



**KADAR SERUM NEPHROECTIN (Npnt) BERDASARKAN LAMA  
PANJANGAN DEBU SILIKA PADA PEKERJA INDUSTRI MARMER**

**TUGAS AKHIR PENELITIAN**  
Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Spesialis Paru



dr. Jimmy Akbar  
NIM 18807030111004

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I**

**DEPARTEMEN / SMF PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

**RS DR. SAIFUL ANWAR, MALANG**

**2021**



**KADAR SERUM NEPHROECTIN (Npnt) BERDASARKAN LAMA  
PANJANGAN DEBU SILIKA PADA PEKERJA INDUSTRI MARMER**

**TUGAS AKHIR PENELITIAN**  
**Untuk Memenuhi Persyaratan**  
**Memperoleh Gelar Spesialis Paru**



**dr. Jimmy Akbar**  
**NIM 18807030111004**

**Pembimbing:**

- 1.dr. Triwahju Astuti, M.kes,Sp.P(K)**
- 2. dr. Ngakan Putu P Putra, Sp.P(K)**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I**  
**DEPARTEMEN / SMF PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

**RS DR. SAIFUL ANWAR, MALANG**

**2021**



**HALAMAN PERSETUJUAN**

**TUGAS AKHIR**

**KADAR SERUM NEPHROTECTIN (Npnt) BERDASARKAN LAMA PANJANGAN DEBU SILIKA PADA PEKERJA INDUSTRI MARMER**

Oleh :

dr. Jimmy Akbar

NIM 18807030111004

Telah diuji pada

Hari: Kamis

Tanggal: 7 Oktober 2021

Dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji I

dr. Iin Noor Chozin, Sp.P (K)

NIM: 19710920 201410 2 002

Pembimbing I

Pembimbing II

dr. Triwanju Astuti, SpP(K)

NIP.196310221 99601 2 001

dr. Ngakan Putu Parsama Putra, SpP(K)

NIP.19630812 200904 1 001



**PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN**

Saya yang berlandas tangan di bawah ini:

Nama : dr. Jimmy Akbar

NIM : 18807030111004

Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 7 Oktober 2021

Yang membuat pernyataan,

dr. Jimmy Akbar

**NIM. 18807030111004**



## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang atas anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir dengan judul "Kadar Serum Nephronectin Berdasarkan Lama Paparan Debu Silika pada Pekerja Industri Marmar" dalam Pendidikan Profesi Dokter Spesialis Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi. Penulis mengangkat topik ini dikarenakan masih besarnya angka kejadian terhadap penyakit paru yang diakibatkan menghirup debu silika. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui dan menganalisis peningkatan kadar serum nephronectin pada pekerja marmar.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu dalam penyelesaian Tugas Akhir ini:

1. dr. Triwahju Astuti, M.Kes. Sp.P(K) sebagai pembimbing pertama yang telah memberikan bimbingan, arahan selama proses penelitian dan penulisan laporan tugas akhir ini.
2. dr. Ngakan Putu P.P., Sp.P(K) sebagai pembimbing kedua dalam tugas akhir ini yang telah membimbing dan menjelaskan hal-hal pada subject, prinsip etik sehingga peneliti dapat menyelesaikan tugas akhir ini.
3. Seluruh Supervisor dan Staf SMF Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FKUB/RSSA Malang yang telah memberikan dukungan dan masukan dalam proses penyusunan tugas akhir ini.
4. Semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian tugas akhir penelitian ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa dalam tugas akhir penelitian ini masih jauh dari sempurna, sehingga penulis mengharapkan kritik dan masukan yang membangun. Akhirnya semoga laporan tugas akhir ini dapat bermanfaat bagi setiap yang membacanya.

Malang, Oktober 2021

Penulis

## ABSTRAK

Akbar, Jimmy. 2021. Kadar Nephronectin Berdasarkan Lama Pajanan Debu silika Pada Pekerja Industri Marmer. Tugas Akhir, Program Studi Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) dr. Triwahju Astuti, M.Kes. Sp.P(K) dr. Ngakan Putu P.P., Sp.P(K)

**Latar Belakang:** Pajanan debu silika masih menjadi permasalahan kesehatan kerja di seluruh dunia. Industri marmer merupakan salah satu industri yang berisiko menyebabkan penyakit saluran napas pada pekerja. Pajanan debu silika pada saluran napas memicu fibrosis paru. Nephronectin (Npnt) adalah ligan integrin  $\alpha 8 \beta 1$  yang merupakan matriks protein ekstraseluler. Penelitian ini ditujukan untuk menganalisis perubahan kadar nephronectin (npnt) berdasarkan lama pajanan debu silika. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian analitik *cross sectional* dengan subjek penelitian pekerja industri marmer. Dilakukan uji beda nyata pada 4 kelompok subjek yaitu pekerja industri marmer dengan lama pajanan berturut-turut 1-5 tahun sebanyak 12 subjek, 6-10 tahun sebanyak 14 subjek dan >10 tahun sebanyak 14 subjek, serta subjek bukan pekerja industri marmer (tidak terpajan) sebagai subjek kontrol sebanyak 10 subjek dan dilanjutkan dengan uji korelasi nilai kadar Npnt serumnya, yaitu pekerja industri marmer dengan lama pajanan berturut-turut 1-5 tahun sebanyak 12 subjek, 6-10 tahun sebanyak 14 subjek dan >10 tahun sebanyak 14 subjek, serta subjek tidak terpajan sebanyak 10 subjek. **Hasil:** Umur rerata pada kelompok terpajan 40,08  $\pm$  10,99 tahun. Dilakukan uji Mann Whitney pada perbandingan kelompok tidak terpajan dan terpajan, didapatkan signifikansi sebesar 0,012 yang berarti ada peningkatan signifikan kadar serum Npnt pada kelompok terpajan. Dan kelompok terpajan  $\geq$  10 tahun, berbeda signifikan kadar serum Npnt dengan ketiga kelompok lainnya, didapatkan nilai signifikansi 0,000 dengan dibandingkan dengan kelompok tidak terpajan dan kelompok terpajan 1-5 tahun, dan didapatkan nilai signifikansi sebesar 0,039 dengan dibandingkan kelompok terpajan 6-10 tahun. Nilai uji korelasi antara lama pajanan serta kumulatif pajanan terhadap Npnt sebesar +0,633 dan +0,630. **Kesimpulan:** Lama pajanan debu silika berpengaruh signifikan terhadap kadar Nephronectin serum. Semakin lama pekerja industri marmer terpajan debu silika, semakin tinggi kadar Nephronectin serumnya.

**Kata kunci:** nephronectin, silika, marmer

## ABSTRACT

Akbar, Jimmy. 2021. Nephronectin Serum Levels Based on Duration Exposure of Silica Dust in Marble's Industries Worker. Pulmonology and Respiratory Medicine Program Faculty of Medicine Universitas Brawijaya. Supervisors: (1) dr. Triwahju Astuti, M.Kes. Sp.P(K) dr. Ngakan Putu P.P., Sp.P(K)

**Background:** Exposure to silica dust is still an occupational health problem worldwide. Marble industry is one of the industries at risk of causing respiratory disease in its workers. Exposure to silica dust in the airways triggers pulmonary fibrosis via nephronectin (Npnt) as an  $\alpha 8\beta 1$  integrin ligand, which is an extracellular matrix protein. This study aims to analyze changes in serum nephronectin (npnt) levels based on duration of exposure to silica dust. **Methods:** This is cross sectional analytical study. Subjects including marble industry workers. A significant difference test is carried out on 4 groups of subjects (n=50), including marble industry workers with exposure durations of 1-5 years (n=12), 6-10 years (n=14) and >10 years (n=14)., as well as non-marble industry workers (unexposed) as control subjects (n=10). A correlation test is performed to see the relationship between duration of exposure and serum Npnt levels. **Results:** The median age value in the exposed group is 40.5 (20-67) years. There is a significant difference ( $p = 0.012$ ) in the median Npnt level of the exposed group {1.699 (0.22-5.27)ng/mL} and the non-exposed group {0.678 (0.21-1.96) ng/mL}. The median value of nephronectin levels in the 10 year exposed group {2.4710 (1.74-5.27) ng/mL} are significantly different with both the 1-5 year exposed group {0.6960 (0.22-2.27) ng /mL} ( $p=0.000$ ) and compared to the 6-10 year exposed group is also significant with a median value of {1.0430 (0.27-4.29) ng/mL}( $p=0.039$  ). There is a significant ( $p = 0.000$ ) positive relationship ( $r = +0.633$ ) between the length of exposure and the level of Npnt. **Conclusion:** Duration of exposure to silica dust has a significant effect on serum Npnt levels. The longer the marble industry workers are exposed to silica dust, the higher the serum Nephronectin level.

**Keyword:** nephronectin, silica, marble workers

## DAFTAR ISI

<b>COVER</b> .....	i
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	ii
<b>ABSTRAK</b> .....	iii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	iv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	vi
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	vii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	viii
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Tujuan Penelitian.....	3
1.3 Manfaat Penelitian.....	4
1.4 Tujuan Khusus Penelitian.....	4
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	5
2.1 Marmer.....	5
2.2 Silika.....	7
2.3 Fibrosis.....	14
2.3.1. Komplikasi.....	18
2.4 Nephronectin.....	20
2.5. Nephronectin.....	28
<b>BAB 3 KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN</b> .....	33
3.1 Kerangka Teori.....	33
3.2 Hipotesis Penelitian.....	34
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN</b> .....	35
4.1 Rancangan Penelitian.....	35
4.2 Subyek Penelitian dan Besar Sampel.....	35
4.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	36
4.4 Lokasi Penelitian.....	36
4.5 Waktu Penelitian.....	37
4.6 Variabel Penelitian.....	37
4.7 Definisi Operasional.....	39
4.7.1 Pengambilan Darah Vena.....	39
4.7.2 Prosedur Pengambilan Dan Pengumpulan Data Bagan Alur Penelitian.....	46
4.8 Analisa Data.....	47
<b>BAB 5 HASIL PENELITIAN</b> .....	48
5.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	48
5.2 Perbedaan Kadar Nephronectin (Npnt) Serum Pada Kelompok Terpapar dengan Kelompok Tidak Terpapar (Kontrol).....	50
5.3 Perbedaan Kadar Serum Nephronectin (Npnt) Berdasarkan Lama Paparan Debu Silika Pada Pekerja Industri Marmer.....	52
5.4 Analisis Hubungan antara Lama Paparan dan Kumulatif Lama Paparan dengan Kadar Serum Nephronectin (Npnt) pada Pekerja Industri Marmer.....	54

5.5 Analisis Hubungan antara Variabel bebas (Lama Paparan Debu Silika) dengan Variabel Perancu dengan Variabel Tergantung (Kadar Serum Nephronectin (Npnt) ) pada Pekerja Industri Marmer .....	56
5.6. Analisis Faktor-faktor yang Berpengaruh terhadap Kadar Nephronectin (Npnt) Serum pada Pekerja Industri Marmer .....	57
5.7. Analisis Pengaruh Kadar Nephronectin terhadap Gambaran CXR Pekerja Industri Marmer .....	61
5.8. Analisis Pengaruh Lama Paparan terhadap Gambaran CXR Pekerja Industri Marmer .....	61
<b>BAB 6 PEMBAHASAN</b> .....	62
6.1.1. Karakteristik Subjek Penelitian .....	62
6.1.2. Perbedaan Kadar Nephronectin (Npnt) Serum Pada Kelompok Terpajan dengan Kelompok Tidak Terpajan (Kontrol) .....	64
6.1.3. Perbedaan Kadar Serum Nephronectin (Npnt) Berdasarkan Lama Paparan Debu Silika Pada Pekerja Industri Marmer .....	64
6.1.4. Hubungan antara Lama Paparan dan Kumulatif Lama Paparan dengan Kadar Serum Nephronectin (Npnt) pada Pekerja Industri Marmer .....	66
6.1.5. Hubungan antara Variabel bebas (Lama Paparan Debu Silika) dengan Variabel Perancu dengan Variabel Tergantung (Kadar Serum Nephronectin (Npnt) ) pada Pekerja Industri Marmer .....	67
6.1.6. Faktor-faktor yang Berpengaruh terhadap Kadar Nephronectin (Npnt) Serum pada Pekerja Industri Marmer .....	67
6.1.7 Analisis Pengaruh Kadar Nephronectin terhadap Gambaran CXR Pekerja Industri Marmer .....	68
6.1.8 Analisis Pengaruh Lama Paparan terhadap Gambaran CXR Pekerja industri Marmer .....	70
6.2. Implikasi Pada Bidang Kedokteran .....	70
6.3 Keterbatasan Penelitian .....	70
<b>BAB 7 PENUTUP</b> .....	72
7.1 Kesimpulan .....	72
7.2. Saran .....	72
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	73
<b>LAMPIRAN</b> .....	79

