

**TESIS**

**ANALISA KADAR ENDOTELIN-1 DI URIN PADA OBESITAS**

ANALYSIS OF URINARY ENDOTHELIN-1 LEVEL IN OBESITY

**DIAN FAHMI UTAMI**

**P062182004**



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK  
PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2023**

# **HALAMAN JUDUL**

## **ANALISA KADAR ENDOTELIN-1 DI URIN PADA OBESITAS**

ANALYSIS OF URINARY ENDOTHELIN-1 LEVEL IN OBESITY

DISUSUN DAN DIAJUKAN OLEH:

**DIAN FAHMI UTAMI**

**P062182004**

PEMBIMBING:

1. Dr.dr.Irfan Idris , M.Kes
2. dr. M. Aryadi Arsyad, M.Biomed.Sc, Ph.D

KONSENTRASI FISILOGI  
PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK  
SEKOLAH PASCASARJANA UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR

2023

# **HALAMAN PENGAJUAN**

## **ANALISA KADAR ENDOTELIN-1 DI URIN PADA OBESITAS**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar magister

Program Studi Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

DIAN FAHMI UTAMI

P062182004

Kepada

**SEKOLAH PASCASARJANA UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR**

**2023**

**LEMBAR PENGESAHAN TESIS**

**ANALISA KADAR ENDOTELIN-1 DI URIN PADA OBESITAS**

Disusun dan diajukan oleh

**DIAN FAHMI UTAMI**

**P062182004**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka

Penyelesaian Studi Program Magister Ilmu Biomedik

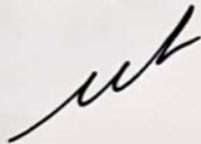
Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 17 Februari 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

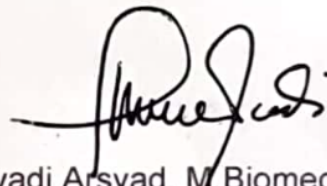
Menyetujui

Pembimbing Utama



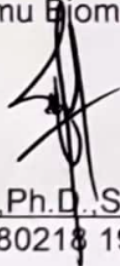
Dr. dr. Irfan Idris, M. Kes  
NIP: 19671103 199802 1 001

Pembimbing Pendamping



dr. M. Aryadi Arsyad, M. Biomed. Sc, Ph. D  
NIP: 1976 0820 200212 1 003

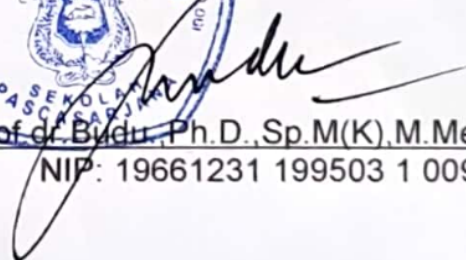
Ketua Program Studi  
Magister Ilmu Biomedik



dr. Rahmawati, Ph. D., Sp. PD-KHOM., FINASIM  
NIP: 19680218 199903 2 002



Dekan Sekolah Pascasarjana  
Universitas Hasanuddin



Prof. dr. Bydu, Ph. D., Sp. M(K), M. Med Ed  
NIP: 19661231 199503 1 009

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Dian Fahmi Utami

NIM : P062182004

Jurusan/Program Studi : Fisiologi / Ilmu Biomedik

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa tesis yang berjudul "Analisa Kadar Endotelin-1 di Urin pada Obesitas" adalah karya ilmiah saya sendiri dan sepanjang pengetahuan saya di dalam naskah ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan/ditulis/diterbitkan sebelumnya, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari ternyata di dalam naskah tesis ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur jiplakan, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 12 Desember 2023

Yang membuat pernyataan



Dian Fahmi Utami

## PRAKATA



Segala puji dan syukur kepada Allah Subhanahu Wata'aala karena dengan segala karunia dan pertolongannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian yang berjudul "Analisa Kadar Endotelin-1 di Urin pada Obesitas" sebagai salah satu persyaratan dalam meraih gelar Magister Biomedik pada program studillmu Biomedik Konsentrasi Fisiologi Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar. Salam dan shalawat kepada Rasulullah ﷺ yang telah membawa ummatnya menuju zaman yang terang benderang.

Penulis ingin menyampaikan rasa syukur dan terima kasih kepadakedua orang tua ayahanda Drs. H. Suardi, MM yang telah memberikan dukungan penuh serta doa yang terus mengalir kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan tesis ini. Terima kasih kepada ibunda Dra. Hj. Juhriani rahimahullah yang meskipun tidak lagi membersamai di dunia tetapi semangat dan kasih sayangnnya selalu hidup dalam jiwa penulis. Terima kasih kepada suami, saudara, keluarga dan sahabat- sahabat yang selalu mendukung dan menyemangati .

Penulis menyadari banyak kekurangan dalam penyusunan tesis ini, mohon maaf atas kekurangan dan kesalahan tersebut. Oleh karena itu, pada kesempatan ini pula penulis menghaturkan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. Irfan Idris, m.kes selaku pembimbing I dan dr. M. Aryadi Arsyad, M.Biomed.Sc, Ph.D selaku pembimbing II atas bimbingan, ilmu, motivasi, serta serta sumbangsih pemikiran dalam penelitian dan penyusunan tesis ini .
2. Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc. dr. Husni Cangara, Ph.D, Sp.pA, Sp.F, dan dr. Andy Ariyandi, Ph.D selaku penguji tesis dan memberi masukan untuk penulis dalam menyusun tesis ini.

3. Para dosen dan staf program studi biomedik pascasarjana Universitas Hasanuddin.
4. Staf dan pegawai laboratorium HUM-RC RS Universitas Hasanuddin yang telah banyak membantu terkhusus ibu handayani yang telah mendampingi proses pengambilan sampel dan pengerjaan sampel di laboratorium.
5. Terima kasih kepada para sampel yang bersedia berkontribusi dalam jalannya penelitian ini. Semoga keikutsertaan para sampel bernilai amal jariyah, sehat, selalu.
6. Untuk semua pihak yang turut membantu namun tidak sempat disebutkan namanya, Penulis mengucapkan terima kasih atas doa dan keikhlasannya. Semoga Allah membalasnya.

Tiada lain harapan penulis, semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi penulis sendiri dan bagi mereka yang membacanya untuk pengembangan ilmu pengetahuan. Akhirnya kepada Allah SWT kita memohon taufik dan hidayah-Nya serta ganjaran berganda untuk kita sekalian. Amin

Makassar, 16 Februari 2023

Penulis

## ABSTRAK

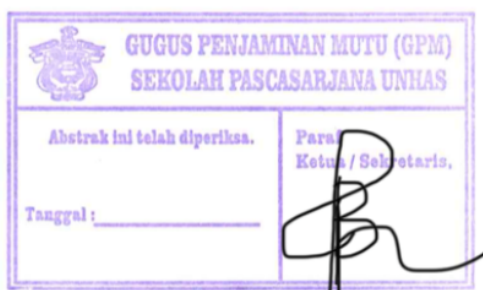
**DIAN FAHMI UTAMI.** Analisa Kadar Endotelin-1 di Urin pada Obesitas (Dibimbing oleh Irfan Idris dan M.Aryadi Arsyad)

Obesitas adalah masalah kesehatan yang sering terjadi pada remaja akhir dan dewasa awal ditandai dengan peningkatan berat badan akibat penumpukan lemak pada jaringan adiposa yang kemudian berperan penting pada mekanisme kerusakan jaringan pada ginjal. Kerusakan jaringan pada ginjal yang terjadi pada orang obesitas dapat menyebabkan produksi endotelin-1 urin meningkat. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis kadar endotelin-1 urin pada subyek obesitas dan tidak obesitas.

