



**PENGARUH PEMBERIAN PRAVASTATIN
TERHADAP FUNGSI MEMORI JANGKA PENDEK
TIKUS WISTAR HIPERLIPIDEMIA**

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

ARTIKEL ILMIAH

**Diajukan sebagai syarat untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai derajat strata-1 kedokteran umum**

SEPTIAN RAHADI

G2A006174

PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS DIPONEGORO

TAHUN 2010

EFFECT OF PRAVASTATIN ON SHORT TERM MEMORY IN HYPERLIPIDEMIC WISTAR RATS

ABSTRACT

Background: Pravastatin is an antihyperlipidemic drug that commonly used because relatively safe in precise dosage and usage. But it was reported in some cases that administration of pravastatin could affect short term memory. This study is aimed to prove effect of pravastatin on short term memory in hyperlipidemic wistar rats.

Methods: This was a pre-post test controlled group design, using 27 hyperlipidemic wistar rats in 3 groups which 9 rats in each groups. One group is a control group, the other one was given by pravastatin 20 mg and the last one was given by pravastatin 80 mg. Three groups were given intermittent diet of egg yolk for three weeks. After that, in six weeks time control group were given aquades and treatment group each got pravastatin 20mg and pravastatin 80mg. 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. Data were described in table, tested in Wilcoxon and Kruskal Wallis in SPSS for Windows 16.00.

Result: Wilcoxon for pravastatin 80 mg between first phase and second phase, between first phase and third phase and between first phase and fourth phase were $p < 0,05$. Wilcoxon for pravastatin 20 mg between first phase and second phase, between first phase and thid phase and between first phase and fourth phase were $p < 0,05$. Whereas in Kruskal Wallis test were $p > 0,05$ in first phase, second phase, third phase and fourth phase.

Conclusion: Pravastatin administration hadn't an effect on short term memory in hyperlipidemic wistar rats after 6 weeks of treatment.

Keywords: Pravastatin, short term memory

¹ Medical student in Diponegoro university,

² Lecturer in department of neurology, Diponegoro University

³ Lecturer in department of Pharmacology and Therapeutics, Diponegoro University

PENGARUH PEMBERIAN PRAVASTATIN TERHADAP FUNGSI MEMORI JANGKA PENDEK TIKUS WISTAR HIPERLIPIDEMIA

Septian Rahadi¹ , Dani Rahmawati² , Budhi Surastr³

ABSTRAK

Latar belakang: Pravastatin adalah obat anti hiperlipidemia yang banyak digunakan karena dalam pemakaian dan dosis yang tepat, pravastatin relatif aman untuk penggunaannya. Namun, telah dilaporkan dalam beberapa kasus bahwa penggunaan pravastatin dapat mempengaruhi fungsi memori jangka pendek penggunaannya. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya pengaruh pemberian pravastatin pada tikus wistar hiperlipidemia.

Metode: Desain penelitian ini adalah *pre-post test controlled group design*, menggunakan tikus wistar hiperlipidemia sebagai sampel penelitian. 27 tikus wistar hiperlipidemia dibagi dalam 3 kelompok yaitu masing-masing 9 ekor tiap kelompok dengan 1 kelompok kontrol, 1 kelompok perlakuan yang diberi pravastatin 20 mg dan satu 1 kelompok diberi pravastatin 80 mg. Semua sampel dites menggunakan *Morris Water Maze* 1 x sebelum pemberian pravastatin pada tahap hiperlipidemia. dan tiap 2 minggu sekali selama pemberian pravastatin sebanyak 3 x. Tahap hiperlipidemia berlangsung selama 3 minggu dan pemberian pravastatin berlangsung selama 6 minggu. Setiap kesalahan yang dilakukan tikus sebelum mencapai tujuannya dianggap sebagai gangguan fungsi memori dan data hasil penelitian dideskripsikan dalam bentuk tabel. Untuk menganalisis jumlah kesalahan antar kelompok pada tiap tahap penelitian dilakukan uji *Shapiro-Wilk*, *friedman test* lalu *Wilcoxon*. Sedangkan untuk menganalisis perbedaan jumlah kesalahan pada tiap kelompok dilakukan uji *Kruskal Wallis* menggunakan SPSS for Windows 16.0.

