

LAPORAN PENELITIAN

Korelasi *Forced Expiratory Volume in 1 Second* % Prediksi dengan Tekanan Rerata Arteri Pulmonalis Menggunakan Ekokardiografi pada Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik Stabil

Correlation of Forced Expiratory Volume in 1 Second Prediction with Mean Pulmonary Arterial Pressure Using Echocardiography in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Munadi^{1,2}, M. Yamin³, Anna Ujainah⁴, Cleopas Martin Rumende⁴

¹RS Hasanah Graha Afiah, Depok

² Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

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

⁴ Divisi Respirologi dan Penyakit Kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

M. Yamin. Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo. Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. email: yam511@dnf.net.id

ABSTRAK

Pendahuluan. Hipertensi pulmonal merupakan komplikasi tersering pada penyakit paru obstruktif kronis (PPOK). Angka kematian akan meningkat tajam apabila pasien PPOK sudah mengalami komplikasi ini. Selama ini pengukuran tekanan arteri pulmonalis hanya diukur pada saat pasien PPOK eksaserbasi dirawat di ruang intensif dengan cara invasif menggunakan alat *right heart catheterization* (RHC). Data kelompok PPOK stabil yang mengalami hipertensi pulmonal yang diukur dengan cara non invasif masih relatif sedikit yang dipublikasi. Saat ini sudah ada ekokardiografi yang dapat digunakan sebagai pengganti RHC pada kelompok PPOK stabil. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah ada hubungan antara penurunan *forced expiratory volume in 1 second* (FEV1) % prediksi dengan peningkatan rerata tekanan arteri pulmonalis (*mean pulmonary arterial pressure*, mPAP) dan mencari titik potong terbaik secara klinis antara FEV1 % prediksi dan mPAP.

Metode. Studi potong lintang pada lima puluh delapan subjek PPOK stabil yang dilakukan spirometri dan pengukuran mPAP dengan menggunakan ekokardiografi doppler pada potongan *short axis* setinggi aorta.

Hasil. Nilai rerata FEV1 % prediksi 26,6 (SB 4,7) dan rerata mPAP 37,61 (18,1-59) mmHg. 74 % subjek mengalami hipertensi pulmonal, dengan karakteristik 24 % ringan, 31 % sedang dan 19 % berat. Terdapat korelasi negatif kuat antara penurunan FEV1 % prediksi dengan peningkatan mPAP. Semakin turun FEV1% prediksi semakin meningkat mPAP. Nilai titik potong terbaik secara klinis 55,3 % dengan sensitivitas 93%.

Simpulan. FEV1 % prediksi berkorelasi negatif yang sangat kuat dengan tekanan rerata arteri pulmonalis. FEV1 % prediksi 55,3 % memiliki kemampuan yang cukup baik membedakan PPOK stabil yang sudah mengalami hipertensi pulmonal.

Kata Kunci: ekokardiografi, FEV1 %, mPAP, PPOK stabil, spirometri

ABSTRACT

Introduction. Pulmonary hypertension is the most common complication of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Mortality rate will increase when COPD complication with pulmonary hypertension. Right heart catheterization (RHC) is the most common tool to measure mean pulmonary arterial pressure (mPAP) either in COPD patients with exacerbations treated in intensive care unit. Data of pulmonary hypertension in stable COPD group is still relatively rare. Alternatively to RHC, nowadays echocardiography is used to measure mean pulmonary arterial pressure in stable COPD group.

Methods. A cross-sectional study was conducted on fifty-eight stable male COPD patients (mean age: 67,6) underwent spirometry. Mean pulmonary arterial pressure was measured using transthoracic echocardiography at short axis view in aortic level.

Results. Mean value of forced expiratory volume in 1 second (FEV1)% was 26,6 % (SD 4,7) with median value of mean pulmonary arterial pressure was 37,61 mmHg (range 18,3-59). As many as 74% subjects were pulmonary hypertension; 24 % mild, 31 % moderate and 19% severe respectively. The correlation test showed a significant strong-negative correlation ($r = -0,948$, $p < 0,001$). The best cut-off point of FEV1% prediction, which had a clinical value correlated with mPAP, was 55,3% with the sensitivity 93 %.

