

TESIS

ANALISIS KADAR ENDOTELIN-1 (ET-1) PADA URIN
IBU HAMIL NON-OBESITAS DAN IBU HAMIL OBESITAS

***ANALYSIS OF ENDOTHELIN-1 (ET-1) LEVELS IN THE URINE OF
NON-OBETIC PREGNANT WOMEN AND OBESE PREGNANT
WOMEN***



**NUR INAYAH ADAM
P102221036**

**PROGRAM STUDI MAGISTER KEBIDANAN
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**



**ANALISIS KADAR ENDOTELIN-1 (ET-1) PADA URIN
IBU HAMIL NON-OBESITAS DAN IBU HAMIL OBESITAS**

**NUR INAYAH ADAM
P102221036**



**PROGRAM STUDI MAGISTER KEBIDANAN
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**ANALYSIS OF ENDOTHELIN-1 (ET-1) LEVELS IN THE URINE OF
NON-OBETIC PREGNANT WOMEN AND OBESE PREGNANT
WOMEN**

**NUR INAYAH ADAM
P102221036**



**PROGRAM STUDI MAGISTER KEBIDANAN
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**ANALISIS KADAR ENDOTELIN-1 (ET-1) PADA URIN
IBU HAMIL NON-OBESITAS DAN IBU HAMIL OBESITAS**

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar magister

Program Studi Magister Kebidanan

Disusun dan diajukan oleh

NUR INAYAH ADAM
P102221036

**PROGRAM STUDI MAGISTER KEBIDANAN
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

TESIS

**ANALISIS KADAR ENDOTELIN-1 (ET-1) PADA URIN IBU HAMIL
NON-OBESITAS DAN IBU HAMIL OBESITAS****NUR INAYAH ADAM****NIM: P102221036**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Magister pada tanggal 26 Juli 2024

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan



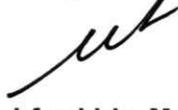
pada
Program Studi Magister Ilmu Kebidanan
Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan:

Pembimbing Utama,

**dr. Andi Ariyandy, Ph.D**
NIP. 19840604 201012 1 007

Pembimbing Pendamping,

**Dr.dr. Irfan Idris, M.Kes**
NIP. 19671103 199802 1 001Ketua Program Studi
Magister Ilmu Kebidanan**Dr. Mardiana Ahmad, S.Si.T., M Keb.**
NIP. 19670904 199001 2 002Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin,**Prof. Dr. Budu, Sp.M (K) PhD., M.Med. Ed.**
NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, Tesis yang berjudul “Analisis Kadar Endotelin-1 (ET-1) pada Urin Ibu Hamil Non-Obesitas dan Ibu Hamil Obesitas” adalah benar karya saya dengan arahan dari (dr. Andi Ariyandy, Ph.D sebagai pembimbing utama dan Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes sebagai pembimbing pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka Tesis ini. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomi) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, Juli 2024

Yang Menyatakan,



Nur Inayah Adam
NIM P102221036

UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrahmannirahiim, Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh,

Segala puji dan syukur diucapkan kepada Allah Subhanahuwata'ala yang telah memberikan nikmat sehat, dan kesempatan sehingga dapat melakukan penelitian ini. Penelitian yang saya lakukan dapat terlaksana dengan sukses dan tesis ini terampungkan atas bimbingan, diskusi dan arahan dr. Andi Ariyandy, Ph.D sebagai pembimbing utama dan Dr. Dr. Irfan Idris, M.Kes sebagai pembimbing pendamping. Saya mengucapkan berlimpah terima kasih kepada mereka. Penghargaan tertinggi juga saya sampaikan kepada Kepala Dinas Kesehatan dan para Kepala Puskesmas Kota Gorontalo yang telah mengizinkan saya mengambil data sampel penelitian dilapangan serta kepada Kepala Unit Laboratorium Penelitian Rumah Sakit UNHAS (HUMRC) yang telah mengizinkan saya menggunakan fasilitas untuk penelitian. Terima kasih juga saya sampaikan kepada Kepala bidang Binkesmas Dinas Kesehatan Kota Gorontalo, para bidan koordinator dan stafnya serta analis pendamping di HUMRC atas dukungan dan motivasi selama pelaksanaan penelitian.

Kepada Direktorat Jenderal Tenaga Kependidikan, saya mengucapkan terima kasih atas beasiswa yang diberikan selama menempuh program pendidikan magister ini. Ucapan terima kasih juga saya ucapkan kepada pimpinan Universitas Hasanuddin dan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memfasilitasi saya menempuh program magister serta Ketua Program Studi Magister Kebidanan dan para dosen.

Akhirnya, kepada suami dan orang tua tercinta saya mengucapkan terima kasih yang tak terhingga dan sembah sujud atas doa, pengorbanan dan motivasi yang diberikan selama saya menempuh pendidikan. Penghargaan yang besar juga saya sampaikan kepada seluruh keluarga saya atas motivasi dan dukungan yang tak ternilai.

Penulis

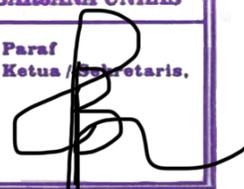
Nur Inayah Adam

ABSTRAK

NUR INAYAH ADAM. **Analisis Kadar Endotelin-1 (ET-1) pada Urin Ibu Hamil Non-Obesitas dan Ibu Hamil Obesitas** (dibimbing oleh Andi Ariyandy dan Irfan Idris).

Pendahuluan : Obesitas telah menjadi masalah kesehatan global dengan prevalensi yang terus meningkat, termasuk di Indonesia. Obesitas pada ibu hamil dapat menyebabkan berbagai komplikasi kesehatan bagi ibu dan janin. Endotelin-1 (ET-1) adalah peptida vasokonstriktor yang kuat yang terlibat dalam berbagai proses fisiologis dan patologis, termasuk kerusakan endotel. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis kadar endotelin-1 (ET-1) pada urin kelompok ibu hamil non obesitas, obesitas pra-hamil dan obesitas *gestational weight gain* (GWG) serta membandingkan kadar endotelin-1 pada urin di ketiga kelompok ibu hamil tersebut. **Metode** : Penelitian menggunakan salah satu jenis penelitian analitik dengan pendekatan kuantitatif menggunakan variabel numerik dengan desain *cross sectional study*. Teknik pengambilan sampel menggunakan *Consecutive non-probability sampling* dan dilakukan di delapan (8) Puskesmas wilayah kerja kota Gorontalo pada bulan Februari 2024 sampai April 2024. Responden berjumlah 75 ibu hamil yang terdiri dari tiga (3) kelompok sampel yaitu 25 responden ibu hamil non obesitas, 25 responden ibu hamil obesitas pra-hamil, dan 25 responden ibu hamil obesitas *gestational weight gain* (GWG), dengan kehamilan tunggal, hamil anak ke 2 dan ke 3, berusia 25-30 tahun, trimester ke dua kehamilan dan kehamilan dengan riwayat hipertensi dan pre-eklampsia. Pemeriksaan kadar Endotelin-1 urin menggunakan ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), data dianalisis univariat dan bivariat dengan Kruskal Wallis. **Hasil** : Penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan kadar ET-1 urin pada ibu hamil non obesitas dan ibu hamil obesitas dengan nilai p value $0.014 < 0.05$ berdasarkan uji Kruskal Wallis, dimana nilai ET-1 urin median (minimum-maksimum) ibu hamil obesitas pra-hamil 137.85 (94.88 – 255.04) ng/l lebih tinggi daripada ibu hamil non-obesitas 109.39 (50.94 – 254.44) ng/l dan ibu hamil obesitas GWG 107.21 (52.40 – 295.59) ng/l. Kadar ET-1 di urin yang tinggi pada ibu hamil obesitas menunjukkan adanya risiko kerusakan pada ginjal. **Kesimpulan** : Kadar Endotelin-1 (ET-1) pada urin ibu hamil obesitas pra-hamil lebih tinggi dibandingkan dengan ibu hamil non-obesitas dan ibu hamil obesitas GWG.

Kata Kunci : Endotelin-1 Urin, Obesitas, Kehamilan, Kerusakan Ginjal

 GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris.
Tanggal : _____	

ABSTRACT

NUR INAYAH ADAM. **Analysis of Endothelin-1 (ET-1) Levels in the Urine of Non-Obetic Pregnant Women and Obese Pregnant Women** (Supervised by Andi Ariyandy and Irfan Idris).

Introduction: Obesity has become a global health problem, with prevalence continuing to increase, including in Indonesia. Obesity in pregnant women can cause various health complications for the mother and fetus. Endothelin-1 (ET-1) is a potent vasoconstrictor peptide involved in various physiological and pathological processes, including endothelial damage. This study aims to analyze endothelin-1 (ET-1) levels in the urine of non-obese pregnant women, pre-pregnant obese women, and gestational weight gain (GWG) obese women and compare endothelin-1 levels in urine in the three groups of pregnant women.

Methods: The study used one type of analytical research with a quantitative approach, using numerical variables and a cross-sectional study design. The sampling technique used Consecutive non-probability sampling and was carried out at eight (8) Puskesmas in the Gorontalo city working area from February 2024 until April 2024. Respondents totalled 75 pregnant women consisting of three (3) sample groups, namely 25 respondents of non-obese pregnant women, 25 respondents of pre-pregnant obese pregnant women, and 25 respondents of gestational weight gain (GWG) obese pregnant women with a singleton pregnancy, pregnant with the second and third child, aged 25-30 years, the second trimester of pregnancy and pregnancy with a history of hypertension and pre-eclampsia. In examining urinary endothelin-1 levels using ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay), data were analyzed univariately and bivariately with Kruskal Wallis.

Results: The study showed that there was a significant difference in urinary ET-1 levels in non-obese pregnant women and obese pregnant women with a p-value of $0.014 < 0.05$ based on the Kruskal Wallis test, where the median urinary ET-1 value (minimum-maximum) of pre-pregnant obese pregnant women was 137.85 (94.88 - 255.04) ng/l higher than non-obese pregnant women 109.39 (50.94 - 254.44) ng/l and GWG obese pregnant women 107.21 (52.40 - 295.59) ng/l. High levels of ET-1 in urine in obese pregnant women indicate a risk of kidney damage. **Conclusion:** Endothelin-1 (ET-1) levels in the urine of pre-pregnant obese pregnant women were higher than non-obese pregnant women and obese GWG pregnant women.

