

# Monograf Statin (HMG-CoA reductase inhibitor): Bukti terbaru pengalaman penggunaannya

*by* Abraham Simatupang

---

**Submission date:** 02-Jun-2020 05:04PM (UTC+0700)

**Submission ID:** 1336440150

**File name:** BUKU\_STATIN\_Format\_Monograf\_155x235\_REV3\_EMAIL.pdf (3.13M)

**Word count:** 13534

**Character count:** 84472

# **MONOGRAF**

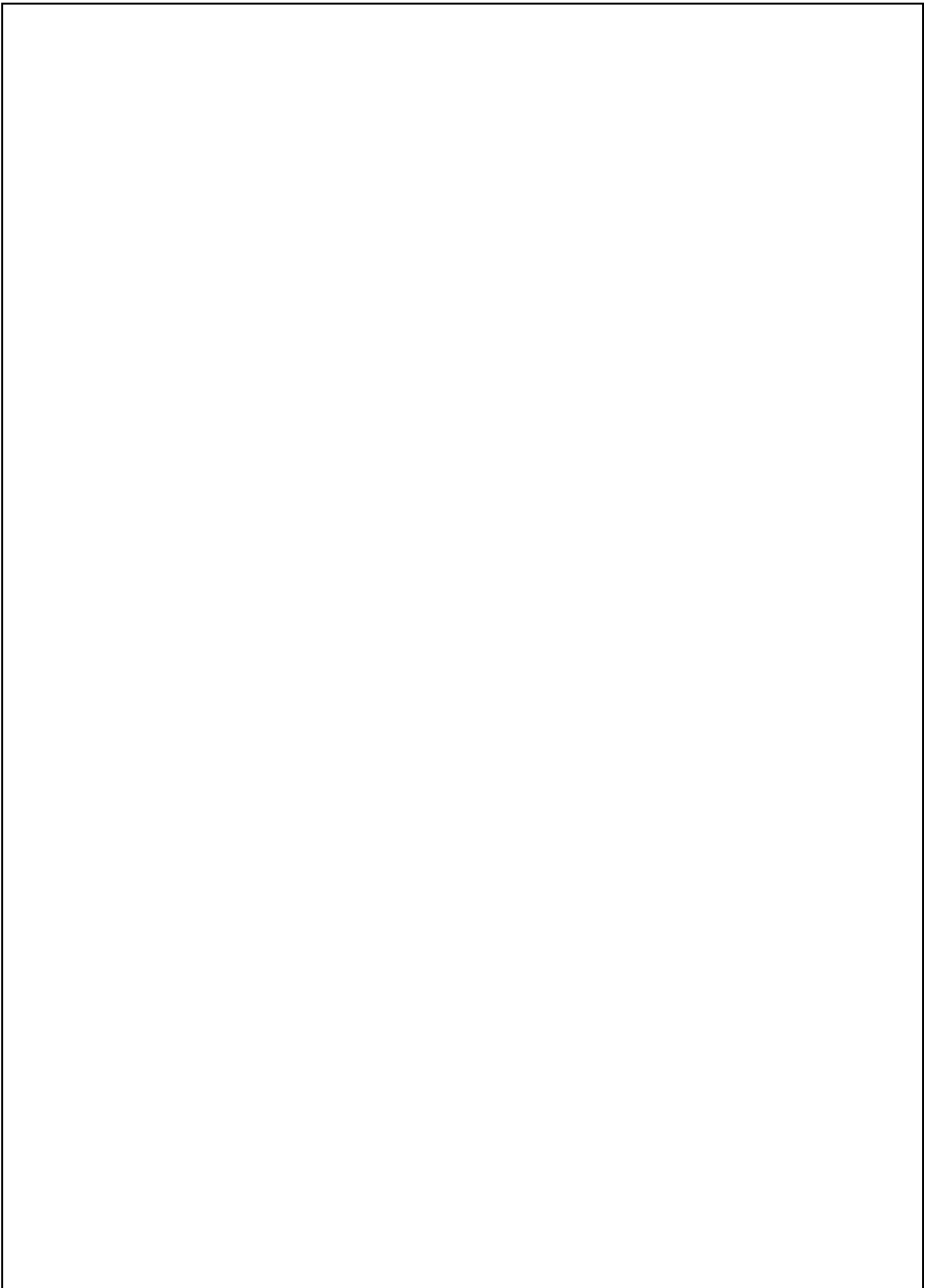
## **Statin (HMG-CoA reductase inhibitor): Bukti terbaru pengalaman penggunaannya**



**Abraham Simatupang**



Fakultas Kedokteran  
Universitas Kristen Indonesia



# **MONOGRAF**

## **Statin (HMG-CoA reductase inhibitor): Bukti terbaru pengalaman penggunaannya**



**Abraham Simatupang**



Fakultas Kedokteran  
Universitas Kristen Indonesia

1

**Monograf**  
**Statin (HMG-CoA reductase inhibitor):**  
**Bukti terbaru pengalaman penggunaannya**

Penulis:

Dr. med., dr. Abraham Simatupang, MKes.

Editor:

dr. Frits Reinier Wantian Suling, SpJP(K) FIHA.FAsCC

Pertamakali diterbitkan oleh:

**Fakultas Kedokteran – Universitas Kristen Indonesia**  
**Jakarta, Agustus 2017**

Cetakan 1: 2017

ISBN : 978-602-1651-74-2

8

Hak cipta dilindungi Undang

Dilarang memperbanyak, mencetak dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi  
buku ini dalam bentuk apapun tanpa seizin penulis dan penerbit.

### 83 **Pengantar dan Ucapan Terima kasih Penulis**

Pertama-tama penulis mengucapkan puji syukur kepada Tuhan Yesus yang telah dan selalu memberikan rahmat dan karunia, yang dirasakan oleh penulis setiap saat, termasuk ketika merancang dan menulis monograf ini.

Monograf ini tentang statin (inhibitor enzim HMG-CoA reduktase), obat yang pada mulanya dikenal untuk hiperkolesterolemia atau dislipidemia di awal 1980an, dan ternyata setelah lebih dari 30 tahun penggunaannya memiliki banyak sekali potensi untuk berbagai penyakit di luar penyakit-penyakit kardiovaskuler, antara lain kanker dan osteoporosis. Tidak dipungkiri juga, bahwa ada banyak sisi negatif penggunaan obat ini bermunculan, selain yang sudah sejak awal dikenal yaitu rhabdomyositis dan rhabdomyolisis, dengan kemungkinan statin bersifat diabetogenik atau dikaitkan dengan kognitif.

Ketika penulis mengerjakan disertasinya tentang pravastatin dan simvastatin di *Rheinische Friedrich Wilhelms Universität*, Bonn-Jerman dikaitkan dengan efektifitas dan metabolisme kolesterol di hepar, maka belum banyak hal-hal baru tentang statin selain terkait untuk pengobatan hiperkolesterolemia. Saat ini, statin yang sudah digunakan lebih dari 30 tahun oleh jutaan orang, tentu sudah banyak sekali hal-hal baru yang perlu diketahui oleh mahasiswa maupun praktisi kedokteran. Untuk itulah, monograf ini ditulis, namun harus diakui bahwa perkembangan ilmu biomedik dan kedokteran sangat cepat, sehingga ketika monograf ini ditulis ada sekian banyak lagi perkembangan yang dilaporkan dari berbagai penelitian. Karena itu, pembaca perlu selalu melihat dan mengikuti perkembangan penggunaan statin dari berbagai laporan penelitian terbaru yang tersebar di berbagai jurnal dan buku.

97

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih kepada Ketua Perhimpunan Dokter Ahli Farmakologi Klinik Indonesia (Perdafki), dr. Instiaty, Ph. D., SpFK serta dr. Truly Sitorus, MS, SpFK sebagai Ketua Ikatan Farmakologi Indonesia (IKAFI) yang bersedia memberikan kata pengantar pada monograf ini. Kepada dr. Frits Reinier Wantian Suling, SpJP(K) FIHA.FAsCC yang telah bersedia sebagai editor monograf ini, saya ucapkan terima kasih banyak.

Buku ini selain dipersembahkan untuk komunitas akademik terutama di bidang lipid juga kepada ibu saya tercinta, Saur Tuamina Simanjuntak dan istri Dr.rer. pol. Ied Veda Sitepu, MA dan ketiga anak saya Rebecca, Vanessa dan Isabelle Simatupang.

Jakarta, Juli 2017

Abraham Simatupang



## Sambutan Ketua Ikatan Farmakologi Indonesia (IKAFI)

106

Salam sejahtera bagi kita semua.

Kami menyambut gembira karya dari sejawat Dr.med. Abraham Simatupang, dr., MKes. yang menulis monograf tentang statin (*HMG-CoA reduktase inhibitor*). Seperti kita ketahui pada awalnya statin diperuntukkan untuk menanggulangi hiperkolesterolemia, namun dalam perjalanan panjang penggunaannya, statin ternyata memiliki efek-efek lain yang dikaitkan dengan efek pleiotropik yang dimilikinya. Efek pleiotropik inilah yang sekaligus menerangkan mengapa statin berguna untuk pencegahan primer maupun sekunder PJK yang dibuktikan dengan berbagai studi meta analisis.

Monograf ini ditulis cukup komprehensif, di dalamnya penulis menjelaskan berbagai hal terkait lipid (biosintesis kolesterol dan asam empedu) dan dislipidemia serta obat penurun kolesterol statin. Monograf ini memang menyoroti statin yang mendapat perhatian lebih banyak daripada obat-obat penurun kolesterol lainnya. Hal ini tentu dihubungkan dengan epidemiologi dislipidemia yang lebih banyak masuk dalam kategori penyakit metabolik.

Dengan adanya monograf statin ini, kiranya menjadi bahan bacaan sekaligus acuan bagi siapa saja yang berminat di bidang obat-obat dislipidemia, terutama statin.

Akhir kata, sekali lagi atas nama IKAFI saya mengucapkan selamat kepada penulis, dan kami menanti karya-karya berikutnya!

dr. Truly Sitorus, MSi, SpFK



## Sambutan Ketua Perhimpunan Dokter Ahli Farmakologi Klinik Indonesia (PERDAFKI)

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh,  
Salam sejahtera,

96

95

Puji syukur patut kita panjatkan kepada Tuhan YME karena nikmatNya dan rahmatNya kita semua dalam keadaan sehat walafiat, tidak kurang suatu apa pun.

Penyakit metabolik, termasuk di dalamnya diabetes mellitus tipe-2 (DMT2), hipertensi dan hiperkolesterolemia, sudah menempati urutan teratas pola penyakit di Indonesia, menggeser penyakit infeksi. Secara epidemiologi, penyakit metabolik banyak disebabkan tingkat kehidupan yang membaik dan perilaku kehidupan yang justru tidak mendukung pola hidup sehat. Meskipun pendekatan perubahan perilaku hidup tetap diutamakan dalam penanganan penyakit metabolik, seringkali farmakoterapi tidak dapat dihindarkan. Salah satu obat yang banyak digunakan dalam menangani hiperkolesterolemia adalah statin.

Seperti yang terungkap dalam monograf ini, selain sebagai penurun kolesterol, ternyata statin memiliki efek-efek lain yang penting diketahui oleh para sejawat di bidang penyakit metabolik, khususnya di bidang lipid.

Sungguh suatu kehormatan dan kebanggaan bagi kami, bahwa sejawat Dr.med., dr. Abraham Simatupang, MKes telah menulis dan menerbitkan sebuah monograf penting tentang statin yang kiranya akan menambah khasanah pengetahuan di bidang farmakoterapi terkait hiperkolesterolemia.

Atas nama PERDAFKI, saya mengucapkan selamat kepada sejawat Abraham Simatupang, sekaligus menantikan tulisan berikutnya dari sejawat.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Jakarta, Agustus 2018

dr. Instiaty, SpFK, Ph.D





## Sambutan Dekan FK UKI

Atas nama pribadi dan institusi, saya menyambut baik inisiatif dari Sejawat Dr.med., dr. Abraham Simatupang, MKes yang menulis dan menerbitkan buku tentang Statin. Saya mengenal Dr. Bram, demikian nama panggilannya, sebagai seorang staf pengajar senior yang aktif. Saat ini FK UKI, sesuai dengan visi dan misinya, sedang mencoba meningkatkan dirinya, di segala aspek, termasuk dalam produktivitas dosen. Publikasi baik yang bersifat hasil penelitian maupun prosiding dan buku sedang kami promosikan dan prioritaskan bagi staf dosen. Hal ini sekaligus dapat meningkatkan eksistensi tidak hanya dosen bersangkutan tetapi institusi, yang bermanfaat sebagai bagian dari upaya peningkatan akreditasi institusi.

Karena itu sekali lagi, atas nama institusi, saya mengucapkan selamat kepada Sejawat Dr. Bram atas terbitnya buku ini, sekaligus mengundang dan mengajak sejawat dosen lainnya untuk menerbitkan karya-karya ilmiah termasuk buku untuk menambah khasanah pengetahuan di bidang ilmu kedokteran sekaligus menambah koleksi produk ilmiah dari FK UKI.

Jakarta, Agustus 2018

Dr., dr. Robert H Sirait, Sp. An

## Daftar Isi

Pengantar dan Ucapan Terima Kasih Penulis.....	iii
Sambutan Ketua Ikatan Farmakologi Indonesia (IKAFI).....	iv
Sambutan Ketua Perhimpunan Dokter Ahli Farmakologi Klinik Indonesia (PERDAFKI) .....	v
Sambutan Dekan FK UKI .....	vi
Daftar Isi .....	vii
Bab 1. Pendahuluan .....	1
Bab 2. Biosintesis dan degradasi kolesterol.....	7
Bab 3. Hiperkolesterolemia dan Pengobatannya.....	13
Bab 4. Profil Berbagai Statin.....	19
Bab 5. Statin dan Efek Pleiotropik.....	36
Bab 6. Penggunaan Statin dan kaitannya dengan Berbagai Penyakit.....	43
Bab 7. Masa Depan Penanganan Hiperkolesterolemia dan Penggunaan Statin untuk kasus non-dislipidemia.....	54
Bab 8. Kesimpulan .....	58
Daftar Pustaka.....	59
Indeks.....	69
Biografi Penulis.....	71



## Bab 1 Pendahuluan

Secara epidemiologi penyakit tidak menular (PTM), termasuk di dalamnya penyakit metabolik telah menggeser penyakit infeksi di berbagai negara. Bahkan di banyak negara berkembang masalahnya menjadi lebih berat karena di samping masalah penyakit infeksi yang masih tinggi, penyakit-penyakit tidak menular (*non communicable diseases*) semakin meningkat. Menurut laporan WHO 2014<sup>(1)</sup>,

- Penyakit Tidak Menular mengakibatkan kematian 40 juta orang per tahun, ekuivalen dengan 70% kematian global.
- Setiap tahun 15 juta orang yang berumur antara 30 – 69 tahun meninggal karena PTM dan lebih dari 80% kematian “prematur” ini terjadi pada negara berpendapatan rendah dan sedang.
- Penyakit kardiovaskuler penyumbang terbesar kematian PTM yaitu sekitar 17,7 juta orang per tahun, diikuti oleh kanker 8,8 juta, penyakit pernafasan 3,9 juta dan diabetes 1,6 juta.
- Deteksi dini, penapisan dan pengobatan PTM merupakan kunci untuk mengurangi angka kesakitan dan kematian PTM.

Faktor risiko kelainan atau penyakit metabolik memegang peran penting dalam peningkatan PTM yaitu:

- Hipertensi
- Kelebihan berat badan/obesitas
- Hiperglikemia
- **Hiperlipidemia**

Penekanan pada salah satu faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner (PJK) yaitu hiperlipidemia dan salah satu farmakoterapi terhadap hiperlipidemia adalah statin.

Sejak diperkenalkan di tahun 80an, statin atau inhibitor enzim HMG-Coa reduktase telah diuji dengan berbagai uji klinik antara lain *Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*, *the long term intervention with pravastatin in ischemic disease (LIPID) study*<sup>(2)</sup>, *cholesterol and recurrent events (CARE)* yang merupakan studi pencegahan sekunder dan *West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOP)* yang menggunakan pravastatin yang merupakan studi pencegahan primer. Semua studi tersebut menunjukkan hasil yang bagus baik untuk pencegahan primer (Woscop)<sup>(3)</sup> maupun pencegahan sekunder (4S) terhadap penyakit kardiovaskuler.<sup>(4) (5)</sup> Di studi 4S, dengan pengamatan selama 5,4 tahun, risiko relatif (RR) terhadap kematian antara simvastatin dibanding plasebo adalah 0,70 (95% CI 0,58-0,85, p=0,0003). Kemungkinan 6 tahun kesintasan (*6-year survival probability*) antara kelompok simvastatin versus plasebo adalah 87,6% dan 91,3%, dan terdapat 189 kematian karena kejadian koroner pada plasebo dibandingkan 111 kematian pada kelompok simvastatin. Selain itu terjadi penurunan kebutuhan tindakan revaskularisasi miokard sebesar 37% (p<0,00001).<sup>(4)</sup> Studi pencegahan primer dengan pravastatin dosis lebih rendah (10-20 mg) daripada studi WOSCOP (40 mg) pada ras Asia (Jepang) juga menunjukkan efektivitas yang sama. Sejumlah 3966 pasien secara acak dimasukkan ke dalam kelompok diet saja dan 3866 pasien ke dalam kelompok diet dan pravastatin. Lama pengamatan 5,3 tahun. Pada akhir studi ada 471 orang mengundurkan diri, tidak dapat dilacak dan meninggal; sedangkan di kelompok pravastatin terdapat 522 individu. Penyakit jantung koroner lebih rendah secara signifikan pada kelompo

pravastatin dibandingkan kelompok dengan diet saja (66 kejadian versus 101 kejadian; HR 0,67; CI 0,49-0,91; p=0.01).<sup>65</sup>

Dalam perkembangan selanjutnya, ketika statin digunakan sudah lebih dari 30 tahun, maka mulai banyak dilakukan studi metaanalisis. Salah satunya adalah *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration* dengan mengambil data dari 26 uji klinik teracak (*randomised clinical trial*) yaitu terdiri atas 5 uji klinik dengan 39612 individu, dan median waktu pengamatan 5,1 tahun (perbandingan antara pengobatan intensif versus kurang intensif) dan 21 uji klinik melibatkan 129526 individu, median waktu pengamatan 4,8 tahun). Mereka tidak hanya memperhatikan rata-rata pengurangan risiko namun rata-rata penurunan risiko setiap penurunan kolesterol LDL sebanyak 1,0 mmol/L setelah satu tahun randomisasi atau pengobatan. Beberapa temuan menunjukkan a.l.: pada kelompok pengobatan yang intensif terdapat tambahan penurunan kolesterol LDL sebanyak 0,51 mmol/L dan dibandingkan dengan terapi yang kurang intensif terdapat penurunan kejadian jantung dan pembuluh darah yang signifikan sebanyak 15% (95% CI 11–18; p<0.0001) yang terdiri atas 13% penurunan kematian koroner atau infark non-fatal (95% CI 7–19; p<0,0001), revaskularisasi koroner sebesar 19% (95% CI 15–24; p<0,0001) serta stroke iskemik sebesar 16% (95%CI 5-26; p=0,005) setiap penurunan kolesterol LDL sebanyak 1,0 mmol/L. Hal ini pun terjadi pada kelompok antara statin versus kontrol. Bila kedua jenis uji klinik itu digabung (26 uji klinik), maka kejadian vaskuler yang utama juga mengalami penurunan yang proporsional pada setiap penurunan kolesterol sebesar 1,0 mmol/L (*rate ratio* [RR] 0,78, 95% CI 0,76-0,80; p<0,0001), termasuk individu dengan kolesterol LDL kurang dari 2,0 mmol/L pada kelompok terapi kurang intensif. Kematian yang disebabkan oleh semua sebab (*all cause mortality*) turun sebesar 10% tiap

23

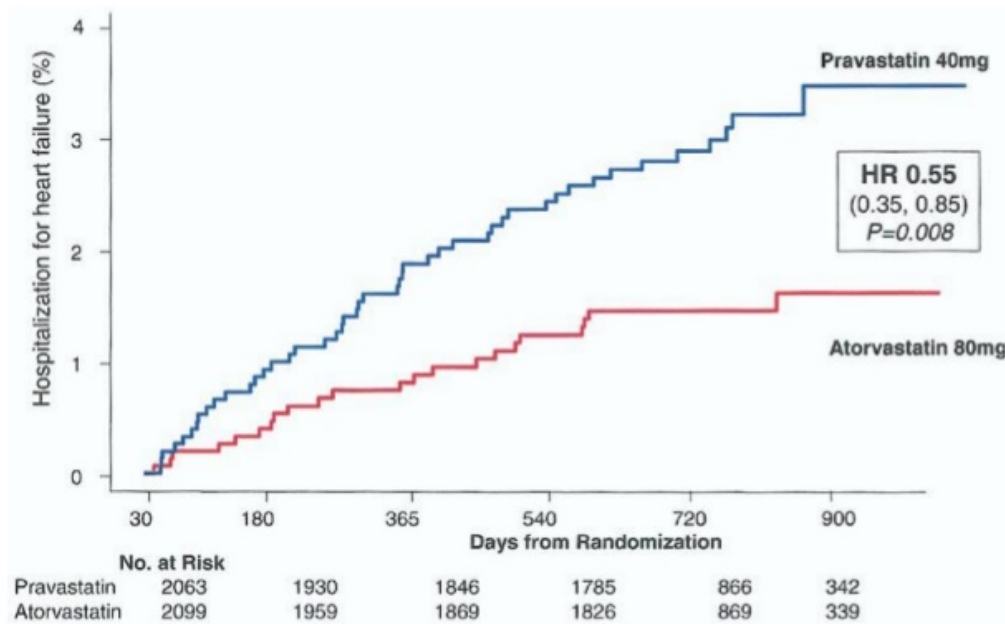
1,0 mmol/L penurunan kolesterol LDL (RR 0,90, 95% CI 0,87-0,93;  $p < 0,0001$ ). Hal ini menunjukkan kontribusi yang besar terhadap penurunan kematian karena penyakit jantung koroner (PJK) (RR 0,80, 99% CI 0,74-0,87;  $p < 0,0001$ ), dan penyakit jantung lainnya (RR 0,89, 99% CI 0,81-0,98;  $p = 0,002$ ), namun tidak signifikan untuk kematian karena stroke (RR 0,96, 95% CI 0,84-1,09;  $p = 0,5$ ). Dari studi ini dianjurkan bila penurunan kolesterol LDL sampai 2,0 mmol/L maka diprediksi penurunan risiko bisa mencapai 40-50%.<sup>(7)</sup> Hasil ini diperbaharui lagi dengan metaanalisis yang baru dengan memasukkan 27 studi RCT dengan hasil terjadi penurunan risiko kejadian kardiovaskuler yang mayor sebesar RR 0,79 95% CI 0,77-0,81 per 1,0 mmol/L penurunan kolesterol LDL tidak tergantung pada jenis kelamin, usia, kadar kolesterol LDL saat *baseline*, dan kejadian kardiovaskuler sebelumnya dan kematian oleh semua sebab (*all-cause mortality*). Ditemukan juga, bahwa penurunan kolesterol karena statin tidak meningkatkan insiden kanker (RR per 1,0 mmol/L reduksi kolesterol LDL; 1,00, 95% CI 0,96-1,04), mortalitas karena kanker (RR 0,99; 95% CI 0,93-1,06), atau mortalitas *non*-vaskuler lainnya.

