

# FAKTOR-FAKTOR PENENTU PENYAKIT KARDIOVASKULER (Peran PAF, OAAT, dan Fibrinogen)

1995  
(06)

00088 1995 3141

MILIK  
PERPUSTAKAAN  
"UNIVERSITAS AIRLANGGA"  
SURABAYA

Askandar Tjokroprawiro

Pusat Diabetes dan Nutrisi - RSUD Dr. Sutomo  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

---

## Simposium Peran PAF Pada Aterosklerosis

Penyelenggara : Pusat Diabetes dan Nutrisi - RSUD Dr. Sutomo, FK Unair,  
Surabaya.

Tempat : Surabaya (WTC), 6 Mei 1995

# FAKTOR-FAKTOR PENENTU PENYAKIT KARDIOVASKULER (Peran PAF, OAAT, dan Fibrinogen)

Askandar Tjokroprawiro

1995

(06)

Pusat Diabetes dan Nutrisi - RSUD Dr. Sutomo  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

## RINGKASAN

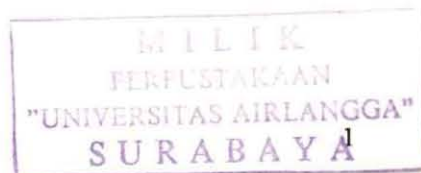
Hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 1972, 1986, dan 1992 menunjukkan kenaikan tajam prevalensi Penyakit Kardiovaskuler Aterosklerotik (PKVAS) sebagai penyebab kematian di Indonesia, yaitu berturut-turut sebagai penyebab kematian no. 11, no. 3 dan no. 2. Kualitas pembuluh darah sangat menentukan prevalensi PKVAS, dan GIGULOCHEPS-SAF<sub>3</sub>ARIL = Sindroma-20 merupakan kumpulan 20 faktor penentu kualitas pembuluh darah. Obat Anti Agregasi Trombosit (OAAT) dan Fibrinogen merupakan dua faktor penentu yang perlu diperhatikan. Ada 6 golongan OAAT dan 4 ekstrak tanaman yang mempunyai efek Anti Agregasi Trombosit dan PAF-Antagonis antara lain EGg761 (Ekstrak Ginkgo Biloba) yang juga mempunyai sifat Anti Radikal Bebas. Fibrinogen bersama Agregasi Trombosit merupakan cikal bakal terbentuknya mikrotrombus. Bezafibrate merupakan obat normolipidemic yang juga dapat menurunkan fibrinogen setelah pemberian selama 6 (enam) bulan. Namun demikian, latihan fisik, regulasi Diabetes, penurunan Berat Badan, stop minum Alkohol dan Rokok, merupakan usaha pertama yang harus dilaksanakan.

**Kesimpulan :** Normalisasi Faal Trombosit (OAAT), Obat Anti PAF, dan Fibrinogen, merupakan salah satu usaha memperbaiki kualitas pembuluh darah dalam rangka upaya menekan prevalensi PKVAS. EGg761 merupakan ekstrak Ginkgo Biloba yang mempunyai 5 efek metabolik dan rheologi yang menguntungkan, yaitu : Anti Agregasi Trombosit, Anti Agregasi Eritrosit, Anti Radikal Bebas, Anti-PAF dan Vasorelaxant. Namun demikian, faktor-faktor lain dalam Sindroma-20 harus dikendalikan dengan baik, agar prevalensi PKVAS dapat ditekan serendah mungkin (paling tidak seperti th. 1972).

Simposium Peran PAF Pada Aterosklerosis

Penyelenggara : Pusat Diabetes dan Nutrisi - RSUD Dr. Sutomo, FK Unair,  
Surabaya.

Tempat : Surabaya (WTC), 6 Mei 1995



# DETERMINANT FACTORS IN CARDIOVASCULAR DISEASES (The Role of PAF, APAS, and Fibrinogen)

Askandar Tjokropawiro

1995  
(06)

Diabetes and Nutrition Centre - Dr. Sutomo Teaching Hospital  
Airlangga University School of Medicine, Surabaya

## SUMMARY

House to House Survey held in 1972, 1986, and 1992 revealed that Atherosclerotic Cardiovascular Diseases (ACVD) in Indonesia can be reported as killer no. 11, 3, and 2, respectively. The prevalence of ACVD is completely depending on the quality of blood vessels. Syndrome-20 (Tjokropawiro 1994) comprises 20 determinant factors for the quality of blood vessels. Anti Platelet Agents (APAs) and Fibrinogen are two factors of such a Syndrome which shouldn't be neglected. Besides 6 group of APAs, Ginkgo Biloba Extract (EGg 761) is one of plants extract derivatives which shows 5 rheologic effects : Anti Platelet, Anti Eritrocyte Aggregation, Anti Free Radicals, PAF-Antagonist, and Vasorelaxant.

Bezafibrate is one of normolipidemic drugs which has also hypofibrinogenic properties after to be consumed for 6 months. Otherwise, non pharmacologic approach : regular exercise, reducing body weight, cessation of smoking and stop alcohol is first liver should firstly be performed.

Conclusion : APAs, Plants' Extract (EGg 761) with its five rheologic effects, and normofibrinogenic approaches should be well recognised and performed appropriately to achieve better quality of blood vessels. However, other correctable factors of Syndrome-20 must be well controlled to suppress the prevalence of ACVD as low as reported in 1972.

Symposium : The Role of PAF in Atherosclerotic Disease.

Hosted by : Diabetes and Nutrition Centre - Dr. Sutomo Teaching Hospital,  
Airlangga University School of Medicine Surabaya

Surabaya (WTC), May 6, 1995.



