

Miotoksisitas Statin: Kajian Stres Oksidatif

Zulfahmidah¹, Imran Safei², Fajriansyah^{3*}

Artikel Review

Abstract: Statins are a family of drugs used to treat hyperlipidemia with a recognized capacity to prevent disease occurrence. Widespread use of statins is limited by the presence of associated toxicity or intolerance, which affects the level of drug monitoring. Statin toxicity or intolerance varies from 10-15%. Statin-associated muscle symptoms are the most common statin toxicity (SAMS). In this review, we aim to report on the mechanism of action of statins causing the muscle symptoms of SAMS. The results showed that statins cause mitochondrial dysfunction due to oxidative stress. The mechanism of oxidative stress due to statins is due to the inhibition of ubiquinone protein, activation of iNOS, decreased mitochondrial biogenesis, reduction of mitochondrial oxidative phosphorylation. the data reported as a whole may suggest that statins have a major effect on mitochondrial function related to oxidative stress.

Keywords: statins, myotoxicity, oxidative stress

¹ Departemen Biokimia,
Fakultas Kedokteran,
Universitas Muslim
Indonesia, Makassar,
Sulawesi Selatan

² Bagian IKFR, Fakultas
Kedokteran, Universitas
Muslim Indonesia, Makassar,
Sulawesi Selatan

³ Departemen Farmakologi
dan Farmasi Klinik, Sekolah
Tinggi Ilmu Farmasi,
Makassar, Sulawesi Selatan

Abstrak: Statin adalah keluarga obat yang digunakan untuk mengobati hiperlipidemia dengan kapasitas yang diakui untuk mencegah kejadian penyakit kardiovaskular. Pemanfaatan statin secara luas dibatasi oleh adanya toksisitas atau intoleransi terkait, yang mempengaruhi tingkat pemantauan obat. Toksisitas atau intoleransi statin bervariasi dari 10-15%. Gejala otot terkait statin adalah toksisitas statin (SAMS) yang paling umum. Dalam review ini, kami bertujuan untuk melaporkan mekanisme kerja statin yang menyebabkan gejala otot SAMS. Hasil penelitian menunjukkan bahwa statin menyebabkan disfungsi mitokondria akibat adanya stress oksidatif. Mekanisme terjadinya stress oksidatif akibat statin disebabkan karena adanya inhibisi dari protein ubiquinon, aktivasi iNOS, penurunan biogenesis mitokondria, pengurangan fosforilasi oksidatif mitokondria. Secara keseluruhan, data yang dilaporkan dalam tinjauan ini menunjukkan bahwa statin mungkin memiliki efek besar pada fungsi mitokondria terkait stress oksidatif

Kata kunci: statin, miotoksisitas, stress oksidatif

Korespondensi:

Fajriansyah
fajriansyah.fajrin@yahoo.com

Pendahuluan

Statin termasuk obat yang penggunaannya sangat luas. Statin banyak digunakan untuk menurunkan kolesterol LDL dan prevensi primer dan sekunder penyakit kardiovaskular.(1,2) Penggunaan Statin meningkat pada usia ≥ 40 tahun dan pasien dengan risiko tinggi *Cardio Vascular Disease* aterosklerotik (3). Hasil meta analisis menunjukkan bahwa dengan pengurangan kadar kolesterol LDL setiap 1 mmol/L nya (38,7 mg/dl) maka akan terjadi pengurangan 22% resiko relatif kejadian vascular dan koroner mayor secara signifikan.(4)

Penggunaan statin juga sudah direkomendasikan dalam berbagai *guideline*. *American Heart Association* (AHA) dan *American College of Cardiology* (ACC) pada tahun 2018 mengeluarkan *guideline* tentang manajemen kolesterol darah, di mana statin direkomendasikan penggunaannya pada populasi pasien aterosklerotik CVD klinis, diabetes mellitus, dan hiperlipidemia dengan target pengurangan kadar kolesterol $\geq 50\%$.(5)

Klasifikasi Statin

Statin dapat diklasifikasikan berdasarkan sumber, metabolisme di hati, sifat fisika-kimia, dan aktivitas spesifik. Berdasarkan sumbernya, Statin yang diperoleh dari fermentasi fungi yaitu, lovastatin (Mevacor), pravastatin (Lipostat, Pravachol) and simvastatin (Zocor); dari proses sintesis yaitu, fluvastatin (Lescol), atorvastatin (Sortis, Lipitor), dan cerivastatin (Baycol, Lipobay). Secara klinik statin yang digunakan yaitu: lovastatin, simvastatin, pravastatin, atorvastatin, dan Fluvastatin (6).

