

*ANALISIS NILAI PROTHROMBINE TIME (PT) DAN ACTIVATED  
PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME (aPTT) PADA REMAJA OBESE*

*ANALISIS PROTHROMBINE TIME (PT) VALUE AND ACTIVATED  
PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME (aPTT) IN OBESE TEENAGERS*

OLEH :

**NELLY**

**P 1502 211 006**



PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR

2013

**ANALISIS NILAI *PROTHROMBINE TIME (PT)* DAN *ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME (aPTT)* PADA REMAJA OBESE**

***ANALISIS OF PROTHROMBINE TIME (PT) VALUE AND ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME (aPTT) IN OBESE ADOLESCENT***

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Biomedik FISILOGI

Disusun dan Diajukan oleh

**N E L L Y**

Kepada

**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2013**

TESIS

ANALISIS NILAI *PROTHROMBINE TIME* (PT) DAN *ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME* (aPTT) PADA REMAJA OBESITAS DAN NON OBESITAS

Disusun dan diajukan oleh

N E L L Y

P15022 11 006

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

pada tanggal 02 Agustus 2013

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,

Komisi Penasihat,

dr. Mansyur Arief, Ph.D, SpPK

**Ketua**

Dr.dr. IlhamJaya Patellongi, M.Kes

**Anggota**

**Ketua Program Studi Biomedik**

**Direktur Program Pascasarjana  
Universitas Hasanuddin**

Prof.dr. Rosdiana Natzir, M.Sc. Ph.D

Prof. Dr. Ir. Mursalim

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : N E L L Y  
Nomor Mahasiswa : P150 22 11 006  
Program Studi : Biomedik Fisiologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Agustus 2013

Yang menyatakan,

N e l l y

## PRAKATA

*Alhamdulillahirobbil'aalamin*, Puji Syukur ke hadirat Allah SWT yang Maha Sempurna atas segala limpahan rahmat dan rahim-Nya, yang telah memberikan kesehatan, kesempatan dan kemampuan kepada penulis hingga dapat menyelesaikan penyusunan tesis ini yang berjudul “**ANALISIS NILAI PROTHROMBINE TIME (PT) DAN ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME (aPTT) PADA REMAJA OBESE**” sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Magister Biomedik Pascasarjana Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan oleh karena itu diharapkan kritikan dan saran yang membangun dari semua pihak.

Banyak kendala yang dihadapi dalam rangka penyusunan tesis ini, namun atas bantuan dari berbagai pihak maka tesis ini dapat diselesaikan pada waktunya. Untuk itu, dengan ketulusan hati yang terdalam izinkan penulis menghaturkan terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada :

1. Prof. Dr. dr. Idrus A Paturusi, Sp.B , Sp.BO selaku Rektor Universitas Hasanuddin.
2. Prof. Dr. Ir. Mursalim, selaku Direktur Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin.
3. Prof. dr. Rosdiana Natzir, M.Sc, Ph.D., selaku Ketua Program Studi Biomedik Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin dan tim penguji tesis ini yang telah memberikan masukan dan arahan demi penyempurnaan tulisan ini.
4. Dr. dr. Ilhamjaya Patellongi M.Kes., selaku Ketua Konsentrasi Fisiologi Program Studi Biomedik Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin dan

tim pembimbing tesis yang telah memberikan bimbingan dan arahan dengan sabar selama penyusunan tesis ini hingga selesai.

5. dr.Mansyur Arief,Ph.D,SpPK dan DR.dr. Ilhamjaya Patellongi,M.Kes selaku tim pembimbing tesis ini yang telah memberikan bimbingan dan arahan dengan sabar selama penyusunan tesis ini hingga selesai.
6. Prof.Rosdiana Natzir,Ph.D, Dr.dr.Wardiah Sinrang,M.Sc, dr. Agussalim Bukhari, M. Clin, Nut, Ph.D, selaku tim penguji tesis ini yang telah memberikan masukan dan arahan demi penyempurnaan tulisan ini.
7. Seluruh dosen beserta Staf Program Studi Biomedik Konsentrasi Fisiologi Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memberi bantuan dan bimbingan selama peneliti mengikuti pendidikan.
8. Dekan FK.Unismuh Dr.dr.H.Mahmud Gaznawie,Ph.D,SpPA, para dosen beserta staff FK.Unismuh atas segala pengertian, motivasi dan dorongan selama mengikuti pendidikan.
9. Kepala Sekolah, Para guru dan orang tua/wali murid serta siswa siswi SMU Katholik Rajawali Makassar atas kerjasama, kesempatan dan kesediaannya dalam meluangkan waktu hingga penelitian dapat berlangsung.
10. Kepala Instalasi Laboratorium Prodia dan para staf yang telah membantu selama penelitian.
11. Rekan-rekan mahasiswa Program Studi Biomedik Konsentrasi Fisiologi Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin angkatan 2011, teman-teman dan semua pihak yang telah turut berpartisipasi dalam penyusunan tesis ini

yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah memberi bantuan baik moril maupun materiil secara langsung maupun tidak langsung, atas budi baiknya dihaturkan terima kasih tak terhingga, semoga Allah SWT memberikan balasan yang terbaik

12. Kedua orang tua kami Ayahanda H.Tolla dan Hj. Nur aeni, serta kedua mertua Ayahanda H.Muh.Djafar dan Ibunda Hj. Dewi yang kami cintai dan hormati, dengan tulus dan penuh kasih sayang senantiasa memberikan dukungan dan do'a atas kesuksesan anaknya.

13. Khususnya kepada suami tercinta, Mashuri Djafar, SE dan anak-anakku tersayang Nasywa Nur Afifah Mashuri, Muh.Refka Farlan Mashuri dan Lovely Abira Azzura Mashuri yang merupakan motivator terbesar selama menjalani pendidikan, atas segala dukungan moril dan materiil serta pengertian penuh dalam mengiringi perjalanan menjalani pendidikan hingga penyelesaian tesis ini.

14. Saudara kami H.Tonni dan Muh.Taufiq, ST informatika beserta saudara ipar dan segenap keluarga tanpa terkecuali, atas dukungan, bantuan dan doanya.

Seperti kata pepatah "Tak ada gading yang tak retak", tak ada orang yang tak luput dari khilaf dan salah. Olehnya itu, mohon maaf yang setulus-tulusnya jika ada kesalahan atau kekhilafan, baik disengaja maupun tidak disengaja selama masa pendidikan di Bagian Biomedik Fisiologi

Akhirnya, dengan penuh harap semoga tesis ini bermanfaat bagi kemaslahatan orang banyak dan dapat memberikan sumbangsih bagi

perkembangan Ilmu pengetahuan khususnya Ilmu Fisiologi di masa yang akan datang. Semoga Allah SWT senantiasa menyertai dan meridhai setiap langkah kita. Amien.

Makassar, Agustus 2013

**Nelly**

## DAFTAR ISI

BAB	Hal
HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
ABSTRAK INDONESIA .....	iii
ABSTAK INGGRIS .....	iv
DAFTAR ISI .....	v
DAFTAR TABEL .....	vi
DAFTAR GAMBAR .....	vii
DAFTAR GRAFIK .....	viii
DAFTAR LAMPIRAN .....	ix
DAFTAR SINGKATAN .....	x
I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah .....	8
C. Pertanyaan Penelitian.....	8
D. Tujuan Penelitian .....	9
E. Manfaat Penelitian .....	9
II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Tinjauan Obesitas.....	10
1. Definisi .....	10
2. Etiologi dan faktor resiko .....	10
3. Regulasi fisiologis dan metabolisme energi.....	14
4. Kriteria Obesitas.....	16

	5. Dampak Obesitas.....	18
B.	Tinjauan Remaja.....	21
	1. Definisi.....	21
	2. Batasan umur Remaja.....	21
	3. Kriteria Remaja Obes.....	22
C.	Hemostasis.....	24
	Hubungan Obesitas dan Gangguan Hemostasis.....	29
III	KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	
	A. Kerangka Teori.....	40
	B. Kerangka Konsep.....	41
	C. Hipotesis Penelitian.....	41
IV	METODOLOGI PENELITIAN	
	A. Desain Penelitian.....	42
	B. Tempat dan Waktu Penelitian.....	42
	C. Subyek dan Alasan Pemilihan Subyek.....	42
	D. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	42
	E. Variabel Penelitian.....	43
	F. Jumlah Sampel.....	43
	G. Alur Penelitian.....	44
	H. Definisi Operasional.....	45
	I. Analisis Data.....	48
V	HASIL DAN PEMBAHASAN	
	A. Hasil.....	49
	B. Pembahasan.....	56
VI	KESIMPULAN DAN SARAN	
	A. Kesimpulan.....	63
	B. Saran.....	64
	DAFTAR PUSTAKA	
	LAMPIRAN	

## DAFTAR TABEL

	Hal
1. Tabel 2.1 : Kategori dan Status Gizi Berdasarkan Indeks.....	23
2. Tabel 2.2 : Kategori dan Status Gizi Berdasarkan Z Score.....	23
3. Tabel 5.1 : Karakteristik Sampel Penelitian.....	50
4. Tabel 5.3 : Perbedaan Nilai PT pada Obes dan BB N pada Remaja....	51
5. Tabel 5.4 : Perbedaan Nilai aPTT pada Obes dan BB N pada Remaja .	51
6. Tabel 5.5 : Analisis Korelasi Bivariat dan Partial Lingkar Pinggang dan IMT dengan nilai PT.....	54
7. Tabel 5.6 : Analisis Korelasi Bivariat dan Partial Lingkar Pinggang dan IMT dengan nilai aPTT.....	55

## DAFTAR GAMBAR

1. Gambar 1.1 : Mekanisme Resistensi Insulin .....	4
2. Gambar 2.1 : Skema Hukum Hemostasis.....	25
3. Gambar 2.2 : Bagan Jalur Ekstrinsik dan Intrinsik.....	27
4. Gambar 2.3 : Proses Inflamasi Pada Jaringan Adiposa .....	34
5. Gambar 2.3 : Mekanisme Vessel Injury.....	35

## DAFTAR GRAFIK

1. Grafik 5.1 : Perbedaan Nilai PT pada Obese dan Berat Badan Normal pada Remaja ..... 52
2. Grafik 5.2 : Perbedaan Nilai aPTT pada Obese dan Berat Badan Normal pada Remaja ..... 53

## DAFTAR LAMPIRAN

1. Lampiran 1 : Instrumen Penelitian
2. Lampiran 2 : Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian Setelah Mendapat Penjelasan
3. Lampiran 3 : Data Dasar Penelitian
4. Lampiran 4 : Rekomendasi Persetujuan Komisi Etik Penelitian Kesehatan
5. Lampiran 5 : Hasil Pemeriksaan Darah Lengkap
6. Lampiran 6 : Hasil Analisis Data dengan SPSS

## DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

1. aPTT : activated Partial Thromboplastine Time
2. ASI : Air Susu Ibu
3. ATMs : Adiposa Tissue Macrofag
4. ATP : Adenosin TriPhospat
5. BMI : Body Mass Indeks
6. BAT : Brown Adiposa Tissue
7. CDC-NCHS : Centre of Disease-The National Center for Health  
Statistics
8. CO<sub>2</sub> : Karbondioksida
9. DM : Diabetes Mellitus
10. HsCRP : High Sensitivity C-Reactive Protein
11. HMWK : High Molecululer Weight Kininogen
12. IFN $\gamma$  : Interferon  $\gamma$
13. IL-6 : Interleukin-6
14. IKA FKUI : Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Indonesia
15. IMT : Indeks Massa Tubuh
16. LDL : Low Density Lipid
17. LP : Lingkar Pinggang
18. MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein 1
19. p : Probabilitas
20. PT : Prothrombine Time
21. PAI-1 : Plasminogen Activator Inhibitor 1
22. PUFA : Purified Unsaturated Fatty Acid
23. PF3 : Platelet Factor 3
24. ROS : Reactive Oxgen Species
25. r : Regresi
26. SD : Standar Devasi
27. SAA : Serum Amiloid A
28. TF : Tissue Factor

29. TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor
30. TNF- $\alpha$  : Tumor Necrosis Factor- $\alpha$
31. VLDL : Very Low Density Protein
32. WAT : White Adiposa Tissue
33. WHO : World Health Organization

## ABSTRAK

Tujuan dilakukannya penelitian ini mendeteksi dini adanya gangguan hemostasis pada obesitas usia anak dan remaja dengan melihat adanya perubahan nilai PT dan aPTT pada remaja obes.

Desain penelitian ini adalah potong lintang (cross sectional study) yang dilakukan pada bulan April-Juni 2013 dengan populasi murid SMA Katolik Rajawali di Makassar yang berumur sekitar 10-18 tahun. Dilakukan pemeriksaan antropometrik dan pemeriksaan nilai *Prothrombine Time (PT)* dan *Activated Partial Thromboplastine Time(aPTT)*. Obesitas dinyatakan berdasarkan Kategori IMT yang ditentukan berdasarkan ambang batas *Z-Score* sedangkan kategori lingkaran pinggang ditentukan berdasarkan *Waist Circumference for Hong Kong Chinese Children (2008)*. Data dianalisis dengan independent t-test untuk menilai perbedaan nilai PT dan aPTT pada remaja obes dan berat badan normal sedangkan uji korelasi Pearson digunakan untuk melihat adanya hubungan antara IMT dan LP dengan nilai PT dan aPTT pada remaja obes.

Didapatkan perbedaan bermakna antara nilai PT dan aPTT pada remaja obes dan berat badan normal. Nilai rata-rata PT pada kelompok normal adalah  $13,86 \pm 0,63$  detik dan pada kelompok obes adalah  $13,11 \pm 0,59$  detik. Sedangkan nilai rata-rata aPTT pada kelompok normal adalah  $32,90 \pm 1,77$  dan pada kelompok remaja obes adalah  $31,92 \pm 3,82$ . Selain itu, terdapat korelasi negatif antara nilai PT dan LP pada remaja obes namun tidak ditemukan adanya korelasi antara IMT dan LP dengan nilai aPTT pada remaja obes. Nilai PT dan aPTT pada remaja obes cenderung memendek dibandingkan dengan berat badan normal. Semakin tinggi nilai IMT dan LP, maka nilai PT dan aPTT semakin memendek.

Keywords : obesitas, remaja, PT, aPTT

## ABSTRACT

The purpose of this study to detect the early presence of hemostasis disorders in obese children and adolescents age by looking at the changes in PT and aPTT values in obese adolescents

The design of the research is cross sectional study which was carried out in April-June 2013 with the population of Katolik Rajawali High School in Makassar, ranging in age from 10-18 years old. An anthropometric examination was done, as well as examination of *Prothrombine Time (PT)* and *Activated Partial Thromboplastine Time (PTT)* value. Obesity is declare based on IMT Category which was determined based on *Z-Score* threshold whereas waist line category was determined based on *Waist Circumference for Hong Kong Chinese Children* (2008). Data was analyzed using an independent t-test to assess the difference in PT and aPTT value in obese teenagers and normal weight whereas the pearson correlation test was used to see the relation between IMT and LP with PT and aPTT is obese teenagers.

The result shows significance between PTT and aPTT value in obese teenagers and normal weight. Besides that, there is a negative correlation between PT and LP value in obese teenagers but there is no correlation between IMT and LP with aPTT value in obese teenagers.

PT and aPTT value in obese teenagers tends to shorten compared to normal weight. The higher the IMT dan LP value, the shorter the PT and aPTT value.

Keywords : obesity,adolescent,PT,aPTT

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. LATAR BELAKANG

Obesitas merupakan epidemi global dan menjadi problem kesehatan dunia yang harus segera diatasi. Berdasarkan estimasi WHO tahun 2006, perubahan gaya hidup yang menjurus ke westernisasi dan sedentary mengakibatkan perubahan pola makan masyarakat yang merujuk pada pola makan tinggi kalori, lemak dan kolesterol yang berdampak pada peningkatan resiko obesitas (Mexitalia, 2011).

Saat ini, 1,6 miliar orang dewasa mengalami berat badan berlebih (*overweight*) dan sekurang-kurangnya 400 juta diantaranya mengalami obesitas. Diperkirakan 2,3 miliar orang dewasa akan mengalami *overweight* dan 700 juta di antaranya mengalami obesitas pada tahun 2015 (Campbell, 2003).

Prevalensi obesitas meningkat tidak saja di negara maju tetapi juga di negara-negara berkembang termasuk di Indonesia (Abdurrahman, 2003). Prevalensi kegemukan atau obesitas semakin meningkat di kawasan Asia Pasifik. Survei Nasional yang dilakukan pada tahun 1996/1997 di ibukota seluruh propinsi Indonesia menunjukkan bahwa 8,1% penduduk laki-laki dewasa mengalami *overweight* (BMI 25-27) dan 6,8% mengalami obesitas. Pada wanita 10,5 % *overweight* dan 13,5 % menderita obesitas (El kader et al., 2011)

Saat ini obesitas dianggap sebagai faktor resiko penyebab penyakit metabolik dan vaskuler, seperti Diabetes Mellitus (DM), penyakit kardiovaskular dan stroke. Penyakit ini dilaporkan meningkat seiring dengan meningkatnya kejadian obesitas. Berdasarkan hasil survey kesehatan nasional dan rumah tangga di Indonesia. Pada tahun 2001 penyakit jantung iskemik meningkat dari 2,5% menjadi 14,9%, kejadian stroke meningkat dari 5,5% menjadi 11,5% dan kanker meningkat dari 3,4% menjadi 7% (Damayanti, 2011).

Tahun 1980-2001 dilaporkan mengenai angka kematian meningkat akibat penyakit yang disebabkan oleh obesitas, pada tahun 1980 dari 15,41% menjadi 48,53% pada tahun 2001. Proporsi kematian akibat penyakit kardiovaskuler meningkat dari 9,1% pada tahun 1987 menjadi 27,3% (Hadi, 2005).

Salah satu komplikasi yang dapat disebabkan oleh obesitas adalah gangguan hemostasis akibat gangguan pembekuan darah. Ada beberapa teori yang dapat menjelaskan mengenai mekanisme gangguan pembekuan darah pada penderita obesitas, yaitu melalui mekanisme sindrom metabolik yang didahului oleh resistensi insulin, adanya teori inflamasi, mekanisme prothrombotik state dan kerusakan hati akibat perlemakan hati. Mekanisme dasar bagaimana komponen-komponen ini dapat terjadi pada seseorang terutama pada obesitas sentral dan bagaimana komponen-komponen ini dapat menyebabkan terjadinya gangguan pembekuan darah, hingga saat ini masih dalam penelitian (Mexitalia, 2011).

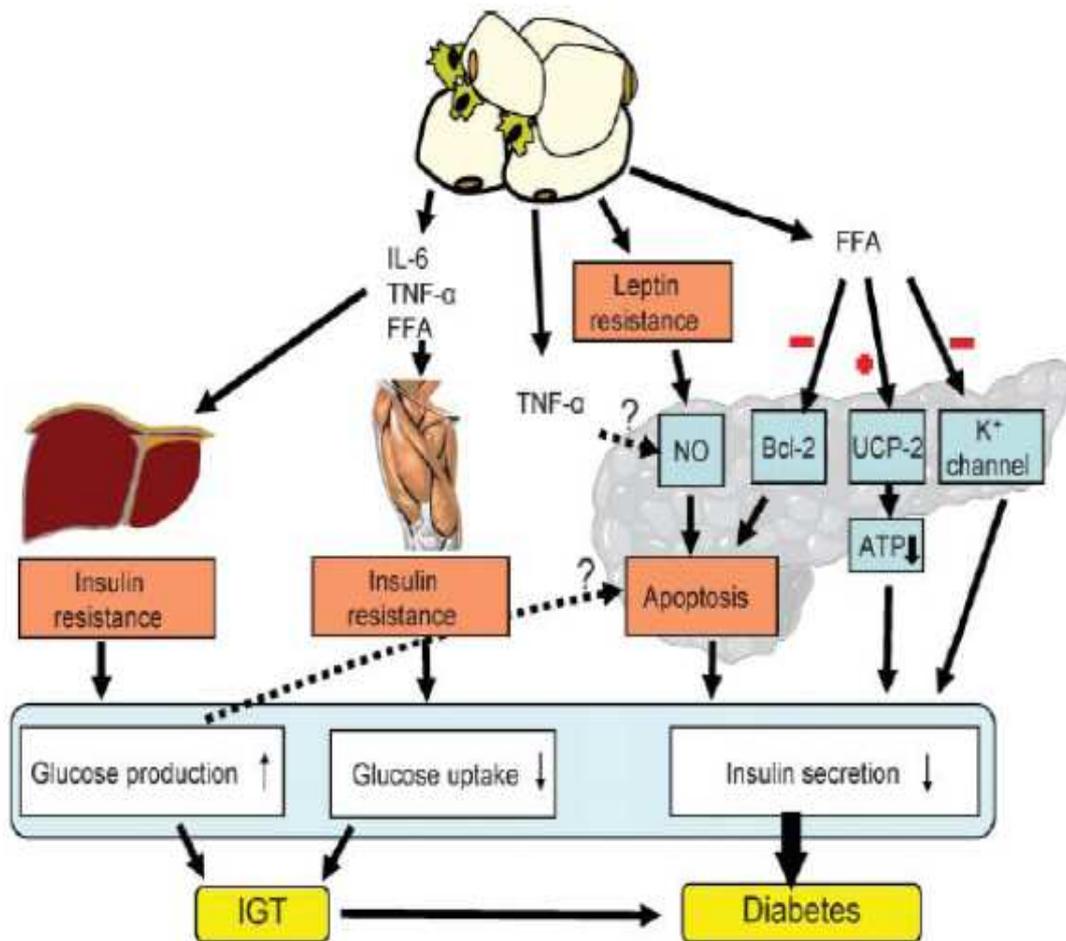
Obesitas memainkan peranan penting sebagai komponen sindrom metabolik yang diawali dengan resistensi insulin dan mengakibatkan berbagai mekanisme yang terjadi. Angka kejadian sindrom metabolik meningkat seiring dengan kejadian

obesitas (Mexitalia,2011). Pada penderita obesitas akan berkembang resistensi terhadap aksi seluler Insulin yang dikarakteristikan oleh berkurangnya kemampuan insulin untuk menghambat pengeluaran glukosa dari hati dan kemampuannya untuk mendukung pengambilan glukosa pada lemak dan otot (Park, 2006). Resistensi insulin terkait obesitas adalah risiko utama terjadinya penyakit kardiovaskular dan diabetes melitus tipe2. Bagaimana peningkatan massa adiposa pada obesitas menjadi predisposisi untuk terjadinya resistensi insulin sistemik, dapat terjadi melalui banyak jalur mekanisme namun mekanisme yang paling banyak diajukan, yakni mekanisme endokrin dan intrinsik sel (Urukawa, 2003).

