



Deteksi Hipertensi Paru pada Penyakit Paru Kronik: Tinjauan Pustaka

Muhammad Ryan Adi Putra, Fariz Nurwidya

*Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran,
Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia*

Abstrak

Hipertensi pulmoner (HP) kerap menyertai ILD dan PPOK serta berdampak pada kapasitas fungsional dan prognosis, sehingga penapisan dini menjadi penting secara klinis. Bukti tidak invasif menunjukkan pendekatan multimodal saling melengkapi. DLCO konsisten berkorelasi dengan keberadaan dan risiko HP, terutama saat penurunannya tidak sebanding terhadap FVC atau FEV₁ maupun ketika dievaluasi sebagai rasio FVC/DLCO atau FEV₁/DLCO. Pada HRCT, pembesaran arteri pulmoner utama dan rasio arteri pulmoner terhadap aorta ascendens menambah nilai diagnostik, dengan interpretasi yang harus mempertimbangkan perubahan parenkim. Penanda hayati (mis. peptida natriuretik) meningkatkan kemampuan rule-out, sedangkan ekokardiografi, derajat desaturasi, dan pemulihan denyut jantung pada uji jalan enam menit memperkuat probabilitas klinis. Meskipun kateterisasi jantung kanan tetap baku emas untuk diagnosis, integrasi DLCO, metrik HRCT, dan ekokardiografi memberikan jalur praktis untuk penapisan, stratifikasi risiko, serta penentuan kebutuhan rujukan konfirmasi hemodinamik dan tatalaksana selanjutnya.

Kata Kunci: DLCO, Hipertensi Pulmoner, HRCT

Detection of Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Diseases: A Literature Review

Muhammad Ryan Adi Putra, Fariz Nurwidya

*Department of Pulmonology and Respiratory Medicine, Faculty of Medicine,
Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.*

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) often accompanies ILD and COPD and impacts functional capacity and prognosis, making early screening clinically important. Non-invasive evidence suggests a complementary multimodal approach. DLCO is consistently correlated with the presence and risk of PH, especially when the decrease is not proportional to FVC or FEV₁ or when evaluated as an FVC/DLCO or FEV₁/DLCO ratio. In HRCT, enlargement of the main pulmonary artery and the ratio of the pulmonary artery to the ascendant aorta add diagnostic value, with interpretations that must consider changes in the parenchyma. Biological markers (e.g., natriuretic peptides) improve rule-out ability, while echocardiography, degree of desaturation, and heart rate recovery on a six-minute walk test strengthen clinical probability. Although right cardiac catheterization remains the gold standard for diagnosis, the integration of DLCO, HRCT metrics, and echocardiography provides a practical pathway for screening, risk stratification, as well as the determination of hemodynamic confirmation referral needs and subsequent management.

Keyword: DLCO, Pulmonary hypertension, HRCT.

Pendahuluan

Hipertensi pulmoner (HP) merupakan komplikasi yang sering terjadi pada pasien dengan penyakit paru interstisial (ILD). Kondisi ini berkaitan dengan penurunan status fungsi, kebutuhan oksigen, penurunan kualitas hidup dan prognosis yang buruk. Deteksi dini HP pada ILD penting untuk rencana pemeriksaan guna penegakan diagnosis, memulai terapi pembuluh darah yang ditargetkan bila sesuai dan tersedia, hingga mempertimbangkan rujukan untuk transplantasi paru.¹ Definisi dari pedoman *European Society of Cardiology* (ESC) and *European Respiratory Society* (ERS), HP didefinisikan sebagai mean pulmonary artery pressure (mPAP) lebih dari 20 mmHg saat istirahat yang diukur melalui kateterisasi jantung kanan.²

Selain definisi sebelumnya, *World Health Organization* (WHO) memiliki klasifikasi klinis HP yang bertujuan untuk mengkategorikan kondisi yang terkait dengan PH berdasarkan mekanisme patofisiologi yang

serupa, presentasi klinis, karakteristik hemodinamik, dan pendekatan terapeutik.³ Secara epidemiologi, Kelompok 3 merupakan penyebab paling umum HP setelah penyakit jantung kiri, terhitung 30% kasus HP di beberapa kohort, melebihi prevalens pada Kelompok 4 dan 5.⁴

Hipertensi paru kelompok 3 disebabkan oleh penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), ILD, sindrom hipoventilasi, dan obstruksi jalan napas bagian atas seperti *apnea tidur obstruktif* (OSA). Kondisi ini menyebabkan hipoksia kronik, memicu vasokonstriksi paru, remodeling vaskular, dan peningkatan tekanan arteri paru.⁵ Paparan asap rokok, peradangan kronik dan disfungsi endotel juga berkontribusi pada patogenesis HP. Diagnosis dini HP kelompok 3 merupakan tantangan, karena gejalanya tidak spesifik dan sering tumpang tindih dengan penyakit paru kronik yang mendasarinya. Akurasi ekokardiografi dan biomarker seperti peptida natriuretik tipe B (BNP) terbatas karena dipengaruhi penyakit jantung kiri atau kelainan parenkim paru. Tes

fungsi paru dan temuan radiologi seringkali gagal mengidentifikasi PH pada tahap awal karena perubahan anatomi dan fungsional pada paru-paru. Diagnosis sering ditetapkan pada stadium lanjut, ketika prognosis jauh lebih buruk.⁶