Berdasarkan metabolisme di hati, semua statin mempunyai organ target di hati. Untuk metabolismenya, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, dan cerivastatin dimetabolisme oleh sitokrom P450 (CYP 3A4). Fluvastatin dimetabolisme oleh CYP 2C9 dan pravastatin dimetabolisme dengan cara berbeda. Berdasarkan sifat fisika-kimia, Pravastatin sangat hidrofilik; fluvastatin mempunyai karakteristik intermediat; lovastatin, simvastatin, atorvastatin, dan cerivastatin adalah lipofilik. Statin lipofilik sangat mudah melewati membrane sel sehingga mempengaruhi hepatic dan extrahepatik HMGCoA reduktase. Statin hidrofilik mudah

berpenetrasi ke dalam hepatosit melalui *organic anion transporter*. Berdasarkan aktivitas spesifik, Atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, dan pravastatin diberikan dalam bentuk senyawa aktif (*acid form*). Lovastatin dan simvastatin diberikan dalam bentuk inaktif (*lactone*) dan membutuhkan enzim hidrolisis untuk mengubah menjadi bentuk aktif (3,7).

Mekanisme Kerja Statin

Dislipidemia dan hiperkolesterolemia dikontrol oleh liver. Hepatosit mengambil 50% kolesterol dari sirkulasi. Peningkatan aktivitas reseptor kolesterol di hepatosit merupakan metode untuk menurunkan kadar kolesterol LDL plasma. Statin memiliki target di hepatosit dengan menghambat HMG-CoA reduktase, enzim yang mengkonversi HMG-CoA menjadi asam mevalonat yang merupakan prekursor kolesterol. Statin secara kompetitif terikat pada sisi aktif enzim. Selanjutnya mengubah konformasi dari enzim sehingga mencegah HMG-CoA reduktase untuk menjalankan fungsinya secara normal. Perubahan konformasi pada sisi aktif enzim membuat obat sangat efektif dan spesifik. Ikatan statin dengan HMGCoA reduktase bersifat *reversible*. Penghambatan HMG-CoA reduktase menghasilkan penurunan kolesterol intraseluler, menginduksi aktivasi *sterol regulatory element binding proteins* (SREBPs) dari retikulum endoplasma. Aktivasi SREBPs dapat meningkatkan ekspresi gen reseptor LDL. Penurunan kolesterol hepatosit dapat meningkatkan *hepatic LDL receptors* sehingga dapat menurunkan kadar LDL di sirkulasi dan prekursor LDL (*intermediate density* - IDL dan *very low density*- VLDL *lipoproteins*). (1,8)

Miotoksisitas terkait statin

Kolesterol adalah komponen dasar membran sel, berkontribusi terhadap stabilitas membran sel tersebut. Penurunan kolesterol oleh statin menghasilkan perubahan pada fluiditas membran dan modifikasi kerentanan membran otot. Perubahan membran dapat memodulasi fungsi saluran natrium, kalium, dan klorida, yang kemudian dapat merusak miosit dan menyebabkan miopati.(9-11)

Statin juga menghambat farnesyl pirofosfat dan geranylgeranyl pirofosfat, zat antara jalur mevalonat, yang terlibat dalam modifikasi protein

pasca-translasi seperti GTPase kecil dan lamin. GTPase dan lamin memainkan peran penting dalam pemeliharaan sel dan organisasi kromatin. Disprenilasi dari GTP-ase kecil telah terbukti menyebabkan degenerasi serat otot dan apoptosis, sedangkan disprenilasi lamin dapat menyebabkan membran nukleus yang rapuh dan menginduksi apoptosis sel otot (12).

Dolichol, zat antara lain dari jalur mevalonate, mempromosikan protein N-glikosilasi. Penghambatan produksi dolichol oleh statin merusak ekspresi reseptor dan produksi protein struktural, yang juga dapat menyebabkan miopati.(12). Pengobatan pra-adiposit dengan 10 nmol / L cerivastatin mengakibatkan gangguan produksi protein struktural dan reseptor dengan akumulasi proreseptor dan apoptosis setelah paparan yang lama, menunjukkan gangguan N-glikosilasi, sebagai mekanisme yang mendasari kerusakan sel (12).

