



Hubungan Polimorfisme Genetik Nicotinic Acelycholine Recepttor CHRNB4 dengan Hasil VEP1 dan KVP pada Pasien Penyakit Paru Obstriktif Kronik

Relationship of Nicotinic Acelycholine Receptor CHRNB4 Genetic Polymorphism with VEP1 and KVP Results in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients

Muhammad Haekal Hakim^{1*}, Setia Putra Tarigan², Amira Permatasari Tarigan³, Yuki Yunanda⁴, Noni Novisari Soeroso², Andika Pradana³

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan, 20155, Indonesia

²Divisi Onkologi Paru, Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Univesitas Sumatera Utara, Rumah Sakit Adam Malik, Medan, 20155, Indonesia

³Divisi Asma dan PPOK, Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Univesitas Sumatera Utara, Rumah Sakit Adam Malik, Medan, 20155, Indonesia

⁴Departemen Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran, Univesitas Sumatera Utara, Medan, 20115, Indonesia

*Penulis Korespondensi: haekal.hakim@gmail.com

Riwayat Artikel:

Naskah Masuk: 19 Februari 2026;

Revisi: 13 Maret 2026;

Diterima: 28 Maret 2026;

Terbit: 31 Maret 2026

Keywords: CHRNB4 rs1948; COPD; FEV₁; FVC; Spirometry.

Abstract: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous respiratory disorder resulting from interactions between environmental exposures, particularly cigarette smoke, and genetic susceptibility. Variants at the 15q25 locus, encompassing the CHRNA5–CHRNA3–CHRNB4 gene cluster, have been associated with smoking behavior and COPD. This study aimed to evaluate the association between CHRNB4 rs1948 polymorphism and spirometric parameters, namely forced expiratory volume in one second (FEV₁) and forced vital capacity (FVC). This case–control study included 110 subjects (55 COPD patients and 55 controls). COPD was diagnosed using post-bronchodilator spirometry according to Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) criteria. Genotyping was performed using allele-specific polymerase chain reaction, and associations with FEV₁ and FVC were analyzed using the Mann–Whitney U test. The COPD group showed significantly lower FEV₁, FVC, and FEV₁/FVC ratio compared to controls ($p < 0.001$). No significant association was found between CHRNB4 rs1948 polymorphism and the severity of FEV₁ ($p = 0.771$) or FVC ($p = 0.778$) impairment. The CHRNB4 rs1948 polymorphism was not associated with spirometric severity in COPD. These findings suggest that its contribution to COPD may not be mediated through direct effects on lung function.

Abstrak

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan gangguan respirasi heterogen akibat interaksi paparan lingkungan, terutama asap rokok, dan faktor genetik. Varian lokus 15q25 yang mencakup kluster gen CHRNA5–CHRNA3–CHRNB4 dikaitkan dengan perilaku merokok dan PPOK. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi hubungan polimorfisme CHRNB4 rs1948 dengan parameter spirometri, yaitu volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP₁) dan kapasitas vital paksa (KVP). Penelitian case–control melibatkan 110 subjek (55 PPOK dan 55 kontrol). Diagnosis ditegakkan dengan spirometri pasca-bronkodilator sesuai rekomendasi Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Genotipe dianalisis menggunakan allele-specific polymerase chain reaction, dan hubungan dengan VEP₁ serta KVP diuji menggunakan Mann–Whitney U. Kelompok PPOK memiliki VEP₁, KVP, dan rasio VEP₁/KVP yang lebih rendah dibandingkan kontrol ($p < 0,001$). Tidak ditemukan hubungan signifikan antara polimorfisme CHRNB4 rs1948 dengan derajat gangguan VEP₁ ($p = 0,771$) maupun KVP ($p = 0,778$). Polimorfisme CHRNB4 rs1948 tidak berhubungan dengan keparahan spirometri pada PPOK. Temuan ini mengindikasikan bahwa peran genetik tersebut terhadap PPOK kemungkinan tidak melalui penurunan fungsi paru secara langsung.

Kata kunci: CHRNB4 rs1948; KVP; PPOK; Spirometri; VEP₁.

1. PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan gangguan respirasi progresif dengan keterbatasan aliran udara persisten dan inflamasi kronik akibat paparan partikel atau gas berbahaya. PPOK menyebabkan lebih dari 3 juta kematian per tahun dan menjadi beban kesehatan global yang signifikan, terutama di negara dengan prevalensi merokok tinggi (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2023). Meskipun merokok merupakan faktor risiko utama, hanya sebagian perokok yang berkembang menjadi PPOK, menunjukkan adanya peran kerentanan genetik. Studi genome-wide association mengidentifikasi lokus kromosom 15q25, yang mencakup klaster gen *CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4*, sebagai determinan penting terkait perilaku merokok dan fungsi paru (Wain et al., 2020). Gen *CHRNA4* mengode subunit $\beta 4$ reseptor asetilkolin nikotinik yang berperan dalam ketergantungan nikotin dan respons inflamasi paru.

SNP rs1948 pada gen *CHRNA4* terletak di daerah 3'UTR yang berperan dalam regulasi ekspresi gen melalui interaksi dengan mikroRNA. Variasi pada wilayah ini berpotensi memengaruhi fungsi biologis yang berkaitan dengan PPOK. Namun, bukti mengenai hubungan spesifik *CHRNA4* rs1948 dengan parameter spirometri masih terbatas, terutama pada populasi Asia Tenggara, serta belum banyak mempertimbangkan faktor perancu penting seperti paparan rokok (misalnya pack-year).

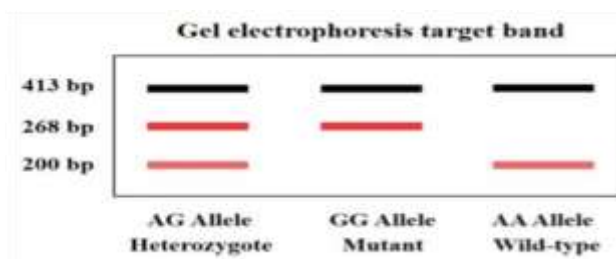
Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan antara polimorfisme *CHRNA4* rs1948 dengan parameter fungsi paru (VEP₁, KVP, dan rasio VEP₁/KVP) pada pasien PPOK.

