

## Pengaruh Penggunaan Simvastatin Terhadap Penurunan Skor Child-Pugh Pada Pasien Dengan Sirosis Hati

*The Effect of Simvastatin Use on Decreased Child-Pugh Score in Patients with Liver Cirrhosis*

Rahmaningtyas Nurifahmi, Zullies Ikawati\*, Tri Murti Andayani

Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Zullies Ikawati : Email: lilies\_ikawati@ugm.ac.id

Submitted: 09-05-2022

Revised: 26-05-2022

Accepted: 27-05-2022

### ABSTRAK

Simvastatin merupakan antihiperlipidemia yang diketahui memiliki efek *pleiotropic* dan saat ini mulai digunakan sebagai terapi tambahan pada pasien sirosis hati. Simvastatin bekerja dengan meningkatkan ketersediaan nitrat oksida (NO), memperbaiki disfungsi mikrovaskuler hepatic, dan dapat memperbaiki derajat fibrosis hati. Penggunaan simvastatin jangka panjang diharapkan dapat memperbaiki prognosis pada pasien sirosis hati yang digambarkan dengan adanya penurunan skor Child-Pugh. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya perbedaan penurunan skor Child-Pugh pada kelompok pasien yang menggunakan simvastatin 10 mg, simvastatin 20 mg, dan kelompok pasien yang tidak menggunakan simvastatin. Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah observasional analitik dengan rancangan kohort retrospektif dan dilakukan pada pasien rawat jalan yang terdiagnosa sirosis hati di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta pada periode Januari 2017 hingga Desember 2021. Skor Child-Pugh diamati penurunannya setelah 3 bulan pasien menggunakan simvastatin. Diperoleh sebanyak 40 sampel dengan 13 sampel sebagai kelompok kontrol, 13 sampel kelompok simvastatin 10 mg, dan 14 sampel kelompok simvastatin 20 mg. Perbedaan penurunan skor Child-Pugh pada 3 kelompok sampel dianalisis menggunakan uji Kruskal Wallis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan pada penurunan Skor Child-Pugh diantara kelompok pasien yang tidak menggunakan simvastatin, kelompok pasien yang menggunakan simvastatin 10 mg, dan kelompok pasien yang menggunakan simvastatin 20 mg selama 3 bulan ( $p=0,964$ ). Diperlukan penelitian selanjutnya dengan jumlah sampel yang lebih besar untuk mengonfirmasi hasil ini.

**Kata Kunci:** simvastatin; sirosis hati; skor Child-Pugh

### ABSTRACT

Simvastatin is an antihyperlipidemic known to have pleiotropic effects and is currently being used as adjunctive therapy in patients with liver cirrhosis. Mechanism of action of simvastatin is to increase the availability of nitric oxide (NO), improve hepatic microvascular dysfunction, and improve the degree of liver fibrosis. Long-term use of simvastatin is expected to improve the prognosis in patients with liver cirrhosis as shown by a decrease of Child-Pugh score. This study aims to determine the difference in the decrease in Child-Pugh scores between groups of patients who consumed simvastatin 10 mg, simvastatin 20 mg, and the group of patients who did not consume simvastatin. The method used in this study was analytic observational with a retrospective cohort design and was performed on outpatients diagnosed with liver cirrhosis at Dr. Sardjito Yogyakarta Hospital in the period January 2017 to December 2021. Child-Pugh scores were observed to decrease after 3 months of patients using simvastatin. A total of 40 samples were obtained consisting of 13 samples as the control group, 13 samples in the simvastatin 10 mg group, and 14 samples in the simvastatin 20 mg group. The difference of the decrease in Child-Pugh scores between 3 sample groups were analyzed using the Kruskal Wallis test. The result showed that there was no difference in the reduction in Child-Pugh scores between the group of patients not taking simvastatin, the group of patients taking simvastatin 10 mg, and the group of patients taking simvastatin 20 mg for 3 months ( $p=0.964$ ). Further research with a larger sampel size is needed to confirm this result.

**Keywords:** Child-Pugh score; liver cirrhosis; simvastatin

## PENDAHULUAN

Sirosis hati merupakan kerusakan organ hati secara struktural dan fungsional akibat adanya proses fibrosis dan regenerasi nodular yang disertai adanya disfungsi hepatoseluler. Hal ini dipicu oleh adanya infeksi virus hepatitis, alkoholisme, gangguan imunitas, kelainan genetik dan metabolik, serta akibat kondisi sindrom lainnya.<sup>1</sup> Perubahan arsitektur hati akibat munculnya nodul-nodul jaringan parut memicu adanya gangguan aliran darah pada hati dan menurunkan fungsi hati. Resistensi aliran darah tersebut menyebabkan adanya konsekuensi berupa peningkatan tekanan pada vena porta. Pada umumnya tekanan vena porta berkisar antara 5-10 mmHg, namun pada penderita sirosis hati tekanan vena porta dapat meningkat hingga di atas 12 mmHg yang disebut sebagai hipertensi portal.<sup>2</sup> Proses fibrosis yang progresif dan munculnya hipertensi portal pada penderita sirosis hati memicu berbagai komplikasi akut yang dapat menurunkan kondisi klinis penderita. Komplikasi tersebut antara lain asites, varises gastro-esofagus, ensefalopati hepatic, peritonitis bakterialis spontan, sindrom hepatorenal, dan lainnya.<sup>3,4</sup>

Simvastatin merupakan antihiperlipidemia yang saat ini mulai digunakan pada pasien sirosis hati sebagai terapi tambahan untuk memperbaiki kondisi hipertensi portal dan pencegahan pendarahan varises berulang.<sup>5,6</sup> Berdasarkan penelitian, efek *pleiotropic* simvastatin dapat bermanfaat untuk menurunkan disfungsi endotel mikrovaskuler hepatic dengan memperbaiki ketersediaan nitrat oksida (NO), menurunkan gradien tekanan vena porta hepatic, memperbaiki perfusi hati, dan menurunkan fibrogenesis dalam pemberian selama 1 bulan pada dosis 20-40 mg.<sup>3,7-9</sup> Data meta-analisis menyebutkan bahwa statin dapat mempengaruhi parameter tekanan pembuluh portal dalam pemberian jangka pendek, sedangkan dalam pemberian jangka panjang statin dapat memperbaiki prognosis pada pasien sirosis hati. Efektivitas dan profil keamanan penggunaan statin pada pasien sirosis hati telah terkonfirmasi, namun penelitian mengenai manfaat statin untuk perbaikan prognosis pada pasien sirosis hati masih belum banyak dilakukan.<sup>10</sup>

