

The Association Between Matrix Metalloproteinase-9 Levels in Cerebrospinal Fluid and Serum with the Severity and Outcome of Tuberculous Meningitis Patients

Hubungan Kadar *Matrix Metalloproteinase-9* pada Cairan Serebrospinal dan Serum terhadap Derajat Keparahan dan Luanan Pasien Meningitis Tuberkulosis

Sonia Hardianti ^a, Yuliarni Syafrita ^{a*}, Fanny Adhy Putri ^a, Syarif Indra ^a, Restu Susanti ^a, Reno Bestari ^a

^a*Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Sumatera Barat, Indonesia.*

*Corresponding Authors: ysyafrita@yahoo.com

Abstract

Tuberculous meningitis (TBM) is a severe form of tuberculosis associated with high mortality and neurological morbidity. Disease severity strongly influences outcome; however, reliable biological predictors remain limited. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) is a proteolytic enzyme involved in neuroinflammation and blood-brain barrier disruption, and it has been reported to be elevated in both the cerebrospinal fluid (CSF) and serum of TBM patients. This study aimed to evaluate the relationship between MMP-9 levels and the severity and outcome of TBM patients. This was an analytical observational study with a cross-sectional design involving TBM patients treated at Dr. M. Djamil General Hospital, Padang, from January to December 2024. CSF and serum MMP-9 levels were measured using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. Disease severity was assessed using the British Medical Research Council (BMRC) criteria, and outcomes at 14 and 60 days were assessed using the Glasgow Outcome Scale. A total of 41 TBM patients were included in the study. The mean CSF MMP-9 level was 2,034.40 ng/L, while the median serum MMP-9 level was 1,490.14 ng/L. The analysis showed no significant association between CSF MMP-9 levels and disease severity ($p = 0.276$), 14-day outcome ($p = 0.269$), or 60-day outcome ($p = 0.375$). Serum MMP-9 levels were likewise not associated with disease severity ($p = 0.248$), 14-day outcome ($p = 0.224$), or 60-day outcome ($p = 0.138$), but they still showed an increasing pattern in patients with a fatal outcome. CSF and serum MMP-9 levels had no significant association with the severity and outcome of TBM patients. These findings suggest that a single MMP-9 measurement is insufficient as a clinical predictor, so a multibiomarker and longitudinal approach should be considered.

Keywords: Tuberculous meningitis, MMP-9, Severity, Outcome

Abstrak

Tuberkulosis meningitis (TBM) merupakan bentuk TB berat dengan mortalitas dan morbiditas neurologis yang tinggi. Derajat keparahan sangat memengaruhi luaran, namun prediktor biologis yang andal masih terbatas. *Matrix metalloproteinase-9* (MMP-9) merupakan enzim proteolitik yang berperan dalam neuroinflamasi dan kerusakan sawar darah otak, serta dilaporkan meningkat pada cairan serebrospinal (CSS) maupun serum pasien TBM. Penelitian ini bertujuan menilai hubungan kadar MMP-9 dengan derajat keparahan dan luaran pasien TBM. Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan desain cross-sectional pada pasien TBM yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada bulan Januari hingga Desember 2024. Kadar MMP-9 CSS dan serum diukur menggunakan metode *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA). Derajat keparahan dinilai dengan BMRC dan luaran 14 serta 60 hari menggunakan *Glasgow Outcome Scale*. Terdapat sebanyak 41 pasien TBM pada penelitian. Rerata kadar MMP-9 CSS didapatkan sebesar 2.034,40 ng/L, sementara itu median kadar MMP-9 serum didapatkan sebesar 1.490,14 ng/L. Hasil analisis menunjukkan tidak terdapatnya hubungan bermakna antara kadar MMP-9 CSS dengan derajat keparahan ($p = 0,276$), luaran 14 hari ($p = 0,269$), maupun 60 hari ($p = 0,375$). Kadar MMP-9 serum juga tidak berhubungan dengan derajat keparahan ($p = 0,248$), luaran 14 hari ($p = 0,224$), maupun 60 hari ($p = 0,138$), namun tetap menunjukkan pola peningkatan pada pasien dengan luaran meninggal. Kadar MMP-9 CSS dan serum tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan derajat keparahan dan luaran pasien TBM. Temuan ini menunjukkan bahwa MMP-9 tunggal belum cukup dijadikan prediktor klinis, sehingga pendekatan multibiomarker dan pemantauan longitudinal perlu dipertimbangkan.

