

PENGARUH PEMBERIAN SALMETEROL-FLUTIKASON TERHADAP KUALITAS HIDUP PASIEN PASCA TUBERKULOSIS

Adhi Nugroho Latief^{1,2*}, Pad Dilangga¹, Khairun Nisa Berawi^{1,3}, Anse Diana Valentiene Messah^{1,4}, Retno Ariza S. Soemarwoto^{1,2}, M. Junus Didiek Herdato¹, Apri Lyanda^{1,4}, Pusparini Kusumajati¹, Achmad Gozali^{1,2}

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung

³Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

⁴Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Rumah Sakit Umum Daerah Menggala Tulang Bawang

*)Email Korespondensi: adhisokazama@gmail.com

Abstract: The Effect of Salmeterol-Fluticasone Administration on the Quality of Life of Post-Tuberculosis Patients. TB patients who have been treated are likely to continue to experience long-term respiratory symptoms due to post-TB complications that worsen their quality of life. Tae Hoon et al.'s study, administration of inhaled indacaterol for 8 weeks in post-tuberculosis patients who experienced sequelae and caused obstruction experienced an improvement in FEV1 of 81.3 mL. However, there has been no study using a combination of bronchodilators with corticosteroids in post-tuberculosis patients. This study is an experimental study. This study used a randomized controlled trial method with a phase 2 clinical trial prospective cohort, to analyze the effect of salmeterol-fluticasone administration on the quality of life of post-tuberculosis patients. A total of 30 post-tuberculosis patients aged 18-85 years were randomly selected. Then the patient will be given an explanation of the procedure and asked for informed consent to be examined and treated. Patients are then given a questionnaire form to fill out independently with guidance. Patients are weighed, height is measured, oxygen saturation is checked, spirometry and chest X-ray examinations are performed. Post-tuberculosis patients were given salmeterol-fluticasone DPI at a dose of 250 mcg/50 mcg. Patients used the test drug for 3 months as much as 1 inhalation dose. After 3 months, the patient will be re-tested for a 6-minute walk, oxygen saturation, spirometry and chest X-ray examinations. There is an effect of salmeterol-fluticasone administration on the quality of life of post-tuberculosis patients.

Keywords: 6-minute walking test, Post tuberculosis, Salmeterol-fluticasone, Spirometry

Abstrak: Pengaruh Pemberian Salmeterol-Flutikason Terhadap Kualitas Hidup Pasien Pasca Tuberkulosis. Pasien TB yang telah diobati kemungkinan akan tetap mengalami keluhan gejala pernapasan jangka panjang akibat komplikasi dari pasca TB yang memperburuk kualitas hidup. Penelitian Tae Hoon dkk, pemberian indakaterol inhalasi selama 8 minggu pada pasien pasca tuberkulosis yang mengalami sequele dan menyebabkan obstruksi mengalami perbaikan VEP1 sebesar 81,3mL. Tetapi belum ada penelitian yang menggunakan kombinasi bronkodilator dengan kortikosteroid pada pasien pasca tuberkulosis. Penelitian ini adalah penelitian eksperimental. Penelitian ini menggunakan metode *randomized controlled trial* dengan pola uji klinis tahap 2 *Kohort Prospektif*, untuk menganalisis pengaruh pemberian salmeterol-flutikason terhadap kualitas hidup pasien pasca tuberkulosis. Sebanyak 30 pasien pasca tuberkulosis berumur 18-85 tahun yang dipilih secara acak. Kemudian pasien akan diberikan penjelasan mengenai prosedur dan meminta

inform consent dilakukan pemeriksaan dan perlakuan uji. Pasien kemudian diberikan form kuesioner untuk mengisi secara mandiri dengan panduan. Pasien ditimbang berat badan, diukur tinggi badan, dilakukan pemeriksaan saturasi oksigen, spirometri dan pemeriksaan foto toraks. Pasien pasca tuberkulosis diberikan obat salmeterol-flutikason DPI dosis 250 mcg/50 mcg. Pasien menggunakan obat uji selama 3 bulan sebanyak 1 dosis hisapan. Setelah 3 bulan pasien akan dilakukan kembali tes jalan 6 menit, dilakukan pemeriksaan saturasi oksigen, spirometri dan pemeriksaan foto toraks. Terdapat pengaruh pemberian salmeterol-flutikason terhadap kualitas hidup pasien pasca tuberkulosis.

