

PENGARUH PENGGUNAAN SIMVASTATIN TERHADAP NILAI GLOMERULAR FILTRATION RATE (GFR) PASIEN HIPERLIPIDEMIA DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH “Z”

SIMVASTATIN EFFECT ON GLOMERULAR FILTRATION RATE (GFR) PATIENTS HYPERLIPIDEMIA IN REGIONAL PUBLIC HOSPITAL “Z”

Ernawati Listianingsih^{1*}, Diana Laila Ramatillah¹
¹Fakultas Farmasi, Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta,

*Email : anaphalis.javanica90@gmail.com

Abstrak

Hiperlipidemia merupakan gangguan metabolik yang mengakibatkan peningkatan lipoprotein. Statin digunakan untuk mencegah penyakit arteri koroner dan stroke. Telah dilaporkan kejadian rhabdomyolisis dengan gangguan gagal ginjal akut, sehingga penggunaan simvastatin diperlukan monitoring untuk fungsi ginjal serta pemantauan efek sampingnya. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui bagaimana sosiodemografi pasien hiperlipidemia serta bagaimana pengaruh penggunaan simvastatin terhadap nilai *glomerular filtration rate* (GFR) pasien hiperlipidemia. Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan pengambilan data secara *cross sectional*. Data yang diperoleh pada penelitian ini meliputi jenis kelamin terbanyak subyek yang menggunakan simvastatin adalah perempuan sebanyak 69,2%, usia terbanyak berada pada rentang 56 – 65 tahun sebesar 38,5%. Dosis simvastatin yang paling sering digunakan adalah 20 mg yakni sebanyak 75%. Penyakit lain yang menyertai yakni diabetes mellitus dan hipertensi sebesar 67,3%. subyek yang mengalami penurunan GFR sebanyak 90,4%, sebanyak 67,3% subyek mengalami penurunan *stage* GFR. Tidak terdapat hubungan antara penggunaan simvastatin terhadap penurunan nilai GFR.

Kata Kunci : GFR; Ginjal; Hiperlipidemia; Simvastatin

Abstract

Hyperlipidemia is a metabolic disorder that results in increased lipoprotein. Statin used to prevent coronary artery disease and stroke. It has been reported incidence of rhabdomyolysis with acute renal failure disorder, so the use of simvastatin is required monitoring for renal function as well as monitoring of side effects. The purpose of this research to find out how sociodemographic hyperlipidemia patients and how the effect of simvastatin use on the glomerular filtration rate (GFR) value of hyperlipidemia patients. This research is an observational analytic research with cross sectional approaches to data retrieval. The data obtained at this research was the most sex subjects using simvastatin for a minimum of two years was female as much as 69.2%, the most age being at a 56–65 span of as much as 38.5%. The most commonly used dose of simvastatin was 20 mg as much as 75%. Another disease that accompanies were diabetes mellitus and hypertension amounted to 67.3%. subjects who had 90.4% decreased in GFR, as much as 67.3% of subjects experienced GFR stage drop. There is no link between the use of simvastatin to the decrease in GFR values.

Keywords: GFR; Kidney; Hyperlipidemia; Simvastatin.

PENDAHULUAN

Hiperlipidemia merupakan gangguan metabolik yang mengakibatkan peningkatan lipoprotein [8]. Dislipidemia, termasuk hiperlipidemia dan rendahnya kadar kolesterol lipoprotein densitas tinggi (*high density lipoprotein cholesterol*, HDL-C), merupakan penyebab utama meningkatnya aterosclerosis [2]. Aterosclerosis merupakan proses inflamasi yang dimulai ketika lapisan endotel mengalami kerusakan atau menjadi disfungsi. Penyebabnya antaralain berhubungan dengan hipertensi, *low density lipoprotein* (LDL) maupun merokok [23].