Deteksi dini dan diagnosis PH penting untuk mencegah komplikasi dan meningkatkan prognosis pasien. Tekanan arteri paru cenderung meningkat secara progresif jika deteksi tertunda, memicu vasokonstriksi dan remodeling vaskular yang menyebabkan gagal jantung sisi kanan.³ Diagnosis yang tertunda dikaitkan dengan kematian yang lebih tinggi, terutama ketika cedera pembuluh darah dengan disfungsi jantung tahap lanjut.⁴ Skrining pasien pada tahap awal menunjukkan respons yang lebih baik terhadap terapi dan risiko komplikasi jangka panjang yang lebih rendah. Evaluasi komprehensif untuk pasien dengan individu berisiko atau disarankan untuk meningkatkan hasil dan keamanan dan deteksi dan manajemen tepat waktu dapat membantu mengurangi morbiditas dan mortalitas terkait PH.⁴

Patofisiologi Hipertensi Paru Kelompok 3

Pada hipoksia, pembuluh darah sistemik dilatasi untuk mempertahankan perfusi dan melindungi jaringan dari kekurangan oksigen. Sebaliknya, dalam sirkulasi paru, penurunan parsial tekanan oksigen alveolar memicu kontraksi otot polos di mikrovaskular yang berdekatan dengan alveoli. Respons fisiologis ini disebut *hypoxic pulmonary vasoconstriction* (HPV). Ini bertindak untuk mengurangi hipoksia yang memburuk dengan mengalihkan aliran darah dari unit yang kurang beroksigen ke daerah yang berventilasi lebih baik, meningkatkan rasio perfusi ventilasi. Ketika hipoksia berlanjut atau melibatkan sebagian besar lapisan pembuluh darah paru, resistensi vaskular paru meningkat dan dapat berujung pada hipertensi paru membuat respons HPV pelindung awal menjadi maladaptif ketika kronik.⁷

Patologi HP ditandai perubahan dan oklusi pada kapiler distal arteri pulmoner sehingga membentuk panvaskulopati yang melibatkan intima, media dan adventisia. Keterlibatan menyeluruh ini mencerminkan interaksi faktor endotelium, lingkungan dan mekanisme endotelium yang memodulasi kerentanan serta perjalanan penyakit. Perubahan endotel merupakan patologi utama terbentuk PH. Perubahan endotel pulmoner dipicu oleh proliferasi dan transformasi *fenotipik pulmonary artery endothelial cells* (PAECs)

dan *pulmonary artery smooth muscle cells* (PASMCs) pada lapisan tunika media, serta interaksi kompleks yang melibatkan sel endotelium dari lapisan tunika adventisia dan matriks ekstraselular. Inflamasi, disfungsi endotel, ketidakseimbangan apoptosis dan sinyal proproliferatif bekerja sinergis mendorong progresivitas penyakit.⁸

Bukti kumulatif menempatkan adventisia sebagai aktor kunci dalam patogenesis arteri dan bahkan penggerak progresivitas PH. Adventisia didominasi jaringan ikat yang menyelubungi arteri pulmoner, dengan *pulmonary artery fibroblast* (PAFs) sebagai komponen utama. Pada perombakan vaskular PH, fibroblas ini teraktivasi dan mengalami perubahan fenotipik yang ditandai proliferasi berlebihan dan peningkatan migrasi.⁹ Hipoksia dapat menggandakan ketebalan adventisia melalui hipertrofi dan proliferasi PAFs, disertai peningkatan ekspresi protein kontraktil dan matriks ekstraselular.¹⁰

Aktivasi oleh hipoksia menstimulasi jalur protein kinase C, mitogen-activated protein kinase dan phosphatidylinositol 3-kinase yang mengatur proliferasi fibroblas. Proliferasi dini fibroblas pada hipoksia akut bergantung pada *p38 mitogen-activated protein kinase*. *Hypoxia-inducible factor-1α* mengorkestrasi respons biokimia hipoksia dengan mendorong fosforilasi *p38 mitogen-activated protein kinase* yang esensial bagi proliferasi tersebut.¹⁰ Selain perubahan adventisia, kerusakan dan apoptosis sel endotel arteri pulmoner terjadi sejak tahap awal hipertensi pulmoner.⁸

Salah satu perubahan fenotipik adalah *endothelial-mesenchymal transition* (EndoMT), ketika sel endotel kehilangan ciri endotel, mengekspresikan penanda mesenkimal, serta menjadi lebih migratorik dan invasif seiring hilangnya kontak antarsel. Hipoksia memicu EndoMT melalui peningkatan ekspresi *hypoxia-inducible transcription factor-1α* (HIF-1α) dan *hypoxia-inducible transcription factor-2α* (HIF-2α) pada kondisi hipertensi pulmoner. Rombakan tunika intima turut digerakkan kelainan metabolik dan epigenetik pada sel endotel, termasuk ketidakseimbangan vasokonstriktor endotelin-1 terhadap vasodilator prostasiklin dan NO yang mengganggu pensinyalan eNOS dan mendorong pergeseran glikolisis aerobik.¹¹ Selain itu, sitokin proinflamasi dan stres oksidatif seperti IL-1β, IL-6, IL-10, TNF-α dan ROS berkontribusi terhadap EndoMT melalui aktivasi respons inflamasi bermediasi TGF-β serta kerusakan terkait stres oksidatif.¹²

