



Kardiomiopati Sirosis – Diagnosis dan Tatalaksana

Sostro Mulyo

RSUD Siwa Kabupaten Wajo, Sulawesi Selatan, Indonesia

ABSTRAK

Kardiomiopati sirosis (KS) merupakan komplikasi kardiovaskular sirosis hati yang jarang terdiagnosis, karena biasanya asimtomatik dan belum ada baku emas untuk diagnosis pasti. Kriteria diagnosis KS adalah disfungsi sistolik dan/atau disfungsi diastolik disertai abnormalitas elektrofisiologi dan peningkatan *biomarker* molekuler. Penanganan farmakologis masih terbatas dan pilihan terbaik adalah transplantasi hati.

Kata kunci: Kardiomiopati, komplikasi kardiovaskular, sirosis hati

ABSTRACT

Cirrhotic cardiomyopathy (CCM) is a cardiovascular complication of liver cirrhosis that is often underdiagnosed because usually is asymptomatic and do not have diagnostic gold standard. Diagnostic criteria for CCM are systolic and/or diastolic dysfunction with electrophysiological abnormalities and increased molecular biomarkers. Pharmacological treatment is limited and the best option is liver transplantation. **Sostro Mulyo. Cirrhotic Cardiomyopathy – Diagnosis and Management**

Keywords: Cardiomyopathy, cardiovascular complication, liver cirrhosis

PENDAHULUAN

Sirosis adalah keadaan patologis yang menggambarkan stadium akhir fibrosis hati yang berlangsung progresif ditandai distorsi arsitektur hati dan pembentukan nodulus regeneratif. Penyebab sirosis sangat beragam dan berbeda-beda. Di negara Barat penyebab tersering adalah alkohol, sedangkan di Indonesia dan negara berkembang pada umumnya terutama oleh infeksi virus hepatitis.¹

Sirosis banyak dijumpai baik di negara maju ataupun negara berkembang. Di Indonesia belum ada data resmi nasional sirosis hati. Secara keseluruhan, rata-rata prevalensi sirosis adalah 3,5% dari seluruh pasien yang dirawat di bangsal penyakit dalam atau sekitar 47,4% dari seluruh penyakit hati yang dirawat. Perbandingan prevalensi pada pria dan wanita adalah 2,1:1 dengan usia rata-rata 44 tahun.²

Komplikasi tersering sirosis adalah hipertensi porta. Lebih dari 95% kasus hipertensi porta penyebab utamanya adalah kelainan intrahepatik dengan sirosis.³ Hipertensi porta menyebabkan sindrom hiperdinamik yang ditandai peningkatan denyut dan curah jantung serta penurunan tahanan vaskular sistemik dan tekanan darah arterial.⁴ Hal ini

akan merangsang baroreseptor dan reseptor volume, sehingga mengaktifkan sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAA) dan sistem saraf simpatis (SS). Pengaktifan kedua sistem ini akan menyebabkan kegagalan kontraksi dan abnormalitas elektrofisiologis jantung, sehingga menimbulkan kardiomiopati sirosis (KS).⁵

Kardiomiopati sirosis banyak dijumpai, tetapi sering tidak terdiagnosis dengan baik. Belay, dkk.⁶ dan Shaikh, dkk.⁷ menemukan masing-masing 51,1% dan 44,6% pasien sirosis mengalami kardiomiopati. Di Indonesia belum ada data prevalensi KS; dua penelitian di poliklinik Hepatologi RS Cipto Mangunkusumo tahun 2003 mendapatkan prevalensi pemanjangan interval QT pada sirosis sebesar 67,9% dan disfungsi diastolik sebesar 30%.^{8,9}

DEFINISI

KS adalah disfungsi jantung pada pasien sirosis yang ditandai dengan terjadinya kegagalan kontraktilitas jantung pada saat pembebanan (stres) dengan atau tanpa perubahan relaksasi diastolik yang disertai abnormalitas elektrofisiologi jantung tanpa adanya penyakit jantung lainnya.¹⁰

