minggu ke-12, selanjutnya trimester kedua dimulai dari minggu ke 13-27 dan trimester ketiga berlangsung pada minggu ke 28-40 atau sampai proses persalinan. (Atiqoh, 2020)

Berdasarkan usia kehamilan ibu sampai proses persalinan dibagi menjadi tiga, yakni kehamilan matur, pre matur dan post matur. Kehamilan matur atau cukup bulan yaitu dengan lama waktu kehamilan yang berlangsung selama 40 minggu. Kehamilan pre-matur merupakan kehamilan yang berlangsung selama 28 hingga 36 minggu. Sedangkan kehamilan post-matur merupakan kehamilan yang berlangsung >43 minggu. (Atiqoh, 2020)

b. Epidemiologi

Keadaan mual dan muntah pada ibu hamil merupakan hal yang biasa terjadi pada masa kehamilan, tetapi bisa berubah menjadi suatu

penyakit yang lebih parah ketika gejala mual dan muntah semakin parah yaitu terjadinya hiperemesis gravidarum.

Hiperemesis gravidarum merupakan muntah yang dapat terjadi pada awal masa kehamilan hingga umur kehamilan 20 minggu. Mual muntah tersebut kadang terjadi begitu hebat di mana semua yang dimakan dan diminum dapat dimuntahkan hingga memengaruhi keadaan ibu hamil dan dapat mengganggu pekerjaan, menurunkan berat badan, kekurangan cairan, dan adanya aseton dalam urine. (Prawiroharjo, 2008)

Saat awal kehamilan >50% ibu hamil akan mengalami mual dan muntah. Kebanyakan ibu hamil dapat memertahankan kebutuhan cairan dan kebutuhan nutrisi dengan diet, sehingga gejala dapat teratasi sampai akhir trimester satu. Penyebab mual dan muntah belum dapat diketahui secara pasti, tetapi diperkirakan berhubungan erat dengan biokimiawi, psikologi, dan psikologis. (Prawiroharjo, 2008)

Ibu hamil dengan hiperemesis gravidarum lebih banyak menyerang pada penduduk di Asia jika dibandingkan dengan penduduk di Amerika dan Eropa. Sedangkan ibu hamil dengan hiperemesis gravidarum memiliki jumlah atau persentase yang beragam di seluruh dunia. Di Indonesia terdapat 1-3%, di Swedia 0,3%, di California 0,5%, di Canada 0,8%, 10,8% di China, 0,9% di Norwegia, 2,2% di Pakistan dan di Turki 1,9%. (Arrosyada, 2020)

2. Keton

Keton atau bisa disebut juga dengan badan keton dan ketone bodies dibentuk pada proses katabolisme asam lemak. Benda keton adalah hasil dari metabolisme lemak. (Mundt and Shanahan, 2011)

a. Macam Macam Benda Keton

Keton tersusun atas 20% asam asetoasetat, 78% asam β -hidroksibutirat ($C_4H_8O_3$), serta 2% aseton. Asetoasetat merupakan keton pertama yang dibentuk oleh asetil-KoA, serta terdapat jenis keton lain yang dibentuk dari asetoasetat. Sedangkan asam hidroksibutirat terbentuk melalui reduksi reversibel dari aseton melalui dekarboksilasi spontan yang lambat. Hidroksibutirat dan asetoasetat adalah zat pernapasan

normal dan sumber energi vital. Biasanya, ada sedikit badan keton di dalam darah, antara 2 dan 4 mg/dl. Jumlah relatifnya yakni sekitar 20% asam asetoasetat, 78% asam β -hidroksibutirat dan 2% aseton. Namun, aseton dapat memiliki fluktuasi proporsional yang besar, dan jika sampel dibiarkan pada suhu kamar dalam waktu lama, aseton dapat menguap ke udara. Sebab itu, urine sebaiknya segera diuji atau didinginkan dalam wadah kedap udara hingga dilakukan pengujian. (Mundt dan Shanahan, 2011)