Statin juga telah dikaitkan dengan peningkatan ekspresi atrogin-1, gen yang terkait dengan atrofi otot. Ekspresi atrogin-1 terjadi lebih awal selama perkembangan atrofi otot, dan peningkatannya mendahului hilangnya massa otot. Dari catatan, pasien dengan miopati terkait statin menunjukkan peningkatan kadar mRNA atrogin-1 pada biopsi otot paha depan (13).

Selanjutnya, gangguan pensinyalan kalsium juga dapat berkontribusi pada miopati yang diinduksi statin. Statin dapat menginduksi depolarisasi mitokondria dan pelepasan kalsium yang menghasilkan gelombang kalsium sitoplasma dengan pelepasan kalsium yang selanjutnya oleh retikulum sarkoplasma sebagai mekanisme yang memungkinkan aktivasi caspase dan induksi apoptosis (14).

Mekanisme Pro-Oksidan Statin

Mitokondria merupakan organ tempat produksi ATP melalui proses transpor elektron yang terjadi di kompleks I (NADH: *ubiquinone oxidoreductase*) atau kompleks II (*succinate: ubiquinone oxidoreductase*) setelah pelepasan elektron dari NADH atau FADH₂. Elektron ditransfer sepanjang rantai respirasi untuk menghasilkan H₂O di kompleks IV (*cytochrome c oxidase*). Secara bersamaan, protons (H⁺) dibentuk dan dipompa masuk ke *intermembrane space*. Selama respirasi, elektron terlepas dari

kompleks I dan III (*cytochrome bcl complex*) ke dalam matrix mitokondria dan bereaksi dengan O₂ menghasilkan superoksida (O₂⁻). Sekitar 75% O₂⁻ di mitokondria dihasilkan dari proses transfer elektron mulai dari ubiquinol sampai pada *cytochrome c* yang dikatalisis oleh kompleks III. Penghambatan respirasi mitokondria mulai pada kompleks I akan meningkatkan pelepasan elektron dan pembentukan O₂⁻. Dengan adanya *superoxide dismutase* (SOD), O₂⁻ diubah menjadi H₂O₂ dan selanjutnya direduksi menjadi H₂O oleh *catalase* (CAT) dan *glutathione peroxidase* (GPx). H₂O₂ juga keluar dari mitokondria masuk ke dalam sarkoplasma dan mengaktifkan *redox-dependent signalling* atau menyebabkan stress oksidatif(1,15-17).

Secara normal sel mempunyai mekanisme pertahanan terhadap kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas, meliputi *antioxidants nonenzymes* (asam askorbat, vitamin E, dan glutation) dan *antioxidant enzymes* (*thioredoxins, superoxide dismutase (SOD), catalase, and glutathione peroxidase*). Namun, peningkatan produksi ROS melebihi sistem pertahanan antioksidan menyebabkan terjadinya stress oksidatif atau kerusakan seluler.(18,19).

Inhibisi Sintesis Ubiquinon

Dampak mitokondria pada miopati yang diinduksi statin awalnya berasal dari temuan CoQ10 yang lebih rendah dalam sirkulasi dan otot rangka pasien yang diobati dengan statin dan rasio laktat / piruvat yang lebih tinggi, sebagai indikator fungsi mitokondria abnormal (1).

CoQ10 adalah transporter elektron dasar dari rantai pernapasan mitokondria dan produk akhir dari jalur mevalonate. CoQ10 terdiri dari cincin benzoat yang dihasilkan dari tirosin dan poliisopren yang disintesis dari farnesilpirofosfat. Pada manusia CoQ10 mengandung 10 unit isopren, sementara 2-7% dari total adalah CoQ9 yang terdiri dari 9 unit isoprene. Pada rodent bentuk predominan adalah coenzyme Q9 tetapi 10-30% merupakan CoQ10. *Coenzyme Q* tereduksi membentuk ubiquinol atau dioksidasi membentuk ubiquinon. Ubiquinol merupakan antioksidan larut lipid yang melindungi membrane plasma dan lipoprotein plasma dari kerusakan oksidatif. Secara normal >80%

Coenzyme Q di plasma dan jaringan tersedia dalam bentuk oksidasi.(20).