## PENDAHULUAN

Hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 1972, 1986 dan 1992 menunjukkan kenaikan prevalensi Penyakit Kardiovaskuler Aterosklerotik (PKVAS) yang menyolok sebagai penyebab kematian di Indonesia, yaitu :

- Th. 1972 - PKVAS sebagai Penyebab Kematian no. 11
- Th. 1986 - menjadi No. 3
- Th. 1992 - PKVAS menjadi Penyebab Kematian No. 2, dan
- Th. 1993 - diduga menjadi Penyebab No. 1.

Diduga, bahwa kualitas pembuluh darah-lah yang menjadi penyebab prevalensi PKVAS.

Menurut Askandar (1992, 1993, 1994, 1995), kualitas hidup secara fisik sangat ditentukan oleh kualitas pembuluh darah; dan ada 20 faktor penentu kualitas pembuluh darah telah dirangkum dalam Sindroma-20 = GIGULOCHEIPS-SAF<sub>3</sub>ARIL, yaitu : Genetic, Insulin Resistance, Glucose Intolerance, Uric Acid, Lipid Triad, Obesity, Cigarette, Hypertension, Inactivity, Platelet Aggregation, Stress - Sex, Age, Fibrinogen, F-VIII C & F. VII, Free Radicals, Race, Inhibitors, and Left Ventricle Hypertrophy.

Untuk menurunkan kembali prevalensi PKVAS tersebut, kiranya perlu diperbaiki kualitas pembuluh darah dengan cara memperbaiki semua faktor yang "correctable" dalam Sindroma-20 tersebut.

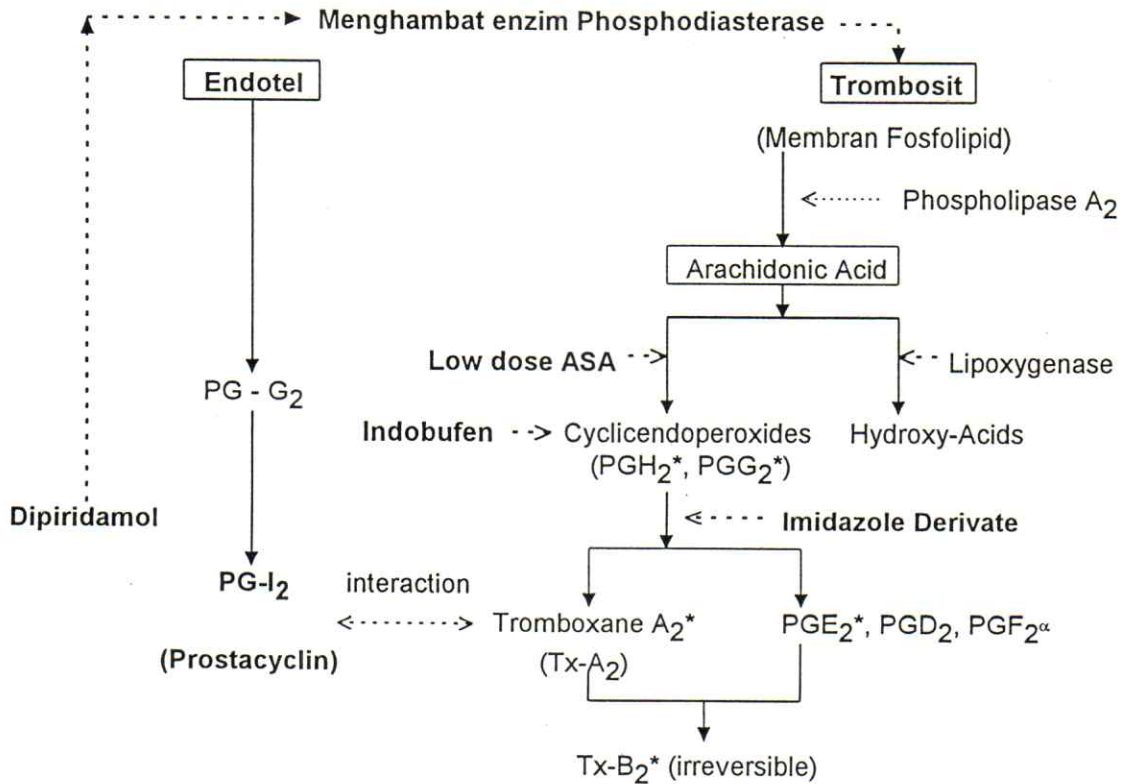
Tujuan makalah ini adalah untuk memberi pengertian dasar dalam usaha memperbaiki faktor-faktor GIGULOCHEIPS-SAF<sub>3</sub>ARIL dengan fokus "Obat Anti Agregasi Trombosit" (OAAT), PAF, dan Fibrinogen.

### KELAINAN TROMBOSIT PADA DM DAN INTERAKSI ENDOTEL TROMBOSIT

Trombosit pada DM (TDM) dengan regulasi jelek biasanya menunjukkan beberapa kelainan, yaitu (Colwell, 1988; McMillan, 1988; Renaud et al, 1988) :

1. mudah mengalami adesi dan agregasi
  2. hipersensitif terhadap agregator
  3. mudah mengalami interaksi dengan plasma, endotel dan kolagen
  4. peningkatan produksi bahan-bahan imunoreaktif seperti PG-E dan sejenisnya.
- Selain itu, Endotel pada DM (EDM) juga sering menunjukkan disfungsi, dan

memproduksi bahan-bahan yang memudahkan terjadinya adesi dan agregasi yang pada akhirnya terbentuklah mikrotrombus (GAMBAR-1,2).