Setelah makan atau infusi lipid, konsentrasi asam lemak plasma meningkat dan asam lemak lalu ditransport ke dalam sel B melalui protein pengikat asam lemak (fatty acid binding protein). Di dalam sitosol, asam lemak diubah menjadi turunan asam lemak koA, yang pada gilirannya mengganggu sekresi insulin melalui berbagai mekanisme : 1) peningkatan pembentukan asam fosfatidat dan diasilgliserol yang baik secara langsung atau tidak langsung menyebabkan eksositosis dari insulin yang disimpan dalam granul sekretorik, 2) perangsangan  $Ca^{2+}$ -ATP retikulum endoplasma yang mengakibatkan peningkatan konsentrasi kalsium intraseluler dan penguatan sekresi insulin, dan 3) penutupan kanal  $K^{+}$ -ATP yang mengha-silkan depolarisasi dari membran sel B, yang menyebabkan peningkatan kalsium intraseluler dan perangsangan eksositosis dari granul yang mengandung insulin (Bays, 2002; Kantartzis, 2006; Park, 2006).

Selain itu, resistensi insulin pada obesitas dapat disebabkan oleh peningkatan sintesis trigliserida di hati dan otot dan adanya efek langsung dari

mediator inflamasi yang dilepaskan oleh sel lemak yang sakit seperti IL-6 dan TNF- $\alpha$ . Selain itu, leptin diduga berperan dalam meningkatkan oksidasi lipid di hati dan lipolisis pada otot rangka (Hajer et al,2008).



Gambar Mekanisme Terjadinya resistensi insulin

Kelainan terbesar dalam metabolisme asam lemak bebas (ALB) di viseral adalah ketidakmampuan menekan lipolisis akibat hiperinsulinemia (Jensen MD, et al, 1989). ALB di jaringan akan merangsang produksi metabolit perusak dan menyebabkan

kelainan struktur, nekrosis, inflamasi sistemik, dan stres *endoplasmic reticulum (ER)*. Ikatan asam lemak jenuh dengan makrofag *toll-like receptor-4 (TLR-4)* akan mengaktivasi *NF-kB* dan *TNF- $\alpha$*  (Suganami et al, 2007). Selain merangsang *apoptosis* sel- $\beta$ , ALB meningkatkan *ekspresi uncoupling protein 2 (UCP-2)* dan selanjutnya dapat menghambat produksi *adenosine triphosphate (ATP)* yang diperlukan untuk sekresi insulin (Zhao et al, 2009).

Obesitas dengan berat badan berlebihan ditandai dengan hipertofi jaringan adiposa. Jika sel-sel adiposit dan jaringan adiposa tetap sehat selama berat badan bertambah, pasien dapat terhindar dari penyakit metabolik. Namun, jika hipertofi sel-sel adiposit dan jaringan adiposa menyebabkan sel-sel menjadi "sakit" atau *Sick Fat Cell*, disebut juga *adiposopathy* yaitu kelainan metabolisme akibat adanya disfungsi lemak (Dietz, 1993) maka fungsi jaringan adiposa akan terganggu yang akan berkontribusi terhadap terjadinya penyakit metabolik. Proses inflamasi merupakan penyebab utama terhadap penyakit metabolik. Peranan utama dari jaringan adiposa dalam proses inflamasi ditentukan oleh produksi mediator pro-inflamasi seperti leptin, interleukin dan  $TNF\alpha$  dan mediator anti-inflamasi seperti adiponektin. Jika terjadi pelepasan berlebihan mediator pro-inflamasi dan penurunan mediator anti-inflamasi akan mengakibatkan respon pro-inflamasi, sehingga dapat berkontribusi pada terjadinya proses inflamasi pada obesitas. Keadaan proinflamasi dapat memicu terjadinya stress oxidative dan menyebabkan kerusakan endotel vaskuler (Almarita, 2011).

Disfungsi endotel menyebabkan Tissue Faktor (TF) terpapar dengan plasmin sehingga dimulailah mekanisme jalur ekstrinsik untuk membentuk thrombus yang bersifat lokal (Giordano P et al, 2010). Selain TF, endotel vaskuler melepaskan Tissue

Faktor Pathway Inhibitor (TFPI) yang berfungsi menghambat kerja dari TF agar tidak membentuk thrombus secara terus menerus. Jika terjadi peningkatan rasio TF/TFPI maka akan terjadi hiperkoagulasi darah sehingga mekanisme hemostasis dapat terganggu (Hajer G et al,2008).

Obesitas yang berlangsung kronik dapat menyebabkan perlemakan pada hati sehingga dapat terjadi perubahan substansial hemostasis yang stasis. Perubahan ini termasuk perdarahan diatesis, trombositopenia dan kelainan fungsi trombosit, penurunan nilai antikoagulan dan peningkatan aktivitas fibrinolisis. Komponen-komponen yang berperan dalam sistem koagulasi umumnya dihasilkan oleh hati, Sehingga jika terjadi kerusakan hati yang didahului oleh perlemakan hati dapat menurunkan komponen-komponen koagulan seperti prothrombin (Johnson ED,2010).

Sekitar 50% Obesitas pada dewasa memiliki riwayat obesitas pada masa anak. Berkurangnya aktivitas fisik dan berkembangnya makanan cepat saji menyebabkan perubahan gaya hidup menjadi obesogenik yang tidak hanya terjadi pada orang dewasa tetapi juga pada remaja dan anak-anak Sehingga hal ini menyebabkan pergeseran kejadian obesitas pada usia yang lebih muda. Insiden obesitas pada periode transisi antara remaja dan dewasa muda dalam kurun waktu lima tahun meningkat dari 10,9% menjadi 22,1% (Cole TJ et al,2000).

Obesitas pada bayi dan anak sekitar 26,5% akan tetap obesitas untuk 2 dekade berikutnya dan 80% remaja yang obesitas akan menjadi dewasa yang obesitas (Dietz,1993). Menurut Taitz, 50% remaja yang obesitas sudah mengalami obesitas sejak bayi. Penelitian di Amerika menunjukkan bahwa obesitas pada usia 1- 2 tahun dengan orang tua normal, sekitar 8% menjadi obesitas dewasa sedangkan obesitas

pada usia 10-14 tahun dengan salah satu orang tuanya obesitas, 79% akan menjadi obesitas dewasa. Penelitian di Jepang menunjukkan 1/3 dari anak obesitas tumbuh menjadi obesitas dimasa dewasa dan risiko obesitas ini diperkirakan sangat tinggi, dengan OR 2,0 – (Taitz,2010).

Menurut SUSENAS,prevalensi obesitas pada balita di Indonesia menunjukkan peningkatan baik di perkotaan maupun pedesaan. Di perkotaan pada tahun 1989 didapatkan 4,6% lelaki dan 5,9% perempuan. Pada tahun 1992 didapatkan 6,3% lelaki dan 8% untuk perempuan. Prevalensi obesitas tahun 1995 di 27 propinsi adalah 4,6%. Di DKI Jakarta, prevalensi obesitas meningkat dengan bertambahnya umur. Pada umur 6-12 tahun ditemukan obesitas sekitar 4%, pada anak remaja 12-18 tahun ditemukan 6,2%, dan pada umur 17-18 tahun 11,4%. Kasus obesitas pada remaja lebih banyak ditemukan pada wanita (10,2%) dibanding lelaki (3,1%). Pada penelitian Djer 1998, prevalensi obesitas anak di sebuah SD Negeri di kawasan Jakarta Pusat sebesar 9,6%. Penelitian mutakhir yang dilakukan oleh Meilany 2002, menunjukkan prevalensi obesitas anak di tiga SD swasta di kawasan Jakarta Timur sebesar 27,5%. Menurut data rekam medik, kasus baru obesitas yang datang di poliklinik Gizi Anak Bagian IKA FKUI dalam periode tahun 1995-2000 adalah sebanyak 100 pasien, dan 35% di antaranya adalah balita (Sargowo dkk,1994). Menurut data rekam medik, kasus baru obesitas yang datang di poliklinik Gizi Anak Bagian IKA FKUI dalam periode tahun 1995-2000 adalah sebanyak 100 pasien, dan 35% di antaranya adalah balita (Nurul,2008).

Mengingat insiden obesitas pada saat ini telah mengalami pergeseran dari dewasa ke usia anak dan remaja serta berbagai komplikasi yang ditimbulkan oleh

obesitas itu sendiri seperti gangguan hemostasis yang dapat memicu terjadinya resiko penyakit kardiovaskular dan stroke, maka atas dasar hal ini perlu dilakukan deteksi dini adanya gangguan hemostasis pada obesitas usia anak dan remaja untuk mencegah komorbiditas obesitas dikemudian hari.

Adapun parameter yang digunakan untuk melihat adanya gangguan pembekuan darah adalah : *Prothrombin Time (PT)* yang mewakili jalur ekstrinsik dan *Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)* yang mewakili jalur intrinsik.

## 1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan maka dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

“ Apakah nilai *Prothrombine Time (PT)* dan *Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)* dapat mengalami perubahan sebagai komponen faktor koagulasi pada remaja obes”

## 1.3. Pertanyaan Penelitian :

1. Apakah terdapat perbedaan antara nilai PT dan aPTT pada remaja obes dan berat badan normal?
2. Apakah terdapat hubungan antara IMT dengan nilai PT dan aPTT pada remaja obes?
3. Apakah terdapat hubungan antara LP dengan nilai PT dan aPTT pada remaja obes?