Penelitian *cross-sectional* analitik ini melakukan pengambilan sampel secara purposive sampling yang melibatkan 26 subyek obesitas pada masing-masing kelompok yaitu kelompok usia 18-20 tahun dan usia 26-28 tahun serta 26 orang sebagai kontrol normal pada masing-masing kelompok usia. Penelitian ini dilakukan di Kota Makassar dengan jangka waktu penelitian tiga bulan dengan mengumpulkan sampel urin dengan cara mendatangi secara langsung ke rumah masing masing kelompok. Sampel urin diambil pada pagi hari untuk mengukur kadar endotelin-1 dengan metode ELISA.

Hasil uji independent sampel t test menunjukkan pada kelompok usia 18-20 tahun kadar endotelin-1 urin berbeda signifikan ( $p < 0.05$ ) antara kelompok obesitas (40.930 ng/L) dan kelompok normal (55.547 ng/L). Begitu pula pada kelompok usia 26-28 tahun dengan kadar endotelin-1 urin kelompok obesitas (108.411 ng/l) dan kelompok normal (93.088 ng/l). Pada kelompok normal terdapat perbedaan kadar endotelin-1 urin yang signifikan ( $p < 0.05$ ) antara usia 18-20 tahun (93.088 ng/L) dengan usia 26-28 tahun (40.930 ng/L). Pada kelompok obesitas perbedaan kadar endotelin-1 urin juga signifikan ( $p < 0.05$ ) antara usia 18-20 tahun (108.411 ng/l) dengan 26-28 tahun (55.547 ng/l). Sebagai kesimpulan kadar endotelin-1 di urin pada subyek obesitas lebih tinggi dibandingkan subyek tidak obesitas yang memungkinkan terjadinya kerusakan dini pada ginjal.

**Kata Kunci:** Obesitas, Endotelin-1, Urin





## ABSTRACT

**DIAN FAHMI UTAMI.** Analysis of Endothelin-1 Levels in Urine in Obesity (Supervised by **Irfan Idris** and **M.Aryadi Arsyad**)

Obesity is a health problem that often occurs in late adolescents and early adults characterized by increased body weight due to the accumulation of fat in adipose tissue, which then plays an essential role in the mechanism of tissue damage in kidney. Tissue damage in kidney that occurs in obese people can cause increased production of endothelin-1. This study aimed to analyze urinary endothelin-1 levels in obese and non-obese subjects.

This analytic cross-sectional study used purposive sampling involving 26 obese subjects in each group, namely the 18-20 year old and 26-28 year old groups and 26 normal controls in each age group. This research was conducted in Makassar for three months by collecting urine samples by visiting each group's house directly. Using the ELISA method, urine samples were taken in the morning to measure endothelin-1 levels.

The results of the independent sample t-test showed that in the age group 18-20 years, the urine endothelin-1 level was significantly different ( $p < 0.05$ ) between the obese group (40,930 ng/L) and the normal group (55,547 ng/L). Likewise, the age group 26-28 years with urinary endothelin-1 levels in the obese group (108,411 ng/l) and the normal group (93,088 ng/l). In the normal group, there was a significant difference ( $p < 0.05$ ) in urine endothelin-1 levels between the ages of 18-20 years (93.088 ng/L) and those aged 26-28 years (40.930 ng/L). In the obese group, the difference in urine endothelin-1 levels was also significant ( $p < 0.05$ ) between the ages of 18-20 years (108,411 ng/l) and 26-28 years (55,547 ng/l). In conclusion, endothelin-1 levels in urine in obese subjects are higher than in non-obese subjects, which is possible for early damage in kidney.

**Keywords:** Obesity, Endothelin-1, Urine



16/2/23

## DAFTAR ISI

<i>HALAMAN JUDUL</i> .....	<i>ii</i>
<i>HALAMAN PENGAJUAN</i> .....	<i>iii</i>
<i>HALAMAN PENGESAHAN</i> .....	<i>iv</i>
<i>PERNYATAAN KEASLIAN TESIS</i> .....	<i>v</i>
<i>PRAKATA</i> .....	<i>vii</i>
<i>ABSTRAK</i> .....	<i>iii</i>
<i>ABSTRACT</i> .....	<i>iiix</i>
<i>DAFTAR ISI</i> .....	<i>x</i>
<i>DAFTAR GAMBAR</i> .....	<i>xiii</i>
<i>DAFTAR TABEL</i> .....	<i>xii</i>
<i>DAFTAR LAMPIRAN</i> .....	<i>xiii</i>
<b><i>BAB I PENDAHULUAN</i></b> .....	<b><i>1</i></b>
A. Latar Belakang Masalah .....	1
B. Rumusan Masalah .....	4
C. Tujuan Penelitian .....	4
D. Manfaat Penelitian .....	4
E. Ruang Lingkup Penelitian .....	5
F. Organisasi / Sistematika Penelitian .....	5
<b><i>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</i></b> .....	<b><i>7</i></b>
A. Tinjauan Umum Obesitas .....	7
B. Endotelin-1 .....	9
C. Hubungan Obesitas Dengan Kadar Endotelin-1 pada Urin .....	18
D. Kerangka Teori .....	22
E. Kerangka Konsep .....	23
F. Definisi Operasional Variabel .....	24
G. Hipotesis Penelitian .....	25

<b>BAB III METODE PENELITIAN</b> .....	26
A. Desain Penelitian.....	26
B. Populasi Penelitian.....	27
C. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel .....	27
D. Perkiraan Besar Sampel.....	28
E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	28
F. Izin Subyek Penelitian .....	29
G. Lokasi dan Waktu Penelitian .....	29
H. Cara Kerja .....	30
I. Alur Penelitian .....	36
J. Teknik Pengumpulan Data .....	36
K. Analisis Data.....	37
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	38
A. Hasil Penelitian.....	26
B. Pembahasan .....	42
<b>BAB V PENUTUP</b> .....	48
A. Kesimpulan.....	48
B. Saran .....	27
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	49
<b>LAMPIRAN</b> .....	55

## DAFTAR GAMBAR

3.1 Rancangan Penelitian.....	1
-------------------------------	---

## DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Karakteristik Responden.....	43
Tabel 4.2. Perbedaan Kadar Endotelin-1 Urin antara Kelompok Obesitas dan Kelompok Normal berdasarkan kelompok usia 18-20 Tahun .....	44
Tabel 4.3. Perbedaan Kadar Endotelin-1 Urin Antara Kelompok Obesitas dan Kelompok Normal berdasarkan kelompok usia 26-28 Tahun .....	45
Tabel 4.4. Perbedaan Kadar Endotelin-1 Urin antara kelompok Usia 18-20 tahun dengan Usia 26-28 tahun pada kelompok orang Normal .....	50
Tabel 4.5. Perbedaan Kadar Endotelin-1 Urin antara kelompok usia 18-20 tahun dengan usia 26-28 tahun pada kelompok orang obesitas. ....	54