Tabel . Kriteria diagnostik kardiomiopati sirosis yang disepakati pada Kongres Gastroenterologi Dunia di Montreal tahun 2005.^{10,11}

<p>Disfungsi Sistolik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kegagalan peningkatan curah jantung pada saat latihan, pembebanan cairan, dan stimulus farmakologi • Fraksi ejeksi (EF) pada kondisi istirahat <55%
<p>Disfungsi Diastolik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rasio E/A < 1,0 (sesuai dengan umur) • Pemanjangan waktu deselerasi (DT) >200 ms • Pemanjangan waktu relaksasi isovolumetrik (IVRT) >80 ms
<p>Kriteria Penunjang</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abnormalitas elektrofisiologi <ul style="list-style-type: none"> ◦ Inkompetensi kronotropik ◦ Disinkronisasi elektromekanikal ◦ Pemanjangan interval QT • Perubahan ruang jantung: pembesaran atrium kiri, peningkatan massa miokardium (LWWT) • Peningkatan kadar BNP dan pro-BNP • Peningkatan troponin I

Keterangan: BNP: *brain natriuretic peptide*; DT: *deceleration time*; E/A ratio: rasio antara fase awal dan fase lambat pengisian ventrikel; EF: *ejection fraction*; IVRT: *isovolumetric relaxation time*; LWWT: *left ventricular wall thickness*

PATOMEKANISME

Gangguan Fungsi Reseptor β -Adrenergik

Kontraktilitas jantung terutama diatur oleh sistem SS melalui reseptor β -adrenergik (β -AR). Saat agonis β terikat pada $\beta 1$ atau $\beta 2$ -subunit dari β -AR, terjadi aktivasi adenilsiklase melalui protein G stimulator (Gs). Hal ini meningkatkan produksi *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) dari *adenosine triphosphate* (ATP).



Protein Gs juga memicu aktivasi langsung kanal kalsium tipe L. Dengan adanya cAMP, *protein kinase A* (PKA) kemudian memfosforilasi beberapa substrat termasuk reseptor kalsium yang terletak di dalam retikulum sarkoplasma. Hal ini menyebabkan masuknya kalsium ke dalam sitosol kardiomyosit, menyebabkan penyilangan miofibril aktin-miosin sehingga menghasilkan kontraksi seluler.¹²

Pada pasien sirosis, perangsangan oleh saraf simpatis menghasilkan kontraksi ventrikel yang tidak adekuat. Hal ini disebabkan oleh gangguan reseptor ataupun post-reseptor β -AR (Gambar 1).¹³ Pada beberapa penelitian terlihat penurunan densitas β -AR, perubahan fungsi protein G, dan penurunan aktivitas adenil siklase pada sirosis yang semuanya menyebabkan penurunan produksi cAMP.^{12,13}

Perubahan Komposisi Membran Plasma

Penelitian Ma, dkk.¹⁴ memperlihatkan adanya peningkatan rasio kolesterol/fosfolipid pada membran plasma kardiomyosit pasien sirosis yang menurunkan signal β -AR. Selain mempengaruhi signal β -AR, perubahan membran juga menyebabkan penurunan densitas dan fungsi elektrofisiologi kanal kalsium tipe L,¹⁵ serta perubahan aktivitas enzim sarkolema jantung seperti Na^+ - K^+ -ATPase, Mg^{2+} -ATPase, Ca^{2+} pump ATPase, kanal

Ca^{2+} dependent K^+ , dan Na^+ / Ca^{2+} exchanger.¹³

Perubahan fluiditas membran kardiomyosit pada sirosis juga mempengaruhi kanal kalium dan reseptor muskarinik (MR). Densitas kanal kalium berkurang yang akan menghambat proses repolarisasi, sehingga potensial aksi menjadi memanjang. Hal ini dapat terlihat sebagai pemanjangan interval QT pada elektrokardiografi. Reseptor muskarinik khususnya M2R yang terdapat di jantung juga menjadi tidak berespons dan kegagalan transduksi signal ke cAMP.^{13,16}