Skor Child-Pugh pada pasien sirosis hati hingga saat ini masih sering digunakan sebagai parameter untuk mengetahui gambaran prognosis jangka pendek pada pasien sirosis hati. Skor Child-Pugh menstratifikasi keparahan sirosis hati dengan beberapa komponen parameter yaitu kadar bilirubin total, kadar albumin, nilai *international normalized ratio* (INR) untuk pembekuan darah, adanya asites, dan adanya ensefalopati hepatic.<sup>4</sup> Penelitian mengenai pengaruh simvastatin terhadap skor Child-Pugh pernah dilakukan oleh Narulita<sup>11</sup> dengan membandingkan perubahan skor Child-Pugh pada pasien sirosis hati yang telah menggunakan simvastatin 10 mg dan 20 mg selama 3 bulan. Pada penelitian tersebut didapatkan penurunan skor Child-Pugh yang bermakna pada pasien yang mendapatkan simvastatin 10 mg.<sup>11</sup> Hal ini berbeda dengan penelitian-penelitian sebelumnya yang menunjukkan manfaat simvastatin pada dosis 20-40 mg. Selain itu, penelitian mengenai perbandingan skor Child-Pugh pada pasien sirosis hati yang telah menggunakan simvastatin dan yang tidak pernah menggunakan simvastatin belum pernah dilakukan sebelumnya. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan penurunan skor Child-Pugh pada kelompok yang tidak pernah menggunakan simvastatin, kelompok yang menggunakan simvastatin 10 mg, dan kelompok yang menggunakan simvastatin 20 mg selama 3 bulan.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan kohort retrospektif yang membandingkan perbedaan perubahan skor Child-Pugh pada kelompok pasien sirosis hati yang menggunakan simvastatin 10 mg, simvastatin 20 mg, dan kelompok pasien yang tidak pernah menggunakan simvastatin (kontrol) selama 3 bulan. Penelitian ini dilakukan dengan mengobservasi data catatan medik pasien sirosis hati rawat jalan pada periode Januari 2017 hingga Desember 2021 di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dan telah mendapatkan ijin kelaikan etik dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada nomor KE/FK/1072/EC/2021.

Sampel yang digunakan adalah sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Kriteria inklusi penelitian ini yaitu pasien dewasa usia  $\geq 18$  tahun yang terdiagnosa sirosis hati dengan skor Child-Pugh  $<10$ , dan memiliki catatan medik yang lengkap. Sampel yang diambil merupakan pasien dengan atau tanpa pengobatan pendukung pada sirosis hati berupa penghambat beta non-spesifik, diuretik, dan obat lainnya. Kriteria eksklusi penelitian ini yaitu pasien dengan *alcoholic fatty liver*, pasien sirosis hati yang mengalami karsinoma hepatoseluler, pasien yang

mengalami *hepatorenal syndrome*, *acute liver failure*, dan pasien yang mengalami komorbiditas sepsis, gagal ginjal kronik dengan hemodialisa atau kegawatdaruratan, gagal jantung kronik dengan kegawatdaruratan, *stroke* akut, infeksi akibat *coronavirus disease 2019*, mengalami komplikasi akut diabetes melitus (koma hiperglikemia hiperosmolar), dan keganasan selain di hati dalam kurun waktu pengambilan data skor Child-Pugh. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *consecutive sampling* pada bulan Februari hingga Maret 2022 dan diperoleh jumlah sampel penelitian sebanyak 40 subjek dengan 13 subjek sebagai kelompok kontrol, 13 subjek sebagai kelompok simvastatin 10 mg, dan 14 subjek sebagai kelompok simvastatin 20 mg.

Penelitian ini menggunakan instrumen berupa blanko pengumpul data untuk mengumpulkan data demografi pasien (usia, jenis kelamin), penggunaan obat lain, penyakit komorbid, serta data hasil laboratorium dan pemeriksaan lainnya untuk mengetahui skor Child-Pugh subjek penelitian yang bersumber dari data catatan medik pasien dan catatan pengobatan pasien dalam sistem informasi rumah sakit. Analisis data penelitian menggunakan perangkat lunak analisis statistik. Uji Shapiro-Wilk digunakan untuk menentukan distribusi data penelitian. Uji perbedaan data variabel kontinu hasil pengukuran awal dan akhir dilakukan menggunakan *Paired-T test* apabila data terdistribusi normal atau menggunakan uji Wilcoxon apabila data tidak terdistribusi normal, sedangkan uji perbedaan data variabel kontinu antara ketiga kelompok menggunakan uji one-way ANOVA apabila data terdistribusi normal atau menggunakan uji Kruskal Wallis apabila data tidak terdistribusi normal. Data variabel kategorik diuji perbedaan proporsinya menggunakan uji Pearson Chi-Square. Penelitian ini menggunakan interval kepercayaan 95% dan taraf signifikansi 5% atau nilai  $p < 0,05$ .

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Karakteristik Subjek Penelitian

Pada penelitian ini dilakukan analisis terhadap karakteristik subjek penelitian dari ketiga kelompok sampel. Karakteristik tersebut meliputi karakteristik dasar berupa jenis kelamin dan usia serta karakteristik klinis berupa etiologi sirosis hati, komorbiditas, terapi rutin yang digunakan oleh subjek, kadar SGOT, SGPT, dan lima komponen parameter Child-Pugh awal (*baseline*). Tabel karakteristik subjek penelitian disajikan pada Tabel I. Berdasarkan uji proporsi Pearson Chi-Square terhadap jenis kelamin, tidak terdapat perbedaan proporsi antara ketiga kelompok ( $p=0,213$ ). Secara keseluruhan dari 40 subjek penelitian ini, 26 subjek merupakan laki-laki dan 14 lainnya merupakan perempuan. Hal ini sesuai dengan penelitian bahwa jenis kelamin laki-laki merupakan salah satu faktor risiko terhadap perkembangan sirosis hati.<sup>4</sup> Seperti halnya dengan jenis kelamin laki-laki, usia yang lebih tua juga merupakan faktor risiko yang dapat meningkatkan progresivitas fibrosis pada hati dan perkembangan pada sirosis hati.<sup>2,12,13</sup> Pada penelitian ini, rata-rata usia penderita sirosis hati berada di atas 50 tahun dan tidak ada perbedaan di antara ketiga kelompok dengan uji *one-way ANOVA* ( $p=0,594$ ).

Terdapat beberapa tipe penyebab penyakit hati kronik yang berkembang menjadi sirosis hati pada subjek penelitian ini. Etiologi sirosis hati tersebut dikategorikan menjadi 4 macam yaitu hepatitis B, hepatitis C, non hepatitis B dan C, dan penyebab lain yang tidak diketahui. Berdasarkan uji Pearson Chi-Square, tidak ada perbedaan proporsi dari etiologi sirosis hati pada ketiga kelompok sampel ( $p=0,072$ ). Hepatitis B pada penelitian ini merupakan penyebab yang paling sering dijumpai yaitu sebanyak 28 dari 40 subjek atau mencapai 70%. Hal ini sesuai dengan data global yang menyebutkan bahwa virus hepatitis B merupakan penyebab utama penyakit hati kronis yang dapat berkembang menjadi sirosis hati di Asia dan Afrika.<sup>14</sup> Penyebab sirosis hati lain yang dijumpai pada penelitian ini adalah hepatitis C, hepatitis A, dan hepatitis autoimun.

