

Statin sebagai Protektor Otak pada Cedera Otak Traumatik

Kenanga Marwan S^{*)}, Cindy E Boom^{**)}, Rovina Ruslami^{***)}, Tatang Bisri^{****)}

^{*)}Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat-RSUD Ulin Banjarmasin, ^{**)}Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Rumah Sakit Pusat Jantung Nasional Harapan Kita Jakarta, ^{***)}Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, ^{****)}Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran–Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Cedera otak traumatik (COT) masih menjadi masalah morbiditas dan mortalitas utama di dunia. Cedera otak traumatik dengan cepat mencetuskan cedera sekunder yang dapat memperburuk *outcome*. Proteksi otak bertujuan untuk mencegah cedera otak sekunder dengan cara melakukan metode dasar, hipotermi, neurofarmakologi dan kombinasi hipotermi dan farmakologik. Metode dasar pada proteksi otak adalah dengan cara menjaga jalan napas bebas sepanjang waktu, oksigenasi yang adekuat, mencegah hipokarbia, pengendalian tekanan darah, pengendalian tekanan intrakranial, pengendalian tekanan perfusi otak, dan pengendalian kejang. Neurofarmakologi pada proteksi otak yaitu dengan menggunakan obat yang memiliki efek proteksi otak. Statin, suatu inhibitor 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzym-A (HMG CoA) reduktase telah dikenal sebagai obat penurun lemak darah. Statin memiliki efek pleiotropik yang bersifat kolesterol-independen dengan efek yang potensial dalam tatalaksana gangguan neurologis. Efek ini berupa kemampuan menurunkan hemostasis dengan cara mengurangi efek trombotik dan kaskade koagulasi, meningkatkan fibrinolisis dan kaskade antikoagulasi, memperbaiki fungsi endotel, mempercepat bioavailabilitas nitrat oksida, antioksidan, aktifitas imunomodulasi dan antiinflamasi, serta menstabilkan plak aterosklerosis. Pada kasus COT, statin menurunkan trombotik intravaskuler dan menurunkan mediator inflamasi seperti TNF α , IL-6 dan IL-1 β . Hal ini membuat statin menjadi kandidat yang ideal untuk penanganan cedera otak akut.

Kata kunci: cedera otak traumatik, statin, efek pleiotropik, antitrombotik, antiinflamasi

JNI 2017;6(1): 48–57

Statin As Brain Protector In Traumatic Brain Injury

Abstract

Traumatic brain injury (TBI) still represents the leading cause of morbidity and mortality in the world. Traumatic brain injury could rapidly develop secondary brain injury after trauma that can make worst the outcome. Brain protection procedures to prevent secondary brain injury are basic method, hypothermia, neuropharmacology, and combination of both hypothermia and neuropharmacology. Basic method such as patency airway, adequate oxygenation, blood pressure control, intracranial pressure monitoring, maintain cerebral perfusion pressure and prevent of seizure. Neuropharmacology is one technique to do brain protection by using drugs with neuro-protection effect. Statin, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzym-A (HMG CoA) reductase inhibitor is hypolipidemic drug which has pleiotropic effect in cholesterol-independen manner and suggest potential effect in neurologic disorder such as decreased hemostatic and decreased thrombotic effect and cascade coagulation, increased fibrinolytic and anticoagulation cascade, improve endothelial function, increase nitric oxide bioavailability, antioxidant, immunomodulation and anti-inflammatory activity and stabilize plaque atherosclerotic. In TBI, statin reduce intravascular thrombocytosis and decreased inflammatory mediator like TNF α , IL-6 dan IL-1 β . These makes statin becomes ideal candidate for management acute brain injury. .

Key words: traumatic brain injury, statin, pleiotropic effect, antithrombocyt, antiinflammatory

JNI 2017;6(1): 48–57

I. Pendahuluan

Cedera otak traumatik (COT) merupakan penyebab hampir setengah dari seluruh kematian akibat trauma. Di negara maju seperti di Amerika, COT merupakan penyebab kematian terbanyak untuk kelompok usia muda (15–44 tahun) dan merupakan penyebab kematian ketiga secara keseluruhan.¹ Saat otak mengalami cedera mekanik, proses cedera berkembang cepat dan meliputi (a) cedera primer akibat benturan langsung atau tidak langsung yang menyebabkan terjadinya regangan atau terputusnya jaringan otak, hematoma subdural dan iskemik otak, (b) cedera sekunder yang dikarakteristikan oleh cedera otak difus dan reaksi inflamasi, dan (c) regenerasi.²

