

# PENGARUH SIMVASTATIN TERHADAP KADAR *TRANSFORMING GROWTH FACTOR* $\beta 1$ , SKOR FIBROSCAN DAN SKOR ASPARTAT TRANSAMINASE TO PLATELET INDEX PADA PASIEN SIROSIS HATI

Nurhasan Agung Prabowo, Paulus Kusnanto, Bambang Purwanto

Sub Bagian Gastroenterohepatologi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam  
FK UNS / RSUD Dr. Moewardi Surakarta

## ABSTRAK

**Latar Belakang :** Sirosis hati merupakan proses kelainan hati yang ditandai fibrosis dan perubahan bentuk arsitektur hati normal menjadi bentuk abnormal. Terapi dari sirosis hati antara lain adalah mengurangi fibrogenesis. Simvastatin sebagai anti fibrotik antara lain dengan mekanisme menurunkan aktifitas sel ito hepar, mengurangi proliferasi sel stelat hepar, meningkatkan produksi nitrit oxide dan menurunkan resistensi vaskular di hepar pada sirosis hati.

**Tujuan Penelitian :** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian simvastatin terhadap kadar TGF- $\beta 1$ , skor Fibroscan, dan skor APRI pada pasien sirosis hati.

**Metode Penelitian :** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen dengan randomisasi, sampel 30 orang, dibagi menjadi kelompok kontrol diberikan plasebo dan perlakuan diberikan simvastatin 20 mg/hari peroral selama 4 minggu. Sebelum dan sesudah perlakuan dilakukan pengukuran kadar TGF  $\beta 1$ , skor fibroscan, dan skor APRI. Analisis statistik menggunakan SPSS 22 *for windows*. Uji beda dua rerata menggunakan uji parametrik (uji t independent, uji t berpasangan) dan jika data variabel berdistribusi normal atau uji non parametrik (*Mann-Whitney / Wilcoxon Signed Rank Test*). P bermakna jika  $p < 0,05$ .

**Hasil Penelitian :** Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian simvastatin 20 mg selama 4 minggu akan menurunkan kadar TGF  $\beta 1$  ( $20,98 \pm 7,80 \mu\text{g/dl}$  vs  $16,20 \pm 5,50 \mu\text{g/dl}$ ;  $p = 0,013$ ), skor fibroscan ( $22,29 \pm 14,65 \text{ kpa}$  vs  $13,61 \pm 4,02 \text{ kpa}$ ;  $p = 0,049$ ) menurunkan skor APRI ( $40,13 \pm 41,28$  vs  $23,41 \pm 17,61$ ;  $p = 0,002$ ).

**Kesimpulan :** Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian simvastatin akan menurunkan kadar TGF- $\beta 1$ , menurunkan skor Fibroscan, dan menurunkan skor APRI pada pasien sirosis hati

**Kata kunci :** Simvastatin, Transforming Growth Factor  $\beta 1$ , Skor Fibroscan, Skor Aspartat Transaminase To Platelet Index, Sirosis Hati

## Pendahuluan

Sirosis hati adalah suatu penyakit dimana sirkulasi mikro, anatomi pembuluh darah besar dan seluruh sitem arsitektur hati mengalami perubahan menjadi tidak teratur dan terjadi penambahan jaringan ikat disekitar parenkim hati yang mengalami regenerasi (Guyton dan Hall, 2011). Sirosis hati pada awalnya dipercaya sebagai proses irreversible, akan tetapi proses irreversible ini tidak mutlak (McCormick, 2011). Setelah adanya jejas pada sel hepatosit, sel stelat hepar berubah menjadi

smooth muscle  $\alpha$ -actin positive myofibroblasts yang selanjutnya akan memproduksi matriks ekstraseluler berupa kolagen dan non kolagen (Beyond dan Iredale, 2000). Fibrogenesis terjadi dengan aktivasi sel stelat oleh sitokin TGF (transforming growth factor)  $\beta 1$ , PDGF (platelet derived growth factor), TNF (tumor necrozing factor)  $\alpha$ , dan IGF (insulin growth factor) 1, sehingga terjadi peningkatan jumlah sel stelat, terjadi peningkatan sintesis matrik ekstraseluler yang terdiri dari collagens, glycoproteins, proteoglycans dan glucosaminoglycans, dan

terjadi penurunan dari degradasi matrik (Kuntz, 2002).

Terapi dari sirosis antara lain menghilangkan penyebab sirosis, menekan inflamasi hepar, dan mengurangi fibrogenesis. Beberapa jalur penting pada fibrogenesis dapat dihambat. Penghambatan pada sel stelat, penggunaan anti oksidan, penghambatan cytokine oleh receptor antagonists, dan menghambat sintesis kolagen. (McCormick, 2011). Terapi kuratif pada sirosis hati tahap lanjut adalah transplantasi hati. Walaupun transplantasi hati sudah banyak berkembang akhir-akhir ini dengan jumlah donor yang cukup memadai, akan tetapi kondisi klinis dari pasien membatasi terapi ini. Para peneliti mulai mencari cara menghentikan atau bahkan mengurangi fibrosis hati untuk mencegah berbagai komplikasi yang timbul. (Benyon dan Iredale, 2000).

