



Dampak Rokok terhadap Ekspresi *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) dan Hubungannya dengan Penyakit Paru Obstruktif Kronik

Oki Nugraha Putra¹, Rantie Queenza Anabella², Istiara Nafida In'ami², Akbar Yuniar Nur Hasibullah Ma²,
Ryo Wahyu Purwanto³

¹Fakultas Farmasi, ²Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, ³Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker,
Fakultas Farmasi, Universitas Hang Tuah, Surabaya, Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: Asap rokok dapat menginduksi ekspresi *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9) dan dikaitkan dengan Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK). Tujuan *review* ini adalah untuk mengkaji dampak asap rokok terhadap ekspresi MMP-9 dan hubungannya dengan PPOK. **Metode:** Studi ini merupakan *scoping review* menggunakan artikel dari *database* PubMed dan Google Scholar yang mengulas dampak asap rokok terhadap kadar MMP-9 pada pasien PPOK. Sebanyak 11 artikel yang memenuhi kriteria inklusi digunakan dalam *review* ini, di mana 6 studi menggunakan sampel serum atau plasma, 1 studi menggunakan sampel *bronchoalveolar lavage* (BAL), dan 4 studi menggunakan sampel sputum untuk mengukur kadar MMP-9. **Hasil:** Secara keseluruhan, kadar MMP-9 ditemukan signifikan lebih besar pada pasien PPOK yang merokok dibandingkan pasien PPOK yang tidak merokok ataupun pada orang sehat. Kadar MMP-9 meningkat seiring dengan meningkatnya derajat keparahan PPOK. Kadar MMP-9 berkorelasi dengan *smoking index*. **Simpulan:** Konsumsi rokok akan meningkatkan kadar MMP-9. Merokok meningkatkan ekspresi MMP-9 dan berhubungan dengan terjadinya PPOK.

Kata Kunci: *Matrix metalloproteinase-9*, MMP-9, PPOK, rokok.

ABSTRACT

Introduction: Cigarette smoke can induce the expression of *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9) and is associated with COPD. This review aims to assess the impact of cigarette smoke on MMP-9 expression and its association with COPD. **Methods:** This study is a *scoping review* using articles analyzing the impact of cigarette smoke on MMP-9 levels in COPD patients from the PubMed and Google Scholar databases. A total of 11 articles that met the inclusion criteria were used in this review, of which 6 studies used serum or plasma, 1 study used *bronchoalveolar lavage* (BAL), and 4 studies used sputum samples to measure MMP-9 levels. **Results:** Overall, MMP-9 levels were found to be significantly greater in COPD patients who smoked compared to non-smoking COPD patients and healthy individuals. MMP-9 levels increased with increasing severity of COPD. MMP-9 levels correlated with the *smoking index*. **Conclusion:** More cigarette consumption will further increase MMP-9 levels. Smoking increases MMP-9 expression and is associated with COPD. **Oki Nugraha Putra, Rantie Queenza Anabella, Istiara Nafida In'ami, Akbar Yuniar Nur Hasibullah Ma, Ryo Wahyu Purwanto. The Impact of Cigarette Smoke on Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Expression and Its Association with COPD.**

Keywords: *Matrix metalloproteinase-9*, MMP-9, COPD, cigarette.

DOI: <https://doi.org/10.55175/cdk.v53i01.1788>



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyakit inflamasi yang ditandai dengan hambatan saluran napas yang tidak sepenuhnya reversibel dan bersifat progresif. PPOK tergolong penyakit dengan

tingkat morbiditas, mortalitas, dan biaya pengobatan yang besar.^{1,2} Secara global, jumlah individu dengan PPOK mencapai 384 juta dan diperkirakan akan terus meningkat.² PPOK diperkirakan menjadi penyakit ketiga penyebab kematian di dunia pada tahun

2030.³ Jumlah penderita PPOK di Indonesia diperkirakan 4,8 juta orang dengan prevalensi 5,6%.⁴ Jumlah ini akan terus meningkat seiring dengan penambahan jumlah perokok dan kualitas udara yang kurang baik. Data Survei Kesehatan Indonesia pada tahun 2023

Alamat Korespondensi oki.nugraha@hangtuah.ac.id



menunjukkan bahwa jumlah perokok aktif diperkirakan mencapai 70 juta orang, dengan 7,4% di antaranya berusia 10–18 tahun.⁵