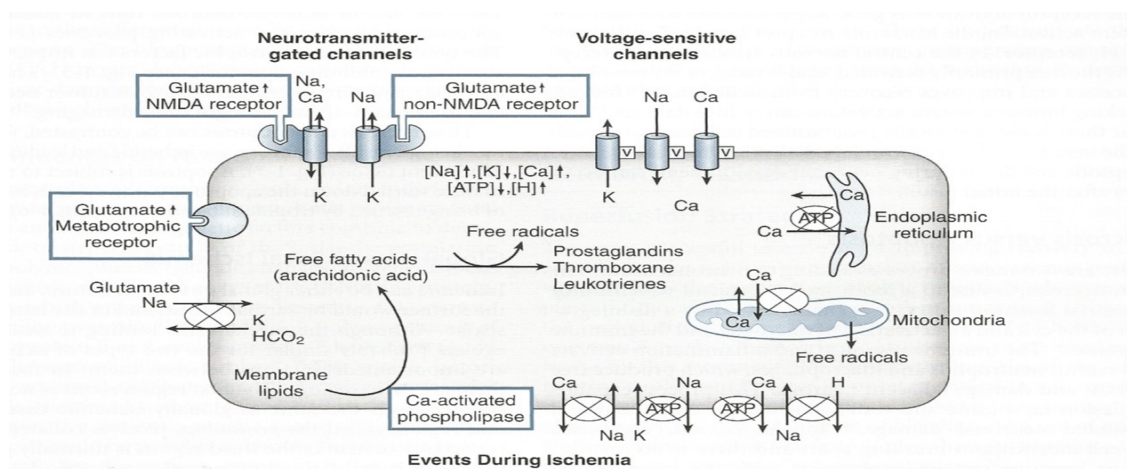
II. Patogenesis Cedera Otak Traumatik

Tahap awal pasca COT ditandai dengan rusaknya jaringan otak secara langsung, gangguan regulasi aliran darah otak (ADO) dan gangguan metabolisme otak. Gambaran “mirip iskemik” ini menyebabkan akumulasi asam laktat akibat glikolisis anaerob, meningkatnya permeabilitas membran dan terbentuknya edema. Karena metabolisme anaerob tidak adekuat dalam memberikan energi untuk sel-sel otak, cadangan ATP turun dan terjadi kegagalan pompa ion. Tahap kedua kaskade patofisiologi COT ditandai oleh depolarisasi membran terminal disertai

pelepasan berlebihan dari neurotransmitter eksitatori (misalnya glutamat dan aspartat), aktivasi N-metil-D-aspartat, α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol-propionat, dan kanal Ca^{2+} dan Na^+ . Selanjutnya terjadi influx Ca^{2+} dan Na^+ menyebabkan proses katabolik intraseluler. Ca^{2+} mengaktifkan peroksidasi lipid, protease dan fosfolipase yang pada gilirannya akan meningkatkan kadar asam lemak bebas dan radikal bebas (gambar 1).³

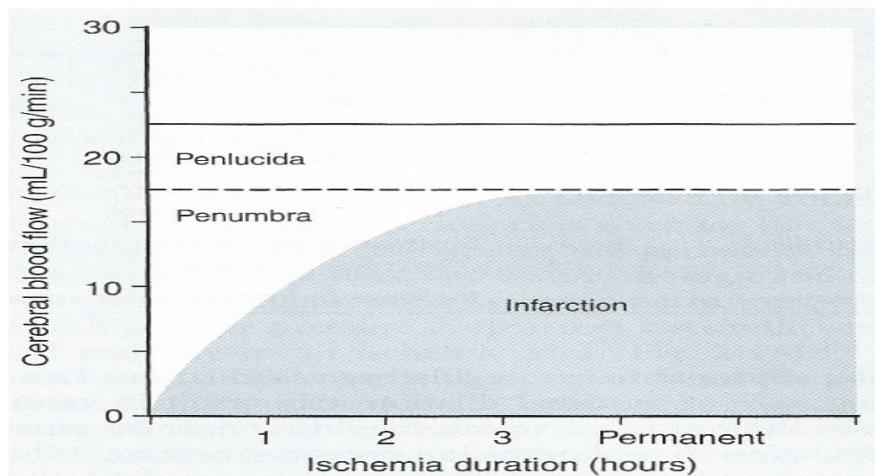
Selanjutnya, aktifnya kaspase (protein ICE-like), translokase, dan endonuklease menginisiasi perubahan struktur membran biologis secara progresif dan DNA nukleosomal (frakmentasi DNA dan hambatan perbaikan DNA). Peristiwa ini secara bersamaan menyebabkan degradasi membran vaskuler dan struktur seluler dan akhirnya nekrosis atau program kematian sel (apoptosis).¹

Pada pasien COT terjadi hipoperfusi otak pada tahap awal cedera. Secara bersamaan, hiperemia juga terjadi segera setelah iskemik pasca trauma. Patologi ini bersifat merusak sebagaimana iskemik mempengaruhi luaran pasien COT, karena kenaikan ADO tanpa kemampuan memenuhi kebutuhan metabolik dikaitkan dengan vasoparalisis yang selanjutnya diikuti dengan meningkatnya volume darah otak (VDO) dan pada gilirannya akan terjadi kenaikan tekanan intrakranial.¹ Aliran darah otak tergantung pada