Penatalaksanaan hiperlipidemia meliputi pengaturan diet dan terapi pemberian obat. Pada terapi pemberian obat statin telah digunakan lebih dari 30 tahun untuk mencegah penyakit arteri koroner dan stroke [14]. Secara signifikan statin dapat menurunkan resiko penyakit kardiovaskular [21]. Meskipun begitu efek statin terhadap ginjal masih belum pasti [7]. Telah dilaporkan kejadian rhabdomyolisis dengan gangguan gagal ginjal akut, sehingga penggunaan simvastatin diperlukan monitoring untuk fungsi ginjal serta pemantauan efek sampingnya [6]. Pengobatan dengan statin pada pasien dengan faktor resiko kardiovaskular tinggi seperti hiperlipidemia menunjukkan kecenderungan memburuknya fungsi ginjal, terutama pada kelompok dengan trigliserid tinggi di banding dengan kelompok trigliserid normal [18]. Selain itu statin tidak memiliki efek menguntungkan bagi ginjal pada pasien dengan diabetes. Bahkan efek statin lipofilik (simvastatin dan atorvastatin) di perkirakan memiliki efek berbahaya pada fungsi ginjal [7].

Kreatinin merupakan zat yang ideal untuk mengukur fungsi ginjal karena merupakan produk hasil metabolisme tubuh yang diproduksi secara konstan, difiltrasi oleh ginjal, tidak direabsorpsi, dan disekresikan oleh tubulus proksimal [20]. Untuk mengetahui perkiraan keparahan gangguan fungsi ginjal nilai *glomerulus filtrate rate* (GFR) dapat digunakan sebagai parameter [11].

METODE

Sampel Penelitian

Besar sampel yang diteliti sebanyak 52 subyek dari total 247 populasi.

Prosedur Kerja

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain penelitian *cross sectional*. Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah seluruh pasien yang mendapat pengobatan simvastatin. Pengumpulan data menggunakan lembar pengumpulan data dan data dari lembar resep, rekam medis dan hasil laboratorium. Setelah data diperoleh dilakukan penghitungan nilai GFR menggunakan rumus *Cockcroft and Gault*. Analisis data dalam penelitian ini menggunakan perangkat lunak aplikasi windows SPSS 16. Hasil uji dikatakan ada hubungan yang bermakna bila nilai P value < 0,05.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Analisis Univariat

Tabel 1. Karakteristik subyek berdasarkan jenis kelamin

Jenis Kelamin	Jumlah	Persentase
Laki-laki	16	30,8
Perempuan	36	69,2
Total	52	100,0

Subyek terbanyak berjenis kelamin perempuan yakni sebanyak 36 orang (68,2%) dan sisanya sebanyak 30,8% adalah laki-laki. Wanita mempunyai resiko yang lebih besar untuk

mengalami peningkatan kadar kolesterol. Sebelum menopause, wanita cenderung memiliki kadar kolesterol total yang lebih rendah dibandingkan pria pada usia yang sama. Menopause sering dikaitkan dengan peningkatan kolesterol pada wanita hal ini disebabkan berkurangnya aktifitas hormon estrogen setelah wanita mengalami menopause, selain itu menopause merupakan salah satu faktor resiko terbanyak yang dapat memodifikasi kadar LDL [19; 16].

Tabel 2. Karakteristik subyek berdasarkan usia

Usia	Jumlah	Persentase
36-45	3	5,8
46-55	13	25,0
56-65	20	38,5
>65	16	30,8
Total	52	100,0

Tabel 3. Distribusi usia subyek yang mendapat simvastatin

Variabel	Rata-rata	SD	Nilai Min-Max	95% CI
Usia	59,98	10,517	38 - 84	57,05 – 62,91

Usia subyek terbanyak dikisaran 56-65 tahun yaitu sebesar 38,5%, disusul oleh subyek yang berusia >65 tahun sebesar 30.8%, dan diikuti oleh subyek yang berusia 46-55 tahun dan 36-45 tahun yaitu sebesar 13% dan 3%. Hasil analisa didapatkan rata-rata usia subyek adalah 59,98 tahun (95% CI: 57,05 – 62,91), dengan standar deviasi 10,517 tahun. Dimana usia termuda yaitu 38 tahun dan usia tertua 84 tahun. Dari hasil estimasi interval, dapat disimpulkan bahwa 95% diyakini bahwa rata-rata usia subyek adalah diantara 57,05 sampai dengan 62,91 tahun.