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Batu marmer dan serbuk batu marmer (Dikutip dari: Lindawati dan Mursal. J Aceh Psyc Soc: 2018).....	6
Gambar 2.2 Fotomikrograf dari sayatan tipis marmer (M01) pada posisi XPL yang memperlihatkan tekstur granoblastik (berdasarkan bentuk mineral) dan tekstur <i>decussate</i> yang merupakan tekstur khusus batuan metamorf (Dikutip dari: Kurniawati dan Titisari. IJCE: 2019).....	7
Gambar 2.3 Fotomikrograf dari sayatan tipis marmer (M12) pada posisi XPL yang menunjukkan tekstur kristaloblastik dan <i>relict</i> (tekstur sisa) berdasarkan ketahanan proses metamorfisme, serta tekstur <i>saccharoida</i> .....	7
Gambar 2.4 Struktur molekul silikon dioksida (Dikutip dari: NCBI: 2021) .....	10
Gambar 2.5 Patofisiologi fibrosis pulmonal (Dikutip dari: Wynn and Ramalingam, 2012).....	18
Gambar 2.6. Pathogenesis silicosis (Hoy, 2019).....	23
Gambar 2.7. Struktur protein nephronectin. Nephronectin mengandung sinyal peptida dalam susunan 5 EGF berulang, sebuah motif RGD (Arg-Gly-Asp) dan domain MAM (Dikutip dari: Yamada dan Kamijo, J Dent & Oral Disord: 2016) .....	29
Gambar 2.8. Regulasi ekspresi gen nephronectin oleh TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ dan OSM. Ekspresi gen nephronectin (Npnt) dihambat oleh TGF- $\beta$ melalui jalur MAPK, oleh TNF- $\alpha$ melalui jalur NF- $\kappa$ B dan oleh OSM melalui jalur JAK/STAT dan MAPK dimana ekspresi gen nephronectin ditingkatkan oleh Smad2 (Dikutip dari: Yamada dan Kamijo, J Dent & Oral Disord: 2016).....	30
Gambar 2.9 Menjelaskan mengenai berkembangnya fibrosis yang diinduksi silika melalui matriks ekstraseluler termasuk integrin dan ligannya, termasuk nephronectin. ....	32
Gambar 3.1 Kerangka Teori .....	33
Gambar 3.2 Proses pelarutan larutan standar .....	42
Gambar 4.1.0. Prosedur Pengambilan Dan Pengumpulan Data Bagan Alur Penelitian .....	46

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Bidang Pekerjaan yang berhubungan dengan paparan silica (Dikutip dari: Salawati, JKS: 2017) .....	13
Tabel 2.2. Bentuk silicosis (Barnes, 2019) .....	21
Tabel 2.3. Penyakit di luar paru yang berhubungan dengan paparan debu silika (Hoy, 2019) .....	27
Tabel 4.1. Definisi Operasional .....	37
Tabel 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian (n=40) .....	50
Tabel 5.2 Data Pemeriksaan Kadar Npnt pada Kelompok Terpajan dan Kelompok Kontrol .....	51
Tabel 5.3. Hasil Uji Mann-Whitney Perbandingan Nilai Tengah Kadar Npnt antara Kelompok Terpajan dan Kelompok Tidak Terpajan .....	52
Tabel 5.4. Data Pemeriksaan Kadar Npnt pada Kelompok Terpajan dan Kelompok Kontrol .....	53
Tabel 5.5 Ringkasan Hasil Uji Perbandingan Nilai Tengah Kadar Npnt antar Keempat Kelompok Lama Pajanan .....	54
Tabel 5.6. Hasil Uji Kruskal-Wallis Perbandingan Nilai Tengah Kadar Npnt antar Keempat Kelompok Lama Pajanan .....	60

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Penjelasan Untuk Mengikuti Penelitian .....	79
Lampiran 2 Pernyataan Persetujuan untuk Berpartisipasi dalam Penelitian .....	82
Lampiran 3 Kuisisioner Penelitian .....	83
Lampiran 4 Keterangan Kelaikan Etik .....	85
Lampiran 5 Lampiran Hasil Output SPSS .....	86
Lampiran 7 Dokumentasi .....	91
Lampiran 8 Data Dasar Subjek .....	92

REPOSITORY.UB.AC.ID

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



REPOSITORY.UB.AC.ID

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



REPOSITORY.UB.AC.ID

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

## BAB I LATAR BELAKANG

### 1.1 Latar Belakang

Pajanan debu silika sampai saat ini masih menjadi permasalahan kesehatan kerja di seluruh dunia. Diperkirakan terdapat 2 juta orang di Amerika Serikat dan 3 juta orang di Eropa terpajan debu silika di lingkungan kerjanya. Di Asia, diperkirakan terdapat lebih dari 23 juta orang di Cina dan 10 juta orang di India terpajan debu silika di lingkungan kerjanya. Saat ini belum terdapat data prevalensi penyakit kerja akibat inhalasi debu silika secara nasional di Indonesia. Data yang tersedia berupa penelitian berskala kecil pada berbagai industri yang berisiko terjadi silikosis. Studi yang dilakukan pada industri keramik pada tahun 2000 menunjukkan 1,5 % mengalami silikosis. Studi yang dilakukan pada sebuah pabrik semen, menunjukkan kecurigaan silikosis secara radiologis sebesar 0,5%. Studi yang dilakukan pada salah satu pabrik semen di Jawa Barat, menunjukkan hasil bahwa insiden silikosis adalah sebesar 2,06% pada tahun 1990-2003.

Marmer merupakan bahan baku penting dalam pembuatan patung, konstruksi bangunan, dan monumen sejak jaman dahulu kala. Marmer juga merupakan bahan baku pembuatan ubin, meja, serta lantai. Industri ini menghasilkan debu halus yang menjadi sumber gangguan kesehatan kerja di seluruh dunia. Marmer merupakan batu metamorfik yang tersusun atas material karbonat, terutama *calcite* atau dolomit. Para pekerja industri marmer adalah yang paling beresiko terpapar debu marmer yang mengandung kalsium karbonat dan silika. Paparan jangka panjang dari

kristalin silika ini telah lama diketahui menyebabkan gangguan pada paru yang akan menyebabkan terjadinya fibrosis paru termasuk silikosis. Selain itu, inhalasi kristalin silika ini juga turut dikaitkan dengan penyakit autoimun, penyakit paru non maligna, PPOK serta kanker paru (El-Gammal *et al.*, 2011).

Industri marmer merupakan salah satu industri yang menyebabkan dampak terhadap kesehatan lingkungan (Khoirah, 2020). Komposisi debu marmer serupa bila dibandingkan dengan batu gamping. Paparan debu marmer yang terus menerus ini dapat menurunkan fungsi paru dan menyebabkan berbagai penyakit paru seperti penyakit paru obstruksi kronik dan silikosis (Chanvirat *et al.*, 2018).

Silika (juga dikenal sebagai silikon dioksida atau  $\text{SiO}_2$ ) adalah senyawa mineral yang merupakan salah satu kelompok bahan yang paling kompleks, terbentuk secara alami dan paling melimpah, yang membentuk komponen utama sebagian besar batuan, tanah, pasir, granit, dan banyak mineral lainnya serta sebagai produk sintesis (Johnston *et al.*, 2000).

Silikosis disebabkan oleh menghirup sejumlah besar debu dari lingkungan yang mengandung partikel silika secara kronis. Perubahan patologis pada silikosis termasuk pembentukan nodul silikosis yang irreversibel dan deposisi matriks ekstraseluler (ECM) yang berlebihan, yang mengakibatkan insufisiensi fungsi paru. Kehadiran silikosis telah dikenal selama berabad-abad. Namun, mekanisme patologis silikosis masih belum jelas. Oleh karena itu, sangat penting untuk memahami secara mekanis patogenesis silikosis untuk mengembangkan pengobatan baru untuk penyakit fatal ini. Meski etiologi silikosis masih belum jelas, berbagai penelitian bermunculan telah menunjukkan bahwa beberapa jenis khusus sel dan sitokin berperan penting dalam proses silikosis (Milika *et al.*, 2020).

Nephronectin (Npnt) adalah ligan Integrin  $\alpha 3 \beta 1$  yang merupakan matriks protein ekstraseluler. Nephronectin diekspresikan pada berbagai jaringan dan organ seperti ginjal, paru, pleksus koroid, lidah, tulang rahang, epitel dental dan tulang fasial (Yamada dan Kamijo, 2016). Nephronectin merupakan matriks protein ekstraseluler berukuran 70-70 kDa yang mengandung peptida sinyal putative pada N-terminus, 5 *epidermal growth factor* (EGF) berulang (asam amino 57-250) dan sekuens RGD (asam amino 382-384) serta domain C-terminal MAM (asam amino 417-561) (Kahai *et al.*, 2009).

Penelitian oleh Lee dkk menemukan bahwa kadar nephronectin (Npnt) mengalami peningkatan pada pasien silikosis. Hal ini mengindikasikan bahwa Npnt berperan dalam inisiasi dan progresi fibrosis paru yang diinduksi silika. Selain itu penurunan fungsi paru (%FEV1) juga berkaitan dengan kadar Npnt yang tinggi. Lee juga menemukan bahwa Npnt berkaitan dengan fase akhir dari fibrosis paru. Namun bagaimana mekanisme molekuler yang mendasarinya masih harus dipelajari lebih lanjut (Lee *et al.*, 2019).

Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan lamanya pajanan debu silika dan kadar nephronectin, dimana penelitian terhadap serum nephronectin terhadap hubungannya dengan penyakit silikosis dan juga penelitian mengenai pajanan debu silika pada pekerja industri marmer yang juga masih sedikit dilakukan.

## 1.2 Rumusan Masalah Penelitian

Apakah lama pajanan debu silika meningkatkan kadar nephronectin (Npnt)?

Apakah terdapat peningkatan kadar nephronectin (Npnt) pada pekerja industri marmer?

Apakah pajanan marmer merupakan faktor risiko terjadinya fibrosis paru?

### 1.3 Tujuan Penelitian

- Menganalisis perubahan kadar nephronectin berdasarkan lama pajanan debu silika
- Untuk menganalisis peningkatan kadar nephronectin pada pekerja industri marmer
- Untuk menganalisis risiko fibrosis paru pada pekerja industri marmer

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Manfaat Akademik

- Memberikan analisis tentang fungsi dari nephronectin sebagai biomarker terhadap terjadinya fibrosis paru pada pekerja industri marmer.
- Memberikan analisis mengenai hubungan antara lama pajanan debu silika dan kadar nephronectin pada pekerja industri marmer yang masih jarang dilakukan
- Menganalisis terjadinya fibrosis paru

#### 1.4.2 Manfaat Praktis

- Di masa mendatang, diharapkan hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai sarana advokasi pada penentu kebijakan di bidang industri.
- Sebagai *surveillance* kesehatan kerja dan diagnosis dini penyakit yang berkaitan dengan pajanan debu silika pada pekerja industri marmer.





## BAB II

### TINJAUAN KEPUSTAKAAN

#### 2.1 MARMER

Marmar merupakan bahan baku penting dalam pembuatan patung, konstruksi bangunan dan monumen sejak jaman dahulu kala. Marmar juga merupakan bahan baku pembuatan ubin, meja, serta lantai. Industri ini menghasilkan debu halus yang menjadi sumber gangguan kesehatan kerja di seluruh dunia. Marmar merupakan batu metamorfik yang tersusun atas material karbonat terutama calcite atau dolomit. Batu gamping yang tidak murni dapat mengkristal kembali selama metamorfosis, menghasilkan mineral dalam marmar tidak murni, paling sering berupa grafit, pirit, kuarsa, mika, dan oksida besi. Komposisi kimia sebagian besar terbuat dari kalsium karbonat ( $\text{CaCO}_3$ ) dengan sedikit silika, magnesium karbonat, besi oksida, aluminium oksida dan lain lain (El-Garnai et al., 2011).

Proses pembuatan marmar meliputi tahapan-tahapan yang dimulai dari penambahan batu marmar, penggergajian, serta pemolesan batuan marmar sehingga menjadi barang kerajinan. Dalam proses pengolahan batuan marmar menjadi suatu kerajinan menimbulkan limbah. Limbah terbentuk ketika proses penggergajian dan pemolesan yang memerlukan air. Air limbah yang dihasilkan dari proses tersebut mengandung serbuk marmar dan zat lainnya yang terlarut (Kurniawati dan Titisari, 2019).

Persebaran marmar di Indonesia cukup melimpah dan karakteristik yang berbeda - beda, dengan produksi dapat mencapai 2,5 juta m<sup>2</sup> /tahun. Karakteristik marmar dapat dipengaruhi oleh perbedaan proses metamorfisme yang terjadi dan dapat memberikan ciri khusus pada hasil batuanya baik dari sifat fisik maupun seriyawa kimia (Hadyan et al., 2015).

Sejak zaman dahulu, batu marmer telah banyak digunakan untuk berbagai kebutuhan baik untuk dekorasi dan konstruksi. Memasuki awal tahun 1990-an industri marmer mengalami perkembangan yang cukup pesat. Mulai beberapa tahun terakhir, kesadaran akan nilai batu marmer untuk kebutuhan industri telah meningkat. Marmer lokal telah diolah dan diproduksi menjadi berbagai produk yang memiliki daya jual seperti suvenir, kursi, meja dan lantai. Ketersediaan batu marmer menawarkan potensi pertumbuhan ekonomi bagi masyarakat di sekitar kawasan tersebut (Lindawati dan Mursai, 2018).

