

Efek Loading Statin Intensitas Tinggi Sebelum Intervensi Koroner Perkutan pada Pasien Sindrom Koroner Akut: Systematic Review

Cokorda Istri Padmi Suwari, Mutiara Claudia

Abstrak

Intervensi Koroner perkutan (IKP) adalah salah satu prosedur penting dalam pengobatan Sindrom Koroner Akut (SKA), tetapi prosedur ini memiliki komplikasi yang serius. Pemberian statin lebih awal memiliki dampak prognostik yang menguntungkan bagi pasien yang menjalani IKP, namun efek ini masih belum jelas. **Tujuan:** Mengevaluasi pengaruh pemberian loading statin intensitas tinggi terhadap kejadian Major Adverse Cardiac Events (MACE) sebelum IKP pada pasien SKA. **Metode:** Jurnal uji acak terkontrol dikumpulkan dari empat basis data elektronik, yakni CENTRAL, Pubmed, Science Direct dan British Medical Journal. Judul, abstrak dan teks lengkap diskriming menggunakan kriteria inklusi untuk menyaring studi yang tidak relevan. Penilaian kualitas studi dilakukan dengan menggunakan skala Jadad, kemudian hasilnya dianalisis secara naratif dan disajikan dalam bentuk tabel. **Hasil:** Diperoleh tujuh studi yang relevan setelah dilakukan skrining pada 1.037 artikel. Empat studi menunjukkan penurunan yang signifikan secara statistik terhadap kejadian MACE pada kelompok yang menerima dosis loading atorvastatin atau rosuvastatin sebelum IKP, dibandingkan dengan kelompok pembanding ($p < 0.05$). **Simpulan:** Loading statin intensitas tinggi sebelum IKP tampaknya sangat efektif untuk mengurangi kejadian MACE pada pasien SKA.

Kata kunci: intervensi koroner perkutan, major adverse cardiac events, sindrom koroner akut

Abstract

*Percutaneous Coronary Intervention (PCI) is one of the essential methods for Acute Coronary Syndrome (ACS) treatment, but this procedure has serious complications. Early loading dose statin has a favorable prognostic impact on patients undergoing PCI. However, this effect is still unclear. **Objective:** To evaluate the effect of loading high-intensity statin on Major Adverse Cardiac Events (MACE) before PCI in patients with ACS. **Methods:** Randomized controlled trials were conducted using databases from CENTRAL, PubMed, Science Direct, and British Medical Journal. Then, titles, abstracts, and full texts were screened using the inclusion criteria to filter out irrelevant studies. Quality assessments were undertaken using the Jadad scale, and the results were narratively synthesized and presented in tables. **Results:** Seven studies were included in this systematic review after screening 1037 records. Four studies demonstrated a statistically significant reduction in MACE in the groups that received loading dose atorvastatin or rosuvastatin before PCI, compared with the comparator groups ($p < 0.05$). **Conclusion:** Loading high-intensity statin before PCI seems to be highly effective in reducing MACE in patients with ACS.*

Keywords: acute coronary syndrome, major adverse cardiac events, percutaneous coronary intervention

Affiliasi penulis: RSU Surya Husadha, Denpasar, Indonesia

Korespondensi: Cokorda Istri Padmi Suwari, Email:

cokistripadmiswari@gmail.com

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian utama di dunia dan menjadi perhatian

lembaga kesehatan nasional karena biaya perawatan yang tinggi sehingga menjadi beban ekonomi di berbagai negara. Sindrom koroner akut (SKA) adalah salah satu penyakit kardiovaskular yang utama, karena menyebabkan angka perawatan rumah sakit dan angka kematian yang tinggi.^{1,2} Pada tahun 2000 – 2009 terdapat peningkatan operasi koroner di RS

Pusat Jantung Nasional Harapan Kita yaitu sebesar 83%.³ Penyakit SKA diperkirakan akan mencapai 23,3 juta kematian di dunia pada tahun 2030.⁴