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Kuisisioner Penelitian.....	55
Lampiran 2. Surat Persetujuan Etik.....	57
Lampiran 3. <i>Informed Consent</i> .....	58
Lampiran 4. Hasil Analisis Data SPSS.....	59
Lampiran 5. Riwayat Hidup.....	66

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang Masalah

Obesitas didefinisikan sebagai masalah kesehatan dengan penumpukan lemak tubuh yang berlebihan. Obesitas merupakan masalah kesehatan di seluruh dunia dan menjadi masalah yang serius di negara berkembang. Obesitas mengalami percepatan pertumbuhan kasus yang mengkhawatirkan (Abdelaal, le Roux and Docherty, 2017). Obesitas menjadi salah satu penyebab utama dari penyakit tidak menular yang berhubungan dengan metabolic. Dimana penyakit menular seperti penyakit jantung, diabetes melitus, dan hipertensi merupakan penyebab kematian tertinggi di dunia. (Harbuwono *et al.*, 2018)

Obesitas saat ini telah menjadi permasalahan dunia, bahkan *World Health Organization* (WHO) telah mendeklarasikan obesitas sebagai *epidemic global*. Pada tahun 2016 lebih dari 1,9 miliar orang pada usia diatas 18 tahun mengalami kelebihan berat badan, 650 juta diantaranya adalah obesitas. Sedangkan pada anak dan remaja terdapat 340 juta kasus obesitas ditahun yang sama. Prevalansi *overweight* dan obesitas terlihat meningkat secara dramatis pada anak dan remaja yang pada tahun 1975 hanya 4 % sedangkan pada tahun 2016 melonjak hingga lebih dari 18%. (WHO, 2020)

Obesitas merupakan masalah yang tidak hanya terjadi pada negara maju tetapi juga pada negara-negara berkembang seperti yang berada di Asia Tenggara. Peningkatan prevalensi *overweight* maupun obesitas di Asia Tenggara terus terjadi, dengan rentang dari 8%-30 % pada laki-laki dewasa sedangkan pada perempuan dewasa 8%-52%. Dan Indonesia merupakan negara tertinggi di Asia Tenggara untuk prevalensi tersebut. Sedangkan data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan prevalensi Obesitas di Indonesia sebesar 21,8% sehingga masih menjadi masalah yang serius (Rachmi, Li and Alison Baur, 2017; Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Peningkatan berat badan yang disebabkan oleh penumpukan lemak yang berlebihan merupakan tanda terjadinya obesitas. Sehingga dianggap sebagai faktor yang mendasari pathogenesis terjadinya beberapa penyakit. Dilaporkan bahwa anak-anak dan remaja dengan obesitas maka pada saat dewasa memiliki kecenderungan mengalami hal yang sama. Pada penelitian menunjukkan bahwa obesitas memiliki hubungan dengan terjadinya inflamasi kronis tingkat rendah pada jaringan adiposa. Kondisi ini mempengaruhi infiltrasi sel-sel imun pada jaringan adiposa yang meningkatkan status pro-inflamasi, kerusakan endotel dan stress oksidasi (Marseglia *et al.*, 2015).

Kerusakan endotel yang terjadi pada obesitas dapat menyebabkan peningkatan produksi endotelin-1 (da Silva *et al.*, 2004). Endotelin-1 merupakan zat kimia dengan 21 asam amino. Endotelin terdiri dari endotelin-



1, endotelin-2, dan endotelin-3. Dimana terdapat dua reseptor pada mamalia. Reseptor ETA (*Endothelin Receptor type A*) dan ETB (*Endothelin Receptor type B*). Beberapa penelitian sebelumnya telah menjelaskan bahwa adanya peningkatan kadar endotelin 1 pada tikus obesitas yang mana diketahui bahwa tikus wistar merupakan salah satu jenis hewan coba yang memiliki kesamaan struktur dengan manusia (Syarifuddin and Purnamasari, 2018). Endotelin-1 diproduksi pada hampir seluruh sel dan jaringan pada tubuh terutama pada endotel vaskular dan ginjal. Pada ginjal, endotelin-1 diproduksi oleh sel endotel glomerulus, membran basal glomerulus, podosit dan tubulus. Sehingga dapat mempengaruhi filtrasi glomerulus dan fungsi tubulus pada terutama homeostasis sodium dan air.

Pemeriksaan urin pada obesitas, penyakit metabolik dan diabetes melitus tipe 2 memiliki korelasi yang signifikan terhadap penyakit ginjal dan kerusakan pembuluh darah pada populasi dewasa. Kelompok remaja dan dewasa muda merupakan perwakilan dari kelompok dimana skrining non-invasif merupakan skrining yang diinginkan karena mereka sudah dapat menolak untuk dilakukan tindakan prosedural yang invasif dengan tingkat kesadaran akan skrining kesehatan masih kurang (Singh *et al.*, 2017). Berdasarkan penelitian oleh Singh dkk yang menyatakan bahwa terdapat peningkatan kadar endotelin-1 di urin pada kelompok obesitas. Penelitian lainnya oleh Selvaraju dkk bahwa terdapat peningkatan yang signifikan kadar

Endotelin-1 dan 8-OHdG pada kelompok overweight dan obesitas. (Selvaraju *et al.*, 2019).

Berdasarkan penjelasan tersebut maka peneliti tertarik melakukan studi untuk menganalisa kadar endotelin-1 di urin pada obesitas

## **B. Rumusan Masalah**

Adapun rumusa masalah pada penelitian bedasarkan latar belakang di atas sebagai berikut : Bagaimana perbandingan kadar *Endotelin-1* urin pada obesitas dan non obesitas ?

## **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengukur kadar *Endotelin-1* urin pada obesitas
2. Mengukur kadar *Endotelin-1* urin pada *non obesitas*
3. Membandingkan kadar *Endotelin-1* urin pada obesitas dan non obesitas

## **D. Manfaat Penelitian**

### **1. Manfaat Pengembangan Ilmu**

Hasil penelitian ini diharapkan mampu meningkatkan khasanah ilmu pengetahuan atau bahan acuan bagi peneliti untuk memahami tentang gambaran kadar Endotelin-1 urin pada obesitas

## 2. Manfaat Aplikatif:

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan sumbangan konsep teoritis sebagai bahan referensi dan sumber bacaan untuk menambah wawasan dan pengetahuan pembaca tentang gambaran kadar Endotelin-1 urin pada obesitas.