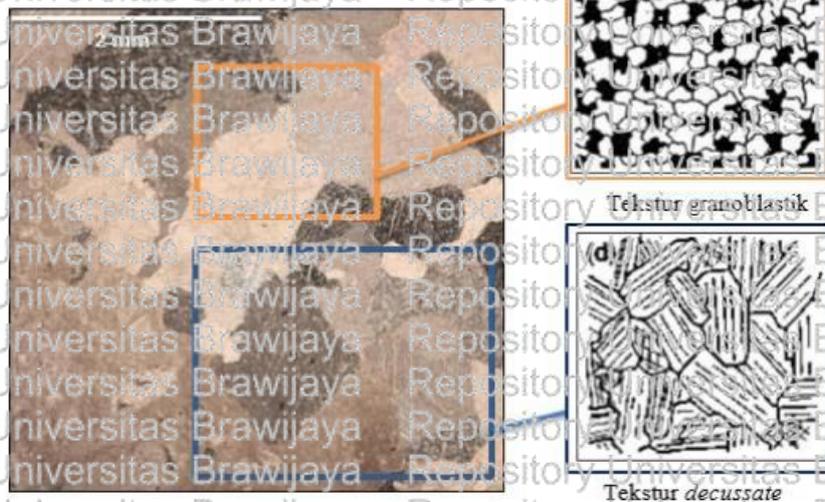
Serbuk marmer adalah limbah dari penambangan batu marmer yang tidak terpakai dan telah mengalami proses penumbukan sehingga menjadi butiran-butiran halus (tepung). Pemanfaatan serbuk marmer saat ini terbatas sebagai campuran tanah pertanian untuk mengurangi kadar asam dan sebagai campuran untuk pembuatan teraso (Susilowati, 2011).

Para pekerja industri marmer adalah yang paling beresiko terpapar debu marmer yang mengandung kalsium karbonat dan silika. Paparan jangka panjang dari kristalin silika ini telah lama diketahui menyebabkan gangguan pada kesehatan paru, yaitu biasa dikaitkan dengan penyakit autoimun, silikosis, PPOK, serta kanker paru (El-Gammal *et al.*, 2011).



Gambar 2.1 Batu marmer dan serbuk batu marmer (Dikutip dari: Lindawati dan Mursai, J. Aceh Psyc Soc: 2018).





Gambar 2.2 Fotomikrograf dari sayatan tipis marmor (M01) pada posisi XPL yang memperlihatkan tekstur granoblastik (berdasarkan bentuk mineral) dan tekstur *decussate* yang merupakan tekstur khusus batuan metamorf (Dikutip dari: Kurniawati dan Titisari, IJCE: 2019).



Gambar 2.3 Fotomikrograf dari sayatan tipis marmor (M12) pada posisi XPL yang menunjukkan tekstur kristaloblastik dan *relict* (tekstur sisa) berdasarkan ketahanan proses metamorfisme, serta tekstur *saccharoidal* yang merupakan tekstur khusus batuan metamorf. (Dikutip dari: Kurniawati dan Titisari, IJCE: 2019).

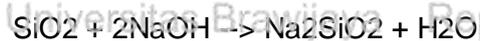
## 2.2 SILIKA

Silika atau yang disebut juga dengan *Silicon dioxide* merupakan substrat amorfik. Silika merupakan asam silikat anhidrat ( $\text{Si}(\text{OH})_4$ ) yang masuk dalam kelompok besar silikat. (Koller *et al.*, 2018) Silika tersusun dari rantai satuan  $\text{SiO}_4$  tetrahedral dengan formula umum  $\text{SiO}_2$ . Silika

dapat diproduksi secara sintesis baik melalui proses termal yang kemudian menghasilkan silika pirogenik atau proses basah yang menghasilkan hidrasi silika, presipitat silika dan gel silika. Silika pirogenik diproduksi dalam kondisi anhidrasi sedangkan produk proses basah didapatkan dari proses hidrasi (WHO, 2017).

Di alam senyawa silika ditemukan dalam beberapa bahan alam, seperti pasir, kuarsa, gelas, dan sebagainya. Silika sebagai senyawa yang terdapat di alam berstruktur kristalin, sedangkan sebagai senyawa sintesis adalah amorph. Secara sintesis senyawa silika dapat dibuat dari larutan silikat atau dari pereaksi silang. Silika juga dapat diperoleh dari bahan nabati. Silika nabati dapat ditemui pada sekam padi dan tongkol jagung. (Monalisa et al., 2013).

Silika diekstrak dengan menggunakan pelarut alkali yaitu NaOH, karena silika memiliki kelarutan yang rendah pada pH 2-9, yaitu 100-900 gram/L dan kelarutan yang lebih tinggi diatas pH 9, dengan demikian sangat memungkinkan untuk memperoleh silika yang optimal jika pelarutnya alkali, dengan reaksinya:



Larutan Natrium Silikat mempunyai pH 11-12, sehingga dengan adanya penambahan HCl tersebut akan membentuk monomer-monomer asam Silikat, reaksinya:



Penambahan HCl pada larutan Natrium Silikat dilakukan sampai larutan netral (Meriatna et al., 2015)

Modifikasi silika dapat berupa modifikasi kristalin dan modifikasi amorfus. Modifikasi amorfus dapat dijumpai pada berbagai jenis batu-batuan, radiolarian, diatom, spons dan *kieselguhr* sedangkan modifikasi



kristalin hanya dijumpai pada bebatuan. Modifikasi kristalin yang paling penting adalah *quartz* yang merupakan mineral kedua terbanyak pada lempeng bumi. Modifikasi kristalin lainnya seperti kristobalit dan tridimit jarang dijumpai (Koller *et al.*, 2018). *Quartz* banyak terkandung dalam berbagai jenis batu, oleh sebab itu berbagai jenis aktivitas dikaitkan dengan pajanan terhadap *quartz* seperti konstruksi terowongan, pemrosesan batu kerikil, konstruksi perapian, industri keramik, kaca dan material bahan bangunan, penghancuran struktur bangunan dan masih banyak lagi. Debu yang terbentuk dari proses pemotongan, penggilingan, penghancuran, pemolesan, atau pengeboran material ini dapat mengandung partikel kristal silika. Pajanan debu silika lainnya terjadi pada manufaktur semen dan batu bata, manufaktur trotoar aspa, pembuatan keramik dan perkakas dan cetakan, industri pengecoran baja. Kristal silika digunakan di pabrik perekat, cat, sabun, dan kaca. (Barnes *et al.*, 2019).

Perkembangan teknologi dan industri berdampak pula pada kesehatan. Industri menimbulkan polusi udara baik di dalam maupun di luar lingkungan kerja sehingga mempengaruhi sistem saluran napas. Fibrosis paru yang dapat berkembang menjadi silikosis merupakan salah satu penyakit utama akibat kerja, yang terdapat hampir di seluruh dunia dan merupakan masalah yang mengancam para pekerja. Manifestasi klinis dan radiologis silikosis terjadi setelah pajanan debu berlangsung kurang lebih 20-30 tahun (Kusmiati *et al.*, 2017).

Pajanan terhadap debu silika kristalin dapat menyebabkan beberapa penyakit apabila dihirup secara berulang. Fraksi debu yang terinhalasi akan menumpuk pada bronkus serta alveolus dan menyebabkan inflamasi kronik, silikosis, kanker paru, bronkitis kronik, atau penyakit paru obstruksi kronik (PPOK). Penyakit lainnya yang turut

dikaitkan dengan silika adalah *tuberculosis*, skleroderma, *arthritis rheumatoid* atau penyakit ginjal kronik (Leung et al., 2012). Meskipun demikian, penyakit paru okupasional yang paling berkaitan dengan inhalasi silika adalah silikosis. *Swiss National Accident Insurance Fund* bahkan menyatakan bahwa silikosis merupakan penyakit okupasional terkait inhalasi debu *quartz* sejak tahun 1938 (Koller et al., 2018).



Gambar 2.4 Struktur molekul silikon dioksida (Dikutip dari: NCBI, 2021)

Debu yang terbentuk dari proses pemotongan, penggilingan, penghancuran, pemolesan, atau pengeboran material ini dapat mengandung partikel kristal silika. Paparan debu silika lainnya terjadi pada manufaktur semen dan batu bata, manufaktur trotoar aspal, pembuatan keramik dan perkakas serta cetakan, industri pengecoran baja. Kristal silika digunakan di pabrik perekat, cat, sabun, dan kaca. (CPWR, 2020)

Agar partikel silika aktif secara biologis, silika harus berukuran kecil cukup untuk mencapai saluran napas distal dan alveoli. Partikel-partikel ini didefinisikan sebagai "*respirable*" dan biasanya berdiameter kurang dari 5µm. Bentuk silika ini disebut sebagai "*respirable crystalline silica*" (RCS). RCS dihasilkan ketika proses industri, seperti pemotongan, penghancuran atau penggilingan, memberikan tekanan pada bahan yang mengandung silika. *Respirable crystalline silica* (RCS) cukup kecil untuk menembus jauh

ke dalam paru dan dapat menyebabkan kerusakan paru yang *irreversible* (Hoy and Chambers, 2020).

Pajanan debu silika hingga saat ini masih menjadi permasalahan kesehatan kerja di seluruh dunia. Diperkirakan terdapat 2 juta orang di Amerika Serikat dan 3 juta orang di Eropa terpajan debu silika di lingkungan kerjanya (OSHA, 2015). Di Asia, diperkirakan terdapat lebih dari 23 juta orang di Cina dan 10 juta orang di India terpajan debu silika di lingkungan kerjanya (Wijaya *et al.*, 2019).

*Respirable crystalline silica* (RCS) dapat menyebabkan silikosis tergantung pada beberapa faktor seperti lama dan banyaknya debu yang dihirup oleh pekerja. Kristal silika paling berbahaya bagi kesehatan saat debu dihasilkan, terbawa udara, dan kemudian dihirup oleh pekerja. Bentuk silika non-kristal atau amorf tidak menyebabkan kerusakan paru (Safe Work Australia, 2020). Tingkat deposisi partikel seperti debu di saluran napas dan paru di pengaruhi oleh konsentrasi debu, ukuran debu, waktu pajanan, rerata pemapasan dan volume tidal. Konsentrasi debu yang berhubungan dengan silikosis diperkirakan  $>5000\text{mg}/\text{m}^3$  udara. Debu yang mudah dihirup berukuran 0,1 sampai 10 mikron. Deposisi partikel debu di saluran napas dan paru terjadi melalui mekanisme impaksi (partikel tidak dapat berubah arah pada percabangan saluran napas), sedimentasi, dan difusi atau gerak brown (Kusmiati *et al.*, 2017).

Ada 3 mekanisme penyaringan partikel bebas di udara sebelum berhasil masuk dalam organ paru. Mekanisme pertama, sebagian besar debu yang terinhalasi akan di filtrasi oleh saluran napas atas atau dibersihkan silia di saluran napas besar. Mekanisme pertahanan kedua yaitu adanya cairan yang melapisi saluran napas dan alveoli serta mekanisme klirens silia (klirens mukosilier). Mekanisme pertahanan ketiga



yaitu pertahanan spesifik paru yang terbagi atas dua sistem utama yaitu imunitas humoral (produksi antibodi) dan imunitas seluler (limfosit T) (Kusmiati *et al.*, 2017).

Pada tahun 1987, agen dari WHO (World Health Organization) yaitu IARC (International Agency for Research on Cancer), mengevaluasi dan membuktikan bahwa silika kristalin bersifat karsinogen bagi manusia. Pada tahun 1996, IARC menegaskan silika kristalin dalam bentuk alpha-kuarsa yang terhirup dari sumbernya dapat menyebabkan kanker paru bagi manusia. Sementara silika dengan bentuk non kristalin atau amorf tidak bersifat karsinogenik bagi manusia. Kristal silika terinhalasi menyebabkan penurunan fungsi paru, radang paru akut, gangguan autoimun, bahkan dapat menyebabkan kanker paru. Kristal silika yang mengendap di paru, akan mengoksidasi dinding alveoli yang menyebabkan terjadinya fibrosis.

Semakin banyak kristal silika yang mengendap di paru, maka fibrosis yang terjadi di alveoli semakin parah dan menimbulkan penyakit yang dikenal dengan silikosis (Regia dan Oginawati, 2017).

Beberapa penyakit serius dan kematian meningkat terkait dengan pajanan kristal silika di berbagai industri, sehingga menjadi prioritas utama dalam masalah kesehatan masyarakat. Studi menunjukkan bahwa lebih dari 23 juta pekerja yang terkena kristal silika di Cina, lebih dari 10 juta di India, 1,7 juta di Amerika Serikat dan lebih dari 3 juta di Eropa (Chen *dkk.*, 2012).