### ***High-, moderate- dan low-intensity terapi statin***

Saat ini berdasarkan pengalaman penggunaan statin lebih 30 tahun, target pencapaian kadar kolesterol (Total, LDL maupun HDL) tidak lagi menjadi perhatian utama, karena berdasarkan studi-studi metaanalisis yang lebih memperhatikan aspek efektifitas maupun keamanan jangka panjang, baik untuk pencegahan primer maupun sekunder, maka hal utama dalam penanganan hiperkolesterolemia adalah angka kejadian kardiovaskuler seperti infark miokard atau sindroma koroner akut (*acute coronary syndrome/ACS*), stroke, dan kematian karena kejadian

kardiovaskuler.<sup>(8)</sup> Mills et al.,<sup>(9)</sup> mendapatkan dari hasil metaanalisis terhadap 10 uji klinik teracak dengan total pasien 41.778 orang dan diikuti selama 2,5 tahun. Dari data komposit statin memiliki efek perlindungan akan kematian karena PJK maupun miokard infark non-fatal pada kelompok pasien yang mendapat statin dosis intensif (RR 0.90, 95% CI, 0.84–0.96,  $P \leq 0.0001$ ,  $I^2 = 0\%$ ) dan untuk miokard infark non-fatal (RR 0.82, 95% CI, 0.76–0.89,  $P \leq 0.0001$ ,  $I^2 = 0\%$ ). Terjadi juga perlindungan terhadap stroke fatal dan non-fatal (di luar *transient ischemic attack/TIA*) dari 10 uji klinik, yaitu RCTs (RR 0.86, 95% CI, 0.77–0.96,  $P = 0.006$ ,  $I^2 = 0\%$ ). Dari analisis sub-group didapatkan efek signifikan terhadap kematian semua sebab (*all cause mortality*) (RR 0.75, 95% CI, 0.61–0.91,  $P = 0.005$ ,  $I^2 = 0\%$ ) dan mortalitas PJK (RR 0.74, 95% CI,  $P = 0.013$ ,  $I^2 = 0\%$ ), pada kelompok dosis intensif. Studi itu juga menjelaskan bahwa efek perlindungan statin dosis intensif untuk kematian PJK disertai infark miokard non-fatal bersifat konklusif, namun bukti untuk kematian saja belum konklusif. Bukti lain dapat dilihat pada studi PROVE IT TIMI 22 yang membandingkan pravastatin dosis standard (40 mg) dengan atorvastatin dosis intensif (80 mg) yang mampu menurunkan kejadian gagal jantung pada pasien yang terkena ACS.<sup>(10)</sup>





Gambar 1. Penurunan Indeks Kumulatif perawatan di rumah sakit karena gagal jantung antara pravastatin (40 mg) dan atorvastatin (80 mg) sebesar 45% (HR 0,55, 95% CI 0,35-0,85, p=0,008).<sup>(10)</sup>

## Permasalahan

Meskipun persoalan dislipidemia sedikit-banyak sudah teratasi dengan farmakoterapi yang tersedia, terutama statin, namun seiring dengan riwayat penggunaan statin yang cukup lama, telah muncul hal-hal baru yang menarik dari karakter statin. Hal ini terungkap baik melalui studi-studi mega yang melibatkan ribuan pasien, maupun meta analisis. Selain itu studi in-vitro dan in-vivo banyak mengungkapkan karakteristik lain statin, seperti efek pleiotropik yang dimilikinya. Kegunaan dan efek-efek statin di luar indikasi semula juga perlu diperhatikan, seperti munculnya risiko DMT2, gangguan kognitif, kegunaannya pada kanker.

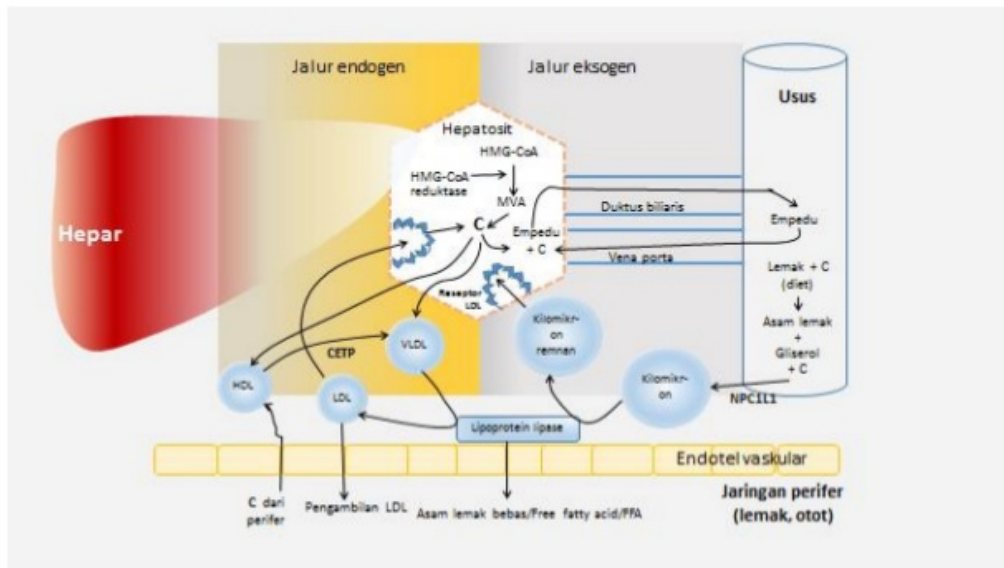
Monograf ini menjelaskan riwayat pengembangan dan profil statin serta penggunaannya termasuk perkembangan mutakhir dari statin.

## *Bab 2*

### *Biosintesis dan Degradasi Kolesterol*

Kolesterol adalah komponen penting yang tersebar dalam tubuh manusia. Hal ini penting untuk pertumbuhan sel dan menyediakan sumber dasar untuk produksi hormon steroid juga merupakan komponen penting membran sel sebagian besar tubuh, memberikan stabilitas, fluiditas, dan memungkinkan transportasi transmembran. Kolesterol juga memainkan peran penting dalam transportasi trigliserida dalam serum menjadi dan menjadi komponen penting lipoprotein serum.<sup>(11)</sup>

Kolesterol tubuh berasal dari dua sumber yaitu (1) kolesterol endogen berasal dari sintesis terutama di hepatosit dan (2) diet yang diserap dari usus. Kolesterol disintesis de novo dari asetil-CoA oleh berbagai jaringan dalam tubuh, namun sebagian besar sintesis berlangsung di hati dan usus. Semua kolesterol berasal dari gugus asetat. Tiga molekul yang terakhir dikondensasikan untuk menghasilkan 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA), yang akan diubah menjadi asam mevalonat pada langkah tingkat-membatasi melalui aksi enzim utama yaitu HMG-CoA reduktase. Melalui serangkaian kondensasi dan penyusunan ulang, asam mevalonat diubah menjadi kolesterol (Gambar 1.1). Di dalam hati, kolesterol sebagian terdegradasi, terutama menjadi asam empedu, asam kolat dan asam kenodeoksikolat.



Gambar 2. Biosintesis kolesterol (Sumber: Riddick et al., 2004)

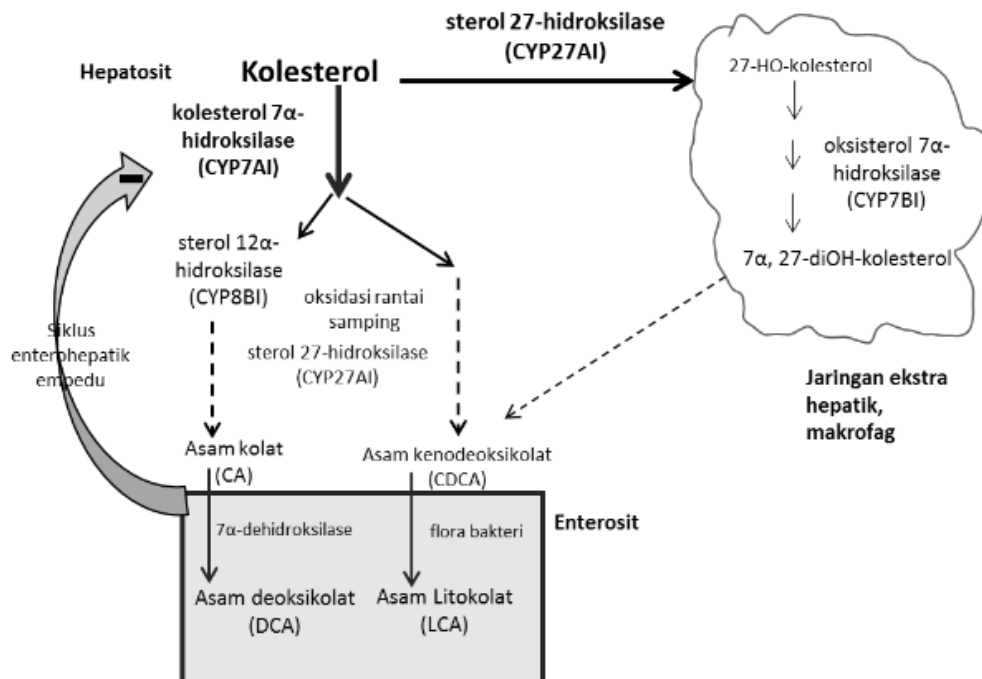
Kolesterol yang berasal dari makanan diangkut dari mukosa usus melalui sistem limfatik ke sirkulasi sistemik. Kolesterol ini diangkut dengan kilomikron (*chylomicron*) terutama sebagai ester kolesterol yang disintesis oleh asil-CoA-asil-transferase (ACAT) dalam sel-sel mukosa. Proses ini dilakukan dalam inti partikel kilomikron bersama dengan trigliserida yang berasal dari diet (TG). Dengan aksi lipase lipoprotein, sebagian besar trigliserida dikeluarkan terutama ke dalam jaringan adiposa dan otot. Ester kolesterol tersisa diambil oleh hati pada kilomikron sisa, melalui endositosis.

Lipoprotein utama yang dihasilkan oleh hati adalah *very low density lipoprotein* (VLDL).

Komponen lipid dari inti non-polar VLDL adalah trigliserida tetapi ester kolesterol juga ada. Apoprotein C-II dan C-III dan ester kolesterol, juga mungkin apo E ditambahkan dari HDL. VLDL yang matang (*mature*) berinteraksi dengan lipoprotein lipase pada permukaan sel endotel kapiler, dan asam lemak dilepaskan ke dalam sirkulasi dan beberapa dari mereka dipindahkan ke HDL. VLDL sisa diambil oleh reseptor yang sama seperti reseptor LDL dalam hati. Sisa VLDL dikonversi ke LDL melalui *intermediate-density lipoprotein* (IDL). LDL mengangkut sekitar dua-pertiga dari kolesterol plasma dalam plasma individu normolipidemic. Karena peningkatan kadar total kolesterol dan LDL-kolesterol merupakan faktor risiko utama Penyakit Jantung Koroner (PJK), maka kadar total kolesterol serum harus diukur pada usia 28 tahun dan selanjutnya, sekurang-kurangnya setiap 5 tahun.

### **Biosintesis Asam empedu**

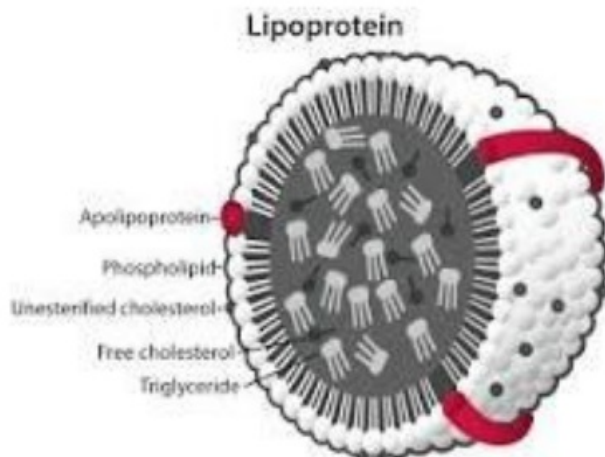
Konversi kolesterol menjadi asam/garam empedu dikatalisis oleh enzim utama yaitu kolesterol  $7\alpha$ -hidroksilase. Asam empedu membantu metabolisme kolesterol tubuh dengan ekskresi melalui feses dan kelarutan kolesterol dalam empedu, yaitu jalur utama ekskresi kolesterol. Di sisi lain, asam empedu diperlukan untuk penyerapan kolesterol dari usus. Dengan demikian, hanya ada dua jalur utama untuk menghilangkan kolesterol dari tubuh. Pertama, kolesterol sendiri oleh sekresi empedu (600-1200 mg/hari) dan ekskresi lewat feses (400-100mg/hari) atau dengan mengubah kolesterol menjadi asam empedu, yang kemudian diekskresikan melalui feses (200-500 mg/hari). Selain itu, kolesterol juga dibuang melalui kulit atau sebagai hormon steroid (kurang dari 2 % dari total kerugian)<sup>(12)</sup>



Gambar 3. Biosintesis asam/garam empedu (Sumber: Riddick et al., 2004)<sup>(13)</sup>

### Lipoprotein dan transportasi kolesterol

Kolesterol adalah zat yang tidak larut dalam air (hidrofobik) dan harus diangkut dalam kompleks molekul yang disebut lipoprotein. Partikel-partikel ini mengandung lipid dan protein (apolipoprotein atau apoprotein). Lipoprotein mengandung inti lipid netral yang terdiri dari ester kolesterol dan trigliserida, mantel permukaan lipid lebih polar, kolesterol teresterifikasi, fosfolipid, dan apoprotein. Apoprotein diklasifikasikan sesuai dengan berat molekul atau keberadaan mereka di lipoprotein (lihat Tabel 1 Karakteristik dan fungsi apolipoprotein).



Gambar 4. Struktur lipoprotein

Mereka terdiri dari protein (apolipoprotein), fosfolipid, trigliserida, dan kolesterol. Lipoprotein dapat dipisahkan sesuai dengan kepadatan terhidrasi menjadi: Chylomicrons (<0,94 g/mL), lipoprotein sangat rendah (VLDL) (0,94–1,006 g/mL), *low-density lipoproteins* (LDL) (1,006–1,063 g/mL) yang termasuk lipoprotein densitas menengah (IDL) (1,006–1,02 g/mL) dan *low-density lipoprotein* yang kaya akan kolesterol (LDL) (1,02–1,063 g/mL), dan kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL) (> 1,063 g/mL).

Metabolisme lipid eksogen yang berasal dari makanan:

Lebih dari 95% dari lipid makanan adalah trigliserida (TG); sisanya adalah fosfolipid, asam lemak bebas (*Free Fatty Acid/FFA*), kolesterol (hadir dalam makanan sebagai kolesterol teresterifikasi), dan vitamin yang larut dalam lemak.

Trigliserida dari makanan dicerna di lambung dan duodenum menjadi monogliserida (MG) dan FFA oleh kerja lipase yang ada di lambung, emulsifikasi dari peristaltik perut yang kuat, dan lipase pankreas. Sedangkan kolesterol ester dari makanan di de-esterifikasi menjadi kolesterol bebas dengan mekanisme yang sama. Monogliserida, FFA, dan

kolesterol bebas kemudian dilarutkan di usus oleh misel asam empedu, yang mengantar mereka ke vili usus untuk penyerapan.

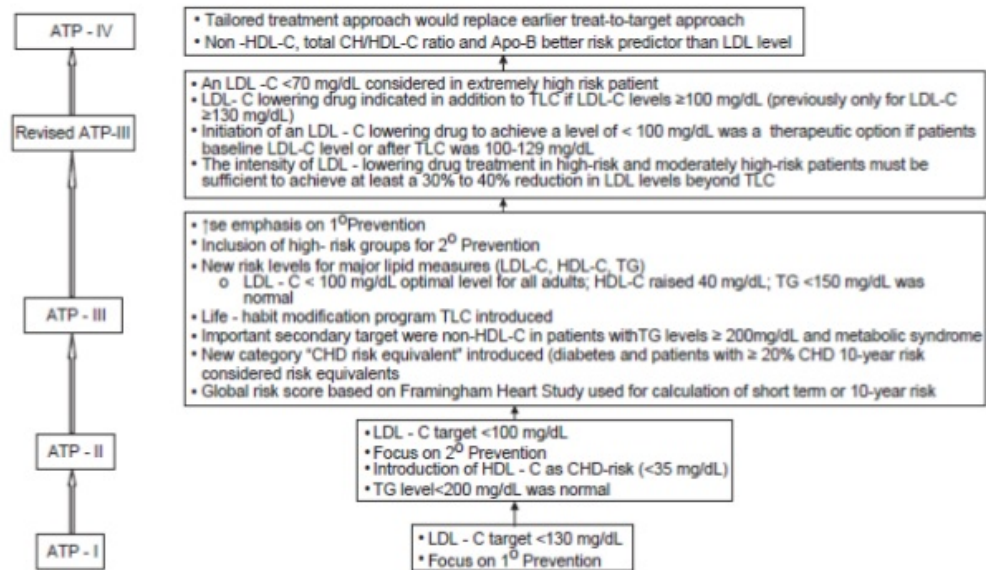
Setelah diserap ke dalam enterosit (*enterocyte*), mereka dipasang kembali ke trigliserid dan dikemas dengan kolesterol ke dalamnya menjadi kilomikron, yaitu lipoprotein terbesar.