Hasil: Pada uji *friedman*, didapatkan $p > 0,05$ untuk kelompok kontrol, $p < 0,05$ untuk kelompok pravastatin 20 mg dan kelompok pravastatin 80 mg. Pada uji *Wilcoxon*, didapatkan perbedaan jumlah kesalahan yang bermakna ($p < 0,05$) antara tahap 1 dengan tahap 2, tahap 1 dengan tahap 3 dan tahap 1 dengan tahap 4 pada kelompok pravastatin 80 mg maupun kelompok pravastatin 20 mg. Pada uji *kruskal-wallis*, didapatkan $p > 0,05$ pada tahap pertama, tahap kedua, tahap ketiga dan tahap keempat.

Simpulan: Pemberian pravastatin selama 6 minggu tidak berpengaruh terhadap fungsi memori jangka pendek tikus wistar hiperlipidemia.

Kata Kunci: pravastatin, fungsi memori jangka pendek

¹Mahasiswa program pendidikan S-1 kedokteran umum FK Undip

²Staf pengajar Bagian Neurologi FK Undip

³Staf pengajar Bagian Farmakologi FK Undip

PENDAHULUAN

Dewasa ini, penyakit jantung koroner adalah penyebab angka kematian yang sangat tinggi di berbagai negara.¹ Penyakit jantung koroner (PJK) sudah menjadi salah satu masalah utama di bidang kesehatan. Upaya-upaya penekanan angka kematian akibat PJK pun banyak dilakukan. Menghindari faktor resiko PJK yang dapat diubah, seperti obesitas, olahraga yang kurang, hipertensi, stress dan merokok adalah upaya-upaya yang dianjurkan.²

Timbulnya obesitas, kurangnya olahraga dan merokok dapat memunculkan kondisi yang disebut hiperlipidemia. Pencegahan hiperlipidemia pun diharapkan dapat menurunkan angka kejadian penyakit jantung koroner. Salah satu upaya pencegahan hiperlipidemia adalah pemberian obat golongan statin, misalnya pravastatin.³

Pravastatin adalah salah satu obat golongan statin yang tidak menembus sawar darah otak. Pravastatin bekerja dengan menghambat enzim yang memproduksi kolesterol. Kolesterol adalah produk hati dan selama masih dalam kadar yang tepat, kolesterol tidak berbahaya bagi tubuh. Namun, tubuh terkadang memproduksi kolesterol yang berlebihan. Statin menghambat enzim yang berhubungan dengan produksi kolesterol hati, yaitu HMG-CoA(3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA) reductase, lalu menghambat kemampuan hati untuk memproduksi LDL. Ini menyebabkan peningkatan jumlah reseptor LDL pada permukaan sel hati, menghasilkan lebih banyak kolesterol yang dikeluarkan aliran darah.⁴

Pravastatin juga dapat menimbulkan efek-efek yang tidak diinginkan. Beberapa efek samping yang dapat muncul karena pemakaian pravastatin adalah nyeri dada, sakit kepala, nyeri otot, demam, nyeri abdomen kuadran kanan atas, mual, kelelahan, hilang sensasi, sulit bernafas dan menelan, gatal dan serak.⁵ Beberapa penelitian melaporkan bahwa penggunaan pravastatin juga berhubungan dengan penurunan fungsi memori jangka pendek.⁶ Namun penelitian lebih lanjut belum dilakukan.