Tabel 2.1 Bidang Pekerjaan yang berhubungan dengan pajanan silika (Dikutip dari: Salawati, JKS: 2017)

**Type of Exposure**

**Exposure**

**Crystalline Silica**

**Amorphous Silica**

Type of Exposure	Crystalline Silica	Amorphous Silica
Industrial	Abrasive blasting	Diatomaceous earth removal
	Cleaning fossil fuel furnaces, flues	Refractory brick production
	Metal preparation, pouring	Electrometallurgical processes
Mining		Agricultural work (burning/incineration of rice, sugar cane harvesting, etc)
	Molding, core making	Ferro-alloy production
	Petroleum refining	Silicon, ferrosilicon, and chromium manufacture
	Smelting copper or lead	Occupational exposure to pumice dust
	Steel production	Animal feed industry
Other (hobbyists, artisans)	Glassblowing	
	Sculptoring stone containing granite and other sources of crystalline silica	

### 2.2.1 Faktor Yang Mempengaruhi Besarnya Paparan Debu Silika

Risiko dampak kesehatan berkaitan erat dengan akumulasi paparan kristal silika terhadap individu selama masa kerja mereka. Akumulasi paparan dipengaruhi oleh lama paparan, karakteristik paparan, kadar paparan (Wardhani et al, 2018). Faktor yang mempengaruhi besarnya paparan debu silika adalah : karakteristik paparan (ukuran yang kecil dalam ukuran nanopartikel 1-100 nm, karakteristik kering yang baru saja terbentuk dari bongkahan batu adalah bentuk yang sangat mudah ternirup, lama paparan (jumlah jam kerja per minggu pada aktivitas pekerja terpapar debu untuk memperkirakan kumulatif paparan, kadar paparan (beberapa penelitian menemukan bahwa batas 0,05mg / m<sup>3</sup> tidak memberikan perlindungan yang cukup dari silikosis, juga tidak ada batasan yang dapat dianggap aman dan bebas risiko, sehingga semua upaya pengurangan paparan akan mengurangi risiko penyakit), dan APD (alat pelindung diri terhadap silika termasuk respirator dan masker. Untuk mendapat perlindungan dari paparan debu silika gunakan masker bersertifikat N95 NIOSH. Respirator harus digunakan jika kontrol debu tidak dapat menjaga tingkat debu di bawah tingkat paparan yang

direkomendasikan NIOSH) (Occupational Safety & Health Administration, 2020)

## 2.2.2 Faktor Yang Mempengaruhi Respon Individu Terhadap Paparan Debu

### Silika

Beberapa individu sangat sensitif terhadap dosis rendah, sementara yang lain dapat mentolerir tingkat paparan yang tinggi. Kerentanan subjek terhadap penyakit dikaitkan dengan penumpukan dan persistensi debu yang dihirup di dalam tubuh, karena sistem pertahanan dan mekanisme pembersihan yang tidak efisien yang mungkin dipengaruhi oleh faktor genetik atau faktor lain (Alvarez, 2015). Faktor yang ada dalam individu yang dapat mempengaruhi respon terhadap paparan debu silika adalah : umur (Perubahan terkait usia di paru termasuk penurunan aliran udara puncak dan pertukaran gas. Penurunan fungsi paru seperti kapasitas vital Melemahnya otot pernapasan. Penurunan efektivitas mekanisme pertahanan paru) serta kebiasaan merokok (merokok mengubah keseimbangan oksidan atau antioksidan dan oritease atau antiprotease, memicu apoptosis dan nekrosis sel, membentuk intermediet DNA dan lipid, hingga terjadi proses inflamasi, serta memicu fibroblas memproduksi MMP) (Lowery et al, 2013).

## 2.3 FIBROSIS

Fibrosis pulmonal merupakan istilah yang mewakili berbagai kondisi yang menyebabkan pembentukan skar pada jaringan paru. Akumulasi jaringan skar yang menyebabkan paru menjadi kaku disebut fibrosis. Fibrosis pulmonal disebabkan oleh berbagai kondisi patologis baik yang belum teridentifikasi maupun yang telah teridentifikasi seperti penyakit paru interstitial dan silikosis (BLF, 2016)

Fibrosis didefinisikan sebagai pertumbuhan berlebih, pengerasan, atau jaringan parut dari berbagai jaringan dan dikaitkan dengan deposisi berlebih dari komponen matriks ekstraseluler termasuk kolagen. Fibrosis ditandai dengan akumulasi matriks ekstraseluler yang berlebihan dalam jaringan yang terkena yang sering mengakibatkan kerusakan arsitektur normalnya dan menyebabkan disfungsi organ yang signifikan (Wynn and Ramalingam, 2012).

Angka kejadian fibrosis paru secara pasti tidak diketahui, namun sering berhubungan dengan penyakit infeksi paru serta pajanan zat kimia di lingkungan kerja. Prevalens dan insidens fibrosis paru yang disebabkan oleh penyakit paru lain sulit untuk diketahui, mengingat penyakit dasar penyebab fibrosis paru sangat banyak (Raimundo et al., 2016). Prevalens penderita penyakit fibrosis paru di Indonesia mencapai 6,26 hingga 7,73 per 1.000.000 penduduk dan diprediksi akan terus meningkat, serta baru sekitar 700-1.500 penderita yang terdeteksi. Belum ada terapi yang efektif untuk mengatasi penyakit ini, walaupun sudah ada beberapa obat yang telah disetujui (Desdiani et al., 2020).

Fibrosis paru dapat menyebabkan penyakit paru restriktif yang berat dan gagal napas. Fibrosis paru disebabkan oleh inflamasi, trauma, idiopatik seperti pneumonia, efusi pleura, empiema, tuberkulosis, asbestosis, *interstitial lung disease/idiopathic pulmonary fibrosis*, obat golongan ergot, sitotoksik, radiasi dan pasca kemoterapi. Selain itu penyakit jaringan ikat sistemik, hemotoraks dan pasca torakotomi juga sering menjadi penyebab fibrosis (Desdiani et al., 2020).

Fibrosis paru adalah kelainan paru yang mematikan ditandai dengan proliferasi fibrosis, deposisi matriks ekstraseluler, dan terbentuknya jaringan parut paru secara progresif. Deteksi dini fibrosis paru tanpa gejala



sangat penting untuk memahami patogenesis progresivitas fibrosis paru dan pengembangan terapi yang lebih efektif (Dewi, 2018)

Fibrosis paru sering menimbulkan gejala batuk, *bibasilar inspiratory crackles*, dan *fingers clubbing*, didiagnosis banding pada semua pasien dewasa dengan sesak kronis saat aktivitas yang tidak dapat diterangkan penyebabnya. Kondisi individu dengan fibrosis paru bervariasi, beberapa pasien stabil dalam waktu lama, sebagian progresif lambat, sebagian progresif cepat, dan sebagian (5 -- 10%) eksaserbasi akut yang berakibat gagal nafas dan kematian. Stadium dan prognosis fibrosis paru tergantung pada sesak saat tidur, hasil pemeriksaan fungsi paru basal, pemeriksaan jalan 6 menit, histopatologi, ada atau tidaknya hipertensi pulmonal, status emfisematus, dan bronchoalveolar lavage, serta biomarker serum (Bonella *et al.*, 2013)

Pemeriksaan biopsi paru yang mengalami fibrosis, menunjukkan gambaran jaringan parut yang bercampur dengan jaringan paru normal, perubahan struktur epitel seperti hiperplasia dan metaplasia, banyaknya sel fibroblas dan miofibroblas pada jaringan parenkim serta subpleura, tampak seperti sarang lebah, metaplasia peribronkial, hiperplasia otot halus, dan matriks ekstraselular. Jaringan parut pada paru disebabkan oleh penumpukan matriks ekstraselular yang berlebihan termasuk kolagen, proteoglikan dan glikoprotein. Antigen yang dihirup secara terus menerus menyebabkan lesi lokal, gangguan pada epitel saluran napas, menimbulkan proliferasi fibroblas, transformasi miofibroblas, peningkatan jumlah serat kolagen dan protein matriks ekstraselular lain yang memicu fibrosis pada parenkim paru dan subpleura. Mekanisme pasti proses akumulasi dan penumpukan kolagen masih belum jelas sepenuhnya, namun keterlibatan jalur sinyal yang banyak, mediator-mediator inflamasi,

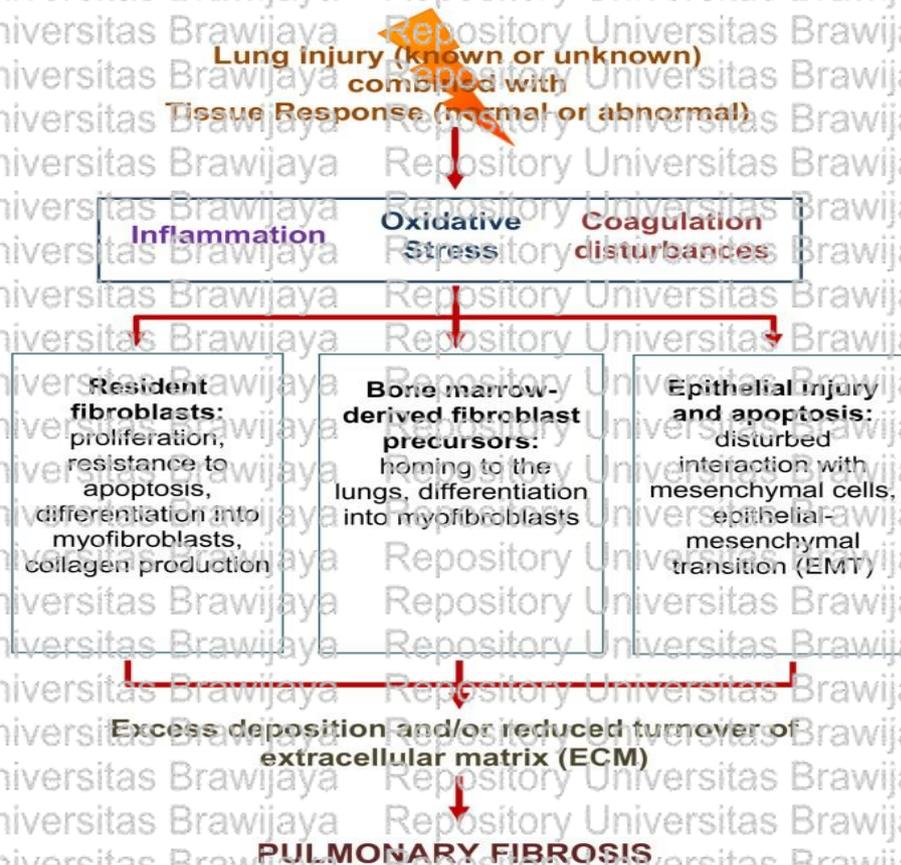
growth factors, sitokin termasuk *platelet-derived growth factor* (PDGF), *transforming growth factor  $\beta$*  (TGF $\beta$ 1), *Tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF $\alpha$ ), endotelin dan *connective tissue growth factor* (CTGF), sudah diketahui (Maharaj *et al.*, 2013).

Mediator seluler utama dari fibrosis adalah miofibroblast, yang ketika diaktifkan berfungsi sebagai sel penghasil kolagen utama. Miofibroblas dihasilkan dari berbagai sumber termasuk sel mesenkim yang menetap, sel epitel dan endotel dalam proses yang disebut transisi epitel / endotel-mesenkim (EMT / EndMT), serta dari sel seperti fibroblast yang bersirkulasi yang disebut fibrosit yang berasal dari sumsum tulang. Miofibroblas diaktifkan oleh berbagai mekanisme, termasuk sinyal parakrin yang berasal dari limfosit dan makrofag, faktor autokrin yang disekresikan oleh miofibroblas, dan pola molekuler terkait patogen (PAMPS) yang dihasilkan oleh organisme patogen yang berinteraksi dengan reseptor pengenalan pola (yaitu TLR) pada fibroblas. Sitokin (IL-13, IL-21, TGF-beta1), kemokin (MCP-1, MIP-1beta), faktor angiogenik (VEGF), faktor pertumbuhan (PDGF), reseptor aktif proliferasi peroksisom (PPARs), protein fase akut (SAP), caspases, dan komponen sistem renin-angiotensin-aldosterone (ANG II) telah diidentifikasi sebagai pengatur fibrosis yang penting (Wynn, 2003).

Kerusakan epitel atau endotel yang disebabkan oleh berbagai serangan memicu program penyembuhan luka yang saling berhubungan yang kompleks untuk memulihkan homeostasis dengan cepat. Mediator inflamasi dan imun (sitokin, kemokin, dan radikal bebas) mencoba untuk menghilangkan faktor pemicu sambil mengaktifkan fibroblas yang menetap ke dalam miofibroblas yang mengatur angiogenesis dan produksi komponen ECM. Kegagalan untuk menahan atau menghilangkan faktor



pemicu secara memadai dapat memperburuk respon inflamasi, dan menyebabkan respon penyembuhan luka kronis, dengan kerusakan jaringan yang berkelanjutan, perbaikan dan regenerasi, yang pada akhirnya mengakibatkan fibrosis seperti tampak pada **Gambar 2.5** (Wynn and Ramalingam, 2012)



Gambar 2.5 Patofisiologi fibrosis pulmonal (Dikutip dari: Wynn and Ramalingam, 2012)

### 2.3.1. Komplikasi

Pajanan debu kristalin silika menyebabkan beberapa komplikasi, namun siliko-tuberkulosis, khususnya, adalah penyakit yang tetap tinggi pada daftar prioritas masalah kesehatan kerja di negara-negara berpenghasilan rendah dan masih terjadi di beberapa negara berpendapatan tinggi. Risiko TB paru dan TB ekstra paru tetap ada seumur

hidup meskipun pajanan silika sudah berhenti, dan risiko akan jauh lebih besar pada pasien dengan silikosis akut dan *accelerated* silikosis (Susanto, 2011).