Komorbiditas dan penggunaan obat-obatan lain pada subjek penelitian ini dicatat dan dianalisis perbedaan proporsinya menggunakan uji Pearson Chi-Square. Sebanyak 5 subjek menderita diabetes melitus tipe 2 (DMT2) dan 1 subjek menderita *congestive heart disease* (CHF) disertai *ischemic heart disease* (IHD) yang stabil. Tidak terdapat perbedaan proporsi pada komorbiditas dari ketiga kelompok ( $p=0,668$ ).

Seluruh subjek dalam penelitian ini menggunakan obat-obatan lain berupa penghambat beta yaitu propranolol atau karvedilol, diuretik, vitamin K, dan beberapa jenis antivirus hepatitis yang digunakan sesuai dengan tipe dan kondisi masing-masing subjek. Tidak terdapat perbedaan pada

Tabel I. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Kontrol (n=13)	Simvastatin 10 mg (n=13)	Simvastatin 20 mg (n=14)	<i>p</i>
Jenis Kelamin				
Laki-laki	6 (46,2)	10 (76,9)	10 (71,4)	0,213 <sup>a</sup>
Perempuan	7 (53,8)	3 (23,1)	4 (28,6)	
Usia (tahun)	57,23 ± 10,90	53,69 ± 7,41	56,21 ± 8,54	0,594 <sup>b</sup>
Etiologi Sirosis Hati				
Hepatitis B	5 (38,5)	11 (84,6)	12 (85,7)	
Hepatitis C	5 (38,5)	1 (7,7)	0 (0)	0,072 <sup>a</sup>
Non Hepatitis B dan C	1 (7,7)	0 (0)	1 (7,1)	
Tidak Diketahui	2 (15,4)	1 (7,7)	1 (7,1)	
Komorbid				
Tidak ada	11 (84,6)	12 (92,3)	11 (78,6)	0,668 <sup>a</sup>
DMT2	2 (15,4)	1 (7,7)	2 (14,3)	
CHF & IHD	0 (0)	0 (0)	1 (7,1)	
Terapi				
Propranolol/Karvedilol	12 (92,3)	11 (84,6)	12 (85,7)	0,813 <sup>a</sup>
Spironolakton	12 (92,3)	11 (84,6)	12 (85,7)	0,813 <sup>a</sup>
Furosemid	6 (46,2)	1 (7,7)	1 (7,1)	0,016 <sup>a</sup>
Vitamin K	4 (30,8)	0 (0)	2 (14,3)	0,089 <sup>a</sup>
Tenofovor	3 (23,1)	2 (15,4)	0 (0)	0,180 <sup>a</sup>
Lamivudin	0 (100)	3 (23,1)	9 (64,3)	0,001 <sup>a</sup>
Telbivudin	1 (7,7)	3 (23,1)	1 (7,1)	0,373 <sup>a</sup>
Sofosbuvir + Daklatavir	2 (5,4)	0 (0)	0 (0)	0,112 <sup>a</sup>
Entekavir	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0,345 <sup>a</sup>
SGOT (U/L)	39,40 ± 13,98	50,00 ± 38,29	34,57 ± 15,68	0,476 <sup>c</sup>
SGPT (U/L)	29,20 ± 9,37	39,31 ± 22,75	32,36 ± 16,71	0,636 <sup>c</sup>
Bilirubin Total (mg/dL)	1,25 ± 0,94	1,32 ± 0,38	1,30 ± 0,51	0,373 <sup>c</sup>
Albumin (g/dL)	3,55 ± 0,75	3,67 ± 0,64	3,58 ± 0,59	0,894 <sup>b</sup>
INR	1,32 ± 0,19	1,40 ± 0,19	1,31 ± 0,15	0,404 <sup>b</sup>
Asites				
Tidak asites	11 (84,6)	13 (100)	14 (100)	0,358 <sup>a</sup>
Asites ringan	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	
Asites sedang-berat	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	
Ensefalopati Hepatik	0 (100)	0 (100)	0 (100)	-

Data dinyatakan dengan n (%) atau rata-rata ± SD

Keterangan: *p* = signifikansi uji beda; SD = standar deviasi; <sup>a</sup> = uji Chi-Square; <sup>b</sup> = uji One-Way ANOVA; <sup>c</sup> = uji Kruskal-Wallis

penggunaan penghambat beta ( $p=0,813$ ), spironolakton ( $p=0,813$ ), vitamin K ( $p=0,089$ ), tenofovir ( $p=0,180$ ), telbivudin ( $p=0,373$ ), entekavir ( $p=0,345$ ), dan kombinasi sofosbuvir-daklatavir ( $p=0,112$ ) pada ketiga kelompok sampel. Terdapat perbedaan pada penggunaan furosemid ( $p=0,016$ ) dan lamivudin ( $p=0,001$ ) pada ketiga kelompok sampel.

Kadar enzim transaminase hati berupa SGOT dan SGPT pada ketiga kelompok sampel diuji perbedaannya menggunakan uji Kruskal Wallis. Tidak terdapat perbedaan pada ketiga kelompok sampel terhadap kadar SGOT ( $p=0,476$ ) dan SGPT ( $p=0,636$ ). Nilai rujukan untuk kadar SGOT dan SGPT normal berkisar antara 0-35 U/L.<sup>15</sup> Pada pasien yang telah mengalami sirosis hati, nilai SGOT dan SGPT seringkali cenderung normal atau mengalami kenaikan namun masih berkisar di bawah 100 U/L kecuali pada kondisi akut tertentu, sedangkan rasio SGOT/SGPT meningkat hingga >1.<sup>16,17</sup> Hal ini sesuai dengan karakteristik kadar SGOT dan SGPT rata-rata pada subjek penelitian ini yang

menggambarkan kadar enzim transaminase yang cenderung normal atau mengalami peningkatan namun masih berada di bawah 100 U/L. Rasio kadar rata-rata SGOT/SGPT pada subjek penelitian ini juga mengalami peningkatan  $>1$  pada masing-masing kelompok.

Lima komponen parameter skor Child-Pugh awal pada penelitian ini diikutkan sebagai karakteristik subjek dan dilakukan analisis uji perbedaannya pada ketiga kelompok sampel. Tidak terdapat perbedaan terhadap kadar bilirubin total ( $p=0,373$ ) berdasarkan uji Kruskal Wallis, demikian juga dengan kadar albumin ( $p=0,894$ ), dan nilai INR ( $p=0,404$ ) berdasarkan hasil uji *one-way* ANOVA. Kadar bilirubin total dikatakan meningkat apabila kadarnya melebihi 1,4 mg/dL.<sup>18</sup> Pada penelitian ini, rata-rata kadar bilirubin total pada masing-masing kelompok sampel masih berada dalam batas normal namun cenderung mendekati 1,4 mg/dL. Hal ini dapat terjadi pada pasien dengan sirosis hati kompensata yang masih dapat mengkompensasi kerusakan hati yang terjadi. Kadar bilirubin total juga dapat mengalami peningkatan yang progresif pada pasien dengan sirosis hati yang telah mengalami disfungsi hati yang parah dan menjadi prediktor untuk mortalitas jangka pendek pada pasien.<sup>19,20</sup> Albumin merupakan protein yang disintesis oleh sel hati, sehingga pada pasien dengan sirosis hati dapat dijumpai adanya hipoalbuminemia yaitu apabila kadar serum albumin  $<3,5$  mg/dL akibat terganggunya fungsi sintesis sel hati.<sup>15,18</sup> Pada subjek penelitian ini, kadar albumin rata-rata masih berada dalam batas normal di atas 3,5 mg/dL. Hal ini menandakan bahwa sel hati pada subjek penelitian ini masih memiliki fungsi sintesis yang baik atau belum mengalami disfungsi yang parah. INR merupakan turunan dari *protrombine time* (PT) yang dihitung sebagai rasio PT pasien terhadap PT kontrol. Pada pasien dengan gangguan fungsi hati berat, sintesis faktor koagulasi akan berkurang sehingga mengakibatkan adanya pemanjangan PT atau nilai INR.<sup>21</sup> Nilai INR yang normal berkisar antara 0,8-1,2.<sup>18</sup> Berdasarkan Tabel I, terlihat bahwa rata-rata nilai INR pada ketiga kelompok sampel mengalami peningkatan dibandingkan dengan nilai normal.

