



**PENGARUH PEMBERIAN SIMVASTATIN
TERHADAP FUNGSI MEMORI JANGKA PENDEK
TIKUS WISTAR HIPERLIPIDEMI**

*EFFECT OF SIMVASTATIN ON SHORT TERM MEMORY IN
HYPERLIPIDEMIC WISTAR RATS*

ARTIKEL ILMIAH

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum**

**FAJAR ENGLANDO ALAN ADESTA
G2A 006 060**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
TAHUN 2010**

PENGARUH PEMBERIAN SIMVASTATIN TERHADAP FUNGSI MEMORI JANGKA PENDEK TIKUS WISTAR HIPERLIPIDEMI

Fajar E. Alan Adesta¹, Dani Rahmawati², Budhi Surastris³

ABSTRAK

Latar belakang: Simvastatin merupakan obat golongan statin yang paling banyak menimbulkan gangguan fungsi memori. Meningkatnya kasus dislipidemi menyebabkan peningkatan pengguna obat golongan statin khususnya simvastatin. Selain itu, simvastatin harus dikonsumsi seumur hidup untuk mengontrol kadar lipid darah. Sehingga diperlukan suatu penelitian untuk mengetahui apakah simvastatin berpengaruh terhadap fungsi memori jangka pendek.

Metode: Penelitian eksperimental laboratorik dengan *pre-post test control group design*. Dengan tiga kali pengukuran selama pemberian obat. Sampel berupa 40 ekor tikus wistar yang dibagi secara acak menjadi tiga kelompok yaitu kelompok kontrol, kelompok simvastatin 20mg dan simvastatin 80mg. Ketiga kelompok diberi diet kuning telur intermitten selama tiga minggu agar hiperlipidemi. Pemberian perlakuan berlangsung selama 6 minggu. Pengukuran fungsi memori menggunakan morris water maze dengan menghitung jumlah kesalahan yang didapat. Pengukuran dilakukan sebanyak 4 kali, pertama setelah pemberian diet kuning telur dan tiga kali selama pemberian obat.

Hasil: Rerata kesalahan pada tiap kelompok mengalami penurunan. Dengan kelompok kontrol paling banyak mengalami penurunan. Uji *kruskal-wallis* pada ketiga kelompok didapatkan $p > 0,05$ dari fase pertama sampai keempat. Sedangkan pada uji *friedman*, $p > 0,05$ pada kelompok kontrol maupun simvastatin 20mg dan simvastatin 80mg.

Simpulan: Tidak ada perbedaan bermakna dalam nilai fungsi memori jangka pendek tikus wistar hiperlipidemi antara kelompok yang mendapat simvastatin dengan kontrol dalam 6 minggu pemberian.

Kata kunci: simvastatin, memori jangka pendek

¹Mahasiswa program pendidikan S-1 kedokteran umum FK UNDIP

²Staf pengajar bagian Neurologi FK UNDIP, Jl Dr.Sutomo No.18 Semarang

³Staf pengajar bagian Farmakologi FK UNDIP, Jl Dr.Sutomo No.18 Semarang

EFFECT OF SIMVASTATIN ON SHORT TERM MEMORY IN HYPERLIPIDEMIC WISTAR RATS

Fajar E. Alan Adesta¹, Dani Rahmawati², Budhi Surastri³

ABSTRACT

Background: Simvastatin is a drug which cause most of the cases reported in statin associated memory loss. Raised dislipidemic cases lead raise in statin use especially simvastatin. Besides that, simvastatins must be consume their entire life just to control serum lipid profile. So there should be a research to know if simvastatin have effect on short term memory.

Methods: Experimental laboratoric research with pre-post test control group design. With three times measurement as long as treatment went. Sample consists of 40 wistar rats, divide randomly into 3 groups consists of control group, 2 treatment group consists of simvastatin 20mg and simvastain 80mg. Three groups were given intermittent diet of egg yolk for three weeks. Treatment lasted for six weeks. Memory were measured by morris water maze by counting mistakes. Measurement of memory function were done four times, first were after the intermittent diet of yolk and the rest were taken in the six weeks time when treatment were given.

Result: Average mistakes in each group were declining. With control group being the farthest to decline. Kruskal-Wallis test in each group were $p > 0,05$ from first phase until the forth phase. While friedman test showed $p > 0,05$ in control group nor simvastatin 20mg and simvastatin 80mg.

Conclusion: There were no significant difference in hyperlipidemic rat short term memory function between group that had simvastatin and control group in six weeks treatment.