Berkaitan dengan jenis kelamin maupun usia, laki – laki berusia diatas 45 tahun dan wanita diatas 55 tahun merupakan faktor yang berpengaruh terhadap hiperlipidemia [16]. hal ini sejalan dengan Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) yang menyatakan bahwa laki-laki diatas 45 tahun dan wanita diatas 55 tahun atau menopause diperlukan pemeriksaan fisik dan laboratorium guna mengetahui kadar lipid [1].

Tabel 4. Karakteristik subyek berdasarkan dosis simvastatin

Dosis	Jumlah	Persentase
10 mg	3	5,8
10-20mg	10	19,2
20 mg	39	75,0
Tptal	52	100,0

Subyek yang diberikan dosis 20mg sebesar 39 orang, dosis 10-20mg sebesar 10 orang, dan 10 mg sebesar 3 orang dengan persentase 75%, 19,2 % dan 5,8%. Dosis maksimum penggunaan simvastatin yang dianjurkan adalah 80 mg perhari, dan tidak dianjurkan pada pasien baru melainkan pada pasien yang sudah menggunakan simvastatin sebelumnya. Umumnya pada pasien usia lanjut dosis simvastatin dimulai dari dosis terkecil menuju dosis yang dapat efektif terhadap penurunan LDL yang dikehendaki [5]. Namun pada penelitian ini diperoleh penggunaan simvastatin dengan dosis tertinggi 20 mg tetap tanpa perubahan dosis, hal ini mungkin dikarenakan pada dosis tersebut pasien sudah mendapat efek yang optimal.

Tabel 5. Karakteristik subyek berdasarkan penyakit penyerta

Penyakit Penyerta	Jumlah	Persentase
DM	7	13,5
HT	10	19,2
DM + HT	35	67,3
Total	52	100,0

Subyek paling banyak mempunyai riwayat diabetes mellitus disertai hipertensi yaitu berjumlah 35 orang, disusul subyek yang mempunyai riwayat hipertensi saja sejumlah 10 orang, dan yang mempunyai riwayat DM sejumlah 7 orang dengan persentase sebesar 67,3%, 19,2% dan 13,5%. Penyakit penyerta yang paling sering adalah diabetes mellitus dan hipertensi. Hal tersebut sesuai dengan hasil penelitian yang diperoleh [15].

Diabetes melitus, hipertensi dan peningkatan LDL kolesterol merupakan suatu keadaan yang saling berkaitan dan sering dijumpai [13]. Kolesterol tinggi dalam darah berhubungan dengan tekanan darah tinggi (hipertensi), penumpukan kolesterol pada pembuluh darah mengakibatkan penyempitan serta kakunya dinding pembuluh darah sehingga tekanan darah meningkat [12]. Pada penderita diabetes mellitus, hormon insulin tidak bekerja. Glukosa tidak bisa diubah menjadi energi sehingga untuk mendapatkan energi dilakukan pemecahan lemak melalui mekanisme lipolisis. Hasil akhir dari pemecahan lemak adalah asam lemak yang banyak dalam darah. Asam lemak tersebut kemudian dibawa ke hati untuk diubah menjadi triglisera dan kolesterol [4].

Penyakit penyerta tersebut saling berkaitan sehingga memungkinkan terjadi pada subyek penelitian dimana tidak hanya mengalami hiperlipidemia tetapi juga bersamaan dengan hipertensi, diabetes mellitus, maupun keduanya.

Tabel 6. Karakteristik subyek berdasarkan perubahan nilai GFR

Perubahan GFR	Jumlah	Persentase
Meningkat	5	9,6
Menurun	47	90,4
Total	52	100,0

Sebanyak 90,4% subyek mengalami penurunan GFR, sedangkan sisanya yang mengalami peningkatan sebesar 9,6%. Penurunan nilai GFR berkaitan dengan efek samping statin termasuk simvastatin antara lain terjadinya miopati dan rabdomiolisis selain itu terjadi peningkatan kadar kreatinin di mana dapat meningkatkan nilai GFR [16]. Meski begitu terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi fungsi ginjal, diantaranya usia diatas 50 tahun, hipertensi, diabetes mellitus, merokok, obesitas dan riwayat keluarga [9].