Kata Kunci: Meningitis tuberkulosis, MMP-9, Derajat keparahan, Luanan.



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Article History:

Received: 12/04/2026,
Revised: 12/06/2026
Accepted: 12/06/2026,
Available Online: 30/06/2026.

QR access this Article



<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v9i2.1632>

Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi akibat *Mycobacterium tuberculosis* yang umumnya mengenai paru, namun dapat pula melibatkan organ lain sebagai tuberkulosis ekstraparu [1]. Tuberkulosis meningitis (TBM) merupakan bentuk TB paling berat dengan mortalitas dan kecacatan yang tinggi [2]. Sekitar seperempat pasien meninggal, sementara sebagian besar penyintas mengalami defisit neurologis. Secara global, mortalitas TBM mencapai 22,8% dengan gejala sisa neurologis sebesar 28,7% [3]. Proses inflamasi kompleks pada TBM dapat menyebabkan komplikasi berat seperti hidrosefalus, stroke, kejang, hingga penurunan kesadaran dan kematian meskipun telah diberikan terapi optimal [4].

Derajat keparahan TBM diklasifikasikan menurut *British Medical Research Council* (BMRC) menjadi tiga stadium berdasarkan GCS dan defisit neurologis [5,6]. Derajat ini berkorelasi erat dengan luaran, di mana peluang hidup tanpa kecacatan menurun dari sekitar 90% pada stadium I menjadi kurang dari 50% pada stadium III [7]. Luarannya dipengaruhi oleh usia lanjut, lokasi TB lain, gangguan kesadaran, skor GCS rendah, dan hidrosefalus, sementara terapi anti-TB dini dan kortikosteroid berhubungan dengan hasil yang lebih baik [8]. Luarannya neurologis umumnya dinilai menggunakan *Glasgow Outcome Scale* (GOS) [9]. Patogenesis TBM melibatkan respons inflamasi dan aktivasi sitokin yang memicu infiltrasi fagosit. Respons Th1 ditandai dengan sekresi IFN- γ di cairan serebrospinal (CSS) [10]. Kerusakan jaringan terutama dimediasi oleh *matrix metalloproteinases* (MMP), khususnya MMP-9, yang berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler dan disrupsi sawar darah otak [11,12].

Sebagian besar penelitian berfokus pada kadar MMP-9 dalam CSS, namun pemeriksaannya invasif dan memiliki keterbatasan klinis. Sebaliknya, pemeriksaan serum lebih praktis dan minimal invasif. Beberapa studi menunjukkan bahwa kadar MMP-9 perifer berkorelasi dengan permeabilitas sawar darah otak dan migrasi leukosit, sehingga berpotensi mencerminkan aktivitas intratekal [13,14]. Namun, belum terdapat konsensus mengenai nilai diagnostik dan prognostiknya dibandingkan CSS. Selain itu, penelitian pada anak menunjukkan korelasi positif antara MMP-9 dan GCS, yang mengindikasikan kemungkinan peran protektif melalui mekanisme neuroregeneratif sehingga menunjukkan adanya dualisme peran MMP-9 [15].