Tabel 1. Karakteristik dan Fungsi Apolipoprotein (Talbert RL, Ch. 28, p 367-88, 2011)

Apoprotein	Berat molekul (kilo daltons)	Sumber	Lipoprotein
Apoprotein A			
A-I	28	Usus, Hepar	<sup>64</sup> HDL, Kilomikron
A-II	17	Usus, Hepar	HDL, Kilomikron
A-IV	46	Usus	HDL, Kilomikron
ApoLp(a)	54	Hepar	LDL, HDL
Apoprotein B			
B-48	264	Usus	Kilomikron
B-100	550	Hepar	VLDL, IDL, LDL
Apoprotein C			
C-I	5,8	Hepar, Usus	<sup>11</sup> Kilomikron, VLDL, HDL
C-II	9,1	Hepar, Usus	Kilomikron, VLDL, HDL
C-III	8,75	Hepar, Usus	Kilomikron, VLDL, HDL
Apoprotein D			
D	32		HDL
E2-E4	34		Kilomikron, VLDL, HDL

## Bab 3 Hiperkolesterolemia dan Pengobatannya

Perspektif para pakar lipid terkait dengan *guidelines* penanganan hiperkolesterolemia. <sup>(14)</sup>



Gambar 5. Evolusi *Adult Treatment Panel* (ATP) dari ATP-I s.d. ATP-IV

Saat ini diagnosis dislipidemia dibagi atas 6 seperti yang disampaikan oleh Talbert RL dalam buku DiPiro, et al (2011), yaitu: <sup>(15)</sup>

- Type I hyperchylomicronemia,
- Type IIA hypercholesterolemia,
- Type IIB combined(mixed) hyperlipidemia,
- Type III dysbetalipoproteinemia,
- Type IV hypertriglyceridemia,
- Type V mixed hypertriglyceridemia



Farmakoterapi yang tersedia bagi masing-masing kelainan tersebut di atas menurut beberapa *guidelines* adalah sebagai berikut:

Tabel 2. Tipe kelainan lipoprotein/dislipidemia dengan rekomendasi farmakoterapi nya [Sumber (dengan modifikasi) dari <sup>(16)</sup>]

Tipe kelainan	Obat pilihan	Terapi kombinasi
I	Tidak diindikasikan	-
IIa	Statin Kolestiramin atau kolestipol Niasin Ezetimibe	Niasin atau BAR atau Ezetimibe Statin atau Niasin Statin atau BAR Statin
IIb	Statin Fibrat Niasin Ezetimibe	BAR, fibrat atau niasin Statin, niasin atau BAR Statin atau fibrat
III	Fibrat Niasin Ezetimibe	Statin atau Niasin Statin atau fibrat
IV	Fibrat Niasin	Niasin Fibrat
V	Fibrat Niasin	Niasin Minyak ikan ( <i>fish oil</i> )

BAR: *bile acid resins* (kolestiramin, kolestipol). BAR tidak masuk dalam kategori obat pilihan pertama bila ada hipertriglisideridemia di awal (*baseline*) sebab dapat memperburuk keadaan. Fibrat termasuk gemfibrozil dan fenofibrat.

Meskipun dalam banyak *guidelines* pengobatan tercantum obat-obat non-statin, namun statin lah yang paling intensif diteliti baik untuk pencegahan primer maupun sekunder melalui berbagai

macam studi, mulai dari studi observasional, uji klinik tak-teracak (*non-randomised clinical trial*), uji klinik teracak (*randomised clinical trial*) dengan jumlah pasien terbatas, uji klinik teracak dengan jumlah pasien banyak (di atas 500 pasien) sampai pada meta analisis atau *systematic review*. Karena itu pembuatan *guidelines* banyak didasari atas studi-studi ini dengan mempertimbangkan tingkat kualitas pembuktian ilmiahnya (*scientific evidence level*).

Para ahli yang duduk dalam panel yang menentukan *guidelines* seperti *Adult Treatment Panel (ATP)* yang saat ini sudah ada ATP IV (lihat Gambar 5), secara ber evolusi melakukan perubahan-perubahan *guidelines* berdasarkan hasil studi klinik terutama RCT dan meta analisis. Dalam *guidelines* terbaru para ahli mengajukan beberapa pertanyaan kritis (*Critical question/CQ*) dalam rangka menyusun *guideline*. Pertanyaan kritis itu antara lain:

- **CQ1: LDL-C and Non-HDL-C Goals in Secondary Prevention**  
CQ1: What is the evidence for LDL-C and non-HDL-C goals for the secondary prevention of ASCVD (atherosclerosis-cardiovascular diseases)?

Untuk menjawab CQ1 di atas, para ahli anggota panel melihat 19 RCT. Meskipun didukung dengan ekstrapolasi data studi observasional dan data dari RCT, tidak ditemukan data yang mengidentifikasi terapi atau titrasi dengan sasaran kadar LDL-C yang spesifik dikaitkan dengan ASCVD. Umumnya studi-studi mengkonfirmasi penurunan kolesterol secara signifikan dan memperbaiki aspek klinis pasien dengan ASCVD melalui satu dosis statin yang tetap. Pada uji klinik 4S, 37%

pasien mendapat dosis simvastatin antara 20-40 mg untuk mencapai kadar LDL-C < 200 mg/dL. Para ahli tidak menemukan dosis statin yang dapat menurunkan kadar LDL-C sampai < 100 mg/dL atau < 70 mg/dL. Atau data yang menunjukkan dua perbandingan kadar LDL-C berdasarkan sasaran.

3

- *CQ2: LDL-C and Non-HDL-C Goals in Primary Prevention*

CQ2: What is the evidence for LDL-C and non-HDL-C goals for the primary prevention of ASCVD?

Para ahli melihat 4 RCT. Empat studi mengkonfirmasi efikasi penurunan kolesterol pada pasien tanpa ASCVD dengan menggunakan dosis statin yang tetap. Pada studi AFCAP-TEXCAPS, 50% naracoba menggunakan lovastatin yang dititrasi dari 20 mg ke 40 mg/hari untuk mencapai kadar LDL-C < 100 mg/dL. Pada uji MEGA, pravastatin dititrasi dari dosis 10 mg ke 20 mg/hari untuk mencapai kadar LDL-C < 220 mg/dL. Para ahli kembali tidak menemukan dosis statin yang dapat menurunkan kadar LDL-C sampai < 100 mg/dL atau < 70 mg/dL. Atau data yang menunjukkan dua perbandingan kadar LDL-C berdasarkan sasaran.

3

- *CQ3: Efficacy and Safety of Cholesterol-Lowering Medications*

CQ3: For primary and secondary prevention, what is the impact on lipid levels, effectiveness, and safety of specific cholesterol-modifying drugs used for lipid management in general and in selected subgroups?

Populasi yang diamati di sini termasuk pasien dewasa dengan fokus pencegahan primer yang tidak memiliki diagnosis dengan PJK. Intervensi farmakoterapi baik dengan obat tunggal atau kombinasi termasuk statin, fibrat (fenofibrat, gemfibrozil), asam

nikotinat/niasin (lepas lambat, atau *extended release*), resin garam empedu, ezetimibe, omega-3 (termasuk eicosapentaenoic acid saja, docosahexanoic acid saja, eicosapentaenoic acid plus docosahexanoic acid, dan alpha-linolenic acid). Tidak ditemukan bukti terkait dengan pemberian sterol tumbuhan (*plant sterols*), ester sterol, stanol atau ester stanol. Ada satu studi mengukur *outcome* pada ASCVD dari China dengan menggunakan Xuezhikang, ekstrak ragi merah dari beras China. Namun pada saat penilaian tidak tersedia, sehingga tidak direkomendasikan.<sup>(17-18)</sup>

Panel Pakar menentukan intensitas terapi statin berdasarkan rata-rata penurunan kadar LDL-C yang diharapkan berdasarkan jenis statin dan dosis tertentu.

Definisi terapi statin “intensitas tinggi,” “intensitas sedang,” dan “intensitas rendah” berasal dari tinjauan sistematis untuk CQ1 dan CQ2. Dasar untuk diferensiasi antara statin dan dosis spesifik muncul dari RCT yang termasuk dalam CQ1, di mana ada tingkat bukti yang tinggi bahwa terapi statin intensitas tinggi dengan atorvastatin 40 mg hingga 80 mg mengurangi ASCVD risiko lebih dari terapi statin intensitas moderat dengan atorvastatin 10 mg, pravastatin 40 mg, atau simvastatin 20 mg hingga 40 mg. Mengklasifikasikan statin dan dosis tertentu dengan pengurangan persen dalam tingkat kadar LDL-C pada bukti bahwa pengurangan relatif risiko ASCVD dari terapi statin terkait dengan tingkat dimana kadar LDL-C diturunkan.

Namun, tidak ada variasi dalam pengurangan relatif dalam risiko ASCVD diamati setelah data disesuaikan untuk pengurangan LDL-C. Selanjutnya, tidak ada perbedaan yang spesifik antara statin dan dosis yang digunakan

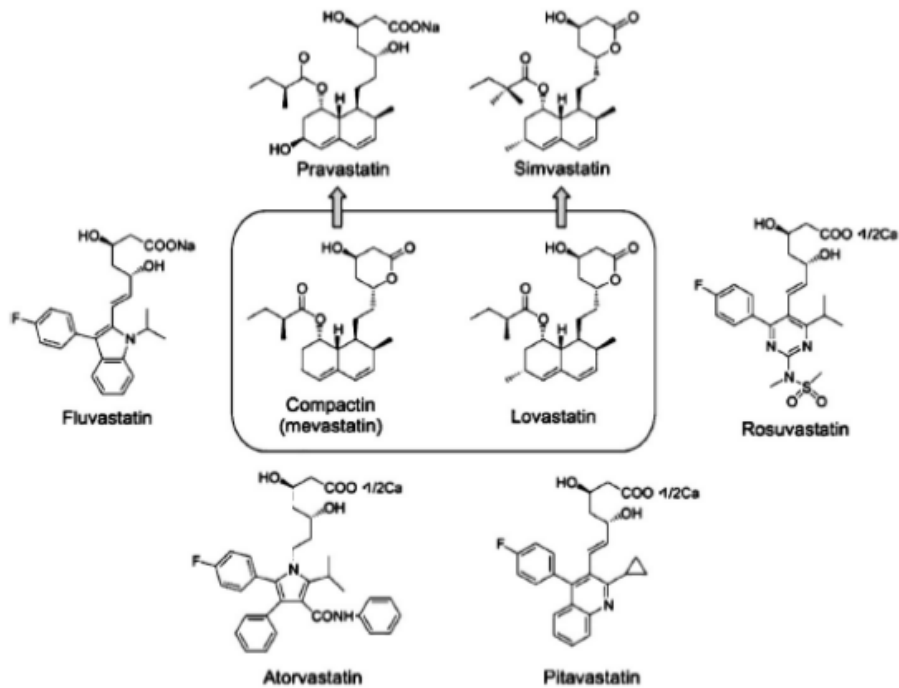
dalam RCT pencegahan primer dan sekunder, berdasarkan pada tingkat bukti yang tinggi statin mengurangi risiko ASCVD sama pada kedua populasi.

Persentase pengurangan LDL-C untuk statin spesifik dan dosis dihitung untuk RCT yang disertakan dalam meta-analisis yang dilakukan oleh *Cholesterol Treatment Trialists (CTT)* pada tahun 2010 di mana terapi statin mengurangi kejadian ASCVD. Terapi statin berintensitas tinggi rata-rata menurunkan kadar LDL-C sekitar  $\geq 50\%$ , terapi statin intensitas sedang menurunkan kadar LDL-C sekitar 30% hingga  $< 50\%$ , dan terapi statin berintensitas rendah menurunkan kadar LDL-C hingga  $< 30\%$  (Lihat Tabel 5).

Berdasarkan temuan-temuan ini, maka dalam hal pencegahan ASCVD diagram alir tatalaksana pemberian statin terlihat di Gambar 16.

## Bab 4

### Profil Berbagai Statin

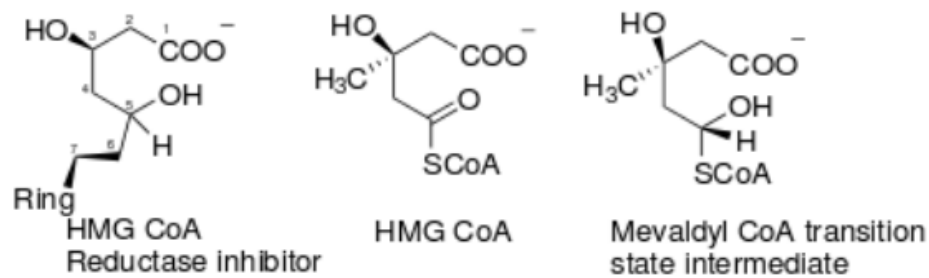


Gambar 6. Struktur kimia beberapa statin

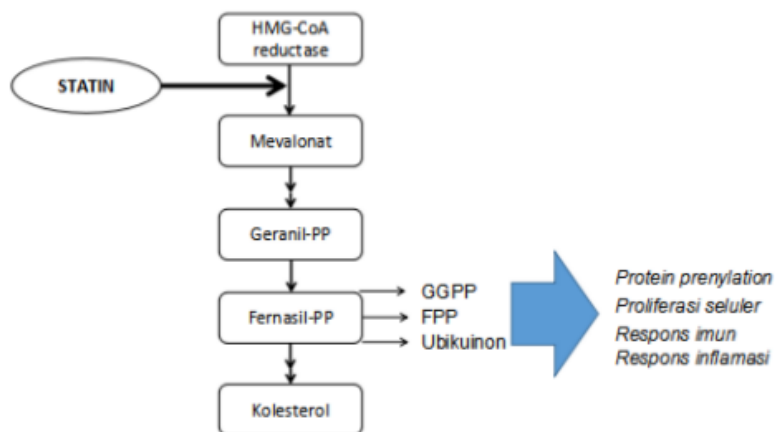
Pada tahun 1970-an ahli mikrobiologi Jepang Akira Endo pertama kali menemukan produk alami dengan efek penghambatan kuat pada HMGR dalam kaldu fermentasi *Penicillium citrinum*, selama pencariannya untuk agen antimikroba. Produk pertama bernama compactin (ML236B atau mevastatin). Percobaan pada hewan menunjukkan efek penghambatan yang sangat baik seperti pada uji klinis, namun dalam studi toksisitas jangka panjang pada anjing, hasilnya menghasilkan efek toksik pada dosis yang lebih tinggi dan sebagai akibatnya diyakini terlalu beracun untuk diberikan kepada manusia. Pada tahun 1978, Alfred Alberts dan rekan di Merck Research Laboratories menemukan produk alami baru

dalam kaldu fermentasi *Aspergillus terreus*, produk mereka menunjukkan penghambatan HMGR yang baik dan mereka menamai produk mevinolin, yang kemudian dikenal sebagai lovastatin.<sup>(19,20)</sup>

Berbagai bentuk struktur kimia statin dapat dilihat pada gambar 6. Gugus aktif statin adalah yang mengandung butiril yang merupakan gugus aktif enzim HMG Coa Reduktase (lihat Gambar 7)



Gambar 7. Gugus aktif enzim HMG-Coa Reduktase (tengah), gugus aktif statin (kiri) dan gugus transisi mevaldyl CoA



Gambar 8. Mekanisme kerja statin terkait biosintesis kolesterol<sup>(21)</sup>

Dalam lintasan mevalonat (*mevalonate pathway*) statin mempengaruhi juga produk intermediate lain (lihat Gambar 8).

### **Perbedaan struktur statin**

Perbedaan struktur statin bisa dilihat dari struktur cincin dan substituenya, dan perbedaan struktur ini mempengaruhi baik farmakokinetik maupun farmakodinamiknya, yaitu:<sup>(22)</sup>

- Afinitas untuk situs aktif HMGR
- Rasio yang masuk ke jaringan hati dan non-hepatik
- Ketersediaan dalam sirkulasi sistemik untuk penyerapan ke jaringan non-hepatik
- Rute dan mode transformasi dan eliminasi metabolik

Statin kadang-kadang dikelompokkan menjadi dua kelompok statin sesuai dengan strukturnya.<sup>(23)</sup>

Statin tipe 1; statin yang telah menggantikan struktur cincin dekalin yang menyerupai statin pertama yang pernah ditemukan, mevastatin sering diklasifikasikan sebagai statin tipe 1 karena hubungan strukturalnya.

Statin yang termasuk dalam grup ini adalah:

- Lovastatin
- Pravastatin
- Simvastatin

Statin tipe 2; statin yang sepenuhnya sintesis dan memiliki kelompok yang lebih besar yang terkait dengan bagian seperti HMG sering disebut sebagai statin tipe 2. Salah satu perbedaan utama antara statin tipe 1 dan tipe 2 adalah penggantian kelompok butiril tipe 1 statin oleh kelompok fluorophenyl dari statin tipe 2. Kelompok ini bertanggung jawab untuk interaksi kutub tambahan yang menyebabkan pengikatan yang lebih ketat pada enzim HMGR. Statin yang termasuk dalam grup ini adalah:<sup>(23)</sup>

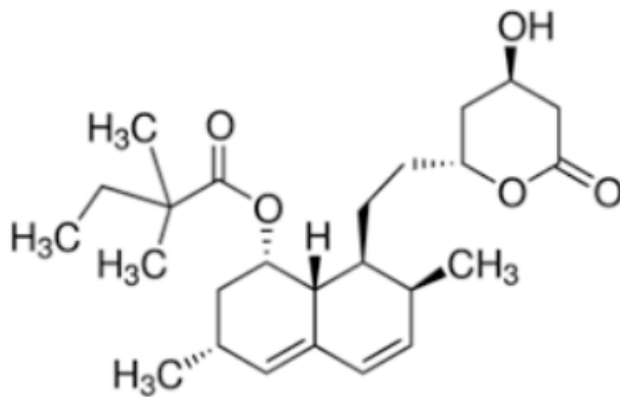
- Fluvastatin
- Cerivastatin



- Atorvastatin
- Rosuvastatin

Lovastatin berasal dari jamur, simvastatin dan pravastatin merupakan modifikasi sintetik lovastatin. Ketiganya memiliki struktur cincin naftalen yang tereduksi sebagian, sedangkan fluvastatin memiliki cincin indol. Rosuvastatin memiliki struktur cincin pirimidin dan atorvastatin memiliki cincin pirol.<sup>(24)</sup>

### Simvastatin



8

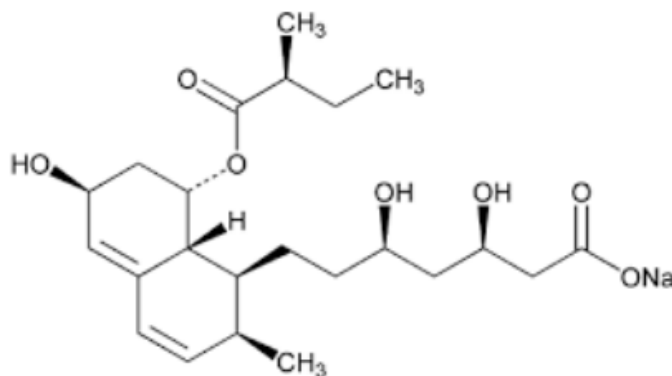
Gambar 9. Struktur simvastatin

Simvastatin adalah agen penurun lipid sintetik yang berasal dari fermentasi *Aspergillus terreus*. Secara struktur kimia, simvastatin merupakan derivat xanthines dari lovastatin (lih. Gambar 9). Obat ini termasuk inhibitor kompetitif 3-hidroksi-3-methylglutaryl koenzim A reduktase (hydroxymethylglutaryl COA reductases) yang kuat. Obat ini menginduksi reseptor LDL hepar sehingga meningkatkan masukan kolesterol LDL ke hepar. Salah satu bukti efektivitas statin dibuktikan dengan studi yang terkenal yaitu Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).<sup>(4)</sup>

## Farmakokinetik

Absorpsi simvastatin, diperkirakan relatif terhadap referensi dosis intravena, di salah satu dari dua spesies hewan yang diuji, rata-rata sekitar 85% dari dosis oral. Dalam penelitian hewan, setelah pemberian oral, konsentrasi simvastatin dicapai secara substansial lebih tinggi di hati daripada dalam jaringan bukan sasarannya (*non-targeted tissue*). Namun, karena simvastatin mengalami metabolisme lintas-pertama (*first-pass metabolism*) yang ekstensif, maka ketersediaan obat sistemik menjadi rendah. Kadar plasma puncak ( $C_{maks}$ ) terjadi 1.3-2.4 jam setelah pemberian oral.

## Pravastatin



Gambar 10. Struktur Pravastatin Sodium

Pravastatin berasal dari transformasi mikroba mevastatin, yaitu statin yang pertama-tama ditemukan. Gugus senyawa pravastatin adalah asam dihidroksi dengan cincin yang terbuka dengan gugus 6'-hidroksil yang tidak memerlukan aktivasi *in vivo*. Pravastatin adalah salah satu statin potensi lebih rendah. Namun, karena memiliki hidrofilisitas yang tinggi dianggap memberi keuntungan seperti penetrasi minimal melalui

membran lipofilik sel perifer, meningkatkan selektivitas untuk jaringan hepatic, dan pengurangan efek samping dibandingkan dengan lovastatin dan simvastatin.