Keywords: Endothelin-1 Urine, Obesity, Pregnancy, Kidney Damage

 GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris.
Tanggal : _____	

CURRICULUM VITAE



A. IDENTITAS

1. Nama : Nur Inayah Adam
2. NIM : P102221036
3. Jenis Kelamin : Perempuan
4. Tempat/Tanggal Lahir : Manado, 21 Juli 1987
5. Suku/Bangsa : Gorontalo / Indonesia
6. Agama : Islam
7. Alamat
 - a. Makassar : Kos Ungu, Perumnas BTP, Blok J22,
Tamanlarea
 - b. Daerah : Perum Dulomo Permai Blok D12, Kota
Gorontalo

B. RIWAYAT PENDIDIKAN

1. SDN Inpres 52 Manado : Lulus Tahun 1998
2. SLTPN 1 Manado : Lulus Tahun 2002
3. SMA Negeri 1 Gorontalo : Lulus Tahun 2005
4. DIII Kebidanan Poltekkes Depkes Gorontalo : Lulus Tahun 2008
5. DIV Bidan Pendidik Poltekkes Kemenkes Gorontalo : Lulus Tahun 2013
6. Lanjut S2 Magister Ilmu Kebidanan Sejak Bulan Agustus Tahun 2022 di Universitas Hasanuddin, Makassar

C. PEKERJAAN DAN RIWAYAT PEKERJAAN

1. Tahun 2009 – 2010 : CPNS di Kantor Dinas Kesehatan Provinsi Gorontalo
2. Tahun 2010 – 2013 : Dpk. di RS. Prof. dr. Aloei Saboe, Kota Gorontalo
3. Tahun 2013 – 2017 : Dpk. di Rumah Sakit Islam (RSI), Kota Gorontalo
4. Tahun 2017 s/d Sekarang : Politeknik Kesehatan Gorontalo
5. Jabatan : JFU Pranata Laboratorium Pendidikan Ahli
6. NIP : 198707212009012002
7. Pangkat/Gol : Penata/IIIc

D. RIWAYAT ARTIKEL

1. Comprehensive Midwifery Care Case Study in Ny. N.I at Puskesmas Toto Utara, Bone Bolango. 2021. Journal of Noncommunicable Disease. e-SSN :2776-3161. DOI 10.52365/jond.v1i1220.
2. Pembentukan Desa Peduli ASI Eksklusif Melalui Sosialisasi Cara Membuat Minuman Madu dengan Jintan Hitam untuk Memperlancar Produksi ASI di

Desa Dutohe Barat Provinsi Gorontalo. 2022. Jurnal Masyarakat Mandiri
vol 6, No 3. p-ISSN 2598-8158, e-ISSN 2614-5758

DAFTAR ISI

COVER.....	1
ANALISIS KADAR ENDOTELIN-1 (ET-1) PADA URIN.....	ii
ANALYSIS OF ENDOTHELIN-1 (ET-1) LEVELS IN THE URINE OF	iii
ANALISIS KADAR ENDOTELIN-1 (ET-1) PADA URIN.....	iv
LEMBAR PENGESAHAN TESIS.....	v
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	vi
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA	vi
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vii
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT	ix
CURRICULUM VITAE	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Tinjauan Umum tentang Obesitas pada Kehamilan	6
2.1.1. Defenisi Obesitas.....	6
2.1.2 Indeks Massa Tubuh (IMT)	6
2.1.3 Waist Circumference (Lingkar Pinggang)	7
2.1.4 Obesitas Pada Kehamilan.....	7
2.1.5 Patofisiologi Obesitas dalam Kehamilan	9
2.1.6 Mekanisme Utama Obesitas ibu berdampak pada Kehamilan (Janin, plasenta dan perkembangan janin).....	10
2.1.7 Risiko Obesitas Selama Kehamilan	11
2.1.8 Tindakan Pencegahan Obesitas Saat Kehamilan	12
2.1.9 Diet Selama Kehamilan dengan Kondisi Obesitas.....	13
2.2 Tinjauan Umum tentang Endotelin-1 di Urin	14
2.2.1 Defenisi Endotelin-1	14
2.2.2 Efek Endothelin-1 pada penghalang Filtrasi Glomerulus ...	14
2.2.3 Kerusakan Endotelin dan Tubulus Ginjal.....	15
2.2.4 Endotelin Ginjal dan Homeostatis natrium/Air	17
2.2.5 Aktivitas Patofisiologis pada Ginjal.....	18
2.2.6 Glomerulosklerosis Segmental Fokus (FSGS)	19
2.2.7 Nefropati Diabetik (DN)	19
2.2.8 Nefropati Hipertensi	19
2.3 Tinjauan Hubungan Obesitas dengan Kadar Endotelin-1	20

2.4 Kerangka Teori.....	22
2.5 Kerangka Konsep.....	22
2.6 Hipotesis Penelitian.....	23
2.7 Defenisi Operasional.....	23
BAB III METODE PENELITIAN.....	26
3.1 Rancangan Penelitian.....	26
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	26
3.3 Populasi dan Sampel.....	26
3.3.1. Populasi.....	26
3.3.2. Sampel.....	26
3.4 Teknik Sampling.....	27
3.4.1. Kriteria Inklusi.....	28
3.4.2. Kriteria Ekslusi.....	28
3.5 Pengumpulan Data.....	28
3.6 Jenis dan Prosedur Pengumpulan Data.....	28
3.7 Alur Penelitian.....	29
3.8 Tahapan Penelitian.....	30
3.9 Pengolahan dan Analisa Data.....	30
3.10Etika Penelitian.....	31
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	33
4.1 Hasil Penelitian.....	33
4.1.1 Analisis Univariat.....	34
4.1.2 Analisis Bivariat.....	36
4.2 Pembahasan.....	39
4.2.1 Analisis Univariat.....	39
4.2.2 Analisis Bivariat.....	41
4.3 Keterbatasan Penelitian.....	47
BAB V KESIMPULAN.....	49
5.1 Kesimpulan.....	49
5.2 Saran.....	49
5.2.1 Bagi Bidan.....	49
5.2.1 Bagi Pemerintah Terkait.....	49
5.2.3 Bagi Peneliti Selanjutnya.....	49
DAFTAR PUSTAKA.....	50
Lampiran 1.....	58
Lampiran 2.....	59
Lampiran 3.....	60
Lampiran 4.....	62
Lampiran 5.....	64
Lampiran 6.....	66
Lampiran 7.....	74
Lampiran 8.....	80
Lampiran 9.....	92
Lampiran 10.....	126

DAFTAR TABEL

Nomor Urut	Halaman
1. Klasifikasi IMT WHO	7
2. Klasifikasi IMT Nasional.....	7
3. Kenaikan Berat Badan Selama Kehamilan.....	8
4. Defenisi Operasional.....	23
5. Analisis Distribusi Frekuensi Karakteristik Responden Ibu Hamil Non Obes, Obes Pra-hamil, dan Obes GWG.....	33
6. Analisis Distribusi Nilai Kadar Endotelin-1 Pada Urin Ibu Hamil Non Obes, Obes Pra-hamil dan Obes GWG.....	36
7. Perbandingan Umur, LILA, TDS, TDD dan Kadar Endotelin-1 Urin pada Ibu hamil Non-Obesitas, Obesitas Pra-hamil dan Obesitas GWG	37
8. Hasil Analisis Post Hoc Mann-Whitney U, Umur, LILA, TDS dan Kadar Endotelin-1 (ET-1) pada Urin antara Kelompok Ibu Hamil.....	38

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor Urut	Halaman
1. Lembar Penjelasan Penelitian	57
2. Lembar Persetujuan Menjadi Responden	58
3. Lembar Kuesioner Anamnesis Penelitian	59
4. Tabel Sintesa Penelitian	61
5. Tahapan Pemeriksaan Spesimen Urin (SOP)	63
6. Surat-Surat Perizinan Penelitian	65
7. Lembar Hasil Pemeriksaan ELISA	73
8. Master Tabel Data Penelitian	80
9. Analisis SPSS	92
10. Dokumentasi Penelitian	127

DAFTAR GAMBAR

Nomor Urut	Halaman
1. Kerangka Teori	21
2. Kerangka Konsep	22
3. Alur Penelitian	28
4. Grafik Pertambahan BB Ibu Hamil Non-Obesitas terhadap Kadar ET-1 Urin	34
5. Grafik Pertambahan BB Ibu Hamil Obesitas Pra-hamil terhadap Kadar ET-1 Urin	35
6. Grafik Pertambahan BB Ibu Hamil Obesitas GWG terhadap Kadar ET-1 Urin	35
7. Grafik Perbandingan Kadar Endotelin-1 Urin di tiap Kelompok responden	36

DAFTAR SINGKATAN

ASD	: Autism Spectrum Disorders
BDNF	: Brain Derived Neurotrophic Factor
CKD	: Chronic Kidney Disease
COX-1	: Cyclooxygenase - 1
COX-2	: Cyclooxygenase - 2
DN	: Diabetic Nephropathy
ECE	: Endothelin Converting Enzyme
eNOS	: Sintase Nitrat Oksida Endotel
ET-1	: Endothelin-1
ET-2	: Endothelin-2
ET-3	: Endothelin-3
ETAR	: Reseptor Endothelin A
ETBR	: Reseptor Endothelin B
FSGS	: Focal Segmental Glomerulosclerosis
cGMP	: cyclic Guanosin Monofosfat
GWG	: Gestational Weight Gain
HF	: Heart Failure
HTN	: Hypertension
IMT	: Indeks Massa Tubuh
mRNA	: Messenger Ribonucleic Acid
KEK	: Kekurangan energi Kronik
LILA	: Lingkar Lengan Atas
NO	: Nitrit Oxide
NYHA	: New York Heart Association
PA-1	: Palmitat Acid - 1
PMH	: Pasca Menopause Hypertension
RE	: Retikulum Endoplasma
RNA	: Ribonucleic Acid
RPJMN	: Rencana Panjang Jangka Menengah Nasional
RPF	: Renal Plasma Flow
SFit-1	: fms-like tyrosine kinase -1
TDD	: Tekanan Darah Diastolik
TDS	: Tekanan Darah Sistolik
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor Alpha
VEGF	: Vascular endothelial Growth Factor
VSMC	: Vascular Smooth Muscle Cell
vWF	: Von Willebrand
WHO	: World Health Organizations

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Obesitas saat ini telah menjadi isu kesehatan yang sangat signifikan, mengingat peningkatan prevalensinya yang terjadi hampir di seluruh dunia, menjadikan obesitas sebagai sebuah epidemi yang tengah berlangsung. (Riswanti & Woro, 2016) Obesitas dipicu oleh akumulasi lemak berlebihan dan diakui sebagai faktor dasar yang mendasari perkembangan beberapa penyakit, seperti meningkatnya angka kematian dini dan tingginya kejadian penyakit degenerative antara lain Diabetes Tipe II, penyakit kardiovaskular, hipertensi, hiperlipidemia dan beberapa jenis kanker. (Banjarnahor et al., 2021) Selang waktu tahun 1975-2016, angka obesitas meningkat sekitar tiga kali lipat. (Syuaib, 2020) Data dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tahun 2016 menunjukkan bahwa lebih dari 1,9 miliar orang dewasa yang berumur 18 tahun ke atas menderita overweight atau kelebihan berat badan. WHO juga melaporkan bahwa sekitar 39% dari orang dewasa berusia 18 tahun ke atas (39% pria dan 40% wanita) mengalami overweight. Bahkan lebih mengkhawatirkan, setidaknya 2,6 juta orang meninggal dunia setiap tahunnya akibat obesitas. (WHO, 2016)

Di Indonesia, 13,5% orang dewasa usia 18 tahun ke atas kelebihan berat badan, sementara itu 28,7% mengalami obesitas ($IMT \geq 25$) dan berdasarkan indikator Rencana Pembangunan Jangka Menengah Nasional (RPJMN) 2015-2019 sebanyak 15,4% mengalami obesitas ($IMT \geq 27$). (Kemenkes, 2022). Sedangkan data menurut Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018 menunjukkan angka 21,8% orang mengalami obesitas semakin meningkat sejak Riskesdas 2007 sebesar 10,5% dan Riskesdas 2013 sebesar 14,8%. (Natalia et al., 2020) Untuk provinsi Gorontalo sendiri berdasarkan Riskesdas 2018, prevalensi kejadian Obesitas pada orang dewasa usia > 18 tahun sebanyak 14,87% ($IMT \geq 25$) dan 24,35% ($IMT \geq 27$). (Gorontalo, 2018)

Tingkat kejadian obesitas atau prevalensi lebih sering ditemukan pada wanita daripada pria, dengan peningkatan yang signifikan tercatat pada wanita usia reproduksi selama tiga dekade terakhir. (Chen et al., 2018; Poston et al., 2016) Diperkirakan pada tahun 2025, lebih dari 25% perempuan didunia akan menderita obesitas. Obesitas pada kehamilan menjadikan salah satu tantangan penting dalam pelayanan obstetrik mengingat prevalensi dan potensi dampak buruknya terhadap ibu dan janin. Di Amerika Serikat, angka obesitas pada kelompok ini mencapai 40% pada periode 2017-2018. (States et al., 2020) Di Inggris (UK), prevalensi obesitas pada kehamilan meningkat dari 9-10% pada awal tahun 1990an ke 16-19% di tahun 2000an. Di Sub benua India prevalensi orang yang menikah dengan obesitas atau kelebihan berat badan Perempuan (15-49 tahun) meningkat dari 11% ke 15% ditahun 2005-2006 sesuai dengan Survei Kesehatan Keluarga Nasional ke-3 dan selanjutnya menjadi 20,6% pada Survei Kesehatan Keluarga Nasional ke-4. (Indarti et al., 2021)