Sindrom koroner akut terjadi karena adanya iskemia akut di jantung akibat pecahnya plak aterosklerotik pada dinding pembuluh darah koroner sehingga menyebabkan obstruksi aliran darah. Sindrom Koroner Akut dapat dibedakan menjadi tiga, yaitu *ST elevation myocardial infarction* (STEMI), *Non-ST elevation myocardial infarction* (NSTEMI) dan *Unstable angina pectoris* (UAP).^{2,5}

Terapi reperfusi segera dengan tindakan Intervensi koroner perkutan (IKP) diperlukan pada pasien SKA, apabila terdapat bukti iskemia yang sedang berlangsung pada klinis atau tercermin pada elektrokardiogram (EKG). Namun, prosedur IKP memiliki risiko komplikasi mayor diantaranya miokard infark post-prosedural, stroke emboli, tamponade jantung, perdarahan sistemik dan kematian.^{2,6}

Studi *systematic review* yang dilakukan oleh Patti *et al* (2011), menunjukkan bahwa pemberian statin sebelum tindakan IKP menurunkan insiden terjadinya *Major Adverse Cardiac Events* (MACE).⁷ Statin merupakan obat yang bekerja dengan menghambat koenzim 3-hydroxy-3-methylglutaryl yang diperkirakan dapat menurunkan risiko terjadinya MACE. Inisiasi awal terapi statin pada pasien SKA, memiliki prognostik baik bagi pasien yang menjalani tindakan IKP.^{8,9} Efek statin ini perlu dipelajari lebih lanjut. Berdasarkan hal tersebut, maka penulisan studi ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian statin terhadap kejadian MACE sebelum tindakan IKP pada pasien SKA.

METODE

Pencarian dan seleksi studi dilakukan berdasarkan panduan *Preferred Reporting Items for Systematic Review* (PRISMA) dengan menggunakan empat basis data elektronik yaitu *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), PubMed, Science Direct dan British Medical Journal. Pencarian dilakukan terhadap studi dari tahun 2005 hingga 2020. Untuk memperoleh studi yang relevan, pencarian pada setiap basis data menggunakan strategi "*advanced search*" dengan bantuan *boolean operator* AND atau OR. Dalam memperluas pencarian

studi digunakan *MeSH term*. Pencarian studi dengan kata kunci SKA pada basis data elektronik menggunakan *term* "acute coronary syndrome" OR "coronary syndromes, acute" OR "syndrome, acute coronary". Untuk kata kunci IKP digunakan *term* "percutaneous coronary intervention" OR "percutaneous coronary revascularization". Pada kata kunci atorvastatin digunakan *term* "atorvastatin calcium" OR "lipitor" dan pada rosuvastatin digunakan *term* "rosuvastatin calcium".