Simvastatin akan menurunkan tekanan vena hepar dan meningkatkan perfusi hepar pada pasien sirosis (Albraldes, 2009). Mekanisme simvastatin sebagai anti fibrotik antara lain dengan menurunkan aktifitas sel ito hepar (Shirin et al, 2013), mengurangi proliferasi sel stelat hepar serta menurunkan deposisi kolagen (Rombouts et al, 2003), menghambat steatosis, fibrosis, dan karsinogenesis pada NASH (Miyaki et al, 2011), dan meningkatkan produksi nitrit oxide (NO) dan menurunkan resistensi vaskular di hepar pada sirosis hati. (Zafra et al, 2004) TGF- $\beta$  merupakan faktor paling fibrogenik dalam aktivasi sel stelat hepar pada mekanisme fibrogenesis (Gressnerr dan Weiskirchen, 2006). Vita et al melaporkan bahwa statin menurunkan aktivasi jalur Smad oleh TGF-  $\beta$ . Jalur Smad adalah sistem sinyal utama untuk TGF-  $\beta$ . Penghambatan dari RhoA adalah mekanisme intraseluler yang dimediasi oleh pemberian statin pada jalur TGF- $\beta$ . TGF- $\beta$  melalui aktivasi jalur Smad mengatur banyak respon seluler, termasuk pertumbuhan sel, kelangsungan hidup sel, diferensiasi sel dan akumulasi matrik ekstraseluler (Vita et al, 2008). Penggunaan simvastatin pada tikus model fibrosis menunjukkan penurunan kadar TGF- $\beta$ 1 dan penurunan derajat fibrosis (Vita et al, 2008; Wei Wang et al, 2013).

Penilaian derajat dari sirosis hati bisa dilakukan berbagai macam cara. Sebagai baku

emas dalam mengukur derajat fibrosis hati adalah dengan menggunakan biopsi hepar dan selanjutnya diinterpretasikan dalam skor Metavir. Tindakan ini merupakan tindakan invasif pasien akan menderita nyeri, bisa terjadi perdarahan, dan walaupun jarang bisa menimbulkan kematian. Dengan hasil sampel yang kecil mungkin bisa terjadi kesalahan pengambilan sampel (Mona et al, 2011). Metode non invasif mulai banyak digunakan dalam mengukur derajat fibrosis hati. Luo melaporkan bahwa akurasi diagnostik dari TGF  $\beta$ 1 pada fibrosis hati pasien sirosis adalah cukup baik dengan area under curve 82,5% (Luo et al, 2005). Fibroscan merupakan alat non invasif untuk mengukur fibrosis hati dengan cara mengukur kekakuan hati. Metode fibroscan ini tidak menimbulkan nyeri dan sangat baik dalam mendiagnosis fibrosis hati dengan area under curve >90% (Mona et al, 2011). AST to platelet indexratio (APRI) merupakan alat untuk mengukur fibrosis hati yang sederhana dan mudah dilakukan. Sensitifitas dan spesifitas APRI dalam mendiagnosis fibrosis adalah 76% dan 71% (Shaheenn et al, 2007).

Pada penelitian sebelumnya pada hewan coba tikus, Simvastatin diketahui mempunyai efek anti fibrotik hepar yang lebih baik dibandingkan fluvastatin (lukisvaya et al, 2007). Yang et al melaporkan pemberian simvastatin disertai protein kinase C inhibitor akan menurunkan aktifitas sel stelat hepar, mengurangi deposisi kolagen, dan menurunkan derajat fibrosis hati pada mencit model sirosis. (Yang et al, 2011). Akan tetapi Shirin melaporkan bahwa artovastatin dan rosuvastatin tidak mempunyai efek anti fibrotik pada tikus model sirosis (Shirin et al, 2013). Percobaan lain pada tikus model sirosis menunjukkan manfaat antifibrotik pada simvastatin, tetrandrien, dan candesartan. (Darwin dan Aziz, 2006). Penelitian pada manusia pada HALT-C trial dengan subyek 1050 pasien hepatitis C dengan skor ishaq >3, penggunaan simvastatin selama 3,5 tahun akan menurunkan derajat fibrosis hati. (Simon et al, 2015)

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian simvastatin terhadap kadar TGF- $\beta$ 1, skor Fibroscan, dan skor APRI pada pasien sirosis hati.

### Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen dengan randomisasi, sampel 30 orang, dibagi menjadi kelompok kontrol diberikan plasebo dan perlakuan diberikan simvastatin 20 mg/hari peroral selama 4 minggu. Kriteria inklusi : Usia 18 s/d 60 tahun, Sirosis Hepatis ditandai secara klinis, laboratorium dan USG Hepar, Pasien bersedia berpartisipasi ditandai dengan informed consent. Kriteria Eksklusi : Pasien Hamil, Infeksi, Pasien Encephalopathy grade II-IV, Keganasan/kanker, Diabetes mellitus, Gagal ginjal kronik, Gagal jantung, Terapi Simvastatin > 3 bulan, Obesitas, Ascites permagna. Sebelum dan sesudah perlakuan dilakukan pengukuran kadar TGF  $\beta$ 1, skor fibroscan, dan skor APRI. Analisis statistik menggunakan SPSS 22 for windows. Uji beda dua rerata menggunakan uji parametrik (uji t independent, uji t berpasangan) dan jika data variabel berdistribusi normal atau uji non parametrik (*Mann-Whitney / Wilcoxon Signed Rank Test*). P bermakna jika  $p < 0,05$ .

### Hasil Penelitian dan Pembahasan

Karakteristik dasar subyek penelitian dan uji homogenitas dapat dilihat pada tabel 1. Berdasarkan data tersebut tampak bahwa karakteristik dasar subyek penelitian pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan adalah homogen.