Conclusions. Forced expiratory volume in one second (FEV1)% prediction has a significant correlation with mean pulmonary arterial pressure in stable COPD patients. The cut-off point FEV1% prediction 55,3% has a good capability to discriminate pulmonary hypertension in stable COPD patient.

Keywords: echocardiography, FEV1% prediction, mean pulmonary arterial pressure, stable COPD

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyakit yang prevalensinya cenderung meningkat setiap tahunnya. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan pada tahun 2020, penyakit ini merupakan penyebab mortalitas tertinggi ke-tiga di seluruh dunia.¹ Insiden PPOK di berbagai negara bervariasi sekitar 3-33% dengan angka mortalitas berkisar 44 jiwa per 10.000 penduduk. Di Indonesia, prevalensi PPOK diperkirakan sekitar 4,8 juta (5,6%).² Komplikasi PPOK pada jantung umumnya berupa hipertensi pulmonal (HP). Dilaporkan dari berbagai hasil penelitian, angka kejadian HP pada pasien PPOK sebesar 20-90% dan angka mortalitas mencapai 60-90% per tahun bila komplikasi HP sudah terjadi.^{2,3}

Pemeriksaan spirometri memegang peranan penting pada diagnostik PPOK. Parameter pemeriksaan utama pada spirometri adalah *forced vital capacity* (FVC), yaitu volume udara yang dapat dikeluarkan secara paksa setelah inspirasi maksimal dan *forced expiratory volume in 1 second* (FEV1), yaitu volume udara yang dikeluarkan pada detik pertama pada saat melakukan ekspirasi maksimal. Diagnosis PPOK ditegakkan apabila nilai perbandingan FEV1/FVC <70% setelah diinhalasi dengan bronkodilatator.

FEV1 % prediksi adalah persentasi FEV1 dari nilai prediksi normal, hal ini menggambarkan derajat beratnya PPOK.⁴ Pada kondisi tertentu walaupun pemeriksaan spirometri sangat penting untuk menentukan derajat obstruktif, namun kadang-kadang pada kasus-kasus tertentu terdapat kontra indikasi seperti paska operasi mata, infark miokard akut dan hernia inguinalis. Sampai saat belum ada alat alternatif yang dapat menggantikan peran spirometri untuk mengukur fungsi paru.⁵

Pemeriksaan baku emas untuk diagnostik HP adalah RHC. Pemeriksaan ini dilakukan terutama pada pasien PPOK eksaserbasi yang sedang menjalani perawatan, baik di *intensive care unit* (ICU) maupun di *intensive cardiac*

care unit (ICCU), untuk mengetahui apakah tekanan arteri pulmonalis sudah mengalami peningkatan.⁶ Walaupun pemeriksaan dengan menggunakan RHC saat ini relatif aman, namun pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan diagnostik yang sangat invasif dan sama sekali tidak praktis dilakukan pada pasien PPOK stabil.⁶

Pada saat ini sudah terdapat alat pemeriksaan diagnostik alternatif yang non-invasif dan sangat praktis untuk digunakan dalam praktek sehari-hari yaitu ekokardiografi Doppler (ED).⁶⁻⁸ Alat ini dapat digunakan untuk skrining awal pasien PPOK stabil, untuk membuktikan adanya HP, memantau perkembangan pasien HP yang sedang menjalani pengobatan dan sebagai tindakan awal sebelum dilakukan tindakan invasif yang lebih lanjut seperti pemeriksaan menggunakan RHC.^{6,9} Data populasi PPOK stabil yang mengalami HP yang dilakukan pengukuran *mean pulmonary arterial pressure* (mPAP) dengan menggunakan ED juga relatif masih sedikit dan dari berbagai penelitian tersebut belum ada satupun yang mencari titik potong (cut-off) antara FEV1 % prediksi dengan mPAP.^{10,11}

