

KARYA AKHIR

**PERBANDINGAN KADAR PROTEIN SURFAKTAN A SERUM
PADA PEKERJA PABRIK SEMEN**

SURFACTANT PROTEIN A SERUM LEVEL IN CEMENT WORKER

Disusun dan diajukan oleh

GUNAWAN

C118216201



PROGRAM STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

**PERBANDINGAN KADAR PROTEIN SURFAKTAN A SERUM
PADA PEKERJA PABRIK SEMEN**

SURFACTANT PROTEIN A SERUM LEVEL IN CEMENT WORKER

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar :

DOKTER SPESIALIS I ILMU PENYAKIT PARU

Disusun dan diajukan oleh

GUNAWAN

C118216201

Kepada

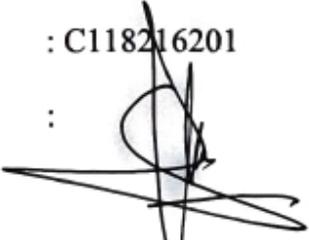
**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
PROGRAM STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI**

MAKASSAR

2021

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Tesis ini adalah hasil karya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Gunawan
NIM : C118216201
Tanda Tangan : 
Tanggal : 24 Februari 2021

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)
PERBANDINGAN KADAR PROTEIN SURFAKTAN A SERUM
PADA PEKERJA PABRIK SEMEN

Disusun dan diajukan oleh

GUNAWAN

C118216201

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

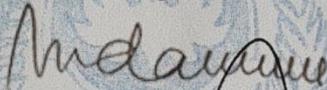
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada 24 Februari 2021

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

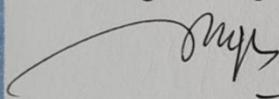
Pembimbing Utama



dr. Sita Laksmi Andarini, Ph.D, Sp.P (K)

Nip : 19730422200801 2008

Pembimbing Pendamping I



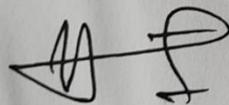
Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)
NIP. 19650723 1997 03 1 003

Pembimbing Pendamping II



dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D, FAPSR
NIP. 19770715 2006604 1 012

Ketua Program Studi



Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K)
NIP. 19720617 2000 12 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. Dr. Budi, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 19661231 1995 03 1 009

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama mahasiswa : Gunawan
NPM : C118216201
Program studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Departemen : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Tahun akademik : Juli 2017

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan kegiatan plagiat dalam penulisan usulan penelitian saya yang berjudul: Perbandingan kadar protein Surfaktan A serum pada Pekerja Semen.

Apabila suatu saat terbukti saya melakukan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Makassar, 24 Februari 2021



dr. Gunawan

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala karena rahmat dan bidadia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian ini. Penulisan penelitian ini dilakukan untuk memenuhi syarat dalam menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Tahap 1 pada Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, maka sulit untuk menyelesaikan penelitian ini. Oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada

1. **dr. Sita Laksmi Andarini, Ph.D, Sp.P (K)** sebagai pembimbing I yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.
2. **DR. dr. Muh. Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P (K)** sebagai pembimbing II yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan tesis ini
3. **dr.Arif Santoso, Sp.P, Ph.D (K)** sebagai pembimbing III yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.

Penghargaan dan ucapan terima kasih yang tidak terhingga kami sampaikan kepada **Dr. dr Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P, Sp.P(K), DR. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (K)** dan **Dr. dr. Harun Iskandar, SpP(K). Sp.PD. K-P** sebagai Tim Penguji yang tidak jemu-jemu memberikan saran, masukan dan koreksi demi kesempurnaan penelitian dan penyusunan tesis ini.

Perkenankan pula saya menyampaikan penghargaan terima kasih yang setinggi tingginya kepada :

1. **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A.**, selaku Rektor UNHAS, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan di Universitas Hasanuddin.

2. **Prof. dr. Budu M, Ph.D, Sp.M (K), M.Med.Ed**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Unhas yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi di Program Pendidikan Dokter Spesialis di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
 3. **dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K),Ph.D** selaku Manager PPDS Fakultas Kedokteran Unhas yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi di program pendidikan dokter spesialis Pulmonologi dan Kedokteran respirasi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
 4. **Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P, Sp.P (K)** sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS, atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di program pendidikan dokter spesialis Pulmonologi dan Kedokteran respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
 5. **Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** sebagai Ketua Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS, atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di program pendidikan dokter spesialis Pulmonologi dan Kedokteran respirasi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
 6. Seluruh staf pengajar Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan, dukungan dan motivasi dalam menjalani pendidikan di Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
1. Seluruh Guru/ Staf/ Konsulen di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
 2. Semua Pihak yang membantu dalam proses penelitian ini: PT. Semen Tonasa yang telah memberikan ijin untuk melaksanakan penelitian, Kepala klinik Tonasa, bagian hiperkes yang telah banyak memberikan bantuan dalam pelaksanaan penelitian, **dr. Fariz Nurwidya, PhD, Sp.P (K)** atas bantuannya dalam proses pemeriksaan kadar surfaktan di Laboratorium Imunologi.
 3. Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FKUI. Semua responden penelitian yang telah bersedia mengikuti penelitian ini.
 4. Rekan-rekan PPDS Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FK UNHAS.

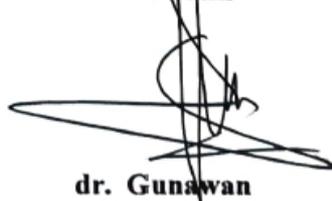
5. Istri (**drg. Hilma Haryafarty**) yang mendampingi dan memberikan dukungan moral dan materil, anak-anakku (**Razkha Alrumi Gunawan** dan **Rania Alesha Gunawan**) yang telah memberikan semangat, orang tua (bapak: **H. Muh. Nursid Husain, Sos** dan ibu: **Hj. Baharia Husa**) yang telah menanamkan semangat untuk terus melanjutkan pendidikan sejak dari kecil. Serta saudara saya **Faisal Nursid, Apt, MPH** turut memberikan dukungan moral kepada saya.
7. Staf administrasi dan rekan-rekan PPDS Departemen Pulmonologi dan Kedokteran respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
8. **dr. Joko Hendarto, M.Biomed, Ph.D** atas bimbingan dan analisis statistik pada penelitian kami.
9. Kepada Saudara/saudari, kerabat dan sahabat yang namanya tidak sempat saya tuliskan satu demi satu namun telah banyak membantu dan memberi dukungan selama mengikuti pendidikan dan atau melaksanan penelitian hingga selesainya tesis ini, kami ucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi tingginya

Tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan masukan, saran dan perbaikan terhadap tesis ini. Penulis pun menyampaikan permohonan maaf yang tulus kepada semua pihak atas segala kekhilafan dan kesalahan yang diperbuat. Semoga ilmu yang penulis dapat selama proses Pendidikan dapat bermanfaat untuk sesama dan semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala mencurahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua. Aamiin.

Penulis

Makassar , 24 Februari 2021

Penulis



dr. Gunawan

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Hasanuddin, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Gunawan
NPM : C118216201
Program Studi : Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Tesis
Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Hasanuddin **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul :

**PERBANDINGAN KADAR PROTEIN SURFAKTAN A SERUM PADA
PEKERJA SEMEN**

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan).

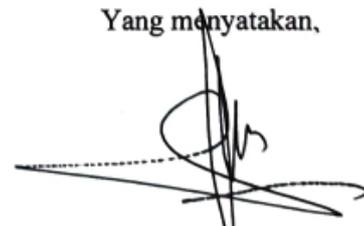
Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Universitas Hasanuddin berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya

Dibuat di : Makassar

Tanggal : 24 Februari 2021

Yang menyatakan,



(Gunawan)

ABSTRAK

Nama : Gunawan

Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Judul : Perbandingan kadar protein surfaktan A serum pada pekerja semen

Latar Belakang : *Pneumokonios* terjadi hampir diseluruh dunia dan merupakan masalah yang mengancam para pekerja semen. Beberapa kelainan serologis dapat ditemukan pada pasien pneumokoniosis. Kadar surfaktan (SP-A) serum meningkat pada pekerja yang terpajan silika sehingga mungkin dapat dijadikan sebagai penanda hayati untuk diagnosis awal penyakit paru kerja tetapi penelitian ini belum pernah dilakukan di Indonesia.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* dengan cara pemilihan sampel secara *consecutive sampling* pada bulan September 2017- Maret 2018. Jumlah total subjek sebanyak 88 subjek terdiri dari 67 subjek penelitian dan 21 subjek kontrol. Pemeriksaan kadar SP-A menggunakan metode ELISA. Subjek penelitian merupakan pekerja semen pada area produksi.

Hasil : Total subjek penelitian yang memenuhi kriteria sebanyak 67 orang dan subjek kontrol sebanyak 21 orang. Rerata kadar SP-A serum pada kelompok subjek penelitian atau kelompok terpajan sebanyak 6.02 ng/ml dan rerata kadar SP-A kelompok kontrol sebanyak 4.50 ng/ml. Perbedaan kadar SP-A antara kelompok terpajan dan kontrol berbeda namun tidak bermakna dengan dengan nilai $P=0,084$.

Kesimpulan : Kadar surfaktan A serum kelompok terpajan dengan kelompok kontrol berbeda namun tidak bermakna secara statistik.

Kata kunci: Kadar surfaktan A serum, pekerja semen.

ABSTRAK

Name : Gunawan
Study Program : Pulmonology and Respiratory Medicine
Title : Comparison between Surfactant protein A serum level in cement worker

Background: Pneumoconiosis occurs almost in entire worldwide. Pneumoconiosis had threaten cement workers. Serologic abnormalities had found in pneumoconiosis. Surfactant Protein A(SP-A) levels increased in silica exposed workers. Surfactant Protein A (SP-A) may be useful biomarkers for early diagnosis of pneumoconiosis but It have not yet study in Indonesia.

Method: Design of this study was observational with cross sectional. Sampling of cement exposed workers was done by consecutive sampling. Total subject was 88, approach population of 67 cement exposed workers from September 2017-March 2018 and 17 healthy people as control. Serum level of SP-A was measured by ELISA method. Cement exposed workers is worker in production area n worker in quarry area.

Results : The total number of research subjects who met the criteria was 67 people and control subjects were 21 people. The mean serum SP-A level in the study subject group or the exposed group was 6.02 ng / ml and the mean SP-A level in the control group was 4.50 ng / ml. The difference in SP-A levels between the exposed and control groups was different but not significant with a value of $P = 0.084$.

conclusion : Serum surfactant A levels in the exposed group and the control group were different but not statistically significant.

Key words: Serum surfactant A, cement workers

DAFTAR ISI

Sampul depan	i
Halaman pengajuan tesis.....	ii
Halaman pernyataan orisinalitas	iii
Surat pernyataan	iv
Lembar pengesahan.....	v
Kata pengantar.....	vi
Lembar persetujuan publikasi karya ilmiah.....	viii
Abstrak.....	ix
<i>Abstrak</i>	x
Daftar isi.....	xi
Daftar gambar.....	xiv
Daftar tabel.....	xv
Daftar lampiran.....	xvi
Daftar singkatan.....	xvii
1. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Pernyataan Penelitian.....	3
1.4 Tujuan Penelitian.....	3
1.4.1 Tujuan Umum.....	3
1.4.2 Tujuan Khusus.....	3
1.5 Manfaat Penelitian	3
2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Industri semen.....	6
2.1.1 Bahan baku dan komposisi semen.....	6
2.1.2 Jenis Semen.....	7
2.1.3 Cara pembuatan semen	7
2.1.3.1 Raw Material Preparation	9
2.1.3.1.1 Miring.....	9
2.1.3.2.2 Crusing.....	10
2.1.3.2.3 Preblending	10
2.1.3.1.4 Reclaming.....	10
2.1.3.1.5 Raw Material Grinding.....	10
2.1.3.2 Burning/ Clinkerization.....	11
2.1.3.2.1 Kalsiner	11
2.1.3.2.2 Rotary Klin.....	11
2.1.3.2.3 Grate cooler.....	11
2.1.3.3 Semen / Finish Grinding.....	12
2.1.3.4 Paking dan Dispacth.....	12
2.2 Pengaruh Debu Semen Terhadap Paru	12
2.2.1 Debu.....	12
2.2.2. Masker	13
2.2.2.1 Masker penyaring debu.....	13

2.2.2.2 Masker berhidung	13
2.2.2.3 Masker bertabung	13
2.2.2.4 Masker Kertas.....	13
2.2.2.5 Masker Plastik.....	13
2.2.2.6 Masker N96.....	13
2.2.3 Ukuran partikel debu.....	14
2.2.4 Mekanisme penimbunan debu dalam saluran pernapasan.....	14
2.2.5 Mekanisme penimbunan debu.....	16
2.2.1.3 Sifat Fisik dan Kimia.....	15
2.2.1.4 Faktor Penjamu.....	16
2.3 Pneumokoniosis.....	16
2.3.1 Pengaruh silika terhadap respon Imunologi.....	17
2.3.2 Patogenesis Pneumokoniosis.....	18
2.3.3 Silikosis Kronis.....	18
2.3.4 Silikosis massif progresif.....	19
2.3.5 Silikosis eksaserbasi.....	18
2.3.6 Silikosis akut.....	19
2.3.7 Mekanisme Penimbunan debu silica dalam Paru.....	20
2.3.8 Diagnosis Pneumokoniosis.....	21
2.3.9 Pemeriksaan Radiologi.....	22
2.4. Protein Surkatan A serum Biomarker silikosis.....	22
2.4.1 Komposisi metabolisme dan fungsi.....	22
2.4.2 Protein Surfaktan A.....	24
2.3.2.1 Cairan amnion	26
2.3.2.2 Cairan alveolar paru	26
2.3.2.3 Aspirasi Trakea.....	27
2.3.2.4 Dahak.....	27
2.3.2.5 Efusi plaura.....	27
2.3.2.5 Serum	28
2.4.3 Sintesis dan sekresi.....	28
2.4.4 Struktur dan fungsi.....	28
2.4.5 Peningkatan infeksius.....	28
2.4.6 Interaksi sel fagosit.....	31
2.5 Kerangka teori.....	28
2.6 Kerangka konsep	26

3. METODE PENELITIAN

3.1 Desain penelitian	34
3.2 Tempat dan waktu penelitian	34
3.3 Populasi penelitian	34
3.4 Cara pemilihan dan pengambilan sampel	34
3.5 Kriteria penelitian	34
3.5.1 Kriteria penerimaan subjek penelitian.....	34
3.5.2 Kriteria Penerimaan subjek kontrol.....	34
3.5.3 Kriteria Eksklusi.....	35
3.6 Penentuan besar sampel	35

3.7 Definisi operasional	36
3.8 Cara kerja.....	37
3.8.1 Pengumpulan data.....	37
3.8.2 Penelitian debu di lingkungan kerja.....	38
3.9 Alur penelitian	39
3.10 Analisis data.....	40
3.11 Penyajian data	40
3.12 Organisasi penelitian	40
3.13 Etika penelitian	41

