

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Industri semen merupakan salah satu sektor industri yang tingkat pajanan debu dan asapnya cukup tinggi. proses produksi semen yang menghasilkan berbagai jenis polutan, salah satunya adalah debu semen yang dapat terhirup oleh pekerja. Pajanan debu semen yang berulang dalam konsentrasi tinggi dapat menimbulkan dampak negatif pada sistem pernapasan.¹

Debu semen sebagai salah satu produk emisi dari proses produksi semen merupakan campuran berbagai partikel kecil yang berpotensi dihirup oleh pekerja di industri semen. Emisi debu semen ini terdiri dari karbon monoksida (CO), karbon dioksida (CO₂), nitrogen dioksida (NO₂), sulfur dioksida (SO₂), dan *Particulate Matter* (PM).^{2,3}

Komponen utama dari debu semen ini merupakan partikel halus yang memiliki diameter kurang dari 10 mikrometer (PM₁₀) hingga partikel yang sangat halus dengan diameter kurang dari 2.5 mikrometer (PM_{2.5}). PM₁₀ umumnya akan terdeposit di saluran penapasan atas dan bronkus, sementara PM_{2.5} cukup kecil sehingga dapat mencapai alveolus.^{3,4}

Pajanan berulang terhadap debu semen khususnya partikel-partikel halus seperti PM₁₀ dan PM_{2.5} dapat menyebabkan penurunan kapasitas vital paru (FVC) dan volume ekspirasi paksa dalam satu detik (FEV₁) yang menandakan adanya gangguan pola pernapasan, baik obstruktif maupun restriktif. Hal tersebut disebabkan oleh inflamasi saluran pernapasan akibat pajanan debu.⁵

Beberapa penelitian yang menilai dampak pajanan debu terhadap penurunan fungsi paru seperti oleh Sadeel (2021) menyatakan terjadi penurunan signifikan pada parameter FVC dan FEV₁ dibandingkan kelompok kontrol menunjukkan adanya kaitan pajanan debu dengan penurunan fungsi paru. dengan penelitian Akhter (2021) menyatakan pajanan debu semen mengurangi fungsi paru khususnya pada pekerja yang tidak tepat dalam menggunakan alat pelindung diri (APD).^{6,7}



Partikel-partikel debu semen ini bila terinhalasi dan mencapai alveoli dapat memicu respon inflamasi melalui aktivasi makrofag dan pelepasan mediator inflamasi. Selain itu, proses inflamasi yang terjadi dapat menginduksi produksi *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β) yang memiliki peran dalam proses fibrosis dan remodeling jaringan.⁸

Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) adalah sitokin yang disekresi untuk meregulasi proliferasi, diferensiasi, inflamasi, dan penyembuhan. TGF- β ini merupakan mediator utama fibrogenesis yang mengalami peningkatan regulasi dan aktivitas pada penyakit fibrosis. Proses inflamasi yang terjadi akibat pajanan debu semen akan meningkatkan produksi TGF- β yang berkontribusi pada remodeling jaringan paru sehingga terjadi perubahan secara fungsional pada paru. Kadar TGF- β memiliki 3 isomer dan yang saat ini paling sering diukur pada kelainan fibrosis adalah isomer TGF- β_1 .^{9,10,30}

Beberapa penelitian dengan hasil yang mendukung adanya peningkatan TGF- β_1 terhadap pajanan debu semen seperti penelitian Wijaya (2023) menyimpulkan bahwa debu silika memiliki hubungan dengan peningkatan TGF- β_1 serum pada pekerja industri pengolahan batu. Sejalan dengan penelitian Blanco-Perez (2021) Kadar leptin dan TGF- β_1 pada silikosis lebih tinggi dari kelompok kontrol, sehingga dapat membantu diagnosis silikosis.^{11,12}

Penelitian lain yang menilai keterkaitan TGF- β_1 terhadap penurunan fungsi paru oleh Trojan (2022) menunjukkan hasil adanya efek polimorfisme TGF- β_1 pada penurunan fungsi paru kistik fibrosis. Hal ini membuat peneliti tertarik untuk menilai secara langsung hubungan kadar TGF- β_1 dengan penurunan fungsi paru pada pekerja industri semen dan potensi TGF- β_1 .¹³



1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan di atas, maka dapat ditetapkan rumusan masalah : Bagaimana hubungan antara pajanan debu semen terhadap kadar $TGF-\beta_1$ serum dan faal paru pekerja industri semen di Perseroan Terbatas (PT) Semen Tonasa Kabupaten Pangkajene dan Kepulauan ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Menganalisis hubungan antara pajanan debu semen terhadap kadar $TGF-\beta_1$ serum dan faal paru pekerja industri semen di PT. Semen Tonasa Kabupaten Pangkajene dan Kepulauan

1.3.2. Tujuan khusus

1. Menganalisis karakteristik pekerja industri semen di PT. Semen Tonasa Kabupaten Pangkajene dan Kepulauan berdasarkan usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh, status merokok, penggunaan APD, dan masa kerja.
2. Mengukur kadar $TGF-\beta_1$ serum pekerja industri semen di PT. Semen Tonasa Kabupaten Pangkajene dan Kepulauan.
3. Menganalisis hubungan antara pajanan debu semen terhadap kadar $TGF-\beta_1$ serum pada pekerja industri semen di PT. Semen Tonasa Kabupaten Pangkajene dan Kepulauan.
4. Menganalisis hubungan antara pajanan debu semen terhadap faal paru pada pekerja industri semen di PT. Semen Tonasa Kabupaten Pangkajene dan Kepulauan.



1.4. Hipotesis Penelitian

1.4.1. Hipotesis Utama (Alternatif/H1)

Terdapat hubungan yang signifikan antara pajanan debu semen terhadap kadar $TGF-\beta_1$ serum dan faal paru pekerja industri semen di PT. Semen Tonasa Kabupaten Pangkajene dan Kepulauan.

1.4.2. Hipotesis Nol (H0)

Tidak terdapat hubungan antara pajanan debu semen terhadap kadar $TGF-\beta_1$ serum dan faal paru pekerja industri semen di PT. Semen Tonasa Kabupaten Pangkajene dan Kepulauan.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Pendidikan

Memberikan kontribusi ilmiah dalam bidang kesehatan paru kerja, khususnya terkait hubungan antara pajanan debu semen terhadap kadar $TGF-\beta_1$ serum dan faal paru pekerja di bidang Industri semen.

1.5.2. Penelitian

Diharapkan dapat dipakai sebagai bahan literatur atau pertimbangan dalam bidang kesehatan paru kerja, serta membuka wawasan untuk penelitian lanjut tentang faal paru dalam bidang kesehatan paru kerja.