Sebesar 75% kasus PPOK dihasilkan dari kerusakan paru yang disebabkan oleh paparan asap rokok jangka panjang. Asap rokok menyebabkan disregulasi protease-anti-protease, disregulasi oksidan-antioksidan, dan proses perbaikan paru yang abnormal. Perokok usia dini merupakan faktor predisposisi PPOK.⁶ Orang yang merokok lebih berisiko terkena PPOK dibandingkan yang tidak merokok. Studi Salawati, *et al.*, melaporkan bahwa 63,3% pasien PPOK di RSUD Zainoel Abidin merupakan perokok berat. Derajat merokok signifikan berhubungan dengan derajat keparahan PPOK. Pasien perokok sedang hingga berat lebih banyak ditemukan pada PPOK derajat III dan IV dibandingkan dengan perokok ringan.⁷ Oleh karena itu, kebiasaan merokok sangat berpengaruh terhadap derajat keparahan PPOK. Studi Pertiwi, *et al.*, melaporkan bahwa merokok secara signifikan berhubungan dengan PPOK. Perokok 21 kali lebih berisiko untuk berkembang menjadi PPOK dibandingkan yang tidak merokok.⁸

Hubungan antara asap rokok dan PPOK diperkirakan akibat ekspresi *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9).⁷ MMP-9 merupakan protease paling dominan di jaringan alveolar paru, yang diketahui meregulasi pembaruan matriks ekstraseluler selama proses *remodelling* jaringan paru pada PPOK.⁹ Inflamasi memodulasi keseimbangan protease dan antiprotease yang menyebabkan destruksi saluran napas secara progresif dan *remodelling* paru. Selama proses inflamasi pada PPOK, sel alveolar tipe II, sel epitel bronkial, sel endotel, fibroblas, dan sel otot polos menghasilkan MMP-9 dan leukosit di dalam paru. MMP-9 mendegradasi elastin, menyebabkan sekresi makrofag alveolar, neutrofil selanjutnya memicu terjadinya inflamasi. Mekanisme tersebut mendukung peran patologis MMP-9 sebagai mediator utama terjadinya PPOK.¹⁰

Asap rokok yang merupakan salah satu penyebab utama PPOK, berkontribusi terhadap peningkatan kadar MMP-9 dan menyebabkan seseorang lebih rentan terkena PPOK.¹¹ Sejumlah studi telah melaporkan

bahwa MMP-9 ditemukan lebih besar kadarnya di serum ataupun di *bronchoalveolar lavage* (BAL) pasien PPOK dibandingkan pada orang sehat.^{10,11} Studi Verma, *et al.*, melaporkan bahwa pasien PPOK memiliki kadar serum MMP-9 yang lebih tinggi dibandingkan dengan orang sehat. Selain itu, kadar MMP-9 berhubungan dengan derajat PPOK. Kadar MMP-9 tinggi ditemukan lebih banyak pada pasien dengan PPOK derajat berat.¹¹

Meskipun sejumlah studi telah melaporkan bahwa pada pasien PPOK yang merokok (aktif/pasif) ditemukan kadar MMP-9 yang lebih besar dibandingkan pasien yang tidak merokok, akan tetapi hasilnya bervariasi karena perbedaan desain studi, jumlah pasien, jenis spesimen, penyakit komorbid, dan keparahan penyakit PPOK. Studi meta-analisis telah membuktikan bahwa merokok berpengaruh terhadap terjadinya PPOK,¹² namun dampak merokok terhadap ekspresi MMP-9 dan kaitannya dengan PPOK belum pernah dilaporkan. Ulasan ini mengkaji dampak merokok terhadap ekspresi MMP-9 dan kaitannya dengan terjadinya PPOK.

METODE

Strategi Pencarian dan Seleksi Studi

Review ini menggunakan artikel yang dipublikasikan di *database* PubMed dan Google Scholar antara tahun 2005 hingga 2024, menggunakan pedoman PRISMA *extension for scoping review*.¹³ Pencarian literatur menggunakan kata kunci *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD); *smoking*; *risk factors*; MMP; dan MMP-9 untuk artikel berbahasa Inggris. Kata kunci penyakit paru obstruktif kronik (PPOK); merokok; faktor risiko; MMP; dan MMP-9 untuk artikel berbahasa Indonesia. Operator Boolean dengan kata "OR", "AND", dan "NOT" digunakan untuk menggabungkan kata kunci agar artikel yang didapatkan lebih spesifik.

Kriteria inklusi adalah artikel yang ditulis, baik dalam bahasa Inggris maupun bahasa Indonesia, artikel menggunakan subjek penelitian pasien PPOK, artikel merupakan hasil riset (*original article*) dengan desain penelitian *cross-sectional*, *cohort*, ataupun *case control*, dan melaporkan dampak asap rokok terhadap ekspresi MMP-9 pada pasien

PPOK. Kriteria eksklusi adalah artikel lengkap tidak dapat diakses, artikel dalam bentuk *review*, *case report*, editorial, ataupun *letter to editor*, dan artikel dengan model hewan coba. Artikel yang memenuhi kriteria akan dirangkum dan diekstraksi dalam bentuk ringkasan hasil.