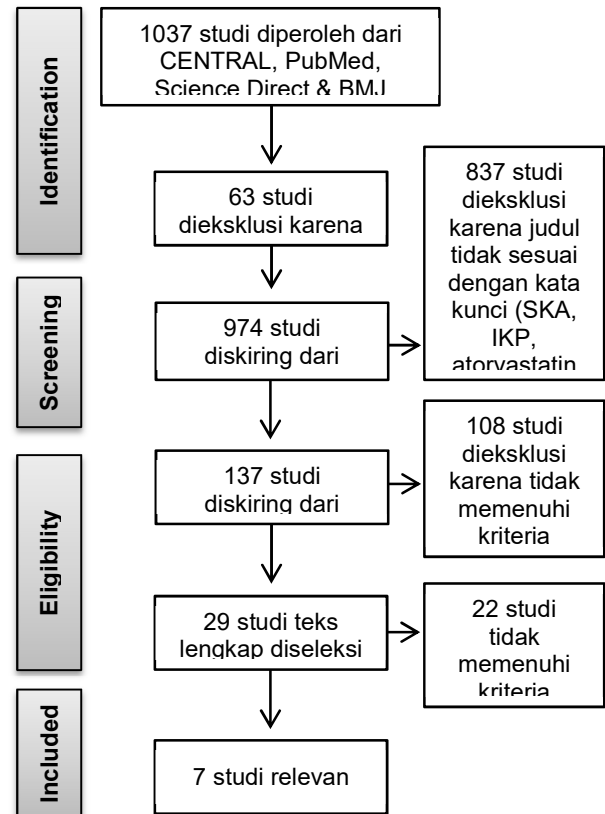
Kriteria inklusi penelitian ini adalah 1) pasien SKA yaitu STEMI atau NSTEMI atau UAP, 2) pasien yang dilakukan tindakan IKP, 3) pemberian *loading statin* intensitas tinggi sebelum tindakan IKP dengan atorvastatin 80 mg atau rosuvastatin 40 mg dalam waktu 24 jam pada pasien NSTEMI atau UAP dan diberikan secepatnya pada pasien STEMI, 3) pasien SKA dengan atau tanpa riwayat terapi statin sebelumnya, 4) luaran studi yang diukur adalah kejadian MACE yaitu kematian, infark miokard akut, stroke, revaskularisasi koroner yang tidak terencana, perawatan kembali di rumah sakit akibat angina atau stroke setelah dilakukan IKP, 5) studi merupakan uji acak terkontrol yang tersedia dalam bentuk teks lengkap dan menggunakan bahasa inggris. Kriteria eksklusi diantaranya 1) pasien sindrom koroner kronik atau angina stabil, 2) pasien yang dilakukan IKP elektif, 3) pasien dengan terapi penurun lipid lainnya (fibrat atau penghambat PCSK9) dalam 24 jam terakhir.

Penilaian kualitas studi dilakukan dengan menggunakan sistem skoring skala Jadad. Studi yang memperoleh skor lebih dari atau sama dengan 3 digolongkan dalam *high quality design*, sedangkan studi dengan skor kurang dari 3 termasuk dalam *low quality design*. Penilaian kualitas studi ini dilakukan oleh dua orang peneliti. Hasil dari setiap studi yang relevan kemudian dianalisis secara naratif dan disajikan dalam bentuk tabel.

HASIL

Berdasarkan empat basis data elektronik yang digunakan diperoleh sebanyak 1037 artikel. Dari studi tersebut sebanyak 63 dieksklusi karena duplikasi. Sembilan ratus tujuh puluh empat studi dilakukan skrining awal berdasarkan judul. Selanjutnya 137 studi

dilakukan skrining pada abstrak dengan menerapkan kriteria inklusi. Total terdapat 29 studi dalam bentuk teks lengkap diskirining untuk memperoleh studi yang relevan. Pada penulisan *systematic review* ini diperoleh 7 studi yang relevan. Tujuh studi tersebut termasuk dalam kategori *high quality design* dengan total skor jasad berkisar antara 3 sampai 4. Proses pencarian dan seleksi data berdasarkan panduan PRISMA dapat dilihat pada gambar 1. Hasil ekstraksi data tercantum pada tabel 1.