Keywords: Simvastatin, short term memory

¹ Medical student, Diponegoro University

² Lecturer in department of neurology, Diponegoro University

³ Lecturer in department of Pharmacology and Therapeutics, Diponegoro University

PENDAHULUAN

Menurut survey *World Health Organization* (WHO) 2006, penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyebab mortalitas dan morbiditas tertinggi di Indonesia dan terkait dengan biaya yang cukup tinggi.¹ Faktor-faktor risiko yang berhubungan dengan PJK antara lain: hiperlipidemia, merokok, hipertensi, diabetes mellitus, obesitas, kurang aktivitas, tipe kepribadian, dan stress.² Hiperlipidemi adalah salah satu faktor resiko yang dapat diubah dan menentukan perkembangan serta progresivitas dari penyakit jantung koroner (PJK).³ Sehingga identifikasi dan intervensi pasien dengan hiperlipidemi berperan penting dalam pencegahan PJK.³ Intervensi yang sering dilakukan adalah dengan pemberian obat golongan statin, salah satunya simvastatin.⁴

Penggunaan obat simvastatin mempunyai kecenderungan meningkat.⁴ Ini dikarenakan meningkatnya jumlah pasien hiperlipidemi oleh karena pola hidup tidak sehat dan keunggulan simvastatin sebagai obat penurun kadar lemak darah.^{2,5} Keunggulan simvastatin adalah pertama simvastatin telah mempunyai sediaan generik di Indonesia, yang berarti obat lebih murah dan sudah teruji di masyarakat lebih dari 20 tahun. Kedua, Menurut penelitian pada buku penyakit jantung Braunwalds, simvastatin menurunkan 20% kadar total kolesterol dan penurunan resiko penyakit pembuluh darah sebanyak 24% dengan dosis 40mg/hari.⁵

Simvastatin menurunkan lipid dengan cara menghambat *3-hydroxy-3-methyl-glutaryl koenzim A* (HMG-CoA) reduktase. HMG-CoA reduktase melepaskan

precursor kolesterol asam mevalonik dari koenzim A. Kompetitif inhibisi oleh simvastatin menimbulkan respon kompensasi selular seperti peningkatan enzim HMG-CoA reduktase dan reseptor *Low Density Lipoprotein* (LDL). Dikarenakan peningkatan HMG-CoA reduktase, sintesis kolesterol seluler hanya menurun sedikit, tetapi klirens kolesterol melalui mekanisme reseptor LDL meningkat secara signifikan.⁶

Setiap obat pasti mempunyai efek samping. Efek samping dari simvastatin adalah peningkatan serum aminotransferase pada beberapa pasien dan peningkatan minor plasma keratin kinase.⁷ Penurunan memori jangka pendek telah dilaporkan berkaitan dengan penggunaan simvastatin, baik yang berderajat ringan sampai berat.⁸ Tetapi hal ini belum ada penelitian lebih lanjut.

Memori dibentuk *Long Term Potentiation* (LTP) di dalam hippocampus, dimana perubahan bentuk dari sinaps memastikan sinyal selanjutnya mengikuti neuron yang sama. Peneliti di Universitas California menemukan pCofilin dan f-Actin, dua unsur yang penting dalam pembentukan memori, dimana keduanya bekerja pada sinaps. Ada beberapa hipotesis yg menyatakan bahwa pembentukan kedua unsur tersebut terhambat karena penggunaan statin. Statin mengintervensi jalur mevalonat dengan menghambat HMG CoA reduktase. Sehingga pCofilin dan f-Actin yang dihasilkan dari jalur mevolanat pun ikut berkurang yang menyebabkan turunnya fungsi memori.⁹

Oleh karena itu, peneliti merasa tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh penggunaan simvastatin terhadap fungsi memori jangka pendek.

Dimana digunakan tikus wistar hiperlipidemi sebagai model dan *Radial Arm Maze* (RAM) sebagai tolak ukur fungsi memori jangka pendek.

Dengan tikus wistar hiperlipidemi sebagai model bisa mengurangi dampak negatif yang mungkin terjadi akibat perlakuan sebelum dilakukan penelitian lebih lanjut pada manusia. Sedangkan pengukuran dengan RAM yang ditemukan oleh Olton & Samuelson dibuktikan dapat menjadi tolak ukur fungsi memori jangka pendek karena prosentase tikus benar pertama kali pada delapan lengan RAM adalah 88%.

Penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi dan mengetahui apakah pemakaian simvastatin dapat menimbulkan pengaruh terhadap fungsi memori jangka pendek, serta memberikan masukan informasi untuk penelitian lebih lanjut.