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

| Variabel                         | Kontrol   |             | Perlakuan |             | P value |
|----------------------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|---------|
|                                  | Rata-rata | Std Deviasi | Rata-rata | Std Deviasi |         |
| Hemoglobin (g/dL)                | 11,38     | 1,68        | 11,27     | 1,08        | 0,838   |
| Trombosit ( $10^3/\mu\text{l}$ ) | 103,67    | 31,10       | 88,43     | 23,01       | 0,148   |
| Albumin (g/dL)                   | 3,08      | 0,51        | 3,04      | 0,65        | 0,865   |
| PT (s)                           | 16,67     | 4,37        | 15,87     | 1,82        | 0,530   |
| SGOT (U/L)                       | 77,20     | 94,62       | 80,36     | 134,59      | 0,880   |
| SGPT (U/L)                       | 38,40     | 51,52       | 36,93     | 79,97       | 0,652   |
| Billirubin-I (mg/dL)             | 0,87      | 0,45        | 1,01      | 0,71        | 0,880   |
| Billirubin-II (mg/dL)            | 0,75      | 0,49        | 0,67      | 0,40        | 0,621   |
| Billirubin Total (mg/dL)         | 1,62      | 0,84        | 1,68      | 1,08        | 0,880   |
| INR                              | 1,42      | 0,50        | 1,35      | 0,28        | 0,780   |

Hasil pengujian beda 2 mean kelompok kontrol dan perlakuan untuk variable TGF  $\beta$ 1, skor Fibroscan, dan skor APRI pada kondisi sebelum perlakuan pemberian simvastatin menunjukkan hasil pengujian yang tidak signifikan pada derajat signifikansi 5 persen ( $p > 0,05$ ). Dengan demikian variabel TGF  $\beta$ 1, skor Fibroscan, dan skor APRI yang ada pada kelompok kontrol dan perlakuan pada kondisi sebelum perlakuan pemberian simvastatin tidak berbeda secara meyakinkan. (Tabel 2).

Tabel 2. Perbandingan TGF $\beta$ 1, Skor Fibroscan dan Skor APRI pada Kelompok Kontrol dan Perlakuan di Kondisi Sebelum Perlakuan.

| Variabel                           | Kontrol   |             | Perlakuan |             | P value |
|------------------------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|---------|
|                                    | Rata-rata | Std Deviasi | Rata-rata | Std Deviasi |         |
| TGF $\beta$ 1 ( $\mu\text{g/dL}$ ) | 21,74     | 9,71        | 20,98     | 7,80        | 0,817   |
| Skor Fibroscan (kpa)               | 17,85     | 5,32        | 22,29     | 14,65       | 0,477   |
| Skor APRI                          | 24,74     | 19,99       | 40,13     | 41,28       | 0,591   |

Hasil pengujian beda 2 mean kelompok kontrol dan perlakuan untuk variable TGF  $\beta$ 1 dan skor Fibroscan pada kondisi sesudah perlakuan pemberian simvastatin menunjukkan hasil pengujian yang signifikan untuk variabel TGF  $\beta$ 1, dan variabel skor Fibroscan dengan derajat signifikansi 5 persen ( $p < 0,05$ ). Namun untuk variabel skor APRI post menunjukkan hasil pengujian yang tidak signifikan pada derajat signifikansi 5 persen ( $p > 0,05$ ). (Tabel 3).

Tabel 3. Perbandingan TGF $\beta$ 1, Skor Fibroscan, dan Skor APRI Kelompok Kontrol dan Perlakuan pada Kondisi Sesudah Perlakuan.

| Variabel                           | Kontrol   |             | Perlakuan |             | P value |
|------------------------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|---------|
|                                    | Rata-rata | Std Deviasi | Rata-rata | Std Deviasi |         |
| TGF $\beta$ 1 ( $\mu\text{g/dL}$ ) | 25,60     | 11,71       | 16,20     | 5,50        | 0,011*  |
| Skor Fibroscan (kpa)               | 23,62     | 15,56       | 13,61     | 4,02        | 0,027*  |
| Skor APRI                          | 26,70     | 24,63       | 23,41     | 17,61       | 0,747   |



Hasil pengujian beda 2 mean uji t untuk sampel berpasangan terhadap variabel TGF  $\beta$ 1 dan skor Fibroscan sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok sampel perlakuan menunjukkan hasil pengujian yang signifikan pada derajat signifikansi sebesar 5 persen ( $p < 0,05$ ) untuk kedua variabel tersebut. Hal itu dapat diartikan bahwa setelah mendapatkan perlakuan pemberian simvastatin, variabel TGF  $\beta$ 1 dan skor Fibroscan mengalami perubahan secara meyakinkan. Variabel TGF  $\beta$ 1 dan skor Fibroscan setelah perlakuan mengalami perubahan yang menurun secara meyakinkan, demikian pula variabel skor APRI mengalami perubahan yang menurun secara meyakinkan (signifikan). (Tabel 4).

Tabel 4. Perbandingan TGF- $\beta$ 1, Skor Fibroscan dan Skor APRI Sebelum dan Sesudah Perlakuan pada Kelompok perlakuan

| Variabel                    | Sebelum   |             | Sesudah   |             | P value |
|-----------------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|---------|
|                             | Rata-rata | Std Deviasi | Rata-rata | Std Deviasi |         |
| TGF $\beta$ 1 ( $\mu$ g/dL) | 21,74     | 9,71        | 25,60     | 11,71       | 0,013*  |
| Skor Fibroscan (kpa)        | 17,85     | 5,32        | 23,62     | 15,56       | 0,049*  |
| Skor APRI                   | 24,74     | 19,99       | 26,70     | 24,63       | 0,002** |

Hasil perhitungan beda 2 mean dengan uji Mann Whitney antar variable delta-TGF  $\beta$ 1, delta-Fibroscan, dan delta-APRI menunjukkan bahwa ketiga variabel perubahan itu (delta-TGF  $\beta$ 1, delta\_Fibroscan dan delta\_APRI) berbeda secara meyakinkan pada derajat signifikansi 5 persen ( $p < 0,05$ ).(Tabel 5).