Berdasarkan catatan medik, pada kelompok kontrol dijumpai subjek yang mengalami asites ringan sebanyak 1 subjek (7,7%), asites sedang sebanyak 1 subjek (7,7%), dan 11 subjek lainnya tidak mengalami asites, sedangkan pada kelompok simvastatin 10 mg maupun 20 mg tidak ada subjek yang mengalami asites. Namun, tidak terdapat perbedaan proporsi asites pada ketiga kelompok sampel ( $p=0,358$ ). Pada penelitian ini, tidak ditemukan subjek yang mengalami ensefalopati hepatik pada ketiga kelompok sampel. Seluruh subjek pada penelitian ini merupakan pasien rawat jalan yang melakukan kunjungan rutin setiap bulan dan tidak ada subjek yang memiliki tambahan diagnosis berupa *jaundice* maupun pendarahan varises. Oleh karena itu, dapat dikatakan bahwa sebanyak 38 subjek dari 40 subjek pada penelitian ini merupakan pasien dengan sirosis hati kompensata, sedangkan 2 subjek yang menderita asites mengalami sirosis hati dekompensata.<sup>4</sup>

#### **Perbedaan Kadar Enzim Transaminase Hati dan Parameter Skor Child-Pugh pada Pemeriksaan Awal dan Akhir serta Selisih Perubahannya pada Ketiga Kelompok Sampel**

Kadar SGOT, SGPT, bilirubin total, albumin, nilai INR, tingkat asites, ensefalopati hepatik, dan skor Child-Pugh pada pemeriksaan awal sebelum pemberian simvastatin dan setelah 3 bulan pemberian simvastatin dianalisis perbedaannya. Analisis juga dilakukan untuk mengetahui perbedaan selisih dari seluruh parameter tersebut pada ketiga kelompok sampel. Hasil analisis ini disajikan pada Tabel II.

Pada kelompok kontrol, tidak terdapat perbedaan kadar SGOT maupun SGPT pada pemeriksaan awal dan pemeriksaan akhir yang dilakukan setelah 3 bulan. Hanya terdapat sedikit peningkatan rata-rata kadar SGOT dan SGPT yaitu sebanyak  $3,00 \pm 19,20$  U/L pada SGOT dan  $1,86 \pm 17,62$  U/L pada SGPT. Peningkatan kadar SGOT dan SGPT yang lebih tinggi terjadi pada kedua kelompok sampel yang menggunakan simvastatin. Apabila dibandingkan dari kedua kelompok tersebut, rata-rata peningkatan kadar SGOT dan SGPT pada kelompok subjek yang menggunakan simvastatin 20 mg adalah yang paling tinggi yaitu meningkat sebanyak  $15,50 \pm 25,99$  U/L pada SGOT dan  $12,29 \pm 45,85$  U/L pada SGPT. Namun, berdasarkan uji Kruskal Wallis tidak terdapat perbedaan selisih kadar SGOT ( $p=0,184$ ) dan SGPT ( $p=0,744$ ) pada ketiga kelompok sampel. Peningkatan kadar enzim hati pada kelompok simvastatin 10 mg dan 20 mg tersebut merupakan salah satu bentuk efek samping yang paling sering terjadi setelah penggunaan golongan statin.<sup>22</sup> Beberapa penelitian mendasari pola efek samping hepatotoksitas akibat statin dan disimpulkan bahwa kejadian hepatotoksitas akibat statin jarang terjadi dengan tingkat kejadian  $<2\%$ .<sup>23</sup> Salah satu manifestasi

Tabel II. Uji Beda Parameter Skor Child-Pugh Awal dan Akhir serta Perubahannya

Variabel	Kontrol (n=13)		Simvastatin 10 mg (n=13)		Simvastatin 20 mg (n=14)		p Δ		
	Awal	Akhir	p	Awal	Akhir	p		Awal	Akhir
SGOT (U/L)	39,40 ± 13,98	42,67 ± 25,19	1,000 <sup>b</sup>	50,00 ± 38,29	63,31 ± 93,17	0,726 <sup>b</sup>	34,57 ± 15,68	50,07 ± 30,94	0,038 <sup>b</sup>
Selisih (Δ) SGOT	-3,00 ± 19,20			-13,31 ± 98,44			-15,50 ± 25,99		0,184 <sup>d</sup>
SGPT (U/L)	29,20 ± 9,37	36,33 ± 19,52	0,790 <sup>a</sup>	39,31 ± 22,75	47,77 ± 68,25	0,506 <sup>b</sup>	32,36 ± 16,71	44,64 ± 42,05	0,780 <sup>b</sup>
Selisih (Δ) SGPT	-1,86 ± 17,62			-8,46 ± 67,12			-12,29 ± 45,85		0,744 <sup>d</sup>
Bilirubin total (mg/dL)	1,25 ± 0,94	1,35 ± 0,23	0,649 <sup>b</sup>	1,32 ± 0,38	1,58 ± 0,78	0,173 <sup>a</sup>	1,30 ± 0,51	1,56 ± 0,73	0,121 <sup>a</sup>
Selisih (Δ) Bilirubin Total	-0,10 ± 0,62			-0,25 ± 0,64			-0,26 ± 0,58		0,437 <sup>d</sup>
Albumin (g/dL)	3,55 ± 0,75	3,62 ± 0,87	0,401 <sup>a</sup>	3,67 ± 0,64	4,01 ± 0,51	0,007 <sup>a</sup>	3,58 ± 0,59	4,05 ± 0,72	0,000 <sup>a</sup>
Selisih (Δ) Albumin	-0,07 ± 0,30			-0,34 ± 0,38			-0,47 ± 0,36		0,018 <sup>c</sup>
INR	1,32 ± 0,19	1,33 ± 0,23	0,848 <sup>a</sup>	1,40 ± 0,19	1,32 ± 0,16	0,011 <sup>a</sup>	1,31 ± 0,15	1,31 ± 0,19	0,933 <sup>a</sup>
Selisih (Δ) INR	-0,01 ± 0,24			0,07 ± 0,08			0,00 ± 0,09		0,124 <sup>d</sup>
Asites									
Tidak asites	11 (84,6)	11 (84,6)	0,513 <sup>e</sup>	13 (100)	13 (100)	1,000 <sup>e</sup>	14 (100)	14 (100)	1,000 <sup>e</sup>
Ringan	1 (7,7)	0 (0)		0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
Sedang-berat	1 (7,7)	2 (15,4)		0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
Ensefalopati hepatic	0 (100)	0 (100)	-	0 (100)	0 (100)	-	0 (100)	0 (100)	-
Skor Child-Pugh	6,31 ± 1,49	6,31 ± 2,17	1,000 <sup>b</sup>	5,62 ± 1,19	5,46 ± 0,87	0,317 <sup>b</sup>	5,71 ± 0,91	5,50 ± 0,94	0,180 <sup>b</sup>
Selisih (Δ) Skor Child-Pugh	0,00 ± 1,29			0,15 ± 0,56			0,21 ± 0,58		0,964 <sup>d</sup>