Tabel 7. Karakteristik subyek berdasarkan perubahan *stage* sesuai klasifikasi GFR.

Perubahan <i>stage</i>	Jumlah	Persentase
Tidak menurun	17	32,7
Menurun	35	67,3
Total	52	100,0

Terdapat 35 orang yang mengalami penurunan *stage* (67,3%) dan yang tidak mengalami penurunan *stage* (tetap atau meningkat) sebesar 17 orang responden (32,7%). Tabel 7. tidak jauh berbeda dengan table 6 hanya saja perubahan *stage* dikelompokkan berdasarkan tingkat fungsi ginjal dengan melihat nilai GFR.

2. Analisis Bivariat

Tabel 8. Hubungan antara jenis kelamin dengan perubahan GFR

Jenis Kelamin	Perubahan GFR				Total		OR (95% CI)	P-Value
	Menurun		Meningkat					
	N	%	N	%	N	%		
Laki-laki	15	93,8	1	6,3	16	100	0,533 (0,055 – 5,191)	1,000 F-exact
Perempuan	32	88,9	4	11,1	36	100		
Total	47	90,4	5	9,6	52	100		

*Uji Fisher - Exact

Dengan menggunakan uji Fisher-Exact didapatkan nilai p-value sebesar 1,000 yang artinya tidak ada perbedaan signifikan antara jenis kelamin subyek dengan perubahan nilai GFR. Dari hasil analisa juga didapatkan nilai OR sebesar 0,533 yang berarti bahwa subyek dengan jenis kelamin laki-laki mempunyai resiko lebih kecil sebesar 0,533 kali lipat dibandingkan jenis kelamin perempuan untuk mengalami penurunan nilai GFR.

Jenis kelamin merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi fungsi ginjal [15]. Kementerian Kesehatan menyatakan bahwa jumlah penderita gagal ginjal kronik pada laki – laki lebih banyak dari perempuan. Hal tersebut tidak sejalan dengan hasil penelitian yang menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan antara jenis kelamin dan penurunan nilai GFR, hal tersebut bisa saja terjadi karena faktor – faktor lain diantaranya gaya hidup.

Tabel 9. Hubungan antara dosis dan perubahan *stage* GFR

Dosis	Perubahan Stage				Total		OR 95% CI	P-Value
	Menurun		Tidak Menurun					
	N	%	N	%	N	%		
20mg	29	74,4	10	25,6	39	100	3,383 (0,97 – 12,489)	0,089
10-20mg/ 10mg	6	46,2	7	53,8	13	100		
Total	35	67,3	17	32,7	52	100		

*Uji Fisher – Exact

Digunakan uji Fisher-Exact dan mendapatkan nilai p-value sebesar 0,089 yang artinya tidak ada perbedaan yang begitu signifikan antara dosis 20mg dengan dosis 10-20mg/10mg. Didapatkan pula nilai OR sebesar 3,383 yang berarti bahwa subyek yang menggunakan dosis 20mg berisiko 3,383 kali lipat untuk mengalami penurunan stage dibandingkan dengan subyek yang menggunakan dosis 10-20mg/10mg.

Dosis maksimal simvastatin yakni 80 mg, pada pasien dengan gagal ginjal dosis simvastatin berkisar antara 5 – 40 mg [5]. Terdapat penelitian yang membagi dua kelompok perlakuan berdasarkan dosis statinnya, terapi statin dibagi atas statin potensi tinggi dengan statin potensi rendah. Kriteria statin potensi tinggi untuk masing-masing statin adalah (rosuvastatin 10 mg, atorvastatin 20 mg, atau simvastatin 40 mg) dosis lebih rendah masing-masing statin tersebut dinyatakan sebagai statin potensi rendah. Dalam 120 hari terapi, pada pasien tanpa riwayat gagal ginjal kronis terdapat peningkatan resiko sebesar 34% untuk dirawat karena gangguan ginjal akut banding dengan statin dosis rendah [3]. Pada penelitian ini dosis minimal dan maksimal yang di terima pasien berkisar 10 – 20 mg, dosis tersebut masih dalam batas aman bahkan jika digunakan pada pasien dengan gagal ginjal kronis. Hal

ini memungkinkan tidak adanya perbedaan signifikan dalam penurunan nilai GFR dikarenakan dosis yang tidak berbeda jauh dan masih dalam dosis lazim, namun simvastatin dosis 20 mg masih memiliki resiko lebih tinggi dalam kaitannya dengan penurunan stage GFR disbanding dengan dosis 10mg atau 10-20mg.