#### 1.4. Tujuan Penelitian

##### Tujuan Umum

Menganalisa adanya perbedaan nilai *Prothrombine Time (PT)* dan *Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)* sebagai komponen-komponen pembekuan darah pada remaja obes

##### Tujuan Khusus :

- a. Menilai adanya perbedaan antara nilai PT dan aPTT pada remaja obes dan berat badan normal
- b. Menilai adanya hubungan antara IMT dan nilai PT dan aPTT pada remaja obes
- c. Menilai adanya hubungan antara LP dan nilai PT dan aPTT pada remaja obes

#### 1.5. Manfaat Penelitian

- a. Segi akademis (pendidikan)

Memberikan informasi mengenai bahaya obesitas pada usia remaja yang dapat menyebabkan gangguan pembekuan darah yang ditandai dengan perubahan PT dan aPTT

- b. Segi penelitian

Sebagai titik tolak penelitian lebih lanjut

- c. Segi pelayanan kesehatan

Deteksi dini terjadinya obesitas dan gangguan pembekuan darah pada remaja

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Tinjauan Obesitas

##### 2.1.1. Defenisi Obesitas

Obesitas merupakan keadaan patologis yang didefinisikan sebagai peningkatan berat badan melebihi batas kebutuhan skeletal dan fisik sebagai akibat akumulasi lemak berlebihan dalam tubuh (Campbell,2003). Obesitas umumnya disebabkan oleh masukan energi melebihi penggunaan energi oleh tubuh untuk kepentingan metabolisme basal, aktivitas fisik, pembuangan sisa makanan dan untuk pertumbuhan (Damayanty,2008)

Kelebihan energi yang dikonsumsi tanpa penggunaan energi yang memadai akan meningkatkan penyimpanan energi dalam sel lemak lemak yang berakibat meningkatnya jumlah dan ukuran sel lemak yang disebut obesitas(Fukuda,2001)

##### 2.1.2. Etiologi dan Faktor Risiko

Penyebab obesitas belum diketahui secara pasti. Obesitas adalah suatu penyakit multifaktorial yang diduga bahwa sebagian besar obesitas disebabkan oleh karena interaksi antara faktor genetik dan faktor lingkungan, antara lain aktifitas, gaya hidup, sosial ekonomi dan nutrisi

yaitu perilaku makan dan pemberian makanan padat terlalu dini. Sebagian faktor yang mungkin berperan adalah:

a. Masukan energi yg melebihi pengeluaran energi

Terjadinya obesitas merupakan dampak dari terjadinya kelebihan asupan energi ( *energi intake* ) dibandingkan dengan yang diperlukan ( *energi expenditure* ) oleh tubuh sehingga kelebihan asupan energi tersebut disimpan dalam bentuk lemak ( Soegih, 2009 )

b. Penurunan aktifitas fisik

Aktivitas fisik merupakan salah satu faktor yang dapat meningkatkan kebutuhan energi ( *energi expenditure* ), sehingga apabila aktivitas fisik rendah maka kemungkinan terjadinya obesitas akan meningkat. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa lamanya kebiasaan menonton televisi (inaktifitas) berhubungan dengan peningkatan prevalensi obesitas sedangkan aktifitas yang sedang hingga tinggi akan mengurangi kemungkinan terjadinya obesitas ( Soegih 2010 ).

c. Perilaku makan ( nutrisi )

Masa gestasi, jumlah lemak tubuh dan pertumbuhan bayi sangat dipengaruhi oleh berat badan maternal. selanjutnya Prilaku makan mulai terkoordinasi dan terlatih sejak bulan pertama kehidupan yaitu selama dalam masa pengasuhan orang tua. Bila selama masa pengasuhan anak-anak mulai diberikan susu botol yg memiliki kecenderungan jumlahnya berlebihan maka resiko menjadi obesitas lebih tinggi dari pada yang diberikan ASI saja.

Akibatnya anak akan terbiasa untuk mengkonsumsi makanan melebihi kebutuhan dan berlanjut pada masa pra-sekolah, sekolah dan remaja.(Sjarif dkk, 2010)

d. Lingkungan

Kenaikan berat badan pada anak juga dipengaruhi oleh lingkungan, misalnya lama makan, waktu pertama kali mendapat makanan padat pada tahun pertama kehidupan. Peranan diet terhadap terjadinya obesitas sangat besar terutama diet tinggi kalori yang berasal dari karbohidrat dan lemak ( Rusli dkk,2010 )

e. Faktor psikologis

Faktor psikologi dapat menyebabkan obesitas pada beberapa individu. misalnya berat badan orang sering kali meningkat selama atau setelah orang tersebut mengalami stress, seperti kematian orang tua, penyakit parah, atau bahkan depresi, perilaku makan nampaknya dapat menjadi sarana penyaluran stres ( Mahmud 2010 )

f. Lesi di Hipotalamus

Lesi dihipotalamus yang disebabkan oleh karena tumor, infeksi atau kadang-kadang trauma dapat menyebabkan obesitas. Keadaan ini sekunder terhadap kerusakan serabut saraf yang melalui daerah ventromedial yang penting dalam regulasi ambilan makanan ( Jose, 2010 )

g. Nutrisi berlebihan pada masa kanak-kanak

Salah satu faktor yang menjadi penyebab obesitas adalah adanya suatu kepercayaan bahwa perilaku makan yang sehat harus dilakukan 3 kali sehari

dan setiap makanan yang dimakan harus mengenyangkan. Banyak anak yang dipaksa melakukan kebiasaan ini oleh orang tua yang otoriter dan anak tersebut bahkan melakukan kebiasaan tersebut sampai sisa umurnya. Kecepatan pembentukan sel-sel lemak yang baru terutama meningkat pada tahun-tahun pertama kehidupan, dan makin besar kecepatan penyimpanan lemak, makin besar pula jumlah sel lemak. Jumlah sel lemak pada anak obes tiga kali lebih banyak dari jumlah sel lemak pada anak dengan berat badan normal. Oleh karena itu nutrisi yang berlebih pada anak-anak dapat menimbulkan obesitas (Mahmud 2010).

#### h. Faktor genetik

Banyak gen yang berkaitan dengan terjadinya obesitas, namun sangat jarang yang berkaitan dengan gen tunggal. Sebagian besar berkaitan dengan kelainan pada banyak gen. Setiap peptida/neurotransmitter yang merupakan sinyal neural dan humoral yang mempengaruhi otak memiliki gen tersendiri yang mengkodennya. Setiap mutasi pada gen-gen tersebut akan menyebabkan kelainan pada produksi neuropeptida/neurotransmitter yang mempengaruhi fungsi otak, sehingga juga akan mempengaruhi reseptor otak baik yang meningkatkan asupan makanan ataupun menghambat asupan makanan. Setiap neuropeptida tersebut memiliki reseptor di otak dan setiap reseptor memiliki gen tersendiri pula.

Setiap mutasi pada gen tersebut akan menyebabkan kelainan pada reseptor yang akan mempengaruhi pula respon otak terhadap asupan makanan. Demikian pula faktor transkripsi yang mempengaruhi pembentukan

sel lemak yaitu PPAR- $\gamma$  memiliki gen yang mengkodonya. Kelainan pada gen ini, akan pula menyebabkan kelainan pada nasib zat gizi. mutasi pada gen PPAR- $\gamma$  menyebabkan PPAR- $\gamma$  tidak aktif ( Soegih,2009 )

Pada penyebab gen tunggal, di antaranya yang sudah diketahui adalah adanya mutasi gen leptin, reseptor leptin, reseptor melanocortin-4, pro-opiomelanocortin dan pada gen PPAR- $\gamma$ . Adanya mutasi pada multigen penyebab obesitas saat ini terus diteliti, dan diketahui bahwa individu yang berasal dari keluarga yang obes, memiliki kemungkinan obesitas 2 – 8 kali lebih besar dibandingkan dengan dari keluarga yang tidak obes. Sangat besar kemungkinan bahwa penyebab obesitas tersebut bukan hanya pada satu gen tunggal tapi adanya mutasi pada beberapa gen ( Soegih, 2009 )

Penyebab sekunder obesitas dapat berupa kerusakan hipotalamus, hipotiroid, *Cushing's syndrom*, dan hipogonadisme. Penggunaan obat-obatan juga dapat menimbulkan penambahan berat badan seperti penggunaan obat antidiabetes (insulin, sulfonilurea, thiazolidinepines), glukokortikoid, agen psikotropik, *mood stabilizers* (lithium), antidepresan (tricyclics, monoamine oxidase inhibitors, paroxetine, mirtazapine) atau obat-obat anti epilepsi (valproate, gabapentin, carbamazepin). Selain itu, *Insulin- secreting tumors* juga dapat menimbulkan keinginan makan berlebihan sehingga menimbulkan obesitas (Larsen et al,2003).

#### 2.1.4. Regulasi fisiologis dan metabolisme energi

Regulasi fisiologi dan metabolisme di dalam tubuh terdiri dari dua faktor, yaitu: 1 *Controller* ( otak ), dan 2. *Controlled system/nutrient partitioning* yaitu organ lain diluar otak yang berperan dalam menggunakan atau menyimpan energi seperti saluran cerna, liver, otot, ginjal dan jaringan adiposa.( Soegih, 2009 )

Otak akan menerima sinyal ( input ) dari lingkungan dalam bentuk suara, bau ataupun rasa kecap ataupun dari dalam tubuh sendiri dalam bentuk sinyal neuran dan humoral yang selanjutnya akan membuat otak memberikan respon dalam bentuk menghambat atau mengaktifasi motor system, dan memodulasi sistem saraf dan humoral untuk mencari atau menjauhi makanan. hasil ( output ) dari sinyal yang diterima oleh otal akan mempengaruhi pemilihan jenis makanan ( zat gizi ) porsi makanan, lama makan dan digesti, absorpsi serta metabolisme zat gizi di dalam tubuh. Hasil akhirnya adalah rasa kenyang (*satiety*), pembentukan jaringan lemak, glikogen,dan zat lain ( hormon, enzim dll ) atau dibakarnya zat gizi sebagai energi ( Soegih, 2009 )

Zat gizi tertentu secara khusus ternyata berpengaruh terhadap otak untuk meningkatkan asupan makanan. Contohnya adalah asam lemak. Akhir-akhir ini diketahui ternyata di lidah terdapat reseptor CD-36 untuk mendeteksi adanya asam lemak khususnya asam lemak tidak jenuh ganda ( PUFA ) yang menyebabkan terbukanya *potassium rectifier channel* yang akan berpengaruh terhadap asupan makanan. Aktivasi terhadap reseptor ini diketahui

menyebabkan dikeluarkannya sekresi enzim-enzim pencernaan dari pankreas (Soegih, 2009)

Sinyal neuron dan humoral ( kimia )

Sinyal neural dan humoral yang mempengaruhi otak di antaranya berasal dari saluran cerna. Saluran cerna diketahui mengeluarkan beberapa peptida yang ternyata sangat mempengaruhi asupan makanan di antaranya adalah kolesistokinin, *gastrin-releasing peptide*, oksintomodulin, neuromedin B dan neuropeptida YY3-36 yang akan mengurangi asupan makanan. Peptida yang lain adalah *amylin* yang dikeluarkan dari sel beta pankreas bersamaan dengan dikeluarkannya insulin. *Amylin* diketahui akan merangsang reseptor *amylin* di otak belakang dan hipotalamus yang akan menyebabkan berkurangnya asupan makanan. Gaster juga mengeluarkan hormon ghrelin yang akan menyebabkan menurunnya asupan makanan ( Soegih, 2009 )

Terdapat pula hormon-hormon yang mempengaruhi asupan makanan melalui rangsangan terhadap otak baik meningkatkan ataupun menurunkan yaitu norepinefrin, serotonin, dopamin dan histamin. diantaranya apabila histamin berkurang maka asupan makanan akan meningkat ( Soegih, 2009 )

Sistem endokannabinoid adalah suatu sistem yang baru-baru ini ditemukan yang berpengaruh terhadap asupan makanan. Perangsangan terhadap reseptor kanabinoid-I akan menghambat transmisi sinap yang meningkatkan asupan makanan. Zat-zat antagonis terhadap reseptor ini akan menyebabkan asupan

makanan menurun sehingga pada akhirnya berat badan akan menurun ( Soegih, 2009).