Pengaruh Kardiodepresan Humoral

Kanabinoid endogen merupakan molekul signal bioaktif yang disintesis dari lipid, terdiri dari *arachidonoyl ethanolamine* (AEA) dan *2-arachidonoylglycerol* (2-AG). Secara normal pengaktifan jalur signal melalui sistem kanabinoid endogen sangat jarang. Akan tetapi, pada sirosis terjadi peningkatan AEA dan 2-AG melalui jalur ini yang menyebabkan efek inotropik negatif. Mekanismenya dimediasi oleh reseptor kanabinoid tipe 1 (CB-1R) melalui stimulasi protein G inhibitor (Gi) yang menghambat adenil siklase (Gambar 1). Selain efek inotropik negatif, kanabinoid juga menyebabkan vasodilatasi arteri splanknik melalui reseptor CB-2R.¹⁷

Secara fisiologis kanabinoid dihasilkan oleh hepatosit dan sel non-parenkimal seperti sel endotel dan sel Kuppfer sebagai respons atas peningkatan kalsium intraseluler. Peningkatan produksi kanabinoid pada sirosis diduga akibat stres seperti peningkatan frekuensi jantung dan sirkulasi hiperdinamik. Selain itu, endotoksin bakteri juga menstimulasi pembentukan kanabinoid endogen.¹⁸ Penelitian pada hewan coba memperlihatkan peningkatan kadar AEA miokardial berhubungan dengan tingginya *tumour necrosis factor α* (TNF α), sebaliknya kadar AEA rendah pada hewan coba yang diberi anti-TNF α . Penelitian ini menyimpulkan bahwa inflamasi mungkin berpengaruh pada produksi lokal kanabinoid endogen yang akan menurunkan kontraktilitas sel.¹³

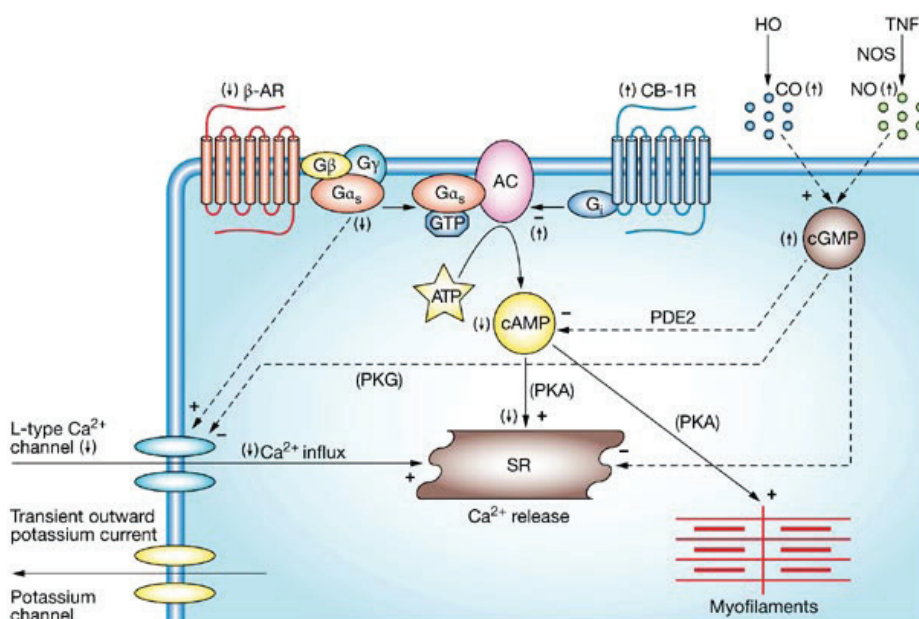
Pada sirosis terdapat sitokin-sitokin yang dapat mengaktifkan *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) dan *haemoxygenase* (HO), sehingga terjadi peningkatan *nitric oxide* (NO) dan karbonmonoksida (CO). Kedua gas ini akan menstimulasi *guanylatecyclase* yang kemudian membentuk *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) dan terjadi fosforilasi protein kinase G (PKG) yang akan menghambat influks ion kalsium ke sitosol otot jantung.¹⁹ Liu, dkk.²⁰ memperlihatkan bahwa kadar cGMP dan mRNA iNOS tinggi pada jantung dan aorta tikus yang mengalami sirosis. Pemberian *inhibitor* NOS, L-NMMA (*N omega*-monomethyl-arginine) dapat memperbaiki gangguan kontraktilitas. Liu, dkk.²¹ juga memperlihatkan peningkatan ekspresi dan aktivitas HO pada ventrikel jantung tikus sirosis dibandingkan kontrol. Pengobatan dengan zink *protoporphyrin*, suatu *inhibitor* HO, secara signifikan menghambat produksi cGMP dan mengurangi kadar CO.