Tabel 5. Perbandingan TGF- $\beta$ 1, Skor Fibroscan dan Skor APRI Sebelum dan Sesudah Perlakuan

| Variabel                          | Kontrol   |             | Perlakuan |             | P value |
|-----------------------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|---------|
|                                   | Rata-rata | Std Deviasi | Rata-rata | Std Deviasi |         |
| Delta-TGF $\beta$ 1 ( $\mu$ g/dL) | -3,86     | 5,18        | 4,77      | 6,22        | 0,001** |
| Delta-Fibroscan (kpa)             | -5,77     | 11,06       | 8,68      | 14,95       | 0,001** |
| Delta-APRI                        | -1,96     | 15,79       | 16,72     | 26,55       | 0,010*  |

Pemberian simvastatin akan menurunkan kadar TGF  $\beta$ 1, skor fibroscan, dan

skor APRI pada pasien sirosis hati. Hal ini dapat dilihat dari pemberian simvastatin 20 mg selama 4 minggu akan menurunkan kadar TGF  $\beta$ 1, skor fibroscan, dan skor APRI pada pasien sirosis hati

Mekanisme efek pleiotrofik statin berhubungan dengan inhibisi sintesis isoprenoid intermediates jalur mevalonat seperti isopentenyl adenosine, farnesylpyrophosphate dan geranylgeranyl pyrophosphate. Intermediate ini berfungsi sebagai pengait protein ke lipid di membran sel (lipid anchors) untuk modifikasi pasca translasi sejumlah protein yang terlibat dalam jalur transduksi sinyal intraseluler termasuk heterotrimeric G proteins dan small guanosine-triphosphate (GTP)-binding protein, seperti Ras, Rho dan Rac1 (Tamargo et al., 2007). Small molecular weight G-protein tersebut terlibat dalam proliferasi sel, diferensiasi, apoptosis, migrasi, kontraksi dan pengaturan transkripsi gen (McFarlane et al, 2002). Rho mempunyai aktivitas biologis yang sangat luas, meliputi pengaturan actin cytoskeleton, migrasi seluler, perkembangan neuronal, morfogenesis, transkripsi gen dan stabilitas messenger Ribonucleic acid (mRNA) serta divisi dan adhesi sel. Juga berperan pada struktur dan fungsi vaskuler. Secara singkat, efek Rho terhadap VSMC dan sel endotel adalah proaterogenik (Sadowitz et al., 2010).

Rac mengaktifkan Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oksidase pada Smooth Muscle Cell (SMC) dan endotel, merupakan sumber utama ROS pada dinding vaskuler. Peningkatan produksi ROS akan berakibat terjadinya disfungsi endotel dan perkembangan aterosklerosis. Wassmann et al melaporkan bahwa atorvastatin menurunkan produksi ROS yang dipicu oleh angiotensin II dan endothelial growth factor (EGF). Lebih lanjut dijelaskan bahwa atorvastatin tersebut menurunkan Rac di membran dan meningkatkan Rac di sitoplasmik sehingga terjadi penurunan aktivitas NADPH oksidase (Paul 2003).

Aktivasi reseptor Angiotensin 1 (AT1) angiotensin oleh angiotensin II dalam sel-sel pembuluh darah adalah salah satu mekanisme yang paling menonjol dari produksi ROS in vitro maupun in vivo. Tingkat ekspresi reseptor AT1 mengikuti dan dipengaruhi oleh up atau down-regulasi dari aktivitas renin angiotensin sistem (RAAS). Telah ditunjukkan bahwa statin

menghambat isoprenylation posttranslational GTP-binding protein kecil dalam sel otot polos pembuluh darah. Rac1 GTPase diduga penting bagi aktivasi NADPH oksidase dan pelepasan radikal bebas. Rac1 adalah pascatranslasi geranylgeranylated. Pemberian statin menurunkan translokasi membran Rac1 bawah kondisi basal dan benar-benar mencegah angiotensin II yang dimediasi peningkatan ekspresi Rac1 dalam membran sel (Wassmann S et al, 2001).

Nucleus Factor kappa Beta (NF $\kappa$ B) memiliki peran dalam kekebalan seminal, karena hal itu akan mengaktifkan gen pro inflamasi encoding. Hal ini diaktifkan oleh fosforilasi, ubiquitination, dan degradasi proteolitik berikutnya dari Inhibitor of Kappa b Kinase (IKK). NF $\kappa$ B yang dibebaskan bertranslokasi ke inti dan mengikat sebagai faktor transkripsi motif Kappa b (kb) dalam target promotor gen, yang mengarah ke transkripsi. Antioksidan dapat menghambat aktivasi nucleus factor  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) (Guntur 2008).

Statin mempunyai kemampuan antioksidan sehingga mampu sebagai antioksidan berperan sebagai inhibitor terhadap Inhibitor  $\kappa$ B kinase (IKK) sehingga aktivasi nucleus factor  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) terhambat akibatnya terjadi penurunan jumlah sitokin proinflamasi diantaranya IL-6 dan TNF- $\alpha$ . TNF- $\alpha$  yang berlebihan akan memicu terjadinya stres oksidatif (Guntur, 2008). Sehingga akan terjadi penurunan derajat fibrosis pada pasien sirosis hati.