METODE

Penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *pre-post test controlled group design* dengan menggunakan tikus wistar jantan sebagai hewan percobaan. Percobaan dilakukan di laboratorium FK Undip. Penelitian ini dilaksanakan kurang lebih 10 minggu. Populasi penelitian ini menggunakan tikus wistar jantan yang diperoleh dari pusat veterineria farma Surabaya. Dengan kriteria inklusi; tikus wistar jantan, berat badan 140 – 240 gram, umur 16 minggu, aktivitas dan tingkah laku normal, hiperlipidemi. Sampel di aklimatisasi selama satu minggu dengan diberi pakan standar, tikus dipilih secara acak dan dibagi menjadi tiga kelompok, masing-masing terdiri dari 11 ekor tikus dan diberikan diet kuning telur intermitten selama 3 minggu untuk membuat tikus

hiperlipidemi. Dilakukan pengambilan darah sebelumnya untuk melihat homogenitas dari kadar lipid darah yang terdiri dari trigliserid, LDL dan HDL. Simvastatin diberikan setiap hari secara peroral menggunakan sonde lambung pada pagi hari dengan dosis yaitu kelompok kontrol (K): diberi *polysorbat* (pelarut), kelompok simvastatin 80mg : diberi simvastatin 2,05mg/kgBB, kelompok simvastatin 80mg : diberi simvastatin 8,20mg/kgBB. Selama enam minggu perlakuan, tikus dites menggunakan *Morris Water Maze* (MWM) dengan menghitung jumlah kesalahan sebelum tikus mencapai landasan. Pengukuran dilakukan sebanyak tiga kali dengan interval 2 minggu sekali. Pada akhir perlakuan dihitung kembali kadar lipid darah untuk mengetahui apakah sudah kembali normal atau tidak.

Data yang diperoleh dari semua kelompok sampel diolah dengan program computer *SPSS for windows*. Data tersebut dilakukan uji normalitas dengan uji *Shapiro-Wilk*. Didapatkan distribusi data yang tidak normal, maka dilakukan uji beda dengan menggunakan uji *Kruskal-Wallis*. Untuk melihat seberapa besar perubahan fungsi memori jangka pendek tikus dari fase ke fase dilakukan uji *Friedman*.

HASIL

Selama penelitian, didapatkan sampel sebanyak 40 ekor tikus wistar jantan dari populasi tikus wistar pusat veterinaria farma Surabaya dan tidak ada sampel yang dieksklusi. Kemudian sampel diberi perlakuan berupa pemberian kuning telur dimana 7 ekor tikus *drop out* sedangkan pada fase pemberian obat selama 6

minggu 3 ekor tikus drop out. Total tikus yang mengikuti dari awal sampai akhir penelitian adalah 30 ekor tikus.

Data yang diperoleh dari pengukuran kadar lipid darah yang meliputi trigliserida, LDL dan HDL pada awal penelitian menunjukkan varian-varian yang homogen, sehingga dapat dilakukan perlakuan diet tinggi kolesterol.

Tabel 1. Baseline kadar lipid darah

Kadar lipid		Kontrol	Simvastatin 20 mg	Simvastatin 80 mg	Levene's statistic	Nilai p
Trigliserida	Rerata	79,67	80,27	80,50	1,207	0,255
	SD	2,12	3,00	2,17		
LDL	Rerata	52,67	52,82	52,40	0,118	0,067
	SD	1,50	1,47	1,35		
HDL	Rerata	32,33	32,64	32,30	0,134	0,092
	SD	1,32	1,43	1,16		

Data yang diperoleh dari pengamatan fungsi memori adalah data numerik dengan distribusi tidak normal. Deskripsi data yang digunakan adalah mean dan standar deviasi, seperti yang tercantum pada tabel 4.

Rerata kesalahan pada uji memori jangka pendek dengan *Morris Water Maze* dimulai setelah pemberian kuning telur sampai dengan pemberian obat dalam 4 fase. Pada tabel terlihat rerata kesalahan terkecil terdapat pada pengukuran tahap ke-4 pada kelompok kontrol.

Tabel 2. Data deskriptif rerata kesalahan tiap kelompok selama penelitian

KELOMPOK	N	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4	<i>Friedman</i>
Kontrol	9	1,22 ± 0,97sd	1,23 ± 1,01sd	1,00 ± 0,44sd	0,22 ± 0,44sd	0,118
Simvastatin 20mg	10	1,18 ± 1,25sd	0,73 ± 0,65sd	0,91 ± 9,54sd	1,00 ± 1,00sd	0,739
Simvastatin 80mg	11	1,30 ± 0,82sd	0,80 ± 1,87sd	1,00 ± 0,94sd	0,90 ± 0,99sd	0,422
<i>Kruskal-wallis</i>		0,841	0,449	0,928	0,106	

Perbedaan Jumlah Kesalahan antar Kelompok

Untuk melihat hubungan kelompok pada tiap fase dilakukan uji normalitas pada tiap minggu dan didapatkan distribusi data tidak normal, sehingga dilanjutkan dengan uji non-parametrik, yaitu uji *Kruskal-Wallis*.