Gambar 1. Efek Iskemik pada Tingkat Ion dan Metabolit Sel Saraf

Dikutip dari: Kass IS et al.³



Gambar 2. Interaksi antara Durasi dan Lama Turunnya ADO pada Fungsi Neurologis

Dikutip dari: Joshi S et al.⁶

tekanan arteri otak dan resistensi pembuluh darah otak, normal ADO sekitar 50–54 ml/100 gr/mnt atau sekitar 15% dari curah jantung. Aliran darah ke substansia grisea 75–80 mg/100 gr/mnt, sedangkan substansia alba 20–30 ml/100 gr/mnt karena metabolisme otak lebih banyak di substansia grisea. Bila ADO < 20 ml/100 gr/mnt, elektroensefalografi (EEG) menunjukkan tanda iskemik. Bila ADO 6–9 ml/100 gr/mnt, Ca²⁺ masuk ke dalam sel. Jaringan otak yang menerima ADO antara 18–23 ml/100 gr/mnt secara fungsional tidak aktif, tetapi fungsi dapat dipulihkan setiap saat dengan kembali naiknya perfusi (*penlucida*). Pada jaringan otak dengan ADO yang lebih rendah, terjadinya infark adalah menunggu waktu. Fungsi akan kembali pulih (*penumbra*), jika perfusi kembali adekuat sebelum batas waktu terjadinya infark (gambar 2).^{1,4,5} Autoregulasi pembuluh darah otak dan reaktivitas terhadap CO₂ merupakan mekanisme penting yang memperkuat ADO. Kedua hal ini menjadi dasar penatalaksanaan TPO dan TIK, yang mana bila terjadi gangguan dari mekanisme regulasi tersebut akan meningkatkan resiko terjadinya cedera otak sekunder. Setelah COT, autoregulasi ADO seperti vasokonstriksi atau vasodilatasi sebagai respon atau upaya untuk menaikkan atau menurunkan TPO akan terganggu atau rusak. Jika dibandingkan dengan autoregulasi ADO, reaktivitas pembuluh darah otak terhadap CO₂ seperti vasokonstriksi atau vasodilatasi sebagai respon terhadap hipokapnia atau hiperkapnia lebih

penting untuk diperhatikan. Pada penderita COT berat dengan prognosis yang buruk, gangguan reaktivitas terhadap CO₂ muncul pada tahap awal setelah terjadinya trauma.¹

Vasospasme otak pascatrauma merupakan cedera sekunder yang menentukan luaran penderita. Vasospasme dialami lebih dari 1/3 kasus COT dan mengindikasikan adanya kerusakan otak yang berat. Gambaran sementara dan hipoperfusi vasospasme yang meluas pasca trauma berbeda dengan vasospasme yang terjadi setelah perdarahan subarakhnoid. Onsetnya bervariasi dari 2–15 hari pascatrauma dan hipoperfusi (secara hemodinamik bermakna vasospasme) terjadi pada 50% penderita. Mekanisme yang mendasari vasospasme meliputi depolarisasi kronik sel otot polos akibat berkurangnya aktivitas kanal kalium, lepasnya endotelin akibat berkurangnya keberadaan nitrat oksida, depleksi siklik GMP pada sel otot polos pembuluh darah, adanya potensiasi prostaglandin menginduksi vasokonstriksi dan terbentuknya radikal bebas.¹ Cedera otak traumatik secara cepat mencetuskan cedera sekunder yang menimbulkan cedera sel dan atau perbaikan sel. Seringkali cedera sekunder ini menimbulkan konsekuensi neurologis jangka panjang, termasuk gangguan neurokognitif. Berdasarkan gambaran COT pada hewan pengerat (rodent), secara umum tahap awal COT dapat dibedakan atas 3 periode: menit-menit pertama setelah cedera, setelah 24

Tabel 1 Tahap Awal Cedera Akut Sekunder Pasca COT

Menit	Menit-24 jam	24-72 jam
Sel/akson teregang, neurofilamen tertekan, gagalnya transport aksonal, pembengkakan akson, diskoneksi akson	kerusakan oksidatif: meningkatnya oksigen reaktif dan nitrogen spesies (peroksidase lipid, oksidasi protein, peroksinitrat), berkurangnya antioksidan endogen (misal: glutation)	kegagalan metabolik akibat non-iskemik
Rusak sawar darah otak	iskemia	
Aktivitas neuron berlebihan, pelepasan glutamat	Edema: sitotoksik, vasogenik	
Perubahan meluas neurotransmitter: katekolamin, Perubahan meluas neurotransmitter: katekolamin, serotonin, histamin, GABA, asetilkolin	Aktivasi enzim: kinin-kalikrein, kalpains, kaspase, Aktivasi enzim: kinin-kalikrein, kalpains, kaspase, endonuklease, metaloproteinase	
Hemoragik (heme, toksisitas yang dicetuskan oleh besi)	Berkurangnya ATP: perubahan metabolisme otak (merubah pemakaian glukosa dan menggantinya dengan sumber energi yang lain), meningkatnya laktat	
Kejang-kejang	Perubahan sitoskeleton di badan sel dan akson	
Gangguan fisiologi: turunnya ADO, hipotensi, hipoksemia, naiknya TIK, turunnya TPP	Perubahan besar ekspresi gen: siklus sel, metabolisme, inflamasi, reseptor, kanal dan transport, sinyal transduksi, sitoskeleton, protein membran, neuropeptida, faktor pertumbuhan, dan protein-protein yang terlibat proses transkripsi/translasi	
Meningkatnya produksi radikal bebas	inflamasi: sitokin, kemokin, sel adhesi molekul, influks leukosit, aktivasi makrofag	
Terganggunya hemostasis kalsium		
Rusaknya mitokondria		