## E. Ruang Lingkup Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik. Melalui pengumpulan dan pendolahan data dapat menggambarkan kadar Endotelin-1 urin pada obesitas, hal tersebut perlu adanya batasan batasan penelitian sebagai berikut

:

1. Penelitian dilakukan pada suatu populasi usia dengan Obesitas. Penelitian menggunakan sampel urin, yang diperoleh dari lokasi penelitian.
2. Hasil penelitian yang diperoleh, selanjutnya dianalisis untuk melihat gambaran kadar *Endotelin-1* urin pada obesitas dan non obesitas

## F. Organisasi / Sistematika Penelitian

Penelitian ini di susun berdasarkan Pedoman Penulisan Tesis dan Disertasi Edisi 5 Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin 2019. Dengan uraian sebagai berikut :

1. Diurutkan mulai Bab Pendahuluan, yang terdiri atas beberapa subbab yaitu Sub bab Latar Belakang Masalah, Sub bab Rumusan Masalah, Sub bab Tujuan Penelitian, Sub bab Manfaat Penelitian, Sub bab Ruang Lingkup Penelitian, dan Sub bab Organisasi / Sistematika Penelitian.
2. Dan selanjutnya Bab Tinjauan Pustaka yang mencakup uraian tentang Landasan Teori, Kerangka Pikir, serta penjelasan yang tentang penelitian yang akan dilaksanakan ini. Kemudian akan di tuangkan dalam Sub bab Kerangka Teori, Sub bab Kerangka Konsep, serta Sub bab Hipotesis atau dugaan sementara.
3. Dibagian bab terakhir yakni Bab Metode Penelitian yang memuat tentang Sub bab Rancangan Penelitian, Sub bab Waktu dan Lokasi Penelitian, Sub bab Bahan dan Alat, Sub bab Populasi dan Sampel, Sub bab Teknik Pengumpulan data, serta Sub bab Analisa data.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tinjauan Umum Obesitas

##### a. Definisi

Definisi obesitas menurut WHO adalah suatu keadaan dimana terjadi penumpukan lemak berlebih di dalam tubuh. Obesitas diketahui menjadi salah satu faktor risiko munculnya berbagai penyakit yang merupakan penyebab kematian terbesar penduduk dunia terutama kelompok usia lanjut (Sofa, 2018; Blüher, 2019; Chooi, Ding and Magkos, 2019).

Berdasarkan distribusi lemak pada tubuh, obesitas terdiri dari 2 tipe yaitu android dan ginoid. Android (sentral) merupakan tipe obesitas yang banyak ditemukan pria dan tipe ginoid (perifer) merupakan tipe obesitas yang umumnya ditemukan pada wanita (Putri and Isti, 2015).

Obesitas berdasarkan definisi di atas ditentukan berdasarkan indeks massa tubuh dengan menghitung rasio berat badan dalam kilogram dibagi dengan tinggi badan dalam meter persegi ( $\text{kg/m}^2$ ). Klasifikasi IMT yang berdasarkan WHO adalah, 18,5–24,9  $\text{kg/m}^2$  untuk normal, 25,0–29,9  $\text{kg/m}^2$  untuk kelebihan berat badan dan  $> 30 \text{ kg/m}^2$  untuk obesitas. Klasifikasi lainnya berdasarkan Asia Pasifik merupakan klasifikasi yang digunakan di negara Asia terutama di Indonesia. IMT  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$  untuk *underweight*, IMT 18,5-22,9

kg/m<sup>2</sup> untuk normal, IMT 23-24,9 kg/m<sup>2</sup> untuk *overweight* dan IMT  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup> (Sugiritama, & Wiyawan, Sri & Arijana, 2015).

b. Mekanisme

Obesitas disebabkan oleh gangguan mekanisme homeostatis yang mengatur keseimbangan energi dalam tubuh. Jaringan adiposa merupakan cadangan energi terbesar, menyimpan energi dalam bentuk trigliserida melalui adipogenesis yang berlangsung sebagai respons terhadap kelebihan energi dan memobilisasi energi melalui lipolisis sebagai respons terhadap kekurangan energi. Koreksi keseimbangan energi membutuhkan sensor penyimpanan energi di jaringan adiposa, mekanisme kontrol sistem pusat (hipotalamus) untuk integrasi yang lebih dalam, yang akan menentukan kebutuhan konsumsi makanan dan energi. Leptin adalah hormon yang memberikan umpan balik negatif dalam mengatur keseimbangan energi. Leptin yang beredar dalam darah dan otak berinteraksi dengan reseptor di neuron yang mempengaruhi keseimbangan energi dan memiliki efek pengurangan sel lemak dengan mengurangi nafsu makan dan meningkatkan termogenesis. Perubahan sel lemak tubuh menyebabkan perubahan kadar leptin yang bersirkulasi, sehingga otak merespon dengan mengatur asupan dan konsumsi energi serta menjaga lemak tubuh (Mauliza, 2018).

### c. Dampak

Dampak obesitas cukup luas terhadap berbagai penyakit kronik degeneratif seperti hipertensi, penyakit jantung koroner, stroke, kanker dan diabetes tipe 2 serta kelainan tulang. Akibat banyaknya penyakit yang bisa ditimbulkan oleh obesitas sehingga angka morbiditas dan mortalitas penderita obesitas cukup tinggi. Sehingga obesitas berdampak terhadap biaya kesehatan baik yang langsung maupun yang tidak langsung. Di negara maju obesitas menghabiskan 2- 10% biaya kesehatan nasional masing- masing negara setiap tahun. Di negara berkembang bisa melebihi dari 10% (Masrul, 2018).

### **B. Endotelin-1**

Pada tahun 1988 endotelin diperkenalkan oleh Yanasigawa dkk yang merupakan suatu peptide vasokonstriktor endotel. ET masing-masing terdiri dari dua *intra-chain disulphide brigades linking paired cysteine amino acid residues* (Lilyasari, 2007). Ada dua jenis sel endotel: sel endotel vaskular, yang mengelilingi arteri koroner, dan sel endotel endokardial, yang mengelilingi permukaan bagian dalam ruang jantung. Kedua jenis sel endotel mempengaruhi fungsi jantung dengan melepaskan beberapa substansi parakrin. Manusia memiliki 3 isoform ET yaitu ET1, ET2 dan ET3 yang berperan sebagai modulator tonus vasomotor, proliferasi sel dan produksi hormon serta berinteraksi dengan dua jenis reseptor ETA dan ETB. Substansi kardioaktif yang dikeluarkan oleh sel endotel antara lain nitric oxide (NO), endotelin-1 (ET-

1), prostanooids, dan lain-lain. Faktor endotel seperti ET-1 dan NO dapat diekspresikan dalam miosit jantung atau melalui jalur autokrin paralel dalam beberapa kondisi patologis. (Raina *et al.*, 2020).

Endotelin-1 (ET-1) adalah peptida vasoaktif yang terutama diproduksi dan dilepaskan oleh sel endotel yang terutama berasal dari sel endotel vaskular. ET-1 adalah endotel yang dominan dan paling kuat. Dua paralog endotelin lainnya, ET-2 dan ET-3, dikodekan pada gen yang terpisah. Namun, ketiga paralog endotelin manusia memiliki struktur asam amino yang menghasilkan efek pressor secara *in vitro* pada dinding arteri. ET-1 aktif adalah hormon asam 21-amino yang merupakan hasil dari pemrosesan pasca-transkripsi yang ekstensif, termasuk pembelahan intraseluler. ET-1 yang belum matang diterjemahkan sebagai asam 200-amino pra-pro-endotelin yang dibelah menjadi ET besar -1, suatu prekursor ET-1 yang tidak aktif.

Modifikasi lebih lanjut terjadi melalui enzim pengubah endotelin (ECEs) yang terletak pada membran plasma sel. Setelah dibelah oleh ECEs, ET-1 yang matang dilepaskan sebagian besar menuju ruang interstitial, tetapi juga pada tingkat yang lebih rendah ke dalam sirkulasi. Reseptor terletak pada berbagai jaringan, termasuk endotel, sel otot polos vaskular, adiposit dan hepatosit. Sekresi konstitutif ET-1 membantu mempertahankan tonus pembuluh darah basal dan fungsi metabolisme pada individu yang sehat. Namun, peningkatan



kadar ET-1 plasma telah diamati pada keadaan patofisiologis termasuk obesitas (Jenkins *et al.*, 2020).

