

# Kadar HDAC<sub>2</sub> dan Nilai SGRQ-C pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik Riwayat Merokok yang Mendapat Terapi Kombinasi Inhalasi LABACS

Triwahju Astuti, Ungky Agus Setyawan, Sri Handayani Rahayu

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi  
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang

## Abstrak

**Latar belakang:** Pada pasien penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) terutama perokok terdapat pengurangan aktivitas dan ekspresi histone deacetylase-2 (HDAC<sub>2</sub>) yang diakibatkan oleh stres oksidatif. Rekomendasi GOLD untuk terapi PPOK grup C dan D adalah inhalasi kombinasi long-acting beta-2 agonist dengan kortikosteroid (LABACS). Sejauh ini belum ada penelitian yang menghubungkan kadar HDAC<sub>2</sub> serum dengan efikasi terapi tersebut, dalam hal kaitannya dengan resistensi kortikosteroid pada PPOK yang perokok. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar HDAC<sub>2</sub> serum pada pasien PPOK tersebut dan mengetahuinya dengan kualitas hidup (QoL).

**Metode:** Penelitian analisis potong lintang pada 36 pasien PPOK grup C dan D yang berobat di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang Indonesia pada Juni-Desember 2015. Pasien dikelompokkan menjadi kelompok tanpa dan dengan LABACS. Kadar HDAC<sub>2</sub> serum dinilai dengan ELISA dan QoL dinilai dengan St George's espiratory Questionnaire (SGRQ-C).

**Hasil:** Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kadar HDAC<sub>2</sub> serum kelompok tanpa dan dengan LABACS ( $p=0.628$ ). Tidak terdapat perbedaan bermakna pada skor SGRQ-C kelompok tanpa dan dengan LABACS ( $p=0.476$ ). Terdapat korelasi lemah tidak bermakna antara kadar HDAC<sub>2</sub> dan skor SGRQ-C ( $r=0.227$ ,  $p=0.183$ ).

**Kesimpulan:** Tidak terdapat perbedaan kadar HDAC<sub>2</sub> serum maupun skor SGRQ-C pada pasien PPOK grup C dan D dengan maupun tanpa LABACS. Tidak terdapat korelasi antara kadar HDAC<sub>2</sub> dengan skor SGRQ-C. (*J Respir Indo. 2017; 37: 241-8*)

**Kata kunci:** PPOK, kadar HDAC<sub>2</sub>, LABACS, SGRQ-C

## Levels of HDAC<sub>2</sub> and SGRQ-C in C and D Grup COPD Patients with Inhaled ICS/LABA and History of Smoking

### Abstract

**Background:** In chronic obstructive pulmonary disease (COPD,) especially in smoker patients, there is a reduction in histone deacetylase-2 (HDAC<sub>2</sub>) activity and expression which is caused by oxidative stress. It's linked with corticosteroids resistance. GOLD recommendation therapy for C and D group COPD is combination of long-acting beta-2 agonist and corticosteroids (LABACS). The association between levels of HDAC<sub>2</sub> serum in COPD patients with smoking history and efficacy of LABACS has not established yet. This study was aimed to determine levels of HDAC<sub>2</sub> serum in these patients and its relationship with the quality of life (QoL).

**Methods:** Cross sectional analytic study. 36 C and D population COPD patients in Saiful Anwar General Hospital Malang Indonesia were grouped into LABACS and no-LABACS. Expression HDAC<sub>2</sub> serum was assessed using Elisa and QoL was assessed using St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ-C).

**Results:** There was no significant difference in HDAC<sub>2</sub> serum between these groups ( $p=0.628$ ). There was no significant difference in score of SGRQ-C too ( $p=0.476$ ). There was a weak correlation between the levels of HDAC<sub>2</sub> serum and SGRQ-C score ( $r=0.227$ ,  $p=0.183$ ) but not significant.