Silika menyebabkan gangguan pada respon imun paru, merusak fungsi makrofag, dan menyebabkan apoptosis makrofag. Dalam nodul silikotik diyakini dapat terjadi enkapsulasi basil *M.tb* yang menyebabkan reaktivasi tuberkulosis. Diagnosa akan sangat sulit ditegakkan pada TB paru yang tumpang tindih dengan silikosis, terutama pada manifestasi klinis tahap awal, ketika perubahan radiologis tidak dapat dibedakan karena silikosis yang sudah ada sebelumnya. Sebagai evaluasi tahap awal direkomendasikan pemeriksaan mikroskopis dahak, dan kultur dahak dari spesimen sputum induksi karena memiliki sensitivitas yang baik (Bahmid dan Hasan, 2019).

Pneumotoraks spontan sekunder adalah salah satu komplikasi silikosis pada pleura. Pneumotoraks spontan sering berhubungan dengan silikosis kronis dengan fibrosis masif progresif. Kasus pneumotoraks spontan sekunder sering terjadi unilateral, dan dapat terjadi bilateral pada beberapa kasus. Beberapa kasus pneumotoraks bilateral dilaporkan pada silikosis terakselerasi. Pada pneumotoraks spontan sekunder dapat terjadi pula pada silikosis akut yang disertai bula (Moheobi et al., 2007).

Pajanan silika terhadap paru menghasilkan produk inflamasi yang menyebabkan jaringan fiber yang elastik pada dinding alveoli yang kemudian membentuk bleb. Fibrosis masif pada jaringan paru menghasilkan a *stiff nondistensible* dengan peningkatan elastik rekoil. Pneumotoraks spontan sekunder dapat terjadi disebabkan oleh ruptur pada bula dan dapat disertai peningkatan elastik rekoil pada jaringan paru.

Pneumotoraks merupakan komplikasi fibrosis paru difus dan penyakit



bulosa. Ini sering terjadi pada silikosis terakselerasi dan silikosis akut, di mana hal tersebut dapat menyebabkan komplikasi fatal (Koesoemoprodo dan Merinda, 2016).

Kristal silika yang berukuran kurang dari 1  $\mu\text{m}$  diyakini paling patogen. Kristal silika yang masuk ke dalam paru kemudian menyebabkan retensi partikel silika pada lobus atas paru. Kontak langsung jaringan dengan partikel silika menyebabkan ketidakseimbangan antara produk respons inflamasi yang kemudian memengaruhi keelastisitas dinding alveolar serta pembentukan bleb pada alveoli di lobus atas atau sehingga terjadi kerusakan pada alveoli dan disfungsi tipe II sel sehingga paru tidak dapat mengembang (Koesoemoprodo dan Merinda, 2016).

## 2.4 Penyakit yang ditimbulkan dari debu silika yang terhirup

### A. Penyakit paru

#### 1. Silikosis

Silikosis bukan merupakan penyakit yang baru, dampak dari debu silika pada fungsi respirasi telah terobservasi oleh Hippocrates pada 430 SM dan pada abad ke-16 oleh Agricola. Pada tahun 1713, Ramazzini menemukan nodul silikosis pada pemeriksaan postmortem dari pemotong batu yang mengalami gejala respirasi. Ada akhir 1800an, adanya peralatan mekanik dari sektor pertambangan meningkatkan angka paparan terhadap silika, menyebabkan peningkatan kasus dan pemahaman dari silikosis. (barnes)

Silikosis adalah penyakit respirasi fibrotik yang disebabkan oleh inhalasi dan deposisi dari kristalin silika ( $\text{SiO}_2$ ) yang terinspirasi (dengan partikel berdiameter  $<10 \mu\text{m}$ ). kristalin silika adalah zat

yang toksik dan berkontribusi terhadap perkembangan fibrosis pulmoner, dan nanosilika dapat menyebabkan inflamasi dan sitotoksitas. Dosis kumulatif dari paparan silika (konsentrasi debu yang terhirup dikalikan dengan isi kristalin silika dan durasi paparan) adalah faktor yang paling utama dalam perkembangan silikosis. Terdapat tiga bentuk silikosis primer yang berhubungan dengan karakteristik paparan okupasional yaitu silikosis kronis, yang terjadi setelah 10 tahun atau lebih dengan dosis paparan ringan-sedang, silikosis akselerasi, yang berkembang dalam waktu 10 tahun dengan paparan tingkat sedang-tinggi, dan silikosis akut yang berhubungan dengan paparan intensitas tinggi dan dapat terjadi dalam rentang minggu sampai 5 tahun dari waktu awal paparan (Barnes, 2019).

**Tabel 2.2.** Bentuk silicosis (Barnes, 2019)

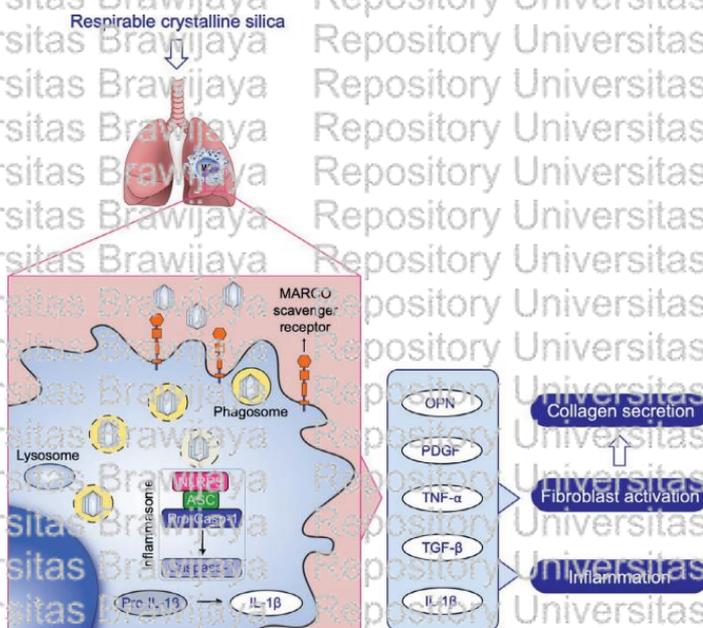
Bentuk	Durasi paparan	Penemuan radiologis	Penemuan klinis
Kronik sederhana	>10 tahun	Nodul bulat atau iregular ukuran $<1$ cm ± kalsifikasi nodul Predominan di lobus atas	Tanpa gejala Batuk kronis Dispneu Defek obstruktif, restriktif, atau campuran
Kronik komplikasi	>10 tahun	Massa berkelompok $>1$ cm bermigrasi ke hilum ± nodul kalsifikasi seragam (53%) atau pola bermodul (26%), jarang dengan pola seperti cangkang telur (5%) ± kalsifikasi sentral Fibrosis retikulonoduler difus Emfisema di sekeliling Penebalan pleura	Tanpa gejala Batuk kronis Dispneu Kehilangan berat badan Kegagalan respirasi
Silikosis akut	<5 tahun	Konsolidasi perihilar bilateral Nodul sentrilobuler Perubahan ground-glass Crazy paving	Dispneu Batuk Kehilangan berat badan Kegagalan respirasi

Silicosis akselerasi	2-10 tahun	Nodul dan massa yang berprogresi cepat Gejala fibrosis massif progresif	Dispneu Batuk Kegagalan respirasi
----------------------	------------	--	-----------------------------------

Debu silika yang terhirup, terdeposit dekat atau di sekitar bronkiolus dan alveolus yang kemudian difagosit oleh makrofag untuk membersihkan partikel tersebut. Biasanya, sel efektor imun bawaan ini akan memakan material yang terfagosit yang kemudian akan dihancurkan atau dibuang ke saluran limfatik menuju limfonodi regional atau dibersihkan oleh mukosilier yang kemudian akan diekspektorasi atau ditelan. Partikel kristalin silika dikenali dan ditemukan oleh reseptor makrofag dengan struktur kolagen (macrophage receptor with collagencous structure/MARCO). Jika makrofag alveolar yang telah menangkap partikel silika tidak bisa dibersihkan dari paru, partikel yang terfagosit akan menginduksi produksi dari reactive oxygen species (ROS) dan menghancurkan lisosom makrofag. Tumpahan dari isi lisosomal ke sitoplasma memicu aktivasi poten dari kompleks multiprotein yang disebut inflamason yang kemudian membelah proIL-1 $\beta$  inaktif, mengarah pada sekresi dari sitokin proinflamasi prototipik IL-1 $\beta$ . Kaskade inflamasi ini akan menghasilkan produksi sel inflamasi lebih banyak. Jika reseptor MARCO tidak ada, pembersihan silika menjadi lebih terganggu, membrane lisosomal menjadi lebih rentan dan menghasilkan inflamasi yang lebih intens. Makrofag alveolar disfungsi tetap berada pada ruang alveolar dan tidak bisa membersihkan glikoprotein alveolar atau mempertahankan homeostasis surfaktan yang mengarah pada akumulasi dari material intra-alveolar positif PAS yang ditandai dengan



proteinosis alveolus. Hal ini juga akan menstimulasi respons profibrotik poten yang mengarah pada deposisi kolagen, fibrosis dan fibrosis massif progresif. Jelas bahwa makrofag alveolar adalah inti dari fibrosis dan berdampak pada histopatologi dan pathogenesis silicosis (Hoy, 2019).



Gambar 2.6. Pathogenesis silicosis (Hoy, 2019)

Agregasi dari makrofag-sarat-debu dengan sedikit retikulin dan serat kolagen dapat muncul pada stadium awal silicosis. Nodul silicosis berkembang sejak agregasi makrofag, dengan produksi dari lapisan konsentris kolagen pada bagian tengah lesi. Lapisan padat dari makrofag-sarat-debu membentuk sekeliling dari bagian tengah kolagen yang membesar (Hoy, 2019).

Nodul silicosis biasanya berukuran diameter 3-6 mm dan terdistribusi di sepanjang jalur limfatik. Jarang nodul silicosis ditemukan di limfonodi abdomen, liver, limpa, peritoneum dan sumsum tulang. Dengan semakin menjadi kurang seluler nodul tersebut dan lebih terhyalinisasi, maka akan menjadi lebih terlihat

dalam radiologi. Fibrosis massif progresif akan terjadi ketika nodul membesar dan berkelompok membentuk massa fibrosis dengan ukuran 1 cm atau lebih. Fibrosis difus dapat meluas membentuk massa silicosis berkelompok. Ketika penyakit berlanjut, Lobus atas dapat secara komplit tergantikan dan massa akan obliterasi ke fisura intralobar dan melibatkan area apeks dari lobus bawah. Lesi fibrosis massif progresif dapat berkembang menjadi nekrosis dan kavitasi (Hoy, 2019).

## 2. Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)

Studi epidemiologi menunjukkan bahwa paparan debu silika dapat mengarah pada obstruksi aliran napas tanpa adanya tanda radiologi dari silicosis dan hubungan antara paparan debu silika kumulatif dan obstruksi aliran napas dapat tidak bergantung pada silicosis. Oleh karena itu tampaknya beberapa sifat dari debu silika dapat menyebabkan PPOK yang dapat terjadi tanpa bergantung dari adanya silicosis (Hnizdo, 2003).

American Thoracic Society (ATS) mendefinisikan PPOK sebagai kondisi penyakit yang ditandai oleh adanya obstruksi aliran napas karena bronchitis kronis atau emfisema. European Respiratory Society (ERS) mendefinisikan PPOK berdasarkan progresifitas dan reduksi ireversibel dari aliran ekspirasi maksimum. Pada pekerja yang terpapar debu silika, fibrosis paru dan tuberculosis pulmoner dapat berkontribusi terhadap obstruksi aliran napas (Hnizdo, 2003).