1.5.3. Pelayanan Kesehatan Paru Kerja

Memberikan manfaat wawasan ilmu dalam meningkatkan pelayanan kesehatan dan keselamatan kerja khususnya di bidang paru kerja dalam rangka menurunkan morbiditas dan mortalitas penyakit paru kerja.



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Fisiologi Paru

Paru adalah organ yang berfungsi melakukan pertukaran gas oksigen (O_2) dalam proses metabolisme dan mengeluarkan karbon dioksida (CO_2) sebagai hasil metabolisme. Paru memiliki peran dalam pembersihan partikel yang terinhalasi. Partikel besar akan difiltrasi dihidung sementara partikel kecil yang dideposit pada zona konduksi saluran pernapasan dibersihkan dengan gerakan mukosiliar secara terus menerus ke epiglottis kemudian ditelan. Mukus disekresi oleh sel goblet pada kelenjar mukus dinding bronkial, kemudian digerakkan oleh silia kecil secara ritmik pada kondisi normal. Alveoli tidak mempunyai silia, partikel yang terdeposit di alveoli akan difagosit oleh makrofag. Agen polutan kemudian dibersihkan dari paru melalui sistem limfatik atau pembuluh darah. Sel leukosit juga berperan pada reaksi pertahanan terhadap benda asing.¹⁴

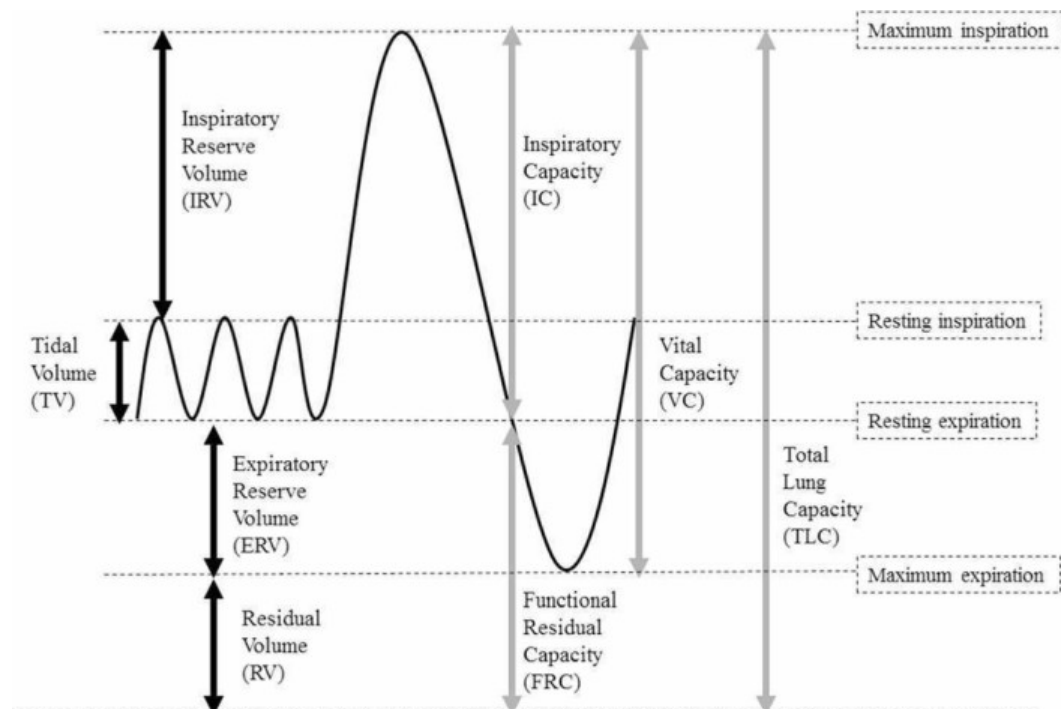
Pada proses respirasi diketahui terdiri atas 3 tahap, yaitu : ventilasi, difusi, dan perfusi. Pada keadaan normal, tidak semua udara yang melewati saluran pernapasan atas mencapai alveoli tempat terjadinya pertukaran gas. Setiap 500 ml yang diinhalasi, 150 ml tetap tertinggal didalam ruang rugi anatomi. Kemudian volume gas sisanya masuk ke dalam zona respirasi setiap menitnya sekitar (500-150) ml x 15 atau 5250 ml/menit. Hal ini dinamakan ventilasi alveolar yang merupakan jumlah udara inspirasi yang akan melakukan pertukaran gas di alveoli.^{14,15}

Faal paru mengacu pada fungsi dari sistem pernapasan dan paru pada tiga tahap respirasi. Jika proses ventilasi, difusi, dan perfusi serta hubungan antara ventilasi perfusi normal, maka faal paru seseorang tersebut normal. Spirometri merupakan pemeriksaan faal paru dengan metode objektif dalam menilai perubahan atau gangguan fungsi paru. Untuk keperluan praktis dan uji skrining, biasanya penilaian faal paru cukup dengan melakukan uji fungsi ventilasi paru.¹⁵



2.1.1. Volume dan Kapasitas Statis Pernapasan

Volume dan kapasitas pernapasan merupakan gambaran fungsi ventilasi sistem respirasi. Dengan mengetahui besarnya volume dan kapasitas pernapasan dapat diketahui besarnya kapasitas ventilasi maupun ada tidaknya kelainan ventilasi pada seseorang.¹⁵



Gambar 1. Standar kapasitas dan volume paru berdasarkan pengukuran spirometri

Dikutip dari (15)



Tabel 1. Nilai normal parameter kapasitas dan volume paru

Parameter	Singkatan	Nilai Normal	Keterangan
Volume Tidal (Volume Pernapasan Normal)	TV	0.4-0.8 L	Volume udara yang dihirup dan dihembuskan dalam pernapasan normal (tanpa usaha maksimal).
Volume Cadangan inspirasi/<i>Inspiratory Reserve Volume</i>	IRV	Wanita 1,9 L Pria 3,0 L	jumlah udara yang masih dapat dihirup ke dalam paru secara maksimal setelah inspirasi biasa.
Volume Cadangan Ekspirasi/<i>Expiratory Reserve Volume</i>	ERV	Wanita 0,8 L Pria 1,2 L	Volume cadangan ekspirasi adalah jumlah udara yang masih dapat dihembuskan keluar dari paru setelah ekspirasi biasa.
Volume Residual	RV	Wanita: 4.5-6.0 L, Pria: 5.0-7.0 L	Volume udara yang tersisa di paru setelah ekspirasi maksimal.
Kapasitas Inspirasi/<i>Inspiratory Capacity</i>	IC	Wanita: 2,4 L Pria : 3.5 L	Total udara yang bisa dihirup setelah ekspirasi normal.
Kapasitas residu fungsional/<i>Functional Residual Capacity</i>	FRC	Wanita 1,8 L Pria 2,4 L	Kapasitas residu fungsional adalah jumlah udara yang terdapat dalam paru pada akhir ekspirasi biasa
Kapasitas Vital/<i>Vital Capacity</i>	VC	Wanita 3,2 L Pria : 5 L	Jumlah udara yang bisa dikeluarkan maksimal setelah inspirasi maksimal
Kapasitas Paru Total/<i>Total Lung Capacity</i>	TLC	Wanita: 4,2 L, Pria: 6 L	Jumlah udara total yang ada di dalam paru pada akhir inspirasi maksimal



Dikutip dari (16)

2.1.2. Volume dan Kapasitas Dinamis Pernapasan

Volume dinamis mencerminkan efisiensi ventilasi aliran udara yang dipengaruhi oleh kekuatan otot pernapasan, elastisitas paru, resistensi jalan napas, dan waktu. Parameter volume dinamis yang umumnya diukur dalam spirometri seperti pengukuran udara yang dikeluarkan dalam satu detik pertama (FEV₁) dan kapasitas vital paksa (FVC).¹⁷

Parameter utama yang diukur dalam spirometri meliputi:

- **Forced Expiratory Volume in one second (FEV₁):** Volume udara yang dapat dihembuskan secara paksa dalam satu detik pertama setelah inhalasi maksimal. FEV₁ adalah indikator penting dari obstruksi saluran pernapasan.¹
- **Forced Expiratory Capacity (FVC):** Volume total udara yang dapat dihembuskan secara paksa setelah inhalasi maksimal. FVC mengukur kapasitas total paru.¹⁷
- **Rasio FEV₁/FVC:** Rasio antara FEV₁ dan FVC, yang digunakan untuk menentukan derajat obstruksi saluran pernapasan. Rasio ini penting untuk mendiagnosis berbagai gangguan pernapasan.¹⁷
- **Peak Expiratory Flow Rate (PEFR):** Ukuran aliran udara (*flow rate*) saat seseorang menghembuskan napas secara paksa. PEFR memberikan gambaran tambahan tentang fungsi saluran pernapasan.¹⁷

2.2. Spirometri

Pemeriksaan spirometri adalah pemeriksaan untuk mengukur volume paru statis dan dinamis seseorang dengan alat spirometer. Pada volume paru statis, pemeriksaan yang menilai volume udara intra pulmonal tanpa terkait dengan waktu. Sementara volume paru dinamis sebaliknya, mencerminkan efisiensi aliran udara dengan menilai volume udara
ngan waktu.^{15,17}



2.2.1. Teknik Spirometri

Teknik spirometri melibatkan beberapa langkah utama:¹⁷

- **Persiapan:** Pasien diinstruksikan untuk duduk atau berdiri dengan nyaman. Alat spirometer biasanya dilengkapi dengan sebuah corong atau masker yang harus ditempelkan erat di mulut pasien.
- **Pengukuran:** Pasien diminta untuk mengambil napas dalam- dalam dan kemudian menghembuskan udara sekuat tenaga ke dalam spirometer. Pengukuran biasanya dilakukan dalam beberapa kali percobaan untuk memastikan akurasi.
- **Kalibrasi dan Pengolahan Data:** Spirometer harus dikalibrasi sebelum digunakan untuk memastikan hasil yang akurat. Data yang dikumpulkan kemudian diolah untuk menghasilkan grafik dan nilai-nilai parameter spirometri.



Gambar 2. Alat spirometer berbasis komputasi (autospirometer)

Dikutip dari (15)

2.2.2. Akseptibilitas dan Reproduksiabilitas



emeriksaan yang dapat diterima adalah yang memenuhi ketentuan
yaitu: Tes dilakukan sampai selesai, waktu ekspirasi minimal 6

detik, dan permulaan tes harus cukup baik. Penderita mengerti instruksi yang dijelaskan dan melakukan manuver dengan inspirasi maksimal, permulaan yang baik, ekspirasi yang terus menerus, serta usaha yang maksimal. Nilai yang diambil dilihat dari bentuk grafik (awalnya cepat, puncaknya tinggi) dan nilai FVC yang besar.^{15,17}

Tabel 2. Beberapa hal yang menunjukkan tes spirometri tidak baik

1	Permulaan ekspirasi yang tidak baik ditandai dengan keragu- raguan, dan permulaan yang lambat dengan perbedaan nilai volume lebih besar dari 5% FVC
2	Batuk selama detik pertama manuver sehingga memengaruhi nilai FEV ₁
3	Manuver valsava (Penutupan glotis);
4	Akhir ekspirasi yang cepat pada orang normal biasanya ekspirasi ini berlangsung 6 detik;
5	Terdapat kebocoran
6	Mouth piece tersumbat oleh lidah atau gigi palsu dan lain-lain

Dikutip dari (15)

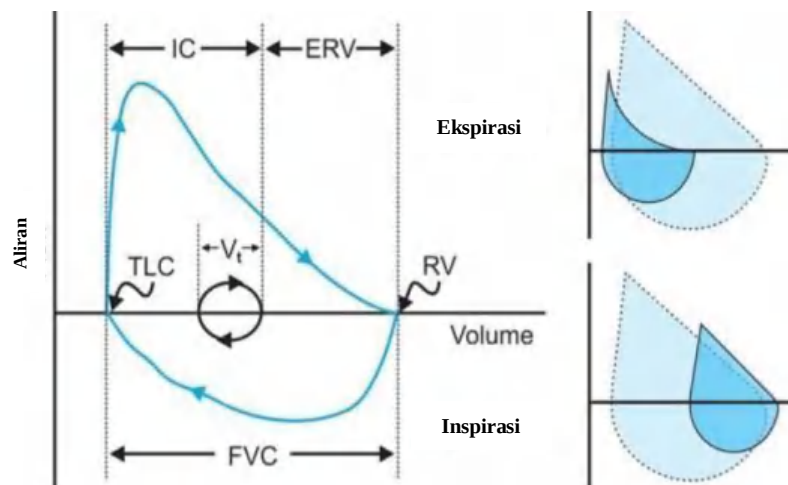
Ditentukan setelah didapatkan 3 manuver yang dapat diterima. FVC reproduksibel bila antara 2 nilai terbesar terdapat perbedaan kurang dari 5% FVC terbesar atau kurang dari 100 cc dan perbedaan 2 nilai FEV₁ terbesar kurang dari 5% FEV₁ paling besar atau kurang dari 100 cc.¹⁵

2.2.3. Interpretasi hasil



gangguan ventilasi terdiri atas: gangguan restriksi dan gangguan obstruksi. adalah gangguan pada pengembangan paru oleh sebab apapun. Pada paru menjadi kaku, sehingga daya tarik kedalam lebih besar maka dinding mengecil, volume paru kecil, iga menyempit.

Semua volume statis paru mengecil. Sebagai parameter diukur KV. Nilai normal KV 80%–120% prediksi. KV kurang dari 80% nilai prediksi dianggap gangguan restriksi. KV lebih dari 120% nilai prediksi merupakan suatu keadaan over atau hiperinflasi. Selain itu, pada penyakit-penyakit restriktif kecepatan aliran normal, walaupun kadang-kadang kecepatan aliran akan berkurang secara proporsional terhadap berkurangnya kapasitas vital.



Gambar 3. Loop aliran-volume paru normal dan yang mengalami obstruksi maupun restriksi

Dikutip dari (16)

Kelainan restriksi dapat berupa kelainan pada parenkim paru yaitu: tumor paru, pneumonia, abses paru, edema paru, atelektasis, fibrosis paru. Kelainan pada pleura yaitu: efusi pleura, pnemotoraks, *pleuritis sicca/schawarte*, tumor pleura. Kelainan pada dinding/tulang dada yaitu: fraktur iga, obesitas, pektus ekskavatus, skoliosis, kifosis, gibbus.^{15,16}

Pada gangguan obstruksi, spirometri memperlihatkan penurunan kecepatan aliran ekspirasi dan kapasitas vital normal. Asma, bronkitis kronik, dan emfisema merupakan penyakit obstruktif yang tersering dijumpai.

Peningkatan kapasitas vital setelah inhalasi bronkodilator dianggap menunjukkan respon bermakna terhadap terapi.^{15,16}



2.3. Semen

Semen merupakan produk industri yang terbuat dari paduan bahan baku berupa batu kapur, tanah liat dan bahan tambahan lainnya dengan hasil akhir berupa bubuk. Batu kapur adalah bahan alam yang mengandung kalsium oksida (CaO), sedangkan tanah liat/lempung adalah bahan alam yang mengandung senyawa silika oksida (SiO), aluminium oksida (Al_2O_3), besi oksida (Fe_2O_3) dan magnesium oksida (MgO).¹⁸

2.3.1. Karakteristik debu semen

Debu semen adalah partikel-partikel halus yang dihasilkan selama proses produksi semen. komponen debu pada proses penggilingan bahan baku pertama adalah CaO (41,77%), SiO_2 (11,72%), Al_2O_3 (3,45%), dan Fe_2O_3 (1,47%), sedangkan debu klinker semen yang dihasilkan dari penggilingan kedua terdiri dari CaO (48,09-65,50%), SiO_2 (14,02-21,56%), Al_2O_3 (2,86-3,76%), dan Fe_2O_3 (1,77-2,66%).¹⁹

Secara umum ukuran debu partikel semen terdiri dari partikel-partikel kecil yang berdiameter kurang dari 10 mikrometer (PM_{10}) hingga yang berukuran kurang dari 2,5 mikrometer ($\text{PM}_{2.5}$). Partikel ukuran antara 2,5-10 mikrometer biasanya akan terakumulasi di bronkus dan bronkiolus, sementara partikel ukuran kurang dari 2,5 mikrometer terakumulasi di ke alveolus.^{20,21}

2.3.2. Faktor individu pekerja industri semen

Faktor individu pekerja seperti usia, jenis kelamin, dan indeks massa tubuh (IMT) berkontribusi pada kapasitas dan volume paru tiap individu. Namun, tidak ada bukti yang menjelaskan bahwa faktor tersebut berkontribusi terhadap penurunan fungsi paru akibat pajanan debu semen. Hal ini sejalan dengan penelitian shanshai, (2020) bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara kelompok yang terpajan debu semen dengan kelompok kontrol.⁶



ementara kebiasaan merokok, penggunaan alat pelindung diri (APD), dan pajanan debu semen berkontribusi pada penurunan fungsi

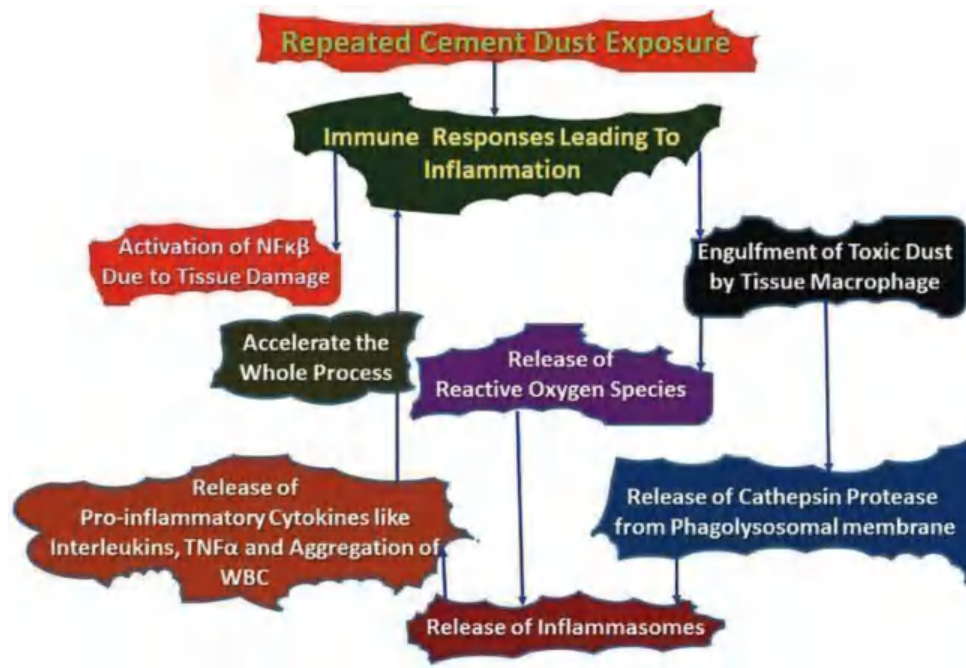
paru. Penelitian Sultan, (2019) menyatakan pekerja pabrik semen dengan durasi pajanan lebih dari 10 tahun menunjukkan penurunan signifikan nilai FVC, FEV₁, FEF dan MVV dibandingkan dengan kontrol dan pekerja yang tidak memakai APD lebih berisiko mengalami penurunan fungsi paru. Sejalan dengan penelitian Dewangan (2020) menyatakan faktor risiko signifikan untuk disfungsi paru meliputi masa kerja lebih dari 10 tahun dan kebiasaan merokok.^{22,23}

2.3.3. Keterkaitan pajanan debu dengan respon inflamasi

Debu semen dapat masuk ke tubuh dengan cara terinhalasi ke saluran pernapasan atau tertelan. Debu dengan ukuran partikel 0,05 sampai dengan 20 mikrometer mudah masuk ke saluran pernapasan, termasuk silika kristal yang ukurannya lebih kecil dari serbuk sari. Menurut *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) Nilai Ambang Batas (NAB) silika kristal yang dapat terhirup 5 mikrometer. Bila berada di bawah NAB silika ini tidak menyebabkan peradangan maupun efek toksik pada tubuh manusia. Namun pada proses produksi semen, debu silika ini seringkali terlepas ke udara dalam jumlah yang jauh melampaui batas aman yang direkomendasikan NIOSH.²⁴

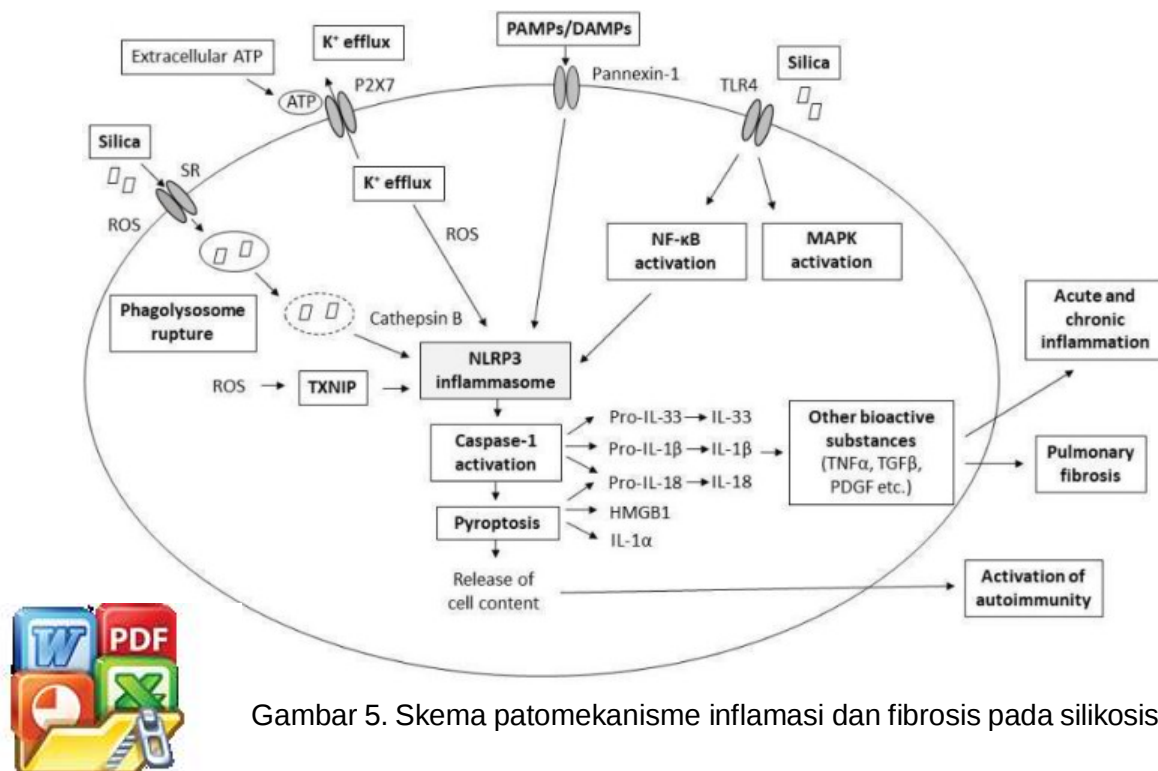
Debu semen yang terhirup dapat memicu respon imun non-spesifik, seperti terjadi mekanisme bersin, batuk, *clearence* dari muskosit, dan bronkokonstriksi saluran napas. Pajanan berulang debu silika dapat menyebabkan inflamasi kronis di saluran pernapasan. Sistem imun bawaan merespon dengan menghasilkan sitokin inflamasi dan mengakumulasi sel leukosit, seperti neutrofil, makrofag, dan limfosit. Makrofag alveolar mengenali partikel ini melalui reseptornya seperti *scavenger receptor A type I* (SR-AI), *scavenger receptor A type II* (SR-AII) kemudian memfagositnya. Namun, partikel silika bersifat toksik sehingga merusak lisosom makrofag menyebabkan pelepasan enzim proteolitik dan spesies oksigen reaktif (ROS) ke sitoplasma memicu inflamasi melalui inflamasom NLRP3.^{25,26}





Gambar 4. Respon imun tubuh akibat pajanan berulang debu semen

Dikutip dari (25)



Gambar 5. Skema patomekanisme inflamasi dan fibrosis pada silikosis

Dikutip dari (26)



Inflamasom *NOD like receptor Protein 3* (NLRP3) dan *Nuclear Factor Kappa B cells* (NF- κ B) yang teraktivasi merangsang produksi sitokin pro inflamasi seperti interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-18 (IL-18) dan faktor nekrosis tumor- α (TNF- α). Sitokin- sitokin ini terkait dengan perkembangan fibrosis paru dengan cara merekrut fibroblas, melepaskan komponen matriks ekstraseluler termasuk kolagen, fibronectin, asam hialuronat, dan proteoglikan. IL-1 β meningkatkan produksi *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β) sebagai zat profibrotik untuk memicu aktivasi proliferasi, transdiferensiasi sel epitel dan fibroblas menjadi miofibroblas. Produksi zat fibrotik yang tinggi dan perekrutan sel penghasil kolagen, fibronectin, dan matriks ekstraseluler lainnya menyebabkan pembentukan jaringan fibrosis sehingga terjadi penurunan kemampuan paru untuk mengembang (*compliance*) dan pengurangan area difusi di alveoli.^{25,26,27}

2.4. Transforming Growth Factor- Beta (TGF- β)

Transforming growth factor- β (TGF- β) adalah protein yang termasuk keluarga sitokin yang disekresikan untuk meregulasi proliferasi, diferensiasi, apoptosis, sintesis matriks ekstraseluler, embriogenesis, morfogenesis, penyembuhan luka, dan sebagai respons imunitas dari berbagai organ. Semua jenis sel imun, termasuk sel B, sel T, sel dendritik, dan makrofag, mensekresikan TGF- β yang berfungsi mengatur proliferasi, diferensiasi, dan aktivasi oleh sitokin lain.²⁸

2.4.1. Produksi dan aktivasi *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β)

TGF- β biasanya berada di luar sel dalam bentuk heterodimer atau homodimer dan memiliki tiga isoform utama yang dikodekan oleh genom mamalia: TGF- β_1 , TGF- β_2 , dan TGF- β_3 . Isoform-isoform ini disintesis di retikulum endoplasma kasar sebagai molekul prekursor yang terdiri dari peptida sinyal N-terminal, polipeptida terkait latensi (LAP), dan polipeptida matang di C-terminal. Setelah peptida sinyal dihilangkan, prekursor mengalami pemisahan proteolitik, yang memisahkan bagian prodomain N- terminal dari polipeptida matang di C-



Ketiga isoform TGF- β ditranskripsi dari gen berbeda tetapi berbagi jalur kanonik dan non- kanonik yang sama. Setiap isoform diatur melalui mekanisme kompleks yang melibatkan sel penghasil faktor pertumbuhan, aktivator komponen membran dasar, serta interaksi dengan reseptor dan faktor lain seperti PDGF dan CTGF. TGF- β_1 dan TGF- β_2 umumnya dianggap

pro-fibrotik, sementara TGF- β_3 dianggap anti-fibrotik. Ekspresi ketiga isoform ini meningkat setelah cedera, dengan pola temporal yang spesifik tergantung jenis jaringan dan cedera.^{28,30}

TGF- β_1 , yang paling banyak dipelajari dan subtype pertama yang berhasil dikarakterisasi. Dalam bentuknya yang tidak aktif, TGF- β_1 berasosiasi dengan protein pengikat khusus melalui ikatan disulfida untuk membentuk kompleks laten besar, yang terhubung dengan matriks ekstraseluler atau glikoprotein permukaan sel seperti *Glycoprotein A Repetitions Predominant* (GARP) dikenal juga sebagai *Leucine-Rich Repeat Containing 32* (LRRC32). Aktivasi kompleks ini diperlukan untuk melepaskan TGF- β matang, yang kemudian dapat mengikat reseptor TGF- β pada sel target.²⁸

Kompleks TGF- β laten ditemukan pada berbagai jenis sel, seperti fibroblas, megakariosit, trombosit, dan sel T regulator (Treg). Protein lain seperti *Leucine-Rich Repeat Containing 33* (LRRC33) dan *Leucine-Rich Repeat Containing 15* (LRRC15) juga terlibat dalam mengelola dan menjaga latensi TGF- β . LRRC33 membantu mengatur aktivasi TGF- β , sementara LRRC15, yang diekspresikan pada fibroblas stroma berperan dalam pelestarian TGF- β yang terikat pada sel. Dengan demikian, GARP, LRRC33, dan LRRC15 memiliki peran penting dalam pengelolaan dan pengaktifan TGF- β sesuai dengan konteks dan jenis sel.²⁸

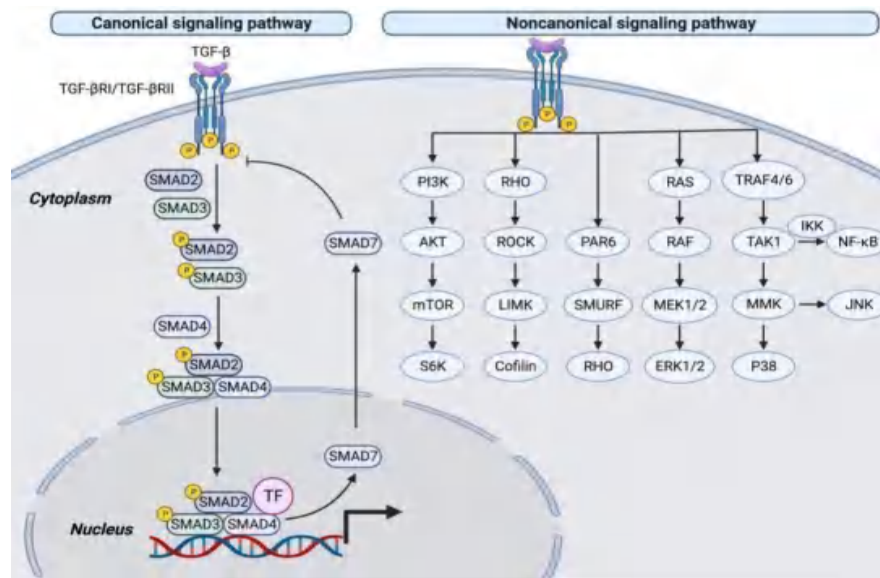
2.4.2. Jalur pensinyalan *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β)

Transduksi sinyal TGF- β melibatkan dua jalur utama: jalur kanonik dan nonkanonik. Dalam jalur kanonik, ligan TGF- β berikatan dengan reseptor tipe III (TGF- β RIII atau betaglycan), yang banyak ditemukan pada berbagai jenis sel. Isoform TGF- β_2 lebih bergantung pada reseptor ini dibanding isoform lainnya. Kompleks reseptor TGF- β terdiri dari dua protein kinase serin/treonin, yaitu TGF- β RI dan TGF- β RII. Setelah TGF- β berikatan dengan TGF- β RIII, ligan ini dipresentasikan ke TGF- β RI/TGF- β RII untuk menginisiasi pensinyalan. TGF- β RI kemudian memfosforilasi SMAD2, yang selanjutnya bergabung dengan SMAD4 dan masuk

untuk mengatur ekspresi gen target.^{28,29}



Selain jalur kanonik, jalur nonkanonik TGF- β juga berperan penting, terutama dalam pengaturan sitoskeleton aktin, adhesi, proliferasi sel, dan transisi epitel ke mesenkim (EMT). Jalur ini melibatkan aktivasi protein seperti *Ras Homologous GTPase* (RHO GTPase), *c-Jun N-terminal Kinase*.



Gambar 6. Jalur pensinyalan kanonik dan non kanonik TGF- β

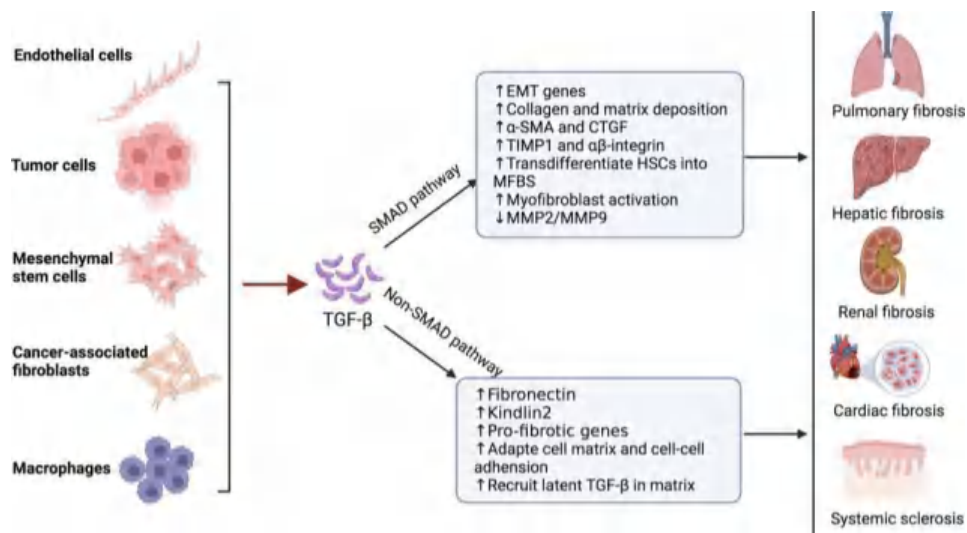
Dikutip dari (28)

TGF- β juga memengaruhi sinyal *Rat Sarcoma Virus-Proto- Oncogene/RAF Kinase- Mitogen-Activated Protein Kinase* (RAS-RAF- MAPK), yang berkontribusi pada EMT fibrogenik. Interaksi antara jalur kanonik dan nonkanonik, serta efek parakrin/autokrin dari TGF- β , menunjukkan kompleksitas perannya dalam berbagai proses biologis.²⁸



2.4.3. Transforming Growth Factor- β (TGF- β) pada Fibrosis

Eksresi berlebihan TGF- β berhubungan erat dengan perkembangan fibrosis, yang menjadi ciri khas berbagai penyakit fibrotik seperti fibrosis paru, hati, ginjal, jantung, dan sklerosis sistemik. TGF- β memiliki peran sentral dalam merekrut dan mengatur fungsi makrofag pada lesi fibrotik. Sebagai kemoatraktan, TGF- β menarik makrofag ke lokasi fibrosis, mendorong mereka untuk melepaskan sitokin profibrotik, mengekspresikan protein matriks ekstraseluler (ECM), dan memulai deposisi ECM sebagai langkah awal dalam pembentukan fibrosis. TGF- β juga mengaktifkan dan memperbanyak fibroblas, mempercepat akumulasi ECM yang mengganggu fungsi organ.¹⁰



Gambar 7. Fungsi Transforming Growth Factor- β pada fibrosis

Dikutip dari (28)



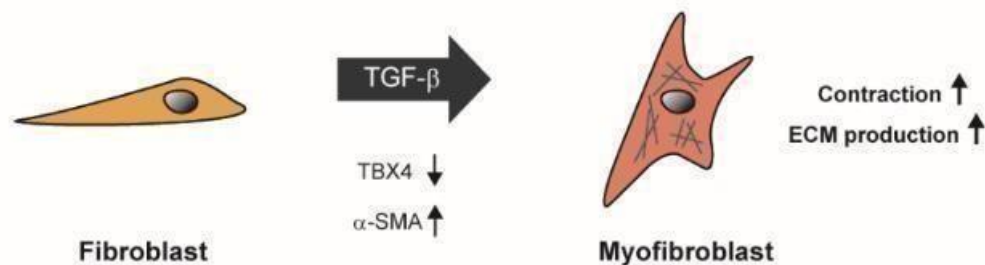
TGF- β mempengaruhi fibroblas melalui sinyal kanonik (melibatkan SMAD) dan nonkanonik (misalnya melalui mTOR). Selain itu, TGF- β merangsang transisi epitel-mesenkim (EMT), yang menambah populasi fibroblas dalam penyakit fibrotik. EMT ini juga dapat dicegah oleh faktor seperti *Bone Morphogenetic Protein 7* (BMP-7), yang menghambat regulasi *Alpha-Smooth Muscle Actin* (α -SMA) dan mempertahankan integritas epitel. TGF- β bahkan memengaruhi transdiferensiasi endotel-mesenkim, menambah bukti bahwa TGF- β berperan dalam perubahan karakteristik seluler selama fibrosis.²⁸

TGF- β bekerja sama dengan berbagai jalur sinyal lain, termasuk ERK, JNK, MAPK, dan WNT, untuk mengatur ekspresi gen seperti fibronektin dan kolagen. Hal ini mendorong peningkatan sintesis protein dan perubahan metabolisme yang mendukung perkembangan fibrosis. Ekspresi berlebihan TGF- β juga mengaktifkan molekul seperti interleukin-11, *Connective Tissue Growth Factor* (CTGF), dan kompleks *Activator Protein 1* (AP-1), yang memperkuat peran TGF- β dalam diferensiasi miofibroblas dan deposisi ECM. Dengan demikian, TGF- β merupakan penggerak utama fibrosis melalui berbagai mekanisme molekuler dan seluler.^{10,28}

Respons TGF- β terhadap inflamasi menunjukkan pola regulasi yang beragam di berbagai organ. Contohnya, pada kornea, TGF- β 1 dan TGF- β 2 yang lebih berperan dalam proses fibrosis, sementara pada paru, isoform TGF- β 1 yang lebih dominan. ekspresi TGF- β 1 meningkat pada berbagai jenis sel di paru seperti makrofag alveolar, fibroblas, dan epitel paru setelah terjadi inflamasi. Dikutip dari Wilson (2021) dalam studi Coker (2001) fibrosis pada paru tikus akibat pajanan bleomisin, ekspresi TGF- β 1 mencapai puncaknya sekitar hari ke-10 setelah inflamasi, menunjukkan peran yang dominan dalam perkembangan fibrosis dibandingkan isoform lainnya, seperti TGF- β 2 dan TGF- β 3, yang memiliki tingkat ekspresi lebih rendah atau pola ekspresi yang berbeda. Konsisten dengan studi Khalil (1994), ekspresi mRNA TGF- β 3 juga meningkat pada sel mesenkim, endotel paru, dan mesotel.^{10,30}



Fibrosis paru merupakan penyakit kronis yang progresif akibat proses penyembuhan luka berulang. Patofisiologi kondisi ini dimulai dari kerusakan epitel alveolar akibat paparan iritan eksternal, diikuti oleh aktivasi fibroblas dan reaksi fibrotik yang berlanjut. Tahap kunci dalam fibrosis paru adalah diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas, ditandai dengan ekspresi α -SMA dan produksi ECM, seperti kolagen, laminin, dan fibronektin. TGF- β , yang kadarnya sering tinggi pada paru yang mengalami fibrosis, menjadi faktor utama yang memicu diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas. Makrofag alveolar dan sel epitel alveolar tipe II metaplastik menjadi sumber utama TGF- β pada kondisi tersebut.¹⁰



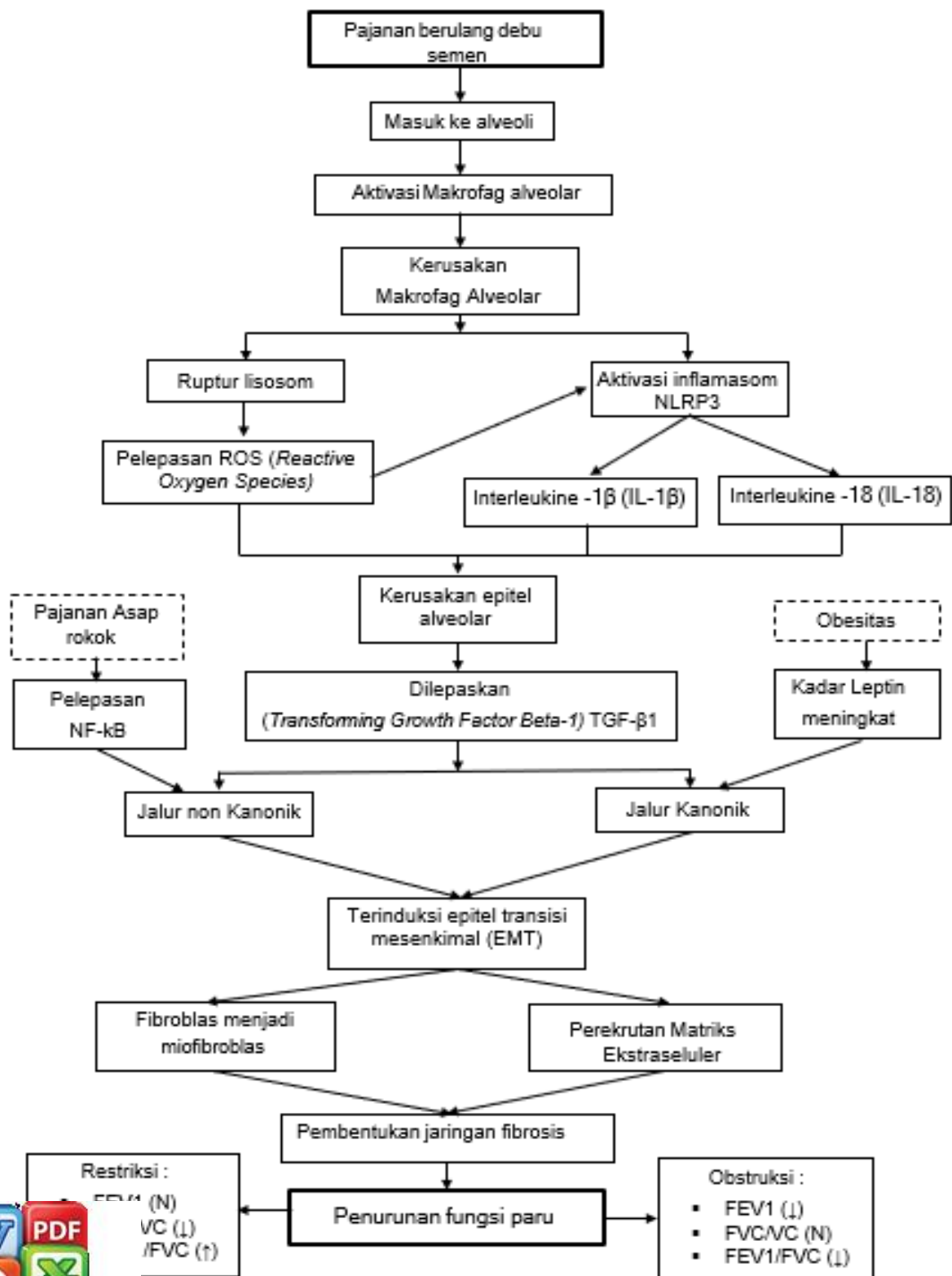
Gambar 8. Transdiferensiasi fibroblast menjadi miofibroblas

Dikutip dari (10)

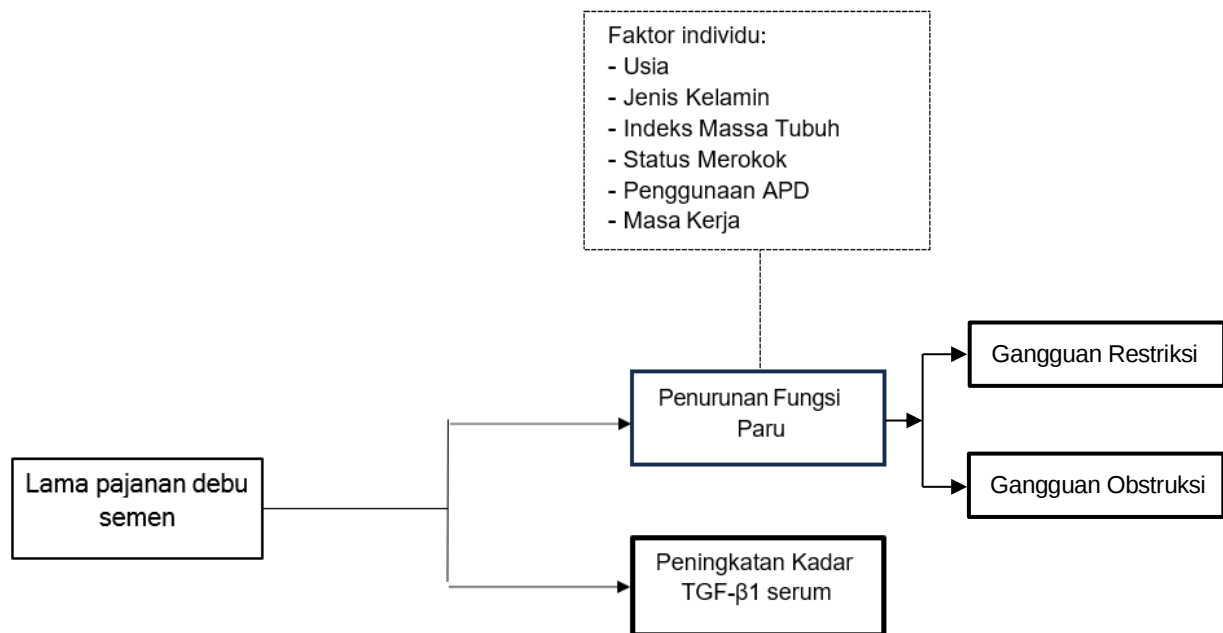
Selain mempengaruhi produksi ECM, TGF- β juga menginduksi molekul seperti integrin, metaloproteinase matriks, dan pengatur GTPase kecil, yang berperan dalam perombakan jaringan dan interaksi sel-ECM. Di sisi lain, TGF- β turut memperburuk fibrosis dengan menekan molekul anti-fibrotik seperti faktor pertumbuhan hepatosit dan prostaglandin E2, serta menghambat perbaikan epitel alveolar. Dengan mekanisme yang kompleks ini, TGF- β memegang peran utama dalam perkembangan fibrosis paru, terutama melalui pengaruhnya pada fibroblas dan sel epitel alveolar.¹⁰



2.5. Kerangka Teori



2.6. Kerangka Konsep



Keterangan :

 Variabel Bebas

 Variabel Perancu

 Variabel Terikat