Transforming growth factor β (TGF β), salah satu sitokin inflamasi yang juga meningkat pada pasien sirosis hati juga berperan dalam patofisiologi KS. Sitokin ini dapat menstimulasi *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) pada kardiomyofibroblast yang dapat memicu apoptosis.¹⁹

GAMBARAN KLINIS

Disfungsi Sistolik

Disfungsi sistolik merupakan gangguan fungsi pemompaan ventrikel.²² Pada pasien sirosis, fungsi sistolik jantung biasanya normal bahkan pada sirosis lanjut, EF dapat sangat tinggi akibat adanya sirkulasi hiperdinamik.



Gambar 1. Patomekanisme kontraksi kardiomyosit pada sirosis¹³

Keterangan: AC: adenil siklase; ATP: adenosin trifosfat; cAMP: *cyclic adenosine monophosphate*; cGMP: *cyclic guanosine monophosphate*; Gi: G protein inhibitor; Gs: G protein stimulator; HO: *haemoxygenase*; NO: *nitric oxide*; NOS: *nitric oxide synthase*; PDE: *phosphodiesterase*; PKA: protein kinase A; PKG: protein kinase G; SR: *sarcoplasmic reticulum*; TNF: *tumour necrosis factor*



Disfungsi sistolik pada sirosis baru terlihat saat latihan atau ada stimulus farmakologis. Ketidakmampuan aktivitas fisik bukan gejala terpenting pasien sirosis terkait disfungsi sistolik.

Sindrom hepatorenal dan peritonitis bakterial spontan dapat terjadi pada pasien sirosis dengan disfungsi sistolik akibat penurunan curah jantung. Selain itu, disfungsi sistolik juga memberikan kontribusi pada retensi natrium dan air pada sirosis akibat pengaktifan sistem SS dan RAA.¹²