Hingga kini, mekanisme progresi TB menjadi TBM dan faktor penentu luaran belum sepenuhnya dipahami [16], sementara hasil penelitian terkait MMP-9 masih inkonsisten [17]. Oleh karena itu, diperlukan penelitian untuk mengevaluasi hubungan kadar MMP-9 pada CSS dan serum terhadap derajat keparahan serta luaran TBM, guna menilai potensinya sebagai biomarker yang lebih praktis dan aplikatif dalam praktik klinis. Berdasarkan uraian tersebut, pertanyaan penelitian ini adalah apakah terdapat hubungan antara kadar MMP-9 pada CSS dan serum dengan derajat keparahan serta luaran pasien TBM. Secara konseptual, MMP-9 diduga meningkatkan permeabilitas sawar darah otak dan memicu kerusakan jaringan sehingga memperberat derajat keparahan dan memperburuk luaran. Namun, mengingat adanya laporan peran neuroprotektif dan neuroregeneratif MMP-9, tidak dapat dikesampingkan hipotesis alternatif bahwa kadar MMP-9 yang lebih tinggi justru berhubungan dengan luaran yang lebih baik. Kerangka berpikir inilah yang mendasari analisis pada penelitian ini.

Metode

Desain dan Lokasi Penelitian

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan desain *cross-sectional* untuk menilai hubungan kadar MMP-9 pada CSS dan serum dengan derajat keparahan serta luaran pasien TBM. Penelitian dilakukan di Departemen Neurologi RS Dr. M. Djamil Padang pada periode Januari–Desember 2024.

Subjek Penelitian

Subjek penelitian adalah pasien TBM dewasa yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi meliputi: (1) usia ≥ 18 tahun; (2) diagnosis TBM definite, probable, atau possible berdasarkan skor Marais; dan (3) bersedia memberikan *informed consent*. Kriteria eksklusi meliputi: (1) riwayat penggunaan obat anti-tuberkulosis (OAT) >3 hari sebelum pungsi lumbal; (2) kehamilan atau menyusui; (3) gangguan fungsi hati dengan kadar SGOT/SGPT >5 kali batas normal atas sebelum terapi OAT; dan (4) kegagalan prosedur pungsi lumbal. Penggunaan kategori possible pada skor Marais dipilih untuk menjaga sensitivitas penegakan diagnosis pada keterbatasan konfirmasi mikrobiologis di layanan rutin.

Pengukuran Kadar MMP-9

Kadar MMP-9 diukur menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) pada sampel CSS dan serum, dan dinyatakan dalam satuan ng/L. Sampel CSS dan serum diambil pada saat admisi. Seluruh subjek memperoleh regimen anti-tuberkulosis dan kortikosteroid sesuai protokol standar nasional, namun waktu pengambilan sampel relatif terhadap awitan gejala, mulai terapi OAT, dan pemberian kortikosteroid tidak distandardisasi secara ketat.

Penilaian Derajat Keparahan dan Luaran

Derajat keparahan TBM diklasifikasikan berdasarkan kriteria BMRC. Subjek dikelompokkan menjadi derajat I (GCS 15 tanpa defisit neurologis fokal) dan derajat II–III (GCS <15 atau GCS 15 dengan defisit neurologis fokal). Luaran klinis dinilai menggunakan GOS pada hari ke-14 dan ke-60 setelah admisi, kemudian dikategorikan menjadi hidup atau meninggal. Pemilihan titik waktu penilaian luaran pada hari ke-14 dan ke-60 mengacu pada fase kritis awal dan fase konvalesens dini yang lazim digunakan pada studi TBM sebelumnya.

Analisis Statistik

Analisis data dilakukan menggunakan SPSS versi 27.0. Uji *independent t-test* digunakan untuk data berdistribusi normal, sedangkan uji Mann–Whitney digunakan untuk data yang tidak berdistribusi normal. Nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik. Normalitas data diuji dengan Shapiro–Wilk sebelum pemilihan uji. Mengingat dilakukan enam uji hipotesis, interpretasi hasil mempertimbangkan risiko kesalahan tipe I, sebagai acuan, ambang bermakna terkoreksi Bonferroni adalah $p < 0,008$. Perhitungan besar sampel tidak dilakukan dan besar sampel bergantung pada ketersediaan kasus.