GAMBAR-1. SKEMA INTERAKSI PG-I<sub>2</sub> (ANTI AGREGASI) DAN TX-A<sub>2</sub> (PRO-AGREGASI) DARI ENDOTEL DAN TROMBOSIT (Askandar, 1990,1993).

Keterangan : \* ) : perangsang agregasi  
 .....> : (menghambat)  
 —————> : (memacu)

Dalam klinik Dipyridamol dapat digunakan sebagai (Moncada, 1978; Fitzgerald, 1987; Reynolds, 1989) :

(A). vasodilator koroner

(B). obat, melalui efek perubahan berbagai fungsi trombosit, efek anti trombosit ini terjadi melalui beberapa macam mekanisme :

1. menghambat kerja enzim fosfodiesterase dalam trombosit, akibatnya kadar c-AMP dalam trombosit meningkat dan memperbesar efek anti agregasi dari protasiklin, dan menormalkan survival sel trombosit yang menurun pada berbagai kelainan vaskuler.
2. memacu pelepasan prostasiklin dari endotel
3. penghambat "uptake" dan metabolisme adenosin oleh sel eritrosit dan endotel sehingga kadarnya dalam plasma meningkat. Adenosin bekerja

menghambat fungsi trombosit, vasodilatasi pembuluh darah dan melindungi sel endotel dari perusakan oleh neutrofil

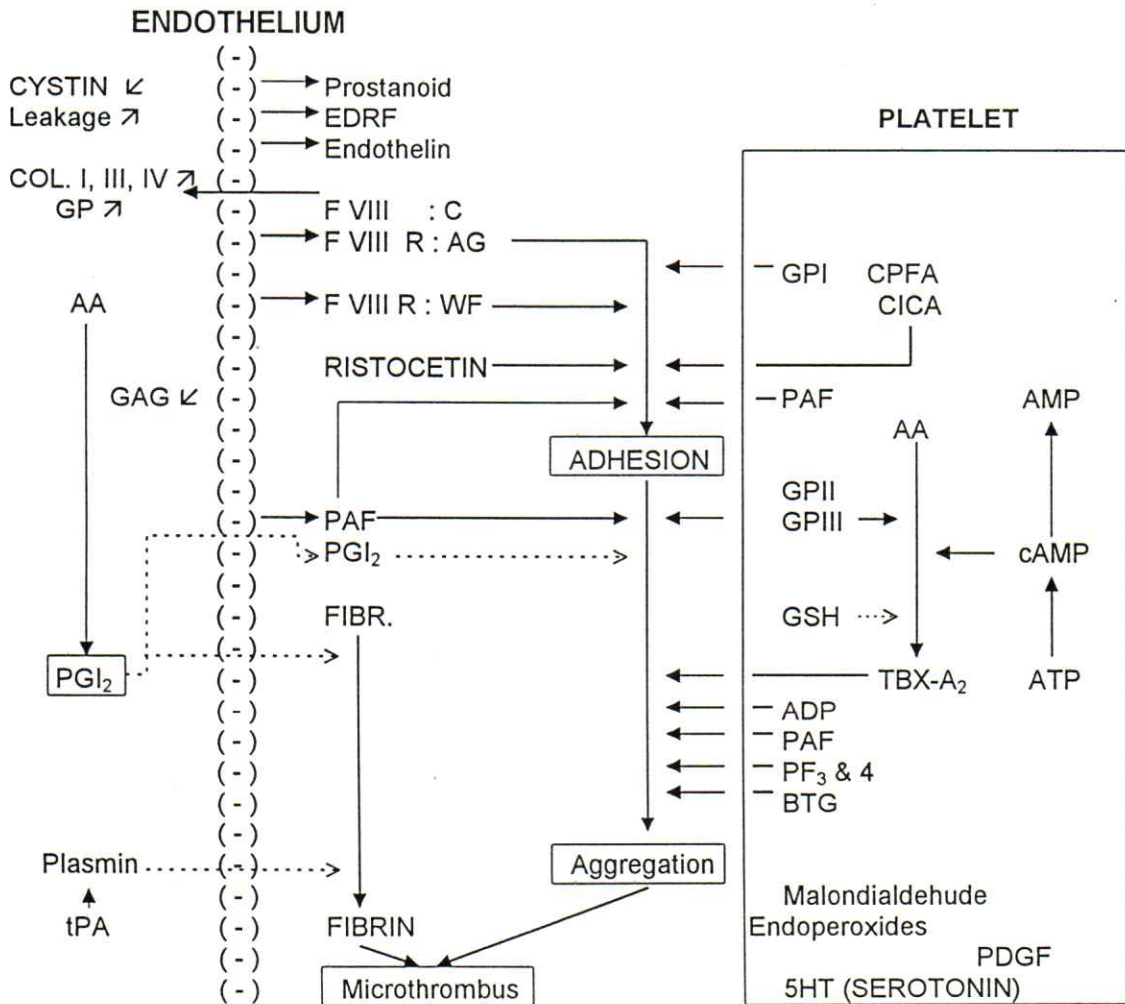
4. sinergistik dengan aspirin sebagai obat yaitu melalui interaksi farmakokinetik. Aspirin akan menghambat secara kompetitif proses glukuronisasi dipiridamol sehingga kadar plasma dipiridamol akan meningkat.

(C). perangsang proses endotelialisasi pembuluh darah yang rusak

(D). obat untuk deformabilitas sel eritrosit.