Ada dua reseptor ET-1 mamalia, ETA dan ETB, keduanya merupakan reseptor Gq yang terletak di berbagai jenis jaringan. Peristiwa seluler setelah ET-1 mengikat reseptornya paling baik dipelajari dan dimodelkan dalam endotel vaskular dan otot polos. Setelah mengikat salah satu reseptor ET, subunit  $\alpha$  dari reseptor berpasangan protein G menukar guanosin difosfat (GDP) untuk guanosin trifosfat (GTP), sehingga mengaktifkan fosfolipase C (PLC) di dalam membran sel. PLC yang diaktifkan membelah membran fosfolipid untuk menghasilkan diasilgliserol yang terikat membran (DAG) dan inositol-1,4,5-trifosfat terlarut (IP3). Dalam sel otot polos, IP3 menyebabkan pelepasan  $\text{Ca}^{2+}$  dari retikulum sarkoplasma seluler untuk memulai sarkomer kontraksi, tetapi juga membebaskan kalsium untuk memberi sinyal kaskade dalam jenis sel lain.

Kompleks DAG dengan  $\text{Ca}^{2+}$  intraseluler untuk mengaktifkan protein kinase C (PKC), yang penting dalam kaskade fosforilasi yang menginduksi otot polos kontraksi, serta aktivasi jalur MAP kinase. Dari MAP kinase, aktivitas regulator kinase ekstraseluler (ERK) 1 dan 2 secara khusus telah terbukti meningkat pada stimulasi oleh ET-1. ERK 1/2 mengontrol proliferasi seluler melalui regulasi transkripsi pada fibroblas, kardiomyosit dan adiposit. Efek pro-inflamasi juga telah terlihat pada keadaan aktivitas ERK yang meningkat akibat aktivasi ET-1. Rangsangan ET-1 telah dikaitkan dengan peningkatan ekspresi

faktor nekrosis tumor oleh makrofag dan tingkat transkripsi yang lebih tinggi dari interleukin-6, NF kappaB dan monocyte chemotactic protein-1. Meskipun diketahui bahwa aktivasi reseptor Gq menghasilkan aktivasi jalur IP3 / DAG dan peningkatan selanjutnya dalam kalsium intraseluler dan ekspresi penanda inflamasi, jalur rinci spesifik untuk pengikatan ET-1 dari ETA / B belum teridentifikasi di semua jaringan.

Efek ET-1 dalam jenis jaringan tertentu bergantung pada reseptor yang diaktifkan; ini telah menjadi semakin jelas dalam jaringan adipose. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa aktivasi ETA pada fibroblas tikus 3T3-L1, yang telah dibedakan menjadi adiposit, merangsang lipolisis secara in vitro. Aktivasi ETB sebagian besar berfungsi untuk menghambat efek tindakan antilipolitik insulin. Variasi dalam menanggapi ET-1 ini masih diselidiki, dengan kasus yang disederhanakan mulai dipetakan. Sementara jalur rinci belum dijelaskan di semua jaringan, aktivasi ETB telah dijelaskan dengan baik di endotel vaskular. Aktivasi reseptor G-coupled menghasilkan pelepasan prostaglandin (khususnya PGI<sub>2</sub>) dan oksida nitrat (NO) yang menyebabkan relaksasi otot polos pembuluh darah.

Aktivasi jalur PLC terkait-Gq menghasilkan peningkatan kalsium intraseluler dan mengikat kalmodulin (CaM). Kompleks CA<sup>2+</sup> / CaM kemudian mengaktifkan sintase oksida nitrat endotelial (eNOS) dan siklooksigenase (khususnya COX-2) yang masing-masing menghasilkan NO dan PGI<sub>2</sub>. Tambahan fosfoinositida- 3-kinase (PI3K) / protein kinase B (Akt) / Jalur eNOS

juga telah dijelaskan sebagai efek hilResistensi Insulin aktivasi ETB, sekali lagi menghasilkan produksi dan pelepasan NO. NO dan PGI2 bekerja melalui mekanisme yang dijelaskan dengan baik, termasuk jalur protein kinase G dan A, untuk menurunkan  $Ca^{2+}$  intraseluler di otot polos vaskular (VSM), sehingga menghasilkan dalam vasodilatasi. Meskipun jalur ini telah dipelajari dengan baik di endotelium dan VSM, jalur di jaringan lain, termasuk adiposit dan hepatosit, masih harus dijelaskan. Namun, karena lebih banyak yang dipahami tentang dampak ET-1 pada obesitas dan penyakit terkait obesitas, pemahaman yang lebih baik tentang efek ET-1 pada hati dan tingkat adiposit diperlukan.

Pasien yang menderita obesitas mengalami peningkatan kadar ET-1 dalam plasma dibandingkan dengan pasien kurus. Hal ini telah diamati pada orang dewasa dan remaja. Tidak jelas apakah peningkatan ET-1 plasma pada pasien dengan obesitas disebabkan oleh produksi berlebih atau pembersihan yang berkurang, karena ET-1 biasanya disekresikan menuju ruang interstisial di dalam jaringan. ET-1 yang membuatnya masuk ke sirkulasi terutama oleh reseptor ETB di paru-paru. Meskipun demikian, secara luas diterima bahwa produksi ET-1 meningkat, terutama di dalam jaringan adiposa.

Adiposa dari pasien dengan obesitas melepaskan ET-1 2-3 kali lebih banyak daripada adiposa dari individu kurus, meskipun tidak jelas apakah ET-1 ini berasal dari adiposit atau sel endotel vaskular. Setelah *vertical sleeve gastrectomy* (VSG), penurunan plasma Kadar ET-1 sekitar 20% terjadi dalam hubungannya dengan penurunan adipositas dan penurunan berat badan,

menunjukkan bahwa ET-1 plasma yang meningkat adalah hasil dari peningkatan adipositas. Selain itu, ET-1 pra-operasi yang lebih tinggi berkorelasi dengan penurunan berat badan. mengikuti VSG menunjukkan bahwa ET-1 dapat berkontribusi atau memprediksi hasil penurunan berat badan setelah VSG. Ini juga telah dihipotesiskan bahwa peningkatan ET-1 dapat berkontribusi pada gangguan lipid terlihat pada banyak pasien dengan obesitas dengan berinteraksi dengan subtipe reseptor ETA dan ETB (Jenkins *et al.*, 2020).

ET-1 dilepaskan sebagai respons terhadap sejumlah rangsangan termasuk stres akut dan kronis, hiperosmolalitas, asupan natrium tinggi dan hipoksia. Obesitas adalah penyakit hipoksia jaringan kronis, rangsangan yang diketahui untuk produksi ET-1 dari sel endotel melalui aktivasi faktor alfa yang diinduksi hipoksia (HIF-1 $\alpha$ ). Dengan demikian, hipoksia dapat menjadi faktor utama yang mendorong produksi ET-1 dan peningkatan kadar plasma pada pasien dengan obesitas. Oleh karena itu, diperkirakan bahwa hipoksia jaringan meningkatkan produksi ET-1 baik oleh sel endotel atau adiposit yang menyebabkan peningkatan kadar ET-1 jaringan dan plasma.