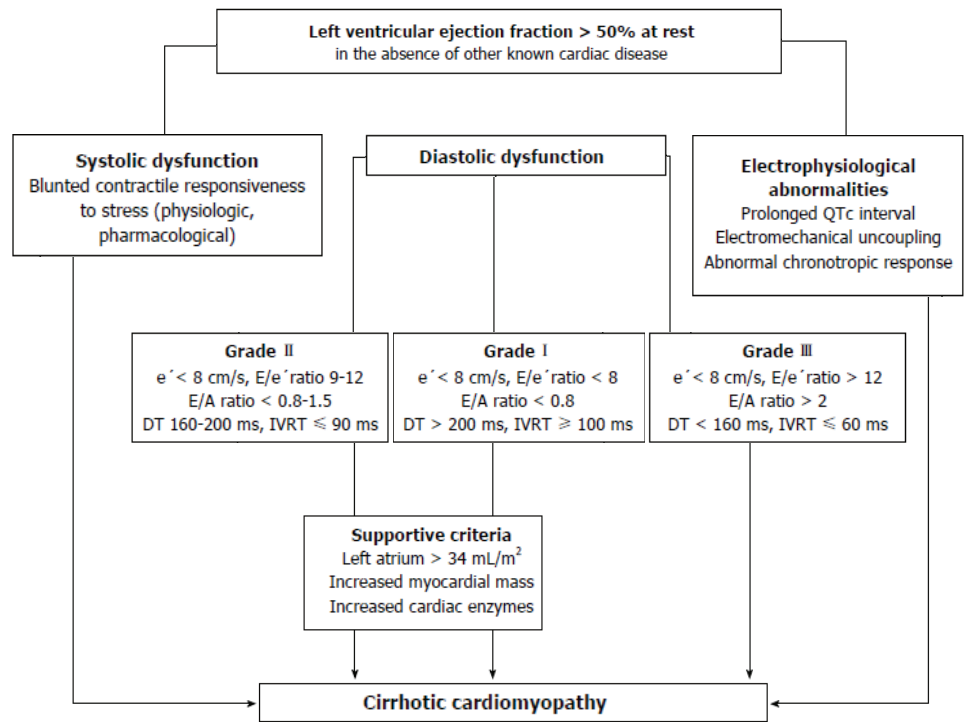
Disfungsi Diastolik

Disfungsi diastolik merupakan suatu keadaan relaksasi ventrikel menjadi lebih lambat. Disfungsi diastolik dapat terjadi dengan atau tanpa disfungsi sistolik.²² Disfungsi diastolik pada pasien sirosis menimbulkan masalah klinis jika terjadi peningkatan volume secara tiba-tiba karena ventrikel kiri tidak dapat berelaksasi akibat kekakuan dan hipertrofi ventrikel. Hal ini sering ditemukan pada pasien sirosis yang menjalani prosedur *transjugular intrahepatic portosystemic shunt* (TIPS) dan sesudah transplantasi hati.¹²

Abnormalitas Elektrofisiologi

Interval QT menggambarkan fase depolarisasi dan repolarisasi ventrikel. Pemanjangan interval QT terjadi apabila durasi potensial aksi meningkat yang disebabkan oleh penurunan aliran ion pada membran plasma.¹³ Pemanjangan interval QT merupakan abnormalitas elektrofisiologi yang paling sering ditemukan pada sirosis. Hal ini dapat menyebabkan takiaritmia ventrikel dan kematian mendadak.¹²

Selain pemanjangan interval QT, inkompetensi kronotropik dan desinkronisasi elektromekanikal juga terjadi pada pasien sirosis meskipun jarang. Inkompetensi kronotropik merupakan keadaan jantung tidak dapat meningkatkan denyutnya pada stimulasi adrenergik fisiologis dan farmakologis.^{4,23} Kepentingan klinis inkompetensi kronotropik pada sirosis belum diketahui, diduga berperan pada gangguan sirkulasi terkait parasintesis dan sindrom hepatorenal.⁴ Desinkronisasi elektromekanikal adalah gangguan transmisi pada eksitasi elektrik terhadap kontraksi kardiomyosit. Hal ini dapat menyebabkan aritmia ventrikel meskipun jarang.^{4,23}



Gambar 2. Algoritme diagnosis kardiomiopati sirosis¹³

DIAGNOSIS

Diagnosis KS hingga saat ini masih sulit karena belum ada alat diagnostik spesifik meskipun kriteria diagnosis telah disepakati (Tabel).^{10,11} Ekokardiografi merupakan baku emas untuk menentukan disfungsi ventrikel; elektrokardiografi (EKG) digunakan untuk menentukan adanya pemanjangan interval QT.

Disfungsi sistolik dapat diketahui dengan mengukur fase ejeksi ventrikel, yaitu pemendekan fraksional (*fractional shortening*, FS) dan fraksi ejeksi (*ejection fraction*, EF). Fungsi diastolik ventrikel dapat diketahui tidak langsung dengan menganalisis aliran ventrikel kiri (aliran katup mitral) dan menghitung rasio E/A pada pemeriksaan Doppler ekokardiografi.²² Fraksi ejeksi dapat dihitung menggunakan metode Simpson, yakni perbedaan volume akhir diastolik dan volume akhir sistolik dibagi volume akhir diastolik. Dikatakan disfungsi sistolik pada KS apabila EF pada kondisi istirahat <55%. Rasio E/A menggambarkan perbandingan waktu pengisian awal ventrikel (*early ventricular filling*, E) dengan pengisian ventrikel oleh kontraksi atrium (A). Dikatakan disfungsi diastolik apabila rasio E/A <1,0 disertai pemanjangan DT dan IVRT.^{22,24} Panduan