Selain efek positif dipiridamol, ASA dosis rendah dan Indobufen juga menunjukkan efek yang positif sebagai OAT yaitu menghambat enzim Cyclic endo peroxides (GAMBAR-1). Dengan demikian pembentukan  $PGH_2$ ,  $PGG_2$ ,  $PGF_2$ ,  $TX-A_2$  dan  $TX-B_2$  (semuanya adalah perangsang agregasi = agregation inducers) akan dihambat, sehingga tidaklah timbul agregasi trombosit.

Untuk lebih jelasnya, interaksi Endotel-Trombosit dapat dilihat pada GAMBAR-2.



GAMBAR-2. Hipotesis interaksi antara Disfungsi Endotel dan Trombosis dalam patogenesis angiopati diabetik (Askandar Tjokropawiro, 1990, 1993, 1994)



Keterangan : → Stimulate; --> Inhibit; ↯ Decreased; ↗ Increased

PDGF ↗	: Platelet Derived Growth Factor (Stimulate SMC)	
TBX-A2	: ↗	GAG : Glycoaminoglycans ↯
GPI,II,III	: Glycoprotein ↗	AA : Arachidonic Acid
Col.I,III,IV	: Collagen	PGI <sub>2</sub> : Prostaglandin I <sub>2</sub> = Prostacyclin ↯
Thr	: Thrombin ↗	
tPA	: tissue-Plasminogen Activator ↯	GSH : Glutathione ↯
		Fibrin : ↗
Cystin	: responsible for leakage ↗	
cAMP	: preventor of platelet breakdown ↗	
CPFA	: Contact Product Forming Activity ↗	
CICA	: Collagen Induced Coagulant Activity ↗	
B-TG	: Beta Thromboglobulin ↗	
5HT	: endothelial permeability and "vasoconstriction" ↗	
PAF	: Platelet Activating Factor ↗	
Prostanoid	: Relaxing Factor ↯	
EDRF	: Endothelium Derived Relaxing Factor ↯	
Endothelin	: Vasoconstrictor ↗	
Fibrinogen	: ↗	

Pada **GAMBAR-2** (lihat keterangan singkatan dan fungsi dibawahnya) dapat dilihat bahwa pada DM (khususnya yang regulasi jelek), faktor-faktor dari Trombosit yang memacu agregasi meningkat, dan sebaliknya faktor-faktor antiagregasi (**PG- I<sub>2</sub>**) dan antifibrin (Plasmin) dari Endotel menurun. Maka jelaslah bahwa agregasi dan mikrotrombus pada DM mudah terjadi. Angiopati Diabetik akan dipercepat timbulnya, karena pada DM **ENDOTELIN** meningkat, sedangkan **prostanoid** dan **EDRF** menurun; tambahan lagi **PDGF** meningkat pula pada DM.

#### OAAT (Obat Anti Agregasi Trombosit dan cara kerjanya)

Pada **TABEL-1** dapat dilihat bermacam-macam OAAT dan cara kerjanya (dikutip : **Saltiel, 1987**).

Dari **TABEL-1** dan **GAMBAR-1** dapatlah dilihat mekanisme kerja OAAT yang ada dipasaran Indonesia :

- **Dipiridamol** dan **Bensiklan** (inhibitor fosfodiesterase)
- **Aspirin** dan **Indobufen** (inhibitor Cyclo-oxygenase)
- **Nisergolin** (Inhibitor pengikatan adrenalin)
- **Ticlopidin** (Inhibitor ADP-induced)
- **Pentoksifilin** (?).

Calcium Channel Blockers juga mempunyai efek anti agregasi trombosit (TABEL-1); demikian pula metformin dan Yohimbine juga memiliki efek hemorheologik.

Selain itu, ternyata EGb 761 (Ginkgo Biloba Extract) mempunyai efek Anti Agregasi Eritrosit dan juga Anti Agregasi Trombosit.

Pada manusia menurut Priot dan Parier pada tahun 1980 (dikutip : De Feudis, 1991) EGb 761 menghambat Agregasi Trombosit yang ditimbulkan oleh Thrombin, ADP dan Kolagen. Diduga bahwa mekanisme ini melalui perangsangan sintesis dan pelepasan EDRF dan PGI<sub>2</sub> (Prostacyclin). Selain itu, EGb 761 juga mempunyai sifat Antagonis terhadap PAF = Platelet Activating-Factor. Jadi, EGb 761 tergolong dalam PAF-Antagonist.

Seperti diketahui, PAF juga merangsang terjadinya Agregasi Trombosit.

Dalam hal, PAF merupakan perangsang berat EDRF, sehingga dapat timbul hipotensi. Bahkan PAF-lah yang diduga sebagai penyebab utama terjadinya Shock- Endotoxin.

Ada 4 golongan ekstrak tanaman yang tergolong PAF-Antagonist, yaitu :

1. Ekstrak Ginkgo Biloba (EGb 761 = BN 52021). Ekstrak ini juga merupakan antagonis terhadap Radikal Bebas yang timbul dari iskemia usus (bowel ischemia) dan otot (Cerebral Ischemia).
2. Kadsurenone (Ekstrak dari Piper Futokadsurae)
3. Burseran (Ekstrak dari Bursera Microphylla)
4. Gliotoxins (merupakan Fungitoxins yang mempunyai sifat imuno modulator anti tumor)

Jadi, dapatlah disimpulkan, bahwa EGb 761 mempunyai beberapa sifat yang menguntungkan bagi penderita Diabetes khususnya dan penderita PKVAS umumnya, seperti tersebut di bawah ini.