Pemahaman terbaru adalah bahwa inflamasi kronis dan pemodelan ulang dari jalan napas kecil (bronchitis) dan destruksi parenkim paru (emfisema), sebagai respons terhadap oksidan yang terinhalasi dari merokok dan paparan lingkungan lain (debu silika) dapat mengarah



pada PPOK. Sel inflamasi predominan yang terlibat dalam pemodelan ulang jalan napas dan destruksi parenkim yang merupakan karakteristik dari PPOK adalah netrofil, makrofag, dan limfosit T (CD8+ dan CD4+). Terdapat beberapa potensi mekanisme di mana partikel silika dapat memulai kerusakan sel yang mengarah pada PPOK. Hal ini termasuk sitotoksitas yang mengarah pada pembentukan reactive oxygen/nitrogen species dan sekresi factor proinflamasi, sitokin, kemokin, elastase, dan factor fibrogenik. Mekanisme ini berpotensi memulai perubahan pada jaringan paru yang mengarah pada obstruksi aliran napas: (a) partikel silika dapat memulai proses toksik dan inflamasi pada jalan napas konduksi dan perifer dan jaringan alveolar yang ditandai dengan pelepasan mediator mengarah pada peningkatan produksi oksidan, sitokin, kemokin, elastase, menginduksi inflamasi jalan napas dan emfisema, (b) partikel silika dapat menyebabkan kerusakan sel epitel yang memfasilitasi penetrasi dari partikel silika ke dinding jalan napas kecil dan menyebabkan fibrosis terlokalisir. Penyakit restriktif berhubungan dengan produksi kolagen dan factor pertumbuhan fibroblast, mengarah pada fibrosis pada dinding alveolar dan pembentukan nodul silicosis (Hnizdo, 2003).

### 3. Tuberkulosis

Pekerja yang terpapar debu silika memiliki peningkatan risiko mengalami tuberkulosis, bahkan tanpa adanya silicosis. Kerusakan residual dari tuberkulosis yang telah diobati berhubungan dengan obstruksi dan restriksi jalan napas pada populasi umum. Pada penambang emas Afrika Selatan, kehilangan fungsi paru kronis meningkat dengan sejumlah episode dari TB yang telah diobati.

Defisit kronis rata-rata pada FEV<sub>1</sub> setelah satu, dua atau tiga episode adalah 153 mL, 326 mL, dan 410 mL. TB juga menjadi prediktor penting pada obstruksi jalan napas (Hnizdo, 2003).

#### 4. Emfisema

Mekanisme bagaimana silika dapat memproduksi emfisema masih belum dipahami secara jelas. Bukti terbaru menunjukkan bahwa mekanismenya mirip dengan merokok, yaitu destruksi dari  $\alpha 1$  protease inhibitor ( $\alpha 1$ -AT) oleh oksidan yang dihasilkan dari sel inflamasi, sama dengan debu silika. Emfisema yang diinduksi merokok dimulai dengan oksidan pada asap rokok yang menyebabkan ketidakseimbangan protease-antiprotease dan penurunan aktivitas anti-elastase. Telah dipostulasikan bahwa silika dapat menginduksi emfisema dengan pelepasan enzim proteolitik dari debu yang memicu sel inflamasi dan dengan inaktivasi oksidatif dari protease inhibitor ( $\alpha 1$ -AT) dengan oksigen radikal bebas berlebihan yang dihasilkan partikel silika dan sel inflamasi. Hipotesis ini didukung dengan studi hewan terbaru tentang marker dari pemecahan jaringan ikat (demosine, hidroksiprolin) sebagai respons terhadap instilasi silika dan korelasinya dengan peningkatan netrofil yang dipicu protease. Studi eksperimental pada tikus menunjukkan instilasi intratrakea dari silika dengan peningkatan dosis dapat menyebabkan emfisema dan penebalan dinding jalan napas, mengarah pada penurunan signifikan dari fungsi paru. Hal ini sama dengan tingginya potensi silika untuk menyebabkan sitotoksitas dan melepaskan mediator proinflamasi, sitokin dan ROS. Reaksi inflamasi akut yang dipicu silika dapat mengarah pada peningkatan pemecahan protease inhibitor ( $\alpha 1$ -AT) dan penurunan aktivitas anti-



elastase. Kesimpulannya, studi eksperimental menunjukkan bahwa silika dapat menyebabkan destruksi jaringan elastic dengan inaktivasi protease inhibitor ( $\alpha$ 1-AT) yang mengarah pada emfisema yang mirip dengan mekanisme merokok yang menginduksi emfisema (Hnizdo, 2003).

#### 5. Bronchitis kronis

Studi epidemiologi menunjukkan bahwa prevalensi bronchitis kronis (batuk produktif kronis) meningkat dengan intensitas dan durasi paparan silika. Sebuah studi klinikopatologi menemukan bahwa terdapat hyperplasia kelenjar mucus yang berhubungan dengan obstruksi aliran napas pada penambang di Afrika Selatan. Selanjutnya, hyperplasia kelenjar mucus berhubungan dengan rhonki, produksi sputum dan batuk (Hnizdo, 2003).

#### B. Penyakit di luar paru

Paparan debu silika juga dapat menyebabkan beberapa penyakit di luar paru yang terangkum dalam table berikut (Hoy, 2019)

Tabel 2.3. Penyakit di luar paru yang berhubungan dengan paparan debu silika (Hoy, 2019)

Penyakit	Penjelasan
Penyakit autoimun	
Arthritis rheumatoid	Tiga kali peningkatan risiko dibandingkan tanpa paparan silika, terutama pada laki-laki
Systemic lupus erythematosus (SLE)	Berhubungan dengan respons dosis dengan peningkatan intensitas atau durasi paparan
Scleroderma	Perkembangan sclerosis sistemik dengan atau tanpa silicosis.
Penyakit ginjal	
Penyakit ginjal kronis	Peningkatan mortalitas untuk penyakit ginjal tanpa hubungan respons dosis yang jelas Histopatologi bervariasi dari glomerulonephritis fokal sampai nekrotik

dengan pembentukan aneurisma Dapat terjadi tanpa penyakit pulmoner Merupakan hasil dari efek nefrotoksik langsung dari partikel mikrokristalin silika dan proses yang dimediasi imun pada konteks penyakit autoimun
--

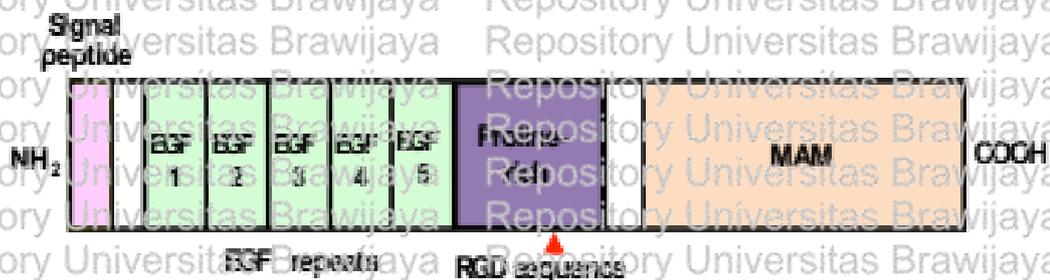
## 2.5 Nephronectin

Integrin berperan penting pada matriks sel ekstraseluler. Matriks ekstraseluler terlibat dalam berbagai fungsi biologis termasuk pertumbuhan sel, diferensiasi sel, dan apoptosis. Teruan terbaru menunjukkan bahwa selain kemampuan molekul ekstraseluler untuk berkomunikasi dan berinteraksi dengan sel, interaksi spesifik antara molekul ekstraseluler sangat penting untuk organisasi dan fungsi matriks yang benar. Bahan penyusun matriks ekstra seluler adalah glikoprotein yang dieksekresikan oleh sel. Glikoprotein merupakan protein yang berikatan secara kovalen dengan karbohidrat, biasanya berupa rantai pendek gula. Glikoprotein yang paling melimpah dalam matriks ekstraseluler adalah kolagen yang membentuk serat-serat kuat di luar sel. Serat kolagen tertanam dalam jejaring yang merupakan jaringan proteoglikan. Beberapa sel dilekatkan ke matriks ekstraseluler oleh matriks ekstraseluler lain, misalnya fibronectin. Fibronectin dan protein-protein matriks ekstraseluler lainnya berikatan dengan protein reseptor permukaan sel yang disebut integrin yang tertanam dalam membran plasma. Integrin berada di sepanjang membran, dan sisinya yang menghadap sitoplasma berikatan dengan protein-protein terkait yang melekat pada mikrofilamen sitoskeleton. Nama integrin berasal dari kata integrasi. Integrin berada pada posisi untuk meneruskan sinyal antara matriks ekstraseluler dan sitoskeleton, sehingga akan mengintegrasikan perubahan-perubahan yang akan terjadi di luar dan di dalam sel. Terkait ikatan ligan, integrin yang telah teraktivasi akan



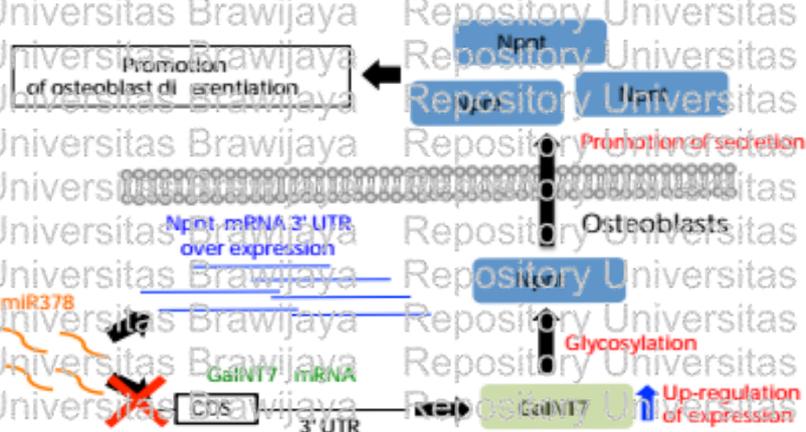
menginisiasi jalur sinyal transduksi untuk progresi siklus sel, pengaturan sitoskeleton intraseluler dan presentasi berbagai reseptor sel membran. Integrin bersifat heterodimer dan memiliki 2 subunit  $\alpha$  dan  $\beta$ . Semua subunit dapat menembus membran sel dan memiliki beberapa domain sitoplasmik, fungsi utama integrin adalah berikatan dengan matriks ekstraseluler dan transduksi sinyal dari matriks ekstraseluler kepada sel. Integrin juga mempengaruhi surveilans imun, migrasi sel dan ikatan antara beberapa patogen seperti virus dan sel. Nephronectin juga merupakan ligan untuk integrin dimana nephronectin memiliki peran lain seperti asedi sel, diferensiasi dan persebaran sel (Lee *et al.*, 2019).

Nephronectin (Npnt) adalah ligan integrin  $\alpha 8 \beta 1$  yang merupakan matriks protein ekstraseluler. Nephronectin diekspresikan pada berbagai jaringan dan organ seperti ginjal, paru, pleksus koroid, lidah, tulang rahang, epitel dental dan tulang fasial (Yamada dan Kamijo, 2016). Nephronectin merupakan matriks protein ekstraseluler berukuran 70-70 kDa yang mengandung peptida sinyal putative pada N-terminus, 5 *epidermal growth factor* (EGF) berulang (asam amino 57-250) dan sekuens RGD (asam amino 382-384) serta domain C-terminal MAM (asam amino 417-561) (Kahai *et al.*, 2009).



Gambar 2.8. Struktur protein nephronectin. Nephronectin mengandung sinyal peptida dalam susunan 5 EGF berulang, sebuah motif RGD (Arg-Gly-Asp) dan domain MAM (Dikutip dari: Yamada dan Kamijo, J Dent & Oral Disord: 2016)

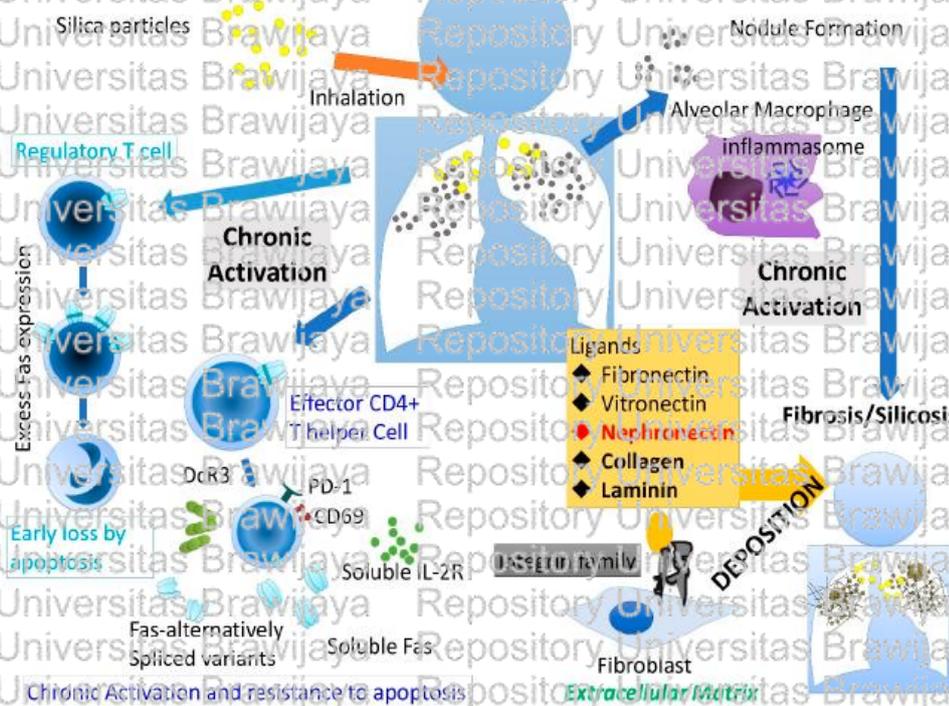
TGF- $\beta$  diketahui dapat menghambat progresi diferensiasi osteoblast sehingga turut mensupresi ekspresi gen nephronectin melalui aktivasi reseptor I TGF- $\beta$  dan jalur MAPK (ERK1/2 dan JNK). Inhibisi pada reseptor TGF- $\beta$  tipe I (juga dikenal sebagai Alk5) oleh inhibitor spesifik 2-[3-(6-methylpyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-1,5-naphthyridine, akan menghinduksi ekspresi nephronectin. Ekspresi gen nephronectin akan meningkat pada induksi siRNA pada Smad2 yang merupakan mediator intraseluler sentral dari sinyal TGF- $\beta$  (Tsukasaki *et al.*, 2012). Ekspresi gen nephronectin juga dihambat oleh TNF- $\alpha$  melalui jalur NF- $\kappa$ B. Regulasi turun dari nephronectin diketahui mempengaruhi inhibisi diferensiasi osteoblast melalui TNF- $\alpha$ . Oncostatin M (OSM) merupakan sitokin dan anggota dari subfamily interleukin yang dapat menginduksi IL-6, leukemia inhibitor factor (LIF) dan IL-11. OSM dapat menghambat ekspresi gen nephronectin melalui jalur JAK/STAT dan MAPK (ERK1/2, p38 MAPK, JNK). Lebih lanjut lagi, regulasi ekspresi nephronectin dilakukan oleh faktor transkripsi Klf melalui aktivasi ERK5 pada sel C2C12 selama diferensiasi otot rangka (Sunadome *et al.*, 2011).



