

EFEK NEUROPROTEKTIF DAN GANGGUAN KOGNITIF STATIN: SEBUAH LITERATURE REVIEW

Nisa M. Nuraliyah, Rano K. Sinuraya

Program Studi Sarjana, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Indonesia

E-mail: nisa.nuraliyah@outlook.com

Abstrak

Statin merupakan obat lini pertama yang digunakan pada terapi penyakit hiperlipidemia dan pencegahan primer aterosklerosis. Obat ini bekerja dengan menghambat kerja enzim HMG-CoA reduktase dalam proses biosintesis lemak dalam tubuh. Penggunaan statin sangat luas, hal ini mengingat bahwa statin. Pada tahun 2012 *Food and Drug Administration* (FDA) mengeluarkan informasi keamanan tambahan pada penggunaan statin terkait efek sampingnya pada kognisi. Banyak peneliti kemudian melakukan penelitian untuk mengetahui hubungan penggunaan statin dan gangguan kognisi. Terdapat dua hasil yang berbeda terkait efek statin terhadap fungsi kognitif. Sebagian penelitian menemukan bahwa statin dapat mengakibatkan gangguan kognitif sedangkan penelitian lainnya menemukan bahwa statin mempunyai efek neuroprotektif sehingga dapat mencegah terjadinya gangguan fungsi kognitif. Artikel review ini memuat hasil penelitian bagaimana pengaruh statin pada fungsi kognisi dan teori – teori pendukung.

Kata kunci: statin, gangguan kognisi

Abstract

Statin is a group of drug which using as first line therapy in hyperlipidemia, management and primary prevention of atherosclerosis. The mechanism of statin is inhibition of HMG CoA reductase enzyme in lipid biosynthesis. Statin are widely use, because it's effectivity in lowering blood lipid and the side effects are well-tolerated. In 2012, Food and Drug. Many studies have been conducted to analyse the association between statin and cognitive impairment. There are two contrast results about statin effect on cognitive function. Some research found that statin causing cognitive impairment whereas another research found that statins have neuroprotective effect on cognitive function so it can prevent from cognitive impairment. This review contain some result of trials, studies, and review how statin impact cognitive function and supporting theories.

Keywords: statin, cognitive impairment.

Pendahuluan

Statin merupakan obat penurun kolesterol darah yang menjadi lini pertama dalam terapi dislipidemia¹ dan pencegahan primer serta sekunder penyakit kardiovaskular aterosklerosis². Obat ini bekerja dengan menghambat konversi HMG-CoA menjadi prekursor kolesterol, mevalonat, melalui penghambatan enzim HMG-CoA reduktase³. Berbagai penelitian

randomised trial statin secara signifikan dapat menurunkan tingkat kejadian penyakit koroner mayor, revaskularisasi koroner, dan stroke sekitar 20% per mmol/L penurunan kolesterol LDL⁴.

Penggunaan statin telah diketahui cukup aman dan efek samping yang timbul relatif dapat ditoleransi⁵. Namun, statin tidak terlepas dari berbagai efek yang tidak diinginkan yang cukup serius. Efek yang

tidak diinginkan (*adverse effect*) dari statin yang paling sering terjadi adalah miopati⁶. Selain itu berdasarkan penelitian klinis diketahui penggunaan statin dapat menyebabkan efek samping lainnya antara lain hilangnya fungsi kognisi, neuropati, disfungsi pankreas dan hati dan disfungsi seksual⁶. Pada tahun 2012 *Food and Drug Administration* (FDA) mengeluarkan informasi keamanan terkait obat penurun kolesterol darah, statin. Salah satu informasi yang termuat di dalam informasi keamanan tersebut adalah adanya efek kerusakan ingatan dan kognisi pada pengobatan statin⁷. Dalam hal ini FDA menyebutkan data yang ada dan efek penurunan fungsi kognisi karena penggunaan statin tidak dapat dikatakan terjadi secara umum dan tidak secara signifikan menyebabkan gangguan kognitif⁸. Studi observasional terkini dilakukan oleh Roy et al. (2017) di Amerika Serikat pada 3,500 data rekam medik menemukan bahwa hubungan demensia dan gangguan kognitif ringan memiliki nilai signifikansi lebih besar pada pengguna statin dibandingkan dengan bukan pengguna statin⁹.