Memori dibentuk Potensial Jangka Panjang (LTP) di dalam hipokampus, dimana perubahan bentuk dari sinaps memastikan sinyal selanjutnya mengikuti

neuron yang sama. Peneliti di Universitas California menemukan *pCofilin* dan *f-Actin*, 2 unsur yang penting dalam pembentukan memori. Ada hipotesis yang menyatakan bahwa pembentukan kedua unsur tersebut terhambat karena penggunaan pravastatin.⁷ Unsur pembentukan *pCofilin* dan *f-Actin* diproduksi di jalur mevalonat. Sedangkan pravastatin dapat mengintervensi jalur mevalonat dengan menghambat HMG CoA reduktase. Produk-produk dari HMG CoA reduktase yang diproduksi di jalur mevalonat pun jadi ikut terhambat. Salah satunya adalah bahan pembentuk *pCofilin* dan *f-Actin* sehingga muncul hipotesis yang menyebutkan penggunaan pravastatin dapat mempengaruhi penurunan fungsi memori, meskipun pravastatin sendiri tidak menembus sawar darah otak.

Peneliti tertarik melakukan percobaan untuk dapat menunjukkan efek yang ditimbulkan pravastatin terhadap fungsi memori jangka pendek dan penelitian dilakukan dengan menggunakan tikus wistar hiperlipidemia sebagai model dan *Morris Water Maze* (MWM) sebagai alat ukur fungsi memori jangka pendek. MWM sampai sekarang masih digunakan sebagai alat ukur fungsi memori jangka pendek untuk tikus.

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian pravastatin terhadap fungsi memori jangka pendek tikus wistar hiperlipidemia.

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

METODE

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan *pre-post test controlled group design*. Penelitian dilakukan selama 10 minggu dan dilakukan di laboratorium histologi FK Undip. Besar sampel ditentukan sesuai cara Federer, yaitu minimal 9 ekor sampel tiap kelompok penelitian. Penelitian menggunakan 39 ekor tikus wistar jantan yang diperoleh dari Pusat Veterinaria Surabaya, umur 16 minggu, berat badan 140 -240 gram, tikus aktif, tidak ada kelainan anatomi dan

normal menurut Levene's Test pada pemeriksaan fungsi memori jangka pendek *baseline*. Sampel lalu dibagi dalam satu kelompok kontrol dan dua kelompok perlakuan. Satu kelompok perlakuan diberi pravastatin 20 mg, sedangkan satu kelompok lainnya diberi pravastatin 80 mg. Alat dan bahan yang digunakan adalah kandang hewan, timbangan, *Morris Water Maze*, lampu penerangan, sonde lambung, alat pengukur profil lipid, tikus wistar jantan, pravastatin, kuning telur dan polysorbat 80 (10 % g/g dalam air) sebagai pelarut pravastatin.

Data yang dikumpulkan adalah data primer hasil penelitian eksperimental laboratorik yaitu berupa gambaran waktu tempuh tikus wistar pada *Morris Water Maze*.

Sebelum mendapatkan perlakuan, 39 ekor tikus Wistar diadaptasi dengan dikandangkan dan diberi ransum pakan standard dan minuman selama satu minggu. 39 ekor tikus wistar dibagi menjadi tiga kelompok yang masing-masing kelompok terdiri dari 13 ekor wistar yang ditentukan secara acak. Selama penelitian, tikus-tikus tersebut ditempatkan tiga ekor setiap kandang sesuai kelompok penelitian masing – masing.

Setelah diadaptasi, tikus mulai dibuat hiperlipidemia. Bahan untuk membuat hiperlipidemia adalah diet kuning telur. Diet kuning telur intermitten akan diberikan selama 3 minggu. Setelah program diet selesai, tikus akan kembali melakukan percobaan dengan *maze*. Setelah itu, pravastatin mulai diberikan dengan dosis seperti yang tercantum di atas selama 6 minggu. Pravastatin diberikan dengan pelarut polysorbat 80 (10 % g/g dalam air) lewat oral dengan sonde lambung. Tiap 2 minggu selama pemberian pravastatin, tikus akan kembali dites dengan menggunakan *maze*.