Gambar 2.9. Regulasi ekspresi gen nephronectin oleh TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  dan OSM. Ekspresi gen nephronectin (Npnt) dihambat oleh TGF- $\beta$  melalui jalur MAPK, oleh TNF- $\alpha$  melalui jalur NF- $\kappa$ B dan oleh OSM melalui jalur JAK/STAT dan MAPK dimana ekspresi gen nephronectin ditingkatkan oleh Smad2 (Dikutip dari: Yamada dan Kamiyo, J Dent & Oral Disord; 2016).

Nephronectin merupakan sebuah protein matriks ekstraseluler yang diduga berperan penting dalam perkembangan dan fungsi berbagai jaringan. Protein ini berkaitan dengan integrin terutama integrin  $\alpha\beta 1$  yang merupakan reseptor matriks ekstraaseluler dimana interaksi antara nephronectin dan integrin  $\alpha\beta 1$  berperan penting dalam perkembangan awal ginjal. Ekspresi gen pada nephronectin diregulasi oleh berbagai sitokin pada osteoblast sehingga turut berperan meningkatkan diferensiasi osteoblast dan mineralisasinya sehingga nephronectin memiliki peran penting dalam perkembangan dan metabolisme tulang. Nephronectin juga berperan penting dalam vaskularisasi jaringan kardial (Yamada dan Kamijo, 2016).

Peran nephronectin terhadap silikosis belum diketahui secara pasti. Meskipun demikian, terdapat beberapa penelitian yang melaporkan peran integrin pada onset silikosis. Bodo dkk mengutarakan bahwa partikel silika memicu ekspresi berlebih dari gen  $\beta 5$  integrin serta fibronectin, MMP-12. Penelitian ini juga melaporkan bahwa partikel silika mempengaruhi produksi matriks ekstraseluler melalui metalloproteinase dan jalur sinyal TGF- $\beta$  dan pada akhirnya menyebabkan perubahan fibrotik (Bodo *et al.*, 2012). Penelitian Nardi dkk, melaporkan ekspresi ligan integrin L-selektin merupakan biomarker dini dari silikosis (Nardi *et al.*, 2018).



Gambar 2.10 Menjelaskan mengenai berkembangnya fibrosis yang diinduksi silika melalui matriks ekstraseluler termasuk integrin dan ligannya, termasuk nephronectin.

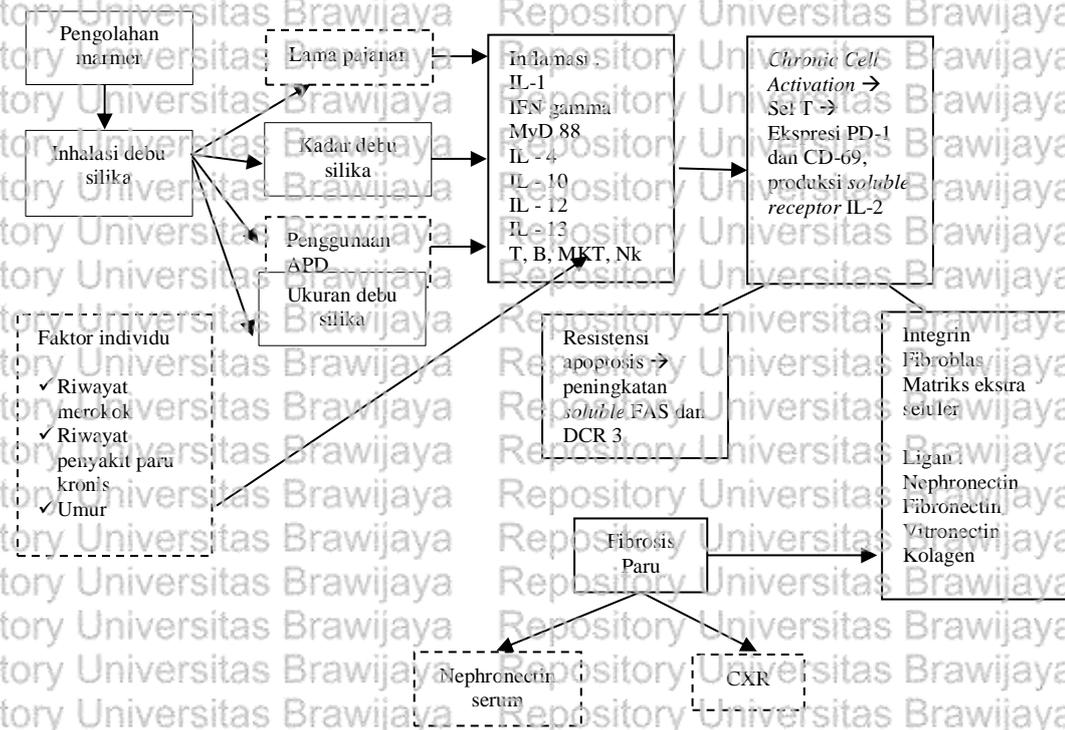
Penelitian oleh Lee dkk menemukan bahwa kadar nephronectin mengalami peningkatan pada pasien silikosis. Hal ini mengindikasikan bahwa Npnt berperan dalam inisiasi dan progresi fibrosis paru yang diinduksi silika. Selain itu penurunan fungsi paru (%FEV1) juga berkaitan dengan kadar Npnt yang tinggi. Lee juga menemukan bahwa Npnt berkaitan dengan fase akhir dari fibrosis paru. Namun bagaimana mekanisme molekuler yang mendasarinya masih harus dipelajari lebih lanjut (Lee *et al.*, 2019).



**BAB III  
KERANGKA KONSEP**

**DAN HIPOTESIS PENELITIAN**

**3.1 Kerangka Konsep**



**Keterangan :**



**Diteliti**



**Tidak diteliti**

Industri marmar menghasilkan pajanan debu silika, dimana pajanan debu silika pada pekerja industri marmar dipengaruhi oleh lama pajanan, kadar debu silika di udara bebas, ukuran debu silika di udara bebas, dan kepatuhan pekerja industri marmar untuk pemakaian APD. Pajanan debu silika ini mengaktifkan mediator inflamasi yaitu IL-1, IFN gamma, MyD-88,

IL-4, IL-10, IL-12, IL-13, Limfosit T<sub>H</sub>1, B serta MKT dan NK cell. Mediator inflamasi ini dipengaruhi oleh status gizi, riwayat merokok, usia, dan factor penyakit kronis pada organ paru yang telah diderita sebelumnya. Setelah proses inflamasi berlanjut, akan berkembang pengaktifan sel T dengan merangsang adanya ekspresi PD-1 dan CD-69 serta produksi dari *soluble receptor* IL-2, yang pada akhirnya mengakibatkan resistensi apoptosis yang ditandai dengan peningkatan *soluble* FAS dan DCR 3, dari sini akan berlanjut pada peningkatan deposisi dari matriks ekstra seluler dengan dipengaruhi integrin maupun ligannya (salah satunya nephronectin) yang akan berakhir pada adanya fibrosis dari organ paru.

### 3.2 Hipotesis Penelitian

- Lama pajanan debu silika meningkatkan kadar nephronectin (Npnt)
- Terdapat peningkatan kadar nephronectin (Npnt) pada pekerja industri marmer
- Pajanan marmer merupakan faktor risiko terjadinya fibrosis paru



## BAB IV METODE PENELITIAN

### 4.1 Rancangan Penelitian

Desain penelitian dilakukan secara *cross sectional*. Penelitian dilakukan secara *in vivo* pada pekerja industri marmer.

### 4.2 Populasi dan Sampel

Populasi sampel adalah pekerja industri marmer, tidak memiliki riwayat penyakit paru kronis dan penyakit fibrosis di Industri marmer daerah Tulungagung. Jumlah sampel dihitung dengan rumus :

$$n = 2 \left[ \frac{(Z\alpha + Z\beta)S}{(X1 - X2)} \right]^2$$

Keterangan:

n = jumlah subyek yang diteliti

$\alpha$  = kesalahan tipe satu, ditetapkan 5%, hipotesis satu arah

$Z\alpha$  = nilai standar  $\alpha$  5% hipotesis satu arah, yaitu 1,64

$\beta$  = kesalahan tipe dua, ditetapkan 10%

$Z\beta$  = nilai standar  $\beta$ , yaitu 1,28

$X1 - X2$  = selisih minimal skor  $N_{pnt}$  yang dianggap bermakna antara seorang yang terpapar silika dengan seorang yang tidak terpapar silika, ditetapkan sebesar 15

S = simpang baku selisih skor  $N_{pnt}$  berdasarkan kepustakaan = 12,24

$$n = 2 \left[ \frac{(Z\alpha + Z\beta)S}{(X1 - X2)} \right]^2$$

Sehingga,  $= 2 \left[ \frac{(1,64 + 1,28)12,24}{15} \right]^2 = 11,35$

Sampel diperoleh dengan cara *stratified random sampling* pada pekerja industri marmer di daerah Tulungagung yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, maka diperoleh besar sampel minimal 11,35 dibulatkan menjadi 12. Jumlah sampel minimal pekerja marmer adalah 12.

#### Kriteria Inklusi :

- Laki-laki
- Usia 15 hingga 70 tahun.
- Bekerja minimal 1 tahun di industri marmer
- Bersedia ikut penelitian dan menandatangani *informed consent* setelah sebelumnya menerima penjelasan

#### Kriteria Eksklusi :

- Pekerja dengan riwayat penyakit paru kronis
- Pekerja dengan riwayat penyakit asma, keganasan, gangguan pertumbuhan, penyakit jaringan ikat yang didapatkan berdasarkan wawancara dan pemeriksaan fisik

### 4.3 Variabel Penelitian

#### - Variabel Bebas (Independent variable):

- Lama pajanan debu silika
- Kumulatif lama pajanan

#### - Variabel Tergantung (dependent variable):

- Kadar Npt serum

### 4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

#### Lokasi Penelitian

- Pengambilan sampel dan CXR penelitian ini dilakukan di industri marmer daerah Tulungagung dengan persetujuan dari peserta yang telah menandatangani *informed consent* setelah diberi penjelasan.

- Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Saiful Anwar Malang untuk mengukur kadar serum nephronectin.