2. METODE DAN BAHAN

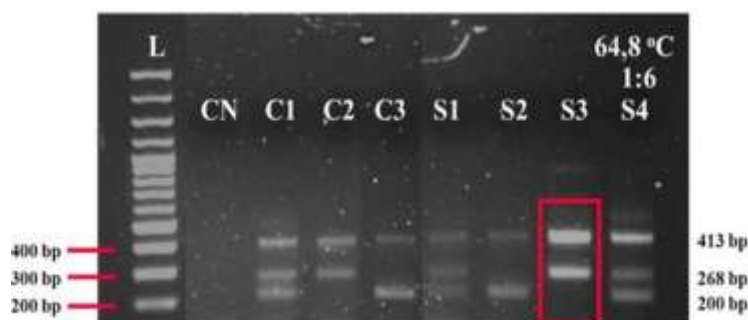
Penelitian ini merupakan studi *case-control* yang dilakukan di rumah sakit rujukan tersier. Pasien berusia ≥ 40 tahun dengan diagnosis PPOK yang telah dikonfirmasi berdasarkan kriteria Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (VEP₁/KVP pasca-bronkodilator $< 0,70$) direkrut secara berurutan. Protokol penelitian telah disetujui oleh Komite Etik Institusi, dan persetujuan tertulis (*informed consent*) diperoleh dari seluruh partisipan. Pasien dengan PPOK stabil dimasukkan dalam penelitian. Kriteria eksklusi meliputi eksaserbasi akut dalam empat minggu terakhir, asma yang menyertai, tuberkulosis paru aktif, bronkiektasis, penyakit paru interstisial, keganasan, atau penyakit sistemik signifikan lainnya yang dapat memengaruhi fungsi paru.

Ekstraksi Data

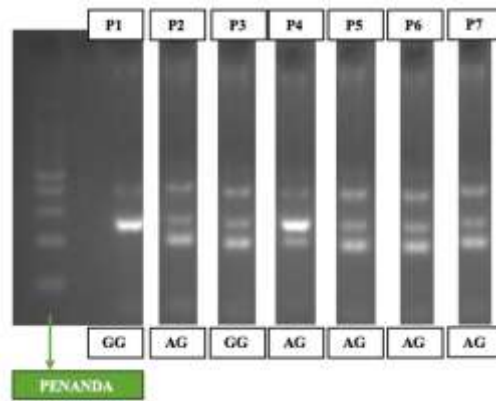
Data diperoleh dari hasil pemeriksaan spirometri dilakukan menggunakan spirometer yang telah dikalibrasi sesuai dengan pedoman internasional. Nilai VEP_1 , KVP, dan rasio VEP_1/KVP pasca-bronkodilator dicatat dan dinyatakan sebagai persentase dari nilai prediksi jika diperlukan. Sampel darah vena perifer dikumpulkan, kemudian DNA genom diekstraksi menggunakan protokol standar. Genotiping *CHRNA4* rs1948 (A/G) dilakukan menggunakan metode PCR–RFLP. Produk PCR dicerna dengan enzim restriksi spesifik dan divisualisasikan melalui elektroforesis gel agarosa untuk menentukan genotipe (AA, AG, GG) (Gambar 1, 2, dan 3). Penelitian yang pernah dilakukan di Indonesia oleh Dewi et al. dalam mendeteksi rs1948 pada 3'-UTR melalui metode ARMS PCR menunjukkan bahwa pada umumnya populasi A lebih dominan daripada G, sehingga G dianggap mutant. Berdasarkan sekuens DNA yang diambil sebagai referensi untuk desain primer dari NCBI, penelitian tersebut mendeskripsikan bahwa dari hasil gel elektroforesis akan didapatkan band yang berurut yang nantinya dibaca sesuai referensi untuk menentukan Alel pada sampel tersebut (Grippi *et al.*, 2022).



Gambar 1. Pasangan alel pada gen *CHRNA4* dinilai pada tingkat 200 *base pair* untuk Wild Type dan 268 *base pair* untuk mutan (Grippi *et al.*, 2022).



Gambar 2. Ilustrasi alel GG pada pemeriksaan elektroforesis (Grippi *et al.*, 2022).



Gambar 3. Contoh sampel kelompok PPOK, GG (Homozigot) pada sampel P1 dan P3 dan AG (Heterozigot) pada sampel P2, P4, P5, P6, dan P7.

Analisis Statistik

Analisis dilakukan untuk mengetahui frekuensi genotipe yang diuji terhadap keseimbangan Hardy–Weinberg menggunakan uji chi-square. Variabel kontinu dinyatakan sebagai rerata ± standar deviasi atau median (rentang interkuartil) tergantung pada distribusi data. Perbandingan parameter spirometri antar genotipe dilakukan menggunakan uji ANOVA satu arah atau Uji Kruskal–Wallis, diikuti dengan analisis post-hoc. Nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik.

3. HASIL PENELITIAN

Karakteristik Demografi Subjek Penelitian

Penelitian ini mengikutsertakan sebanyak 110 orang subjek penelitian. Subyek dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok pasien PPOK yang berjumlah 55 orang dan kelompok kontrol yaitu pasien yang bukan penderita PPOK di RS USU, RS Adam Malik Medan dan RS Mitra Sejati. Seluruh pasien telah memenuhi kriteria inklusi.

Tabel 1. Karakteristik Demografi Subjek Penelitian.

Karakteristik Demografi	PPOK n=55	Kontrol n=55
Usia, tahun		
Rerata ± SD	62,4 ± 7,83	50,75 ± 7,2
Median	64 (42 – 77)	50 (40 – 74)
Berat Badan, kg		
Rerata ± SD	60,37 ± 12,1	71,27 ± 12,39
Median	60 (36 – 85)	72 (34 – 96)
Tinggi Badan, cm		
Rerata ± SD	161,96 ± 5,77	163,47 ± 6,78
Median	162 (150 – 175)	164 (135 – 179)

IMT, kg/cm ²		
Rerata ± SD	22,87 ± 4,25	26,58 ± 4,13
Median	22,5 (13,72 – 30,86)	26,8 (18,3 – 34,7)
Pekerjaan, n (%)		
Petani	6 (10,9)	0
Wiraswasta	22 (40)	49 (89,1)
Pensiunan/purnawirawan	13 (23,6)	0
Supir/tukang becak/gojek	3 (5,5)	5 (9,1)
Pegawai swasta	3 (5,5)	0
PNS	4 (7,3)	0
Guru/dosen	2 (3,6)	0
Tukang bangunan	0	1 (1,8)
Tidak bekerja	2 (3,6)	0
Kebiasaan Merokok, n (%)		
Mantan perokok	55 (100)	54 (98,2)
Perokok	0	1 (1,8)
Derajat PPOK, n (%)		
0	0	55 (100)
PPOK Gold 1	1 (1,8)	0
PPOK Gold 2	7 (12,7)	0
PPOK Gold 3	33 (60)	0
PPOK Gold 4	14 (25,5)	0

Berdasarkan usia, kelompok PPOK lebih tua dibandingkan kelompok kontrol, dengan rerata usia $62,4 \pm 7,83$ tahun (median 64 tahun; rentang 42–77) dibandingkan $50,75 \pm 7,2$ tahun (median 50 tahun; rentang 40–74). Dari segi antropometri, berat badan rata-rata kelompok PPOK ($60,37 \pm 12,1$ kg) lebih rendah daripada kelompok kontrol ($71,27 \pm 12,39$ kg), meskipun tinggi badan relatif sebanding ($161,96 \pm 5,77$ cm vs. $163,47 \pm 6,78$ cm). Akibatnya, Indeks Massa Tubuh (IMT) pada kelompok PPOK (rerata $22,87 \pm 4,25$ kg/m²) tergolong dalam kategori normal hingga underweight. Berdasarkan profil pekerjaan menunjukkan sebagian besar kelompok kontrol (89,1%) berprofesi sebagai wiraswasta, sementara kelompok PPOK didominasi oleh wiraswasta (40%), pensiunan/purnawirawan (23,6%), dan petani (10,9%).