Data dinyatakan dengan n (%) atau rata-rata ± SD

Keterangan: p = signifikansi uji beda; SD = standar deviasi; a = uji Paired-T; b = uji Wilcoxon; c = uji One-Way ANOVA, d = uji Kruskal Wallis; e = uji Pearson Chi-Square

hepatotoksisitas tersebut berupa peningkatan SGOT dan SGPT tanpa disertai gejala.<sup>23,24</sup> Risiko peningkatan ini umumnya berbanding lurus dengan dosis statin yang digunakan dan biasanya terjadi pada 12 minggu pertama setelah pemberian serta bersifat reversibel apabila pemberian statin dihentikan.<sup>23</sup> Suatu penelitian membuktikan bahwa manifestasi hepatotoksisitas lebih banyak dijumpai pada penggunaan dosis simvastatin 40-80 mg dibandingkan 10-20 mg.<sup>25</sup> Namun, pada penelitian ini peningkatan kadar SGOT dan SGPT >3x nilai batas atas normal dialami oleh 1 subjek yang menggunakan simvastatin 10 mg. Menurut ACC/AHA, penghentian statin dapat direkomendasikan apabila terjadi peningkatan enzim transaminase  $\geq 3x$  nilai batas atas normal.<sup>26</sup> Peneliti lain menyebutkan bahwa peningkatan enzim ini kemungkinan bukan merupakan suatu ekspresi hepatotoksisitas melainkan respon terhadap penurunan lipid.<sup>27</sup> Berdasarkan penelitian pada pasien dengan sirosis hati, penggunaan statin disebutkan tidak menyebabkan peningkatan enzim hati yang signifikan serta tidak ada bukti kontraindikasi penggunaannya.<sup>28,29</sup>

Tidak ada perbedaan rata-rata kadar bilirubin total awal dan akhir pada kelompok kontrol ( $p=0,649$ ) berdasarkan uji Wilcoxon, begitu juga pada kelompok simvastatin 10 mg ( $p=0,173$ ) dan kelompok simvastatin 20 mg ( $p=0,121$ ) berdasarkan uji *Paired-T*. Secara umum, terjadi peningkatan rata-rata kadar bilirubin total pada ketiga kelompok setelah 3 bulan. Peningkatan paling tinggi dijumpai pada kelompok yang menggunakan simvastatin 20 mg dengan kadar peningkatan rata-rata sebesar  $0,26 \pm 0,58$  mg/dL. Namun, tidak ada perbedaan selisih kadar bilirubin total di antara ketiga kelompok dengan uji Kruskal Wallis ( $p=0,437$ ). Penelitian menyebutkan bahwa bentuk hepatotoksisitas lain yang disebabkan oleh statin dapat disertai dengan peningkatan kadar bilirubin total. Berdasarkan data yang ada, hingga saat ini belum ada bukti yang kuat dan konsisten mengenai hubungan penggunaan statin dengan peningkatan kadar bilirubin secara sistemik.<sup>25,30,31</sup>

Rata-rata kadar albumin pada ketiga kelompok meningkat setelah 3 bulan. Namun, tidak ada perbedaan kadar albumin awal dan akhir pada kelompok kontrol berdasarkan uji *Paired-T* ( $p=0,401$ ). Pada kelompok simvastatin 10 mg dan 20 mg, rata-rata kadar albumin meningkat signifikan berdasarkan uji *Paired-T* dengan rata-rata peningkatan sebesar  $0,34 \pm 0,38$  mg/dL pada kelompok simvastatin 10 mg ( $p=0,007$ ) dan  $0,47 \pm 0,36$  mg/dL pada kelompok simvastatin 20 mg ( $p=0,000$ ). Berdasarkan uji *one-way* ANOVA, terdapat perbedaan yang signifikan pada rata-rata selisih kadar albumin pada ketiga kelompok ( $p=0,018$ ). Hingga saat ini, belum ada data penelitian yang mendukung pengaruh pemberian simvastatin atau golongan statin lainnya terhadap peningkatan serum albumin pada manusia. Namun, penelitian dalam lingkup sel menyebutkan bahwa simvastatin dapat menstimulasi peningkatan sintesis dan sekresi serum albumin. Hal ini dikaitkan dengan efek *pleiotropic* simvastatin yaitu sebagai modulator ekspresi gen.<sup>32</sup> Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan kausalitas simvastatin terhadap peningkatan serum albumin ini pada manusia.

Peningkatan nilai INR menandakan adanya pemanjangan PT. Pada kasus sirosis hati, hal ini terjadi akibat penurunan fungsi sintesis faktor koagulasi oleh hati kecuali ditemukan penyebab lainnya seperti defisiensi vitamin K dan/atau *steatorrhea*.<sup>33</sup> Perbaikan disfungsi pada sel hati oleh simvastatin diharapkan dapat mengembalikan fungsi sintesis faktor koagulasi ini yang digambarkan oleh parameter PT atau INR. Pada kelompok kontrol, terjadi sedikit peningkatan rata-rata nilai INR sebesar  $0,01 \pm 0,24$  dan tidak ada perbedaan nilai INR awal dan setelah 3 bulan dengan uji *Paired-T* ( $p=0,848$ ). Pada kedua kelompok yang menggunakan simvastatin, rata-rata nilai INR menurun setelah 3 bulan. Rata-rata nilai INR menurun signifikan setelah penggunaan simvastatin 10 mg sebesar  $0,07 \pm 0,08$  berdasarkan uji *Paired-T* ( $p=0,011$ ), sedangkan pada kelompok yang menggunakan simvastatin 20 mg tidak ditemukan adanya perbedaan yang signifikan ( $p=0,933$ ). Pada kelompok simvastatin 10 mg, tidak terdapat subjek yang menggunakan vitamin K rutin. Hal ini menandakan bahwa perubahan nilai INR ini tidak dipengaruhi oleh konsumsi vitamin K pada kelompok tersebut. Selisih rata-rata nilai INR ini tidak dipengaruhinya dan ditemukan tidak ada perbedaan di antara ketiga kelompok menggunakan uji Kruskal Wallis ( $p=0,124$ ). Efek *pleiotropic* lain dari statin berupa sifat antitrombotik sehingga memungkinkan statin untuk berperan sebagai antikoagulan ringan.<sup>34</sup> Hal ini didukung oleh penelitian lainnya yang menunjukkan bahwa simvastatin dapat mempengaruhi parameter hemostatis secara signifikan yaitu menyebabkan adanya penurunan kadar fibrinogen, pemanjangan PT dan *partial thromboplastin time* (PTT).<sup>35</sup> Hasil penelitian ini berbanding terbalik dengan penelitian-penelitian tersebut dan menemukan bahwa rata-rata nilai INR kelompok simvastatin cenderung menurun dibandingkan dengan kelompok