Pada tahun 2014, diperkirakan 326.900 individu hamil dengan Obesitas di Indonesia (Indarti et al., 2021) dan menurut Sudhityasa (2014) dalam Setiawan Lucyana Iwan (2017) jumlah penderita obesitas untuk populasi ibu hamil mencapai 25%. Angka ini bahkan lebih tinggi lagi dikelompok umur paruh baya mencapai 32% dari total populasi seluruh Indonesia.(Setiawan, 2017) Sedangkan untuk wilayah kota Gorontalo berdasarkan studi awal pendahuluan melalui hasil wawancara bidan di beberapa wilayah kerja Dinas Kesehatan Kota Gorontalo mengatakan, jumlah ibu hamil yang obesitas bisa mencapai 35% dari jumlah seluruh ibu hamil di wilayah kerja masing-masing. Dimana berdasarkan data dari Dinas Kesehatan Kota Gorontalo tahun 2022 jumlah ibu hamil sebanyak 3835 orang yang tersebar pada 10 wilayah kerja Puskesmas (PKM). Untuk jumlah ibu hamil tahun 2023 data bulan Agustus sebanyak 2439 orang.(Kota Gorontalo, 2023)

Obesitas atau kegemukan pada ibu yang terjadi pada kehamilan meliputi obesitas pra-kehamilan dan kenaikan berat badan gestational yang berlebihan atau *Gestational Weight Gain (GWG)* yang dilihat dari status gizi berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT) ibu sebelum dan selama kehamilan. (Mcauliffe et al., 2020; Wardoyo & Ikhssani, 2021) Diketahui bahwa obesitas dalam kehamilan meningkatkan risiko kesulitan dan bahaya kesehatan bagi ibu dan bayi baru lahir.(Mariona, 2017) Menurut penelitian Krakowiak, et all (2012) dalam Getz, et al (2018) wanita hamil dengan berat badan berlebih atau obesitas menghadapi risiko tinggi terhadap komplikasi kehamilan dan dampak negatif pada bayi seperti *Autism Spectrum Disorders (ASD)*. Selain itu, anak-anak yang dilahirkan oleh ibu dengan obesitas cenderung menghadapi risiko lebih tinggi terkena berbagai penyakit kronis sepanjang hidup mereka, termasuk obesitas, gangguan kardiovaskular, dan masalah neuropsikiatri.(Andersen et al., 2018; Getz et al., 2018; Voerman et al., 2019)

Penelitian lain menunjukkan bahwa obesitas adalah masalah kebidanan yang sering ditemui, berdampak pada kesehatan jangka pendek dan panjang bagi ibu, seperti meningkatkan risiko diabetes gestational, hipertensi gestasional, tromboemboli vena, perdarahan postpartum, persalinan seksio secarea dan kematian ibu. Wanita obesitas juga lebih rentan mengalami penambahan berat badan berlebihan selama kehamilan, yang memperbesar kemungkinan terkena sindrom metabolik di masa depan. Pada neonatus beberapa penelitian menunjukkan resiko buruk seperti abortus, kelainan kongenital, mikrosomia atau makrosomia dengan gangguan glikemik, persalinan premature, lahir mati dan kematian neonatal. Selain itu terdapat risiko jangka panjang untuk obesitas dan disfungsi metabolik pada masa kanak-kanak. Pada fase nifas resiko infeksi luka, depresi postpartum dan tingkat menyusui yang lebih rendah daripada populasi umum.(Catalano & Shankar, 2017; Indarti et al., 2021)

Penelitian pra-klinis dan klinis mendukung pandangan bahwa paparan terhadap kondisi suboptimal dalam rahim meningkatkan kerentanan keturunan terhadap kondisi kronis ini. Obesitas dikaitkan dengan munculnya peradangan kronis level rendah pada jaringan adiposa. Kondisi ini menyebabkan infiltrasi sel-

sel imun dalam jaringan adiposa, yang berkontribusi pada peradangan, kerusakan endotel, dan tekanan oksidatif. Kerusakan endotel yang merupakan bagian jaringan epitel yang melapisi pembuluh darah, pembuluh limfa dan jaringan-jaringan yang melapisi rongga-rongga dalam tubuh dapat menyebabkan adanya peningkatan produksi endotelin-1. (Darwin et al., 2018; Utami et al., 2022)

Endotelin-1 (ET-1) adalah jenis peptida panjang dengan urutan asam amino sebanyak 21, yang berperan sebagai vasokonstriktor paling kuat dalam tubuh manusia. (Fontes et al., 2022; Miguel et al., 2017) Endotelin-1 (ET-1) juga adalah peptide aktif biologis yang disintesis oleh hampir semua jenis sel. (Giraldi et al., 2020) Sel-sel endotel pecah, yang melepaskan ET-1 ke dalam sirkulasi. Penurunan bersih urin serta penurunan Nitrit Oxide (NO) dan prostasiklin (PGI₂) menyebabkan vasokonstriksi dan gejala klinis preeklampsia. (Ravoori et al., 2022; L. Saleh et al., 2016) Efek vasokonstriktor ET-1 lebih besar dibandingkan angiotensin-II, pembuluh darah ginjal berjumlah sepuluh kali daripada sistem pembuluh darah lainnya dan mempunyai sifat proliferaif, pro-fibrotik, pro-oksidatif dan pro-inflamasi. Peptida ini dihasilkan oleh berbagai macam sel, termasuk sel endotel, sel otot polos pembuluh darah, sel makrofag, dan medulla ginjal. Sel-sel ini dikenal sebagai produsen ET-1, yang berinteraksi dengan reseptor ETA dan ETB yang menunjukkan fungsi autokrin dan atau parakrin. Reseptor tersebut merupakan reseptor permukaan sel yang berpasangan dengan protein G, dan khususnya, reseptor ETA umumnya terdapat pada sel otot polos, sementara reseptor ETB ditemukan pada sel endotel dan epitel ginjal, serta hadir di paru-paru. (Titus & Marappa-ganeshan, 2023)

ET-1 juga menurut Speed et al (2016) diproduksi pada hampir seluruh sel dan jaringan pada tubuh terutama pada endotel vaskular dan ginjal. Pada ginjal, sel endotel glomerulus memproduksi endotelin-1 (ET-1), membran basal glomerulus, podosit dan tubulus. Peran fisiologis ET-1 adalah menghambat reabsorpsi Na⁺ dan air oleh nefron yang sangat penting seiring dengan peningkatan asupan garam. (Speed et al., 2016) Pelepasan ET-1, terutama oleh sel-sel utama saluran pengumpul medulla bagian dalam (CD), diperkirakan terjadi sebagai respon terhadap peningkatan aliran tubulus dan tegangan geser dan kemungkinan peningkatan osmolalitas yang terkait dengan asupan garam yang tinggi. (Pandit et al., 2015) Sehingga dapat mempengaruhi filtrasi glomerulus dan fungsi tubulus pada terutama homeostasis sodium dan air. (Utami et al., 2022) Semua komponen sistem ET-1 juga terdapat dalam sel tubulus ginjal dan ekspresinya meningkat selama cedera ginjal. Oleh karena itu, ET-1 juga berpartisipasi dalam penyakit tubulointertitial. (Zager et al., 2013) Selain itu, ET-1 juga diproduksi oleh epitel kelenjar termasuk sel-sel amnion. (Ridharakhim & Sulistyowati, Sri; Respati, 2014)

Endotelin-1 dapat berikatan dan mengaktifasi reseptor ETA dan ETB yang akhirnya memicu terjadinya vasokonstriksi atau vasodilatasi pembuluh darah serta proliferasi sel pembuluh darah. Aktivasi berlebihan dan disfungsi sistem endotelin-1 ginjal (ET-1) menyebabkan penyakit ginjal tampaknya disebabkan oleh ketidakseimbangan ETAR dibandingkan aktivitas ETBR. ET-1 juga terlibat

dalam berbagai mekanisme patofisiologis dalam glomeruli yang berkontribusi terhadap podosituria dan proteinuria dalam berbagai bentuk penyakit ginjal kronis seperti penyakit nefropati diabetic, nefropati sabit, nefropati hipertensi. (Nath & Hebbel, 2016) ET-1 juga berperan dalam meningkatkan tekanan darah pada kasus obesitas visceral. Lemak disekitar pembuluh darah dapat mempengaruhi dan mereaktivasi tonus vascular. Dalam penelitian (Hukom, 2019) pada tikus wistar obes dan non obes hamil didapatkan bahwa kadar endotelin-1 pada tikus obes hamil lebih tinggi daripada kadar endotelin-1 tikus non obes walaupun perbedaannya tidak terlalu bermakna. (Hukom et al., 2019) Akan tetapi pada penelitian (Utami, 2022) menjelaskan bahwa adanya peningkatan kadar ET-1 urin yang signifikan pada remaja obesitas dibandingkan dengan kadar ET-1 urin remaja non-obesitas. (Utami et al., 2022) 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. (Singh et al., 2017)

Pada ibu hamil, peningkatan kadar ET-1 dapat menjadi lebih serius jika terjadi bersamaan dengan obesitas. Kondisi ini mengganggu fungsi normal jaringan lemak, menyebabkan peradangan, serta mengacaukan sistem endokrin dalam tubuh. Akibatnya, keseimbangan (homeostatis) didalam pembuluh darah terganggu, yang berujung pada kerusakan fungsi lapisan dalam pembuluh darah (endotel). Gangguan ini menurunkan ketersediaan nitrat oksida (NO), yang sangat penting untuk menjaga kesehatan pembuluh darah. Hasilnya, tubuh lebih banyak menghasilkan endotelin-1. (Campia et al., 2014; Lantorno et al., 2014) Peningkatan kadar endotelin-1 di urin ibu hamil obesitas dapat mengindikasikan beberapa resiko penyakit seperti hipertensi, preeklampsia dan diabetes melitus tipe 2 yang mempunyai hubungan yang besar kaitannya terhadap penyakit ginjal dan kerusakan pembuluh darah.

Berdasarkan uraian diatas penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang "Analisis Kadar Endotelin-1 pada Urin Ibu Hamil Non-obesitas dan Ibu Hamil Obesitas".

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah diatas, maka yang menjadi rumusan masalah pada penelitian ini adalah "Bagaimanakah Analisis Kadar Endotelin-1 (ET-1) pada Urin Ibu Hamil Non-Obesitas dan Ibu Hamil Obesitas?"

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk menganalisis Kadar Endotelin-1 (ET-1) pada Urin Ibu Hamil Non-Obesitas dan Ibu Hamil Obesitas.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menganalisis Kadar Endotelin-1 (ET-1) pada Urin kelompok Ibu hamil Non-Obesitas.
2. Menganalisis Kadar Endotelin-1 (ET-1) pada Urin kelompok Ibu hamil Obesitas Pra-Hamil.
3. Menganalisis kadar endotelin-1 (ET-1) pada Urin kelompok Ibu hamil

Obesitas *Gestational Weight Gain* (GWG).

4. Membandingkan Kadar Endotelin-1 (ET-1) pada Urin pada Kelompok Ibu Hamil Non-obesitas, Obesitas Pra-hamil dan Obesitas GWG.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Ilmiah

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan peran dalam meningkatkan pengetahuan dibidang kesehatan terutama pencegahan terhadap berbagai resiko penyakit yang terjadi di kebidanan sehingga membantu menurunkan prevalensi kejadian mordibitas dan mortalitas ibu dan anak.

1.4.2. Manfaat Praktis

Diharapkan dengan adanya penelitian ini dapat menjadi salah satu cara dalam mendeteksi resiko penyakit pada ibu hamil sehingga dapat mencegah terjadinya penyakit tersebut.