Mengenai kebiasaan merokok, seluruh subjek PPOK (100%) adalah mantan perokok, sedangkan pada kelompok kontrol, 98,2% mantan perokok dan hanya 1 orang (1,8%) masih aktif merokok. Sesuai kriteria inklusi, semua subjek kontrol tidak memiliki diagnosis PPOK (derajat 0), sementara pada kelompok kasus, mayoritas mengalami PPOK derajat berat : (60%) GOLD stadium 3 , (25,5%) stadium 4, dan (1,8%) stadium 1.

Hasil Pemeriksaan Spirometri

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Spirometri pada Kelompok PPOK dan Kontrol.

Variabel	PPOK (n=55)	Kontrol (n=55)	p
VEP1, %	35,8 (6,6-81,22)	76,34 ± 11,25	<0,001 ^a
KVP, %	57,27 ± 17,03	73,94 ± 12,1	<0,001 ^b

Rasio FEV1/FVC	50,98 ± 10,82	84,66 ± 6,28	<0,001 ^b
----------------	---------------	--------------	---------------------

^aMann Whitney, ^bT Independent, data disajikan dengan rerata±SD, median (*range*)

Hasil pemeriksaan spirometri pada 110 subjek menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok PPOK dan kelompok kontrol pada seluruh parameter fungsi paru yang diukur (Tabel 2). Nilai VEP₁ (Volume Ekspirasi Paksa detik pertama) pada kelompok PPOK dilaporkan sebagai median 35,8% dengan rentang 6,6–81,22%, jauh lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol (76,34% ± 11,25% ($p < 0,001$; uji Mann-Whitney)). Demikian pula, KVP (Kapasitas Vital Paksa) pada kelompok PPOK (57,27% ± 17,03%) secara signifikan lebih rendah daripada kelompok kontrol (73,94% ± 12,10%; $p < 0,001$; uji-t independen). Temuan paling khas untuk PPOK terlihat pada rasio VEP₁/KVP, di mana kelompok PPOK menunjukkan penurunan bermakna dengan rerata 50,98% ± 10,82%, dibandingkan kelompok kontrol yang mencapai 84,66% ± 6,28% ($p < 0,001$).

Hasil Pemeriksaan Spirometri Pada Kelompok PPOK

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Spirometri Kelompok PPOK.

Variabel	n = 55
VEP ₁ , %	
Rerata ± SD	38,03 ± 15,19
Median (IQR)	35,8 (6,6 – 81,22)
Derajat Obstruksi; n(%)	
Ringan	1 (1,8)
Sedang	6 (10,9)
Berat	34 (61,8)
Sangat berat	14 (25,5)
KVP, %	
Rerata ± SD	57,27 ± 17,03
Median (IQR)	56,6 (18,6 – 94,56)
Derajat Restriksi; n(%)	
Normal	8 (14,5)
Restriksi ringan	25 (45,5)
Restriksi sedang	19 (34,5)
Restriksi berat	3 (5,5)
Rasio VEP ₁ /KVP	
Rerata ± SD	50,98 ± 10,82
Median (IQR)	50,92 (24,57 – 69,96)
Kategori	
Normal	0
Obstruksi	55 (100)

Pemeriksaan spirometri pada 55 subjek menunjukkan bahwa seluruh subjek (100%) mengalami gangguan pola obstruktif, sebagaimana ditandai oleh rasio VEP₁/KVP yang seluruhnya di bawah nilai prediksi normal. Rerata rasio VEP₁/KVP adalah 50,98 ± 10,82%, dengan median 50,92% (rentang 24,57–69,96%). Nilai VEP₁ rata-rata sebesar 38,03 ± 15,19%,

dengan median 35,8% (rentang 6,6–81,22%), mengindikasikan derajat obstruksi yang bervariasi: sebagian besar subjek mengalami obstruksi berat (61,8%) dan sangat berat (25,5%), sementara hanya 1,8% dan 10,9% masing-masing berada pada kategori ringan dan sedang. Di sisi lain, nilai KVP menunjukkan adanya komponen restriktif pada sebagian besar subjek: 45,5% mengalami restriksi ringan, 34,5% restriksi sedang, dan 5,5% restriksi berat, sedangkan hanya 14,5% yang memiliki KVP dalam kisaran normal.

Keseimbangan Hardy-Weidenberg

Tabel 4. Uji Kesetimbangan Hardy–Weinberg pada Polimorfisme Genotip *CHRNA4* pada Pasien PPOK.

Genotip <i>CHRNA4</i>	Frekuensi Observasi	Frekuensi Alel	Frekuensi Harapan (HWE)	X ²	p
AG	38 (69,1)	A=0,345	30,6	2,91	0,088
GG	17 (30,9)	G=0,655	24,4		
Total	55 (100)				

Distribusi genotip *CHRNA4* pada 55 pasien PPOK terdiri atas 38 individu (69,1%) dengan genotip heterozigot AG dan 17 individu (30,9%) dengan genotip homozigot GG. Tidak ditemukan subjek dengan genotip AA dalam sampel ini. Untuk menilai apakah populasi sampel berada dalam kesetimbangan Hardy–Weinberg (HWE), dilakukan perhitungan frekuensi alel dan frekuensi genotip yang diharapkan berdasarkan prinsip HWE. Frekuensi alel G dan A masing-masing sebesar 0,655 dan 0,345. Uji Chi-square untuk kesesuaian (*goodness-of-fit*) menghasilkan statistik $\chi^2 = 2,91$ dengan p-value = 0,088. Karena p-value > 0,05, tidak terdapat bukti statistik yang cukup untuk menolak hipotesis nol, sehingga distribusi genotip *CHRNA4* dalam sampel ini tidak menyimpang secara signifikan dari kesetimbangan Hardy–Weinberg.

Tabel 5. Uji Kesetimbangan Hardy–Weinberg pada Polimorfisme Genetik *CHRNA4* pada Kelompok Kontrol.