Penelitian sebelumnya pada hewan coba tikus, Simvastatin diketahui mempunyai efek anti fibrotik hepar yang lebih baik dibandingkan fluvastatin (lukisvaya et al, 2007). Penelitian ini menggunakan tikus model fibrosis hati yang diinduksi oleh pemberian tioacetamid 200 mg/kg 2 kali seminggu selama 12 minggu. Penelitian tersebut membandingkan efektifitas simvastatin 5 mg/kg, simvastatin 10 mg/kg, dan fluvastatin 10 mg/kg secara oral selama 2 bulan setelah 12 minggu dilakukan pemberian tioacetinamide. Derajat fibrosis hati diukur melalui pemeriksaan histologi liver dengan pewarnaan mallory azan hydroxiprolin, dan pengukuran kadar mRNA dari prokolagen 1, MMP 13, dan TIMP 1. Hasil penelitian menunjukkan bahwa simvastatin mempunyai anti fibrotik sedang, sedangkan

fluvastatin tidak mempunyai anti fibrotik. Hal ini dibuktikan dengan perbaikan histologi liver dan peningkatan kadar mRNA MMP 13 pada tikus yang diberikan simvastatin dosis 10 mg (lukisvaya et al, 2007).

Yang et al melaporkan pemberian simvastatin disertai protein kinase C inhibitor akan menurunkan aktifitas sel stelat hepar, mengurangi deposisi kolagen, dan menurunkan derajat fibrosis hati pada mencit model sirosis. (Yang et al, 2011). Penelitian oleh Yang et al menggunakan mencit model fibrosis hati yang diinduksi oleh injeksi intraperitoneal karbon tetraklorida selama 6 minggu, selanjutnya diberikan pravastatin dan enzasaurin (inhibitor protein kinase C) selama 5 minggu. Penilaian fibrosis hati menggunakan pemeriksaan histologis liver menggunakan pewarnaan masson trichome dan pemeriksaan imunohistokimia  $\alpha$ -smooth muscle actin untuk menunjukkan aktifasi HSC. Hasil penelitian menunjukkan statin akan memperbaiki gambaran histologis liver dan menurunkan aktifasi HSC, efek ini akan bertambah dengan pemberian kombinasi statin dan enzasaurin (inhibitor protein kinase C) (Yang et al, 2011).

Shirin et al melaporkan bahwa artovastatin dan rosuvastatin tidak mempunyai efek anti fibrotik pada tikus model sirosis (Shirin et al, 2013). Penelitian ini menggunakan tikus model fibrosis hati dengan induksi tioacetamide selama 12 minggu dan menggunakan obat artovastatin dosis 1, 10, dan 20 mg/kg, rosuvastatin dosis 1, 2,5, 5, 10, dan 20 mg/kg. Penilaian derajat fibrosis menggunakan pemeriksaan histologi, pengukuran kadar hisroksiprolin, kadar malondialdehid, pengukuran HSC. Hasil penelitian menunjukkan bahwa artovastatin dan rosuvastatin tidak mempunyai efek perbaikan pada fibrosis hati. Akan tetapi penelitian ini menunjukkan bahwa baik artovastatin dan rosuvastatin aman, tidak mempunyai efek samping, tidak menambah mortalitas, dan ditoleransi baik pada pada tikus model fibrosis, hal tersebut ditunjukkan dengan kadar enzim transaminase, kadar malondialdehyde, kadar hydroxiprolline, dan pemeriksaan histologis yang tidak bertambah buruk pada tikus yang mendapatkan statin (Shirin et al, 2013). Percobaan lain pada tikus model sirosis menunjukkan manfaat antifibrotik

pada simvastatin, tetrandrien, dan candesartan (Darwin dan Aziz, 2006).

Penelitian pada manusia, HALT-C trial merupakan penelitian kohort yang meneliti pengaruh simvastatin pada subyek dengan hepatitis C kronis dengan penggunaan simvastatin selama 3,5 tahun akan menurunkan derajat fibrosis hati (Simon et al, 2015). Penelitian ini melibatkan 1050 subyek penelitian di Finlandia dan diikuti selama 3,5 tahun. Penilaian derajat fibrosis hati menggunakan skor Ishak. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada subyek hepatitis C yang menggunakan statin akan terjadi penurunan derajat fibrosis hati dengan rata-rata 0,34, sedangkan pada subyek yang tidak menggunakan statin terjadi kenaikan skor ishak rata-rata 0,42 dengan Hazard Ratio 0,31 (95% CI 0,1-0,97). Kelemahan penelitian ini tidak menyebutkan dosis simvastatin (Simon et al, 2015).