Reseptor ETA dan ETB diekspresikan dalam jaringan adiposa, yang juga dapat menghasilkan ET-1. Pada tingkat adiposit, stimulasi reseptor ETB menghasilkan penghambatan efek antilipolitik insulin, sehingga meningkatkan lipolisis selama keadaan makan. Demikian pula, stimulasi ETA secara langsung menghasilkan lipolisis, yang dapat berkontribusi pada peningkatan asam lemak

bebas plasma dan trigliserida pada individu dengan obesitas. Meskipun mekanisme yang jelas belum ditetapkan, diperkirakan Resistensi Insulin bahwa peningkatan lipolisis disebabkan oleh fosforilasi HSL selain aktivitas ERK-1/2 atau aktivasi PKC dari adenyl cyclase. Data dari adiposit 3T3-L1 menunjukkan bahwa paparan ET-1 menghasilkan peningkatan jangka pendek dalam pelepasan adiponektin melalui jalur  $Gq/IP3/Ca^{2++}$ , tetapi penurunan jangka panjang pada tingkat mRNA dan penurunan sekresi adiponektin secara keseluruhan.

Penurunan sintesis adiponektin ini secara efektif dibalik dengan secara selektif menghambat ETA, tetapi tidak ETB, reseptor melalui pra-pengobatan dengan antagonis selektif reseptor. Untuk mempelajari lebih lanjut model ini, perlakuan awal dengan penghambat MAPK / ERK secara efektif menumpulkan efek ET-1 terhadap mengurangi adiponektin dengan cara yang sama seperti blokade ETA, menyiratkan bahwa aktivasi ERK yang dimediasi oleh MAPK / ERK kinase diperlukan untuk mengurangi ekspresi dan sekresi adiponektin. Secara keseluruhan, studi ini menunjukkan bahwa stimulasi ETA oleh ET-1 menghasilkan ERK 1/2 aktivasi dan penurunan selanjutnya dalam ekspresi dan sekresi adiponektin. Penelitian lain pada adiposit 3T3-L1 telah menunjukkan bahwa aktivasi jalur ERK menurunkan reseptor yang diaktifkan proliferasi peroksisom transkrip gamma (PPAR-gamma) dan produk protein akhir. Sebagai pengatur ekspresi dan produksi adiponektin yang diketahui, penurunan kadar PPAR-gamma ini mungkin berperan dalam pengurangan sekresi adiponektin

dalam konteks stimulasi ET-1 di adiposit; Namun, penelitian lebih lanjut harus dilakukan untuk menyelidiki hubungan ini. Penurunan produksi adiponektin oleh adiposit mungkin merupakan salah satu mekanisme potensial.

Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa adiponektin sangat penting dalam sensitisasi otot dan hati terhadap insulin dan mendorong diferensiasi adiposit dan pembersihan trigliserida plasma. Adiponektin bekerja untuk menurunkan produksi glukosa di hati dengan mendorong protein kinase yang diaktivasi AMP dan meningkatkan oksidasi asam lemak di otot rangka yang berperan penting dalam menjaga sensitivitas insulin. Penurunan kadar adiponektin secara langsung terkait dengan resistensi Insulin dan hipertrigliseridemia, sementara peningkatan farmakologis dalam kadar adiponektin melalui agonis PPAR-gamma dicirikan dengan baik untuk memperbaiki profil metabolik.

Secara keseluruhan, stimulasi ET-1 pada tingkat adiposit mendorong proses lipolitik melalui berbagai jalur, menghasilkan peningkatan asam lemak bebas plasma, gliserol dan glukosa. Sebaliknya, insulin bertindak untuk meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase untuk meningkatkan pembersihan lemak bebas. asam dan menurunkan aktivitas HSL untuk mencegah lipolisis. Selanjutnya, adiposit mengambil glukosa dalam proses yang bergantung pada insulin dengan meningkatkan GLUT4 terikat membran, transporter glukosa sensitif insulin. Glukosa ini diperlukan untuk pembentukan gliserol dan konversi selanjutnya dari asam lemak bebas menjadi bentuk penyimpanannya

triasilgliserol. Selain itu, ET-1 meningkatkan hiperplasia adiposit setelah 4 minggu infus.

Untuk meningkatkan kadar asam lemak bebas plasma dengan meningkatkan lipolisis adiposit dan mengurangi penyimpanan lemak bebas. Jurrissen dkk. baru-baru ini melaporkan bahwa pengobatan dengan antagonis reseptor ET-1 ganda Bosentan, meningkatkan toleransi glukosa pada tikus LDL, meskipun tidak ada perbedaan dalam lipid yang bersirkulasi pada tikus yang dirawat Bosentan. Lebih banyak studi menggunakan model yang lebih berhubungan erat untuk obesitas manusia bersama dengan penggunaan antagonis reseptor ET-1 spesifik akan berguna untuk menentukan kontribusi ET-1 terhadap patofisiologi yang terkait dengan keadaan obesitas. Bukti menunjukkan bahwa efek ET-1 pada fungsi adiposit berkontribusi terhadap komorbiditas.

Interaksi antara ET-1 dan reseptor leptin pada adiposit telah dibangun dengan baik pada model in vitro dan in vivo. Dalam sel seperti adiposit 3T3-L1 dan adiposit Ob-Luc, ET-1 merangsang produksi leptin melalui pensinyalan reseptor ETA. Lebih lanjut ditunjukkan bahwa ET-1 secara positif berinteraksi dengan insulin dalam menstimulasi ekspresi gen leptin oleh adiposit. Di sisi lain, leptin juga menstimulasi Produksi ET-1 dalam sel endotel vena umbilikal manusia (HUVECs) melalui mekanisme yang diduga melibatkan faktor transkripsi aktivator protein-1 (AP-1) .60 Dalam kardiomyosit tikus neonatal yang dibudidayakan, leptin terbukti meningkatkan ET-1 dan tingkat spesies

oksigen reaktif (ROS) yang mengakibatkan hipertrofi seluler. Peningkatan kadar ROS kardiomyosit yang diobati dengan leptin dan ET-1 ditumpulkan oleh antagonis reseptor ETA selektif, atrasentan. Sebuah studi pada manusia yang menggunakan plethysmography menemukan bahwa dalam kondisi fisiologis, pemberian leptin intravena merangsang aktivitas ET-1 dan NO di sirkulasi.

Efek dari ET-1 dan NO yang merangsang leptin ini tidak ada pada pasien hiperleptinemic yang menderita sindrom metabolik yang tidak responsif terhadap pemberian leptin tambahan. Tikus yang diberi diet tinggi lemak mengalami peningkatan serum ET-1, jaringan miokard ET-1, leptin dan mRNA reseptor leptin. Namun, hal ini tidak terlihat pada tikus obesitas defisiensi leptin. Akhirnya, ET-1 memiliki peran yang diketahui dalam regulasi produksi leptin terkait dengan respon mukosa lambung terhadap cedera. Efek stimulasi lambung-spesifik ET-1 pada produksi leptin terjadi melalui aktivasi reseptor ETA. Oleh karena itu, ada sejumlah interaksi antara ET-1 dan leptin yang terjadi melalui berbagai mekanisme spesifik jaringan.