Telah diketahui bahwa kolesterol sangat berperan penting dalam fungsi kognisi. Kolesterol memiliki peranan penting dalam proses belajar dan memori sehingga gangguan pada sintesis dan metabolisme kolesterol dapat memberikan dampak yang signifikan¹⁰. Kadar kolesterol

dengan fungsi kognisi memungkinkan memiliki hubungan mengingat peningkatan kadar kolesterol dalam darah berhubungan positif dengan peningkatan fungsi kognisi pada penggunaan obat antipsikotik¹¹. Namun demikian, efek statin pada kognisi masih diperdebatkan karena bukti yang telah ada tidak cukup untuk membuat kesimpulan statin menyebabkan gangguan kognitif yang signifikan¹². Dalam studi prospektif-kohort yang dilakukan oleh Beydoun et al. (2011) terhadap 1,604 dan 1,345 partisipan terdiri dari pengguna statin dan bukan pengguna statin dari Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) yang diikuti kurang lebih selama 25 tahun dan dilihat tingkat kejadian demensia serta gangguan kognitif ringan (mild cognitive impairment/MCI) menemukan bahwa pengguna statin memiliki dua sampai tiga kali lipat lebih rendah risiko terjadinya demensia (HR=0.41; 95% CI: 0.18 – 0.92) namun tidak ditemukan pada gangguan kognitif ringan¹³.

Terlepas dari efek samping gangguan kognisi dari statin yang masih diperdebatkan, ulasan ini merangkum beberapa systematic review dan penelitian baik apakah statin dapat menyebabkan gangguan kognisi maupun adanya efek *neuroprotective* dari statin.

Metode

Artikel review dan jurnal hasil penelitian dikumpulkan berdasarkan hasil

penelusuran menggunakan *google scholar* dengan kata kunci ‘statin’, ‘statin and cognitive impairment’, ‘statin and dementia’. Hasil temuan dari artikel dan jurnal penelitian disajikan secara deskriptif.

Hasil dan Pembahasan

Penggunaan statin diketahui dapat menyebabkan gangguan kognitif berupa hilangnya fungsi ingatan dan gangguan kognitif lainnya. Kolesterol sangat berperan dalam proses fungsi otak hal ini mengingat bahwa 25% dari total kolesterol tubuh berada di otak²².

Tabel 1. Hubungan Penggunaan Statin dengan Kejadian Gangguan Kognitif dan Penurunan Risiko Demensia

Peneliti	Desain Penelitian	Jumlah Sampel	Hasil
Wagstaf et al. (2003) ¹⁴	Laporan Kasus	2 orang	Terdapat efek adanya kehilangan kemampuan mengingat pada penggunaan statin
Galatti et al (2006) ¹⁵	Laporan Kasus	1 orang	Pasien (53 tahun) dengan hiperkolesterolemia mengalami kehilangan kemampuan mengingat setelah mengonsumsi rosuvastatin 10 mg/hari
Strom et al (2015) ¹⁶	Studi retrospektif kohort, <i>case control cross-over</i> (13 Januari 1987 – 16 Desember 2013)	482,543 pengguna statin dengan 2 grup kontrol. 482,543 bukan pengguna obat penurun kolesterol dan 26,484	Statin dan obat nonstatin memiliki hubungan kuat dengan efek hilang ingatan jangka pendek pada 30 hari pertama pemakaian dibandingkan dengan

		pengguna obat penurun kolesterol nonstatin.	bukan pengguna.
Evans and Golomb (2009)⁶	Analisis survei pasien	171 orang	Terdapat hubungan gangguan kognitif dan penggunaan statin
King et al (2003)¹⁷	Laporan kasus	2 orang	Terdapat efek samping statin pada fungsi kognitif
Gauthier & Massiocotte (2015)¹⁸	Systematic review dan meta-analysis	-	Tidak terdapat peningkatan risiko gangguan kognitif
Chou et al (2014)¹⁹	Studi Retrospektif Kohort (diikuti selama 10 tahun)	33,398 orang	Statin menurunkan risiko demensia pada pasien lansia
Richardson et al (2013)²⁰	Meta analisis terhadap 57 studi, 27 di antaranya antara lain 3 RCT, 16 studi kohort, 4 studi control-kasus dan 4 studi <i>cross-sectional</i>		Tidak ditemukan efek statin terhadap kognitif
McGuinness et al (2009)²¹	<i>Systematic review</i> sebuah <i>RCT</i>	26,340 orang	Tidak terdapat efek pencegaha terhadap demensia