Tabel 10. Hubungan antara usia dan perubahan GFR

Usia	Perubahan GFR				Total		OR 95% CI	P-Value
	Menurun		Meningkat					
	N	%	N	%	N	%		
Non Produktif	15	93,8	1	6,3	16	100	1,875 (0,193 – 18,249)	1,000 F-exact
Produktif	32	88,9	4	11,1	36	100		
Total	47	90,4	5	9,6	52	100		

*Fisher Exact

Berdasarkan uji tersebut didapatkan nilai p-value sebesar 1,000 yang artinya tidak ada perbedaan signifikan antara usia subyek dengan perubahan nilai GFR. Dari hasil analisa juga didapatkan nilai OR sebesar 1,875 yang berarti bahwa subyek dengan usia non produktif mempunyai peluang untuk mengalami penurunan nilai GRF sebesar 1,875 kali lipat dibanding dengan subyek yang berada dalam rentang usia produktif (15-65 tahun).

Usia lanjut merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi ginjal [16]. Berdasarkan laporan Riset Kesehatan Dasar tahun 2013 menunjukkan prevalensi penyakit gagal ginjal kronis meningkat seiring dengan bertambahnya usia, tertinggi ada pada kelompok usia ≥ 75 tahun (0,6%) kemudian kelompok usia 55 – 74 tahun (0,55%) [10]. Hal ini tidak sejalan dengan hasil dari penelitian, usia tidak memiliki pengaruh signifikan terhadap penurunan nilai GFR namun pasien dengan kelompok usia diatas 65 tahun memiliki resiko lebih tinggi dibandingkan dengan pasien kelompok usia 15 – 65 tahun dalam kaitannya dengan penurunan nilai GFR.

Tabel 11. Hubungan antara riwayat penyakit dengan perubahan GFR

Riwayat Penyakit	Perubahan Nilai GFR				Total		OR 95% CI	P-Value
	Menurun		Meningkat					
	N	%	N	%	N	%		
HT + DM	33	94,3	2	5,7	35	100	3,536 (0,531 – 23,528)	0,315 F-exact
HT / DM	14	82,4	3	17,6	17	100		
Total	47	90,4	5	9,6	52	100		

*Fisher Exact, HT : Hipertensi, DM : Diabetes Mellitus

Dari uji tersebut didapatkan nilai p-value sebesar 0,315 yang artinya tidak ada perbedaan yang signifikan antara riwayat penyakit dengan perubahan nilai GFR. Dari hasil analisa juga didapatkan nilai OR sebesar 3,536 yang berarti bahwa responden dengan riwayat penyakit hipertensi dan diabetes mellitus mempunyai resiko sebesar 3,536 kali lipat untuk mengalami penurunan nilai GFR dibandingkan dengan subyek yang mempunyai riwayat penyakit hipertensi atau diabetes mellitus saja.

Kejadian gagal ginjal kronis meningkat seiring dengan meningkatnya penyakit diabetes mellitus maupun hipertensi. Seseorang dengan hipertensi, diabetes mellitus, obesitas, usia

lebih dari 50 tahun dan memiliki riwayat keluarga dengan gagal ginjal kronik, beresiko tinggi menderita gagal ginjal [9]. Berdasarkan data di atas tidak ditemukan adanya pengaruh antara riwayat penyakit dan tingkat perubahan GFR tetapi resiko ini memungkinkan bagi subyek dengan dua penyakit penyerta yakni hipertensi dan disbetes mellitus lebih beresiko tinggi terhadap penurunan fungsi ginjal dibandingkan subyek dengan satu penyakit penyerta.