Dikutip dari: Marguiles S et al.⁷

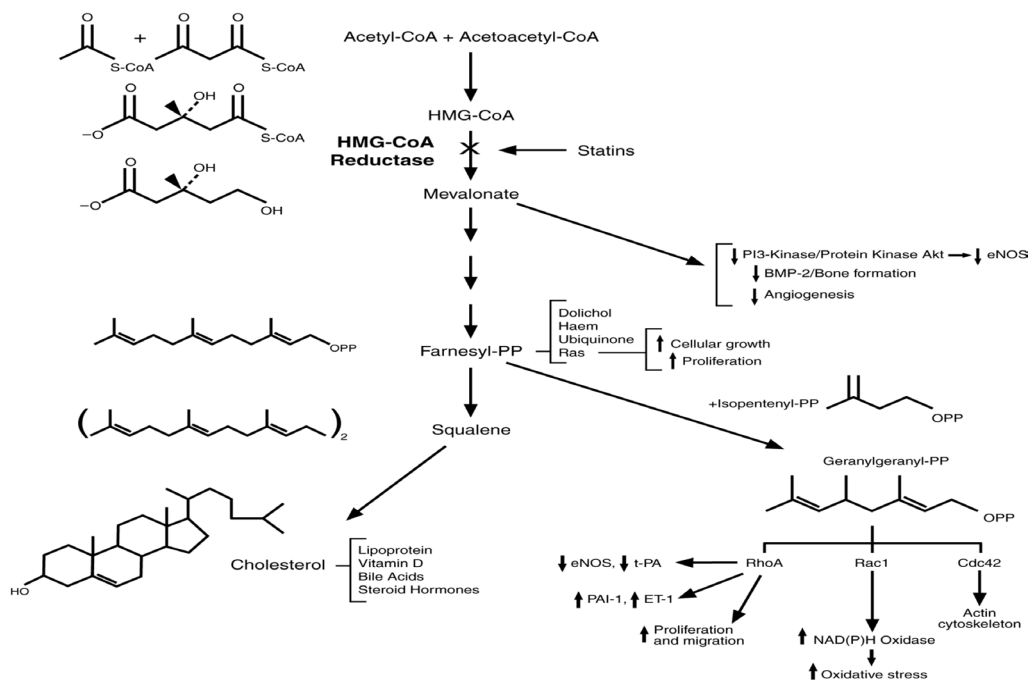
jam pasca cedera, dan tahap dimana onset gejala muncul terlambat antara 24–72 jam. Setiap periode hanya memberikan perkiraan onset peristiwa yang terjadi, gambaran sementara dan interaksi yang sesungguhnya belum sepenuhnya dipahami terutama pada beberapa hari setelah cedera. Onset dan frekuensinya bervariasi, begitu pula durasinya yang tampaknya dipengaruhi oleh tipe dan berat ringannya cedera.⁷

Proteksi Otak

Proteksi otak merupakan suatu tindakan atau terapi untuk mencegah iskemik otak dan dilakukan sebelum iskemik tersebut terjadi. Resusitasi otak adalah intervensi yang dilakukan setelah iskemik terjadi, dengan tujuan untuk mengoptimalkan reperfusion. Iskemik otak dapat terjadi pada

berbagai situasi selama periode perioperatif, dengan luaran yang bervariasi seperti gangguan kognitif ringan sampai defisit neurologi berat dan kematian. Proteksi otak bekerja pada setiap fase yang berbeda dari rangkaian peristiwa iskemik otak. Secara umum proteksi otak ditujukan untuk mencegah terjadinya cedera otak sekunder akibat trauma, iskemik ataupun hipoksia.⁴

Pengelolaan pasien cedera kepala dengan cepat dan tepat akan mencegah terjadinya cedera sekunder dan menurunkan morbiditas dan mortalitas penderita. Cedera sekunder dapat terjadi saat perawatan di rumah sakit, pembedahan, selama pembedahan, dan pascabedah, sehingga diperlukan pemantauan dan tindakan yang agresif. Setelah terjadi iskemik otak,



Gambar 3. Mekanisme Kerja Statin (HMG-CoA Reduktase Inhibitor)

Dikutip dari: Laufs et al, 2009.¹¹

kemampuan otak untuk melakukan regenerasi sangat terbatas. Sehingga telah banyak dilakukan penelitian untuk memperbaiki iskemik otak.⁴ Proteksi otak secara sederhana dilakukan dengan meningkatkan pasokan oksigen, mengurangi kebutuhan oksigen atau memperbaiki proses patologis yang terjadi bila kebutuhan oksigen lebih besar dari pasokan oksigen yang ada. Proteksi otak dilakukan dengan cara: metode dasar, hipotermi, farmakologi dan kombinasi hipotermi dan farmakologi. Metode dasar prinsipnya adalah menjaga jalan napas tetap bebas, oksigenasi yang adekuat, mencegah hipokarbia (selalu normokarbia, hiperventilasi hanya bila ada herniasi otak dan bila $\text{PaCO}_2 < 30 \text{ mmHg}$ harus dipasang alat pantau Saturasi jugular oksigen (SJO_2), pengendalian tekanan darah (harus normotensi, sistolik jangan $< 90 \text{ mmHg}$), pengendalian TIK (terapi bila TIK $> 20 \text{ mmHg}$, herniasi otak dapat terjadi pada TIK $< 20-25 \text{ mmHg}$), mempertahankan tekanan perfusi otak (TPO) antara $50-70 \text{ mmHg}$ serta pengendalian kejang.⁴ Obat-obat anestesi seperti barbiturat, propofol, isofluran, sevofluran diketahui mempunyai efek proteksi otak. Teori yang mendasari adalah

bahwa obat-obat tersebut dapat menurunkan aktifitas neuron dan laju metabolisme otak. Sehingga kebutuhan energi akan berkurang, pasokan energi bertambah dan kerusakan otak akibat iskemik akan berkurang. Untuk proteksi non farmakologik adalah pengelolaan parameter fisiologis dan pengaruhnya pada iskemik otak, seperti suhu (hipotermia), kadar gula darah, tekanan darah dan PaCO_2 .⁴