### Farmakokinetik

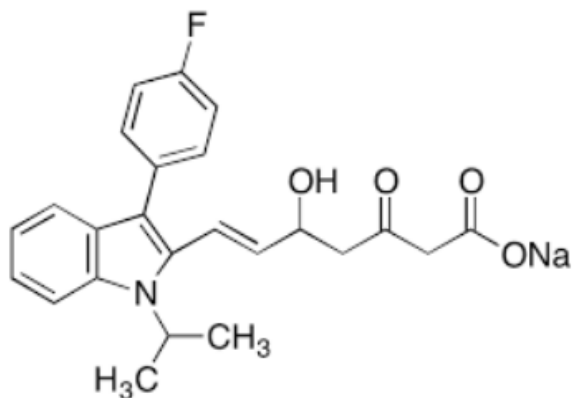
Pravastatin diserap secara cepat dan kadar puncak plasma komponen utama dicapai dalam waktu 1-1,5 jam setelah pemberian. Rata-rata absorpsi oral pravastatin adalah 34% sedangkan bioavailabilitas absolut sebesar 17%. Nilai-nilai ini bervariasi. Makanan mengurangi bioavailabilitas sistemik namun efek penurunan kolesterolnya tidak terpengaruh. Bila pravastatin 20 mg diberikan secara oral, parameter farmakokinetik sebagai berikut:  $C_{max} = 23,3-26,3 \text{ ng/mL}$ ;  $AUC = 54,7 - 62,2 \text{ ng}\cdot\text{hr/mL}$  dan ikatan protein 50%.

Metabolisme terutama di hati, ada sejumlah kecil metabolisme oleh enzim P450, namun efek ini sangat minim sehingga interaksi obat penghambat farmakokinetik tidak berpengaruh nyata terhadap keseluruhan aktivitas dan eliminasi. Sebuah penelitian in vitro menemukan afinitas sedang untuk P450 2C9 (major), 2D6 dan 3A4. Selanjutnya, produk degradasi utama adalah metabolit somatik  $3\alpha$ -hidroksi, yang memiliki aktivitas penghambatan reduktase HMG-CoA dari senyawa induk.

Rute eliminasi: Sekitar 20% dosis oral radiolabeled diekskresikan dalam urin dan 70% pada tinja. Setelah pemberian intravena, 47% dari total pembersihan tubuh dilakukan melalui ekskresi ginjal, dan 53% dieliminasi melalui rute non-ginjal.

Waktu paruh: 77 jam.

## Fluvastatin



Gambar 11. Struktur fluvastatin

Fluvastatin merupakan HMG-CoA reduktase inhibitor sintesis pertama dibuat.

### Farmakokinetik

Fluvastatin diserap dengan baik (98%) dan mengalami metabolisme lintas pertama (*first-pass metabolism*) yang ekstensif. 4–7

Bioavailabilitas absolut kurang lebih 20–30%.

Puncak konsentrasi plasma terjadi pada <1 jam.

Fluvastatin secara luas terikat dengan protein plasma (> 90%) dan memiliki waktu paruh eliminasi rata-rata 1,2 jam (rentang: 0,5-2,3 jam)

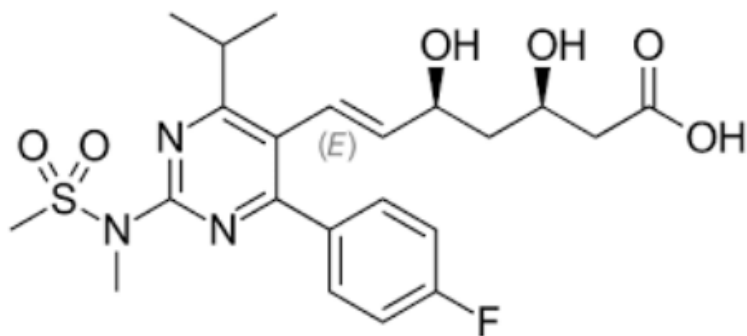
Obat ini mengalami metabolisme yang luas di hati oleh sitokrom P450 2C9 dan diekskresikan terutama dalam feses (> 90%) sebagai metabolit tidak aktif; ekskresi ginjal adalah 6%.

Dengan demikian, interaksi obat dengan fluvastatin berkurang baik karena dimetabolisme oleh beberapa enzim dan karena metabolisme melalui CYP3A4 terbatas. Waktu paruh diperpanjang bila ada insufisiensi

hati tetapi tidak perlu dilakukan penyesuaian dosis pada keadaan insufisiensi ginjal.

Uji klinik terhadap fluvastatin pertama kali dilakukan oleh Riegger dkk, 1999, kemudian diikuti dengan beberapa studi yang lebih komprehensif a.l. FLARE (1999), LIPS (2002), ALERT (2003), HYRIM (2005) <sup>(25)</sup>

### Rosuvastatin



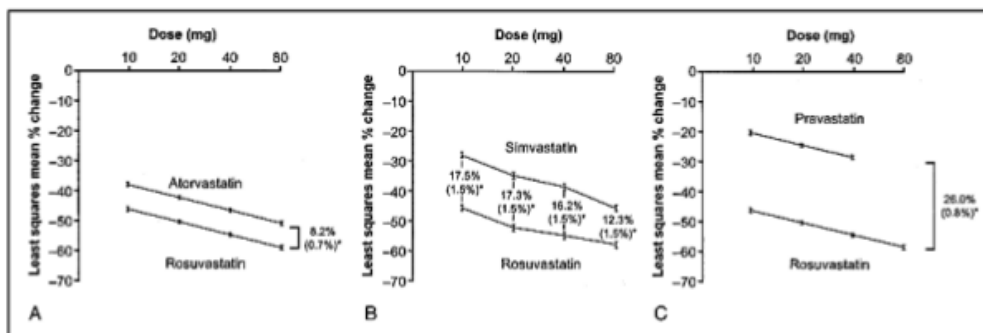
Gambar 12. Struktur rosuvastatin

Rosuvastatin merupakan salah satu statin yang poten, diperkenalkan lebih kurang satu dekade yang lalu. Karena efek penurunan baik kolesterol total maupun kolesterol LDL tinggi maka rosuvastatin saat ini sering diindikasikan baik untuk *moderate-intensity therapy* (menurunkan kadar LDL-C antara 30 s.d. <50%) maupun *high-intensity therapy* yaitu mampu menurunkan kadar LDL-C sampai dengan  $\geq 50\%$ . Selain itu, rosuvastatin menurunkan TG secara signifikan serta menaikkan kadar HDL-C dibandingkan statin lainnya.

Tabel 3. Rata-rata penurunan LDL-C dari *baseline* oleh berbagai statin

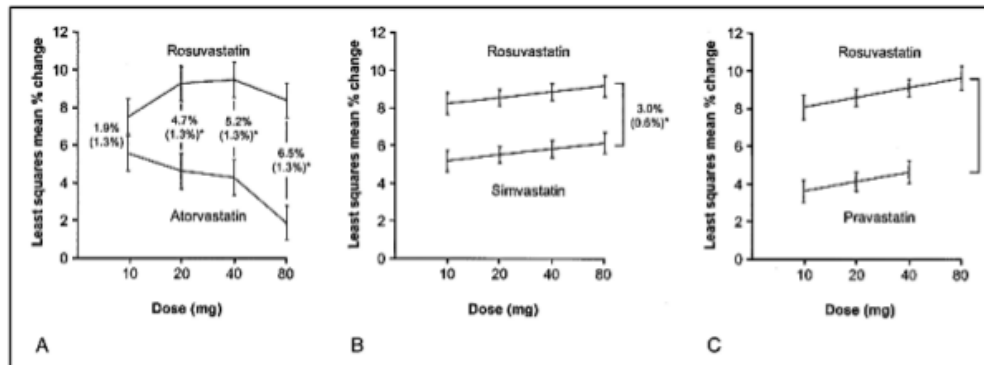
Rosuvastatin		Atorvastatin		Simvastatin		Pravastatin	
10 mg	- 45,7%	10 mg	-36,8%	10 mg	-28,3%	10 mg	-20,1%
20 mg	- 52,4%	20 mg	- 42,6%	20 mg	- 35%	20 mg	-24,4%
40 mg	- 55%	40 mg	- 47,8%	40 mg	- 38,8%	40 mg	- 29,7%
80 mg	-----	80 mg	- 51,1%	80 mg	- 45,8%	-----	-----

Tabel 3 jelas menunjukkan perbandingan penurunan kadar LDL-C per mg dosis antara rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin dan pravastatin. Di setiap takaran dosis yang sama, rosuvastatin memberikan nilai penurunan yang lebih besar daripada statin yang lain.<sup>(26)</sup> Pada studi Stellar<sup>(27)</sup> yaitu studi selama 6 minggu, paralel, *open-label*, teracak dan *multi center* yang membandingkan efikasi dan keamanan rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin dan pravastatin antara lain didapatkan bahwa efikasi rosuvastatin per satuan dosis lebih besar dibandingkan atorvastatin, simvastatin dan pravastatin, hal ini tampak pada gambar-gambar berikut:



Gambar 13. *Least-squares mean (SE)* perubahan prosentase penurunan kadar LDL-C dibandingkan *baseline* pada berbagai dosis dengan analisis kovarians (vs atorvastatin dan pravastatin) dan analisis varians (vs simvastatin). (A) rosuvastatin vs atorvastatin (95% CI 6.8 to 9.7%), (B) rosuvastatin vs

simvastatin, dan (C) rosuvastatin vs pravastatin (95% CI 24,4% to 27,5%),  $p < 0,001$ . Perbedaan antara kisaran dosis rosuvastatin vs simvastatin tidak dapat dihitung, karena *slope* tidak paralel.



Gambar 14. *Least-squares mean (SE)* perubahan prosentase penurunan kadar HDL-C dibandingkan *baseline* pada berbagai dosis dengan rata-rata perbedaan (SE) dengan analisis varians (vs atorvastatin) atau kovarians (vs simvastatin dan pravastatin) untuk (A) rosuvastatin vs atorvastatin dengan dosis ekuivalen (perbedaan dosis tidak dapat diukur karena *slope* tidak paralel, (B) rosuvastatin vs simvastatin dan (C) rosuvastatin vs pravastatin  $p < 0,001$ .

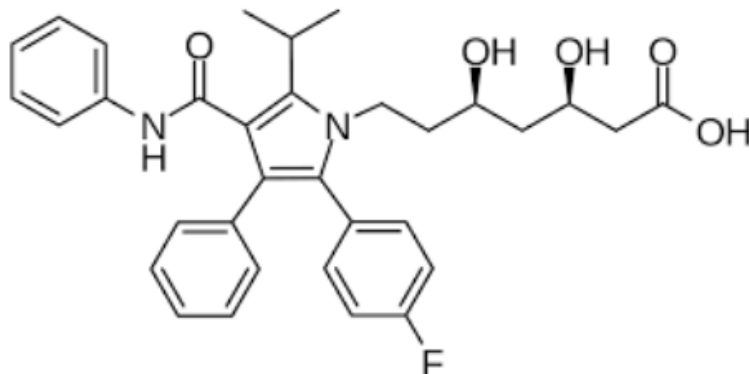
Dalam hal penurunan TG, rosuvastatin memiliki efikasi yang sebanding dengan atorvastatin antara dosis 10 mg s.d. 40 mg, yaitu berturut-turut 10 mg (-19,8% vs -20%), 20 mg (-23,7% vs -22,6%), 40 mg (-26,1% vs -26,8%) sedang dosis 80 mg atorvastatin menurunkan kadar TG s.d. -28,2%, sedangkan rosuvastatin tidak tersedia dosis 80 mg.

### Farmakokinetik

Rosuvastatin merupakan obat sintetik penuh dengan profil kinetik mengikuti dosis-linear. Bioavailabilitas absolut sekitar 20% sebanding dengan atorvastatin, fluvastatin, dan pravastatin namun lebih tinggi dibandingkan lovastatin dan simvastatin. Setelah dosis tunggal oral,  $C_{max}$  plasma dicapai dalam 3-5 jam, dan terikat 88% pada protein plasma terutama albumin. Rata-rata  $V_d$  sekitar 134 L dalam keadaan tunak (*steady state*).

Rosuvastatin hanya sedikit mengalami metabolisme, dan enzim yang bertanggung-jawab adalah CYP450-2C9. Hanya 10% metabolit yang terbentuk terutama sebagai *N*-desmetil rosuvastatin. Rosuvastatin dan metabolitnya terutama diekskresi lewat feses.

### Atorvastatin



Gambar 15. Struktur atorvastatin

Efek atorvastatin lebih poten dibandingkan pravastatin dan simvastatin dalam miligram-per-miligram perbandingan. Rata-rata penurunan kadar kolesterol oleh atorvastatin 5-20% lebih rendah daripada pravastatin dan simvastatin. Ekuivalensi dosis antara atorvastatin dan simvastatin dilaporkan sekitar 1:2 (10 mg atorvastatin sebanding dengan 20 mg simvastatin) dan 1:4 (10 mg atorvastatin sebanding dengan 40 mg simvastatin).

Indikasi atorvastatin serupa dengan statin lainnya yaitu.<sup>(28)</sup>

- Primary hypercholesterolemia (Type IIa);
- Combined (mixed) hyperlipidemia (Type IIb), termasuk familial combined hyperlipidemia, tidak tergantung apakah kolesterol atau trigliserida abnormal;
- Dysbetalipoproteinemia (Type III);



- Hypertriglyceridemia (Type IV);
- Familial hypercholesterolemia (homozygous and heterozygous).  
Pada kasus homozygous familial hypercholesterolemia, atorvastatin digunakan sebagai tambahan terapi seperti *apheresis* LDL atau monoterapi apabila terapi itu tidak tersedia.<sup>11</sup>
- Tambahan untuk diet untuk mengurangi tingkat total kolesterol, LDL-C, dan apo B pada anak laki-laki dan gadis pascamenarchal, usia 10 hingga 17 tahun dengan hiperkolesterolemia familial heterozigot, jika setelah uji coba terapi diet yang memadai, temuan berikut masih ada:
  - a. LDL-C tetap > 4,9 mmol/L (190 mg/dL) atau<sup>19</sup>
  - b. LDL-C tetap > 4,1 mmol/L (160 mg/dL) dan ada riwayat<sup>41</sup> keluarga positif penyakit kardiovaskular prematur atau dua atau lebih faktor risiko CVD lainnya ada pada pasien anak tersebut.

### Atorvastatin Pencegahan Penyakit Kardiovaskuler

Atorvastatin diindikasikan untuk mengurangi risiko infark miokard pada pasien hipertensi dewasa tanpa ada penyakit jantung koroner sebelumnya, tapi disertai sekurang-kurangnya 3 faktor risiko untuk penyakit jantung koroner seperti umur  $\geq 55$  tahun, laki-laki, merokok, terkena DM2, hipertrofi ventrikel kiri atau kelainan EKG lainnya, mikroalbuminuria atau proteinuria, rasio kolesterol total plasma: HDL-C  $\geq 6$ , atau riwayat keluarga dengan penyakit jantung koroner prematur.

Atorvastatin diindikasikan juga untuk mengurangi risiko infark miokard dan stroke pada pasien dengan DM2 dan hipertensi tanpa tanda-tanda klinis penyakit jantung koroner, tetapi dengan faktor risiko seperti umur  $\geq 55$  tahun, retinopati, albuminuria dan merokok.

Efek samping atorvastatin memiliki spektrum yang mirip dengan statin lainnya.

Tabel 4. Profil farmakokinetik beberapa statin

	IC <sub>50</sub> HMGCo A reduktas e (nM) <sup>a</sup>	Absorpsi oral (%)	Bioavail abilitas (%)	Hepar ekstraksi (%)	Ikatan protein (%)	t <sub>1/2</sub> (jam)	Vd (L/kg)	Metabo- lisme CYP450	Transporter
Pravastatin	4	35	18	45	50	1-3	0,46	(3A4)	OATP1B1 (MRP2)
Lovastatin	2-4	30	5	≥70	>98	2-5	<sup>a</sup>	3A4 (2C8 <sup>?</sup> )	OATP1B1
Simvastatin	1-2 (metabo- lit aktif)	60-85	< 5	≥80	>95	2-5	<sup>b</sup>	3A4 (2C8, 2D6)	(MRP2)
Fluvastatin	3-10	98	30	≥70	>98	1-3	0,42	2C9	OATP1B1
Atorvastatin	1,16	30	12	70	>98	7-20	≈ 5,4	3A4 (2C8)	OATP1B1
Rosuvastatin	0,16	50	20	63	90	20	1,7	2C9 (2C19)	OATP1B1 (MRP2)

Keterangan: a = data dari kultur hepatosit; b = kedua-duanya *pro drug* lakton

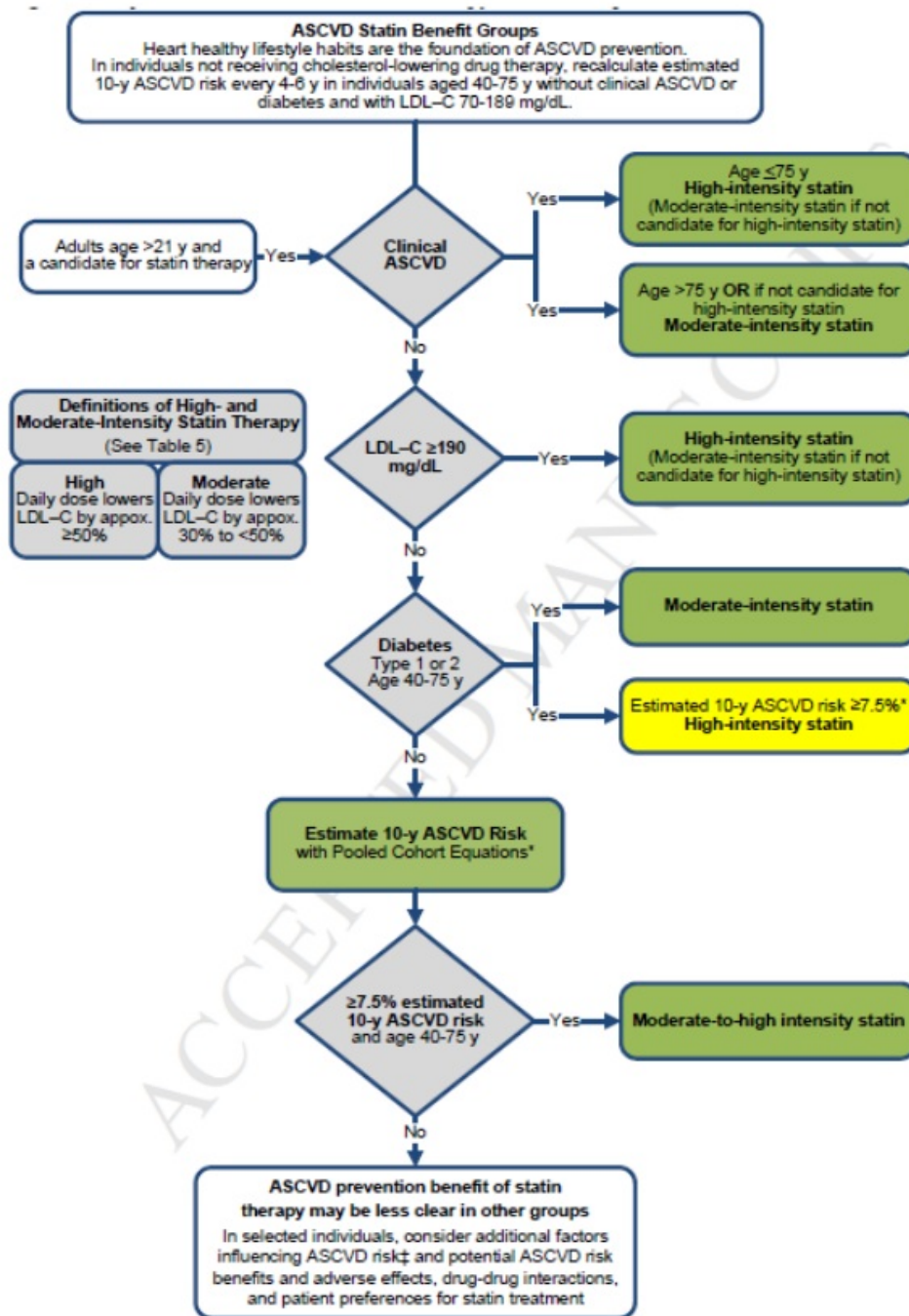
Tabel 5. *High-, moderate, and low-intensity statin therapy*

<i>High-intensity statin therapy</i>	<i>Moderate-intensity statin therapy</i>	<i>Low-intensity statin therapy</i>
Dosis per hari menurunkan LDL-C rata-rata $\geq 50\%$	Dosis per hari menurunkan LDL-C rata-rata 30% sd $< 50\%$	Dosis per hari menurunkan LDL-C rata-rata $< 30\%$
<ul style="list-style-type: none"> <li>Atorvastatin (40<sup>†</sup>)-80 mg</li> <li>Rosuvastatin 20-(40) mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atorvastatin 10 (20) mg</li> <li>Rosuvastatin (5) 10 mg</li> <li>Simvastatin 20-40 mg<sup>‡</sup></li> <li>Pravastatin 40 (80) mg</li> <li>Lovastatin 40 mg</li> <li>Fluvastatin XL 80 mg</li> <li>Fluvastatin 40 mg bid</li> <li>Pitavastatin 2-4 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Simvastatin 10 mg</li> <li>Pravastatin 10-20 mg</li> <li>Lovastatin 20 mg</li> <li>Fluvastatin 20-40 mg</li> <li>Pitavastatin 1 mg</li> </ul>

\* respons individual terhadap statin bervariasi tergantung hasil RCT dan juga bervariasi di praktik klinik. Mungkin terdapat variasi biologis dalam hal respons di bawah rata-rata.