Hasil dan Pembahasan

Karakteristik Subjek Penelitian

Tabel 1. Karakteristik Subjek

	Karakteristik	Pasien Tuberkulosis Meningitis (n = 41)
Usia	18-24 tahun	7 (17,07%)
	25-34 tahun	15 (36,59%)
	35-44 tahun	5 (12,20%)
	45-54 tahun	4 (9,76%)
	55-64 tahun	8 (19,51%)
	≥ 65 tahun	2 (4,88%)
Jenis Kelamin	Laki-laki	23 (56,10%)
	Perempuan	18 (43,90%)
Pendidikan	Tidak sekolah	3 (7,32%)
	SD	5 (12,20%)
	SMP	6 (14,63%)
	SMA	18 (43,90%)
	S1	8 (19,51%)
	S2	1 (2,44%)
Pekerjaan	Tidak bekerja	17 (41,46%)
	PNS	6 (14,63%)
	Pegawai swasta	5 (12,20%)
	Wiraswasta	10 (24,39%)
	Petani	3 (7,32%)
Riwayat TB Sebelumnya	Ya	8 (19,51%)
	Tidak	33 (80,49%)

Terdapat beberapa karakteristik dasar subjek dengan TBM pada penelitian ini, yaitu usia, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, dan riwayat TB sebelumnya. Karakteristik dasar subjek dengan TBM pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel 1.

Hubungan Kadar MMP-9 dengan Derajat Keparahan Pasien TBM

Rerata kadar MMP-9 CSS pada pasien TBM derajat I didapatkan sebesar 1.890,19 ng/L dan derajat II-III 2.054,43 ng/L. Median kadar MMP-9 serum pada pasien TBM derajat I didapatkan sebesar 1.490,14 ng/L dan derajat II-III 1.504,60 ng/L. Hasil analisis hubungan kadar MMP-9 CSS dan derajat keparahan TBM didapatkan nilai p sebesar 0,276. Hal ini menandakan tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar MMP-9 CSS dengan derajat keparahan pada pasien TBM. Sementara itu, analisis hubungan kadar MMP-9 serum dengan derajat keparahan pasien TBM didapatkan nilai p sebesar 0,248. Hal ini menandakan tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar MMP-9 serum dengan derajat keparahan pada pasien TBM. Perlu dicatat, selisih kadar antar kelompok sangat kecil sehingga tidak bermakna baik secara statistik maupun klinis dan tidak ditafsirkan sebagai kecenderungan yang relevan secara klinis. Kadar hanya sedikit lebih tinggi pada derajat keparahan.

Tabel 2. Hubungan Kadar MMP-9 dengan Derajat Keparahan pada Pasien TBM

Variabel	Derajat Keparahan		p
	Derajat I (n = 5)	Derajat II-III (n = 36)	
MMP-9 CSS (ng/L)	1.890,19 ± 364,71	2.054,43 ± 304,62	0,276 ^a
MMP-9 Serum (ng/L)	1.490,14 (1.017,04-1.851,53)	1.504,60 (1.035,03-8.019,27)	0,248 ^b

Keterangan: Data disajikan dalam rerata ± standar deviasi dan median (minimum-maksimum); a = Uji *independent T-test*; b = Uji Mann-Whitney * = Signifikan secara statistik pada p<0,05; MMP = *Matrix metalloproteinase*; CSS = Cairan serebrospinal.

Penelitian ini tidak menemukan hubungan bermakna antara kadar MMP-9 pada CSS maupun serum dengan derajat keparahan TBM. Kadar MMP-9 tertinggi ditemukan pada derajat II-III dibandingkan derajat I. Temuan ini sejalan dengan Mailankody dkk yang tidak menemukan perbedaan signifikan kadar MMP-9 CSS antar derajat keparahan maupun korelasinya dengan permeabilitas sawar darah otak, meskipun kadar MMP-9 tetap meningkat dibanding kontrol sehat [18]. Sebaliknya, Majeed dkk melaporkan peningkatan progresif MMP-9 dari stadium I hingga III, kemungkinan dipengaruhi perbedaan metode (zymography) dan karakteristik populasi [11]. Variabilitas hasil antar studi juga dipengaruhi oleh heterogenitas waktu pengambilan sampel, teknik analitik, status HIV, serta usia pasien [19]. Secara biologis, MMP-9 berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler dan disrupsi sawar darah otak melalui degradasi kolagen tipe IV, sehingga berkontribusi terhadap kerusakan neurologis [20]. Namun, derajat keparahan TBM juga dipengaruhi oleh faktor lain seperti infark serebri, dinamika aliran CSS, serta faktor vaskular, sehingga kadar MMP-9 pada satu waktu tidak selalu mencerminkan tingkat keparahan klinis [17]. Selain itu, tidak diukurnya TIMP-1 sebagai inhibitor alami MMP-9 dapat memengaruhi interpretasi hasil. Aktivitas proteolitik ditentukan oleh keseimbangan MMP-9/TIMP-1, dan rasio ini diketahui lebih berkaitan dengan kerusakan jaringan dibandingkan kadar MMP-9 tunggal [21,22].

