

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
PENGESAHAN .....	ii
PERNYATAAN .....	iii
PRAKATA .....	iv
DAFTAR ISI .....	v
DAFTAR TABEL .....	vii
DAFTAR GAMBAR .....	viii
DAFTAR LAMPIRAN .....	ix
DAFTAR SINGKATAN .....	x
INTISARI .....	xii
<b>BAB I. PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	5
C. Pertanyaan Penelitian .....	5
D. Tujuan Penelitian .....	5
E. Manfaat Penelitian .....	5
F. Keaslian Penelitian .....	6
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>8</b>
A. Sirosis hati .....	8
A.1. Definisi .....	8
A.2. <i>Epidemiologi</i> .....	11
A.3. Patogenesis Fibrosis Hati .....	11
A.4. Tanda dan Gejala .....	19
A.5. Gambaran Laboratorium .....	20
A.6. Diagnosis .....	21
A.7. Derajat Keparahan Sirosis Hati .....	24
B. Antifibrotik .....	25
C. Simvastatin .....	27
C.1. Farmakologi .....	27
C.2. Fungsi Statin dan Peranan Dalam Fibrogenesis .....	27
D. Kerangka Teori .....	31
E. Kerangka Konsep .....	33
F. Hipotesis Penelitian .....	33
<b>BAB III. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>34</b>
A. Rancangan Penelitian .....	34
B. Tempat dan waktu penelitian .....	35
C. Populasi penelitian .....	35
D. Subyek penelitian .....	35
E. Variabel penelitian .....	36
F. Besar Sampel Penelitian .....	37
G. Alur penelitian .....	37
H. Definisi operasional .....	40
I. Simvastatin: interaksi obat dan efek samping .....	42
J. Randomisasi Subjek dan <i>blinded</i> proses .....	44
K. Monitor kepatuhan subjek .....	44
L. Tatalaksana efek samping obat .....	45
M. Pembiayaan .....	45

N. Analisis Data .....	46
O. Pertimbangan Etika Penelitian .....	46
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN .....	47
A. Hasil Penelitian .....	50
A.1. Karakteristik Dasar Subyek Penelitian .....	50
A.2. Perbedaan Liver Stiffness Awal Dan Akhir Penelitian. ....	53
A.3. Kejadian Efek Samping Terapi Simvastatin .....	54
A.4. Analisis Etiologi dan Obat Sebagai Perancu .....	55
B. Pembahasan .....	57
BAB V. PENUTUP .....	65
A. Kesimpulan .....	65
B. Saran .....	65
DAFTAR PUSTAKA .....	67
LAMPIRAN .....	72

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian.....	6
Tabel 2. Antifibrotik .....	25
Tabel 3. Definisi Operasional .....	40
Tabel 4. Karakteristik Dasar Subyek Penelitian .....	50
Tabel 5. Perbedaan Kekakuan Hati Awal dan Akhir Penelitian .....	53
Tabel 6. Perbedaan Perubahan Kekakuan Hati .....	54
Tabel 7. Kejadian Efek Samping Terapi Simvastatin .....	54
Tabel 8. Analisis Etiologi Fibrosis Hati sebagai Perancu .....	55
Tabel 9. Analisis Obat Rutin sebagai Perancu .....	56
Tabel 10. Analisis Jenis Kelamin dan Merokok sebagai Perancu .....	56