Pembuatan diet kuning telur dilakukan dengan cara memisahkan kuning telur dari putihnya, membuat emulsi kuning telur dengan mengocok perlahan, menimbang emulsi kuning telur lalu memberikan diet kuning telur sebesar 3-4 % bobot tikus atau sekitar 10 gram atau 2 cc, diberikan lewat sonde lambung secara intermitten (tiap 2 hari sekali) selama 3 minggu.

Kandang tikus diletakkan dalam ruangan dengan penerangan lampu antara 20-30 lux yang menyala selama 12 jam (06.00-18.00) dan 12 jam berikutnya

(18.00-06.00) lampu dimatikan. Pengaturan ini dimaksudkan untuk sedapat mungkin mengontrol waktu istirahat tikus wistar karena pravastatin diberikan sebelum tikus wistar tidur.

Data yang dianalisis adalah data tikus wistar hasil pemeriksaan *Morris Water Maze* sebelum diberi perlakuan, setelah diet kuning telur intermitten dan setelah pemberian pravastatin setiap 2 minggu sekali selama 6 minggu. Data yang diperoleh adalah rerata durasi waktu tempuh tikus wistar untuk mendapatkan semua makanannya.

HASIL

Sebanyak 7 tikus drop out ketika fase hiperlipidemia. Pada fase pemberian obat selama 6 minggu, 5 tikus drop out. Jumlah sampel yang digunakan hingga akhir penelitian sebanyak 27 ekor dengan jumlah 9 ekor tikus tiap kelompok. Jumlah sampel yang digunakan masih memenuhi syarat jumlah sampel penelitian.

Data yang diperoleh dari distribusi kadar lipid adalah data numerik dengan distribusi data normal. Deskripsi data yang digunakan adalah mean dan standar deviasi, seperti pada tabel 1.

Tabel 1. distribusi kadar LDL, HDL dan Trigliserida (*baseline*)