Hubungan Kadar MMP-9 dengan Luaran Pasien TBM

Rerata kadar MMP-9 CSS pada subjek dengan luaran 14 hari hidup didapatkan sebesar 2.007,57 ng/L dan pada subjek dengan luaran 14 hari meninggal sebesar 2.145,10 ng/L. Median kadar MMP-9 serum pada subjek dengan luaran 14 hari hidup didapatkan sebesar 1.484,81 ng/L dan pada subjek dengan luaran 14 hari meninggal sebesar 1.830,25 ng/L. Hasil analisis hubungan kadar MMP-9 CSS dengan luaran 14 hari didapatkan nilai p sebesar 0,269, sedangkan analisis hubungan kadar MMP-9 serum dengan luaran 14 hari didapat nilai p sebesar 0,224. Hal ini menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar MMP-9 CSS maupun serum dengan luaran 14 hari pasien TBM.

Rerata kadar MMP-9 CSS pada subjek dengan luaran 60 hari hidup didapatkan sebesar 2.002,81 ng/L dan pada subjek dengan luaran 60 hari meninggal dunia sebesar 2.095,33 ng/L. Median kadar MMP-9 serum subjek dengan luaran 60 hari hidup didapatkan sebesar 1.477,62 ng/L dan pada subjek dengan luaran meninggal dunia sebesar 1.704,31 ng/L. Hasil analisis hubungan kadar MMP-9 CSS dengan luaran 60 hari pasien TBM didapatkan nilai p sebesar 0,375, sedangkan analisis hubungan kadar MMP-9 serum dengan luaran 60 hari pasien TBM didapatkan nilai p sebesar 0,138. Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar MMP-9 CSS dan serum dengan luaran 60 hari pasien TBM.

Tabel 3. Hubungan Kadar MMP-9 dengan Luaran pada Pasien TBM

Variabel	Luaran 14 Hari		p	Luaran 60 Hari		p
	Hidup (n = 33)	Meninggal (n = 8)		Hidup (n = 27)	Meninggal (n = 14)	
MMP-9 CSS (ng/L)	2.007,57 ± 335,23	2.145,10 ± 160,59	0,269 ^a	2.002,81 ± 339,87	2.095,33 ± 250,55	0,375 ^a
MMP-9 Serum (ng/L)	1.484,81 (1.017,04-8.019,27)	1.830,25 (1.288,05-7.609,07)	0,224 ^b	1.477,62 (1.017,04-8.019,27)	1.704,31 (1.288,05-7.609,07)	0,138 ^b

Keterangan: Data disajikan dalam rerata ± standar deviasi dan median (minimum-maksimum); a = Uji *independent T-test*; b = Uji Mann-Whitney * = Signifikan secara statistik pada p<0,05; MMP = *Matrix metalloproteinase*; CSS = Cairan serebrospinal