Hipertensi pulmoner grup 3, yaitu PH yang berhubungan dengan penyakit paru sep-

erti PPOK, emfisema, pneumonia interstitial danILD, memiliki patogenesis khas yang membedakannya dari kelompok PH lain. Pada penyakit paru tersebut, struktur vaskular normal paru, khususnya *pulmonary vascular beds*, mengalami kerusakan yang bermakna. Reduksi jumlah vaskularisasi pulmoner menjadi faktor penting dalam timbul dan progresivitas PH grup 3. PadaILD, patomekanisme PH belum sepenuhnya dipahami, namun data konsisten menunjukkan kombinasi vasokonstriksi pulmoner akibat hipoksia dan hilangnya jaringan vaskular karena proses fibrotik sebagai mekanisme utama.¹³

Tes Fungsi Paru

Pada HP, temuan pemeriksaan fisis tidak spesifik hingga tahap akhir, dan akurasi diagnostik berdasarkan tanda dan gejala saja terbatas. Oleh karena itu, penyaringan yang ditargetkan dan integrasi fitur klinis dengan pengujian tambahan diperlukan untuk menetapkan indeks kecurigaan yang tinggi. Ringkasan temuan klinis dan investigasi yang mendukung disajikan pada Tabel 1.¹⁵ Spirometri berguna untuk memantau fungsi pernapasan pada HP Kelompok 3, meskipun utilitas diagnostiknya tetap terbatas.¹⁶ Mengingat keterbatasan ini, penilaian harus lebih menekankan pada kapasitas difusi karbon monoksida (DLCO), yang memberikan nilai diagnostik dan prognostik yang unggul dalam HP Kelompok 3.¹⁷

Kapasitas difusi karbon monoksida mengukur konduktansi transfer gas dari udara inspirasi ke sel darah merah sehingga merefleksikan integritas membran alveolus kapiler dan kemudahan perpindahan oksigen di kapiler pulmoner. Nilai DLCO dipengaruhi oleh sifat membran alveolus kapiler, kadar hemoglobin dan volume darah kapiler sehingga perubahan faktor ini mengubah hasil pengukuran.¹⁷ Penurunan DLCO meningkatkan kemungkinan HP terkaitILD sekitar dua kali lipat. DLCO yang rendah merupakan satu satunya variabel tes fungsi paru yang terbukti memprediksi mortalitas pada PH grup 3 dan setiap penurunan 10 % dari nilai prediksi berhubungan dengan kenaikan risiko kematian sebesar 31 %.^{18,19}

Kapasitas difusi karbon monoksida juga merefleksikan patologi vaskular pada penyakit paru, sehingga bermanfaat menilai keterlibatan pembuluh pada hipertensi pulmoner. Pada 75% pasien hipertensi arteri pulmoner idiopatik, nilai DLCO menurun. Penurunan ini berkaitan dengan remodeling

vaskular yang menurunkan kapasitas difusi membran alveolus kapiler serta mengurangi volume darah kapiler pulmoner yang tersedia untuk pertukaran gas. Dengan demikian, DLCO tidak hanya merepresentasikan status kapiler paru, tetapi juga kondisi vaskular secara keseluruhan, menjadi parameter yang bermanfaat pada evaluasi hipertensi pulmoner.²⁰

Penurunan DLCO berkorelasi kuat dengan keberadaan serta luaran hipertensi pulmoner pada penyakit paru interstitial dan PPOK, sehingga nilai yang rendah harus memicu evaluasi HP sejak awal.^{23,24} Pada IPF lanjut, DLCO <40 % prediksi mengidentifikasi HP yang terkonfirmasi kateterisasi jantung kanan dengan spesifisitas 94 % dan sensitivitas 65 %.²¹ Pada paru dengan parenkim relatif masih terpelihara, penurunan DLCO sendiri dapat menandakan adanya PH.^{24,25} Kombinasi DLCO <40 % dan kebutuhan terapi oksigen bersifat spesifik meski tidak sensitif untuk mendeteksi HP pada populasi IPF.²⁵

Pada Interstitial idiopathic pneumonia (IIP), indeks vaskular menggunakan KCO ≤50 % dan atau penurunan KCO 15 % dalam 6 bulan berkorelasi kuat dengan probabilitas tinggi PH.²⁶ Dalam kohort prospektif PH grup 3, DLCO menjadi satu-satunya prediktor mortalitas dengan hazard ratio 1,31 per penurunan 10 % nilai prediksi, ambang ROC terbaik DLCO <32 % dan kesintasan 1 dan 5 tahun masing-masing 84 % dan 60 % bila DLCO ≥32 % dibanding 68 % dan 13 % bila <32 %.²² Secara keseluruhan, DLCO muncul sebagai parameter kunci untuk deteksi PH padaILD serta stratifikasi risiko jangka panjang pada PH Grup 3.^{23,27,28}

Parameter lain yang diusulkan adalah menggunakan rasio KVP terhadap DLCO (KVP/DLCO) dan VEP₁ terhadap DLCO (VEP₁/DLCO), terutama untuk mengevaluasi hipertensi paru yang terkait dengan penyakit paru kronik.²⁹ Rasio KVP/DLCO mendeteksi pengurangan kapasitas difusi yang tidak proporsional relatif terhadap kapasitas vital dan berguna untuk mendeteksi hipertensi paru padaILD.²⁷ Rasio ini awalnya dilaporkan pada sklerosis sistemik dan kemudian divalidasi pada fibrosis paru idiopatik dan fibrosis terkait sarkoidosis, dengan ambang batas yang diusulkan mulai dari 1,4 hingga 2,2.²⁷ Rasio ini memang diusulkan sebagai prediktor PH pada penyakit paru interstitial, namun belum ada nilai ambang baku dan akurasinya dapat menurun bila terdapat emfisema atau combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE).²⁵ Secara kuantitatif, rasio KVP/

DLCO yang lebih tinggi dikaitkan dengan peningkatan mPAP. Batas optimal yang diusulkan termasuk 1,56 untuk KVP/DLCO dan 57 mmHg untuk pulmonary artery systolic pressure (PASP). Rasio yang meningkat juga telah dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang lebih buruk setelah penyesuaian usia dan jenis kelamin.³⁰

Pada suatu kohort penyakit paru parenkim difus, termasuk IPF, ambang rasio KVP terhadap DLCO sebesar 0,97 menghasilkan sensitivitas 81%, spesifisitas 77%, nilai prediktif positif 86%, nilai prediktif negatif 70%, dan akurasi keseluruhan 80% untuk memprediksi PH. Temuan ini menegaskan bahwa nilai titik potong yang optimal dapat bervariasi antar populasi.³¹ Pada PPOK, Li et al.³² melaporkan bahwa rasio KVP/DLCO secara bermakna lebih tinggi pada pasien dengan HP dibandingkan pada pasien tanpa PH. Ambang 0,44 L per mmol·menit⁻¹·kPa⁻¹ dapat mengidentifikasi PH dan tetap berhubungan secara independen dengan PH dalam regresi logistik multivariat, sedangkan ambang 0,41 L per mmol·menit⁻¹·kPa⁻¹ memprediksi mortalitas semua penyebab dalam 5 tahun, dengan kelangsungan hidup yang lebih rendah pada rasio $\geq 0,41$.

Derajat obstruksi PPOK secara klinis tercermin oleh VE1, Patel dan kolega menunjukkan bahwa rasio VE1 terhadap DLCO berkorelasi kuat dengan mPAP dan PVR, memprediksi PH berat pada analisis

ROC dan berhubungan dengan lebih rendahnya kesintasan bebas transplantasi pada nilai lebih dari 1,66 dibanding sama dengan atau kurang dari 1,66.³³ Secara keseluruhan, penanda berbasis DLCO seperti FVC terhadap DLCO dan VE1 terhadap DLCO menamban nilai untuk deteksi dan stratifikasi risiko PH pada penyakit paru interstitial dan PPOK, meski bersifat tidak spesifik sehingga kini digunakan sebagai komponen beberapa skor klinis.²⁶

Selain parameter spirometri, uji fungsional seperti *6 minute walking test* (6MWT) dan *cardiopulmonary exercise test* (CPET) membantu menilai keberadaan serta dampak PH grup 3 pada pasien dengan komorbid paru. *6 minute walking test* dapat membedakan performa latihan antara pasien ILD dengan dan tanpa HP, dengan parameter jarak tempuh, saturasi oksigen, *heart rate recovery* (HRR) menit pertama <13 kali per menit dan skala dispnea Borg, di mana desaturasi selama tes serta HRR yang lambat mengarah kuat ke adanya PH.^{27,34}

Pada ILD toleransi latihan memang menurun dan vaskulopati memperberat penurunan tersebut, sehingga 6MWT luas digunakan untuk pemantauan, sementara saturasi yang lebih rendah saat tes dan HRR menit pertama yang lebih lambat dapat bertindak sebagai indikator PH.^{24,27} Penurunan 6MWT dan desaturasi yang nyata saat berjalan berkaitan dengan keberadaan PH dan perburukan kesin-

Tabel 1. Penemuan yang Sugestif Terhadap Hipertensi pulmoner.

Anamnesis	<ul style="list-style-type: none"> • Sinkop • Pusing • Palpitasi • Riwayat emboli paru
Pemeriksaan Fisis	<ul style="list-style-type: none"> • Distensi vena jugularis (DVJ) • Edema perifer • Asites • Kelainan bunyi jantung (P2 mengeras) • Hepatomegali
Pemeriksaan fungsional	<ul style="list-style-type: none"> • Penurunan hasil 6 minute walking test • Desaturasi saat beraktivitas • Penurunan pemulihan detak jantung
CT Imaging	<ul style="list-style-type: none"> • Rasio RV:LV >1 • Peningkatan Rasio PA:A (>0.9)
Ekokardiografi	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatasi ventrikel kanan • Penurunan TAPSE (<16 mm) • Diameter RVOT > 3.4 mm • Penurunan RV fractional area change • Penurunan RV Ejection fraction
Pemeriksaan fungsi paru	<ul style="list-style-type: none"> • Penurunan DLCO (<30%)
Pemeriksaan laboratorium	<ul style="list-style-type: none"> • Peningkatan BNP atau NT-proBNP

RV = right ventricle, LV = left ventricle, PA = pulmonary artery, TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion, RVOT = right ventricular outflow tract, BNP = brain natriuretic peptide, NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide, DLCO = diffusion capacity of carbon monoxide¹⁵

tasian pada penyakit paru kronik dan ambang HRR <13 kali per menit setelah satu menit pemulihan telah ditunjukkan memprediksi PH pada IPF.³⁴ Sebagai luaran klinis, 6MWT telah dijadikan titik akhir utama dalam uji hipertensi arteri pulmoner karena murah, mudah, reproduktibel, ditoleransi baik dan valid untuk menangkap perbaikan gejala, meskipun sensitivitasnya menurun pada penyakit yang lebih ringan dengan 6MWD dasar tinggi serta kurang memadai untuk menilai efek terapi pada pasien yang sudah diobati.³⁵

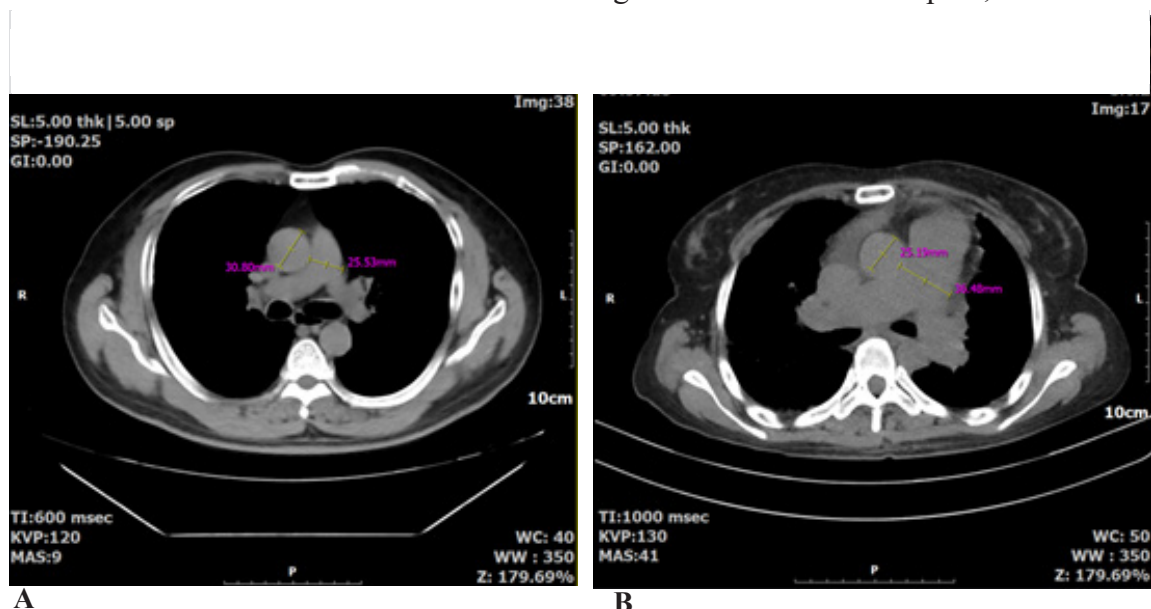
High-Resolution Computed Tomography

High-resolution computer tomography membantu menapis PH pada ILD dan PPOK dengan dua metrik yang paling sering dikaji yaitu diameter arteri pulmoner utama (MPAD) dan rasio arteri pulmoner terhadap aorta asendens (PA:Aa), namun akurasi dipengaruhi perubahan parenkim fibrotik dan karena itu perlu dibaca bersama temuan klinis dan hemodinamik.^{24,27,40} Pada kohort yang menjalani HRCT dalam 60 hari dari kateterisasi jantung kanan, ambang MPAD ≥ 29 mm menunjukkan sensitivitas tinggi tetapi spesifisitas rendah yaitu 88% dan 42%, dengan korelasi sedang antara mPAP dan metrik CT seperti MPAD dan PA:Aa masing-masing r sekitar 0,48 dan 0,51, serta sensitivitas MPAD yang cenderung lebih tinggi pada penyakit

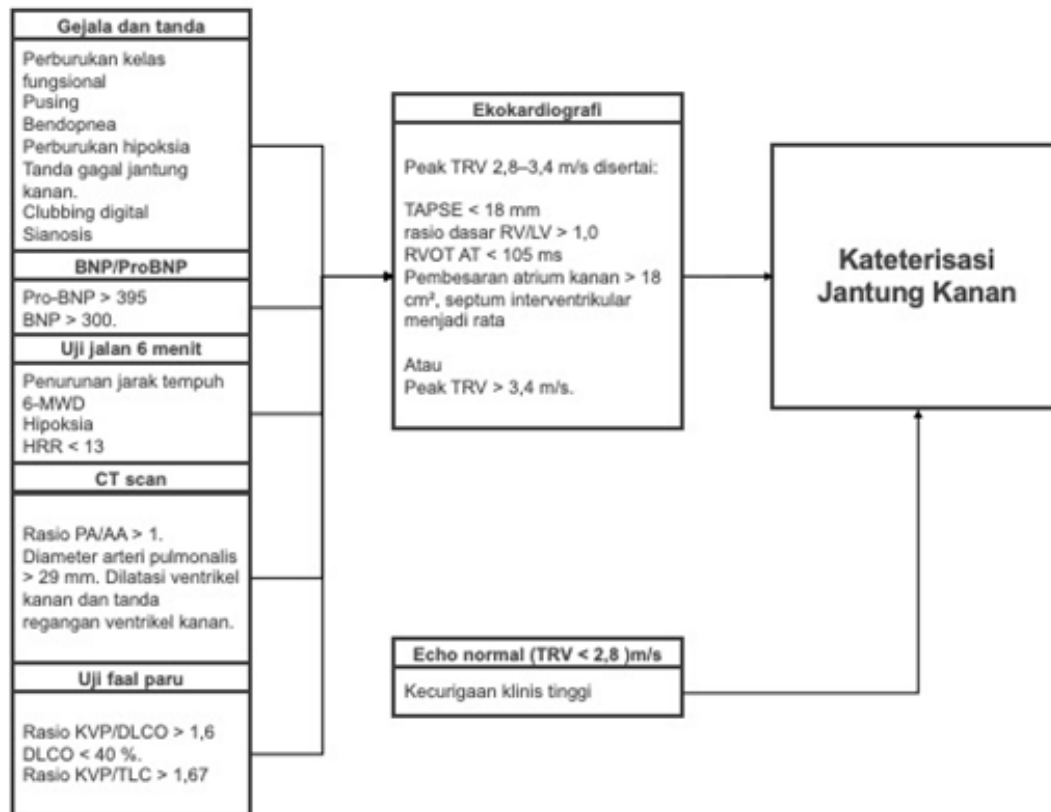
paru interstisial dan spesifisitas PA:Aa yang lebih tinggi pada COPD.⁴¹

Sebaliknya, rasio PA:Aa $\geq 1,0$ memberikan spesifisitas yang lebih baik namun sensitivitas lebih rendah yaitu spesifisitas 85 % dan sensitivitas 53 %, dengan PPV 0,84 dan NPV 0,54, sementara beberapa ulasan menyarankan rentang ambang 0,9 sampai 1,1 dan menekankan peningkatan akurasi jika dikombinasikan dengan variabel noninvasif lain seperti ekokardiografi dan parameter fisiologis.^{24,41} Studi lain melaporkan berbagai ambang diameter PA, misalnya 28 sampai 32 mm dengan sensitivitas dan spesifisitas yang berbeda, termasuk temuan awal bahwa diameter >29 mm memiliki sensitivitas 75% dan spesifisitas 89%, namun beberapa tinjauan menyoroti nilai prediktif negatif yang rendah dan fakta bahwa sebagian temuan ini juga dapat muncul pada penyakit parenkim paru tanpa PH.²⁵

Di luar metrik ukuran arteri, CT juga menangkap perubahan kardial yang mencerminkan tekanan berlebih kronik seperti peningkatan ukuran ventrikel kanan dengan rasio RV terhadap LV >1 , penebalan dinding RV >5 mm, perataan septum interventrikular, pelebaran vena kava inferior, efusi perikardium, serta refluks kontras, meski evaluasi kuantitatif ukuran bilik dapat lebih akurat dengan magnetic resonance imaging (MRI) jantung bergated.^{13,25} Pada fibrosis paru, tarikan fibrotik



Gambar 1. A CT toraks aksial pada pasien laki-laki usia 56 tahun dengan diagnosis IPF. Pada gambar tampak pengukuran diameter transversal aorta asendens (Aa) sebesar 30,80 mm dan diameter arteri pulmoner utama (PA) sebesar 25,53 mm. Rasio PA/Aa < 1 . hasil ekokardiografi menunjukkan tidak ada tanda hipertensi pulmoner. B. CT toraks aksial pada pasien perempuan 37 tahun dengan (SSc-ILD) menunjukkan diameter aorta asendens (Aa) sebesar 25,1 mm dan diameter arteri pulmoner utama (PA) sebesar 36,4 mm. Rasio PA/Aa > 1 (1,45), yang menunjukkan adanya dilatasi arteri pulmoner. Selaras dengan hasil ekokardiografi menunjukkan hipertensi pulmoner berat dengan gagal jantung kanan
Singkatan: PA = arteri pulmonalis utama; Aa = aorta asendens; ILD = penyakit paru interstisial.



Gambar 2. Rancangan Diagram Alur Skrining Hipertensi Pulmoner pada Penyakit Paru Interstitial

terhadap arteri pulmoner dapat memperbesar arteri dan menurunkan spesifisitas tanda-tanda ini, sehingga temuan seperti rasio PA:Aa >1 atau diameter PA membesar bersifat sensitif tetapi tidak spesifik dan tetap membutuhkan konfirmasi hemodinamik bila kecurigaan klinis tinggi.^{27,40}

Akurasi dapat ditingkatkan dengan skor klinis yang memadukan metrik CT dan variabel fisiologis, contohnya skor Furukawa pada IPF yang menggunakan DLCO prediksi $<50\%$, rasio PA:Aa $\geq 0,9$ dan PaO₂ <80 kPa dengan AUC 0,76, serta pendekatan lain yang memakai diameter PA rata-rata $>32,5$ mm dan rasio PA:Aa $\geq 0,92$ yang memberikan AUC sedang sekitar 0,66 sampai 0,69 pada penyakit paru interstitial.²⁶ Pada PPOK, tambahan penanda CT seperti luas pembuluh kecil, ketebalan dinding bronkus dan derajat emfisema mulai digunakan untuk mendeteksi dan memfenotipkan hipertensi pulmoner dan berpotensi meningkatkan kinerja rasio PA:Aa ketika digabungkan dengan modalitas noninvasif lain.²⁴

Kuantifikasi pruning pada HRCT berkorelasi dengan parameter klinis PH dan Synn dkk mengevaluasi *small vessel volume fraction* (BV5/TBV) sebagai indikator berbasis CT, di mana nilai yang lebih rendah mencerminkan pruning lebih berat dan berasosiasi dengan remodeling histologis yang lebih berat.³⁹ Secara

praktis, diameter PA utama lebih unggul untuk sensitivitas awal terutama pada penyakit paru interstitial, rasio PA:Aa lebih unggul untuk spesifisitas terutama pada PPOK dan kombinasi keduanya dengan ekokardiografi serta parameter fisiologis memberikan diskriminasi yang lebih baik dibanding penggunaan satu metrik tunggal.^{24,26,41}

Selain parameter radiologis dan fungsi paru, penanda hayati *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) atau *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) dapat digunakan sebagai alat skrining untuk memprediksi HP pada ILD dan PPOK.^{27,33} Nilai ambang BNP sekitar $39,83 \pm 4,45$ pg/mL telah diusulkan sebagai titik potong untuk kecurigaan HP, sementara beberapa skor komposit memasukkan BNP lebih dari 50 pg/mL atau NT-proBNP lebih dari 300 pg/mL.^{27,33} NT-proBNP kurang dari 95 ng/L memiliki nilai prediktif negatif yang tinggi untuk menyingkirkan PH pada kohort 212 pasien ILD, sehingga berguna sebagai uji rule-out pada populasi ini.^{33,27} Nilai prediktif positif penanda hayati terbatas karena perancu seperti disfungsi ginjal dan penyakit jantung, sehingga hasil normal memiliki negative predictive value (NPV) tinggi tetapi tidak menyingkirkan PH sepenuhnya.²⁷

Algoritme skrining hipertensi pulmoner pada penyakit paru kronik (terutama ILD) mengintegrasikan gejala klinis, uji fungsional,

al, pencitraan HRCT, biomarker, dan ekokardiografi sebelum konfirmasi dengan kateterisasi jantung kanan. Diagram ini diadaptasi dari Arslan, et al.²⁷ yang menggambarkan jalur penapisan bertahap untuk menentukan probabilitas klinis hipertensi pulmoner pada penyakit paru interstisial.

Kesimpulan

Hipertensi pulmoner kerap menyertai penyakit paru seperti ILD dan penyakit paru obstruktif kronik, menurunkan kapasitas fungsional, meningkatkan kebutuhan oksigen, memperburuk kualitas hidup serta memperburuk prognosis. Kapasitas difusi karbon monoksida (DLCO) merupakan penanda kunci untuk penapisan dan stratifikasi risiko pada HP kelompok 3. Nilai DLCO yang rendah berasosiasi kuat dengan keberadaan HP dan mortalitas sedangkan rasio KVP/DLCO maupun VEP1/DLCO dapat menambah kemampuan deteksi. Diameter arteri pulmoner utama dan rasio arteri pulmoner terhadap aorta membantu menapis HP tetapi dapat dipengaruhi perubahan parenkim. Akurasi terbaik dicapai bila dikombinasikan dengan ekokardiografi, parameter fungsional seperti uji jalan enam menit, serta penanda hayati BNP atau NT-proBNP

Disclosures

Pendanaan

Tidak ada yang dinyatakan

Konflik Kepentingan

Tidak ada yang dinyatakan

Kontribusi Penulis

MR dan FN terlibat dalam konsep, perancangan, dan pengawasan naskah. Semua penulis menyiapkan naskah dan menyetujui naskah versi final ini untuk dikirimkan ke jurnal ini.

Daftar Pustaka

1. Arvanitaki A, Diller GP, Gatzoulis MA, McCabe C, Price LC, Wort SJ. Noninvasive diagnostic modalities and prediction models for detecting pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: a narrative review. *Eur Respir Rev.* 2024;33.
2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022;43:3618–731.
3. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019(1):1801913.
4. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med.* 2016;4(4):306–22.
5. Singh N, Dorfmueller P, Shlobin OA, Ventetuolo CE. Group 3 pulmonary hypertension: from bench to bedside. *Circ Res.* 2022;130:1404–22.
6. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J.* 2020;53(1).
7. Nakamura K, Akagi S, Ejiri K, Taya S, Saito Y, Kuroda K, et al. Pathophysiology of group 3 pulmonary hypertension associated with lung diseases and/or hypoxia. *Int J Mol Sci.* 2025;26.
8. Jia Z, Wang S, Yan H, Cao Y, Zhang X, Wang L, et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. *J Pers Med.* 2023;13(2):366.
9. Tang Y, Huo X, Liu J, Tang Y, Zhang M, Xie W, et al. MicroRNA-325-3p targets human epididymis protein 4 to relieve right ventricular fibrosis in rats with pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Ther.* 2022;2022:4382999.
10. Johns RA, Takimoto E, Meuchel LW, Elsaigh E, Zhang A, Heller NM, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α is a critical downstream mediator for hypoxia-induced mitogenic factor (FIZZ1/RELM α)-induced pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;36(1):134.
11. Sun X, Kumar S, Sharma S, Aggarwal S, Lu Q, Gross C, et al. Endothelin-1 induces a glycolytic switch in pulmonary arterial endothelial cells via mitochondrial translocation of endothelial nitric oxide synthase. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2014;50(6):1084–95.

12. Ranchoux B, Antigny F, Rucker-Martin C, Hautefort A, Péchoux C, Bogaard HJ, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition in pulmonary hypertension. *Circulation*. 2015;131(11):1006–18.
13. Arslan A, Smith J, Qureshi MR, Uysal A, Patel KK, Herazo-Maya JD, et al. Evolution of pulmonary hypertension in interstitial lung disease: a journey through past, present, and future. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10.
14. Nathan SD, Stinchon MR, Atcheson S, Simone L, Nelson M. Shining a spotlight on pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease care: the latest advances in diagnosis and treatment. *J Manag Care Spec Pharm*. 2025;31(1-a):S1–18.
15. Haynes ZA, Chandel A, King CS. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: updates in disease, diagnosis, and therapeutics. *Cells*. 2023;12.
16. Faverio P, De Giacomi F, Bonaiti G, Stainer A, Sardella L, Pellegrino G, et al. Management of chronic respiratory failure in interstitial lung diseases: overview and clinical insights. *Int J Med Sci*. 2019;16(7):967.
17. Raza A, Nadeem N, Cardillo C, Illiparambil L, Ajmeri A. Busting the myths of DLCO for pulmonary trainees: isolated reductions in DLCO and the relationship with VA. *J Respir*. 2025;5(3):8.
18. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, Urbanek S, Barnett SD. Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;131(3):657–63.
19. Rose L, Prins KW, Archer SL, Pritzker M, Weir EK, Misialek JR, et al. Survival in pulmonary hypertension due to chronic lung disease: influence of low diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(2):145–55.
20. Diamanti E, Karava V, Yerly P, Aubert JD. Carbon monoxide diffusion capacity as a severity marker in pulmonary hypertension. *J Clin Med*. 2022;11(1).
21. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2006;129(3):746–52.
22. Rose L, Prins KW, Archer SL, Pritzker M, Weir EK, Misialek JR, et al. Survival in pulmonary hypertension due to chronic lung disease: influence of low diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(2):145–55.
23. Stadler S, Mergenthaler N, Lange TJ. The prognostic value of DLCO and pulmonary blood flow in patients with pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2019;9(4).
24. Blanco I, Tura-Ceide O, Peinado VI, Barberà JA. Updated perspectives on pulmonary hypertension in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1315–24.
25. Averjanovaitė V, Gumbienė L, Zeleckienė I, Šileikienė V. Unmasking a silent threat: improving pulmonary hypertension screening methods for interstitial lung disease patients. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60.
26. Joseph P, Savarimuthu S, Zhao J, Yan X, Oakland HT, Cullinan M, et al. Noninvasive determinants of pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Pulm Circ*. 2023;13(1).
27. Arslan A, Smith J, Qureshi MR, Uysal A, Patel KK, Herazo-Maya JD, et al. Evolution of pulmonary hypertension in interstitial lung disease: a journey through past, present, and future. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10.
28. Rose L, Prins KW, Archer SL, Pritzker M, Weir EK, Misialek JR, et al. Survival in pulmonary hypertension due to chronic lung disease: influence of low diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(2):145–55.
29. Patel R, Pescatore J, Gayen S. The FEV1/DLCO ratio as an effective predictor of severity and survival in COPD-associated pulmonary hypertension: a retrospective analysis. *J Clin Med*. 2025;14(5).
30. Donato L, Coiro GE, Guarini G, Scicchitano P, Ceci M, Brunetti ND, et al. Utility of FVC/DLCO ratio to stratify the risk of mortality in unselected subjects with pulmonary hypertension. *Intern Emerg Med*. 2017;12(3):319–26.
31. Moulik A, Deb J, Banerjee SN, Ray P, Jana PK, Kodali S, et al. Prediction of pulmonary hypertension in diffuse parenchymal lung disease using FVC/DLCO ratio: a cross-sectional study. *J*

- Clin Diagn Res. 2025 Mar 1. Epub 2025 Mar 1.
32. Li Y, Zhang R, Shan H, Shi W, Feng X, Chen H, et al. FVC/DLCO identifies pulmonary hypertension and predicts 5-year all-cause mortality in COPD. *Eur J Med Res*. 2023;28(1).
 33. Patel R, Pescatore J, Gayen S. The FEV1/DLCO ratio as an effective predictor of severity and survival in COPD-associated pulmonary hypertension: a retrospective analysis. *J Clin Med*. 2025;14(5).
 34. Singh N, Dorfmueller P, Shlobin OA, Ventetuolo CE. Group 3 pulmonary hypertension: from bench to bedside. *Circ Res*. 2022;130:1404–22.
 35. Demir R, Küçükoglu MS. Six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(3):249.
 36. Manjunath KS, Udnur H. HRCT diagnosis of combined pulmonary fibrosis and emphysema in COPD with pulmonary hypertension and suspicion of pulmonary fibrosis. *BJR Case Rep*. 2016;2(4):20150070.
 37. Hino T, Hida T, Nishino M, Lu J, Putman RK, Gudmundsson EF, et al. Progression of traction bronchiectasis/bronchiolectasis in interstitial lung abnormalities is associated with increased all-cause mortality: Age-Gene/Environment Susceptibility–Reykjavik Study. *Eur J Radiol Open*. 2021;8:100334.
 38. Ratanawatkul P, Oh A, Richards JC, Swigris JJ. Performance of pulmonary artery dimensions on HRCT for identifying pulmonary hypertension. *ERJ Open Res*. 2020;6(1).
 39. Synn AJ, de Margerie-Mellon C, Jeong SY, Rahaghi FN, Jhun I, Washko GR, et al. Vascular remodeling of the small pulmonary arteries and measures of vascular pruning on computed tomography. *Pulm Circ*. 2021;11(4).
 40. Sharma M, Burns AT, Yap K, Prior DL. The role of imaging in pulmonary hypertension. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021;11:859–80.
 41. Ratanawatkul P, Oh A, Richards JC, Swigris JJ. Performance of pulmonary artery dimensions on HRCT for identifying pulmonary hypertension. *ERJ Open Res*. 2020;6(1).
 42. Rajaram S, Swift AJ, Condliffe R, Johns C, Elliot CA, Hill C, et al. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE registry. *Thorax*. 2015;70:382–7.
 43. Cerik IB, Dindas F, Koyun E, Dereli S, Sahin A, Turgut OO, et al. New prognostic markers in pulmonary arterial hypertension: CRP-to-albumin ratio and uric acid. *Clin Biochem*. 2022;100:22–8.