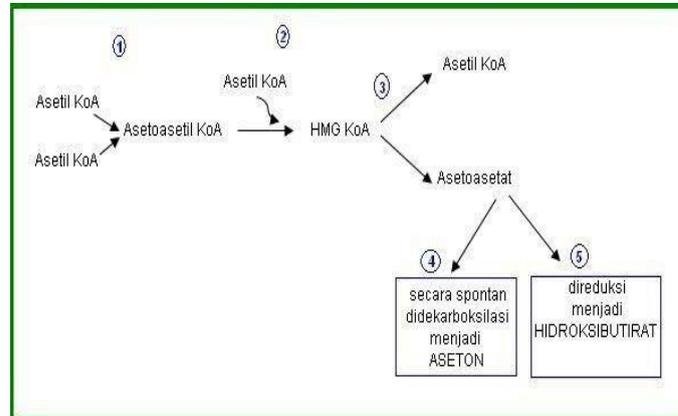
b. Mekanisme Pembentukan Keton

Proses ketogenesis diawali dengan molekul asil KoA lemak. Molekul-molekul ini muncul dari lipolisis asam lemak rantai panjang melalui lipase yang sensitif terhadap hormon. Trigliserol dan asam amino juga dapat menjadi sumber Asetil KoA; namun, sumber-sumber ini biasanya berjumlah kurang dari 10% dari total. Regulasi lipase sensitif hormon (HSL) dilakukan melalui umpan balik negatif dari peningkatan konsentrasi insulin dan glukosa. Umpan balik positif dari glukagon dan katekolamin beta-adrenergik meningkatkan aktivitas HSL untuk menghasilkan lebih banyak molekul asil KoA lemak. Regulasi HSL terjadi melalui fosforilasi oleh protein kinase A (PKA). PKA diaktivasi oleh cyclic AMP (cAMP), yang berada langsung di hilir reseptor permukaan sel yang dipengaruhi oleh hormon. Asam lemak melewati membran sel dan bersirkulasi dalam darah. Jaringan tubuh tertentu, seperti otot rangka, miokardium, dan hati dapat menggunakan asam lemak sebagai sumber energi, berbeda dengan fakta bahwa otak tidak dapat memanfaatkan asam lemak untuk energi dan harus menggunakan badan keton sebagai alat transportasi energi yang berasal dari lemak. Asam lemak dalam darah diubah menjadi badan keton ketika insulin rendah, dan konsentrasi asam lemak tinggi. Asil KoA lemak diangkut ke dalam mitokondria hati melalui sistem antar-jemput karnitin. Sistem ini melibatkan dua protein transmembran untuk memindahkan molekul asil KOA lemak melintasi membran mitokondria. Protein pertama adalah karnitin palmityl transferase I (CPT I), protein di sisi sitosol membran

mitokondria ini mentransfer asil lemak CoA melintasi membran luar. Selama proses ini, molekul karnitin melekat pada molekul asil CoA lemak untuk membuat asilkarnitin. Asilkarnitin dibawa melalui matriks mitokondria oleh protein pengangkut yang disebut translocase karnitin/asilkarnitin. Pada membran dalam mitokondria, molekul asilkarnitin diubah kembali menjadi asil KoA dan karnitin oleh CPT 2.

Sintesis keton di hati menghasilkan asetoasetat dan beta-hidroksibutirat dari dua molekul asetil KoA. Proses ini dimulai di mitokondria hati setelah pengangkutan molekul asil KoA lemak ke dalam membrane mitokondria bagian dalam. Molekul asetil asil KoA lemak diubah menjadi mengalami pengangkutan molekul asil KoA lemak ke dalam membran mitokondria bagian malonil KoA oleh asetil KOA karboksilase atau asetoasetil KoA oleh 3-ketothiolase. Malonyl CoA berfungsi sebagai umpan balik negatif ke hati CPT-1. Asetoasetil KoA selanjutnya diubah menjadi 3-hidroksi-3-metilglutaril KOA (HMG CoA) oleh HMG CoA sintase. Sintase HMG CoA sangat penting untuk proses ini, karena merupakan langkah pembatas laju sintesis badan keton. Regulasi HMG CoA sintase dipengaruhi secara positif oleh glukagon dan diatur secara negatif oleh insulin. HMG CoA akhirnya diubah menjadi asetoasetat oleh HMG CoA lyase. Pada titik ini, asetoasetat dapat diubah menjadi 3-B-hidroksibutirat (3HB) oleh 3HB dehidrogenase. Asetoasetat dan 3HB adalah asam organik yang berdifusi bebas melintasi membran sel ke dalam darah dan organ tubuh lainnya. Setibanya di mitokondria organ yang jauh, badan keton dimanfaatkan untuk energi. Langkah pertama yang terlibat adalah enzim yang mengubah asetoasetat menjadi asetoasetil KoA. Enzim yang bertanggung jawab atas konversi ini disebut suksinil CoA-oxoacid transferase (SCOT), dan ini merupakan langkah pembatas laju pemanfaatan keton untuk energi. Konsentrasi asetoasetat yang tinggi memberikan umpan balik negatif pada SCOT untuk menurunkan konversi keton. Akhirnya, asetoasetil KoA diubah menjadi asetil KoA oleh metilasetoasetil KoA tiolase. Asetil KoA dapat diubah menjadi asetil KoA oleh metilasetoasetil KoA tiolase. Asetil KoA dapat

diubah menjadi sitrat dan diaduk melalui siklus asam sitrat untuk menghasilkan FADH₂ dan NADH, atau dapat diubah menjadi oksaloasetat dan digunakan dalam glukoneogenesis. (Imron, 2016)