**Tabel III. Kriteria Perhitungan Skor Child-Pugh<sup>37</sup>**

Parameter	1 Poin	2 Poin	3 Poin
Bilirubin total ( $\mu\text{mol/L}$ )	<34	34 – 50	>50
mg/dL	<2	2 – 3	>3
Serum albumin (g/L)	>35	28 – 35	<28
INR	<1,7	1,71 – 2,30	>2,30
Ascites	Tidak ada	Ringan (terkontrol dengan diuretik)	Sedang – Berat
Ensefalopati hepatic	Tidak ada	Grade I – II (atau tidak ada dengan terapi)	Grade III – IV (atau kekambuhan)

kontrol setelah 3 bulan. Perbedaan hasil ini dapat dipengaruhi karena menggunakan populasi subjek yang berbeda yaitu penderita sirosis hati, sehingga diperlukan penelitian selanjutnya dengan sampel yang lebih besar untuk mengonfirmasi hasil ini.

Berdasarkan catatan medik, tidak ada subjek yang menderita asites pada kedua kelompok yang menggunakan simvastatin. Setelah 3 bulan penggunaan simvastatin 10 mg dan 20 mg juga tidak dijumpai subjek yang mengalami asites. Pada kelompok kontrol, 1 subjek mengalami asites ringan dan 1 subjek mengalami asites sedang-berat pada pemeriksaan awal. Setelah 3 bulan, tidak terdapat subjek yang mengalami asites ringan, namun subjek yang mengalami asites sedang-berat bertambah menjadi 2 subjek. Meskipun demikian, tidak terdapat perbedaan proporsi tingkat asites pada kelompok kontrol pada pemeriksaan awal dan setelah 3 bulan berdasarkan uji Pearson Chi-Square ( $p=0,513$ ). Namun, data tingkat asites pada subjek penelitian ini dikhawatirkan kurang akurat karena hanya berdasarkan pada dokumentasi diagnosa dan catatan perkembangan pasien terintegrasi pada catatan medik. Kejadian asites dianggap tidak ada selama tidak ada diagnosa maupun catatan keluhan pasien yang mengarah pada tanda dan gejala asites seperti distensi perut. Data mengenai adanya asites ini akan lebih akurat apabila dilakukan pemeriksaan langsung menggunakan ultrasonografi (USG) pada subjek, terutama untuk mengetahui adanya asites ringan yang hanya terdeteksi melalui pemeriksaan USG.<sup>36</sup> Pada penelitian ini, tidak terdapat subjek yang mengalami ensefalopati hepatic pada ketiga kelompok sampel baik pada pemeriksaan awal maupun akhir.

Skor Child-Pugh awal dan akhir setelah 3 bulan dihitung berdasarkan parameter sesuai dengan kriteria perhitungan pada Tabel III. Ketiga kelompok sampel mengalami penurunan rata-rata skor Child-Pugh dan penurunan paling banyak didapatkan pada kelompok simvastatin 20 mg yaitu sebesar  $0,21 \pm 0,58$ . Namun, tidak terdapat perbedaan skor Child-Pugh awal dan akhir dari masing-masing kelompok sampel. Selisih rata-rata skor Child-Pugh pada ketiga kelompok sampel juga dianalisis perbedaannya dan didapatkan hasil tidak ada perbedaan rata-rata selisih skor pada ketiga kelompok sampel berdasarkan uji Kruskal Wallis ( $p=0,964$ ). Penelitian ini memiliki hasil yang berbeda dari penelitian Narulita yang menunjukkan hasil bahwa terdapat perbedaan selisih skor Child-Pugh yang bermakna pada kelompok subjek yang menerima simvastatin 10 mg per hari selama 3 bulan dibandingkan kelompok simvastatin 20 mg.<sup>11</sup>

Arah perubahan skor Child-Pugh pada masing-masing kelompok subjek pada penelitian ini dilihat dan dibagi menjadi 3 kategori yaitu subjek yang mengalami penurunan skor, subjek dengan skor tetap, dan subjek yang mengalami peningkatan skor. Proporsi pada 3 kategori tersebut dianalisis perbedaannya di antara ketiga kelompok sampel. Hasil analisis ini disajikan pada Tabel IV.

Tidak terdapat perbedaan proporsi arah perubahan skor Child-Pugh pada ketiga kelompok berdasarkan uji Pearson Chi-Square ( $p=0,915$ ). Proporsi subjek yang mengalami penurunan skor paling banyak merupakan subjek pada kelompok kontrol sebanyak 30,8%, namun pada kelompok ini subjek yang mengalami peningkatan skor juga memiliki proporsi yang paling besar yaitu 15,4%. Kelompok simvastatin memiliki subjek dengan skor tetap yang lebih banyak dibandingkan dengan kelompok kontrol dan kelompok simvastatin 20 mg memiliki populasi subjek dengan penurunan skor yang lebih besar yaitu 28,6% dibandingkan pada kelompok simvastatin 10 mg yaitu 23,1%. Penelitian Narulita memiliki hasil yang berbeda dengan menunjukkan bahwa populasi subjek yang



**Tabel IV. Uji Beda Arah Perubahan Skor Child-Pugh antara Kelompok Kontrol, Kelompok Simvastatin 10 mg, dan Kelompok Simvastatin 20 mg**

Variabel	Kontrol (n=13)	Simvastatin 10 mg (n=13)	Simvastatin 20 mg (n=14)	<i>p</i>
Proporsi arah perubahan skor Child-Pugh				
Mengalami penurunan	4 (30,8)	3 (23,1)	4 (28,6)	0,915
Tetap	7 (53,8)	9 (69,2)	9 (64,3)	
Mengalami peningkatan	2 (15,4)	1 (7,7)	1 (7,1)	

Data dinyatakan dengan n (%) atau rata-rata ± SD

Keterangan: *p* = signifikansi uji Pearson Chi-Square; SD = standar deviasi

mengalami penurunan skor Child-Pugh paling banyak didapatkan pada kelompok subjek yang menggunakan simvastatin 10 mg selama 3 bulan yaitu sebesar 57,1%.<sup>11</sup>