1. Anti Agregasi Trombosit melalui rangsangan terhadap EDRF dan Prostacyclin
2. Sebagai PAF-Antagonist
3. Anti Radikal Bebas.
4. Anti Agregasi Eritrosit
5. Vasorelaxant



TABEL-1. OAAT (Obat Anti Agregasi Trombosit) dan cara kerjanya (dikutip : Saltiel et al, 1987)

No	Mechanism	Effects	Affective Agents
1.	Increased conc. of cAMP	Inhibits T aggregation Inhibits release reaction (of platelet granules) Change in platelet shape Inhibits platelet adhesion	Activators of adenylate cyclase Adenosine PGI <sub>2</sub> , PGE <sub>2</sub> , PGD <sub>2</sub> Phosphodiesterase inhibitors Dipyridamole Bencyclan Caffeine Theophylline <b>Increased PGI<sub>2</sub></b> Glyceryl Trinitrate
2.	Inhibition of AA	Decreases TXA <sub>2</sub> (a), T aggregation, secretion of granules, and vasoconstriction. PGI <sub>2</sub> : inhibits T function and causes vasodilation	<b>Phospholipase inhibitors</b> Steroids Mepacrine <b>Cyclo-oxygenase inhibitors</b> Aspirin, Indobufen NSAIDs (b) Sulphinpyrazone <b>Thromboxane synthetase inhibitors</b> Imidazole derivatives Dazoxiben
3.	Inhibition of Thrombin	Inhibits T aggregation Inhibits thrombus formation	<b>Coumarin</b> Heparin
4.	Inhibition of calcium channels (c)		<b>Calmodulin-independent</b> Verapamil Nifedipine Diltiazem <b>Calmodulin-dependent</b> Chlorpromazine Trifluoperazine
5.	Inhibition of adrenaline binding	Potential of other stimuli (d) Possible role in thrombus formation	<b>Dihydroergocryptine</b> Yohimbine Nicergolin Phentolamine
6.	Inhibition of ADP-induced aggregation	Inhibits T activation Reduces availability of fibrinogen receptor on T membrane	<b>Ticlopidine</b> Pyridoxal derivatives Penicillin (e)

T = Thrombocyte (Platelet)

- a. Arachidonit Acid, derived from platelet membrane phospholipids, undergoes enzymatic transformations to produced the prostaglandin endoperoxides, PGG<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub>, and TXA<sub>2</sub> and vascular prostacyclin. These labile products are converted into the stable prostaglandins, PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, and PGF<sub>2</sub>, and to TXB<sub>2</sub>.
- b. NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs.
- c. Calcium transport across the platelet membrane activates platelets secondary to a number of stimuli.
- d. Adrenaline potentiates the effects of other stimuli by facilitating calcium transport
- e. Penicillins complete for adrenaline. ADP, and factor VIII : von Willebrand factor receptors.

PAF dan Rheologi
------------------

**Platelet Activaty Factor ( PAF)** dihasilkan oleh (GAMBAR-2) :

- Lekosit (PMN, Monosit, Eosinofil)
- Endotel
- Trombosit

yang dapat merupakan stimulator kuat terhadap lekosit sendiri, selain dapat mengganggu rheologi. Oleh karena itu, obat atau ekstrak tanaman yang dapat menghambat PAF atau **Anti-PAF (PAF-Antagonist)**, akan mempunyai manfaat besar pada rheologi atau aterosklerosis; dahulu PAF disebut : **APRL (Anti hypertensive Polar Renal Lipid)**.

#### PAF DAN ATEROGENESIS

1. Merangsang terjadinya adesi dan agregasi trombosit.
2. Merusak endotel dan menyebabkan netropenia dan trombositopenia (akibat dari thrombin = **Thrombin-Induced Neutropenia and Thrombocytopenia**).
3. Meningkatkan permeabilitas pembuluh darah.
4. Merangsang sekresi **EDRF** dan merangsang **SMC**, sehingga vasodilatasi dan hipotensi, bahkan dapat timbul shock PAF diduga sebagai penyebab utama **Endotoxin-Shock**, karena vasodilatasi berat. Biasanya lebih sering vasokonstriksi daripada vasodilatasi.
5. Sebagai chemoattractant yang berperan pada proses peradangan.
6. Sebagai chemotactic agent dan dapat menyebabkan penyebaran monosit; monosit akan menghasilkan **PGE<sub>2</sub>** dan **TXA<sub>2</sub>** dengan **efflux K<sup>+</sup>** melalui **Ca<sup>++</sup> dependent K<sup>+</sup> channel**.
7. **Interleukin-I (IL-I)** dan **Tumor Necrosis Factor (TNF)** dapat merangsang sintesis PAF. Sebaliknya PAF dapat merangsang pelepasan **TNF** dan **IL-I** oleh monosit.
8. **Activated Endothelium** dapat menghasilkan PAF yang dapat merangsang **Adesi dan Agregasi Trombosit**.
9. PAF dapat meningkatkan "membrane fluidity" yang memungkinkan mobilisasi reseptor.

<b>FIBRINOGEN : ASPEK KLINIK DAN PERAN PADA GIGULOHIPS-SAF<sub>3</sub>ARIL</b>
--

**1. BIOMOLEKULER DAN KADAR DALAM PLASMA**

Lihat faktor nomor 14 pada GIGULOHIPS-SAF<sub>3</sub>ARIL.

Fibrinogen merupakan glikoprotein yang besar (340.000 Dalton) dengan 3 pasang rantai polipeptid (Alpha, Beta, dan Gamma) yang dihubungkan satu sama lain dengan ikatan disulfid.