<sup>†</sup>Bukti dari 1 RCT saja: titrasi menurun bila pasien tidak dapat mentoleransi atorvastatin 80 mg (dalam studi IDEAL, Pedersen et al)

<sup>‡</sup>Meskipun simvastatin 80 mg dievaluasi dalam banyak RCT, inisiasi simvastatin 80 mg atau titrasi ke 80 mg tidak direkomendasikan oleh FDA karena peningkatan risiko miopati termasuk rhabdomyolisis.



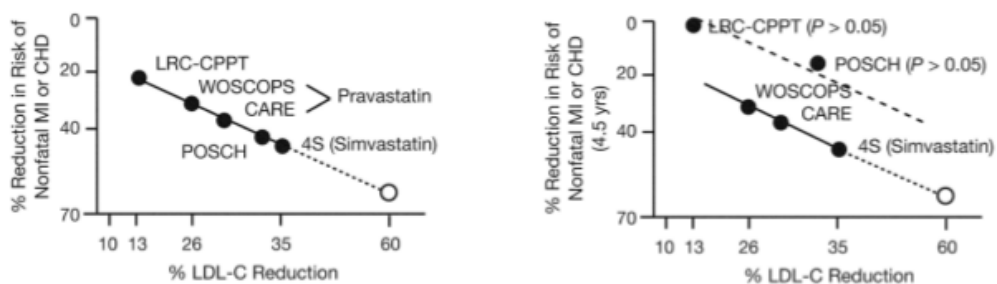
Gambar 16. Rekomendasi utama dalam pencegahan ASCVD (Sumber: Stone et al, 2013)<sup>(29)</sup>

### **Statin dan Interaksi Obat**

Interaksi antar obat bisa menyebabkan perubahan farmakokinetik (PK), farmakodinamik (PD) dari obat yang satu akibat pemberian obat lain sehingga terjadi perubahan efek dari masing-masing obat bila diberikan secara tunggal. Perubahan bisa terjadi pada efek yang diharapkan atau efek yang tidak diharapkan atau timbul gejala toksik. Interaksi antar obat tersebut bisa muncul melalui cara aditif, sinergistik, atau antagonistik. Perubahan PK dalam reaksi interaksi obat bisa terjadi karena perubahan absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME). Faktor metabolisme obat yang paling sering terjadi pada interaksi obat, karena pengaruh obat lain terhadap enzim pemetabolisme sitokrom P450 (CYP450) dengan segala sub-klasnya. Obat yang menginduksi sitokrom P450 dapat menurunkan kadar statin, sedangkan yang menghambat CYP3A4, dapat meningkatkan risiko toksisitas karena statin berinteraksi dengan obat terkait. <sup>(30) (31)</sup>

## Bab 5 Statin dan Efek Pleiotropik

Dari banyak studi meta analisis, statin, selain selain memiliki efek menurunkan kadar kolesterol melalui penghambatan HMG-CoA reduktase juga memiliki efek pleiotropik. Penurunan kejadian kardiovaskuler dibandingkan antara kelompok pasien yang diberikan statin versus pasien yang non-statin namun kelompok ini mendapat terapi yang berbeda yaitu POSCH (Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias).<sup>(32)</sup> Pada pasien POSCH dilakukan pemotongan ileum secara parsial dan didapatkan penurunan kadar LDL kolesterol sebanyak 38% dan penurunan kejadian klinik sebesar 35% dengan observasi selama 9 tahun. Demikian pula pada pasien Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial (LRC-CPPT) menunjukkan korelasi linier antara penurunan LDL kolesterol dan kejadian kardiovaskuler dengan waktu pengamatan selama 7 tahun.<sup>(33)</sup> Bila waktu pengamatan ini “dipersingkat” atau disamakan seperti waktu pengamatan dengan statin yaitu 4,5 tahun, maka semuanya menjadi tidak signifikan secara statistik. Hal ini mendorong dugaan statin memiliki efek pleiotropik. Dari studi WOSCOP yaitu pencegahan primer dengan pravastatin ditemukan fenomena serupa.<sup>(34)</sup>

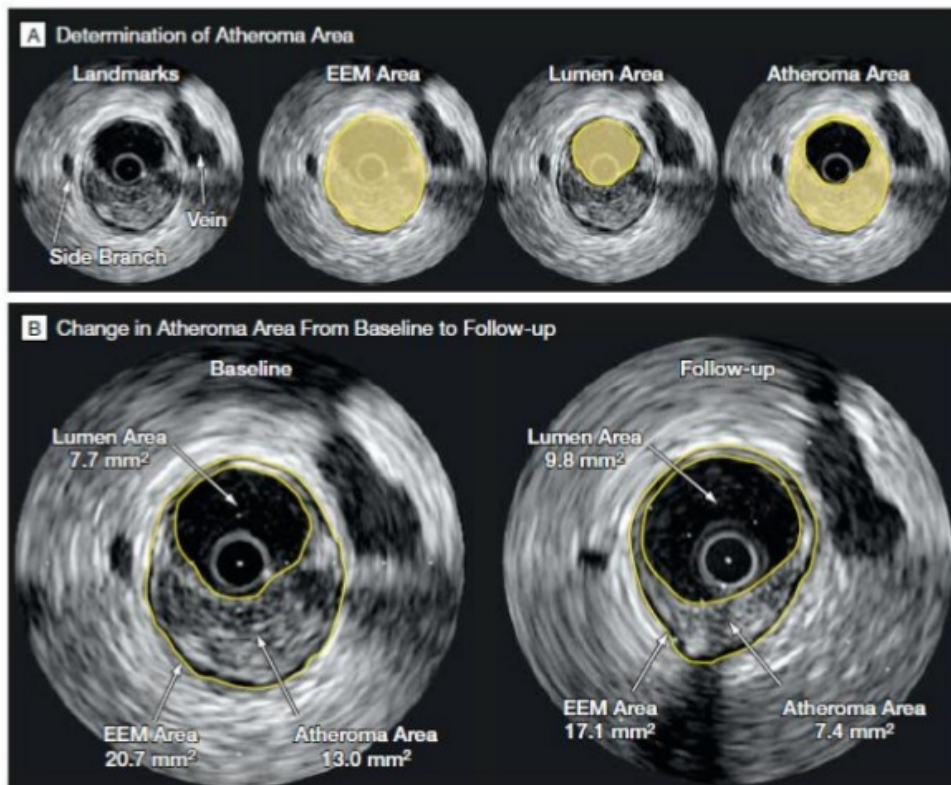


Gambar 17. Hubungan antara pengurangan persentase dalam tingkat kolesterol lipoprotein low-density (LDL-C) dan persentase pengurangan risiko kardiovaskular dalam uji coba nonstatin dan statin. Dalam grafik di sebelah

kanan, durasi uji coba nonstatin adalah dinormalisasi ke durasi uji coba statin. Uji coba nonstatin: LRC-CPPT = Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial; POSCH = 80 gram on Surgical Control of the Hyperlipidemias. Uji statin: WOSCOPS = West of Scotland Coronary Prevention Study; CARE = Cholesterol and Recurrent Events trial; 4S = Scandinavian Simvastatin Survival Study. MI = myocardial infarction/infark miokard; CHD = coronary heart disease/penyakit jantung koroner

Nissen et al. (35) meneliti efek pravastatin versus atorvastatin terhadap perkembangan ateroma selain penurunan kolesterol (REVERSAL TRIAL). Dosis pravastatin yang diberikan berupa dosis moderat 40 mg, sedangkan atorvastatin dosis intensif yaitu 80 mg. *Primary outcome* yang diukur adalah prosentase perubahan volume ateroma. Untuk pasien dengan penyakit jantung koroner, perawatan penurunan lipid intensif dengan atorvastatin mengurangi perkembangan atherosclerosis koroner dibandingkan dengan pravastatin. Hasil menunjukkan, dibandingkan dengan nilai awal, pasien yang diobati dengan atorvastatin tidak ada perubahan dalam volume atheroma, sedangkan pasien yang diobati dengan pravastatin menunjukkan perkembangan aterosklerosis koroner. Perbedaan-perbedaan ini mungkin terkait dengan pengurangan yang lebih besar pada lipoprotein aterogenik dan protein C-reaktif pada pasien yang diobati dengan atorvastatin.

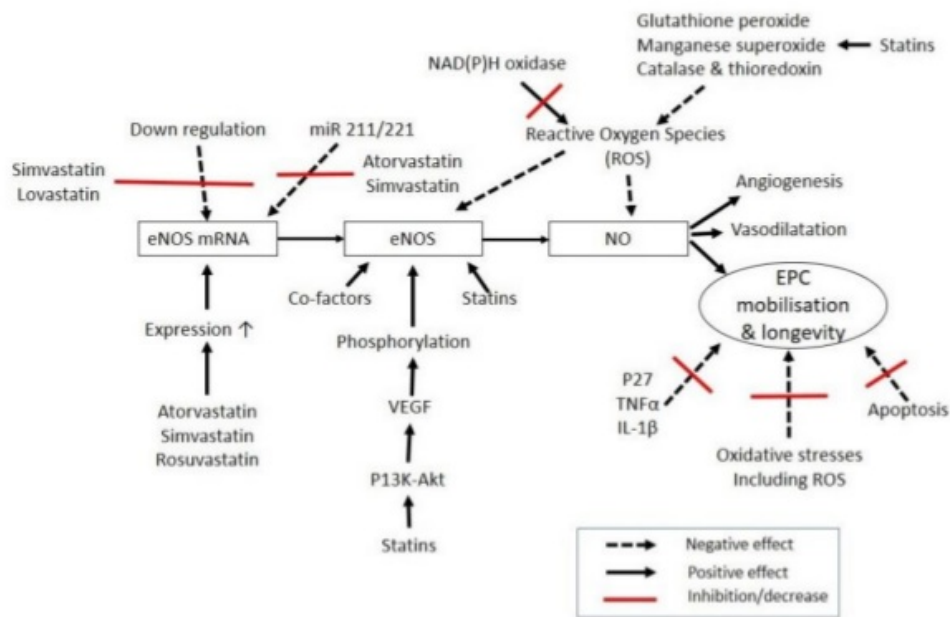




Gambar 18. Gambaran hasil *ultrasound scan* ateroma saat awal dan lanjutan (Sumber: Niesen, dkk., 2004)

Perbedaan serupa antara kelompok diamati untuk parameter efikasi sekunder, termasuk perubahan total volume ateroma ( $P=0,02$ ), perubahan persentase volume ateroma ( $P < 0,001$ ), dan perubahan volume ateroma pada pembuluh 10-mm yang paling parah berpenyakit subsegment ( $P<0.01$ ). Untuk titik akhir primer, perkembangan aterosklerosis koroner terjadi pada kelompok pravastatin (2,7%; interval kepercayaan 95% [CI], 0,2% hingga 4,7%;  $P = 0,001$ ) dibandingkan dengan baseline. Progresi tidak terjadi pada kelompok atorvastatin (-0.4%; CI -2.4% hingga 1.5%;  $P = 0,98$ ) dibandingkan dengan baseline. <sup>(35)</sup>

Telah banyak diketahui bahwa endotelium yang terdiri atas selapis sel (*mono-cell layer*) yang menjadi barier antara dinding pembuluh darah dan aliran darah. Endotelium pembuluh darah berperan penting tidak hanya sebagai organ autokrin/parakrin yang mengatur kontraksi pembuluh darah dan jalannya darah serta sel-sel yang terkandung di dalamnya namun berperan sebagai mediator hormonal dan seluler untuk dinding vaskuler dan sel yang bersirkulasi. Bukti lain juga menunjukkan bahwa penurunan produksi NO oleh endotelium NO sintetase (eNOS) berperan penting dalam proses agregasi trombosit/platelet, percepatan perlengketan (adhesi) lekosit ke endotelium, gangguan relaksasi pembuluh darah dan peningkatan migrasi serta proliferasi sel otot polos vaskuler.<sup>(36)</sup> Disamping terjadi disfungsi endotelial, faktor lain yang berperan penting untuk terjadi aterosklerosis adalah aktivasi sel endotel yang diinduksi oleh VLDL, *oxidised-LDL* (Ox-LDL), endotoksin dan beberapa sitokin inflamasi seperti tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interferon  $\gamma$ , interleukin (IL)-1, IL-2, IL-8, Insulin growth factor-1 (IGF-1) dan histamin.<sup>(37)</sup>

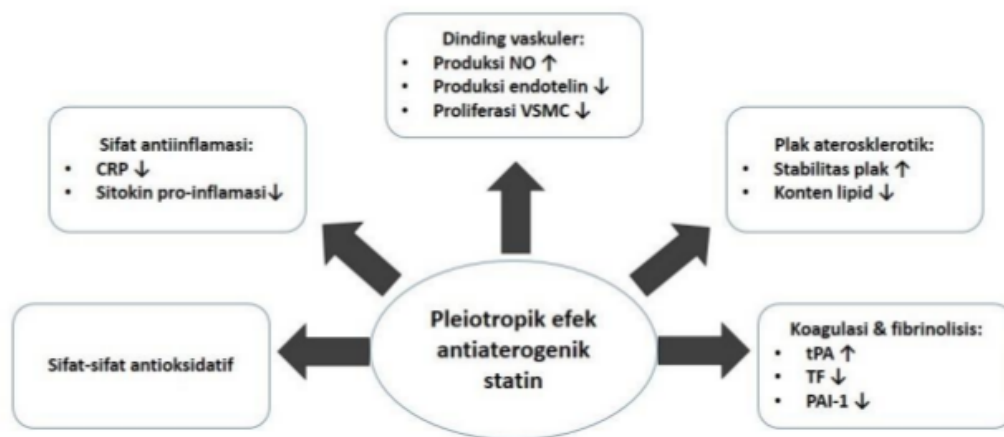


Gambar 19. Diagram sederhana terkait efek positif dan negatif proliferasi progenitor cell, mobilisasi dan usianya dengan mekanisme kerja statin sebagai efek pleiotropik. EPC: endothelial progenitor cell; miR: micro non-coding ribonucleic acid; P13K-Akt: Phosphoinositide 3-kinase (Sumber dari (37) dan (36))

Gambar 17 menunjukkan peranan statin dalam sistem NO. Statin berefek pada eNOS mRNA, eNOS, NO dan EPC. Dalam menghadapi kerusakan endotel oleh berbagai macam hal (fisik, biokimiawi), perbaikan sel endotelial tergantung pada migrasi sel yang tidak terdiferensiasi (*undifferentiated migrating cell*) ke lokasi yang rusak dan akan berkembang menjadi sel endotelial yang matang. Sel yang tidak terdiferensiasi ini disebut *endothelial progenitor cell* (EPC). Sel ini mampu bermigrasi ke tempat yang rusak, berkembang menjadi sel endotelium yang matang, karena EPC mensekresi *pro-angiogenic cytokines*.

EPC berasal dari progenitor hematopoietik CD34 + sel [6,24,29,31], dengan subkumpulan EPC yang dicirikan oleh co-ekspresi protein penanda endotel.

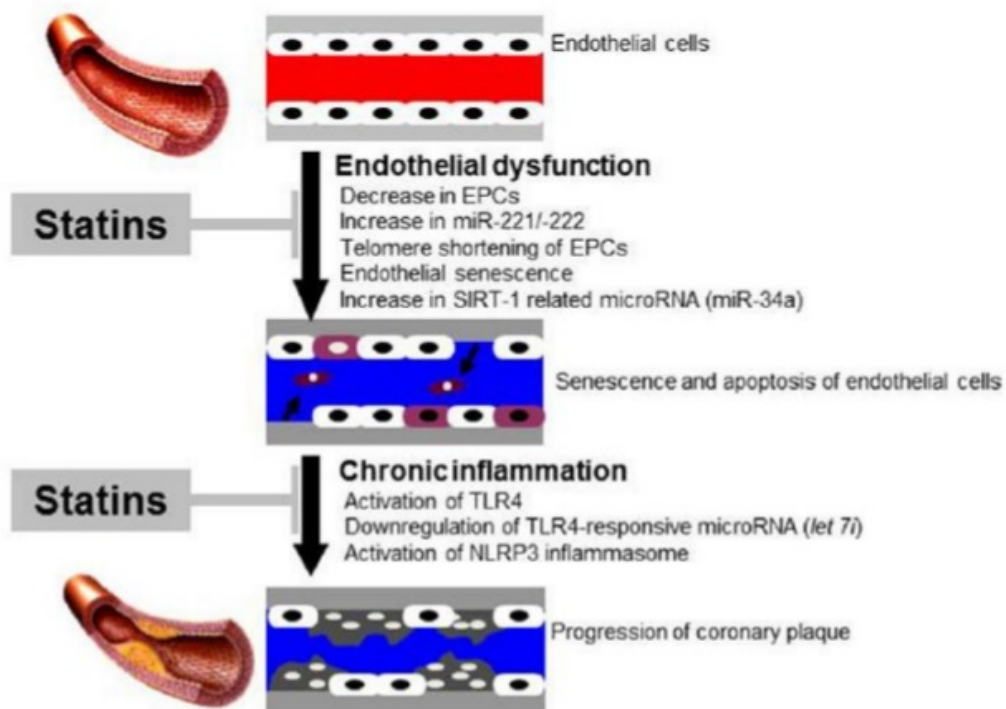
Studi-studi telah mengidentifikasi 3 penanda terkait EPC fungsional awal termasuk CD133, CD34, dan **vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2)** juga dikenal sebagai reseptor **kinase insert domain (KDR, Flk-1** atau CD309). Oleh karena itu EPCs mengekspresikan penanda dari kedua sel induk hematopoietik (CD34 dan CD133) dan sel endotel (CD146, vWF, dan VEGFR2).<sup>(37,38)</sup>



Gambar 20. Ikhtisar efek pleiotropik statin (Sumber dari Likus dkk, 2016)<sup>(39)</sup>

Oksidasi vaskuler disebut juga sebagai patogenesis munculnya plak aterosklerosis, dan dari ikhtisar efek pleiotropik statin tampak statin berperan dalam ketersediaan NO. Studi-studi klinik menunjukkan bahwa statin mempengaruhi kadar plasma enzim-enzim kunci yang berperan dalam reaksi oksidasi dan antioksidasi seperti glutathion peroksidase (GPx) dan superoksid dismutase (SOD). Meskipun kadar enzim antioksidan di plasma merupakan penanda *surrogate* aktivitas redoks sel yang lemah, namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa statin memiliki

efek antioksidan yang signifikan, contohnya atorvastatin meningkatkan(*up-regulates*) ekspresi katalase sel endotel manusia tanpa mempengaruhi isofom SOD dan ekspresi GPx. Pada sel otot polos (VSMCs) simvastatin menginduksi ekspresi oksigenasi heme, sebuah sistem pertahanan antioksidasi *invitro* maupun *invivo* yang penting. Bukti-bukti ini menunjukkan, dengan pemberian statin terjadi peningkatan pertahanan antioksidan sel, peningkatan eliminasi ROS pada tingkat sel serta memodulasi redoks vaskuler.<sup>(40)</sup>



Gambar 21. Skema efek yang menguntungkan statin pada aterosklerosis. (Sumber: Satoh M et al.)<sup>(41)</sup>