Dalam hal ini, efek penghambatan statin pada jalur mevalonat dapat mengurangi kadar CoQ10 sebesar 16-54% (21). dan menyebabkan disfungsi mitokondria, terungkap dengan penghambatan kompleks ETC mitokondria,70,71 gangguan potensial membran mitokondria, penurunan dalam jumlah salinan DNA mitokondria (mtDNA), gangguan fosforilasi oksidatif, pembengkakan mitokondria, dan pelepasan sitokrom c.(3,22).

Aktivasi iNOS

Oxidative stress merupakan ketidakseimbangan antara jumlah *reactive oxygen species* (ROS) dan antioksidan enzimatis serta non-enzimatis yang berperan dalam patogenesis *atherosclerosis*, *arterial hypertension*, dan *heart failure*. Beberapa studi menunjukkan bahwa statin memperbaiki stress oksidatif, tetapi efek prooksidan belum diketahui. *Nitric oxide* (NO) yang diproduksi pada kadar *endothelial NO synthase* (eNOS) yang rendah berperan penting dalam regulasi tonus vascular. Tetapi, NOS isoform yang lain yaitu *inducible NOS* (iNOS) menghasilkan NO dalam jumlah banyak yang akan bereaksi dengan superoxide membentuk *peroxynitrite* (ONOO-). *Peroxyntirite* merupakan radikal bebas yang sangat reaktif dan dapat merusak protein, lipid dan asam nukleat. Beberapa studi menunjukkan bahwa statin menstimulasi eNOS dan juga iNOS (23).

Disfungsi Mitokondria

Disfungsi mitokondria adalah suatu keadaan yang ditandai dengan gangguan biogenesis mitokondria, perubahan potensial membran, penurunan jumlah mitokondria, dan perubahan aktivitas oksidatif protein akibat akumulasi ROS dalam sel dan jaringan. Toksisitas yang diinduksi oleh statin dapat disebabkan oleh menurunnya fosforilasi protein kinase B (Akt) dan selanjutnya menyebabkan gangguan pada jalurnya, yang memainkan peran penting di mitokondria (24,25).

Kesimpulan

Statin menyebabkan disfungsi mitokondria akibat adanya stress oksidatif. Mekanisme terjadinya stress oksidatif akibat statin

disebabkan karena adanya inhibisi dari protein ubiquinon, aktivasi iNOS, penurunan biogenesis mitokondria, pengurangan fosforilasi oksidatif mitokondria.

Referensi

1. De Pinieux G, Chariot P, Ammi-Saïd M, Louarn F, Lejonc JL, Astier A, Jacotot B, Gherardi R. ‘Lipid-lowering drugs and mitochondrial function: Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on serum ubiquinone and blood lactate/pyruvate ratio’, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1996. 42(3), pp. 333-337. doi: 10.1046/j.1365-2125.1996.04178.x.
2. Takemoto M, Node K, Nakagami H, Liao Y, Grimm M, Takemoto Y, Kitakaze M, Liao JK. ‘Statins as antioxidant therapy for preventing cardiac myocyte hypertrophy’, *Journal of Clinical Investigation*, 2001. 108(10), pp. 1429-1437. doi: 10.1172/JCI113350.
3. Harrison TN. ‘Trends in Statin Use 2009-2015 in a Large Integrated Health System: Pre- and Post-2013 ACC/AHA Guideline on Treatment of Blood Cholesterol’, *Cardiovascular Drugs and Therapy*. Cardiovascular Drugs and Therapy, 2018. 32(4), pp. 397-404. doi: 10.1007/s10557-018-6810-1.
4. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. ‘Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis’, *Journal of the American Medical Association*, 2016. 316(12), pp. 1289-1297. doi: 10.1001/jama.2016.13985.
5. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, et al. 2018AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task