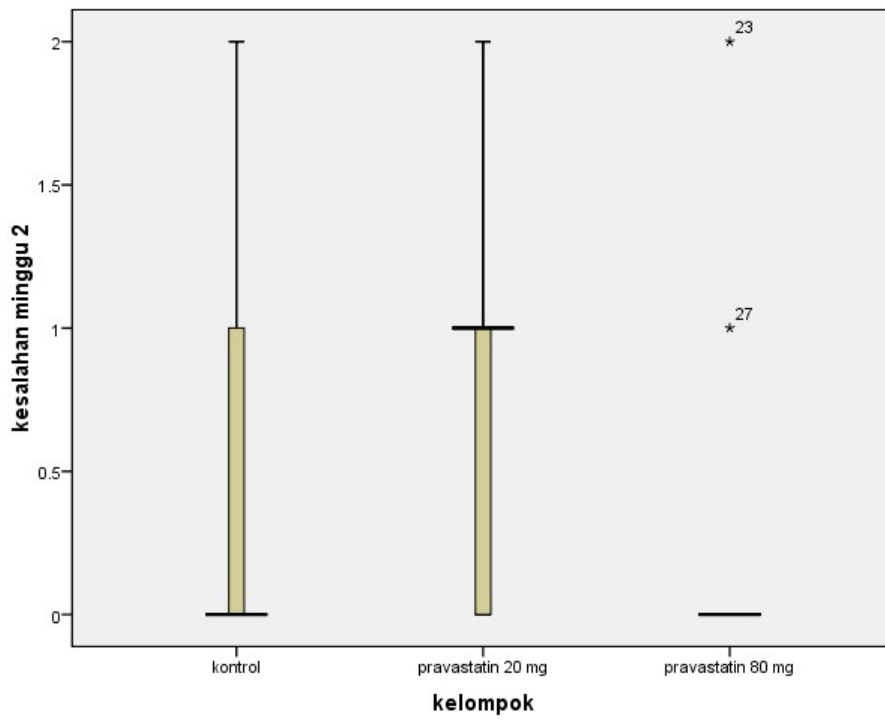
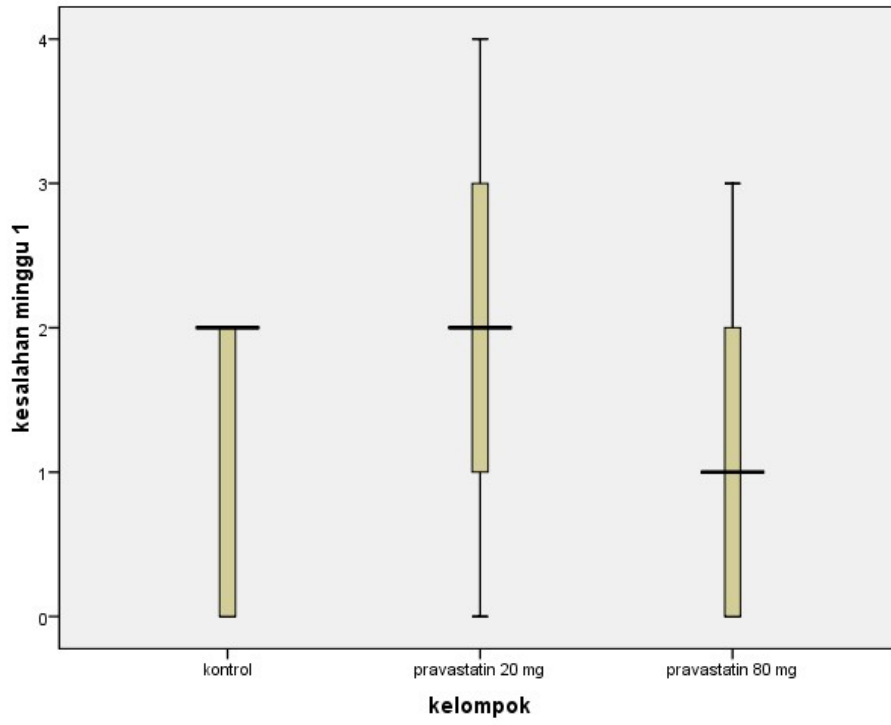
	Kontrol	Pravastatin 20 mg	Pravastatin 80 mg	Levene's Statistic	Nilai p
LDL baseline	Mean= 52,67	53,00	52,00	2,35	0,96
	SD= 1,50	1,94	1,00		
HDL baseline	32,33	32,56	32,56	0,07	0,18
	1,32	1,33	1,00		
Trigliserida baseline	79,67	80,44	80,89	1,33	0,118
	2,121	1,24	1,62		