HASIL PENELITIAN

4.1 Alur subjek Penelitian	42
4.2 Karakteristik subjek penelitian	43
4.3 Analisis Bivariat	46
4.3.1. Hubungan kadar Sp-A serum berdasarkan Subjek.....	46
4.3.2. Hubungan kadar Sp-A serum berdasarkan Umur.....	46
4.3.3. Hubungan kadar Sp-A serum berdasarkan Kelompok terpajan.....	47
4.3.4. Hubungan kadar Sp-A serum berdasarkan Radang saluran pernapasan...	48
4.3.6. Hubungan kadar Sp-A serum berdasarkan Lama kerja	49
4.3.7. Hubungan kadar Sp-A serum berdasarkan Riw. Merokok.....	50
4.3.8. Hubungan kadar Sp-A serum berdasarkan Indeks brinkman.....	50
4.3.9. Hubungan kadar Sp-A serum berdasarkan APD.....	51
4.3.10. Hubungan kadar Sp-A serum berdasarkan Area kerja	52
4.3.11. Kadar debu lingkungan kerja	53

PEMBAHASAN

5.1 Kriteria subjek penelitian	54
5.1. 1 Jenis Kelamin	54
5.1. 2 Umur	54
5.1. 3 Keluhan Respirasi	55
5.1. 4 Riwayat merokok.....	55
5.1. 5 Indeks Brinkman	55
5.1. 6 Penggunaan APD.....	56
5.1. 7 Lama kerja	56
5.1. 8 Area kerja	57
5.1. 9 Berdasarkan jenis subjek.....	57
5.1.10 Kadar debu total lingkungan kerja	57

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan.....	59
6.2 Saran.....	59

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN	60
Lampiran 1 Perencanaan kegiatan	64
Lampiran 2 Perencanaan biaya	64
Lampiran 3 Formulir Data dasar Subjek Penelitian.....	65
Foto Kegiatan Penelitian	66

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1 Skema Proses pembuatan Clinker.....	9
Gambar 2.1 Mekanisme Penimbunan debu saluran pernapasan.....	16
Gambar 2.2 Proses patogenesis kerusakan jaringan paru akibat silika.....	20
Gambar 2.3 Komposisi Surfaktan.....	24
Gambar 2.4 Kerangka teori penelitian.....	26
Gambar 2.5 Kerangka konsep penelitian.....	27
Gambar 3.1 Alur Penelitian.....	34
Gambar 4.1 Alur subjek yang memenuhi kriteria penelitian.....	37
Gambar 4.2 Perbandingan Karakteristik Subjek.....	39
Gambar 4.3 Grafik kadar SP-A serum berdasarkan kelompok terpajan.....	41
Gambar 4.4 Grafik kadar SP-A serum berdasarkan kelompok umur.....	42
Gambar 4.5 Grafik kadar SP-A serum berdasarkan kelompok keluhan respirasi.....	43
Gambar 4.6 Grafik kadar SP-A serum berdasarkan kelompok riw. pernapasan.....	44
Gambar 4.7 Grafik kadar SP-A serum berdasarkan kelompok pendidikan.....	45
Gambar 4.8 Grafik kadar SP-A serum berdasarkan kelompok lama kerja.....	46
Gambar 4.9 Grafik kadar SP-A serum berdasarkan penggunaan riw. merokok.....	47
Gambar 4.10 Grafik kadar SP-A serum berdasarkan kelompok IB.....	48
Gambar 4.11 Grafik kadar SP-A serum berdasarkan APD.....	49
Gambar 4.12 Grafik kadar SP-A serum berdasarkan area kerja.....	50
Gambar 4.13 Grafik hasil analisis Bivariat berdasarkan nilai p-value.....	51

DAFTAR TABEL

Tabel 1. 1 Komposisi semen.....	1
Tabel 1.2 Komposisi limit semen poland.....	7
Tabel 2.1 Skema proses pembuatan Clinker	8
Tabel 3.1 Master standar kadar surfaktan.....	31
Tabel 4.1 Karakteristik subjek.....	38
Tabel 4.3 Grafik kadar SP-A serum berdasarkan kelompok terpajan dan kontrol	41
Tabel 4.4 Grafik kadar SP-A serum berdasarkan kelompok umur.....	42
Tabel 4.5 Grafik kadar SP-A serum berdasarkan kelompok keluhan respirasi..	42
Tabel 4.6 Grafik kadar SP-A serum berdasarkan kelompok riw. pernapasan....	43
Tabel 4.7 Grafik kadar SP-A serum berdasarkan kelompok lama kerja	45
Tabel 4.8 Grafik kadar SP-A serum berdasarkan penggunaan riw. merokok.....	46
Tabel 4.9 Grafik kadar SP-A serum berdasarkan kelompok IB.....	47
Tabel 4.10 Grafik kadar SP-A serum berdasarkan APD.....	48
Tabel 4.11 Grafik kadar SP-A serum berdasarkan Area kerja.....	50
Tabel 4.12 Kadar debu total lingkungan kerja menurut area kerja.....	51

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Rencana Kegiatan.....	64
Lampiran 2. Rencana Anggaran Penelitian	64
Lampiran 3. Formulir Data Dasar Subjek Penelitian.....	65
Lampiran 4. Etik penelitian FK UNHAS.....	66
Lampiran 5. Hasil penelitian.....	67
Lampiran 6. <i>Dummy Table</i>	68

DAFTAR SINGKATAN

1. Al₂O₃ = Aluminium trioksida
2. APD = Alat Pelindung Diri
3. AT-II = Alveolar Tipe II
4. BAL = *Bronchoalveolar Lavage*
5. BB = Berat Badan
6. BG = Badan Golgi
7. BL = Badan Lamelar
8. Ca²⁺ = Calcium ion
9. cAMP = *cyclic Adenosine Monophosphat*
10. CaO = Kalsium oksida
11. CC16 = *Clara cell protein 16*
12. DPPC = *Dipalmitoyl Phosphatidyl Choline*
13. ELISA = *Enzyme Linked Immunosorbent assay*
14. FE = Fosfatidil Etanolamin
15. Fe₂O₃ = Feri oksida
16. FG = Fosfatidil Gliserol
17. FI = Fosfatidil Inositol
18. FK = Fosfatidil Kolin
19. IB = Indeks Brinkman
20. IGF-1 = *Insulin-like Growth Factor*
21. IL = Interleukin
22. ILO = *International Labour Organization*
23. IMT = Indeks Massa Tubuh
24. IPF = *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*
25. K₂O = Kalium oksida
26. K3 = Keselamatan dan Kesehatan Kerja
27. kDa = kilo Dalton
28. KVP = Kapasitas Vital Paksa
29. MARCO = *Macrophage receptor with collagenous structure*
30. MgO = Magnesium oksida
31. ml = milli liter
32. Mn₂O₃ = Mangan oksida
33. Na₂O = Natrium oksida
34. NAB = Nilai Ambang Batas
35. NALP3 = *Nacht domain, Leucine rich repeat and pyrin domain, containing Protein 3.*
36. ng = nano gram
37. nm = nano meter
38. P₂O₅ = Fosfor pentoksida
39. PAK = Penyakit Paru Akibat Kerja
40. PATHAUT = *Pathology Automation System*
41. PDGF = *Platelet Derived Growth Factor*
42. PMF = Fibrosis Masif Progresif
43. PPOK = Penyakit Paru Obstruksi Kronik
44. RE = Retikulum endoplasma

- 45. rpm = *revolutions per minute*
- 46. Sd = Sekolah dasar
- 47. SD = *Standar Deviasi*
- 48. SiO₂ = Silikon dioksida
- 49. SLTA = Sekolah Lanjutan Tingkat Atas
- 50. SLTP = Sekolah Lanjutan Tingkat Pertama
- 51. SO₃ = Sulfur trioksida
- 52. SP-A = *Surfactant Protein A*
- 53. SP-B = *Surfactant Protein B*
- 54. SP-C = *Surfactant Protein C*
- 55. SP-D = *Surfactant Protein D*
- 56. TB = Tinggi Badan
- 57. TB paru = Tuberkulosis paru
- 58. TGF- β = *Transforming Growth Factor beta*
- 59. TiO₂ = Titanium dioksida
- 60. TLRs = *Toll like receptors*
- 61. TM = Tubular mielin
- 62. TNF α = *Tumor Necrosis Factor Alpha*
- 63. WHO = *World Health Organization*

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dampak negatif dari industri semen adalah pencemaran udara oleh debu, industri semen berpotensi untuk menimbulkan kontaminasi diudara berupa debu. Debu tersebut berasal dari debu yang dihasilkan pada waktu pengadaan bahan baku, selama proses pembakaran, selama pengangkutan bahan baku ke pabrik dan bahan jadi keluar pabrik termasuk pengepakannya. Perlu disadari bahwa perkembangan kegiatan industri secara umum juga merupakan sektor yang sangat potensial sebagai sumber pencemaran yang akan merugikan bagi kesehatan dan lingkungan.¹ Penyakit paru yang disebabkan oleh debu yang berbahaya disebut Pneumokoniosis. Nama dari setiap *pneumokoniosis* berdasarkan dari sumber jenis paparan debu.²

PT. Semen Tonasa merupakan pabrik semen yang didirikan di kawasan Indonesia Timur tepatnya di Sulawesi Selatan yang terletak di desa Tonasa, Kecamatan Balocci, Kabupaten Pangkep, PT. Semen Tonasa memiliki tiga unit pabrik. Unit I dan II masing-masing berkapasitas 510.000 ton/pertahun dan 590.000 ton/pertahun, sedangkan unit III berkapasitas 2.300.000 ton/tahun. Jenis semen yang diproduksi oleh PT. Semen Tonasa seperti: Semen Portland type I, Semen Campur (PMC), Semen Portland Pozzolan (PPC), Semen Portland Type II, Semen Portland Type V, dan Semen Abu Terbang.⁴

Pabrik semen merupakan salah satu industri yang menghasilkan debu. Sebuah studi epidemiologi pada sebuah pabrik semen di Tansania, mengukur tingkat paparan debu dan ditemukan tingkat paparan debu yang tinggi pada *cranes* (38,64 mg/m³), *packing* (21,30 mg/m³), *crusher* (13,48 mg/m³), paparan debu yang rendah pada *cement mill* (3,23 mg/m³), *kiln* (2,87 mg/m³), *raw mill* (1,85 mg/m³), *maintenance* (1,16 mg/m³) dan administrasi (0,29 mg/m³).⁵ Sedangkan sebuah studi epidemiologi pada sebuah pabrik semen di Cibinong Cilacap, meneliti hubungan *Total Suspended Particulate* (TSP) dengan fungsi paru pekerja di

lingkungan industri. Kadar *Total Suspended Particulate* (TSP) yang tinggi di temukan pada *cement mill* CP.I (14,54 mg/m³), *cement mill* CP.I (18,05mg/m³), kadar TSP yang rendah pada *packing* (4,35 mg/m³), dan terendah pada pos Djuanda (0,03mg/m³). Dan berdasarkan hasil pengukuran fungsi paru menunjukkan bahwa 31,6% responden mempunyai fungsi paru normal dan sisanya 64,4% telah mengalami gangguan fungsi paru.⁴ Berdasarkan laporan pola penyakit dari Rumah Sakit PT. Semen Tonasa selama 5 tahun berturut-turut, penyakit saluran pernapasan menduduki peringkat pertama.⁴

Data dari *World Health Organization* (WHO) dan *The World Labor Organization* (ILO) pada tahun 2003 dilaporkan bahwa sekitar 1,7 juta pekerjaterpapaj debu silika dan sekitar 10% dari pekerja tersebut berisiko menderita silikosis di Amerika Serikat, penelitian yang sama menemukan bahwa di Jerman dilaporkan sebanyak 3.000 kasus yang terdiagnosis silikosis setiap tahun sejak tahun 1990an. Jepang melaporkan 1.000 kasus baru setiap tahun, Australia melaporkan lebih dari 1.000 kasus yang diprediksi terjadi setiap tahun. Setiap tahun Perancis melaporkan sekitar 300 kasus baru yang terdiagnosis silikosis, sedangkan Cina melaporkan 10 juta orang terdiagnosis silikosis dan 5.000 kematian diantaranya yang terjadi dari tahun 1991-1995.⁵

Pneumokoniosis merupakan salah satu penyakit utama akibat kerja, terjadi hampir diseluruh dunia dan merupakan masalah yang mengancam para pekerja.⁶ Penegakkan diagnosis *pneumokoniosis* tidaklah mudah, karena mempunyai gejala dan tanda yang mirip dengan penyakit paru yang lain yang tidak disebabkan oleh debu di tempat kerja dan memerlukan pemeriksaan radiologi sebagai pemeriksaan tambahan, penyakit ini timbul setelah pajanan debu yang cukup lama.^{6,7} Saat ini mulai dikembangkan penegakkan diagnosis secara dini dengan cara pemeriksaan Serologi. Banyak penelitian di Indonesia tentang pengaruh debu semen terhadap faal paru pekerja namun penelitian tentang pemeriksaan serologi terhadap pekerja semen belum ada. Sebuah penelitian menemukan kadar surfaktan A (SP-A) dan surfaktan D (SP-D) meningkat pada pasien dengan *Idiopatik Fibrosis Paru* (IPF) dengan pasien *Progresif Systemic Sclerosis* (PSS)^{7,8}, sedangkan penelitian Shi xin *et al* tahun 2007 menemukan kadar protein Surfaktan A (SP-A) serum meningkat pada pekerja yang terpajan silika. Kadar SP-A serum mungkin dapat digunakan

sebagai biomarker untuk diagnosis dini silikosis. Berdasarkan permasalahan tersebut peneliti merasa tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul “Perbandingan Kadar Serum Surfaktan Protein A (SP-A) pada Pekerja Pabrik Semen Tonasa (Studi pada semen Tonasa Pangkep Indonesia)”⁷

Fungsi dari Surfaktan adalah menurunkan tegangan permukaan di alveolus yang di produksi oleh sell alveolar tipe II, Ada empat protein terkait surfaktan, masing-masing memiliki fungsi yang berbeda. SP-A, SP-B, dan SP-C diisolasi dari sediaan *surface-active material* yang diperoleh dari lavage. SP-A dan SP-D memainkan peran penting dalam pertahanan *host*. SP-A dan SP-D merupakan komponen penting pada kekebalan bawaan dan tidak dianggap penting untuk fungsi surfaktan. Pada penelitian dengan hewan yaitu tikus dengan defisiensi SP-A memiliki fungsi paru normal, namun kerentanan terhadap berbagai agen infeksius meningkat. SP-A dan SP-D suatu komponen hidrofilik yang merupakan molekul pengenalan *broad-range pattern*. Kedua protein ini mengikat banyak mikroorganisme yang sama, membantu membersihkan mikroba dari ruang alveolar, dan berinteraksi dengan sel kekebalan efektor.⁸

SP-A adalah protein surfaktan yang pertama kali diidentifikasi oleh hubungannya dengan fosfolipid surfaktan. SP-A juga penting untuk fungsi surfaktan selama cedera paru akut. Fungsi utama SP-A sebagai kekebalan bawaan (*host*), yang akan mengikat berbagai mikroorganisme yang mempresentasikan *clearance* oleh sel fagosit sehingga mengubah fungsi kekebalan sel efektor. Ekspresi SP-A serum yang didapatkan diharapkan bisa menjadi alat diagnostik yang berguna sebagai diagnostik non-ivasif pada penyakit paru.^{9,10}

1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan uraian yang telah ditemukan di atas maka dapat disusun pertanyaan penelitian sebagai berikut :

1. Adakah ada hubungan perbandingan antara Peningkatan Kadar Serum Surfaktan Protein A (SP-A) para pekerja pabrik Semen yang terpapar debu?
2. Apakah ada hubungan perbandingan peningkatan Kadar Serum Surfaktan Protein A (SP-A) antara pekerja semen yang terpapar debu dengan kontrol?