**Conclusion:** There was no difference in HDAC<sub>2</sub> serum expression and SGRQ-C score in LABACS and no-LABACS group. There was no correlation between HDAC<sub>2</sub> serum expression and SGRQ-C score. (*J Respir Indo. 2017; 37: 241-8*)

**Keywords:** COPD, HDAC<sub>2</sub>, LABACS, SGRQ-C

---

**Korespondensi:** Triwahju Astuti

**Email:** astutidrparu@yahoo.co.id; **Hp:** 08123297361

## PENDAHULUAN

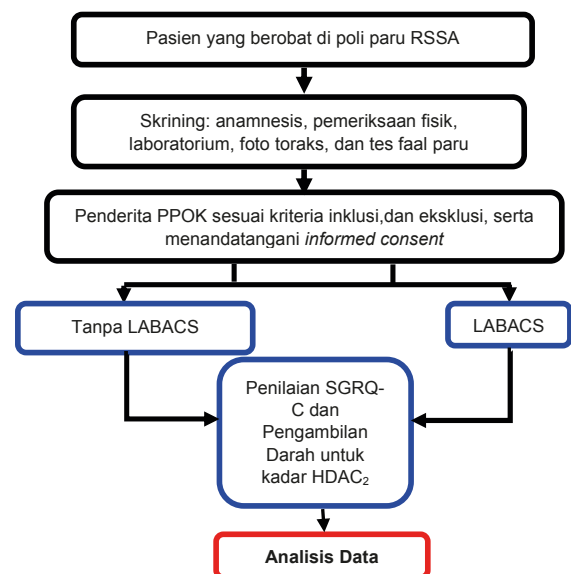
Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) menjadi masalah utama pada kesehatan masyarakat. Penyakit ini diperkirakan menjadi penyebab mortalitas ketiga terbanyak pada tahun 2020.<sup>1</sup> Patogenesis PPOK melibatkan berbagai interaksi sel dan mediator inflamasi serta menimbulkan kerusakan jaringan dan mekanisme perbaikan yang menyebabkan perubahan struktural yang menghasilkan keterbatasan aliran udara yang progresif.<sup>2</sup> Faktor risiko terpenting terjadinya PPOK adalah merokok. Sekitar 80% pasien PPOK memiliki riwayat terpajan asap tembakau dan 20% karena faktor lainnya seperti faktor keturunan atau pajanan terpajan debu, bahan kimia<sup>1-3</sup>

Eksresi gen inflamasi diregulasi oleh *asetilasi core histone* melalui aksi koaktivator, seperti *CREB-binding protein*, yang memiliki aktivitas *histone acetyltransferase* (HAT) intrinsik. Sebaliknya, represi gen inflamasi dimediasi melalui *histone deacetylase* (HDAC). Pada PPOK terdapat pengurangan aktivitas dan ekspresi HDAC yang diakibatkan oleh stress oksidatif dan stress nitrat sebagai hasil dari asap rokok dan inflamasi yang berat. Ada 11 kelas HDAC pada manusia namun yang berhubungan dengan penekanan *nuclear factor kappa beta* (NF-κB) yang memediasi ekspresi gen inflamasi oleh kortikosteroid adalah *histone deacetylase 2* (HDAC<sub>2</sub>). Sehingga penurunan ekspresi HDAC ini diperhitungkan dalam proses inflamasi serta terjadinya resistensi terhadap kortikosteroid.<sup>4</sup>

Rekomendasi *Global Obstructive Lung Disease* (GOLD) tahun 2015 untuk terapi PPOK *grup C* dan *D* adalah dengan inhalasi kombinasi *long-acting beta-2 agonist* dan kortikosteroid (LABACS) namun hubungan antara mekanisme efek antiinflamasi obat tersebut dengan kadar HDAC<sub>2</sub> masih belum jelas, terutama pada pasien-pasien yang merokok.<sup>1</sup> Penelitian tentang aktivitas HDAC<sub>2</sub> pada PPOK telah banyak dilakukan namun belum ada penelitian mengenai kadar HDAC<sub>2</sub> serum pada pasien PPOK. Penelitian ini bertujuan mengetahui bagaimana kadar HDAC<sub>2</sub> serum pada pasien PPOK riwayat merokok dikaitkan dengan terapi LABACS.<sup>1</sup>