Temuan berikutnya pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan bermakna antara kadar MMP-9 CSS maupun serum dengan luaran pasien TBM. Hasil ini konsisten dengan Mailankody dkk yang menyatakan bahwa MMP-9 lebih merefleksikan inflamasi intratekal dibandingkan prediktor luaran [18]. Sebaliknya, Yuan dkk melaporkan MMP-9 CSS sebagai faktor risiko luaran yang kurang sensitif, terutama bila dikombinasikan dengan biomarker lain [17]. Hal ini menegaskan bahwa pendekatan multibiomarker lebih unggul dibandingkan satu marker tunggal. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa protein inflamasi lain seperti MMP-10 memiliki nilai prediktif yang lebih kuat terhadap mortalitas dibanding MMP-9 [23], menandakan bahwa luaran TBM bersifat multifaktorial. Dinamika kadar MMP-9 yang berubah seiring waktu, serta pengaruh terapi, status HIV, dan komorbid, juga dapat melemahkan asosiasi pada pengukuran satu waktu [19,24]. Pada penelitian ini, kematian lebih banyak terjadi pada derajat II, yang kemungkinan disebabkan proporsi subjek terbesar berada pada kelompok tersebut serta mencerminkan fase kritis dengan gangguan neurologis awal. Komorbid yang sering ditemukan pada pasien meninggal meliputi pneumonia, hidrosefalus, dan vaskulitis. Komplikasi ini berperan meningkatkan inflamasi sistemik, tekanan intrakranial, dan kerusakan vaskular otak, sehingga memperburuk luaran. Faktor sistemik seperti malnutrisi, gangguan fungsi organ, dan infeksi penyerta juga berkontribusi terhadap mortalitas melalui penurunan respons imun dan gangguan metabolisme obat [25,26].

Perbedaan Kadar MMP-9 CSS dan Serum Pasien TBM

Kadar MMP-9 CSS subjek dengan TBM pada penelitian ini didapatkan median sebesar 2.053,34 ng/L. Sementara itu, kadar MMP-9 serum didapatkan median sebesar 1.490,14 ng/L. Hasil perbandingan median kadar MMP-9 CSS dan serum dengan uji Mann-Whitney didapatkan nilai p sebesar 0,001. Kadar MMP-9 CSS konsisten lebih tinggi dibandingkan serum.

Tabel 4. Perbedaan Kadar MMP-9 CSS dan Serum

Variabel	Kadar MMP-9		p
	CSS	Serum	
Kadar MMP-9	2.053,34 (1.259,18-2.823,37)	1.490,14 (1.017,04-8.019,27)	0,001 ^b

Keterangan: Data disajikan dalam median (minimum-maksimum); b = Uji *Mann-Whitney*; * = Signifikan secara statistik pada p<0,05; MMP = *Matrix metalloproteinase*; CSS = Cairan serebrospinal.

Berikutnya, penelitian ini menunjukkan perbedaan bermakna antara kadar MMP-9 CSS dan serum, dengan kadar CSS lebih tinggi. Temuan ini konsisten dengan studi sebelumnya yang menunjukkan bahwa MMP-9 di CSS lebih mencerminkan inflamasi lokal intratekal, sedangkan serum merefleksikan respons sistemik [17,18]. Pada fase lanjut infeksi SSP, kadar MMP-9 CSS meningkat akibat produksi lokal dan disrupsi sawar darah otak [14]. Secara patofisiologis, MMP-9 diproduksi oleh sel imun di ruang subaraknoid untuk memfasilitasi infiltrasi inflamasi, sehingga konsentrasinya lebih tinggi di CSS. Sebaliknya, kadar serum dipengaruhi oleh pengenceran sistemik dan proses regulasi, sehingga kurang spesifik mencerminkan kondisi intrakranial. Oleh karena itu, CSS lebih sensitif untuk menilai aktivitas inflamasi lokal, meskipun pemeriksaannya invasif, sedangkan serum lebih praktis untuk pemantauan klinis [14]. Sebagian kecil subjek menunjukkan kadar serum lebih tinggi dibanding CSS, yang kemungkinan dipengaruhi oleh fase awal infeksi atau dominasi inflamasi sistemik. Komorbid seperti pneumonia, gangguan fungsi hati dan ginjal, serta kondisi inflamasi sistemik lainnya dapat meningkatkan kadar MMP-9 serum melalui peningkatan produksi sitokin dan penurunan eliminasi. Selain itu, disrupsi sawar darah otak memungkinkan pertukaran mediator inflamasi antara kompartemen sentral dan perifer, sehingga memengaruhi distribusi MMP-9. Secara keseluruhan, perbedaan kadar MMP-9 antara CSS dan serum mencerminkan interaksi kompleks antara inflamasi lokal dan sistemik pada TBM. Faktor neurologis seperti hidrosefalus dan vaskulitis, serta faktor

sistemik seperti status nutrisi, infeksi penyerta, dan komorbid metabolik, berperan sinergis dalam menentukan derajat keparahan dan luaran pasien [25,27].