Statin (HMG-CoA reduktase inhibitor) sebagai Protektor Otak

Statin, inhibitor 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzym A (HMG-CoA) reduktase dikenal sebagai obat penurun lemak. Asam mevalonat yang dihasilkan oleh HMG-CoA reduktase merupakan kunci seluler isoprenoid yang penting pada jalur sintesis kolesterol. Statin bersifat selektif, inhibitor kompetitif dan efektif sebagai obat yang menurunkan kadar lemak pada manusia. Statin menurunkan sintesis kolesterol oleh hepar, menstimulasi reseptor kolesterol *low-density-lipoprotein* (LDL) dan meningkatkan pengeluaran kolestrol LDL dari plasma. Banyak derivat yang dihasilkan dari jalur ini, termasuk

Tabel 2. Perbandingan Efektifitas dan Farmakokinetik Statin

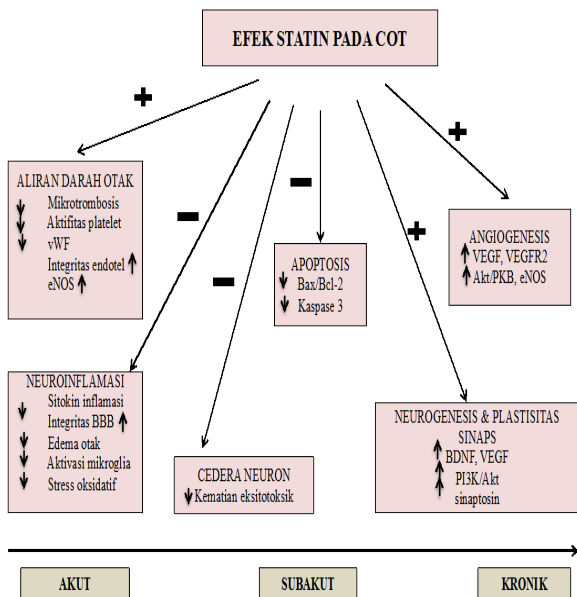
Obat	% reduksi kolesterol	Dosis (mg)	t _{1/2} (jam)	IC50 (nM)C	Cmax (ng/mL)e	% bioavailabilitas	I k a t a n protein (%)	CYP450 metabolisme & isoenzim
Atorvastatin	25-45	10,20,40, 80	13-30	0.8	27-66	12	80-90	3A4
Fluvastatin	16-27	20,40,80	0.5-3	4.8	448	19-29	>98	2C9
Lovastatin	16-34	10,20,40	2-4	NAd	10-20	5	>95	3A4
Pravastatin	16-25	10,20,40,80	2-3	5	45-55	18	43-55	NA
Rosuvastatin	33-46	5,10, 20,40	19	0.3	37	20	90	limited
Simvastatin	19-36	5,10, 20,40, 80	1-3	5.2	10-34	5	95-98	3A4

Dikutip dari: Rajnikant et al.¹⁷

derivat moieties squalene, farnesil phyrofosfat dan geranyl-geranyl phyrofosfat (GGP), yang selanjutnya akan berinteraksi dengan jalur sinyal sel lainnya, dimana beberapa diantaranya berpotensi sebagai imun-modulasi. Seluruh statin mengandung komponen menyerupai HMG yang berikatan dengan HMG-CoA reduktase. Karakteristik molekular lainnya meliputi potensi, lipofilisitas, metabolisme dan farmakokinetik.⁸ Lovastatin, pravastatin, dan simvastatin diperoleh dari jamur; atorvastatin, rosuvastatin, fluvastatin dan pravastatin merupakan statin sintetik. Golongan statin dapat dikelompokkan menjadi lipofilik (atorvastatin, simvastatin dan fluvastatin) atau hidrofilik (pravastatin dan rosuvastatin). Rosuvastatin merupakan statin yang paling poten karena kemampuannya membentuk banyak ikatan dengan enzim HMG-CoA reduktase. Berikutnya adalah atorvastatin, selanjutnya simvastatin, fluvastatin, dan pravastatin. Pravastatin dan rosuvastatin adalah hidrofilik karena merupakan kelompok yang bersifat polar, sementara lovastatin, atorvastatin, fluvastatin dan simvastatin adalah lipofilik. Obat yang bersifat lipofilik cenderung lebih mudah melintasi sawar darah otak, sehingga lebih mudah diabsorpsi oleh jaringan untuk memberikan efek intraseluler atau menyebabkan toksik.⁹ Lovastatin dan simvastatin diberikan sebagai obat pengganti laktone dan secara enzimatis dihidrolisa *in vivo* ke dalam bentuk aktif yaitu bentuk asam hidroksi. Statin lainnya diberikan dalam bentuk aktif asam hidroksi. Seluruh statin secara cepat diabsorpsi setelah pemberian dan mencapai puncak konsentrasi plasma (T_{max})

dalam 4 jam. Laju dan luas absorpsi atorvastatin dipengaruhi oleh waktu hari pemberian (*time-of-day*), sementara rosuvastatin tidak. Tetapi kedua obat tersebut memiliki efek yang mirip dalam menurunkan lemak jika diberikan pada pagi atau malam hari. Makanan menyebabkan efek yang bervariasi pada absorpsi statin; lovastatin lebih efektif bila diberikan saat makan, sementara bioavailabilitas atorvastatin, fluvastatin dan pravastatin menurun. Simvastatin dan rosuvastatin tidak dipengaruhi oleh makanan.¹⁰