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Perjalanan Alami dari Penyakit Hati Kronik .....	9
Gambar 2. Perubahan Arsitektural dan Vaskuler Pada Sirosis .....	10
Gambar 3. Perubahan Arsitektur Hati .....	12
Gambar 4. Aktifasi Sel Stellata Hati .....	13
Gambar 5. Kaskade Sinyal yang Mengikuti Perlukaan Sel Hati .....	15
Gambar 6. Dualitas Makrofag pada Fibrosis Hati .....	17
Gambar 7. Perjalanan Alami Myofibroblas-Turunan Sel Stellata Hati .....	18
Gambar 8. Korelasi Antara Kekakuan Hati (Kpa) dan Derajat Fibrosis .....	23
Gambar 9. Pendekatan Antifibrotik dan Kandidat Terapi Kombinasi.....	30
Gambar 10. Kerangka Teori .....	32
Gambar 11. Kerangka Konsep .....	33
Gambar 12. Rancangan Penelitian .....	34
Gambar 13. Alur Pelaksanaan Penelitian .....	39
Gambar 14. Alur Jalannya Penelitian .....	44

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar Penjelasan Kepada Responden .....	72
Lampiran 2. Lembar Kepatuhan Minum Obat .....	79
Lampiran 3. Lembar Monitor Efek Samping .....	79
Lampiran 4. Brosur Obat Simvastatin .....	81
Lampiran 5. <i>Ethics Committee Approval</i> .....	82

## DAFTAR SINGKATAN

Ag	: <i>Antigen</i>
AT	: <i>Angiotensin</i>
AT1R	: <i>Angiotensin I Receptor</i>
AST	: <i>Aspartate Transaminas</i>
ALT	: <i>Alanine Transaminase</i>
BAMBI	: <i>Bone Morphogenetic Protein And Activin Membrane-Bound Inhibitor Homologue</i>
CCL	: <i>Chemokine Ligand</i>
CCN	: <i>Cysteine-rich 61-connective tissue growth factor-neuroblastoma overexpressed.</i>
CCR	: <i>Chemokine Receptor</i>
CDC	: <i>Center for Disease</i>
CTGF	: <i>Connective Tissue Growth Factor</i>
eNOS	: <i>endothelial NO Synthase</i>
EC	: <i>Endothelial Cell.</i>
ECE	: <i>Endothelin Converting Enzyme.</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
ETAR	: <i>Endothelin A Receptor</i>
ET	: <i>Endothelin</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
HDL	: <i>High-Density Lipoprotein</i>
HGF	: <i>Hepatocyte Growth Factor</i>
HSCs	: <i>Hepatic Stellate Cells</i>
HVPG	: <i>Hepatic-Vein Pressure Gradient</i>
HMG-CoA	: <i>Hydroxymethylglutaryl-CoA</i>
ICAM	: <i>Intracellular Adhesion Molecule</i>
IGF	: <i>Insuline-Like Growth Factor</i>
iNOS	: <i>inducible Nitric Oxide</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
KCs	: <i>Kupffer Cells</i>
KLF	: <i>Kruppel-Like Transcription Factors</i>
LDL	: <i>Low-Density lipOPROTEIN</i>
LSECs	: <i>Liver Sinusoidal Endothelial Cells</i>
LPS	: <i>Lipopolysaccharide</i>
MTP-1	: <i>Membrant Type 1</i>
MCP	: <i>Monocyte Chemotactic Peptide</i>
miRNA	: <i>MicroRNA</i>
MMF	: <i>Mycophenolate Mofetil</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
mRNA	: <i>messenger RNA</i>
NCHS	: <i>National Center for Health Statistics</i>
NF	: <i>Nuclear Factor</i>
NKT cells	: <i>Natural Killer T Cells</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
NrF	: <i>Nuclear factor-related factor</i>
PDGF	: <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>



PPAR	: <i>Peroxisome-Proliferator-Activated Receptor</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SMA	: <i>Smooth Muscle Actin</i>
TGF	: <i>Transforming Growth Factor</i>
TIMP	: <i>Tissue Inhibitor Of Metalloproteinase</i>
TLR	: <i>Toll-Like Receptor</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
tPA	: <i>Tissue Plasminogen Activator</i>
TRAIL	: <i>TNF-related apoptosis-inducing ligand</i>
UTRs	: <i>Untranslated regions</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Cell Growth Factor</i>
vWF	: <i>von Willebrand factor</i>