Pada tabel 4 tidak terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok pada tiap fase. Namun, terlihat perbedaan mencolok antara nilai p pada fase ketiga dengan fase keempat.

Perbedaan Jumlah Kesalahan pada tiap Tahap

Jumlah kesalahan pada tiap fase diuji kenormalannya dengan menggunakan *Shapiro-Wilk* dan didapatkan distribusi data tidak normal, maka dilanjutkan dengan uji *Friedman* untuk melihat adakah perbedaan bermakna antar tahap. Dimana didapatkan $p=0,118$ pada kelompok kontrol, $p=0,739$ pada kelompok simvastatin 20mg dan $p=0,442$ pada kelompok simvastatin 80mg yang berarti tidak terdapat perbedaan jumlah kesalahan yang bermakna di tiap kelompok dengan 4 kali pengukuran.

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh dari pemberian simvastatin terhadap fungsi memori jangka pendek tikus wistar hiperlipidemi.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan 1 kelompok kontrol dan 2 kelompok perlakuan. Pengukuran fungsi memori jangka pendek dilakukan sebanyak 4 kali, 1 kali sebelum pemberian obat dan 3 kali selama pemberian obat. Dengan menggunakan morris water maze, kemampuan memori jangka pendek tikus diukur.^{10,11} Ini dilakukan dengan menghitung jumlah kesalahan yang didapat sebelum mencapai tujuan.

Hasil penelitian menunjukkan penurunan rerata jumlah kesalahan pada tiap kelompok. Dengan rerata kesalahan di akhir penelitian pada kelompok kontrol 0,22 dari sebelumnya 1,22, kelompok simvastatin 20mg 1,00 dari sebelumnya 1,18 dan kelompok simvastatin 80mg 0,90 dari sebelumnya 1,30. Dengan uji *kruskal-wallis* antar kelompok didapatkan $p=0,841$ pada tahap sebelum pemberian obat, $p=0,449$ pada tahap kedua, $p=0,928$ pada tahap ketiga dan $p=0,106$ pada tahap keempat. Pada uji *Friedman* didapatkan $p=0,118$ untuk kelompok kontrol, $p=0,739$ pada kelompok simvastatin 20mg dan $p=0,422$ pada kelompok simvastatin 80mg.

Jumlah kesalahan yang menurun pada tiap kelompok menunjukkan bahwa semua kelompok mengalami peningkatan nilai fungsi memori jangka pendek.^{12,13} Dengan kelompok kontrol mengalami peningkatan paling besar dan kelompok simvastatin 20mg yang paling kecil peningkatannya. Walaupun, tidak ada perbedaan bermakna antar ketiga kelompok dengan uji *kruskal-wallis* pada tiap fase secara individual. Demikian juga dengan Uji *friedman* tidak ada perbedaan bermakna antar fase pada tiap kelompok.

Simvastatin sebagai obat yang berfungsi untuk menurunkan kadar lipid darah seharusnya dapat meningkatkan fungsi memori lebih baik dibandingkan kelompok kontrol setelah pemberian diet kuning telur. Dimana pemberian diet kuning telur membuat tikus menjadi hiperlipidemi. Sesuai dengan penelitian dr Trianggoro (2006) hiperlipidemi menyebabkan penurunan fungsi memori tikus. Pada penelitian ini kenaikan profil lipid diturunkan dengan pemberian simvastatin. Tetapi, pada hasil penelitian didapatkan peningkatan nilai fungsi memori jangka pendek yang tertinggi justru pada kelompok yang tidak diberi perlakuan.