Perubahan keseimbangan kolesterol dapat dapat menyebabkan degenerasi saraf²³ dan berpengaruh pada fungsi otak. Teori lainnya menjelaskan bahwa kadar kolesterol rendah dapat berdampak pada kurangnya proses myelinasi sel saraf dan dapat menyebabkan demyelinasi dan

gangguan memori¹⁷. Galatti et al (2006) mengemukakan laporan kasus pasien laki-laki ras Kaukasia dengan hiperkolesterolemia yang mengalami kehilangan fungsi ingatan setelah menerima terapi rosuvastatin dan kembali pulih saat terapi dihentikan¹⁵. Temuan

selanjutnya dilaporkan oleh King et al (2003) terkait dua orang wanita ras Kaukasia yang menerima terapi statin (torvastatin dan simvastatin) diketahui mengalami gangguan kognitif yang serius¹⁷.

Pada cakupan yang lebih luas Centre for Adverse Reactions Monitoring (CARM), Selandia Baru, mendapatkan lebih dari 360 laporan efek samping penggunaan statin yang meliputi perubahan mood, kognitif, gangguan tidur, dan gangguan persepsi²⁴. Catatan laporan efek samping obat di *Center for Adverse Reaction Monitoring (CARM)* simvastatin diketahui paling banyak dilaporkan adanya efek kognitif dan psikiatrik sebanyak 21% dari total 692, atorvastatin 19% dari 136, fluvastatin 21% dari 116, dan pravastatin 18% dari 44²⁴. Suatu studi retrospektif kohort dilakukan oleh Storm et al (2015) pada 482,543 subjek penelitian dan 482,543 kontrol di Inggris menemukan adanya hubungan kuat antara penggunaan statin dan gangguan kognitif (berupa penurunan kemampuan mengingat) akut¹⁶.

Statin bukan satu-satunya obat penurun kolesterol yang memberikan efek samping pada kognitif, pada penelitian yang sama Storm et al (2015) menemukan tidak terdapat perbedaan efek samping gangguan kognitif pada penggunaan statin dengan pengguna obat penurun lipid lain (fibrat, ezetimibe, dan lainnya)¹⁶. Selain itu, gejala gangguan kognitif yang dilaporkan

pada umumnya adalah gangguan memori jangka pendek dan timbul pada saat penggunaan beberapa bulan atau pada penggunaan dosis besar²⁵

Namun demikian, efek statin secara pasti pada gangguan kognitif masih diperdebatkan. Berbagai penelitian menemukan tidak adanya hubungan yang signifikan antara penggunaan statin dengan gangguan kognitif, hal ini didasarkan pada meta-analisis pada RCT dan studi prospektif kohort melibatkan 23,443 subjek penelitian²⁶ dan 25 RCT dengan control placebo terhadap 46,836 subjek penelitian²⁷. Berdasarkan meta analisis yang dilakukan oleh Macedo et al. (2014) terhadap studi observasional hubungan dan perkembangan terjadinya demensia dan pemakaian statin yang melibatkan 13 penelitian dengan jumlah subjek penelitian 2.762.899 menemukan bahwa terdapat efek protektif penggunaan statin²⁸. Gauthier & Massiocotte (2015) menambahkan terdapat penurunan potensi perkembangan penyakit Alzheimer (salah satu tipe demensia/gangguan kognitif) sebesar 39 % pada pasien yang mengonsumsi statin dibandingkan dengan pasien kontrol¹⁸. Chou et al (2014) menemukan bahwa statin dapat mengurangi risiko terjadinya gangguan kognitif/demensia pada pasien lansia di Taiwan¹⁹. Pada patogenesis demensia, contohnya pada penyakit Alzheimer, dikenal dengan adanya pembentukan

berlebih protein β -amyloid²⁹, β -amyloid merupakan suatu protein (peptida) penanda utama pada diagnosis penyakit Alzheimer³⁰.