Ekstraksi Data

Setiap studi yang memenuhi kriteria akan dirangkum dalam bentuk tabel yang meliputi nama penulis, tahun terbit artikel, desain studi, jumlah sampel, karakteristik pasien, dan ringkasan hasil studi. Hasil *scoping review* akan disajikan secara deskriptif atau sintesis naratif, karena hasil studi tergolong heterogen. *Scoping review* bertujuan untuk merangkum bukti klinis dan mengidentifikasi karakteristik penelitian, oleh karena itu pada *scoping review* tidak dilakukan penilaian kualitas studi seperti halnya pada *systematic review*.

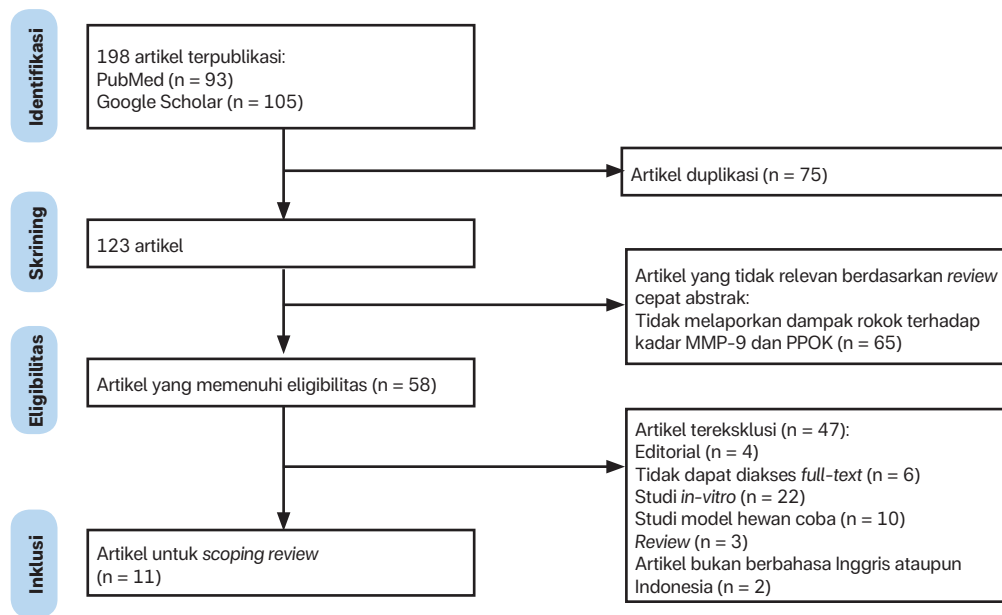
HASIL

Diperoleh sebanyak 11 artikel yang memenuhi kriteria. Sebanyak 1 artikel menggunakan desain studi *cohort*, 4 artikel dengan desain studi *cross-sectional*, dan 6 studi dengan desain *case control*. Seluruh artikel ditulis dalam Bahasa Inggris. Sebanyak 6 studi menggunakan sampel serum atau plasma, 1 studi menggunakan sampel *bronchoalveolar lavage* (BAL), dan 4 studi menggunakan sampel sputum untuk mengukur kadar MMP-9. Skema PRISMA pada *review* ini ditunjukkan pada **Gambar**.

Karakteristik studi yang digunakan dalam *scoping review* ini ditunjukkan pada **Tabel**. Dua studi dilakukan di Indonesia.

PEMBAHASAN

Mayoritas pasien PPOK pada *review* ini lebih banyak laki-laki. Hal ini disebabkan kebiasaan merokok lebih banyak pada laki-laki daripada perempuan. Selain itu, laki-laki lebih banyak bekerja di luar rumah yang meningkatkan risiko paparan asap rokok dan zat polutan lainnya. Hal ini didukung oleh penemuan Safitri, *et al.*, bahwa laki-laki 6,3 kali lebih berisiko terkena PPOK dibandingkan perempuan.⁵ Seluruh studi^{14–24} melaporkan bahwa kadar MMP-9 ditemukan lebih tinggi pada pasien PPOK yang merokok dibandingkan dengan yang tidak merokok ataupun pada orang



Gambar. Skema PRISMA terkait pemilihan artikel.

Tabel. Karakteristik studi *scoping review*.