Hasil penelitian seperti ini bukan sesuatu yang baru dimana pada dua jurnal *Pharmacotherapy* yang berjudul *Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review literature* (2003) dan *Simvastatin-associated memory loss* (2001) dibahas mengenai pemakaian simvastatin dalam jangka waktu yang lama menyebabkan gangguan fungsi kognitif seperti amnesia, transient global amnesia, aphasia dan gangguan memori jangka pendek.⁹

Simvastatin adalah obat golongan statin yang larut lemak sehingga dapat menembus sawar darah otak dan mempengaruhi aktivitas sistem saraf pusat.^{6,7,14} Dengan simvastatin terjadi perubahan pada sintesis kolesterol otak, RhoA kinase, dan koenzim Q otak. Dimana defisiensi dari zat-zat tersebut menyebabkan gangguan fungsi sistem saraf pusat seperti fungsi memori.⁹

Secara umum tidak terdapat perbedaan bermakna antar ketiga kelompok pada uji *kruskal-wallis* pada tiap fase secara individual. Hasil ini membuahkan kesimpulan simvastatin tidak menimbulkan perbedaan pada nilai fungsi memori

jangka pendek. Namun, penelitian A Serrano-Pozzo (2010) mengatakan bahwa metabolisme kolesterol otak baru terganggu setelah pemakaian simvastatin selama 12 minggu. Dimana gangguan metabolisme kolesterol otak dapat menyebabkan gangguan fungsi memori.¹⁴ Dalam penelitian ini pemberian simvastatin hanya terbatas pada 6 minggu sehingga dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui apakah pemakaian lebih lanjut menyebabkan penurunan fungsi memori.

SIMPULAN

Pemberian simvastatin tidak menimbulkan perbedaan bermakna dalam nilai fungsi memori jangka pendek tikus hiperlipidemi setelah pemberian selama 6 minggu.

SARAN

Dilakukannya penelitian lanjutan untuk mengetahui apakah pemakaian sampai dengan 12 minggu dapat menimbulkan gangguan fungsi memori jangka pendek.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada dr. Dani Rahmawati, Sp.S(K) dan dr. Budhi Surastri, Msi.Med, dosen pembimbing penulis yang telah memberikan banyak bimbingan dalam penyelesaian penelitian ini. Dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S(K) yang telah membimbing dalam menganalisa hasil penelitian. Orang tua dan keluarga yang telah mendukung penulis dalam penelitian dan semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah memberikan dukungan dan inspirasinya kepada penulis.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Mortality Country Fact Sheet 2006. Available from: World Health Statistic 2006
2. Sargowo D. Proses aterosklerosis sebagai penyebab penyakit jantung koroner: ditinjau dari konsep patologi molekular sebagai landasan teori. *Majalah Kedokteran Indonesia* 1995; 45(5) : 311-15
3. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Mitchell R. *Robbin's Basic Pathology*. 8th ed. Saunders Elsevier. 2007; p. 388 – 90
4. Ma J, Sehgal NL, Ayanian JZ, Stafford RS (2005) National Trends in Statin Use by Coronary Heart Disease Risk Category. *PLoS Med* 2(5): e123. doi:10.1371/journal.pmed.0020123
5. Genest J, Libby P. Clinical trials of drugs affecting lipid metabolism. In: Libby, Bonow, Mann, Zipes. *Braunwald's heart disease*. Saunders Elsevier. 2007
6. Page C, Curtis M, Walker M, Hoffman B. *Integrated Pharmacology* 3rd ed. Mosby Elsevier. 2006; p. 325 – 6
7. Katzung BG. *Basic and clinical pharmacology*. 10th ed. McGraw Hill Lange. 2007; p. 566-8
8. Wagstaff LR, Mitton MW, Arvik BM, Doraiswamy PM. Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2003 Jul. 23(7):871-80.PMID:12885101

- 9.** Hope S. Statin-associated memory loss – One mechanism identified. October 2007. Available from: http://www.spacedoc.net/statin_associated_memory_loss.html
- 10.** D'Hooge R, De Deyn PP. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Res Brain Res Rev.* 2001 Aug;36(1):60-90. Review. PubMed PMID: 11516773
- 11.** Mumby DG, Gaskin S, Glenn MJ, Schramek TE, Lehmann H. Hippocampal damage and exploratory preferences in rats: memory for objects, places, and contexts. *Learn Mem.* 2002 Mar-Apr;9(2):49-57. PubMed PMID: 11992015; PubMed Central PMCID: PMC155935.
- 12.** Harker KT, Whishaw IQ. Impaired place navigation in place and matching-to-place swimming pool tasks follows both retrosplenial cortex lesions and cingulum bundle lesions in rats. *Hippocampus.* 2004;14(2):224-31. PubMed PMID:15098727.
- 13.** Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, O'Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature.* 1982 Jun 24;297(5868):681-3. PubMed PMID:7088155.
- 14.** Orsi A, Sherman O, Woldeselassie Z. Simvastatin-associated memory loss. *Pharmacotherapy.* 2001 Jun;21(6):767-9. PubMed PMID: 11401190.