Gambar 2. 1 Skema Pembentukan Keton

c. Ketonuria

Kehadiran keton dalam darah atau urine tidak hanya sinyal dari masalah metabolisme. Keton sendiri dapat berbahaya pada tingkat tinggi, keton dapat menurunkan pH darah dan menyebabkan ketoasidosis. Hal ini sering terjadi pada orang dengan diabetes melitus yang tidak terkontrol dan diperburuk ketika kadar glukosa darah tinggi, yang disebabkan oleh kekurangan insulin yang tersedia, lebih lanjut mengasamkan darah. Ketoasidosis dapat menyebabkan ketoasidik koma atau kematian. (Maulana, 2022)

Terjadinya ketonuria atau terdapat benda keton dalam urine artinya ditemukan positif keton dalam urine. Kehadiran keton di dalam urine adalah hal yang abnormal. Keton terbentuk saat tubuh kekurangan atau karbohidrat tidak adanya produksi energi yang berasal dari glukosa. Keton bersirkulasi dalam pembuluh darah dan didistribusikan menuju organ vital seperti otak dan otot sebagai sumber energi tambahan. Keton bersifat asam maka dari itu tubuh akan menghasilkan basa sebagai buffer untuk menjaga keseimbangan asam basa dalam tubuh. Jika tubuh terus menerus menggunakan keton sebagai energi, dapat mengakibatkan ketoasidosis yang dapat membahayakan nyawa. (Karmila dkk., 2019)

d. Metode-Metode Pemeriksaan Keton Urine

Terdapat beberapa cara atau metode yang digunakan untuk menguji keton urine, antara lain menggunakan metode rothera, gerhardt dan carik celup atau dipstick. Pada pemeriksaan keton terdapat hal-hal yang harus diperhatikan, terutama sampel urine yang akan diuji. Jika sampel urine yang masih segar disimpan terlalu lama, akan menyebabkan asam asetat menjadi kurang stabil serta sampel dapat terkontaminasi bakteri, sehingga hal tersebut dapat menimbulkan hasil negatif palsu sama dengan urine yang bersifat asam, contohnya setelah mengonsumsi asam askorbat dalam jumlah yang banyak. Urine yang sudah berubah warna juga dapat membuat hasil tes menjadi positif palsu. (Luppa and Junker, 2018)

1) Metode Rothera

Metode rothera didasarkan pada reaksi antara asam asetoasetat dan nitropussida yang membentuk suatu zat yang berwarna ungu. Cara ini bereaksi sangat sensitive terhadap asam asetoasetat (positif hingga 1:400.00), tingkat kesensitifan terhadap aseton 1:200.000, sedangkan asam β -hidroksibutirat tidak dapat diperlihatkan dengan reaksi ini. Pada metode ini menggunakan reagen rothera yang terdiri dari amonium sulfat 200gram natrium nitropussida 5gram. (Gandasoebrata, 2011)

Langkah-langkah :

- a) Masukkan 5 ml urine ke dalam tabung reaksi.
- b) Tambahkan 1gram reagen rothera dan homohentikan.
- c) Miringkan tabung reaksi dengan perlahan dan alirkan atau teteskan 1-2 ml ammonium hidroksida pekat hingga membentuk dua lapisan dari cairan di dalam tabung.
- d) Letakkan tabung pada posisi yang tegak, setelah itu hasil dapat dibaca setelah 3 menit.
- e) Hasil pembacaan, bila terdapat warna ungu kemerahan pada batas kedua lapisan cairan menandakan terdapat zat keton pada urine, cepatnya warna yang terbentuk maka menandakan semakin banyaknya jumlah zat keton yang terdapat pada urine.

Apabila terbentuk warna coklat maka hasil negatif. Pada tes ini tidak bisa memberikan hasil secara semi kuantitatif maka dari itu hasilnya hanya positif atau negatif saja. (Gandasoebrata, 2011)

2) Metode Gerhardt.