1.4.3. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber ilmu pengetahuan dalam bidang kesehatan, lebih khususnya bagian penyakit-penyakit yang menyebabkan peningkatan Angka Kematian Ibu (AKI) dan Angka Kematian Bayi (AKB) sehingga dapat tercapainya peningkatan sumber daya manusia yang berkualitas.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Umum tentang Obesitas pada Kehamilan

2.1.1. Defenisi Obesitas

Obesitas menurut WHO (2000) merupakan penumpukan lemak yang berlebihan akibat ketidakseimbangan asupan energi (*energy intake*) dengan energi yang digunakan (*energy expenditure*) dalam waktu lama. (Kemenkes, 2022) Obesitas atau kegemukan terjadi akibat kelebihan berat badan terjadinya penimbunan lemak pada tubuh. Mengurangi konsumsi asupan serat berupa sayuran dan buah, meningkatkan asupan makanan yang berlemak, gula, cepat saji, dan berkurangnya aktivitas fisik. Efek yang ditimbulkan dari obesitas terjadinya gangguan pernapasan, resiko diabetes, kanker, mengalami kecemasan, menurunkan produktivitas kerja. (Judhiastuty et al., 2019)

Penyimpanan lemak dalam tubuh ternyata bukan sekadar hasil kebiasaan buruk yang pasif. Jaringan adiposa berperan dalam mengatur proses homeostasis energi, yang memerlukan keseimbangan antara asupan energi (dari makanan) dan pengeluaran energi (melalui metabolisme dan aktivitas fisik), serta jumlah cadangan energi dalam tubuh (massa lemak). Sistem biologis yang mengatur asupan makanan, mengontrol frekuensi dan jumlah makanan yang dikonsumsi, serta memperbaiki keseimbangan yang terganggu, merupakan masalah kompleks yang masih belum sepenuhnya dipahami. (Sargowo, 2015)

Secara umum, obesitas dapat dibagi menjadi dua kelompok besar:

1. Obesitas tipe android atau sentral : Ditandai dengan badan berbentuk gendut seperti gentong dan perut yang membuncit ke depan. Tipe ini sering ditemukan pada pria dan cenderung menyebabkan penyakit jantung koroner, diabetes, serta stroke.
2. Obesitas tipe ginoid : Lebih umum pada wanita, terutama setelah menopause, ditandai dengan panggul dan pantat yang besar sehingga dari jauh tampak seperti buah pir.

2.1.2 Indeks Massa Tubuh (IMT)

Indeks massa tubuh (IMT) adalah indeks sederhana dari berat badan terhadap tinggi badan yang digunakan untuk mengklasifikasikan kelebihan berat badan dan obesitas pada orang dewasa. (Kemenkes, 2022) *Body Massa Indeks* (BMI) atau status berat badan merupakan ukuran yang digunakan untuk mengukur proporsionalitas antara tinggi dan berat badan seseorang. BMI merupakan cara yang mudah dalam menilai apakah seseorang mengalami obesitas atau tidak. Hasil BMI yang normal adalah dengan rentang nilai 18,5-24,9. (Rakhmawati & Dieny, 2013)

Apabila hasil BMI berada dibawah 18,5 berarti asupan kalori harian lebih rendah dari kebutuhan. Jika hasil BMI berada diatas 24,9 berarti asupan kalori harian lebih tinggi dari kebutuhan. (Zamzani et al., 2016) Saat tidur atau duduk dan tidak melakukan aktifitas apapun, tubuh tetap melakukan aktifitasnya, seperti memompa jantung, mencerna makanan, bernafas, memperbaiki sel tubuh, membuang racung dalam tubuh, mempertahankan suhu tubuh dan lain sebagainya. (Novitasary et al., 2013)

Rumus Perhitungan BMI/IMT :

$$\text{BMI/IMT} = \frac{\text{Berat Badan (kg)}}{\text{Tinggi Badan (m}^2\text{)}}$$

Tabel. 2.1
Klasifikasi IMT WHO

KLASIFIKASI	IMT
Berat badan kurang (<i>underweight</i>)	< 18,5
Berat badan normal	18,5 – 22,9
Kelebihan berat badan (<i>overweight</i>)	
Dengan risiko	23 – 24,9
Obesitas I	25 – 29,9
Obesitas II	≥ 30

WHO Western Pacific Region, 2000 (Kemenkes, 2022)

Tabel 2.2
Klasifikasi IMT Nasional

KLASIFIKASI		IMT
Kurus	Berat	< 17
	Ringan	17,0 – 18,4
Normal		18,5 – 25,0
Gemuk	Ringan	25,1 – 27,0
	Berat	➤ 27

PGN, 2014 (Kemenkes, 2022)

2.1.3 Waist Circumference (Lingkar Pinggang)

Letakkan pengukur di pinggang tepat di atas tulang panggul, lalu ukur lingkar pinggang saat mengeluarkan napas. Lingkar pinggang yang normal atau sehat adalah di bawah 88 cm (35 inci) untuk wanita dan di bawah 102 cm (40 inci) untuk pria..

2.1.4 Obesitas Pada Kehamilan

Pada dasarnya obesitas ibu selama kehamilan meliputi obesitas pra-kehamilan dan penambahan berat badan gestational yang berlebihan atau *gestational weight gain* (GWG). (Mcauliffe et al., 2020; Wardoyo & Ikhssani, 2021) Pada ibu hamil, kenaikan berat badan yang harus dicapai oleh setiap ibu hamil berbeda. Hal ini didasarkan pada status gizi prahamil ibu yang diukur berdasarkan IMT. Bagi ibu normal dan *overweight* ada target kenaikan berat badan yang harus dicapai, yaitu sekitar 10 kilogram untuk ibu normal dan sekitar 7 kilogram untuk ibu yang *overweight*. Bila kenaikan Berat Badan (BB) ibu yang normal dan *overweight* melebihi BB

yang direkomendasikan maka risiko kematian perinatal meningkat. Kematian perinatal untuk ibu dengan status gizi normal dan *overweight* umumnya adalah pre eklamsia, eklamsia dan komplikasi persalinan karena ukuran bayi besar.

Adapun penambahan berat badan yang dianjurkan selama kehamilan seperti yang dijelaskan ditabel dibawah ini:

Tabel 2.3
Kenaikan Berat Badan Selama Kehamilan yang dianjurkan Berdasarkan IMT Pra-hamil

Status Prahamil	Gizi IMT (kg/m ²)	prahamil Total BB (kg)	Kenaikan Kenaikan BB pada TM 2 dan TM 3 (kg/minggu)
<i>Underweight</i>	< 18,5	12,5 - 18	0,5 (0,5 -0,65)
Normal	18,5 – 24,9	11,5 - 16	0,5 (0,4 – 0,5)
<i>Overweight</i>	25 – 29,9	7,11 – 11,5	0,3 (0,25–0,35)
Obesitas	≥30	5 – 9	0,25 (0,2-0,3)

Sumber : IOM(2009)(Fikawati et al., 2016)

Secara mendasar, obesitas seseorang dipengaruhi oleh sejumlah faktor, seperti:

a. Faktor Genetik

Obesitas seringkali terkait dengan faktor genetik, di mana anak-anak cenderung mewarisi kecenderungan kegemukan dari orang tua mereka. Selama kehamilan, unsur sel lemak yang melebihi batas normal dalam tubuh ibu akan secara otomatis ditransfer ke bayi yang dikandungnya, menyebabkan bayi lahir dengan cadangan lemak yang berlebih.

b. Disfungsi dalam Sistem Pengendalian Makanan

Sistem pengendalian makanan dalam tubuh manusia berperan penting dalam mengatur nafsu makan. Bagian penting dari sistem ini adalah hippocampus lateralis, yang mengatur nafsu makan, dan ventromedial, yang menghentikan nafsu makan. Gangguan atau kerusakan pada salah satu sistem ini dapat menyebabkan masalah obesitas.

c. Pola Makan yang Berlebihan

Orang yang mengalami obesitas sering kali lebih sensitif terhadap berbagai rangsangan makanan, termasuk visual, aroma, dan suara makanan. Mereka mungkin cenderung makan tidak hanya karena lapar, tetapi juga karena dorongan untuk makan yang datang dari faktor-faktor ini. Inilah mengapa pola makan berlebihan seringkali berkontribusi pada masalah obesitas.

d. Kurang Aktivitas Fisik

Tingkat pengeluaran kalori dalam tubuh dipengaruhi oleh dua faktor utama: tingkat aktivitas fisik secara keseluruhan dan tingkat metabolisme basal, yang merupakan jumlah energi yang diperlukan untuk menjaga fungsi dasar tubuh. Orang yang rutin berolahraga

memiliki tingkat pengeluaran kalori yang lebih konsisten, sehingga mencegah akumulasi kalori berlebih dalam tubuh yang dapat mengakibatkan kegemukan.

e. Pengaruh Emosi

Setiap individu memiliki tingkat stabilitas hormon yang berbeda-beda, dan ini sering dipengaruhi oleh suasana hati mereka. Reaksi seseorang terhadap konflik juga bervariasi. Sebagian orang cenderung mengonsumsi makanan dalam jumlah besar ketika mereka sedang marah, sedih, atau stres, sementara yang lain mungkin merespons secara berlawanan. Jika seseorang dengan suasana hati yang tidak stabil ini menggunakan makanan sebagai pelampiasan untuk emosi mereka, maka penumpukan kalori yang berlebihan akan terjadi dalam tubuh, yang pada akhirnya dapat menyebabkan kegemukan jika berlangsung dalam jangka waktu yang lama.

f. Pengaruh Lingkungan

Konteks budaya di mana seseorang hidup juga dapat memainkan peran dalam masalah obesitas. Jika budaya tersebut memandang gemuk sebagai tanda kekayaan dan kemakmuran, individu mungkin tidak mempedulikan faktor-faktor yang dapat menyebabkan obesitas. Terutama jika tidak ada masalah psikologis yang terkait.

2.1.5 Patofisiologi Obesitas dalam Kehamilan

Pengaturan keseimbangan energi dilakukan oleh tiga mekanisme fisiologis, yaitu laju pengeluaran energi, regulasi sekresi hormon, dan pengendalian rasa lapar serta kenyang. Energi disimpan melalui sinyal eferen setelah menerima sinyal aferen dan perifer. Sinyal-sinyal ini bisa bersifat anabolik atau katabolik, dan terbagi menjadi dua kategori: sinyal pendek dan sinyal panjang. Sinyal pendek mempengaruhi porsi dan waktu makan, serta terkait dengan distensi lambung dan peptida gastrointestinal, di mana kolesistokinin (hormon yang memicu kontraksi kandung empedu) berperan sebagai stimulan peningkatan rasa lapar. Sinyal panjang melibatkan insulin yang mengatur penyimpanan dan keseimbangan energi, serta hormon leptin yang berperan dalam metabolisme.

Ketika kebutuhan energi melebihi kebutuhan tubuh, jaringan adiposa akan meningkat disertai peningkatan kadar leptin dalam darah. Leptin akan merangsang pusat anoreksigenik di hipotalamus untuk menurunkan produksi *Neuro Peptida Y* (NPY), sehingga nafsu makan berkurang. Sebaliknya, jika kebutuhan energi lebih besar dari asupan energi, jaringan adiposa akan berkurang, merangsang pusat anoreksigenik di hipotalamus, dan meningkatkan nafsu makan. Pada kebanyakan orang dengan obesitas, terjadi resistensi leptin, sehingga meskipun kadar leptin tinggi, tidak terjadi penurunan nafsu makan. (Natalia et al., 2020)

2.1.6 Mekanisme Utama Obesitas ibu berdampak pada Kehamilan (Janin, plasenta dan perkembangan janin)

1. Epigenom

Epigenetik merupakan mekanisme pengaturan stabil jangka panjang pada ekspresi gen yang tidak mengubah urutan DNA. Ini termasuk proses seperti metilasi DNA, berbagai modifikasi histon seperti asetilasi, sumoylasi, ubiquitinasi, dan metilasi, serta peran RNA non-coding. Selama tahap awal embriogenesis pada mamalia, terdapat fase kritis dalam pembentukan epigenom. (Wardoyo & Ikhssani, 2021) Obesitas pada ibu bisa berdampak pada plasenta dan struktur epigenetik bayi. (Martin et al., 2019) Sebuah studi menunjukkan bahwa metilasi DNA pada area metilasi diferensial Peg3 berubah pada spermatozoa dari ibu obesitas, namun tidak pada spermatozoa dari ibu dengan diabetes. (Z. Ge et al., 2014) Perubahan epigenetik pada janin akibat paparan faktor yang berkaitan dengan obesitas ibu selama kehamilan bisa berdampak jangka panjang dan menyebabkan gangguan metabolisme di kemudian hari.