## Bab 6

### *Penggunaan Statin dan Kaitannya dengan Berbagai Penyakit*

#### 1. Statin dan Gangguan Kognitif

Gangguan kognitif menjadi mengemuka ketika ditemukan beberapa kasus dalam beberapa laporan kasus penggunaan statin, dua studi RCT dan satu studi *challenge-dechallenge* yang menunjukkan kemungkinan ada korelasi antara statin dengan gangguan kognitif.<sup>(42)(43)</sup> Kognitif secara luas dibagi atas empat fungsi atau kemampuan yaitu fungsi eksekusi (melakukan sesuatu), daya ingat, bahasa dan kemampuan visuo-spasial. Disfungsi kognitif dapat diartikan adanya gangguan pada salah satu atau ke empat fungsi tadi. Karena statin obat yang paling sering digunakan untuk jangka lama, maka penting untuk diketahui gangguan kognitif apa saja yang mungkin muncul. Salah satu gejala yang sering dilihat atau diteliti adalah gangguan kognitif ringan (*Mild Cognitive Impairment/MCI*). Gangguan kognitif ringan dinyatakan sebagai disfungsi kognitif antara keadaan normal dan demensia, sedangkan demensia adalah disfungsi kognitif yang sudah mengenai dua dari ke empat fungsi kognitif dan subyek tidak dapat lagi melakukan kegiatan kehidupannya sehari-hari secara independen. Secara klinis orang dengan gangguan kognitif ringan memiliki kesukaran melakukan kegiatan kognitif objektif namun tidak parah sekali sehingga mengganggu aktivitas kehidupan sehari-hari. Karena aktivitas sehari-hari tergantung pada usia, pekerjaan, situasi keluarga dan faktor-faktor lain. Perbedaan antara gangguan kognitif ringan dan demensia seringkali kabur. Perlu kita pahami bahwa gangguan kognitif ringan dan demensia seringkali terjadi pada pasien lanjut usia (lansia) dengan umur di atas rata-rata 65 tahun. Keadaan ini bisa disebabkan

proses degeneratif primer seperti Alzheimer, demensia frontotemporal, penyakit Parkinson dan demensia disertai badan Lewy (*Lewy bodies*). Keadaan atau penyakit-penyakit lainnya pun bisa menyebabkan atau merupakan faktor risiko demensia, seperti infeksi, inflamasi atau penyakit vaskuler atau penyebab sekunder seperti depresi atau kelainan metabolik. Namun, di lain pihak, menurut beberapa studi epidemiologi, statin justru bisa mencegah penyakit Alzheimer. Mekanisme pencegahan ini mungkin melalui metabolisme  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ). Fluvastatin dalam dosis klinis menurunkan kadar  $A\beta$  dan *amyloid precursor protein C-terminal fragment* (APP-CTF) secara signifikan di antara metabolit di otak mencit C57BL/6. <sup>(44)</sup>

Schoen M, et al. (2014) <sup>(45)</sup> mengumpulkan 57 studi (19 studi RCT, 26 studi kohort, 6 studi kasus-kelola dan 6 studi potong-silang (*cross-sectional*) dan 27 diantaranya dilakukan studi meta analisis (3 studi RCT, 16 studi kohort, 4 kasus-kelola, dan 4 studi potong-silang). Didapatkan bahwa di antara pengguna statin, dengan bukti yang berkualitas moderat (*moderate-quality evidence*), menunjukkan tidak ada peningkatan insidens demensia atau gangguan kognitif ringan atau perubahan dalam kinerja kognitif yang terkait dengan skor kinerja kognitif global, fungsi eksekutif, memori deklaratif, kecepatan pemrosesan, atau persepsivisual. Sedangkan dengan bukti kualitas rendah (*lower-quality evidence*) tidak ada peningkatan kejadian penyakit Alzheimer dan tidak ada perbedaan dalam kinerja kognitif terkait dengan memori prosedural, perhatian, atau kecepatan motorik.

RCT menunjukkan tidak ada perbedaan antara kelompok statin dan plasebo dalam salah satu dari 26 tes memori yang dilakukan di 8 studi (Tabel 7). Pemeriksaan *database* pengawasan pasca pemasaran FDA menunjukkan tingkat pelaporan yang rendah untuk efek samping terkait kognitif dengan statin (1,9 per juta resep) yang mirip dengan tingkat yang terlihat dengan obat kardiovaskular yang biasa diresepkan lainnya (losartan, 1,6 per juta resep; clopidogrel, 1,9 per juta resep) (Tabel 6).



101 Tabel 6. Analisis laporan kejadian tak diinginkan (*Adverse events*) U.S. Food and Drug Administration (US-FDA)

56 Variable	Statins*	Losartan	Clopidogrel
Date approved	31 August 1987-12 August 2003	14 April 1995	17 November 1997
Prescriptions dispersed since marketing began, <i>n</i> <sup>§</sup>	2 180 000 000	120 000 000	270 000 000
54 Cases of adverse events reported since marketing began, <i>n</i>	307 608	28 186	55 586
54 Cases with cognitive-related adverse events, <i>n</i> <sup>‡</sup>	4042	186	520
Proportion of cognitive-related adverse events, % <sup>#</sup>	1.3	2 0.7	0.9
Reporting rate (per 1 million prescriptions) <sup>¶</sup>	1.9	2 1.6	1.9

\*Includes lovastatin (31 August 1987), pravastatin (31 October 1991), simvastatin (23 December 1991), fluvastatin (31 December 1993), atorvastatin (17 December 1996), and rosuvastatin (12 August 2003).

<sup>§</sup>Data are through 31 March 2012. Details on derivation are provided in Supplement 1 (available at [www.annals.org](http://www.annals.org)).

<sup>‡</sup>Details on queries for cases of adverse event reports are provided in Supplement 1.

<sup>#</sup>The proportion of cognitive-related adverse events is the number of cases with suspected cognitive-related adverse event reports divided by the total number of cases of adverse event reports.

<sup>¶</sup>The reporting rate is the number of suspected cases with cognitive-related adverse event reports divided by the number of prescriptions dispensed and is a crude measure of the number of reports received by the U.S. Food and Drug Administration relative to the extent of the use of an agent in the U.S. population.

Tabel 7. Ikhtisar tes kinerja kognitif pada studi dengan metode RCT (Sumber: Schoen M, et al, 2014)<sup>(45)</sup>

Domain kognitif atau proses elementer	Total	Tes Kognitif, n (%)		
		Tidak ada perbedaan*	Cenderung ke statin	Cenderung ke plasebo
Global (dengan fungsi kognitif baik)	1	1 (100)	0	0
Global (dengan fungsi kognitif terganggu)	8	7 (88)	1 (12)	3 (10)
Fungsi eksekutif frontalis dan daya ingat bekerja ( <i>working memory</i> )	30	25 (83)	2 (7)	3 (10)
Daya ingat deklaratif	24	24 (100)	0	0
Daya ingat prosedural	2	2 (100)	0	0
Perhatian ( <i>attention</i> )	31	24 (77)	2 (6)	5 (16)
Kecepatan memproses	41	36 (88)	2 (5)	3 (7)
Persepsi visual	10	10 (100)	0	0
Kecepatan motorik	8	7 (88)	0	1 (13)

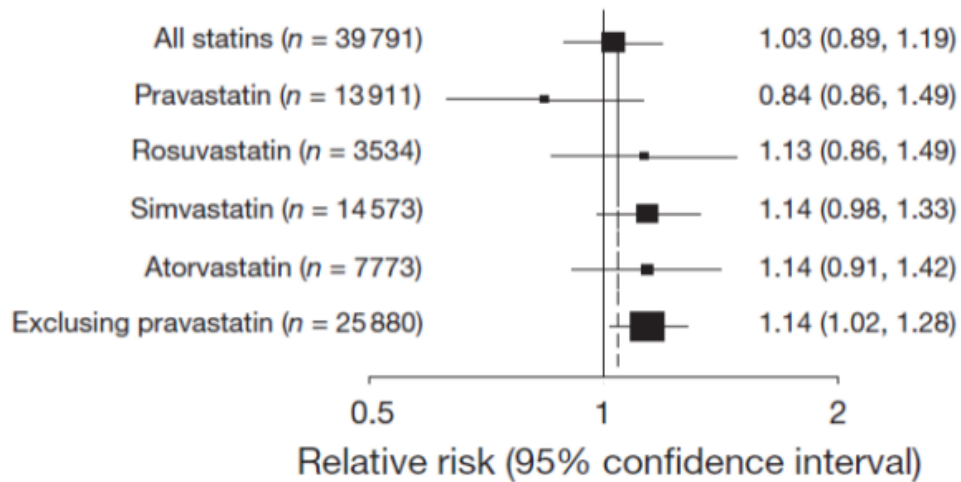
\*statistik tidak bermakna ( $p \geq 0,005$ ) pada akhir terapi atau perubahan dari *baseline* antara kelompok statin vs plasebo

## 2. Statin dan Diabetes Mellitus

Salah satu masalah yang terungkap dari berbagai studi kohort penggunaan statin jangka panjang maupun dari studi meta-analisis adalah meningkatnya insiden diabetes mellitus tipe 2 (DMT2). Hal ini dikaitkan dengan penurunan sensitivitas insulin. <sup>(46)(47)</sup>

Studi JUPITER yang melibatkan 17.802 individu (11.001 pria berusia  $\geq 50$  tahun, 6801 wanita berusia  $\geq 60$  tahun) dengan protein C-reaktif  $\geq 2$ mg/L and LDL-C  $< 130$ mg/dL, diacak untuk terapi rosuvastatin (20 mg/hari) atau plasebo. Setelah 1,9 tahun, analisis sementara menunjukkan peningkatan insidensi DM yang dilaporkan dokter di antara kelompok rosuvastatin dibandingkan dengan kontrol (odd ratio [OR] 1,26, 95% interval kepercayaan [CI] 1,04-1,51) meskipun tidak ada perbedaan diamati antara kelompok untuk glukosa puasa atau glikosuria yang baru didiagnosis. Namun peningkatan yang signifikan tetapi kecil pada hemoglobin terglikasi (*glycated haemoglobin/HbA1c*), ditemukan di antara kelompok rosuvastatin dibandingkan dengan plasebo (5,9% vs 5,8%; P = 0,001). Selanjutnya, analisis subkelompok mengungkapkan insiden yang lebih tinggi dari DM yang dilaporkan dokter pada wanita yang diobati dengan rosuvastatin dibandingkan dengan plasebo dibandingkan dengan pria. Namun, kelompok rosuvastatin memiliki risiko yang lebih rendah dari infark miokard (MI), stroke, dan kematian dari penyebab apa pun. Dalam analisis post hoc dari JUPITER, peneliti menetapkan bahwa peserta dengan satu atau lebih faktor risiko untuk DM memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami DM dan tidak memiliki faktor risiko utama.<sup>(48)</sup> Studi-studi meta analisis lain yang mencoba melihat inkonsistensi akan efek munculnya DM akibat statin. Lima studi RCT

sebelum studi JUPITER dengan jumlah  $n = 39.791$ , termasuk WOSCOPS, mengindikasikan statin secara signifikan tidak meningkatkan risiko DM (relative risk 1.03, 95% CI 0.89-1.19)<sup>(49)</sup>



Gambar 22. Hasil meta analisis yang melihat dampak statin terhadap munculnya DM (Sumber Coleman et al., 2008)<sup>(50)</sup>

Salah satu penelitian yang mencoba menjelaskan fenomena ini secara biomedik adalah Wang Zao dan Shui-ping Zao<sup>(51)</sup> yang meneliti induksi DM dari berbagai statin dengan menggunakan sel pankreas manusia  $\beta$  yang diobati dengan 100 nM atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, dan pitavastatin. Hasilnya, terjadi penurunan viabilitas sel (32,12%, 41,09%, 33,96%, dan 29,19%, akibat masing-masing statin tersebut) dibandingkan dengan kontrol. Efek sitotoksik tersebut secara signifikan dilemahkan dengan menurunkan dosis menjadi 10 dan 1 nM, berkisar antara 1,46% hingga 17,28%. Sel yang diobati dengan 100 nM atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, dan pitavastatin mengalami penurunan tingkat laju sekresi insulin sebesar 34,07%, 30,06%, 26,78%, dan 19,22%, masing-masing. Efek penghambatan sedikit dilemahkan dengan menurunkan dosis menjadi 10 dan 1 nM, mulai dari 10,84% hingga 29,60%. Sekresi insulin dirangsang oleh konsentrasi tinggi glukosa (28 mmol/L) secara signifikan

lebih tinggi daripada konsentrasi glukosa fisiologis (5,6 mmol/L) di semua kelompok perlakuan. Tingkat ambilan glukosa pada konsentrasi 100 nM adalah sebagai berikut: atorvastatin (58,76%), pravastatin (60,21%), rosuvastatin (72,54%), pitavastatin (89,96%). Mereka juga menemukan bahwa atorvastatin dan pravastatin menurunkan transporter glukosa (GLUT) -2 ekspresi dan menginduksi p-p38 level MAPK di sel pankreas manusia  $\beta$  pankreas. Atorvastatin, pravastatin, dan rosuvastatin menghambat kadar GLUT-4, p-AKT, p-GSK-3 $\beta$ , dan p-p38 MAPK di HSkMCs.

Peningkatan insiden DMT2, meskipun dianggap paradoksial dengan efektivitas statin menurunkan angka kejadian kardiovaskuler, namun studi-studi tersebut menyimpulkan efek perlindungan statin terhadap angka kejadian kardiovaskuler masih lebih bermakna dibandingkan peningkatan insiden DMT2.(52) Salah satu dasar terjadinya DMT2 akibat statin, karena fluvastatin meningkatkan aktivitas caspase-1.

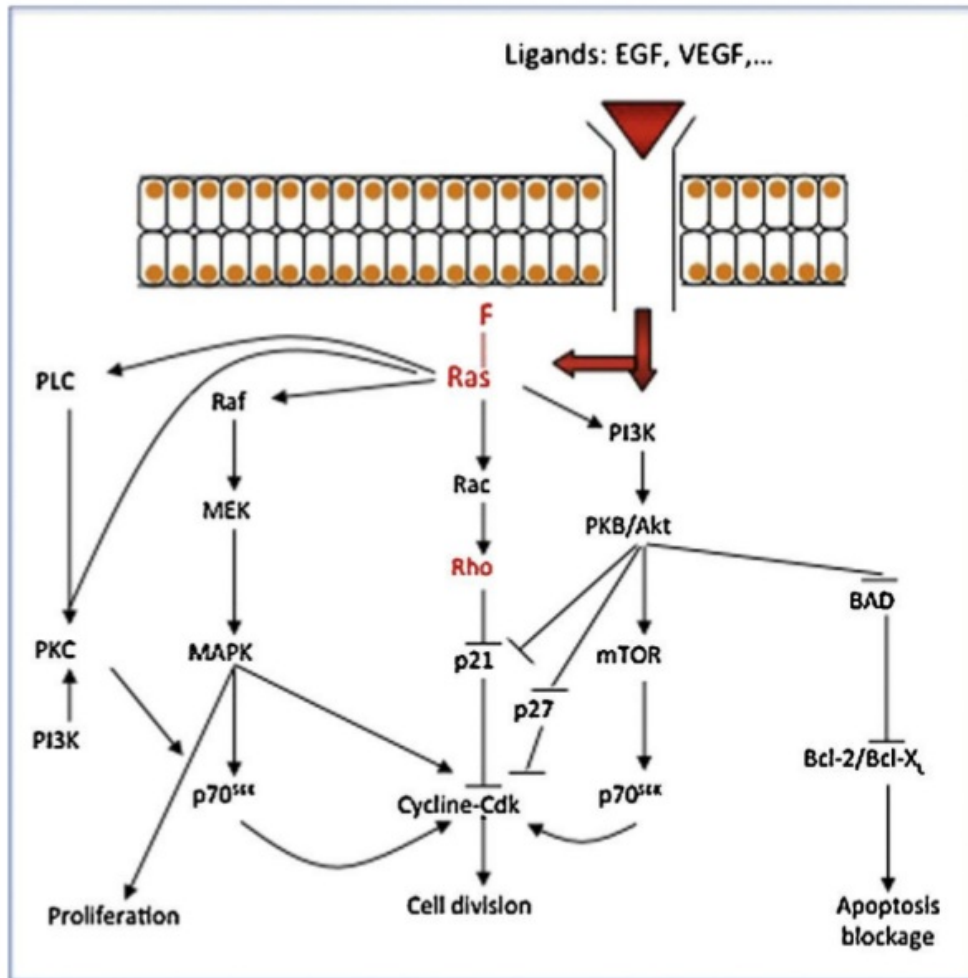
### 3. Statin dan Kanker

Studi epidemiologi yang mengukur hubungan antara statin dan kejadian kanker dilakukan a.l. oleh Browning et al, Zhong et al, dan Corcos et al. (53-55) Data diambil dari MEDLINE, EMBASE, Web of Science, ISI Proceedings dan BIOSIS. Tiga puluh delapan studi individu (26 uji coba acak yang melibatkan 103.573 peserta dan 12 studi observasi dengan 826.854 peserta) dimasukkan. Median tindak lanjut adalah 3,6 uji coba secara acak (RCT) dan 6,2 tahun untuk studi observasional. Dalam meta analisis dari uji coba secara acak, ada tidak ada bukti bahwa terapi statin dikaitkan dengan kejadian semua kanker (26 percobaan; rasio risiko gabungan/*pooled risk ratio* = 1,00; 95% CI 0,95-1,05;  $I^2 = 0\%$ ) atau kanker-kanker spesifik seperti berikut:

payudara (7 percobaan; rasio risiko = 1,01; 0,79-1,30;  $I^2 = 43\%$ ), prostat (4 percobaan; rasio risiko = 1,00; 0,85-1,17;  $I^2 = 0\%$ ), kolorektal (9 percobaan; rasio risiko = 1,02; 0,89-1,16;  $I^2 = 0\%$ ), paru-paru (9 percobaan; rasio risiko = 0,96; 0,84-1,09;  $I^2 = 0\%$ ), genito-urinari (5 percobaan; rasio risiko = 0,95; 0,83-1,09;  $I^2 = 0\%$ ), melanoma (4 percobaan; rasio risiko = 0,86; 0,62-1,20;  $I^2 = 17\%$ ) atau lambung (1 percobaan; rasio risiko = 1,00; 0,35-2,85). Tidak ada bukti efek diferensial dengan lamanya *follow-up*, tipe statin (lipofilik vs lipofobik) atau dengan potensi statin. Hasil uji coba adalah umumnya konsisten dengan studi observasional. Mereka menyimpulkan penggunaan statin jangka pendek tidak terkait dengan risiko kanker, tetapi efek latensi yang lebih lama akan munculnya kanker tetap dimungkinkan.

Statin diketahui memiliki sifat anti-tumor yaitu anti-proliferasi, apoptosis, penurunan angiogenesis dan metastasis. Hal-hal ini berperan penting dalam karsinogenesis, karena itu sifat anti tumor statin saat ini banyak diteliti orang.

Isoprenoid merupakan salah satu produk penting dari jalur mevalonate yang terkait dengan sistem sinyal sel, translasi, modifikasi pasca-translasi, proliferasi dan apoptosis. Efek anti-neoplastik statin terutama ditunjukkan oleh statin lipofilik seperti fluvastatin, simvastatin dan lovastatin bersifat sitotoksik terhadap sel adenokarsinoma mammae; atorvastatin, simvastatin, lovastatin dan cerivastatin bersifat sitotoksik terhadap sel kanker mieloma; sedangkan simvastatin dan lovastatin sitotoksik terhadap sel kanker ovarium. Salah satu kemungkinan efek statin terhadap penghambatan munculnya kanker menghambat *Ras-dependent pathway* (lihat Gambar 22).



