

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Obesitas merupakan suatu penyakit kompleks kronis yang ditandai dengan timbunan lemak berlebihan yang dapat mengganggu kesehatan (World Health Organization, 2024). Menurut *Obesity Medicine Association* (OMA), obesitas merupakan penyakit neurobehavioral multi-faktorial yang kronis, progresif, kambuh, dan dapat diobati, di mana terjadi peningkatan lemak tubuh yang menyebabkan disfungsi jaringan adiposa dan massa lemak yang tidak normal, yang dapat mengganggu kesehatan metabolik, biomekanik, dan psikososial (Fitch & Bays, 2022). Obesitas didiagnosis dengan mengukur berat badan dan tinggi badan seseorang serta dengan menghitung indeks massa tubuh (IMT): berat badan (kg)/tinggi badan² (m²). Kategori Indeks masa tubuh untuk mendefinisikan obesitas bervariasi menurut usia dan jenis kelamin (World Health Organization, 2024). WHO mendefinisikan obesitas jika $IMT \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Menurut WHO wilayah Asia-Pasifik, kategori obesitas memiliki batas yang lebih rendah, yaitu $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (Kim, 2016).

Prevalensi penderita obesitas dewasa di dunia sekitar 15% pada tahun 2020, diperkirakan akan mengalami kenaikan sampai 18% pada tahun 2030. Kenaikan tahunan obesitas dewasa di Indonesia dari tahun 2010 – 2030 sekitar 3.9% (sangat tinggi) dan obesitas anak 6.5% (sangat tinggi). Tahun 2030, diprediksi 1 dari 5 wanita dan 1 dari 7 wanita di Indonesia akan mengalami obesitas ($IMT \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (Barata Cavalcanti et al., 2022). Menurut data Riskesdas (2018), prevalensi obesitas dewasa di Indonesia sekitar 21,8%. Prevalensi tertinggi terdapat pada Provinsi Sulawesi Utara (30,2%), Kepulauan Riau (26,2%), dan diikuti Sulawesi Selatan (19,1%). Prevalensi obesitas pada kota Makassar adalah 24,05%, yang tertinggi di Sulawesi Selatan (Masdarwati et al., 2022). Prevalensi obesitas pada dewasa di Indonesia pada tahun 2023 sekitar 23,4%, pada anak 5 – 12 tahun sekitar 7,8%, anak 13 – 15 tahun sekitar 4,1%, remaja 16 – 18 tahun sekitar 3,3%. Sementara itu, pada tahun 2023 di Provinsi Sulawesi Selatan, prevalensi obesitas dewasa sekitar 21,1%, prevalensi obesitas anak 5 – 12 tahun sekitar 6,2%, anak 13 – 15 tahun sekitar 4,5%, remaja 16 – 18 tahun sekitar 4,1% (Kemenkes RI, 2023).

Onset dan morbiditas dari obesitas sering terjadi pada anak-anak dan orang dewasa dan menyebabkan berbagai komplikasi termasuk hipertensi, nyeri, hematuria, proteinuria, batu ginjal dan penurunan fungsi ginjal (Raina et al., 2016). Peningkatan risiko berbagai komplikasi yang disebabkan oleh obesitas terjadi karena suatu proses inflamasi kronis tingkat rendah yang terkait erat dengan stres oksidatif. Penumpukan lemak pada individu obesitas terjadi akibat pembesaran adiposit dan menyebabkan jaringan adiposa hipoksia sehingga terjadi peningkatan sekresi sitokin inflamasi yang berkorelasi dengan disfungsi endotel. Peningkatan laju metabolisme juga menyumbang peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang menyebabkan cedera oksidatif yang berakhir dengan terjadinya disfungsi endotel (Selvaraju et al., 2019). Obesitas juga berkaitan dengan

remodeling vaskular, terutama ditandai dengan penebalan tunika media dan kekakuan arteri, baik di aorta, maupun arteri kecil seperti arteri renal, mesenterika, dan koroner yang dapat mengganggu perfusi ke jaringan (Martínez-martínez et al., 2021).