Hasil pada penelitian ini tidak sesuai dengan hipotesis yang ditetapkan bahwa penggunaan simvastatin 10 mg maupun 20 mg dengan jangka waktu 3 bulan diharapkan mampu menurunkan skor Child-Pugh secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Simvastatin merupakan obat golongan *3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors* yang ditawarkan sebagai terapi tambahan baru pada pasien dengan sirosis hati karena menunjukkan manfaat dari efek *pleiotropic*-nya.<sup>3</sup> Simvastatin dengan dosis 20-40 mg telah terbukti bermanfaat pada hipertensi portal dan pencegahan pendarahan varises berulang dengan target farmakologi memperbaiki disfungsi mikrovaskuler intrahepatik dengan meningkatkan ketersediaan NO.<sup>3,5,6</sup> Pemberian simvastatin dengan dosis 20 mg selama 15 hari yang dilanjutkan dengan dosis 40 mg selama 15 hari pada pasien sirosis dengan skor Child-Pugh < 11 menunjukkan adanya penurunan *hepatic venous pressure gradient* (HPVG) dan peningkatan perfusi hati.<sup>5</sup> Penurunan HPVG pada hipertensi portal dapat mencegah timbulnya berbagai komplikasi akibat adanya resistensi aliran darah hepatic terutama asites dan varises esofagus.<sup>2,36,38</sup> Selain itu, Peningkatan ketersediaan NO juga terbukti berperan dalam mengurangi aktivitas proliferasi sel stelata hati sehingga dapat memperbaiki derajat fibrosis pada sirosis hati.<sup>3,39</sup> Pemberian rutin simvastatin 20 mg per hari selama 4 minggu terbukti dapat menurunkan skor *fibroscan* pada pasien sirosis hati dibandingkan dengan plasebo.<sup>7</sup> Bukti penelitian-penelitian ini mendukung bahwa simvastatin mampu memperbaiki fungsi hati dan kondisi klinis pada pasien yang digambarkan oleh parameter pengukuran skor Child-Pugh.

Hasil penelitian ini menggambarkan bahwa pemberian rutin simvastatin mungkin bermanfaat dalam memperbaiki fungsi sintesis hati yang ditunjukkan oleh adanya peningkatan kadar serum albumin yang signifikan dan perbaikan PT serta mencegah perkembangan asites dan ensefalopati hepatic. Namun, hasil ini tidak bernilai signifikan dengan variabel berupa penurunan skor Child-Pugh apabila dibandingkan pada kelompok kontrol. Hal ini dapat dipengaruhi oleh faktor berupa dosis terapi simvastatin yang digunakan dan beberapa keterbatasan pada penelitian ini. Penelitian-penelitian sebelumnya menggunakan dosis simvastatin 20-40 mg untuk memperoleh hasil yang signifikan. Besarnya manfaat efek *pleiotropic* statin juga diketahui bergantung pada dosis. Semakin besar dosis yang digunakan, maka semakin besar manfaat efek *pleiotropic* yang diperoleh.<sup>40</sup> Hal yang menjadi keterbatasan dalam penelitian ini berupa jumlah sampel yang sangat sedikit sehingga dikhawatirkan mempengaruhi hasil penelitian karena tidak dapat menggambarkan kondisi pada populasi yang sebenarnya. Pada penelitian ini, diperlukan minimal sebanyak 300 sampel dari masing-masing kelompok untuk mencapai kekuatan uji sebesar 80%. Selain itu, penggunaan data retrospektif juga membatasi ketersediaan data aktual pada kejadian asites dan kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi simvastatin. Namun demikian, penelitian ini merupakan penelitian baru yang menggunakan parameter dan skor Child-Pugh untuk menilai manfaat simvastatin dibandingkan dengan kontrol terhadap prognosis jangka pendek pada pasien dengan sirosis hati. Penelitian-penelitian selanjutnya dengan menggunakan metode eksperimen, jumlah sampel yang sesuai, serta mempertimbangkan faktor-faktor lain yang mungkin mempengaruhi perubahan skor Child-Pugh

seperti skor Child-Pugh awal, obat-obatan lain, komorbiditas, asupan nutrisi, dan faktor lainnya diperlukan untuk mengonfirmasi hasil pada penelitian ini.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil yang diperoleh pada penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa dengan jumlah sampel total 40 subjek tidak ditemukan adanya perbedaan penurunan skor Child-Pugh antara kelompok pasien sirosis hati yang menggunakan simvastatin 10 mg, simvastatin 20 mg, dan kelompok yang tidak menggunakan simvastatin setelah 3 bulan. Masing-masing kelompok sampel menunjukkan bahwa lebih dari 80% pasien tercapai tujuan terapinya dengan tidak mengalami peningkatan skor Child-Pugh.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih diberikan kepada semua pihak yang telah terlibat dalam penelitian ini, khususnya kepada pihak RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta yang telah memberikan ijin penelitian dan membantu peneliti dalam proses pengambilan data penelitian serta kepada pihak Lembaga Pengelola Dana Pendidikan (LPDP) Kementerian Keuangan Republik Indonesia selaku lembaga yang mendanai penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Koffas A, Kennedy P. Liver Disease. In: Whittlesea C, Hodson K, eds. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. Vol 16. 6th ed. Elsevier; 2019:258-277. Accessed February 17, 2021. <https://book.asia/book/3700593/3fa48d>
2. Ryan L. Portal Hypertension and Cirrhosis. In: Chisholm-Burns M, Schwinghammer T, Malone P, Kolesar J, Lee KC, Bookstaver PB, eds. *Pharmacotherapy Principles and Practice, Fifth Edition*. Vol 22. 5th ed. McGraw-Hill Education / Medical; 2019:357-369.
3. Bosch J, Berzigotti A. Portal Hypertension in Cirrhosis. In: Dooley JS, Lok ASF, Garcia-Tsao G, Pinzani M, eds. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*. Vol 11. 13th ed. John Wiley & Sons Ltd; 2018:180-208. Accessed April 8, 2021. [www.wiley.com/go/sherlock/liver13e](http://www.wiley.com/go/sherlock/liver13e)
4. McCormick PA, Jalan R. Hepatic Cirrhosis. In: Dooley JS, Lok ASF, Garcia-Tsao G, Pinzani M, eds. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*. Vol 8. 13th ed. John Wiley & Sons Ltd; 2018:107-126. Accessed April 8, 2021. [www.wiley.com/go/sherlock/liver13e](http://www.wiley.com/go/sherlock/liver13e)
5. Abraldes JG, Albillos A, Bañares R, et al. Simvastatin Lowers Portal Pressure in Patients with Cirrhosis and Portal Hypertension: a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1651-1658.
6. Abraldes JG, Villanueva C, Aracil C, et al. Addition of Simvastatin to Standard Therapy for the Prevention of Variceal Rebleeding Does Not Reduce Rebleeding but Increases Survival in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1160-1170.e3.
7. Prabowo NA. *Pengaruh Simvastatin Terhadap Kadar Transforming Growth Factor  $\beta$ 1, Skor Fibroscan dan Skor Aspartat Transaminase to Platelet Index pada Pasien Sirosis Hati*. Thesis. UNS (Sebelas Maret University); 2016. Accessed July 13, 2021. [https://digilib.uns.ac.id/dokumen/51015/Pengaruh-simvastatin-terhadap-kadar-transforming-growth-factor- \$\beta\$ 1-skor-fibroscan-dan-skor-aspartat-transaminase-to-platelet-index-pada-pasien-sirosis-hati](https://digilib.uns.ac.id/dokumen/51015/Pengaruh-simvastatin-terhadap-kadar-transforming-growth-factor-<math>\beta</math>1-skor-fibroscan-dan-skor-aspartat-transaminase-to-platelet-index-pada-pasien-sirosis-hati)
8. Husin A. *Pengaruh Simvastatin Terhadap Kadar Nitrite Oxide dan Gastropati Hipertensi Portal pada Pasien Sirosis Hepatis*. Thesis. UNS (Sebelas Maret University); 2016. Accessed July 13, 2021. <https://digilib.uns.ac.id/dokumen/53172/Pengaruh-Simvastatin-Terhadap-Kadar-Nitrite-Oxide-dan-Gastropati-Hipertensi-Portal-pada-Pasien-Sirosis-Hepatis>
9. Elwan N, Salah R, Hamisa M, Shady E, Hawash N, Abd-Elsalam S. Evaluation of Portal Pressure by Doppler Ultrasound in Patients with Cirrhosis Before and After Simvastatin Administration - A Randomized Controlled Trial. *F1000Res*. 2018;7:256.
10. Gu Y, Yang X, Liang H, Li D. Comprehensive Evaluation of Effects and Safety of Statin on The Progression of Liver Cirrhosis: a Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(231):231.