Kata Kunci: Pasca Tuberkulosis, Salmeterol-flutikason, Spirometri, Uji jalan 6 menit.

PENDAHULUAN

Tuberkulosis adalah penyakit infeksi tertua dalam riwayat perjalanan umat manusia dan tetap menjadi salah satu masalah kesehatan dunia. Tahun 1993, TB di anggap sebagai *Global Emergency* dan canangkan oleh *World Health Organization/WHO* (PDPI, 2021). Penyakit tuberkulosis saat ini masih menjadi masalah utama di dunia. Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu penyakit infeksi penyebab kematian kedua setelah COVID-19 di seluruh dunia. Indonesia merupakan negara kedua dengan kasus terbanyak di dunia (WHO, 2021). Pasien TB yang telah diobati kemungkinan akan tetap mengalami keluhan gejala pernapasan jangka panjang akibat komplikasi dari pasca TB yang memperburuk kualitas hidup yang dikenal dengan istilah *post tuberculosis sequelae*. *Post tuberculosis sequelae* atau gejala sisa pasca tuberkulosis bermanifestasi dengan adanya gangguan pada parenkim paru, pleura & dinding dada, saluran pernapasan, mediastinum, dan vaskular (Khan et al, 2020).

Gejala sisa pasca TB berhubungan dengan respons imunologis pasien terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Mediator dan persinyalan imun memicu timbulnya nekrosis dan kavitas yang selanjutnya membentuk jaringan fibrosis sehingga dapat menimbulkan gejala sisa pasca TB (Calderon et al, 2013, Dutta et al, 2014 & Flynn et al, 2015). Berbagai bentuk sekuele dan komplikasi pada toraks dapat terjadi akibat penyakit tuberkulosis dan paling utama melibatkan paru, saluran udara, pembuluh darah, mediastinum, pleura, dinding dada, atau merupakan

kombinasi dari struktur tersebut (Khan et al, 2020, Kim et al, 2001).

Komplikasi sisa pasca TB sering tidak terdeteksi dalam 50 tahun ini. Hal tersebut berujung pada angka prevalens yang masih belum dapat dihitung secara pasti. Diperkirakan terdapat sisa pasca TB sebanyak 16-50% kasus di dunia (Manji et al, 2016). Penelitian Manji dkk 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 dkk terhadap 324 pasien pasca TB menunjukkan bahwa 48% pasien mengalami penurunan fungsi paru dengan gangguan obstruksi 21%, restriktif 11,25% dan campuran 2% (Manji et al, 2016 & Daniels et al, 2019).

Sekuele TB menimbulkan beberapa masalah, meliputi keluhan respirasi yang persisten, risiko infeksi saluran napas berulang dan gangguan fungsional. Sekuele TB dapat menyebabkan beban yang berat bagi pasien dan keluarga. Penelitian oleh Azzaky dkk di RSUP dr Sardjito Yogyakarta memperlihatkan hubungan yang bermakna antara luasnya sekuele dengan uji kapasitas fisis (uji jalan 6 menit/*six-minute walking test*) (Azzaky et al, 2014). Penelitian Tae Hoon dkk, pemberian indakaterol inhalasi selama 8 minggu pada pasien pasca tuberkulosis yang mengalami sekuele dan menyebabkan obstruksi mengalami perbaikan VEP1 sebesar 81,3mL (Kim et al, 2019). Tetapi belum ada penelitian yang menggunakan kombinasi bronkodilator dengan kortikosteroid pada pasien pasca tuberkulosis.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental. Penelitian eksperimental bertujuan untuk mempelajari korelasi sebab akibat dari suatu fenomena dengan memberikan perlakuan pada subjek penelitian dan efek yang diterima. Penelitian ini menggunakan metode *randomized controlled trial* dengan pola uji klinis tahap 2 *Kohort Prospektif*, untuk menganalisis pengaruh pemberian salmeterol-fluticasone terhadap perubahan fungsi paru pada pasien pasca tuberkulosis yang mengalami gejala obstruksi dan atau restriksi. Penelitian ini dilaksanakan di Rumah Sakit Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung pada bulan Agustus sampai Oktober 2022. Penelitian ini telah lolos kaji etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek Lampung dengan nomor 013/KEPK-RSUDAM/XII/2022.