Berdasarkan hal di atas, penelitian ini akan melakukan skrining dini dengan menggunakan modalitas ED pada kelompok pasien dengan PPOK stabil.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain studi potong lintang. Studi dilakukan pada pasien PPOK stabil yang berobat di Unit Rawat Jalan Poli Pulmonologi dan Poli Kardiologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (FKUI-RSCM) dan rumah sakit jejaring pada awal bulan Agustus-Oktober 2015 yang memenuhi kriteria penelitian. Kriteria inklusi sampel yaitu pasien PPOK stabil berusia >40 tahun dan bersedia mengikuti penelitian. Sedangkan, kriteria eksklusi sampel yaitu: 1) pasien gagal jantung kongesti; 2) pasien dengan gagal

ginjal; 3) pasien dengan sirosis hati; 4) memiliki kelainan katup jantung; 5) memiliki kelainan jantung kongenital; 6) pasien dengan tuberkulosis paru; 7) pasien dengan asma bronchial; 8) pasien pasca operasi mata; 9) pasien dengan hernia inguinal; 10) keadaan jantung pasien yang tidak dapat divisualisasi pada pemeriksaan ekokardiografi.

Teknik pengambilan sampel adalah secara konsekutif. Pada subjek penelitian dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik secara lengkap, pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan spirometri dan ekokardiografi. Pengolahan data dilakukan dengan menggunakan perangkat SPSS 21.0. Analisis bivariat dilakukan dengan uji korelasi Pearson jika distribusi normal atau Spearman jika distribusi tidak normal.

HASIL

Sebagian besar subjek penelitian ini adalah kelompok usia lanjut dengan median 67,6 tahun (48-79) tahun. Sesak nafas merupakan hal yang banyak dikeluhkan. Sebagian subjek menderita hipertensi, diabetes, penyakit jantung koroner, osteoarthritis dan *benign prostat hyperplasia*. Karakteristik subjek selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 1.

Pada penelitian ini tidak terdapat PPOK dengan derajat obstruksi ringan, 50% mengalami derajat obstruksi sedang, 38% mengalami derajat obstruksi sangat berat dan 12% mengalami obstruksi berat. Dengan uji Shapiro-Wilk, didapatkan nilai FEV1 % prediksi yang terdistribusi normal dengan rerata $26,6 \pm 4,7$ % (Tabel 2).

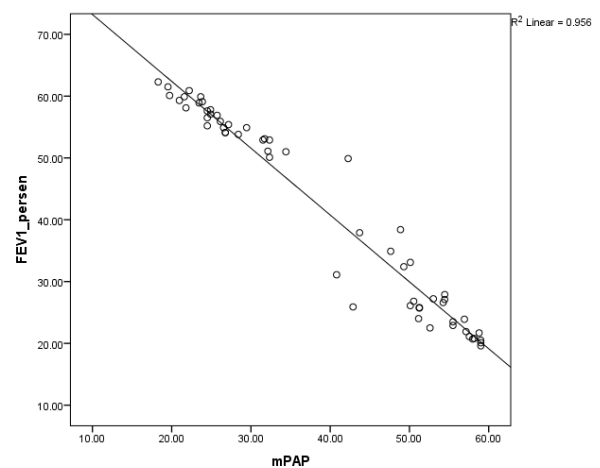
Fungsi sistolik ventrikel kiri dinilai dari pemeriksaan fraksi ejeksi ventrikel kiri yang terdistribusi normal dengan rerata 61,37 (7,92), namun *pulmonary acceleration time* (PACT) dan mPAP tidak berdistribusi normal dengan median 84,5 (50-115) terhadap PACT dan 37,61 (18,29-59) terhadap mPAP (Tabel 2).

Gambar 1 menunjukkan hubungan yang linier antara Penurunan FEV1 % prediksi dengan peningkatan tekanan rerata arteri pulmonalis pada PPOK stabil. Dari hasil analisis terlihat adanya korelasi negatif kuat antara penurunan FEV1 % prediksi dengan peningkatan mPAP. Semakin turun nilai FEV1 % prediksi, maka semakin meningkat tekanan rerata arteri pulmonalis ($r = -0,948$; $p = 0,001$) (Tabel 3).

Setelah dihitung titik potong antara FEV1 % dan mPAP, seperti terlihat pada Gambar 2, kurva AUC sangat menjauh dari garis diagonal. Hal ini menunjukkan kemampuan diskriminasi dari penurunan FEV1 % prediksi untuk memprediksi pasien-pasien PPOK yang mengalami peningkatan mPAP melebihi 25 mmHg sangat baik. Nilai *area under receiver operating characteristic curve* (AUC) didapatkan sebesar 0,994 ($p < 0,001$; IK 95% 0,981-1,000)

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

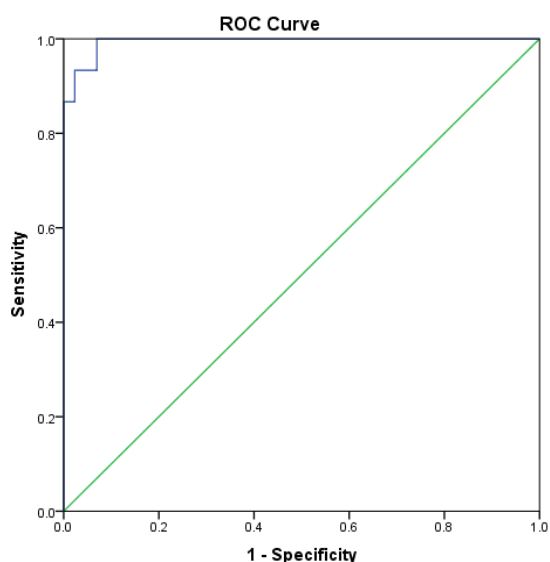
Variabel	Rerata (SB)
Umur, median (rentang), tahun	67,6 (48-79)
Jenis Kelamin, n (%)	
Laki-laki	58 (100)
Perempuan	0 (0,0)
Pekerjaan	
PNS	4 (6,9)
Wiraswasta	12 (20,7)
Pensiunan	28 (48,3)
Buruh	14 (24,1)
IMT	22,00 (SB 3,92)
Gizi kurang	12 (20,2)
Gizi normal	36 (63,5)
Gizi lebih	9 (15,5)
Obesitas	1 (1,7)
Lama merokok (tahun), median	32 (0-54)
Frekuensi merokok (batang)	17 (0-48)
Indeks Brickman (%)	
0 – 199	9 (15,5)
200 – 599	21 (36,2)
≥ 600	28 (48,3)
Brickman (%)	542 (0-2115)
Komorbid	
Hipertensi	34 (58,6)
Diabetes melitus	15 (25,9)
BPH	5 (8,6)
Osteoarthritis	1 (1,7)
Penyakit jantung koroner	4 (6,9)
Keluhan	
Batuk	29 (50,0)
Sesak napas	32 (55,2)
Sputum	28 (48,3)
Lain-lain	8 (13,8)
Obat yang digunakan	
Flutikason dan salmeterol	18 (27,6)
Salbutamol	43 (74,1)
Flutikason	1 (1,7)
Budesonid dan formoterol	15 (25,9)
Tiotropium	40 (69,0)
Budesonid	2 (3,4)
Albuterol dan ipratropium	6 (10,3)
Teofilin	18 (31,0)
Aminofilin	12 (20,7)



Gambar 1. Diagram korelasi penurunan FEV1 % prediksi dan peningkatan mPAP

Tabel 2. Parameter tes fungsi paru dan hasil kardiografi

Variabel	
Parameter tes fungsi paru	
FVC, median (rentang), ml	1270 (490-3050)
FVC, rerata (SB), % pred	33,2 (SB 5,7)
FEV1, median (rentang), ml	690 (320-1890)
FEV1, rerata (SB), % pred	26,6 (SB 4,7)
Derajat obstruksi paru, n (%)	
PPOK sedang	29 (50)
PPOK berat	7 (12,1)
PPOK sangat berat	22 (37,9)
Hasil kardiografi	
Pact, median (rentang)	84,5 (50,0-115,67)
mPAP, median (rentang), mmHg	37,61 (18,29-59,0)
Hipertensi pulmonal, n (%)	
Tidak HP	15 (25,9)
HP ringan	14 (24,1)
HP sedang	18 (31)
HP berat	11 (19)
Fraksi ejeksi ventrikel kiri, rerata (SB), EF %	61,37 (7,92)



Gambar 2. Kurva ROC penurunan FEV1 % prediksi terhadap mPAP

Sementara itu, Gambar 3 menunjukkan titik potong optimal terbaik secara klinis. Apabila pasien PPOK stabil FEV1 % prediksi sudah mencapai 55,3% maka diprediksi peningkatan mPAP sudah lebih dari 25 mmHg dengan nilai sensitivitas dan spesifisitas yang sama yaitu 93%.

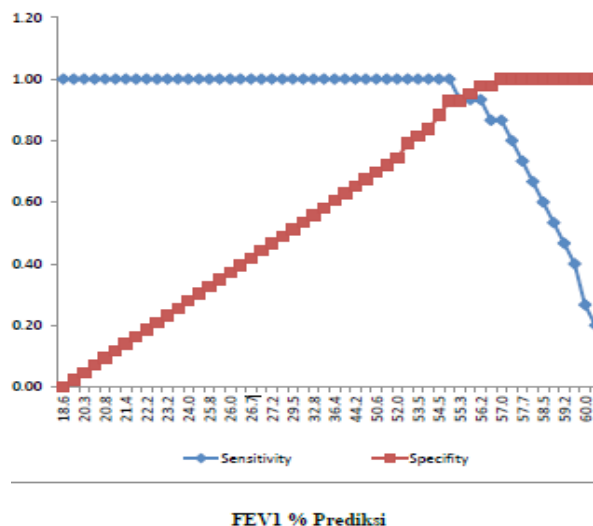
Tabel 3. Korelasi FEV1 % prediksi dengan mPAP dengan p <0,01

Variabel		r	P value
FEV1 % Prediksi	mPAP		
26,6	37,61	-0,948	<0,01

DISKUSI

Karakteristik Subjek Penelitian

Jumlah subjek penelitian ini yaitu 58 orang yang semuanya berjenis kelamin laki-laki. Hal ini sesuai dengan



Gambar 3. Kurva garis antara sensitivitas dan spesifisitas penurunan FEV1 % prediksi dan peningkatan mPAP >25 dan ≤25

berbagai penelitian yang telah dilakukan yang mendapati mayoritas pasien yang mengalami PPOK berjenis kelamin laki-laki.¹² Rerata subjek penelitian berusia 65 tahun juga sejalan dengan berbagai penelitian yang menunjukkan risiko PPOK meningkat pada usia lebih dari 30 tahun.

PPOK merupakan penyakit inflamasi sistemik yang mengakibatkan perubahan pada komposisi tubuh, metabolisme dan status imunitas. Hal ini berkontribusi terhadap penurunan berat badan dan status gizi pasien.¹³ Pada penelitian ini, sebanyak 20% subjek diketahui memiliki status gizi kurang (Tabel 1). Hal ini sejalan dengan berbagai penelitian terdahulu yang mendapatkan 20-70% kasus PPOK mengalami status gizi kurang.¹³

Pada penelitian ini tidak terdapat subjek dengan PPOK ringan. Seluruh subjek termasuk ke dalam PPOK sedang sampai sangat berat, dengan FEV1 % prediksi terendah 18% dan yang tertinggi 62% (Tabel 1).

Karakteristik Peningkatan Tekanan Rerata Tekanan Arteri Pulmonalis pada PPOK

Pada penelitian ini tekanan rerata arteri pulmonalis tidak berdistribusi normal, dengan nilai median mPAP 37,61 (18,29-59) mmHg. Subjek yang tidak mengalami HP sebanyak 26% dan yang mengalami hipertensi pulmonal sebanyak 74% (hipertensi pulmonal ringan sebanyak 24,1%, sedang sebanyak 31,9% dan berat sebanyak 19%) (Tabel 2). Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang mendapati prevalensi PPOK yang mengalami HP bervariasi antara 20-90 %.¹⁴⁻¹⁶

Weitzenblum, dkk.¹⁷ melakukan studi pada 8 subjek PPOK yang mengalami edema dan dilakukan pengukuran hemodinamik dengan penyadapan jantung kanan. Hasil

studi tersebut mendapati rata-rata subjek memiliki tekanan arteri pulmonalis 40 mmHg. Portillo, dkk.¹⁸ melaporkan subjek PPOK yang mengalami HP ada sebanyak 18%, serta pada PPOK yang sangat berat mempunyai rerata nilai mPAP sebesar 61 mmHg. Sementara itu, Thabut, dkk.¹⁶ melaporkan bahwa pada 215 subjek PPOK stabil kandidat yang akan menjalani transplantasi paru, sebanyak 52% diantaranya mengalami HP dengan rerata mPAP >27 mmHg. Penelitian tersebut dilakukan dengan menggunakan cara invasif pada kelompok PPOK eksaserbasi yang sedang menjalani perawatan di ruang intensif.

Korelasi Penurunan Tekanan Rerata Arteri Pulmonalis dengan Tekanan Arteri Pulmonalis

Berdasarkan analisis bivariat yang dilakukan antara FEV1% prediksi dengan mPAP mendapatkan hasil korelasi negatif kuat. Pada penelitian ini didapatkan rerata tekanan arteri pulmonalis sebesar 37,61 (18,29-59) mmHg (Tabel 2). Penelitian terdahulu yang menghubungkan penurunan fungsi paru dengan tekanan arteri pulmonalis menghasilkan hasil yang bervariasi.

Gupta, dkk.¹⁰ melakukan penelitian terhadap 40 pasien PPOK stabil. Penelitian tersebut mendapatkan sebanyak 67,5% subjek mengalami HP. Namun demikian, metode pengukuran tekanan arteri pulmonalis yang digunakan pada penelitian tersebut berbeda dengan metode pada penelitian ini. Pada penelitian ini pengukuran dilakukan dengan menilai PACT pada katup pulmonal setinggi aorta.

Chaouat, dkk.¹⁹ meneliti sebanyak 27 pasien PPOK berat dan mengalami eksaserbasi yang menjalani perawatan di ruang intensif. Pada penelitian tersebut dilakukan pemasangan kateter Swanz dan didapatkan 11 pasien dengan tekanan arteri pulmonalis >40 mmHg dengan rerata FEV1% prediksi 50. Sementara itu, Kusmana¹¹ melaporkan bahwa dari 58 subjek kelompok PPOK stabil dan eksaserbasi dengan derajat ringan sampai sangat berat, terdapat 41 (69,5%) subjek mengalami HP. Perbedaannya dengan penelitian ini adalah tidak ditemukannya kelompok PPOK ringan dan dilakukan penghitungan nilai titik potong. Naeije dan Barbera²⁰ melaporkan dari sejumlah pasien PPOK yang menjalani perawatan di ruang intensif, didapatkan tekanan arteri pulmonalis yang diukur dengan cara invasif >35 mmHg. Sedangkan, Schraf, dkk.²¹ melaporkan bahwa pada 120 subjek pasien emfisema yang berat, didapatkan korelasi negatif yang kuat semakin rendah nilai FEV1 % prediksi maka semakin tinggi mPAP. Metode yang dilakukan pada studi Schraf, dkk.²¹ adalah RHC.

Nilai Cut-off Penurunan FEV1 % prediksi yang mempunyai nilai klinis berkaitan dengan Peningkatan Tekanan Rerata Arteri Pulmonalis

Pada penelitian ini, dilakukan analisis nilai titik potong penurunan FEV1 % prediksi yang mempunyai nilai klinis berkaitan dengan tekanan rerata arteri pulmonalis >25 mmHg dan ≤25 mmHg. Dengan menggunakan kurva ROC, didapatkan AUC 0,994 (IK 95% 0,981-1,000; p <0,001). Angka ini menunjukkan bahwa FEV1 % prediksi memiliki kemampuan yang baik untuk membedakan pasien PPOK stabil dengan mPAP >25 mmHg dan ≤25 mmHg.

Untuk menentukan nilai titik potong FEV1 % prediksi, maka dilakukan analisis kurva ROC. Peneliti mendapatkan bahwa nilai titik potong optimal pada penurunan FEV1 % prediksi sebesar 55,3 memberikan nilai sensitifitas dan spesifisitas yang paling optimal, yaitu masing masing 93%. Hal tersebut menunjukkan bahwa penurunan FEV1 % prediksi pada batas 55,3 mm mempunyai nilai klinis yang cukup baik berkaitan dengan peningkatan tekanan rerata arteri pulmonalis berdasarkan mPAP >25 mmHg.

Pada penelitian ini, didapatkan nilai duga positif dan nilai duga negatif masing-masing sebesar 98% dan 82%. Nilai duga positif artinya kemungkinan seseorang mengalami peningkatan tekanan rerata arteri pulmonalis >25 mmHg (HP) apabila FEV1 % ≥55,3. Sementara itu, nilai duga negatif artinya kemungkinan seseorang mengalami PPOK dengan mPAP ≤25 mmHg (bukan HP) apabila FEV1 % prediksi dari 55,3.

Kelebihan dan Keterbatasan Penelitian

Kelebihan penelitian ini adalah subjek yang diteliti homogen dengan kondisi PPOK yang stabil. Hal ini dapat mengurangi bias dalam penilaian PACT dengan ekokardiografi. Selain itu, pada penelitian ini ditentukan nilai *cut-off* penurunan fungsi paru (FEV1 % prediksi) terbaik yang berkaitan secara klinis dengan peningkatan tekanan rerata arteri pulmonalis.

Keterbatasan penelitian adalah tidak adanya subjek yang berasal dari kelompok PPOK stabil dengan derajat obstruksi ringan dan subjek wanita. Untuk itu, diperlukan penelitian lebih lanjut yang bersifat multisenter dengan populasi pasien yang lebih luas di Indonesia dan melibatkan pasien wanita.

SIMPULAN

Terdapat korelasi negatif yang bermakna antara penurunan fungsi paru dengan peningkatan tekanan rerata arteri pulmonalis. Titik potong terbaik antara penurunan FEV1 % prediksi yang secara klinis berkaitan dengan

tekanan arteri pulmonalis pada pasien PPOK stabil adalah 55,3% dengan sensitivitas 93% dan spesifisitas 93%.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pillai AP, Turner AM, Stockley RA. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011 symptom/risk assessment in alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 2013;144(4):1152-62.
2. Falk JA, Kadiev S, Criner GJ, Scharf SM, Minai OA, Diaz P. Cardiac disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(4):543-8.
3. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010;122(2):164-72.
4. Uyainah A. *Spirometri*. Dalam: Dahlan Z, Amin Z, Yuwono A, editors. *Kompendium Tatalaksana Rsespirologi dan Respirasi Kritis*. Bandung: Perhimpunan Spirologi Indonesia; 2013. p.705-17.
5. Cooper BG. An update on contraindications for lung function testing. *Thorax*. 2011;66(8):714-23.
6. Habib G, Torbicki A. The role of echocardiography in the diagnosis and management of patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2010;19(118):288-99.
7. Lindqvist P, Calcutteea A, Henein M. Echocardiography in the assessment of right heart function. *Eur J Echocardiogr*. 2008;9(2):225-34.
8. Lindqvist P, Soderberg S, Gonzalez M, Tossavainen E, Henein M. Echocardiography based estimation of pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension: a simultaneous Doppler echocardiography and cardiac catheterization study. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(12):961-9.
9. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(5):735-40.
10. Gupta NK, Agrawal RK, Srivastav AB, Ved ML. Echocardiographic evaluation of heart in chronic obstructive pulmonary disease patient and its co-relation with the severity of disease. *Lung India*. 2011;28(2):105-9.
11. Kusmana D. Aspek Klinis Penilaian Fungsi Ventrikel Kanan pada PPOK. *J Kardiologi Indones*. 2010;31(3):165-7.
12. Nishimura RA, Carabello BA. Hemodynamics in the cardiac catheterization laboratory of the 21st century. *Circulation*. 2012;125(17):2138-50.
13. Headley J, M. *Invasive Hemodynamic Monitoring: Physiological Principles and Clinical Application*. Irvine: Edward Lifesciences; 1996.
14. Shujaat A, Minkin R, Eden E. Pulmonary hypertension and chronic cor pulmonale in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2(3):273-82.
15. Strange G, Playford D, Stewart S, Deague JA, Nelson H, Kent A, et al. Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. *Heart*. 2012;98(24):1805-11.
16. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Levy A, Marrash-Chahla R, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest*. 2005;127(5):1531-6.
17. Weitzenblum E, Apprill M, Oswald M, Chaouat A, Imbs JL. Pulmonary hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease before and during an episode of peripheral edema. *Chest*. 1994;105(5):1377-82.
18. Portillo K, Torralba Y, Blanco I, Burgos F, Rodriguez-Roisin R, Rios J, et al. Pulmonary hemodynamic profile in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1313-20.
19. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(2):189-94.
20. Naeije R, Barbera JA. Pulmonary hypertension associated with COPD. *Crit Care*. 2001;5(6):286-9.
21. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE, et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(3):314-22.