Secara predominan, statin dimetabolisme oleh keluarga enzim sitokrom P450 (CYP450), yang terdiri dari lebih 30 isoenzim. Isoenzim CYP3A4 melakukan metabolisme sebagian besar obat pada manusia, termasuk lovastatin, simvastatin dan atorvastatin. Proporsi aktifitas hambatan sirkulasi oleh ketiga obat tersebut pada HMG-CoA reduktase berperan pada metabolit aktifnya. Atorvastatin, metabolit aktif utamanya adalah asam 2-hidroksi- dan 4-hidroksi-atorvastatin, simvastatin metabolit aktifnya adalah asam β -hidroksi dan 6'-hidroksi, 6'-hidroksimetil dan derivat 6'-eksometilen. Fluvastatin terutama dimetabolisme oleh isoenzim CYP2C9, sementara pravastatin, pitavastatin dan rosuvastatin tidak mengalami metabolisme substansi oleh jalur CYP450. Obat yang bersifat lipofilik diketahui lebih rentan terhadap metabolisme oksidatif oleh sistem CYP450. Saat ini diketahui bahwa metabolisme statin oleh CYP450 cenderung menyebabkan toksik pada otot karena resiko interaksi obat dengan berbagai obat yang dihambat oleh CYP450, terutama isoform CYP3A4;

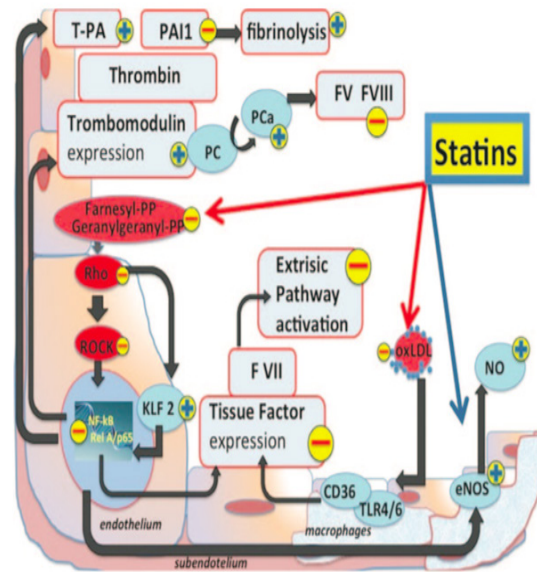


Gambar 4. Efek Statin Terhadap COT pada Hewan Coba

Dikutip dari: Wible EF et al.¹³

interaksi obat dapat meningkatkan kadar statin plasma, dengan konsekuensi meningkatnya resiko toksik obat.¹¹ Rute eliminasi predominant sebagian besar statin adalah melalui empedu setelah dimetabolisme di hati. Konsekuensinya, disfungsi hati akan meningkatkan resiko statin menyebabkan miopati, dan seluruh farmasi memberikan peringatan penggunaan statin pada penderita dengan riwayat gangguan hati.¹¹

Statin memiliki efek pleiotropik yang dikatakan tidak tergantung pada efek menurunkan kolesterol oleh statin dan keuntungan dari efek ini adalah diluar aktifitas hipolipidemik statin. Efek kolesterol-independen statin meliputi, tapi tidak terbatas hanya pada menurunkan hemostasis dengan mengurangi aktifitas trombosit dan kaskade prokoagulasi, meningkatkan fibrinolisis dan kaskade antikoagulasi, memperbaiki fungsi endotel, mempercepat bioavailabilitas nitrat oksida, antioksidan, aktifitas imunomodulasi dan antiinflamasi dan stabilisasi plak aterosklerotik. Penemuan ini menimbulkan spekulasi bahwa kandungan kolesterol independen statin dapat memberikan implikasi terapi yang potensial pada berbagai gangguan neurologis.¹² Statin merupakan kandidat yang ideal untuk penatalaksanaan



Gambar 5. Statin dan Pengaruhnya terhadap Sistem Koagulasi

Dikutip dari: Violi F et al.¹⁷

cedera otak akut. Statin mempengaruhi banyak mekanisme akut dan cedera saraf sekunder. Statin memiliki efek endotel dan vasoaktif, sebaik efek antioksidan, antiinflamasi, antioksidanitas dan efek antitrombotik. Pemberian statin dapat secara praktis diimplementasikan kepada penderita COT, karena statin dapat diperoleh secara luas, adanya izin FDA, gambaran efek samping yang ringan dan rekam medis keamanan penggunaan statin pada penderita sakit kritis.¹³

Suatu penelitian preklinis dengan simvastatin injeksi (20mg/kg) dan atorvastatin injeksi (20mg/kg) pada tikus yang dibuat cedera otak untuk menilai perbaikan luaran, penurunan degenerasi hipokampal dan perbaikan aliran darah otak. Statin diberikan dalam 30 menit setelah trauma hingga hari ke 14. Hasil penelitian menunjukkan baik simvastatin dan atorvastatin menurunkan defisit neurologis fungsional setelah cedera otak traumatik pada tikus. Penelitian ini lebih menyarankan penggunaan atorvastatin dengan alasan waktu paruh eliminasi plasma lebih lama dibanding simvastatin (7 jam dengan 3 jam atau kurang). Selain itu atorvastatin juga lebih lama dalam menghambat HMG-KoA reduktase (20–30 jam) karena adanya metabolit aktif atorvastatin,

sehingga atorvastatin lebih sesuai digunakan untuk klinis.¹⁴

Statin mempengaruhi fungsi trombosit, meskipun mekanisme yang terlibat secara pasti masih belum sepenuhnya dipahami. Efek baik Endotel NO adalah menghambat agregasi trombosit. Statin menstimulasi sintesa endotel NO dikaitkan dengan hambatan atau penurunan penanda reaktifitas trombosit. Mekanisme tambahan potensial lain termasuk mengurangi produksi tromboksan A₂ dan memodifikasi kandungan kolesterol pada membran trombosit. Kandungan kolesterol trombosit dan eritrosit berkurang pada penderita yang mendapatkan statin, yang mana hal ini menyebabkan berkurangnya potensi trombogenik sel-sel tersebut. Kenyataannya, penelitian binatang memperlihatkan pemberian statin menghambat deposisi trombosit pada pembuluh darah yang rusak dan mengurangi pembentukan trombus. Lebih lanjut, penelitian in vitro menunjukkan bahwa statin menghambat ekspresi faktor jaringan oleh makrofag, yang secara potensial mengurangi kejadian trombotik pada dinding pembuluh darah.¹⁵