Sintesis Fibrinogen terjadi di Hepar, dan sebagian kecil di Megakariosit. Waktu paruh Fibrinogen bervariasi antara 3-4 hari dengan harga normal 1.5 - 4.5 g/l, tetapi pada kadar > 3.2 g/l sudah dapat mengganggu reologi. Sekitar 10-25 % dari Fibrinogen total tersebar dicairkan intestesial dan limfe. Seperti Acute Phase Reactant, sintesis Fibrinogen dipacu oleh Cytokine (dibentuk oleh activated megakaryocytes). Pada infeksi akut, kadar Fibrinogen dalam plasma dapat meningkat sampai 10 g/l atau lebih. Selain Cytokine, Asam Lemak Bebas (FFA) dan Prostaglandin E<sub>1</sub> dan E<sub>2</sub> juga dapat memacu sintesis Fibrinogen.

**2. FUNGSI FIBRINOGEN**

Seperti terlihat pada GAMBAR-2 dan 3, atas pengaruh Trombin, terbentuklah Fibrin dari Fibrinogen. Kemudian terjadi interaksi antara Fibrinogen dengan Trombosit yang akan menghasilkan mikrotrombus sesudah terjadi agregasi trombosit. Dalam plasma selain Agregasi Trombosit, Fibrinogen mempunyai hubungan erat dengan peningkatan :

1. Viskositas Darah dan Plasma
2. Agregasi Eritrosit
3. Adesi Lekosit.

Fungsi Fibrinogen yang sudah banyak dikenal adalah bahwa ia adalah salah satu **Acute Phase Reactant**.

Fibrinogen juga dapat mengalami agregasi dan berikatan dengan protein plasma lain, dan membentuk kompleks protein yang cukup besar dan terjadilah **Fibrin Clots** (Ernst 1992).

**3. ARTI KLINIK FIBRINOGEN**

Fibrinogen plasma merupakan prediktor yang penting untuk PMKV (Penyakit Metabolik-Kardiovaskuler).



Lowe (1992) menyatakan bahwa peningkatan kadar Fibrinogen merupakan petunjuk adanya risiko trombosis. Peningkatan Fibrinogen juga dapat dipakai sebagai petunjuk pemberian OAAT (Obat Anti Agregasi Trombosit) meskipun OAAT sendiri tidak menurunkan kadar Fibrinogen.

Olahraga dan berhenti merokok dapat menurunkan kadar Fibrinogen.

Data epidemiologi (Pagano et al 1992) menunjukkan adanya hubungan antara DM dan Atherosklerosis yang melibatkan hubungan beberapa faktor seperti :

1. hiperlipidemia
2. hiperfibrinogenemia dan hiperviskositas
3. trombosit
4. eritrosit
5. leukosit
6. status pre-trombotik.

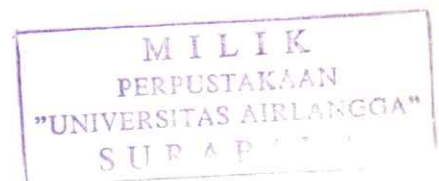
Seperti yang akan diuraikan pada GAMBAR-2, kiranya fibrinogen berperan pada patogenesis Mikro-Angiopati (Thrombotic Hypothesis), sedangkan Lipid Triad pada Makro-Angiopati (Lipid Hypothesis). Keduanya termasuk Metabolic Hypothesis disamping predisposisi atherosklerosis yang ada pada penderita dengan Gen-A (Genetic Hypothesis).

#### 4. NON-FARMAKOLOGIK DAN TERAPI FARMAKOLOGIK PADA HIPERFIBRINOGENEMIA

Sebelum membicarakan topik ini, perlu diingat keadaan-keadaan yang dapat menaikkan dan menurunkan kadar fibrinogen dalam plasma (TABEL-2).

TABEL-2. Beberapa keadaan yang berpengaruh pada Fibrinogen (Askandar Tjokroprawiro, 1994c)

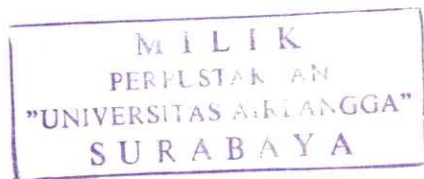
Kadar Fibrinogen ↑	Kadar Fibrinogen ↓
1. Genetik 2. Diabetes Mellitus 3. Obesitas 4. Menopause 5. "Stress" 6. Merokok 7. Pil	1. Latihan Fisik  2. Alkohol dosis kecil  3. HBsAg Carriage
1. Viskositas ↑ 2. Aktivasi Trombosit ↑ 3. Fibrin ↑ 4. Atheroma ↑ ↓ <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">PKVAS</div>	



## A. TERAPI NON-FARMAKOLOGIK

Terapi Non-Farmakologik yang dapat menurunkan Fibrinogen plasma adalah : 1. Regulasi yang baik Diabetes Mellitus ( $HbA_{1c} < 7\%$ )

2. Diet Rendah Lemak
3. Latihan Fisik teratur
4. Penurunan Berat Badan.
5. Atasi "Stress" (Infeksi, dll)
6. Tidak merokok
7. Hentikan Pil.



Asam Lemak Bebas = ALB (FFA) dapat merangsang sintesis Fibrinogen di Hepar, sedangkan DM dengan regulasi jelek dan merokok dapat meningkatkan ALB ini. Inilah dugaan penyebab naiknya Fibrinogen pada DM dan Perokok.

Mekanisme lain (**hipotesis Meade 1992**) : adalah merokok akan mengaktifkan makrofag-alveoler yang akan menghasilkan Cytokine. Cytokine inilah yang merangsang sintesis Fibrinogen di Hepar (**Cytokine-induced**).