Menurut Sato dan Morishita (2015) adanya lipid dapat memicu terjadinya penggumpalan protein²³ seperti yang terjadi pada pembentuk plak amyloid pada penyakit Alzheimer. Hal tersebut didasarkan pada penelitian yang dilakukan oleh Reed et al., (2014) ditemukan terdapat hubungan antara kadar LDL yang tinggi dan HDL rendah dengan adanya plak amyloid dalam hasil PET³¹. Beta amyloid merupakan suatu protein penanda penyakit Alzheimer yang berperan dalam patogenesis dan perkembangan penyakit Alzheimer. Protein ini terdeposit dalam otak dan membentuk plak neuritik³⁰. Bukti terkini menunjukkan bahwa terdapat hubungan banyaknya deposit protein beta amyloid dengan tingkat keparahan demensia³⁰. Hasil studi *in vitro* menunjukkan bahwa statin berperan dalam metabolisme protein precursor β -amiloid (APP) dan mengurangi kadar protein amyloid-beta ($A\beta$) ekstraselular³². Keberadaan protein amyloid-beta dapat menyebabkan rusaknya sel saraf (karena bersifat sitotoksik) dan memicu perkembangan demensia. Pada percobaan yang dilakukan oleh Refolo et al. (2000) terhadap model hewan percobaan tikus transgenik ditemukan bahwa kondisi hiperkolesterolemia meningkatkan

akumulasi protein beta amyloid³³. Bitzur (2016) menambahkan hiperkolesterolemia berubungan dengan peningkatan senyawa oxysterol, 27-hidroksikolesterol, yang dapat menembus sawar darah-otak²².

Namun dalam sebuah review yang dilakukan oleh Cochrane yang melibatkan dua penelitian dengan 26.340 partisipan dalam rentang usia 40 – 82 tahun yang diikuti selama 3.2 tahun dan 5 tahun hasil penilaian fungsi kognitif menunjukkan tidak ada perbedaan antara kelompok yang diberi statin dan placebo²¹. Hal yang sama juga ditemukan pada systematic review yang dilakukan oleh Gauthier dan Massiocotte et al (2015) bahwa pada berbagai meta-analisis tidak ditemukan peningkatan risiko terjadinya gangguan kognitif pada individu yang menggunakan statin¹⁸.

Gangguan fungsi kognitif (demensia) merupakan salah satu penyebab utama disabilitas di berbagai negara³². Di sisi lain, pengobatan statin meningkat seiring dengan peningkatan usia³⁴. Adanya efek samping statin terhadap fungsi kognitif dapat menurunkan tingkat kesehatan lansia. Perlu adanya penelitian lanjutan dengan sampel yang lebih besar dan pengambilan dari berbagai tempat dan ras sehingga dapat diketahui efek statin terhadap fungsi kognisi.

Simpulan

Efek samping statin terhadap fungsi kognitif masih diperdebatkan karena

terdapat hasil penelitian yang berlawanan. Perlu dilakukannya penelitian klinis yang melibatkan subjek penelitian dari berbagai ras dan usia.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Bapak Rano K. Sinuraya, M.KM., Apt. selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu untuk membimbing penulis, meberikan kritik, saran dan perbaikan dalam penulisan artikel review ini serta kepada Bapak Rizky Abdullah, Ph. D. Apt. selaku dosen mata kuliah metodologi penelitian yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat bagi penulis.

Daftar Pustaka

1. McFarland, et al. 2014. Molecular Mechanism Underlying the Effect of Statins in the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*, 20607 - 20637.
2. Desai, et al. 2014. Non-cardiovascular effects associated with statins. *British Medical Journal*, 30 - 37.
3. McKenney, J. M. 2003. Pharmacologic Characteristic of Statins. *Clin. Cardiol.*, III-33 - III-38.
4. Baigent, et al. 2005. Efficacy and safety pf cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participant in 14 randomised trials of statins. *Lancet*.
5. Kashani, et al. 2006. Risk associated with statin therapy: A systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation*, 88 - 97.
6. Golomb, B. A. and Evans, M. A. 2010. Statin Adverse Effects: A Review of the Literature and Evidence for Mitochondrial Mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs*, 373 - 418.
7. Administration, U. F. 2012. *FDA Drug Safety Communication: important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs*. Available at <http://www.fda.gov/%20Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm> (Retrieved June 1, 2017)
8. Rojas-Fernandez, et al. 2014. An assessment by Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 update. *Journal of Clinical Lipidology*, S5 - S16.
9. Roy, et al. 2017. Association of Cognitive Impairment in Patients on 3-Hydroxy-3Methyl-Glutaryl-CoA Reductase Inhibitors. *J Clin Med Res*, 638 - 649.
10. Schreurs, B. G. 2010. The Effects of Cholesterol on Learning and Memory. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 1366 - 1379.
11. Krakowski, M. and Czobor, P. 2011. Cholesterol and cognition in schizoprenia: A double-blind study of patients randomized to clozapine, olanzapine and haloperidol. *Schizophrenia Research*, 27 - 33.
12. Banach, et al. 2016. Intensive LDL-cholesterol lowering therapy and neurocognitive function. *Pharmacology & Therapeutics*.
13. Beydoun, et al. 2011. Statins and serum cholesterol's association with incident dementia and mild cognitive impairment. *J Epidemiol Community Health*, 949 - 957.
14. Wagstaff, et al. 2003. Statin-Associated Memory Loss: Analysis of 60 case Reports and Review of Literature. *Review of Therapeutics*, 871 - 880.
15. Galatti, L., Polimeni, G., Salvo, F., Romani, M., Sessa, A., & Spina, E. (2006). Short-Term Memory Loss