2. Gut-Brain Axis

Sumbu usus-otak merupakan sebuah sistem komunikasi dua arah yang melibatkan pertukaran sinyal hormonal, imunologis, dan saraf antara usus dan otak. Selama kehamilan, komposisi mikrobiota usus pada ibu hamil mengalami perubahan yang dinamis. (Koren et al., 2013) Kekurangan nutrisi selama kehamilan dikaitkan dengan perubahan pada mikrobiota ibu. (Go et al., 2018) Studi pada manusia menemukan bahwa perubahan mikrobiota usus selama kehamilan dipengaruhi oleh indeks massa tubuh (BMI) ibu sebelum hamil dan peningkatan berat badannya selama kehamilan. (Wardoyo & Ikhssani, 2021) Bayi yang lahir dari ibu dengan obesitas atau kelebihan berat badan cenderung memiliki kadar *Bifidobacterium* yang lebih rendah, yang dikenal sebagai bakteri pelindung, dan kadar bakteri pro-inflamasi yang lebih tinggi, termasuk *Bacterioides*, *Clostridium*, dan *Staphylococcus*. (Stanislawski et al., 2017) Disbiosis, yang diduga sebagai salah satu mekanisme penyebab obesitas, mungkin terjadi akibat peningkatan ekstraksi dan penyimpanan energi dari nutrisi yang dikonsumsi. (Wardoyo & Ikhssani, 2021)

3. Inflamasi

Selama kehamilan, terjadi sebuah kondisi inflamasi ringan pada sistem tubuh ibu, di mana plasenta aktif menghasilkan berbagai hormon yang mengatur respons imun dan sitokin. (Yockey et al., 2019) Pada kehamilan yang terkomplikasi oleh obesitas, terjadi inflamasi

sistemik yang lebih signifikan pada ibu dan plasentanya.(Kelly et al., 2022) Obesitas pada ibu dikaitkan dengan peningkatan peradangan pada plasenta dan produksi sitokin yang lebih tinggi,(Šimják et al., 2018) termasuk peningkatan kadar interleukin 6, interleukin 1 β , dan tumor necrosis factor- α ,(Wallace et al., 2019) serta lebih banyak monosit dan makrofag yang teraktivasi (Laskewitz et al., 2019). Studi menunjukkan bahwa substansi inflamasi yang dihasilkan oleh ibu selama kehamilan memiliki korelasi dengan peningkatan lemak pada janin dan neonatus.(Poprzeczny et al., 2019) Interaksi antara peradangan yang disebabkan oleh obesitas ibu dan peradangan yang dihasilkan oleh plasenta dapat saling mempengaruhi, sehingga berpotensi mengubah perkembangan janin.(Wardoyo & Ikhssani, 2021)

4. Fungsi Mitokondria

Mitokondria, sebagai elemen kunci dalam proses metabolisme sel dan penyedia energi utama, memegang peranan vital. Pada ibu yang mengalami obesitas, ditemukan adanya gangguan fungsi mitokondria sejak tahap awal pembentukan embrio. Penelitian yang dilakukan oleh Marei dan timnya mengungkap bahwa obesitas pada ibu sebelum konsepsi berhubungan dengan perubahan pada mitokondria dalam oosit dan zigot pada tikus. Dalam kasus oosit dan embrio tikus yang berasal dari ibu dengan obesitas, terjadi peningkatan pada potensi membran mitokondria, peningkatan aktivitas fosforilasi oksidatif, dan produksi spesies oksigen reaktif yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang berasal dari ibu dengan berat badan normal. Selain itu, jumlah salinan DNA mitokondria (mtDNA) juga meningkat, yang merupakan respons terhadap kerusakan oksidatif.(Waleed et al., 2020)

5. Faktor Neurotropik yang berasal dari otak

Faktor neurotrofik yang berasal dari otak, dikenal sebagai BDNF, merupakan gen yang ditargetkan oleh miR-210. Pada kondisi obesitas pada ibu, terjadi peningkatan tingkat miRNA-210 dan penurunan tingkat mRNA BDNF di plasenta janin perempuan. Sementara itu, pada janin laki-laki, terdapat penurunan pada proBDNF di plasenta. Lebih lanjut, obesitas pada ibu berdampak pada jalur sinyal BDNF dan tropomiosin reseptor kinase B (TRKB) di plasenta, dengan perbedaan berdasarkan jenis kelamin janin.(Prince et al., 2018) Penelitian terbaru oleh Fusco dan koleganya mengungkap bahwa resistensi insulin pada ibu, yang terkait dengan diet tinggi lemak (HFD), berpengaruh pada penurunan regulasi BDNF dan penghambatan pensinyalan insulin di jaringan ibu. Hal ini juga berdampak pada penghambatan ekspresi BDNF di garis germinal dan hipokampus pada janin.(Fusco et al., 2019)

2.1.7 Risiko Obesitas Selama Kehamilan

Obesitas atau kelebihan berat badan juga merupakan ancaman serius selama kehamilan karena dapat mengakibatkan komplikasi saat persalinan dan pasca persalinan. Banyak ibu hamil mengalami obesitas akibat overeating. Mitos bahwa ibu hamil perlu makan untuk dua orang telah menyebabkan banyak ibu hamil mengonsumsi makanan dalam jumlah berlebihan. Akibatnya, kalori berlebih dan asupan energi tertumpuk, yang dapat berujung pada diabetes. Faktanya, kebutuhan nutrisi ibu hamil hanya meningkat sekitar 10-15 persen dari kebutuhan normal.

Saat ini, kasus diabetes gestational selama kehamilan semakin meningkat, dan obesitas adalah salah satu penyebab utamanya. Untuk mengurangi risiko ini, setiap ibu hamil diwajibkan menjalani pemeriksaan kadar gula darah, terutama pada minggu ke-24 hingga ke-28 kehamilan. Oleh karena itu, penting bagi ibu hamil untuk menjaga berat badan agar tetap berada dalam kondisi ideal. Peningkatan berat badan yang sehat selama trimester pertama biasanya sedikit, dan bahkan bisa turun jika terjadi muntah-muntah atau mual. Kenaikan berat badan yang lebih signifikan biasanya terjadi pada trimester kedua dan ketiga, dan inilah saat pemeriksaan berat badan perlu dilakukan secara lebih cermat.

Obesitas juga berisiko tinggi untuk komplikasi selama persalinan, seperti penyumbatan pembuluh darah oleh lemak dan kolesterol, serta risiko infeksi karena adanya lemak yang berlipat-lipat di bawah kulit sebagai media yang kondusif bagi pertumbuhan bakteri. Risiko lainnya meliputi penyempitan plasenta akibat penumpukan lemak, yang dapat merugikan pasokan oksigen ke janin dan berdampak pada perkembangan otaknya. Oleh karena itu, obesitas selama kehamilan dapat menyebabkan penurunan kecerdasan anak yang lahir. Risiko terburuk lainnya adalah gangguan paru-paru pada janin atau risiko kelahiran bayi dengan obesitas.

2.1.8 Tindakan Pencegahan Obesitas Saat Kehamilan

Langkah awal yang perlu dilakukan saat memasuki trimester pertama kehamilan adalah melakukan pemeriksaan gula darah, tekanan darah, dan mengukur berat badan ibu. Pemeriksaan ini kemudian diulang pada akhir trimester ketiga untuk menilai risiko diabetes dan hipertensi. Selain itu, perkembangan janin juga dipantau secara rutin.

Langkah lainnya adalah mempertimbangkan pembatasan kalori, meskipun hal ini masih menjadi perdebatan. Alasan ketidakpastian ini adalah pengurangan kalori dikhawatirkan dapat memengaruhi pertumbuhan janin. Namun, yang penting adalah menjaga keseimbangan dalam komposisi makanan. Selain mengatur pola makan, aktivitas fisik juga dianjurkan, seperti jalan pagi, untuk menjaga kesehatan ibu. Jika asupan nutrisi dari makanan saja tidak mencukupi, suplemen makanan dapat menjadi alternatif. Jenis nutrisi yang penting termasuk karbohidrat, protein/asam amino, vitamin, mineral, serta enzim yang mendukung penyerapan nutrisi oleh tubuh. Untuk ibu hamil yang mengalami obesitas,

perlu dilakukan tindakan khusus, dan sikap tenang sangat penting untuk perkembangan janin. Pemilihan klinik atau rumah sakit dengan fasilitas lengkap juga disarankan sebagai langkah antisipatif jika diperlukan tindakan medis yang lebih kompleks.

2.1.9 Diet Selama Kehamilan dengan Kondisi Obesitas

Ada situasi-situasi tertentu yang mengharuskan ibu hamil untuk menjalani diet, salah satunya adalah kelebihan berat badan. Peningkatan berat badan yang berlebihan selama kehamilan dapat berdampak negatif pada kesehatan ibu dan bayi. Oleh karena itu, bagi ibu hamil yang perlu menjalani diet, disarankan untuk mengikuti pola makan khusus yang sehat untuk ibu hamil. Ketika sedang hamil, tubuh membutuhkan tambahan kalori harian, vitamin, mineral seperti asam folat, dan zat besi untuk mendukung perkembangan bayi. Beberapa prinsip makanan sehat selama kehamilan yang perlu diperhatikan mencakup:

- a. **Pentingnya Sarapan Rutin**
Ibu hamil disarankan untuk menjadikan sarapan sebagai waktu untuk mengonsumsi makanan kaya nutrisi. Melewatkan sarapan dapat menghasilkan keinginan untuk makan lebih banyak saat waktu makan selanjutnya tiba. Selain itu, menghindari sarapan juga dapat menyebabkan gejala seperti sakit kepala, mual, dan gejala lainnya.
- b. **Membuat Daftar Makanan**
Ini dilakukan untuk menghindari konsumsi makanan berlebihan dan membantu mengatur asupan kalori harian.
- c. **Pilihan Makanan yang Sehat**
Ibu hamil sebaiknya memilih makanan yang kaya serat, rendah lemak, dan rendah gula. Mengonsumsi terlalu banyak gula selama kehamilan dapat meningkatkan rasa lapar. Selalu sediakan berbagai pilihan buah dan sayuran sebagai makanan selingan. Konsumsi sumber protein sehat seperti ikan, unggas, daging tanpa lemak, keju, susu rendah lemak, serta sayuran seperti brokoli, wortel, dan labu.
- d. **Pilihan Cara Pengolahan Makanan yang Sehat**
Usahakan untuk mengolah makanan dengan cara dipanggang atau dikukus untuk menjaga nutrisi dan mengurangi asupan lemak tambahan.
- e. **Buah Sebagai Camilan**
Menggunakan buah sebagai camilan sangat bermanfaat karena buah mengandung vitamin penting yang mendukung perkembangan janin dan kesehatan ibu hamil.
- f. **Tingkatkan Asupan Air Putih**
Minum setidaknya 8 gelas air putih sehari sangat penting. Dehidrasi seringkali dapat disalahartikan sebagai rasa lapar selama kehamilan, yang dapat mengakibatkan asupan kalori berlebih. Penting juga untuk menghindari minum air putih dua jam sebelum tidur.
- g. **Jangan Percayai Mitos Makanan 2 Kali Lipat**

Mitos bahwa ibu hamil perlu makan dua kali lipat dari biasanya tidak benar. Sebaiknya ibu hamil tidak ragu untuk menolak makanan dalam jumlah yang berlebihan dan menyatakan dengan sopan jika sudah kenyang.