Nama Penulis, Negara, Tahun	Desain Studi	Karakteristik Subjek	Ringkasan Hasil
Arbaningsih, et al., Indonesia, 2019. ¹⁴	Case control	26 pasien PPOK 25 orang perokok bukan PPOK 27 orang sehat	Kadar MMP-9 serum pada pasien PPOK secara signifikan lebih besar ($11,98 \pm 41,54$ ng/mL), dibandingkan dengan perokok ($2,23 \pm 3,94$ ng/mL) dan orang sehat ($0,89 \pm 1,12$), nilai $p = 0,003$
Lestari, et al., Indonesia, 2024. ¹⁵	Cross-sectional	30 pasien PPOK perokok Laki-laki 19 pasien (63,3%) dan perempuan 11 pasien (36,7%) Klasifikasi PPOK: B: 6 pasien (20%) C: 10 pasien (33,3%) D: 14 pasien (46,7%)	- Rerata kadar MMP-9 serum sebesar $1.118,22 \pm 340,62$ ng/mL - Terdapat korelasi antara kadar MMP-9 dan kapasitas latihan (6MWT), nilai $p = 0,014$; $r = -0,442$
Staitieh, et al., USA, 2023. ¹⁶	Cohort	20 pasien bukan perokok tanpa HIV 20 pasien perokok tanpa HIV	Pasien perokok secara signifikan memiliki kadar plasma MMP-9 lebih tinggi dibandingkan bukan perokok
Abdella, et al., Mesir, 2015. ¹⁷	Cross-sectional	10 orang sehat yang tidak merokok berusia 45–55 tahun 15 orang sehat yang merokok berusia 44–59 tahun 15 pasien PPOK tipe emfisema yang merokok dengan <i>smoking index</i> antara 12–22 pak per tahun. Usia pasien 48–65 tahun	- Kadar MMP-9 pada BAL pasien PPOK sebesar $18.484 \pm 475,2$ pg/mL, pada orang sehat $2.731 \pm 344,8$ pg/mL, dan pada orang sehat perokok $8.948 \pm 959,9$ pg/mL, nilai $p = 0,001$ - Rasio MMP-9/TIMP pada BAL pasien PPOK sebesar $1,86 \pm 0,37$, pada orang sehat $0,97 \pm 0,21$, dan pada perokok $0,95 \pm 0,18$ - Kadar MMP-9 berkorelasi dengan <i>smoking index</i> (nilai $p = 0,002$; $r = 0,765$)