Disfungsi endotel yang terjadi pada obesitas dapat menyebabkan peningkatan produksi endothelin-1 (ET-1) (Utami et al., 2022). Endotelin-1 (ET-1) adalah suatu peptida asam amino 21 yang berperan sebagai vasokonstriktor paling kuat dalam tubuh manusia, terutama dilepaskan oleh sel endotel (De Miguel et al., 2016; Jenkins et al., 2020). ET-1 dapat bekerja melalui subtipe reseptor yang terhubung dengan protein G (GPCR) yang dikenal sebagai ETA dan ETB, yang berada di seluruh tubuh dan memiliki banyak fungsi dalam tubuh selain hanya mengendalikan aliran darah dan kontraksi otot, misalnya, transportasi ion, permeabilitas vaskular, dan peradangan (Banecki & Dora, 2023). Peningkatan produksi ET-1 dapat menyebabkan penuaan arteri dan perkembangan aterosklerotik, yang dikaitkan dengan peningkatan kekakuan arteri dan dapat bermanifestasi menjadi hipertensi. Selain itu, ET-1 terlibat dalam regulasi kompleks tekanan darah melalui interaksi sinergis dengan angiotensin II, mengatur produksi katekolamin dan aktivitas simpatis, memengaruhi hemodinamik ginjal dan keseimbangan air-garam, serta mengatur aktivitas baroreseptor dan kontraktilitas miokardium. Kadar ET-1 yang rendah mendorong vasodilatasi, sedangkan konsentrasi yang lebih tinggi dan patofisiologis meningkatkan tekanan darah dan resistensi vaskular perifer total (Kostov, 2021).

Penelitian terkini menunjukkan korelasi positif antara kadar ET-1 plasma dengan obesitas. Obesitas adalah penyakit hipoksia jaringan kronis dan diperkirakan bahwa hipoksia jaringan meningkatkan produksi ET-1 baik oleh sel endotel maupun adiposit yang menyebabkan peningkatan kadar ET-1 jaringan dan plasma (Jenkins et al., 2020). Penelitian dengan hewan uji coba berupa tikus yang berusia < 1 bulan telah dilakukan oleh Sandira et al., (2022), menunjukkan terdapat peningkatan kadar ET-1 plasma dan jumlah sel busa aorta pada kelompok obesitas dibandingkan dengan kelompok normal. Peningkatan sedikit kadar ET-1 dalam penelitian tersebut dipengaruhi oleh adanya disfungsi endotel ringan. Disfungsi ini tetap ringan karena subjek yang digunakan dalam penelitian ini masih berusia muda. Hal tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Wardihan Sinrang et al., (2019), di mana tingkat ET-1 sirkulasi, ekspresi ETA dan ETB di ginjal, dan LDL tikus obesitas secara signifikan lebih tinggi daripada tikus kontrol (Uji-T, $P < 0,05$) pada kelompok tikus yang lebih tua dan tidak ditemukan perbedaan tingkat ET-1 sirkulasi, ekspresi ETA dan ETB antara kelompok tikus obesitas dan kontrol yang lebih muda ($P > 0,05$). Penelitian tersebut membandingkan kadar ET-1 pada usia muda dan lebih tua namun dilakukan pada hewan uji coba berupa tikus, belum dilakukan pada manusia.

Penelitian lain dilakukan oleh Utami et al., (2022), yang membandingkan kadar ET-1 urin pada kelompok obesitas dan normal pada usia remaja akhir (18- 20 tahun). Hasil penelitian tersebut menunjukkan perbedaan rata-rata kadar ET-1 urin yang signifikan ($p < 0,05$) antara kelompok obesitas dan normal di mana tingkat ET-

1 lebih tinggi di pasien obesitas dibandingkan pasien normal, di mana hal tersebut menunjukkan bahwa obesitas berhubungan dengan kerusakan pada pembuluh darah dan ginjal. Penelitian tersebut hanya melakukan pemeriksaan ET-1 urin tanpa membandingkan dengan pemeriksaan ET-1 plasma. Menurut De Mattia et al., (1998), ET-1 Plasma dapat menjadi salah satu penanda kerusakan vaskular, namun ET-1 Plasma yang beredar akan disaring oleh glomerulus dan dihancurkan oleh endopeptidase netral di tubulus proksimal. ET-1 yang diekskresikan dalam cairan pra-urin dihasilkan secara lokal yang sebagian besar berasal dari sel tubulus distal sehingga dapat terjadi perbedaan kadar ET-1 yang beredar pada plasma dan pada urine yang disekresikan. Peningkatan tekanan darah dapat mengurangi ekskresi ET-1 dalam duktus kolektifus di nefron (Kostov, 2021). Penelitian oleh Utami et al., (2022), tidak membandingkan kadar ET-1 urin dengan ET-1 plasma sehingga belum ada data penelitian yang dapat membuktikan perbedaan kadar ET-1 urin dengan ET-1 plasma pada kelompok obesitas dan normal.