- h. Prioritaskan Makanan Bernutrisi dengan Kalori Terkendali
Makanlah makanan yang kaya nutrisi dengan kalori yang dikurangi sekitar 500-1000 kalori di bawah kebutuhan normal.
- i. Kurangi Konsumsi Karbohidrat
- j. Konsumsi Makanan Kaya Mineral, Vitamin, dan Serat
Makanan kaya mineral, vitamin, dan serat dapat membuat perasaan kenyang lebih lama, sehingga membantu mengatur asupan makanan.

2.2 Tinjauan Umum tentang Endotelin-1 di Urin

2.2.1 Defenisi Endotelin-1

Endotelin adalah peptide 21 asam amino yang telah digambarkan sebagai vasokonstriktor paling kuat dalam tubuh. (Miguel et al., 2017; Sayyed & Abdel-hafeez, 2012) ET-1 diproduksi oleh hampir semua jenis sel di ginjal. Namun, bukti menunjukkan bahwa sebagian besar produksinya dilakukan oleh sel endotel dan tubulus, terutama sel utama saluran pengumpul medulla bagian dalam. Ada sebuah distribusi serupa pada reseptor ETA (ETAR) dan reseptor ETB (ETBR) yang menunjukkan fungsi autokrin. Aktivasi berlebihan dan disfungsi sistem endotelin-1 ginjal (ET-1) menyebabkan penyakit ginjal tampaknya disebabkan oleh ketidakseimbangan ETAR dibandingkan aktivitas ETBR.

2.2.2 Efek Endothelin-1 pada penghalang Filtrasi Glomerulus

Dinding kapiler glomerulus terdiri dari 3 komponen utama yang saling bergantung yaitu : 1) lapisan dalam sel endotel, 2) lapisan aseluler Tengah membrane basal glomerulus dan 3) lapisan sel luar epitel yang disebut podosit. Sifat dan fungsi penghalang kompleks ini dapat dimodifikasi oleh sistem ET-1. (Chade et al., 2014; Inscho et al., 2005; M. A.; Saleh et al., 2013; M. A. Saleh, Boesen, et al., 2011) Sekunder dari sinyal podosit dan mesangium, keduanya mengandung factor pertumbuhan endotel vascular diman endothelium memperoleh fenotipe yang sangat berfenetrasi. Fenetrasi menutupi hingga 20% permukaan endotel dan memfasilitasi filtrasi cairan dengan fluks tinggi dan cairan kecil zat terlarut. Selain itu, sel endotel glomerulus secara aktif mensintesis glikokaliks dan membrane basal. Glikokaliks adalah lapisan dengan ketebalan 100 – 300 nm proteoglikan terkait membrane, kaleng glikosaminogli, glikolipid dan protein plasma yang terperangkap. (Garg & Rabelink, 2011)

Podosit dengan sitoarsitektornya yang kompleks dan prosesus kaki yang saling interdigasi, merupakan penentu penting integritas penghalang filtrasi glomerulus dan kerusakannya menyebabkan proteinuria, glomerulosklerosis dan perkembangan penyakit ginjal. (Kriz, 2002) Selain itu, podosit memproduksi, mengeluarkan dan mengikat ET-

1., sehingga tampak berfungsi sebagai target autokrin untuk peptide kuat ini. Sel endotel dianggap sebagai sumber utama ET-1 dalam glomeruli. Namun, data baru menggarisbawahi pentingnya pembicaraan silang endothelium-podosit sebagai penentu utama penghalang filtrasi yang sehat (Garg & Rabelink, 2011) sehingga lokasi seluler produksi dan fungsi ET-1 pada penyakit ginjal masih belum jelas. Pensinyalan autokrin dan atau parakrin ET-1 dianggap penting dalam berkontribusi terhadap perkembangan albuminuria.(Clement et al., 2011) Podosit menghasilkan factor sel endotel vascular (VEGF), yang bekerja pada podosit dan sel endotel di sekitarnya serta menjaga kesehatan endothelium.(Eremina et al., 2006) Hilangnya fungsi VEGF menyebabkan gangguan sitoskeleton aktin dan kerusakan podosit dengan mendorong pelepasan ET-1, sehingga mengakibatkan proteinuria parah.(Jin et al., 2012) Selain itu, bentuk larut dari reseptor VEGF 1 (tirosin kinase 1 seperti fms; sFLT-1) mengikat VEGF yang berasal dari podosit dan menetralkan efeknya pada sel endotel, menyebabkan kerusakan endotel dan proteinuria.(Ataga et al., 2011; L. Saleh et al., 2016) sFLT-1 juga berkaitan dengan mikrodomin lipid dalam podosit yang menghasilkan perubahan structural dan fungsional pada podosit dan peghalang filtrasi glomerulus.(Jin et al., 2012) Disisi lain, peningkatan kadar β -arrestin-1 dapat mengaktifkan motilitas podosit dan mempertahankan cedera glomerulus. ET-1, melalui ETAR yang diregulasi, mendorong pembentkan kompleks ETAR/ β -arrestin-1/Src kinase, yang menyebabkan transaktivasi reseptor factor pertumbuhan epidermal atau *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) fosforilasi β -catenin dan peningkatan ekspresi siput, yang mengakibatkan disfungsi dan penipisan podosit. Blokade ETAR mencegah hilangnya podosit dan pembentukanlesi serta menormalkan β -arrestin-1 dan Snail, menunjukkan antagonism ETAR sebagai pendekatan terapi potensial pada glomerulopati progresif. (Buelli et al., 2014) Selain itu, penelitian terbaru menunjukkan bahwa antagonism ETAR dapat memulihkan Sebagian kerusakan podosit dan mencegah hilangnya podosit (Barton, 2010); namun mekanisme yang mendasarinya masih belum jelas.

ET-1 juga terlibat dalam berbagai mekanisme patofisiologis dalam glomeruli yang berkontribusi terhadap podosituria dan proteinuria dalam berbagai bentuk penyakit ginjal kronis seperti penyakit nefropati diabetic (M. A. Saleh, Pollock, et al., 2011), nefropati sabit (Nath & Hebbel, 2016), nefropati hipertensi (Barton, 2010) atau *glomerulosklerosis segmental fokal*. Blokade reseptor ET melindungi atau menunda efek ET-1 pada penyakit ginjal proteinurik ini, menyoroti kemanjuran terapi antagonis ET-1 dan pentingnya studi praklinis dan klinis lebih lanjut.

2.2.3 Kerusakan Endotelin dan Tubulus Ginjal

Keterlibatan ET-1 dalam perkembangan cedera ginjal telah didokumentasikan dengan baik dalam literatur. Meskipun banyak dari laporan ini berpusat pada peran peptide ini pada penyakit glomerulus,

semua komponen sistem ET-1 juga terdapat dalam sel tubulus ginjal dan ekspresinya meningkat selama cedera ginjal. Oleh karena itu, beberapa laporan mendokumentasikan bahwa ET-1 juga berpartisipasi dalam penyakit tubulointerstitial, seperti yang baru-baru ini ditinjau. Penelitian ini pada manusia yang menggunakan antagonis ETAR dan penelitian yang menggunakan model hewan transgenic menunjukkan bahwa sistem ET-1 terlibat dalam cedera tubulus ginjal yang berhubungan dengan reperfusi iskemia (I/R) (Zager et al., 2013) dan cedera ginjal akut yang disebabkan oleh radiokontras atau sepsis *incuced acute kidney injury* (AKI). Bukti lain juga menunjukkan keterlibatan ET-1 dalam pembentukan kista tubular selama penyakit ginjal polikistik (PKD).

Meskipun banyak penelitian yang menghubungkan ET-1 dan kerusakan tubulus ginjal, mekanisme molekuler yang tepat Dimana ET-1 berkontribusi terhadap pathogenesis penyakit ginjal masih belum diketahui. Dalam beberapa tahun terakhir, laporan telah menyoroti induksi stress reticulum endoplasma (ER) sebagai mekanisme yang mungkin mendorong apoptosis ginjal dan cedera ginjal yang diinduksi ET-1. Stress ER adalah jenis stress jenis seluler yang disebabkan oleh akumulasi protein yang tidak terlipat di RE. Sel merespons dengan mengaktifkan respon protein terbuka adaptif (UPR) yang bertujuan untuk memulihkan homeostatis seluler dengan mengurangi transkripsi dan transisi protein lebih lanjut dan dengan meningkatkan ekspresi pendamping ER untuk melipatgandakan akumulasi protein. Namun, peningkatan regulasi yang berkepanjangan dan atau parah pada jalur ini pada akhirnya menyebabkan kematian sel dan kerusakan organ. Terdapat banyak bukti mengenai peran patofisiologi stress ER pada penyakit ginjal akut dan kronis. Menariknya, tekanan ET-1 dan ER diregulasi dalam tubulus ginjal, antara lain pada penyakit ginjal lainnya, AKI yang disebabkan oleh kontras (D. Yang et al., 2013; Y. Yang et al., 2014), cedera I/R (Noh et al., 2015; Zager et al., 2013), AKI yang disebabkan oleh syok septik (Jesmin et al., 2014; C. Yang et al., 2014), atau nefropati diabetic, menunjukkan bahwa aktivasi berlebihan sistem ET-1 menyebabkan induksi respons stress ER pada sel tubulus ginjal. Lebih lanjut, laporan terbaru juga menghubungkan stimulasi jalur tekanan ER pada sel proksimal ginjal dengan aktivasi inflamasi NLRP3, yang merupakan pemicu utama inflamasi tubulointerstitial yang merupakan ciri khas cedera ginjal. (Wang et al., 2015)

Penelitian menarik dilakukan oleh Arfian, dkk. (Arfian et al., 2012) juga menyoroti pentingnya ET-1 yang berasal dari endotel vascular dalam menyebabkan kerusakan tubulus proksimal selama cedera I/R. dengan menggunakan model tikus yang kekurangan ET-1 khususnya pada sel endotel vascular (tikus VEET KO), para peneliti ini menunjukkan bahwa kekurangan ET-1 yang diturunkan dari endotel tidak hanya melemahkan cedera tubulus proksimal sebagai respons terhadap I/R, namun juga menurunkan inflamasi dan respons stress oksidatif. Hasil ini

menunjukkan bahwa ET-1 yang diproduksi oleh endotel vascular bekerja secara parakrin pada sel epitel disekitarnya untuk menginduksi cedera ginjal. (Miguel et al., 2015) Hasil dari laboratorium kamu mendukung pengamatan ini. Dengan menggunakan tikus VEET KO, kami mengamati bahwa ET-1 endotel sangat penting untuk pengembangan bagian luar apoptosis tubulus medular sebagai respons terhadap pengobatan akut dengan tunicamycin penginduksi AKI dan bahwa blockade ETAR mengurangi apoptosis tubular yang diinduksi tunicamycin pada tikus yang kekurangan ETBR. (Miguel et al., 2017)

Semua bukti ini mendukung peran penting ET-1 dalam inisiasi cedera tubulus ginjal dan menyoroti sistem ET-1 sebagai target melawan perkembangan stress ER Tubular, apoptosis dan penyakit ginjal.

ET-1 mengaktifkan ekskresi H⁺ untuk mengkompensasi asidosis metabolic. Konsumsi makanan yang kaya protein dan menghasilkan H⁺ akan meningkatkan produksi ET-1 tubular dan mikrovaskuler. Bekerja pada ETBR, ET-1 mengaktifkan pertukaran Na/H di tubulus proksimal, meningkatkan sekresi dan ekskresi H⁺ berlebih. Dengan menekan kontransporter Na, K, 2Cl dibagian asendens yang tebal, ET-1 meningkatkan pengiriman Na⁺ ke saluran pengumpul, mengaktifkan sekresi H⁺ melalui pertukaran Na/H. Et-1 juga menghambat sekresi HCO₃⁻ dengan mengumpulkan sel-sel selingan β.