Kesimpulan

Penelitian ini menunjukkan bahwa kadar MMP-9, baik pada CSS maupun serum, tidak berhubungan secara bermakna dengan derajat keparahan, luaran 14 hari, maupun luaran 60 hari pada pasien TBM. Meskipun demikian, kadar MMP-9 pada CSS secara signifikan lebih tinggi dibandingkan serum. Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu dipertimbangkan dalam interpretasi hasil. Desain *cross-sectional* tidak memungkinkan penentuan hubungan kausal serta tidak melibatkan kelompok kontrol sehat sebagai pembanding. Selain itu, terdapat potensi bias yang tidak sepenuhnya dapat dikendalikan, seperti komorbiditas, status nutrisi, dan temuan pencitraan. Variasi waktu pengambilan sampel CSS dan serum juga dapat memengaruhi kadar MMP-9 karena perbedaan fase progresivitas penyakit. Berdasarkan keterbatasan tersebut, penelitian selanjutnya disarankan menggunakan desain longitudinal untuk mengevaluasi dinamika kadar MMP-9 selama perjalanan penyakit dan respons terapi. Penggunaan panel biomarker, termasuk rasio MMP-9/TIMP-1, perlu dipertimbangkan untuk meningkatkan nilai prediktif. Standardisasi waktu pengambilan sampel serta pengendalian faktor perancu penting perlu dilakukan guna memperoleh hasil yang lebih valid dan aplikatif dalam praktik klinis. Dengan demikian, MMP-9 tunggal belum dapat direkomendasikan sebagai biomarker klinis untuk menilai derajat keparahan maupun luaran TBM. Keterbatasan lain yang perlu ditekankan meliputi tidak dikumpulkannya status HIV, komorbiditas, durasi gejala, dan temuan pencitraan secara sistematis. Pengelompokan derajat keparahan (I vs II-III) dan luaran (hidup vs meninggal) dilakukan secara biner, sehingga gradien prognosis antarstadium dan morbiditas neurologis tidak dinilai. Besar sampel yang relatif kecil dan tidak seimbang antara kelompok juga merupakan keterbatasan yang perlu ditekankan.

Persetujuan Etik

Penelitian ini telah memperoleh persetujuan dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dengan nomor 391/UN.16.2/KEP-FK/2025. Seluruh subjek atau keluarga terdekat memberikan persetujuan (*informed consent*) tertulis sebelum berpartisipasi dalam penelitian.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan yang terkait dengan publikasi artikel ini.

References

- [1] Gopaldaswamy R, Dusthacker VNA, Kannayan S, Subbian S. Extrapulmonary tuberculosis – an update on the diagnosis, treatment and drug resistance. *J Respir.* 2021;1(2):141-164.
- [2] Arshad A, Dayal S, Gadhe R, et al. Analysis of tuberculosis meningitis pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Clin Med.* 2020;9(9).
- [3] Navarro-Flores A, Fernandez-Chinguel JE, Pacheco-Barrios N, Soriano-Moreno DR, Pacheco-Barrios K. Global morbidity and mortality of central nervous system tuberculosis. *J Neurol.* 2022;269(7).
- [4] Aggarwal A, Singla N, Konar M, et al. Role of microRNAs as post transcription regulators of matrix metalloproteinases and their association in tuberculous meningitis. *Tuberculosis (Edinb).* 2024;146:102501.
- [5] Mehta R, Chinthapalli K. Glasgow coma scale explained. *BMJ.* 2019;365:11296.
- [6] Wang MG, Luo L, Zhang Y, Liu X, Liu L, He JQ. Treatment outcomes of tuberculous meningitis in adults. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):200.
- [7] Thwaites G. Tuberculous meningitis. *Medicine (Abingdon).* 2017;45(11):670-673.
- [8] Daniel BD, Grace GA, Natrajan M. Tuberculous meningitis in children: clinical management & outcome. *Indian J Med Res.* 2019;150(2):117-130.