Genotip <i>CHRNA4</i>	Frekuensi Observasi	Frekuensi Alel	Frekuensi Harapan (HWE)	X ²	p
GG	16 (29,1)	A=0,436	17,47	0,652	0,722
AG	30 (54,5)	G=0,564	27,05		
AA	9 (16,4)		10,47		
Total	55 (100)				

Tabel 5 menampilkan hasil analisis dengan uji kesetimbangan Hardy–Weinberg (Hardy–Weinberg Equilibrium/HWE) untuk polimorfisme genotip *CHRNA4* pada kelompok kontrol (n = 55). Berdasarkan frekuensi alel yang diamati—alel G = 0,564 dan alel A = 0,436—frekuensi genotip harapan di bawah asumsi HWE dihitung sebagai berikut: GG = 17,47, AG = 27,05, dan AA = 10,47. Frekuensi genotip observasi adalah GG = 16 (29,1%), AG = 30 (54,5%), dan AA = 9 (16,4%). Uji Chi-Square menunjukkan nilai $\chi^2 = 0,652$ dengan p = 0,722,

yang jauh lebih besar dari ambang signifikansi $\alpha = 0,05$. Hal ini mengindikasikan bahwa distribusi genotip *CHRNA4* pada kelompok kontrol tidak menyimpang secara signifikan dari ekspektasi Hardy–Weinberg.

Hubungan Polimorfisme Genotif *CHRNA4* dengan PPOK

Tabel 6. Hubungan Polimorfisme Genotif *CHRNA4* dengan PPOK.

Polimorfisme Gen Klaster	PPOK (n=55)	Kontrol (n=55)	p*	OR	95% CI
Gen <i>CHRNA4</i>					
AA	0	9 (16,4)	0,044	0,050	0,003-0,923
AG	38 (69,1)	30 (54,5)	0,679	1,192	0,518-2,744
GG (ref)	17 (30,9)	16 (29,1)			

*Regresi logistik

Analisis regresi logistik menunjukkan adanya asosiasi signifikan antara polimorfisme genotipe *CHRNA4* dan risiko PPOK. Dibandingkan dengan genotipe referensi GG, individu dengan genotipe AA memiliki odds yang jauh lebih rendah untuk menderita PPOK (OR = 0,050; 95% CI: 0,003–0,923; $p = 0,044$). Temuan ini mengindikasikan bahwa homozigot alel A pada lokus *CHRNA4* kemungkinan bersifat protektif terhadap perkembangan PPOK dalam populasi yang diteliti. Sebaliknya, genotipe heterozigot AG tidak menunjukkan hubungan signifikan dengan PPOK (OR = 1,192; 95% CI: 0,518–2,744; $p = 0,679$).

Perlu dicatat bahwa tidak ditemukannya kasus PPOK pada subjek bergentotipe AA ($n = 0$) menyebabkan kondisi *perfect separation* dalam model regresi logistik standar. Untuk memungkinkan estimasi parameter yang stabil, koreksi kontinuitas Haldane–Anscombe diterapkan dengan menambahkan nilai 0,5 pada setiap sel tabel silang 2×2 dalam perhitungan OR dan interval kepercayaannya.

Hubungan Polimorfisme Genotif *CHRNA4* dengan Fungsi Paru

a. VEP₁

Tabel 7. Hubungan Polimorfisme Genetik *CHRNA4* dengan VEP₁.

Genotif <i>CHRNA4</i>	VEP ₁				p*
	Ringan	Sedang	Berat	Sangat Berat	
AG	1 (2,6)	5 (13,2)	24 (63,2)	8 (21,1)	0,771
GG	0	1 (5,9)	10 (58,8)	6 (35,3)	

*Mann Whitney

Distribusi derajat obstruksi berdasarkan VEP₁ pada kedua genotipe *CHRNA4* menunjukkan pola yang relatif sejalan: pada kelompok genotipe AG, sebanyak 2,6% (1 subjek) mengalami obstruksi ringan, 13,2% (5 subjek) sedang, 63,2% (24 subjek) berat, dan 21,1% (8 subjek) sangat berat. Pada kelompok GG, tidak ditemukan kasus obstruksi ringan, sedangkan 5,9% (1 subjek) mengalami obstruksi sedang, 58,8% (10 subjek) berat, dan 35,3% (6 subjek)

sangat berat. Uji statistik Mann-Whitney menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna dalam derajat VEP1 antara kedua kelompok genotipe ($p = 0,771$).

b. KVP

Tabel 8. Hubungan Polimorfisme Genetik *CHRNA4* dengan KVP.

Genotif <i>CHRNA4</i>	KVP				p*
	Ringan	Sedang	Berat	Sangat Berat	
AG	8 (21,1)	15 (39,5)	14 (36,8)	1 (2,6)	0,778
GG	0	10 (58,8)	5 (29,4)	2 (11,8)	

*Mann Whitney

Berdasarkan distribusi derajat gangguan KVP, pada kelompok genotipe AG sebanyak 21,1% (8 subjek) memiliki KVP normal hingga ringan, 39,5% (15 subjek) mengalami restriksi sedang, 36,8% (14 subjek) restriksi berat, dan hanya 2,6% (1 subjek) dengan restriksi sangat berat. Sementara itu, pada kelompok genotipe GG, tidak ditemukan subjek dengan KVP normal/ringan; sebanyak 58,8% (10 subjek) mengalami restriksi sedang, 29,4% (5 subjek) restriksi berat, dan 11,8% (2 subjek) restriksi sangat berat. Uji statistik Mann-Whitney menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara kedua kelompok genotipe dalam hal derajat penurunan KVP ($p = 0,778$).

Hubungan Polimorfisme Genotif *CHRNA4* dengan Indeks Brinkman dan Derajat Fragerstrom

Tabel 9. Indeks Brinkman dan Derajat Fagerstrom pada Kelompok PPOK dan Kontrol.

Variabel	PPOK (n=55)	Kontrol (n=55)	p*
Index Brinkman, n (%)			
Ringan	11 (20)	11 (20)	0,693
Sedang	26 (47,3)	22 (40)	
Berat	18 (32,7)	22 (40)	
Derajat Fagerstrom, n (%)			
Ringan	17 (30,9)	27 (49,1)	0,115
Sedang	21 (38,2)	18 (32,7)	
Berat	17 (30,9)	10 (18,2)	

*Chi Square

Berdasarkan Tabel 9, tidak terdapat perbedaan bermakna dalam distribusi indeks Brinkman antara kelompok PPOK dan kontrol ($p = 0,693$). Pada kedua kelompok, sebagian besar responden memiliki paparan merokok kategori sedang hingga berat, dengan proporsi masing-masing 47,3% dan 32,7% pada kelompok PPOK, serta 40% untuk kedua kategori tersebut pada kelompok kontrol.

Sementara itu, meskipun tidak mencapai signifikansi statistik ($p = 0,115$), terlihat kecenderungan bahwa ketergantungan nikotin yang lebih berat lebih umum ditemukan pada

kelompok PPOK. Sebanyak 30,9% pasien PPOK memiliki ketergantungan nikotin berat menurut skor Fagerström, dibandingkan hanya 18,2% pada kelompok kontrol. Sebaliknya, proporsi ketergantungan ringan lebih tinggi pada kelompok kontrol (49,1%) dibandingkan PPOK (30,9%).

Indeks Brinkman pada Kelompok PPOK

Tabel 10. Hubungan Polimorfisme Genetik *CHRNA4* dengan Indeks Brinkman pada Kelompok PPOK.

Genotif <i>CHRNA4</i>	Indeks Brinkman			p*
	Ringan	Sedang	Berat	
AG	10 (26,3)	16 (42,1)	12 (31,6)	0,202
GG	1 (5,9)	10 (58,8)	6 (35,3)	

*Chi Square

Berdasarkan Tabel 10, terlihat distribusi subjek berdasarkan genotipe *CHRNA4* (AG dan GG) menurut kategori Indeks Brinkman, yaitu ringan, sedang, dan berat. Pada genotipe AG, sebanyak 10 subjek (26,3%) tergolong dalam kategori Indeks Brinkman ringan, 16 subjek (42,1%) dalam kategori sedang, dan 12 subjek (31,6%) dalam kategori berat. Sementara itu, pada genotipe GG, hanya 1 subjek (5,9%) yang berada dalam kategori ringan, sedangkan mayoritas subjek berada pada kategori sedang (10 subjek atau 58,8%) dan berat (6 subjek atau 35,3%). Uji statistik Chi-Square yang dilakukan untuk menilai hubungan antara polimorfisme genetik *CHRNA4* dengan kategori Indeks Brinkman menghasilkan nilai p sebesar 0,202. Nilai ini lebih besar dari batas signifikansi $\alpha = 0,05$, yang menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan statistik yang bermakna antara genotipe *CHRNA4* (AG vs GG) dengan tingkat keparahan paparan merokok yang diukur melalui Indeks Brinkman.

Derajat Fagerstrom pada Kelompok PPOK

Tabel 11. Hubungan Polimorfisme Genetik *CHRNA4* dengan Derajat Fagerstrom pada Kelompok PPOK.

Genotif <i>CHRNA4</i>	Derajat Fagerstrom			p*
	Ringan	Sedang	Berat	
AG	13 (34,2)	13 (34,2)	12 (31,6)	0,762
GG	4 (23,5)	7 (41,2)	6 (35,3)	

*Chi Square

Tabel 11 menunjukkan distribusi subjek berdasarkan genotipe *CHRNA4* (AG dan GG) menurut kategori Derajat Fagerstrom, yang diklasifikasikan menjadi ringan, sedang, dan berat. Pada genotipe AG, sebanyak 13 subjek (34,2%) tergolong kategori ketergantungan nikotin ringan, 13 subjek (34,2%) dalam kategori sedang, dan 12 subjek (31,6%) dalam kategori berat. Sementara itu, pada genotipe GG, terdapat 4 subjek (23,5%) dalam kategori ringan, 7 subjek

(41,2%) dalam kategori sedang, dan 6 subjek (35,3%) dalam kategori berat. Uji Chi-Square yang dilakukan untuk mengevaluasi hubungan antara polimorfisme genetik *CHRNA4* dan tingkat ketergantungan nikotin berdasarkan skor Fagerstrom menghasilkan nilai p sebesar 0,762. Nilai ini jauh lebih besar dari taraf signifikansi $\alpha = 0,05$, menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan statistik yang bermakna antara genotipe *CHRNA4* (AG vs GG) dengan derajat ketergantungan nikotin.

Secara keseluruhan, hasil ini menunjukkan bahwa meskipun terdapat perbedaan bermakna parameter spirometri antara kelompok PPOK dan kontrol, distribusi derajat gangguan fungsi paru relatif serupa antar genotipe *CHRNA4 rs1948*. Hal ini mengindikasikan bahwa variasi genetik tersebut kemungkinan tidak berperan langsung terhadap derajat penurunan fungsi paru pada populasi yang diteliti.

4. PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan tidak adanya hubungan bermakna antara polimorfisme *CHRNA4 rs1948* dengan derajat gangguan fungsi paru (VEP_1 dan KVP) pada pasien PPOK. Temuan ini mengindikasikan bahwa varian genetik tersebut kemungkinan tidak memiliki efek langsung yang kuat terhadap keterbatasan aliran udara.

Hasil ini sejalan dengan studi sebelumnya yang menunjukkan bahwa kluster gen *CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4* lebih konsisten berhubungan dengan perilaku merokok dan ketergantungan nikotin dibandingkan parameter fungsi paru secara langsung (Thorgeirsson et al., 2010; Lassi et al., 2016). Studi genome-wide association studies (GWAS) juga melaporkan bahwa efek genetik pada lokus 15q25 umumnya bersifat kecil dan sering dimediasi oleh paparan rokok kumulatif (Wain et al., 2020; Sakornsakolpat et al., 2019).

Tidak ditemukannya hubungan signifikan dalam penelitian ini dapat dijelaskan oleh beberapa faktor. Pertama, derajat PPOK pada subjek didominasi stadium berat hingga sangat berat, sehingga variasi fungsi paru lebih mencerminkan kerusakan struktural paru jangka panjang dibandingkan pengaruh satu varian genetik (Pillai et al., 2009; Barnes, 2014). Kedua, penggunaan kategori derajat spirometri dapat menurunkan sensitivitas dalam mendeteksi efek genetik dibandingkan analisis variabel kontinu (Graham et al., 2019). Ketiga, faktor perancu penting seperti paparan rokok (misalnya pack-year atau indeks Brinkman) dan ketergantungan nikotin belum dimasukkan dalam analisis multivariat, sehingga potensi efek tidak langsung melalui perilaku merokok tidak dapat dievaluasi secara optimal (Munafò et al., 2012; Bhatt et al., 2018).

Selain itu, ukuran sampel yang relatif terbatas juga dapat mengurangi kekuatan statistik untuk mendeteksi efek genetik yang kecil (Wain et al., 2020). Perbedaan karakteristik populasi serta desain penelitian dibandingkan studi sebelumnya juga dapat berkontribusi terhadap perbedaan hasil (Silverman et al., 2011).

Secara klinis, temuan ini menunjukkan bahwa genotipe *CHRNA4* rs1948 belum dapat digunakan sebagai penanda untuk memprediksi derajat keparahan gangguan fungsi paru pada PPOK. Penilaian tetap harus dilakukan secara komprehensif dengan mempertimbangkan faktor klinis, fungsi paru, dan riwayat paparan (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2024).

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Polimorfisme *CHRNA4* rs1948 tidak berhubungan secara signifikan dengan derajat keparahan gangguan VEP₁ maupun KVP pada pasien PPOK. Temuan ini mendukung hipotesis bahwa *CHRNA4* memengaruhi PPOK terutama melalui mekanisme perilaku yang berkaitan dengan kebiasaan merokok.

Kelebihan penelitian termasuk penelitian awal yang masih belum pernah dilakukan di Indonesia terutama di populasi Sumatera Utara, diharapkan menjadi referensi untuk penelitian lain kedepannya. Kekurangan penelitian meliputi jumlah sampel yang lebih sedikit dari banyak penelitian sebelumnya di dunia, dan kurangnya pemaparan mengenai ketergantungan nikotin melalui Fagerstrom dan pemeriksaan klister gen lain yang berpotensi menyebabkan pleiotropi pada sampel.

Penelitian selanjutnya sebaiknya melibatkan jumlah sampel yang lebih besar, menggunakan desain longitudinal, serta model multivariat yang mencakup interaksi gen–lingkungan. Penggunaan parameter spirometri kontinu, rasio VEP₁/KVP, serta fenotipe PPOK yang lebih spesifik—seperti kuantifikasi emfisema berbasis pencitraan atau indeks hiperinflasi—dapat meningkatkan sensitivitas dalam mendeteksi efek genetik.

DAFTAR REFERENSI

- Aaron, S. D., Tan, W. C., Bourbeau, J., Sin, D. D., Loves, R. H., MacNeil, J., et al. (2017). Diagnostic instability and reversals of COPD diagnosis in individuals with mild to moderate airflow obstruction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 196(3), 306–314. <https://doi.org/10.1164/rccm.201612-2531OC>
- Adams, T., & Morris, J. (2023). *Nicotine addiction and smoking: Health effects and interventions*. StatPearls Publishing.

- Agarwal, A. K., Raja, A., & Brown, D. B. (2023). *Chronic obstructive pulmonary disease*. StatPearls Publishing.
- Agustí, A., Calverley, P. M., Decramer, M., Stockley, R. A., & Wedzicha, J. A. (2014). Prevention of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD Foundation Journal*, 1(2), 166–184. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.1.2.2014.0134>
- Agustí, A., Melen, E., DeMeo, D. L., et al. (2022). Pathogenesis of COPD: Understanding the contribution of gene–environment interactions across the lifespan. *The Lancet Respiratory Medicine*, 10, 512–524. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00555-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00555-5)
- Albert, P., Agustí, A., Edwards, L., Tal-Singer, R., Yates, J., & Bakke, P., et al. (2012). Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established COPD. *Thorax*, 67(8), 701–708. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201458>
- Allison, J. P., Hardy, R., Donaldson, G. C., Shaheen, S. O., Kuh, D., & Wedzicha, J. A. (2017). Combined impact of smoking and early life exposures on adult lung function trajectories. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 196, 1021–1030. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0506OC>
- Antariksa, B., Bahtiar, A., Wiyono, W. H., et al. (2023). *PPOK: Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia*. PDPI.
- Barnes, P. J. (2014). Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics in Chest Medicine*, 35(1), 71–86. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2013.10.004>
- Barnes, P. J. (2016). Inflammatory mechanisms in patients with COPD. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138, 16–27. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011>
- Barrie, E. S., Hartmann, K., Lee, S. H., Frater, J. T., Seweryn, M., Wang, D., et al. (2017). The CHRNA5/CHRNA3/CHRNA4 nicotinic receptor regulome: Genomic architecture, regulatory variants, and clinical associations. *Human Mutation*, 38(1), 112–119. <https://doi.org/10.1002/humu.23135>
- Benowitz, N. L., & Henningfield, J. E. (1994). Establishing a nicotine threshold for addiction. *JAMA*, 271(15), 1173–1175.
- Bhatt, S. P., Kim, Y. I., Harrington, K. F., et al. (2018). Smoking duration alone provides stronger risk estimate of chronic obstructive pulmonary disease than pack-years. *Thorax*, 73(5), 414–421. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210722>
- Bierut, L. J., et al. (2008). Variants in nicotinic receptors and risk for nicotine dependence. *American Journal of Psychiatry*, 165(9), 1163–1171. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07111711>
- Brusselle, G. G., Joos, G. F., & Bracke, K. R. (2011). New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*, 378(9795), 1015–1026. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60988-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60988-4)
- Celli, B. R., Cote, C. G., Marin, J. M., et al. (2004). The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*, 350(10), 1005–1012. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021322>
- Cho, M. H., Castaldi, P. J., Wan, E. S., et al. (2012). A genome-wide association study of COPD identifies a susceptibility locus on chromosome 19q13. *Human Molecular Genetics*, 21(4), 947–957. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr524>

- Cote, C. G., Dordelly, L. J., & Celli, B. R. (2007). Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest*, *131*(3), 696–704. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1610>
- Dani, J. A., & De Biasi, M. (2001). Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *70*(4), 439–446. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(01\)00652-9](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(01)00652-9)
- Dani, J. A., & Harris, R. A. (2005). Nicotine addiction and comorbidity with alcohol abuse and mental illness. *Nature Neuroscience*, *8*(11), 1465–1470. <https://doi.org/10.1038/nn1580>
- de Marco, R., Accordini, S., Marcon, A., et al. (2011). European Community Respiratory Health Survey (ECRHS): Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *183*, 891–897. <https://doi.org/10.1164/rccm.201007-1125OC>
- Dewi, A. L., Paramita, D. K., & Fachiroh, J. (2022). Tetra-primer amplification refractory mutation system (ARMS) PCR used to detect 3'UTR rs1948 mutation in CHRNA4. *Indonesian Journal of Biotechnology*, *27*(1), 1–7. <https://doi.org/10.22146/ijbiotech.64933>
- Eiserich, J. P., van der Vliet, A., Handelman, G. J., Halliwell, B., & Cross, C. E. (1995). Dietary antioxidants and cigarette smoke-induced biomolecular damage: A complex interaction. *American Journal of Clinical Nutrition*, *62*, 1490S–1500S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/62.6.1490S>
- Fagerström, K. (2012). Determinants of tobacco use and renaming the FTND to the Fagerström Test for Cigarette Dependence. *Nicotine & Tobacco Research*, *14*(1), 75–78. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntr137>
- Fan, H., Wu, F., Liu, J., et al. (2021). Pulmonary tuberculosis as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Translational Medicine*, *9*, 390. <https://doi.org/10.21037/atm-20-4576>
- Flora, A. V., Zambrano, C. A., Gallego, X., et al. (2013). Functional characterization of SNPs in the CHRNA3/B4 intergenic region associated with drug behaviors. *Brain Research*, *1529*, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.07.017>
- Forey, B. A., Thornton, A. J., & Lee, P. N. (2011). Systematic review with meta-analysis of smoking and COPD. *BMC Pulmonary Medicine*, *11*, 36. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-11-36>
- Gaddis, M. A., et al. (2007). The CHRNA5/CHRNA3/CHRNA4 gene cluster and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *176*(4), 339–345.
- Galkina, E., & Ley, K. (2009). Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Annual Review of Immunology*, *27*, 165–197. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132620>
- Gallego, X., Cox, R. J., Laughlin, J. R., Stitzel, J. A., & Ehringer, M. A. (2013). Alternative CHRNA4 3'-UTRs mediate the allelic effects of SNP rs1948 on gene expression. *PLoS One*, *8*(5), e63699. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063699>
- Gallego, X., Molas, S., Amador-Arjona, A., Marks, M. J., Robles, N., Butt, C. M., et al. (2012). Overexpression of the CHRNA4 gene in mice increases the loss of dopaminergic neurons after MPTP treatment. *Neuropharmacology*, *63*(7), 1256–1266.

- Gershon, A. S., Warner, L., Cascagnette, P., Victor, J. C., & To, T. (2011). Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: A longitudinal population study. *The Lancet*, 378, 991–996. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60990-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60990-2)
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. (2014). *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. <http://www.goldcopd.org>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. (2023). *Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. GOLD.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. (2024). *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2025 report (v1.0, 15 Nov 2024)*. GOLD.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. (2026). *Global strategy for the prevention, diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: 2026 report*. GOLD.
- Graham, B. L., et al. (2019). Standardization of spirometry 2019 update. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 200(8), e70–e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>
- Grippi, M. A., Antin-Ozerkis, D. E., Dela Cruz, C. S., Kotloff, R., Kotton, C. N., & Pack, A. I. (2022). *Fishman's pulmonary diseases and disorders* (6th ed.). McGraw-Hill.
- Guder, G., Brenner, S., Angermann, C. E., Ertl, G., Held, M., Sachs, A. P., et al. (2012). GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort study. *Respiratory Research*, 13(1), 13. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-13>
- Han, M. K., Agusti, A., Celli, B. R., Criner, G. J., Halpin, D. M. G., Roche, N., et al. (2021). From GOLD 0 to pre-COPD. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 203, 414–423. <https://doi.org/10.1164/rccm.202008-3328PP>
- Han, M. K., Ye, W., Wang, D., White, E., Arjomandi, M., Barjaktarevic, I. Z., et al. (2022). Bronchodilators in tobacco-exposed persons with symptoms and preserved lung function. *New England Journal of Medicine*, 387, 1173–1184. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204752>
- Hecht, S. S. (1999). Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 91(14), 1194–1210. <https://doi.org/10.1093/jnci/91.14.1194>
- Henderson, J., et al. (2016). Childhood respiratory infections and the development of asthma and COPD: The role of early-life exposures. *Thorax*, 71(9), 803–811.
- Hernández-Pérez, A., García-Gómez, L., Robles, R. E., Thirion-Romero, I., Osio-Echánove, J., Rodríguez-Llamazares, S., et al. (2023). Addiction to tobacco smoking and vaping. *[Journal unclear]*, 75(3). <https://doi.org/10.24875/RIC.23000117>
- Higham, A., & Singh, D. (2019). Chronic inflammation in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 14, 1611–1620.
- Hnizdo, E., Sullivan, P. A., Bang, K. M., & Wagner, G. (2002). Association between COPD and employment by industry and occupation in the US population. *American Journal of Epidemiology*, 156, 738–746. <https://doi.org/10.1093/aje/kwfl105>

- Hogg, J. C., & Timens, W. (2009). The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annual Review of Pathology*, 4, 435–459. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092145>
- Improgo, M. R., Scofield, M. D., Tapper, A. R., & Gardner, P. D. (2010). From smoking to lung cancer: The CHRNA5/A3/B4 connection. *Oncogene*, 29(35), 4874–4884. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.256>
- Janson, C. (2014). Exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2(4), 279–280.
- Jiang, J., Li, X., Hu, A., Zhou, G., Gao, Y., Xu, C., et al. (2025). Nicotine and neuronal nicotinic acetylcholine receptors: Unraveling the mechanisms of nicotine addiction. *Frontiers in Neuroscience*, 19. <https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1670883>
- Jones, J. G., Minty, B. D., Lawler, P., et al. (1980). Increased alveolar epithelial permeability in cigarette smokers. *The Lancet*, 1, 66–68. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(80\)90493-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(80)90493-6)
- Kaur-Knudsen, D., Bojesen, S. E., Tybjaerg-Hansen, A., & Nordestgaard, B. G. (2011). Nicotinic acetylcholine receptor polymorphism, smoking behavior, and tobacco-related diseases. *Journal of Clinical Oncology*, 29(21), 2875–2882. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.9870>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2019a). *Laporan riset kesehatan dasar (Riskesdas) 2018: Hasil utama*.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2019b). *Pedoman nasional pelayanan kedokteran tata laksana penyakit paru obstruktif*.
- Kirkham, P. A., & Barnes, P. J. (2020). Oxidative stress in COPD. *Redox Biology*, 33, 101485.
- Lassi, G., Taylor, A. E., Timpson, N. J., & Munafò, M. R. (2016). The CHRNA5-A3-B4 gene cluster and smoking. *Trends in Neurosciences*, 39(12), 851–861. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.10.005>
- Lee, J., Bloom, E. R., & Leischow, S. J. (2016). Smoking behavior and dependence among smokers with and without COPD. *Nicotine & Tobacco Research*, 18(5), 1050–1056.
- Li, X., Ortega, V. E., Ampleford, E. J., et al. (2018). Genome-wide association study of lung function and clinical implication in heavy smokers. *BMC Medical Genetics*, 19(1), 134. <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0656-z>
- Liu, Q., Liu, Z., Li, S., et al. (2018). Association and cis-mQTL analysis of variants in CHRNA genes with nicotine dependence. *Translational Psychiatry*, 8(1), 146. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0130-x>
- MacNee, W. (2006). COPD: Pathology, pathogenesis and pathophysiology. *BMJ*, 332(7551), 1202–1204. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7551.1202>
- Melen, E., et al. (2006). Polymorphism in CHRNA5 and CHRNA3 associated with COPD. *American Journal of Human Genetics*, 78(5), 936–943.
- Meza, D., Khuder, B., Bailey, J. J., et al. (2021). Mortality from COVID-19 in patients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 16, 2323–2326. <https://doi.org/10.2147/COPD.S318000>

- Munafò, M. R., Timpson, N., et al. (2012). Association between genetic variants on chromosome 15q25 locus and tobacco exposure. *Journal of the National Cancer Institute*, 104(10), 740–748. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs191>
- Nedeljkovic, I., Carlsen, K. C. L., Lødrup Carlsen, K. C., et al. (2018). Genetic susceptibility, smoking, and COPD: A review. *Respiratory Medicine*, 137, 1–12.
- Ortiz-Quintero, B., Martinez-Espinosa, I., & Perez-Padilla, R. (2022). Mechanisms of lung damage due to biomass-smoke exposure. *Cells*, 12(1), 67. <https://doi.org/10.3390/cells12010067>
- Pillai, S. G., Ge, D., Zhu, G., et al. (2009). A genome-wide association study in COPD. *PLoS Genetics*, 5(3), e1000421. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000421>
- Quan, C., et al. (2020). CHRN4 polymorphisms and smoking behavior in Asian populations. *Frontiers in Genetics*, 11, 512.
- Repapi, E., Sayers, I., Wain, L. V., et al. (2010). Genome-wide association study identifies loci associated with lung function. *Nature Genetics*, 42(1), 36–44. <https://doi.org/10.1038/ng.501>
- Rossaki, F. M., Hurst, J. R., van Gemert, F., et al. (2021). Strategies for COPD in low- and middle-income countries. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 15(12), 1563–1577. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1985762>
- Saccone, N. L., et al. (2010). Multiple loci at chromosome 15q25.1 affect smoking quantity. *Human Molecular Genetics*, 19(14), 2868–2876.
- Saccone, N. L., Wang, J. C., Breslau, N., et al. (2009). Nicotinic receptor gene cluster and nicotine dependence. *Cancer Research*, 69(17), 6848–6856. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-0786>
- Saccone, S. F., et al. (2007). Nicotinic receptor genes and nicotine dependence. *Human Molecular Genetics*, 16(1), 36–49. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl438>
- Saetta, M. (1999). Airway inflammation in COPD. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 160, S17–S20. https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.supplement_1.6
- Sakornsakolpat, P., Prokopenko, D., Lamontagne, M., et al. (2019). Genetic landscape of COPD. *Nature Genetics*, 51, 494–505. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0342-2>
- Sansone, L., Milani, F., Fabrizi, R., et al. (2023). Nicotine: From discovery to biological effects. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(19), 14570. <https://doi.org/10.3390/ijms241914570>
- Schermer, T. R., Robberts, B., Crockett, A. J., et al. (2016). Diagnosis of COPD and spirometry. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*, 26, 16059. <https://doi.org/10.1038/npjpcrm.2016.59>
- Sethi, S., & Murphy, T. F. (2021). COPD: Pathogenesis and pathophysiology. *Clinics in Chest Medicine*, 42(3), 431–444.
- Silverman, E. K., Vestbo, J., Agustí, A., et al. (2011). Genetics of COPD. *COPD*, 8, 121–135. <https://doi.org/10.3109/15412555.2011.558864>
- Smith, K. R., et al. (2009). Indoor air pollution from household fuels. *The Lancet*, 374(9700), 1844–1854.

- Stephens, S. H., Hartz, S. M., Hoft, N. R., et al. (2013). CHRNA gene cluster and smoking onset. *Genetic Epidemiology*, 37(8), 846–859. <https://doi.org/10.1002/gepi.21760>
- Stephens, S. H., Hartz, S. M., Zhang, X., et al. (2013). CHRNA gene cluster and nicotine phenotypes. *Addiction Biology*, 18(2), 257–269.
- Tager, I. B., Ngo, L., & Hanrahan, J. P. (1995). Maternal smoking and lung function. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 152, 977–983. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.3.7663813>
- Tarigan, A. P. (2022). *Buku ajar faal paru*. Program Studi Pulmonologi & Kedokteran Respirasi.
- Tashkin, D. P. (2008). *COPD: Current scientific understanding and therapeutic approaches*. Springer.
- Thorgeirsson, T. E., et al. (2010). Variant associated with nicotine dependence. *Nature*, 463(7278), 518–522.
- Tsuchiya, M., Asada, A., Kasahara, E., et al. (2002). Smoking and antioxidant levels. *Circulation*, 105, 1155–1157. <https://doi.org/10.1161/hc1002.105935>
- Van Dijk, W., Tan, W., Li, P., et al. (2015). FEV1/FVC definitions in COPD. *Annals of Family Medicine*, 13(1), 41–48. <https://doi.org/10.1370/afm.1714>
- Wain, L. V., Shrine, N., Artigas, M. S., et al. (2020). Genome-wide association analyses for COPD. *Nature Genetics*, 52(2), 116–117.
- Weinberger, S. E., Cockrill, B. A., & Mandel, J. (2019). *Principles of pulmonary medicine* (7th ed.). Elsevier.
- Weiss, R. B., Baker, T. B., Cannon, D. S., et al. (2008). CHRNA gene region and nicotine addiction. *PLoS Genetics*, 4(7), e1000125. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000125>
- Wheaton, A. G., Liu, Y., Croft, J. B., et al. (2017). COPD and smoking status. *MMWR*, 68(24), 533–538. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6824a1>
- Whirl-Carrillo, M., McDonagh, E. M., Hebert, J. M., et al. (2012). Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 92(4), 414–417. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.96>
- Wilk, J. B., Chen, T. H., Gottlieb, D. J., et al. (2009). GWAS of pulmonary function. *PLoS Genetics*, 5(3), e1000429. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000429>
- Wilk, J. B., et al. (2012). GWAS and airflow obstruction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 186(7), 622–632. <https://doi.org/10.1164/rccm.201202-0366OC>
- Wise, R. A. (2024). Chronic obstructive pulmonary disease. *MSD Manual Professional Edition*.
- Wisman, B. A., Mardiyah, R., & Tenda, E. D. (2015). Pendekatan diagnostik PPOK GOLD D. *Indonesian Journal of Chest*, 2(4), 180–190.
- World Health Organization. (2024). Global adult tobacco survey Indonesia report 2021.
- Yang, J., Wang, H., Chen, H., Hou, H., & Hu, Q. (2024). Genetic polymorphisms and nicotine dependence. *Heliyon*, 10(12), e33158. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e33158>

- Yang, K., McLaughlin, I., Shaw, J. K., Quijano-Cardé, N., Dani, J. A., & De Biasi, M. (2023). CHRNA5 variation and dopaminergic neurons. *Neuropharmacology*, 235, 109547. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109547>
- Young, R. P., & Hopkins, R. J. (2020). Prevention of COPD. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 190, 7. <https://doi.org/10.1164/rccm.201405-0883LE>
- Zhang, J., Lou, D., & Juo, S. H. H. (2011). Nicotinic receptor variants and COPD. *Respiratory Research*, 12, 158. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-158>
- Zhang, X., Yan, D., Shi, W., Li, J., Qin, C., Guo, Y., et al. (2018). CHRNA polymorphisms and COPD risk. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 32(1), e22160.
- Zhao, Z., Zhu, Q., Dou, S., et al. (2015). CHRNA variants and lung function. *Respiration*, 90(3), 210–219.
- Zuo, Y., et al. (2021). Nicotinic receptor signaling in airway inflammation. *Respiratory Research*, 22, 1–12.