2.2.4 Endotelin Ginjal dan Homeostatis natrium/Air

Peran fisiologis ET-1 adalah menghambat reabsorpsi Na⁺ dan air oleh nefron yang sangat penting seiring dengan peningkatan asupan garam. (Speed et al., 2016) Pelepasan ET-1, terutama oleh sel-sel utama saluran pengumpul medulla bagian dalam (CD), diperkirakan terjadi sebagai respons terhadap peningkatan aliran tubulus dan tegangan geser, dan kemungkinan peningkatan osmolalitas yang terkait dengan asupan garam yang tinggi. (Boesen & Pollock, 2007; Herrera et al., 2005; Lyon-roberts et al., 2011; Pandit et al., 2012, 2015) Sampai saat ini, penghambatan reabsorpsi Na⁺ diperkirakan terutama melalui aktivasi reseptor tipe B (ETBR); namun temuan terbaru menunjukkan peran integral dari ETAR. Tinjauan terbaru membahas mekanisme dimana ET-1 mengatur keseimbangan Na⁺ oleh setiap bagian nefron. (D. Kohan et al., 2014; Speed et al., 2016)

Peningkatan asupan garam menginduksi produksi ET-1 ditubulus ginjal, yang selanjutnya menghambat saluran Na⁺ epitel (ENaC) sehingga mengurangi reabsorpsi tubulus dan berkontribusi terhadap natriuresis. (D. Kohan et al., 2014) Baru-baru ini, Pandit dkk (Pandit et al., 2015) menunjukkan bahwa peningkatan tegangan geser secara signifikan meningkatkan produksi ET-1 oleh sel CD meduler bagian dalam tikus (mIMCD3) melalui lonjakan polkistin-2 dan Ca²⁺ intraseluler. Menariknya, blockade ENaC tidak mempengaruhi peningkatan ET-1 yang dimediasi aliran. (Pandit et al., 2012) Namun, penelitian terbaru (Hyndman et al.,

2014) menunjukkan bahwa laju aliran yang lebih tinggi (3-10 kali lipat dari Pandit dkk.) meningkatkan produksi NO oleh sel mIMCD3, suatu respons yang bergantung pada aktivasi ETBR. Lebih lanjut, benzamil, suatu penghambat ENaC, mencegah peningkatan NO sebagai respons terhadap tegangan geser, menunjukkan mekanisme yang bergantung pada ENaC. Selain itu, ET-1 menghambat probabilitas terbuka ENaC, atau Sebagian kecil waktu saluran pengumpul NOS.(Hyndman et al., 2014) Studi-studi ini menunjukkan bahwa asupan Na⁺ yang tinggi menyebabkan peningkatan osmolalitas medulla ginjal dan peningkatan aliran tubular; kelebihan Na⁺ dirasakan oleh saluran ENaC yang menyebabkan peningkatan produksi ET-1 dan peningkatan NO, yang kemungkinan besar menghambat ENaC dan mendorong ekskresi kelebihan Na⁺.

Beberapa penelitian *in vitro* mengimplikasikan ETBR dalam penghambatan reabsorpsi Na⁺ dan air diseluruh nefron, sedangkan penghambatan ETBR biasanya tidak mempunyai efek.(Plato et al., 2000) Namun, penggunaan beberapa model knockout produksi ET-1 oleh CD menyebabkan hipertensi yang sensitive terhadap garam.(Ahn et al., 2004) Knockout dari ETBR menghasilkan hipertensi tetapi tidak sampai pada Tingkat ET-1 KO, sedangkan tikus CD ETAR KO tidak memiliki fenotip tekanan darah. Menariknya, tikus ganda CD ETAR/ETBR KO memiliki fenotip tekanan darah yang sama dengan CD ET-1 KO, menunjukkan bahwa ETAR diperlukan untuk fungsi tubular normal, namun ketidakhadiran mereka dapat dikompensasi oleh ETBR fungsional.(Y. Ge et al., 2008) Ini adalah temuan penting karena percobaan penyakit ginjal kronis pada manusia menunjukka bahwa inhibitor spesifik ETAR meningkatkan retensi cairan pada kelompok pengobatan. Sayangnya antagonis dosis tinggi yang digunakan dalam uji cob aini mungkin disebabkan oleh penghambatan ETBR yang tidak spesifik. Namun, penelitian lain baru-baru in menunjukkan bahwa retensi cairan yang terkait dengan inhibitor ETAR sistemik dimediasi pada Tingkat nefron, karena seluruh nefron tikus ETAR KO memiliki retensi cairan yang jauh lebih sedikit sebagai respons terhadap antagonism ETAR dibandingkan control. Jika ETBR mengkompensasi hilangnya ETAR, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan apakah tikus nefron KO ganda ETA/ETB mengalami retensi cairan selama pengobatankronis dengan antagonis ETAR.

2.2.5 Aktivitas Patofisiologis pada Ginjal

Endotelium ginjal memproduksi endotelin yang berperan dalam mengatur ekskresi natrium dan air. Ketika terjadi peningkatan volume cairan yang menciptakan tekanan geser berlebihan pada endotel, ini memicu ekspresi ET-1. ET-1 kemudian memengaruhi bagian asendens yang tebal dan saluran pengumpul nefron dengan cara yang mengurangi reabsorpsi air dan natrium. Mekanisme ini melibatkan reaksi berantara seperti oksidasi nitrat dan jalur lainnya (D. E. Kohan et al., 2023). Dalam

percobaan, penggunaan penghambat ETA telah terbukti meningkatkan ekskresi natrium dalam urin melalui pengaruhnya pada nefron. Selain itu, ET-1 dalam ginjal juga memicu pelepasan angiotensin-II yang pada gilirannya meningkatkan ekspresi ET-1 secara bersiklis.

2.2.6 Glomerulosklerosis Segmental Fokus (FSGS)

Endotelin menyebabkan cedera pada glomerulus melalui aktivasi reseptor ETB, yang pada gilirannya menghasilkan proteinuria dan glomerulosklerosis. Meskipun mekanisme pastinya belum sepenuhnya dipahami, (Lenoir et al., 2014) FSGS merupakan entitas patologis yang melibatkan gangguan pada penghalang filtrasi glomerulus yang menyimpang dari normal. Selama perkembangannya, penyakit ini juga mengakibatkan peningkatan ekskresi ET-1 dalam urin. Salah satu subtype utama FSGS yang menampilkan pola perkembangan seperti ini adalah FSGS primer yang terkait dengan usia. (D. E. Kohan & Barton, 2020)

2.2.7 Nefropati Diabetik (DN)

Peningkatan kadar gula darah merupakan pemicu untuk memicu produksi ET-1, yang pada gilirannya menyebabkan disorganisasi struktur sitoskeleton aktin pada pasien dengan nefropati diabetik. Penelitian menunjukkan bahwa penggunaan antagonis ET telah berhasil mengurangi jumlah protein dalam urin pada pasien dengan nefropati diabetik, dan sejauh ini, telah berhasil memperlambat proses tersebut. (D. E. Kohan & Barton, 2020)

2.2.8 Nefropati Hipertensi

Hipertensi, baik sebagai penyebab dan akibat, menyebabkan peningkatan tegangan geser dan produksi ET-1. Seiring berjalannya waktu, kerusakan yang terjadi pada ginjal akan memicu munculnya protein dalam urin. Studi telah menunjukkan bahwa penggunaan penghambat reseptor ET ternyata bermanfaat dalam menjaga kesehatan ginjal, dengan mengurangi secara bertahap glomerulosklerosis dan kadar protein dalam urin, sambil meningkatkan aliran darah dan kualitas struktur pembuluh darah mikro di dalam korteks ginjal. (D. E. Kohan & Barton, 2020)

Adapun kadar Endotelin-1 pada urin manusia berdasarkan penelitian, didapatkan bahwa dalam urin manusia endotelin-1 (ET-1) rata-rata terdeteksi 0,724 pg/ml, dengan presentase dapat dideteksi sebesar 48% dan kisaran ND (Non Detectable) / tidak terdeteksi – 1,14 pg/ml. (R&D, 2021) Akan tetapi kadar ET-1 ini bukan menjadi nilai rujukan. Yang menjadi nilai rujukan nilai ET-1 pada penelitian ini adalah ibu hamil yang normal yaitu ibu hamil non-obesitas karena secara sistemik belum ada nilai baku untuk kadar ET-1. Dan penelitian tentang Endotelin-1 pada urin manusia masih berkembang sampai dengan saat ini. Itu juga menjadikan rujukan kepustakaan seperti jurnal penelitian tentang endotelin-1 urin masih sedikit dibandingkan dengan endotelin-1 plasma.

2.3 Tinjauan Hubungan Obesitas dengan Kadar Endotelin-1

Obesitas memiliki hubungan erat dengan jumlah dan distribusi lemak tubuh. Lemak di area perut atau visceral dikaitkan dengan risiko penyakit kardiovaskular yang lebih tinggi. Pada kondisi obesitas, terjadi peningkatan mediator proinflamatori seperti sitokin dan leptin dalam sirkulasi darah. Endothelin-1 (ET-1), yang diproduksi oleh sel endotel dan sel otot polos pembuluh darah, berfungsi dalam cara parakrin atau autokrin melalui reseptor ETA dan ETB. Hal ini menyebabkan kontraksi, proliferasi sel, dan hipertrofi.

Lemak di sekitar pembuluh darah dapat mempengaruhi dan mereaktivasi tonus vaskular. ET-1 berperan dalam meningkatkan tekanan darah pada kasus obesitas visceral. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ET-1 penting dalam mengatur tekanan darah. Keterkaitan antara obesitas dan disfungsi endotel belum sepenuhnya dipahami, tetapi faktor seperti peningkatan produksi ET-1 bisa berkontribusi. 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 ETA akan menginduksi vasodilatasi secara bermakna pada pasien dengan overweight/obesitas, tetapi tidak pada pasien hipertensi dengan berat badan normal. (Kostov, 2021)

Penelitian lain menemukan bahwa jaringan lemak berinteraksi secara langsung dengan endotelium, yang mungkin berperan dalam hipertensi yang terkait dengan obesitas. Interaksi ini melibatkan peningkatan produksi vasokonstriktor dan mitogen ET-1. Leptin merangsang sel endotelial dan menghasilkan promotor ET-1 melalui pembentukan ikatan potensial AP-1. Terdapat hubungan timbal balik antara leptin dan ET-1, dimana leptin menginduksi produksi ET-1, dan sebaliknya, ET-1 merangsang produksi leptin di jaringan adiposa melalui dua jalur adiposit yang berbeda, yaitu Ob-Luc dan 3T3-L1. Selain itu, stimulasi aktivitas ET-1 melibatkan pengiriman sinyal ke reseptor ETA. (Utami et al., 2022)