Gambar 23. *Cascade* sinyal transduksi utama sebagai respon akan faktor pertumbuhan (growth factor). Diperkirakan, statin menghambat *Ras-dependent pathway*. PLC: phospholipase C; PKC: protein kinase C; MAPK: mitogen activated protein kinase; MEK, MAPK/extracellular regulated kinase; Pi3K: phosphatidylinositol tri-phosphate kinase; mTOR: mammalian target of rapamycin (Sumber: Corcos et al)<sup>(55)</sup>

#### 4. Statin dan Osteoporosis

Osteoporosis ditandai menurunnya densitas tulang disertai gangguan massa jaringan tulang. Hal ini menyebabkan tulang lebih mudah patah

terutama tulang pinggul. Klasifikasi osteoporosis saat ini dibagi atas dua yaitu osteoporosis tipe I dan tipe II berdasarkan waktu munculnya, jenis fraktur, dan perubahan hormonal. Tipe I adalah tipe osteoporosis pada wanita pasca-menopause yang sering terjadi pada perempuan pasca-menopause karena estrogen menurun, sehingga keseimbangan pembangunan dan perusakan tulang terganggu. Tipe II terdapat pria dan perempuan setelah umur 70 tahun. Biasanya tulang yang patah sendi panggul (*hip fracture*). Sepanjang usia, tulang mengalami *remodelling* yaitu hasil kegiatan osteoblast dan osteoclast tulang. Proses ini terjadi dan diatur dengan ketat, namun ketika usia sudah di atas 35 tahun mulai terjadi ke arah negatif yaitu lebih banyak resorpsi dari pada pembentukan tulang.<sup>(56)</sup> Saat ini pengobatan osteoporosis adalah estrogen, bifosfonat, kalsitonin, *RANKL antibody* (denosumab), SERMs (raloxifene, tamoxifene, dll.), Cathepsin k inhibitor (odanacatib, balicatib, ONO-5334), strontium ranelate (strontium). Semua obat ini termasuk dalam anti-resorpsi, sedangkan golongan anabolik a.l. PTH peptides (teriparatide, PTH 1-84), anti-sclerostin antibodies (Romosozumab, blosozumab, BPS804).<sup>(57)</sup>

Dari berbagai studi binatang maupun pada manusia, statin dinyatakan dapat mengurangi risiko fraktur baik pada perempuan pasca menopause maupun pada pria lanjut usia. Suatu studi menunjukkan bahwa penurunan risiko bisa sampai 60%.<sup>(58)</sup> Selain itu studi lain menunjukkan bahwa wanita yang mendapatkan statin memiliki *bone mineral density* (BMD) di daerah panggul lebih tinggi daripada yang tidak mendapatkan statin. Efek penurunan risiko fraktur ini lebih nyata didapatkan pada statin yang lipofilik dan pemberian secara *high-potency*.<sup>(59)</sup>



## *Bab 7*

### *Masa Depan Penanganan Hiperkolesterolemia dan Penggunaan Statin untuk Kasus Non - dislipidemia*

Meskipun beberapa pendekatan farmakologi terhadap hiperkolesterolemia sudah tersedia sejak lama dan memberikan efek yang cukup baik dalam penurunan dan pencegahan PJK, terutama golongan statin, namun beberapa penemuan dan perkembangan baru dalam patofisiologi telah mendorong munculnya strategi pengobatan baru. Selain itu pasien dengan Familial Homozygote Hypercholesterolemia yang bisa mencapai kadar kolesterol > 500 mg/dL memerlukan penurunan kolesterol yang sangat intensif dan ekstensif. Kadar maksimal kolesterol yang bisa diturunkan oleh statin dan kombinasi lainnya bisa sampai 100 mg/dL, namun untuk mencapai kadar tersebut seringkali dengan dosis statin yang maksimal, sehingga seringkali muncul efek samping. Selain itu sering juga didapatkan pasien yang tidak toleran terhadap statin. Di tahun 2003, Abifadel dkk menemukan salah satu faktor yang menjadi target terapi yang baru adalah proprotein convertase sub-tilisin-kexin type 9 (PCSK9).<sup>(60)</sup>

16 Di dalam tubuh, PCSK9 memiliki peran penting terhadap pengaturan kadar kolesterol. PCSK9 berikatan dengan epidermal growth factor-like repeat A dari reseptor LDL, yang menginduksi degradasi dari reseptor LDL. Penurunan kadar dari reseptor LDL ini akan menurunkan metabolisme LDL, yang akan meningkatkan jumlah LDL di dalam darah dan memicu kejadian hiperkolesterolemia. Dengan menghambat PCSK9 maka akan terjadi penurunan degradasi reseptor LDL dan peningkatan aktivitas reseptor LDL di hati.<sup>(61)</sup>

Obat penghambat PCSK9 saat ini adalah golongan antibodi monoklonal dan yang saat ini telah mendapat persetujuan FDA adalah alirocumab dan evolocumab. Evolocumab terbukti juga efektif pada pasien yang tidak toleran terhadap statin.<sup>(62)</sup>

Selain itu, *mevalonate cascade* yang penting dalam biosintesis kolesterol dan isoprenoid telah menjadi sasaran penelitian yang seksama terkait penyakit jantung koroner, kanker dan penyakit-penyakit paru. Jalur mevalonate esensial baik untuk keadaan fisiologis maupun penyakit karena peranan mevalonat dalam mempengaruhi siklus sel seperti proliferasi sel, biosintesis dan metabolismenya, dinamika dan stabilitas sitoskeletal sel, struktur dan fluiditas membrane sel, fungsi mitokondria, proliferasi dan “nasib” sel. Menurut Yeganeh et al, (2014)<sup>(63)</sup> *mevalonate pathway* juga memiliki sifat anti inflamasi dengan menghambat transkripsi faktor NF- $\kappa$ B, suatu mediator kunci untuk ekspresi gen inflamasi dan sebagai mediator kunci proses aterosklerosis. Selain mekanisme ini, diketahui pula mempengaruhi jalur (*pathway*) metabolisme NO, PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*) dan sinyal angiotensin, fungsi G-protein, dan sinyal adrenergik tambahan dari imunomodulasi langsung.

### **Statin untuk kasus non-dislipidemia**

Salah satu kemungkinan penggunaan statin untuk kasus-kasus selain dislipidemia adalah sebagai pencegah kanker. Hal ini disebabkan antara lain:<sup>(64)</sup>

1. Kolesterol dan senyawa lemak lainnya meningkat dalam konsentrasi pada tumor padat.

2. Kanker kolorektal berkorelasi dengan peningkatan apoB dan diet kaya kolesterol.<sup>(65,66)</sup>
3. Prostat mensintesis kolesterol pada tingkat yang lebih tinggi dari hati.
4. Statin generasi awal telah terbukti menghambat pertumbuhan sel kanker payudara dan prostat.
5. Statin memiliki dampak unik pada sel kanker yang mempengaruhi dibandingkan dengan sel normal.
6. Konsentrasi kolesterol meningkat dalam banyak jaringan usus karena beberapa mekanisme potensial termasuk: peningkatan absorpsi dari sirkulasi, penurunan regulasi reseptor LDL, peningkatan regulasi HMG-CoA reduktase, dll.
7. Beberapa studi pendahuluan pada hewan menunjukkan hambatan potensial perkembangan kanker dengan senyawa hipokolesterolemia.
8. Penambahan LDL atau kolesterol total untuk sel-sel kanker tertentu (payudara dan prostat) telah ditemukan untuk meningkatkan pertumbuhan sel.
9. Meningkatkan serum kolesterol pada tikus SCID dengan garis sel kanker prostat manusia tumor xenograft menghasilkan peningkatan konsentrasi kolesterol dalam *lipid raft membranes*, yang akhirnya dapat meningkatkan risiko kanker hormon-refrakter.
10. Kandungan kolesterol dari jaringan pembesaran *Benign Prostate Hypertrophy* (BPH) atau non-kanker telah ditemukan dua kali lebih tinggi dari jaringan kanker prostat normal.

Untuk meningkatkan tingkat bukti ilmiah statin bermanfaat untuk pencegahan kanker diperlukan uji klinik prospektif yang lebih komprehensif, meskipun saat ini masih banyak mengandalkan data studi observasi atau retrospektif saja.

## *Bab 8* *Kesimpulan*

Statin yang telah digunakan selama lebih 30 tahun telah menunjukkan potensinya dalam hal menurunkan angka morbiditas dan mortalitas akibat PJK. Hal ini diperkuat dengan banyaknya studi meta analisis yang membuktikan statin bermanfaat baik pada pencegahan primer maupun pencegahan sekunder.

Efektivitas statin dalam menurunkan angka kejadian PJK tidak hanya karena penurunan kadar kolesterol total, kolesterol LDL dan peningkatan kolesterol HDL, namun karena efek pleiotropik yang dimilikinya. Efek pleiotropik yang menonjol antara lain terkait dengan perubahan pada sistem ROS dan Nos serta melibatkan banyak mediator biokimiawi. Hal ini banyak terlihat baik dari studi-studi pada binatang, studi in-vitro maupun in-vivo.

Salah satu faktor risiko PJK adalah faktor genetic (*non-modifiable factor*), namun dari penelitian meta analisis baik pada pencegahan primer maupun pencegahan sekunder, statin mampu menurunkan risiko tersebut dibandingkan pasien yang menerima plasebo.

Efektivitas statin akan meningkat bila dikombinasikan dengan ezetimibe. Penggunaan jangka lama statin ternyata menimbulkan beberapa diskusi baru tentang banyak hal antara lain korelasinya dengan pencegahan kanker, prevalensi DMT2, penyakit Alzheimer, osteoporosis yang masih memerlukan penelitian jangka panjang atau meta-analisis lainnya.

Selain itu, telah bermunculan pula alternatif baru pengobatan dislipidemia yaitu dengan menggunakan antibodi-monoklonal, namun obat-obat jenis ini masih belum menjadi obat pilihan utama (*first line therapy*).

## *Daftar Pustaka*

1. 52 Global status report on noncommunicable diseases 2014: attaining the nine global noncommunicable diseases targets, a shared responsibility. Geneva: World health organization; 2014.
2. 28 Hague WE, Simes J, Kirby A, Keech AC, White HD, Hunt D, et al. Long-Term Effectiveness and Safety of Pravastatin in Patients With Coronary Heart Disease. *CLINICAL PERSPECTIVE: Sixteen Years of Follow-Up of the LIPID Study. Circulation.* 2016 May;133(19):1851–60.
3. 25 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al. Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 1995 Nov;333(20):1301–8.
4. 47 Group SSSS. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994 Nov;344(8934):1383–9.
5. 48 12 Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Group HPSC. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9374):2005.
6. 12 Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368(9542):1155–1163.

7. <sup>27</sup> Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Elsevier; 2010.
8. <sup>36</sup> Rosenson RS, Kent ST, Brown TM, Farkouh ME, Levitan EB, Yun H, et al. Underutilization of High-Intensity Statin Therapy After Hospitalization for Coronary Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Jan;65(3):270–7.
9. <sup>34</sup> Mills EJ, Regan CO, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events : a meta-analysis of > 40 000 patients. 2011;1409–15.
10. <sup>20</sup> Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, et al. Intensive Statin Therapy and the Risk of Hospitalization for Heart Failure After an Acute Coronary Syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(11):2326–31.
11. Overview of Lipid Metabolism - Endocrine and Metabolic Disorders - Merck Manuals Professional Edition.
12. <sup>13</sup> Russell DW. Fifty years of advances in bile acid synthesis and metabolism. *J Lipid Res.* 2009 Apr;50(Supplement):S120–5.
13. Bile Acids: Toxicology and Bioactivity - Google Buku.
14. <sup>24</sup> Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment

of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul;63(25):2889–934.

15. Talbert RL. Dyslipidemia dalam <sup>61</sup> *Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Wells BG et al (Eds.) Pharmacotherapy. A pathophysiologic approach. 8th ed. New York. Mc. Graw Hill. 2011, p 367-88.*
16. <sup>67</sup> *Dipiro, J.T., Tabert, R.J., and Yee, G.C., Martzke, G.R., and Possey, L.M. Pharmacotherapy Handbook. 2015. 1-976 p.*
17. <sup>4</sup> *Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, et al. <sup>4</sup> Effect of Xuezhikang, an Extract From Red Yeast Chinese Rice, on Coronary Events in a Chinese Population With Previous Myocardial Infarction. Am J Cardiol. 2008;101(12):1689–93.*
18. *Shang Q, Liu Z, Chen K, Xu H, Liu J. A systematic review of Xuezhikang, an extract from red yeast rice, for coronary heart disease complicated by dyslipidemia. Evidence-based Complement Altern Med. 2012;2012.*
19. <sup>51</sup> *Tobert JA. Lovastatin and beyond: The history of the HMG-CoA reductase inhibitors. Nat Rev Drug Discov. 2003;2(7):517–26.*
20. *Endo A. The origin of the statins. <sup>65</sup> 2004. Atheroscler Suppl. 2004;5(3):125–30.*
21. <sup>45</sup> *Belay B, Belamarich PF, Tom-Revzon C. The Use of Statins in Pediatrics: Knowledge Base, Limitations, and Future Directions. Pediatrics. 2007 Feb;119(2):370–80.*
22. <sup>50</sup> *McTaggart F. Comparative pharmacology of rosuvastatin. Atheroscler Suppl. 2003;4(1):9–14.*



23. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science* (80- ). 2001;292(5519):1160–4.
24. <sup>60</sup> Hamelin B. Hydrophilicity/ lipophilicity: relevance for the pharmacology and clinical effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Trends Pharmacol Sci.* 1998;19(January):26–37.
25. Treatments T. Clinical trials of fluvastatin.
26. Rosuvastatin\_PK-PD.pdf.
27. <sup>26</sup> Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* trial). *Am J Cardiol.* 2003;92(2):152–60.
28. Kirkland TH, No SC. Product monograph. 2007;(October):1–38.
29. <sup>25</sup> Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CNB, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC / AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;
30. <sup>41</sup> Bellostta S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions: an update. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2018;17(1):25–37. Available from: <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1394455>

- 22
31. Kellick KA, Bottorff M, Toth PP. A clinician's guide to statin drug-drug interactions. *J Clin Lipidol*. 2014 May;8(3 SUPPL):S30–46.
- 29
32. Buchwald H, Bourdages HR, Campos CT, Nguyen P, Williams SE, Boen JR, et al. Impact of cholesterol reduction on peripheral arterial disease in the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *Surgery*. 1996;120(4):672–9.
- 6
33. Virkkunen M. Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. *JAMA*. 1985;253(5):635–6.
- 63
34. Ito MK, Talbert RL, Tsimikas S. Statin-associated pleiotropy: Possible beneficial effects beyond cholesterol reduction - Panel discussion. *Pharmacotherapy*. 2006;26(7 II).
- 15
35. Nissen Tuzcu, E.M., Schoenhagen, P., Brown, B.G., Ganz, P., Vogel, R.A., Crowe, T., Howard, G., Cooper, C.J., Brodie, B., Grines, C.L., DeMaria, A.N. SE. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA J Am Med Assoc*. 2004;291(9):1071–80.
- 72
36. Ii M, Losordo DW. Statins and the endothelium. *Vascul Pharmacol*. 2007;46(1):1–9.
- 59
37. Sandhu K, Mamas M, Butler R. Endothelial progenitor cells: Exploring the pleiotropic effects of statins. *World J Cardiol* [Internet]. 2017;9(1):1. Available from: <http://www.wjgnet.com/1949-8462/full/v9/i1/1.htm>
- 87

38. <sup>6</sup> Peichev M, Naiyer AJ, Pereira D, Zhu Z, Lane WJ, Williams M, et al. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34(+) cells identifies a population of functional endothelial precursors. *Blood* [Internet]. 2000;95(3):952–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10648408>
39. <sup>5</sup> Likus W, Siemianowicz K, Bieńk K, Pakuła M, Pathak H, Dutta C, et al. Could drugs inhibiting the mevalonate pathway also target cancer stem cells? *Drug Resist Updat*. 2016;25:13–25.
40. <sup>40</sup> Antonopoulos AS, Margaritis M, Shirodaria C, Antoniades C. Translating the effects of statins: From redox regulation to suppression of vascular wall inflammation. *Thromb Haemost*. 2012;108(5):840–8.
41. <sup>32</sup> Satoh M, Takahashi Y, Tabuchi T, Minami Y, Tamada M, Takahashi K, et al. Cellular and molecular mechanisms of statins: an update on pleiotropic effects. *Clin Sci* [Internet]. 2015;129(2):93–105. Available from: <http://clinsci.org/lookup/doi/10.1042/CS20150027>
42. <sup>22</sup> Rojas-Fernandez CH, Goldstein LB, Levey AI, Taylor BA, Bittner V. An assessment by the Statin cognitive safety task force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014 May;8(3 SUPPL):S5–16.
43. <sup>66</sup> Roy S, Louis J, Sachiko A, Felix J, Rachel S, David C, et al. Association of Cognitive Impairment in Patients on 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-CoA Reductase Inhibitors. 2017;9(7):638–49.
44. <sup>18</sup> Shinohara M, Sato N, Kurinami H, Takeuchi D, Takeda S, Shimamura M, et al. Reduction of brain  $\beta$ -amyloid (A $\beta$ ) by

fluvastatin, a hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor, through increase in degradation of amyloid precursor protein C-terminal fragments (APP-CTFs) and A $\beta$  clearance. *J Biol Chem*. 2010;285(29):22091–102.

45. Schoen MB, Richardson K, French B, Mitchell MD, Arnold SE, Heidenreich MS PA, et al. Statins and Cognitive Function: A Systematic Review & dagger; & lowast; *J Clin Lipidol*. 2014;8:336–8.
46. Maki KC, Ridker PM, Brown WV, Grundy SM, Sattar N. An assessment by the Statin diabetes safety task force: 2014 update. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2014;8(3 SUPPL):S17–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2014.02.012>
47. Duvnjak L, Blaslov K. Statin treatment is associated with insulin sensitivity decrease in type 1 diabetes mellitus: A prospective, observational 56-month follow-up study. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2016;10(4):1004–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2016.04.012>
48. Backes JM, Kostoff MD, Gibson CA, Ruisinger JF. Statin-Associated Diabetes Mellitus: Review and Clinical Guide. *South Med J* [Internet]. 2016;109(3):167–73. Available from: <http://sma.org/southern-medical-journal/article/statin-associated-diabetes-mellitus-review-and-clinical-guide>
49. Coleman CI, Reinhart K, Kluger J, Michael White C. The effect of statins on the development of new-onset type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*

- [Internet]. 2008;24(5):1359–62. Available from:  
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/030079908X292029>
- 42
50. Coleman CI, Reinhart K, Kluger J, Michael White C. The effect of statins on the development of new-onset type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(5):1359–62.
- 30
51. Zhao W, Zhao S-P. Different effects of statins on induction of diabetes mellitus: an experimental study. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2015;9:6211–23. Available from:  
42  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26648697>  
5Cn<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4664500>
52. Nadolsky S. Statins and Risk of New Onset Type 2 Diabetes in a Primary Care Setting\*. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2015;9(3):470–1. Available from:  
91  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1933287415001828>
- 58
53. Browning DRL, Martin RM. Statins and risk of cancer: A systematic review and metaanalysis. *Int J Cancer.* 2007;120(4):833–43.
- 38
54. Zhong S, Zhang X, Chen L, Ma T, Tang J, Zhao J. Statin use and mortality in cancer patients: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2015;41(6):554–67. Available from:  
86  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.04.005>
- 76
55. Corcos L, Le Jossic-Corcos C. Statins: Perspectives in cancer

- therapeutics. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2013;45(10):795–802.  
57 Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2013.02.002>
- 6
56. Ste-Marie L-G. Osteoporosis: Pathophysiology and Bone Remodelling. *J SOGC* [Internet]. 1995;17(12):1205–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S170121631630562X>
- 5
57. Tabatabaei-Malazy O, Salari P, Khashayar P, Larijani B. New horizons in treatment of osteoporosis. *DARU, J Pharm Sci*. 2017;25(1):1–16.
- 75
58. Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MJ. Statin Use, Bone Mineral Density, and Fracture Risk. *Bone*. 2011;162.
- 5
59. Hernández JL, Olmos JM, Romaña G, Martínez J, Castillo J, Yezerska I, et al. Bone mineral density in statin users: A population-based analysis from a Spanish cohort. *J Bone Miner Metab*. 2014;32(2):184–91.
- 4
60. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34(2):154–6.
61. Seidah NG, Awan Z, Chrétien M, Mbikay M. PCSK9: A key modulator of cardiovascular health. *Circ Res*. 2014;114(6):1022–36.
- 21
62. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: The GAUSS-2

- randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014;63(23):2541–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.019>
63. Yeganeh B, Wiechec E, Ande SR, Sharma P, Moghadam AR, Post M, et al. Targeting the mevalonate cascade as a new therapeutic approach in heart disease, cancer and pulmonary disease. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2014;143(1):87–110. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.02.007>
64. Moyad MA. Why a statin and/or another proven heart healthy agent should be utilized in the next major cancer chemoprevention trial: Part II. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2004;22(6):472–7.
65. Jacobs RJ, Voorneveld PW, Kodach LL, Hardwick JC. Cholesterol metabolism and colorectal cancers. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2012;12(6):690–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2012.07.010>
66. Borgquist S, Butt T, Almgren P, Shiffman D, Stocks T, Orholm Melander M, et al. Apolipoproteins, lipids and risk of cancer. *Int J Cancer*. 2016;138(11):2648–56.