1.3 Pernyataan penelitian

Apakah ada perbedaan Kadar SP-A serum pekerja semen dengan populasi normal serta faktor risiko yang mempengaruhi kadar SP-A serum pekerja semen.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum.

Mengetahui perbandingan kadar SP-A serum pekerja pabrik semen dengan populasi normal serta factor-faktor resiko yang mempengaruhi kadar SP-A Serum.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui hubungan antara kadar SP-A serum terhadap umur pada pekerja pabrik semen.
2. Mengetahui hubungan antara kadar SP-A serum dengan lama kerja pada pekerja pabrik semen.
3. Mengetahui hubungan antara kadar SP-A serum dengan riwayat merokok para pekerja pabrik semen.
4. Mengetahui hubungan antara kadar SP-A serum dengan Indeks Brinkman pada pekerja pabrik semen.
5. Mengetahui hubungan antara kadar SP-A serum dengan penggunaan masker sebagai APD pada pekerja pabrik semen.

6. Mengetahui kadar debu lingkungan pabrik semen.

14.3 Manfaat Penelitian

1. Ilmu pengetahuan

- a. Menambah pengetahuan dan meningkatkan kompetensi mengenai cara berpikir ilmiah dan membuat penelitian ilmiah.
- b. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai data dan informasi untuk penelitian selanjutnya.

2. Pihak Manajemen PT.X.

Sebagai bahan masukan dalam melakukan upaya pengendalian lingkungan, keselamatan dan kesehatan kerja bagi karyawan.

3. Karyawan PT.X

Sebagai informasi terkait sumber risiko bahaya ditempat kerja, terutama yang berhubungan dengan paparan debu, selain itu dapat memberikan rekomendasi agar tetap disiplin dalam penggunaan APD.

4. Mamfaat Klinis:

Sebagai alat penanda awal untuk memantau gangguan respirasi secara dini

Sebagai Evaluasi rutin Kesehatan paru pada pekerja semen di PT.X

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 INDUSTRI SEMEN

2.1.1 Bahan baku dan komposisi semen

Bahan baku yang dibutuhkan sebuah pabrik semen antara lain adalah batuan yang mengandung kapur (seperti batu kapur dan *chalk*), tanah liat (*clay*) pasir silika dan pasir besi serta *gypsum*.¹¹ Porsi batu kapur paling banyak digunakan disusul oleh pasir silika dan tanah liat, maka kebanyakan pabrik semen dibangun didekat tambang ketiga bahan baku tersebut untuk mengurangi biaya transportasi.¹² Apabila dalam bahan baku ini salah satu komponen tidak ditemukan atau kadarnya tidak mencukupi harus diberi bahan tambahan yang disebut bahan pengoreksi misalnya pasir besi dan pasir silika. Bahan baku terdiri dari kapur yang berasal dari gamping (65,2 %) silika dari pasir kuarsa (21,4%), alumina dari lempung (5,8%), besi dari pasir besi (3,4%) dan gipsum (3-5%) sebagai aditif yang berfungsi sebagai *retarder* yaitu bahan untuk memperlambat pengerasan awal semen dalam proses penggunaannya. Komposisi campuran tergantung dari komponen dasar yang dibutuhkan.¹³

Di dalam bahan baku, selain mengandung komponen dasar, juga mengandung komponen pengotor misalnya magnesium oksida, klorida, fosfor, flourida, sulfur dan alkali. Secara sederhana komponen semen dapat dilihat pada Tabel 2.1 Komponen pengotor akan mempengaruhi proses pembakaran dan kekuatan semen yang dihasilkan.^{13,14} Semen buatan dibedakan menjadi 2 kelompok besar, yaitu semen aluminat dengan kandungan aluminium tinggi dan semen *portland* dengan kandungan oksida kalsium yang tinggi. Jenis semen yang paling banyak diproduksi adalah jenis *portland*.¹⁵ Semen Portland terutama terdiri dari Oksida Kapur (CaO), oksida silika (SiO²), oksida alumina (Al₂O₃), Oksida Besi (Fe₂O₃). MgO, SO³, P₂O₅, Na²O, K²O, *free lime* dan *gypsum*.^{13,14}

Tabel 2.1
Komposisi Limit Semen Portland

Oksida	Komposisi % berat
CaO	60-67
SiO ₂	17-25
Al ₂ O ₃	3-8
CaCO ₃	0,5-6
CaO bebas	4-5
MgO	0,1-1
Na ₂ O + K ₂ O	0,1-5,5
TiO ₂	0,5-1,3
P ₂ O ₃	0,1-0,3
SO ₃	1-3

Dikutip dari (15)

2.1.2. Jenis-Jenis Semen

Semen portland digunakan dalam pembuatan beton harus merupakan jenis-jenis yang memenuhi syarat-syarat SII 0013-81 “Mutu dan uji semen”. Semen jenis ini memiliki nama lain Portland yang merupakan semen bubuk yang berwarna abu kebiruan. Kegunaannya antara lain untuk penggunaan umum seperti rumah dan bangunan tinggi.^{11,16} Berbahan dasar batu kapur atau gamping yang diolah dengan dalam suhu tinggi. diklasifikasinya pada tabel 2.2 dan skema pembuatan cliker table 2.3 dibawah ini.

Tabel 2.2
Komposisi Limit Semen Portland

Jenis Semen	Karakteristik Umum
Jenis I	Semen portland yang digunakan untuk tujuan umum.
Jenis II	Semen portland yang penggunaannya memerlukan ketahanan terhadap sulfat dan panas hidrasi sedang.
Jenis III	Semen portland yang penggunaannya memerlukan persyaratan awal yang tinggi setelah pengikatan terjadi.

Jenis IV	Semen portland yang dalam penggunaannya menuntut panas hidrasi yang rendah
Jenis V	Semen portland yang dalam penggunaannya menuntut ketahanan yang kuat terhadap sulfat.

Dikutip dari (16)

Tabel 2.3
Skema Proses Pembuatan *Clinker*

Jenis Semen	Karakteristik Umum
Jenis I	Semen portland yang digunakan untuk tujuan umum.
Jenis II	Semen portland yang penggunaannya memerlukan ketahanan terhadap sulfat dan panas hidrasi sedang.
Jenis III	Semen portland yang penggunaannya memerlukan persyaratan awal yang tinggi setelah pengikatan terjadi.
Jenis IV	Semen portland yang dalam penggunaannya menuntut panas hidrasi yang rendah
Jenis V	Semen portland yang dalam penggunaannya menuntut ketahanan yang kuat terhadap sulfat.

Dikutip dari (17)

2.1.3 Cara pembuatan semen

Semen merupakan salah satu bahan perekat yang jika dicampur dengan air mampu mengikat bahan-bahan padat seperti pasir dan batu menjadi suatu kesatuan utuh. Cara pembuatan semen dalam perkembangannya mengalami perubahan dari waktu ke waktu.² Dikenal tiga macam proses pembuatan semen yaitu cara basah, semi basah, dan kering, ketiga proses pembuatan semen yang berbeda terletak pada proses pinggilingan, homogenisasi dan durasi pekerjaan pada proses kering jauh lebih cepat. Pada proses tersebut, masing-masing memiliki keuntungan dan kerugian tergantung pada bahan mentah, biaya pemasangan instalasi, aspek lingkungan dan lain lain. Proses pembuatan yang paling baik dan banyak digunakan saat ini adalah proses kering karena *kiln* yang digunakan lebih pendek, sehingga bahan bakar lebih hemat dan kebutuhan air lebih sedikit. Hasil akhir pembuatan semen dengan cara ini relatif lebih banyak debu, sehingga menimbulkan dampak berupa polusi udara. Dalam

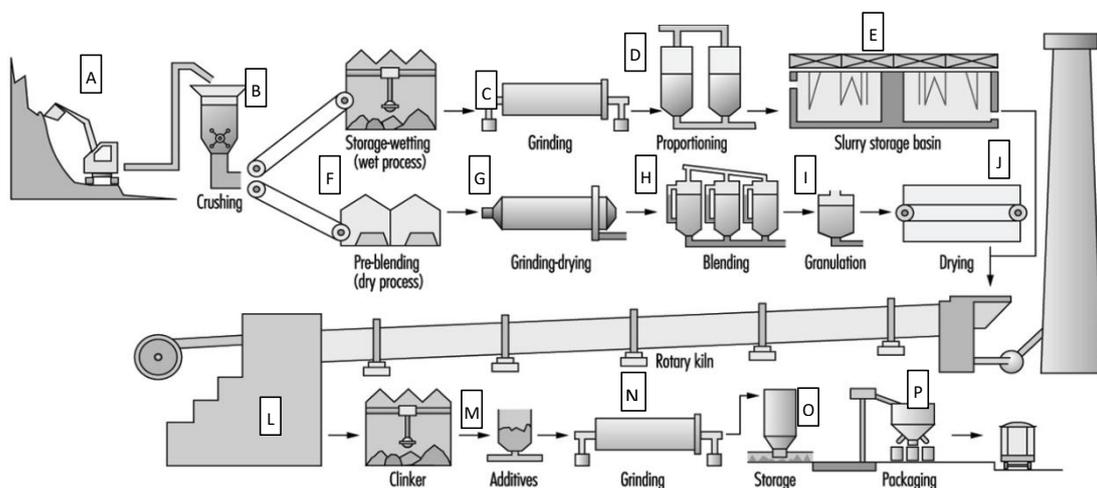
keadaan kering debu mudah beterbangan, sehingga dengan cara kering dibutuhkan teknik pengendalian yang lebih canggih. Penerimaan bahan baku, bahan bakar, dalam proses pembuatan semen dapat diskripsikan sebagai berikut: Secara keseluruhan, proses pembuatan semen terbagi atas empat tahap dasar, yaitu *Raw material preparation*, *Burning/clinkerization*, *Cement/finish grinding*, dan *Packing & dispatch*.^{6,18}

Tabel 2.4
Bahan Pembuatan semen

1	BAHAN BAKU UTAMA	Batu kapur, CaO Tanah Liat, SiO ₂ , Al ₂ O ₃ Pasir Silika, SiO ₂ Pasir Besi, Fe ₂ O ₃
2	BAHAN TAMBAHAN	Gypsum, So ₃ Trass, SiO ₂ , Al ₂ O ₃
3	BAHAN PENUNJANG	Batu Bara Minyak Udara Air

Dikutip dari (18)

Secara sistematis proses pembuatan semen dapat digambarkan sebagai berikut:



Keterangan : Pabrik Semen. a) Penghancuran, b) Penyimpanan Basah (Proses Basah) , c) Penggilingan, d) Pencampuran sesuai perbandingan, e) Slurry storage, f) Penyimpanan, g) Penggilingan, h) Pencampuran, i) Granulasi, J) Pengerangan, k) Tungku putar, l) Terak, m) Penambahan adiktif, n) Penggilingan, o) Penyimpanan p) Pengantungan.

Dikutip dari (18)

2.1.3.1 Raw Material Preparation

2.1.3.1.1 Mining

Mining adalah tahap paling pertama dalam proses penyiapan bahan baku, ada 2 bahan baku utama yang biasanya ditambang sendiri yaitu *limestone* (batu kapur) dan *clay* (tanah liat), bahan baku *corrective* dan *additive* biasanya dibeli dari supplier seperti pasir silika dan pasir besi. Dalam tahap penambangan digunakan beberapa *heavy equipments* seperti loader, *excavator*, *dump truck*, dan *ripper*. Pada umumnya penambangan batu kapur menggunakan sistem *blasting* (pengeboman) karena sifat materialnya yang keras, proses *blasting* biasanya dilakukan di siang hari saat istirahat. Untuk beberapa kasus ditemukan tambang batu kapur yang sifatnya lunak sehingga tidak perlu menggunakan *blasting* tapi cukup menggunakan alat *ripper* untuk mengeruk batu kapur (prosesnya disebut *ripping*), Untuk penambangan *clay* juga digunakan proses *ripping* karena *clay* jauh lebih lunak dari batu kapur. Material dipungut dengan menggunakan *excavator* kemudian diangkut dengan *dump truck* menuju *stock pile (storage)* atau langsung menuju tempat *crusher*. Jika lokasi tambang jauh dari pabrik maka digunakan *belt conveyor* sebagai alat transportnya tentunya setelah material dicrusher.^{3,4}

2.1.3.1.2 Crushing

Crushing adalah proses penghancuran material paling awal dengan menggunakan alat *crusher*. Ada beberapa jenis *crusher* yang umum digunakan yaitu, *hammer crusher*, *roller crusher*, *gyratory crusher*, dan *jaw crusher*. Cara kerja *crusher* secara umum adalah material diumpankan melalui *feeder* (biasanya *apron feeder*) material akan masuk *crusher* dan akan mengalami penyempitan ruang di dinding ruang *crusher* akibat putaran/gerakan alat pemecah sehingga akan tertekan dan pecah, sementara material yang ukurannya sudah cukup kecil sesuai *design crusher* jatuh

melalui lubang saringan yang ada di bawah *feeder* sehingga langsung dicampur dengan produk *crusher* dan dikirim dengan *belt conveyor* menuju proses selanjutnya. Jenis *crusher* yang digunakan tergantung dari jenis material yang akan dihancurkan, contohnya untuk *lime stone* karena sifatnya keras maka digunakan *hammer crusher* karena menggunakan *tenaga impact* dari *hammer* untuk menekan lalu menghancurkan batuan. Proses *crushing* memungkinkan material mengalami *size reduction* dari 1-1,5 m menjadi kurang lebih 7,5 cm. Untuk mengurangi polusi debu digunakan sistem *water spray* pada tempat *unloading* material dari *dump truck* ke *feeder crusher* dan dilengkapi *bag filter* untuk menangkap *dust* (debu) yang timbul selama proses *crushing*.^{3,4}

2.1.3.1.3 Preblending

Material yang telah di *crusher* dikirim ke *storage* menggunakan *belt conveyor*. Karena komposisi kimia *limestone* dan *clay* sangat variatif maka digunakan proses *preblending* yang terdiri dari tahap *stacking* dan *reclaiming*. Proses *preblending* bertujuan untuk menghomogenkan material untuk mendapatkan kualitas material yang sesuai dengan permintaan bagian *quality control*. Misal *limestone high grade* (kadar CaO 54-56%) dicampur dengan *low grade* (CaO <50%). Proses *mixing* ini sebenarnya telah dilakukan sejak tahap *mining*, namun untuk meningkatkan homogenitas material maka dilanjutkan tahap *preblending*.^{3,4}

2.1.3.1.4 Reclaiming

Reclaiming adalah metode pengerukan material untuk dikirim ke *raw material bin*. Ada tiga macam jenis *reclaimer*, *side*, *front*, dan *circular reclaimer*. Bentuk *reclaiming* tergantung dari bentuk *stacking*. Untuk *stacking* bentuk *cone* umumnya memakai *side reclaiming* sedangkan bentuk *chevron*, *strata*, *windrow* memakai *front reclaiming*.^{3,4}

2.1.3.1.5 Raw Material Grinding

Raw meal masuk ke silo untuk menjalani proses selanjutnya yaitu *blending* (pencampuran) sehingga alatnya dikenal dengan *blending silo*. Produk *blending* ini akan menjadi *kiln feed*. *Kiln feed* sendiri tidak hanya bersumber dari *raw meal*