Gambar 1. Seleksi studi menggunakan panduan PRISMA

Tabel 1. Hasil Ekstraksi Data

Penulis & Tahun	Jumlah Sampel	Kondisi Klinis	Intervensi Statin Sebelum IKP	Kontrol	Luaran yang Diukur	Lama Follow Up	Hasil Studi
Lopes <i>et al</i> ¹⁰ 2018	2710	STEMI, NSTEMI dan UAP	Atorvastatin 80 mg dalam 2-12 jam pada NSTEMI dan UAP atau secepatnya pada STEMI	Placebo	MACE	30 hari	Loading atorvastatin berhubungan dengan penurunan MACE dalam 30 hari pada kelompok IKP (HR : 0.72; 95% CI 0.54-0.97; p = 0.03)
Yun <i>et al</i> ¹¹ 2011	445	NSTEMI dan UAP	Rosuvastatin 40 mg dalam 16 ± 5 jam	Tanpa statin	MACE	12 bulan	Kejadian MACE signifikan lebih besar pada kelompok kontrol dibandingkan dengan kelompok rosuvastatin (HR: 2.23; 95% CI 1.34-3.72; p = 0.002)
Berwanger <i>et al</i> ¹² 2018	4191	SKA (STEMI, NSTEMI dan UAP)	Atorvastatin 80 mg dalam 2-12 jam pada NSTEMI dan UAP atau secepatnya pada STEMI	Placebo	MACE	30 hari	Pasien SKA yang menjalani IKP, periprocedural loading atorvastatin tidak menurunkan angka MACE dalam 30 hari (HR: 0.88; 95% CI 0.69-1.11; p = 0.27)
Lopes <i>et al</i> ¹³ 2020	4191	SKA (STEMI, NSTEMI dan UAP)	Atorvastatin 80 mg dalam 2-12 jam pada NSTEMI dan UAP atau secepatnya pada STEMI	Placebo	MACE	12 bulan	Tidak ada perbedaan yang signifikan kejadian MACE dalam 12 bulan pada kelompok atorvastatin dibandingkan dengan kelompok placebo (HR: 0.94; 95% CI 0.76 – 1.14)
Liang <i>et al</i> ¹⁴ 2014	132	SKA (STEMI, NSTEMI dan UAP)	Rosuvastatin 40 mg dalam 4 jam	Rosuvastatin 10 mg	MACCE	6 bulan	Angka kejadian MACCE dalam 6 bulan setelah IKP, pada kelompok dosis loading lebih rendah daripada kelompok dosis konvensional (p = 0.0428)
Kim <i>et al</i> ¹⁵ 2010	171	STEMI	Atorvastatin 80 mg pada saat di IGD	Atorvastatin 10 mg	MACE	30 hari	Dosis tinggi atorvastatin sebelum IKP tidak menunjukkan penurunan signifikan kejadian MACE dibandingkan dengan atorvastatin dosis rendah (p = 0.26)
Yun <i>et al</i> ¹⁶ 2009	445	NSTEMI dan UAP	Rosuvastatin 40 mg dalam 16 ± 5 jam	Tanpa statin	MACE	30 hari	Pasien yang diberikan rosuvastatin sebelum IKP memiliki insiden MACE dalam 30 hari lebih rendah dibandingkan pasien yang tidak diberikan statin (p = 0.002)

PEMBAHASAN

Statin adalah obat penurun lipid yang bekerja dengan menghambat koenzim HMG-CoA reduktase, yaitu suatu enzim yang berperan pada sintesis kolesterol di dalam hati.¹⁷ Obat ini dapat mencegah terjadinya aterosklerosis penyebab terjadinya kerusakan jaringan dan penyumbatan pembuluh darah, serta mencegah terjadinya penyakit kardiovaskular.¹⁸ Statin dapat diklasifikasikan menjadi tiga golongan yaitu statin intensitas tinggi, intensitas sedang dan intensitas rendah.¹⁹

Ada empat dari tujuh studi RCT pada *review* ini, menunjukkan efektivitas statin dalam menurunkan kejadian MACE yang diberikan pada pasien SKA sebelum menjalani IKP. Studi tersebut diantaranya RCT oleh Lopes *et al.* (2018)¹⁰, Yun *et al.* (2011)¹¹, Liang *et al.* (2014)¹⁴, dan Yun *et al.* (2009).¹⁶

Studi Lopes *et al.* (2018)¹⁰ memperoleh hasil, loading atorvastatin pada pasien SKA yang menjalani

IKP berhubungan dengan penurunan 28% kejadian MACE terutama pada pasien STEMI. Pasien STEMI memiliki efek terapi yang paling besar, ketika loading atorvastatin diberikan dalam waktu dua jam sebelum IKP. Studi mekanistik menunjukkan bahwa statin memiliki efek pleiotropik yang bekerja dalam jangka pendek. Efek potensial ini menjadi lebih penting pada pasien dengan proses trombotik dan adanya aktivasi inflamasi yang lebih tinggi. Keadaan ini tentu lebih menonjol pada pasien STEMI.¹⁰