Tabel 12. Hubungan antara GFR awal dan akhir

Variabel	Mean	Standar Deviasi	Nilai Minimum	Nilai Maksimum	P-Value	N
Nilai GFR						
Nilai Awal	81,2954	33,0968	34.94	228.48	0,0001	52
Nilai Akhir	61,3588	25,6104	25.64	142.98		52

*Uji Wilcoxon

Rata-rata nilai GFR pada pengukuran awal adalah 81,2954 dengan standar deviasi 33,0968. Pada pengukuran terakhir didapat rata-rata nilai GFR adalah 61,3588 dengan standar deviasi 25,6104. Terlihat ada perbedaan nilai mean sebesar 19,8952 dan nilai P sebesar 0,0001 yang berarti ada perbedaan yang signifikan nilai pengukuran GFR Awal dengan nilai pengukuran GFR akhir, sesuai dengan table 4.6 dimana jumlah subyek yang mengalami penurunan nilai GFR lebih besar dari subyek yang tidak mengalami penurunan.

Penurunan GFR ini erat kaitannya dengan efek samping simvastatin seperti rabdomiolisis. Rabdomiolisis merupakan sindroma klinis yang disebabkan oleh cedera otot rangka sehingga terjadi kerusakan sarkolema yang berakibat terlepasnya kandungan serat otot ke cairan ekstrasel dan darah. Gagal ginjal akut ditemukan sekitar 7% yang diakibatkan oleh rabdomiolisis dari keseluruhan gagal ginjal akut. Mioglobinemia dan mioglobinuria berperan dalam terjadinya komplikasi gagal ginjal akut. Akibat destruksi miosit, mioglobin bebas dalam plasma meningkat, sehingga mioglobin dalam jumlah besar difiltrasi oleh ginjal [23].

Namun berbeda dengan hasil penelitian yang didapat, menurut Satriapodj et al., (2015) tidak terdapat pengaruh signifikan terhadap penurunan fungsi ginjal, penelitian ini dilakukan terhadap subyek yang mendapat perlakuan dengan simvastatin dibanding dengan subyek tanpa simvastatin dengan hasil nilai rata-rata kreatinin ($0,1 \pm 0,62$ dibanding $0,1 \pm 0,68$ mg/dl, $p=0,308$) dan rata-rata perubahan GFR ($-1,2 \pm 7,2$ dibanding $-3,3 \pm 11,9$ ml/min/1,73 m², $p = 0,458$). Tidak ada pengaruh serius statin terhadap fungsi ginjal [17] hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan terdapat pengaruh antara GFR awal dan GFR akhir meski dalam dosis simvastatin yang relative aman, padahal efek simvastatin yang dapat mempengaruhi fungsi ginjal adalah jika simvastatin diberikan dalam dosis tinggi, selain itu efek rabdomiolisis yang memungkinkan terjadinya gagal ginjal akut hanya berkisar 7% dari total kejadian gagal ginjal akut [23]. Penurunan tingkat nilai GFR paling rendah berada di tingkat G4 dengan tingkat sebelumnya berada di G3a maupun G3b, artinya hanya satu sampai dua penurunan tingkat GFR hingga nilai GFR berada di kisaran 15 – 29 ml/min/1,73 m² sehingga menimbulkan keluhan-keluhan. Faktor-faktor lain memungkinkan menjadi faktor luar selain simvastatin terhadap penurunan nilai GFR yang di alami, diantaranya gaya hidup, obat-obatan lain yang dikonsumsi, maupun penyakit penyerta.

KESIMPULAN

Nilai GFR awal dan nilai GFR akhir terdapat hubungan yang signifikan. Sedangkan antara jenis kelamin dan perubahan GFR, riwayat penyakit dan perubahan nilai GFR, usia dan perubahan nilai GFR, serta dosis simvastatin dan perubahan *stage* GFR tidak terdapat perbedaan signifikan, sehingga tidak ada hubungan penggunaan simvastatin terhadap penurunan nilai GFR.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada Ibu Dr. Diana Laila Ramatillah, M.Farm., Apt. untuk bimbingannya, serta orang tua dan suami tercinta untuk segala kesabaran dan doa-doa baiknya.