Nama Penulis, Negara, Tahun	Desain Studi	Karakteristik Subjek	Ringkasan Hasil
Esa, et al., Mesir, 2014. ¹⁸	Case control	20 pasien PPOK yang semuanya laki-laki 10 orang sehat perokok yang semuanya laki-laki 10 orang sehat bukan perokok yang semuanya laki-laki	- Kadar MMP-9 sputum pada pasien PPOK sebesar $194,4 \pm 100,6$ ng/mL, pada perokok sebesar $104,5 \pm 42,1$, dan pada individu sehat $34,5 \pm 36,1$ ng/mL, nilai $p = 0,001$ - Kadar MMP-9 sputum sebesar $71,5 \pm 17,7$ ng/mL; $127,8 \pm 88,3$ ng/mL; $161 \pm 782,2$; $237,3 \pm 122,1$ ng/mL, nilai $p = 0,001$ berturut-turut pada pasien PPOK derajat ringan, sedang, berat, dan sangat berat.
Culpitt, et al., Inggris, 2005. ¹⁹	Case control	15 pasien PPOK perokok. Rerata 41,9 pak rokok per tahun dengan rerata usia 60,7 tahun 15 orang perokok bukan PPOK. Rerata 28,8 pak rokok per tahun dengan rerata usia 47,6 tahun 15 pasien asma dengan rerata usia 34,6 tahun 15 orang sehat dengan rerata usia 30,5 tahun	- Kadar MMP-9 sputum secara signifikan lebih besar pada pasien PPOK perokok dibandingkan dengan pasien PPOK bukan perokok, pasien asma, dan subjek sehat atau kontrol - MMP-9 berkorelasi negatif dengan fungsi paru - MMP-9 berkorelasi positif dengan jumlah neutrofil dan MMP-9 berkorelasi negatif dengan aktivitas makrofag
Brajer, et al., Polandia, 2008. ²⁰	Case control	23 pasien PPOK laki-laki 17 orang dan perempuan 6 orang yang seluruhnya perokok (kelompok kasus) 23 orang sehat bukan perokok sebagai kontrol dengan jenis kelamin laki-laki 17 orang dan perempuan 6 orang	- Kadar serum MMP-9 kelompok kasus sebesar $248,2 \pm 101,0$ ng/mL, sedangkan pada kelompok kontrol sebesar $150,1 \pm 56,9$ ng/mL, nilai $p = 0,0005$ - Kadar serum MMP-9 berkorelasi negatif dengan FEV1 dan rasio FEV1/FVC
Pandey, et al., India, 2018. ²¹	Case control	40 pasien PPOK, 34 di antaranya (85%) perokok - Sebanyak 8 pasien termasuk PPOK derajat 1, 22 pasien PPOK derajat 2, dan 10 pasien PPOK derajat 3 35 orang sehat bukan perokok (kontrol)	- Kadar serum MMP-9 secara signifikan lebih besar pada pasien PPOK dibandingkan dengan kelompok kontrol - Kadar serum MMP-9 secara signifikan lebih besar pada PPOK derajat 3 dibandingkan dengan PPOK derajat 2 dan 1
Chaudhuri, et al., Inggris, 2013. ²²	Cross-sectional	53 pasien PPOK 46 orang sehat bukan perokok (kontrol)	Median kadar MMP-9 sputum secara signifikan lebih besar pada pasien PPOK dibandingkan dengan kelompok kontrol, $137,50$ ng/mL vs. $49,80$ ng/mL, nilai $p = 0,002$
Ilumets, et al., Belgia, 2007. ²³	Cross-sectional	23 pasien PPOK perokok 23 pasien sehat perokok 32 orang sehat bukan perokok	- Kadar MMP-9 sputum secara signifikan lebih besar pada pasien PPOK perokok dibandingkan dengan pasien tanpa PPOK dan subjek sehat, nilai $p = 0,001$ - Kadar MMP-9 sputum berkorelasi dengan jumlah neutrofil sputum
Koo, et al., Korea, 2016. ²⁴	Cohort	57 pasien PPOK, 39 di antaranya (68,4%) perokok 36 orang sehat, 17 di antaranya (47,2%) perokok	- Rerata kadar MMP-9 serum secara signifikan lebih besar pada pasien PPOK perokok dibandingkan pasien PPOK tidak merokok, $\pm 155,5$ $76,3$ ng/mL vs. $\pm 96,4$ $40,4$, nilai $p = 0,01$ - Rerata kadar MMP-9 serum tidak berbeda signifikan antara orang sehat yang merokok dan yang tidak merokok - Kadar MMP-9 berkorelasi dengan indeks emfisema

Keterangan: PPOK: Penyakit paru obstruktif kronik; MMP-9: Matrix metalloproteinase-9; BAL: Bronchoalveolar lavage; FEV: Forced expiratory volume; FVC: Forced volume capacity; TIMP: Tissue inhibitor matrix proteinase; 6MWT: 6 minutes' walk test.



sehat. Hal ini berarti bahwa merokok memicu ekspresi MMP-9 berlebihan yang berdampak terhadap peningkatan risiko PPOK.

Jumlah makrofag di dalam cairan BAL dan sputum pasien PPOK ditemukan dalam jumlah banyak, sekitar 5–10 kali nilai normal.²⁵ Makrofag berperan penting dalam patogenesis PPOK. Makrofag sering terakumulasi di dalam dinding alveolar yang mengalami destruksi dan merupakan fenomena pada pasien emfisema. Selain itu, makrofag berkorelasi dengan tingkat keparahan emfisema. Koo, *et al.*, melaporkan bahwa kadar MMP-9 berkorelasi dengan indeks emfisema.²⁴ Asap rokok juga berpotensi menyebabkan akumulasi gas karbon monoksida di saluran pernapasan yang memicu hipoksia sel alveolar dan pelepasan radikal bebas dan meningkatkan risiko PPOK; makin banyak jumlah rokok yang dihisap dan makin lama durasi merokok akan semakin meningkatkan respirasi karbon monoksida.²⁶

Studi menunjukkan bahwa makrofag diaktivasi oleh sejumlah faktor, seperti asap rokok dan pelepasan sejumlah mediator inflamasi TNF- α , CXCL1, CXCL8, CCL2, dan *reactive oxygen species* (ROS).²⁵ Peningkatan makrofag pada pasien PPOK menyebabkan pelepasan kemokin CCL2 dan CXCL1 yang menginduksi NF- κ B untuk melepaskan MMP-9, yang dapat ditemukan pada cairan BAL, sputum, ataupun tersirkulasi di dalam darah.²⁵ Hal ini didukung oleh mayoritas studi pada *review* ini yang melaporkan bahwa kadar MMP-9 ditemukan dalam jumlah lebih besar di serum atau plasma, BAL, ataupun sputum pasien PPOK. Jika MMP-9 terekspresi terus-menerus, akan menyebabkan destruksi dinding alveoli dan inflamasi berkepanjangan dengan manifestasi PPOK.²⁷