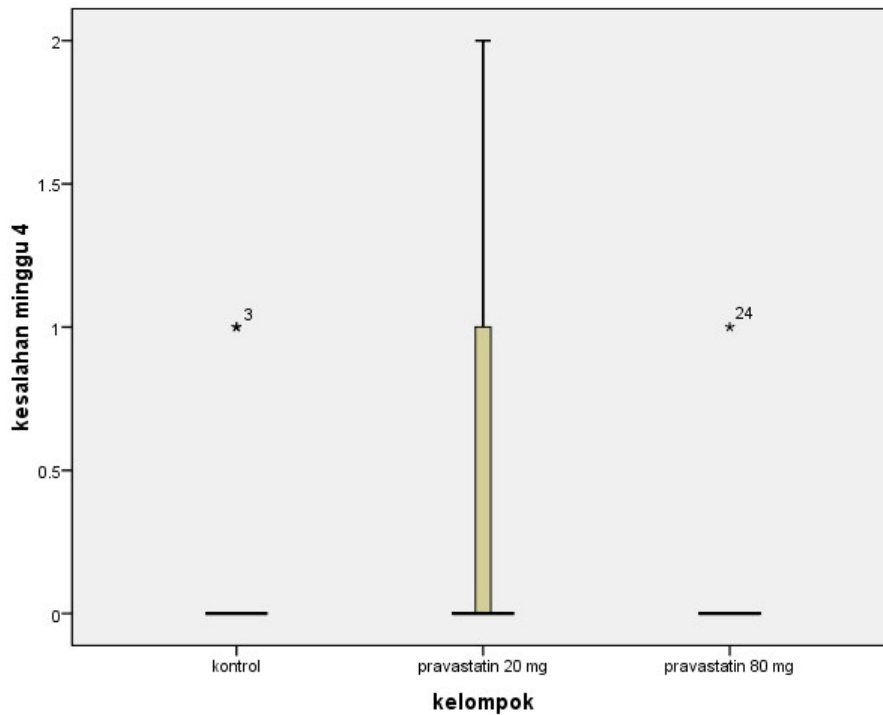
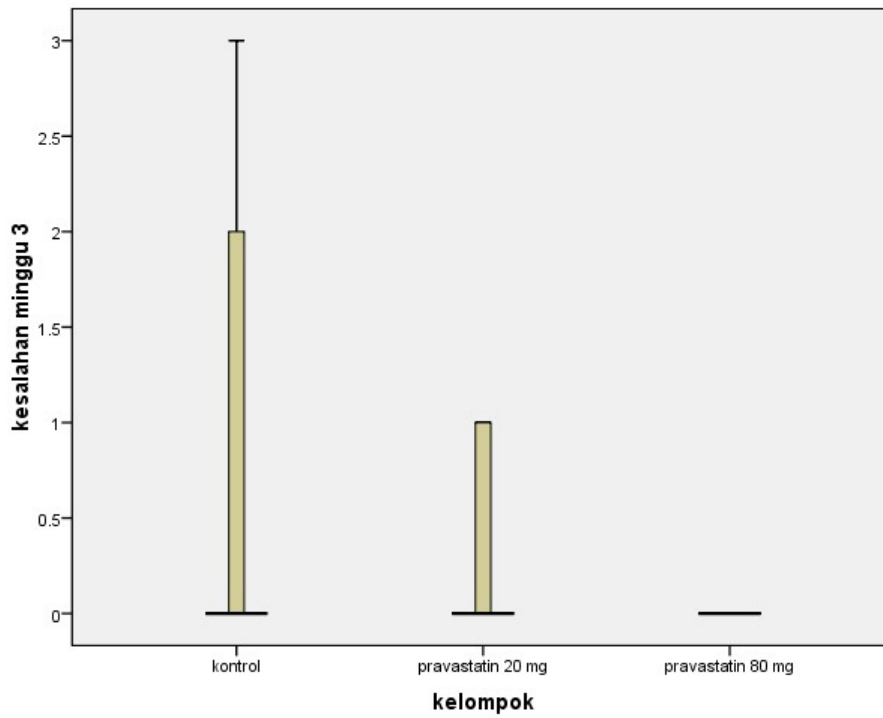
Sedangkan data yang diperoleh dari pengamatan fungsi memori adalah data numerik dengan distribusi data tidak normal. Deskripsi data yang digunakan adalah mean dan standar deviasi, seperti yang tercantum pada tabel 2. Rerata

kesalahan pada uji fungsi memori jangka pendek dengan *Morris Water Maze* dilakukan setelah pemberian kuning telur sampai dengan minggu terakhir pemberian obat.

Tabel 2. Data deskriptif rerata kesalahan pada uji fungsi memori jangka pendek dengan *Morris Water Maze*

	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4	Nilai p pada <i>Friedman</i>
Kontrol	Mean 1,22	1,23	1,00	0,22	0,118
	SD 0,922	1,006	1,323	0,441	
Pravastatin 20 mg	1,89	0,67	0,44	0,44	0,026*
	1,269	0,707	0,527	0,726	
Pravastatin 80 mg	1,22	0,33	0,00	0,111	0,006*
	1,202	0,767	0,00	0,333	
Nilai p pada <i>kruskal wallis</i>	0,442	0,461	0,064	0,491	





Rerata kesalahan pada uji fungsi memori jangka pendek dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk*, dan didapatkan distribusi data tidak normal, maka dilanjutkan dengan uji *friedman test*. Uji *friedman test* didapatkan

$p < 0,05$ pada kelompok pravastatin 80 mg dan kelompok pravastatin 20 mg yang berarti paling tidak terdapat perbedaan jumlah kesalahan yang bermakna pada 4 pengukuran. Sedangkan pada kelompok kontrol, didapatkan $p > 0,05$ yang berarti tidak terdapat perbedaan signifikan pada hasil pengukuran kelompok kontrol. Hasil uji *Wilcoxon* untuk mengetahui dimana letak perbedaan jumlah kesalahan yang bermakna pada kedua kelompok tersebut ditunjukkan pada tabel 3 dan tabel 4.