Data **Pagano et al (1992)** menunjukkan bahwa pada NIDDM terdapat peningkatan beberapa komponen : - Fibrinogen

- Aktivitas Faktor VII
- FpA (Fibrinopeptide A)
- Aktivitas Trombosit.

Kadar Fibrinogen pada Perokok tidak segera kembali normal sampai beberapa tahun (**Meade, 1992**). Penurunan waktu terapi belum menjamin normalnya Fibrinogen untuk seterusnya. Oleh karena itu, OAAT dan usaha usaha untuk menurunkan kadar Fibrinogen masih harus diteruskan atau dipantau untuk jangka waktu yang lama.

Jelaslah bahwa, bagi **perokok-berat**, meskipun sudah berhenti merokok, tidak menjamin kembalinya kadar Fibrinogen menjadi normal dalam waktu yang pendek, bahkan masih terdapat sampai 5 tahun.

Oleh karena itu, sebagai preventif, lebih baik biasakan diri untuk tidak merokok selamanya.

Data **Meade (1992)** menunjukkan bahwa **Menopause** sering diikuti dengan meningkatnya Fibrinogen, aktivitas Faktor VII dan kolesterol. Keadaan ini merupakan petunjuk penggunaan OAAT pada wanita Menopause.



Diit rendah ALB (FFA) diduga dapat menurunkan atau menekan sintesis Fibrinogen oleh Hepar.

Oleh karena itu, Diit-B (Penulis 1978) dengan komposisi Kbh 68%, Protein 12%, Lemak 20% dengan P : S ratio  $\pm 1$ , kandungan kolesterol <300 mg/hari pada DM mungkin merupakan terapi rasional untuk menurunkan kadar fibrinogen dalam plasma (Askandar, 1978).

## B. TERAPI FARMAKOLOGIK HIPERFIBRINOGENEMIA

OAAT (Aspirin, Indobufen, Bensiklan, Pentoxifilin, dll) harus mulai diberikan pada keadaan dengan Hiperfibrinogenemia, karena yang terakhir ini merupakan prediktor adanya proses atherosklerosis atau hiperaktivitas trombosit. Namun demikian, OAAT sendiri tidak dapat menurunkan kadar fibrinogen plasma.

Obat-obat yang diduga dapat menurunkan kadar Fibrinogen antara lain (Branchi et al 1992; Meade 1992) :

1. Bezafibrate, Clofibrate, Fenofibrate, Acipimox
2. Stanazolol
3. Ticlopidine
4. Beta-Blockers
5. Calcium Channels Antagonists
6. Pentoxifilin.

Golongan Fibric Acid yang justru menaikkan Fibrinogen adalah Gemfibrosil meskipun yang terakhir ini dapat menurunkan Trigliserida, Kolesterol Total, Kolesterol-LDL, dan menaikkan Kol.-HDL (bila jangka panjang). Tetapi pada saat yang sama, Gemfibrosil dapat menurunkan Trombin.

Pemberian Bezafibrate selama 6 bulan selain menurunkan Trigliserida, Kolesterol-Total, Kolesterol-LDL dan menaikkan Kol.-HDL, juga dapat menurunkan kadar fibrinogen plasma (Loschke et al 1992).

Golongan Fibrate ini dapat menurunkan kadar ALB, sehingga sintesis Fibrinogen oleh Hepar menurun. Menurut Branchi et al (1992), pemberian Simvastatin atau Pravastatin dapat menurunkan kolesterol darah secara nyata, tetapi keduanya dapat menaikkan kadar fibrinogen sesudah 4 bulan (Pravastatin lebih ringan efek hiperfibrinogene-mianya). Tetapi kenaikan ini ternyata tidak berarti, dan ternyata keduanya dapat menurunkan viskositas plasma.

Dari data yang ada pada saat ini, dapatlah ditarik kesimpulan bahwa :

**Bezafibrate dan Acipimox merupakan obat normolipidemik yang dapat menurunkan kadar fibrinogen sesudah diberikan selama enam bulan.**