(produk raw mill) tetapi juga dari *return dust* yang tertangkap di EP raw mill dan *dust* yang terpisah di GCT. Karena nilai LSF dari *return dust* dan produk GCT ini sangat tinggi biasanya ditambahkan alat *dust bin* sebelum *kiln feed*. Di sini nilai LSF, SM, dan AM dari *kiln feed* sangat ditentukan kemampuan proses *blending* di dalam silo. Nilai LSF *raw meal* yang masih sering fluktuatif ditambah dengan produk *return dust* akan mempengaruhi stabilitas proses pembakaran di *kiln*. *Blending* silo menggunakan udara sebagai “pengaduk” *raw meal* di silo sehingga akan diperoleh material yang homogen karena terbentuk lapisan-lapisan *raw meal* akibat hembusan dari udara dari blower. *Kiln feed* akan keluar dari *bottom* silo dan melalui *flow* meter dan dikirim ke menara preheater menggunakan *air lift* atau *bucket elevator*.^{4,12}

2.1.3.2. *Burning* / Klinkerization

Tahap *burning* atau pembakaran merupakan satu-satunya tahap di pabrik semen yang terdapat proses kimianya di samping proses fisis. Di tahap ini *raw meal* akan mengalami proses kalsinasi di kalsiner dan clinkerisasi di *kiln*. Tahap kedua ini melalui serangkaian *kiln system* yang terdiri atas *preheater*, kalsiner, *kiln*, dan *grate cooler*. Setelah *kiln* ditransport dari *blending* silo atau ada yang dari *kiln feed bin*, *raw meal* akan melewati pemanasan awal di menara *suspension preheater* yang terdiri atas 4-6 stage + kalsiner menggunakan *hot gas* keluaran *kiln*. *Preheater* merupakan *cyclone* dan dalam tahap ini ada 2 proses *penting* yaitu *heat transfer* dan *separation*.^{4,12}

2.1.3.2.1 *Kalsiner*

Kalsiner terjadi proses kalsinasi yaitu peruraian CaCO_3 menjadi CaO dan CO_2 dan sedikit MgCO_3 menjadi MgO dan CO_2 . Karena reaksi kalsinasi bersifat *endotermis* maka diperlukan panas yang cukup tinggi, sehingga dilengkapi dengan *burner* untuk pembakaran *coal* memanfaatkan udara tersier dari *cooler* dan gas panas *kiln*. Kalsinasi terjadi pada suhu di atas 800°C pada tekanan 1 atm, Kalsinasi di kalsiner paling maksimal mencapai 90% selanjutnya sisanya terjadi di dalam *kiln* sendiri. Pelepasan CO_2 akibat reaksi ini menjadi isu lingkungan yang krusial di industri semen, volume gas CO_2 hasil kalsinasi jauh lebih besar dari pada CO_2 hasil pembakaran *fuel* (batubara).^{4,12}

2.1.3.2.2 Rotary Kiln

Material masuk *kiln* dari *preheater* stage terakhir pada suhu yang dijaga sekitar 850 °C karena pada suhu yang lebih tinggi material mulai *sticky* (lengket) sehingga bisa menyebabkan *blocking* pada *inlet kiln*. Suhu klinkerisasi bisa mencapai 1450°C dan terbentuk *fase liquid* yang akan meningkatkan laju reaksi oksida-oksida silika dan kapur yang dipromotori oksida besi dan alumina. Di dalam *kiln* terbentuk sistem isolasi tambahan berupa *coating* yang terbentuk melapisi *fire brick* (batu tahan api). Suhu luar *shell kiln* dijaga dibawah 300 °C karena mulai suhu 400 °C *shell kiln* mengalami deformasi. Api dari *main burner kiln* dijaga tidak menyentuh material dan *fire brick*. Kualitas *clinker* yang dihasilkan sangat tergantung dari kualitas *raw meal*, kualitas bahan bakar, posisi *burner*, dan proses pembakaran. Pembakaran di *main burner* menggunakan (80-90%) udara sekunder yang diperoleh dari *grate cooler* dan (10-20%) udara primer yang diperoleh dari udara luar. Bahan bakar yang digunakan adalah batubara, tapi pada saat awal *firing/heating up* digunakan solar/IDO (Industrial Diesel Oil). Batubara dipilih sebagai bahan bakar utama karena harganya paling murah dibanding bahan bakar IDO maupun Gas.^{4,12}

2.1.3.2.3 Grate cooler

Grate cooler clinker yang keluar dari *kiln* akan mengalami *quenching* (pendinginan cepat) dengan udara yang dihembuskan melalui sejumlah fan *grate cooler*. Proses pendinginan *clinker* bisa mencapai dari suhu 1300 °C sampai 120-200°C. Udara pendingin akan meningkat suhunya sampai 900-950°C dan dimanfaatkan sebagai udara pembakaran di *kiln* (*secondary air*) dan kalsiner (*tertiary air*). Di bagian ujung *discharge cooler* dilengkapi *crusher* untuk memecah *clinker* sebelum ditransport ke silo menggunakan *pan conveyor*.^{4,11}

2.1.3.3. Sement / Finish Grinding

Pada tahap ini *clinker* akan digiling bersama bahan additive lain untuk menjadi semen. Bahan additive itu adalah gipsum ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) yang berfungsi menjaga agar waktu pengerasan semen saat dicampur air tidak terlalu cepat. Bahan lain yang ditambahkan seperti *limestone*, *fly ash*, *trass*, dan *pozzolan* (hasil sisa material vulkanik). Penambahan bahan-bahan ini tergantung jenis semen yang akan dibuat

dan bertujuan mengurangi pemakaian *clinker* karena produksi *clinker* memerlukan biaya yang tinggi dan menghasilkan gas CO₂ hasil kalsinasi. Kompensasi pengurangan *clinker* adalah dengan meningkatkan kehalusan (*blaine*) semen untuk mendapatkan kekuatan yang sama. Penggilingan *clinker* bersama bahan lain umumnya masih menggunakan ball mill sehingga akan menimbulkan panas selama proses penggilingan karena adanya tumbukan antara steel ball dan material.¹¹

2.1.3.4. Paking dan Dispatch

Semen dijual dalam bentuk curah (*bulk*) maupun dalam *bag*. Mesin yang digunakan adalah *rotary packer* yang terdiri dari beberapa *spout* yang mengisi kantong-kantong dengan semen melalui hembusan udara. Untuk penjualan dalam bentuk curah digunakan *bulk truck*, kapal atau kereta.^{4,12}

2.2. Pengaruh Debu Semen terhadap Paru

Pembuatan semen menggunakan campuran pasir silika yang mengandung silika bebas dengan kadar yang bervariasi besarnya, sehingga silikosis dapat terjadi pada pekerja di area bahan mentah, petugas kebersihan, pekerja di ruangan tertutup dan di penggilingan terak. Pneumokoniosis akan terjadi setelah pajanan debu semen yang lama dan progresivitas penyakit biasanya sangat lambat. Jika komposisi semen mengandung kristalin silika, kadang penyakit tuberkulosis ditemukan menyertai pneumokoniosis yang biasanya akan memperberat kelainan yang ada.¹³

2.2.1 Debu

Secara fisik, pencemaran udara dapat digolongkan menjadi dua, yaitu golongan gas, vapor dan aerosol. Debu (partikel) termasuk kategori aerosol yang kemudian dibagi menjadi dua, yaitu padat (*solid*) dan cair (*liquid*). Debu yang terdiri atas partikel padat dibedakan lagi menjadi tiga macam, yaitu *dust*, *fumes*, dan *smoke*.³ Debu menurut kelompok studi *World Health Organization* (WHO) merupakan aerosol yang terdiri dari partikel padat, tidak termasuk benda hidup. Debu industri yang terdapat dalam udara dibagi dua, yaitu pertama *deposit particulate matter* adalah debu yang hanya sementara ada di udara dan segera mengendap akibat daya tarik bumi dan kedua *suspended particulate matter* adalah debu yang tetap berada di udara

dan tidak mudah mengendap.^{20,12}

Nilai ambang batas (NAB) adalah standar faktor lingkungan kerja yang dianjurkan di tempat kerja agar tenaga kerja masih dapat bekerja tanpa mengakibatkan penyakit atau gangguan kesehatan dalam pekerjaan sehari-hari untuk waktu tidak lebih dari 8 jam sehari atau 40 jam seminggu. Kegunaan dari NAB ini adalah untuk mengantisipasi efek negatif dari zat kimia yang terdapat di tempat kerja.^{22,23} Satuan NAB zat kimia di udara tempat kerja dapat dinyatakan dalam mg/m^3 udara. NAB untuk kadar debu silika berdasarkan Surat Edaran Menteri Tenaga Kerja No. 01/MENNAKER/1997 adalah $0,05 \text{ mg}/\text{m}^3$ untuk silika kristobalit dan tridimit, serta $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$ untuk silika kuarsa dan tripoli (Menteri Tenaga Kerja, 1997).⁸

2.2.2 Masker

Masker untuk melindungi dari debu atau partikel-partikel yang lebih kasar yang masuk ke dalam saluran pernapasan. Masker terbuat dari kain dengan ukuran pori-pori tertentu. Terdiri atas beberapa jenis yaitu :

2.2.2.1. Masker penyaring debu

Masker ini berguna untuk melindungi pernapasan dari serbuk-serbuk logam, penggerindaan atau serbuk kasar lainnya.

2.2.2.3 Masker berhidung

Masker ini dapat menyaring debu atau benda sampai ukuran 0,5 mikron, bila kita sulit bernapas waktu memakai alat ini maka bagian hidung dari masker ini dapat diganti karena filternya tersumbat oleh debu.

2.2.2.3 Masker bertabung

Masker bertabung mempunyai filter yang lebih baik daripada masker berhidung. Masker ini sangat tepat digunakan untuk melindungi pernapasan dari gas tertentu. Berbagai macam tabungnya tertulis untuk berbagai jenis gas yang sesuai dengan jenis masker yang digunakan.

2.2.2.4 Masker kertas

Masker ini digunakan untuk menyerap partikel-partikel berbahaya dari udara agar tidak masuk ke jalur pernapasan. Pada penggunaan masker kertas, udara disaring oleh permukaan kertas yang berserat sehingga partikel-partikel halus yang terkandung dalam udara tidak masuk ke saluran pernapasan.

2.2.2.5 Masker plastik

Masker ini digunakan untuk menyerap partikel-partikel berbahaya dari udara agar tidak masuk jalur pernapasan. Ukuran masker ini sama dengan masker kertas. Namun ada lubang-lubang kecil dipermukaannya untuk aliran udara, tetapi tidak bisa menyaring udara, fungsi penyaring udara terletak pada sebuah tabung kecil yang diletakkan di dekat rongga hidung. Di dalam tabung ini diisikan semacam obat yang berfungsi sebagai penawar racun.

2.2.2.6 Masker N95

Masker jenis ini merupakan alternatif bagi orang sehat untuk mengurangi pajanan debu. Masker ini disebut N95 karena dapat menyaring hingga 95% dari keseluruhan partikel yang berbeda di udara. Masker ini memiliki kekurangan antara lain bagi yang tidak terbiasa menggunakan mungkin merasa gerah dan sesak sehingga pemakaian hanya bertahan beberapa jam saja, untuk mendapatkan masker ini agak sulit dan relatif mahal.⁸

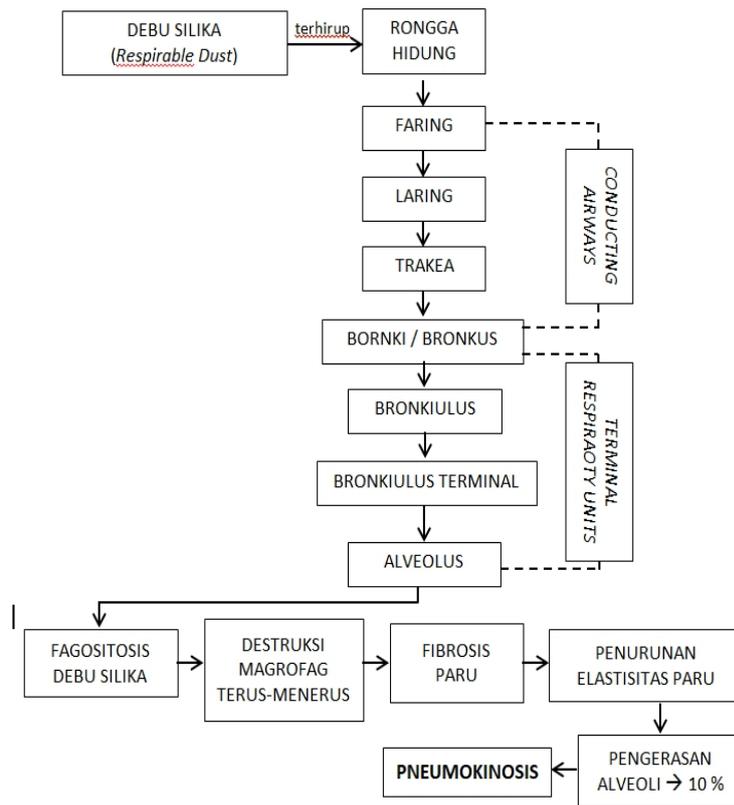
2.2.3 Ukuran partikel debu

Debu terinhalasi didalam partikel debu solit, atau suatu campuran dan asap, debu yang berukuran antara 5-10 μ dan ditahan dalam saluran nafas atas, sedangkan debu yang berukuran 3-5 μ disebut debu respiribel, debu silika yang berukuran 1-3 μ merupakan ukuran yang paling berbahaya karena akan tertahan dan menempel mulai dari bronkiolus terminalis sampai alveoli, sedangkan debu silika yang berukuran 0,1-1 μ merupakan penimbunan debu yang disebabkan oleh masuknya partikel debu yang mengendap kemudian mengganggu kerja elveoli, mekanisme tersebut dinamakan gerak Brown.^{4,24}

Berdasarkan lamanya partikel tersuspensi di udara dan rentang ukurannya, partikel dapat dibedakan menjadi 2 macam yaitu *dust fall (setteable particulate)* yang berbentuk lebih besar dari 10 μm dan *Suspended Particulate Matter (SPM)* yang ukurannya lebih kecil dari 10 μm . Kategori lain adalah partikel padat *Total Suspended Particulate (TSP)* dengan diameter maksimum sekitar 45 mikron, *Particulate Matter-10 (PM 10)* dengan diameter kurang dari 10 mikron dan *PM 2,5* dengan diameter kurang dari 2,5 mikron. Partikel-partikel tersebut diyakini oleh para pakar lingkungan dan kesehatan masyarakat sebagai pemicu timbulnya infeksi saluran pernapasan, karena partikel padat PM 10 dan PM 2,5 dapat mengendap pada saluran pernapasan daerah bronki dan alveoli, sedang TSP tidak dapat terhirup ke dalam paru, tetapi hanya sampai pada bagian saluran pernapasan atas.²⁵

2.2.4 Mekanisme penimbunan debu dalam saluran napas

Partikel debu yang masuk didalam paru-paru akan membentuk fokus dan berkumpul dibagian awal saluran limfe. Debu ini akan difagositosis oleh makrofag. Debu yang bersifat toksik terhadap makrofag akan merangsang pembentukan makrofag baru. Pembentukan dan destruksi makrofag yang terus menerus akan membentuk jaringan ikat kolagen dan pengendapan hialin pada jaringan ikat tersebut. Fibrosis ini terjadi pada parenkim paru, yaitu pada dinding alveoli dan jaringan ikat intertisial. Akibat fibrosis akan menurun elastisitas paru dan akan menyebabkan kapasitas vital paru akan menurun dan mengakibatkan kekurangan suplai oksigen ke dalam jaringan.^{26,27}



Dikutip dari (27)

Gambar 2.1

Mekanisme Penimbunan Debu dalam Saluran Pernapasan

2.2.5 Sifat Fisik dan Kimia

Beberapa sifat fisik agen/bahan yang terinhalasi sangat mempengaruhi respons jaringan paru. Keadaan fisik seperti bentuk partikel uap atau gas, ukuran dan densitas partikel, bentuk dan kemampuan penetrasi mempengaruhi sifat migrasi dan reaksi tubuh. Sifat kelarutan partikel juga berpengaruh, contohnya partikel tidak larut seperti asbes dan silika menyebabkan reaksi lokal sedangkan zat yang larut seperti mangan dan beryllium mempunyai efek sistemik.²⁸ Gas dan uap yang relatif tidak larut seperti nitrogen oksida terinhalasi sampai saluran napas kecil sedangkan yang larut seperti amonia dan sulfur dioksida seringkali mengendap di hidung dan nasofaring. Sifat higroskopis partikel meningkatkan ukurannya bila melalui saluran napas bawah. Sifat elektrisitas partikel juga menentukan letak deposisi di saluran

napas.²⁹

Sifat Kimia Beberapa sifat kimia yang penting adalah sifat asam atau basa, interaksi atau ikatan dengan substansi lain, sifat fibrogenisitas dan sifat antigenisitas. Sifat asam atau basa suatu bahan berhubungan dengan efek toksik pada silia, sel-sel dan enzim. Beberapa bahan mempunyai kecenderungan berinteraksi dengan substansi dalam paru dan jaringan.^{16,17} Karbonmonoksida dan asam sianida mempunyai efek sistemik sedangkan komponen fluorin mungkin mempunyai efek lokal dan sistemik. Sifat fibrogenisitas merupakan sifat suatu bahan menimbulkan fibrosis jaringan. Debu fibrogenik adalah debu yang dapat menimbulkan reaksi jaringan paru (fibrosis) seperti batubara, silika bebas dan asbestos. Contoh debu nonfibrogenik adalah debu besi, kapur, karbon dan timah. Sifat antigenisitas merupakan sifat bahan untuk dapat merangsang antibodi, contohnya spora jamur bila terinhalasi dapat merangsang respons imunologi.³⁰

2.2.6 Faktor Penjamu (*Host*)

Faktor pejamu (*host*) berperan penting pada respon jaringan terhadap bahan terinhalasi. Gangguan sistem pertahanan paru yang alami seperti kelainan genetik akan mengganggu kerja dari silia.¹⁸ Terdiri atas pertahanan paru, bentuk anatomi dan faktor fisiologik serta sistem imunitas. Pola dan frekuensi napas serta bentuk anatomi saluran napas sangat berperan pada letak timbunan debu. Pada dua orang dengan umur, jenis kelamin dan tinggi badan yang sama, kadang-kadang terdapat perbedaan yang mencolok pada diameter dan sudut bifurkasi saluran napas. Status imun seseorang mempengaruhi jenis penyakit paru kerja yang terjadi, misalnya seseorang yang mempunyai atopik akan cenderung menderita asma jika mengalami pajanan di tempat kerja.¹⁹

2.3. Pneumokoniosis

Istilah pneumokoniosis berasal dari bahasa Yunani yaitu "*pneumo*" berarti paru dan "*konis*" berarti debu. Terminologi pneumokoniosis pertama kali digunakan untuk menggambarkan penyakit paru yang berhubungan dengan inhalasi debu mineral.¹⁵

Pneumokoniosis digunakan untuk menyatakan berbagai keadaan sebagai berikut: 1). Kelainan yang terjadi akibat pajanan debu anorganik seperti silika (silikosis), asbes (asbestosis) dan timah (stannosis), 2). Kelainan yang terjadi akibat pekerjaan seperti pneumokoniosis batubara 3). Kelainan yang ditimbulkan oleh debu organik seperti kapas (bisinosis).^{14,20,21}

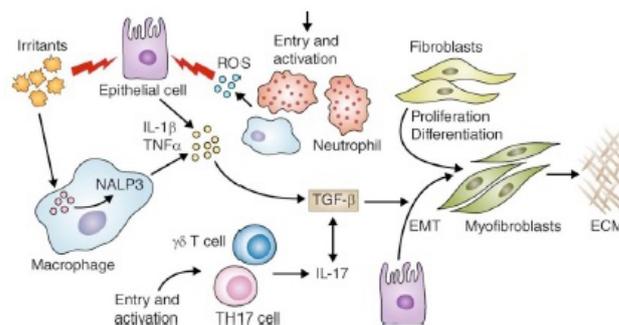
Istilah pneumokoniosis seringkali hanya dihubungkan dengan inhalasi debu anorganik. Definisi pneumokoniosis adalah deposisi debu di dalam paru dan terjadinya reaksi jaringan paru akibat deposisi debu tersebut. *International Labour Organization* (ILO) mendefinisikan pneumokoniosis sebagai suatu kelainan yang terjadi akibat penumpukan debu dalam paru yang menyebabkan reaksi jaringan terhadap debu tersebut. Reaksi utama akibat pajanan debu di paru adalah fibrosis. Istilah pneumokoniosis ini dibatasi pada kelainan reaksi non-neoplasma akibat debu tanpa memasukkan asma, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) dan pneumonitis hipersensitif walaupun kelainan tersebut dapat terjadi akibat pajanan debu dalam jangka lama.⁴

2.3.1. Pengaruh silika terhadap respon Imunologi

Patogenesis silikosis yang berperan utama adalah Komposisi partikel debu dan respon saluran napas terhadap partikel debu. Debu berbentuk kuarsa lebih sitotoksik dibandingkan yang sulit larut. Sifat kimiawi permukaan partikel debu yaitu aktivitas radikal bebas dan kandungan besi juga merupakan hal yang terpenting pada patogenesis silikosis. Faktor pejamu (*host*) berperan penting pada respon jaringan terhadap agen atau bahan terinhalasi³¹

Partikel silika masuk ke dalam alveoli dan difagosit oleh makrofag alveoler sebagai usaha untuk membersihkan paru. Ketika partikel silika tidak efisien dibersihkan dari paru, membuat makrofag alveoler mengalami kerusakan. Makrofag yang rusak akan mengaktifkan *reactive oxygen species* (ROS), *reactive nitrogen species* (RNS), kemokin, dan sitokin. Mediator inflamasi ini akan meningkatkan rekrutmen dan aktivasi leukosit, netrofil ke area jaringan yang mengalami cedera. Saat makrofag alveolar yang mengandung silika mati, akan melepaskan partikel silika dan kemudian dimakan oleh makrofag lainnya, sehingga memicu siklus cedera jaringan.³¹ Makrofag memproduksi TNF pada paru setelah pajanan silika. Seperti TNF, IL-1 β

dapat menginduksi cedera paru akut dan berkontribusi terhadap progresivitas fibrosis paru. Fibrosis yang diinduksi IL-1 β dikaitkan dengan peningkatan ekspresi TNF, menunjukkan bahwa fibrosis yang dipicu IL-1 β dan TNF secara mekanik berhubungan. Kemokin CXCL1 (KC) dan CXCL2 (MIP-2) meningkat oleh stimulasi IL-1 β , sama seperti aktivitas *profibrotic cytokines platelet-derived growth factor* (PDGF) dan TGF- β 1, menggambarkan bagaimana cedera paru akut diinisiasi oleh sitokin pro inflamasi dan netrofil dapat dengan cepat memicu respons fibrosis yang progresif. Mekanisme ini dapat dilihat pada gambar dibawah ini.^{32,33}



Dikutip dari (32)

Gambar 2.2 Respon Imunologi terhadap Paparan Debu Silika

2.3.2. Patogenesis Pneumokoniosis

Faktor utama yang berperan pada patogenesis pneumokoniosis adalah partikel debu dan respon tubuh khususnya saluran napas terhadap partikel debu tersebut. Komposisi kimia, sifat fisis, dosis dan lama paparan menentukan dapat atau tidaknya terjadi pneumokoniosis. Sitotoksitas partikel debu terhadap makrofag alveolar memegang peranan penting dalam patogenesis pneumokoniosis. Debu berbentuk *quartz* lebih sitotoksik dibandingkan yang sulit larut. Sifat kimiawi permukaan partikel debu yaitu aktivitas radikal bebas dan kandungan besi juga merupakan hal yang terpenting pada pathogenesis pneumokoniosis.^{14,22}

Patogenesis pneumokoniosis dimulai dari respons makrofag alveolar terhadap debu yang masuk ke unit respirasi paru. Terjadi fagositosis debu oleh makrofag dan proses selanjutnya sangat tergantung pada sifat toksisitas partikel debu.¹⁸ Reaksi jaringan terhadap debu bervariasi menurut aktivitas biologi debu. Jika paparan terhadap debu anorganik cukup lama maka timbul reaksi inflamasi awal. Gambaran utama inflamasi ini adalah pengumpulan sel di saluran napas bawah. Alveolitis dapat melibatkan

bronkiolus bahkan saluran napas besar karena dapat menimbulkan luka dan fibrosis pada unit alveolar yang secara klinis tidak diketahui. Sebagian debu seperti debu batubara tampak relatif *inert* dan menumpuk dalam jumlah relatif banyak di paru dengan reaksi jaringan yang minimal.²¹

Debu *inert* akan tetap berada di makrofag sampai terjadi kematian oleh makrofag karena umurnya, selanjutnya debu akan keluar dan difagositosis lagi oleh makrofag lainnya, makrofag dengan debu di dalamnya dapat bermigrasi ke jaringan limfoid atau ke bronkiolus dan dikeluarkan melalui saluran napas. Pada debu yang bersifat sitotoksik, partikel debu yang difagositosis makrofag akan menyebabkan kehancuran makrofag tersebut yang diikuti dengan fibrositis Menurut Lipscomb³, partikel debu akan merangsang makrofag alveolar untuk mengeluarkan produk yang merupakan mediator suatu respons peradangan dan memulai proses proliferasi fibroblast dan deposisi kolagen.²³

Tipe silikosis antara lain: silikosis akut yang terjadi setelah terpajan pajanan intens debu dengan kandungan silika kristal yang tinggi dalam periode waktu yang relatif singkat (beberapa bulan atau tahun); bentuk akselerasi, terjadi sekitar 5 hingga 15 tahun setelah terpajan berat debu dengan kandungan silika kristal yang tinggi; bentuk kronis yang terjadi setelah pajanan yang kurang intens lebih dari 20 tahun^{4,5}

2.3.3 Silikosis kronis

Silikosis kronis merupakan bentuk yang paling sering terlihat, biasanya membutuhkan pajanan 10 hingga 15 tahun untuk menimbulkan gejala. Silikosis kronis dapat asimtomatik atau timbul sesak napas saat beraktivitas dan bersifat progresif, seringkali didiagnosis sebagai suatu proses penuaan. Gambaran radiologis menunjukkan opasitas bulat dengan diameter kurang dari 10 mm pada paru bagian atas. Nodul silikotik merupakan ciri khas pada paru dengan silikosis kronis. Lesi ini ditandai dengan area sentral tanpa sel yang tersusun konsentris, dikelilingi oleh serat kolagen hyalin, kemudian pada lapisan luar terdapat jaringan ikat seluler dengan serat retikulin. Penggunaan mikroskop elektron dengan teknik khusus dapat mendeteksi kandungan mineral spesifik pada nodul tersebut. Nodul silikotik juga dapat ditemukan pada pleura visceralis, limfonodi regional, dan organ lain. Bila beberapa nodul paru berukuran kecil bergabung, dan memberikan gambaran nodul

yang lebih besar (>10 mm) pada radiografi dada, dapat menyebabkan terjadinya silikosis terkomplikasi, atau fibrosis masif progresif paru.³⁴

2.3.4 Fibrosis masif progresif

Secara klinis bentuk ini mempengaruhi struktur dan fungsi paru, sehingga sebagai konsekuensinya muncul gejala sesak napas saat aktivitas dan penurunan fungsi paru. Bentuk silikosis ini ditandai dengan opasitas berbentuk nodul dengan diameter lebih dari 1 cm pada radiografi dada. Temuan laboratoris menunjukkan hilangnya kapasitas difusi karbon monoksida, turunnya tekanan oksigen arteri saat istirahat maupun aktivitas, dan pola restriksi pada pemeriksaan faal paru. Bronkitis karena debu atau distorsi bronkus menimbulkan gejala batuk produktif atau obstruksi saluran napas. Infeksi bakteri yang berulang dapat terjadi. Penurunan berat badan dan kavitas pada gambaran radiologi dapat disebabkan oleh tuberkulosis atau infeksi mikobakterium lainnya. Pneumotoraks merupakan komplikasi yang mengancam jiwa. Komplikasi yang lain adalah gagal napas hipoksemia dengan *cor pulmonale* dan gagal jantung kongestif.³⁴

2.3.5 Silikosis akselerasi

Bentuk silikosis ini terjadi karena pajanan yang intens, dengan durasi lebih pendek (5 hingga 10 tahun) dibandingkan bentuk kronis, namun dengan gejala, temuan radiologis, pemeriksaan fisik, dan patologi paru yang serupa. Bentuk ini dapat ditemukan pada *sandblaster*, pemotong beton, pengebor tambang dan terowongan dan pekerja yang tidak menggunakan proteksi saluran napas dengan benar, serta terpajan quartz.³⁴

2.3.6 Silikosis akut

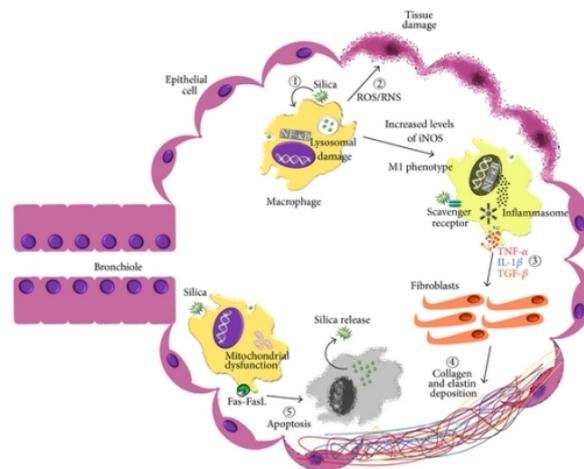
Silikosis akut merupakan kondisi paru yang fatal, bersifat progresif dan cepat. Silikosis akut berkembang setelah pajanan terhadap debu silika dengan konsentrasi yang sangat tinggi, muncul dalam beberapa bulan hingga 5 tahun. Pekerjaan yang berisiko yaitu *sandblasting*, pengeboran batu, *quartz milling*, atau proses lain yang terpajan debu masif dengan partikel yang kecil, dengan kandungan quartz yang

tinggi. Pada silikosis akut terdapat cairan seperti surfaktan dalam alveoli, yang disebabkan oleh terisinya celah udara di paru dengan cairan yang mengandung debris dari sel saluran napas dan paru yang terlepas membrannya³⁴

2.3.7 Mekanisme penimbunan debu silika dalam paru

Debu silika masuk melalui rongga hidung melalui inhalasi akan disaring kemudian dihangatkan dan dilembabkan sebagai proses normal dalam sistem pernapasan. Partikel debu yang kasar dapat disaring oleh rambut yang terdapat pada lubang hidung, sedangkan partikel debu yang halus akan terperangkap dalam lapisan mukosa. Gerakan silia mendorong lapisan mukosa ke posterior akan mengeluarkan partikel tersebut.³⁵

Debu yang berukuran antara 5-10 μ akan ditahan oleh saluran napas atas, debu yang berukuran 3-5 μ akan ditahan oleh bagian tengah jalan pernapasan, debu silika yang berukuran 1-3 μ merupakan ukuran yang paling berbahaya karena akan tertahan dan menempel mulai dari bronkiolus terminalis sampai alveoli, sedangkan debu silika yang berukuran 0,1-1 μ merupakan penimbunan debu yang disebabkan oleh masuknya partikel debu yang mengendap kemudian mengganggu kerja alveoli, mekanisme tersebut dinamakan gerak brown. Partikel debu silika yang masuk ke dalam paru-paru akan membentuk fokus dan berkumpul di bagian awal saluran limfe paru. Debu silika ini akan difagositosis oleh makrofag. Debu silika yang bersifat toksik terhadap makrofag merangsang terbentuknya makrofag baru. Pembentukan dan destruksi makrofag yang terus-menerus berperan penting dalam pembentukan jaringan ikat kolagen dan pengendapan hialin pada jaringan ikat tersebut atau disebut fibrosis. Fibrosis ini terjadi pada parenkim paru yaitu pada dinding alveoli dan jaringan ikat intertestial. Akibat fibrosis paru akan terjadi penurunan elastisitas jaringan paru (pergeseran jaringan paru) dan menimbulkan gangguan pengembangan paru. Bila pengerasan alveoli mencapai 10% akan terjadi penurunan elastisitas paru yang menyebabkan kapasitas vital paru akan menurun dan dapat mengakibatkan menurunnya suplai oksigen ke dalam jaringan otak, jantung dan bagian-bagian tubuh lainnya.^{21,24}



Gambar 2.3
Proses Patogenesis kerusakan jaringan paru diakibatkan Silika.

Dikutip dari (21)

Silikosis diatur oleh siklus fagositosis dan pelepasan partikel yang dapat menyebabkan ketusakan epitel dan menurunkan proses pertukaran gas di alveolus. Kerusakan paru diakibatkan silia terjadi lima mekanisme yaitu : 1) Sitotoksitas langsung, 2) Produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dan spesies nitrogen reaktif (RNS), 3) sekresi mediator inflamasi dan fibrotik, 4) terjadi remodeling paru diakibatkan oleh deposit elastin dan kolagen, 5) kematian sel dengan cara apoptosis.^{25,26}

Mediator yang paling banyak berperan pada pathogenesis pneumokoniosis adalah *Tumor Necrosis Factor (TNF)-a*, *Interleukin (IL)-6*, *IL-8*, *platelet derived growth factor* dan *transforming growth factor (TGF)-b*. Sebagian besar mediator tersebut sangat penting untuk proses fibrogenesis.⁵ Mediator makrofag penting yang bertanggung jawab terhadap kerusakan jaringan, pengumpulan.^{29,30} Sel dan stimulasi pertumbuhan fibroblast adalah: 1). Radikal oksigen/spesies oksigen reaktif dan protease. 2). Leukotrien LTB4 dan IL-8 yang bersifat kemotaksis, 3). terhadap leukosit. Sitokin IL-1, TNF-a, fibronectin, PDGF dan IGF-1 yang berperan dalam fibrogenesis.^{25,27}

Cedera paru terjadi ketika partikel silika terhirup berukuran 1-2 mm mencapai alveoli dan dicerna oleh makrofag alveolar. Efek sitotoksik langsung dari silika menghasilkan kematian makrofag. Proses ini diikuti dengan pelepasan sitokin

inflamasi dan zat lainnya yang menginduksi proliferasi fibroblas. Fibroblas ini membentuk nodul berhialin yang terdiri dari lapisan konsentris kolagen dan silika yang dikelilingi oleh kapsul fibrosa. Proses ini disebut sebagai silikosis sederhana. Nodul silikotik terbentuk ketika kristal silika di pinggiran nodul menginduksi respon fibrosis lanjut, kemudian menyebabkan kompleks silikosis atau fibrosis masif progresif (PMF).^{27,29}

2.3.8 Diagnosis Pneumokoniosis

Diagnosis pneumokoniosis tidak dapat ditegakkan hanya dengan gejala klinis. Ada tiga kriteria mayor yang dapat membantu untuk diagnosis pneumokoniosis. Pertama, pajanan yang signifikan dengan debu mineral yang dicurigai dapat menyebabkan pneumokoniosis dan disertai dengan periode laten yang mendukung. Oleh karena itu, diperlukan anamnesis yang teliti mengenai kadar debu di lingkungan kerja, lama pajanan dan penggunaan alat pelindung diri serta kadang diperlukan pemeriksaan kadar debu di lingkungan kerja.¹⁶ Gejala seringkali timbul sebelum kelainan radiologis seperti batuk produktif yang menetap dan atau sesak napas saat aktivitas yang mungkin timbul 10-20 tahun setelah pajanan. Kedua, gambaran spesifik penyakit terutama pada kelainan radiologi dapat membantu menentukan jenis pneumokoniosis. Gejala dan tanda gangguan respirasi serta abnormalitas faal paru sering ditemukan pada pneumokoniosis tetapi tidak spesifik untuk mendiagnosis pneumokoniosis. Ketiga, tidak dapat dibuktikan ada penyakit lain yang menyerupai pneumokoniosis. Pneumokoniosis kemungkinan mirip dengan penyakit interstisial paru difus seperti sarkoidosis, *Idiopathic Pulmonary Fibrosis* (IPF) atau *Interstitial Lung Disease* (ILD) yang berhubungan dengan penyakit kolagen vaskular. Beberapa pemeriksaan penunjang diperlukan untuk membantu dalam diagnosis pneumokoniosis yaitu pemeriksaan radiologi, pemeriksaan faal paru dan analisis debu penyebab.

2.3.9 Pemeriksaan Radiologi.

Foto Toraks Pada pneumokoniosis digunakan klasifikasi standar menurut ILO untuk interpretasi gambaran radiologi kelainan parenkim difus yang terjadi. Klasifikasi ini digunakan untuk keperluan epidemiologik penyakit paru akibat kerja dan mungkin

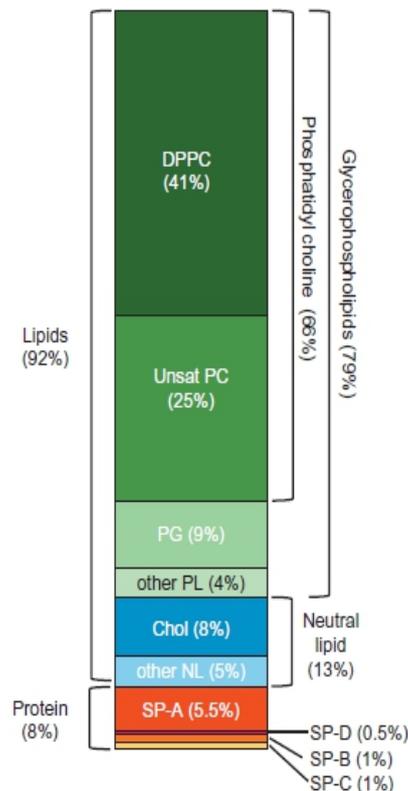
untuk membantu interpretasi klinis.^{18,22} Perselubungan pada pneumokoniosis dibagi dua golongan yaitu perselubungan halus dan kasar. *Computed Tomography* (CT) scan bukan merupakan bagian dari klasifikasi pneumokoniosis secara radiologi. Pemeriksaan CT mungkin sangat bermanfaat secara individual untuk memperkirakan beratnya fibrosis interstisial yang terjadi, menilai luasnya emfisema dan perubahan pleura atau menilai ada tidaknya nekrosis atau abses yang bersamaan dengan opasiti yang ada. *High resolution CT* (HRCT) lebih sensitif dibanding radiologi konvensional untuk evaluasi abnormalitas parenkim pada asbestosis, silikosis dan pneumokoniosis lainnya. Gambaran paling sering HRCT pada pneumokoniosis adalah nodular sentrilobular atau high attenuation pada area percabangan seperti gambaran lesi bronkiolar. Fibrosis interstisial mungkin bermanifestasi bronkiektasis traksi, sarang tawon/*honey comb* atau *hyperattenuation*. Gambaran HRCT yang khas pada silikosis, pneumokoniosis batubara dan asbestosis adalah terdapat opasitas halus (*small nodular opacities*) yang dominan pada zona paru atas (*upper zone*). Gambaran opasitas halus pada HRCT ada 2 karakteristik (1) ill-defined fine branching lines dan (2) well-defined discrete nodules. Asbestosis menunjukkan gambaran garis penebalan interlobular dan intralobular, opasitas subpleura atau *curvilinear* dan *honey comb*, dominan terdistribusi pada basal paru.¹⁷

2.4. Protein surfaktan A serum : Biomarker Silikosis

2.4.1 Komposisi, metabolisme dan fungsi surfaktan

Surfaktan dihasilkan oleh sel alveolar tipe II (AT-II) yang memiliki komposisi biokimia dan morfologi yang heterogen tersusun dari 90% lipid dan 10% protein. Fosfolipid merupakan bentuk lipid terbanyak dan Fosfatidil Kolin (FK) merupakan fosfolipid utama yang membentuk bahan aktif permukaan, jumlahnya 70-80% total lipid. Sebagian besar FK yaitu sekitar 41-70% berada dalam bentuk tersaturasi disebut DPPC dan sekitar 17% dalam bentuk tidak tersaturasi. Fosfatidil Gliserol (FG) merupakan fosfolipid terbanyak setelah FK, jumlahnya sekitar 7%. Selain FK dan FG, fosfolipid lain yang membentuk unsur lipid pada surfaktan adalah Fosfatidil Inositol (FI) sekitar 2%, Fosfatidil Etanolamin (FE) sekitar 5%, sfingomielin sekitar 2%, fosfolipid lain (3%) dan lipid netral sekitar (5%). Protein surfaktan terdiri atas

Protein Surfaktan A (SP-A), Protein Surfaktan B (SP-B), Protein Surfaktan C (SP-C) dan Protein Surfaktan D (SP-D).^{18,19} Komposisi ini dapat dilihat pada Gambar 3 dibawah ini



Gambar 2.4 Komposisi Surfaktan

Dikutip dari (32)

Protein surfaktan dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok protein hidrofilik dan protein hidrofobik. Protein Surfaktan A dan SP-D adalah protein hidrofobik yang merupakan bagian dari keluarga *Ca²⁺-dependent carbohydrate-binding collectin*. Struktur SP-A dan SP-D terdiri dari terminal segmen NH₂ yang pendek dan diikuti *collagen-like domain*, *neck domain* dan *carbohydrate recognition domain*. Protein surfaktan A terdapat dalam badan yang multivesikular dalam sel AT-II. Protein ini berfungsi mengatur sekresi dan *reuptake* surfaktan oleh sel AT-II. Protein Surfaktan D memiliki peran penting pada mekanisme pertahanan paru. Protein ini akan berikatan dengan lipopolisakarida dari bakteri seperti E. Coli dan K. pneumonia,

menginduksi radikal oksigen sehingga merangsang respon imun seperti proses opsonisasi dan fagositosis.^{20,21}

Protein surfaktan A adalah protein surfaktan spesifik yang pertamakali ditemukan dan memiliki berat molekul 650 kDa serta konsentrasi total SP-A di dalam cairan alveolar sekitar 180 ug/mL serta terdiri dari 18 rantai. Protein surfaktan A merupakan molekul hidrofilik besar yang memiliki peran penting dalam pembentukan tubular mielin. Protein ini terletak di sudut tubular mielin dan menginduksi agregasi fosfolipid untuk membentuk lapisan *monolayer*. Protein surfaktan A juga penting dalam regulasi fosfolipid baik saat penempatan maupun saat penyerapan fosfolipid. Protein Surfaktan A memiliki afinitas yang tinggi terhadap DPPC dan dapat membentuk ikatan dengan kalsium. Protein ini juga menstimulasi proses *re-uptake* dan daur ulang fosfolipid oleh sel pneumosit tipe II.^{18,22,23}

Protein surfaktan A dilaporkan memiliki peran penting dalam mekanisme imun paru. Protein ini berperan membantu aktivasi makrofag dan mematikan virus. Protein surfaktan A mengikat makrofag alveolar untuk meningkatkan pengaturan reseptor komplemen dan fagositosis. Protein ini menstimulasi makrofag kemotaksisnya masing-masing dan mengikat bakteri. Hampir sebagian besar PS-A manusia terdapat dalam alveolus, sedikit dalam epitel saluran napas dan kelenjar trakeal. Faktor yang dapat meningkatkan sintesis SP-A adalah *cyclic adenosine monophosphat* (cAMP), interleukin-1(IL-1) dan *keratinocyte growth factor*.^{18,22}

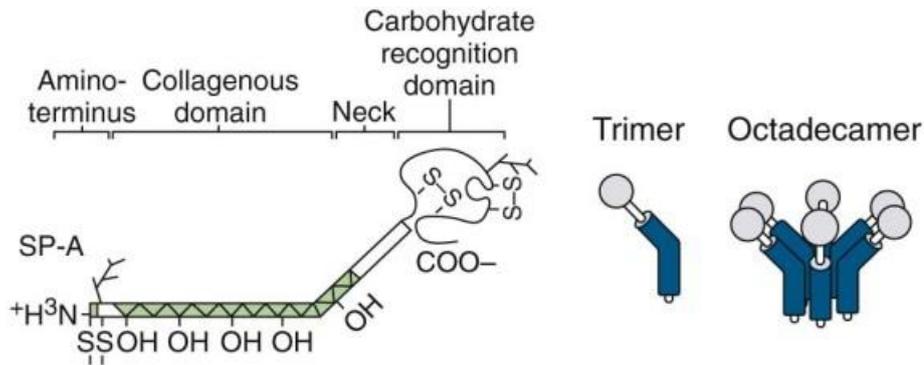
Protein surfaktan B termasuk protein hidrofobik yang terdiri dari 79 asam amino dan membentuk homodimer dengan berat molekul 8-9 KDa. Sifat hidrofobik ini menyebabkan SP-B dapat berinteraksi dengan lipid. Protein surfaktan B mengandung sejumlah besar sistein, 3 ikatan disulfida intramolekuler dan 1 ikatan disulfid intermolekuler membentuk rantai polipeptida SP-B. Protein surfaktan B diperlukan untuk pembentukan mielin tubular dan berfungsi menghantarkan fosfolipid ke dalam batas permukaan membran. Protein surfaktan B ditemukan dalam badan lamelar sel alveolar tipe II, sel clara atau sel epitel bronkiolar yang tidak bersilia. Defisiensi SP-B menyebabkan kerusakan badan lamelar dan mielin tubular serta berhubungan dengan distress pernafasan berat.^{31,33}

Protein surfaktan C merupakan protein yang sangat kecil dengan berat molekul 4-5 kDa dan sebagai penanda identifikasi sel AT-II. Surfaktan protein C disintesis sebagai prekursor protein serta mengalami proses proteolitik menjadi bentuk asam amino-34.³¹ Protein surfaktan C mengandung asam amino valin yang tinggi sehingga menyebabkan SP-C sangat hidrofobik. Protein surfaktan C tidak berinteraksi dengan SP-A dan tidak berperan dalam pembentukan tubular mielin (TM). Kekurangan dan mutasi SP-C menyebabkan *idiopathic interstitial lung disease*. Mutasi SP-C merupakan salah satu penyebab terjadinya pneumonitis interstitial.^{29,31}

Protein surfaktan D merupakan glikoprotein dengan berat molekul monomernya adalah 43 kDa. Protein surfaktan D termasuk dalam kelompok kolektin karena mengandung kolagen dan lesitin yang berbentuk trimerik dengan *collagen like C-terminal* dan *lectine like N-terminal*. Empat molekul trimerik membentuk molekul menyilang yang dapat berikatan dengan lipopolisakarida dan permukaan sel bakteri. Protein surfaktan-D dapat ditemukan pada retikulum endoplasma (RE), granul sekresi sel *clara* atau sel bronkial tidak bersilia. Protein surfaktan D berfungsi mengaktifkan makrofag namun tidak berperan pada fungsi biofisis surfaktan.^{23,34,35}

2.4.2 Protein Surfaktan A

Struktur organisasi protein SP-A, yang mempinyai *collagenous glycoproteins* dengan empat domain penting. Daerah N-terminal mengandung *cysteines* untuk ikatan disulfida antarmolekul untuk membentuk unit oligomerik kovalen dan memiliki salah satu N-linked oligosakarida dalam SP-A. Domain seperti kolagen memberi kekakuan struktural dan struktur molekuler memanjang untuk kedua protein. Dalam SP-A, daerah kolagen memiliki ketegaran, yang menyebabkan lekukan di daerah kolagen dan struktur seperti buket dari oligomer tersebut. Dalam SP-A, CRD menyebabkan sebagian besar ikatan untuk vesikel *dipalmitoylphosphatidylcholine*, sel tipe II, makrofag, dan organisme yang terhirup. Karbohidrat N-linked dari SP-A penting untuk mengikat mikroba tertentu, seperti virus influenza.yang bisa dilihat pada gambar berikut ini.¹⁰



Gambar 2.5 Struktur Surfaktan Protein A
Dikutip dari (10)

Protein Surfaktan A sebenarnya banyak diekspresi di paru yang merupakan penanda khusus pada gangguan infeksi paru yang merupakan antibody yang spesifik. Pembentukan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) telah diteliti sebelumnya yang telah membuktikan bahwa protein SP-A terdapat didalam serum, ekspresi SP-A serum yang didapatkan diharapkan bisa menjadi alat diagnostik yang berguna sebagai diagnostik non-ivasif pada penyakit paru. Protein Surfaktan A dapat ditemukan di cairan amnion, BAL (*lavage bronchoalveolar*), sputum, cairan paru (*efusi plaura*) dan serum.

SP-A adalah protein surfaktan yang pertama kali diidentifikasi oleh hubungannya dengan fosfolipid surfaktan. SP-A adalah protein *octadecameric* besar dengan massa molekul sekitar 650 kDa. Studi awal difokuskan pada peran SP-A dalam homeostasis surfaktan in vitro. Fungsi SP-A in vitro termasuk mengikat lipid dan pembentukan mielin tubular, percepatan adsorpsi surfaktan ke antar permukaan udara cairan, dan penghambatan sekresi surfaktan. Namun, kepentingan fisiologis dari pengamatan in vitro pada regulasi surfaktan ini telah serius dipertanyakan, karena tikus dengan defisiensi SP-A memiliki fungsi surfaktan normal. Namun demikian, *clearance* surfaktan telah dilaporkan menurun pada tikus tanpa SP-A. SP-A mengikat fosfolipid surfaktan dengan baik, terutama DPPC, dan sangat penting untuk pembentukan mielin tubular. Lebih dari 99% SP-A dalam cairan lavage terikat fosfolipid. Estimasi untuk konsentrasi SP-A dalam cairan lapisan alveolar tikus adalah 360 $\mu\text{g/mL}$ dari total SP-A dan 4-11 $\mu\text{g/mL}$ dari SP-A bebas. Pada relawan manusia normal, konsentrasi total SP-A dalam cairan alveolar sekitar 180 $\mu\text{g/mL}$. SP-A mungkin juga

penting untuk fungsi surfaktan selama cedera paru akut, ketika berbagai faktor serum dapat menghambat fungsi surfaktan, dan efek-efek sebagian dihambat oleh SP-A. Namun, seperti yang ditunjukkan oleh SP-A tikus, SP-A tidak penting untuk metabolisme dan pengolahan surfaktan normal *in vivo*. Fungsi utama SP-A tampaknya dalam kekebalan bawaan, di mana SP-A mengikat berbagai mikroorganisme, mempromosikan *clearance* oleh sel-sel fagosit, dan langsung mengubah fungsi sel efektor kekebalan. SP-A seperti SP-D adalah molekul pengenalan pola multivalent dan mengikat berbagai macam glikoprotein dan ligan lain. Pengikatan ini agak bebas (tidak pilih-pilih), memiliki afinitas yang rendah, dan efek fisiologis yang mungkin disebabkan oleh struktur polyvalent SP-A dan tempat pengikatan multipel pada sel dan organisme. Namun demikian, beberapa reseptor yang diduga reseptor SP-A telah diidentifikasi. Salah satu fungsi baru dari SP-A adalah sebagai hormon janin saat proses kelahiran. Mendelson dan rekan menyatakan bahwa paru janin mensekresi SP-A, yang mengaktifkan makrofag janin yang bermigrasi ke dinding rahim di mana mereka menghasilkan IL-1 β dan memulai persalinan. SP-A terutama terletak di unit pertukaran gas dan saluran napas kecil. Pada tikus, SP-A ditemukan di sel-sel tipe II alveolar dan juga dalam sel bronkial nonsilia yang melapisi saluran napas. Pada manusia, hampir semua SP-A ditemukan dalam alveoli, dan sangat sedikit ditemukan dalam epitel yang melapisi saluran napas. Namun, terdapat SP-A dalam kelenjar submukosa trakea manusia dan ekspresi tingkat rendah di beberapa jaringan nonpulmonal.¹⁰ Cairan surfaktan sebenarnya di produksi di paru namun cairan tersebut dapat ditemukan

2.3.2.1 Cairan Amnion

Sindrom gangguan pernapasan (RDS) pada bayi baru lahir disebabkan oleh imaturnya fungsi paru. Maturnya paru pada janin telah dinilai dengan analisis fosfolipid surfaktan dalam cairan ketuban dan uji stabilitas microbubble. Penentuan jumlah apoprotein yang akurat menggunakan poliklonal dan antibodi monoklonal terhadap SP-A manusia, dalam kombinasi dengan analisis fosfolipid, memungkinkan dokter untuk memprediksi kematangan paru dengan lebih tepat. Kami telah mengembangkan immunoassay SP-A menggunakan dua antibodi monoklonal terhadap SP-A manusia.

Pada kehamilan normal, konsentrasi SP-A dalam cairan amnion pada kehamilan kurang dari 30 minggu sangat rendah (rata-rata 0,84 $\mu\text{g} / \text{ml}$). Kemudian meningkat sekitar 6,5 kali lipat dari 34 menjadi 36 minggu kehamilan dan sekitar 15,5 kali lipat pada usia kehamilan 37 minggu. Uji ELISA ini sangat sedikit dipengaruhi oleh kontaminasi darah atau mekonium. Serta secara akurat memprediksi kematangan paru, meskipun memberikan hasil positif palsu pada kasus preeklamsia berat.

2.3.2.2 Cairan bronchoalveolar lavage (BAL)

A. Proteinosis alveolar paru (PAP)

Proteinosis alveolar paru (PAP) ditandai dengan akumulasi sejumlah besar surfaktan paru di dalam alveoli. Sebuah penelitian sebelumnya yang memeriksa cairan BAL dianalisis dengan sentrifugasi kecepatan rendah, level SP-A dan SP-D sangat tinggi dalam cairan BAL dan begitu juga fosfolipid surfaktan. Konsentrasi SP-A dalam cairan BAL pada pasien dengan PAP meningkat lebih dari 10 kali lipat dibandingkan dengan kontrol

B. Fibrosis paru

Konsentrasi SP-A menurun secara signifikan pada pasien *idiopatik pulmonary fibrosis* (IPF) dan pneumonia interstitial dengan penyakit vaskular kolagen (IPCD). Konsentrasi collectin didalam IPF dan IPCD menurun sebesar 30 - 50% dibandingkan dengan kontrol.

McCormack dkk. telah menganalisis 44 pasien IPF dan 33 kasus kontrol, disimpulkan bahwa rasio SP-A fosfolipid pada IPF signifikan lebih rendah pada dibandingkan kontrol. Penelitian ini menunjukkan bahwa penentuan kadar SP-A cairan BAL pada pasien dengan IPF bukan hanya penanda diagnostik tetapi juga merupakan penanda biokimia dalam lavage yang memprediksi kelangsungan hidup ketika SP-A dinormalisasi menjadi fosfolipid.

C. Acute respiratory distress syndrome (ARDS)

Penelitian Gregory dkk, melaporkan bahwa surfaktan yang diperoleh dari cairan BAL pada pasien dengan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) dan pasien yang berisiko mengalami ARDS. Kadar SP-A fosfolipid secara signifikan menurun pada pasien dengan ARDS dan juga pada pasien yang berisiko terjadinya ARDS.

Penelitian ini menunjukkan bahwa suplementasi surfaktan dapat menjadi pengobatan yang berguna pada pasien ARDS dilakukan pengobatan secara dini dengan suplementasi surfaktan untuk pasien berisiko terjadinya ARDS sebagai pencegahan.

2.3.2.3 Aspirasi trakea

Penentuan kadar SP-A pada bayi yang mengalami aspirasi trakea dengan gejala gangguan pernapasan akut, berguna untuk memantau sekresi surfaktan endogen. Pada pasien bayi mendapatkan terapi surfaktan dibandingkan dengan dengan plasebo pada pasien RDS, SP-A rendah pada hari pertama kehidupan dan terus meningkat seiring dengan gangguan pernapasan akut dapat teratasi.

Pada pasien bayi dengan RDS yang diterapi dengan surfaktan, tingkat SP-A secara signifikan lebih tinggi setelah 2 hari setelah pengobatan dan dipertahankan sampai hari keenam kehidupan [25]. Studi ini menunjukkan bahwa sekresi surfaktan dalam pengobatan mampu merangsang endogen sebagai pengobatan surfaktan sintesis.

2.3.2.4. Dahak

Laporan tentang penentuan kadar SP-A dalam sputum dari tiga pasien dengan PAP dan dibandingkan dua puluh pasien dengan penyakit paru-paru dengan hasil konsentrasi SP-A dalam dahak pada pasien PAP 400 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasirn kontrol. Pengukuran SP-A pada sputum berguna untuk mendiagnosis PAP dapat mengurangi tindakan invasif dibandingkan dengan prosedur biopsy untuk mendiagnostik permasalahan di *lavage bronchoalveolar*.

2.3.2.5. Efusi pleura

Penelitian dilakukan pada pasien dengan adenokarsinoma paru yang mempunyai cairan paru yang memiliki karakteristik sel alveolar tipe II, mikrovili yang berkembang dengan baik dan badan lamelar sitoplasma. mRNA untuk SP-A, SP-B, SP-C dan SP-D juga terdeteksi secara positif dan protein SP-A yang disekresi di dalam sel kanker. Penelitian yang lain mendeteksi cairan plaura yang terkandung SP-A telah mendeteksi secara imunohistokimia pada tumor sekitar 50% pasien dengan adenokarsinoma paru, sel kanker yang menyerang rongga pleura pada pasien dengan adenokarsinoma paru dapat memproduksi dan mengeluarkan protein surfaktan. Protein SP-A dideteksi dengan analisis cairan plaura dari pasien dengan

adenokarsinoma paru. Konsentrasi SP-A pada cairan plaura dengan adenokarsinoma paru ditemukan 10 kali lebih tinggi dibandingkan dengan karsinoma epidermoid paru, karsinoma paru sel kecil, adenokarsinoma dari asal lain dan tuberkulosis.

2.3.2.6. Serum

Penelitian sebelumnya komponen surfaktan bersumber dari paru, Namun telah dilaporkan bahwa terjadi kebocor ke sirkulasi pada pasien dengan ARDS sehingga disimpulkan bahwa protein surfaktan bocor ke ruang vaskular pada saat terjadi permeabilitas dinding pembuluh yang meningkat, didapatkan sekitar 0,05%. SP-A manusia yang muncul di sirkulasi. Hal tersebut menjadi alasan mengapa pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan serum darah dibandingkan pemeriksaan yang lain, karena serum darah dapat mewakili subjek kontrol maupun yang terpapar yang dapat dilakukan pemeriksaan yang sama.

2.4.3 Sintesa dan Sekresi

Gen untuk SP-A terletak pada kromosom 10 sangat dekat dengan protein SP-D dan *mannose-binding lectin*. Manusia memiliki dua gen untuk SP-A, yang mengkode untuk protein dengan perubahan asam amino minor dalam domain kolagen. SP-A yang baru disintesis mengalami berbagai modifikasi posttranslational yang mencakup penghapusan proteolitik peptida sinyal, penambahan karbohidrat N-linked, sialylation, acetylation, dan sulfation. Sejumlah faktor telah dilaporkan meningkatkan sintesis SP-A, termasuk *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP), *keratinocyte growth factor* (KGF), dan interleukin (IL)-1. Kortikosteroid memproduksi *biphasic dose-response* dengan stimulasi pada konsentrasi rendah dan inhibisi pada konsentrasi tinggi. Sekresi SP-A dari sel tipe II terjadi dalam dua rute yang berbeda. Rute dominan adalah dengan independensi sekresi konstitutif langsung dari *lamellar body exocytosis*. Selain itu, ada sekresi teratur yang berkaitan dengan *lamellar body*, sebanyak beberapa SP-A yang terkandung dalam *lamellar body*. SP-A yang baru disintesis disekresi secara langsung, dan SP-A yang ditemukan di *lamellar body* mungkin berasal dari daur ulang SP-A. Sebagian besar bentuk intraseluler SP-A tidak terglisosilasi hebat.¹⁰

2.4.4 Struktur dan Fungsi

SP-A adalah *collagenous glycoprotein* dengan struktur tersier yang kompleks dan sangat urut (lihat Gambar 9-3). Struktur organisasi keseluruhan dari SP-A ini sangat mirip dengan *mannose-binding lectin* (MBL) serum dan komponen komplemen C1q. Molekul-molekul ini membentuk struktur seperti buket yang terpolarisasi terdiri dari 18 monomer yang diatur sebagai enam unit trimerik. Domain struktural untuk beberapa sifat SP-A telah ditentukan. Seperti ditunjukkan dalam Gambar 9-3, sistein N-terminal penting dalam pembentukan *covalent intermolecular cross-links* yang menstabilkan oligomers yang sangat urut. Daerah kolagen memainkan peran penting dalam *trimerization* bentuk-bentuk monomer SP-A. Kekusutan di bagian collagenous disebabkan oleh asam amino tambahan yang mengganggu pengulangan Gly-X-Y khas dari domain seperti kolagen. Daerah kolagen yang kaku menyediakan keseluruhan struktur seperti buket kepada SP-A. Daerah leher membentuk motif kumparan melingkar dan sangat penting untuk mempertahankan struktur dan stabilitas *carbohydrate recognition domain* (CRD) terminal. Unit CRD C-terminal sangat penting bagi sebagian besar fungsi SP-A dan terdiri dari sebuah domain globular yang mengikat karbohidrat dan ligan lainnya yang dikenali oleh SP-A. Struktur unit CRD sangat dipertahankan di kelas lektin tergantung kalsium ini. Struktur makromolekuler SP-A adalah 20 nm dari N-terminal ke C-terminal unit CRD dan melintasi kesatuan unit CRD. Meskipun *carbohydrate moieties* SP-A tidak penting bagi banyak kegiatannya, ini adalah tempat untuk mengikat virus influenza dan herpes simpleks tipe 1. Rincian yang paling penting tentang struktur protein datang dari struktur kristal, yang membuka *hydrophobic-binding pocket* di CRD yang bertanggung jawab terhadap sifat SP-A mengikat lipid. Fisiologi normal relatif mencit dengan delesi genetik SP-A tidak diduga. Pengamatan bahwa surfaktan normal pada tikus dengan defisiensi SP-A itu tidak terantisipasi mengingat efek-efek yang didokumentasikan dari SP-A *in vitro*. Namun, tikus dengan defisiensi SP-A ini menunjukkan pentingnya SP-A dalam pertahanan host terhadap patogen virus dan bakteri. Tikus dengan defisiensi SP-A lebih rentan terhadap infeksi oleh *Streptococcus grup B*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenza*, *respiratory syncytial virus*, dan *Pneumocystis carinii*.¹⁰

2.2.5 Pengikatan Organisme Infeksius

SP-A mengikat berbagai mikroorganisme, termasuk virus, bakteri, mikobakteri, jamur, dan *Pneumocystis*. Sebagian besar ikatan SP-A dengan permukaan mikroba terjadi melalui bagian CRD SP-A. Interaksi ini tergantung kalsium dan dihambat oleh gula seperti mannose. Telah diusulkan bahwa SP-A yang terkait dengan mielin tubular adalah salah satu barrier pertama untuk perlindungan host; SP-A multivalent bisa mengikat kedua lipid surfaktan dalam cairan alveolar dan organisme atau partikel yang terhirup. Hal ini dapat melindungi paru dari infeksi dan partikel agregat yang terhirup dan mikroba untuk memudahkan *clearance*.^{10.4}

a. Virus

SP-A mengikat influenza, herpes simplex, *respiratory syncytial virus*, dan mungkin lebih banyak lagi virus pernapasan. SP-A mengikat influenza dan menghambat hemaglutinasi dan infeksi, meskipun efeknya tidak sedramatis dengan SP-D. SP-A mengikat influenza oleh *terminal sialic acid residues* pada *N-linked carbohydrate* SP-A. Jadi, *carbohydrate moieties* pada kedua mikroorganisme dan SP-A berperan dalam proses interaksi SP-A dengan patogen. Tikus dengan defisiensi SP-A menunjukkan peran SP-A dalam infeksi virus pernapasan dan pentingnya dalam pertahanan host.^{10.4}

b. Bakteri

SP-A mengikat bakteri baik gram positif dan gram negatif dan diperkirakan menjadi komponen penting dari pertahanan host. SP-A mengikat dan meningkatkan fagositosis dari *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* grup A, dan *Staphylococcus aureus*. SP-A merangsang fagositosis opsonized *S. aureus*, tetapi efek tersebut tergantung pada kondisi pertumbuhan organisme dan juga komposisi kimia lapisan eksternal mereka. Baru-baru ini, SP-A telah dilaporkan mengikat peptidoglikan, sebuah komponen penting dari dinding sel bakteri gram positif. Oleh karena itu, SP-A dapat menjadi molekul pertahanan host yang penting terhadap organisme gram-positif.^{10.4}

SP-A mengikat bakteri gram-negatif dengan bentuk kasar lipopolisakarida (LPS), mengagregasi bakteri ini, dan meningkatkan fagositosis dan membunuhnya. SP-A mengikat varian yang halus dari *Escherichia coli* dengan lemah. Bakteri gram-

negatif yang mendiami saluran pernafasan biasanya menampilkan bentuk halus dari LPS, sedangkan yang mendiami saluran pencernaan menampilkan bentuk kasar LPS. SP-A mengikat lipid A moiety dan bukan oligosakarida LPS, yang merupakan ligan untuk SP-D. Selain itu, SP-A yang diisolasi mengikat dan meningkatkan fagositosis dari *H. influenzae*, *Klebsiella*, dan *P. aeruginosa*. Selain itu, Wu dan rekan kerja menunjukkan bahwa SP-A dan SP-D bisa langsung membunuh bakteri gram-negatif dengan meningkatkan permeabilitas membran mereka.^{10.4}

c. Mikobakteria, Jamur, Mikoplasma, dan *Pneumocystis*

SP-A meningkatkan pengikatan dan fagositosis mikobakteri oleh makrofag. Efek ini telah dikaitkan dengan interaksi antara N-linked carbohydrate SP-A dan makrofag dan diduga terjadi karena peningkatan ekspresi permukaan reseptor mannose pada makrofag. Lipoglycans, terutama mannosylated lipoarabinomannan, adalah ligan penting bagi SP-A pada mikobakteri. Weikert dan asosiasi melaporkan bahwa SP-A meningkatkan pengikatan dan fagositosis mikobakteri oleh makrofag tikus dan monosit manusia dan bahwa interaksi ini terjadi melalui reseptor 210-kDa SP-A spesifik. Dalam penelitian lain, beberapa reseptor yang berbeda yang diduga reseptor SP-A pada makrofag telah dijelaskan, termasuk Toll-like receptor 2 (TLR2), CD14, calreticulin, C1qRp, dan signal-inhibitory regulatory protein α (SIRP α) sebagaimana 210-kDa receptor. Fagositosis mikobakteri yang ditingkatkan oleh SP-A dapat memfasilitasi pembunuhan tetapi juga memungkinkan mikobakteri untuk melarikan diri ke lingkungan replikasi intraselular.^{10.4}

SP-A juga penting dalam pertahanan host terhadap infeksi jamur, terutama *Histoplasma* dan *Aspergillus*. Madan dan rekan melaporkan bahwa SP-A manusia mengikat *fumigatus Aspergillus konidia* dan meningkatkan fagositosis dan pembunuhan oleh neutrofil dan makrofag alveolar manusia. McCormack dan rekan kerja melaporkan bahwa SP-A bisa langsung membunuh *Histoplasma* ekstraseluler, tetapi tidak intraseluler. Tidak ada bukti yang meyakinkan tentang SP-A dalam clearance *Cryptococcus neoformans* yang sepenuhnya encapsulated atau *Candida albicans*. SP-A juga mengikat dan menghambat pertumbuhan Mycoplasma, meskipun peran SP-A untuk clearance dan pembunuhan Mycoplasma tampaknya sederhana. SP-A mengikat gp120, glikoprotein permukaan *P. carinii* yang utama, tetapi tidak clearance infeksi. Meskipun SP-A mengikat dan merangsang pengikatan

Pneumocystis yang sepenuhnya encapsulated dengan makrofag, SP-A tidak meningkatkan fagositosis oleh makrofag. Pneumocystis dapat bertahan ekstrasel dalam ruang alveolar untuk waktu yang lama dalam tingkat fisiologis SP-A.

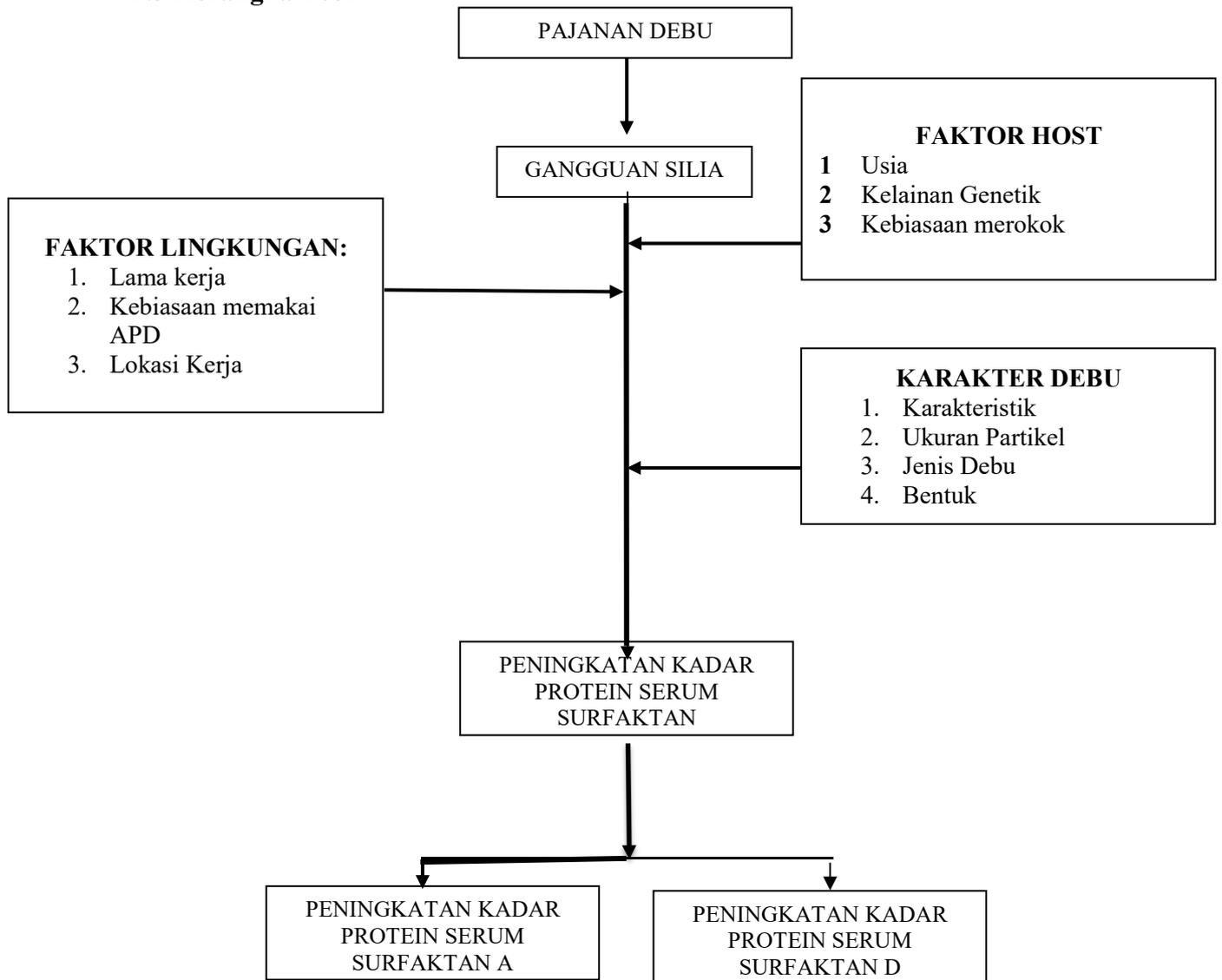
2.2.6 Interaksi dengan Sel Fagositik

SP-A telah dilaporkan mengikat beberapa reseptor makrofag dan memodulasi ekspresi faktor microcidal dan TLR2 dan 4 dan *clearance* sel apoptosis. Ikatan SP-A dengan makrofag alveolar tampaknya spesifik dan tidak terlihat pada fagosit mononuklear lain sebagai sel Kupffer, resident peritoneal macrophages, atau peritoneal macrophages. Beberapa orang memperingatkan bahwa stimulasi produksi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) dan nitric oxide (NO) di eksperimen awal bisa disebabkan oleh kontaminasi endotoksin dalam sediaan SP-A dan SP-D. Studi tentang aktivasi langsung sel-sel inflamasi adalah kompleks dan hasilnya tergantung pada metode isolasi SP-A dan keadaan sel inflamasi, terutama jika mereka telah dilengkapi oleh sitokin seperti interferon gamma. Selain itu, hal ini penting untuk studi in vitro untuk mengevaluasi pengaruh SP-A dengan adanya fosfolipid surfaktan untuk merangsang situasi in vivo, karena SP-A dapat mengikat fosfolipid surfaktan dengan afinitas lebih tinggi dari mikroba atau sel inflamasi. Banyak efek SP-A yang diisolasi tidak terjadi jika percobaan dilakukan dengan adanya fosfolipid surfaktan. Akhirnya, *transforming growth factor- β* (TGF- β) juga telah dilaporkan dalam beberapa sediaan SP-A, yang dapat menjelaskan beberapa sifat anti-inflamasi.^{10,4}

SP-A tampaknya menekan sekresi sitokin inflamasi oleh makrofag pada paru normal, tetapi meningkatkan produksi sitokin selama infeksi atau cedera paru. Ini kadang-kadang disebut sebagai paradoks inflamasi SP-A. Gardai dan asosiasi merumuskan mekanisme yang menarik untuk pengamatan ini. Pada paru normal, SP-A berinteraksi dengan makrofag melalui domain CRD dan mengikat SIRP- α , yang pada gilirannya akan menekan produksi sitokin. Namun, selama infeksi, SP-A mengikat organisme dengan domain CRD dan berinteraksi dengan makrofag melalui domain N-terminal dan kompleks calreticulin/CD91 untuk merangsang produksi sitokin inflamasi. SP-A dapat merangsang dan menghambat produksi sitokin inflamasi in vitro. Penting untuk diingat bahwa in vivo, ada interaksi yang kompleks antara SP-A,

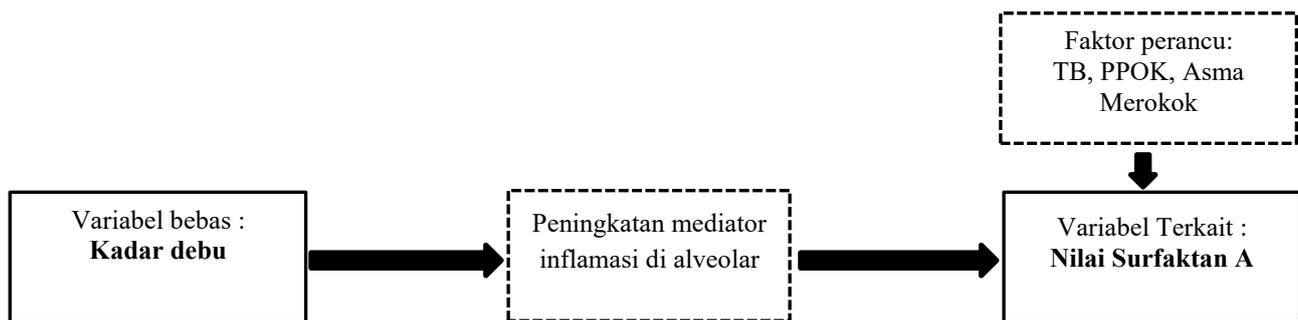
fosfolipid surfaktan, mikroba yang terhirup, dan reseptor pada sel inflamasi. Masing-masing memiliki afinitas ikatan yang berbeda untuk SP-A dan regulasi independen. SP-A juga telah ditunjukkan mengikat sel-sel apoptosis dan meningkatkan *uptake* dan *removal*-nya oleh makrofag. *Uptake* berjalan melalui kompleks reseptor umum yang melibatkan calreticulin dan CD91, yang juga terlibat dalam *uptake* sel apoptosis yang dimediasi oleh C1q atau *mannose-binding lectin*. Namun, SP-A tampaknya kurang penting daripada SP-D dalam *clearance* sel apoptosis *in vivo*.^{10,4}

2.3 Kerangka Teori



Gambar. 2.3
Kerangka Teori Penelitian

2.4 Kerangka konsep



Gambar. 2.4 Kerangka Konsep penelitian