Tabel 3 Nilai p pada uji *Wilcoxon* pada kelompok pravastatin 80 mg

	Kesalahan Fase2-kesalahan Fase1	Kesalahan Fase3-kesalahan Fase1	Kesalahan Fase4-kesalahan Fase1	Kesalahan Fase3-kesalahan Fase2	Kesalahan Fase4-kesalahan Fase2	Kesalahan Fase4-kesalahan Fase3
P	0,023*	0,026*	0,047*	0,18	0,414	0,317

Tabel 4. Nilai p pada uji *Wilcoxon* pada kelompok pravastatin 20 mg

	Kesalahan fase2-kesalahan fase1	kesalahan fase3-kesalahan fase1	kesalahan fase4-kesalahan fase1	kesalahan fase3-kesalahan fase2	kesalahan fase4-kesalahan fase2	kesalahan fase4-kesalahan fase3
p	0,026*	0,015*	0,046*	0,480	0,530	1,000

Dari kedua tabel diatas didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan signifikan jumlah kesalahan antara fase 1 dan fase 2, fase 1 dan fase 3 dan antara fase 1 dan fase 4, baik pada kelompok pravastatin 20 mg maupun pravastatin 80 mg.

Untuk melihat hubungan antar kelompok pada tiap tahap dilakukan uji normalitas dan didapatkan distribusi data tidak normal, maka dilanjutkan dengan uji *Kruskal-Wallis* seperti telah dijelaskan pada tabel 2. Pada tabel 2, didapatkan $p = 0,442$ pada fase 1, $p = 0,461$ pada fase 2, $p = 0,064$ pada fase 3 dan $p = 0,491$ pada fase 4 yang menunjukkan bahwa jumlah kesalahan antarkelompok pada tiap tahap tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna.

PEMBAHASAN

Pravastatin adalah obat yang berfungsi menurunkan kadar lipid darah.⁸ Dalam penelitian dr Trianggoro (2006), penurunan fungsi memori tikus wistar disebabkan oleh dislipidemia.⁹ Pravastatin yang diberikan untuk mengatasi masalah dislipidemia seharusnya dapat meningkatkan kembali fungsi memori tikus wistar yang sebelumnya telah menurun karena dislipidemia, lebih baik daripada tikus wistar yang tidak diberi pravastatin. Namun hasil akhir penelitian seperti yang telah ditunjukkan tabel 2, perbaikan fungsi memori jangka pendek pada kelompok kontrol dan kedua kelompok perlakuan tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi penurunan rerata kesalahan yang dilakukan sampel pada tiap tahap. Pada kelompok kontrol, rerata kesalahan turun dari 1,22 pada tahap 1 menjadi 0,22 pada tahap 4. Pada kelompok perlakuan yang diberi pravastatin 20 mg, rerata kesalahan turun dari 1,89 menjadi 0,44. Pada kelompok perlakuan yang diberi pravastatin 80 mg, rerata kesalahan turun dari 1,22 menjadi 0,11. Pada uji *friedman*, didapatkan $p=0,118$ untuk kelompok kontrol, $p=0,026$ untuk kelompok pravastatin 20 mg dan $p=0,006$ untuk kelompok pravastatin 80 mg. Hasil tersebut menunjukkan terdapat perbedaan kesalahan yang bermakna pada tiap tahap untuk kedua kelompok perlakuan. Pada uji *Wilcoxon*, didapatkan perbedaan jumlah kesalahan yang bermakna antara tahap 1 dengan tahap 2, tahap 1 dengan tahap 3 dan tahap 1 dengan tahap 4 pada kelompok perlakuan baik yang diberi pravastatin 20 mg maupun kelompok perlakuan yang diberi pravastatin 80 mg. Pada uji *kruskal-wallis* untuk menganalisis perbedaan jumlah kesalahan yang dilakukan antara kelompok kontrol, kelompok perlakuan yang diberi pravastatin 20 mg dan kelompok perlakuan yang diberi 80 mg, didapatkan jumlah kesalahan antarkelompok pada tiap tahap tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna.