Oleh karena itu, penelitian mengenai ET-1 urin dan ET-1 plasma pada kelompok remaja dan dewasa dengan obesitas tanpa penyakit penyerta lain masih kurang dan diperlukan penelitian lebih lanjut dalam pengumpulan data ET-1 urin dan ET-1 plasma pada manusia berdasarkan kelompok obesitas dan non-obesitas untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan kadar ET-1 urin dan ET-1 plasma pada setiap kelompok usia remaja dan dewasa sehingga dapat dijadikan tolok ukur non-invasif untuk deteksi dini risiko penyakit yang berhubungan dengan disfungsi vaskular.

1.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah dari penelitian ini berdasarkan uraian latar belakang di atas adalah "Apakah terdapat perbedaan antara kadar endothelin-1 urin dan endothelin-1 plasma pada kelompok obesitas dan non-obesitas dan apakah terdapat perbedaan kadar endothelin-1 urin dan endothelin-1 plasma pada kelompok usia?"

1.3 Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar endothelin-1 urin dan endothelin-1 plasma pada kelompok remaja dan dewasa obesitas dan non-obesita.

2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui perbedaan kadar endothelin-1 urin dan endothelin-1 plasma pada kelompok obesitas dan non-obesitas remaja.
2. Mengetahui perbedaan kadar endothelin-1 urin dan endothelin-1 plasma pada kelompok obesitas dan non-obesitas dewasa.
3. Mengetahui perbedaan kadar endothelin-1 urin dan endothelin-1 plasma pada kelompok obesitas remaja dan dewasa.
4. Mengetahui perbedaan kadar endothelin-1 urin dan endothelin-1 plasma pada kelompok non-obesitas remaja dan dewasa.