## METODE

Penelitian ini dilakukan pada bulan Juni sampai Desember 2015. Setiap prosedur telah disetujui komite etik dan subjek yang terlibat telah menandatangani *informed consent*. Desain penelitian adalah analisis potong lintang pada 36 pasien PPOK yang memenuhi kriteria inklusi di poliklinik paru Rumah Sakit Umum Saiful Anwar (RSSA) Malang Indonesia. Subjek penelitian dikelompokkan menjadi kelompok tanpa LABACS dan kelompok dengan LABACS. Data dianalisis dengan SPSS seri 20.0. Kriteria inklusi meliputi: pasien PPOK laki-laki dengan riwayat merokok, usia 40 sampai dengan 80 tahun, *grup C* dan *D*, mendapat terapi LABACS ≥ 6 bulan dan belum mendapatkan terapi LABACS, tanpa tanda infeksi akut. Kriteria eksklusi meliputi pasien PPOK tidak merokok, *grup A* dan *B*, *grup C* dan *D* dengan kanker paru, *grup C* dan *D* yang mendapat kortikosteroid tunggal dan pasien yang mendapat terapi golongan xantin. Riwayat merokok didefinisikan sebagai seseorang yang merokok minimal 100 batang selama hidupnya tetapi saat ini dia sudah tidak merokok.<sup>5</sup> Alur penelitian dapat dilihat pada Gambar 1.



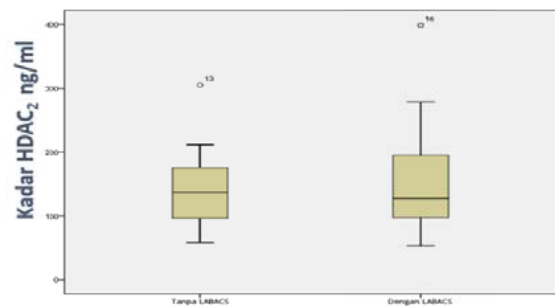
Gambar 1. Bagan alur penelitian

## HASIL

Penelitian ini melibatkan 18 pasien yang belum mendapatkan terapi LABACS dan 18 pasien yang sudah mendapatkan terapi LABACS. Rerata usia pasien 66.08 tahun dengan terbanyak pada rentang 61-70 tahun (63.89%). Sebagian besar dengan latar belakang pendidikan sekolah dasar (27.78%), pekerjaan terbanyak adalah pensiunan (33.33%) terdiri dari pensiunan guru, dosen, pegawai pemerintahan dan TNI. Lama telah terdiagnosis PPOK bervariasi, terbanyak adalah kurang dari 6 tahun (75%). Rata-rata subjek memiliki indeks masa tubuh (IMT) yang normal (41.67%). Subjek penelitian adalah dengan riwayat merokok dengan indeks Brinkman (IB) terbanyak adalah kategori sedang (50%). Karakteristik subjek dapat dilihat pada Tabel 1.

Sebanyak 52,78% subjek pada penelitian ini memiliki komorbid yaitu hipertensi (39%), penyakit jantung koroner (22%), gagal jantung (22%), riwayat stroke (11%) dan dislipidemia (6%). Rerata kadar

HDAC<sub>2</sub> serum pada kelompok tanpa LABACS adalah  $140.132 \pm 59.667$  ng/ml dan kelompok LABACS adalah  $152.068 \pm 84.575$  ng/ml. Kadar terendah pada kelompok tanpa LABACS yaitu 58.335 ng/ml dan kadar tertinggi adalah 305.350 ng/ml sedangkan kadar terendah pada kelompok LABACS adalah 53.063 ng/ml dan kadar tertinggi adalah 399.009 ng/ml. Seperti terlihat Tabel 2 dan Gambar 2.