### **C. Hubungan Obesitas Dengan Kadar Endotelin-1 pada Urin**

Obesitas mempunyai korelasi kuat dengan lemak tubuh. Selain jumlah lemak, distribusi lemak juga menentukan risiko yang berhubungan dengan obesitas. Lemak pada daerah abdominal atau visceral berhubungan dengan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular.(Grundy, 2002) Mediator proinflamatori sitokin atau leptin akan meningkat di dalam sirkulasi pada



obesitas. Endothelin-1 (ET-1) berperan sebagai fungsi parakrin atau autokrin pada dua reseptor yaitu ETA dan ETB pada sel endotel atau otot polos. Endotelin-1 (ET-1) adalah satu-satunya jenis endotelin yang diproduksi oleh sel endotel dan sel otot polos pembuluh darah. Reseptor otot polos ETA dan ETB menyebabkan kontraksi, merangsang proliferasi sel dan hipertrofi. (Perez Del Villar *et al.*, 2005)

Pada pembuluh darah yang dikelilingi oleh jaringan adiposa atau lemak akan memodulasi dan mereaktivasi tonus vascular. ET-1 menunjukkan kontribusi dalam meningkatkan tekanan arteri pada keadaan dengan obesitas viseral. Hasil studi menunjukkan bahwa ET-1 berperan penting dalam pengaturan tekanan darah arteri. (da Silva *et al.*, 2004) Mekanisme yang menghubungkan obesitas dan disfungsi endotel tidak sepenuhnya dipahami. Beberapa faktor mungkin berkontribusi terhadap abnormalitas ini. Studi yang dilakukan oleh Cardillo dkk. menyebutkan bahwa, pada pasien hipertensi dengan peningkatan masa tubuh akan terjadi peningkatan produksi ET-1, yang diduga merupakan suatu mekanisme potensial terjadinya disfungsi endotel. Blokade pada reseptor endotelin ET<sub>A</sub> akan menginduksi vasodilatasi secara bermakna pada pasien dengan overweight/obesitas, tetapi tidak pada pasien hipertensi dengan berat badan normal. (Cardillo *et al.*, 2004)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Quenheberger dkk. Menunjukkan adanya hubungan langsung adiposa dengan endothelium yang kemungkinan berperan penting dalam terjadinya hipertensi yang berhubungan dengan

obesitas, melalui peningkatan produksi vasokonstriktor dan mitogen ET-1. Stimulasi sel endothelial oleh leptin menghasilkan peningkatan aktivitas promotor ET-1 dengan cara pembentukan ikatan potensial AP-1. (Quehenberger *et al.*, 2002) Ada hubungan timbal balik antara leptin dan ET-1. Di satu sisi, leptin menginduksi produksi ET-1 dan di sisi lain, ET-1 menstimulasi produksi leptin di jaringan adiposa melalui dua jalur adiposit yang berbeda, yaitu Ob-Luc dan 3T3-L1. Selain itu, stimulasi aktivitas ET-1 melibatkan pensinyalan ke reseptor ETA. (Barton *et al.*, 2003)

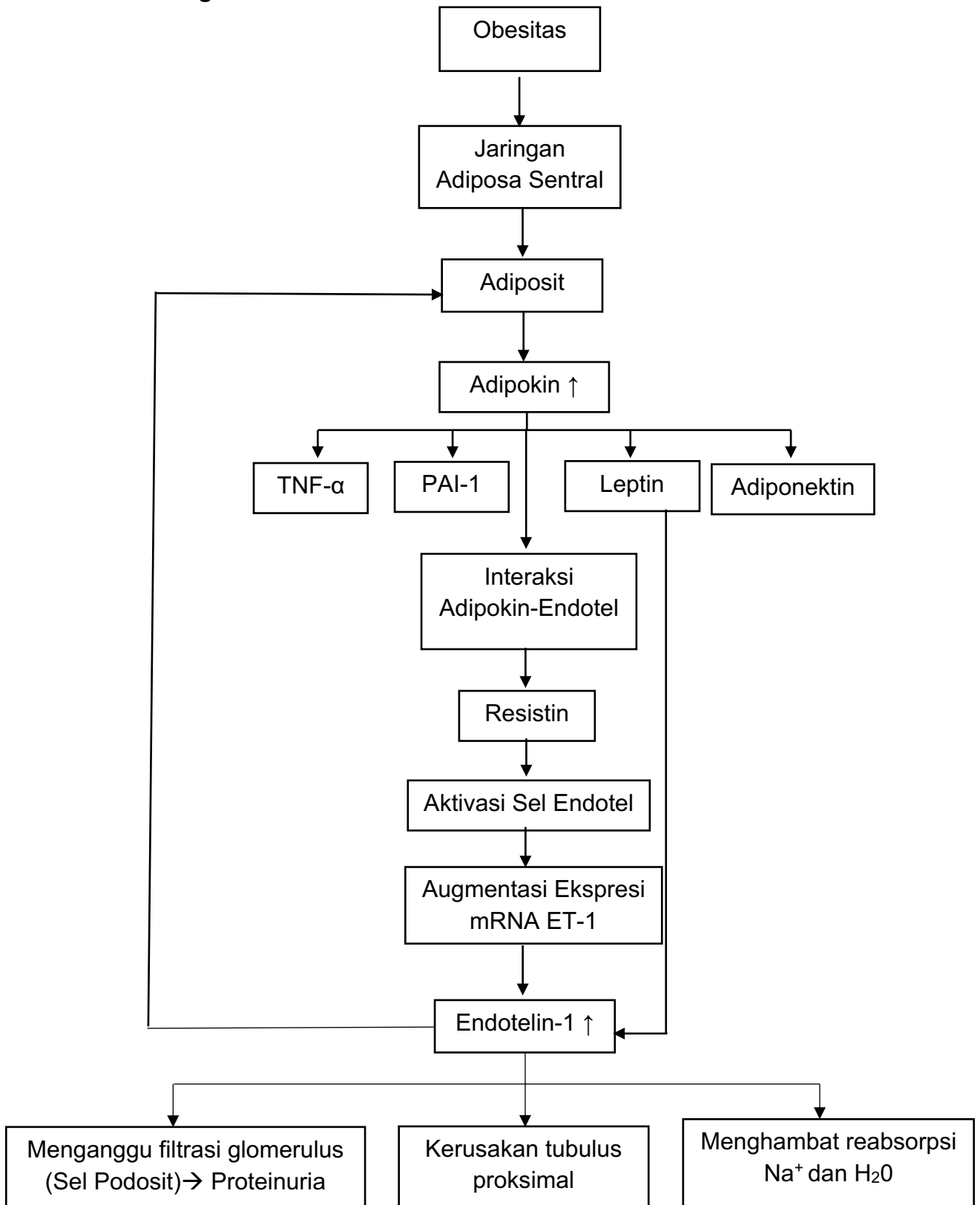
Pada interaksi adipokin dengan sistem endothelial dimana jaringan adiposa menghasilkan beberapa substansi adiposa seperti resistin, leptin, TNF $\alpha$ , PAI 1 dan adiponektin, yang diduga akan berinteraksi dengan sistem endotelial dan kemudian mengaktifasi sel endotel. Dalam hal ini, resistin mungkin memainkan peran penting dalam perkembangan obesitas dan resistensi insulin. Resistin secara langsung mempengaruhi aktivasi sel endotel dengan meningkatkan pelepasan ET-1 dengan menginduksi peningkatan aktivitas promotor ET-1 melalui situs AP-1. Resistin meningkatkan respon sel endotel dan meningkatkan produksi ET-1 dan meningkatkan ekspresi mRNA ET-1.