## DAFTAR PUSTAKA

1. Askandar Tjokroprawiro (1978). The Diabetic Regiments for Patients with Diabetes mellitus (Disertation for Ph.D Degree). Surabaya Januari 14,1978.
2. Askandar Tjokroprawiro (1990). Aspek Klinik Gangguan Faal Trombosit Pada Diabetes Mellitus. Klasifikasi TAT dan Aplikasi Terapi. Pada simposium Era Baru Pemakaian Obat Anti Agregasi Trombosit. Surabaya, 21 Juli 1990.
3. Askandar Tjokroprawiro (1990). Rheological Factors - TAT Classifications in the Aetiology of Diabetic complications. IXth Asia Oceania Congress of Endocrinology. Jakarta, Dec 9-14,1990.
4. Askandar Tjokroprawiro (1993a). GIGULOUCHIPS (Sindrome-11) : Faktor-Faktor Penentu Kualitas Pembuluh Darah (Aspek Klinik Resistensi Insulin). Pada : simposium Cardiology Update III. Jakarta, 14-15 Mei 1993
5. Askandar Tjokroprawiro (1993b). Gangguan Rheologi Pada Diabetes Mellitus (Aspek Klinik Faal Trombosit). Pada : simposium Hemorheologi. Denpasar, 29 Juni 1993.
6. Askandar Tjokroprawiro (1993c). Radikal-Bebas : Aspek klinik dan kemungkinan Aplikasi Klinik. Pada : Simposium Oksidan dan Anti-Oksidan dan Peranannya Dalam Mencegah Progresivitas Kelainan Pembuluh Darah. Editor : Askandar Tjokroprawiro, Pranawa, Subagyo Adi. Surabaya, 28 Agustus 1993.
7. Askandar Tjokroprawiro (1993d). Dislipidemia - Lipid Triad (Pengelolaan Masa Kini). Pada : Simposium Dislipidemia. Surabaya, 4 Desember 1993.
8. Askandar Tjokroprawiro (1994a). GIGULOUCHIPS : Surabaya-Criteria for the quality of Blood Vessels. presented at the Symposium : The Clinical Management of Hyperlipidemia in Asia. Satellite Symposium to the Asian-Pacific Congress on Lipid Risk Factor Control. Hong Kong, 26 Januari 1994.
9. Askandar Tjokroprawiro (1994b). Aspek Kinik Angiopati Diabetik (Pengetahuan Dasar dan SINDROMA-20 : GIGULOUCHIPS-SAF<sub>3</sub>ARIL). Simposium Diabetes Mellitus, Malang, 23 April 1994.
10. Askandar Tjokroprawiro (1994c). Faktor-faktor Risiko Penyakit Metabolik Kardio-Vaskuler (Praktis dan Teoritis : Peran Fibrinogen). Simposium Peran Fibrinogen Terhadap Kualitas Pembuluh Darah. Surabaya, 29 Mei 1994.
11. Askandar Tjokroprawiro (1994d). Pandangan Baru Terapi Farmakologik Dislipidemia. Pengalaman Klinik Simvastatin di Surabaya. Surabaya 28 Agustus 1994.
12. Askandar Tjokroprawiro (1995a). Lipid Triad-Diabetes Mellitus Atherosklerosis (Peran Gemfibrosil). Simposium Lipid Triad Pada Diabetes Mellitus dan Penyakit Jantung Koroner. Surabaya, 14 Januari 1995.
13. Askandar Tjokroprawiro (1995b). Dislipidemia - Diabetes Mellitus : Aspek klinis (peran Lovastatin). Simposium Lovastatin : Perkembangan Mutakhir Dalam Pengelolaan Dislipidemia. Surabaya, 21 Januari 1995.

14. **Askandar Tjokroprawiro (1995c)**. Pedoman Pengelolaan Dislipidemia (GIGULO-CHIPS-SAF<sub>3</sub>ARIL, Deteksi, Pencegahan, dan Terapi). Lokakarya Manajemen Pencegahan Penyakit Kardiovaskuler di Indonesia. Penyelenggara : Dep.Kes.RI, Yan Medik Ciloto (Jawa-Barat), 23-25 Maret 1995.
15. **Branchi a, Rovellini A, gugliandolo G, Sommariva D, Fasoli A (1992)**. Comparative Evaluation of the Effect of 3 Fibrates and of 2 HMG-GA Reductase Inhibitors on Plasma Fibrinogen in Hypercholesterolemic Patients. In : Fibrinogen : A "New Cardiovascular Risk Factor : Eds : Ernst E, Koenig W, Lowe GDO, Meade TW. Blackwell-MZV. Vienna, Austria, 1992, p. 14.
16. **Colwell, JA (1988)**. Platelets, endothelium and diabetic vascular disease. *Diabetes & Metabolism* 14,512.
17. **De Feudis FV. (1991)**. Ginko Biloba Extract (EGb 761) : Pharmacological Activities and Clinical Applications. Elsevier, Paris, p. 61.
18. **Ernst E (1992)**. Some Basic Facts About Fibrinogen - an Introduction. In : Fibrinogen : A "New Cardiovascular Risk Factor. Eds. : Ernst E, Koenig W, Lowe GDO, Met TW. Backwell-MZV. Vienna, Austria, 1992, p. 3
19. **Fitzgerald, GA (1987)**. Dipyridamol. *N.E.J. of Med.* 316,1247.
20. **Lowe GDO (1992)**. Fibrinogen in Clinical Medicine - an Introduction. In : Fibrinogen : A "New Cardiovascular risk Factor. Eds. : Ernst E, Koenig W, Lowe GDO, Meade TW. Backwell-MZV. Wien, Austria, 1992, p. 13.
21. **McMillan, DE (1989)**. Rheological factors in the aetiology of diabetic complications. In : Larkins, R; Zimmet, P; Chisholm, D. eds. *Diabetes 1988*. Elsevier Science Publisher BV, p. 407.
22. **Meade TW (1992)**. Fibrinogen and Arterial Disease : The Next Stages. In : Fibrinogen : A New Cardiovascular Risk Factor. Eds.: Ernst E, Koenig W, Lowe GDO, Meade TW. Blackwell-MZV. Vienna, Austria, 1992, p. 5.
23. **Moncada S. (1978)**. Dipyridamole and Other Phosphodiesterase Inhibitors act as Antithrombotic agents by Potentiation endogenous Prostacyclin. *The Lancet* 17,1286.
24. **Pagano G, Niort G, Tomasini G. (19(1992)**. Bezafibrate Affects Fibrinogen and Some Hemorrhological-Coagulative Parameters in Non-Insulin Dependent Diabetics. In : Fibrinogen : A New Cardiovascular Risk Factor. Eds. : Ernst E, Koenig W, Lowe GDO, Meade TW. Blackwell-MZV. Vienna, Austria, 1992, p. 22.
25. **Renaud, S; Delorgenl, M; Ciavatti, M. (1988)**. Diabetes Mellitus, platelets and ischemic disease. *Diabetes & Metabolisme* 14:473.
26. **Saltiel, E; Ward, A. (1987)**. Ticlopidine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in platelet dependent disease states. *Drug.* 34:222.

--oo0oo--



SELESAI

PAMERAN

01 OCT 1985