Selain makrofag, asap rokok juga meningkatkan rekrutmen neutrofil di saluran pernapasan dan parenkim paru melalui pelekatan ke sel endotel lewat perantara *E-selectin*. Neutrofil yang teraktivasi akan melepaskan serine protease, salah satunya yaitu MMP-9 yang berdampak terhadap kerusakan alveolar.⁹ Hal ini didukung studi Culpitt, *et al.*, dan Ilumets, *et al.*, yang menyatakan bahwa MMP-9 sputum berkorelasi dengan jumlah neutrofil dan

makrofag sputum.^{19,23} Hal ini menunjukkan bahwa makin besar jumlah neutrofil dan makrofag sputum, akan diikuti oleh meningkatnya ekspresi MMP-9.

Ekspresi MMP-9 akibat induksi asap rokok pada PPOK juga dipicu oleh *receptor activator of nuclear factor- κ B ligand* (RANKL). RANKL berperan dalam regulasi imunitas dan sekresi sitokin. Ekspresi RANKL terdeteksi di sejumlah jaringan seperti limfosit T, makrofag, osteoblas, osteosit, dan paru. Studi menunjukkan bahwa tikus yang diberi pajanan asap rokok menunjukkan ekspresi RANKL dan MMP-9 yang tinggi di alveolar makrofag dibandingkan yang tidak diberi pajanan asap rokok. Asap rokok menyebabkan penurunan reseptor endositosis yang berdampak terhadap ekspresi RANKL dan reseptor lipopolisakarida.²⁸

Studi di Indonesia yang melaporkan hubungan antara ekspresi MMP-9 dan PPOK dilakukan oleh Arbaningsih, *et al.*,¹⁴ dan Lestari, *et al.*,¹⁵ Meskipun demikian, studi Arbaningsih, *et al.*,¹⁴ tidak melaporkan usia pasien, penyakit komorbid lain, dan jumlah pak rokok per tahun yang dapat memengaruhi kadar MMP-9.¹⁴ Studi melaporkan bahwa pada perokok dengan emfisema yang merupakan salah satu jenis PPOK, ditemukan jumlah rokok per tahun secara signifikan lebih besar dibandingkan perokok tanpa emfisema. Hal ini menunjukkan bahwa makin banyak jumlah rokok yang dikonsumsi akan meningkatkan risiko PPOK ataupun emfisema.²⁹ Hasil tersebut diperkuat studi Abdella, *et al.*, yang melaporkan bahwa kadar MMP-9 berkorelasi dengan *smoking index*. *Smoking index* menunjukkan jumlah rokok yang dihisap per hari dibagi dengan jumlah tahun merokok. Makin besar *smoking index*, menunjukkan seseorang merupakan perokok berat.¹⁷

Studi Lestari, *et al.*, menunjukkan bahwa kadar MMP-9 berkorelasi negatif dengan kapasitas latihan 6MWT. 6MWT merupakan salah satu bentuk tes latihan submaksimal yang digunakan untuk mengukur kapasitas dan daya tahan aerobik seseorang. Akan tetapi, hasil 6MWT sangat bervariasi dan dapat dipengaruhi sejumlah faktor seperti usia, tinggi badan, berat badan, dan jenis kelamin. Selain itu, Lestari, *et al.*, tidak melaporkan durasi merokok dan jumlah pak rokok per tahun

pada pasien PPOK serta tidak melakukan perbedaan tingkat keparahan PPOK terhadap kadar MMP-9.¹⁵ Oleh karena itu, diperlukan studi lain dengan memperhatikan sejumlah variabel yang memengaruhi kadar MMP-9 pada pasien PPOK yang merokok.

Kadar MMP-9 signifikan ditemukan lebih besar pada pasien PPOK derajat berat dibandingkan dengan derajat ringan dan sedang seperti yang dilaporkan oleh Esa, *et al.*,¹⁸ dan Pandey, *et al.*,²¹ Makin parah derajat PPOK, proses inflamasi alveolar paru akan makin berat yang ditandai oleh aktivasi neutrofil, eosinofil, dan sel T yang berdampak terhadap peningkatan ekspresi MMP-9.^{18,21} Derajat PPOK berhubungan dengan eksaserbasi yang ditandai dengan peningkatan kadar MMP-9 yang lebih besar dibandingkan pada pasien PPOK tanpa eksaserbasi. Pasien PPOK dengan peningkatan kadar MMP-9, ditemukan 1,7 kali lebih berisiko eksaserbasi dibandingkan dengan kadar MMP-9 rendah.²⁷ Selain itu, kadar MMP-9 tinggi juga dikaitkan dengan defisiensi alfa-1 antitripsin, protein untuk mencegah aktivitas protease dalam hal destruksi alveolar.²⁷ Intervensi farmakologi, seperti pemberian antioksidan ataupun MMP-9 *inhibitor*, dapat dipertimbangkan untuk mencegah dampak buruk rokok terhadap progresivitas PPOK.