## *Indeks*

- ACAT, 8
- Adult Treatment Panel, 13, 15
- AFCAP-TEXCAPS, 16
- apolipoprotein, 11
- Fungsi Apolipoprotein, 12
- asam mevalonat, 7
- ASCVD, 16
- Atorvastatin, 22
- Biosintesis Asam empedu, 9
- Biosintesis dan degradasi kolesterol, 7
- Cerivastatin, 22
- endothelial progenitor cell, 40
- Ezetimibe, 14
- Fibrat, 14
- Fluvastatin, 22, 25
- High-, moderate- dan low-intensity terapi statin, 4
- Hiperkolesterolemia, 13
- Kolesterol, 7, 8, 10, 56
- kolestipol, 14
- Kolestiramin, 14
- lovastatin, 20
- PCSK9, 54
- PROVE IT TIMI 22, 5
- REVERSAL TRIAL, 37
- Rosuvastatin, 22, 26, See
- Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), 2, 23, 59
- Simvastatin, 22
- sindroma koroner akut, 5
- Statin dan Diabetes Mellitus, 48
- Studi JUPITER, 48
- Statin dan Efek Pleiotropik, 36
- Statin dan Gangguan Kognitif, 43
- Alzheimer. lihat Statin dan Gangguan Kognitif
- badan Lewy. lihat Statin dan Gangguan Kognitif
- penyakit Parkinson. lihat Statin dan Gangguan Kognitif
  
- Statin dan Kanker, 50
- anti-proliferasi. lihat Statin dan Kanker
- apoptosis. lihat Statin dan Kanker
- Ras-dependent pathway. lihat Statin dan Kanker



107 in dan Osteoporosis, 53

88 ular endothelial growth factor receptor-2, 41

very low density lipoprotein (VLDL), 8

West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOP), 2

Xuezhikang, 17

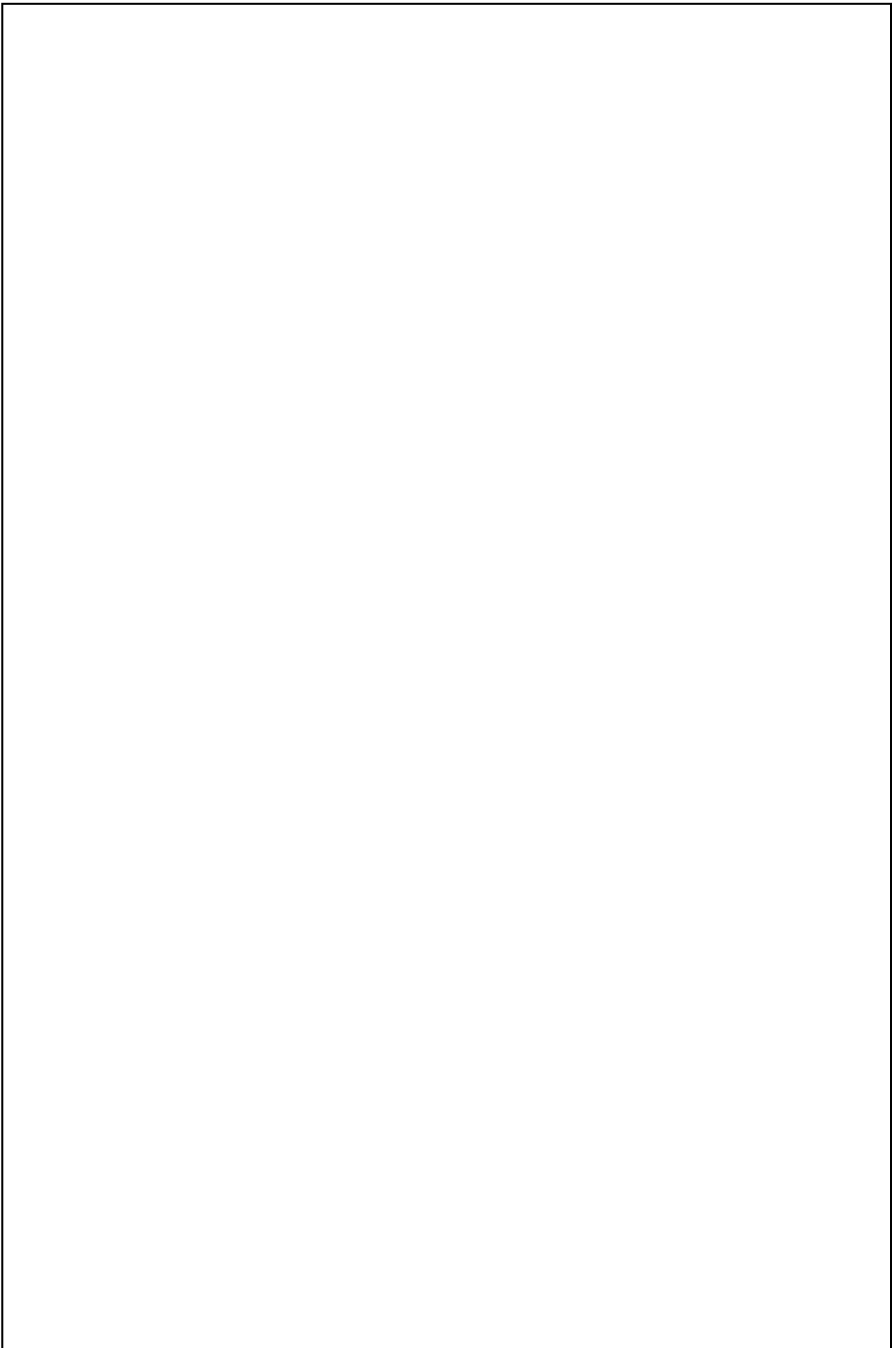
### *Biodata Penulis*



Penulis lulus dokter dari FK UKI tahun 1988, dan sejak mahasiswa tingkat 4 sudah jadi asisten di Bagian Farmakologi. Tahun 1991 melanjutkan studi S2 di Bagian Farmakologi FK UGM di bawah bimbingan Dr. Budiono Santoso, Ph.D, SpFK dan Dr. Suryawati MS, Apt., dan Dr. dr. Petrus K SpPD dan tahun 1993 dinyatakan lulus dengan topik tesis pengaruh interaksi obat INH terhadap profil farmakokinetik dan farmakodinamik glibenklamid. Tidak lama setelah itu, langsung melanjutkan studi doctoral di *Abteilung für klinische Pharmakologie* (Bagian Farmakologi Klinik) Rheinische-Friedrich Wilhelms Universität di Bonn, Jerman, dan tahun 1996 lulus Doktor der Medizin dengan predikat magna cum laude. Topik disertasi efek farmakodinamik pravastatin dan simvastatin serta pengaruhnya pada metabolisme kolesterol pada pasien hiperkolesterolemia, di bawah bimbingan Prof. Dr.med. Klaus von Bergmann. Menjadi penulis dan editor serta penterjemah buku-buku teks farmakologi a.l. *Crash Course Pharmacology* terbitan Servier. Atas bantuan AUSAID-Indonesia *HIV Prevention and Care Project* (AUSAID-IHPCP) di tahun 2005-2007 penulis dan beberapa koleganya mengembangkan modul pembelajaran HIV-AIDS dengan metode PBL untuk FK UKI serta mengembangkan sarana

pelayanan VCT dan kompetensi dokter dan perawat RS FK UKI dalam *care, support and treatment* (CST) bagi Orang Dengan HIV-AIDS (ODHA). Dalam bidang pendidikan turut mengembangkan kepaniteraan farmakoterapi dengan pendekatan *Guide to good prescribing* (WHO) dengan sistem evaluasi pembelajaran *Objective Structured Pharmacotherapy Examination* (OSPE) merupakan modifikasi pendekatan OSCE. Penulis aktif di berbagai organisasi profesi a.l. IKAFI dan PERDAFKI. Turut mendirikan *Deutsch Indonesische Gesellschaft für Medizin/DIGM* atau Asosiasi Dokter Indonesia Jerman. Di tahun 1999 mengikuti pelatihan *Teaching Rational Pharmacotherapy* di Groningen, Belanda dan *University Staff Development* (Unistaff) di Witzenhausen, Kassel-Jerman. Di tahun 2009 mengikuti *Summer Course: "HIV-AIDS as a Family Health Problem"* di Stellenbosch University - South Africa. Bulan Oktober-Desember 2015 mendapat fellowship DAAD untuk post-doc. Penulis turut menulis Pedoman Uji Klinik Obat Herbal (Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2014) dan Cara Uji Klinik yang Baik dan Benar (Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2015) serta Cara Uji Klinik yang Baik dan Benar. Edisi 3 – (BPOM, 2016).

Saat ini penulis masih aktif sebagai pemimpin umum dan editor Majalah FK UKI.



### **Air Terjun Sipisopiso**

Air Terjun Sipisopiso atau Sipiso-piso adalah sebuah air terjun yang berada di Dusun Hutabaringin, Desa Tongging, Kecamatan Merek, Kabupaten Karo, Provinsi Sumatera Utara, Indonesia. Air Terjun Sipisopiso memiliki ketinggian hingga 120 meter[1] dan mengucur deras membentuk garis vertikal sempurna. Sehingga Air Terjun Sipisopiso masuk dalam air terjun tipe Plunge. Air Terjun Sipisopiso berada di bibir kaldera raksasa Danau Toba serta terbentuk pada aliran Sungai Pajanabolon yang merupakan salah satu sungai menyuplai air ke Danau Toba. Air Terjun Sipisopiso berada di ketinggian sekitar 1.300 meter di atas permukaan air laut. Nama Sipisopiso diambil dari nama sebuah Gunung yang berada tepat di timur laut Air Terjun Sipisopiso. Gunung yang juga disebut Dolok Sipisopiso ini memiliki ketinggian sekitar 1.860 meter di atas permukaan air laut.

(Sumber: Wikipedia). Foto koleksi pribadi.



Fakultas Kedokteran  
Universitas Kristen Indonesia

# Monograf Statin (HMG-CoA reductase inhibitor): Bukti terbaru pengalaman penggunaannya

## ORIGINALITY REPORT

**26%**  
SIMILARITY INDEX

**25%**  
INTERNET SOURCES

**16%**  
PUBLICATIONS

**17%**  
STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1	<a href="http://sinta3.ristekdikti.go.id">sinta3.ristekdikti.go.id</a> Internet Source	3%
2	<a href="http://citeseerx.ist.psu.edu">citeseerx.ist.psu.edu</a> Internet Source	1%
3	<a href="http://circ.ahajournals.org">circ.ahajournals.org</a> Internet Source	1%
4	<a href="http://img-lustosa-prd.s3.us-east-1.amazonaws.com">img-lustosa-prd.s3.us-east-1.amazonaws.com</a> Internet Source	1%
5	<a href="http://www.frontiersin.org">www.frontiersin.org</a> Internet Source	1%
6	Submitted to Imperial College of Science, Technology and Medicine Student Paper	1%
7	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com">onlinelibrary.wiley.com</a> Internet Source	1%
8	<a href="http://docplayer.info">docplayer.info</a> Internet Source	1%
9	<a href="http://link.springer.com">link.springer.com</a> Internet Source	<1%

10	<a href="http://eurheartj.oxfordjournals.org">eurheartj.oxfordjournals.org</a> Internet Source	<1 %
11	<a href="http://www.scribd.com">www.scribd.com</a> Internet Source	<1 %
12	<a href="http://www.diabetespractica.com">www.diabetespractica.com</a> Internet Source	<1 %
13	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov">www.ncbi.nlm.nih.gov</a> Internet Source	<1 %
14	Ticiane G. Bovi, Denise Engelbrecht Zantut-Wittmann, Maria Cândida Ribeiro Parisi. "Ambivalence about the selection of cardiovascular risk stratification tools: Evidence in a type 1 diabetes population", Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 2019 Publication	<1 %
15	François Mach. "New anti-inflammatory agents to reduce atherosclerosis", Archives of Physiology and Biochemistry, 2008 Publication	<1 %
16	<a href="http://www.kalbemed.com">www.kalbemed.com</a> Internet Source	<1 %
17	<a href="http://edoc.pub">edoc.pub</a> Internet Source	<1 %
18	<a href="http://estudogeral.sib.uc.pt">estudogeral.sib.uc.pt</a> Internet Source	<1 %

[www.labriva.com](http://www.labriva.com)

19	Internet Source	<1 %
20	<a href="http://bmcmedicine.biomedcentral.com">bmcmedicine.biomedcentral.com</a> Internet Source	<1 %
21	<a href="http://emedicine.staging.medscape.com">emedicine.staging.medscape.com</a> Internet Source	<1 %
22	<a href="http://www.lipid.org">www.lipid.org</a> Internet Source	<1 %
23	<a href="http://www.thelancet.com">www.thelancet.com</a> Internet Source	<1 %
24	Submitted to University of Brighton Student Paper	<1 %
25	Submitted to University College London Student Paper	<1 %
26	<a href="http://www.intechopen.com">www.intechopen.com</a> Internet Source	<1 %
27	<a href="http://www.lipid.or.kr">www.lipid.or.kr</a> Internet Source	<1 %
28	<a href="http://research.bond.edu.au">research.bond.edu.au</a> Internet Source	<1 %
29	<a href="http://sociedades.cardiol.br">sociedades.cardiol.br</a> Internet Source	<1 %
30	<a href="http://repositories.lib.utexas.edu">repositories.lib.utexas.edu</a> Internet Source	<1 %
31	<a href="http://sedici.unlp.edu.ar">sedici.unlp.edu.ar</a>	



Internet Source

<1 %

32

[www.cosmosscholars.com](http://www.cosmosscholars.com)

Internet Source

<1 %

33

Submitted to Cardiff University

Student Paper

<1 %

34

[www.saudedireta.com.br](http://www.saudedireta.com.br)

Internet Source

<1 %

35

[www.drugbank.ca](http://www.drugbank.ca)

Internet Source

<1 %

36

[journals.plos.org](http://journals.plos.org)

Internet Source

<1 %

37

[scholar.unand.ac.id](http://scholar.unand.ac.id)

Internet Source

<1 %

38

[www.dagensdiabetes.info](http://www.dagensdiabetes.info)

Internet Source

<1 %

39

[clinicalproteomicsjournal.biomedcentral.com](http://clinicalproteomicsjournal.biomedcentral.com)

Internet Source

<1 %

40

[doiserbia.nb.rs](http://doiserbia.nb.rs)

Internet Source

<1 %

41

[es.scribd.com](http://es.scribd.com)

Internet Source

<1 %

42

[bmchealthservres.biomedcentral.com](http://bmchealthservres.biomedcentral.com)

Internet Source

<1 %

43

[www.hal.inserm.fr](http://www.hal.inserm.fr)

Internet Source

<1 %

44

[www.farrlabs.com](http://www.farrlabs.com)

Internet Source

<1 %

45

[who.int](http://who.int)

Internet Source

<1 %

46

Bays, Harold. "The National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology 2015: one-stop shopping for the information age", *Clinical Lipidology*, 2015.

Publication

<1 %

47

[www.veterans-uk.info](http://www.veterans-uk.info)

Internet Source

<1 %

48

"Comprehensive Cardiovascular Medicine in the Primary Care Setting", Springer Science and Business Media LLC, 2019

Publication

<1 %

49

Submitted to Chester College of Higher Education

Student Paper

<1 %

50

[old.tkd.org.tr](http://old.tkd.org.tr)

Internet Source

<1 %

51

Submitted to Canterbury Christ Church University

Student Paper

<1 %

52

[www.thieme-connect.com](http://www.thieme-connect.com)

Internet Source

<1 %

53	<a href="http://www.dovepress.com">www.dovepress.com</a> Internet Source	<1%
54	Submitted to Simmons College Student Paper	<1%
55	Submitted to University of Newcastle upon Tyne Student Paper	<1%
56	Marisa Schoen, Karl Richardson, Benjamin French, Matthew D. Mitchell et al. "Statins and Cognitive Function: A Systematic Review†*", Journal of Clinical Lipidology, 2014 Publication	<1%
57	<a href="http://bibliotecadigital.udea.edu.co">bibliotecadigital.udea.edu.co</a> Internet Source	<1%
58	<a href="http://d-scholarship.pitt.edu">d-scholarship.pitt.edu</a> Internet Source	<1%
59	<a href="http://fedorakg.kg.ac.rs">fedorakg.kg.ac.rs</a> Internet Source	<1%
60	<a href="http://translationalneurodegeneration.biomedcentral.com">translationalneurodegeneration.biomedcentral.com</a> Internet Source	<1%
61	<a href="http://lecom.edu">lecom.edu</a> Internet Source	<1%
62	<a href="http://docplayer.net">docplayer.net</a> Internet Source	<1%
63	<a href="http://www.aetna.com">www.aetna.com</a> Internet Source	<1%

64	<a href="http://lib.ui.ac.id">lib.ui.ac.id</a> Internet Source	<1 %
65	<a href="http://hdl.handle.net">hdl.handle.net</a> Internet Source	<1 %
66	<a href="http://www.spandidos-publications.com">www.spandidos-publications.com</a> Internet Source	<1 %
67	<a href="http://repository.unair.ac.id">repository.unair.ac.id</a> Internet Source	<1 %
68	Submitted to Udayana University Student Paper	<1 %
69	Submitted to Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia Student Paper	<1 %
70	<a href="http://www.globalsciencejournals.com">www.globalsciencejournals.com</a> Internet Source	<1 %
71	Lawrence Leiter. "Rosuvastatin", The Journal of Drug Evaluation, 3/1/2004 Publication	<1 %
72	<a href="http://www.trialsjournal.com">www.trialsjournal.com</a> Internet Source	<1 %
73	<a href="http://fr.scribd.com">fr.scribd.com</a> Internet Source	<1 %
74	<a href="http://docs.com">docs.com</a> Internet Source	<1 %
75	<a href="http://www.turkosteoporozdergisi.org">www.turkosteoporozdergisi.org</a> Internet Source	<1 %

---

76	<a href="http://thieme-connect.com">thieme-connect.com</a> Internet Source	<1%
77	<a href="http://academic.oup.com">academic.oup.com</a> Internet Source	<1%
78	<a href="http://www.diegori.it">www.diegori.it</a> Internet Source	<1%
79	<a href="http://theses.gla.ac.uk">theses.gla.ac.uk</a> Internet Source	<1%
80	<a href="http://www.wjgnet.com">www.wjgnet.com</a> Internet Source	<1%
81	<a href="http://www.medscape.com">www.medscape.com</a> Internet Source	<1%
82	<a href="http://pt.scribd.com">pt.scribd.com</a> Internet Source	<1%
83	<a href="http://pt.slideshare.net">pt.slideshare.net</a> Internet Source	<1%
84	<a href="http://fr.slideshare.net">fr.slideshare.net</a> Internet Source	<1%
85	Submitted to University of Sheffield Student Paper	<1%
86	<a href="http://repositorio.unicamp.br">repositorio.unicamp.br</a> Internet Source	<1%
87	Submitted to Queen Mary and Westfield College Student Paper	<1%

---

88	<a href="http://open.library.ubc.ca">open.library.ubc.ca</a> Internet Source	<1 %
89	<a href="http://fundacionmercksalud.blogspot.com">fundacionmercksalud.blogspot.com</a> Internet Source	<1 %
90	<a href="http://keluarga-abnon.blogspot.com">keluarga-abnon.blogspot.com</a> Internet Source	<1 %
91	Submitted to University of Edinburgh Student Paper	<1 %
92	<a href="http://ruc.udc.es">ruc.udc.es</a> Internet Source	<1 %
93	<a href="http://www.nice.org.uk">www.nice.org.uk</a> Internet Source	<1 %
94	<a href="http://tr.scribd.com">tr.scribd.com</a> Internet Source	<1 %
95	<a href="http://beritananggroe.blogspot.com">beritananggroe.blogspot.com</a> Internet Source	<1 %
96	<a href="http://www.smakkosayu.sch.id">www.smakkosayu.sch.id</a> Internet Source	<1 %
97	<a href="http://www.polines.ac.id">www.polines.ac.id</a> Internet Source	<1 %
98	<a href="http://www.rxfiles.ca">www.rxfiles.ca</a> Internet Source	<1 %
99	<a href="http://www.kardio.hr">www.kardio.hr</a> Internet Source	<1 %

[worldwidescience.org](http://worldwidescience.org)

100	Internet Source	<1 %
101	<a href="http://docplayer.com.br">docplayer.com.br</a> Internet Source	<1 %
102	Submitted to Universitas Brawijaya Student Paper	<1 %
103	<a href="http://www.jbc.org">www.jbc.org</a> Internet Source	<1 %
104	David G Molleví, Eduardo Jaurrieta, Yolanda Ribas, Isabel Hurtado et al. "Liver xenotransplantation: changes in lipid and lipoprotein concentration after long-term graft survival", Journal of Hepatology, 2000 Publication	<1 %
105	<a href="#">raporlarin_trk_ceza_kanunu_kapsaminda_deerlendirme</a> Internet Source	<1 %
106	<a href="http://aducations.blogspot.com">aducations.blogspot.com</a> Internet Source	<1 %
107	Kully Sandhu, Mamas Mamas, Robert Butler. "Endothelial progenitor cells: Exploring the pleiotropic effects of statins", World Journal of Cardiology, 2017 Publication	<1 %
108	Adachi, T.. "Comment on Methods for Systematic Determination of Correction to the Glauber Amplitude", Progress of Theoretical Physics, 1974.	<1 %

## Publication

---

Exclude quotes      On

Exclude matches      Off

Exclude bibliography      On