ET1 penting untuk mempertahankan perfusi ginjal dan mempengaruhi tonus dan hemodinamik arteriol glomerulus; ET1 ginjal endogen juga merupakan bagian integral dari homeostasis cairan dan natrium. Efek akhir dari ET dapat berlawanan dan dimediasi oleh reseptor pengikat homolog. Di korteks ginjal, pengikatan ET1 dari ETA menginduksi vasokonstriksi aferen yang mengurangi

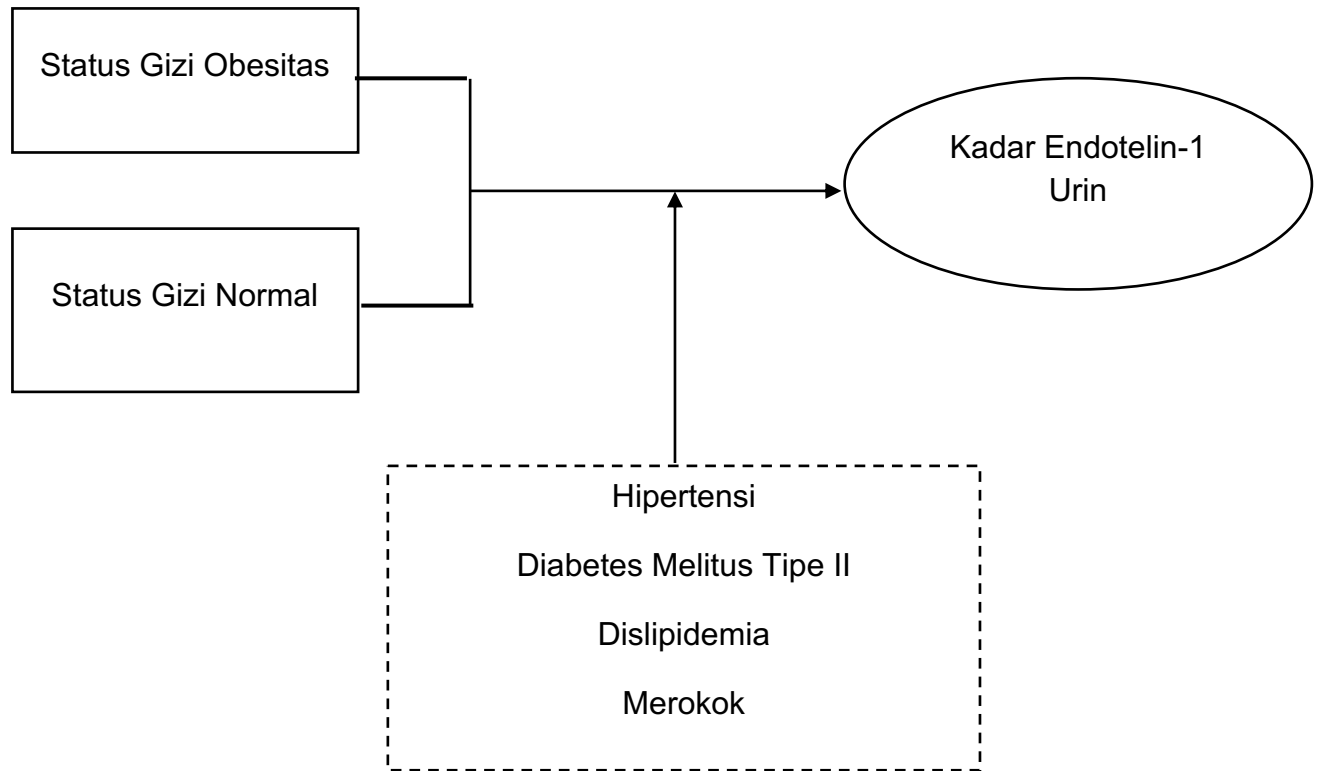
aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus (GFR). Selain itu, pengikatan ET1 ke ETA memiliki efek pro-inflamasi dan sklerotik pada ginjal dan penelitian telah menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi transgen ET1 pada tikus meningkatkan jaringan parut ginjal, fibrosis interstisial, dan glomerulosklerosis (Kohan and Barton, 2014; Raina *et al.*, 2020).

ET-1 mempunyai efek terhadap barrier filtrasi glomerulus dimana glomerulus memiliki 3 lapisan dinding kapiler yang terdiri dari : lapisan dalam sel endotel; 2. Lapisan tengah yang aseluar membran basal glomerulus dan 3. Lapisan luar sel epitel yang disebut juga podosit. Podosit dengan cytoarchitecture kompleks merupakan penentu penting barrier filtrasi glomerulus dan kerusakannya dapat menyebabkan terjadinya proteinuria. Podosit memproduksi, mensekresi dan mengikat ET-1 sehingga berfungsi sebagai target autokrin. Pensinyalan autokrin dan/atau parakrin ET-1 dianggap penting dalam berkontribusi terhadap perkembangan albuminuria. Selain itu, Podosit menghasilkan *vascular endothelial cell factor* (VEGF), yang bekerja pada podosit dan sel-sel endotel dan mempertahankan endotel. Hilangnya fungsi VEGF menyebabkan disfungsi endotel dan proteinuria. Yang paling penting, hilangnya VEGF menyebabkan gangguan sitoskeleton aktin dan kerusakan podosit dengan menstimulasi pelepasan ET-1, sehingga mengakibatkan proteinuria parah (Nambi, 2000). Selain pada glomerulus, ET-1 juga berperan pada tubulus ginjal. Berdasarkan penelitian oleh Arfian dkk bahwa ET-1 yang berasal dari endotel vascular memiliki peranan penting menyebabkan kerusakan pada tubulus proksimal.

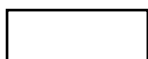
#### D. Kerangka Teori



### E. Kerangka Konsep



Keterangan :



: Variabel Dependen



: Variabel Independen



: Variabel Perancu

## F. Definisi Operasional Variabel

### 1. Endotelin-1

Suatu senyawa peptide yang dapat diukur melalui urin dengan pengambilan urin pada pagi hari menggunakan kit ELISA untuk ET-1 dengan satuan pengukuran ng/L.

### 2. Obesitas

Suatu kondisi dengan indeks massa tubuh yang dihitung menggunakan persamaan berat badan/tinggi badan kuadrat ( $BB/TB^2$ ) dinyatakan dalam satuan  $kg/m^2$  termasuk dalam kriteria obesitas II.

Kriteria Objektif:

Berat badan kurang (*underweight*) :  $< 18,5 kg/m^2$

Normal :  $18,5 - 22,9 kg/m^2$

Overweight :  $23 - 24,9 kg/m^2$

Obesitas I :  $25 - 29,9 kg/m^2$

Obesitas II :  $\geq 30 kg/m^2$

### 3. Usia

Usia yang dihitung dari tanggal dan tahun kelahiran. Usia yang digunakan pada penelitian ini adalah usia 18-20 tahun dan 26-28 tahun berdasarkan kriteria Departemen Kesehatan Republik Indonesia termasuk dalam kelompok usia remaja akhir dan dewasa awal.

## **G. Hipotesis Penelitian**

### 2. Hipotesis Nol ( $H_0$ )

Tidak ada perbedaan kadar Endotelin-1 di urin pada obesitas dan non obesitas

### 3. Hipotesis Alternatif ( $H_a$ )

Ada perbedaan kadar Endotelin-1 di urin pada obesitas dan non obesitas.