Hasil penelitian dapat muncul seperti ini karena pravastatin tidak mempengaruhi kolesterol otak.⁶ Pravastatin dapat mengintervensi jalur mevalonat pada hepar.⁴ Ini berarti juga, pravastatin dapat menghambat HMG CoA reductase dan produk produk HMG CoA reductase yang juga dihasilkan pada jalur mevalonat tersebut. Salah satu produk HMG CoA reductase yang berhubungan

dengan fungsi memori adalah Rho.⁸ Defisiensi produk tersebut juga dikatakan dapat mempengaruhi penurunan fungsi memori jangka pendek sehingga dari situ muncul hipotesis sementara bahwa pravastatin dapat mempengaruhi penurunan fungsi memori jangka pendek. Namun ketidakmampuan pravastatin menembus sawar darah otak¹¹ menyebabkan obat ini tidak mempengaruhi kolesterol otak sehingga tidak berpengaruh signifikan pada penurunan fungsi memori jangka pendek.

Dari hasil diatas, dimana rerata kesalahan pada tahap terakhir yang dilakukan kelompok kontrol tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan rerata kesalahan yang dilakukan kedua kelompok perlakuan, dapat ditarik kesimpulan bahwa selama 6 minggu pemberian pravastatin pada tikus wistar hiperlipidemia, pravastatin tidak mempengaruhi penurunan fungsi memori jangka pendek.

SARAN

Adanya penelitian lanjutan dengan jangka waktu yang lebih lama mengingat pravastatin dikonsumsi seumur hidup oleh penderita hiperlipidemia untuk mengetahui pengaruhnya pada fungsi memori jangka pendek setelah penggunaan pravastatin yang lebih lama .

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada dr. Dani Rahmawati, Sp S(k) dan dr Budhi Surastris, M Si. Med selaku dosen pembimbing, dr Dwi Pudjonarko, M Kes, Sp S selaku ketua penguji, dr Sudaryanto, M Si. Pd selaku penguji, dr Henny Kartikawati, M Kes Sp THT-KL selaku ketua penguji proposal,seluruh staf bagian Farmakologi FK Undip serta seluruh staf bagian Histologi FK Undip atas waktu, bimbingan dan bantuannya hingga penelitian ini dapat selesai.

DAFTAR PUSTAKA

1. Subekti I. Pengelolaan Dislipidemia pada Tingkat Pelayanan Primer. *Majalah Kedokteran Indonesia* 2005; 55 (3) : 285-90.
2. Anwar, T.Bahri. Faktor Resiko Penyakit Jantung Koroner. 2004. Available from: URL: <http://library.usu.ac.id/modules.php?op=modload&name=Download&file=index&req=getit&lid=1258>.
3. 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
4. Katzung BG. *Basic and clinical pharmacology*. 10th ed. McGraw Hill Lange. 2007; p. 566-8
5. Anonymous. What side effects can this medication cause?. Available from: URL: www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a692025.html
6. 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
7. Hope S. Statin associated memory loss: one mechanism identified. 2007 [12 January 2010]. Available from: http://www.spacedoc.net/statin_associated_memory_loss.html
8. Suyatna FD. *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*. Departemen Farmakologi dan terapeutik FKUI. 2007 ; p 373-388.
9. Budisulistyo, T. Hubungan Antara Aterosklerosis yang dilatarbelakangi Dislipidemia Terhadap Fungsi Memori Spasial Tikus Wistar. 2006; p.29-35