terbaru diagnosis disfungsi diastolik dari *American Society of Echocardiography*²⁵ tidak hanya melihat rasio E/A tapi juga rasio E/e: E adalah kecepatan aliran mitral pada awal diastolik dan e' adalah kecepatan aliran awal diastolik pada annulus mitral. Berdasarkan hal tersebut, disfungsi diastolik dibagi menjadi tiga tingkatan. Berikut algoritme diagnosis KS disfungsi sistolik, disfungsi diastolik, dan kelainan elektrofisiologi (Gambar 2).²⁰

EKG digunakan untuk menentukan adanya pemanjangan interval QT. Pengukuran interval QT masih manual dengan mengukur jarak antara gelombang Q hingga akhir gelombang T, yakni titik gelombang T bersinggungan dengan garis isoelektrik.²⁴ Interval QT tergantung laju ventrikel, sehingga harus dikoreksi dengan denyut jantung (QTc). Pada pasien sirosis, QTc dihitung dengan menggunakan formula Fredericia

$$(QTc = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}})^{23,24}$$

Pemanjangan interval QTc > 450 ms meningkatkan risiko aritmia ventrikel.

Ada dua *biomarker* molekuler yang telah diteliti sebagai penanda disfungsi ventrikel pada pasien sirosis. Pertama, *atrial natriuretic peptide* (ANP) yang disekresi di atrium dan



brain natriuretic peptide (BNP) dan *pro-BNP* yang disekresikan di ventrikel sebagai respons peregangan dan kerusakan miokardium. Kedua, troponin T dan I (TnT dan TnI) yang merupakan penanda nekrosis miokard. Kadar TnI meningkat pada pasien sirosis alkohol dan berhubungan dengan isi sekuncup yang rendah dan massa ventrikel kiri. Wiese, dkk. memperlihatkan bahwa kadar TnT tinggi pada pasien sirosis berkaitan dengan beratnya penyakit dan mortalitas.^{5,13}

PENATALAKSANAAN

Farmakologi

Kebanyakan kasus KS hanya bergejala jika terjadi pembebanan jantung, sehingga penanganannya sering terabaikan. Sampai saat ini belum ada penanganan spesifik. Terapi KS ditujukan untuk memperbaiki relaksasi miokard dan komplians ventrikel. Penghambat ACE dan ARB dapat membantu mengurangi progresivitas disfungsi diastolik pada sirosis, tetapi penggunaannya dibatasi oleh efek samping hipotensi dan vasodilatasi sistemik,^{12,13} serta risiko gagal ginjal dan hiperkalemia pada pasien sirosis lanjut.²⁴

Penanganan KS baru dimulai jika sudah terdapat gejala gagal jantung; serupa dengan penanganan gagal jantung pada pasien non-sirosis. Tantangannya adalah lebih sulit menurunkan *afterload* yang merupakan komponen utama penanganan gagal jantung, karena pasien sirosis cenderung mengalami hipotensi arterial. Di samping itu, pemakaian glikosida jantung seperti digitalis untuk meningkatkan kontraktilitas jantung, menjadi tidak efektif.²⁶

Penghambat β -adrenergik non-selektif seperti propranolol dapat menurunkan tekanan vena porta dan mencegah perdarahan varises, dapat juga menghambat pemanjangan

interval QT pada sirosis. Manfaat penghambat β pada KS belum banyak diteliti. Henriksen, dkk. melaporkan bahwa propranolol 80 mg dosis tunggal dapat mengurangi interval QT secara signifikan pada pasien dengan pemanjangan interval QT. Akan tetapi, pemakaian jangka panjang terutama pada sirosis lanjut dengan asites refrakter dapat meningkatkan mortalitas.¹² Hendra juga menemukan propranolol 20 mg/hari dapat mengurangi bermakna interval QT sejak akhir minggu pertama pemberian.²⁷