1.4 Manfaat Penelitian

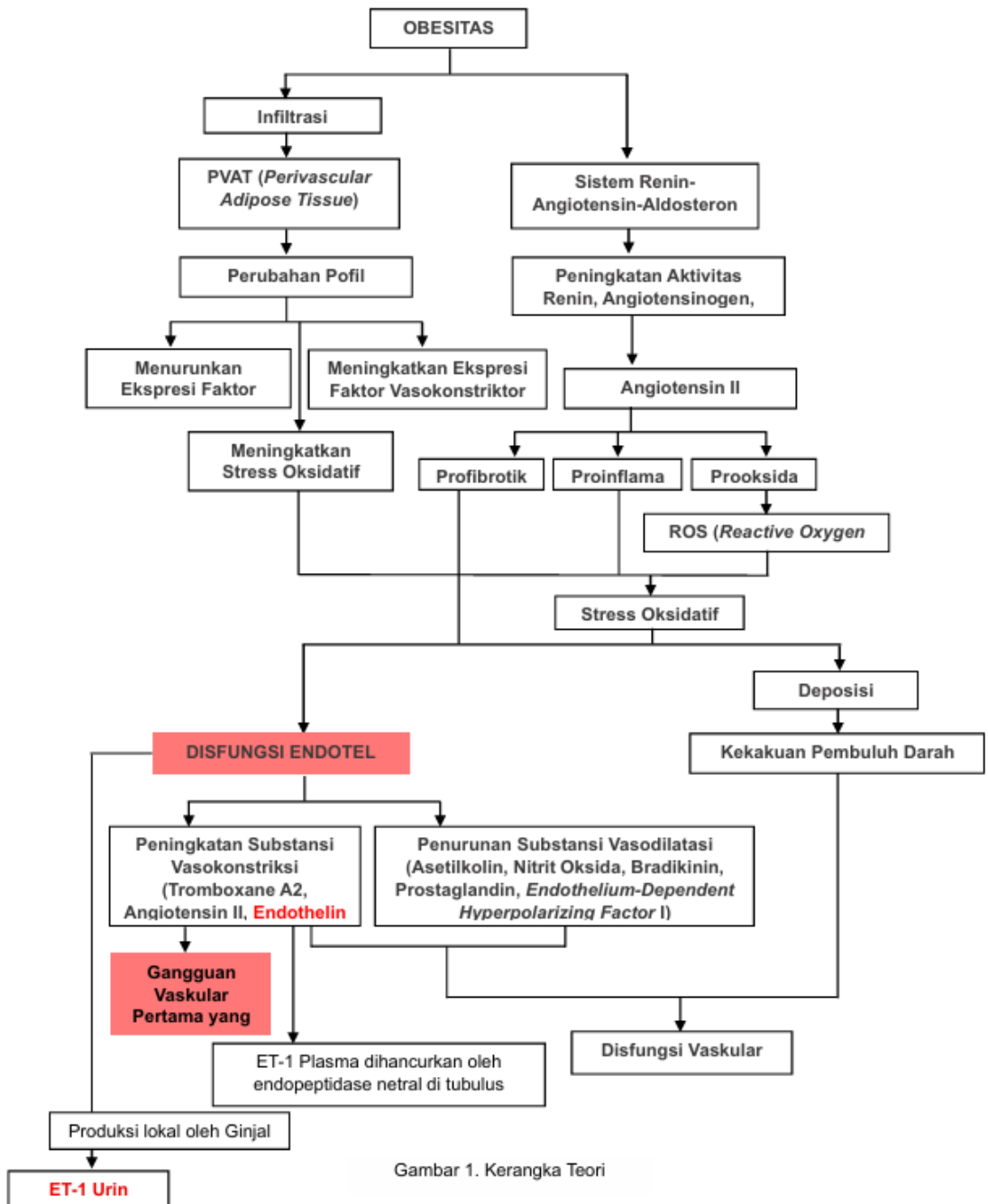
1. Bidang Pendidikan

Hasil penelitian ini dari segi pengembangan ilmu diharapkan dapat memberikan kontribusi dan manfaat akademik untuk perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi tentang perbedaan kadar endothelin-1 urin dan endothelin-1 plasma pada kelompok remaja dan dewasa obesitas dan non-obesitas.

2. Bidang Penelitian

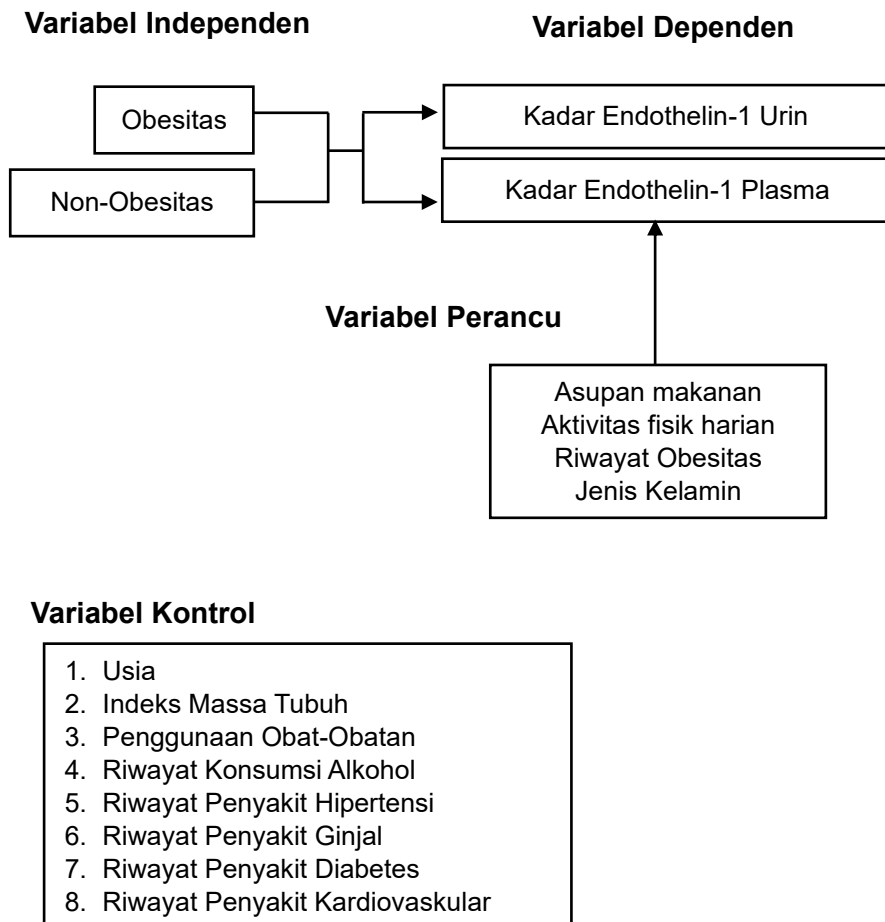
Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan kajian dan ide untuk pengembangan penelitian selanjutnya, sebagai referensi dan sumber bacaan untuk menambah wawasan dan pengetahuan serta mengedukasi masyarakat tentang dampak buruk obesitas.

