

Disfungsi Diastolik Ventrikel Kiri pada Pasien Sirosis Hati: Proporsi, Korelasi, dan Hubungan Parameter Fungsi Diastolik dengan Derajat Disfungsi Hati

Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Liver Cirrhotic Patients: Proportion, Correlation, and Relationship of Diastolic Parameters with Stage of Liver Dysfunction

Priongo Mondrowinduro¹, Irsan Hasan², Idrus Alwi³, Murdani Abdullah⁴

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

³Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

⁴Unit Epidemiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Irsan Hasan. Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo. Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. email: irsanhasan@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Komplikasi sirosis hati pada jantung masih sedikit diketahui. Mekanisme patofisiologi sirosis hati yang melibatkan hipertensi portal memungkinkan terjadinya disfungsi diastolik ventrikel kiri. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui proporsi disfungsi diastolik ventrikel kiri pada pasien sirosis hati dengan kriteria *American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography (ASE-EAE) 2009* dan konvensional, korelasi positif antara beratnya derajat disfungsi diastolik ventrikel kiri dengan derajat disfungsi hati melalui skor *Child Turcotte Pugh (CTP)*, dan menilai hubungan parameter beratnya derajat disfungsi diastolik menurut kriteria ASE-EAE 2009 dengan skor CTP numerik.

Metode. Studi potong lintang dilakukan pada pasien yang berobat secara konsekutif di Unit Rawat Jalan Hepatologi dan Rawat Inap Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Umum Pusat Nasional dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Penelitian dimulai di bulan November 2013 hingga tercapai 96 subjek sirosis hati berusia 18-60 tahun. Anamnesis, pemeriksaan fisik, rekam medik dan pemeriksaan penunjang dilakukan pada subjek. Pemeriksaan dengan ekokardiografi dilakukan oleh dua pemeriksa dan dilakukan uji kesesuaian Kappa serta uji beda rerata antarpemeriksa. Data diolah untuk diperoleh nilai proporsi, uji normalitas sebaran data, analisis uji korelasi Spearman, dan analisis multivariat regresi linier dengan SPSS for Windows.

Hasil. Proporsi disfungsi diastolik ventrikel kiri dengan kriteria ASE-EAE 2009 sebesar 34,3%, namun ditemukan sebanyak 21,9% pasien memiliki fungsi diastolik normal dengan indeks volume atrium kiri meningkat. Sedangkan, proporsi dengan kriteria disfungsi diastolik konvensional didapatkan sebesar 68,8%. Korelasi beratnya derajat disfungsi diastolik ventrikel kiri kriteria ASE-EAE 2009 dengan beratnya derajat disfungsi hati melalui skor CTP skala numerik adalah 0,42 ($p < 0,001$), sedangkan pada pendekatan konvensional adalah 0,54 ($p < 0,001$). Apabila penderita diabetes dan pengguna spironolakton dieksklusi, nilai r menjadi 0,51 ($p < 0,001$) pada kriteria ASE-EAE 2009 dan 0,63 ($p < 0,001$) pada pendekatan konvensional. Parameter beratnya derajat disfungsi diastolik yang berhubungan dengan beratnya derajat disfungsi hati skor numerik CTP adalah selisih Ar-A, volume atrium kiri, dan nilai lateral e' ($p < 0,001$).

Simpulan. Semakin berat disfungsi diastolik ventrikel kiri maka semakin berat sirosis hati. Parameter disfungsi diastolik ventrikel kiri yang berhubungan dengan beratnya sirosis hati adalah tekanan pengisian diastol intraventrikel beserta kekakuan miokard, *remodelling* atrium kiri, dan kecepatan alir balik vena pulmonalis dalam menghadapi tekanan pengisian.

Kata Kunci: *Disfungsi diastolik, Disfungsi hati, Sirosis hati, Skor Child Turcotte Pugh*

ABSTRACT

Introduction. Cardiovascular complication of liver cirrhosis is relatively obscure. Pathophysiology of liver cirrhosis, involving portal hypertension made the possibility of cirrhosis complication manifested as left ventricular diastolic dysfunction. This study aims to determine proportion of left ventricular diastolic dysfunction among liver cirrhotic patients according to American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography (ASE-EAE) 2009 and conventional approach, to determine any correlation between left ventricular diastolic dysfunction severity stages with severity stages of liver dysfunction in cirrhotic patients represented by Child Turcotte Pugh (CTP) score, also to assess relationship between severity stages of parameters of diastolic function according to ASE-EAE 2009 with liver cirrhosis severity evaluated by numerical CTP score.

Methods. A cross sectional study was conducted among 96 liver cirrhotic patients within age of 18-60 years old consecutively due to any causes who admitted to ambulatory unit of Hepatology and Internal Medicine Cipto Mangunkusumo General Hospital wards into intended sample. The study started in November 2013 until proper sample size was obtained. Echocardiography examination was performed by two operators. Interobserver validity was assessed with level of Kappa agreement and mean difference. Data were extracted to determine prevalence, normality test, Spearman correlation test, and multivariate linear regression test using SPSS for Windows.

Results. Left ventricular diastolic dysfunction proportion among liver cirrhotic patients according to ASE-EAE 2009 was 34,3% and 21,9% of normal diastolic function subgroup has left atrial volume index ≥ 34 mL/m². Meanwhile, conventional approach resulted in 68,8% of diastolic dysfunction. All diastolic parameter showed abnormalities on CTP B 8-10. Spearman's r values of stage of diastolic dysfunction severity according to ASE-EAE 2009 with severity of numerical CTP score was 0,42 ($p < 0,001$) and 0,54 based on conventional approach. Exclusion of diabetic patients and spironolactone treated patients resulted in $r = 0,51$ ($p < 0,001$) based on ASE-EAE 2009 and 0,63 ($p < 0,001$) based on conventional approach. Parameters of diastolic function that had relation with liver dysfunction severity in cirrhosis measured by numerical CTP were Ar-A ($p = 0,004$), left atrial volume index ($p = 0,005$), and laterale e' ($p = 0,026$).

Conclusion. Severity of left ventricular diastolic dysfunction with severity of liver cirrhosis is positively correlated. Diastolic parameters relate with severity of liver cirrhosis are diastolic ventricular filling pressure with left ventricular chamber stiffness, left atrial remodelling and regurgitant of pulmonary venous flow velocity to oppose filling pressure. Early detection for diastolic dysfunction can be started on CTP B 8.

Keywords: Child Turcotte Pugh Score, diastolic dysfunction, liver cirrhosis, liver dysfunction

PENDAHULUAN

Sirosis hati dilaporkan menyebabkan satu juta kematian di dunia atau sekitar 2% dari seluruh kematian.¹ Di Indonesia, prevalensi sirosis hati oleh berbagai sebab yang dirawat di ruang rawat penyakit dalam berkisar antara 3,6-8,4% di Jawa dan Sumatera. Rerata kasus sirosis hati dilaporkan sebanyak 3,5% dari seluruh kasus rawat inap penyakit dalam dan 47,4% dari berbagai kasus penyakit hati. Data lain menyebutkan angka yang berbeda yaitu sebesar 72,7% dari berbagai kasus penyakit hati yang dirawat.^{2,3}

Banyak laporan sporadik mengenai kasus kematian pasien-pasien sirosis yang tidak berhubungan dengan komplikasi klasik sirosis hepatitis seperti kejadian mati mendadak atau gangguan hemodinamik setelah dilakukan tindakan invasif tertentu. Kasus-kasus tersebut menarik beberapa peneliti di bidang hepatologi untuk mempelajari hubungan antara sirosis hati dan sistem kardiovaskuler, hingga pada tahun 1996 muncul istilah kardiomiopati sirotik.⁴ Namun demikian, sampai saat ini komplikasi sirosis hati pada jantung masih sedikit diketahui

Sejalan dengan perkembangan teknologi alat monitor hemodinamik invasif dan ekokardiografi maka bermunculan penelitian-penelitian parameter fungsi diastolik, tekanan vena hepatica dan tekanan dalam

jantung.⁵ Disfungsi diastolik ventrikel kiri melalui parameter rasio E/A < 1 yang terlihat pada ekokardiogram penderita sirosis hati untuk pertama kalinya dilaporkan oleh Pozzi, dkk.⁶ tahun 1996 setelah teknologi ekokardiografi. Mekanisme patofisiologi sirosis hati yang melibatkan hipertensi portal memungkinkan terjadinya disfungsi diastolik ventrikel kiri. Namun demikian, studi mengenai hubungan parameter fungsi diastolik dengan derajat disfungsi hati belum pernah dilakukan.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui proporsi disfungsi diastolik ventrikel kiri pada pasien sirosis hati dengan kriteria ASE-EAE 2009 dan konvensional, korelasi positif antara beratnya derajat disfungsi diastolik ventrikel kiri dengan beratnya derajat disfungsi hati melalui skor *Child Turcotte Pugh* (CTP) dan menilai hubungan parameter beratnya derajat disfungsi diastolik menurut kriteria ASE-EAE 2009 dengan skor CTP numerik.

METODE

Studi potong lintang dilakukan pada pasien penderita sirosis hati karena dengan sebab apapun yang berobat di unit rawat jalan hepatologi dan unit rawat inap penyakit dalam Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo Jakarta yang dimulai

bulan November 2013. Sampel dipilih menggunakan metode *consecutive sampling* dengan kriteria inklusi, yaitu: 1) pasien dengan usia 18-60 tahun; 2) menderita sirosis hati dengan sebab apapun; 3) bersedia menjalani anamnesis, pemeriksaan fisik, pengambilan darah, perekaman EKG dan ekokardiografi. Sedangkan, kriteria eksklusi sampel yaitu: 1) Menderita penyakit darah tinggi sesuai kriteria *Joint National Committee VII* yang diketahui paling sedikit dalam 12 minggu terakhir; 2) menderita penyakit jantung koroner atau ada riwayat penyakit jantung koroner; 3) menderita penyakit katup jantung; 4) mengalami fibrilasi atrial, blok berkas cabang, blok AV derajat 2 atau 3, atau aritmia maligna saat istirahat; 5) terdapat tumor pada jantung atau tumor para kardiak yang menekan jantung; 6) menderita penyakit perikarditis restriktiva atau efusi perikard bermakna; 7) menderita penyakit ginjal kronik stadium IV hingga V menurut kriteria *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative 2002*; 8) Hb dalam 2 minggu terakhir ≤ 8 atau mengalami perdarahan aktif dalam 1 minggu terakhir; 9) menjalani parasintesis asites dalam 3 hari terakhir; 10) pasien hamil; dan 11) pasien dengan tanda vital tidak stabil.

Pada sampel penelitian dilakukan wawancara, pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan penunjang apabila data pemeriksaan penunjang dalam satu bulan terakhir belum ada. Setelah didapatkan data pemeriksaan parameter-parameter skor CTP lalu dilakukan pemeriksaan elektrokardiografi (EKG) dan ekokardiografi 2D transtorakal dan *Tissue Doppler Imaging* untuk menilai parameter-parameter adanya disfungsi diastolik yang telah ditentukan dan derajat disfungsi diastolik. Pemeriksaan dan pembacaan ekokardiografi dilakukan secara manual sebanyak dua kali dengan jarak 30 menit oleh dua orang pemeriksa mengikuti kaidah pemeriksaan fungsi diastolik ASE-EAE 2009. Setelah itu, dinilai uji kesesuaian Kappa dan dilakukan analisis beda rerata hasil ekokardiografi dari dua kali pemeriksian tersebut. Data yang terkumpul selanjutnya dianalisis dengan uji korelasi dan regresi linear multipel menggunakan *SPSS for Windows*.

HASIL

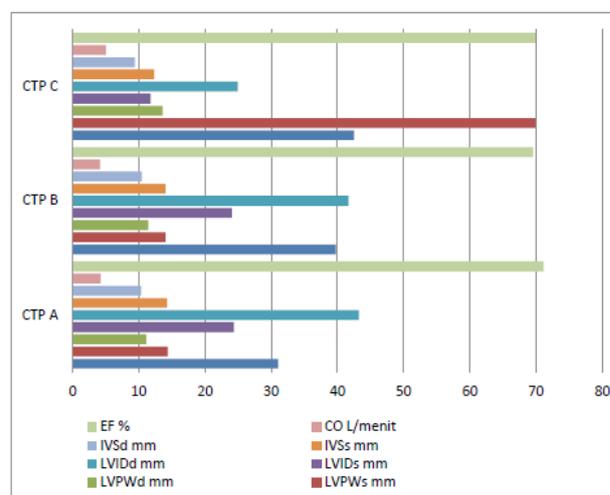
Selama periode penelitian, didapatkan total subjek sebanyak 96 pasien dengan karakteristik sesuai pada Tabel 1. Pada penelitian ini, dilakukan perhitungan derajat kesesuaian (*level of agreement*) antara pemeriksa ekokardiografi I dan II. Pada perhitungan tersebut, ditemukan nilai kappa untuk kesesuaian interpretasi derajat disfungsi diastolik sebesar 100%.

Karakteristik anatomi linear, volume, dan hemodinamik pada tiap derajat CTP sirosis hati ditampilkan pada Gambar 1. Sementara itu, karakteristik

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	N=96
Jenis kelamin, n (%)	
Laki-laki	61 (63,5)
Umur (tahun), rerata (SB)	49,88 (8,9)
Penyebab sirosis hati, n (%)	
Hepatitis B kronik	55 (57,3)
Hepatitis C kronik	25 (26)
Perlemakan hati non alkoholik	9 (9,4)
Sirosis bilier	2 (2,1)
Tak diketahui	5 (5,2)
Komorbiditas, n (%)	
Karsinoma hepatoselular tanpa metastasis	9 (9,3)
Diabetes melitus	18 (18,7)
Riwayat stroke	1 (1)
Kanker serviks stadium I	1 (1)
Riwayat hemoglobinuria nokturnal paroksismal	1 (1)
Pengobatan, n (%)	
Antivirus hepatitis	32 (33,3)
Propranolol	60 (62,5)
Hipertensi Portal, n (%)	73 (76)
Derajat Child Turcotte Pugh (CTP), n (%)	
Derajat A	48 (50)
Derajat B	33 (34,3)
Derajat C	15 (15,7)

parameter kuantitas ventrikel kiri dapat dilihat pada Tabel 2. Pada hasil analisis proporsi disfungsi diastolik ventrikel kiri, terdapat perbedaan hasil antara pendekatan ASE-EAE 2009 dengan konvensional. Berdasarkan pendekatan ASE-EAE 2009 didapatkan proporsi disfungsi diastolik ventrikel kiri sebesar 34,4%, sedangkan pada pendekatan konvensional menunjukkan hasil 68,8% (Tabel 3). Pada analisis korelasi derajat disfungsi diastolik ventrikel kiri dengan derajat disfungsi hati, dilakukan pula analisis dengan mengeksklusi penderita diabetes dan pengguna spironolakton (Tabel 4).



Gambar 1. Karakteristik anatomi linear, volume, dan hemodinamik pada tiap derajat CTP sirosis hati

Keterangan: EF= ejection fraction; IIVSd= Interventricular Septal Thickness during diastole; LVIDd= Left Ventricular Internal Dimension during diastole; LVPWd=Left Ventricle Posterior Wall thickness during diastole; CO= Carbonmonoxyde; IVSs= Interventricular Septal Thickness during systole; LVIDs= Left Ventricular Internal Dimension during systole; LVPWs= Left Ventricle Posterior Wall thickness during systole

Tabel 2. Karakteristik parameter kuantitas ventrikel kiri

Kelompok	Rasio IVSd/ LVPWd, rerata (SB)	Rasio ketebalan dinding relatif, rerata (SB)	Massa ventrikel kiri (gram/m ²), rerata (SB)
Keseluruhan	0,95 (0,28)	0,52 (0,17)	197,00 (70,91)
CTP A	0,97 (0,24)	0,50 (0,15)	198,45 (65,51)
CTP B	0,96 (0,30)	0,52 (0,18)	193,15 (70,91)
CTP C	0,95 (0,28)	0,50 (0,17)	200,85 (77,95)

Tabel 3. Proporsi disfungsi diastolik ventrikel kiri menurut kriteria ASE-EAE 2009 dan konvensional

Kategori	Pendekatan	
	ASE-EAE 2009, n (%)	Konvensional, n (%)
Disfungsi diastolik	33 (34,4)	66 (68,8)
Fungsi diastolik normal dengan indeks volume atrium kiri ≥ 34 mL/m ²	21 (21,9)	0
Fungsi diastolik normal	41 (42,7)	30 (31,3)
Tidak tergolongkan	1 (1)	

Tabel 4. Hasil uji korelasi antara derajat disfungsi diastolik ventrikel kiri dengan derajat disfungsi hati

Variabel	Derajat Disfungsi Diastolik Ventrikel Kiri					
	Konvensional			ASE-EAE 2009		
	r	P	R ²	r	p	R ²
Skor CTP seluruh subjek						
A-B-C (ordinal)	0,47	<0,001	0,22	0,44	<0,001	0,20
Numerik	0,54	<0,001	0,30	0,42	<0,001	0,18
Skor CTP Non Diabetes & Non Spironolakton						
A-B-C (ordinal)	0,58	<0,001	0,344	0,52	<0,001	0,27
Numerik	0,63	<0,001	0,40	0,51	<0,001	0,26

Analisis lebih lanjut mengenai hubungan antara parameter fungsi diastolik ASE-EAE 2009 dengan derajat disfungsi hati menurut skor numerik CTP ditampilkan dalam Tabel 5. Pada hasil analisis bivariat dengan nilai $p < 0,25$, maka variabel tersebut dimasukkan ke dalam analisis multivariat. Pada hasil analisis multivariat, terdapat tiga parameter dengan nilai $p < 0,05$ (Tabel 5).

Tabel 5. Hasil analisis bivariat dan multivariat hubungan parameter fungsi diastolik ASE-EAE 2009 dengan derajat disfungsi hati menurut skor numerik CTP

Parameter	Bivariat	Multivariat	
	Nilai p	Nilai p	r
Lateral e'	0,002	0,026	-0,32
Septal e'	0,001	0,957	
Indeks volume atrium kiri	<0,001	0,005	0,49
Rasio E/A	0,066	0,942	
DT	0,364		
Rerata E/e' septal	0,042	0,928	
Selisih Ar-A	<0,001	0,004	0,35
Δ Rasio E/A Valsalva	0,424		

DISKUSI

Karakteristik Subjek Penelitian

Rerata usia subjek pada penelitian ini adalah 49 tahun (Simpang Baku [SB] 8,9 tahun). Penelitian

oleh Firmansyah⁷ yang juga dilakukan di RSCM Jakarta mendapati median umur subjek yaitu 55,8 tahun (rentang 23-79 tahun). Dari gambaran umur subjek tersebut, dapat diasumsikan bahwa populasi penelitian ini hampir semuanya pasien sirosis yang disebabkan oleh infeksi virus hepatitis yang terjadi pada masa perinatal atau anak-anak (transmisi vertikal).^{8,9}

Penyebab sirosis hati terbanyak pada penelitian ini adalah hepatitis B kronik (57,3%), diikuti dengan hepatitis C kronik (26%), dan perlemakan hati non alkoholik (9,4%) (Tabel 1). Urutan tersebut sesuai dengan data penyebab terbesar sirosis hati di Indonesia.¹⁰ Sebuah studi melaporkan bahwa insiden kumulatif lima tahun sirosis hati pada pasien hepatitis B yang tidak diterapi sebesar 8-20% dengan 20% dari jumlah tersebut akan berkembang menjadi sirosis hati dekompensata dalam 5 tahun berikut.¹¹

Komplikasi terbanyak sirosis hati di luar kriteria skor CTP dalam penelitian ini adalah hipertensi portal (76%). Tingginya angka prevalensi hipertensi portal pada sampel penelitian dapat disebabkan karena diagnosis hipertensi portal dibuat berdasarkan temuan penapisan gastroskopi saat pasien berobat di poli hepatologi dan kemudahan akses fasilitas USG serta peran pencitraan CT (pada beberapa sampel dengan karsinoma hepatoseluler). Selain itu, sebanyak 50% subjek penelitian memiliki kategori skor CTP B dan C.

Rerata fraksi ejeksi ventrikel kiri populasi penelitian ini 70,43% (SB 7,01%) dengan luaran kardiak (*cardiac output*) yang juga normal yaitu 4,35 liter/menit (SB 1,63 liter/menit). Penelitian oleh Wibowo¹² tahun 2003 juga melaporkan bahwa rerata pasien sirosis hati memiliki fraksi ejeksi dan luaran kardiak yang baik, yaitu sebesar 72,4% dan 5,7 liter/menit (SB 1,9 liter/menit). Fraksi ejeksi yang baik pada pasien sirosis hati dengan karakteristik populasi yang sama juga dilaporkan di Milan, Italia pada tahun 2007 yaitu sebesar 66% (SB 0,01%).¹³ Penelitian di tahun 2014 di Portugal melaporkan rerata fraksi ejeksi adalah 63%, sedangkan rerata luaran kardiak 6,1 liter/menit.¹⁴ Namun, pada penelitian tersebut diketahui sebanyak 11 orang memiliki fraksi ejeksi <55%. Hal ini dapat disebabkan karena penelitian tersebut mengikutsertakan pasien tidak stabil yang dirawat inap karena sirosis dekompensata dengan jumlah lebih banyak dibandingkan pasien rawat jalan yang lebih stabil kondisi klinisnya.

Perubahan dari nilai normal ditemukan pada ketebalan dinding posterior ventrikel kiri saat diastol yang semakin menebal dengan meningkatnya kategori kelas CTP. Untuk mengetahui kuantitas perubahan geometri ventrikel kiri tidak cukup dengan penilaian linier ketebalan saja. Sehingga, diperlukan penilaian rasio IVSd/LVPWd, ketebalan dinding relatif, dan massa ventrikel kiri.^{15,16}

Walaupun terjadi peningkatan ketebalan LVPWd seiring dengan bertambahnya skor CTP, rasio IVSd/LVPWd masih sangat mendekati nilai satu dan tidak tampak pola tertentu pada setiap kategori CTP (Tabel 2). Sehingga, secara geometri ventrikel kiri tidak ditemukan adanya hipertrofi septal asimetri pada populasi penelitian ini. Pada rerata parameter ketebalan relatif dinding ventrikel kiri, ditemukan terjadi peningkatan $>0,42$ yang menunjukkan terjadi hipertrofi ventrikel kiri patologis. Demikian pula rerata massa ventrikel kiri keseluruhan pada setiap kategori skor CTP yang meningkat lebih dari 95 gram/meter^2 untuk perempuan dan 115 gram/meter^2 untuk laki-laki berdasarkan standar ASE-EAE tahun 2005.¹⁵

Pemeriksaan lebih lanjut dari data massa ventrikel kiri dan ketebalan dinding relatif ventrikel kiri menunjukkan bahwa 64,58% populasi penelitian mengalami hipertrofi konsentrik dan 29,17% mengalami hipertrofi eksentrik (total 93,75% mengalami hipertrofi). Sedangkan, sebanyak 4,17% sudah mengalami perubahan (*remodelling*) struktur konsentrik dan hanya 2,08% yang memiliki geometri ventrikel kiri normal. Pozzi, dkk.⁶ melaporkan bahwa pada 40 pasien penelitiannya, ditemukan 15% sudah mengalami *remodelling* konsentrik dan 5% mengalami hipertrofi konsentrik atau eksentrik. Jumlah tersebut jauh berbeda dengan hasil penelitian ini. Hal tersebut dapat disebabkan oleh pemilihan subjek pada penelitian Pozzi, dkk.⁶ yang berdasarkan *purposed sample* pasien sirosis yang tidak pernah mengalami asites dan yang mengalami asites derajat sedang sampai berat masing-masing sebanyak 50%. Pada penelitian ini, *remodeling* ditemukan dengan jumlah banyak diduga karena pengambilan sampel dilakukan secara konsekutif. Kemungkinan kedua adalah lama menderita sirosis hati pada populasi penelitian ini, namun hal ini tidak dikaji karena tidak menjadi tujuan penelitian. Kemungkinan ketiga adalah perbedaan kriteria, yang mana penelitian Pozzi, dkk.⁶ menggunakan rumus Ganau untuk massa ventrikel kiri dan penelitian ini menggunakan pembagian berdasarkan ASE 2005.

Pada penelitian ini tidak ada subjek yang menderita hipertensi lama dengan usia maksimal 60 tahun, tidak ada riwayat penyakit jantung koroner, dan tidak ada kelainan katup. Namun, ditemukan jumlah proporsi hipertrofi konsentrik ventrikel kiri yang besar. Faktor perancu yang memungkinkan tingginya hipertrofi ventrikel kiri pada populasi ini adalah adanya penderita diabetes sebanyak 18 orang (18,7%). Namun demikian, apabila penderita diabetes dikeluarkan dari subjek penelitian tetap diperoleh proporsi hipertrofi ventrikel kiri yang besar (76,6%) dan bila dilakukan analisis subgrup tetap diperoleh korelasi positif yang justru semakin kuat (Tabel 4).

Prinsip patofisiologi yang mendasari terjadinya hipertrofi konsentrik adalah respon adaptasi terhadap stres tekanan atau volume, mutasi protein sarkomer, atau hilangnya massa kontraktile akibat infark.¹⁷ Penjelasan oleh Chatterjee dan Fifer¹⁸ tentang hipertrofi ventrikel dan perubahan bentuk (*remodelling*) ventrikel yaitu suatu mekanisme kompensasi otot jantung yang berkembang untuk mengatasi tekanan berlebih dari vaskuler sistemik disertai perubahan regulasi neurohormonal (sistem renin, angiotensin, aldosteron, vasopresin) dan sitokin. Mekanisme tersebut menyebabkan terjadi hipertrofi dan penimbunan matriks ekstraseluler, dengan kata lain respon otot jantung yang mengalami beban (stres). Apabila miosit ventrikel kiri hipertrofi disertai peningkatan sintesis sarkomer karena stres kronik, maka akan terjadi penebalan otot ventrikel tanpa terjadi dilatasi bilik ventrikel kiri; inilah yang disebut hipertrofi konsentrik. Sedangkan, apabila miosit ventrikel kiri tidak mengalami hipertrofi namun sarkomer terus bersintesis maka terjadi elongasi miosit, sehingga radius bilik ventrikel bertambah seimbang dengan penebalan dinding ventrikel kiri (disebut hipertrofi eksentrik).¹⁸

Terjadinya fenomena hipertrofi ventrikel kiri pada pasien sirosis hati tanpa etiologi klasik hipertrofi seperti hipertensi, kelainan katup, diabetes, kelainan protein miosit, dan kelainan genetik telah menarik banyak peneliti untuk mencari penjelasannya. Penelitian Insete, dkk.¹⁹ dengan menggunakan hewan uji berupa tikus berhasil menjelaskan bahwa kondisi hipertensi portal dapat menginduksi hipertrofi jantung. Kondisi tersebut berupa beban cairan berlebih, peningkatan aktivitas saraf simpatis, aktivasi sistem renin angiotensin, dan peningkatan kadar endotelin I dan neuropeptida Y. Namun demikian, penelitian tersebut diakui tidak dapat secara jelas membedakan antara pengaruh sirkulasi hiperdinamik dan peptida neurohumoral pada hipertrofi ventrikel kiri. Sebab, tidak ditemukan reaksi fibrosis akibat angiotensin II dan tidak ditemukan peningkatan faktor pertumbuhan tumor β sebagai penanda aktivitas angiotensin II.

Penelitian yang menilai perbedaan ketebalan dinding ventrikel kiri antara pasien sirosis hati dengan dan tanpa asites masif dibandingkan dengan kontrol dilaporkan oleh Pozzi, dkk.⁶ Penelitian tersebut melaporkan bahwa terdapat perbedaan bermakna pada ketebalan dinding posterior dan interseptal ventrikel kiri pada pasien sirosis hati dibanding kontrol. Selain itu, kadar aktivitas renin plasma, aldosteron, epinefrin, dan norepinefrin meningkat drastis pada pasien sirosis dengan asites masif. Penelitian tersebut memberikan gambaran bahwa sistem renin angiotensin aldosteron berperan dalam sistem kardiovaskuler pasien sirosis hati.

Dua penelitian intervensi dari Italia oleh La Villa, dkk.²⁰ dan Pozzi, dkk.²¹ menunjukkan dengan jelas besarnya peran sistem renin angiotensin aldosteron terhadap perubahan (*remodelling*) struktur jantung, terutama ventrikel kiri pada pasien sirosis hati dengan kategori CTP masih sangat awal. Hal tersebut ditunjukkan dari intervensi yang mereka lakukan dengan memberikan obat antialdosteron berupa kalium kanrenoat/kanrenon (suatu metabolit aktif spironolakton) dan diet rendah natrium selama satu bulan oleh kelompok La Villa, dkk.²⁰ dan enam bulan oleh kelompok Pozzi, dkk.²¹ Hasil penelitian tersebut menunjukkan adanya regresi ukuran ketebalan dinding ventrikel kiri pada penelitian Pozzi, dkk.²¹ sedangkan penelitian La Villa, dkk.²⁰ menunjukkan normalisasi respon jantung (fraksi ejeksi dan indeks jantung) pada pasien pre asites terhadap posisi berdiri. Penelitian lain oleh De, dkk.²² mengungkapkan terjadi peningkatan bermakna kadar aldosteron pada pasien sirosis hati yang sejalan dengan beratnya disfungsi diastolik dibandingkan kontrol. Sementara itu, penelitian meta analisis oleh Tandon, dkk.²³ menunjukkan bahwa pemberian substansi penghambat sistem renin angiotensin aldosteron yaitu penyekat enzim konversi angiotensin, penyekat reseptor angiotensin dan antagonis aldosteron mengurangi tekanan porta pada pasien sirosis kompensata (CTP A).

Pada penelitian ini tidak dilakukan analisa hubungan antara geometri ventrikel kiri dengan derajat disfungsi hati karena hampir seluruh pasien sudah mengalami hipertrofi ventrikel kiri. Sehingga, desain penelitian yang paling baik adalah membandingkan dengan kontrol sehingga hipotesis yang diajukan adalah pada pasien sirosis sudah terjadi hipertrofi ventrikel kiri. Kontrol dalam grup tidak dapat dilakukan dalam penelitian ini, sebab hanya 2,08% dari populasi penelitian yang memiliki pola geometri ventrikel kiri normal.

Proporsi Disfungsi Diastolik Ventrikel Kiri

Terdapat perbedaan nilai proporsi atau prevalensi disfungsi diastolik dengan menggunakan metode konvensional dan kriteria ASE-EAE 2009 (Tabel 3). Proporsi disfungsi diastolik dengan pendekatan konvensional dan ASE-EAE 2009 secara berturut-turut yaitu 68,8% dan 34,4%. Perlu diketahui bahwa 21,9% memiliki volume atrium kiri ≥ 34 mL/m². Hal ini disebabkan karena pada kriteria ASE-EAE 2009 terdapat pemeriksaan penyaring volume atrium kiri dan Doppler jaringan lateral dan septal e' sebelum membuat derajat disfungsi diastolik. Pemeriksaan penyaring tersebut membuat agregat data tersebar menjadi tiga kelompok dibandingkan pada kriteria konvensional yang hanya terbagi menjadi dua

kelompok. Sehingga, dapat disimpulkan bahwa kriteria konvensional lebih sensitif namun tidak spesifik bila dibandingkan kriteria ASE-EAE 2009. Sebab lain yang diduga ikut memengaruhi hasil proporsi dan prevalensi disfungsi diastolik pada penelitian ini adalah penggunaan propranolol (62,5%) dan spironolakton (20,1%).

Tren yang muncul pada proporsi disfungsi diastolik yaitu dengan semakin meningkatnya kategori CTP semakin bertambah pula disfungsi diastolik (pada kriteria ASE-EAE 2009). Sedangkan, pada pendekatan konvensional proporsi disfungsi diastolik semakin bertambah sesuai dengan beratnya kategori CTP. Pada penelitian ini, proporsi kategori fungsi normal/jantung atlet/konstriktif hasil penyaringan menurut sistem ASE-EAE 2009 menurut kemungkinan merupakan suatu pra disfungsi diastolik. Sebab, selain ditemukan adanya kelainan indeks volume atrium kiri, parameter-parameter disfungsi diastolik lainnya menunjukkan nilai abnormal kecuali lateral dan septal e'. Selain itu, tidak ada satupun subjek penelitian yang berprofesi sebagai olahragawan maupun menderita penyakit jantung konstriktif. Argumen ini dikonfirmasi juga dengan adanya proporsi ventrikel kiri sebanyak 54,17% mengalami hipertrofi konsentrik dan 29,17% mengalami hipertrofi eksentrik (tidak ada subjek yang memiliki kelainan katup dan hipertensi). Pada penjelasan rekomendasi evaluasi fungsi diastolik ASE-EAE 2009 disebutkan adanya hipertrofi ventrikel kiri merupakan salah satu indikator kuat adanya disfungsi diastolik.²⁴

Korelasi Derajat Disfungsi Diastolik dengan Derajat Disfungsi Hati Pasien Sirosis

Berdasarkan hasil analisis, didapatkan korelasi positif nilai *rho* (*r*) antara beratnya derajat disfungsi diastolik dengan beratnya derajat disfungsi hati, baik pada pendekatan konvensional maupun cara ASE-EAE 2009. Nilai *r* pada pendekatan konvensional dan ASE-EAE 2009 secara berurutan untuk derajat disfungsi diastolik dalam ordinal sebesar 0,472 ($p < 0,001$) dan 0,442 ($p < 0,001$), sedangkan untuk derajat disfungsi diastolik dalam numerik sebesar 0,540 ($p < 0,001$) dan 0,424 ($p < 0,001$). Nilai *rho* tersebut termasuk dalam *fair degree of relationship*.²⁵ Namun demikian, tidak didapatkan perbedaan secara statistik nilai *rho* antara dua kelompok tersebut baik pada skala ordinal maupun numerik ($p > 0,05$).

Nilai *rho* yang tidak mencapai 0,8 dapat disebabkan karena kriteria penilaian disfungsi diastolik terdiri dari agregat banyak parameter, sehingga kekuatan korelasinya akan berkurang bila dibandingkan berdiri sendiri-sendiri atau sebaliknya makin melemah dan juga penggunaan obat *anti remodelling*. Penelitian Irius, dkk.²⁶ di Lithuania

melaporkan bahwa korelasi parameter fungsi diastolik dengan Doppler jaringan terhadap skor CTP numerik pasien sirosis hati diperoleh ρ E/e' 0,6547 ($p < 0,001$). Sementara itu, nilai ρ pemeriksaan *longitudinal strain* dan *strain rate* memiliki korelasi negatif sebesar -0,542 dan 0,468 dengan keduanya memiliki nilai $p < 0,001$. Korelasi terkuat dalam Doppler jaringan adalah e' septal ($r = -0,781$; $p < 0,001$) dan rerata e' ($r = -0,786$; $p < 0,001$).

Penjelasan mengapa pada pendekatan disfungsi diastolik konvensional lebih banyak terjaring subjek yang memenuhi kriteria disfungsi diastolik dibanding kriteria ASE-EAE 2009 (yang mensyaratkan perubahan indeks volume atrium kiri) yaitu pada penelitian ini penderita sirosis hati lebih banyak yang masih tahap awal (skor CTP < 8) sebesar 63%. Pada tahap awal ini, kemungkinan gangguan yang paling dominan ada pada mekanisme mitral *inflow* saat diastol dan tekanan intraventrikel kiri yang besar, namun belum terjadi perubahan pada atrium kiri dan velositas miokard ventrikel. Kondisi ini lebih banyak terjaring dengan pendekatan konvensional. Namun demikian, diperlukan studi longitudinal untuk membuktikan hipotesis tersebut.

Peningkatan kekuatan korelasi antara beratnya derajat disfungsi hati pasien sirosis dengan beratnya derajat disfungsi diastolik baru terlihat apabila diabetes melitus dan pemakaian spironolakton disingkirkan (Tabel 4). Hasil analisis menunjukkan nilai ρ CTP numerik dengan derajat disfungsi diastolik kriteria ASE-EAE 2009 adalah 0,51 ($p < 0,001$), sedangkan ρ untuk CTP ordinal 0,63 ($p < 0,001$). Kedua hasil ρ tersebut termasuk dalam kategori *moderate to good relationship*. Hasil korelasi tersebut dapat disebabkan karena pengaruh spironolakton pada perbaikan fungsi diastolik.²⁷ Sedangkan, penggunaan propranolol dan penyakit diabetes melitus diduga memengaruhi beratnya derajat disfungsi sistolik pada populasi penelitian sirosis hati ini, walaupun hal tersebut perlu diteliti lebih lanjut.²⁸ Propranolol tidak dieksklusi dari penelitian ini karena menyebabkan kesulitan dalam mencapai besar sampel yang dikehendaki, mengingat pasien yang berobat ke RSCM banyak yang sudah diberikan propranolol dan sudah dalam tahap lanjut dalam tata laksana sirosis hati.

Hasil analisis bivariat dan multivariat dengan berbagai parameter fungsi diastolik menurut ASE-EAE 2009 menunjukkan bahwa beratnya derajat abnormalitas parameter disfungsi diastolik yang meliputi septal e' , rasio E/A, rerata E/e' septal tidak berhubungan dengan beratnya derajat disfungsi hati pasien sirosis menurut kriteria CTP (Tabel 5). Rasio E/A apabila digabungkan bersama dengan parameter fungsi diastolik lainnya menjadi tidak

berhubungan dengan beratnya disfungsi sirosis hati. Berbagai hal dapat menjadi sebab mengapa parameter ini menjadi tidak berhubungan dengan beratnya disfungsi sirosis hati. Di antara penyebab tersebut yaitu adanya perbedaan gradien tekanan antara atrium dengan ventrikel yang lebih spesifik untuk gagal jantung campuran sistolik diastolik, pengaruh pra beban (*preload*), pengaruh usia, perlunya manuver Valsalva, dan kekakuan dinding miokard yang tidak dapat dinilai secara langsung.^{24,29,30}

Nilai e' septal menjadi tidak bermakna setelah dilakukan uji bivariat dan multivariat bersama e' lateral. Sebaliknya, E/e' septal masih memiliki hubungan bermakna dalam uji bivariat namun menjadi tidak bermakna dalam uji multivariat. Penyebab hal tersebut telah dikemukakan dalam pembahasan sebelumnya. Sebab lainnya adalah e' lateral bila digunakan untuk evaluasi fungsi diastolik pada kondisi fraksi ejeksi normal selalu memberikan hasil yang lebih besar dibandingkan e' septal.^{31,32} Pada penelitian ini tetap digunakan E/e' septal karena nilai normalnya sudah divalidasi oleh ASE-EAE 2009 dibandingkan E/e' lateral yang saat penelitian ini dilakukan baru divalidasi oleh dua kelompok peneliti. Walaupun, menurut laporan tersebut E/e' lateral memberikan hasil yang lebih baik pada orang dengan fraksi ejeksi normal.²⁴

Kelebihan dan Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian pertama yang mempelajari karakteristik geometri dan fungsi diastolik dalam kaitannya dengan sirosis hati dengan menggunakan kriteria ASE-EAE 2009 untuk fungsi diastolik secara lengkap. Penelitian ini juga penelitian pertama yang menggunakan kriteria ASE-EAE 2005 untuk mengevaluasi geometri ventrikel kiri dengan menggunakan kriteria massa ventrikel kiri dan rasio ketebalan dinding relatif pada pasien sirosis hati. Hal baru dibandingkan dengan penelitian sejenis di luar negeri adalah pemakaian uji korelasi untuk menilai hubungan derajat disfungsi diastolik dengan derajat disfungsi hati pasien sirosis hati dengan instrumen CTP, baik dalam bentuk ordinal maupun numerik. Serta dilakukan penilaian kekuatan hubungan delapan parameter penilaian disfungsi diastolik terhadap skala numerik instrumen CTP.

Penelitian ini adalah penelitian pertama yang menggambarkan dengan jelas dinamika seluruh parameter fungsi diastolik baik menurut kriteria ASE-EAE 2009 maupun pendekatan konvensional pada seluruh kategori CTP. Sehingga, terlihat bahwa perubahan tekanan pengisian intraventrikuler, perubahan anatomis dan volume atrium kiri, perubahan kekakuan miokard, perubahan gerakan miokard, dan perubahan regurgitan

vena pulmonalis terlihat pada skor Child B 8-10. Dengan demikian, dapat menjadi acuan kapan sebaiknya fungsi diastolik diperiksa pada penderita sirosis hati, yaitu pada CTP B 8.

Namun, penelitian ini juga memiliki beberapa kekurangan. Pertama, tidak disingkirkannya pemakaian propranolol sehingga ada kemungkinan bahwa prevalensi menjadi lebih rendah, korelasinya menjadi kurang kuat, dan derajat keparahan disfungsi diastolik menjadi berkurang disebabkan pengaruh propranolol terhadap fungsi diastol. Kedua, tidak dilakukan pemeriksaan kadar penanda peptida natriuretik atrium apabila terjadi disfungsi diastolik dan penggunaan teknologi kecepatan perambatan (propagasi) yang saat ini mulai digunakan untuk evaluasi fungsi diastolik ventrikel kiri. Sehingga, tidak dapat mengonfirmasi dengan bukti biokimia objektif terkait adanya stres yang dihadapi dinding atrium dan ventrikel kiri. Terakhir, tidak dilakukan pemeriksaan fungsi diastolik pada kontrol orang sehat, sehingga tidak dapat dinilai apakah terdapat perbedaan nilai parameter fungsi diastolik dan geometri ventrikel kiri dengan orang yang tidak menderita sirosis.

SIMPULAN

Proporsi disfungsi diastolik pada penderita sirosis hati oleh sebab apapun di RSCM menurut kriteria ASE-EAE 2009 sebesar 34,4%, namun sebanyak 21,9% ditemukan fungsi diastolik normal dengan indeks volume atrium kiri meningkat. Sedangkan, proporsi berdasarkan pendekatan konvensional sebesar 68,8%. Hasil analisis menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif berkekuatan sedang antara beratnya derajat disfungsi diastolik kriteria ASE-EAE 2009 dan konvensional dengan beratnya derajat disfungsi hati penderita sirosis berdasarkan instrument skor CTP. Parameter disfungsi diastolik ventrikel kiri yang berhubungan dengan beratnya sirosis hati adalah tekanan pengisian diastol intraventrikel serta kekakuan miokard, *remodelling* atrium kiri, dan kecepatan alir balik vena pulmonalis dalam menghadapi tekanan pengisian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mokdad AA, Lopez AD, Shahrz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med.* 2014;12:145.
2. Kusumobroto HO. Sirosis hati. Dalam: Sulaiman HA, Akbar HN, Lesmana LA, Noer HMS, editor. Buku ajar penyakit hati. Jakarta: Jayabadi; 2007. hal.335.
3. Amirudin R. Fibrosis hati. Dalam: Sulaiman HA, Akbar HN, Lesmana LA, Noer HMS, editor. Buku ajar penyakit hati. Jakarta: Jayabadi; 2007. hal.329.
4. Moller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut.* 2008;57(2):268-78.
5. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Tassel BW, et al. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:539-49.

6. Pozzi M, Carugo S, Boarl G, Pecci V, de Caglia S, Maggiolini S, et al. Evidence and functional structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with end and without ascites. *Hepatology.*1997;26(5):1131-7.
7. Firmansyah HI. Interval-QTc memanjang pada pasien sirosis hati di poliklinik hepatologi RSCM: prevalensi dan hubungannya dengan derajat disfungsi hati (Disertasi). Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2003.
8. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B infection. *Lancet* 2009;373(9663):582-92
9. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis.* 2003;23(1):47-58.
10. Ruiz-del-Arbor L, Achezar L, Serradilla R, Rodriguez-Gandia MA, Rivero M, Garrido E, et al. Diastolic dysfunction is a predictor of poor outcomes in patients with cirrhosis, portal hypertension and a normal creatinine. *Hepatology* 2013;58(5):1732-40.
11. Gani RA, Hasan I, Djumhana A, Setiawan PB, Akbar N. Konsensus nasional penatalaksanaan hepatitis B di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia. 2012. hal.1-45.
12. Wibowo A. Disfungsi ventrikel kiri pada penderita sirosis hati non alkoholik (Disertasi). Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2003.
13. Pozzi M, Pizzala DP, Ratti L, Capra A, Milanese M, Amigoni M, et al. Heart function and myocardial tissue characterization in patients with HCV related cirrhosis: diastolic dysfunction and cardiac hypertrophy. *Open Gastroenterol J.* 2007;1:1-7
14. Sampaio F, Pimenta J, Bettencourt N, Fontes-Carvalho R, Silva AP, Valente J, et al. Left atrial function is impaired in cirrhosis: a speckle tracking echocardiographic study. *Hepatology Int* 2014;8(1):146-53.
15. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pelikka PA, et al. Recommendation for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of European Association of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-63.
16. Luthra A. Systemic hypertension. In: Luthra A, editor. *Echo made easy 2nd edition.* New Delhi: Jaypee Brothers; 2007. p.120-4.
17. Oemar H. Jantung hipertensi. Dalam: Oemar H, editor. *Textbook of echocardiography interpretasi dan diagnosis klinis.* Jakarta: Yayasan Mencerdaskan Bangsa; 2005. hal.179-181.
18. Chatterjee NA, Fifer MA. Heart failure. In: Lilly LE, editor. *Pathophysiology of heart disease.* Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins 2005. p.228-31.
19. Inserre J, Perello A, Ruiz-Meana M, Schlutte KD, Escalona N, Graupera M, et al. Left ventricular hypertrophy in rats with biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2003;38(3):589-98.
20. La Villa G, Barletta G, Romanelli RG, Laffi G, Del Bene R, Vizzutti F, et al. Cardiovascular effects of canrenone in patients with preascitic cirrhosis. *Hepatology.* 2002;35(6):1441-8.
21. 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.
22. De BK, Majumdar D, Das D, Biswas PK, Mandal SK, Ray S, et al. Cardiac dysfunction in portal hypertension among patients with cirrhosis and non cirrhotic portal fibrosis. *J Hepatol.* 2003;39(3):315-9.
23. Tandon P, Abraldes A, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Renin angiotensin aldosterone inhibitors for the reduction of portal pressure: a meta analysis and systematic review. *J Hepatol.* 2010;52(2):273-82.
24. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert T, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by the echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009; 22(2):107-33.
25. Serste T, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Melot C, Valla D, et al. Betablockers cause paracentesis induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: a cross over study. *J Hepatol.* 2011;55(4):794-9.
26. Opie LH. Mechanism of cardiac contraction and relaxation. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Braunwald's heart disease.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.474-5.
27. Strom JA. Diabetic heart disease: insights from cardiac mechanics. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(5):489-91.

28. Ratib S, Flemin KM, Crooks CJ, Aithal GP, West J. 1 and 5 year survival estimates for people with cirrhosis of the liver in England, 1998-2009: a large population study. *J Hepatol.* 2014;60(2):282-9.
29. Oh KJ, Seward JB, Tajik JA. Assesment of diastolic function. In: *The echo manual.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 1999. p.55.
30. Desai MY, Klein AL. Aassesment of diastolic function by echocardiography. In: Otto C, editor. *The practice of clinical echocardiography* 3rd edition. Philadelphia: Elsevier Saunders 2007. p.242.
31. Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol.* 2003;91(6):780-4.
32. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation* 2007;116(6):637-47.