Yun *et al.* (2009)¹⁶ juga memperoleh hasil yang sama yaitu pemberian loading rosuvastatin sebelum IKP memiliki insiden MACE dalam 30 hari yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien tanpa pemberian statin. Yun *et al.* (2011)¹¹ kemudian melanjutkan studi sebelumnya dengan mengikuti pasien selama 12 bulan untuk melihat efek loading rosuvastatin sebelum IKP pada pasien SKA. Hasilnya adalah kejadian MACE terjadi sebesar 20,5% pada kelompok kontrol,

sedangkan pada kelompok rosuvastatin kejadian itu hanya terjadi sebesar 9,8% dari seluruh sampel.¹¹ Menurut Yun *et al.* (2011) pemberian *loading* statin sebelum IKP pada pasien SKA berhubungan dengan penurunan respon inflamasi. Manfaat statin pada penyakit kardiovaskular berhubungan dengan mekanisme non-lipid yaitu efek pleiotropik. Efek ini meliputi mekanisme non-lipid yang memodifikasi fungsi endotel, respon inflamasi, stabilitas plak dan pembentukan trombus.¹¹

Pada studi Liang *et al.* (2014) luaran yang diukur adalah kejadian *Major Adverse Cardiac/Cerebrovascular Events* (MACCE) selama enam bulan. Studi ini menunjukkan insiden MACCE selama enam bulan setelah tindakan IKP sebesar 6,06% pada kelompok *loading* rosuvastatin, sedangkan kejadiannya meningkat sebesar 16,67% pada kelompok rosuvastatin konvensional.¹⁴ Tindakan IKP memungkinkan reoksigenasi miokard dalam waktu singkat namun tindakan ini dapat menghasilkan Reactive oxygen species (ROS). Peningkatan ROS memicu pula peningkatan stres oksidatif dan menginduksi apoptosis atau kematian kardiomyosit.¹⁴ Beberapa penelitian lain juga telah menunjukkan periprosedural infark miokard dan kerusakan miokard setelah IKP merupakan komplikasi yang berhubungan dengan mekanisme stres oksidatif. Sehingga, strategi antioksidatif telah lama diusulkan sebagai terapi dalam mengatasi kerusakan miokard pada pasien SKA. Penelitian Liang *et al.* (2014) mendapatkan hasil lain yaitu faktor stres oksidatif Malondialdehyde (MDA) dan ROS banyak meningkat dalam 24 jam dan lebih rendah dalam 72 jam pada kelompok post-IKP dibandingkan dengan kelompok sebelum IKP.¹⁴ Mereka juga menemukan bahwa dosis *loading* rosuvastatin menyebabkan peningkatan stres antioksidatif periprosedural faktor Serum superoxide dismutase (SOD) serta menurunkan MDA dan ROS setelah IKP secara signifikan, dibandingkan dengan kelompok rosuvastatin konvensional.¹⁴ Penelitian Liang *et al.* (2014) menunjukkan pula tingkat Creatinin kinase myocardial band (CK-MB) dan Cardiac Troponin-I (cTn-I) signifikan lebih rendah pada kelompok dosis *loading* rosuvastatin dibandingkan pada kelompok rosuvastatin konvensional, dalam 24

dan 72 jam setelah IKP.¹⁴ Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dosis *loading* obat rosuvastatin memiliki efek antioksidan yang lebih banyak dalam melindungi miokardium dari kerusakan stres oksidatif. Hal lain yang ditemukan adalah pemulihan fungsi jantung yang jauh lebih baik dan insiden MACCE yang lebih rendah dalam 6 bulan pada kelompok *loading* rosuvastatin. Hasil ini juga berhubungan dengan efek antioksidatif pada *loading* rosuvastatin.¹⁴