SIMPULAN

Merokok berdampak terhadap peningkatan ekspresi MMP-9 dan berhubungan dengan meningkatnya risiko terjadinya PPOK. Kadar MMP-9 yang tinggi berhubungan dengan penurunan kapasitas paru dan meningkatkan proses inflamasi yang berdampak terhadap eksaserbasi PPOK. MMP-9 dapat dijadikan indikator terjadinya PPOK dan progresivitasnya serta dapat dijadikan dasar untuk pengembangan terapi pasien PPOK.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan pada studi ini.

Kontribusi Penulis

Seluruh penulis memberikan kontribusi yang setara dalam hal pencarian literatur, menulis artikel, merevisi artikel, seluruh penulis menyetujui isi dari naskah artikel ini.



DAFTAR PUSTAKA

1. Santo AH, Fernandes FLA. Chronic obstructive pulmonary disease-related mortality in Brazil, 2000–2019: a multiple-cause-of-death study. *J Chronic Obstruct Pulm Dis*. 2022;19(1):216–25. doi: 10.1080/15412555.2022.2061934.
2. Chen S, Kuhn M, Prettnner K, Yu F, Yang T, Barnighausen T, et al. The global economic burden of chronic obstructive pulmonary disease for 204 countries and territories in 2020–50: a health-augmented macroeconomic modelling study. *Lancet Glob Health*. 2023;11(8):1183–93. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00217-6.
3. Alqahtani JS. Prevalence, incidence, morbidity and mortality rates of COPD in Saudi Arabia: trends in burden of COPD from 1990 to 2019. *PLoS One*. 2022;17(5):e0268772. doi: 10.1371/journal.pone.0268772.
4. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Penyakit paru obstruktif kronik. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta; 2023.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Survei kesehatan Indonesia (SKI) dalam angka tahun 2023
6. Safitri W, Martini S, Artanti KD, Li CY. Smoking from a younger age is the dominant factor in the incidence of chronic obstructive pulmonary disease: case-control study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(11):6047. doi: 10.3390/ijerph18116047.
7. Salawati L, Husnah H, Nawawi YS, Muchlisin ZA. Relationship between smoking activity and chronic obstructive pulmonary disease in the Zainoel Abidin General Hospital, Banda Aceh, Indonesia. *Open Access Maced J Med Sci*. 2020;8:705–7. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2020.4527>.
8. Pertiwi MD, Martini S, Dw AK, Widati S. The relationship of hypertension, genetic and degree of smoking with the incidence of COPD at Haji public hospital Surabaya. *Indon J Publ Health*. 2022;17(2): 241–51. <https://doi.org/10.20473/ijph.v17i2.2022.241-251>.
9. Xu J, Zeng Q, Li S, Su Q, Fan H. Inflammation mechanism and research progress of COPD. *Front Immunol*. 2024;15:1404615. doi: 10.3389/fimmu.2024.1404615.
10. Christopoulou ME, Papakonstantinou E, Stolz D. Matrix metalloproteinases in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3786. doi: 10.3390/ijms24043786.
11. Verma KA, Pandey KA, Singh A, Kant S, Ali Mahdi A, Prakash V, et al. Increased serum levels of matrix-metalloproteinase-9, cyclo-oxygenase-2 and prostaglandin E-2 in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Indian J Clin Biochem*. 2022;37(2):169–77. doi: 10.1007/s12291-021-00973-2.
12. Forey BA, Thornton AJ, Lee PN. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating smoking to COPD, chronic bronchitis and emphysema. *BMC Pulm Med*. 2011;11:36. doi: 10.1186/1471-2466-11-36.
13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
14. Arbaningsih SR, Syarani F, Ganie RA, Lelo A. The levels of vitamin D, metalloproteinase-9 and tissue inhibitor metalloproteinase-1 in COPD patients, healthy smokers and non-smokers of Indonesian citizens. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(13):2123–6. doi: 10.3889/oamjms.2019.612.
15. Lestari AD, Apriningsih H, Reviono R, Sutanto YS, Setijadi AR. Serum matrix metalloproteinase 9 level, blood absolute neutrophil count in correlation with diffusion capacity and exercise capacity of stable chronic obstructive pulmonary disease patients at Universitas Sebelas Maret Hospital. *J Respir Indo*. 2024;44(3):243–52. <https://doi.org/10.36497/jri.v44i3.400>.
16. Staitieh BS, Malik S, Auld SC, Wigger GW, Fan X, Roth AT, et al. HIV increases the risk of cigarette smoke-induced emphysema through MMP-9. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2023;92(3):263–70. doi: 10.1097/QAI.0000000000003125.
17. Abdella AM, Attia GA, Eed MA, Eldib AS, Haleem SS. Evaluation of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor metalloproteinase-1 levels in bronchoalveolar lavage of apparently healthy smokers. *Egyptian J Chest Dis Tuberculosis*. 2015;64(2):371–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2014.12.001>.
18. Esa SA, Rawy AM, EL-Behissy MM, Kamel MH, El-Hwaitty HMMM. Study of the level of sputum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor metalloproteinase-1 (TIMP-1) in COPD patients. *Egyptian J Chest Dis Tuberculosis*. 2014;63(4):861–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2014.06.014>.
19. Culpitt SV, Rogers DF, Traves SL, Barnes PJ, Donnelly LE. Sputum matrix metalloproteinases: comparison between chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Respir Med*. 2005;99(6):703–10. doi: 10.1016/j.rmed.2004.10.022.



20. Brajer B, Batura-Gabryel H, Nowicka A, Kuznar-Kaminska B, Szczepanik A. Concentration of matrix metalloproteinase-9 in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease and a degree of airway obstruction and disease progression. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59 Suppl 6:145–52. PMID: 19218638.
21. Pandey S, Gaur P, Garg R, Kant S, Bhattacharya S, Dubey A, et al. Association of serum MMP 9 level with COPD and healthy control in North Indian population. *Internat J Life-Sci Scient Res*. 2018;4(2):1703–6. doi: 10.21276/ijlssr.2018.4.2.15.
22. Kaddor C, Steinbüchel A. Implications of various phosphoenolpyruvatecarbohydrate phosphotransferase system mutations on glycerol utilization and poly (3-hydroxybutyrate) accumulation in *Ralstonia eutropha* H16. *AMB Express*. 2011;1(1):16. doi: 10.1186/2191-0855-1-16.
23. Ilumets H, Rytälä P, Demedts I, Brusselle GG, Sovijärvi A, Myllärniemi M, et al. Matrix metalloproteinases-8,-9 and-12 in smokers and patients with Stage 0 COPD. *Internat J COPD*. 2007;2(3): 369–79. PMID: 18229576.
24. Koo HK, Hong Y, Lim MN, Yim JJ, Kim WJ. Relationship between plasma matrix metalloproteinase levels, pulmonary function, bronchodilator response, and emphysema severity. *Internat J COPD*. 2016;11(1):1129–37. doi: 10.2147/COPD.S103281.
25. Finicelli M, Digilio FA, Galderisi U, Peluso G. The emerging role of macrophages in chronic obstructive pulmonary disease: the potential impact of oxidative stress and extracellular vesicle on macrophage polarization and function. *Antioxidants* 2022;11(3):464. doi: 10.3390/antiox11030464.
26. Sitorus RJ, Purba IG, Natalia M, Tantrakarnapa K. The effect of smoking and respiration of carbon monoxide among active smokers in Palembang, Indonesia. *Kesmas*. 2021;16(2):108–12. <https://doi.org/10.21109/kesmas.v16i2.3297>.
27. Dimic-Janjic S, Hoda MA, Milenkovic B, Kotur-Stevuljevic J, Stjepanovic M, Gompelmann D, et al. The usefulness of MMP-9, TIMP-1 and MMP-9/TIMP-1 ratio for diagnosis and assessment of COPD severity. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):127. doi: 10.1186/s40001-023-01094-7.
28. Zhou L, Le Y, Tian J, Yang X, Jin R, Gai X, et al. Cigarette smoke-induced RANKL expression enhances MMP-9 production by alveolar macrophages. *Internat J COPD*. 2019;14:81–91. doi: 10.2147/COPD.S190023.
29. Rey-Brandariz J, Perez-Ríos M, Ahluwalia JS, Beheshtian K, Fernández-Villar A, Represas-Represas C, et al. Tobacco patterns and risk of chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study. *Arch Bronchoneumol*. 2023;59(11):717–24. doi: 10.2147/COPD.S190023.