



Profilaksis Primer Perdarahan Varises Gastroesofagus pada Sirosis Hati: Peranan Penghambat Beta

Sostro Mulyo

SMF Penyakit Dalam, RSUD Siwa, Kabupaten Wajo, Sulawesi Selatan, Indonesia

ABSTRAK

Perdarahan varises gastroesofagus merupakan komplikasi utama pasien sirosis hati dengan mortalitas tinggi; oleh karena itu, dibutuhkan profilaksis primer. Penghambat β non-selektif adalah salah satu modalitas terapi farmakologik yang direkomendasikan. Meskipun terbukti efektif mencegah kejadian pertama perdarahan, obat ini tidak dapat diberikan pada semua kondisi sirosis hati.

Kata kunci: Penghambat β , perdarahan varises, profilaksis primer

ABSTRACT

Gastroesophageal variceal bleeding is the most important complication in cirrhosis with high mortality; hence, primary prophylaxis is needed. Non-selective β blocker is one of pharmacologic modality recommended. It has been proved to effectively prevent the first bleeding event, but its use can't be generalized to all clinical condition of cirrhosis. **Sostro Mulyo. Primary Prophylaxis for Gastroesophageal Varicose Bleeding in Hepatic Cirrhosis: Role of Beta Blocker**

Keywords: β blocker, primary prophylaxis, variceal bleeding

PENDAHULUAN

Sirosis hati merupakan perjalanan patologi akhir berbagai penyakit hati. Gejalanya dapat bervariasi mulai dari penurunan fungsi sintesis hati, penurunan kemampuan detoksifikasi, dan hipertensi porta.¹

Salah satu manifestasi hipertensi porta adalah varises gastroesofagus dengan risiko perdarahan 30-50% dengan mortalitas kejadian pertama perdarahan varises sebesar 50%. Tingginya mortalitas tersebut memerlukan profilaksis primer. Beberapa modalitas yang dapat digunakan sebagai profilaksis primer adalah terapi farmakologik, terapi endoskopik, dan pembedahan.²

Penghambat β non-selektif (PBNS) merupakan salah satu terapi farmakologik untuk profilaksis primer yang direkomendasikan oleh Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia (PGI) dan Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI).² Beberapa penelitian telah membuktikan efektivitas PBNS sebagai profilaksis primer terhadap perdarahan varises pada pasien sirosis hati dibandingkan dengan

modalitas lainnya.³⁻⁵ Akan tetapi, tidak semua pasien sirosis dapat diberi PBNS. Penelitian terbaru hanya merekomendasikan PBNS pada kondisi "jendela" tertentu.⁶

SIROSIS HATI

Sirosis hati adalah suatu keadaan patologis yang menggambarkan stadium akhir fibrosis hati yang berlangsung progresif ditandai dengan distorsi arsitektur hati dan pembentukan nodulus regeneratif. Gambaran ini terjadi akibat nekrosis hepatoseluler. Jaringan penunjang retikulin kolaps disertai deposit jaringan ikat, distorsi jaringan vaskular, dan regenerasi nodularis parenkim hati.⁷ *World Health Organization* (WHO) memberi batasan histologi sirosis sebagai proses kelainan hati yang bersifat difus, ditandai fibrosis, dan perubahan bentuk hati normal ke bentuk nodul-nodul yang abnormal.¹

Konsensus Baveno IV mengklasifikasikan sirosis hati dalam empat stadia klinis berdasarkan ada tidaknya varises, asites, dan perdarahan varises. Stadium 1 (tidak ada varises, tidak ada asites), stadium 2 (ada varises tanpa

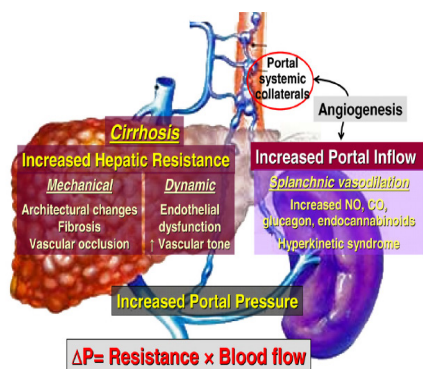
asites), stadium 3 (asites dengan atau tanpa varises), dan stadium 4 (perdarahan dengan atau tanpa asites). Stadium 1 dan 2 termasuk kelompok sirosis kompensata, stadium 3 dan 4 termasuk kelompok sirosis dekompensata.⁸

Salah satu manifestasi klinis sirosis hati adalah hipertensi porta akibat hambatan oleh jaringan ikat dalam hati. Akibat peningkatan aliran darah dan tekanan vena porta ini, vena-vena di distal esofagus dan lambung atas akan melebar, sehingga timbul varises gastroesofagus. Makin tinggi tekanan porta, makin besar varisesnya, dan risiko perdarahan varises makin besar pula.¹

HIPERTENSI PORTA DAN PERDARAHAN VARISES GASTROESOFAGUS

Hipertensi porta didefinisikan sebagai peningkatan gradien tekanan vena hepatis (*hepatic venous pressure gradient/ HVPG*) menjadi > 5 mmHg dan akan berkembang menjadi varises bila HVPG > 10 mmHg. Risiko perdarahan varises bila HVPG > 12 mmHg.^{9,10}

Hipertensi porta disebabkan oleh kombinasi



Gambar 1. Patofisiologi hipertensi porta pada sirosis hati dan target terapi¹³

dua proses hemodinamik yang berlangsung bersamaan, yakni (1) meningkatnya tahanan intra-hati terhadap aliran darah melalui hati akibat sirosis dan nodus-nodus regeneratif, dan (2) meningkatnya aliran darah splanchnik akibat vasodilatasi di dalam jaringan pembuluh splanchnik.¹⁰ Hal tersebut sesuai dengan hukum Ohm yang menyebutkan bahwa tekanan vena porta adalah hasil dari tahanan vaskular (R) dan aliran darah (Q) pada bagian porta ($P = Q \times R$).^{11,12}

Peningkatan tahanan vaskular (R) terjadi melalui dua cara yaitu mekanik dan dinamik. Tahanan mekanik disebabkan oleh gangguan struktur vaskular hati akibat fibrosis, nodul regeneratif dan deposisi kolagen di ruang Disse. Sedangkan tahanan dinamik disebabkan oleh peningkatan tonus vaskular hati oleh vasokonstriktor endogen seperti norepinefrin, endothelin I, angiotensin II, leukotrien, dan tromboksan A2; peningkatan vasokonstriktor

endogen ini akibat disfungsi endotel serta penurunan bioavailabilitas nitrit oksida.¹¹⁻¹³ Penyebab peningkatan aliran darah (Q) adalah peningkatan curah jantung dan penurunan tahanan vaskular sistemik yang meningkatkan sirkulasi dengan vasodilatasi arteri sistemik dan splanchnik, yang makin memperburuk hipertensi porta. Selain itu, sebagai usaha mendekomresi sistem vena porta, faktor-faktor angiogenik akan membentuk pembuluh darah kolateral sehingga terjadi hubungan antara sirkulasi sistemik dan porta. Hal tersebut justru menambah aliran darah yang akan memperburuk hipertensi porta.¹¹⁻¹³

Pleksus vena esofagus di bagian distal esofagus dan fundus lambung merupakan salah satu portosistemik kolateral pada sirosis hati yang menyebabkan pembentukan varises esofagus. Pleksus vena esofagus menerima darah dari vena gastrika kiri, vena gastrika posterior, dan vena gastrika brevis (melalui vena splenika) yang akan mengalirkan darah ke vena azygos dan hemiazygos. Sedangkan vena gastrika kiri menerima aliran darah dari vena porta yang terhambat masuk ke hepar.¹⁴

Varises gastroesofagus tumbuh sebesar 7% per tahun dengan kejadian pertama perdarahan rata-rata sebesar 12% per tahun.¹² The North Italian Endoscopic Club (NIEC) memperlihatkan bahwa faktor prediksi utama kejadian pertama perdarahan varises pada pasien sirosis hati adalah ukuran varises, derajat keparahan penyakit hati menurut *Child-Turcotte-Pugh*, dan adanya gambaran dilatasi vena pada

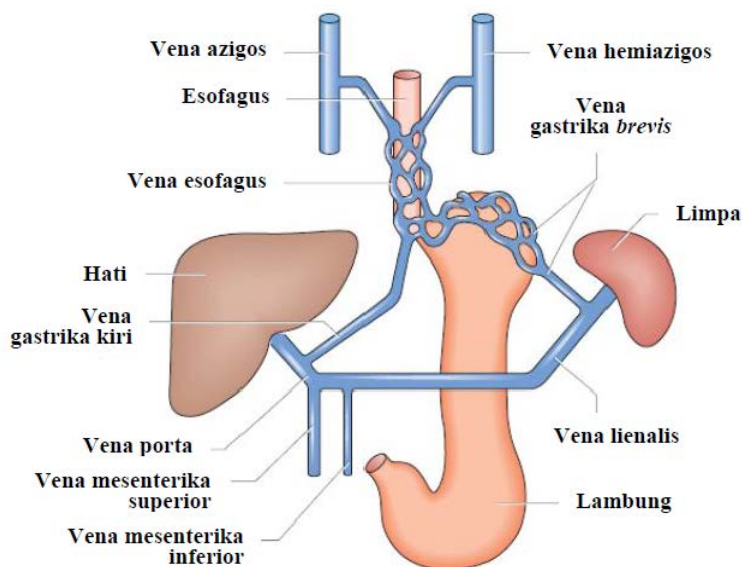
permukaan varises (*red wale marks*) pada endoskopi.¹⁵ Berikut persentase risiko kejadian pertama perdarahan varises pada satu tahun pertama berdasarkan ketiga faktor prediksi tersebut (Tabel 1).

Mortalitas 6 minggu berkisar 15-20% pada setiap episode perdarahan dan 60% di antaranya disebabkan perdarahan yang tidak terkontrol.^{14,16} Mengingat tingginya mortalitas pasca-perdarahan pertama tersebut, diperlukan tindakan profilaksis primer baik dengan terapi farmakologik, endoskopik, maupun pembedahan. Penghambat β non-selektif seperti propanolol, nadolol, dan *carvedilol* merupakan terapi farmakologik yang direkomendasikan.

PENGHAMBAT β NON-SELEKTIF SEBAGAI PROFILAKSIS PRIMER

Penghambat β non-selektif (PBNS) merupakan salah satu landasan pengobatan sirosis hati, khususnya dalam mencegah perdarahan akibat ruptur varises gastroesofagus. Selain itu, dibandingkan dengan modalitas lain, PBNS relatif murah, mudah pemberiannya, dan dapat berperan mencegah perdarahan akibat gastropati hipertensi porta.¹⁷ Penghambat β yang terbukti bermanfaat sebagai profilaksis primer pada sirosis hati adalah penghambat β non-selektif.

Penghambat β non-selektif menghambat pengikatan katekolamin (norepinefrin dan epinefrin) pada adrenoreseptor β_1 dan β_2 . Penghambatan reseptor β_1 menurunkan curah jantung, sedangkan penghambatan reseptor β_2 menyebabkan vasokonstriksi splanchnik akibat peningkatan tonus reseptor. Kedua efek farmakodinamik ini menurunkan aliran darah ke sistem porta sehingga dapat menurunkan tekanan vena porta dan dapat mencegah ruptur varises gastroesofagus.^{18,19} Selain kedua efek di atas, PBNS juga secara langsung bekerja pada pembuluh darah portosistemik kolateral dengan meningkatkan tahanan vaskular dan menurunkan aliran darah azygos,^{20,21} serta menurunkan komplians vaskular efektif total.²² Penurunan HVPG < 12 mmHg atau 20% dari nilai basal dengan PBNS merupakan prediktor spesifik perlindungan terhadap ruptur varises. Sebaliknya, pasien yang tidak mencapai penurunan HVPG meski diterapi dengan PBNS memiliki risiko tinggi ruptur varises, meskipun 48% tidak akan mengalami perdarahan untuk jangka lama.^{9,18}



Gambar 2. Patofisiologi varises gastroesofagus



Tabel 1. Persentase probabilitas kejadian perdarahan pertama satu tahun pada pasien sirosis kelas A, B, dan C pada kombinasi dua variabel endoskopi (ukuran dan *red wale marks*)¹⁵

Red Wale Marks	Klasifikasi Child-Turcotte-Pugh								
	Kelas A			Kelas B			Kelas C		
	F1	F2	F3	F1	F2	F3	F1	F2	F3
Tidak ada	6	10	15	10	16	26	20	30	42
Ringan	8	12	19	15	23	33	28	38	54
Sedang	12	16	24	20	30	42	36	48	64
Berat	16	23	34	28	40	52	44	60	76

Keterangan: F1, bila varises kecil lurus; F2, bila varises besar dan berkelok-kelok; F3, bila varises berbentuk *coil* yang mencapai lebih dari 1/3 lumen esofagus

Tabel 2. Terapi farmakologi (penghambat β non-selektif) sebagai profilaksis primer perdarahan varises pada sirosis hati¹²

Terapi	Dosis	Target terapi	Monitoring
Propranolol	20 mg dua kali sehari	Toleransi maksimal atau denyut jantung 55 kali per menit	Nilai denyut jantung setiap kunjungan
Nadolol	20 – 40 mg sekali sehari (d disesuaikan bila terdapat gangguan fungsi ginjal)	Toleransi maksimal atau denyut jantung 55 kali per menit	Nilai denyut jantung setiap kunjungan
Carvedilol	6,25 mg sekali sehari	Toleransi maksimal atau denyut jantung 55 kali per menit, sampai dosis 12,5 mg sekali sehari	Nilai denyut jantung setiap kunjungan

Beberapa penelitian membuktikan peranan PBNS sebagai profilaksis primer pada sirosis hati dibandingkan terapi farmakologi atau modalitas lainnya. Drastich, dkk.³ pada penelitiannya terhadap 73 pasien sirosis hati dengan varises gastroesofagus besar tanpa riwayat perdarahan sebelumnya, tidak mendapatkan perbedaan bermakna kejadian ruptur varises antara kelompok propranolol dan kelompok ligasi (6% vs 5%). Selain itu, risiko perdarahan varises pertama

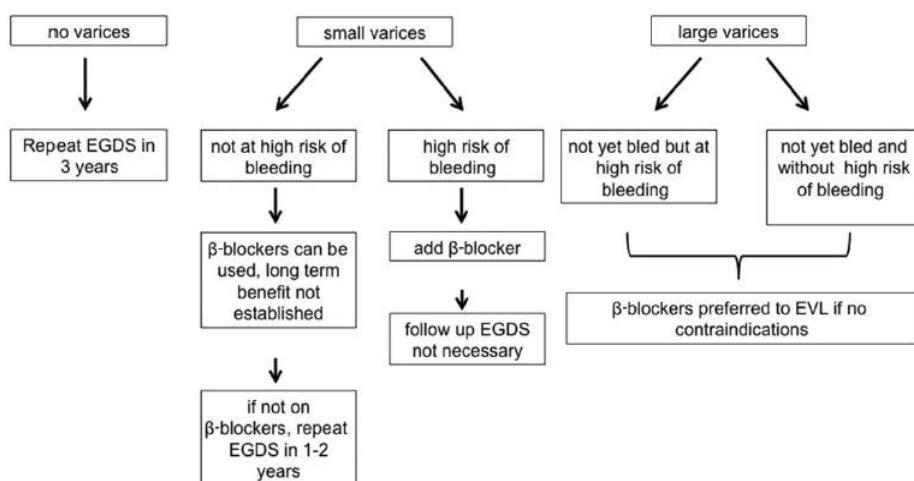
dan mortalitas selama 18 bulan pada kedua kelompok juga tidak berbeda bermakna. Lo, dkk.⁴ mendapatkan hasil serupa pada penelitiannya yang membandingkan pemakaian nadolol saja atau kombinasi dengan ligasi varises; disimpulkan bahwa penambahan ligasi terhadap nadolol dapat meningkatkan risiko kejadian tak diinginkan perdarahan pertama. Penelitian Pérez-Ayuso, dkk.⁵ bahkan menyimpulkan bahwa

propranolol harus dipertimbangkan sebagai pilihan pertama untuk pencegahan primer perdarahan varises gastroesofagus.

Selain peranan hemodinamik pada pencegahan perdarahan varises, PBNS juga memiliki peranan non-hemodinamik yakni menurunkan translokasi bakteri, *spontaneous bacterial peritonitis*, dan efek antiangiogenik.²³ Translokasi bakteri didefinisikan sebagai perpindahan mikroorganisme atau produknya (endotoksin) dari lumen usus ke kelenjar limfe mesenterik atau tempat lain di luar usus. Mekanisme yang berkontribusi pada hal ini adalah pertumbuhan berlebihan bakteri usus, perubahan struktur dan fungsional (peningkatan permeabilitas) mukosa usus, dan terganggunya imunitas. Infeksi bakteri dianggap merupakan salah satu faktor penyebab perdarahan gastrointestinal, kegagalan mengontrol perdarahan varises, dan perdarahan varises berulang pada pasien sirosis.¹⁶ Kemampuan PBNS menurunkan permeabilitas mukosa usus terhadap bakteri dengan meningkatkan aliran darah mukosa dan meningkatkan motilitas usus merupakan efek tambahan yang menguntungkan pada pasien sirosis hati.^{9,23} Satu penelitian pada hewan coba yang mengalami hipertensi porta membuktikan efek propranolol dalam meningkatkan motilitas usus dan menurunkan pertumbuhan flora usus yang berlebihan, migrasi bakteri, dan kejadian peritonitis bakterial spontan.²⁴

Penelitian membuktikan bahwa PBNS memiliki efek antiangiogenik yang dapat memperlambat pembentukan kolateral. Propranolol secara bermakna dapat menurunkan ukuran hemangioma pada bayi. Mekanisme yang diusulkan mencakup penurunan ekspresi gen *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *basic fibroblast growth factor* (bFGF) serta mencetuskan apoptosis dari sel endotel kapiler. Penghambat β non-selektif diduga memiliki efek pleotropik di samping kemampuannya menurunkan HVPG pada pasien sirosis.²³

Kemampuan PBNS untuk mencegah perdarahan varises pada pasien sirosis tidak serta merta dapat dipergunakan secara umum sebagai profilaksis primer. Ada beberapa kondisi pemberian PBNS justru memberikan efek samping yang merugikan.



Gambar 3. Penggunaan penghambat β sebagai profilaksis primer pada perdarahan varises¹⁶

Keterangan: EGDS, esophago-gastro-duodenoscopy; EVL, endoscopic variceal ligation



Berikut skema penggunaan PBNS sebagai profilaksis primer pada sirosis hati (Gambar 3).¹⁶

Konsensus Baveno V dan *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) merekomendasikan PBNS sebagai profilaksis primer pasien dengan varises kecil yang memiliki risiko tinggi perdarahan yakni kelas *B/C Child Pugh* dan memiliki *red wale marks* pada endoskopi.^{16,25}

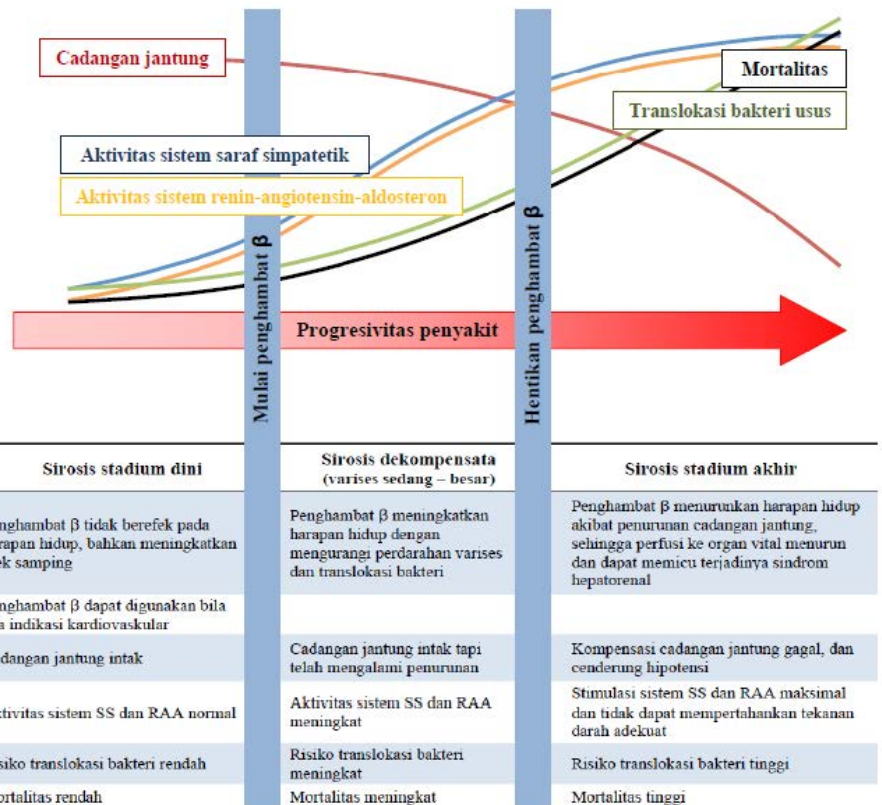
Konsensus *Asia Pacific Association for the Study of the Liver* (APASL) merekomendasikan penggunaan PBNS untuk profilaksis primer pada pasien sirosis hati dekomensata dengan varises kecil atau dengan *red wale marks* pada endoskopi.²⁶ Sedangkan untuk varises besar direkomendasikan PBNS ataupun ligasi varises, pada pasien sirosis yang tidak toleran terhadap PBNS direkomendasikan terapi ligasi varises. Dalam konsensus Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia (PGI) PBNS direkomendasikan sebagai profilaksis primer untuk perdarahan varises pada sirosis.² Dosis awal propanolol adalah 20 mg dua kali sehari dapat ditingkatkan sampai 80 mg dua kali sehari jika perlu. Berikut dosis beberapa PBNS yang dapat digunakan sebagai profilaksis primer perdarahan varises gastroesofagus (Tabel 2).¹²

Meskipun PBNS terbukti efektif secara klinis mencegah perdarahan dan menurunkan mortalitas, keberhasilannya dibatasi oleh efek samping potensial dan kepatuhan pasien. Penelitian-penelitian di bidang hepatologi memperlihatkan hanya 6 – 22% pasien sirosis dengan varises sedang/besar yang mendapat profilaksis primer penghambat β . Di samping itu sekitar 15% pasien sirosis menghentikan pengobatan PBNS karena efek samping.⁶

Penelitian terbaru memperlihatkan bahwa PBNS hanya efektif pada kondisi klinis tertentu yang dikenal sebagai hipotesis “jendela” (Gambar 4).¹⁹ Di luar jendela tersebut, PBNS mungkin tidak efektif bahkan dapat meningkatkan kejadian tidak diinginkan dan berbahaya terutama pada pasien sirosis hati stadium akhir.^{9,19}

DAFTAR PUSTAKA

1. Kusumobroto HO. Sirosis hati. In: Sulaiman A, Akbar N, Lesmana LA, et.al, editors. Buku ajar ilmu penyakit hati. 1st ed. Jakarta: Sagung Seto; 2012. p. 347-56.
2. Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia. Konsensus nasional penatalaksanaan perdarahan varises pada sirosis hati. Jakarta: PGI; 2007.
3. Drastich P, Lata J, Petryl J, Bruha R, Prochazka V, Vanasek T, et.al. Endoscopic variceal band ligation compared with propranolol for prophylaxis of first variceal



Keterangan: RAA: renin-angiotensin-aldosteron; SS: saraf simpatetik

Gambar 4. Hipotesis jendela penggunaan penghambat β pada pasien sirosis^{6,19}

Penghambat β non-selektif tidak memiliki efek yang jelas pada sirosis stadium dini tanpa varises atau asites. Pada stadium ini, tekanan porta meningkat tetapi belum mencapai nilai ambang 10 mmHg. Selain itu, sistem saraf simpatetik dan aliran darah splanknik masih normal.¹⁹ Penelitian pada 213 pasien sirosis dengan hipertensi portal tanpa varises membuktikan bahwa timolol tidak efektif untuk mencegah terjadinya varises, sebaliknya justru meningkatkan kejadian sampingan.²⁷

Pada sirosis stadium akhir dengan asites refrakter, kompensasi cadangan jantung gagal sehingga pasien mengalami penurunan tekanan darah sistemik dan perfusi ginjal. Hal ini dapat memicu terjadinya sindrom hepatorenal. Penggunaan PBNS pada kondisi tersebut jelas akan merugikan dan dapat meningkatkan mortalitas.^{19,28} Selain itu, pada pasien dengan asites refrakter terjadi

peningkatan kadar sitokin proinflamasi pada kompartemen splanknik. Peradangan kronis tersebut dapat menyebabkan pergeseran adrenergik β dan mengurangi ekspresi adrenoreseptor β serta hilangnya serabut saraf simpatis. Hal ini akan menurunkan efek penghambat β pada pasien sirosis.¹⁹

RINGKASAN

Penghambat β non-selektif merupakan salah satu modalitas farmakologik yang dapat digunakan sebagai profilaksis primer pada pasien sirosis hati. Namun, penggunaannya terbatas pada kondisi klinis tertentu dengan memperhatikan kemampuan kompensasi jantung dan perfusi ginjal. Pada sirosis hati stadium dini tanpa varises atau asites dan pada sirosis stadium akhir dengan asites refrakter, PBNS justru akan meningkatkan efek samping dan menurunkan angka harapan hidup pasien sirosis.



- bleeding. *Ann Hepatol.* 2011; 10(2): 142-9.
4. Lo GH, Chen WC, Wang HM, Lee CC. Controlled trial of ligation plus nadolol versus nadolol alone for the prevention of first variceal bleeding. *Hepatology* 2010; 52(1): 230-7. doi: 10.1002/hep.23617.
 5. Pérez-Ayuso RM, Valderrama S, Espinoza M, Rollán A, Sánchez R, Otarola F, et al. Endoscopic band ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with high risk esophageal varices. *Ann Hepatol.* 2010; 9(1): 15-22.
 6. Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2014; 60(3): 643-53.
 7. Nurdjanah S. Sirosis hati. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, et al, editors. *Buku ajar ilmu penyakit dalam*. 5th ed. Jakarta: Interna Publishing; 2010. p. 668-73.
 8. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 2005; 43: 167-76.
 9. Mura VL, Tosetti G, Primignani M, Salerno F. Use of non-selective beta blockers in cirrhosis: The evidence we need before closing (or not) the window. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(8): 2265-8. doi: 10.3748/wjg.v21.i8.2265.
 10. Bacon BA. Sirosis dan penyulitnya. In: Longo DL, Fauci AS, editors. *Harrison's gastroenterology and hepatology*. New York: McGraw-Hill; 2010. p. 374-86.
 11. Dib N, Oberti F, Calès P. Current management of the complications of portal hypertension: Variceal bleeding and ascites. *CMAJ.* 2006; 174(10): 1433-43.
 12. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med.* 2010; 362: 823-32.
 13. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abralides JG. The management of portal hypertension: Rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol.* 2008; 48: 68-92. doi: 10.1016/j.jhep.2008.01.021.
 14. Waspodo AS. Hipertensi portal. In: Sulaiman A, Akbar N, Lesmana LA, et al, editors. *Buku ajar ilmu penyakit hati*. 1st ed. Jakarta: Sagung Seto; 2012. p. 359-73.
 15. The North Italian Endoscopic Study. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices: A prospective multi-center study. *N Engl J Med.* 1988; 319: 983-9.
 16. Giannelli V, Lattanzi B, Thalheimer U, Merli M. Beta-blockers in liver cirrhosis. *Ann Gastroenterol.* 2014; 27(1): 20-6.
 17. O'Brien J, Triantos C, Burroughs AK. Management of varices in patients with cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10: 402-12.
 18. Thalheimer U, Bosch J, Burroughs AK. How to prevent varices from bleeding: Shades of grey - The case for nonselective beta blockers. *Gastroenterology* 2007; 133: 2029-36.
 19. Krag A, Wiest R, Albillos A, Gluud LL. The window hypothesis: Haemodynamic and nonhaemodynamic effects of beta-blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut.* 2012; 61(7): 967-9. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301348.
 20. Boldys H, Hartleb M, Rudzki K, Nowak A, Nowak S. Effect of propranolol on portosystemic collateral circulation estimated by per-rectal portal scintigraphy with technetium-99m pertechnetate. *J Hepatol.* 1995; 22: 173-8.
 21. Feu F, Bordas JM, Luca A, García-Pagán JC, Escorsell A, Bosch J, et al. Reduction of variceal pressure by propranolol: Comparison of the effects on portal pressure and azygos blood flow in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1993; 18: 1082-9.
 22. Andreu V, Perello A, Moitinho E, Escorsell A, García-Pagán JC, Bosch J, et al. Total effective vascular compliance in patients with cirrhosis: Effects of propranolol. *J Hepatol.* 2002; 36: 356-61.
 23. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. New therapeutic paradigm for patients with cirrhosis. *Hepatology* 2012; 56: 1983-92.
 24. Pérez-Paramo M, Muñoz J, Albillos A, Freile I, Portero F, Santos M, et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 2000; 31(1): 43-8.
 25. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 2010; 53: 762-8.
 26. Sarin SK, Kumar A, Angus PW, Bajjal SS, Chawla YK, Dhiman RK, et al. Primary prophylaxis of gastroesophageal variceal bleeding: Consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. *Hepatol Int.* 2008; 2: 429-39. doi: 10.1007/s12072-008-9096-8
 27. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2254-61.
 28. Wong F, Salerno F. Beta-blockers in cirrhosis: Friend and foe? *Hepatology* 2010; 52(3): 811-3.