Hiperaldosteronisme terjadi pada hampir semua pasien sirosis dan gagal jantung. Aldosteron dapat menyebabkan fibrosis dan apoptosis kardiomyosit. Mortalitas pasien gagal jantung dapat dikurangi dengan menghambat kerja aldosteron menggunakan antagonis aldosteron, spironolakton, dengan dosis non-diuretik (25 mg/hari).¹² Pozzi, dkk.²⁸ melaporkan penggunaan antagonis aldosteron lain, yakni *k-carenoate* 200 mg/hari selama 6 bulan pada pasien sirosis tanpa asites; ditemukan penurunan signifikan ketebalan dinding ventrikel kiri dan volume akhir diastolik ventrikel kiri, tetapi tanpa perubahan signifikan fungsi diastolik. Belum diketahui apakah dosis yang sama bisa digunakan pasien sirosis lanjut ataukah durasi pemberian yang diperpanjang.

Mengingat keterbatasan ini, perlu dicari obat baru yang bekerja spesifik sesuai patofisiologi KS, seperti antagonis CB-1R, TNF α , dan penghambat NOS untuk mengobati disfungsi sistolik, dan penghambat TGF β untuk mengobati disfungsi diastolik.²⁶

Transplantasi Hati

Seperti pada komplikasi sirosis hati lainnya, transplantasi hati merupakan penanganan terbaik meskipun sangat sulit menjalaninya.

Sampathkumar, dkk. melaporkan 7 dari 754 pasien ekokardiografi normal mengalami gagal jantung setelah menjalani transplantasi hati, 86% mengalami perbaikan EF total dan tidak kambuh dalam 15 bulan.²⁶

Meskipun demikian, transplantasi hati tidak dapat dilakukan serta merta karena prognosis pasca-transplantasi sangat tergantung pada evaluasi KS pre-transplantasi. KS pre-transplantasi dapat menyebabkan edema paru post-transplantasi akibat perubahan mendadak *pre* dan *afterload*.¹²

PROGNOSIS

Prognosis KS sangat sulit terutama karena adanya perubahan progresif fungsi hati dan jantung. Kebanyakan penelitian memperlihatkan tingginya angka kematian pada pasien sirosis dengan rasio E/A < 1. Di samping itu, pasien dengan disfungsi diastolik tingkat 2 mempunyai angka ketahanan hidup paling pendek dan tidak bergantung pada beratnya penyakit hati berdasarkan kriteria MELD.¹³

RINGKASAN

Kardiomiopati sirosis merupakan salah satu komplikasi sirosis yang jarang terdiagnosis, karena asimtomatik dan belum ada sarana diagnostik yang tepat. Kriteria diagnosis KS berdasarkan adanya disfungsi sistolik dan/atau diastolik disertai gangguan elektrofisiologi (pemanjangan interval QT) dan perubahan *biomarker* molekuler (BNP dan TnI). Penanganan farmakologik pasien KS yang sudah mengalami gagal jantung sama dengan penanganan pada pasien non-sirosis. Transplantasi hati merupakan penanganan terbaik untuk KS meskipun harus devaluasi ketat agar tidak terjadi komplikasi edema paru post-transplantasi yang akan meningkatkan mortalitas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nurdjanah S. Sirosis hati. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, editors. Buku ajar ilmu penyakit dalam. 4th ed. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2006. p. 443-6.
2. Kusumobroto HO. Sirosis hati. In: Sulaiman A, Akbar N, Lesmana LA, editors. Buku ajar ilmu penyakit hati. 1st ed. Jakarta: Sagung Seto; 2012. p. 347-57.
3. Bacon BR. Sirosis dan penyulitnya. In: Longo DL, Fauci AS, editors. Harrison gastroenterologi dan hepatologi. Jakarta: EGC; 2010. p. 374-86.
4. Fede G, Privitera G, Tomaselli T, Spadaro L, Purrello F. Cardiovascular dysfunction in patients with liver cirrhosis. *Ann Gastroenterol*. 2014; 27(5): 1-10.
5. Wiese S, Hove JD, Bendtsen F, Møller S. Cirrhotic cardiomyopathy: Pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11: 177-86. doi: 10.1038/nrgastro.2013.210.
6. Belay T, Gress T, Sayyed R. Cirrhotic cardiomyopathy among patients with liver cirrhosis. *Open J Gastroenterol*. 2013; 3: 344-8.
7. Shaikh S, Abro M, Qazi I, Yousfani A. Frequency of cirrhotic cardiomyopathy in patients with cirrhosis of liver: A tertiary care hospital experience. *Pak J Med Sci*. 2011; 27(4): 744-8.
8. Firmansyah HI. Interval-QTc memanjang pada pasien sirosis hati di poliklinik hepatologi RSCM: Prevalensi dan hubungannya dengan derajat disfungsi hati [Thesis].