Penilaian derajat dari sirosis hati bisa dilakukan berbagai macam cara. Sebagai baku emas dalam mengukur derajat fibrosis hati adalah dengan menggunakan biopsi hepar dan selanjutnya diinterpretasikan dalam skor Metavir. Tindakan ini merupakan tindakan invasif pasien akan menderita nyeri, bisa terjadi perdarahan, dan walaupun jarang bisa menimbulkan kematian. Dengan hasil sampel yang kecil mungkin bisa terjadi kesalahan pengambilan sampel (Mona et al, 2011). Metode non invasif mulai banyak digunakan dalam mengukur derajat fibrosis hati. Luo melaporkan bahwa akurasi diagnostik dari TGF  $\beta$ 1 pada fibrosis hati pasien sirosis adalah cukup baik dengan area under curve 82,5% (Luo et al, 2005). Fibroscan merupakan alat non invasif untuk mengukur fibrosis hati dengan cara mengukur kekakuan hati. Metode fibroscan ini tidak menimbulkan nyeri dan sangat baik dalam mendiagnosis fibrosis hati dengan area under curve >90% (Mona et al, 2011). AST to platelet index ratio (APRI) merupakan alat untuk mengukur fibrosis hati yang sederhana dan mudah dilakukan. Sensitivitas dan spesifitas APRI dalam mendiagnosis fibrosis adalah 76% dan 71% (Shaheenn et al, 2007).

Penelitian ini menggunakan TGF  $\beta$ 1, skor fibroscan, dan skor APRI sebagai penanda fibrosis hati. Penelitian sebelumnya simvastatin sebagai anti fibrotik hati belum pernah dilakukan

menggunakan penanda TGF  $\beta$ 1, skor fibroscan, dan skor APRI sebagai penanda fibrosis hati. Penelitian ini menunjukkan keselarasan dengan penelitian lainnya bahwa simvastatin mempunyai efek anti fibrotik pada sirosis hati di mana pada penelitian ini ditunjukkan dengan penurunan kadar TGF  $\beta$ 1, skor fibroscan, dan skor APRI pada pasien sirosis hati pada pemberian simvastatin 20 mg selama 4 minggu.

### Kesimpulan

1. Pemberian simvastatin menurunkan kadar TGF- $\beta$ 1 pada pasien sirosis hati
2. Pemberian simvastatin menurunkan skor fibroscan pada pasien sirosis hati
3. Pemberian simvastatin menurunkan skor APRI pada pasien sirosis hati

### Daftar Pustaka

- Abenavoli L. 2007. Elastography in hepatology. *Can J gastroenterol*; 21 (12) : 839 – 42
- Abraldes JG, Rodriguez-Vilarrupla A, Graupera M, et al. 2007. Simvastatin treatment improves liver sinusoidal endothelial dysfunction in CCl4 cirrhotic rats. *J Hepatol*. 46. Pp : 1040–1046
- Anand, B.S. 2002. Cirrhosis of Liver. *Western Journal of Medicine*, Vol. 171, p. 110-115.
- Bader T. 2010. The Myth of Statin-Induced Hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol*; 105 Pp: 978–980
- Bansal MB and Friedman SL. 2011. Hepatic Fibrogenesis. In : Dooley JS, Lok ASF, Burroughs AK, Heathcote EJ (Editors). *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System. 12th Edition*. West Sussex: Blackwell Publishing Ltd. Pp : 94-102
- Bataler R, Brenner DA. 2005. Liver Fibrosis. *J. Clin. Invest*. 115:209–218
- Bataller R Brenner DA. 2009. *Miscellaneous, Overview of liver fibrosis, Textbook of Gastroenterology, fifth Edition*. Blackwell Publishing. Pp 658 – 79
- Beddosa P, Poynard T. 1996. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative study Group. *Hepatology*.; 24 ; 289 – 93.



- Bemion D, Arthur MJP. 2001. ekstraselluler matrix degradation and the role of stellata cells. *Semin Liv Dis* 21; 373 – 84.
- Benyon RC dan Iredale JP. 200. Is liver fibrosis reversible? *gut*.46.4.44346: 443-446 G
- Bergkamen HS. 2007. *Hepatocyte apoptosis and necrosis. Textbook of Hepatology From Basic Science to Clinical Practice, Third Edition*. Blackwell Publishing;335-347
- Czczot H, Scibior D, Skrzycki M, Podsiad M. 2006. Glutathione and GSH-dependent enzymes in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Acta Biochim Pol* 53: 237–242.
- Cobbold JFL. 2007. Transient elastography for assesment of chronic liver disease: ready for clinic. *World J Gastroenterology*. 4791 - 97
- Dahlan M.S. 2009. Menggunakan rumus besar sampel secara benar. Dalam : Dewi J (editor). *Besar sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan*. Salemba Medika. Jakarta. Edisi 2. Pp: 33-78
- Darwin IE dan Aziz HK. 2006. Role of simvastatin, tetrandrine and candesartan in experimental induced liver fibrosis in rats. *Alexandria Journal of Medicine*; 42: 27-31
- Ekong U, Zeng S, Dun H, Feirt N, Guo J, Ippagunta N, et al. 2006. Blockade of the receptor for advanced glycation end products attenuates acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *J Gastroenterol Hepatol* 21: 682–688.
- Franchis R. Evolving. 2005. Consensus In Portal Hypertension Report Of The Baveno IV Consensus Workshop On Methodology Of Diagnosis And Therapy In Portal Hypertension. *J Hepatol* .43. Pp : 167–176
- Ferri FF. 2015. Cirrhosis. In : Ferri FF (editor). *Ferri's Clinical Advisor*. Alpert : Elsevier. Pp : 297-8
- Friedman SL. 2007. Cellular and molecular pathobiology of liver fibrosis and its pharmacological intervention. *Hepatology*; 590-599
- Goodman and Gilman. 2008. Drug Therapy for Hypercholesterolemia and Dyslipidemia. In Brunton L, Parker K, Blumental D and Buxton I (editors). *Goodman & Gilman's*
- Manual of Pharmacology and Therapeutics*. Mc Graw-Hill Companies. USA, Pp 611-15
- Gressner AM, Weiskirchen R. Modern pathogenik concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF- $\beta$  as mayor player and therapeutic targets. *J. cell. Mol. Med*. 2006; 10; 76–99.
- Grigorescu M. 2006. Noninvasiv biochemical marker of liver fibrosis. *J gastrointestin Liver Dis*; 149-159.
- Grunhage F, lammert F. 2003. *Assesment of hepatic fibrosis in chronic viral hepatitis. Hepatology- A clinical textbook*. New York : McGraw Hill. 291 – 300.
- Guntur HA. 2008. SIRS, sepsis dan syok septik imunologi, Diagnosis dan Penatalaksanaan). Dalam : Guntur (editor). *Perspektif masa depan imunologi-infeksi*. Sebelas Maret University Press. Surakarta. Pp: 35-37
- Guyton A and Hall J. 2011. Liver. In : Guyton A, Hall J. (editors). *Textbook of Medical Physiology*. 12edition. Philadelphia : Saunders Elsevier. Pp : 967-85
- Hadi, Sujono. 2002 . *Gastroenterologi* . Bandung : PT Alumni. Hal : 613 – 651.
- Hyogo H, Yamagishi S. 2008. Advanced glycation end products (AGEs) and their involvement in liver disease. *Curr Pharm Des* 14: 969–972
- Iredale JP. 2007. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. *J. Clin. Invest*. 117:539–548
- Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. 2008. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ*;178(5). Pp: 576-584
- Judajana. 2005. Simposium Pelaksanaan Pembuatan Proposal Penelitian. FK-UNAIR.
- Khimji A, Shao R, Rockey D. 2008. Divergent Transforming Growth Factor- $\beta$  Signaling in Hepatic Stellate Cells after Liver Injury. *Am J Pathol*. 173(3): 716–727
- Kirkham P. 2007. Oxidative stress and macrophage function: a failure to resolve the inflammatory response. *Biochem Soc Trans* 35: 284–287

- Knopp RH. 1999. Drug Treatment of Lipid Disorders. *NEJM*, 341(7) Pp: 498-508
- Kumar S, Grace ND, Qamar AA. 2012. Statin Therapy Decreases the Risk of Hepatic Decompensation in Cirrhosis. *Gastroenterology* 142 (5) 1 Pp: 919-920
- Kuntz E, Kunt HD. 2008. Liver Cirrhosis. In: Kuntz E, Kunt HD. (editors). *Hepatology, Textbook and Atlas. 3rd Edition*. Chapter 35 : 738-772.
- Kusumobroto HO. 2007. Dalam : Lesmana, Sulaiman, Akbar, Noer. Editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Hati*. Jakarta: Jayabadi. Hal : 335-45
- Liu Y, Dai B, Xu C, Fu L, Hua Z, Mei C. 2011. Rosiglitazone Inhibits Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 Mediated Fibrogenesis in ADPKD Cyst-Lining Epithelial Cells. *PLoS ONE* 6(12): e28915
- Lukivskaya O, Popov Y, Zaks J, Schuppan D, Buko V. 2007. Comparison of two statins efficacy on a reversibility of experimental rat liver fibrosis. *EASL*; 11-14:4.
- Luo R, Yang S, Xie J, Zhao Z, He Y, Yao J. 2001. Diagnostic value of five serum markers for liver fibrosis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*;9(3):148-5
- Mahassadi AK. 2010. Diagnostic accuracy of biochemical markers of fibrosis in black African patients with chronic hepatitis B. *NEJM*. Vol 12(12);1413-1420.
- McCormick PA. 2011. Hepatic Cirrhotic. In : Dooley JS, Lok ASF, Burroughs AK, Heathcote EJ. (Editors). *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System. 12th Edition*. West Sussex : Blackwell Publishing Ltd. Pp 103-20
- McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, Sowers JR. 2002. Pleiotropic Effects Of Statins: Lipid Reduction And Beyond. *J Clin Endocrinol Metab* 87(4) Pp: 1451-1458
- Miyaki T, Nojiri S, Shinkai N, Kusakabe A, Matsuura K, Iio E, *et al.* Pitavastatin inhibits hepatic steatosis and fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis model rats. *Hepatol Res* 2011; 41: 375-385
- Mona HM, Pinzani M. 2011. Reversal of hepatic fibrosis: pathophysiological basis of antifibrotic therapies. *Hepat Med*; 3: 69-80.
- Nayak, NC. 2011. End Stage Chronic Liver Disease , Yesterday, Today and Tomorrow. In : Michelli, L Miranda. (editors). *Hepatology Research And Clinical Development Liver Cirrhosis: Causes, Diagnosis And Treatment*. New York : Nova Biomedical Books. Pp : 59 – 83.
- Nurdjanah, S. Sirosis Hati. Dalam : Sudoyo AW, Setiowati B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, Syam AF. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi 6 Jilid I*. Jakarta: Interna publishing. Hal 668-73
- Paul DP, Gahtan V. 2003. Noncholesterol-Lowering Effect of Statins. *Vasc Endovasc Surg*, 37 Pp: 301-13
- Rifa'i M. 2009. *Signal Transduksi Dan Sistem Pertahanan Tubuh*. Malang : Galaxy Science. Hal : 245-67
- Rombouts K, Kisanga E, Hellemans K, Wielant A, Schuppan D, Geerts A. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on proliferation and protein synthesis by rat hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2003; 38: 564-572
- Sadowitz B, [Maier KG](#), [Gahtan V](#). 2010. The pleiotropic effects of statins in cardiovascular disease. *Vasc Endovascular Surg* 44(4) Pp: 241-251
- Sage PB. 2007. Liver and biliary tract histology. *Textbook of Hepatology From Basic Science to Clinical Practice, Third Edition*. London : Blackwell Publishing; 9-19.
- Santjaka A. 2011. Teknik sampling. dalam : Sigit H, Abay F (editors). *Statistik untuk penelitian kesehatan*. Yogyakarta : Nuha Medika. Edisi I. Pp: 50-66
- Sebekova KV, Kupcova R, Schinzel A, Heidland J. 2002. Markedly elevated levels of plasma advanced glycation end products in patients with liver cirrhosis — amelioration by liver transplantation. *J Hepatol* 36: 66–71.
- Shaheen AA, Myers RP. 2007. Diagnostic accuracy of the Aspartate aminotransferase- to – Platelet Ratio Index for the prediction of hepatitis C – related fibrosis : A systematic review. *Hepatology*; 912 – 20.
- Shirin H, Sharvit E, Aeed H, Gavish D, Bruck R. 2013. Atorvastatin and rosuvastatin do not prevent thioacetamide induced liver cirrhosis in rats. *World J Gastroenterol* ;19(2): 241-248