#### 2.1.5. Kriteria Obesitas

Berdasarkan klinis obesitas dapat dengan mudah dikenali karena mempunyai tanda dan gejala yang khas antara lain (Sjarif, R.D., dkk, 2011):

- a. Wajah membulat
- b. Pipi tembem
- c. Daggu rangkap
- d. Leher relatif pendek
- e. Payudara membesar mengandung jaringan lemak
- f. Perut membuncit dan dinding perut berlipat
- g. Kedua tungkai bagian bawah umumnya berbentuk huruf X dengan kedua pangkal paha bagian dalam saling menempel dan dapat menyebabkan perlukaan.
- h. Pada anak laki-laki alat kelaminnya tampak lebih kecil karena terkubur dalam jaringan lemak

Berdasarkan distribusi lemak, terdiri atas beberapa tipe sebagai berikut:

- a. Tipe android (buah apel)

Bila lemak sebagian besar terdistribusi di bagian atas pinggang, perut, pundak dan leher. Tipe ini memiliki risiko paling tinggi menderita penyakit degeneratif dibanding type lainnya karena sel-sel lemak yang terdistribusi di

daerah perut lebih berpeluang untuk masuk ke dalam pembuluh darah dibandingkan sel-sel lemak di tempat lain.

b. Type gynecoid (buah pear)\

Bila jaringan lemak sebagian besar terdistribusi di sekitar pinggul dan paha. Umumnya terjadi bila seseorang telah berusia di atas 30 tahun namun dapat berlanjut sampai usia 45-60 tahun. Tipe ini memiliki resiko lebih ringan untuk mendapatkan penyakit degeneratif dibandingkan tipe android.

c. Type ovioid (kotak buah)

Bila timbunan lemak terdapat di seluruh badan, dan umumnya terdapat pada orang-orang yang gemuk secara genetik.

#### 2.1.6. Dampak obesitas

a. Dampak dari segi estetika dan kosmetika

Seseorang yang kegemukan akan merasa rendah diri dalam pergaulan sehari-hari. Secara sadar atau tidak sadar di dalam lingkungan masyarakat akan terjadi suatu diskriminasi terhadap orang gemuk, karena orang yang gemuk di anggap menderita ketidaksempurnaan fisik terutama di masyarakat barat

Kegemukan mengakibatkan penampilan menjadi kurang serasi, kurang luwes, dan menimbulkan rasa kurang percaya diri. Karena berat badan menyebabkan aktivitas sehari-hari menjadi terganggu, kelincahan gerak terbatas dan nampak lamban ( Mahmud 2010 )

b. Penyakit jantung koroner

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa penyakit jantung koroner. berhubungan erat dengan obesitas. Hasil penelitian membuktikan bahwa dari 500 penderita obesitas, sekitar 80% mendapat resiko penyakit jantung koroner. Meningkatnya faktor resiko penyakit jantung koroner sejalan dengan terjadinya penambahan berat badan seseorang, sejalan dengan itu pada anak yang obesitas akan menyebabkan tekanan darah, lemak darah dan nilai glukosa darah naik. Studi Framingham menunjukkan bahwa setiap 10 % kenaikan berat badan, kadar tekanan sistoliknya naik 6,5 mm, plasma kolesterol 12mg/dl dan kadar glukosa darah naik 2 mg/dl ( Mahmud ,2010 )

c. Hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia

Pada penderita obesitas dapat terjadi abnormalitas kadar lemak darah yaitu peningkatan kadar kolesterol dan trigliserida di dalam tubuh. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 500 kasus obesitas ternyata 21 % menderita hipertrigliseridemia dan 31 % menderita hiperkolesterolemia. dengan total kolesterol yang meningkat ternyata rasio LDL terhadap HDL juga meningkat. Peningkatan rasio ini akan menambah resiko penyakit jantung. Hipertrigliseridemia terjadi karena peningkatan produksi VLDL ( very low density lipoprotein ) di hati, disertai dengan hiperinsulinemia.

d. Diabetes melitus tipe 2

Lebih dari 90 % penderita diabetes tipe ini adalah penderita obesitas, dalam penelitian epidemiologi termasuk diantaranya geografi, ras dan kultur, ternyata terdapat korelasi antara diabetes dengan obesitas

e. *Obstruktive sleep apnea*

Penyebabnya adalah penebalan jaringan lemak di daerah faringeal yang sering kali diperberat oleh adanya hipertropi adenotonsilar. Selain itu penebalan lemak di daerah dinding dada dan perut yang mengganggu pergerakan dinding dada dan diafragma, sehingga terjadi penurunan volume dan perubahan pola ventilasi paru serta meningkatkan beban kerja otot pernafasan. Pada saat tidur terjadi penurunan tonus otot dinding dada yang disertai penurunan saturasi oksigen dan peningkatan kadar CO<sub>2</sub>, serta penurunan tonus otot yang mengatur pergerakan lidah yang menyebabkan lidah jatuh ke arah dinding belakang faring yang mengakibatkan obstruksi saluran nafas intermiten dan menyebabkan tidur gelisah, sehingga keesokan harinya anak cenderung mengantuk dan hipoventilasi. Gejala ini berkurang seiring dengan penurunan berat badan

f. Pseudotumor serebri

Pseudotumor serebri akibat peningkatan ringan tekanan intrakranial pada obesitas disebabkan oleh gangguan jantung dan paru-paru yang menyebabkan peningkatan kadar CO<sub>2</sub> dan memberikan gejala sakit kepala, papil edema, diplopia, kehilangan lapangan pandang perifer dan iritabilitas.

g. Gangguan ortopedik

Pada anak obesitas cenderung berisiko mengalami gangguan ortopedik yang disebabkan kelebihan berat badan, yaitu tergelincirnya epifisis kaput femoris yang menimbulkan gejala nyeri panggul atau lutut dan terbatasnya gerakan panggul ( Rusli dkk 2010 )

h. Batu empedu

Penyakit batu empedu lebih sering terjadi pada penderita kegemukan tipe apel, sewaktu tubuh mengubah kelebihan makanan menjadi lemak, cairan empedu lebih banyak di produksi dalam hati dan disimpan dalam kantong empedu ( Mahmud 2010 )

i. Penyakit kanker

Obesitas diperkirakan sebagai faktor resiko berkembangnya penyakit kanker. hasil penelitian baru-baru ini menunjukkan bahwa laki-laki yang mengalami obesitas akan mempunyai resiko lebih tinggi untuk menderita kanker usus besar, rektum dan kelenjar prostat. sedangkan wanita yang mengalami obesitas akan mengalami resiko berkembangnya penyakit kanker payudara dan rahim ( Mahmud 2010 )

## 2.2. Tinjauan Remaja

### 2.2.1. Definisi Remaja

Remaja yaitu periode perkembangan dimana individu mengalami perubahan diri masa kanak-kanak menuju masa dewasa, biasanya antara usia 13 dan 20 tahun (Potter & Perry, 2005). Fokus remaja terhadap fisik lebih menonjol dari periode atau proses kehidupan yang lain. Kecenderungan menjadi gemuk atau obesitas, dapat mengganggu sebagian remaja dengan obesitas dan menjadi masalah selama tahun-tahun awal remaja.

### 2.2.2. Batasan umur remaja

Masa remaja dapat bermula pada usia sekitar 10 tahun. (Rusmini, 2004). Sedangkan menurut pendapat lain mengatakan bahwa batasan usia remaja tidak ditentukan dengan jelas, tapi kira-kira berawal dari usia 12 sampai akhir

usia belasan, saat pertumbuhan fisik hampir lengkap (Soetjningsih, 2007).

WHO mendefinisikan bahwa anak bisa dikatakan remaja apabila telah mencapai umur 10-19 tahun (Proverawati, 2010)

### 2.2.3. Kriteria Remaja Obes

Berdasarkan pengukuran antropometris, obesitas pada anak dapat ditentukan berdasarkan metode sebagai berikut:

a. Mengukur BB dan hasilnya dibandingkan dengan BBI sesuai TB (BB/TB).

Seorang anak dikatakan menderita obesitas bila BB menurut TB di atas persentil 90, atau 120% dibandingkan BBI. Sedangkan bila BB lebih besar daripada 140% BBI dianggap superobesitas. Cara ini lebih mencerminkan proporsi atau penampilan tetapi tidak mencerminkan massa lemak tubuh.

b. Mengukur BMI

WHO telah merekomendasikan BMI (IMT) sebagai baku pengukuran obesitas pada anak dan remaja di atas usia 2 tahun. Pengukuran IMT merupakan petunjuk untuk menentukan kelebihan BB berdasarkan *Index Quatelet* {BB dalam kg dibagi dengan kuadrat TB dalam meter ( $\text{kg/m}^2$ )}. Interpretasi IMT tergantung pada umur dan jenis kelamin anak, karena anak laki - laki dan perempuan memiliki komposisi lemak tubuh yang berbeda. Pengukuran IMT adalah cara termudah untuk memperkirakan obesitas serta berkorelasi tinggi dengan massa lemak tubuh. Berikut adalah diagnosis status gizi (IMT/U) berdasarkan *persentile* dan *z-score*. (Sjarif, R.D., dkk, 2011)

Tabel 1. Kategori status gizi berdasarkan *persentile* (CDC-NCHS, 2000)

Kategori status gizi	Indeks IMT/U
Gizi kurang	< 5 <sup>th</sup> <i>Persentile</i>
Gizi normal	5 <sup>th</sup> <i>Persentile</i> - < 85 <sup>th</sup> <i>Persentile</i>
Overweight	85 <sup>th</sup> <i>Persentile</i> - < 95 <sup>th</sup> <i>Persentile</i>
Obesitas	≥ 95 <sup>th</sup> <i>Persentile</i>

Tabel 2. Kategori status gizi berdasarkan *z-score* (KepMenkes, R.I., 2010)

Umur Anak	Kategori Status gizi	<i>z-score</i>
0 - 60 bulan	Sangat kurus	< (-3)
	Kurus	(-3) - < (-2)
	Normal	(-2) - (+2)
	Gemuk	> (+2)
5 - 18 tahun	Sangat Kurus	< (-3)
	Kurus	(-3) - < (-2)
	Normal	(-2) - (+1)
	Gemuk	> (+1) - (+2)
	Obesitas	> (+2)

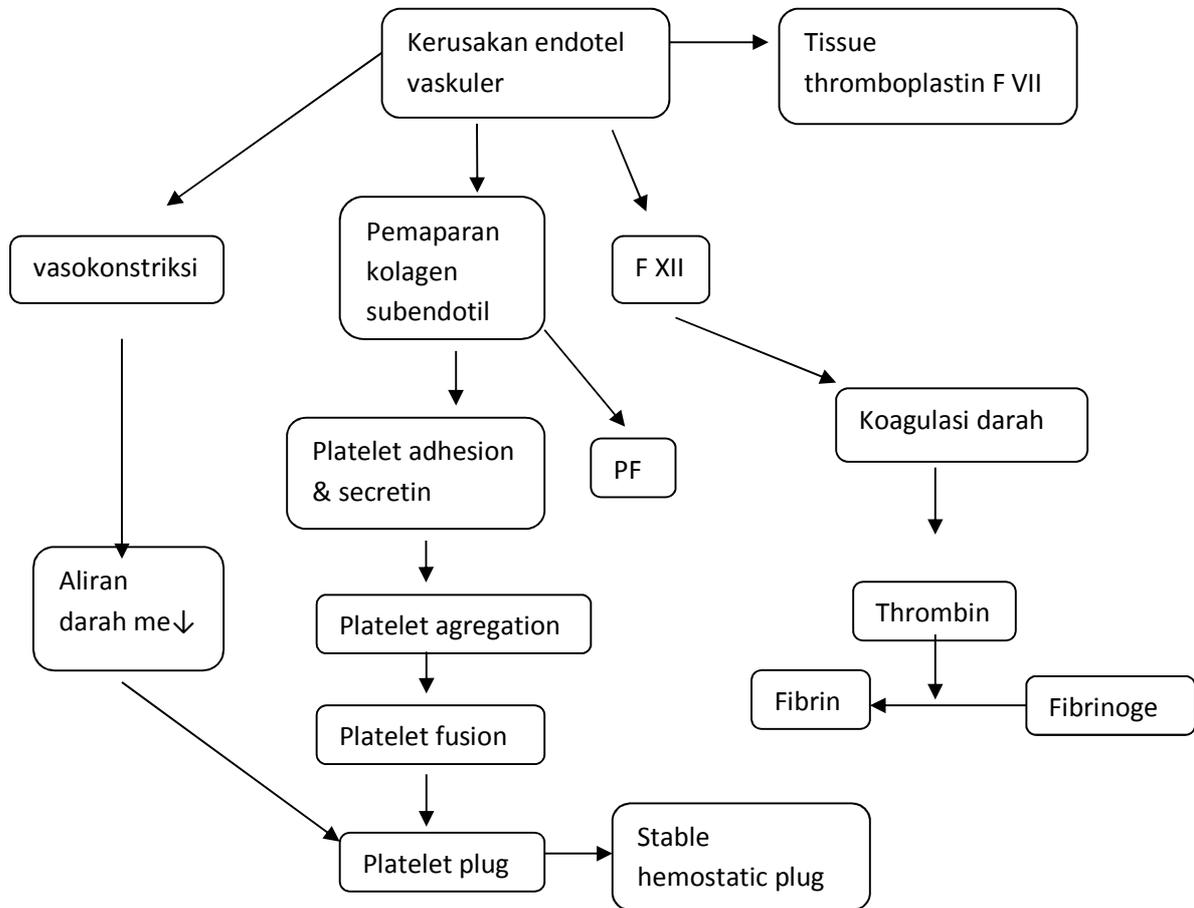
d. Mengukur Lingkar pinggang untuk menentukan obesitas sentral dan berat badan normal. Berdasarkan *Waist Circumference for Hong Kong Chinese Children* (2008), dikatakan obesitas sentral jika ukuran lingkar perut laki-laki  $\geq 86$  cm dan pada wanita  $\geq 75$  cm. Persentase lemak tubuh pada perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki, tetapi distribusi lemak visceral yang digambarkan oleh lingkar pinggang mempunyai hubungan erat dengan sindrom metabolik dibandingkan massa lemak tubuh secara keseluruhan (Nurul,2008)

### 2.1.3. Hemostasis

Hemostasis berasal dari kata haima (darah) dan stasis (berhenti), merupakan mekanisme tubuh untuk menghentikan perdarahan secara spontan akibat kerusakan pembuluh darah. Ada beberapa komponen yang berperan dalam proses hemostasis yaitu endotel pembuluh darah, trombosit, protein pembekuan darah dan protein antikoagulasi serta enzim fibrinolisis (Bakta,2009).

Faktor koagulasi atau faktor pembekuan darah adalah protein yang terdapat dalam darah (plasma) yang berfungsi dalam proses koagulasi. Protein ini dalam keadaan tidak aktif. Protein aktif ini akan mengaktifkan rangkaian aktivasi berikutnya.

## Skema hukum hemostasis



Pembuluh darah yang normal dilapisi oleh sel endotel. Sel endotel yang utuh bersifat antikoagulan dengan menghasilkan inhibitor trombotik (nitrogen oksida, prostasiklin, ADPase), inhibitor bekuan darah/lisis (trombodulin, heparan, tissue plasminogen activator, urokinase plasminogen aktivator, inhibitor jalur factor jaringan). Jika lapisan endotel rusak, maka jaringan ikat dibawah endotel seperti kolagen, serat elastin dan membrane basalis terbuka, sehingga dimulainya aktivasi trombotik. Pembuluh darah yang tidak utuh akan bersifat prokoagulan dan menyebabkan vasokonstriksi local, menghasilkan faktor

koagulasi , terbukanya jaringan ikat subendotelial akan menyebabkan aktivasi dan adhesi trombosit serta mengaktifkan faktor XI dan XII (Hajar,2008)

Teori yang banyak dianut untuk menerangkan proses pembekuan darah adalah teori cascade atau waterfall yang dikemukakan oleh Mac Farlane, Davie dan Ratnoff. Proses pembekuan darah terdiri dari serangkaian reaksi enzimatik yang melibatkan protein plasma yang disebut sebagai faktor pembekuan darah, fosfolipid dan ion kalsium. Faktor pembekuan beredar dalam darah sebagai prekursor yang akan diubah menjadi enzim bila diaktifkan.

Proses pembekuan darah dimulai melalui dua jalur yaitu jalur ekstrinsik dan intrinsik yang dicetuskan oleh adanya fase kontak dan pembentukan kompleks aktivator FX kemudian jalur ini akan meliputi diaktifkannya FXII,XI, FVIII,high molecular weight kininogen,prekallikrein,PF3 dan ion kalsium.

Jalur ekstrinsik terdiri dari reaksi tunggal yaitu dengan adanya ion kalsium,faktor kallikrein dan faktor tromboplastin jaringan oleh karena adanya pembuluh darah yang luka, maka faktor VII akan teraktivasi menjadi faktor VIIa (jalur ekstrinsik),faktor IXa,PF3,ion Ca (jalur intrinsik) akan mengaktifkan faktor X menjadi Xa serta melibatkan F.V,PF3,prothrombin dan fibrinogen. Rangkaian reaksi koagulasi ini akan membentuk trombin dan mengubah fibrinogen menjadi benang fibrin yang tidak larut (Bakta,2009).



pemeriksaan laboratorium yang dapat mengevaluasi aktivitas koagulasi dan fibrinolisis. Pemeriksaan yang secara rutin dapat dilakukan antara lain plasma *prothrombine time*, *activated partial thromboplastin time*, *thrombine time* dan nilai D-Dimer

Penelitian untuk melihat adanya hubungan antara obesitas dan gangguan hemostasis dengan menggunakan parameter yang berbeda telah banyak dilakukan seperti PAI-1, fibrinogen, protein C dan protein S dan menunjukkan hasil yang signifikan. Pada penelitian ini digunakan dua parameter yang berbeda yaitu Prothrombine Time (PT) dan Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT), Selain karena kedua parameter ini dianggap mewakili jalur intrinsik maupun jalur ekstrinsik yang merupakan awal dimulainya mekanisme pembekuan darah (Bakta,2009) juga untuk melihat apakah gangguan pembekuan darah sudah terjadi pada obesitas usia dini yaitu remaja.

#### 1. Masa Prothrombine Time (PT)

Digunakan untuk menguji pembekuan darah melalui jalur ekstrinsik dan jalur bersama yang melibatkan factor pembekuan VII,X,V,Prothrombin dan fibrinogen. Pemeriksaan ini adalah mengukur lamanya terbentuk bekuan bila kedalam plasma yang diinkubasi pada suhu 37<sup>0</sup> ditambahkan reagen tromboplastin jaringan dan kalsium. Rekalsifikasi dari plasma dengan adanya faktor jaringan menimbulkan aktivasi faktor X, akibatnya membentuk trombin dan berakhir menjadi bekuan fibrin. Jika hasil PT memanjang maka penyebabnya kekurangan faktor-faktor pembekuan di jalur ekstrinsik dan bersama atau adanya inhibitor pada penanganan terhadap obat-obat antikoagulan oral, penyakit hati dan defisiensi vitamin K. (Fisbach, 2004; Rodak; 2002)

## 2. Masa thromboplastin parsial teraktivasi (aPTT)

Digunakan untuk menguji pembekuan darah melalui jalur intrinsik dan jalur bersama yang melibatkan faktor XII, Prekalikrein, kininogen, faktor XI, IX, VIII, X, V, prothrombin dan fibrinogen. Prinsip pengukuran ini adalah mengukur lama terbentuknya bekuan bila kedalam plasma ditambahkan tromboplastan parsial dan aktivator serta ion kalsium pada suhu 37°C. Reagen tromboplastan parsial adalah fosfolipid sebagai pengganti PF3

### **Hubungan Obesitas dan Mekanisme Gangguan Hemostasis**

Jaringan adiposa adalah sumber energi utama yang berperan penting selain sebagai tempat penyimpan trigliserida juga merupakan organ endokrin dan parakrin yang aktif melepaskan sejumlah protein berupa sitokin dan mediator bioaktif yang disebut adipokin yang mempengaruhi tidak hanya homeostasis BB tetapi juga inflamasi, koagulasi, fibrinolisis, RI, diabetes, aterosklerosis dan beberapa bentuk kanker (Iyer, 2010).

Istilah adipokin umum dipakai untuk zat yang secara biologi aktif yang ditemukan pada adiposit jaringan adiposa. Kadar plasma adipokin meningkat sesuai dengan meluasnya jaringan adiposa dan volume adiposit, kecuali adiponektin plasma yang lebih rendah pada obesitas.

Adipocytes dan jaringan adiposa menghasilkan berbagai hormon dan sitokin yang terlibat dalam metabolisme glukosa (misalnya adiponektin, resistin), metabolisme

lipid (misalnya kolesterol ester transfer protein, CETP), peradangan (misalnya TNF- $\alpha$ , IL-6), koagulasi (PAI-1), tekanan darah (misalnya angiotensinogen, angiotensin II), dan perilaku pola makan (leptin) sehingga mempengaruhi metabolisme dan fungsi banyak organ dan jaringan termasuk otot, hati, pembuluh darah, dan otak (Hajer et al, 2008).

Peningkatan massa adiposa pada obesitas dapat menyebabkan perubahan patologis pada hormon adiposit (adipokin) yang mengatur sensitivitas insulin. Lebih penting pada jaringan adiposa visceral, ukuran adiposit berbanding terbalik dengan jumlah faktor-faktor anti inflamasi: insulin, adipokin dan berbanding lurus dengan faktor-faktor inflamasi: sitokin IL-6, penanda inflamasi protein Serum Amyloid A (SAA) dan kegagalan diferensiasi preadiposit (Gustafson, 2007)

Selain berisi adiposit, baik vascularisasi dan inervasi jaringan adipose berisi matriks jaringan ikat dan berbagai sel imun termasuk makrofag (Weisberg et al, 2003). Jaringan adiposa mamalia terdiri dari dua jenis, yaitu: (1) jaringan lemak putih (white adipose tissue, WAT) dan (2) jaringan lemak coklat (brown adipose tissue, BAT), WAT dan BAT berperan dalam proses metabolik, tetapi WAT terutama menyimpan kelebihan energi untuk kebutuhan yang akan datang, sedangkan BAT berfungsi sebagai energi (bahan bakar) yang akan digunakan. BAT penting dalam mencegah dan mengurangi obesitas melalui peningkatan penggunaan energi (bahan bakar) dan produksi panas. Meskipun pada manusia belum jelas, tetapi diketahui pada bayi baru lahir jumlah BATs sangat banyak dan akan berkurang secara drastis dalam waktu singkat setelah kelahiran (Gustafson, 2007:2779)

Sel-sel adiposit dalam jaringan adipose memiliki kemampuan untuk memproduksi berbagai jenis mediator-mediator ketika sel mengalami Proses inflamasi.

Proses inflamasi ditentukan oleh produksi mediator pro-inflamasi (adipositokin) dan mediator anti-inflamasi (adipokin). Adipositokin akan melepaskan mediator inflamasi seperti leptin, interleukin, dan TNF- $\alpha$ , modulasi hemostasis, adipokin yang bersifat kemotaktik, dan prostaglandin. Sedangkan adipokin seperti adiponektin bertindak sebagai kompetitif inhibitor akibat pelepasan mediator adipositokin. Adipositokin dilepaskan akibat resistensi insulin yang disebabkan oleh obesitas sentral, sindrom metabolik dan penyakit kardiovaskuler (Kaye et al,2012).

Pada obesitas, ukuran adiposit membesar (hipertrofi) akan tetapi sel-sel lemak mempunyai kapasitas yang terbatas untuk memperluas diri. Ketika sel lemak membesar sampai volume kritis adiposit akan pecah yang disebabkan oleh tekanan. Selain itu pembesaran adiposit juga akan menyebabkan suplai oksigen berkurang sehingga timbul hipoksia dan adiposity yang mati akan mengaktifkan jalur signaling inflamasi selanjutnya melepaskan sitokin. Secara lokal sekresi kemokin akan menarik makrofag ke dalam jaringan adiposa yang berlokasi terutama disekeliling adiposity yang mati atau rusak untuk membersihkan debris seluler,dan khas membentuk 'crown like structures'. (Rull,2010,;Sun, 2011). Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) mewakili kelompok kemokin CC berfungsi untuk mengarahkan monosit / makrofag meninggalkan sirkulasi masuk ke dalam jaringan adipose (Qatanani, 2007;Westerbacka, 2008).

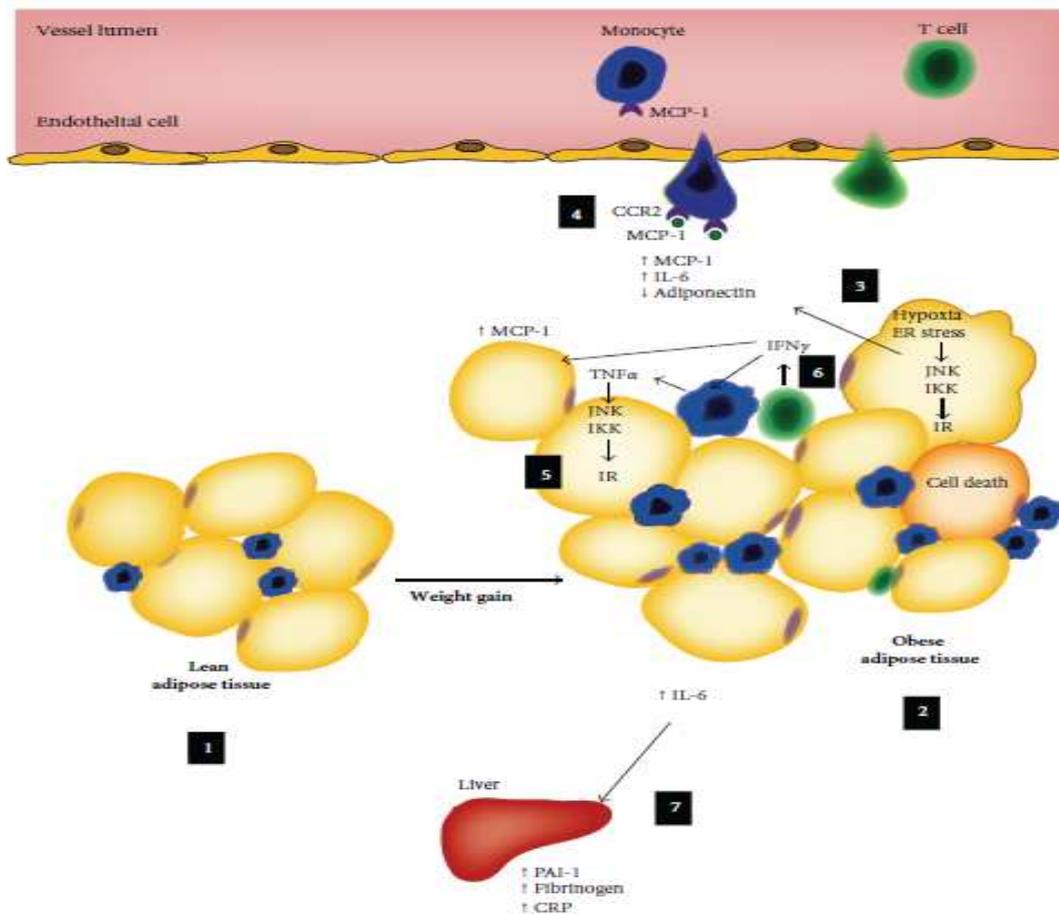
Jaringan adiposa pada penderita obesitas ditandai oleh inflamasi dan infiltrasi progresif oleh makrofag. Perubahan ukuran sel adiposit dan lemak menyebabkan perubahan fisik di daerah sekitarnya dan modifikasi dari fungsi parakrin dari adiposit.

Makrofag jaringan adiposa (ATMs) terdiri dari dua fenotip yang berbeda yaitu, 1) makrofag yang aktif secara klasik M1 dan 2) makrofag residen M2. M1 ATMs menghasilkan sitokin proinflamasi, seperti tumor necrosis factor (TNF), interleukin (IL)-6, dan monocyte chemoattractant protein (MCP)-1, dan berkontribusi menginduksi resistensi insulin. Di lain pihak, M2 ATMs, merupakan makrofag yang utama (residen) dalam jaringan adiposa kurus, rasio M1:M2 berhubungan dengan berkembangnya resistensi insulin. Penanda makrofag M1 meningkat oleh makanan lemak tinggi dan menurun oleh terapi pioglitazone (suatu insulin sensitizer), sementara penanda makrofag M2 tidak. Pemicu utama rekrutmen makrofag M1 adalah sekresi TNF dari adiposit yang membesar (Surmi, 2008; Fuentes, 2010). Sitokin ini diduga merangsang preadiposit dan sel endotel untuk menghasilkan MCP-1, kemudian menarik monosit ke dalam jaringan adiposa dan menstimulasi diferensiasi M1 ATM (di daerah jaringan adiposa tikus obes yang diinduksi diet lemak tinggi). Ukuran adiposit berhubungan terbalik dengan sensitivitas insulin atau dapat dikatakan bahwa bahwa adiposit kecil terkait dengan sensitivitas insulin dan akan meningkatkan jumlah adiposity kecil serta dan menurunkan jumlah adiposit besar. Adiposit besar menghasilkan lebih banyak reactive oxygen species (ROS) dan ROS ini yang mungkin menjadi salah satu pemicu penarikan makrofag ke dalam jaringan adipose (Fujisaka, 2009).

Hipertofi sel-sel adiposit dan jaringan adiposa menyebabkan sel-sel menjadi "sakit" atau *Sick Fat Cell* yang dikenal dengan teori adiposopathy, yaitu kelainan metabolisme disebabkan karena adanya disfungsi lemak bukan karena kelebihan jaringan lemak itu sendiri (Hajer et al, 2008). Sel-sel adiposit dan jaringan adipose yang sakit tersebut memproduksi berbagai jenis mediator-mediator pro-inflamasi dan

mediator anti-inflamasi. Untuk pro-inflamasi, jaringan adiposa menghasilkan mediator adipositokin seperti *monosit chemoattractant protein-1* (MCP-1), leptin, interleukin, dan TNF- $\alpha$ ; Protein reaktan seperti C-reactive protein, dan adipokin dari sistem komplemen yang bersifat kemotaktik, dan prostaglandin. Untuk anti-inflamasi, jaringan adiposa menghasilkan mediator anti-inflamasi yaitu adiponektin. Pelepasan berlebihan mediator pro-inflamasi dan penurunan mediator anti-inflamasi mengakibatkan respon pro-inflamasi, sehingga dapat berkontribusi pada terjadinya proses inflamasi pada obesitas.

Selain itu, Sel adiposit yang makin membesar akan memicu stres pada endoplasma retikulum (ER), kondisi ini penting dalam memicu kinase inflamasi, seperti JNK dan IKK, yang pada akhirnya dapat menghambat sinyal insulin dan mengaktifkan kaskade inflamasi dan produksi mediator inflamasi. Bukti yang ada menunjukkan bahwa produksi kemokin yang meningkat, seperti MCP-1, dalam jaringan adiposa obesitas bisa meningkatkan akumulasi makrofag. Pada jaringan, monosit dan makrofag dapat menjadi sumber yang mensekresikan tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF). Sitokin seperti TNF $\alpha$  dan stimulus lainnya, dapat menyebabkan aktivasi lebih lanjut dari kinase inflamasi. Interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), T-helper 1 khas sitokin, kemungkinan mengatur ekspresi TNF $\alpha$ , MCP-1, dan mediator inflamasi lainnya. Adipokines, seperti IL-6, yang ke dalam sirkulasi juga dapat memicu efek sistemik pada hati untuk melepaskan faktor-faktor koagulasi, seperti PAI-1. Fibrinogen dan mediator inflamasi seperti HsCRP yang dapat memicu terjadinya stress oksidative dan memicu terjadinya kerusakan endotel vaskuler dan kemungkinan besar berkorelasi dengan kejadian atherothrombosis (Viviane dan Eduardo, 2011).

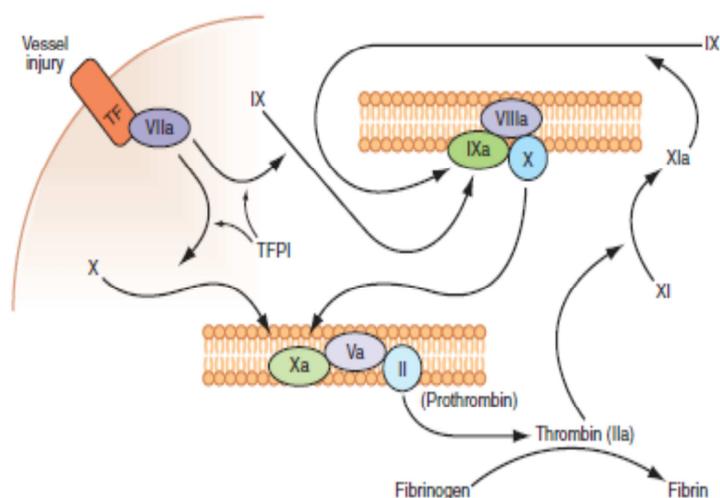


Gambar Proses Inflamasi pada Jaringan Adiposa (Viviane dan Eduardo, 2011)

Stres oksidatif sistemik yang didefinisikan sebagai ketidakseimbangan persisten antara produksi spesies molekuler yang sangat reaktif (terutama oksigen dan nitrogen) dan pertahanan antioksidan, berhubungan dengan akumulasi lemak pada manusia dan tikus (Oobrian et of., 2001; Furukawa et al, 2004). Hipotesis bahwa stres oksidatif adalah faktor penyebab dalam berkembangnya resistensi insulin didukung oleh beberapa studi yang menunjukkan bahwa ketidakseimbangan antara ROS dan antioksidan dapat memperbaiki resistensi insulin pada tikus dan manusia (Furukawa et al, 2004). Banyak studi pada manusia dilakukan terhadap hubungan antara stres oksidatif dan resistensi insulin berfokus

pada pembentukan ROS oleh hiperglikemia pada pasien diabetes, mengimplikasikan ROS sebagai konsekuensi dari hiperglikemia yang diinduksi DM dan bukan faktor penyebab untuk terjadinya resistensi insulin (Urukawa et al, 2003). Akan tetapi, karena resistensi insulin telah terjadi sebelum berkembangnya hiperglikemia kronis, seperti halnya resistensi insulin pada tingkat prediabetik bukan akibat dari stres oksidatif yang dipicu oleh hiperglikemia saja (Bays, 2002).

Kerusakan endotel vaskuler akan menyebabkan terpaparnya faktor jaringan (TF) yang diproduksi oleh endotel vaskuler yang merupakan mekanisme awal dimulainya jalur ekstrinsik untuk membentuk thrombin sebagai produk akhir pembekuan darah. Di sisi lain endotel vaskuler akan memproduksi Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) yang akan menghambat kerja dari TF. Nilai TF dan TFPI selalu dalam hemostasis. Jika terjadi peningkatan rasio TF/TFPI maka akan menyebabkan gangguan hemostasis (Giordano et al, 2010).



Gambar Mekanisme Vessel Injury

Ada beberapa mekanisme patologis gangguan koagulasi yang dimediasi oleh endotel vaskuler. Hal ini berawal dari rangsangan dan aktivasi endotel vaskuler, yang bila terus menerus akan mengakibatkan keadaan yang dikenal dengan disfungsi endotel. Salah satu komponen penting yang berperan pada relaksasi vaskuler yang tergantung endotel adalah nitric oxide (NO). NO tidak hanya berperan pada relaksasi otot polos, tetapi juga menghambat aktivasi, adhesi dan agregasi platelet serta pencegahan proliferasi otot polos vaskuler dan adhesi leukosit pada lapisan endothelium. Melalui respon produk dari lapisan sel endotel tersebut, seperti NO maka endotel dapat menjalankan fungsi normalnya.

Sebaliknya pada disfungsi endotel, jejas vaskuler mengakibatkan serangkaian fenomena maladaptive yang mengakibatkan terjadinya respon vaskuler yang tidak menguntungkan. sebagai dampak dari stress oksidatif dan perubahan status redoks local, adalah gangguan profibrinolitik vaskuler, yang mengakibatkan tercetusnya proses thrombogenesis (Lawrence, 2006).

Sebagai tambahan, adipositas visceral adalah karakteristik dari orang-orang dengan distribusi lemak bentuk apel, yang tampaknya memiliki risiko yang lebih besar untuk terjadi resistensi insulin daripada yang distribusi lemaknya berbentuk buah pir (Bjorntorp et al., 1991). Teori portal mengatakan bahwa resistensi insulin pada hati timbul dari drainase lemak visceral langsung ke hati via vena portal (Bergman et al., 2007). Perbedaan molekular lainnya antara lemak visceral dan perifer juga berperan dalam resistensi insulin dan berkaitan dengan adipositas visceral (Bergman et al., 2007).

Resistensi insulin dan DM tipe2 berhubungan dengan penurunan fungsi mitokondria yang ikut berperan dalam terbentuknya akumulasi lemak ektopik di otot dan lemak (Shulman, 2000). Perubahan-perubahan ini diikuti dengan penurunan aktivitas oksidatif mitokondria dan sintesis ATP mitokondria, yang keduanya merupakan indikasi penurunan fungsi mitokondria. Penurunan serupa dalam aktivitas mitokondria dan peningkatan isi lemak intra-mioseluler juga ditemukan pada anak-anak muda dengan resistensi insulin yang orang tuanya menderita DM tipe2. Kelompok ini memiliki kecenderungan kuat untuk menderita DM tipe2 nantinya (Fariss et al., 2005).

Subjek dengan resistensi insulin diduga memiliki akumulasi lemak intramioseluler yang lebih banyak karena penurunan jumlah mitokondria otot yang disebabkan oleh penurunan ekspresi gen yang mengatur biogenesis mitokondria, seperti PPAR $\gamma$  co activator 1  $\alpha$  (PGC-1  $\alpha$ ). Diduga, resistensi insulin pada manusia mungkin muncul akibat defek pada fungsi mitokondria, yang pada gilirannya akan meningkatkan metabolit asam lemak intraseluler (asam lemak dan OAG) yang mengganggu sinyal insulin pada otot dan hati. Di lain pihak, fungsi mitokondria dibutuhkan untuk terjadinya peningkatan ROS yang diinduksi asam lemak (Oobrian et al. 2001). Penjelasan akan hal ini adalah bahwa bisa jadi peningkatan ROS yang disebabkan oksidasi asam lemak terjadi lebih awal selama perkembangan resistensi insulin dan sebanding dengan disfungsi mitokondria. Pada tahap yang lebih lanjut, ROS dapat menyebabkan penurunan fungsi mitokondria yang akibatnya adalah akumulasi lemak pada otot dan hati, dan dengan demikian membangkitkan fenotipe resistensi insulin.

Obesitas menggambarkan karakteristik gangguan hemostasis yang multiple dalam mekanisme pembekuan darah. Beberapa mekanisme seperti inflamasi sistemik, kerusakan endotel vaskuler, gangguan metabolisme lipid dan glukosa serta resistensi insulin yang berkontribusi terhadap kejadian hiperkoagulasi pada obesitas (Konkle,2009).

Obesitas dihubungkan dengan hyperinsulinemia dan hiperlipidemia yang akan meningkatkan aktivitas fibrinolitik dan bekerjanya mekanisme hemostasis. Peningkatan fibrinogen plasma meningkatkan kontribusi terjadinya hiperkoagulasi. Fibrinogen dapat menginduksi thrombus dengan meningkatkan agregasi platelet dan eritrosit melalui peningkatan viskositas pembuluh darah.

Hiperkoagulasi dapat pula disebabkan oleh penurunan sintesis protein C yang merupakan komponen antithrombotic. Protein C diaktivasi oleh ikatan thrombin-thrombodin pada sel endotel. Aktivasi protein C menghambat kerja dari FVIIIa dan FVa dan pembentukan thrombin (Sfingier Link,2011).

Obesitas sangat berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular yang merupakan penyebab kematian di beberapa negara termasuk Indonesia. Saat ini terlihat kecenderungan peningkatan prevalensi obesitas terutama pada kelompok usia muda (Elkader et al,2011):

Adanya peningkatan Free Fatty Acid dapat pula tertimbun dan mengeras pada dinding vaskuler. Sehingga endotel kehilangan fungsinya seperti fungsi barier sehingga sel darah dan plasma masuk ke ruangan subendotelial kemudian endotel kehilangan antitrombotik sehingga mengeluarkan factor prokoagulan dan setelah itu mengeluarkan faktor kemotatik yang akan menarik sel-sel lain yang terlibat dalam

proses aterogenesis, seperti monosit dan sel otot polos. Dalam patogenesis ada empat sel yang mempengaruhi terbentuknya aterosklerosis yaitu: sel endotel, sel otot polos, platelet dan makrofag (Rehab et al,2010).

Tahapan awal aterosklerosis sangat erat dengan kadar lipoprotein pada usia muda, karena lapisan lipid pada aorta sangat berhubungan secara bermakna dengan kolesterol dan LDL kolesterol dan berhubungan terbalik dengan HDL kolesterol.(med.medika,2009)

Selain itu, Obesitas sentral dapat berkomplikasi menjadi penyakit hati. Akibatnya pembentukan faktor-faktor prokoagulasi dihati baik untuk jalur ekstrinsik maupun jalur intrinsik dapat terganggu sehingga terjadi gangguan pembekuan darah (hipokoagulasi) yang menyebabkan seseorang mudah mengalami perdarahan (Johnson ED,2010).