- Jakarta: University of Indonesia; 2003.
9. Wibowo A. Disfungsi ventrikel kiri pada sirosis hati non alkoholik [Thesis]. Jakarta: University of Indonesia; 2003.
 10. Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut* 2008; 57: 268-78.
 11. Yang YY, Lin HC. The heart: Pathophysiology and clinical implications of cirrhotic cardiomyopathy. *J Chin Med Assoc.* 2012; 75: 619-23.
 12. Wong F. Cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatology*. 2009; 3: 294-304.
 13. Ruiz-del-Árbol L, Serradilla R. Cirrhotic cardiomyopathy. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(41): 11502-21.
 14. Ma Z, Lee SS, Meddings JB. Effects of altered cardiac membrane fluidity on beta-adrenergic receptor signalling in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol.* 1997; 26(4): 904-12.
 15. Ward CA, Liu H, Lee SS. Altered cellular calcium regulatory systems in a rat model of cirrhotic cardiomyopathy. *Gastroenterology* 2001; 121(5): 1209-18.
 16. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Van Tassel BW, et al. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: 539-49. doi:10.1016/j.jacc.2009.12.075
 17. Baldassarre M, Giannone FA, Napoli L, Tovoli A, Ricci CS, Tufoni M, et al. The endocannabinoid system in advanced liver cirrhosis: Pathophysiological implication and future perspectives. *Liver Int.* 2013; 33: 1298-308. doi: 10.1111/liv.12263.
 18. Mallat A, Teixeira-Clerc F, Deveaux V, Manin S, Lotersztajn S. The endocannabinoid system as a key mediator during liver diseases: New insights and therapeutic openings. *Br J Pharmacol.* 2011; 163(7): 1432-40. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01397.x.
 19. Zaky A, Lang JD. Cirrhosis-associated cardiomyopathy. *J Anesth Clin Res.* 2012; 3(12): 1-7.
 20. Liu H, Ma Z, Lee SS. Contribution of nitric oxide to the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. *Gastroenterology* 2000; 118(5): 937-44.
 21. Liu H, Song D, Lee SS. Role of heme oxygenase-carbon monoxide pathway in pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001; 280: 68-74.
 22. Anderson B. Echocardiography: The normal examination and echocardiographic measurements. Queensland: MGA Graphics; 2000.
 23. Bernardi M. Cirrhotic cardiomyopathy. *Clin Liver Dis.* 2013; 2(3): 99-101.
 24. Páll A, Czifra A, Vitális Z, Papp M, Paragh G, Szabó Z. Pathophysiological and clinical approach to cirrhotic cardiomyopathy. *J Gastrointest Liver Dis* 2014; 23(3): 301-10. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.233.apac.
 25. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(2): 107-33. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.023.
 26. Chayanupatkul M, Liangpunsakul S. Cirrhotic cardiomyopathy: Review of pathophysiology and treatment. *Hepatology*. 2014; 8(3): 308-15.
 27. Hendra. Manfaat terapi propranolol terhadap pemanjangan interval QTc pada sirosis hati [Thesis]. Padang: Andalas University; 2011.
 28. Pozzi M, Grassi G, Ratti L, Favini G, Dell'Oro R, Redaelli E, et al. Cardiac, neuroadrenergic, and portal hemodynamic effects of prolonged aldosterone blockade in postviral child A cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(5): 1110-6.