Cara ini berprinsip pada reaksi antara asam asetoasetat dan ferriklorida yang membentuk zat warna merah kecoklatan. Asam asetoasetat sampai pengenceran 1:1000 bisa terlihat pada metode gerhard, akan tetapi metode ini kurang sensitif dibandingkan reaksi yang ada pada metode rothera. Pada cara ini reaksi antara asam β -hidroksibutirat dan aseton tidak bisa bereaksi.(Gandasoebrata, 2011)

Langkah-langkah:

- a) Masukkan 5 ml urine ke dalam tabung reaksi, lalu teteskan larutan ferriklorida 10% pada tabung lalu homogenkan.
- b) Bila sudah terbentuk endapan putih ferifosfat berhenti, lalu saring larutan cair tersebut.
- c) Tambahkan 1-2 tetes larutan ferriklorida pada filtrat, kemudian amati perubahan warna yang terjadi pada tabung. Apabila terbentuk warna merah-coklat menandakan hasil positif keton pada urine.

3) Metode Dipstik

Metode dipstik biasa disebut juga dengan metode carik celup, digunakan untuk memeriksa adanya zat keton dalam urine seperti pada metode Rothera, metode dipstik juga menggunakan natriumnitropussida sebagai dasar reaksi untuk mendapatkan warna ungu pada hasil. (Gandasubrata, 2011).

Cara ini biasanya lebih sering dipakai di laboratorium dikarenakan lebih efisien. Pengujian keton urine menggunakan carik celup dikerjakan dengan cara memasukkan atau mencelupkan strip carik celup pada sampel urine segar yang akan diuji kemudian dilihat selama 15 detik lalu amati perubahan warna pada strip carik celup. Apabila strip berubah warna menjadi berwarna ungu atau merah anggur, hal tersebut

menandakan keton urine positif pada sampel serta sebaliknya apabila strip tidak mengalami perubahan warna, hal tersebut menandakan hasil negatif. Pemeriksaan ketonuria menggunakan strip carik celup dapat lebih sensitif pada asam asetoasetat dibandingkan dengan aseton dikarenakan sifat aseton yang sangat mudah menguap. (Arrosyada, 2020).

4) Metode Lange

Pemeriksaan benda keton menggunakan metode lange untuk mengetahui benda keton dalam urine terutama asam asetoasetat atau aseton. Pemeriksaan ini menggunakan prinsip yaitu reaksi antara natrium nitroprusida 20% dengan asam asetoasetat atau aseton yang akan membentuk cincin ungu.

Langkah-langkah pemeriksaan:

- a) Masukkan 10 ml urine ke dalam tabung reaksi.
 - b) Tambahkan 6 tetes asam asetat pekat, campur sampai homogen.
 - c) Tambahkan 5-10 tetes pereaksi natrium nitroprusida 20% lalu homogenkan.
 - d) Pegang tabung reaksi pada posisi miring dan tambahkan 1-2ml NH_4OH pekat melalui dinding tabung secara perlahan.
 - e) Interpretasi hasil pemeriksaan benda keton menggunakan metode lange apabila terjadi warna merah coklat atau seperti warna anggur port menandakan hasil positif keton dalam sampel urine. Jika tidak terdapat perubahan warna menjadi merah coklat atau warna anggur port maka hasil negatif.
- (Gandasubrata, 2011)

3. Ketonuria pada Kehamilan

Keadaan hiperemesis gravidarum biasanya diawali dengan mual, muntah, tidak adanya nafsu makan dan badan terasa lemah atau lemas. Hal tersebut mengganggu metabolisme dalam tubuh dan mengakibatkan komplikasi serta kekurangan cairan, kekurangan elektrolit, menurunnya berat badan dan terjadinya ketonuria. (Prawiroharjo, 2008)

Pada ibu hamil, hiperemesis gravidarum merupakan mual dan muntah yang berlebihan hingga dapat menyebabkan turunnya berat badan hingga $>5\%$, kekurangan cairan atau dehidrasi serta kehilangan elektrolit atau hipokalemia. Saat keadaan ini terjadi, tubuh akan memetabolisme lemak hingga terjadi kenaikan kadar keton pada darah hingga melebihi normal atau ketosis sehingga bisa menghabiskan cadangan basa pada tubuh dan menyebabkan asidosis serta terdapat keton dalam urine atau ketonuria. Terdapat beberapa kasus ibu hamil yang mengalami hiperemesis dapat mengakibatkan kematian ibu hingga kematian janin. (Prawiroharjo, 2008)

Keton atau badan keton tersusun dari metabolit asam lemak bebas seperti β -hidroksibutirat atau β -HBA, aseton dan asam asetoasetat. Benda keton dalam urine dapat terdeteksi ketika sejumlah besar lemak dipecah. Keton dalam urine bisa terjadi pada orang diet melangsingkan tubuh dengan mengurangi atau bahkan tidak terdapat asupan karbohidrat atau diet nol, juga masuk kondisi demam serta hiperemesis gravidarum juga muntah asetonemik yang terjadi pada bayi. (Luppa and Junker, 2018)

B. Kerangka Konsep