1.5 Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori

1.6 Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

1.7 Hipotesis

Berdasarkan rumusan masalah yang telah disebutkan di atas, maka hipotesis penelitian ini:

H0 : Tidak terdapat perbedaan kadar endothelin-1 urin dan endothelin-1 plasma pada kelompok remaja dan dewasa obesitas dan non-obesitas.

H1 : Terdapat perbedaan kadar endothelin-1 urin dan endothelin-1 plasma pada kelompok remaja dan dewasa obesitas dan non-obesitas.

BAB II

METODE PENELITIAN

2.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional*, di mana observasi dilakukan satu kali dengan pengukuran variabel subjek dilakukan pada saat pemeriksaan berlangsung. Penelitian ini melibatkan dua atau lebih kelompok tanpa adanya intervensi terhadap kelompok yang diteliti.

2.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Waktu penelitian pada bulan September – November 2024. Tempat penelitian akan dilaksanakan pada SMP, SMA, dan Perguruan Tinggi di Kota Makassar. Pemeriksaan sampel penelitian dilaksanakan di Laboratorium HUMRC Universitas Hasanuddin.

2.3 Populasi dan Sampel Penelitian

1. Populasi

Populasi pada penelitian ini adalah penderita obesitas dan non-obesitas pada sekolah menengah pertama, sekolah menengah atas dan perguruan tinggi di Kota Makassar.

2. Sampel Penelitian

Sampel penelitian dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok obesitas dan kelompok non-obesitas. Klasifikasi obesitas ditetapkan berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT) yang menunjukkan obesitas minimal kategori I sesuai kriteria WHO untuk wilayah Asia-Pasifik, sedangkan kelompok non-obesitas memiliki IMT dalam kategori normal. Selain pengukuran IMT, pada kelompok remaja dilakukan perhitungan rasio lingkaran pinggang terhadap tinggi badan (*Waist-to-Height Ratio/WHtR*), dengan nilai $WHtR \geq 0,5$ digunakan sebagai indikator obesitas sentral (PERMENKES RI, 2024.; Zong et al., 2023). Sedangkan pada kelompok dewasa dilakukan pengukuran lingkaran pinggang (LP), LP perempuan ≥ 80 cm dan LP laki-laki ≥ 90 cm digunakan sebagai indikator obesitas sentral (Cho et al., 2021).

Kedua kelompok terdiri atas kelompok remaja (usia 14–17 tahun) dan kelompok dewasa (usia 20–25 tahun) yang memenuhi kriteria inklusi penelitian.

3. Besar Sampel

Ukuran sampel untuk penelitian menurut Roscoe, 1982:253 dalam Zulfikar (2024), yaitu ukuran sampel yang layak dalam penelitian antara 30 – 500, jumlah sampel setiap kategori minimal 30 sampel jika di bagi dalam kategori, jumlah sampel pada penelitian analisis multivariat minimal harus 10 kali lipat dari jumlah variabel yang diteliti.

Berdasarkan Rumus Roscoe, jumlah minimal sampel pada penelitian ini adalah kelompok obesitas remaja 30 sampel dan kelompok non-obesitas remaja 30 sampel, dan kelompok obesitas dewasa 30 sampel dan kelompok normal dewasa 30 sampel.

4. Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel menggunakan teknik nonprobabilitas. Sampel yang dipilih sepenuhnya berdasarkan penilaian subjektif dari peneliti. Teknik nonprobabilitas yang dipakai adalah *purposive sampling*. Teknik pengambilan sampel ini dilakukan dengan cara mengambil seluruh total sampel yang ada dan yang memenuhi kriteria.

2.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria-kriteria yang ditetapkan mencakup kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut:

1. Kriteria Inklusi

- a. Usia remaja 14-17 tahun.
- b. Usia dewasa muda 20-25 tahun.
- c. IMT kategori obesitas I ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$) sesuai klasifikasi IMT WHO wilayah Asia-Pasifik.
- d. IMT kategori non-obesitas ($18,5\text{--}22,9 \text{ kg/m}^2$) sesuai klasifikasi IMT WHO wilayah Asia-Pasifik.
- e. Kategori obesitas sentral dewasa LP perempuan $\geq 80 \text{ cm}$ dan LP laki-laki $\geq 90 \text{ cm}$ dan kategori non-obesitas LP perempuan $< 80 \text{ cm}$ dan LP laki-laki $< 90 \text{ cm}$.
- f. Kategori obesitas sentral remaja WHtR $\geq 0,5$ dan kategori non-obesitas $< 0,5$.
- g. Keadaan umum sehat.

2. Kriteria Eksklusi

- a. Pasien dengan penyakit diabetes.
- b. Pasien dengan penyakit kardiovaskular.
- c. Pasien dengan penyakit ginjal kronis.
- d. Pasien dalam pengobatan obesitas.

2.5 Variabel Penelitian

1. Variabel Independen

Variabel independen pada penelitian ini adalah kelompok obesitas minimal kategori I dan kelompok non-obesitas kategori normal sesuai WHO wilayah Asia-Pasifik pada remaja dan dewasa.

2. Variabel Dependen

Variabel dependen pada penelitian ini adalah endothelin-1 urin dan endothelin-1 plasma.

3. Variabel Perancu

Variabel perancu pada penelitian ini adalah asupan makanan, aktivitas fisik harian, riwayat obesitas, dan jenis kelamin.

4. Variabel Kontrol

Variabel kontrol pada penelitian ini adalah usia, indeks massa tubuh, penggunaan obat-obatan, riwayat konsumsi alkohol, riwayat penyakit hipertensi, riwayat penyakit ginjal, riwayat penyakit diabetes, riwayat penyakit kardiovaskular.

2.6 Definisi Operasional Variabel

Tabel 1. Definisi Operasional Variabel

No.	Variabel	Defisini Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil	Skala Ukur
1.	Obesitas (variabel independen)	Suatu keadaan yang ditandai dengan akumulasi lemak yang tidak normal atau lebihnya jaringan adiposa sehingga dapat mengganggu kesehatan (Sugondo, 2017).	Klasifikasi Indeks Massa Tubuh menurut WHO Asia-Pasifik (remaja dan dewasa)	Menghitung berat badan (kg)/tinggi badan ² (m ²).	kg/m ²	Ordinal
2.	Non-obesitas (variable independen)	Berat badan normal dengan IMT 18.5–22.9 kg/m ² sesuai nilai ambang batas WHO Asia-Pasifik (Lim et al., 2017)	Klasifikasi Indeks Massa Tubuh menurut WHO Asia-Pasifik (remaja dan dewasa)	Menghitung berat badan (kg)/tinggi badan ² (m ²).	kg/m ²	Ordinal
3.	Endothelin-1 Plasma (variabel dependen)	Endothelin-1 adalah suatu asam amino dengan 21 rantai yang berfungsi sebagai vasokonstriktor dan mitogen kuat. ET-1-plasma mempengaruhi tekanan darah melalui vasokonstriksi dan penting dalam	Elisa Reader	Kadar ET-1 plasma dinilai dengan membaca absorbansi O.D pada panjang gelombang 450 nm ± 2 dengan Elisa Reader.	(pg/m L)	Rasio

		pengendalian tonus pembuluh darah basal (Banecki & Dora, 2023).				
4	Endothelin-1 Urin (Variabel dependen)	Endothelin-1 merupakan suatu peptida yang bertindak sebagai vasokonstriktor kuat dan faktor pertumbuhan pro-fibrotik. ET-1 ginjal berperan untuk mempertahankan perfusi ginjal dan mengendalikan tonus arteriol glomerulus dan hemodinamik (Dahlan et al., n.d.).	Elisa Reader	Kadar ET-1 urin (pg/mL) dinilai dengan membaca absorbansi O.D pada panjang gelombang 450 nm ± 2 dengan Elisa Reader	Rasio	