Pada penelitian preklinis statin mengurangi trombotik intravaskular. Pada percobaan COT dengan tikus, trombotik pembuluh darah terlihat setelah cedera bilateral di otak, dan paling tampak di korteks yang mengalami kontusi, zona perbatasan perikontusi dan hipokampus ipsilateral. Trombotik pembuluh darah mulai muncul sekitar 1 jam, mencapai puncaknya sekitar 4–72 jam dan kembali ke kadar yang terkontrol setelah 15 hari. Secara spesifik, trombotik meningkat hingga hari ke 3 pada daerah perikontusi dan hipokampus ipsilateral yang dikenal sebagai DID. Pemberian atorvastatin dalam 24 jam setelah cedera mengurangi tingkat trombotik terlambat secara bermakna pada hari ke 3 dan 8 pasca COT. Statin dikaitkan dengan berkurangnya trombotik intravaskuler sehubungan dengan berkurangnya jaringan otak yang nekrotik, hal ini memperlihatkan bahwa trombotik menyebabkan penurunan kritis perfusi jaringan. Secara patologis, trombotik meliputi trombosit, fibrin dan faktor von Willebrand. Peningkatan aktifitas sistemik trombosit dan

faktor von Willebrand mencerminkan waktu terjadinya trombotik yang juga mencapai puncak pada hari 1–3 dan secara bermakna turun dengan pemberian atorvastatin.¹³

Statin selain menghambat sintesis asam L-mevalonat juga menghambat sintesis perantara isoprenoid penting lainnya pada jalur biosintesis kolesterol seperti farnesilpirofosfat (FPP) dan geranylgeranylpirofosfat (GPP). Bentuk perantara ini berupa lipid yang penting untuk perlekatan translasi modifikasi berbagai sinyal protein. Isoprenilasi protein memungkinkan terjadinya perlekatan, lokalisasi subseluler dan jalur membran intraseluler yang berkaitan dengan protein. Famili Ras dan Rho GTPase merupakan substrat utama translasi modifikasi isoprenilasi dan merupakan target penting yang dihambat oleh statin. Selain menginduksi perubahan aktin sitoskeleton, hambatan terhadap Rho-A oleh statin juga akan meningkatkan ekspresi sintesis endotel nitrat oksida (eNOS) dan mengurangi tingkat keparahan iskemik otak pada tikus dengan stroke. Selain itu, melalui mekanisme penghambatan geranylgeranilasi statin juga meningkatkan ekspresi tPA dan menghambat ekspresi PAR-1 dan endotelin-1.¹⁶⁻¹⁷

Statin dapat melindungi otak dari stroke dengan cara mengganggu kaskade pembekuan darah pada beberapa titik. Pertama sekali, statin meningkatkan perubahan plasminogen menjadi plasmin, yang akan menghancurkan selubung fibrin. Aksi ini merupakan isoprenoid dependen dan diperantarai dengan meningkatnya ekspresi tissue plasminogen activator (tPA) dan menghambat (tissue)-plasminogen-activator inhibitor-1 (PAI-1). Pada kondisi normal ekspresi PAI-1 ditingkatkan dengan aktifnya protease-activated receptor-1 (PAR-1). PAR-1 juga dapat dihambat oleh statin. Produk lain yang dihasilkan oleh PAR-1 adalah *tissue factor*, yang merupakan suatu komponen mengaktifkan jalur *tissue factor*. Faktor jaringan juga dihambat selama pemberian statin. Selanjutnya, statin menghambat pengaktifan beberapa protease lainnya dari kaskade pembekuan darah, termasuk protrombin itu sendiri dan statin meningkatkan ekspresi thrombin-conversion inhibitor thrombomodulin.

Akhirnya, statin terlihat menonaktifkan trombosit pada manusia (gambar 5).¹⁸⁻¹⁹

Statin memberikan efek antiinflamasi, sebagian dengan cara menurunkan pembentukan isoprenoid. Pada model COT, statin terlihat membatasi produksi mediator inflamasi, aktivasi sel glial dan edema otak, sekaligus memperbaiki keutuhan sawar darah otak. Statin menurunkan ekspresi kadar interleukin 1- β (IL-1 β), TNF α , IL-6 dan adhesi molekul intraseluler 1 (ICAM 1) setelah COT. Hambatan pada jalur sinyal toll-like receptor 4 dan nuclear factor κ B (NF κ B) merupakan mekanisme potensial statin dalam memodulasi respon inflamasi.¹³

Model prelinik COT memperlihatkan peningkatan mediator-mediator inflamasi pasca trauma. Biasanya terjadi peningkatan tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) dan IL-1 β yang dikaitkan dengan rusaknya sawar darah otak dan diperkirakan berperan dalam terjadinya edema otak. Baru-baru ini, jalur *the toll like receptor* (TLR) 4 diduga merupakan mekanisme lepasnya mediator yang menyebabkan terjadinya inflamasi setelah COT.