- Associated with Rosuvastatin. *Pharmacotherapy*.
16. Strom, B. L., Schinnar, R., Karlawish, J., Hennessy, S., Teal, V., & Bilker, W. B. (2015). Statin Therapy and Risk of Acute Memory Impairment. *JAMA Internal Medicine*.
 17. King, et al. 2003. Cognitive Impairment Associated with Atorvastatin and Simvastatin. *Pharmacotherapy*, 1663 - 1667.
 18. Gauthier, J. and Massiocotte, A. 2015. Statins and their effect on cognition. *Can Pharm J (Ott)*, 150 - 155.
 19. Chou, et al. 2014. Statin use and incident dementia; A nationwide cohort study of Taiwan. *International Journal of Cardiology*.
 20. Richardson, K., Schoen, M., French, B., Umscheid, C., Mitchell, M., Arnold, S., et al. (2013). Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med*, 88 - 97.
 21. McGuinness, B., Craig, D., Bullock, B., & Passmore, P. (2009). Statins for prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*.
 22. Bitzur, R. 2016. Remembering Statin: Do Statins Have Adverse Cognitive Effects. *Diabetes Care*, S253 - S259.
 23. Sato, N. and Morishita, R. 2015. The roles of lipid and glucose metabolism in modulation of β -amyloid, tau, and neurodegeneration in the pathogenesis of Alzheimer disease. *Aging Neuroscience*.
 24. Tatley, M. and Savage, R. 2007. Psychiatric Adverse Reactions with Statins, Fibrates and Ezetimibe. *Drug Safety*, 195 - 201.
 25. Jukema, et al. 2012. The Controversies of Statin Therapy: Weighing Evidence. *Journal of American College of Cardiology*, 875 - 881.
 26. Swiger, K., Manalac, R., Blumenthal, R., Blaha, M., & Martin, S. (2013). Statins and cognition: A systematic review and meta-analysis of short and long-term cognitive effects. *Mayo Clinic Proceedings*, (pp. 1213 - 1221).
 27. Ott, B., Daiello, L., Dahabeh, I., Springate, B., Bixby, K., Murali, M., et al. (2015). Do statin impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of General Internal Medicine*, 348 - 358.
 28. Macedo, A., Taylor, F., Cassas, J., Adler, A., Prieto-Merino, D., & Ebrahim, S. (2014). Unintended effects of statins from observational studies in the general population: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*.
 29. Jarret, J., Berger, E., & Lansbury, P. (1993). The carboxy terminus of the β -amyloid protein is critical for seedin of amyloid formation: implication for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochemistry*, 4693 - 4697.
 30. Murphy, et al. 2010. Alzheimer's disease and β -amyloid Peptide. *J Alzheimers Dis*.
 31. Reed, et al. 2014. Association between serum cholesterol levels and cerebral amyloidosis. *JAMA Neurol.*, 195 - 200.
 32. Miida, et al. 2007. Prevention of stroke and dementia by statin therapy: Experimental and clinical evidence of their pleiotropic effects. *Pharmacology & Therapeutics*, 378 - 393.
 33. Refolo, et al. 2000. Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer amyloid pathology in a transgenic mouse model. *Neurobiol. Dis*, 21 - 31.
 34. Korytkowski, M., & Forman, D. (2017). Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Factors in the Older Adult Patient With Diabetes. *Diabetes Care*, 476 - 484.