- Force on Clinical Practice Guidelines', *Journal of the American College of Cardiology*. American College of Cardiology Foundation, 2019. 73(24), pp. 3168-3209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002.
6. Schachter M. 'Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: An update', *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 2005. 19(1), pp. 117-125. doi: 10.1111/j.1472-8206.2004.00299.x.
 7. Crespo M. J. 'Simvastatin, atorvastatin, and pravastatin equally improve the hemodynamic status of diabetic rats', *World Journal of Diabetes*, 2015. 6(10), p. 1168. doi: 10.4239/wjd.v6.i10.1168.
 8. Jasińska M, Owczarek J, Orszulak-Michalak D. 'Statins: A new insight into their mechanisms of action and consequent pleiotropic effects', *Pharmacological Reports*, 2007. 59(5), pp. 483-499.
 9. Baker, S. K. 'Molecular clues into the pathogenesis of statin-mediated muscle toxicity', *Muscle and Nerve*, 2005. 31(5), pp. 572-580. doi: 10.1002/mus.20291.
 10. Kaufmann, P. 'Toxicity of statins on rat skeletal muscle mitochondria', *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2006. 63(19-20), pp. 2415-2425. doi: 10.1007/s00018-006-6235-z.
 11. Sirvent P, Mercier J. and Lacampagne A. 'New insights into mechanisms of statin-associated myotoxicity', *Current Opinion in Pharmacology*, 2008. 8(3), pp. 333-338. doi: 10.1016/j.coph.2007.12.010.
 12. Vaklavas C, Chatzizisis YS, Ziakas A, Zamboulis C, Giannoglou GD. 'Molecular basis of statin-associated myopathy', *Atherosclerosis*, 2009. 202(1), pp. 18-28. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.021.
 13. Cao P, Hanai J, Tanksale P, Imamura S, Sukhatme VP, Lecker SH. 'Statin - induced muscle damage and atrogen - 1 induction is the result of a geranylgeranylation defect', *The FASEB Journal*, 2009. 23(9), pp. 2844-2854. doi: 10.1096/fj.08-128843.
 14. Sirvent P, Mercier J, Vassort G, Lacampagne A. 'Simvastatin triggers mitochondria-induced Ca²⁺ signaling alteration in skeletal muscle', *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2005. 329(3), pp. 1067-1075. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.02.070.
 15. Handy DE, Loscalzo J. 'Redox regulation of mitochondrial function', *Antioxidants and Redox Signaling*, 2012. 16(11), pp. 1323-1367. doi: 10.1089/ars.2011.4123.
 16. Görlach A, Dimova EY, Petry A, Martínez-Ruiz A, Hernansanz-Agustín P, Rolo AP, Palmeira CM, Kietzmann T. 'Reactive oxygen species, nutrition, hypoxia and diseases: Problems solved?', *Redox Biology*. Elsevier, 2015. 6, pp. 372-385. doi: 10.1016/j.redox.2015.08.016.
 17. Lee J, Choi J, Selen Alpergin ES, Zhao L, Hartung T, Scafidi S, Riddle RC, Wolfgang MJ. 'Loss of Hepatic Mitochondrial Long-Chain Fatty Acid Oxidation Confers Resistance to Diet-Induced Obesity and Glucose Intolerance', *Cell Reports*. Elsevier Company, 2017. 20(3), pp. 655-667. doi: 10.1016/j.celrep.2017.06.080.
 18. Block G, Dietrich M, Norkus EP, Morrow JD, Hudes M, Caan B, Packer L. 'Factors associated with oxidative stress in human populations', *American Journal of Epidemiology*, 2002. 156(3), pp. 274-285. doi: 10.1093/aje/kwf029.
 19. Di Meo S, Reed TT, Venditti P, Victor VM. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions', *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016. doi: 10.1155/2016/1245049.
 20. Beltowski J, Wojcicka G, Jamroz-Wisniewska A. 'Adverse Effects of Statins - Mechanisms and Consequences', *Current Drug Safety*, 2009. 4(3), pp. 209-228. doi: 10.2174/157488609789006949.
 21. Marcoff L, Thompson PD. The role of co-enzyme Q10 in statin - associated myopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2231-2237

22. Päivä H, Thelen KM, Van Coster R, Smet J, De Paepe B, Mattila KM, et al. High - dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78:60-68.
23. Wolin MS, Ahmad M, Gupte SA. (2005) 'The sources of oxidative stress in the vessel wall', in *Kidney International*. Blackwell Publishing Inc., pp. 1659-1661. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00257.x.
24. Mullen PJ, Zahno A, Lindinger P, Maseneni S, Felser A, Krähenbühl S, et al. Susceptibility to simvastatin - induced toxicity is partly determined by mitochondrial respiration and phosphorylation state of Akt. *Biochim Biophys Acta - MolCell Res.* 2011;1813:2079-2087.84.
25. Bonifacio A, Sanvee GM, Bouitbir J, Krähenbühl S. The AKT/mTOR signaling pathway plays a key role in statin - induced myotoxicity. *Biochim Biophys Acta - MolCell Res.* 2015;1853:1841-1849