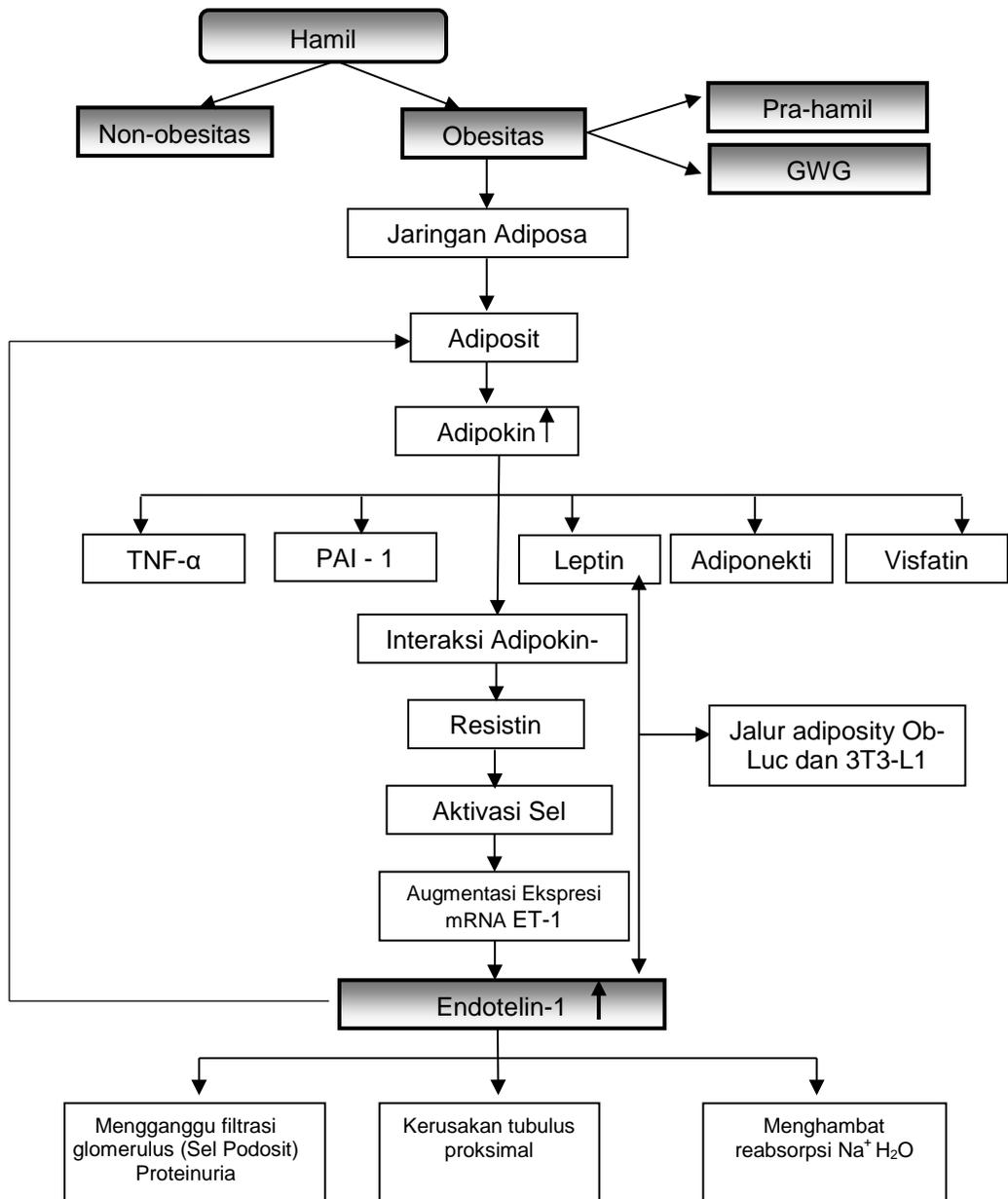
Dalam hubungan antara adipokin dan sistem endotelial, jaringan adiposa menghasilkan substansi seperti resistin, leptin, TNF α , PAI 1, adiponectin, dan visfatin. Substansi-substansi ini berinteraksi dengan sistem endotelial dan merangsang aktivasi sel endotel. Resistin memiliki peran signifikan dalam pengembangan obesitas dan resistensi insulin. Resistin secara langsung memengaruhi aktivasi sel endotel dengan meningkatkan pelepasan ET-1 melalui induksi peningkatan aktivitas promotr ET-1 melalui situ AP-1. Resistin memperkuat respons sel endotel, meningkatkan produksi ET-1, dan meningkatkan ekspresi mRNA ET-1. (Sargowo, 2015)

ET-1 memiliki peran penting dalam menjaga perfusi ginjal dan mempengaruhi tonus serta hemodinamik arteriol glomerulus. ET-1 ginjal endogen juga merupakan bagian integral dari homeostatis cairan dan natrium. Efek akhir dari ET-1 dapat berlawanan dan dimediasi oleh reseptor pengikat homolog. Di korteks ginjal, pengikatan ET-1 dari ETA menginduksi vasokonstriksi aferen yang mengurangi aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus (GFR). (Sayyed & Abdel-

hafeez, 2012) Selain itu, pengikatan ET-1 ke ETA memiliki efek pro-inflamasi dan sklerotik pada ginjal dan penelitian telah menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi transgen ET-1 pada tikus meningkatkan jaringan parut ginjal, fibrosis interstisial dan glomerulosklerosis.

ET-1 berdampak pada barrier filtrasi glomerulus yang memiliki tiga lapisan dinding kapiler yang terdiri dari lapisan dalam sel endotel; Lapisan Tengah yang keluar membrane basal glomerulus; dan lapisan luar sel epitel yang disebut juga podosit. Podosit dengan cytarhitecture kompleks merupakan penentu penting barrier filtrasi glomerulus dan kerusakannya dapat menyebabkan terjadinya proteinuria. Podosit menghasilkan, mengeluarkan dan mengikat ET-1 sehingga berfungsi sebagai target autokrin. Pengiriman sinyal 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 serta mempertahankan endotel. Hilangnya fungsi VEGF menyebabkan gangguan sitoskeleton aktin dan kerusakan podosit dengan menstimulasi pelepasan ET-1, sehingga mengakibatkan proteinuria parah.(L. Saleh et al., 2016) Selain pada glomerulus, ET-1 juga berperan pada tubulus ginjal. Berdasarkan penelitian bahwa ET-1 yang berasal dari endotel vascular memiliki peranan penting menyebabkan kerusakan pada tubulus proksimal. (Macías-cervantes et al., 2008)

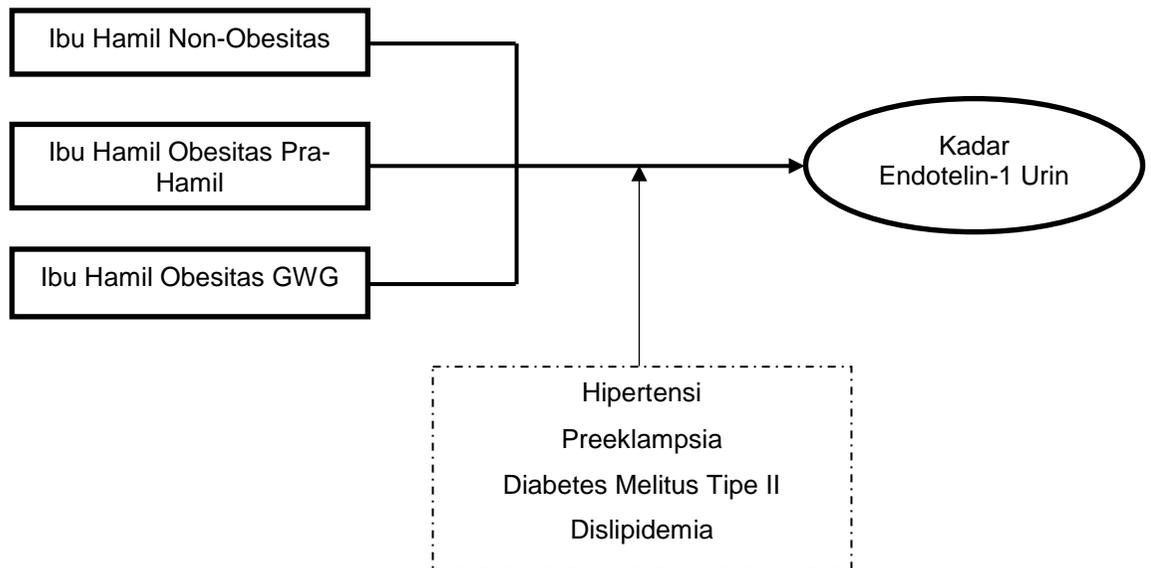
2.4 Kerangka Teori



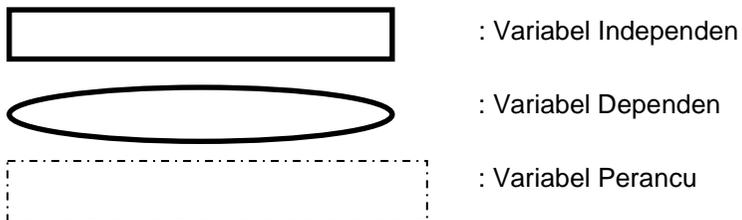
Gambar 2.1 Kerangka Teori (Utami et al., 2022)

2.5 Kerangka Konsep

Sesuai dengan konsep pemikiran diatas maka disusunlah kerangka konsep terhadap variable yang diteliti sebagai berikut :



Keterangan :



Gambar 2.2 Kerangka Konsep

2.6 Hipotesis Penelitian

Kadar Endotelin-1 urin lebih tinggi pada ibu hamil obesitas pra-hamil dari ibu hamil obesitas *gestational weight gain* (GWG) dibandingkan dengan ibu hamil non obesitas.

2.7 Defenisi Operasional

No	Variabel	Defenisi Operasional	Alat Ukur	Kriteria Objektif	Skala Ukur
Variabel Independen					

1.	Ibu Hamil Non-obesitas	Ibu hamil yang memiliki IMT sebelum hamil normal atau tidak obesitas	Timbangan badan digital, alat pengukur tinggi badan.	1. IMT Pra-Hamil (18,5-25,0) 2. IMT Hamil (18,5-25,0)	Rasio
2.	Ibu Hamil Obesitas Hamil	Ibu hamil yang memiliki IMT sebelum hamil obesitas.	Timbangan badan digital, alat pengukur tinggi badan.	1. IMT Pra-Hamil ($\geq 25,1$) 2. IMT Hamil ($\geq 25,1$)	Rasio
3.	Ibu Hamil Obesitas <i>Gestational Weight Gain</i> (GWG)	Ibu hamil yang memiliki IMT normal atau tidak obesitas, tetapi mengalami kenaikan berat badan berlebihan saat hamil diatas batas yang dianjurkan sehingga IMT menjadi obesitas.	Timbangan badan digital, alat pengukur tinggi badan.	1. IMT Pra-Hamil (18,5-25,0) 2. IMT Hamil ($\geq 25,1$) (Kemenkes, 2022)	Rasio

Variabel Dependen

1.	Kadar Endothelin-1 Urin	Nilai kadar endotelin-1 urin yang di periksa melalui Laboratorium klinik. Nilai standar dilihat dari nilai ibu hamil non-obesitas yang merupakan ibu hamil normal.	ELISA Kit	ng/l	Rasio
----	-------------------------	--	-----------	------	-------

Variabel Karakteristik Responden yang diukur

1.	Pertambahan Berat Badan	Nilai pengukuran kenaikan berat ibu hamil selama ibu hamil TM2 dan TM3 yaitu 0,25 - 0,5	Timbangan dan Alat hitung	1. Sesuai (0,25 - 0,5 kg/minggu) 2. Tidak Sesuai ($> 0,5$ kg/minggu dan $< 0,2$ kg/minggu)	Nominal
----	-------------------------	---	---------------------------	--	---------

		kg/minggu. (Fikawati et al., 2016)			
2.	Protein Urin	Nilai kadar protein yang terkandung dalam urin melalui pemeriksaan urin strip yang dicelupkan ke dalam urin selama 10 detik dan dilihat hasilnya selama 60 detik.	Strip pemeriksaan Urin	1. (-) 0 mg/dl 2. (-) 10 mg/dl 3. (+) 30 mg/dl 4. (++) 100 mg/dl 5. (+++) 300 mg/dl	Nominal
3.	Lingkar Lengan Atas	Pengukuran Antropometri pada lengan atas ibu hamil untuk mengukur risiko KEK (Kekurangan Energi Kronik)	Pita LILA	1. KEK <23,5 cm, 2. Normal, > 23,5 cm	Nominal
4.	Tekanan Darah	Tekanan yang terjadi pada dinding arteri pembuluh darah ketika darah dipompakan dari jantung.	Tensimeter	1. Sistolik: mmHg 2. Diastolik : mmHg	Rasio
5.	Riwayat Obesitas dalam Keluarga.	Memiliki orang tua atau keluarga obesitas	Lembar Anamnesis	1. Ada 2. Tidak Ada	Nominal

Tabel 2.5 Defenisi Operasional