Sebuah studi observasional yang dilakukan oleh Fonarow *et al.* (2005) dapat menjawab mengapa statin sebaiknya diberikan lebih awal pada pasien SKA yaitu dalam waktu 24 jam. Pada penelitian ini sebanyak 22,4% dari sekitar 170.000 pasien SKA menerima statin dalam waktu 24 jam pertama perawatan di rumah sakit. Kelompok tersebut menunjukkan risiko kematian di rumah sakit dan komplikasi SKA (henti jantung, syok kardiogenik, ruptur jantung, ventrikel takikardi dan ventrikel fibrilasi) yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok tanpa statin.²⁰ Manfaat statin ini berkaitan dengan peningkatan NO yang dapat mengurangi reperfusi iskemia miokard. Mekanisme potensial lainnya adalah penurunan akumulasi sel inflamasi di miokard yang mengalami iskemik, menurunkan stres oksidatif dan adesi monosit. Mekanisme biologis ini dapat menjelaskan manfaat statin dalam menurunkan mortalitas pada awal perjalanan SKA.²⁰

Atorvastatin 40 – 80 mg dan rosuvastatin 20 – 40 mg termasuk dalam golongan statin intensitas tinggi yang memiliki rerata kemampuan menurunkan kolesterol LDL lebih dari sama dengan 50%.¹⁹ Studi meta analisis oleh Ye *et al.* (2017), membandingkan pemberian *loading* rosuvastatin 20 mg dengan rosuvastatin konvensional 10 mg sebelum IKP pada pasien SKA. Dari studi tersebut diperoleh hasil bahwa *loading* rosuvastatin dibandingkan dengan dosis rosuvastatin konvensional secara signifikan menurunkan hs-CRP setelah IKP, yang menunjukkan dosis *loading* rosuvastatin dapat menurunkan inflamasi dan mengurangi kejadian infeksi yang bermanfaat untuk prognosis pasien setelah IKP.²¹

Kadar LDL-C dan cTnT pada kelompok *loading*, secara signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok dosis konvensional. Perbedaan ini menunjukkan

pengaruh pemberian rosuvastatin memiliki efek perlindungan terhadap miokard yang lebih kuat.²¹

Pada *systematic review* ini terdapat 2 studi yang mengevaluasi efek samping pemberian *loading* statin intensitas tinggi dan kedua studi tersebut menyebutkan bahwa *loading* statin intensitas tinggi tidak berhubungan dengan efek samping obat yang serius. Studi Yun *et al.* (2009) tidak menunjukkan efek samping *loading* rosuvastatin yang serius. Adanya mialgia tanpa peningkatan enzim otot hanya terjadi pada 1 pasien.¹⁶ Hal serupa juga ditemukan pada oleh Berwanger *et al.* (2018) yang tidak menunjukkan kasus rabdomiolisis atau gangguan hepar pada kelompok yang diberikan atorvastatin. Tingkat kreatin phosphokinase dan aminotransferase tidak berbeda secara signifikan pada kelompok atorvastatin dan kelompok placebo.¹²

Kekurangan penelitian ini adalah kemungkinan terjadinya bias publikasi yang dapat menyebabkan false-positive pada simpulan. Hal ini dapat terjadi karena kurangnya akses pada studi yang diperoleh tidak dalam bentuk teks lengkap. Namun, beberapa studi mungkin sedang dalam proses publikasi sehingga bentuk teks lengkap belum tersedia.

SIMPULAN

Pemberian *loading* statin intensitas tinggi dengan atorvastatin atau rosuvastatin sebelum tindakan IKP pada pasien SKA, dapat menurunkan kejadian MACE. Efek statin sebagai pleiotropik memberikan manfaat dalam menurunkan kejadian tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Williams J, Rayner M, Townsend N. The epidemiology of cardiovascular disease in the UK 2014. *Heart*. 2015; 101(15):1182-9.
2. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. Pedoman tata laksana sindrom koroner akut. Edisi Ke-4. *Jurnal Kardiologi Indonesia* 2018; 2-71.
3. Pramadias AT, Fadil M, Mulyani H. Hubungan faktor risiko terhadap kejadian sindroma koroner akut pada pasien dewasa muda di RSUP Dr. M Djamil Padang. *J. Kesehat. Andalas*. 2016; 5 (2): 330 -7.