2.7 Alat dan Bahan Penelitian

1. Alat Penelitian
 - a. *Informed Consent*.
 - b. Lembar kuesioner responden.
 - c. Lembar pemeriksaan fisik responden.
 - d. Timbangan badan digital *Notale Digital Smart Scale NTL-559 Pro* (Alat ukur berat badan, indeks lemak visceral, lemak subkutan, massa lemak).
 - e. Mikrotoise (Alat ukur tinggi badan).
 - f. *Yellow tip*
 - g. *Blue tip*
 - h. Tabung eppendorf
 - i. Tabung EDTA 3 mL
 - j. *Handscoon* steril
 - k. *Disposable syringe* 3 mL
 - l. *Alcohol swab*
 - m. Plesterin bulat
 - n. Tourniquet

- o. Perlengkapan kebersihan
2. Bahan Penelitian
- a. Kit Elisa Merk *Bioassay Technology Laboratory*

2.8 Prosedur Penelitian

1. *Ethical clearance*

Penelitian ini akan diajukan kepada komisi etik penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan telah mendapat persetujuan dengan diterbitkannya *ethical clearance*.

2. *Informed consent*

Sampel telah diberi penjelasan mengenai penelitian dan memberikan persetujuan. *Informed consent* berisi penjelasan mengenai perlakuan yang akan diberikan. Peraturan dalam pengisian *informed consent*, yaitu mengisi biodata dan tanda tangan sebagai bukti bahwa partisipan, mengikuti prosedur penelitian dari awal hingga akhir. Sampel penelitian yang berusia di bawah 18 tahun akan diwakilkan oleh wali (dapat berupa orang tua atau saudara kandung dengan usia lebih dari 18 tahun) yang sudah dianggap kompeten.

3. Teknik pengumpulan data

Pengumpulan data penelitian dilakukan sebanyak satu kali pada masing-masing subjek dengan metode yang sama. Penelitian ini mengumpulkan data dari data primer yang diperoleh dari hasil kuesioner, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan sampel di laboratorium.

Adapun teknik pengumpulan data sebagai berikut:

- a. Pengisian *Informed Consent*
- b. Pengambilan Data Kuesioner
 - 1) Menyiapkan alat dan bahan.
 - 2) Pengisian data kuesioner oleh subjek penelitian.
- c. Pemeriksaan fisik
 - 1) Menyiapkan alat dan bahan.
 - 2) Pengisian data pemeriksaan fisik oleh peneliti.

d. Pengukuran Tanda Vital dan Antropometri

Pengukuran tanda vital dan antropometri meliputi tekanan darah, frekuensi nadi, frekuensi napas, suhu tubuh, berat badan, tinggi badan, lingkar perut, dan lingkar lengan atas. Berat dan tinggi badan diukur tanpa alas kaki menggunakan timbangan digital *smart weight scale with Apps Wireless* yang telah dikalibrasi, serta mikrotise untuk tinggi badan. Nilai indeks massa tubuh (BMI) dihitung dengan rumus berat badan (kg) dibagi tinggi badan (m^2).