DAFTAR RUJUKAN

1. Arsana, Putu Mada et al. 2015. *Panduan Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia*. PERKENI, 8 -9.
2. Brunton, Laurence. et al. 2010. *Goodman & Gilman : Manual Farmakologi dan Terapi*. Jakarta : EGC.
3. Dormuth et al. 2013. Use of High Potency Statin and Rates of Admission for Acute Kidney Injury: Multicenter, Retrospective Observational Analysis of Administrative Databases. *BMJ* 2013;346:f880
4. Dipiro, Joseph T. et al. 2011. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach 8th Edition*. United State : McGraw-Hill Education.
5. Erwinanto et al. 2017. Panduan Tata Laksana Dislipidemia. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, 46 – 50.
6. Furqana, Winda H. et al. 2015. Permasalahan Terkait Obat (Drug Related Problems/DRPs) pada Penatalaksanaan Penyakit Ginjal Kronis dengan Penyulit Penyakit Arteri Koroner. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia* Vol.4 No. 2
7. Hanai, Ko.; T., Babazono; Y. Uchigata. 2017. Effects of statins on the kidneys in patients with type 2 diabetes. *Clinical and Experimental Nephrology* Vol. 21
8. Katzung, Betram G. et al 2013. *Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi 12 Vol 2*. Jakarta : EGC, 697.
9. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. *Situasi Penyakit Ginjal Kronis*. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, 2 – 3.
10. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2013. *Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2013*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 95.
11. Martono, Satino. 2014. Deteksi Keparahan Fungsi Ginjal Melalui Perubahan Kritis Laju Filtrasi Glomerulus Pasien Hemodialisa. *Jurnal Ners* Vol. 9 No. 1.
12. Maryati, Heni. 2017. Hubungan Kadar Kolesterol dengan Tekanan Darah Penderita Hipertensi di Dusun Siomulyo Desa Rejoagung Kecamatan Ploso Kabupaten Jombang. *Jurnal P-ISSN:2086-3071* Vol 8 No. 2.
13. Noviyani, Finisia. et al. 2015. Perbedaan Kadar LDL Kolesterol pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 dengan Tanpa Hipertensi di RS Dr. M. Jamil Padang 2011. *Jurnal Kesehatan Andalas*, Vol 4 No. 2.
14. Oesterle, Adam. 2017. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *American Heart Association Journal*.
15. Pranandari, R., & Supadmi, W.2015. Faktor Risiko Gagal Ginjal Kronik Di Unit Hemodialisis RSUD Wates Kulon Progo. *Majalah Farmaseutik*, Vol. 11 No. 2
16. Sukandar et al. 2013. *Iso Farmakoterapi Buku 1 - 2*. Jakarta : ISFI Penerbitan.
17. Thompson, Paul D.; Panza, G.; Zaleski, A.; Taylor, B. 2016. Statin - Associated Side Effects. *Journal of The American College of Cardiology*. Vol. 67, No. 20.

18. Toth, Peter. et al. 2018. Long-Term Renal Function Worsens In High Cardiovascular Risk Patients With High Triglycerides and Well – Controlled Low-Density Lipoprotein Cholesterol In a Real World Analysis. *Journal American College of Cardiology*, Vol. 71 No. 11.
19. Ujiani, Sri. 2015. Hubungan Antara Usia dan Jenis Kelamin dengan Kadar Kolesterol Penderita Obesitas RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung. *Jurnal kesehatan*, Vol. VI No. 1, 43 – 48.
20. Verdiansah. 2016. Pemeriksaan Fungsi Ginjal. *Jurnal CKD-237* Vol. 43 No. 2, 148 – 153.
21. Wang, Jinwei. et al. 2016. Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases* Vol. 67 No. 6.
22. Wangko, Sunny. 2013. Rabdmiolisis (dalam Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury). *Jurnal Biomedik*, 162.
23. Yueniwati, Yuyun. 2015. *Deteksi Dini Stroke Iskemia dengan Pemeriksaan Ultrasonografi Vaskular dan Variasi Genetika*. Malang : Tim UB Press, 102.