- [9] Widayanti A, Ganiem AR, Parwati I. Association between polymorphonuclear leukocyte percentage in CSF and outcome of TBM. *Maj Kedokt Bandung*. 2020;52(4):220-226.
- [10] Setiawan H, Nugraha J. Analisis kadar IFN- γ dan IL-10 pada tuberkulosis. *Jurnal Biosains Pascasarjana*. 2016;18(1):1-14.
- [11] Majeed S, Singh P, Sharma N, Sharma S. Role of matrix metalloproteinase-9 in progression of tuberculous meningitis. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1).
- [12] Aggarwal A, Singla N, Konar M, et al. hsa-miR-885-5p as post transcription regulator of matrix metalloproteinase 9 in tuberculous meningitis. *Indian J Clin Biochem*. 2024:1-6.
- [13] Lee HS, Kim WJ. The role of matrix metalloproteinase in inflammation with a focus on infectious diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18).
- [14] Fortova A, Hönig V, Salat J, et al. Serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a biomarker in paediatric and adult tick-borne encephalitis patients. *Virus Res*. 2023;324:199020.
- [15] Poh XY, Loh FK, Friedland JS, Ong CWM. Neutrophil-mediated immunopathology and matrix metalloproteinases in CNS tuberculosis. *Front Immunol*. 2022;12:788976.
- [16] Davis AG, Rohlwink UK, Proust A, Figaji AA, Wilkinson RJ. The pathogenesis of tuberculous meningitis. *J Leukoc Biol*. 2019;105(2):267-280.
- [17] Yuan T, Deng M, Wang Y, et al. Combined cerebrospinal fluid sCD163, MMP-9, with serum NCAM1 protein levels for predicting prognosis. *Sci Rep*. 2025;15(1):6696.
- [18] Mailankody S, Dangeti GV, Soundravally R, et al. Cerebrospinal fluid matrix metalloproteinase 9 levels and outcome in TBM. *PLoS One*. 2017;12(7).
- [19] Rohlwink UK, Walker NF, Ordonez AA, et al. Matrix metalloproteinases in pulmonary and central nervous system tuberculosis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1350.
- [20] Ong CW, Pabisiak PJ, Brilha S, et al. Complex regulation of neutrophil-derived MMP-9 in CNS tuberculosis. *J Neuroinflammation*. 2017;14(1):31.
- [21] Turner RJ, Sharp FR. Implications of MMP9 for blood-brain barrier disruption. *Front Cell Neurosci*. 2016;10:56.
- [22] Kumar NP, Moideen K, Nancy A, et al. Association of plasma matrix metalloproteinase and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase levels with adverse treatment outcomes. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12).
- [23] Dian S, Koeken VACM, Ardiansyah E, et al. Inflammatory markers in the cerebrospinal fluid linked to mortality in tuberculous meningitis. *Brain Commun*. 2025;7(4):fcaf273.
- [24] Manyelo CM, Solomons RS, Walzl G, Chegou NN. Tuberculous meningitis: pathogenesis and biomarkers. *J Clin Microbiol*. 2021;59(3).
- [25] Zakiyyah NC, Gunadharma S, Ganiem AR. Outcomes of tuberculous meningitis patients with or without hydrocephalus. *Althea Med J*. 2022;9(4):198-205.
- [26] Wang L, Gu Z, Chen X, Yu X, Meng X. Risk factors for long-term mortality in tuberculous meningitis. *BMC Infect Dis*. 2024;24(1):656.
- [27] Navasardyan I, Yeganyan S, Nguyen H, Vaghashia P, Subbian S, Venketaraman V. Role of oxidative stress in tuberculosis meningitis infection in diabetics. *Biomedicines*. 2023;11(9):2568. doi:10.3390/biomedicines11092568.