TLR4 di aktifkan oleh molekul yang dihasilkan oleh cedera, meliputi *heat-shock protein*, molekul intraseluler dari sel yang rusak, dan hasil dari degradasi sel atau proteolisis. Agonis TLR dikaitkan dengan translokasi nukleus dari nuclear factor- κ B, suatu faktor transkripsi yang berperan pada pengaturan lepasnya mediator inflamasi IL-1 β , TNF- α , IL-6 dan intracellular adhesion molecule (ICAM1). Pada hewan coba tikus, simvastatin yang diberikan setelah contusio otak, menurunkan kadar mRNA dan ekspresi protein TLR4 dan nuclear factor- κ B. Pemberian statin sebelum dan sesudah terjadinya cedera pada hewan coba memperlihatkan bahwa statin menurunkan kadar IL-1 β , TNF- α , IL-6 dan ICAM-1 pada periode akut atau subakut setelah COT.¹³ Pada satu penelitian mengenai efek rosuvastatin 20 mg selama 10 hari terhadap sitokin pasca COT memperlihatkan penurunan bermakna kadar TNF- α , tapi tidak berpengaruh pada kadar IL-1 β , IL-6 dan IL-10.²⁰

III. Simpulan

Statin selain memberikan efek menurunkan lemak darah juga memiliki efek pleiotropik yang potensial dalam terapi gangguan neurologis. Konsep yang mendasari hal ini karena statin memiliki efek antitrombotik, fibrinolitik, kemampuan memperbaiki fungsi endotel, bersifat antioksidan dan memiliki efek antiinflamasi. Kemampuan yang luas ini yang membuat statin mempengaruhi banyak mekanisme cedera saraf akut dan sekunder, sehingga statin dikatakan ideal dalam tatalaksana cedera otak akut.

Daftar Pustaka

1. Werner C, Engelhard K. Pathophysiologi of traumatic brain injury. Br J Anaesth. 2007; 99(1):4-9.
2. Das M, Mohapatra S, Mohapatra SS. New perspective on central and peripheral immune response to acute traumatic brain injury. J Neuroinflammation. 2012; 9:236.
3. Kass IS, Cottrell JE, Lei B. Brain metabolism, the pathophysiology of brain injury, and potential beneficial agents and techniques. Dalam: Cottrell JE, Young WL, ed. Cottrell and Young's neuroanesthesia 5th edition. Philadelphia: Mosby elsevier; 2010. hlm. 1-13
4. Bisri T. Dasar-dasar neuroanestesi. Bandung: Saga Olah Citra; 2012.
5. Antovic J, Bakic M, Ignjatovic G, Milenkovic Z, Djuric S, Tasic J et al. Blood coagulation and fibrinolysis parameter changes after various types of brain damage. Medicine and biology. 1998; 5 (1): 44-9.
6. Joshi S, Ornstein E, Young WL. Cerebral and spinal cord blood flow. Dalam: Cottrell JE, Young WL, ed. Cottrell and Young's neuroanesthesia 5th edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010. hlm. 17-59.
7. Margulies S, Hicks R. Combination therapies

- for traumatic brain injury: prospective consideration. *Journal of Neurotrauma*. 2009; 28: 925–39.
8. Wood WG, Eckert GP, Igbavboa U, Muller WE. Statin and neuroprotection: a prescription to move the field forward. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1196: 69–76.
 9. Brookes ZLS, McGown CC, Reilly CS. Statin for all: the new premed?. *Br J Anaesth*. 2009; 103: 99–107.
 10. Rao SK, Prasad T, Manna PK. An overview of statin as hypolipidemic drugs. *IJPSDR*. 2011; 3 (3): 178–83.
 11. Laufs U, Liao JK. Isoprenoid metabolism and the pleiotropik effects of statins. *Curr Atheroscler Rep*. 2003; 5(5): 372–8.
 12. Rajnikant GK, Zemke D, Kassab M, Najid A. The therapeutic potential of statins in neurologic disorders. *Curr Med Chem*. 2007; 14: 103–12
 13. Wible EF, Laskowitz DT. Statins in traumatic brain injury. *Neurotherapeutics*. 2010; 7 (1): 62–73.
 14. Wang H, Lynch JR, Song P, Yang HJ, Yates RB, Mace B, et al. Simvastatin and atorvastatin improve behavioral outcome, reduce hippocampal degeneration, and improve cerebral blood flow after experimental traumatic brain injury. *Exp Neurol*. 2007; 206: 59–69.
 15. Wood WG, Eckert GP, Igbavboa U, Muller WE. Statin and neuroprotection: a prescription to move the field forward. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1196: 69–76.
 16. Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. *J.Clin.Invest*. 2002;110(3):285–8.
 17. Violi F, Calvieri C, Ferro D, Pignatelli P. Statins as antithrombotic drugs. *Circulation*. 2013;127:251–7.
 18. Van der Most PJ, Dolga AM, Nijholt IM, Luiten PGM, Eisel ULM. Statins: mechanism of neuroprotection. *Prog Neurobiol*. 2009; 88: 64–75.
 19. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Statins and blood coagulation. *Arterioscler Throm Vasc Biol*. 2005; 25: 287–94.
 20. Sanchez-Aguilar M, Tapia-Perez H, Sanchez-Rodriguez JJ, Vina-Rios JM, Martinez-Perez P, De la Cruz-Mendoza E et al. Effect of rosuvastatin on cytokines after traumatic head injury. *J Neurosurg*, 2012;118:669–75