11. Narulita N. *Perbedaan Perubahan Child Pugh Score Pada Penderita Sirosis Hati yang Diterapi dengan Simvastatin 20 mg Dibandingkan dengan Simvastatin 10 mg*. Universitas Gadjah Mada; 2018.
12. Bansal MB, Friedman SL. Hepatic Fibrogenesis. In: Dooley JS, Lok ASF, Garcia-Tsao G, Pinzani M, eds. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*. Vol 6. 13th ed. John Wiley & Sons Ltd; 2018:82-92. Accessed April 8, 2021. [www.wiley.com/go/sherlock/liver13e](http://www.wiley.com/go/sherlock/liver13e)
13. Cai G, Chen Y, Li L, et al. Meta-Analysis of Risk Factors for Development of Liver Cirrhosis in Chronic Hepatitis B Patients. *Global Journal of Infectious Diseases and Clinical Research*. 2018;4(2):004-006.
14. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The Global, Regional, and National Burden of Cirrhosis by Cause in 195 Countries and Territories, 1990–2017: a Systematic Analysis for The Global Burden of Disease Study 2017 - The Lancet Gastroenterology & Hepatology. *Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5:245-266.
15. Schwartz CR, Garrison MW. Interpretation of Clinical Laboratory Test. In: Alldredge BK, Corelli RL, Ernst ME, Guglielmo BJ, Jacobson PA, eds. *Koda-Kimble & Young's Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*. 10th edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
16. Johnston DE. Special Considerations in Interpreting Liver Function Tests. *AFP*. 1999;59(8):2223.
17. Hall P, Cash J. What is the Real Function of the Liver 'Function' Tests? *Ulster Med J*. 2012;81(1):30-36.
18. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman Interpretasi Data Klinik. Published online 2011.
19. Fevery J. Bilirubin in Clinical Practice: A Review. *Liver International*. 2008;28(5):592-605.
20. Méndez-Sánchez N, Vítek L, Aguilar-Olivos NE, Uribe M. Bilirubin as a Biomarker in Liver Disease. In: Patel VB, Preedy VR, eds. *Biomarkers in Liver Disease*. Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications. Springer Netherlands; 2017:281-304.
21. Shikdar S, Vashisht R, Bhattacharya PT. *International Normalized Ratio (INR)*. StatPearls Publishing; 2021. Accessed April 19, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507707/>
22. Davies JT, Delfino SF, Feinberg CE, et al. Current and Emerging Uses of Statins in Clinical Therapeutics: A Review. *Lipid Insights*. 2016;9:13-29.
23. Russo MW, Jacobson IM. How to Use Statins in Patients with Chronic Liver Disease. *Cleve Clin J Med*. 2004;71(1):58-62.
24. Bełtowski J, Wójcicka G, Jamroz-Wiśniewska A. Adverse Effects of Statins - Mechanisms and Consequences. *Curr Drug Saf*. 2009;4(3):209-228.
25. Clarke AT, Johnson PCD, Hall GC, Ford I, Mills PR. High Dose Atorvastatin Associated with Increased Risk of Significant Hepatotoxicity in Comparison to Simvastatin in UK GPRD Cohort. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151587.
26. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circulation*. 2014;129(25\_suppl\_2):S1-S45.
27. Armitage J. The Safety of Statins in Clinical Practice. *Lancet*. 2007;370(9601):1781-1790.
28. Onofrei MD, Butler KL, Fuke DC, Miller HB. Safety of Statin Therapy in Patients with Preexisting Liver Disease. *Pharmacotherapy*. 2008;28(4):522-529.
29. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An Assessment of Statin Safety by Hepatologists. *The American Journal of Cardiology*. 2006;97(8, Supplement 1):S77-S81.
30. Ong KL, Wu BJ, Cheung BMY, Barter PJ, Rye KA. Association of Lower Total Bilirubin Level with Statin Usage: The United States National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2008. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):728-733.
31. Szabó M, Veres Z, Bártai-Konczos A, et al. Statins Alter The Hepatobiliary Transport of Unconjugated and Conjugated Bilirubin in Sandwich-Cultured Rat Hepatocytes. *Toxicol In Vitro*. 2014;28(6):1136-1143.
32. Ha CE, Ha JS, Theriault AG, Bhagavan NV. Effects of Statins on The Secretion of Human Serum Albumin in Cultured HepG2 Cells. *J Biomed Sci*. 2009;16(1):32. doi:10.1186/1423-0127-16-32

33. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):18-35.
34. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Statins and Blood Coagulation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25(2):287-294.
35. Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Bolaman Z. Hemostatic Effects of Atorvastatin Versus Simvastatin. *Ann Pharmacother*. 2003;37(4):478-484. doi:10.1345/aph.1C189
36. Hou W, Sanyal AJ. Ascites: Diagnosis and Management. *Med Clin North Am*. 2009;93(4):801-817, vii.
37. Durand F, Valla D. Assessment of The Prognosis of Cirrhosis: Child–Pugh Versus MELD. *Journal of Hepatology*. 2005;42(1):S100-S107.
38. Maruyama H, Yokosuka O. Pathophysiology of Portal Hypertension and Esophageal Varices. *Int J Hepatol*. 2012;2012.
39. Laroux FS, Lefer DJ, Kawachi S, et al. Role of Nitric Oxide in The Regulation of Acute and Chronic Inflammation. *Antioxid Redox Signal*. 2000;2(3):391-396. doi:10.1089/15230860050192161
40. Wang CY, Liu PY, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statin Therapy. *Trends Mol Med*. 2008;14(1):37-44.