4. Muhibbah, Wahid A, Agustina R, Iliandri O. Karakteristik pasien sindrom koroner akut pada pasien rawat inap ruang tulip di RSUD Ulin Banjarmasin. *Indonesian Journal for Health Sciences* 2019;3(1):6-12.
5. Timmis A. Acute coronary syndromes. *BMJ* 2015; 351: h5153
6. Grech ED. Percutaneous coronary intervention. II: The procedure. *BMJ* 2003; 326:1137-40.
7. Patti G, Cannon CP, Murphy SA, Mega S, Pasceri V, Briguori C, *et al.* Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation*. 2011;123:1622-32.
8. Zhang Q, Dong XW, Xia JY, Xu KY, Xu ZR. Obestatin plays beneficial role in cardiomyocyte injury induced by ischemia-reperfusion in vivo and in vitro. *Med Sci Monit*. 2017;23:2127-36.
9. Habon T, Torh K. Pre-treatment with statins for coronary intervention: pleiotropy of statins or effect of LDL-cholesterol reduction?. *Korean Circ J*. 2016; 46(4):468-71.
10. Lopes RD, Silvia PGM, Jesuino IA, Santucci EV, Barbosa LM, Damiani LP, *et al.* Timing of loading dose of atorvastatin in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes insights from the secure-PCI randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2018;3(11): 1113-8.
11. Yun KH, Oh SK, Rhee SJ, Yoo NJ, kim NH, Jeong JW. 12-month follow-up results of high dose rosuvastatin loading before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *International Journal of Cardiology* 2010;146(1): 68-72.
12. Berwanger O, Santucci EV, Silva PG, Jesuino ID, Damiani LP, Barbosa LM, *et al.* Effect of loading dose of atorvastatin prior to planned percutaneous coronary intervention on major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome. *JAMA*. 2018;319(13):131-40.
13. Lopes RD, Silva PG, Damiani LP, Santos RH, Alexander JH, Granger CB, *et al.* Major adverse cardiovascular events after 12 months among patients with acute coronary syndrome receiving

- loading doses of atorvastatin prior to planned PCI. JAMA 2020;323:787-9.
14. Liang D, Zhang Q, Yang H, Zhang R, yan W, Gao H, *et al.* Anti-oxidative stress effect of loading - dose rosuvastatin prior to percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a prospective randomized controlled clinical trial. Clin Drug Investig. 2014:1-9.
15. Kim JS, Kim J, Choi D, Lee CJ, Lee SH, Ko YG, *et al.* Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in st-segment elevation myocardial infarction. JACC: Cardiovascular Interventions 2010;3:332-9.
16. Yun KH, Jeong MH, Oh SK, Rhee SJ, Park EM, Lee EM, *et al.* The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. Int J Cardiol. 2009;137(3):246 – 51.
17. Dewi IP, Merry MS. Peranan obat golongan statin. Berkala Ilmiah Kedokt. Duta Wacana.2017; 2(3)
18. Hardianto D. Tinjauan lovastatin dan aplikasinya. Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia 2014;1: 38-44.
19. Arsana PM, Rosandi R, Manaf A, Budhiarta AG, Permana H, Sucipta KW, *et al.* Panduan pengelolaan dislipidemia di Indonesia 2015. PB Perkeni 2015:1-39.
20. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, Fredrick PD, Dong W, Every N, *et al.* Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. Am J Cardiol.2005; 96(5):611-6.
21. Ye Z, Lu H, Su Q, Guo W, Dai W, Li H, *et al.* Effect of high-dose rosuvastatin loading before percutaneous coronary intervention in chinese patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 2017;12(2):. e0171682.