- Silbernagl S., Lang F. 2003. *Fibrosis dan sirosis hati. Teks dan Atlas berwarna; Patofisiologi*. Jakarta : EGC. 172 -73.
- Simon TG, King LY, Zheng H, Chung RT. 2015. Statin Use is associated with a reduced risk of fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. vol. 62 j 18–23
- Stancu C, Sima A. 2001. Statins: Mechanism Of Action And Effects. *J Cell Mol Med* (5) 4 Pp: 378-387
- Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Núñez L, Vaquero M, Delpón E. 2007. Lipid Lowering Therapy With Statins, A New Approach To Antiarrhythmic Therapy. *Pharmacology & Therapeutics* 114 Pp: 107–126
- Tarantino G , Conca P, Riccio A, Tarantino M, Di Minno M, Chianese D, *et al.* 2008. Enhanced serum concentrations of transforming growth factor-beta1 in simple fatty liver: is it really benign? *Journal of Translational Medicine*, 6:72
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 39: 44–84.
- Videla LA. 2009. Oxidative stress signaling underlying liver disease and hepatoprotective mechanisms. *World J Hepatol* 31: 72–78.
- Vita RJ, Galán E, Santamaría B, López S, Díez R, Colio LM, *et al.* 2008. Essential role of TGF-beta/Smad pathway on statin dependent vascular smooth muscle cell regulation. *PLoS One*; 3(12):e3959.
- Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ. 2003. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*;38:518–26.
- Wassmann S, Laufs U, Baumer AT, Muller K, Konkol C, Sauer H, *et al.* 2000. Inhibition of Geranylgeranylation Reduces Angiotensin II Mediated Free Radical Production in Vascular Smooth Muscle Cells: Involvement of Angiotensin AT1 Receptor Expression and Rac1 GTPase. *Mol Pharmacol* (59). Pp :646–654
- Wei Wang, Zhao C, Zhou J, Zhen Z, Wang Y, Shen S. 2013. Simvastatin Ameliorates Liver Fibrosis via Mediating Nitric Oxide Synthase in Rats with Non-Alcoholic Steatohepatitis-Related Liver Fibrosis. *PLoS One.*; 8(10): e76538.
- Wolfrum S, Jensen KS, Liao JK. 2003. Endothelium-Dependent Effects of Statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23 Pp: 729-736
- Wu SD. 2008. Staging of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients with a composite predictive model: A comparative study. *World J. Gastroenterology* 28;16; 501-507.
- Xu R, Zhang Z, Wang FS. 2012. Liver fibrosis: mechanisms of immune-mediated liver injury. *Cellular & Molecular Immunology*;9, 296–301
- Yagmur E, Tacke F, Weiss C, Lahme B, Manns MP, Kiefer P, *et al.* 2006. Elevation of Nε-(carboxymethyl) lysine-modified advanced glycation end products in chronic liver disease is an indicator of liver cirrhosis. *Clin Biochem* 39: 39–45.
- Yanez RM, Dávalos A, Castillo J. 2008. Withdrawal From Statins: Implications For Secondary Stroke Prevention And Acute Treatment. *Int J Stroke* 3(2) Pp: 85-87
- Yang JJ, Yoon JH, Bang YJ, Lee SH, Lee SM, Byun HJ, *et al.* 2010. Synergistic antifibrotic efficacy of statin and protein kinase C inhibitor in hepatic fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 298: G126–G132,
- Zafra C, Abalde JG, Turnes J, Berzigotti A, Fernández M, García-Pagán JC, *et al.* . enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*; 126: 749-755
- Sebastian G, Alberti A. 2006. Noninvasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. *World J Gastroenterol* 12; 3682-3694 Humana Press Inc, Totowa, New Jersey, pp 236-57.
- Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, and Vita JA. 2003. The Clinical Implications of Endothelial Dysfunction. *JACC*, 42(7):1149-60.
- Wolfrum S, Kristin S and Liao JK. 2003. Endothelium-Dependent Effect of Statin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23: 729-36.

- Yanez MR, Agulla J, Gonzalez RR, Sobrino T and Castillo J. 2008. Review: Statin and Stroke. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 2(3): 157-66.
- Zoccai GG, Abbate A, Liuzzo G and Biasucci LM. 2003. Atherothrombosis, Inflammation and Diabetes. *JACC*, 41(7): 1071-77.