e. Pengukuran Biomarker Darah

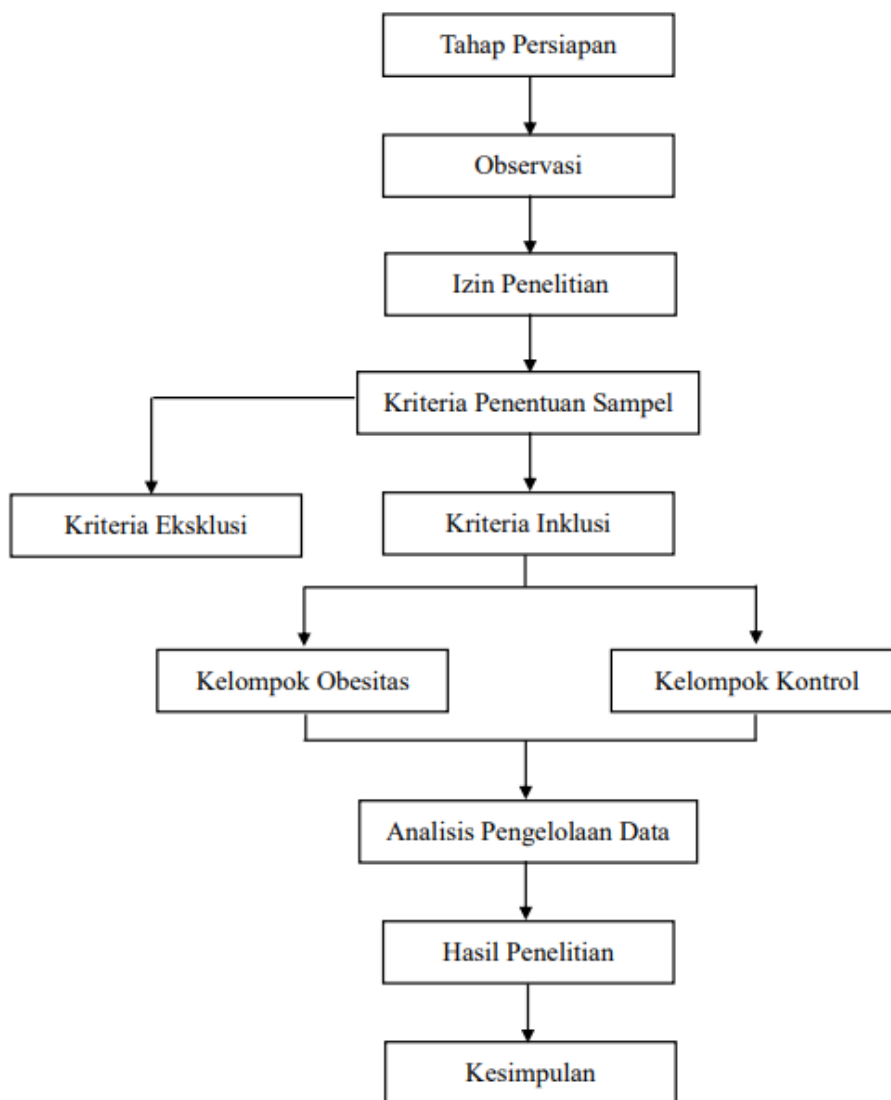
Sampel darah sebanyak 3 ml diambil dari vena cubiti menggunakan tabung EDTA- Na_2 sebagai antikoagulan. Sampel disentrifugasi selama 15 menit pada $1000 \times g$ pada suhu $2-8^\circ C$, dan supernatan digunakan untuk pemeriksaan kadar Endothelin-1 (ET-1) plasma. Analisis dilakukan

menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) dengan *ELISA kit* komersial (Bioassay Technology Laboratory) sesuai protokol pada suhu 37°C, dan hasil dibaca pada panjang gelombang 450 ± 2 nm.

f. Pengukuran Biomarker Urin

Sampel urin dikumpulkan pada siang hari dalam wadah steril, kemudian disentrifugasi pada 2000 rpm selama 10 menit pada suhu 4°C. Supernatan disimpan pada suhu -80°C hingga waktu analisis. Pemeriksaan kadar ET-1 urin dilakukan dengan metode ELISA menggunakan *ELISA kit* (Raybiotech) pada suhu 37°C, dengan pembacaan absorbansi pada panjang gelombang 450 nm. Konsentrasi ET-1 urin dihitung berdasarkan kurva empat parameter logistik (4PL).

2.9 Alur Penelitian



Gambar 3. Alur Penelitian

2.10 Analisis Data

Data dianalisis menggunakan perangkat lunak SPSS versi 26 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Uji Shapiro-Wilk digunakan untuk menilai distribusi data dan uji Levene digunakan untuk menilai homogenitas varians. Variabel numerik berdistribusi data tidak normal disajikan dalam bentuk median (rentang interkuartil). Perbandingan antarkelompok dilakukan menggunakan uji Mann-Whitney, dan perbandingan antarlebih dari dua kelompok menggunakan Kruskal-Wallis, tergantung pada distribusi data. Nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik.

Data tidak berdistribusi normal, maka korelasi antara endothelin-1 plasma dan endothelin-1 urin dianalisis menggunakan *Spearman's rank correlation* (ρ). Nilai ρ , p-value, dan 95% CI untuk ρ (dihitung dengan metode bootstrap) dilaporkan. Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan.