



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

## Pengaruh penambahan terapi statin terhadap hipertensi portal pada pasien dengan sirosis: sebuah tinjauan sistematis



CrossMark

Made Ayu Agustia Pradnyani<sup>1\*</sup>, Kadek Intan Murti Dewi<sup>2</sup>, Catarina Budiono<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dokter Internsip, RS Surya Husadha Ubung, Denpasar, Bali, Indonesia

<sup>2</sup>Dokter Internsip, RS Islam Siti Hajar, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUD Provinsi NTB, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia

### ABSTRACT

**Background:** Cirrhosis can cause portal hypertension, which is characterized by an increase in the hepatic venous pressure gradient (HVPG) >5 mmHg. Portal hypertension is associated with the formation of gastroesophageal varices as well as variceal bleeding and death. The addition of therapy with statins is considered to have pleiotropic effects by increasing nitric oxide (NO) production and reducing stellate cell activity so that it can be an effective therapy for portal hypertension. This systematic review aims to examine the effect of statin administration on portal hypertension in cirrhosis patients.

**Methods:** This study used a descriptive study design by searching published scientific articles using the Preferred Reporting, Items for Systematic Review and Meta Analyses (PRISMA) method. The search was

carried out using the databases PubMed, ScienceDirect, Google Scholar and The Cochrane Library.

**Results:** Twelve articles were reviewed in this systematic observation including 7 randomized clinical trial (RCT) studies and 5 cohort studies included in this systematic observation. The addition of statins can reduce portal hypertension and a statistically significant reduction in mortality in the treatment group, while the secondary outcomes of variceal bleeding and variceal re-bleeding still require further evaluation because they tend not to be statistically significant.

**Conclusion:** Statins have the potential to reduce portal hypertension and reduce mortality in patients with liver cirrhosis, but more evidence is needed before they can be widely recommended.

**Key Words:** cirrhosis, portal hypertension, statins, variceal bleeding.

**Cite This Article:** Pradnyani, M.A.A., Dewi, K.I.A., Budiono, C. 2024. Pengaruh penambahan terapi statin terhadap hipertensi portal pada pasien dengan sirosis: sebuah tinjauan sistematis. *Intisari Sains Medis* 15(1): 5-13. DOI: 10.15562/ism.v15i1.1925

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Sirosis dapat menyebabkan hipertensi portal, yang ditandai dengan adanya peningkatan *hepatic venous pressure gradient* (HVPG) >5 mmHg. Hipertensi portal berhubungan dengan pembentukan varises gastroesofageal serta perdarahan varises dan kematian. Penambahan terapi dengan statin dinilai memiliki efek pleiotropik dengan meningkatkan produksi *nitric oxide* (NO) dan menurunkan aktivitas sel stelata sehingga bisa menjadi terapi yang efektif untuk hipertensi portal. Tinjauan sistematis ini bertujuan untuk menelaah pengaruh pemberian statin terhadap hipertensi portal pada pasien sirosis.

**Metode:** Studi ini menggunakan desain studi deskriptif dengan penelusuran artikel ilmiah terpublikasi menggunakan metode *Preferred Reporting, Items for Systematic Reviews and Meta Analysis* (PRISMA).

Pencarian dilakukan dengan basis data *PubMed*, *ScienceDirect*, *Google Scholar* dan *The Cochrane Library*.

**Hasil:** Dua belas artikel ditelaah dalam tinjauan sistematis ini termasuk 7 penelitian *randomized clinical trial* (RCT) dan 5 penelitian kohort termasuk dalam tinjauan sistematis ini. Penambahan statin dapat menurunkan hipertensi portal dan penurunan mortalitas yang signifikan secara statistik pada kelompok perlakuan, sedangkan luaran sekunder terhadap perdarahan varises dan perdarahan ulang varises masih membutuhkan evaluasi lebih lanjut karena cenderung tidak bermakna secara statistik.

**Simpulan:** Statin berpotensi menurunkan hipertensi portal dan mengurangi angka kematian pada pasien sirosis hati, namun diperlukan lebih banyak bukti sebelum dapat direkomendasikan secara luas.

\*Korespondensi:

Made Ayu Agustia Pradnyani; Dokter Internsip, RS Surya Husadha Ubung, Denpasar, Bali, Indonesia; agustia322@gmail.com

Diterima: 02-11-2023

Disetujui: 11-12-2023

Diterbitkan: 08-01-2024

**Kata kunci:** sirosis, hipertensi portal, statin, perdarahan varises.

**Cite This Article:** Pradnyani, M.A.A., Dewi, K.I.A., Budiono, C. 2024. Pengaruh penambahan terapi statin terhadap hipertensi portal pada pasien dengan sirosis: sebuah tinjauan sistematis. *Intisari Sains Medis* 15(1): 5-13. DOI: 10.15562/ism.v15i1.1925

## PENDAHULUAN

Sirosis memiliki dampak negatif berupa luaran kesehatan dan kualitas hidup yang kurang baik serta memengaruhi ekonomi melalui beban biaya kesehatan dan terkait hilangnya pekerjaan.<sup>1</sup> Sirosis terjadi akibat proses inflamasi dalam jangka waktu lama yang mengakibatkan perubahan parenkim hepar yang sehat oleh jaringan fibrotik dan nodul regeneratif, yang menyebabkan hipertensi portal.<sup>2</sup> Hipertensi portal didefinisikan sebagai peningkatan gradien tekanan *hepatic venous pressure gradient* (HPVG) menjadi >5 mmHg, yang disebabkan oleh meningkatnya resistensi intrahepatik akibat perubahan struktur hepar yaitu fibrosis dan nodul regeneratif. Hipertensi portal merupakan penyebab langsung kejadian perdarahan varises yang mengancam nyawa.<sup>3</sup> Penurunan tekanan portal yang efektif dapat mengurangi insiden komplikasi dan memperbaiki kelangsungan hidup pada pasien sirosis. Target HPVG adalah kurang dari 12 mmHg atau penurunan >20% dari nilai awal.<sup>4</sup>

Beberapa penelitian dengan kualitas tinggi menunjukkan bahwa *non-selective beta blocker* (NSBB) atau *endoscopic band ligation* (EBL) efektif untuk profilaksis primer perdarahan varises. Pada profilaksis sekunder, kombinasi NSBB dengan EBL dianjurkan untuk mencegah perdarahan berulang.<sup>5</sup> *Beta-blocker* terbukti aman dan dapat menurunkan tekanan portal dengan mekanisme vasokonstriksi splanknik dan juga menurunkan curah jantung melalui blokade reseptor  $\beta_1$ .<sup>6</sup>

Pendekatan yang secara konseptual lebih menarik untuk memperbaiki komponen fungsional adalah dengan menggunakan obat yang akan mengurangi tekanan portal dengan memperbaiki disfungsi endotel, seperti statin. Keuntungan tambahan dari statin yaitu dapat meningkatkan aliran darah hepatic dan fungsi hati.<sup>7</sup> Statin dinilai memiliki

efek pleiotropik dengan meningkatkan ekspresi *nitric oxide synthase* (eNOS) endotel dan fosforilasi serta produksi NO. Statin juga menonaktifkan sel stelata hati dan memperbaiki fibrogenesis hati. Efek ini menyebabkan penurunan HVPG dan meningkatkan mikrosirkulasi hati dan perfusi hepatosit pada pasien sirosis sehingga bisa menjadi terapi yang efektif untuk hipertensi portal.<sup>8,9</sup> Percobaan *randomized clinical trial* (RCT) *multicenter* terbesar yang menyelidiki penggunaan statin dalam pencegahan perdarahan varises hingga saat ini, berupaya memperluas temuan ini dan menunjukkan bahwa penambahan simvastatin pada profilaksis standar dengan NSBB dan EBL akan mengurangi perdarahan ulang dan kematian setelah perdarahan varises di pasien sirosis.<sup>10</sup> Tujuan penulisan tinjauan sistematis ini adalah untuk menelaah pengaruh penambahan terapi statin terhadap hipertensi portal, kejadian dekompensasi dan mortalitas.

## METODE

### Kriteria Eligibilitas

Kriteria eligibilitas yang digunakan mengacu pada kerangka konsep yaitu *Population, Intervention, Control, dan Outcomes* (PICO). Literatur dalam tinjauan sistematis ini dipilih setelah menentukan *problem* berupa pasien dengan sirosis, *intervention* berupa penambahan terapi statin dalam menurunkan hipertensi portal, *control* yaitu pasien yang tidak mendapatkan terapi statin serta *outcomes* berupa penurunan hipertensi portal sebagai luaran utama, kejadian dekompensasi serta mortalitas sebagai luaran sekunder.

### Pemilihan literatur

Seluruh artikel penelitian mencakup kriteria inklusi berupa: (i) jurnal penelitian RCT atau penelitian observasional yang membandingkan antara pemberian

statin sebagai tambahan terapi serta yang tidak mendapatkan terapi statin dalam penurunan hipertensi portal; tahun terbit tahun 2008-2023; artikel penelitian dalam bahasa inggris, dan artikel dalam *full text*. Jurnal/artikel yang diterbitkan dalam bahasa lain selain bahasa inggris, artikel penelitian yang hanya memiliki abstrak, laporan kasus, editorial, studi kualitatif atau *literature review* termasuk kriteria eksklusi dalam tinjauan sistematis ini.

### Strategi penelusuran

Penelusuran artikel penelitian dilakukan melalui mesin pencarian *database*, yaitu *PubMed, ScienceDirect, Google Scholar* dan *The Cochrane Library* untuk semua penelitian RCT tahun 2008-2023. Basis data dicari dengan istilah pencarian berikut: *Statin or simvastatin or atorvastatin, and cirrhosis or cirrhotic, portal hypertension, esophageal varices or variceal bleeding, and mortality*. Selain itu juga dilakukan pencarian manual terhadap daftar referensi penelitian terkait, artikel, ulasan, editorial dari literatur medis.

### Pengumpulan dan ekstraksi data

Pemilihan artikel penelitian dilakukan secara mandiri oleh penulis. Data diekstraksi oleh penulis secara mandiri dan perbedaan pendapat mengenai pemilihan artikel penelitian diselesaikan melalui diskusi. Data yang diekstraksi dari masing-masing artikel penelitian meliputi penulis artikel, tahun penerbitan artikel, desain penelitian, ukuran sampel, kriteria inklusi dan eksklusi penelitian, durasi *follow-up*, serta gambaran umum populasi penelitian meliputi intervensi, dosis, penilaian HVPG, *p-value* serta *outcome* penelitian. Temuan pada tinjauan sistematis ini diterapkan berdasarkan panduan *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) tahun 2020.<sup>11</sup> Tahapan pengumpulan data penelitian tercantum pada **Gambar 1**.

## Perbandingan terapi dan penilaian outcome

Pemberian terapi statin dibandingkan dengan tanpa terapi statin dalam penilaian luaran utama berupa penurunan hipertensi portal (reduksi >20% dari nilai awal atau <12 mmHg), serta luaran sekunder berupa kejadian dekomposisi sirosis termasuk perdarahan varises serta mortalitas.

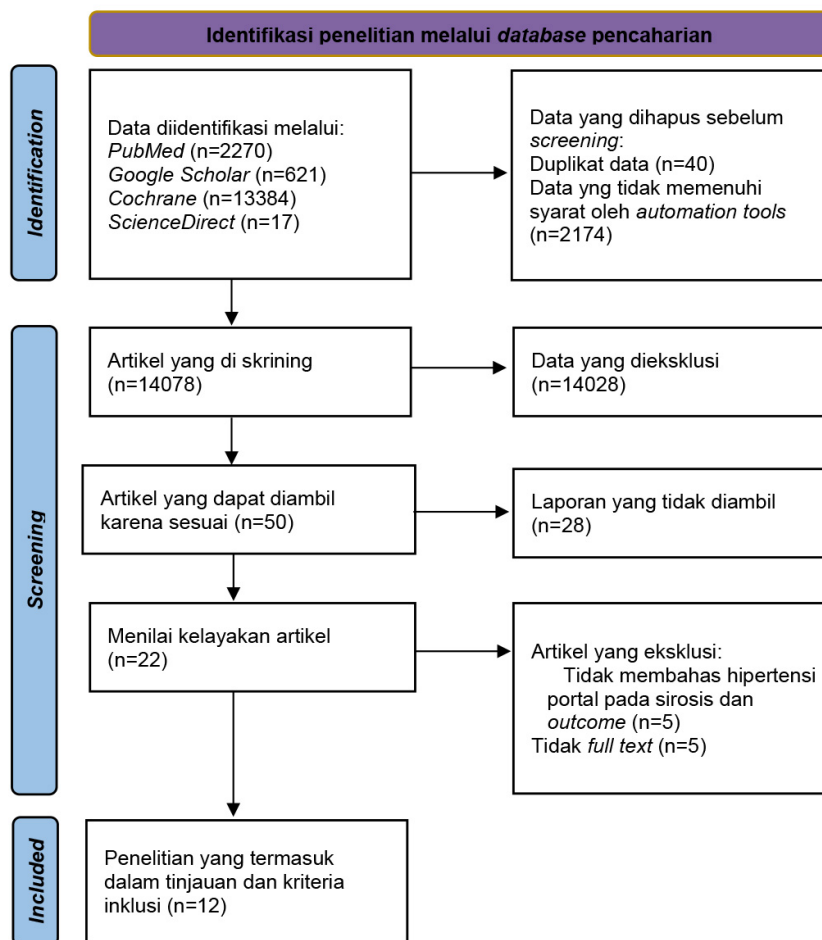
## HASIL

Berdasarkan hasil penelusuran dan pemilihan sesuai kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan 12 artikel ilmiah yang ditelaah. Data artikel merupakan artikel yang membahas mengenai pengaruh penambahan terapi statin terhadap hipertensi portal, dekomposisi sirosis, dan mortalitas. Hasil telaah ditampilkan dalam **Tabel 1**.

## PEMBAHASAN

Tiga RCT dan satu studi kohort melaporkan penurunan HVPG dengan statin lebih besar dibandingkan perubahan pada kelompok kontrol. Bishnu, *et al.*, 2017 melaporkan total jumlah pasien yang respon HVPG-nya berjumlah 10 dari 11 responden (90,91%) pada kelompok statin selama intervensi singkat 30 hari. Penelitian ini mengemukakan masing-masing kelompok memiliki rata-rata penurunan HVPG yang bermakna secara statistik ( $4,81 \pm 2,82$  kelompok propranolol dengan atorvastatin yaitu  $2,58 \pm 1,88$  mmHg (kelompok propranolol) atau secara relatif (16 vs. 30% penurunan pada kelompok atorvastatin dengan propranolol) ( $p=0,04$ ). Penurunan HVPG lebih sedikit pada kelompok kontrol, sehingga dapat dikatakan bahwa atorvastatin mempunyai peran tambahan terhadap propranolol dalam penurunan HVPG.<sup>15</sup>

Abraldes, *et al.*, 2009 telah menunjukkan bahwa simvastatin menyebabkan penurunan signifikan dari HVPG (dari  $18,5 \pm 7,2$  menjadi  $17,1 \pm 4,6$  mmHg;  $p=0,003$ ) penurunan nilai pada HVPG dengan simvastatin secara signifikan lebih besar dibandingkan dengan kelompok plasebo ( $-8,3\% \pm 12,2\%$  vs.  $-1,6\% \pm 12,3\%$ , dengan nilai  $p=0,041$ ). Penelitian ini menemukan hasil yang



**Gambar 1.** Diagram PRISMA yang menggambarkan tahapan peninjauan artikel penelitian.

signifikan setelah dilakukan stratifikasi dengan riwayat penggunaan *beta blocker* dan riwayat dekomposisi sebelumnya. Hasil signifikan mungkin disebabkan oleh penelitian mengeksklusi pasien dengan skor *Child-Pugh* 12 atau lebih yang termasuk kelas C, serta mengeksklusi pasien dengan gangguan hepar berat.<sup>12</sup> Penelitian ini juga menemukan efek penurunan tekanan portal dari simvastatin sedikit lebih tinggi pada pasien yang menerima *beta blocker* adrenergik dibanding yang tidak mendapatkan *beta blocker* ( $11,0\% \pm 14,3\%$  vs  $5,9\% \pm 10,1\%$  pada yang tidak  $\beta$ -blockers). Namun, interaksi antara simvastatin dan penggunaan *beta blocker* sebelumnya tidak signifikan ( $p=0,695$ ). Hal ini mungkin terkait dengan efek homogen simvastatin pada kedua kelompok serta menunjukkan bahwa efeknya terhadap tekanan portal bersifat tambahan dengan pengobatan standar hipertensi portal

saat ini. Secara keseluruhan, rata-rata penurunan HVPG pada kedua kelompok <20% dari *baseline*.<sup>11</sup> Hal ini mungkin disebabkan pada penelitian ini penurunan HVPG terutama disebabkan oleh peningkatan FHVP dari pada penurunan WHVP. Kontras dengan penelitian Bishnu, *et al.*, 2017 yang menyatakan penurunan HVPG disebabkan oleh penurunan WHVP, disertai dengan penurunan FHVP. Perbedaan ini mungkin disebabkan akibat perbedaan baseline HVPG pada kedua penelitian dan perbedaan jenis statin yang digunakan.<sup>15</sup> Penelitian oleh Pollo-Flores, *et al.*, 2015 mendukung temuan ini. Penelitian melaporkan pasien pada kelompok simvastatin mengalami penurunan HVPG yang signifikan secara klinis setelah mengkonsumsi 40 mg simvastatin pada 55% responder dibandingkan pasien pada kelompok plasebo (0%) ( $p=0,03$ ).<sup>13</sup>

Tabel 1. Hasil telaah data

Penulis, tahun	Desain penelitian	Jumlah sampel	Intervensi	Frekuensi dan dosis	Follow-up	Penurunan HVPG	Outcomes
Abraldes, et al., 2009 <sup>12</sup>	RCT	65 responden	27 plasebo vs. 28 statin	Simvastatin 20 mg/hari selama 1 bulan ditingkatkan 40 mg pada hari ke 15).	1 bulan	Simvastatin menurunkan HVPG signifikan dari HVPG (dari 18,5 ± 7.2 menjadi 17,1 ± 4,6 mmHg; p=0,003)	Dekompensasi sirosis & mortalitas
Pollo-Flores, et al., 2015 <sup>13</sup>	RCT	24 responden	13 plasebo vs. 11 statin	Simvastatin dengan dosis 20 mg/hari, dosis digandakan setelah 2 minggu (40 mg/hari),	3 bulan	Statin signifikan menurunkan HVPG dibandingkan plasebo (55% vs. 0%, p=0,03).	
Abraldes, et al., 2016 <sup>14</sup>	RCT	148 responden	79 plasebo vs. 69 simvastatin	Kelompok simvastatin awalnya dengan dosis 20 mg/hari, ditingkatkan menjadi 40 mg/hari pada hari ke 15.	2 tahun	Perdarahan ulang lebih sering terjadi pada plasebo dibandingkan simvastatin (28% vs. 25%, p=0,583)	
Bishnu, et al., 2017 <sup>15</sup>	RCT	23 responden	12 propranolol vs. 11 propranolol + atorvastatin	Atorvastatin 20 mg selama 30 hari.	1 tahun	Rata-rata penurunan HVPG yang bermakna secara statistik (4,81 ± 2,82 kelompok propranolol dengan atorvastatin vs. 2,58 ± 1,88 mmHg kelompok propranolol) (p=0,04).	Mortalitas lebih tinggi pada kelompok plasebo dibandingkan kelompok simvastatin (22% vs 9%, p=0,030). Kelompok kontrol lebih banyak mengalami <i>variceal bleeding</i> (5/12 vs. 4/11 kelompok statin (p=1,000) serta mortalitas kelompok kontrol lebih tinggi (1/12 vs 0/11 kelompok statin) pada <i>follow-up</i> 1 tahun.
Jha, et al., 2019 <sup>16</sup>	RCT	134 responden	69 carvedilol vs. 65 carvedilol + simvastatin	Simvastatin dimulai dengan dosis 20 mg/hari, kemudian ditingkatkan menjadi 40mg/hari setelah 7 hari.	1 tahun	Perdarahan ulang varises lebih banyak pada kelompok carvedilol dibandingkan carvedilol dan statin (26,1% vs 12,8%, p=0,07). Analisis sub kelompok dengan mengeksklusi pasien kategori <i>Child-Pugh C</i> , menemukan hasil signifikan (HR=0,323; 95% CI:0,116– 0,897; p=0,03).	Mortalitas lebih tinggi pada kelompok carvedilol dibandingkan carvedilol dan simvastatin (23,18% vs. 12,3%, p=0,16).

Penulis, tahun	Desain penelitian	Jumlah sampel	Intervensi	Frekuensi dan dosis	Follow-up	Outcomes	
						Penurunan HVPg	Dekompensasi sirosis & mortalitas
Vijayaraghavan, et al., 2020 <sup>6</sup>	RCT	121 responden	62 carvedilol vs. 59 carvedilol + simvastatin	Simvastatin dosis 20 mg/hari malam hari, jika tidak ada efek samping ditingkatkan menjadi 40 mg per hari pada hari 15 dilanjutkan selama 3 bulan.	3 bulan	Rerata penurunan HVPg lebih tinggi pada kelompok carvedilol + statin yaitu 3,15 mmHg (17,8%) vs. kelompok carvedilol 2,95 mmHg (17,3%) (p=0,98).	Follow-up 3 bulan menunjukkan tidak ada perbedaan pada kejadian <i>variceal bleeding</i> pada kontrol dan intervensi (p=0,99) serta mortalitas lebih banyak pada kelompok kontrol dibandingkan intervensi (3,7% kontrol vs. 1,2% intervensi) (p=0,32).
Eishazly, et al, 2021 <sup>17</sup>	RCT	80 responden	40 profilaksis sekunder vs. profilaksis sekunder + simvastatin	Dosis awal simvastatin 20 mg/hari selama 2 minggu dan ditingkatkan menjadi 40 mg/hari setelahnya.	1 tahun	Tingkat perdarahan ulang lebih sering terjadi pada kelompok kontrol dibandingkan kelompok statin (12,5% vs. 7,5%, p=0,456).	Manfaat kelangsungan hidup lebih lama signifikan pada kelompok simvastatin dibandingkan kontrol 92,5% vs 75%, p=0,034), terutama kelangsungan hidup pasien dengan <i>Child-Pugh A&amp;B</i> (p<0,05).
Kumar, et al, 2014 <sup>18</sup>	Kohort retrospektif	243 responden	81 statin vs. 162 kontrol	Menggunakan statin selama 3 bulan.		Mortalitas lebih tinggi pada pasien kontrol dibandingkan statin (50,6% vs 37%, p = 0,05)	Pasien dengan <i>Child-Pugh A</i> memiliki <i>survival</i> yang lebih panjang dibandingkan kontrol (p=0,005).  Kejadian dekompensasi lebih sering pada kelompok kontrol dibandingkan statin (40,5% vs. 30%, p =0,04).  Kejadian perdarahan varises lebih sering pada pasien dengan statin (11% vs. 2%, p=0,02).

Penulis, tahun	Desain penelitian	Jumlah sampel	Intervensi	Frekuensi dan dosis	Follow-up	Penurunan HVPG	Outcomes
Mohanty, et al, 2016 <sup>19</sup>	Kohort prospektif	2.747 responden	2062 kontrol vs. 685 statin	Responden menggunakan 2 jenis statin berikut (simvastatin, lovastatin, rosuvastatin, atorvastatin, pravastatin dan fluvastatin).	1 tahun	Penurunan HVPG dari <i>baseline</i> setelah 3 bulan pengamatan adalah $5,5 \pm 1.7$ mmHg dan $2,8 \pm 1,6$ mmHg diantara penerima carvedilol dan tidak respon carvedilol ( $p < 0,001$ ) Penambahan simvastatin setelah 1 bulan intervensi tambahan menurunkan $3,4$ mmHg ( $>20\%$ ) dan menurunkan $1,428$ mmHg ( $9,87\%$ ) pada <i>post</i> kronik.	Diantara 220 kejadian dekompensasi, 39 terjadi pada responden statin dan 181 pada responden yang tidak mendapatkan statin (HR=0,55; 95% CI: 0,39, 0,77; $p=0,0007$ ). Terdapat 667 kematian, 121 pada statin dan 546 pada responden yang tidak mendapatkan statin ( $p < 0,001$ ).  Perdarahan varises pada kelompok kontrol 58 responden dan 9 responden pada kelompok simvastatin ( $p = 0,01$ ; HR=0,39 95% CI: 0,19, 0,78).
Wani, et al, 2017 <sup>20</sup>	Kohort retrospektif	97 responden	35 carvedilol + simvastatin vs. 62 carvedilol	Simvastatin 20mg/ hari, ditirasi menjadi 40 mg/ hari 15 hari setelah dosis inisiasi, dilanjutkan selama 30 hari, serta carvedilol dilanjutkan 1 bulan.	3 bulan	Penurunan HVPG dari <i>baseline</i> setelah 3 bulan pengamatan adalah $5,5 \pm 1.7$ mmHg dan $2,8 \pm 1,6$ mmHg diantara penerima carvedilol dan tidak respon carvedilol ( $p < 0,001$ ) Penambahan simvastatin setelah 1 bulan intervensi tambahan menurunkan $3,4$ mmHg ( $>20\%$ ) dan menurunkan $1,428$ mmHg ( $9,87\%$ ) pada <i>post</i> kronik.	Diantara 220 kejadian dekompensasi, 39 terjadi pada responden statin dan 181 pada responden yang tidak mendapatkan statin (HR=0,55; 95% CI: 0,39, 0,77; $p=0,0007$ ). Terdapat 667 kematian, 121 pada statin dan 546 pada responden yang tidak mendapatkan statin ( $p < 0,001$ ).  Perdarahan varises pada kelompok kontrol 58 responden dan 9 responden pada kelompok simvastatin ( $p = 0,01$ ; HR=0,39 95% CI: 0,19, 0,78).
Chang, et al, 2017 <sup>21</sup>	Kohort retrospektif	1350 responden	675 statin vs 675 kontrol	Panduan statin menggunakan <i>defined daily dose</i> (DDD) dari WHO, kemudian diakumulasikan ( <i>cumulated DDD/cDDD</i> ).	5 tahun	Simvastatin menurunkan kejadian dekompensasi dibandingkan kelompok kontrol (14% vs. 29%, $p < 0,0001$ , mortalitas 9% vs. 18%, $p < 0,0001$ ) serta kejadian <i>variceal bleeding</i> 6% vs 12%, $p = 0,0002$	Diantara 220 kejadian dekompensasi, 39 terjadi pada responden statin dan 181 pada responden yang tidak mendapatkan statin (HR=0,55; 95% CI: 0,39, 0,77; $p=0,0007$ ). Terdapat 667 kematian, 121 pada statin dan 546 pada responden yang tidak mendapatkan statin ( $p < 0,001$ ).  Perdarahan varises pada kelompok kontrol 58 responden dan 9 responden pada kelompok simvastatin ( $p = 0,01$ ; HR=0,39 95% CI: 0,19, 0,78).
Chapin, et al, 2023 <sup>22</sup>	Kohort retrospektif	12.731 responden	8714 kontrol vs. 3017 statin	Simvastatin dosis 0 mg, 10-40 mg, 80 mg, 160 mg.	3 bulan	Pasien kontrol memiliki mortalitas lebih tinggi diantara pengamatan 28-hari mortalitas dan 90-hari mortalitas dibandingkan dengan kelompok statin (44,6% vs. 31,8% 28-hari mortalitas, $p < 0,001$ and 61,2% vs. 46,8% 90-mortalitas $p < 0,001$ ).	Diantara 220 kejadian dekompensasi, 39 terjadi pada responden statin dan 181 pada responden yang tidak mendapatkan statin (HR=0,55; 95% CI: 0,39, 0,77; $p=0,0007$ ). Terdapat 667 kematian, 121 pada statin dan 546 pada responden yang tidak mendapatkan statin ( $p < 0,001$ ).  Perdarahan varises pada kelompok kontrol 58 responden dan 9 responden pada kelompok simvastatin ( $p = 0,01$ ; HR=0,39 95% CI: 0,19, 0,78).

Penelitian oleh Vijayaraghavan, *et al.*, 2020 menunjukkan hasil yang kontras. Ditemukan bahwa penurunan HVPG pada kelompok carvedilol (kontrol) dari  $17,18 \pm 3,19$  mmHg menjadi  $14,23 \pm 4,59$  mmHg ( $p < 0,001$ ) dan di kelompok kombinasi carvedilol dan simvastatin dari  $17,73 \pm 3,78$  mmHg menjadi  $14,58 \pm 3,86$  mmHg ( $p < 0,001$ ). Namun, rerata penurunan HVPG pada kelompok monoterapi carvedilol adalah 2,95 mmHg (17,3%) dan pada kelompok carvedilol plus simvastatin adalah 3,15 mmHg (17,8%). Perbedaannya tidak signifikan secara statistik ( $p = 0,98$ ). Hal ini mungkin terkait dengan jumlah sampel yang sedikit, disertai dengan waktu *follow-up* yang terbatas.<sup>6</sup>

Penelitian Wani, *et al.*, 2017 melibatkan intervensi dengan pemberian carvedilol dibandingkan carvedilol dengan statin. Penurunan HVPG dari *baseline* setelah 3 bulan pengamatan adalah  $5,5 \pm 1,7$  mmHg dan  $2,8 \pm 1,6$  mmHg diantara penerima carvedilol dan tidak respon carvedilol ( $p < 0,001$ ). Hal ini signifikan secara statistik, namun hasilnya lebih tinggi pada kelompok carvedilol. Penelitian ini kemudian menambahkan intervensi 1 bulan pada kelompok carvedilol *non-responders*, sehingga ditemukan 16 pasien respon carvedilol dan 19 tidak respon carvedilol. Di antara responden penelitian ini, penambahan simvastatin menurunkan 3,4 mmHg ( $>20\%$ ) *pre baseline* pada kelompok tidak respon carvedilol dengan rata-rata *pre-baseline* HVPG 16,429 mmHg menjadi 13,029 mmHg. Penelitian ini juga menjelaskan, setelah penambahan statin pada *post kronik* carvedilol, nilai HVPG 14.457 mmHg turun ke 13,029 mmHg, sehingga menurunkan 1,428 mmHg (9,87%). Artinya simvastatin bertanggung jawab dalam penurunan HVPG sekitar 9,87% pada isolasi ( $<20\%$ ). Penulis pada penelitian ini mengemukakan bahwa penurunan HVPG setelah penambahan simvastatin secara garis besar disebabkan oleh peningkatan *free hepatic venous pressure* (FHVP).<sup>20</sup>

Dekompensasi sirosis diikuti dengan pembentukan penyakit seperti asites, perdarahan varises, dan ensefalopati *hepatic*. Perdarahan varises gastroesofageal terhitung sekitar 50% dari perdarahan gastrointestinal pada pasien sirosis dan menyebabkan mortalitas yang tinggi.<sup>17-19</sup>

Luaran sekunder yang dinilai dari pasien ini berupa kejadian dekompensasi sirosis, termasuk perdarahan varises, serta menilai mortalitas yang ditimbulkan akibat sirosis hepatis setelah pemberian penambahan terapi statin.<sup>20-23</sup>

Penelitian oleh Mohanty, *et al.*, 2016 menyatakan bahwa responden yang mendapatkan statin, dikaitkan dengan penurunan dekompensasi sirosis, dan diantara 220 kejadian dekompensasi, 39 terjadi pada responden yang mendapatkan statin dan 181 pada responden yang tidak mendapatkan statin [HR 0,55 (95% CI 0,39, 0,77)] ( $p = 0,0007$ ).<sup>19</sup> Penelitian ini sejalan dengan Kumar, *et al.*, 2014 yang menemukan bahwa kejadian dekompensasi lebih sering pada kelompok kontrol dibandingkan statin (40,5% vs 30%,  $p = 0,04$ ).<sup>18</sup> Chang, *et al.*, 2017, juga menemukan penggunaan statin secara signifikan menurunkan episode kejadian dekompensasi sirosis (14% vs. 29%,  $p < 0,0001$ ), berdasarkan analisis univariat maupun multivariat, baik pada pasien sirosis terkait dengan infeksi HBV, HCV, maupun sirosis terkait dengan alkohol.<sup>21</sup>

Terkait dengan kejadian perdarahan varises, penelitian oleh Mohanty, *et al.*, 2016 menemukan penggunaan statin terkait dengan risiko lebih rendah terhadap perdarahan varises. Kejadian pada kelompok kontrol sebanyak 58 dan 9 responden pada kelompok simvastatin ( $p = 0,01$ ) [HR 0,39 (95% CI: 0,19, 0,78)]. Penelitian Mohanty, *et al.*, 2016 mengeksklusi pasien dengan penggunaan satu jenis statin. Penelitian ini juga melakukan waktu peninjauan hingga 365 hari serta melakukan proses *matching* terhadap usia, IMT, serum albumin, FiB-4, MELD dan skor CTP. Penelitian ini signifikan dibandingkan penelitian lain karena menggunakan sampel penelitian yang lebih besar.<sup>19</sup> Penelitian Abraldes, *et al.*, 2016 juga menemukan kelompok plasebo lebih banyak mengalami perdarahan ulang varises yaitu 22 pasien (28%) dibandingkan dengan kelompok simvastatin (25%) yaitu sekitar 17 pasien (HR= 0,858; 95% CI: 0,455–1,620;  $p = 0,583$ ). Namun hasil penelitian ini tidak signifikan secara statistik. Hal ini mungkin terkait responden penelitian terbanyak pada sirosis yang disebabkan oleh alkohol, dan sekitar 50% pasien

masih aktif mengonsumsi alkohol. Salah satu faktor yang meningkatkan risiko perdarahan varises adalah konsumsi alkohol yang berlebihan. Manfaat simvastatin penelitian ini diamati pada salah satu *secondary endpoint* sehingga meningkatkan kemungkinan kesalahan tipe I. Keterbatasan tambahan dari penelitian ini adalah kurangnya data mengenai potensi dampak pantangan alkohol terhadap hasil penelitian.<sup>14</sup>

Penelitian Bishnu, *et al.*, 2017, menemukan bahwa pada *follow-up* 1 tahun ditemukan 5 dari 12 pasien mengalami *variceal bleeding* pada kelompok kontrol dan 4 dari 11 yang mengalami kejadian *variceal bleeding* dengan pemberian statin ( $p = 1,00$ ). Hasil tidak signifikan disebabkan oleh jumlah responden penelitian yang kecil di masing-masing kelompok penelitian serta penelitian ini tidak mempertimbangkan konsumsi alkohol responden, yang dapat memengaruhi hasil penelitian.<sup>15</sup> Penelitian oleh Elshazly, *et al.*, 2021, juga mendapatkan 5 kasus pada kelompok kontrol mengalami perdarahan (12,5%), dibandingkan dengan 3 kasus pada kelompok simvastatin. Jumlah perdarahan lebih sedikit pada kelompok pemberian simvastatin, namun tidak signifikan secara statistik (7,5%) ( $p = 0,456$ ). Penelitian ini tidak mempertimbangkan konsumsi alkohol responden dan tidak melakukan pengukuran varises. Ukuran varises mempengaruhi potensi pecahnya varises, misalnya semakin besar varises, semakin besar potensi pecahnya.<sup>17</sup>

Penelitian yang lebih lanjut menemukan perdarahan varises secara signifikan menurun setelah pemberian statin. Chang, *et al.*, 2017 menunjukkan secara signifikan penurunan risiko perdarahan varises dibandingkan dengan kontrol ( $p < 0,0001$ ). Penelitian ini ditemukan pengguna alkohol lebih banyak pada kelompok kontrol dibandingkan kelompok statin. Penelitian oleh Jha, *et al.*, 2019, menemukan hasil yang kontras, perdarahan ulang terjadi 18/69 (26,1%) di kelompok kontrol dan 9/65 pasien (13,8%) di kelompok simvastatin (HR=0,474; 95% CI: 0,213–1,057;  $p = 0,07$ ). Hasil tidak signifikan secara statistik, namun pada analisis sub-kelompok dengan mengeksklusi pasien kategori *Child-Pugh C*, 14/52 pasien di kelompok kontrol dan

5/52 pasien di kelompok simvastatin mengalami perdarahan ulang varises (HR=0,323; 95% CI: 0,116–0,897; p=0,03). Pengguna alkohol lebih banyak pada kelompok kontrol.<sup>20</sup>

Penelitian tersebut diatas berbeda dengan Vijayaraghavan, *et al.*, 2020, yang menemukan tidak adanya perbedaan antara pasien yang mengalami *variceal bleeding* di kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan dengan tambahan terapi statin selama *follow-up* 3 bulan (p=0,99). Akibat durasi pengamatan yang singkat selama 3 bulan, kurang dapat menggambarkan efek pemberian statin terhadap kejadian penurunan kejadian perdarahan varises, sehingga dibutuhkan ukuran sampel yang lebih besar dan pemantauan yang lebih lama seperti penelitian kohort. Pada penelitian ini juga ditemukan ukuran varises yang besar lebih banyak pada kelompok simvastatin.<sup>6</sup> Penelitian oleh Kumar, *et al.*, 2014 menemukan varises secara signifikan lebih jarang terjadi pada pasien kelompok kontrol [statin 11% (n=8/70) vs. kontrol 2% (n=3/121), p=0,02]. Penelitian ini memiliki keterbatasan data mengenai konsumsi alkohol aktif dan efeknya, konsumsi rokok, penggunaan obat anti inflamasi non-steroid atau obesitas yang tidak dapat dinilai dalam penelitian.<sup>15</sup>

Terdapat sembilan penelitian yang membahas tentang efek pemberian statin terhadap mortalitas pasien dengan sirosis. Penelitian oleh Bishnu, *et al.*, 2017 menyatakan bahwa pada *follow-up* 1 tahun, 1/12 pasien meninggal pada kelompok kontrol (8,33%) dan 0/11 pasien meninggal pada kelompok intervensi dengan statin (p=1,000). Penelitian ini tidak signifikan secara statistik oleh karena jumlah sampel yang kecil.<sup>13</sup> Penelitian Vijayaraghavan, *et al.*, 2020, selama *follow-up* 3 bulan menemukan 3 pasien (3,7%) meninggal pada kelompok kontrol dan 1 pasien (1,2%) meninggal pada kelompok intervensi (p=0,32). Penelitian ini terbatas dalam meneliti status komorbiditas pasien lebih lanjut.<sup>6</sup> Penelitian oleh Jha, *et al.*, 2019, menemukan mortalitas lebih tinggi pada kelompok carvedilol dibandingkan carvedilol dan simvastatin (23,18% vs 12,3%, p=0,16). Pada analisis sub-kelompok dengan mengeksklusi pasien kategori *Child-Pugh* C, 11 dari

52 (21,2%) di kelompok carvedilol dan 3 dari 52 kelompok carvedilol dengan simvastatin (5,8%) meninggal selama periode penelitian (HR=0,287; 95% CI: 0,080–1,033; p=0,05).<sup>16</sup>

Abraldes, *et al.*, 2016, menyatakan 17 (22%) pasien meninggal pada kelompok plasebo dibandingkan dengan 6 (9%) pada kelompok simvastatin (HR= 0,387; 95% CI: 0,152–0,986; p=0,030). Oleh karena itu, pengobatan dengan simvastatin dikaitkan dengan penurunan risiko kematian relatif sebesar 61% dibandingkan dengan plasebo.<sup>12</sup> Elshazly, *et al.*, 2021 menemukan manfaat kelangsungan hidup yang signifikan secara statistik diamati pada kelompok simvastatin (37/40; 92,5%) dibandingkan dengan kelompok kontrol (30/40; 75,0%) (p=0,034). Setelah mengelompokkan pasien berdasarkan skor *Child-Pugh*, terdapat perbedaan signifikan dalam kelangsungan hidup pada pasien dengan kelas *Child-Pugh* A & B (p<0,05), sedangkan tidak ada manfaat kelangsungan hidup yang ditemukan pada pasien *Child-Pugh* kelas C.<sup>17</sup>

Mohanty, *et al.*, 2016, menemukan bahwa pada *unmatched cohort*, penggunaan statin terkait dengan risiko lebih rendah terhadap kematian [HR 0,39 (95% CI: 0,34, 0,44)]. Pada *matched cohort*, median *follow-up* untuk kematian adalah 2,4 tahun pada responden statin dan 1,9 tahun untuk responden yang tidak mendapatkan statin. Terdapat 667 kematian, 121 pada pengguna statin dan 546 para responden yang tidak mendapatkan statin (p<0,001). Penggunaan statin dikaitkan dengan penurunan risiko kematian [HR 0,56 (95% CI: 0,46, 0,69)].<sup>19</sup>

Kumar, *et al.*, 2014 menemukan 30 pasien meninggal (37%) diantara pasien yang menerima statin, dan pada kelompok kontrol, 82 meninggal (50,6 %). Durasi rata-rata penggunaan statin pada pasien yang meninggal adalah 2 tahun. Analisis sub kelompok menunjukkan pasien dengan sirosis *Child-Pugh* A yang menerima statin memiliki survival lebih panjang dibandingkan kelompok kontrol (p=0,005). Waktu rata-rata kematian 7 tahun pada kelompok kontrol dan 14,4 tahun pada kelompok statin. Penelitian ini memiliki keterbatasan karena bias yang mungkin ada pada pasien misalnya komorbid berupa *non-alcoholic*

*steatohepatitis* (NASH), *coronary artery disease* (CAD) dan diabetes yang lebih banyak di kelompok kontrol sehingga mortalitas akan lebih tinggi, serta hal ini mungkin terkait dengan bias seleksi, dimana dokter cenderung meresepkan statin pada pasien yang memiliki komorbiditas sedikit.<sup>18</sup>

Chang, *et al.*, 2017 menemukan mortalitas 9% pada kelompok statin vs. 18% pada kelompok kontrol dengan nilai, p<0,0001). Pada pasien sirosis oleh HBV (n=605), penggunaan statin menurunkan risiko mortalitas (6% vs. 19%, p<0,001).<sup>21</sup> Penelitian ini sejalan dengan Chapin, *et al.*, 2023 yang menemukan pasien kontrol memiliki mortalitas yang lebih tinggi diantara pengamatan 28-hari mortalitas dan 90-hari mortalitas dibandingkan dengan pasien pada kelompok statin (44,6% vs. 31,8% 28-hari mortalitas, p<0,001 and 61,2% vs. 46,8% 90-mortalitas (p<0,001).<sup>22</sup>

## SIMPULAN

Efek statin dalam menurunkan risiko perdarahan varises dan perdarahan ulang varises tidak signifikan sehingga perlu dilakukan evaluasi lebih lanjut terkait efek statin terhadap perdarahan dan perdarahan ulang varises serta luaran terhadap hipertensi portal.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menegaskan bahwa tidak ada konflik kepentingan dalam studi ini.

## PENDANAAN

Penulis bertanggung jawab penuh atas pendanaan dalam studi ini tanpa memperoleh dukungan finansial dari pihak manapun.

## PERNYATAAN ETIKA

Tinjauan sistematis ini telah mengikuti kaidah *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) mengenai etika publikasi.

## KONTRIBUSI PENULIS

Penulis berkontribusi penuh dalam studi dan publikasi ini.



## REFERENSI

- Jepsen P, Younossi ZM. The global burden of cirrhosis: A review of disability-adjusted life-years lost and unmet needs. *J Hepatol.* 2021;75 Suppl 1:S3-S13.
- Rahayatri TH, Harahap A, Hendarto A, Oswari H, Setiabudy R, Taher A. Granulocyte colony-stimulating factor therapy as a bridging treatment for pediatric decompensated liver cirrhosis prior to liver transplantation: an open-label randomized clinical trial. *Bali Medical Journal.* 2022;11(3):1250-1258.
- Vijayaraghavan R, Jindal A, Arora V, Choudhary A, Kumar G, Sarin SK. Hemodynamic Effects of Adding Simvastatin to Carvedilol for Primary Prophylaxis of Variceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(5):729-737.
- Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases *Hepatology.* 2017;65(1):310-335.
- Simahendra A, Wedari NLP, Pranata IWA, Budayanti NNS. Current recombinant vaccine strategy as a novel approach to prevent Ebola virus diseases: a literature review. *Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2021;1(1):5-10.
- Vijayaraghavan R, Jindal A, Arora V, Choudhary A, Kumar G, Sarin SK. Hemodynamic Effects of Adding Simvastatin to Carvedilol for Primary Prophylaxis of Variceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(5):729-737.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
- Bishnu S, Ahammed SM, Sarkar A, et al. Effects of atorvastatin on portal hemodynamics and clinical outcomes in patients with cirrhosis with portal hypertension: a proof-of-concept study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(1):54-59.
- Wong YJ, Ho WLD, Abraldes JG. Pre-emptive TIPSS in Acute Variceal Bleeding: Current Status, Controversies, and Future Directions. *J Clin Transl Hepatol.* 2022;10(6):1223-1228.
- Enggar S, Widodo B. Gastrointestinal bleeding as a life-threatening complication of liver abnormality in a Turner syndrome patient. *Bali Medical Journal.* 2022;11(1):246-249.
- Faredisto AS, Widodo B. A success story of modified Sugiura technique surgery in a non-cirrhotic portal hypertension (NCPH). *Bali Medical Journal.* 2022;11(3):1828-1833.
- Abraldes JG, Albillos A, Banares R, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2009;136(5):1651-1658.
- Pollo-Flores P, Soldan M, Santos UC, et al. Three months of simvastatin therapy vs. placebo for severe portal hypertension in cirrhosis: A randomized controlled trial. *Dig Liver Dis.* 2015;47(11):957-963.
- 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.
- Bishnu S, Ahammed SM, Sarkar A, et al. Effects of atorvastatin on portal hemodynamics and clinical outcomes in patients with cirrhosis with portal hypertension: a proof-of-concept study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(1):54-59.
- Jha SK, Saharawat K, Keshari R, Jha P, Purkayastha S, et al. Addition of Simvastatin to Carvedilol and Endoscopic Variceal Ligation improves rebleeding and survival in patients with Child-Pugh A and B class but not in Child Pugh C class. *Ann Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;3:020-026.
- Elshazly H, Zaghlah H, Tharwa ES, et al. Survival benefits of adding simvastatin to standard therapy for secondary prevention of bleeding esophageal varices in patients with hepatitis C-related liver cirrhosis. *Egypt Liver Journal.* 2021;11:76.
- Kumar S, Grace ND, Qamar AA. Statin use in patients with cirrhosis: a retrospective cohort study. *Dig Dis Sci.* 2014;59(8):1958-1965.
- Mohanty A, Tate JP, Garcia-Tsao G. Statins Are Associated With a Decreased Risk of Decompensation and Death in Veterans With Hepatitis C-Related Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2016;150(2):430-40.e1.
- Mohanty A, Tate JP, Garcia-Tsao G. Statins Are Associated With a Decreased Risk of Decompensation and Death in Veterans With Hepatitis C-Related Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2016;150(2):430-40.e1.
- Chang FM, Wang YP, Lang HC, et al. Statins decrease the risk of decompensation in hepatitis B virus- and hepatitis C virus-related cirrhosis: A population-based study. *Hepatology.* 2017;66(3):896-907.
- Chapin S, Kaplan DE, Taddei T, Mahmud N. Association between statin exposure and short-term mortality in patients with high-grade acute-on-chronic liver failure. *JHEP Rep.* 2023;5(6):100740.
- Baiges A, Hernández-Gea V, Bosch J. Pharmacologic prevention of variceal bleeding and rebleeding. *Hepatol Int.* 2018;12(Suppl 1):68-80.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution