

**HUBUNGAN ANTARA KADAR SERUM MATRIKS
METALLOPROTEINASE-9 TERHADAP FUNGSI PARU DAN RADIOGRAFI
TORAKS PASIEN PASCA TUBERKULOSIS DI KOTA BANDAR LAMPUNG
TAHUN 2023**

TESIS

**Oleh :
HETTI RUSMINI
2128031009**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
SPESIALIS PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR SERUM MATRIKS
METALLOPROTEINASE-9 TERHADAP FUNGSI PARU DAN RADIOGRAFI
TORAKS PASIEN PASCA TUBERKULOSIS DI KOTA BANDAR LAMPUNG
TAHUN 2023**

TESIS

**Oleh :
HETTI RUSMINI
2128031009**

**Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar
DOKTER SPESIALIS PARU**

Pada

**Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis
Pulmonologi Dan Kedokteran Respirasi
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
SPESIALIS PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

ABSTRAK

HUBUNGAN ANTARA KADAR SERUM MATRIKS METALLOPROTEINASE-9 TERHADAP FUNGSI PARU DAN RADIOGRAFI TORAKS PASIEN PASCA TUBERKULOSIS DI KOTA BANDAR LAMPUNG TAHUN 2023

Oleh

HETTI RUSMINI

Matriks metalloproteinase merupakan enzim protease yang berperan pada kerusakan jaringan paru pasien pasca TB sehingga menimbulkan keluhan pernapasan jangka Panjang. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar serum MMP-9 terhadap fungsi paru dan radiografi toraks pasien pasca tuberkulosis di Bandar Lampung tahun 2023.

Desain penelitian ini adalah analisis observasional dengan rancangan *case control study*. Sampel adalah 35 pasien TB yang telah menyelesaikan OAT dan 35 orang sehat. Kadar MMP-9 diukur menggunakan metode ELISA, Fungsi paru diukur menggunakan alat spirometri, sedangkan radiografi toraks dinilai dari kelainan paru berupa Kavitas, atelectasis, fibrosis, dan bronkiektasis. Data dianalisis menggunakan uji beda *mann whitney* dan korelasi *spearman rho*.

Penelitian ini menunjukkan bahwa kadar MMP-9 pasien pasca TB lebih tinggi dari kontrol sehat (1137.7 ± 527.4 vs 939.5 ± 360.1). Terdapat perbedaan radiografi toraks ($p < 0,005$) dan fungsi paru ($p < 0,005$) yang bermakna antara kontrol sehat dengan pasca TB. MMP-9 memiliki korelasi bermakna dengan fungsi paru yaitu VEP1 ($p = 0,034$; $r = 0,254$), VEP1/KVP post BD ($p = 0,027$; $r = 0,265$) dan radiografi toraks yaitu kavitas ($p = 0,027$; $r = 0,266$) dan atelektasis ($p = 0,026$; $r = 0,266$).

Terdapat hubungan antara kadar serum matriks metalloproteinase-9 terhadap fungsi paru dan radiografi toraks pasien pasca tuberkulosis di kota bandar lampung tahun 2023.

Kata Kunci : Gejala sisa pasca tuberkulosis, MMP-9, Fungsi paru, Radiografi toraks

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM MATRIX METALLOPROTEINASE-9 LEVELS AND PULMONARY FUNCTION AND CHEST RADIOGRAPHY IN POST-TUBERCULOSIS PATIENTS IN BANDAR LAMPUNG, 2023

By

HETTI RUSMINI

Matrix metalloproteinases (MMPs) are proteolytic enzymes involved in tissue remodeling and have been implicated in post-tuberculosis (post-TB) lung damage, potentially contributing to long-term respiratory symptoms. This study aimed to investigate the association between serum MMP-9 levels and pulmonary function as well as chest radiographic findings in post-TB patients in Bandar Lampung in 2023.

This was an observational analytic study using a case-control design. The study involved 35 post-TB patients who had completed anti-tuberculosis treatment and 35 healthy controls. Serum MMP-9 levels were measured using the ELISA method. Pulmonary function was assessed by spirometry, while chest radiographs were evaluated for abnormalities such as cavities, atelectasis, fibrosis, and bronchiectasis. Data were analyzed using the Mann–Whitney U test and Spearman’s rho correlation.

Post-TB patients had significantly higher MMP-9 levels compared to healthy controls (1137.7 ± 527.4 vs 939.5 ± 360.1). Significant differences were observed in both chest radiographic findings ($p < 0.005$) and pulmonary function ($p < 0.005$) between the two groups. MMP-9 levels showed a significant correlation with pulmonary function parameters, namely FEV₁ ($p = 0.034$; $r = 0.254$) and FEV₁/FVC post-bronchodilator ($p = 0.027$; $r = 0.265$), as well as with radiographic findings of cavities ($p = 0.027$; $r = 0.266$) and atelectasis ($p = 0.026$; $r = 0.266$).

There is a significant association between serum matrix metalloproteinase-9 levels and both pulmonary function and chest radiographic abnormalities in post-tuberculosis patients in Bandar Lampung in 2023.

Keywords : Post Tuberculosis lung disease, MMP-9, Lung function, Chest radiograph

Judul Tesis

**: HUBUNGAN ANTARA KADAR SERUM MATRIKS
METALLOPROTEINASE-9 TERHADAP FUNGSI
PARU DAN RADIOGRAFI TORAKS PASIEN
PASCA TUBERKULOSIS DI KOTA BANDAR
LAMPUNG TAHUN 2023**

Nama Mahasiswa

: Hetti Rusmini

NPM

: 2128031009

Program Studi

**: Program Studi Spesialis Pulmonologi Dan Ilmu
Kedokteran Respirasi**

Fakultas

: Kedokteran



Dr. dr. Retno Ariza SS, Sp.P(K), FCCP, FISR
NIP. 19670324 201503 2 001

Dr. dr. Anse Diana V. Messah, Sp.Rad., Subsp.TR (K)
NIP. 19731030 200212 2 003

**Koordinator Program Studi Spesialis Pulmonologi dan Ilmu
Kedokteran Respirasi**

Dr. dr. Retno Ariza SS, Sp.P(K), FCCP, FISR
NIP. 19670324 201503 2 001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : Dr. dr. Retno Ariza S.S, Sp.P(K), FCCP, FISIR

Sekretaris : Dr. dr. Anse Diana V. Messah, Sp.Rad., Subsp.TR (K)

Anggota : Prof. Dr. dr. Faisal Yunus, Sp.P(K), FCCP

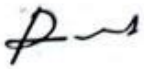
Anggota : dr. Pad Dilangga, Sp. P(K), FISIR

Anggota : dr. M. Junus Didiek H, Sp.P(K), FISIR

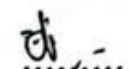
Anggota : dr. Gatot Sudiro H, Sp.P(K), FISIR

Anggota : dr. Diyan Ekawati, Sp.P(K), FAPSR, FISIR

Anggota : dr. Adhari Aji Purjomo, Sp.P(K), FISIR

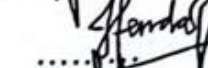

.....


.....


.....


.....


.....


.....


.....


.....

2. Dekan Fakultas Kedokteran


Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc
NIP. 19760120 200312 2 001

3. Direktur Pascasarjana Universitas Lampung


Prof. Dr. Ir. Murhadi, M.Si
NIP. 19640326 198902 1 001

Tanggal Lulus Ujian : 15 Mei 2024

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa:

1. Tesis dengan judul "HUBUNGAN ANTARA KADAR SERUM MATRIKS METALLOPROTEINASE-9 TERHADAP FUNGSI PARU DAN RADIOGRAFI TORAKS PASIEN PASCA TUBERKULOSIS DI KOTA BANDAR LAMPUNG TAHUN 2023" adalah hasil karya sendiri dan menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis ini disusun berdasarkan hasil penelitian, pemikiran dan pemaparan asli dari penulis sendiri dan tanpa tindakan plagiarisme sesuai dengan peraturan yang berlaku di Universitas Lampung. Jika terdapat karya orang lain, penulis akan mencantumkan sumber secara jelas.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan tidak benaran dalam pernyataan ini, saya akan bertanggung jawab sepenuhnya dan menerima sanksi yang diberikan oleh Universitas Lampung kepada saya.

Bandar Lampung, Mei 2024
Yang membuat pernyataan,


Hetti Rusmini

RIWAYAT HIDUP

Penulis lahir di Bandar Lampung pada tanggal 21 Oktober 1985, sebagai anak sulung dari dua bersaudara, putri dari pasangan Abdul Rahman (alm.) dan Salamah.

Riwayat pendidikan penulis dimulai dari Sekolah Dasar di SD Negeri 5 Rajabasa, Bandar Lampung, yang diselesaikan pada tahun 1998. Pendidikan menengah pertama ditempuh di SLTP Negeri 8 Bandar Lampung dan lulus pada tahun 2001, kemudian melanjutkan ke SMA Negeri 9 Bandar Lampung dan menyelesaikannya pada tahun 2004.

Pada tahun yang sama, penulis melanjutkan studi kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Malahayati dan meraih gelar dokter pada tahun 2009. Pendidikan profesi dokter diselesaikan pada tahun 2011. Selanjutnya, pada tahun 2014, penulis meraih gelar Magister Biomedik (S2) dari Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

Pada tahun 2022, penulis resmi menjadi peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi di Universitas Lampung. Selama menjalani pendidikan ini, penulis telah aktif menulis dan menerbitkan berbagai artikel ilmiah baik di jurnal nasional maupun internasional. Penulis juga mempresentasikan hasil penelitiannya dalam forum internasional APSR di Korea tahun 2022, serta dalam pertemuan nasional Konker PDPI XVII di Lampung tahun 2024. Pada tahun yang sama, penulis terlibat sebagai salah satu penulis dalam buku ber-ISBN nasional berjudul *Sekuel Pasca Tuberkulosis*, dan juga berpartisipasi dalam kegiatan penelitian hibah HETI Project Universitas Lampung batch IV tahun 2024.

PERSEMBAHAN

Dengan rasa syukur yang mendalam ke hadirat Allah SWT, karya ini penulis persembahkan kepada:

Ayahanda Abdul Rahman (Alm) dan Ibunda Salamah, atas doa, kasih sayang, dan segala pengorbanan yang tiada henti menjadi sumber kekuatan dalam setiap langkah kehidupan.

Suamiku (Muhammad Arif Fajrun) dan anak-anak tercinta (Fayra Adzka Tsabitah dan Fariz Ahmad Thoriqulhaq), yang menjadi alasan terbesar dalam perjuangan dan sumber semangat dalam setiap tantangan.

Seluruh dosen, pembimbing, dan rekan sejawat di Program Studi Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung (terkhusus angkatan 2), atas bimbingan, ilmu, dan dukungan yang tak ternilai.

Para pasien dan subjek penelitian, serta semua pihak yang telah menjadi bagian penting dalam perjalanan ilmiah ini.

Semoga karya sederhana ini dapat menjadi bagian dari kontribusi kecil dalam dunia ilmu pengetahuan dan pelayanan kesehatan.

MOTTO

"Melangkah bukan karena segalanya mudah, tetapi karena keyakinan bahwa setiap langkah adalah bagian dari ikhtiar yang bermakna."

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT yang telah memberikan penyusun kemudahan dalam menyelesaikan penelitian tesis ini dengan tepat waktu. Tidak lupa shalawat serta salam tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW yang syafa'atnya kita nantikan kelak

Penyusun mengucapkan syukur kepada Allah SWT atas limpahan nikmat sehat yang telah diberikan, sehingga penelitian dengan judul “Hubungan antara Kadar Serum Matriks Metalloproteinase-9 terhadap Fungsi Paru dan Radiografi Toraks Pasien Pasca Tuberkulosis di Kota Bandar Lampung Tahun 2023” ini dapat diselesaikan. Tesis ini disusun sebagai salah satu syarat dalam penyelesaian pendidikan pada Program Studi PPDS Pulmonologi & Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., IPM, selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Retno Ariza SS, Sp.P(K), FCCP, FISR, selaku Ketua Program Studi PPDS Pulmonologi & Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan Pembimbing Utama yang telah bersedia meluangkan waktu dan kesediaannya untuk memberikan bimbingan, ilmu, kritik, saran serta nasihat yang bermanfaat dalam proses penyelesaian penelitian ini;
4. dr. Gatot Sudiro Hendarto, Sp.P(K), selaku Pembimbing Akademik yang telah bersedia meluangkan waktu dan kesediaannya untuk memberikan bimbingan, ilmu, kritik, saran serta nasihat yang bermanfaat dalam proses penyelesaian penelitian ini.
5. Dr. dr. Anse Diana V. Messah, Sp.Rad., Subsp.TR (K) sebagai Pembimbing Kedua yang telah bersedia meluangkan waktu dan kesediaannya untuk memberikan bimbingan, ilmu, kritik, saran serta nasihat yang bermanfaat dalam proses penyelesaian penelitian ini.
6. Seluruh Pembahas yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan masukan, ilmu, kritik, saran dan nasihat bermanfaat dalam penyelesaian penelitian ini;
7. Seluruh Staf Dosen dan pengajar FK Unila atas ilmu yang telah diberikan kepada penulis untuk menambah wawasan yang menjadi landasan untuk mencapai cita-cita;
8. Keluarga besar saya yang telah memberikan doa, harapan dan motivasi;
9. Teman-teman seperjuangan angkatan kedua PPDS Paru FK Unila yang telah membantu dan saling memberikan semangat;
10. Seluruh pengurus organisasi penyintas pasien TB “Sobat Sehat Lampung” yang telah membantu terlaksananya penelitian ini.

11. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan namanya satu-persatu yang telah memberikan dukungan dalam pelaksanaan penelitian ini.

Akhir kata, Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan. Akan tetapi, semoga tesis yang sederhana ini dapat bermanfaat dan berguna bagi kita semua. Aamiin.

Bandar Lampung, Mei 2024

Penulis

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Hetti Rusmini', written in a cursive style.

Hetti Rusmini

DAFTAR ISI

RINGKASAN	iii
SUMARY	iv
LEMBAR PERNYATAAN	vii
RIWAYAT HIDUP	viii
PERSEMBAHAN	ix
MOTTO	ix
KATA PENGANTAR	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DATAR TABEL	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
 BAB I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Manfaat Penelitian	5
 BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. <i>Post Tuberculosis Squelae</i>	7
2.2. Spirometri	18
2.3. Radiografi Toraks Pasca Tuberkulosis	26
2.4. Matriks Metalloproteinase-9	36
2.5. Kerangka teori dan Konsep	46
2.6. Hipotesis	48
 BAB III. METODE PENELITIAN	
3.1. Jenis penelitian	50
3.2. Waktu dan tempat penelitian	50
3.3. Variabel penelitian	50
3.4. Definisi Operasional	51
3.5. Subjek penelitian	53
3.6. Pengumpulan data	56
3.7. Prosedur penelitian	57
3.8. Analisa data	60
3.9. Etika penelitian	61
3.10. Alur penelitian	63
 BAB IV. HASIL PENELITIAN	
4.1. Karakteristik Responden	64
4.2. Analisis Univariat	66
4.2.1. Distribusi Frekuensi Kadar Serum MMP-9	66
4.2.2. Distribusi Frekuensi Radiografi Toraks	67
4.2.3. Distribusi Frekuensi Fungsi Paru	68
4.3. Analisis Bivariat	69
4.3.1. Perbedaan Kadar Serum MMP-9 pada Kelompok Sehat dan Pasca TB	69

4.3.2. Perbedaan Radiografi Toraks Kelompok Sehat dan Pasca TB	70
4.3.3. Perbedaan Fungsi Paru Kelompok Sehat dan Pasca TB	70
4.3.4. Hubungan antara Kadar Serum MMP-9 dengan Radiografi Toraks	71
4.3.5. Hubungan antara Kadar Serum MMP-9 dengan Fungsi paru	72

BAB V. PEMBAHASAN

5.1. Karakteristik Responden	74
5.2. Perbedaan Kadar Serum MMP-9 pada Kelompok Sehat dan Pasca TB	75
5.3. Perbedaan Radiografi Toraks Kelompok Sehat dan Pasca TB	77
5.4. Perbedaan Fungsi Paru Kelompok Sehat dan Pasca TB	77
5.5. Hubungan antara Kadar Serum MMP-9 dengan Radiografi Toraks	79
5.6. Hubungan antara Kadar Serum MMP-9 dengan Fungsi paru	81

BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan	82
6.2. Saran	83

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN-LAMPIRAN

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Mekanisme makrofag alveolar memfagositosis kuman MTB...	9
Gambar 2.2. Mekanisme sistem imun seluler pada penyakit TB	9
Gambar 2.3 Peran Mekanisme <i>remodelling</i> jaringan paru	12
Gambar 2.4. Bentuk kelainan radiologi terkait gangguan fungsi paru pada pasien pasca tuberkulosis	14
Gambar 2.5. Gambar Spirometri Normal	23
Gambar 2.6. Gambar Spirometri Obstruktif.....	24
Gambar 2.7 Gambar Spirometri Restriktif	25
Gambar 2.8. Gambaran Tuberkuloma	28
Gambar 2.9. Gambaran kavitas	29
Gambar 2.10. Gambaran <i>Pleural thickening with calcification</i>	30
Gambar 2.11. Gambaran <i>Broncholithiasis</i>	30
Gambar 2.12. Gambaran <i>Empyema</i>	31
Gambar 2.13. Gambaran Pneumotoraks.....	32
Gambar 2.14. Gambaran komplikasi vaskuler	33
Gambar 2.15. Gambaran <i>Calcified lymph node</i>	34
Gambar 2.16. Gambaran <i>Fibrosing Mediastinitis</i>	35
Gambar 2.17. Gambaran Pericardial TB	36
Gambar 2.18. Peran neutrofil dalam peradangan dan pelepasan MMP-9	38
Gambar 2.19. Peran makrofag dalam peradangan dan pelepasan MMP-9	39
Gambar 2.20. Struktur dan faktor MMP-9 yang mengatur transkripsi dan translasi MMP-9	41
Gambar 2.21. MMP berkontribusi pada penghancuran matriks ekstraseluler pada TB paru.....	44
Gambar 2.22. Kerangka teori	46
Gambar 2.23. Kerangka Konsep	48
Gambar 3.1. Bagan alur penelitian	63

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Pola patologis gejala sisa tuberkulosis	15
Tabel 2.2. Indikasi penggunaan Spirometri.....	19
Tabel 2.3. Volume Statis	21
Tabel 2.4. Derajat Obstruksi.....	24
Tabel 2.5. Derajat Restriksi	26
Tabel 2.6. Peranan MMP-9 pada penyakit paru	43
Tabel 3.1. Definisi Operasional.....	51
Tabel 4.1. Distribusi Karakteristik Responden	64
Tabel 4.2. Distribusi Frekuensi Kadar Serum MMP-9	66
Tabel 4.3. Distribusi Frekuensi Radiografi Toraks dan Kadar MMP-9.....	67
Tabel 4.4. Distribusi Frekuensi Fungsi Paru dan Kadar MMP-9.....	68
Tabel 4.5. Analisis Perbedaan Kadar MMP-9.....	69
Tabel 4.6. Analisis Perbedaan Radiografi Toraks	70
Tabel 4.7. Analisis Perbedaan Fungsi Paru pada	71
Tabel 4.8. Analisis Hubungan Kadar MMP-9 dengan Radiografi Toraks	72
Tabel 4.9. Analisis Hubungan Kadar MMP-9 dengan Fungsi Paru.....	73

DAFTAR SINGKATAN

ARV	: Antiretroviral
ATS	: <i>American Thoracic Society</i>
ECM	: Matriks Ekstra seluler
ELISA	: <i>Enzyme linked immunosorbent assay</i>
ERV	: <i>Expiratory Residual Volume</i>
FRC	: <i>Functional Residual Volume</i>
GOLD	: <i>Global initiative for chronic obstructive lung disease</i>
IC	: <i>Inspiratory Capacity</i>
IPF	: <i>Idiopathic pulmonary fibrosis</i>
IRV	: <i>Inspiratory Residual Volume</i>
KVP	: Kapasitas Vital Paksa
MMP-9	: matriks metalloproteinase-9
MMP	: Matrix metalloproteinase
MTB	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MVV	: <i>Maximal Voluntary Ventilation</i>
OAT	: Obat anti tuberkulosis
PPOK	: Penyakit Paru Obstruktif Kronik
PTDG	: Pasca tuberkulosis dengan gejala
PTTG	: Pasca tuberkulosis tanpa gejala
RV	: <i>Residual Volume</i>
RVD	: <i>Restrictif Ventilatory Defect</i>
SOL	: <i>Space occupying lesion</i>
SVC	: <i>Slow Vital Capacity</i>
TB	: Tuberkulosis
Th1	: <i>T-helper 1</i>
TLC	: <i>Total Lung Capacity</i>
TV	: <i>Tidal Volume</i>
VEP1	: Volume Ekspirasi Paksa
VC	: <i>Vital Capacity</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) adalah salah satu penyakit infeksi yang menjadi penyebab kematian terbanyak kedua setelah COVID-19 secara global. Indonesia menempati posisi kedua sebagai negara dengan jumlah kasus TB terbanyak di dunia (WHO, 2021). Pasien yang telah menyelesaikan pengobatan tuberkulosis (TB) masih berisiko mengalami gangguan pernapasan jangka panjang. Keluhan ini umumnya disebabkan oleh komplikasi yang muncul setelah infeksi TB sembuh, dan kondisi ini dikenal sebagai gejala sisa pasca tuberkulosis (*post-tuberculosis sequelae*). Gejala sisa ini dapat melibatkan berbagai bagian sistem pernapasan, termasuk kerusakan pada jaringan paru (parenkim), saluran napas, pleura atau dinding dada, pembuluh darah paru, hingga struktur mediastinum. Akibatnya, kualitas hidup pasien dapat tetap terganggu meskipun infeksi TB-nya telah berhasil diobati (Khan et al., 2020).

Berdasarkan data WHO tahun 2020, angka kejadian TB di seluruh dunia mencapai lebih dari 10 juta kasus, dengan angka kematian yang melebihi 1,5 juta jiwa. Pada tahun 2021, Indonesia mencatat sekitar 824.000 kasus TB, dengan 13.110 kematian akibat penyakit ini. Meskipun demikian, upaya pengobatan menunjukkan hasil yang cukup baik, di mana sekitar 83% pasien berhasil sembuh setelah menjalani terapi dengan obat anti tuberkulosis (OAT) (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2021). Data temuan Dinas Kesehatan Provinsi Lampung menunjukkan kasus TB baru di tahun 2021 mencapai 41%, sedangkan untuk jumlah penderita TB di Kota Bandar Lampung tahun 2021 yaitu 521 orang dengan angka keberhasilan pengobatan 98% (Dinas Kesehatan Provinsi Lampung, 2021).

Gejala sisa pasca tuberkulosis (*post-TB sequelae*) sering kali luput dari perhatian dan belum mendapat penanganan yang memadai selama lebih dari lima dekade. Akibatnya, kondisi ini kerap tidak terdiagnosis dan prevalensinya pun belum dapat ditentukan secara pasti. Meskipun demikian, sejumlah studi memperkirakan bahwa sekitar 16–50% pasien TB di seluruh dunia mengalami gejala sisa setelah menyelesaikan pengobatan (Manji et al., 2016). Penelitian Manji et al tahun 2016 menyebutkan terdapat 74% pasien pasca TB yang mengalami abnormalitas fungsi paru dengan 20% pasien mengalami obstruktif, 13% pasien mengalami restriktif, dan 19% pasien dengan pola campuran. Penelitian Daniels et al tahun 2019 terhadap 324 pasien pasca TB menunjukkan bahwa 48% pasien mengalami penurunan fungsi paru dengan gangguan obstruksi 21%, restriktif 11,25% dan campuran 2% (Daniels et al., 2019; Manji et al., 2016).

Gejala sisa pasca tuberkulosis dapat menyebabkan gangguan fungsi paru berupa pola obstruktif, restriktif, atau kombinasi keduanya. Untuk mengevaluasi tingkat keparahan gangguan fungsi paru tersebut, pemeriksaan spirometri merupakan alat ukur yang penting dan banyak digunakan dalam praktik klinis. Penilaian gangguan obstruksi diukur dengan melihat nilai Volume Ekspirasi Paksa detik pertama (VEP1) (Robert E Hyatt et al., 2014). Beberapa penelitian menunjukkan penurunan nilai VEP1 pasien TB setelah pengobatan OAT (Byrne et al., 2015; Plit et al., 1998; Ralph et al., 2013). Penurunan nilai VEP1 umumnya berhubungan dengan munculnya kavitas di dalam jaringan paru, yang merupakan salah satu komplikasi struktural pasca TB. Kehadiran kavitas ini dapat menyebabkan distorsi anatomi dan kerusakan saluran napas, yang pada akhirnya menghambat aliran udara dan memicu obstruksi jalan napas (Ravimohan et al., 2018a).

Gejala sisa pasca tuberkulosis tidak hanya menyebabkan obstruksi saluran napas, tetapi juga dapat menimbulkan restriksi paru, yang ditandai dengan terbatasnya ekspansi paru akibat hilangnya elastisitas jaringan. Kondisi ini umumnya disebabkan oleh fibrosis paru atau penebalan pleura sebagai dampak dari proses penyembuhan pasca infeksi TB, terutama

setelah menjalani pengobatan OAT. Gangguan restriktif dapat diidentifikasi dengan adanya penurunan nilai Kapasitas Vital Paksa (KVP) yang terukur melalui pemeriksaan spirometri, yang menunjukkan penurunan kapasitas volume udara yang dapat dikeluarkan secara maksimal setelah proses inspirasi yang lengkap (Daniels et al., 2019; Difazio et al., 2016; Rhee et al., 2013).

Gejala sisa pasca TB berhubungan dengan respons kekebalan tubuh pasien terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Calderon et al., 2013; Dutta et al., 2014; Flynn et al., 2015). Mediator dan persinyalan imun memicu timbulnya nekrosis dan kavitas yang selanjutnya membentuk jaringan fibrosis sehingga dapat menimbulkan gejala sisa pasca TB. Salah satu mediator imun yang terlibat dalam proses imunologi TB adalah matriks metalloproteinase-9 (MMP-9) (Salgame, 2011). Matriks metalloproteinase-9 (MMP-9) adalah enzim protease kuat yang dapat mendegradasi komponen matriks ekstraseluler dan menyebabkan kerusakan jaringan paru pada TB sehingga memicu *remodelling* paru selama proses infeksi TB (Salgame, 2011).

Beberapa penelitian terdahulu menunjukkan bahwa infeksi tuberkulosis meningkatkan ekspresi gen MMP-9 yang berperan dalam proses kerusakan jaringan paru (Ong et al., 2014; Ordonez et al., 2016; Salgame, 2011; Subbian et al., 2015). Hingga saat ini, penelitian mengenai peran MMP-9 pada pasien pasca tuberkulosis di Indonesia masih sangat terbatas. Studi yang ada di Indonesia lebih banyak menyoroti peningkatan kadar MMP-9 pada kondisi lain, seperti retinoblastoma. Berdasarkan situasi diatas, peneliti berminat untuk mengeksplorasi lebih lanjut hubungan antara kadar serum MMP-9 terhadap fungsi paru dan radiografi toraks pasien pasca tuberkulosis di Kota Bandar Lampung Tahun 2023.

1.2. Rumusan Masalah

1.2.1. Rumusan Masalah Umum

Bagaimanakah hubungan antara kadar serum MMP-9 terhadap fungsi paru dan radiografi toraks pasien pasca tuberkulosis di Kota Bandar Lampung tahun 2023?

1.2.2. Rumusan Masalah Khusus

- 1) Bagaimana distribusi frekuensi nilai fungsi paru (VEP1, KVP, VEP1/KVP, FEF_{25%-75%}) ?
- 2) Bagaimana distribusi frekuensi radiografi toraks (Fibrosis, kavitas, bronkiektasis, dan atelektasis) pada kelompok sehat dan pasca tuberkulosis di Kota Bandar Lampung tahun 2023?
- 3) Bagaimana distribusi frekuensi kadar serum MMP-9 pada kelompok sehat dan pasca tuberkulosis di Kota Bandar Lampung tahun 2023?
- 4) Bagaimana perbedaan fungsi paru (VEP1, KVP, VEP1/KVP, FEF_{25%-75%}) pada kelompok sehat dan pasca tuberkulosis di Kota Bandar Lampung tahun 2023?
- 5) Bagaimana perbedaan radiografi toraks (Fibrosis, kavitas, bronkiektasis, dan atelektasis) pada kelompok sehat dan pasca tuberkulosis di Kota Bandar Lampung tahun 2023?
- 6) Bagaimana perbedaan kadar serum MMP-9 pada kelompok sehat dan pasca tuberkulosis di Kota Bandar Lampung tahun 2023?
- 7) Bagaimana hubungan antara kadar serum MMP-9 terhadap fungsi paru (VEP1, KVP, VEP1/KVP, FEF_{25%-75%}) pasca tuberkulosis di Kota Bandar Lampung Tahun 2023?
- 8) Bagaimana hubungan antara kadar serum MMP-9 terhadap radiografi toraks (Fibrosis, kavitas, bronkiektasis, dan atelektasis) pasca tuberkulosis di Kota Bandar Lampung tahun 2023?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara kadar serum MMP-9 terhadap fungsi paru dan radiografi toraks pasien pasca tuberkulosis di Kota Bandar Lampung tahun 2023.

1.3.2. Tujuan Khusus

- 1) Mengetahui distribusi frekuensi nilai fungsi paru (VEP1, KVP, VEP1/KVP, FEF_{25%-75%}) pada kelompok sehat dan pasca tuberkulosis di Kota Bandar Lampung tahun 2023.
- 2) Mengetahui distribusi frekuensi radiografi toraks (Fibrosis, kavitas, bronkiektasis, dan atelektasis) pada kelompok sehat dan pasca tuberkulosis di Kota Bandar Lampung tahun 2023.
- 3) Mengetahui distribusi frekuensi kadar serum MMP-9 pada kelompok sehat dan pasca tuberkulosis di Kota Bandar Lampung tahun 2023.
- 4) Mengetahui perbedaan fungsi paru (VEP1, KVP, VEP1/KVP, FEF_{25%-75%}) pada kelompok sehat dan pasca tuberkulosis di Kota Bandar Lampung tahun 2023.
- 5) Mengetahui perbedaan radiografi toraks (Fibrosis, kavitas, bronkiektasis, dan atelektasis) pada kelompok sehat dan pasca tuberkulosis di Kota Bandar Lampung tahun 2023.
- 6) Mengetahui perbedaan kadar serum MMP-9 pada kelompok sehat dan pasca tuberkulosis di Kota Bandar Lampung tahun 2023.
- 7) Mengetahui hubungan antara kadar serum MMP-9 terhadap fungsi paru (VEP1, KVP, VEP1/KVP, FEF_{25%-75%}) pasien pasca tuberkulosis di Kota Bandar Lampung Tahun 2023.
- 8) Mengetahui hubungan antara kadar serum MMP-9 terhadap radiografi toraks (Fibrosis, kavitas, bronkiektasis, dan atelektasis) pasien pasca tuberkulosis di Kota Bandar Lampung tahun 2023.

1.4. Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat yang luas baik secara ilmiah maupun praktis bagi peneliti, Universitas, subjek penelitian, program pelayanan kesehatan, masyarakat, dan peneliti lain, terutama di Kota Bandar Lampung.

1.4.1. Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian merupakan syarat untuk mendapatkan gelar Spesialis 1 (Sp1) dan untuk menambah wawasan serta pengetahuan tentang hubungan antara kadar serum MMP-9 terhadap fungsi paru dan radiografi toraks pasien pasca tuberkulosis di Kota Bandar Lampung tahun 2023.

1.4.2. Manfaat Bagi Institusi Pendidikan

Temuan ini dapat dijadikan bahan referensi dan kepustakaan khususnya bagi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung tentang hubungan antara kadar plasma matriks metalloproteinase-9 terhadap fungsi paru dan radiografi toraks pasien pasca tuberkulosis di Kota Bandar Lampung tahun 2023.

1.4.3. Manfaat Bagi Institusi Kesehatan

Hasil penelitian ini dapat menjadi sumber informasi bagi tenaga kesehatan dalam menyusun dan melaksanakan kegiatan penyuluhan serta edukasi kepada masyarakat, khususnya terkait kesehatan pasien pasca tuberkulosis. Informasi ini diharapkan dapat meningkatkan kesadaran masyarakat terhadap pentingnya pemantauan fungsi paru dan tindak lanjut setelah pengobatan TB selesai, sehingga upaya pencegahan komplikasi jangka panjang dapat lebih optimal.

1.4.4. Bagi Responden

Melalui penelitian ini responden mendapatkan informasi mengenai perjalanan penyakit dan tindakan yang dapat dilakukan untuk mencegah perburukan penyakit.

1.4.5. Bagi Peneliti Selanjutnya

Penelitian ini dapat dijadikan sebagai referensi awal dan dasar pertimbangan bagi peneliti berikutnya yang ingin meneliti lebih lanjut

mengenai gejala sisa pasca tuberkulosis, khususnya di Kota Bandar Lampung. Temuan dan data yang dihasilkan diharapkan dapat membuka peluang untuk penelitian lanjutan yang lebih mendalam, baik dalam aspek molekuler, klinis, maupun intervensi terhadap pasien pasca TB.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Post Tuberkulosis Squelae*

2.1.1 Definisi

Gejala sisa pasca tuberkulosis (*post-tuberculosis sequelae*) merupakan bentuk komplikasi yang muncul setelah infeksi TB sembuh. Pasien TB yang telah menyelesaikan pengobatan dan dinyatakan sembuh diketahui memiliki risiko 2 hingga 4 kali lebih tinggi mengalami gangguan fungsi paru menetap daripada individu yang tidak pernah menderita TB. Gangguan ini umumnya disertai kerusakan jaringan paru dan jalan napas yang diketahui melalui gambaran radiografi, keluhan pernapasan, serta penurunan kualitas hidup. Namun, selama lebih dari lima dekade, gejala sisa ini kerap diabaikan sebagai penyebab penyakit paru kronik, sehingga hingga kini belum tersedia pedoman standar yang baku untuk penegakan diagnosis dan tata laksana pasien post TB (Meghji et al., 2016).

2.1.2. Epidemiologi

Sekitar 10 juta orang di dunia terkena infeksi TB setiap tahun. Meskipun telah sembuh, banyak pasien tetap mengalami risiko tinggi sakit dan kematian. Di negara maju, angka kematian pasien TB bisa meningkat 3–6 kali lipat dibandingkan populasi umum. Studi oleh Romanowski et al. menyebutkan penyakit jantung sebagai penyebab utama kematian setelah TB, sementara penelitian besar di Brasil menemukan bahwa penyakit paru lebih sering menjadi penyebab kematian dalam tahun pertama setelah diagnosis. Dalam beberapa tahun terakhir, perhatian terhadap gejala sisa

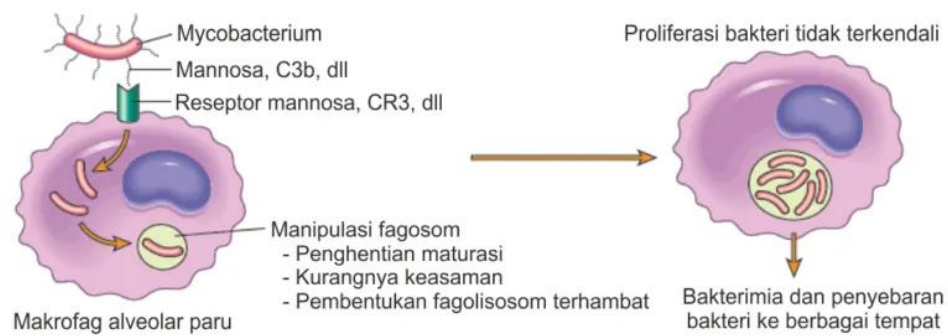
pasca TB terus meningkat. Bukti menunjukkan bahwa gejala sisa pasca TB berkontribusi besar terhadap memburuknya kondisi pasien, meskipun pengobatan TB sudah lengkap (Allwood et al., 2021).

2.1.3. Faktor Risiko

Beberapa faktor risiko yang diyakini berkaitan dengan gejala sisa pasca tuberkulosis yaitu kombinasi antara faktor *host*, mikroba patogenik, dan lingkungan (Ravimohan et al., 2018a). Paparan terhadap jalan napas, seperti asap atau zat iritan, diketahui meningkatkan risiko fibrosis paru setelah TB. Merokok juga terbukti berhubungan dengan peningkatan gejala sisa pasca TB (Allwood et al., 2021). Ko-infeksi HIV juga berperan signifikan dalam memperburuk fungsi paru pasien post TB. Hal ini terjadi melalui mekanisme gangguan pada proses difusi serta sumbatan saluran napas, yang berkontribusi pada penurunan kinerja fungsional sistem pernapasan (Ravimohan et al., 2018a). Beberapa faktor lain turut berkontribusi pada penurunan fungsi paru setelah penyembuhan TB, antara lain diabetes mellitus, polusi udara *indoor* akibat penggunaan bahan bakar biomassa, serta paparan di lingkungan kerja yang mengandung partikel atau zat berbahaya yang dapat merusak jaringan paru (Fiogbe et al., 2019).

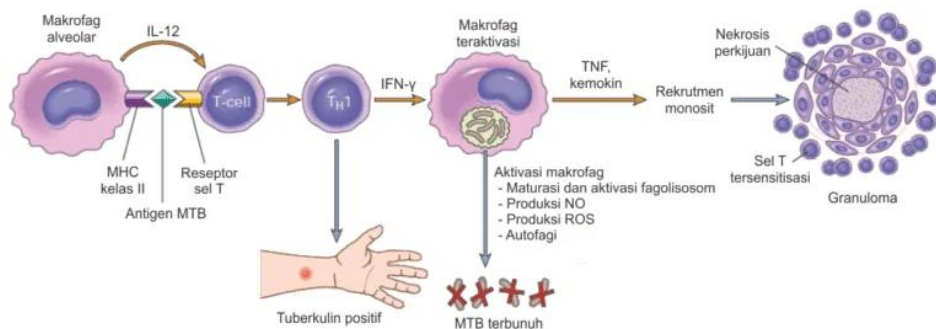
2.1.4. Patogenesis

Mycobacterium tuberculosis (Mtb) sampai ke paru melalui inhalasi droplet, lalu menghadapi sistem kekebalan bawaan saluran napas. Sebagai patogen intraseluler, Mtb menargetkan makrofag, dan berikatan dengan reseptor seperti mannanosa atau C3b untuk memulai proses fagositosis. Setelah masuk ke dalam makrofag, Mtb memiliki kemampuan untuk menghambat pematangan fagosom dan mencegah terbentuknya fagolisosom, sehingga memungkinkan bakteri untuk bertahan hidup dan proliferasi di dalam sel inang (Martino et al., 2019).



Gambar 2.1. Mekanisme makrofag alveolar memfagosit *Mycobacterium tuberculosis* (Kumar et al., 2010).

Ketika Mtb berkembang biak, makrofag alveolar bisa pecah, memicu masuknya sel-sel imun seperti neutrofil dan interleukin. Sementara itu, sel dendritik bermigrasi ke kelenjar limfa dan memicu produksi IL-12 selanjutnya mengaktifasi Th1. Aktivasi Th1 akan merangsang sintesis IFN- γ , yang mengaktifkan makrofag untuk menghasilkan TNF- α dan membentuk granuloma di lokasi infeksi. Tatalaksana TB yang segera dan tepat dapat meminimalkan kerusakan jaringan, tetapi pada sebagian pasien, gejala sisa tetap dapat muncul meskipun infeksi telah diobati (Allwood et al., 2021).



Gambar 2.2. Mekanisme sistem imun seluler pada penyakit tuberkulosis (Kumar et al., 2010).

Gejala sisa pasca tuberkulosis merupakan hasil dari interaksi kompleks antara kerusakan jaringan yang ditimbulkan langsung oleh Mtb dan respons imun *host* (Ravimohan et al., 2018a). Proses ini dapat menyebabkan perubahan struktural pada paru, seperti kerusakan jalan napas, penurunan daya regang jaringan, kerusakan otot polos dinding bronkus, serta cedera jaringan dan sistem vaskular paru. Akibatnya, fungsi

paru terganggu dan struktur menjadi tidak normal (Stek et al., 2018). Terdapat beberapa faktor utama yang diyakini berperan dalam munculnya gejala sisa pasca TB. Komponen tersebut meliputi proses pembentukan dan resolusi granuloma, produksi sitokin seperti TNF- α dan interleukin, aktivasi faktor transkripsi yang dipicu oleh kondisi hipoksia, serta peran enzim proteolitik, khususnya matriks metaloproteinase (MMP), yang berkontribusi terhadap degradasi jaringan paru (Ravimohan et al., 2018a).

2.1.4.1. Remodelling Paru Pasca TB

Distorsi jaringan paru merupakan salah satu tanda khas dari infeksi TB pada manusia. Hal ini disebabkan oleh kemampuan Mtb untuk menyebabkan kerusakan jaringan yang progresif, bahkan hingga membentuk kavitas pada paru, termasuk pada individu dengan sistem imun yang baik. Proses terbentuknya kavitas ini memicu *remodelling* paru yang melibatkan berbagai mediator inflamasi. Sebuah studi longitudinal dengan CT scan menemukan bahwa pasien TB tetap terjadi peningkatan lesi inflamasi bahkan setelah pengobatan 6–12 bulan. Menariknya, pasien TB dengan hasil kultur BTA yang sudah negatif di akhir pengobatan, masih didapatkan ekspresi mRNA Mtb. Temuan ini mengindikasikan bahwa aktivitas bakteri yang masih berlangsung secara subklinis dapat memicu reaksi inflamasi berkelanjutan di paru, yang pada akhirnya dapat berkontribusi terhadap kelainan fungsi paru jangka panjang (Ravimohan et al., 2018a).

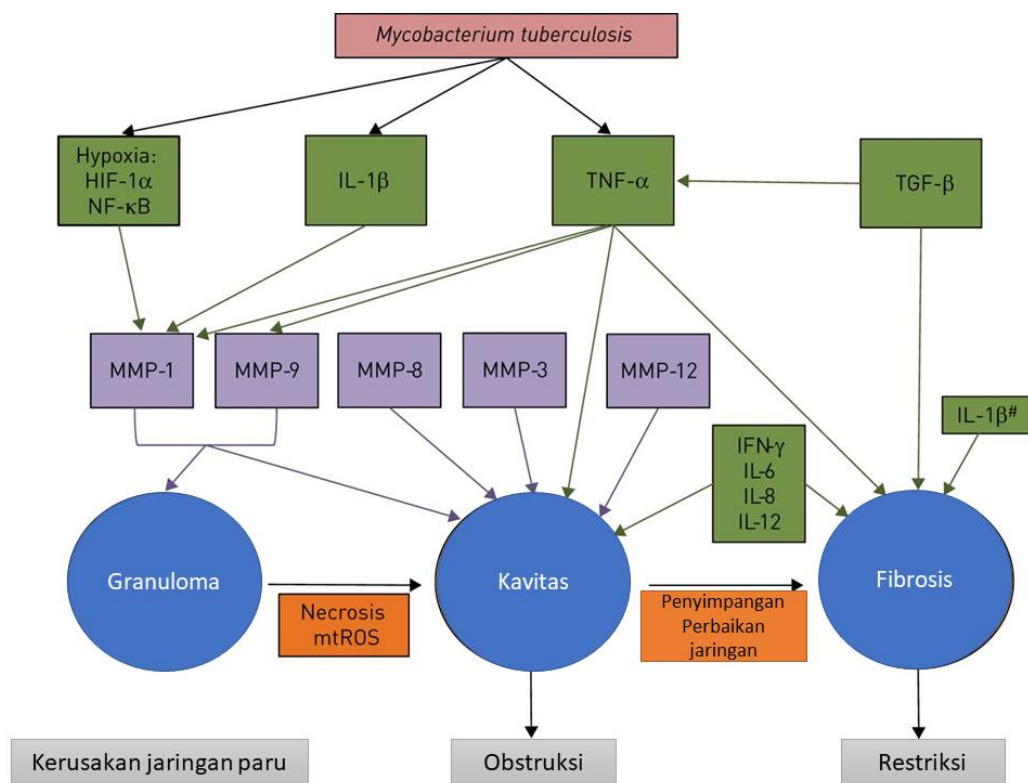
Sebagai respons terhadap infeksi primer *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), sistem imun tubuh akan membentuk granuloma, struktur pertahanan yang sangat terorganisir, terdiri dari beberapa sel imun seperti makrofag, neutrofil, sel NK, sel T, dan sel B. Sel-sel berada disekeliling area pusat nekrosis yang berasal dari makrofag alveolar yang mengalami infeksi, dengan tujuan utama untuk mengisolasi Mtb dan mencegah penyebarannya. Namun, studi pada model zebrafish memperlihatkan bahwa tidak hanya menjadi mekanisme pertahanan, granuloma juga bisa menjadi lingkungan yang mendukung pertumbuhan

dan perpindahan Mtb. Seiring waktu, granuloma akan lisis dan terbentuk kavitas pada paru. Jaringan nekrotik di dalamnya akan dikeluarkan melalui batuk, sedangkan kavitas yang terbentuk akan terisi gas dan dilapisi oleh jaringan kolagen (Ravimohan et al., 2018a).

Penelitian pada model hewan mengungkapkan bahwa tikus yang terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan menerima vaksin rekombinan BCG justru mengalami peningkatan pelepasan mediator inflamasi, seperti TNF- α , yang dapat memperburuk kerusakan paru tanpa memberikan efek penurunan jumlah bakteri. Proses perbaikan dan *remodelling* jaringan paru melibatkan interaksi kompleks antara mediator inflamasi, komponen matriks ekstraseluler, dan sitokin fibrogenik, termasuk MMP-1, MMP-9, NF- κ B, serta berbagai interleukin (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12), TNF- α , IFN- γ , dan TGF- β . Di antara mediator tersebut, TNF- α berperan penting dalam mengatur respons imun terhadap Mtb. TNF- α membantu melindungi tubuh dengan mengaktifkan makrofag untuk membersihkan patogen intraseluler dan memicu apoptosis sel yang terinfeksi, sebagai bagian dari mekanisme pertahanan (Ravimohan et al., 2018a).

Kadar TNF- α yang meningkat memicu kematian sel dengan mekanisme nekrosis yang dipicu oleh produksi reactive oxygen species (ROS) dari mitokondria. Kematian sel ini berperan dalam terbentuknya rongga (kavitas) serta kerusakan jaringan fungsional paru. Selain itu, TNF- α juga mengaktifkan ekspresi enzim pengurai matriks seperti MMP-1 dan MMP-9 dengan merangsang sel-sel epitel dan monosit di saluran pernapasan, sehingga memfasilitasi proses perubahan struktur jaringan paru selama infeksi tuberkulosis. Sebuah studi mengungkapkan bahwa lesi TB memicu peningkatan MMP-1 melalui pengaktifan faktor transkripsi NF- κ B dan *Hypoxia induce factor* (HIF). Matriks metaloproteinase (MMP) tidak hanya bekerja pada tingkat transkripsi dan pematangan proteolitik, tetapi juga dapat menghambat inhibitor alaminya (TIMPs), sehingga menyebabkan *remodelling* jaringan yang tidak terkontrol dan bersifat destruktif (Ravimohan et al., 2018a).

Kenaikan konsentrasi IL-6, IL-8, dan IL-12 dalam cairan *bronchoalveolar lavage* (BAL) diketahui berkaitan dengan terbentuknya lesi paru pada pasien TB aktif. Salah satu mediator utama dalam proses fibrogenesis adalah TGF- β , yang jalur pensinyalannya terbukti berhubungan dengan akumulasi kolagen yang lebih tinggi pada kerusakan jaringan pada paru selama fase pra-terapi dan juga sepanjang jalannya proses pengobatan tuberkulosis TB (Menon et al., 2015). Studi pada pasien pleuritis TB mengungkapkan bahwa konsentrasi TGF- β yang tinggi berkaitan dengan penebalan pleura (Bowen et al., 2013). Selain itu, IL-1 β turut berperan dalam proses fibrosis. Ketidakseimbangan antara IL-1 β dan antagonis reseptornya (IL-1RA) pada pasien TB dilaporkan berkorelasi dengan pembesaran ukuran kavitas, yang mencerminkan derajat keparahan kerusakan jaringan (Akashi et al., 2021).



Gambar 2.3 Peran Mekanisme Remodelling Jaringan Paru pada Penyakit TB Paru (Ravimohan et al., 2018a)

2.1.4.2. Mekanisme Penurunan Fungsi Paru pada TB

Kelainan yang terjadi setelah tuberkulosis dapat berupa gangguan aliran udara, baik dalam bentuk obstruksi maupun restriksi, serta hambatan

pada proses difusi gas yang terjadi di paru. Fungsi paru yang menurun ini dapat dievaluasi melalui pemeriksaan spirometri. Menurut *American Thoracic Society* dan *European Respiratory Society*, obstruksi saluran pernapasan terjadi ketika kemampuan menghembuskan udara dari paru menurun akibat penyempitan saluran napas, sedangkan restriksi disebabkan oleh penurunan kapasitas paru untuk mengembang, biasanya karena adanya fibrosis atau pengerasan jaringan paru (*Schwarte*). Pada pasien pasca TB, gangguan fungsi paru ini umumnya disebabkan oleh dua mekanisme utama, yaitu:

(1) Obstruksi Aliran Udara

Gejala yang muncul akibat obstruksi aliran udara yaitu dyspnoe, berkurangnya kapasitas olahraga, dan bronkitis kronis. Penilaian obstruksi saluran pernapasan dilakukan dengan mengukur nilai volume ekspirasi paksa dalam 1 detik (VEP1). Beberapa penelitian mengamati terjadi penurunan VEP1 selama dan setelah pengobatan TB (Byrne et al., 2015; Ralph et al., 2013; Rhee et al., 2013). Penelitian di Korea menunjukkan penurunan rerata VEP1 pada pasien TB telah sembuh ($38,2 \pm 8 \text{ ml/tahun}$) konsisten dengan penurunan VEP1 pada pasien PPOK ($33 \pm 2 \text{ ml/tahun}$) (Rhee et al., 2013). Penelitian di Indonesia menemukan terdapat obstruksi saluran napas sedang-berat (VEP1 pre $<60\%$) pada pasien awal dan sedikit peningkatan VEP1 ($14,8\%$) setelah pengobatan TB (Ralph et al., 2013).

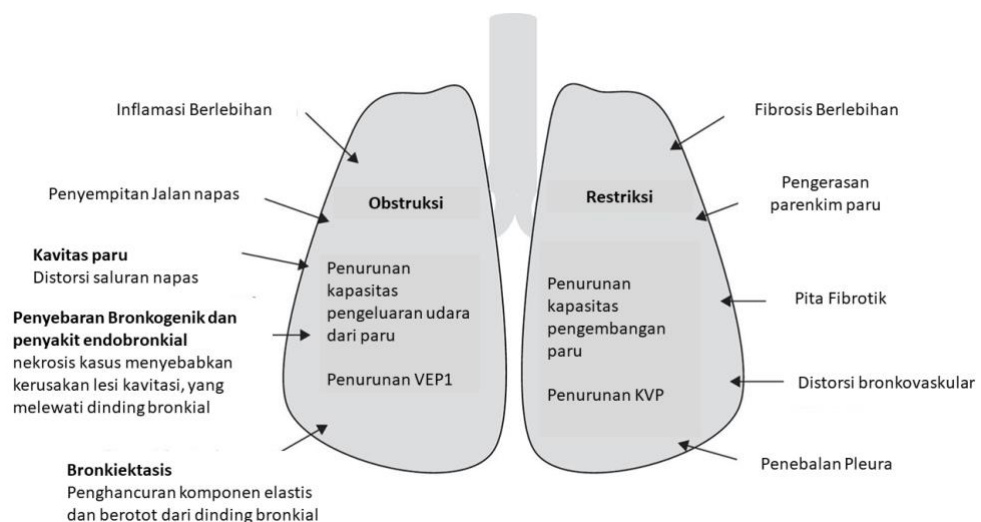
Penurunan VEP1 dihubungkan dengan beberapa mekanisme patologis yang mendasarinya seperti yang diringkas pada gambar 2.3. Kavitas paru dapat menyebabkan penyumbatan saluran napas. Pasien TB yang memiliki kavitas pada parenkim paru memiliki VEP1 akhir pengobatan yang lebih rendah dibandingkan pasien tanpa kavitas. Penyebaran bronkogenik merupakan ciri khas dari infiltrat TB Paru, sehingga material kaseosa yang lepas dari kavitas menyebar melalui dinding bronkus selanjutnya menyebabkan kondisi bronkiektasis yang juga berkaitan dengan obstruksi saluran napas (Lin et al., 2016).

Bronkiektasis merupakan kerusakan permanen saluran udara

yang menurunkan kualitas hidup dengan episode berulang, peningkatan produksi sputum purulen, dan batuk darah. Bronkiektasis merupakan sekuel TB yang dapat memburuk meskipun pengobatan telah selesai (Ko et al., 2013). Studi otopsi *post mortem* pada pasien TB menemukan kejadian bronkiektasis sebanyak 19-65 %. Tinjauan sistematis melaporkan prevalens bronkiektasis pasca TB terjadi 35-86%. Penelitian di Cina terhadap lebih dari 10.000 orang menemukan bahwa bronkiektasis meningkat tiga kali lipat pada pasien dengan riwayat TB dibandingkan non TB (OR 3,07, 95% CI 1,89-4,98) (Lin et al., 2016).

(2) Restriksi pernapasan

Pasien dengan gangguan restriksi pernapasan akan mengalami gejala nyeri dada, batuk, dan sesak napas. Restriksi pernapasan yaitu penurunan kapasitas vital paksa dan atau penurunan KVP. Sebuah penelitian menyatakan restriksi pernapasan ditemukan pada 57% pasien TB dan 24% pasien akhir pengobatan. Perubahan struktur pada paru akibat perbaikan jaringan seperti fibrosis, penebalan pleura, dan distorsi bronkovaskular dapat menyebabkan restriksi pernapasan. Penelitian di Afrika Selatan menemukan kelainan campuran obstruksi dan restriksi pada pasien TB (Ravimohan et al., 2018a; Rhee et al., 2013).



Gambar 2.4. Bentuk kelainan radiologi yang berhubungan dengan gangguan fungsi paru setelah Infeksi Tuberkulosis (Ravimohan et al., 2018a).

2.1.5. Tanda dan Gejala Klinis

Tuberkulosis paru adalah penyakit yang berpotensi menimbulkan kerusakan jaringan paru secara permanen, seperti terbentuknya jaringan parut (sikatrik), bronkiektasis, fibrosis, dan penyusutan volume paru. Kondisi ini berkontribusi terhadap penurunan fungsi paru dan meningkatkan risiko infeksi ulang setelah pengobatan selesai. Secara klinis, penyintas TB paru sering mengalami gejala seperti sesak napas, nyeri dada, batuk dengan dahak atau darah, kelelahan, hingga penurunan berat badan (Hsu et al., 2020). Gejala sisa ini bersifat beragam dan bisa melibatkan saluran napas, parenkim, pleura, hingga pembuluh darah paru (Allwood et al., 2021). Tingkat keparahan gejala biasanya berkaitan dengan derajat kerusakan jaringan paru, yang dapat dinilai melalui pencitraan seperti CT-scan dan rontgen dada. Temuan radiologi yang khas ditampilkan pada tabel berikut.

Tabel 2.1. Kelainan radiologi pada gejala sisa tuberkulosis

Kompartemen	Pola klinis	Definisi
Saluran napas	Penyakit paru obstruktif terkait tuberkulosis	Obstruksi jalan napas ditandai dengan rasio VEP1 terhadap KVP $<0,7$ atau di bawah batas normal bawah, dan umumnya berkaitan dengan gangguan saluran napas kecil.
	Bronkiektasis	Definisi pada CT scan: ditandai dengan pelebaran saluran napas yang diameternya melebihi diameter pembuluh darah di sekitarnya, atau dengan bentuk yang tidak menyempit ke arah perifer (non-tapering). Pada foto toraks: terlihat sebagai ring shadow (bayangan cincin) dan tramlines (bayangan sejajar menyerupai rel kereta).
Parenkim	Kavitas	Ruang berisi gas yang terbentuk di dalam jaringan parenkim paru dan dikelilingi oleh dinding tipis.
	Destruksi parenkim	Kerusakan paru yang luas ditandai dengan terbentuknya rongga berisi gas atau kolapsnya parenkim, yang mencakup satu lobus paru.
	fibrotik	Area parenkim paru yang mengalami jaringan parut disertai penyusutan volume paru, menandakan adanya kerusakan dan hilangnya struktur normal paru.
	<i>Aspergillus</i> - penyakit paru terkait	Ditemukan aspergilloma atau gambaran aspergillostis paru kronis pada pemeriksaan pencitraan, yang didukung oleh hasil pengujian darah positif terhadap infeksi jamur tersebut.
Pleura	Penyakit pleura kronis	Terdapat penebalan pleura yang terlihat pada pemeriksaan foto toraks atau CT scan dada, menunjukkan perubahan kronis pada lapisan pelindung paru.
Pembuluh darah paru	Hipertensi paru	Terjadi peningkatan tekanan arteri pulmonalis, yang dapat diperkirakan melalui ekokardiografi Doppler atau diukur secara langsung melalui kateterisasi jantung kanan.

Sumber : (Khan et al., 2020)

2.1.6. Pemeriksaan Diagnostik

Pasien pasca tuberkulosis berisiko mengalami komplikasi infeksi saluran napas, baik akibat mikroorganisme, non-mikroorganisme, maupun kekambuhan, yang sering kali menimbulkan gejala klinis serupa dengan TB aktif. Pencitraan dada, seperti foto toraks atau CT scan, menjadi pemeriksaan penting dalam evaluasi pasca TB. Hasil pemeriksaan pencitraan sering kali memperlihatkan adanya kavitas di paru, yang biasanya terletak pada lobus atas, dengan ukuran yang bervariasi dan dapat disertai atau tidak dengan *shwarte* serta fibrosis. Foto toraks setelah pengobatan selesai penting untuk dijadikan acuan perbandingan dengan kondisi terkini pasien. Apabila kavitas terdeteksi, pemeriksaan serologi terhadap infeksi jamur sebaiknya dipertimbangkan untuk dilakukan (Hsu et al., 2020). Untuk menilai fungsi paru, spirometri tetap menjadi alat utama yang dapat memberikan gambaran gangguan ventilasi yang terjadi (Ravimohan et al., 2018a).

2.1.7. Tatalaksana

Penanganan gejala sisa TB saat ini bergantung pada jenis komplikasi yang dialami pasien. Misalnya, pasien yang mengalami bronkiektasis umumnya rentan terhadap infeksi yang terjadi berulang kali, sehingga penatalaksanaannya meliputi rehabilitasi paru, seperti fisioterapi dada untuk pembersihan jalan napas, penggunaan saline hipertonik inhalasi, dan latihan fisik jika diperlukan. Tujuannya adalah untuk menurunkan frekuensi serta keparahan infeksi, memperbaiki toleransi terhadap aktivitas fisik, dan meningkatkan kualitas hidup. Pengobatan jangka panjang dengan antibiotik makrolid juga dapat berperan dalam pencegahan eksaserbasi (Hsu et al., 2020; Spruit et al., 2013). Pada pasien yang mengalami infeksi jamur, terapi antijamur diberikan selama 4–6 bulan. Sementara itu, pada pasien dengan aspergilloma sederhana, tindakan reseksi bedah dapat dipertimbangkan untuk mencegah atau mengatasi hemoptisis (Hsu et al., 2020).

Penggunaan bronkodilator inhalasi pada pasien yang telah menjalani pengobatan pasca TB terbukti efektif dalam mengurangi keluhan sesak napas yang disebabkan oleh obstruksi saluran pernapasan serta membantu

memperbaiki penurunan fungsi paru. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa pemberian indacaterol 150 µg selama 8 minggu secara signifikan meningkatkan fungsi paru, terutama nilai VEP1 (Kim et al., 2017). Selain itu, studi lain melaporkan bahwa terapi tiotropium 18 µg selama dua bulan pada pasien pasca TB dengan VEP1 kurang dari 80% juga memberikan peningkatan fungsi paru yang signifikan (Yum and Park, 2014). Sementara itu, penggunaan inhalasi kortikosteroid tidak dianjurkan karena berpotensi meningkatkan risiko infeksi non-TB dan memperburuk eksaserbasi (Contoli et al., 2017).

2.1.8. Pencegahan

Pencegahan penyakit pasca tuberkulosis difokuskan pada dua aspek utama, yaitu mencegah penularan dan komplikasi. Upaya pencegahan penularan mencakup praktik kebersihan tangan, etika batuk yang baik, memastikan ventilasi udara yang memadai, serta vaksinasi. Sementara itu, pencegahan komplikasi melibatkan pemantauan rutin setelah pengobatan TB untuk mendeteksi masalah seperti bronkiektasis atau PPOK, vaksinasi influenza untuk mencegah infeksi saluran napas berulang, serta pengelolaan gejala sisa seperti batuk dan nyeri dada. Selain itu, dukungan penghentian merokok dan rehabilitasi paru yang menyeluruh juga penting untuk mencegah eksaserbasi dan memperbaiki kualitas hidup pasien (Hsu et al., 2020).

2.2 Spirometri

2.2.1. Definisi

Spirometri adalah pemeriksaan fungsi paru yang digunakan untuk menilai seberapa banyak udara yang dapat dihirup dan dihembuskan oleh seseorang dengan usaha maksimal. Pemeriksaan ini bersifat non-invasif, mudah dilakukan, dan mampu mendeteksi perubahan fungsi paru sejak tahap awal suatu penyakit. Tujuan utama dari spirometri meliputi deteksi dini penyakit paru, penilaian tingkat keparahan gangguan paru, pemantauan

efek paparan lingkungan, serta evaluasi efektivitas terapi. Dalam pelaksanaannya, spirometri menilai tiga aspek penting seperti volume udara, laju aliran napas, dan waktu. Prosedurnya cukup sederhana, tidak memerlukan alat yang kompleks, dan bisa dilakukan di berbagai fasilitas kesehatan (Graham et al., 2019; Yunus et al., 2022).

2.2.2. Indikasi

Spirometri merupakan alat penilaian yang esensial dalam evaluasi fungsi sistem pernapasan secara menyeluruh. Pemeriksaan ini memungkinkan pengukuran dampak suatu penyakit terhadap fungsi paru, mengidentifikasi derajat respons saluran napas terhadap terapi, memantau perjalanan penyakit, serta mengevaluasi efektivitas intervensi medis yang telah dilakukan. Selain itu, spirometri juga berperan dalam penilaian risiko pra-operatif dan membantu dalam memperkirakan prognosis penyakit paru. Meskipun tidak dapat digunakan sebagai alat tunggal untuk menegaskan diagnosis spesifik, spirometri memberikan data kuantitatif yang penting dalam mengenali adanya gangguan fungsi paru dan menentukan tingkat keparahannya. Dengan demikian, spirometri menjadi komponen diagnostik yang bernilai, terutama bila digunakan secara terpadu dengan data klinis, temuan fisik, serta riwayat medis pasien (Graham et al., 2019).

Tabel 2.2. Indikasi penggunaan spirometri

Diagnosa
Untuk mengevaluasi gejala, tanda, atau hasil tes laboratorium yang abnormal
Untuk mengukur efek fisiologis penyakit atau gangguan
Untuk menyaring individu yang berisiko memiliki penyakit paru
Untuk menilai risiko pra operasi
Untuk menilai prognosis
Pemantauan
Untuk menilai respons terhadap intervensi terapeutik
Untuk memantau perkembangan penyakit
Untuk memantau pasien untuk eksaserbasi penyakit dan pemulihan dari eksaserbasi
Untuk memantau orang untuk efek samping dari pajanan agen berbahaya
Untuk mengawasi reaksi merugikan terhadap obat-obatan dengan toksisitas paru yang diketahui
Evaluasi disabilitas/kelemahan
Untuk menilai pasien sebagai bagian dari program rehabilitasi
Untuk menilai risiko sebagai bagian dari evaluasi asuransi
Untuk menilai individu karena alasan hukum
Lainnya
Penelitian dan uji klinis Survei
Prakerja dan pemantauan kesehatan paru untuk pekerjaan berisiko

Sumber : (Graham et al., 2019)

2.2.3. Kontra Indikasi

Kontraindikasi pemeriksaan spirometri dibagi menjadi dua kategori, yaitu kontraindikasi absolut dan relatif. Kontraindikasi absolut mencakup kondisi-kondisi medis yang berisiko tinggi jika dilakukan manuver pernapasan maksimal, seperti peningkatan tekanan intrakranial (TIK), adanya massa intrakranial (*space occupying lesion*), ablasi retina, pasca laparotomi, infark miokard dalam tiga bulan terakhir, aneurisma aorta, serta hipertensi yang tidak terkontrol. Sementara itu, kontraindikasi relatif adalah kondisi-kondisi yang memerlukan pertimbangan klinis lebih lanjut sebelum dilakukan spirometri. Ini termasuk hemoptisis yang belum diketahui penyebabnya, pneumotoraks, angina pektoris yang tidak stabil, serta berbagai jenis hernia seperti hernia skrotalis, inguinalis, dan umbilikal. Hernia nukleus pulposus (HNP) juga masuk dalam kategori ini, tergantung pada tingkat keparahannya. Selain itu, riwayat operasi atau infeksi pada sinus dan telinga tengah dalam waktu satu minggu terakhir juga perlu menjadi pertimbangan sebelum melakukan pemeriksaan spirometri (Anna et al., 2016a; Yunus et al., 2022).

2.2.4. Parameter

Evaluasi kemampuan sistem pernapasan dalam menghadapi dua jenis resistensi—yaitu resistensi elastik dan nonelastik—dapat dilakukan melalui pengukuran volume paru, yang terdiri atas volume statis dan volume dinamis. Volume statis merepresentasikan kapasitas paru dalam mengatasi resistensi elastik yang berkaitan dengan elastisitas jaringan paru dan dinding dada. Sementara itu, volume dinamis mencerminkan kecepatan aliran udara melalui saluran napas dalam satuan waktu, dan digunakan untuk menilai kemampuan sistem pernapasan dalam menghadapi resistensi nonelastik, seperti hambatan aliran udara (Arief Bakhtiar, 2016; Yunus et al., 2022) . Penjelasan lebih lanjut mengenai masing-masing parameter volume tersebut disajikan pada bagian berikut:

(1) Volume Statis

Spirometri memungkinkan pengukuran berbagai parameter fungsi paru yang bersifat statis, yang menggambarkan volume udara dalam paru selama siklus pernapasan tanpa memperhitungkan kecepatan aliran udara. Parameter volume statis ini mencakup beberapa komponen penting, antara lain Volume Tidal (*Tidal Volume*/TV); Volume Cadangan Inspirasi (*Inspiratory Reserve Volume*/IRV) dan Volume Cadangan Ekspirasi (*Expiratory Reserve Volume*/ERV); serta Volume Residu (*Residual Volume*/RV). Selain itu, terdapat juga pengukuran kapasitas gabungan seperti Kapasitas Paru Total (*Total Lung Capacity*/TLC), Kapasitas Vital (*Vital Capacity*/VC), Kapasitas Inspirasi (*Inspiratory Capacity*/IC), dan Kapasitas Residu Fungsional (*Functional Residual Capacity*/FRC), yang memberikan gambaran lebih menyeluruh mengenai status volume paru dan fungsi ventilasi pasien (Arief Bakhtiar, 2016).

Tabel 2.3. Volume Statis

Pengukuran	Definisi	Nilai rerata (ml)
Volume Tidal	jumlah udara yang dihirup dan dihembuskan dalam satu siklus napas normal (nilai ini adalah untuk keadaan istirahat)	500
Volume Cadangan Inspirasi	volume udara tambahan yang dapat dihirup setelah napas biasa	3.100
Volume Cadangan Ekpirasi	volume udara tambahan yang dapat dihembuskan setelah napas biasa	1.200
Volume Residu	volume udara yang tetap berada di dalam paru setelah ekspirasi maksimal	1.200
Kapasitas Paru Total	Jumlah udara maksimal yang dapat dimasukkan ke dalam paru setelah inspirasi maksimal: $TLC=TV+IRV+ERV+RV$	6.000
Kapasitas Vital	Jumlah udara maksimal yang dapat diekspirasi setelah inspirasi maksimal: $VC=TV+IRV+ERV$ (Seharusnya 80% dari TLC)	4.800
Kapasita Inspirasi	Jumlah udara maksimal yang dapat diinspirasi setelah ekspirasi normal: $IC=TV+IRV$	3.600
Kapasitas Residu Fungsional	Volume udara yang tertinggal di dalam paru setelah ekspirasi volume tidal normal: $FRC=ERV+RV$	2.400

Sumber : (Graham et al., 2019)

(2) Volume Dinamis

Volume dinamis paru mencerminkan kemampuan sistem pernapasan dalam mengalirkan udara secara aktif dan cepat, serta berkaitan erat dengan resistensi saluran napas dan kekuatan otot pernapasan. Salah satu parameter utama adalah Kapasitas Vital Paksa (KVP), yaitu volume udara yang dapat dikeluarkan secara maksimal melalui manuver ekspirasi yang dilakukan dengan cepat dan kuat setelah inspirasi penuh. Selain itu, terdapat Kapasitas Vital Lambat (*Slow Vital Capacity/SVC*), yang diukur dengan cara menghembuskan napas secara perlahan dan penuh, tanpa usaha eksplosif, setelah atau sebelum inspirasi maksimal (Anna et al., 2016b).

Parameter penting lainnya adalah Volume Ekspirasi Paksa dalam Detik Pertama (VEP1), yaitu jumlah udara yang dapat

dikeluarkan sebanyak mungkin dalam satu detik pertama selama manuver KVP, dan menjadi indikator sensitif untuk mendeteksi adanya obstruksi saluran napas. Terakhir, *Maximal Voluntary Ventilation* (MVV) menggambarkan volume udara maksimal yang dapat dikeluarkan dan dihirup dalam waktu tertentu, biasanya 12–15 detik, lalu diekstrapolasi menjadi volume per menit. MVV mencerminkan kapasitas ventilasi maksimal seseorang saat bernapas cepat dan dalam secara terus menerus, dan berguna untuk menilai cadangan ventilasi serta daya tahan otot pernapasan (Anna et al., 2016b).

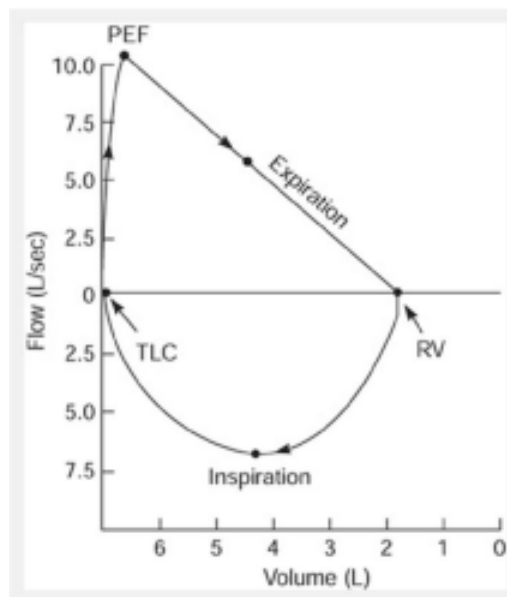
2.2.5. Interpretasi Hasil Pemeriksaan

Sebelum interpretasi hasil spirometri dapat dilakukan secara akurat, penting untuk memastikan bahwa pemeriksaan telah memenuhi standar kualitas yang ditetapkan. Menurut pedoman dari *American Thoracic Society* (ATS), hasil spirometri dianggap valid apabila manuver ekspirasi paksa dilakukan dengan kualitas teknis yang baik. Terdapat tiga syarat utama yang harus dipenuhi: pertama, usaha ekspirasi harus dimulai dengan mulus, tanpa hambatan berarti pada awal manuver; kedua, tidak boleh terdapat batuk selama satu detik pertama dari ekshalasi paksa; dan ketiga, manuver harus memenuhi salah satu dari tiga kriteria valid akhir ekspirasi (Graham et al., 2019).

Kriteria tersebut meliputi: tercapainya plateau pada kurva volume–waktu dengan garis akhir yang halus selama setidaknya satu detik; atau jika plateau tidak tercapai, durasi ekspirasi paksa minimal 15 detik; atau dalam situasi tertentu, penghentian manuver secara medis dapat diterima bila pasien tidak mampu melanjutkan ekshalasi karena alasan klinis. Setelah semua kriteria teknis tersebut terpenuhi, langkah berikutnya adalah menentukan nilai referensi normal untuk VE_{P1} dan KVP, yang disesuaikan dengan karakteristik individu seperti jenis kelamin, usia, dan tinggi badan. Selanjutnya, dipilih tiga hasil VE_{P1} dan KVP yang paling konsisten dari beberapa ulangan pemeriksaan. Nilai-nilai ini kemudian dibandingkan dengan nilai prediksi untuk menghitung persentase fungsi paru yang sebenarnya, sebagai dasar interpretasi kondisi pasien (Graham et al., 2019).

(1) Fungsi Paru Normal

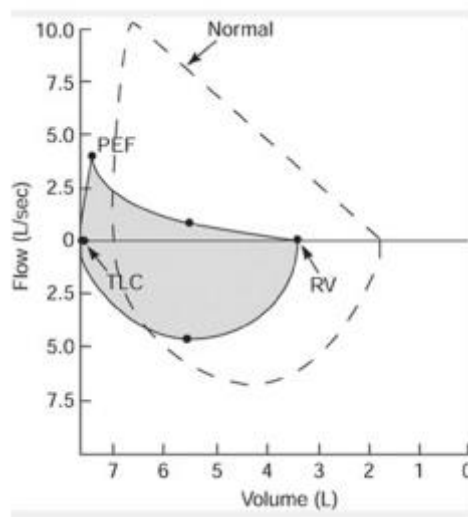
Hasil spirometri dianggap normal apabila rasio VEP1 terhadap KVP (VEP1/KVP) berada di angka 0,70 atau lebih, dan nilai VEP1 setidaknya mencapai 80% dari nilai yang diperkirakan sesuai dengan usia, jenis kelamin, tinggi badan, dan ras seseorang. Hasil pemeriksaan fungsi paru yang normal menandakan bahwa tidak ada hambatan atau gangguan pada saluran napas. Pemeriksaan ini sering dilakukan untuk evaluasi fungsi paru, mendiagnosis penyakit pernapasan seperti asma atau PPOK, atau sebagai toleransi operasi (GOLD, 2023).



Gambar 2.5. Gambar Spirometri Normal (Anna et al., 2016b).

(2) Obstruksi

Gangguan obstruktif paru ditandai dengan adanya penyempitan saluran napas yang menyebabkan hambatan aliran udara selama ekspirasi, sehingga meningkatkan resistensi nonelastik dan membebani kerja sistem pernapasan. Manifestasi fungsional dari gangguan ini umumnya terlihat pada penurunan parameter volume dinamis, khususnya rasio antara VEP1 terhadap KVP. Rasio VEP1/KVP yang kurang dari 75% merupakan indikator awal adanya obstruksi saluran napas (Alsagaff and Mangunnegoro, 1993).



Gambar 2.6. Gambar Spirometri Obstruktif (Anna et al., 2016b).

Pada kondisi obstruktif, penurunan VE_{P1} hampir selalu terjadi, sedangkan KVP dapat tetap dalam batas normal. Menariknya, meskipun individu dalam kondisi sehat dapat menunjukkan penurunan rasio VE_{P1}/KVP, nilai absolut dari VE_{P1} dan KVP tetap berada dalam kisaran normal, sehingga tidak selalu mencerminkan terdapat kelainan. Setelah diagnosis obstruksi ditegakkan, evaluasi selanjutnya mencakup penentuan derajat keparahan obstruksi, penilaian terhadap reversibilitas gangguan, serta identifikasi adanya hiperinflasi dan air trapping sebagai konsekuensi fisiologis dari sumbatan saluran napas tersebut (Alsagaff and Mangunnegoro, 1993).

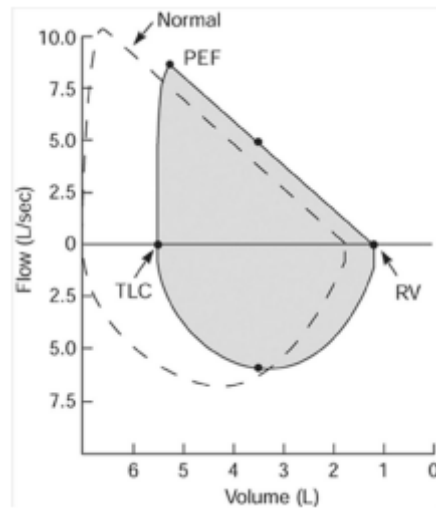
Tabel 2.4. Nilai Rujukan Derajat Obstruksi

Derajat Obstruksi	Nilai VE _{P1}
Ringan	>70%
Sedang	60-69%
Sedang Berat	49-59%
Berat	35-49
Sangat berat	<35%

Sumber : (Yunus et al., 2022)

(3) Restriksi pernapasan

Restriksi pernapasan adalah kondisi dimana paru atau dinding dada tidak dapat mengembang dengan cukup, sehingga udara tidak dapat mengisi paru dengan maksimal. Gangguan restriksi disebabkan oleh berbagai faktor, seperti penyakit paru (fibrosis atau edema paru), penyakit pada dinding dada, atau masalah pada sistem saraf dan otot yang terlibat dalam pernapasan. Gangguan restriktif pada sistem pernapasan ditandai oleh keterbatasan dalam ekspansi paru, yang menyebabkan peningkatan beban kerja pernapasan dalam mengatasi resistensi elastik (Anna et al., 2016b).



Gambar 2.7 Gambar Spirometri Restriktif (Anna et al., 2016b).

Hambatan ini mengurangi kemampuan paru untuk mengembang secara optimal selama inspirasi, sehingga berdampak pada penurunan volume paru secara keseluruhan. Dalam pemeriksaan spirometri, gangguan restriktif umumnya termanifestasi sebagai penurunan pada volume-volume statis. Salah satu indikator utama adanya restriksi adalah penurunan nilai Total Kapasitas Paru (Total Lung Capacity/TLC) hingga di bawah 80% dari nilai prediksi, yang menunjukkan adanya pengurangan volume paru secara patologis dan konsisten dengan pola restriktif (Anna et al., 2016b).

Tabel 2.5. Derajat Restriksi

Derajat Restriksi	Nilai KVP
Ringan	>70%
Sedang	60-69%
Sedang Berat	49-59%
Berat	35-49
Sangat berat	<35%

Sumber : (Yunus et al., 2022)

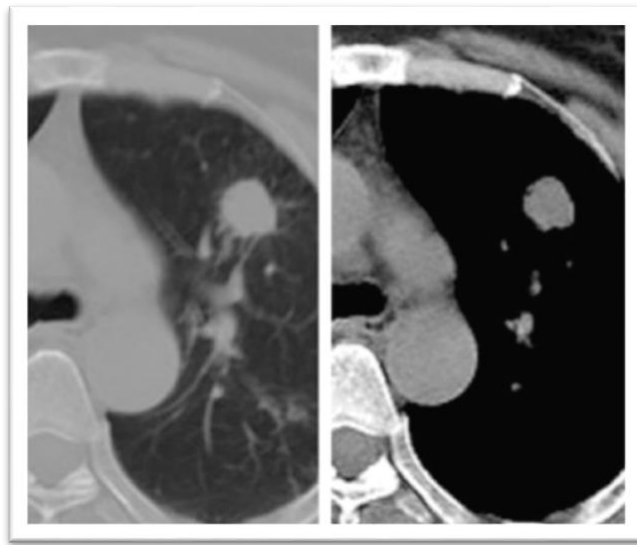
2.3 Radiografi Toraks Pasca Tuberkulosis

Radiografi toraks pasca TB dapat menunjukkan berbagai kelainan parenkim paru seperti nodul atau tuberculoma, fibrosis, dan kavitas. Perubahan radiologis juga mencakup limfadenopati pada hilus dan paratrakeal. Radiologi memiliki peranan untuk mendeteksi infeksi tuberkulosis aktif yang berkorelasi dengan hasil laboratorium dan gejala klinis yang kuat. Peran pencitraan untuk gejala sisa tuberkulosis sangat penting untuk menegakkan diagnosis. Secara radiologis, gejala sisa pasca TB pada orang dewasa dan anak-anak dapat dikategorikan menjadi kelainan parenkim, penyakit jalan napas, dinding dada/pleura, vaskular dan mediastinal (Khan et al., 2020).

2.3.1. Kelainan Parenkim

(1) Tuberculoma

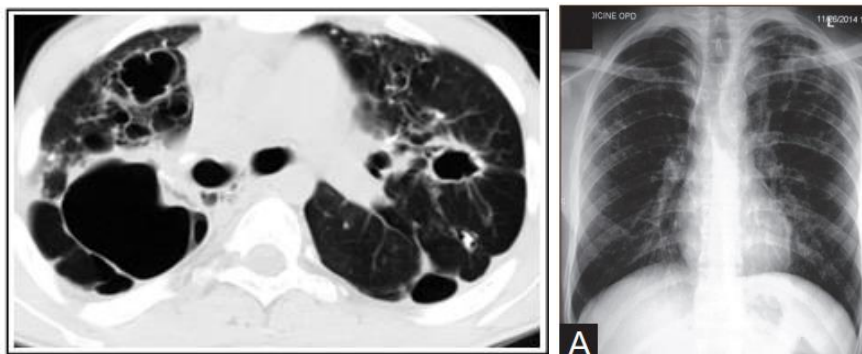
Tuberculoma merupakan suatu lesi paru yang menetap dalam bentuk nodul dengan morfologi bulat atau oval, memiliki batas yang jelas dan tepi yang tegas. Lesi ini sering kali disertai dengan kalsifikasi di bagian dalamnya, yang mencerminkan proses infeksi tuberkulosis yang telah mengalami reaksi penyembuhan dan pengapuran. Tuberculoma merupakan manifestasi dari TB primer atau pasca primer. Secara radiologis tampak seperti kepadatan jaringan lunak bulat yang jarang terlihat pada foto toraks namun mudah divisualisasikan pada CT scan. Tuberculoma tampak soliter atau multipel dengan berbagai ukuran dari beberapa milimeter hingga lebih dari 4 cm dan margin halus dengan kalsifikasi (Khan et al., 2020).



Gambar 2.8. Gambaran Tuberkuloma (Khan et al., 2020).

(2) Kavitas

Kavitas adalah rongga yang terbentuk akibat nekrosis jaringan dengan gambaran radiografi toraks terlihat radiolusen. Kavitas dapat terbentuk pada kasus TB aktif maupun kasus sembuh. Kavitas pada pasien TB awalnya berdinding tebal dan tidak tertatur, namun secara progresif dinding akan menipis dan halus pada proses penyembuhan.. Ketebalan kavitas bervariasi dari 1 mm sampai 1 cm dan halus. Kavitas sulit dibedakan dengan bula, kista, atau pneumatokel. Gambaran air fluid level pada kavitas menandakan proses infeksi oleh bakteri atau jamur (Khan et al., 2020).



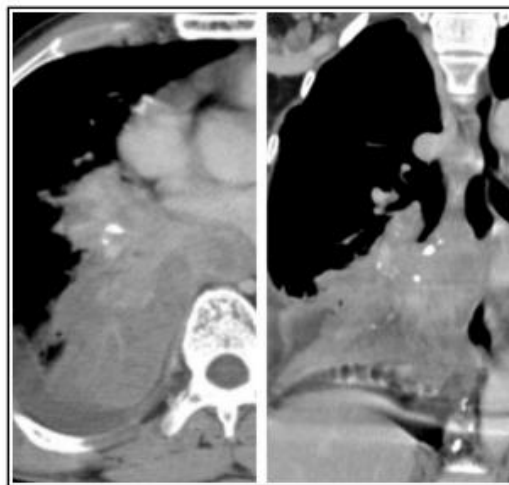
Gambar 2.9. Gambaran kavitas (Khan et al., 2020).

(3) Fibrosis

Fibrosis adalah pembentukan jaringan parut dengan gambaran berbentuk garis atau pita radioopak yang berbatas tegas. Fibrosis terbentuk sebagai respons perbaikan jaringan dari kavitas. Gambaran radiologi fibrosis paru pada foto toraks menunjukkan penebalan, pengerasan, dan jaringan parut pada paru. Gambaran fibrosis pada CT scan toraks, meliputi gambaran *honeycombing*, *traction bronchiectasis*, *bronchial wall thickening*, *parenchymal bands*, dan *ground-glass opacity* (GGO) (Khan et al., 2020).

(4) Karsinoma bronkogenik

Karsinoma bronkogenik pasca TB merupakan perkembangan kanker paru bronkogenik pada pasien yang memiliki riwayat TB paru. Karsinoma bronkogenik jarang terjadi, namun dapat berkembang pada jaringan parut tuberkulosis dan menjadi penyebab yang mendasari reaktivasi TB laten karena status *immunocompromised*. Infeksi TB kronis juga dapat meningkatkan risiko perkembangan kanker paru. Infeksi TB kronis dapat menyebabkan displasia sel dan karsinoma sel skuamosa (SCC) di paru. Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dapat menyebabkan kerusakan DNA dan produksi faktor pertumbuhan yang dapat berkontribusi terhadap metaplasia skuamosa dan tumorigenesis (Khan et al., 2020).

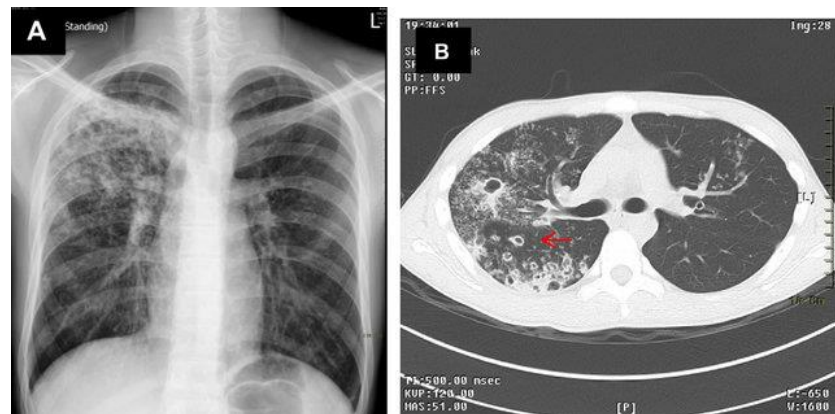


Gambar 2.8. Gambaran *Bronchogenic Carinoma* (Khan et al., 2020).

2.3.2. Kelainan Saluran Napas

(1) Bronkiektasis

Bronkiektasis merupakan kondisi kronik pada saluran napas yang ditandai dengan pelebaran atau dilatasi bronkus sekunder yang bersifat irreversibel. Kondisi ini umumnya terjadi akibat proses inflamasi kronis yang menyebabkan kerusakan dinding bronkus, dan diikuti oleh pembentukan jaringan fibrosis pada fase penyembuhan. Akibatnya, struktur normal bronkus, termasuk silia yang berperan penting dalam pembersihan mukus, mengalami kerusakan dan kehilangan fungsi fisiologisnya. Salah satu penyebab tersering bronkiektasis di negara berkembang adalah infeksi paru yang berulang, khususnya tuberkulosis. Tidak jarang bronkiektasis menjadi manifestasi sisa atau komplikasi pasca TB, terutama bila diagnosis atau pengobatan terlambat. Secara radiologis, bronkiektasis yang terletak di lobus atas paru sangat sugestif sebagai akibat dari infeksi tuberkulosis sebelumnya (Khan et al., 2020).



Gambar 2.9. Gambaran Bronkiektasis

(2) *Pleural thickening with calcification*

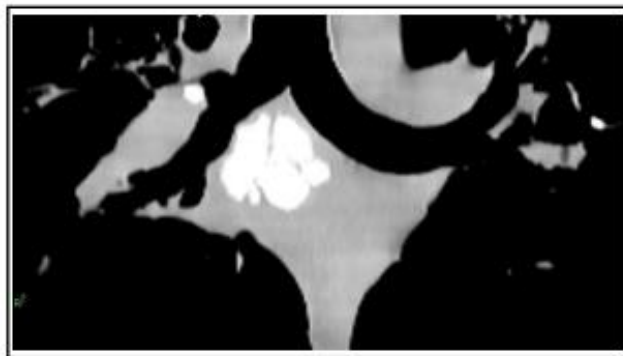
Pleuritis tuberkulosis biasanya sembuh total bahkan tanpa pengobatan, namun, pada beberapa pasien, komplikasi kronis terjadi selama penyembuhan lesi TB, atau muncul sebagai gejala sisa akhir seperti penebalan pleura dan kalsifikasi pleura. Biasanya asimtomatik tetapi mungkin juga muncul dengan ketidaknyamanan saat bernafas. CT menunjukkan penebalan pleura dan bintik kalsifikasi yang biasanya fokal dan unilateral tetapi mungkin bilateral (Khan et al., 2020)



Gambar 2.10. Gambaran *Pleural thickening with calcification* (Khan et al., 2020).

(3) *Broncholithiasis*

Bronkiolitiasis termasuk jarang dan terjadi akibat erosi fokus kalsifikasi dari kelenjar getah bening yang berdekatan ke dalam dinding trakeobronkial dengan akibat obstruksi. Manifestasi radiografi termasuk perubahan posisi atau hilangnya fokus kalsifikasi pada radiografi serial atau pengembangan obstruksi jalan napas. Hasil CT scan menunjukkan kalsifikasi endo atau kelenjar getah bening perinbronkial yang berhubungan dengan obstruksi bronkus, seperti atelektasis, pneumonitis obstruktif, atau bronkiektasis (Khan et al., 2020).

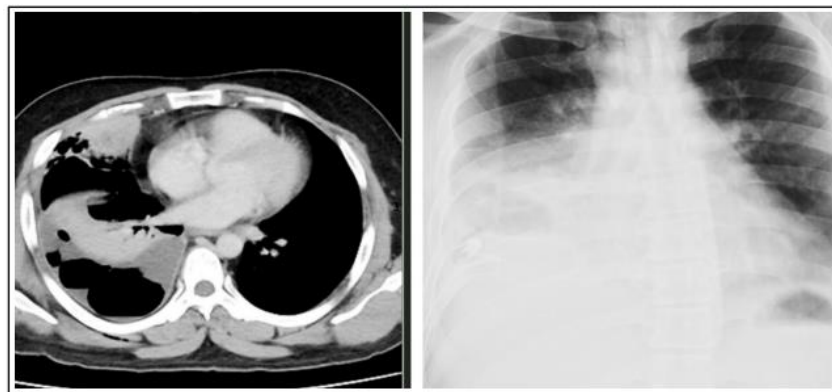


Gambar 2.11. Gambaran *Broncholithiasis* (Khan et al., 2020).

2.3.3. Kelainan Dinding Dada/ Pleura

(1) Empiema

Empiema merupakan cairan purulen persisten yang disebabkan oleh pecahnya fokus kaseosa subpleura. Empiema dapat terlihat di rongga pleura bahkan setelah penyembuhan bakteriologis dan cairan ini sulit dibiakkan. Temuan CT akan mencakup nodular, penebalan dan peningkatan pleura dengan cairan pleura densitas tinggi. Efusi *chyliform* juga dikenal sebagai komplikasi pleura pasca TB. Hasil CT scan menunjukkan kadar lemak-cairan atau lemak-kalsium dalam rongga pleura (Khan et al., 2020).

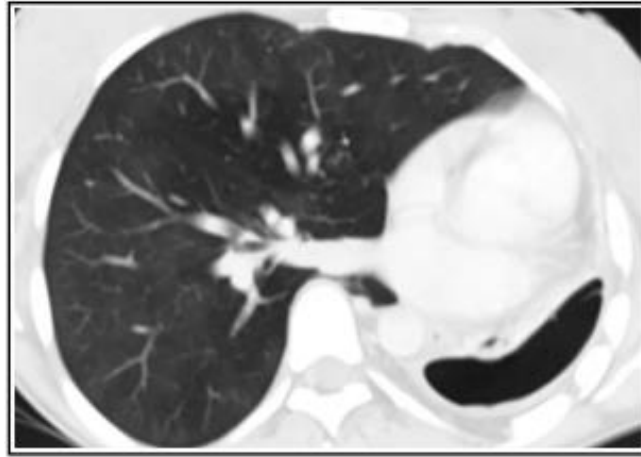


Gambar 2.12. Gambaran *Empyema* (Khan et al., 2020).

(2) Pneumotoraks

Pneumotoraks pada pasien tuberkulosis merupakan komplikasi serius yang umumnya terjadi akibat ruptur pleura yang disebabkan oleh nekrosis liquefaktif dari infiltrat kaseosa. Proses ini dapat menyebabkan udara masuk ke dalam rongga pleura, mengakibatkan kolapsnya paru sebagian atau seluruhnya. Pneumotoraks sekunder, khususnya pada pasien dengan TB pasca-primer, merupakan bentuk komplikasi yang telah dikenal luas dalam praktik klinis. Kondisi ini tidak hanya memperberat gangguan respirasi, tetapi juga menjadi penanda adanya kerusakan jaringan paru yang cukup berat. Secara radiologis, pneumotoraks dapat dikenali melalui keberadaan udara bebas di rongga pleura, seringkali disertai gambaran kavitas atau destruksi paru yang signifikan pada sisi yang terdampak. Penatalaksanaan utama dalam kasus

ini adalah pemasangan drainase toraks (chest tube) untuk mengeluarkan udara dari rongga pleura dan memungkinkan re-ekspansi paru (Khan et al., 2020).

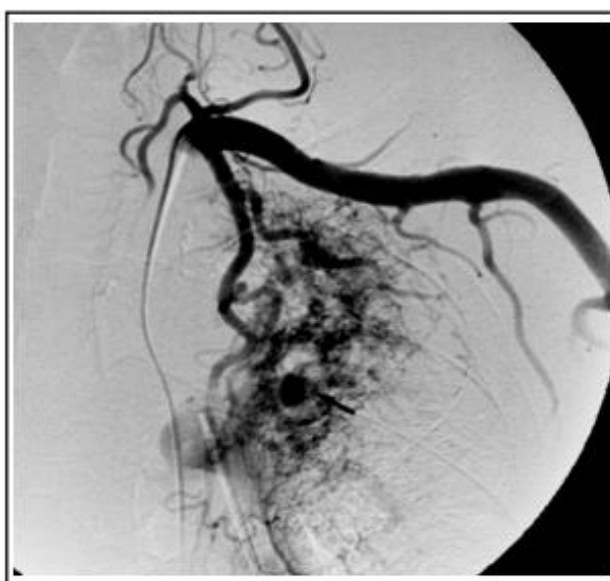


Gambar 2.13. Gambaran Pneumotoraks (Khan et al., 2020).

2.3.4. Kelainan Pembuluh darah

(1) *Vascular Complications*

Komplikasi vaskuler adalah perubahan pada pembuluh darah yang menyertai bronkiektasis, sulit untuk dinilai pada penelitian biasa, namun, struktur tubular di daerah perihilar yang tidak berbentuk pembuluh darah normal harus diselidiki lebih lanjut untuk komplikasi vaskular. Vaskulitis atau trombosis adalah gambaran yang lebih mengarah pada penyakit aktif. Aneurisma rasmussen, meskipun jarang, disebabkan oleh melemahnya dinding arteri pulmonalis dari jaringan granulasi yang secara bertahap digantikan oleh fibrin. Pembentukan pseudoaneurisma yang dihasilkan dapat menyebabkan pecahnya dinding pembuluh darah. Hemoptisis adalah gejala yang biasa muncul dan dapat mengancam jiwa (Khan et al., 2020).



Gambar 2.14. Gambaran komplikasi vaskuler (Khan et al., 2020).

(2) *Calcified lymph node*

Keterlibatan kelenjar getah bening mediastinum merupakan temuan yang umum pada tuberkulosis (TB) primer, terutama pada populasi anak-anak. Insiden keterlibatan nodus ini cenderung tinggi selama masa kanak-kanak karena sistem imun yang belum matang sepenuhnya, dan frekuensinya menurun seiring bertambahnya usia. Pada fase aktif, kelenjar getah bening yang terinfeksi biasanya mengalami nekrosis sentral dan dapat tampak membesar secara radiologis. Namun, setelah terapi anti-TB yang efektif, kelenjar tersebut umumnya akan mengalami regresi (Khan et al., 2020).

Beberapa kelenjar dapat menghilang sepenuhnya, sementara lainnya membentuk massa residu yang terdiri dari jaringan fibrotik dan kalsifikasi. Nodus yang mengalami kalsifikasi—dikenal sebagai *calcified lymph nodes*—biasanya bersifat asimtomatik dan merupakan manifestasi sisa dari proses infeksi sebelumnya. Temuan ini sering dijumpai pada pemeriksaan radiologis lanjutan dan tidak memerlukan terapi tambahan jika tidak menimbulkan gejala. Mengenali evolusi kelenjar getah bening pada TB merupakan bagian dari penilaian klinis dan radiologis yang komprehensif (Khan et al., 2020).



Gambar 2.15. Gambaran *Calcified lymph node* (Khan et al., 2020).

2.3.5. Kelainan Mediastinal

(1) *Fibrosing mediastinitis*

Fibrosing mediastinitis disebabkan oleh fibrosis berlebihan di mediastinum dan berkembang dengan gejala ringan hingga berat yaitu kompresi vena cava superior, esofagus, dan saluran napas sentral. Hasil radiografi memperlihatkan pelebaran mediastinum atau massa lokal. Hasil CT scan menunjukkan massa mediastinum atau hilus yang terkalsifikasi dengan penyempitan jalan napas sentral, pembungkusan pembuluh darah paru dan kompresi vena cava superior. Obstruksi bronkus sekunder akibat fibrosis dapat menyebabkan pneumonia obstruktif atau atelektasis (Khan et al., 2020).



Gambar 2.16. Gambaran *Fibrosing Mediastinitis* (Khan et al., 2020).

(2) Pericardial TB

Keterlibatan perikardial adalah sangat jarang dan biasanya hasil dari perluasan limfadenitis tuberkulosis karena hubungan anatomi yang erat antara kelenjar getah bening dengan kantung perikardial posterior. Penebalan fibrosa atau kalsifikasi perikardium menyebabkan perikarditis restriktif dan terjadi pada sekitar 10% pasien dengan perikarditis tuberkulosis. Hasil CT scan menunjukkan penebalan perikardial lebih dari 3 mm dengan atau tanpa efusi perikardial (Khan et al., 2020).



Gambar 2.17. Gambaran Pericardial TB (Khan et al., 2020).

2.4. Matriks Metalloproteinase-9 (MMP-9)

2.4.1. Definisi

Matriks metalloproteinase-9 (MMP-9) merupakan salah satu dari MMP yang sering diteliti terkait perannya dalam proses inflamasi dan fibrosis. Matriks metalloproteinase-9 adalah subkelompok gelatinase dan dikenal sebagai gelatinase B karena memiliki kemampuan untuk mendegradasi gelatin. Matriks metalloproteinase-9 diekspresikan sebagai proenzym 92-kDa yang dapat diaktivasi menjadi enzym pematangan 83-kDa. Matriks metalloproteinase-9 secara langsung mendegradasi protein matriks ekstraseluler (ECM) dan mengaktivasi sitokin dan kemokin yang mengatur *remodelling* jaringan. Matriks metalloproteinase-9 pertama kali ditemukan di sel netrofil tahun 1974. Matriks metalloproteinase-9 memainkan peranan penting dalam fungsi sel imun. Delesi MMP-9 memicu rekrutmen eosinofil dan sel Th2 ke dalam paru selama proses alergi, sedangkan pada kondisi patologis, MMP-9 meningkatkan eksaserbasi penyakit (Yabluchanskiy et al., 2013).

2.4.2. Struktur dan aktivitas MMP-9

Matriks metalloproteinase-9 (MMP-9) manusia merupakan enzim kompleks yang tersusun atas beberapa domain struktural, termasuk domain

pro-peptida (di ujung terminal NH₂), domain katalitik, domain linker, serta domain C-terminal yang menyerupai struktur hemopeksin. Kombinasi dari struktur-struktur ini menghasilkan bentuk enzim aktif dalam bentuk pro-MMP-9 dengan berat molekul sekitar 92 kDa dan 88 kDa. Domain katalitik MMP-9 bersifat khas karena mengandung dua ion seng (Zn²⁺) dan lima ion kalsium (Ca²⁺), serta memiliki tiga pengulangan homolog terhadap modul fibronektin tipe II, yang penting untuk pengikatan substrat (Huang, 2018).

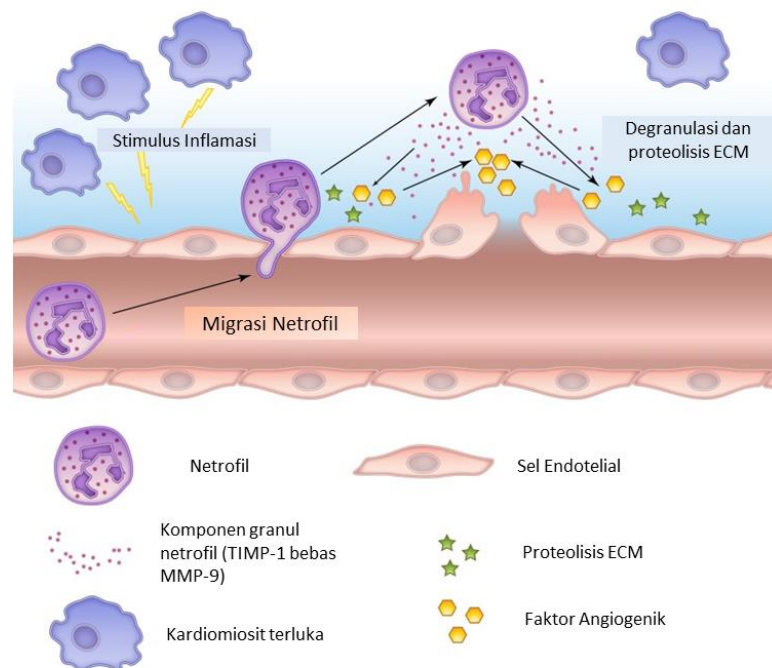
Salah satu ciri unik dari MMP-9 adalah keberadaan domain like-fibronektin yang terdiri dari tiga pengulangan fibronektin tipe II, masing-masing sepanjang ±58 asam amino. Domain ini sangat glikosilasi dan dihubungkan dengan domain katalitik dan domain like-hemopeksin melalui segmen penghubung yang memanjang. Fungsi utama dari domain like-fibronektin ini adalah memberikan afinitas tinggi terhadap substrat seperti gelatin dan elastin, yang berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler. Sementara itu, domain like-hemopeksin, yang memiliki kemiripan urutan dengan hemopeksin dalam plasma, juga terdapat dalam struktur MMP-9. Pada bentuk pro-MMP-9, domain ini membentuk ikatan kompleks yang kuat dengan inhibitor jaringan MMP, khususnya TIMP-1 dan TIMP-3, melalui interaksi pada ujung terminal COOH. TIMP-1 berikatan dengan pro-MMP-9 melalui domain terminal tersebut, sementara terminal NH₂ dari TIMP-1 tetap tersedia untuk menghambat aktivitas MMP lainnya (Huang, 2018).

2.4.3. Ekspresi Sel MMP-9

Matriks metalloproteinase-9 disekresikan oleh neutrofil, makrofag, fibroblas, dan sel endotel. Matriks metalloproteinase-9 dilepaskan dari sel sebagai proenzim. Aktivasi MMP-9 dilakukan secara *in vitro* dengan penambahan merkuri organik, atau secara *in vivo* diaktifkan melalui kaskade protease. Neutrofil terdiri dari beberapa protease, seperti protease serin (*elastase*, *cathepsin-G*, dan *proteinase-3*), MMP (MMP-8 dan -9), dan *aktivator plasminogen urokinase* (uPA). Semua protease tersebut mempromosikan aktivasi MMP-9. Sintesis MMP-9 dalam neutrofil

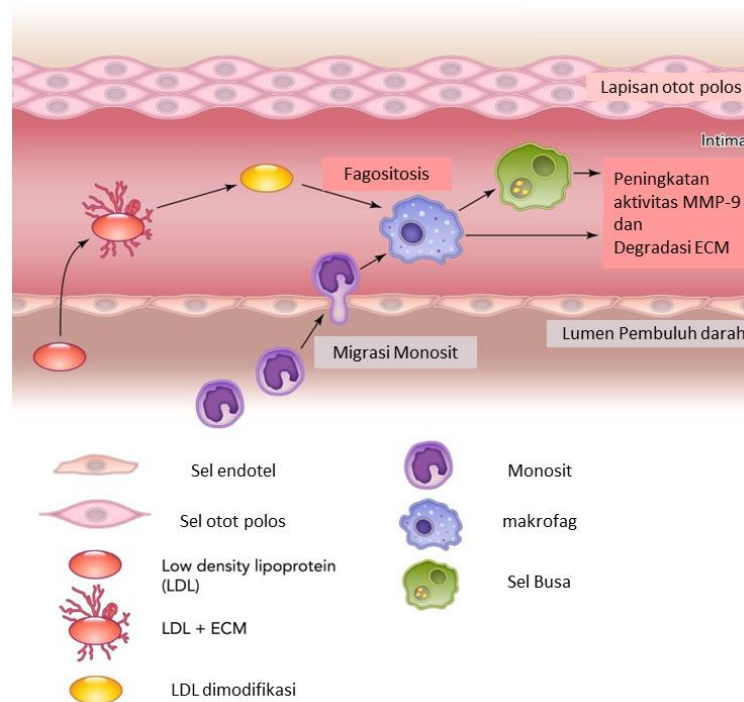
berlangsung ketika granulosit mengalami diferensiasi di dalam sumsum tulang. Netrofil tidak mensekresi MMP-9 secara kompleks bersama TIMP-1, tetapi dapat mensekresi secara tunggal atau membentuk kompleks kovalen bersama lipocalin, sehingga terhindar dari degradasi proteolitik. Matriks metalloproteinase-9 berperan dalam degradasi ECM dengan cara mengaktifkan faktor-faktor proangiogenik utama seperti VEGF dan FGF-2 (Di Carlo, 2013).

Matriks metalloproteinase-9 berperan penting dalam migrasi sel imun yang dibuktikan dengan penurunan jumlah netrofil, limfosit, dan sel dendritik pada cairan bronkoalveolar. Jumlah gelatinase pada BALF dan sputum pasien asma kronis lebih tinggi daripada orang sehat. Peningkatan MMP-9 diduga karena gelatinase yang berasal dari eosinofil, neutrofil, dan sel epitel. Peningkatan ini berperan dalam *remodeling* jaringan pada asma kronis seperti penebalan membran basal, hipertrofi jaringan otot polos dan berkurangnya ketebalan epitel. Rasio MMP-9 dan MMP-9/TIMP-1 meningkat pada asma eksaserbasi akut (Yabluchanskiy et al., 2013).



Gambar 2.18. Peran neutrofil dalam peradangan dan pelepasan MMP-9 (Yabluchanskiy et al., 2013)

Peningkatan ekspresi MMP-9 dikaitkan dengan hilangnya reseptor Thy-1 di fibroblas paru. Matriks metalloproteinase-9 meningkat pada penyakit fibrosis paru Idiopatik (IPF) yang diekspresikan oleh sel epitel alveolar, makrofag, neutrofil dan fibroblas di fokus fibroblastik. Thy-1 adalah suatu *glycophosphatidylinositol-linked glycoprotein* yang diekspresikan oleh sebagian besar fibroblas paru normal sedangkan pada fibroblas IPF biasanya Thy-1 tidak ada. Hilangnya ekspresi Thy-1 di fibroblas berkorelasi dengan daerah fibrogenesis aktif. Thy-1 negatif pada fibroblas paru dirangsang oleh TGF- β 1 untuk mengekspresikan MMP-9 melalui aktivasi jalur pensinyalan ERK1/2 (Atkinson and Senior, 2012; Yabluchanskiy et al., 2013).



Gambar 2.19. Peran makrofag dalam peradangan dan pelepasan MMP-9 (Yabluchanskiy et al., 2013).

Makrofag memainkan peran penting dalam regulasi enzim matriks, terutama MMP-9, yang memiliki fungsi dalam pemecahan jaringan ekstraseluler. Selama proses inflamasi, monosit yang bermigrasi ke jaringan

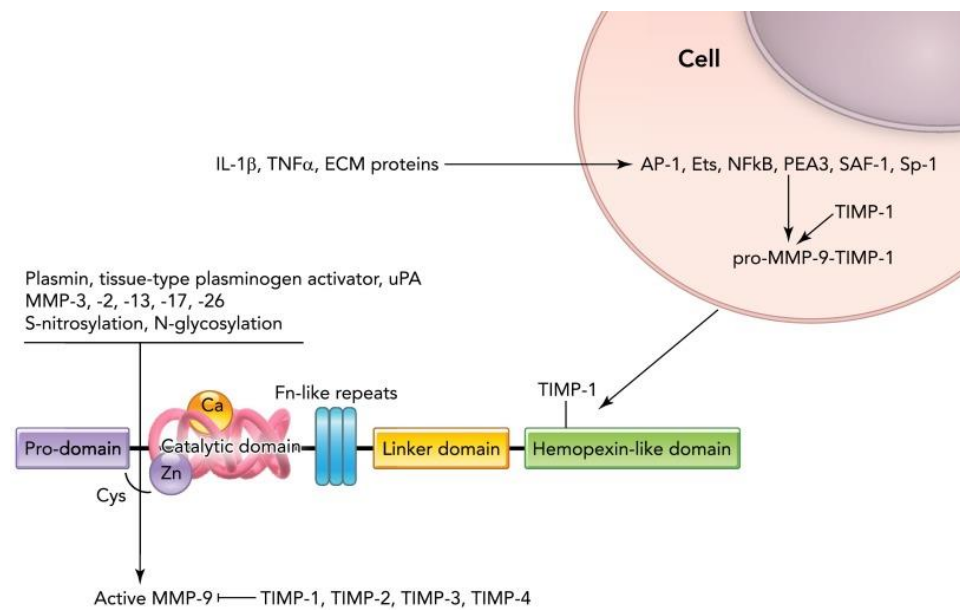
mengalami diferensiasi menjadi makrofag, dan dalam tahap ini terjadi peningkatan signifikan ekspresi MMP-9. Studi oleh Yabluchanskiy et al. (2013) menunjukkan bahwa makrofag merupakan sumber utama MMP-9 aktif, khususnya pada kondisi aterosklerotik, seperti yang diamati pada tikus dengan defisiensi apolipoprotein E (apoE). Pada model ini, pelepasan MMP-9 oleh makrofag secara signifikan mempercepat degradasi elastin, komponen utama matriks elastik dinding vaskular. Menariknya, sel busa (makrofag yang mengalami penumpukan lipid) diidentifikasi sebagai kontributor dominan terhadap aktivitas MMP-9. Temuan ini menyoroti peran destruktif makrofag terhadap jaringan elastis, terutama dalam kondisi inflamasi kronik, dan membuka wawasan lebih dalam tentang mekanisme kerusakan jaringan pada berbagai penyakit inflamasi, termasuk penyakit paru dan kardiovaskular (Yabluchanskiy et al., 2013).

2.4.4. Regulasi MMP-9

Proses remodelling paru pada infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) merupakan suatu mekanisme kompleks yang melibatkan berbagai mediator inflamasi, komponen matriks ekstraseluler, serta sitokin-sitokin yang berperan dalam proses fibrogenesis. Di antara mediator tersebut, TNF- α dan IFN- γ dikenal sebagai pengatur utama respons imun inang terhadap infeksi Mtb. TNF- α berperan penting dalam melindungi inang melalui aktivasi makrofag yang bertujuan untuk mengeliminasi patogen intraseluler, sekaligus menginduksi apoptosis sebagai bentuk kontrol infeksi. Namun, kadar TNF- α yang meningkat secara berlebihan dapat menyebabkan nekrosis sel melalui jalur stres oksidatif mitokondria (*mitochondrial reactive oxygen species* atau mtROS). Kematian sel melalui proses nekrosis dapat menyebabkan terbentuknya kavitas dan kerusakan jaringan paru yang luas (Ravimohan et al., 2018).

Selain itu, TNF- α dan IFN- γ juga berperan dalam memicu ekspresi Matrix Metalloproteinase (MMP)-1 dan MMP-9 oleh makrofag, monosit, serta sel epitel bronkial. Peningkatan aktivitas MMP ini berkontribusi terhadap proses remodelling jaringan paru selama fase aktif infeksi. MMP

berperan tidak hanya dalam tingkat transkripsi gen tetapi juga dalam proses pematangan proteolitik enzim, serta mengganggu keseimbangan dengan inhibitor alaminya yaitu Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (TIMPs). Ketidakseimbangan ini menyebabkan degradasi jaringan yang berlebihan, sehingga remodelling jaringan paru berlangsung secara tidak normal dan berkontribusi terhadap kerusakan struktural paru pada pasien tuberkulosis. (Ravimohan et al., 2018).



Gambar 2.20. Struktur dan faktor MMP-9 yang mengatur transkripsi dan translasi MMP-9 (Yabluchanskiy et al., 2013).

Eksresi MMP-9 dikendalikan melalui regulasi kompleks oleh berbagai faktor transkripsi. Beberapa di antaranya meliputi *E26 transformation specific* (Ets), *nuclear factor-kappa-B* (NF-κB), *polyomavirus enhancer activator 3* (PEA3), *activator protein-1* (AP-1), *specificity protein-1* (Sp1), serta serum *A-activating factor-1* (SAF-1). *E26 transformation specific* merupakan kelompok faktor transkripsi yang memiliki fungsi krusial dalam berbagai mekanisme biologis, termasuk diferensiasi dan migrasi sel, proliferasi, apoptosis, serta angiogenesis (Yabluchanskiy et al., 2013).

Keluarga Ets diketahui mampu mengaktivasi ekspresi MMP-9, bersama dengan molekul lain seperti urokinase-type plasminogen activator

(uPA) dan integrin $\beta 2$ dan $\beta 3$, yang secara kolektif berkontribusi terhadap proses degradasi matriks dan pergerakan sel. Sementara itu, Sp1 memiliki peran langsung dalam pengaturan transkripsi MMP-9 melalui ikatan spesifiknya pada wilayah promotor gen tersebut. Aktivasi Sp1 mendorong peningkatan transkripsi MMP-9, sedangkan inhibisi terhadap Sp1 secara signifikan dapat menurunkan ekspresi MMP-9. Hal ini menunjukkan bahwa aktivitas Sp1 merupakan salah satu titik kendali penting dalam ekspresi gen MMP-9, yang berimplikasi pada proses inflamasi dan remodelling jaringan. (Yabluchanskiy et al., 2013).

2.4.5. Peranan MMP-9 dalam Remodelling Paru

Matriks metalloproteinase-9 (MMP-9) yang sebagai gelatinase B, merupakan enzim proteolitik dengan berat molekul sekitar 92-kDa yang termasuk dalam kelompok kolagenase tipe IV. Manusia dewasa dengan paru yang sehat biasanya memiliki kadar MMP-9 sangat rendah dan fungsinya terbatas dalam pemeliharaan jaringan. Namun, pada berbagai penyakit paru kronik seperti asma, Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK), dan *idiopathic pulmonary fibrosis* (IPF), ekspresi MMP-9 mengalami peningkatan signifikan (Napoli et al., 2020).

Peningkatan ini terutama dikaitkan dengan keberadaan dan pengaktifan sel inflamasi, termasuk neutrofil dan makrofag, yang bermigrasi ke jaringan paru selama proses inflamasi kronik. Matriks metalloproteinase 9 juga dapat memodifikasi fungsi seluler dengan mengatur bioavailabilitas sitokin dan faktor pertumbuhan yang sebelumnya terikat pada komponen matriks. Oleh karena itu, MMP-9 tidak hanya menjadi penanda inflamasi, tetapi juga berperan penting dalam proses remodeling jaringan dan perkembangan patologi paru yang kronis dan progresif (Salgame, 2011).

Remodelling paru adalah ciri khas banyak penyakit paru, seperti, hilangnya dinding alveolar pada emfisema, fibrosis intraalveolar pada IPF, pembentukan kavitas pada TBC, dan bronkiektasis pada fibrosis kistik. Semua perubahan patologis ini melibatkan perubahan ekstensif

extracellular matrix (ECM) paru dan MMP. Matriks metalloproteinase-9 merupakan kunci dari perubahan ECM paru karena kemampuannya untuk membelah struktur protein seperti kolagen dan elastin. Terdapat beberapa penelitian yang membahas kaitan MMP-9 terhadap penyakit paru seperti yang dijelaskan pada tabel dibawah ini (Atkinson and Senior, 2012).

Tabel 2.6. Peranan MMP-9 pada penyakit paru

Kelainan Paru	Jumlah Penelitian
Metastasis Kanker	19
Asma	17
Kanker paru primer	14
PPOK/Emfisema	12
Penyakit Paru Intersitial	12
Cedera Paru akut	10
Pasca operasi/transplantasi	5
Sindrom gangguan pernapasan/ cedera paru akibat ventilator	3
Infeksi/pneumonia	2
Hipertensi pulmonal	1

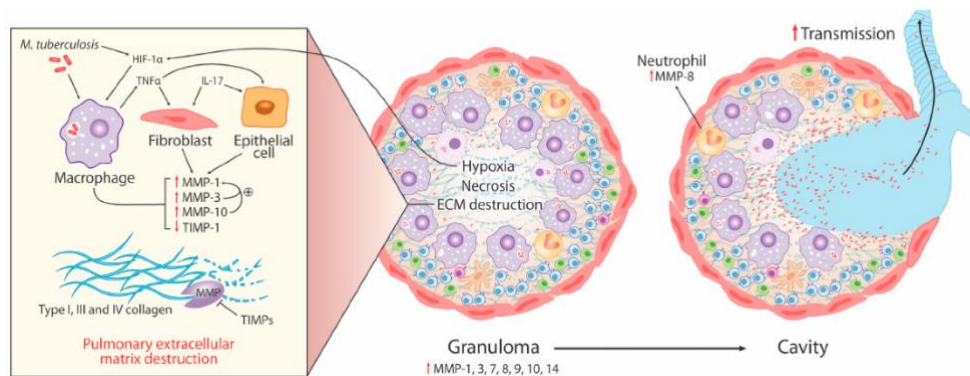
Sumber (Atkinson and Senior, 2012)

Paru dewasa tidak memproduksi MMP-9 dalam jumlah signifikan pada kondisi normal. Namun, pada situasi patologis seperti inflamasi kronik, infeksi, atau keganasan, produksi MMP-9 dapat meningkat secara substansial. Berbagai jenis sel di jaringan paru berperan sebagai sumber MMP-9, termasuk sel epitel bronkial, sel Clara, pneumosit tipe II, fibroblas, sel otot polos, dan sel endotel. Selain itu, sel-sel sistem imun seperti leukosit, makrofag, eosinofil, sel mast, limfosit T, sel *natural killer* (NK), dan sel dendritik juga berkontribusi terhadap ekspresi MMP-9 selama proses inflamasi aktif (Atkinson and Senior, 2012).

2.4.6. Patogenesis MMP-9 terhadap Gejala Sisa Pasca Tuberkulosis

Kemampuan MMP-9 mendegradasi ECM merupakan pusat dari kerusakan paru yang disebabkan oleh Mtb. Matriks metalloproteinase 9 (MMP-9) memicu *remodelling* paru selama infeksi Mtb. Analisis pada pasien TB menunjukkan peningkatan ekspresi gen MMP-9 melalui HIF-1 α dan aktivasi *nuclear factor* (NF)-KB. Matriks metalloproteinase diatur

secara ketat pada tingkat pematangan proteolitik transkripsi DNA, serta oleh TIMPs. Penelitian pada hewan model TB kaviter, *Mtb* terbukti memicu ketidakseimbangan antara MMP dan inhibitor spesifiknya yang berhubungan dengan perkembangan kavitas. Disregulasi MMP/TIMP juga ditemukan dalam plasma dan cairan pernapasan pasien TB aktif. Hal ini membuktikan bahwa ekspresi dan aktivitas MMP tanpa hambatan dapat menyebabkan kerusakan jaringan paru yang berkontribusi terhadap terjadinya gejala sisa pasca TB (Ravimohan et al., 2018a).



Gambar 2.21. Matriks metalloproteinase berkontribusi pada penghancuran matriks ekstraseluler pada TB paru (Rohlwink et al., 2019).

Gambar diatas menjelaskan bahwa MMP berkontribusi pada penghancuran matriks ekstraseluler pada TB paru. Granuloma TB paru terdiri dari *Mtb*, makrofag yang terinfeksi (ungu), sel dendritik (krem), limfosit T (biru), limfosit B (hijau), dan neutrofil (oranye). Sel-sel ini mengeluarkan banyak MMP termasuk MMP-1, -3, -7, -9, dan -10, yang dapat berperan dalam kaskade proteolitik. Bukti menunjukkan terdapat hubungan antara MMP-9 dengan kerusakan ECM paru, nekrosis, dan keparahan penyakit TB (Rohlwink et al., 2019).

Hipoksia meningkatkan sekresi MMP pada monosit dan neutrofil melalui aktivasi faktor transkripsi *hypoxia inducible factor* (HIF)-1 α , sebuah regulator penting dari respons inang terhadap kekurangan oksigen. *Mtb* juga mempromosikan aktivitas MMP melalui jaringan seluler yang melibatkan sel-sel kekebalan tubuh dan stroma. Fibroblas paru-paru menunjukkan

regulasi ekspresi gen MMP sebagai respons terhadap infeksi Mtb atau monosit yang terinfeksi sekresi Mtb dan MMP-1 sebagai respons terhadap TNF- α yang diinduksi Mtb (Rohlwink et al., 2019).

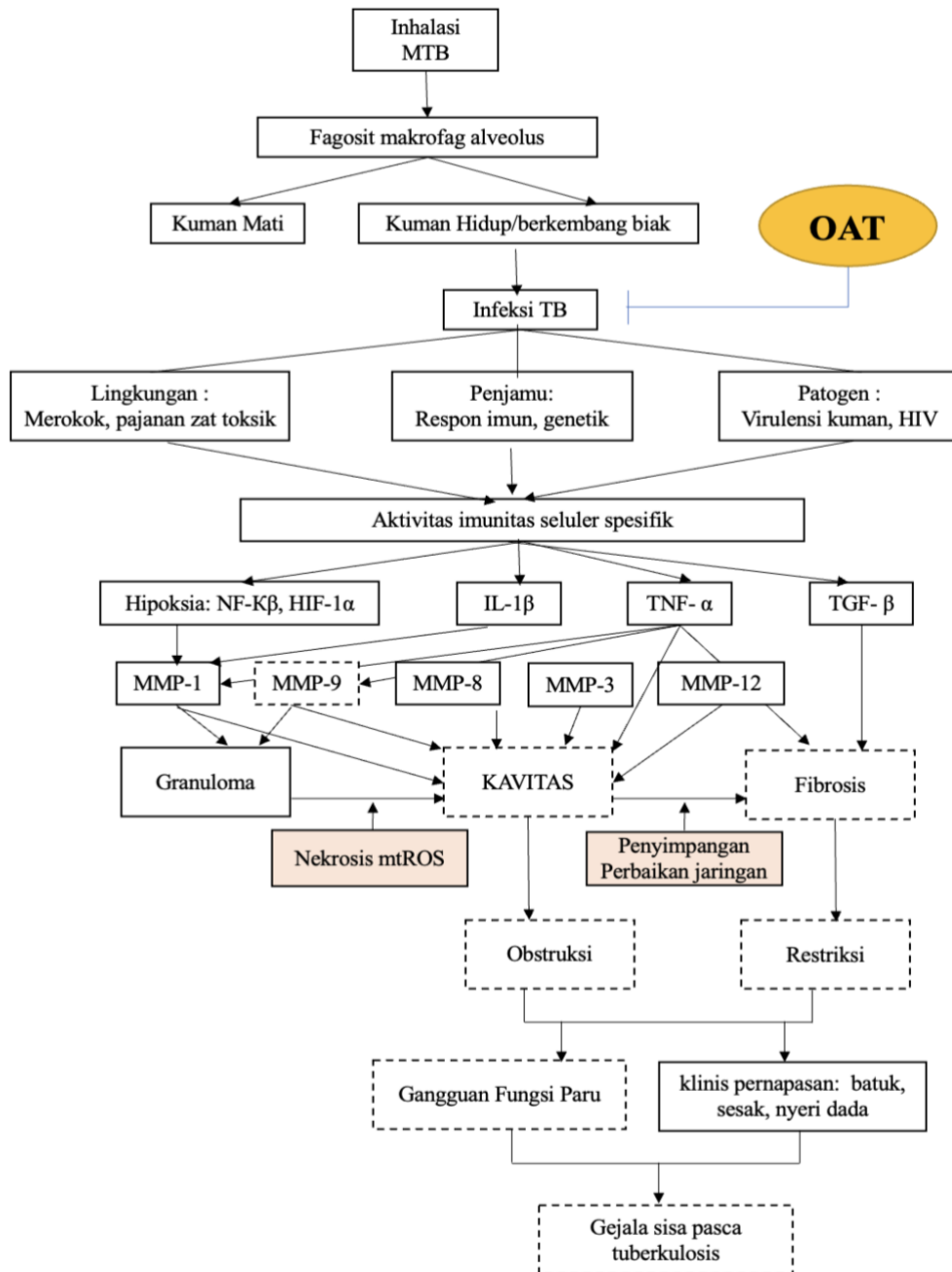
Matriks metalloproteinase-9 yang dihasilkan netrofil berkorelasi dengan kavitas pada pasien TB. Penelitian pada pasien TBHIV lanjut menunjukkan peningkatan kadar MMP-9 setelah inisiasi terapi *antiretroviral* (ART) selama 2 tahun berhubungan dengan gangguan fungsi paru pasca pengobatan. Studi epidemiologis dan imunologis menunjukkan heterogenitas yang luar biasa dalam peradangan, patogenitas, dan fungsi paru pasien TB. Sebuah penelitian menyebutkan bahwa terdapat situs polimorfik di promotor MMP-1 yang berkaitan dengan terjadinya fibrosis paru pada pasien TB setelah 1 tahun pengobatan selesai. Penelitian lain menyebutkan bahwa pasien dengan genotif MMP-1 2G/2G memiliki peningkatan risiko lesi permanen 6,5 kali lipat setelah pengobatan TB dibandingkan dengan genotif lainnya. Pasien yang memiliki genotif MCP-1G/1G dan MMP-1 2G/2G memiliki fibrosis yang luas dan peningkatan prevalens bronkiektasis pada akhir pengobatan TB (Ganachari et al., 2012).

2.4.7. Pemeriksaan Kadar MMP-9 Menggunakan *Enzyme-linked immunoabsorbant assay* (ELISA)

Pemeriksaan kadar MMP-9 dihitung menggunakan ELISA. Pemeriksaan ELISA dilakukan menggunakan dua antibodi, yaitu antibodi monoklonal dan antibodi poliklonal sinyal terkonjugasi dengan *horse-raddish peroxidase* (HRP). Jenis sampel yang dapat digunakan untuk pemeriksaan kadar MMP-9 adalah supernatan kultur sel (10 uL), serum (10 μ L), plasma (10 μ L), saliva (10 μ L), dan urin (100 μ L). Tingkat sensitivitas deteksi minimum kadar MMP-9 menggunakan kit ELISA MMP-9 manusia yaitu 0,156 ng/mL dengan rentang dinamis pengujian adalah 0,3 – 20 ng/mL. Konsentrasi MMP-9 yang tinggi dihasilkan melalui pembacaan kromatografi pada gelombang 450 nm (Quantikine, n.d.).

2.5. Kerangka Teori dan Konsep

2.5.1. Kerangka Teori



Gambar 2.22. Kerangka teori dimodifikasi dari (Ravimohan et al., 2018a).

Keterangan:

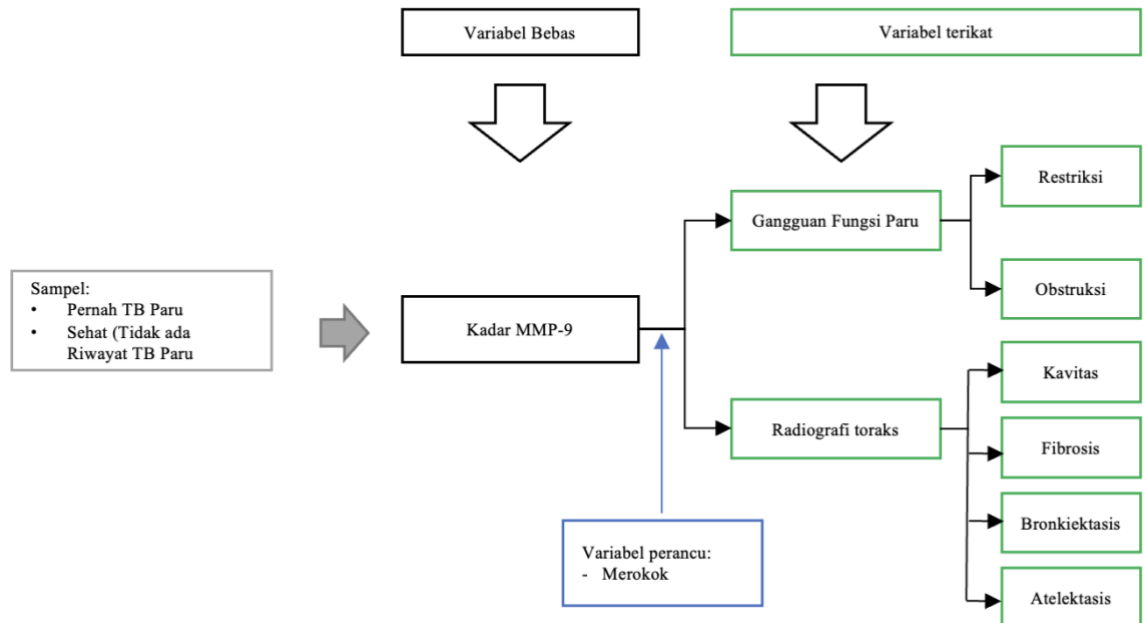
----- : Variabel diteliti

———— : Variabel tidak diteliti

Kuman *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) masuk ke dalam paru akibat terhirup droplet kemudian dikenali oleh makrofag alveolus dan dilakukan fagosit. Kuman akan tetap hidup dan berkembang biak ketika sistem imun tubuh tidak adekuat sehingga menimbulkan infeksi TB pada paru. Pemberian OAT ditujukan untuk menekan proses infeksi TB namun terdapat beberapa faktor yang mendukung proses penyembuhan yaitu faktor lingkungan seperti merokok dan pajanan zat toksik, faktor *host* seperti respons imun dan kelainan genetik, faktor kuman seperti virulensi kuman dan koinfeksi dengan HIV (Ravimohan et al., 2018b).

Ketiga faktor tersebut akan menentukan aktivitas imun seluler spesifik yang selanjutnya memicu aktivasi mediator-mediator inflamasi dan penyembuhan seperti, NF-KB, HIF-1 α , IL-1 β , TNF- α untuk membentuk granuloma yang kemudian dengan adanya nekrosis dari ROS mitokondria berkembang menjadi kavitas. Cedera jaringan paru berupa kavitas memicu *remodelling* paru yang dilakukan oleh MMP, salah satunya MMP-9. *Matrix metalloproteinase-9* akan membelah kolagen dan gelatin yang ada pada sel fibroblast paru sehingga terbentuk fibrosis pada cedera jaringan paru tersebut. Pembentukan kavitas menyebabkan gangguan pernapasan obstruksi sedangkan fibrosis menyebabkan gangguan restriksi. Keduanya akan menimbulkan gangguan pada fungsi paru yang memicu munculnya keluhan pernapasan seperti sesak, nyeri dada, dan batuk. Kondisi inilah yang disebut sebagai gejala sisa pasca tuberkulosis (Ravimohan et al., 2018a).

2.5.2. Kerangka Konsep



Gambar 2.23. Kerangka Konsep

2.6. Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini yaitu:

1. Ha: Terdapat perbedaan fungsi paru (VEP1, KVP, VEP1/KVP, FEF_{25%-75%}) pada kelompok sehat dan pasca tuberkulosis di Kota Bandar Lampung tahun 2023.
Ho: Tidak terdapat perbedaan fungsi paru (VEP1, KVP, VEP1/KVP, FEF_{25%-75%}) pada kelompok sehat dan pasca tuberkulosis di Kota Bandar Lampung tahun 2023.
2. Ha: Terdapat perbedaan radiografi toraks (Fibrosis, kavitas, bronkiektasis, dan atelektasis) pada kelompok sehat dan pasca tuberkulosis di Kota Bandar Lampung tahun 2023.
Ho: Tidak terdapat perbedaan radiografi toraks (Fibrosis, kavitas, bronkiektasis, dan atelektasis) pada kelompok sehat dan pasca tuberkulosis di Kota Bandar Lampung tahun 2023.

3. Ha: Terdapat perbedaan kadar serum MMP-9 pada kelompok sehat dan pasca tuberkulosis di Kota Bandar Lampung tahun 2023.
Ho: Tidak terdapat perbedaan kadar serum MMP-9 pada kelompok sehat dan pasca tuberkulosis di Kota Bandar Lampung tahun 2023.
4. Ha: Terdapat hubungan antara kadar serum MMP-9 terhadap fungsi paru (VEP1, KVP, VEP1/KVP, FEF_{25%-75%}) pasien pasca tuberkulosis di Kota Bandar Lampung Tahun 2023.
Ho: Tidak terdapat hubungan antara kadar serum MMP-9 terhadap fungsi paru (VEP1, KVP, VEP1/KVP, FEF_{25%-75%}) pasien pasca tuberkulosis di Kota Bandar Lampung Tahun 2023.
5. Ha: Terdapat hubungan antara kadar serum MMP-9 terhadap radiografi toraks (Fibrosis, kavitas, bronkiektasis, dan atelektasis) pasien pasca tuberkulosis di Kota Bandar Lampung tahun 2023.
Ho: Tidak terdapat hubungan antara kadar serum MMP-9 terhadap radiografi toraks (Fibrosis, kavitas, bronkiektasis, dan atelektasis) pasien pasca tuberkulosis di Kota Bandar Lampung tahun 2023.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian

Jenis penelitian adalah penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional study*. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi dan memahami hubungan kadar serum Matriks Metalloproteinase-9 (MMP-9) terhadap gangguan fungsi paru serta temuan radiologis toraks pada pasien yang telah menyelesaikan pengobatan tuberkulosis di wilayah Kota Bandar Lampung selama tahun 2023. Pendekatan ini diharapkan memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai peran MMP-9 dalam proses *remodelling* paru pasca infeksi TB.

3.2. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Hj. Abdul Moeloek, Provinsi Lampung, sebagai rumah sakit rujukan regional. Proses pengumpulan data berlangsung selama periode April hingga Desember 2023. Pemilihan lokasi penelitian ini didasarkan pada aksesibilitas terhadap populasi pasien pasca tuberkulosis serta ketersediaan fasilitas pemeriksaan laboratorium dan radiologi yang mendukung pelaksanaan penelitian secara optimal.

3.3. Variabel Penelitian

Variabel merupakan unsur yang mewakili ciri, sifat, atau ukuran tertentu yang dimiliki atau diperoleh oleh subjek penelitian terkait suatu konsep atau pengertian tertentu (Notoadmojo, 2012). Variabel bebas (*independent*) pada penelitian ini adalah kadar serum MMP-9, sedangkan variabel terikat (*dependent*) terdiri dari dua komponen utama, yaitu fungsi paru dan temuan radiografis toraks. Fungsi paru dievaluasi melalui parameter

spirometri, meliputi nilai VEP1/KVP, VEP1, KVP, dan FEF25%-75%, yang mencerminkan kapasitas ventilasi dan aliran udara saluran napas kecil. Adapun gambaran radiologi toraks dinilai dari keberadaan kelainan struktural paru seperti fibrosis, kavitas, atelektasis, dan bronkiektasis, yang sering ditemukan pada pasien pasca tuberkulosis yang berkaitan dengan proses inflamasi kronik dan destruksi jaringan yang melibatkan MMP-9.

3.4. Definisi Operasional

Definisi operasional memaparkan variabel dependen dan independen, instrumen pengukuran, metode pengukuran, hasil yang diperoleh, serta skala pengukuran yang diterapkan dalam penelitian ini.

Tabel 3.1. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala
Pasca Tuberkulosis	adalah Pasien yang telah menyelesaikan pengobatan minimal 6 bulan (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2021).	Rekam Medis/Form B05/B02	Observasi	0: Tidak 1: Ya	Nominal
VEP1/KVP % Post BD	Parameter yang digunakan untuk menentukan kriteria obstruksi berdasarkan <i>pneumomobile project</i> tahun 1992 (Alsagaff and Mangunegoro, 1993).	Spirometri	Observasi	0= normal (> 75%) 1= obstruksi (<75%)	Ordinal
VEP1% Pred	Parameter yang digunakan untuk menentukan derajat obstruksi berdasarkan <i>American Thoracic Society</i> (Yunus et al., 2022).	Spirometri	Observasi	0= Ringan (>70%) 1= Sedang (60-69%) 2= Sedang Berat (50-59%) 3= Berat(35-49%) 4= Sangat berat (<35%)	Ordinal
KVP% Pred	Parameter yang digunakan untuk menentukan derajat restriksi berdasarkan <i>American Thoracic Society</i> (Yunus et al., 2022).	Spirometri	Observasi	0= Ringan (>70%) 1= Sedang (60-69%) 2= Sedang Berat (50-59%) 3= Berat(35-49%) 4= Sangat berat (<35%)	Ordinal

FEF _{25%-75%} Pred	Parameter yang digunakan untuk menentukan obstruksi pada saluran napas kecil (Alsagaff & Mangunegoro, 1993).	Spirometri	Observasi	0: Normal jika FEF ₂₅ mengalami kenaikan 1: Menurun jika FEF ₂₅ mengalami penurunan.	Ordinal
Fibrosis	Jaringan parut dengan gambaran berbentuk garis atau pita radioopak yang berbatas tegas (Septafianty et al., 2021).	Radiografi Toraks	Observasi	0: Tidak ada 1: unilateral (1-3 lobus) 2: bilateral (>3 lobus)	Ordinal
Kavitas	Rongga yang terbentuk akibat nekrosis jaringan dengan gambaran radiografi toraks terlihat radiolusen (Septafianty et al., 2021).	Radiografi Toraks	Observasi	0: Tidak ada 1: singel (1 kavitas) 2: multiple (>1 kavitas)	Ordinal
Bronki-ektasis	Bronkiektasis merupakan pelebaran atau dilatasi bronkus sekunder yang irreversibel akibat terbentuknya jaringan fibrosis di bronkus (Khan et al., 2020).	Radiografi Toraks	Observasi	0: Tidak ada 1: unilateral (1-3 lobus) 2: bilateral (>3 lobus)	Ordinal
Atektasis	Atektasis merupakan kondisi kolap sebagian atau seluruh lobus paru (Grott K, 2022).	Radiografi Toraks	Observasi	0: Tidak ada 1: unilateral (1-3 lobus) 2: bilateral (>3 lobus)	Ordinal
Kadar serum matriks metalloproteinase-9	Jumlah konsentrasi serum MMP-9 dalam sirkulasi pada kontrol dan pasien pasca tuberkulosis (Quantikine kits, 2022).	ELISA reader	Observasi	Rerata serum plasma MMP-9 (ng/mL)	Numerik

3.5. Subjek Penelitian

3.5.1. Populasi

Populasi penelitian merujuk pada keseluruhan kelompok subjek yang memiliki karakteristik tertentu sesuai dengan kriteria yang telah ditetapkan oleh peneliti. Populasi ini menjadi dasar generalisasi, dimana informasi yang diperoleh dari proses penelitian digunakan untuk menarik kesimpulan yang dapat merepresentasikan kelompok tersebut secara keseluruhan (Notoatmodjo, 2015). Populasi penelitian ini adalah seluruh masyarakat yang bermukim di kota Bandar Lampung dan memenuhi kriteria sampel penelitian. Data Dinas kesehatan Provinsi Lampung tahun 2021 menunjukkan bahwa pasien TB di Kota Bandar Lampung yang selesai

pengobatan OAT dengan konversi sputum BTA akhir pengobatan negatif yaitu 85 kasus, sedangkan pasien yang telah menyelesaikan pengobatan TB tanpa diketahui status BTA akhir berjumlah 228 orang.

3.5.2. Sampel

Sampel adalah subset dari populasi yang digunakan sebagai wakil untuk penelitian atau pengamatan terhadap populasi (Sugiono, 2014). Sampel penelitian ini adalah masyarakat yang ada di Kota Bandar Lampung. Sampel dibagi menjadi 2 (dua) kelompok yaitu kelompok sehat dan pasca tuberkulosis. Kelompok pasca tuberkulosis adalah sebagian pasien TB yang telah menyelesaikan pengobatan lengkap di puskesmas wilayah kerja kota Bandar Lampung. Sedangkan kelompok sehat adalah sebagian masyarakat sehat yang tidak memiliki riwayat TB Paru dan gejala pernapasan yang dibuktikan dari tidak ada kelainan pada foto toraks di wilayah Kota Bandar Lampung. Jumlah sampel pada penelitian ini dihitung menggunakan perhitungan sampel uji hipotesis dengan tahapan sebagai berikut:

1. Menentukan nilai P_1 :

$$P_1 = \frac{(OR) \cdot P_2}{(OR) \cdot P_2 + (1 - P_2)}$$

Keterangan:

- **OR** = *Odds Ratio* dari penelitian sebelumnya atau studi pendahuluan
- **P_2** = Proporsi subyek terpapar pada kelompok **tanpa penyakit**
- **P_1** = Proporsi subyek terpapar pada kelompok **dengan penyakit**

2. Menghitung nilai rata-rata proporsi:

$$P = \frac{P_1 + P_2}{2}$$

3. Menentukan jumlah sampel minimum:

$$n = \frac{\left[Z_{1-\alpha/2} \cdot \sqrt{2P(1-P)} + Z_{1-\beta} \cdot \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Keterangan:

- n = jumlah sampel minimum tiap kelompok
- $Z_{1-\alpha/2}$ = nilai *Z-score* sesuai tingkat kepercayaan (misal 1,96 untuk 95%)
- $Z_{1-\beta}$ = nilai *Z-score* sesuai kekuatan uji (misal 0,84 untuk power 80%)
- P_1, P_2, P = seperti dijelaskan di atas

Berdasarkan perhitungan rumus diatas dan data kasus pasca TB dengan BTA negatif yang berjumlah 85 orang, maka di dapatkan perhitungan sampel penelitian yang terdiri dari 43 subjek pada kelompok pasca TB dan 42 subjek pada kelompok sehat. Perhitungan kebutuhan sampel didasarkan pada desain studi *cross-sectional* dengan asumsi *odds ratio* sebesar 4, proporsi paparan pada kelompok sehat sebesar 25%, tingkat kepercayaan 95%, dan kekuatan uji 80%. Dengan asumsi tersebut, jumlah minimum sampel yang dibutuhkan adalah 70 subjek (35 per kelompok). Oleh karena itu, jumlah aktual sampel yang dipakai dalam penelitian ini sudah cukup untuk mendeteksi hubungan yang signifikan secara statistik antara kadar MMP-9 dan fungsi paru maupun gambaran radiografi toraks pada pasien pasca tuberkulosis (Lwanga, Stephen Kaggwa, Lemeshow, 1991).

Sampel diperoleh melalui teknik pengambilan dengan pendekatan *purposive sampling*. Teknik *purposive sampling* merupakan metode pemilihan sampel yang difokuskan pada subjek-subjek yang secara spesifik memenuhi kriteria yang telah ditetapkan sebelumnya, sesuai dengan tujuan dan kebutuhan penelitian. Dengan pendekatan ini, diharapkan sampel yang dipilih mampu memberikan informasi yang relevan dan menjawab permasalahan penelitian secara optimal (Soegiyono, 2011). Terdapat dua tipe utama dalam *purposive sampling*, yaitu *judgment sampling* dan *quota sampling*. Pada penelitian ini, peneliti memilih *judgment sampling*, yaitu pemilihan sampel berdasarkan pertimbangan atau penilaian tertentu dari peneliti, dengan mengacu pada karakteristik subjek yang dianggap paling sesuai untuk mendukung tujuan penelitian.

3.5.2.1 Kriteria inklusi kelompok sehat

- (1) Pasien sehat dan tidak memiliki keluhan pernapasan.
- (2) Hasil pemeriksaan radiologi normal.
- (3) Pasien berusia diatas 18-65 tahun,
- (4) Bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*.

3.5.2.2 Kriteria inklusi kelompok pasca tuberkulosis

- (1) Pasien Tuberkulosis yang telah menyelesaikan pengobatan OAT minimal 6 bulan,
- (2) Lama waktu pasca pengobatan 0-6 bulan,
- (3) Riwayat terinfeksi TB pertama kali,
- (4) Pasien berusia diatas 18 - 65 tahun,
- (5) Bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*.

3.5.2.3 Kriteria eksklusi

- (1) TB Paru aktif
- (2) TB MDR
- (3) TB Ekstra paru
- (4) Memiliki komorbid penyakit paru, seperti PPOK, asma, sarcoidosis, dan keganasan paru.
- (5) Memiliki penyakit Imunodefisiensi (HIV).
- (6) Memiliki penyakit imunologi kronis.
- (7) Pasien sedang hamil.
- (8) Pasien dengan komorbid lainnya, seperti penyakit jantung, stroke, dan diabetes mellitus.

3.6. Pengumpulan Data

3.6.1. Jenis Data

Data yang dikumpulkan pada penelitian ini yaitu Jenis Kelamin, Usia, Suku, Pekerjaan, Pendidikan, IMT, Riwayat merokok, Lama Terapi OAT untuk kelompok kasus, skor mMRC, hasil spirometri, foto toraks, kadar

serum MMP-9. Data berasal dari data primer melalui wawancara dan pemeriksaan terhadap kelompok sehat dan pasca TB.

3.6.2. Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang akan digunakan pada penelitian ini adalah:

- (1) Lembar ceklist wawancara yang berisi data demografi subjek meliputi Jenis Kelamin, Usia, Suku, Pekerjaan, Pendidikan, Berat badan, Tinggi badan, Riwayat merokok, lama terapi OAT, dan keluhan klinis.
- (2) Kuisisioner mMRC digunakan untuk menilai derajat sesak pasien.
- (3) Spirometri digunakan untuk mengetahui fungsi paru pasien dengan melihat nilai VEP1/KVP, VEP1, KVP, dan FEF_{25%-75%}. Tingkat keparahan obstruksi dan restriksi dinilai berdasarkan *Pneumomobile project* tahun 1992.
- (4) Foto Toraks digunakan untuk memperoleh data radiografi toraks pasien pasca tuberkulosis berupa fibrosis atau kavitas.
- (5) ELISA reader dan kit digunakan untuk mengukur serum MMP-9 pasien pasca tuberkulosis.

3.7. Prosedur Penelitian

3.7.1. Tahap Persiapan Penelitian

- (1) Mengurus permohonan *Ethical Clearence* di Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
- (2) Mengurus surat-surat permohonan izin penelitian melalui pihak Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
- (3) Membawa surat permohonan penelitian ke puskesmas wilayah kerja di kota Bandar Lampung.
- (4) Mempersiapkan instrumen penelitian yang dibutuhkan seperti kuisisioner demografi pasien, mMRC, alat spirometer, Foto Toraks, ELISA kit dan *microplate reader*.

3.7.2. Tahap Pelaksanaan Penelitian

- (1) Pemilihan sampel penelitian dengan teknik *purposive sampling*. Kedua kelompok sampel dipilih sesuai dengan kriteria inklusi maupun eksklusi dalam kurun waktu Mei hingga Agustus 2023.
- (2) Penandatanganan lembar *informed consent*.
Sampel yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diberikan penjelasan tentang tujuan dan jalannya penelitian yang akan dilaksanakan, kemudian ditanyakan kesediaannya untuk menjadi responden penelitian dan mengisi lembar *informed consent*.
- (3) Wawancara untuk pengisian data demografi, kuisioner mMRC dan pengukuran TB/BB.
- (4) Pemeriksaan radiografi toraks.

Teknik pemeriksaan radiografi toraks PA yaitu menggunakan kaset: 35 cm x 43 cm, FFD 110 cm, KV: 52 (pasien kurus) dan 56 (pasien gemuk), mAs: 3,36 (pasien gemuk) dan 2.4 (pasien kurus), CR horizontal, CP pada MSL setinggi CV torakalis VI. Pasien diposisikan berdiri/duduk tegak menghadap *bucky stand* (kaset vertikal), bahu diputar ke depan memeluk kaset agar skapula tidak menutupi lapangan paru, kemudian eksposi pada saat pasien tahan nafas setelah inspirasi penuh. Posisikan objek sejajarkan MSP ke CR dan garis tengah kaset, pastikan toraks tidak rotasi (Radiopaedia, 2016).

Kriteria gambar yang layak yaitu foto simetris, tampak marker R/L, foto mencakup keseluruhan toraks, mulai dari apeks paru sampai sinus kostoprenikus tidak terpotong, trakea berisi udara dari T1 kebawah, inspirasi penuh ditandai dengan diafragma mencapai costae IX bagian posterior, kedua Os skapula terdorong ke sisi lateral, Columna Vertebralis Torakalis terlihat sampai dengan ruas keempat, tampak bayangan bronkus (Radiopaedia, 2016).

- (5) Pemeriksaan spirometri.

Pada penelitian ini, setiap partisipan diminta untuk menjalani pemeriksaan fungsi paru menggunakan alat spirometer tipe Chestgraph HI-105. Pemeriksaan dilakukan melalui dua jenis manuver, yaitu

manuver kapasitas vital lambat (SVC) dan manuver kapasitas vital paksa (KVP), guna memperoleh gambaran yang lebih menyeluruh mengenai kapasitas ventilasi paru. Beberapa parameter penting yang dievaluasi dari hasil spirometri meliputi VE_{P1}/KVP sebagai indikator derajat obstruksi jalan napas, nilai VE_{P1} yang merepresentasikan kecepatan aliran udara pada saat ekspirasi awal, KVP yang menunjukkan volume total udara yang dapat dihembuskan secara maksimal, serta FEF_{25%-75%} yang menggambarkan aliran udara pada saluran napas kecil.

Seluruh prosedur spirometri dilakukan dengan mengikuti standar yang ditetapkan oleh *American Thoracic Society* (ATS) dan *European Respiratory Society* (ERS), untuk memastikan keakuratan hasil, keamanan pasien, dan keterbandingan data dengan studi lain secara internasional. Pemeriksaan dilakukan oleh tenaga terlatih dengan memperhatikan kenyamanan serta kemampuan maksimal partisipan dalam melakukan manuver pernapasan sesuai panduan.

(6) Pemeriksaan kadar serum MMP-9.

Sebanyak 3 mL darah vena perifer diambil dengan tindakan aseptis untuk persiapan pengukuran kadar MMP-9. Plasma dipisahkan dan disimpan dalam kulkas -20°C (Shanmugasundaram et al., 2022). Pengukuran kadar serum MMP-9 dalam penelitian ini dilakukan menggunakan kit Human MMP-9 Quantikine ELISA dari R&D Systems (catalog number DMP900), dengan rentang sensitivitas deteksi antara 13,2 hingga 105 ng/mL. Prosedur analisis dilakukan sesuai dengan protokol dari produsen. Seluruh reagen, sampel, dan standar terlebih dahulu dipersiapkan sesuai petunjuk. Sebanyak 100 µL larutan standar atau sampel ditambahkan ke masing-masing sumur pada pelat mikrotiter, kemudian diinkubasi selama 2,5 jam pada suhu kamar. Setelah inkubasi awal, ditambahkan 100 µL antibodi biotin ke setiap sumur, dilanjutkan dengan inkubasi selama 1 jam.

Selanjutnya, 100 µL larutan Streptavidin yang telah disiapkan ditambahkan dan diinkubasi selama 45 menit. Proses dilanjutkan dengan penambahan 100 µL substrat TMB (TMB *One-Step Substrate Reagent*) ke tiap sumur dan kemudian diinkubasi dengan durasi 30 menit. Reaksi

dihentikan dengan penambahan 50 μ L larutan penghenti (*Stop Solution*) ke setiap sumur. Hasil akhir kemudian dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 450 nm untuk menentukan konsentrasi MMP-9 dalam sampel serum.

3.7.3. Tahap Pengolahan Data

Tahap pengolahan data diawali dengan pengumpulan data, di mana data primer yang diperoleh akan dikumpulkan dan diinput ke dalam *Microsoft Excel* untuk mempermudah proses pengolahan selanjutnya. Setelah pengumpulan data, selanjutnya dilakukan pembersihan data. Pada tahap ini, data akan diperiksa kelengkapannya. Data yang duplikat atau tidak lengkap akan dihapus atau diperbaiki untuk memastikan kualitas data yang valid. Proses selanjutnya adalah pengolahan data, di mana data yang telah dibersihkan akan dikategorikan ke dalam bentuk kategorik dan nominal agar dapat diproses lebih lanjut untuk analisis.

Analisis data dilakukan menggunakan perangkat lunak SPSS 19, yang memungkinkan peneliti untuk menganalisis data dengan metode statistik yang sesuai dengan tujuan penelitian. Setelah analisis dilakukan, tahap berikutnya adalah interpretasi data. Pada tahap ini, hasil analisis akan diinterpretasikan untuk mengidentifikasi temuan yang dapat menjawab permasalahan dan tujuan penelitian. Terakhir, presentasi data dilakukan dengan menyajikan hasil pengolahan data dalam bentuk tabel dan narasi, sehingga memudahkan pemahaman dan penyampaian hasil penelitian kepada pembaca atau audiens.

3.7.4. Tahap Publikasi Hasil

Tahapan publikasi hasil penelitian diawali dengan pelaksanaan sidang hasil, yang mencakup presentasi temuan penelitian, disertai proses revisi berdasarkan masukan penguji, hingga diperoleh pengesahan resmi terhadap hasil penelitian. Setelah itu, peneliti melanjutkan ke tahap seminar hasil sebagai bentuk diseminasi ilmiah kepada sivitas akademika dan pihak terkait. Hasil penelitian kemudian dicetak dalam bentuk naskah buku ilmiah serta dipublikasikan dalam jurnal ilmiah sebagai kontribusi terhadap pengembangan ilmu pengetahuan dan praktik di bidang yang relevan.

3.8. Analisis Data

3.8.1. Analisis Univariat

Dalam penelitian ini, seluruh variabel yang dianalisis disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi untuk mempermudah proses interpretasi dan pemahaman data. Data kuantitatif, baik dari variabel bebas maupun variabel terikat, ditampilkan dalam bentuk nilai rerata yang disertai dengan standar deviasi. Penyajian ini dimaksudkan untuk memberikan gambaran umum mengenai sebaran data, sehingga pembaca dapat memahami pola distribusi setiap variabel secara lebih sistematis dan informatif. Selain itu, format ini juga mendukung kelancaran analisis statistik lanjutan, seperti uji korelasi maupun uji perbedaan antar kelompok, dengan tetap mempertahankan kejelasan dan konsistensi dalam penyajian data.

3.8.2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat digunakan untuk mengevaluasi hubungan antara variabel independen dan dependen dengan pendekatan statistik inferensial. Dalam penelitian ini, semua proses analisis dikerjakan menggunakan perangkat lunak SPSS versi 19. Adapun tahapan analisis bivariat yang diterapkan meliputi:

(1) Uji Normalitas

Uji *Kolmogorov-Smirnov* digunakan untuk mengevaluasi distribusi data. Data dikatakan normal apabila nilai p lebih dari 0,05. Prosedur ini krusial dalam menentukan teknik analisis statistik yang sesuai untuk tahap selanjutnya.

(2) Uji Homogenitas

Uji homogenitas varians dilakukan menggunakan uji *Levene*. Data dianggap homogen apabila nilai signifikansi $> 0,05$, yang berarti bahwa varians antar kelompok tidak berbeda secara signifikan.

(3) Uji Perbedaan antar Kelompok

Untuk menilai perbedaan rerata kadar MMP-9, fungsi paru, dan radiografi toraks antara kelompok sehat dan pasca TB, dilakukan uji beda. Berdasarkan hasil uji normalitas dan homogenitas, diketahui

bahwa data tidak terdistribusi normal dan tidak homogen. Oleh karena itu, digunakan uji nonparametrik *Mann-Whitney*. Hasil dianggap signifikan apabila $p\text{-value} < 0,05$ pada tingkat kepercayaan 95%, yang menunjukkan adanya perbedaan bermakna antar kelompok.

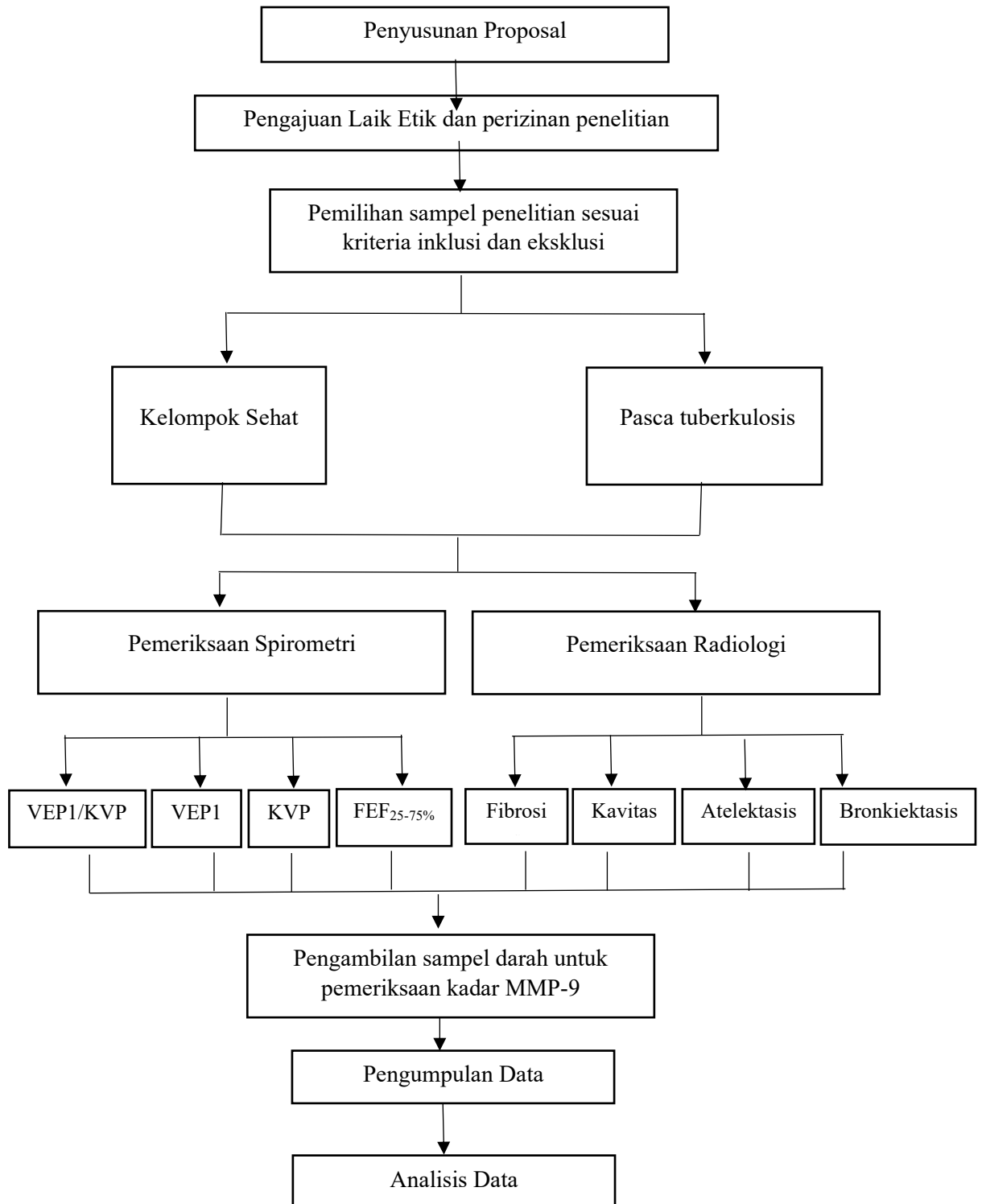
(4) Uji Korelasi

Hubungan antara kadar MMP-9 dengan fungsi paru dan radiografi toraks dianalisis menggunakan uji *Spearman's rho*, sebagai pendekatan nonparametrik. Signifikansi ditetapkan pada tingkat probabilitas 5% ($p < 0,05$). Hasil uji yang signifikan menunjukkan bahwa hipotesis nol (H_0) ditolak, sehingga terdapat hubungan yang bermakna antara variabel yang diuji (Notoatmodjo, 2012).

3.9. Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat 3637/UN26.18/PP.05.02.00/2023, sebagai bukti bahwa seluruh tahapan penelitian telah memenuhi prinsip-prinsip etik yang berlaku. Mengingat penelitian melibatkan subjek manusia, peneliti memastikan bahwa seluruh partisipan menerima informasi yang jelas mengenai tujuan, prosedur, manfaat, serta potensi risiko penelitian. Penjelasan disampaikan secara komunikatif agar mudah dipahami, sehingga peserta dapat memberikan persetujuan secara sadar dan bebas tekanan. Setiap responden menandatangani lembar *informed consent*, yang menyatakan bahwa mereka telah memahami informasi yang diberikan dan bersedia berpartisipasi secara sukarela. Proses ini dilakukan dengan menghormati hak individu, termasuk hak untuk menolak atau menghentikan partisipasi kapan pun tanpa konsekuensi apa pun.

3.10. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Bagan alur penelitian

DAFTAR PUSTAKA

- Akashi, S., Suzukawa, M., Takeda, K., Asari, I., Kawashima, M., Ohshima, N., et al., 2021. IL-1RA in the supernatant of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and QuantiFERON-TB Gold Plus is useful for discriminating active tuberculosis from latent infection. *Journal of Infection and Chemotherapy* 27, 617–624.
- Ali, M.G., Muhammad, Z.S., Shahzad, T., Yaseen, A., Irfan, M., 2018. Post tuberculosis sequelae in patients treated for tuberculosis: An observational study at a tertiary care center of a high TB burden country. *European Respiratory Journal* 52, PA2745.
- Allwood, B.W., Byrne, A., Meghji, J., Rachow, A., Van Der Zalm, M.M., Schoch, O.D., 2021. Post-Tuberculosis Lung Disease: Clinical Review of an Under-Recognised Global Challenge. *Respiration* 100, 751–763.
- Al-Nuaimy, W.A., Salloom, D.F., 2024. The role of SNP (rs11908352) genetic polymorphisms on serum level of matrix metalloproteinase-9 in rheumatoid arthritis. *Romanian Journal of Rheumatology* 33.
- Alsagaff, H., Mangunegoro, H., 1993. Nilai normal faal paru orang Indonesia pada usia sekolah dan pekerja dewasa berdasarkan rekomendasi American Thoracic Society (ATS) 1987 = Reference spirometric values of healthy Indonesian schoolchildren and working adults, using equipment and methods th.
- Anna, U.Z., Amin, Z., Thufailisyah, F., 2016a. Spirometri. In: *J Chest Crit Emerg Med* 35–38.
- Arief Bakhtiar, W.S.A., 2016. Faal Paru Statis. *Jurnal Respirasi* 2, 91–98.
- Astuti, T., Chozin, I., Damayanti, N., Nugrahenny, D., 2018. The levels of pro-fibrotic cytokines in pulmonary tuberculosis with minimal and extensive lesions. *Lung India : Official Organ of Indian Chest Society* 35, 204.
- Atkinson, J.J., Senior, R.M., 2012. Matrix Metalloproteinase-9 in Lung Remodeling. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2002-0166TR> 28, 12–24.
- Bowen, T., Jenkins, R.H., Fraser, D.J., 2013. MicroRNAs, transforming growth factor beta-1, and tissue fibrosis. *Journal of Pathology* 229, 274–285.
- Byng-Maddick, R., Noursadeghi, M., 2016. Does tuberculosis threaten our ageing populations? *BMC Infectious Diseases* 16, 1–5.

- Byrne, A.L., Marais, B.J., Mitnick, C.D., Lecca, L., Marks, G.B., 2015. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 32, 138–146.
- Calderon, V.E., Valbuena, G., Goetz, Y., Judy, B.M., Huante, M.B., Sutjita, P., et al., 2013. A humanized mouse model of tuberculosis. *Plos one* 8, e63331–e63331.
- Contoli, M., Pauletti, A., Rossi, M.R., Spanevello, A., Casolari, P., Marcellini, A., et al., 2017. Long-term effects of inhaled corticosteroids on sputum bacterial and viral loads in COPD. *European Respiratory Journal* 50.
- Daniels, K.J., Irusen, E., Pharaoh, H., Hanekom, S., 2019. Post-tuberculosis health-related quality of life, lung function and exercise capacity in a cured pulmonary tuberculosis population in the Breede Valley District, South Africa. *South African Journal of Physiotherapy* 75, 1–8.
- Di Carlo, A., 2013. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and their complex MMP-9/NGAL in sera and urine of patients with kidney tumors. *Oncology Letters* 5, 1677–1681.
- Difazio, R.M., Mattila, J.T., Klein, E.C., Cirrincione, L.R., Howard, M., Wong, E.A., Flynn, J.A.L., 2016. Active transforming growth factor- β is associated with phenotypic changes in granulomas after drug treatment in pulmonary tuberculosis. *DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences* 24, 1–11.
- Dinas Kesehatan Provinsi Lampung, 2021. TOSS-TB – Dinas Kesehatan Provinsi Lampung. TOSS TB. URL <https://dinkes.lampungprov.go.id/toss-tb/> (accessed 6.7.22).
- Diyan Ekawati, author, 2017. Kualitas hidup pasien bekas TB dihubungkan dengan pemeriksaan high resolution computerized tomography scanning (HRCT) toraks dan pemeriksaan faal paru = Quality of life of former TB patient associated with high resolution computerized tomography scanning. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Dutta, N.K., Illei, P.B., Jain, S.K., Karakousis, P.C., 2014. Characterization of a novel necrotic granuloma model of latent tuberculosis infection and reactivation in mice. *The American Journal of Pathology* 184, 2045–2055.
- Feldman, C., Theron, A.J., Cholo, M.C., Anderson, R., 2024. Cigarette Smoking as a Risk Factor for Tuberculosis in Adults: Epidemiology and Aspects of Disease Pathogenesis. *Pathogens* 13, 1–16.
- Fiogbe, A.A., Agodokpessi, G., Tessier, J.F., Affolabi, D., Zannou, D.M., Adé, G., et al., 2019. Prevalence of lung function impairment in cured pulmonary

- tuberculosis patients in Cotonou, Benin. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 23, 195–202.
- Flynn, J.L., Gideon, H.P., Mattila, J.T., Lin, P. ling, 2015. Immunology studies in non-human primate models of tuberculosis. *Immunological Reviews* 264, 60–73.
- Ganachari, M., Guio, H., Zhao, N., Flores-Villanueva, P.O., 2012. Host gene-encoded severe lung TB: from genes to potential pathways. *Genes and immunity* 13, 605.
- Graham, B.L., Steenbruggen, I., Barjaktarevic, I.Z., Cooper, B.G., Hall, G.L., Hallstrand, T.S., et al., 2019. Standardization of spirometry 2019 update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 200, E70–E88.
- Gupta, K., Gupta, R., Atreja, A., Verma, M., Vishvkarma, S., 2009. Tuberculosis and nutrition. *Lung India : Official Organ of Indian Chest Society* 26, 9.
- Hsu, D., Irfan, M., Jabeen, K., Iqbal, N., Hasan, R., Migliori, G.B., Zumla, A., Visca, D., Centis, R., Tiberi, S., 2020. Post tuberculosis treatment infectious complications. *International Journal of Infectious Diseases* 92, S41–S45.
- Huang, H., 2018. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Cancer Biomarker and MMP-9 Biosensors: Recent Advances. *Sensors (Basel, Switzerland)* 18.
- Iizasa, T., Fujisawa, T., Suzuki, M., Motohashi, S.-I., Yasufuku, K., Yasukawa, T., et al., 1999. Elevated Levels of Circulating Plasma Matrix Metalloproteinase 9 in Non-Small Cell Lung Cancer Patients 1. *Clinical Cancer Research* 5, 149–153.
- Irawati, A., Salam, A., Kahtan, M.I., 2013. Kejadian Sindrom Obstruksi Pasca Tuberkulosis di RSUD Dr. Soedarso Pontianak Periode 1 Januari 31 Desember 2010. *Jurnal Mahasiswa Fakultas Kedokteran Untan* 3, 189020.
- Jiang, W., Sun, X., Qiao, C., Shan, X., Tang, Y., Zuo, Y., et al., 2024. Maternal smoking during pregnancy could accelerate aging in the adulthood: evidence from a perspective study in UK Biobank. *Science of The Total Environment* 951, 175150.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2021. Dashboard TB - TBC Indonesia, TB Indonesia.
- Khan, R., Malik, N.I., Razaque, A., 2020. Imaging of Pulmonary Post-Tuberculosis Sequelae. *Pakistan Journal of Medical Sciences* 36, S75.
- Kim, C.J., Yoon, H.K., Park, M.J., Yoo, K.H., Jung, K.S., Park, J.W., et al., 2017. Inhaled indacaterol for the treatment of COPD patients with destroyed lung by tuberculosis and moderate-to-severe airflow limitation: results from the

- randomized INFINITY study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 12, 1589–1596.
- Ko, J.M., Kim, K.J., Park, S.H., Park, H.J., 2013. Bronchiectasis in active tuberculosis. *Acta Radiologica* 54, 412–417.
- Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N., Aster, J.C., 2010. Robbins and Cotran: Pathologic Basis of Disease, 8th Edition. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 69, 214–214.
- Li, M., Sun, H., Shen, T., Xue, S., Zhao, Y., Leng, B., et al., 2022. Increased serum levels of cyclophilin a and matrix metalloproteinase-9 are associated with cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine* 93, 75–83.
- Li, Z., Mao, G., Gui, Q., Xu, C., 2018. Bronchoplasty for treating the whole lung atelectasis caused by endobronchial tuberculosis in main bronchus. *Journal of Thoracic Disease* 10, 4000–4005.
- Lin, J.L., Xu, J.F., Qu, J.M., 2016. Bronchiectasis in China. *Annals of the American Thoracic Society* 13, 609–616.
- Lord, J.R., Mashayekhi, F., Salehi, Z., 2022. How matrix metalloproteinase (MMP)-9 (rs3918242) polymorphism affects MMP-9 serum concentration and associates with autism spectrum disorders: A case-control study in Iranian population. *Development and Psychopathology* 34, 882–888.
- Lv, M., Ma, X., Zhang, K., Zhang, M., Ji, Y., Cheng, L., et al., 2023. The disruption of blood-brain barrier induced by long-term arsenic exposure is associated with the increase of MMP-9 and MMP-2: The characteristics are similar to those caused by senescence. *Chem Biol Interact* 385, 110743.
- Lwanga, Stephen Kaggwa, Lemeshow, S.& W.H.O., 1991. Sample size determination in health studies: a practical manual. URL <https://iris.who.int/handle/10665/40062> (accessed 7.22.25).
- Maina Setiani, author, 2014. Gambaran radiologi toraks pasien pascatuberkulosis paru dan faktor faktor yang berhubungan di Provinsi Nusa Tenggara Timur = Chest radiologic findings of post pulmonary tuberculosis patients and associated factors in East Nusa Tenggara Province.
- Manji, M., Shayo, G., Mamuya, S., Mpembeni, R., Jusabani, A., Mugusi, F., 2016. Lung functions among patients with pulmonary tuberculosis in Dar es Salaam - A cross-sectional study. *BMC Pulmonary Medicine* 16, 1–9.
- Maranatha, D., Ambarwati, D., 2022. Association of Serum MMP-9 Level and Lung Function in New Pulmonary Tuberculosis Case. *Current Respiratory Medicine Reviews* 18, 115–120.

- Martino, M. de, Lodi, L., Galli, L., Chiappini, E., 2019. Immune respon to Mycobacterium Tuberculosis : A Narative Review.
- Meghji, J., Simpson, H., Squire, S.B., Mortimer, K., 2016. A systematic review of the prevalence and pattern of imaging defined post-TB lung disease. *PLoS ONE* 11.
- Menon, B., Nima, G., Dogra, V., Jha, S., 2015. Evaluation of the radiological sequelae after treatment completion in new cases of pulmonary, pleural, and mediastinal tuberculosis. *Lung India* 32, 241–245.
- Napoli, S., Scuderi, C., Gattuso, G., Di Bella, V., Candido, S., Basile, M.S., Libra, M., Falzone, L., 2020. Functional roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in melanoma. *Cells* 9.
- Nasution, R., Medison, I., Herman, D., Basyar, M., 2018. Pengaruh tiotropium pada pasien bekas TB Paru dengan kelainan obstruksi terhadap fungsi paru dan kualitas hidup. *Jurnal Respirologi Indonesia* 38, 203–9.
- Notoadmojo, S., 2012. Metodologi Penelitian Kesehatan. Rineka Cipta, Jakarta.
- Ong, C.W.M., Elkington, P.T., Friedland, J.S., 2014. Tuberculosis, pulmonary cavitation, and matrix metalloproteinases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 190, 9–18.
- Ordonez, A.A., Tasneen, R., Pokkali, S., Xu, Z., Converse, P.J., Klunk, M.H., Mollura, D.J., Nuermberger, E.L., Jain, S.K., 2016. Mouse model of pulmonary cavitary tuberculosis and expression of matrix metalloproteinase-9. *DMM Disease Models and Mechanisms* 9, 779–788.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2021. Guideline Tuberkulosis PDPI 2021. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia 001, 1–78.
- Plit, M.L., Anderson, R., Van Rensburg, C.E.J., Page-Shipp, L., Blott, J.A., Fresen, J.L., Feldman, C., 1998. Influence of antimicrobial chemotherapy on spirometric parameters and pro-inflammatory indices in severe pulmonary tuberculosis. *European Respiratory Journal* 12, 351–356.
- Pradipta, S.G., Suryadinata, H., Setiawan, S., 2017. Pulmonary Function of Tuberculosis Patients in Medication at Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung 2013–2014. *Althea Medical Journal* 4, 402–406.
- Quantikine, n.d. Human MMP-9 Quantikine ELISA Kit DMP900: R&D Systems. URL https://www.rndsystems.com/products/human-mmp-9-quantikine-elisa-kit_dmp900#product-datasheets (accessed 8.19.22).
- Ralph, A.P., Kenangalem, E., Waramori, G., Pontororing, G.J., Sandjaja, Tjitra, E., et al., 2013. High morbidity during treatment and residual pulmonary disability in pulmonary tuberculosis: Under-recognised phenomena. *PLoS ONE* 8.

- Ravimohan, S., Kornfeld, H., Weissman, D., Bisson, G.P., 2018a. Tuberculosis and lung damage: From epidemiology to pathophysiology. *European Respiratory Review* 27.
- Ravimohan, S., Kornfeld, H., Weissman, D., Bisson, G.P., 2018b. Tuberculosis and lung damage: From epidemiology to pathophysiology. *European Respiratory Review* 27.
- Rhee, C.K., Yoo, K.H., Lee, J.H., Park, M.J., Kim, W.J., Park, Y.B., et al., 2013. Clinical characteristics of patients with tuberculosis-destroyed lung. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 17.
- Robert E Hyatt, Scanlon, P.D., Nakamura, M., 2014. Interpretation of Pulmonary Function Tests - A practical Guide, Mayo Fondation for Medical Education and Research.
- Rohlwink, U.K., Walker, N.F., Ordonez, A.A., Li, Y.J., Tucker, E.W., Elkington, P.T., et al., 2019. Matrix Metalloproteinases in Pulmonary and Central Nervous System Tuberculosis—A Review. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, Vol. 20, Page 1350 20, 1350.
- Salgame, P., 2011. MMPs in tuberculosis: granuloma creators and tissue destroyers. *The Journal of clinical investigation* 121, 1686–1688.
- Seifert, M., Aung, H.T., Besler, N., Harris, V., Mar, T.T., Colman, R.E., et al., 2021. Age and sex distribution of Mycobacterium tuberculosis infection and rifampicin resistance in Myanmar as detected by Xpert MTB/RIF. *BMC Infectious Diseases* 21, 1–8.
- Septafianty, R., Widyoningroem, A., S, M.Y.S., Setiawati, R., Soedarsono, 2021. Comparison of Chest X-Ray Findings Between Primary and Secondary Multidrug Resistant Pulmonary Tuberculosis. *Bioscientia Medicina : Journal of Biomedicine and Translational Research* 5, 903–910.
- Shanmugasundaram, K., Talwar, A., Madan, K., Bade, G., 2022. Pulmonary Functions and Inflammatory Biomarkers in Post-Pulmonary Tuberculosis Sequelae. *Tuberculosis and Respiratory Diseases* 85, 175.
- Sheen, P., O’Kane, C.M., Chaudhary, K., Tovar, M., Santillan, C., Sosa, J., et al., 2009. High MMP-9 activity characterises pleural tuberculosis correlating with granuloma formation. *The European respiratory journal* 33, 134–141.
- Sielczak, J.K., Krawczyk, M., Cudna, A., Kurkowska-Jastrzębska, I., 2025. A Single Bout of Physical Exercise Mimicking a Motor Seizure Increases Serum MMP-9, but Not S100B. *International Journal of Molecular Sciences* 2025, Vol. 26, Page 1906 26, 1906.
- Soegiyono, 2011. Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif dan R&D. Alfabeta, Bandung.

- Spruit, M.A., Singh, S.J., Garvey, C., Zu Wallack, R., Nici, L., Rochester, C., et al., 2013. An official American thoracic society/European respiratory society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 188.
- Stek, C., Allwood, B., Walker, N.F., Wilkinson, R.J., Lynen, L., Meintjes, G., 2018. The Immune Mechanisms of Lung Parenchymal Damage in Tuberculosis and the Role of Host-Directed Therapy. *Frontiers in Microbiology* 9, 1–16.
- Subbian, S., Tsenova, L., Kim, M.J., Wainwright, H.C., Visser, A., Bandyopadhyay, N., et al., 2015. Lesion-specific immune response in granulomas of patients with pulmonary tuberculosis: A pilot study. *PloS one* 10, e0132249.
- Warrier, A.G., Kumarchandra, R., Kuthethur, S., Bhat, J., Yalla, D., 2021. Role of MMP 9 in the diagnosis and management of pulmonary tuberculosis and its association with nutritional status. *Biomedicine* 41, 2021.
- WHO, 2021. Global tuberculosis report. Global tuberculosis report.
- Yabluchanskiy, A., Ma, Y., Iyer, R.P., Hall, M.E., Lindsey, M.L., 2013. Matrix Metalloproteinase-9: Many Shades of Function in Cardiovascular Disease. *Physiology* 28, 391.
- Yum, H.K., Park, I.N., 2014. Effect of Inhaled Tiotropium on Spirometric Parameters in Patients with Tuberculous Destroyed Lung. *Tuberculosis and Respiratory Diseases* 77, 167–171.
- Yunus, F., Triya, D., Budhi, A., Ratnawati, Wiwien Heru, W., Al, E., 2022. Panduan Pemeriksaan Spirometri. UI Publishing, Jakarta.
- Zhong, C., Yang, J., Xu, Tan, Xu, Tian, Peng, Y., et al., 2017. Serum matrix metalloproteinase-9 levels and prognosis of acute ischemic stroke.
- Zubair, S.M., Ali, M.G., Irfan, M., 2021. Post tuberculosis radiological sequelae in patients treated for pulmonary and pleural tuberculosis at a tertiary center in Pakistan. *Monaldi Archives for Chest Disease* 92.