Gambar 2. Grafik kadar HDAC2 pada penderita PPOK tanpa LABACS dan dengan LABACS

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik Pasien	Belum LABACS		LABACS		Total		
	n=18	%	n=18	%	n=36	%	
	Rata-rata	65.61	66.56		66.08		
Usia (tahun)	51-60	3	16.67	1	5.56	4	11.11
	61-70	10	55.56	13	72.22	23	63.89
	71-80	5	27.78	4	22.22	9	25.00
Tingkat pendidikan	Tidak sekolah	0	0	1	5.56	1	2.78
	SD	7	38.89	3	16.67	10	27.78
	SMP	5	27.78	2	11.11	7	19.44
	SMA	2	11.11	5	27.78	7	19.44
	Diploma	2	11.11	3	16.67	5	13.89
	Sarjana	2	11.11	4	22.22	6	16.67
	Buruh	6	33.33	4	22.22	10	27.78
Pekerjaan	Montir	1	5.56	2	11.11	3	8.33
	Pedagang	2	11.11	2	11.11	4	11.11
	Penjahit	2	11.11	1	5.56	3	8.33
	Pensiunan	4	22.22	8	44.44	12	33.33
	Petani	2	11.11	0	0.00	2	5.56
	Supir	1	5.56	1	5.56	2	5.56
	Ringan	1	5.56	2	11.11	3	8.33
Indeks Brinkman	Sedang	7	38.89	11	61.11	18	50.00
	Berat	10	55.56	5	27.78	15	41.67
Lama diagnosis (tahun)	<6	18	100.00	9	50.00	27	75.00
	6-10	0	0	8	44.44	8	22.22
	11-15	0	0	1	5.56	1	2.78
IMT	Normoweight	6	33.33	9	50.00	15	41.67
	Underweight	6	33.33	4	22.22	10	27.78
	Overweight	2	11.11	3	16.67	5	13.89
	Obesity	4	22.22	2	11.11	6	16.67
Komorbid	Tanpa komorbid	12	66.67	5	27.78	17	47.22
	Dengan komorbid	6	33.33	13	72.22	19	52.78
Grup PPOK	C	1	5.56	3	16.67	4	11.11
	D	17	94.44	15	83.33	32	88.89

Tabel 2. Kadar HDAC<sub>2</sub> pada penderita PPOK tanpa dan dengan terapi LABACS

	Kelompok Tanpa LABACS (n=18)	Kelompok LABACS (n=18)	p
Kadar HDAC <sub>2</sub> Serum (ng/ml)	140.132 ± 59.667	152.068 ± 84.575	0.628

Tabel 3. Uji beda SGRQ-C pada kelompok tanpa LABACS dan LABACS

SGRQ-C	Kelompok Penelitian	Rerata (n=36)	p
<i>Total score</i>	Tanpa LABACS	1585.361 ± 560.331	0.476
	Dengan LABACS	1442.605 ± 626.734	
<i>Symptom score</i>	Tanpa LABACS	370.083 ± 105.795	0.287
	Dengan LABACS	333.311 ± 98.245	
<i>Activity score</i>	Tanpa LABACS	578.328 ± 197.074	0.498
	Dengan LABACS	535.667 ± 175.987	
<i>Impact score</i>	Tanpa LABACS	636.950 ± 311.613	0.610
	Dengan LABACS	573.628 ± 417.985	

Tabel 4. Korelasi kadar HDAC<sub>2</sub> serum penderita PPOK dan skor SGRQ-C

SGRQ-C	Hasil Uji Korelasi Pearson	
<i>Total Score</i>	r	0.227
	p	0.183
<i>Symptom Score</i>	r	0.014
	p	0.936
<i>Activity Score</i>	r	0.017
	p	0.921
<i>Impact Score</i>	r	0.355*
	p	0.034

Uji beda dilakukan terhadap nilai SGRQ-C pada kedua kelompok dan dapat dilihat pada Tabel 3. Korelasi Pearson antara kadar HDAC<sub>2</sub> dengan skor SGRQ-C pada kedua kelompok pasien PPOK dapat dilihat pada Tabel 4.

## PEMBAHASAN

Subjek penelitian berada dalam sebaran usia terbanyak pada rentang usia 61-70 tahun (63.89%). Penelitian Setyawan dkk<sup>6</sup> di rumah sakit yang sama juga mendapatkan rerata usia pasien PPOK adalah 65.67 tahun.<sup>6</sup> Hasil ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan Wijaya dkk<sup>7</sup> serta Kandowanko dkk<sup>8</sup> juga di Malang.<sup>7,8</sup> Faktor sosial ekonomi merupakan salah satu faktor risiko terjadinya PPOK. Survei

ekonomi nasional 2006 melaporkan bahwa penduduk miskin menghabiskan 12.6% penghasilannya untuk konsumsi rokok.<sup>9</sup> Rata-rata tingkat pendidikan subjek pada penelitian ini adalah sekolah dasar (27.78%). Pekerjaan terbanyak adalah pensiunan (33.33%) dan buruh (27.78%) yang merupakan faktor risiko terjadinya PPOK karena terpajan zat berbahaya. Penelitian sebelumnya di Malang melaporkan tingkat pendidikan terbanyak adalah Sarjana (40%), dan pekerjaan terbanyak menunjukkan hasil yang sama dengan penelitian ini yaitu pensiunan.<sup>7,9</sup>

Penelitian Lamprecht dkk<sup>10</sup> di Swedia mendapatkan 32,12% subjek merupakan golongan sosial ekonomi dan tingkat pendidikan yang rendah. Status sosial ekonomi, tingkat pendidikan rendah, serta riwayat infeksi pernapasan berat terbukti berhubungan dengan tingginya prevalens PPOK, tingkat eksaserbasi, penurunan fungsi paru, dan mortalitas.<sup>10,11</sup>

Semua subjek pada penelitian memiliki riwayat merokok, dengan indeks Brinkman terbanyak kategori sedang (50%) diikuti oleh kategori berat (41.67%) dan ringan (8.33%). Indeks Brinkman berguna untuk menilai jumlah rokok yang dikonsumsi sepanjang hidup pasien.<sup>12</sup> Penelitian Kojima dkk<sup>13</sup> menyebutkan terdapat hubungan *dose-response* antara merokok dan risiko PPOK.<sup>13</sup> *Incidence rate* PPOK pada laki-laki *current smokers* lebih tinggi secara bermakna dibandingkan pada *non-smokers*, berturut-turut IRR dengan indeks Brinkman < 400, 400-799, dan 800+ adalah 1.2 (0.8-1.9), 2.7 (1.9-3.8), dan 4.6 (3.3-6.5).<sup>12,13</sup>

Sampel pada penelitian ini sebagian besar baru terdiagnosis sebagai PPOK kurang dari 6 tahun (75%), bahkan pada kelompok tanpa LABACS mencapai 100%. karena rekomendasi terapi GOLD pada grup C dan D adalah dengan pemberian LABACS sehingga pasien-pasien pada kedua grup tersebut rata-rata telah mendapat LABACS jika rutin berobat di Rumah Sakit Saiful Anwar. Semua kelompok penelitian memiliki IMT dalam batas normal (41.67%), sedangkan kelompok IMT kurang 27.78%. Insiden malnutrisi pasien PPOK

diperkirakan 26-47%, penurunan berat badan lebih 10% dari berat badan ideal menunjukkan prognostik faktor negatif independen dan kualitas hidup pasien yang rendah.<sup>14</sup>

Sebanyak 52.78% subjek penelitian memiliki komorbid, terbanyak yaitu hipertensi diikuti oleh penyakit jantung koroner, riwayat stroke, gagal jantung dan dislipidemia. Franssen<sup>15</sup> dan Rochester dkk<sup>16</sup> juga menuliskan bahwa komorbid terbanyak dari PPOK adalah penyakit kardiovaskuler termasuk hipertensi, penyakit jantung koroner dan gagal jantung.<sup>15,16</sup> Penelitian sebelumnya di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang tahun 2014, juga didapatkan komorbid terbanyak n kardiovaskuler.<sup>6</sup>

Pada penyakit jantung koroner, aktivasi sel imunitas dalam plak ateromatosa menginduksi produksi sitokin seperti *interferon-c*, *interleukin* (IL)-1, *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$ , IL-6 dan fase akut protein inflamasi (fibrinogen, C-reactive protein dan protein amiloid). Mediator-mediator tersebut terlibat dalam reaksi inflamasi pada PPOK. Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) dapat berkontribusi terhadap perkembangan penyakit kardiovaskular melalui hipoksia, peradangan sistemik, stres oksidatif, dan melalui penurunan kapasitas vasodilatasi. Gagal jantung dan PPOK merupakan penyakit dengan faktor risiko dan mekanisme yang sangat mirip seperti peradangan dan perubahan otot rangka.<sup>17</sup>

Rerata kadar HDAC<sub>2</sub> serum pada pasien PPOK tanpa LABACS adalah 140.132  $\pm$  59.667 ng/ml atau 0.140  $\pm$  0.597  $\mu$ g/ ml. Penelitian Ito dkk<sup>4</sup> menunjukkan ekspresi HDAC<sub>2</sub> dari sampel jaringan paru tidak perokok adalah 1.60 $\pm$ 0.16  $\mu$ g/ ml. Kemudian kadar ini menurun pada pasien PPOK *stage* 0 (1.10 $\pm$ 0.13  $\mu$ g/ ml), *stage* 1 (0.750 $\pm$ 0.077  $\mu$ g/ ml), *stage* 2 (0.300 $\pm$ 0.073  $\mu$ g/ ml), dan mencapai pengurangan maksimal (hampir 92%) pada pasien *stage* 4 (0.120 $\pm$ 0.042  $\mu$ g/ ml; p=0.001).<sup>4</sup> Kadar HDAC<sub>2</sub> serum cenderung menurun pada penelitian ini jika dibandingkan dengan kadar HDAC<sub>2</sub> pada sampel bukan perokok yang diperoleh Ito dkk<sup>4</sup>.

Rerata kadar HDAC<sub>2</sub> serum pada pasien PPOK yang telah mendapat terapi LABACS pada

penelitian ini adalah 152.068  $\pm$  84.575 ng/ml atau 0.152  $\pm$  0.846  $\mu$ g/ ml. Kecenderungan penurunan kadar HDAC<sub>2</sub> juga terlihat pada penelitian ini dibandingkan dengan kadar sampel bukan perokok yang diperoleh Ito dkk<sup>4</sup>.

Penelitian Huang dkk<sup>18</sup> yang meneliti tentang aktivitas HDAC pada *peripheral blood mononuclear cells* (PBMC) pasien PPOK menunjukkan jika dibandingkan dengan tidak perokok yang sehat, aktivitas HDAC pasien PPOK pada PBMC menurun 40% (13.06 $\pm$ 5.95 vs 21.39 $\pm$ 4.92 ( $\mu$ M/ $\mu$ g), p<0.001) dan aktivitas HDAC pada PBMC orang sehat yang merokok lebih rendah 40% dibandingkan orang sehat yang tidak merokok (12.50 $\pm$ 4.27 vs 21.39 $\pm$ 4.92  $\mu$ M/ $\mu$ g, p<0.001).<sup>18,19</sup> Pada PPOK terdapat penurunan kadar dan aktivitas dari HDAC<sub>2</sub>.<sup>4,18</sup>

Hasil uji beda rerata kadar HDAC<sub>2</sub> kelompok tanpa maupun dengan LABACS tidak berbeda bermakna (p=0.628) secara statistik namun terlihat kecenderungan peningkatan kadar HDAC<sub>2</sub> serum pada pasien PPOK yang mendapat LABACS (tanpa LABACS 140.132 $\pm$ 59.667, dengan LABACS 152.068 $\pm$ 84.575).

Penelitian Perng dkk<sup>19</sup> menunjukkan pemberian LABACS akan memperbaiki aktivitas HDAC pada sampel makrofag alveolar yang distimulasi hidrogen peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) namun penelitian tersebut tidak mengambil semua pasien PPOK serta tidak melihat status merokoknya.<sup>19</sup>

Kombinasi inhalasi LABACS saat ini digunakan pada terapi PPOK untuk memperbaiki fungsi paru dan kualitas hidup, mencegah eksaserbasi dan mengurangi angka masuk rumah sakit.<sup>19-23</sup> Kuesioner SGRQ-C dipakai untuk mengevaluasi tiga dimensi penyakit mulai dari gejala, aktivitas, dan dampak penyakit pada pasien PPOK. Skor tersebut berkisar dari 0 sampai 100 untuk setiap domain. Nilai yang lebih tinggi mencerminkan status kesehatan yang lebih buruk.<sup>24,25</sup> Penelitian ini menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara kualitas hidup yang diukur dengan SGRQ-C pada kelompok tanpa LABACS dan kelompok yang mendapat LABACS (p>0.005) namun tampak tren penurunan pada

setiap skor yang dinilai pada kelompok yang mendapat LABACS. Nilai bermakna terbaik ada pada skor gejala *symptom score* (0.287). Skor *gejala* menilai antara lain batuk, sesak dan frekuensi eksaserbasi. Penelitian ini menunjukkan perbaikan gejala pada subjek yang menggunakan LABACS.

Sejauh ini belum ada penelitian lain yang menghubungkan antara kadar HDAC<sub>2</sub> dengan kualitas hidup pasien PPOK. Penelitian ini menunjukkan hasil bahwa terdapat korelasi positif yang lemah namun tidak bermakna secara statistik antara kadar HDAC<sub>2</sub> serum dengan skor total SGRQ-C ( $r=0.227$ ;  $p>0.05$ ). Korelasi positif namun sangat lemah dan tidak bermakna ditunjukkan pada skor penilaian gejala ( $r=0.014$ ;  $p>0.05$ ) dan *aktivitas* ( $r=0.017$ ;  $p>0.05$ ). Korelasi positif yang juga lemah didapatkan pada skor penilaian dampak dan korelasi ini bermakna secara statistik ( $r=0.355$ ,  $p<0.05$ ). Skor penilaian dampak menunjukkan komponen terluas dari kuesioner yang mencakup seluruh gangguan pernafasan yang dialami pasien dalam kehidupan sehari-hari.<sup>25</sup> Korelasi positif ini antara skor SGRQ-C dengan kadar HDAC<sub>2</sub> menunjukkan bahwa semakin tingginya kadar HDAC<sub>2</sub> serum maka nilai skor SGRQ-C juga semakin meningkat namun korelasi diantara keduanya sangat lemah (skor penilaian gejala dan aktivitas) dan lemah (skor total) serta tidak bermakna secara statistik. Bisa dikatakan bahwa tidak ada korelasi antara kadar HDAC<sub>2</sub> serum dengan Skor SGRQ-C. Kuesioner SGRQ-C merupakan kumpulan kuisisioner yang terutama dikembangkan pada pasien yang tidak hanya tinggal di rumah. Hal ini dapat menyebabkan perolehan jawaban yang rancu karena pasien-pasien PPOK dengan tingkat keparahan yang berat akan cenderung untuk mengurangi aktivitas keluar rumah.<sup>26</sup> Kuesioner merupakan hal yang sangat subjektif, tergantung dari banyak hal termasuk tingkat pendidikan dan pada penelitian ini kebanyakan subjek berpendidikan rendah sampai menengah. Kondisi komorbid termasuk penyakit jantung kongestif, penyakit kardiovaskuler lainnya dan riwayat stroke juga dapat mempengaruhi buruknya kualitas hidup di luar kondisi PPOK. Penelitian ini mendapatkan pasien

dengan komorbid lebih banyak pada kelompok yang mendapatkan terapi LABACS dan hal ini sangat mempengaruhi kualitas hidup.<sup>26</sup>

Penelitian Gietema dkk<sup>16</sup> menunjukkan hubungan yang bermakna antara luasnya emfisema dan tebalnya dinding saluran napas dengan buruknya kualitas hidup yang diukur dengan SGRQ-C. Emfisema terutama berhubungan dengan penilaian skor aktivitas dan dampak namun ketika dihubungkan dengan skor total hubungannya menjadi lemah. Hal ini mengindikasikan adanya aspek lain yang berperan dalam menentukan kualitas hidup pasien PPOK.<sup>26</sup>

## KESIMPULAN

Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada kadar HDAC<sub>2</sub> serum maupun skor SGRQ-C pada pasien PPOK kelompok tanpa LABACS dan kelompok dengan LABACS. Tidak terdapat korelasi yang bermakna secara statistik antara kadar HDAC<sub>2</sub> serum dengan skor total SGRQ-C pasien PPOK grup C dan D dengan riwayat merokok.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Global Strategy For The Diagnosis (GOLD). Management, and prevention of chronic obstructive lung disease. GOLD; 2015.p.20-56.
2. Barnes PJ, Stephen IR. Pathophysiology of COPD. In: Peter JN, Jeffrey MD, Stephen IR, Neil CT, editors. Asthma and COPD: Basic mechanisms and clinical management, 2 nd edition. USA: Elsevier; 2009.p.425-47.
3. Nagaraj, Chandrakanth KH, Anand P, dan Sreenivasa M. Oxidative stress and antioxidant status in chronic obstructive pulmonary disease patients. Int J Pharm Bio Sci. 2011.p.2230-7605.
4. Ito K, Barnes PJ, Adcock IM. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. Eur Resp J. 2005;25:552-63.
5. US Centers for Disease Control and Prevention (USCDC). Health behaviors of adults: United States, 2005-2007. Vital and Health Statistics, Appendix II. 2010;10:484.

6. Setyawan UA, Susanthy D, Ridwan, Rasyid HA, and Hapsari HI. Decrease of interleukin 6 serum level, improvement of SGRQ and depression comorbidity in COPD patient population treated with medical rehabilitation. *Respirology APSR*. 2014;O-F-010.
7. Kandowanko JW, Djajalaksana S, Al Rasyid H. Depression in chronic obstructive pulmonary disease population and correlation with serum level interleukin (IL)-6 and quality of life. *J Respir Indo*. 2014;34:46-52.
8. Wijaya O, Teguh RS, Susanthy D, Asri M. Peningkatan persentase makrofag dan neutrofil pada sputum penderita penyakit paru obstruktif kronik berhubungan dengan tingginya skor COPD Assessment Test (CAT). *J Respir Indo*. 2012;32:240-9
9. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Rencana strategis kementerian kesehatan tahun 2015-2019. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2015.p.15
10. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E. COPD in never smokers results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011;139:752–63.
11. Kartaloğlu Z. Review articlesocioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Yüksek Bilim Konseyi, İstanbul. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2013;12:87-96.
12. Kakamu T, Tsuyoshi Tanabe, Shigeto Moriwaki, Hiroki Amano, Mikiko Kobayashi-Mura, Fujita Y. Cumulative number of cigarettes smoked is an effective marker to predict future diabetes. *Shimane J Med Sci*. 2013;22:76.
13. Kojima S, Sakakibara H, Motani S, Hirose K, Mizuno F, Ochiai M. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease, and the relationship between age and smoking in a japanese population. *J Epid*. 2007;17:54-60.
14. Smith C. COPD is a systemic disease the extrapulmonary manifestations. The extrapulmonary manifestations of COPD may not always be obvious. *CME*. 2009;27:1-7.
15. Franssen FME, Rochester CL. Comorbidities in patients with COPD and pulmonary rehabilitation: do they matter. *Eur Respir Rev*. 2014;23:131–41.
16. Dal Negro RW, Bonadiman L, Turco P. Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage. *Multidiscip Respir Med*. 2015;10:1-9.
17. Cavaille A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev*. 2013;22:454–75.
18. Huang P, Chen Y, Wen Ai, Xiaoli Li, Wei Guo, Zhang J. Histone deacetylase activity is decreased in peripheral blood monocytes in patients with COPD. *J Inflamm*. 2012;9:1-7.
19. Perng DW, Su KC, Chou KT, Wu YC, Chen CS, Hsiao YH. Long-acting b2 agonists and corticosteroids restore the reduction of histone deacetylase activity and inhibit H2O2-induced mediator release from alveolar macrophages. *Pul Pharmacol & Ther*. 2012;25:312-18
20. Barnes NC, Qiu YS, Pavord ID, Parker D, Davis PA, Zhu J. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:736–43.
21. Bourbeau J, Pota C, Francois M, Yasuhiro Y, Ronald O, Qutayba H. Effect of salmeterol/fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2007;62:938-43
22. Larsson K, Janson C, Lisspers K, Jorgensen L, Stratelis G, Telg G. Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: The PATHOS study. *J Intern Med*. 2013;273:584.
23. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, and Henderson G. The respiratory system: chronic obstructive pulmonary disease. In: Rang & Dale's Pharmacology. 7 th edition. 2012.p.336-46.

24. Paz-Díaz H, Montes de Oca M, López JM, Celli BR. Pulmonary rehabilitation improves depression, anxiety, dyspnea and health status in patients with COPD. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007;86:30-6.
25. Jones P, Forde Y. Manual: St George's respiratory questionnaire for COPD patients (SGRQ-C). UK: St George's University of London; 2008.p.2-10.
26. Gietema HA, Lisa DE, Harvey OC, Per SB. Impact of emphysema and airway wall thickness on quality of life in smoking-related COPD. *Respir Med.* 2013;107:1201-09.