Sebanyak 30 pasien pasca tuberkulosis berumur 18-85 tahun yang dipilih secara acak. Pasien akan dilakukan pemeriksaan antigen sarcov-19 terlebih dahulu. Kemudian pasien akan diberikan penjelasan mengenai prosedur dan meminta inform consent dilakukan pemeriksaan dan perlakuan uji. Pasien kemudian diberikan form kuesioner untuk mengisi secara mandiri dengan panduan. Pasien ditimbang berat badan, diukur tinggi badan, dilakukan pemeriksaan saturasi oksigen, spirometri dan pemeriksaan foto toraks.

HASIL

Pemeriksaan radiografi toraks dilakukan oleh radiografer RSAM dan tidak mengetahui pasien adalah subjek penelitian, alat yang digunakan adalah mesin X-Ray (GP Hitachi Radnext 50). Pembacaan ekspertise dilakukan oleh

Pasien pasca tuberkulosis diberikan obat salmeterol-flutikason DPI dosis 250 mcg/50 mcg. Pasien akan menggunakan obat uji selama 3 bulan dengan cara pemakaian setiap jam 6 pagi dan jam 6 malam sebanyak 1 dosis hisapan. Selama menggunakan obat uji, pasien akan dipantau dan diawasi secara langsung oleh peneliti melalui telepon seluler. Setelah 3 bulan pasien akan dilakukan kembali tes jalan 6 menit, dilakukan pemeriksaan saturasi oksigen, spirometri dan pemeriksaan foto toraks.

Sampel menunjukkan data tidak terdistribusi normal sehingga analisis perbedaan perubahan gambaran radiologis kelompok sampel menggunakan uji non parametrik yaitu *Mann Whitney test*. Data terlebih dahulu dilakukan uji normalitas dan homogenitas sebelum dilakukan analisis bivariat. Hasil uji normalitas menggunakan *Kolmogorov Smirnov* menunjukkan data tidak terdistribusi normal ($p < 0,05$). Hasil uji homogenitas menggunakan *Levene test* menunjukkan data tidak homogen ($p < 0,05$). Oleh karena itu, analisis bivariat pada penelitian ini menggunakan uji non parametrik. Analisis perbedaan perubahan Fungsi paru dan kualitas hidup pre dan post perlakuan dinilai menggunakan uji beda *Mann Withney*, sedangkan analisis hubungan antara fungsi paru dan kualitas hidup pre dan post perlakuan menggunakan uji korelasi *Spearman Rho*.

dokter spesialis radiografi toraks yang telah menekuni dibidangnya lebih dari 20 tahun. Berdasarkan tabel 1 diketahui bahwa kejadian fibrosis paru pada pasien pasca TB paling banyak di jumpai. Tidak terdapat perubahan radiografi toraks setelah mendapatkan terapi salmeterol-flutikason dpi pada pasien pasca TB.

Tabel 1. Distribusi Frekuensi gambaran lesi Radiografi Toraks pada Kelompok Salmeterol-Flutikason dan Indakaterol

Radiografi Toraks	Perlakuan	Pre	Post		p-value
			Tidak	Ya	
Fibrosis	Salmeterol-Flutikason	Tidak	2	0	1
		Ya	0	28	
Bronkiektasis	Salmeterol-Flutikason	Tidak	13	0	1
		Ya	0	17	
Atelektasis		Tidak	24	0	1

Salmeterol- Flutikason	Ya	0	6
---------------------------	----	---	---

Pengukuran fungsi paru dilakukan dengan menggunakan spirometer (Chestgraph HI-105). Parameter yang dinilai adalah VEP1/KVP, VEP1 dan KVP. Uji Spirometri dilakukan sesuai pedoman *American Thoracic Society and European Respiratory Society*. Parameter Kualitas hidup yang dinilai adalah Saturasi Oksigen, 6MWT dan mMRC. Berdasarkan tabel 2 diketahui

fungsi paru mayoritas kelompok obstruksi pasien pasca tuberkulosis pada sample sebanyak 29 pasien. Sebanyak 2 pasien mengalami perubahan perbaikan dari obstruksi menjadi normal pada pasien dengan uji menggunakan salmeterol-flutikason. Pada kelompok tidak memiliki perubahan secara bermakna.

Tabel 2. Analisis perbedaan pre dan post VEP1 pada kelompok Salmeterol-Flutikason

Perlakuan	Pre VEP1	Post VEP1		p-value
		Tidak Obstruksi	Obstruksi	
Salmeterol- Flutikason	Tidak Obstruksi	1	5	0.453
	Obstruksi	2	22	

Tabel 3. Analisis Perbedaan pre dan post KVP pada kelompok Salmeterol-Flutikason

Perlakuan	Pre KVP	Post KVP		p-value
		Tidak Restriksi	Restriksi	
Salmeterol- Flutikason	Tidak Restriksi	4	1	1.000
	Restriksi	2	23	

Berdasarkan tabel 3 diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara pre dan post KVP dengan pemberian salmeterol-flutikason. Tabel 4 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara

fungsi paru VEP1/KVP pasien pada perlakuan salmeterol-flutikason. Terdapat 15 pasien mengalami perubahan perbaikan setelah mendapatkan Salmeterol-flutikason.

Tabel 4. Analisis Perbedaan VEP1/KVP pre dan post pada Kelompok Salmeterol-Flutikason

Perlakuan	Pre VEP1/KVP	Post VEP1/KVP		p-value
		Tidak Obstruksi	Obstruksi	
Salmeterol- Flutikason	Tidak Obstruksi	15	0	0.000
	Obstruksi	15	0	

Tabel 5 menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna pada pemberian salmeterol-flutikason dan mengalami kenaikan jarak 54,334 meter pada uji 6MWT.

Tabel 6 menunjukkan terdapat perubahan perbaikan pada saturasi oksigen salmeterol-flutikason sebanyak 10 pasien. Kelompok secara uji tidak bermakna.

Tabel 5. Analisis 6MWT pre dan post pada Kelompok Salmeterol-Flutikason

Perlakuan	Pre 6MWT		Post 6MWT		p-value
	Jumlah	Rerata	Jumlah	Rerata	
Salmeterol-Flutikason	30	212,533	30	266,867	0,000

Tabel 6. Analisis Saturasi oksigen pre dan post pada Kelompok Salmeterol-Flutikason

Perlakuan	Pre SPO2	Post SPO2		p-value
		Penurunan	Normal	
Salmeterol-flutikason	Penurunan	3	10	0.092
	Normal	3	14	

PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan perbedaan radiografi toraks yang tidak bermakna antara pre dan post terapi kelompok salmeterol-flutikason. Berdasarkan tabel 1 diketahui bahwa terdapat kelainan struktur paru yang banyak dialami pasien pasca TB yaitu fibrosis dan bronkiektasis. Penelitian Ali dkk menunjukkan bahwa pasien pasca TB mengalami kelainan parenkim dan pleura berupa fibrosis, bronkiektasis, penebalan pleura, dan kehilangan volume paru (Ali et al, 2017 & Ali et al, 2018). Penelitian Zubair dkk mengevaluasi 3 jenis kelainan radiologis pasca TB yaitu fibrosis, bronkiektasis, dan penebalan pleura. Penelitian tersebut menunjukkan sebanyak 82,87% (266 orang) mengalami gejala sisa radiologis pasca TB (Zubair et al, 2021).

Penelitian Setiani dkk di Nusa Tenggara Timur menyebutkan bahwa 42,6% pasien bekas TB mengalami kelainan radiologi paru berupa fibrosis, infiltrat, kavitas, kalsifikasi, dan penebalan pleura (Maina, 2014). 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). Tuberkulosis paru merupakan proses *remodelling* yang berujung pada formasi sikatrik, bronkiektasis, perubahan parenkim

paru, jaringan fibrosis, dan pengurangan volume paru (Hsu et al, 2020).

Berdasarkan Tabel 2 diketahui fungsi paru sebagian besar kelompok mengalami obstruksi pada pasien pasca tuberkulosis pada sample sebanyak 29 pasien. Sebanyak 2 pasien mengalami perubahan perbaikan dari obstruksi menjadi normal pada pasien dengan uji menggunakan salmeterol-flutikason. Pada kelompok tidak memiliki perubahan secara bermakna. Berdasarkan tabel 3 diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara pre dan post KVP dengan perlakuan salmeterol-flutikason. Berdasarkan tabel 4 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara fungsi paru VEP1/KVP pasien pada perlakuan salmeterol-flutikason. Terdapat 15 pasien mengalami perubahan perbaikan setelah mendapatkan Salmeterol-flutikason.

Sejalan dengan penelitian Manji dkk yang menyebutkan bahwa terdapat kelainan fungsi paru pada pasien pasca TB berupa kelainan obstruksi, restriksi, dan campuran (Manji et al, 2016). Penelitian oleh Shanmugasundaram juga menyebutkan bahwa nilai KVP, VEP1, dan VEP1/KVP pada pasien pasca TB bermakna lebih rendah dibandingkan kelompok sehat. Gejala sisa pasca TB yang sering ditemui yaitu kelainan obstruksi yang dilihat dari pengukuran nilai VEP1/KVP dan restriksi yang dilihat dari nilai KVP. Respons kekebalan tubuh *host* terhadap Mtb akan mengakibatkan

remodelling paru yang dapat menimbulkan obstruksi saluran napas persisten dan restriksi pernapasan (Shanmugasundaram et al, 2022).

Pada penelitian Wan seo dkk dengan pemberian LABA (indakaterol inhalasi 150 µg sekali sehari) yang menargetkan pasca TB dengan tahanan aliran udara sedang hingga berat menunjukkan peningkatan skor gejala dan peningkatan bermakna melalui VEP1 sebesar 140 mL ($p < 0,001$) dibandingkan dengan plasebo pada 8 minggu pemberian terapi. Sampel penelitian yang dilakukan terbatas ($n = 29$), sebuah penelitian tentang dampak LAMA pada pasca TB menunjukkan bahwa pemberian tiotropium bromida inhalasi selama 8 minggu setiap hari dapat meningkatkan fungsi paru. Terdapat pola fungsi paru pada banyak kasus PPOK terkait TB bervariasi, dan fenotip spesifik mana yang memberikan respons terbaik terhadap terapi bronkodilator jangka panjang masih belum dapat ditentukan (Kim et al, 2019 & Seo et al, 2024).

Berdasarkan tabel 5 menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna pada pemberian salmeterol-flutikason dan mengalami kenaikan jarak 54,334 meter pada uji 6MWT. Berdasarkan tabel 6 menunjukkan terdapat perubahan perbaikan pada saturasi oksigen salmeterol-flutikason sebanyak 10 pasien. Pada kelompok secara uji tidak bermakna. Kondisi bekas TB kerap didapatkan pada sebagian besar penderita yang sembuh setelah selesai menjalani pengobatan TB (PDPI, 2021 & Pratama, 2019).

Hal ini sesuai dengan beberapa teori tentang kerusakan anatomis yang terjadi setelah infeksi TB dapat mempengaruhi fungsi paru. Pada orang yang tidak memiliki faktor resiko PPOK, obstruksi saluran napas terjadi karena destruksi luas pada saluran napas dan parenkim serta respons inflamasi sistemik sebagai reaksi tubuh terhadap proses infeksi aktif karena TB (Ehrlich et al, 2011). Setelah terjadi penyembuhan mikrobiologis penyakit menular, penyakit tuberkulosis dapat dikaitkan dengan kerusakan paru jangka panjang

dan gangguan ini yang dapat melibatkan terjadinya suatu obstruksi aliran udara dan atau terjadinya defek pola restriktif pada pemeriksaan spirometri (Powers et al, 2020).

Penelitian ini juga mengungkapkan bahwa pasien yang telah pulih dari tuberkulosis menunjukkan penurunan jarak tempuh dalam 6MWT. Temuan ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Azzaky dan rekan-rekannya, yang mencatat adanya keterbatasan fungsi dan fisik pada penderita sekuele tuberkulosis yang telah menyelesaikan pengobatan selama enam bulan. Hasil tersebut menunjukkan bahwa tingkat sekuele dari tuberkulosis paru memberikan dampak yang bermakna terhadap hasil tes berjalan enam menit, dengan jarak tempuh rata-rata mencapai $255,6 \pm 63,83$ meter (Azzaky et al, 2014)

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian diketahui bahwa kejadian fibrosis paru pada pasien pasca TB paling banyak di jumpai. Tidak terdapat perubahan radiografi toraks setelah mendapatkan terapi salmeterol-flutikason dpi pada pasien pasca TB. Diketahui fungsi paru mayoritas kelompok obstruksi pasien pasca tuberkulosis pada sample sebanyak 29 pasien. Sebanyak 2 pasien mengalami perubahan perbaikan dari obstruksi menjadi normal pada pasien dengan uji menggunakan salmeterol-flutikason. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara pre dan post KVP dengan pemberian salmeterol-flutikason. Terdapat perbedaan bermakna antara fungsi paru VEP1/KVP pasien pada perlakuan salmeterol-flutikason. Terdapat 15 pasien mengalami perubahan perbaikan setelah mendapatkan Salmeterol-flutikason. Terdapat hubungan bermakna pada pemberian salmeterol-flutikason dan mengalami kenaikan jarak 54,334 meter pada uji 6MWT. Terdapat perubahan perbaikan pada saturasi oksigen salmeterol-flutikason sebanyak 10 pasien. Salmeterol-flutikason dapat dipertimbangkan untuk pasien pasca TB

terutama yang mengalami gejala sesak napas dan obstruksi saluran napas.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali MG., Muhammad ZS., 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. *Eur. Respir. J.* 52, PA2745.
- Ali M., & Basuki SW. 2017. Gambaran Kelainan Spirometri Pada Pasien Bekas TB Yang Mengalami Sesak Napas Di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Surakarta. Universitas Muhammadiyah Surakarta. Surakarta.
- Azzaky, Riyanto BS, Trisnawati I, Hisyam B, Sumardi, Budiono E, et al. 2014. Hubungan antara derajat sekuele tuberkulosis dengan uji jarak tempuh jalan 6 menit pada pasien dengan sekuele tuberkulosis paru. *J Respir Indo.* 34(3):127-31.
- Calderon VE., Valbuena G., Goetz Y., Judy BM., Huante MB., Sutjita P., et al., 2013. A humanized mouse model of tuberculosis. *PLoS One* 8, e63331-e63331.
- Daniels KJ., 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 J. Physiother.* 75, 1-8.
- Dutta NK., Illei PB., Jain SK., Karakousis PC., 2014. Characterization of a novel necrotic granuloma model of latent tuberculosis infection and reactivation in mice. *Am. J. Pathol.* 184, 2045-2055.
- Ehrlich RI, Adams S, Baatjies R, Jeebhay MF. 2011. Chronic airflow obstruction and respiratory symptoms following tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1-5.
- Flynn JL., Gideon HP., Mattila JT., Lin P, 2015. Immunology studies in non-human primate models of tuberculosis. *Immunol. Rev.* 264, 60-73.
- Hsu D., Irfan M., Jabeen K., Iqbal N., Hasan R., Migliori GB., Zumla A., Visca D., Centis R., Tiberi S., 2020. Post tuberculosis treatment infectious complications. *Int. J. Infect. Dis.* 92, S41-S45.
- Khan R., Malik NI., Razaque A., 2020. Imaging of Pulmonary Post-Tuberculosis Sequelae. *Pakistan J. Med. Sci.* 36, S75.
- Kim HY., Song KS., Goo JM., Lee JS., Lee KS., & Lim TH. 2001. Thoracic sequelae and complications of tuberculosis. *Radiographics.* 21(4) 839-858.
- Kim TH., Rhee CK., & Oh YM. 2019. Factors associated with indacaterol response in tuberculosis-destroyed lung with airflow limitation. *Tuberculosis and respiratory diseases.* 82(1) 35-41.
- Maina S., 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 Pulm. Med.* 16, 1-9.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2021. *Guideline Tuberkulosis PDPI 2021*. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 001:1-78.
- Powers M., Sanchez TR., Welty TK., Cole SA., Oelsner EC., Yeh F. & Navas AA. 2020. Lung Function and Respiratory Symptoms after Tuberculosis in an American Indian Population. *Annals of the*

- American Thoracic Society. 17(1) 38-48.
- Pratama R. 2019. Perbedaan Nilai VEP1 dan KVP pada Pasien Pasca Tuberkulosis Paru dengan dan Tanpa Riwayat Merokok di Medan. Universitas Sumatera Utara. Medan.
- Shanmugasundaram K., Talwar A., Madan K., Bade G., 2022. Pulmonary Functions and Inflammatory Biomarkers in Post-Pulmonary Tuberculosis Sequelae. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. 85, 175.
- Seo W., Kim HW., Kim JS., & Min J. 2024. Long term management of people with post-tuberculosis lung disease. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 39(1), 7.
- Zubair SM., Ali MG., Irfan M., 2021. Post tuberculosis radiological sequelae in patients treated for pulmonary and pleural tuberculosis at a tertiary center in Pakistan. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 92.
- WHO, 2021. Global tuberculosis report. *Glob. tuberculosis Rep.*