#### Waktu Penelitian

- Persiapan dan Pembuatan proposal : Januari-Februari 2021
- Pelaksanaan : Juni 2021
- Analisis dan Pengolahan Data : Juni 2021
- Penyusunan laporan : Juli 2021

#### 4.5 Instrumen Penelitian

Bahan dan alat yang digunakan selama penelitian :

- Formulir informed consent
- Formulir data pasien penelitian
- Foto CXR
- Hasil pemeriksaan kadar Npnt serum

#### 4.6 Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi operasional	Alat ukur	Skala
1	Subjek kontrol	Subjek yang tidak terpapar debu silika	Wawancara	Katagori
2	Pekerja industri marmmer	Orang yang bekerja di industri marmmer selama minimal 1 tahun	Wawancara	Katagori
3	Kadar Npnt serum	Kadar Npnt serum adalah kadar Npnt yang diambil dari serum pekerja industri marmmer dan diukur melalui teknik Enzyme Linked Immuno Assay (ELISA). Kadar Npnt dengan satuan pg/ml dengan skala numerik	Enzyme Linked Immuno Assay (ELISA)	Numerik, satuan ng/ml
4	Lama pajanan	Lama bekerja sebagai pekerja industri	wawancara	Interval, Singkat =1-<5

		marmor		tahun Sedang =5-10 tahun Lama =>10 tahun
5	Kumulatif lama pajanan	Kumulatif lama pajanan di tempat kerja industri marmor yang dihitung dari perkalian rata-rata jam kerja selama seminggu (jam/minggu) dikalikan lama bekerja dalam tahun	Wawancara	Numerik, jam-tahun
6	APD	APD adalah alat yang digunakan untuk melindungi pekerja dari luka atau penyakit yang diakibatkan oleh adanya kontak dengan bahaya ( <i>hazards</i> ) di tempat kerja, baik yang bersifat kimia, biologis, radiasi, fisik, elektrik, mekanik dan lainnya. Untuk masker rekomendasi N95, respirator.	Wawancara	Ordinal
7	Riwayat merokok	Riwayat individu terpapar asap rokok, baik sebagai perokok aktif ataupun perokok pasif.	wawancara	Interval
8	Penyakit paru kronis	Penyakit paru baik infeksi maupun non infeksi yang bersifat menahun.	wawancara, pemeriksaan fisik dan penunjang	Ordinal
9	Umur	Lama waktu hidup sejak tanggal dilahirkan.	wawancara	Interval
10.	Gejala klinis gangguan pernapasan	Keluhan subjektif akibat sebagai akibat adanya penyakit, gejala klinis yang berkaitan dengan sistem pernapasan : batuk, dahak, sesak,	wawancara	Kategori 0= tidak ada gejala klinis 1= ada gejala klinis selama lebih dari 2 minggu



		nyeri dada, demam, penurunan berat badan keringat malam	
11.	Chest x-ray	Pemeriksaan chest x-ray untuk menentukan apakah ada gambaran patologi paru secara radiologi yang diinterpretasi oleh spesialis radiologi	Pemeriksaan Chest x--ray  Katagoori, 0= Paru dalam batas normal 1= didapatkan gambaran patologi paru

#### 4.7 Prosedur Penelitian

##### 4.7.1 Pengambilan Darah Vena

Alat: Spuit disposable 6 ml, vakutainer, torniquet

Bahan: Kapas alkohol 70%

Cara pengambilan darah:

- Bersihkan kulit di atas lokasi tusukan dengan alkohol 70% dan biarkan sampai kering.
- Darah diambil dari vena mediana cubiti pada lipat siku.
- Pasang tourniquet pada lengan atas dan subyek penelitian diminta untuk mengepal dan membuka telapak tangan berulang kali agar vena jelas terlihat.
- Lokasi penusukan didesinfeksi dengan kapas alkohol 70% dengan cara berputar dari dalam ke luar.
- Spuit disiapkan dengan memeriksa jarum dan penutupnya.
- Setelah itu, vena mediana cubiti ditusuk dengan posisi sudut  $45^{\circ}$  dengan jarum menghadap ke atas.
- Darah dibiarkan mengalir dalam jarum kemudian jarum diputar menghadap ke bawah. Agar aliran bebas, penderita diminta

membuka kepala tangannya, darah kemudian dihisap sebanyak 6 ml.

- Tourniquet dilepas, kemudian jarum ditarik dengan tetap menekan bekas tusukan dengan kapas alkohol.

- Tempat bekas tusukan ditekan dengan kapas alkohol sampai tidak keluar darah lagi.

- Setelah itu, bekas tusukan ditutup dengan plester.

#### **Pemeriksaan Kadar Nephronectin Serum**

Bahan penelitian ini adalah spesimen darah sebanyak 3 ml dari pekerja industri marmer yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Penentuan kadar Nephronectin Serum dengan ELISA (Cat. No E5745Hu)

#### **Reagen**

- Tipe : Sandwich ELISA, biotinylated NPNT antibody.

- Aplikasi : Serum, Plasma, ascites, *cell culture supernatant* atau cairan biologis lainnya

- Kebutuhan sampel : 24 ng/mL

- Penyimpanan : Kit disimpan pada suhu 2-8°C (Kit stabil dalam kondisi ini hingga 6 bulan). Apabila *reagent* dalam kondisi terbuka, suhu penyimpanan pada suhu -20°C dan tahan sampai 6 bulan.

#### **Hal yang Perlu Diperhatikan Dalam Penyiapan Kit**

- Sebelum penggunaan, kit dan sampel harus dihangatkan mencapai suhu ruangan selama 30 menit.
- Instruksi ini harus dipatuhi secara seksama selama eksperimen.
- Setelah strip-strip sejumlah yang diinginkan di ambil, segera segel ulang tas wadah untuk mencegah sisa strip dari kerusakan. Tutupi semua reagen pada saat tidak digunakan.

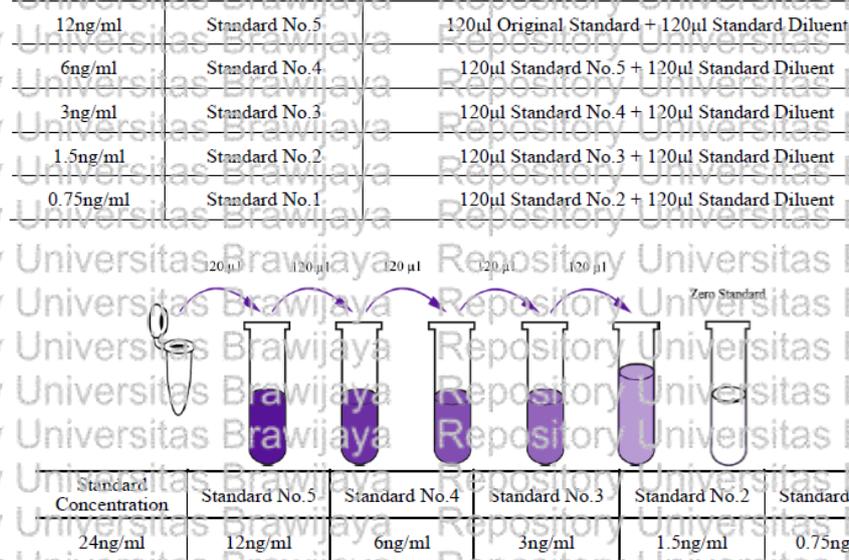
- Pastikan urutan pemipetan dan tingkat penambahan dari well satu ke yang lain selama proses pemipetan reagen.
- Ujung pipet dan sealer pelat uji yang dipegang tangan harus dalam kondisi bersih dan sekali pakai untuk mencegah kontaminasi silang.
- Hindari menggunakan reagen dari *batch* berbeda secara bersamaan.
- Larutan substrat B bersifat sensitiif terhadap cahaya, jangan mengekspos larutan substrat B pada cahaya dalam waktu panjang.
- Larutan stop memiliki kandungan asam. Selalu gunakan pelindung mata, tangan dan kulit saat menggunakan bahan ini. Hindari kontak antara reagen kit dengan kulit atau kelenjar lendir.
- Kit tidak boleh digunakan melebihi waktu kadaluarsa.

#### Persiapan Reagen

Semua reagen harus dibawa ke suhu ruangan sebelum digunakan.

**Standart.** Campurkan 120  $\mu$ l standart (24ng/ml) dengan 120  $\mu$ l pengencer standart untuk menghasilkan 12ng/ml larutan stok standart. Diamkan standart selama 15 menit dengan agitasi lembut sebelum membuat larutan pengencer. Siapkan standart poin duplikat dengan cara melarutkan larutan stok standart (12ng/ml) 1:2 dengan pelarut standart (*standard diluent*) untuk menghasilkan larutan 6ng/ml, 3ng/ml, 1.5ng/ml dan 0.75ng/ml. Pelarut standard berfungsi sebagai standard nol (zero standard) (0 ng/ml).

Larutan apapun yang tersisa harus dibekukan pada suhu  $-20^{\circ}\text{C}$  dan digunakan dalam jangka waktu satu bulan. Proses pelarutan dari larutan standart (*standart solution*) yang disarankan adalah sebagai berikut:



Gambar 3.1 Proses pelarutan larutan standar

**Wash Buffer** Larutkan 20ml *Wash Buffer Concentrate* 25x kedalam air deionisasi atau air suling untuk menghasilkan 500 ml *Wash Buffer* 1 x. Apabila terbentuk kristal pada konsentrasi, campurkan secara lembut sampai semua kristalnya larut sempurna.

#### Persiapan Sampel

**Serum.** Biarkan serum menggumpal selama 10-20 menit pada suhu ruangan. Masukkan pada mesin sentrifugal pada 2000-3000 RPM selama 20 menit. Ambil hasil supernatan-nya tanpa sedimen.

**Plasma.** Kumpulkan plasma menggunakan EDTA atau heparin sebagai bahan anti koagulasi. Setelah mencampur selama 20 menit, masukan sampel pada mesin sentrifugal selama 20 menit pada setelan 2000-3000 RPM. Ambil hasil supernatan-nya tanpa sedimen.

**Urine / Asites / Cairan serebrospinal.** Ambil dengan tabung steril. Masukan pada mesin sentrifugal pada setelan 2000-3000 RPM selama 20 menit. Ambil hasil supernatan-nya tanpa sedimen.

**Supernatan Kultur Sel.** Ambil dengan tabung steril. Saat menemukan komponen buangan, masukan pada mesin sentrifugal pada setelan 2000-3000 RPM selama 20 menit. Kumpulkan hasil supernatannya. Saat menemukan komponen tersebut di dalam sel, gunakan PBS (pH 7.2-7.4) untuk melarutkan suspensi sel, konsentrasi sel kurang lebih 1 juta/ml. Rusakkan sel melalui siklus berulang beku-cair untuk mengeluarkan kompoen-komponen dalamnya. Masukkan dalam mesin sentrifugal pada setelan 2000-3000 RPM selama 20 menit. Kumpulkan hasil supernatannya tanpa sedimen.

**Jaringan.** Basuh jaringan pada PBS (pH 7.4) sedingin es untuk menghilangkan sisa darah sepenuhnya dan timbang beratnya sebelum proses homogenisasi. Cincang jaringan dan homogenisasikan dalam PBS (berat jaringan (g): PBS (mL) volume=1:9) menggunakan gelas homogenizer pada es. Untuk menguraikan sel lebih lanjut, suspensi yang ada bisa di sonikasi dengan menggunakan alat *ultrasonic cell disrupter* atau pengganggu sel ultrasonik atau melalui siklus beku-cair berulang. Hasilnya kemudian di masukan ke mesin sentrifugal selama 5 menit pada setelan 5000xg untuk mendapatkan hasil supernatan.

#### **Catatan**

- Konsentrasi sampel harus di prediksi terlebih dahulu sebelum digunakan dalam proses uji. Apabila konsentrasi sampelnya tidak dalam batasan kurva standar, pengguna diwajibkan untuk menghubungi kami untuk menentukan sampel optimal untuk eksperimen spesifiknya.
- Sampel yang akan digunakan dalam 5 hari kedepan harus disimpan pada suhu 2-8°C. Semua sampel harus di alikuotasi atau disimpan pada suhu -20°C dalam jangka waktu 1 bulan atau pada suhu -80°C dalam jangka waktu 6 bulan. Hindari siklus beku-cair berulang.

- Sampel harus dibawa ke suhu ruangan sebelum memulai proses uji.
- Lakukan proses sentrifugal untuk mengumpulkan sampel sebelum digunakan.
- Sampel dengan kandungan NaN<sub>3</sub> tidak bisa di tes karena dapat menghambat aktifitas *Horse Radish Peroxidase* (HRP).
- Ambil hasil supernatannya dengan hati-hati. Apabila muncul sedimen dalam proses penyimpanan, proses sentrifugal dapat dilakukan lagi.
- Proses hemolisis dapat memiliki pengaruh yang besar pada kevalid-an hasil tes. Lakukan langkah yang diperlukan untuk meminimalkan terjadinya hemolisis.

#### Prosedur pemeriksaan:

- Siapkan semua reagen, larutan standart dan sampel sesuai instruksi. Diamkan semua reagen sampai mencapai suhu ruangan sebelum digunakan. Proses uji dilakukan dalam suhu ruangan.
- Tentukan jumlah strip yang diperlukan dalam proses uji. Masukkan strip ke dalam frame. Strip yang tidak digunakan harus disimpan pada suhu 2-8°C.
- Tambahkan 50µl standart ke standard well. Catatan: Jangan tambahkan antibodi kedalam *standard well* karena larutan standart memiliki kandungan antibodi biotinilasi.
- Tambahkan 40µl sampel kedalam *sample well* dan kemudian tambahkan 10µl antibodi anti-NPNT kedalam *sample well*, dan kemudian tambahkan 50µl streptavidin-HRP kedalam *sample well* dan *standard well* (bukan control well kosong). Campurkan dengan sempurna. Tutup pelat uji dengan sealer dan inkubasikan selama 60 menit pada suhu 37°C.

Buka sealer dan cuci pelat uji sebanyak 5 kali dengan *wash buffer*. Rendam sepenuhnya dengan setidaknya 0.35 ml *wash buffer* selama 30 detik sampai 1 menit setiap satu kali cuci. Untuk proses cuci otomatis, kosongkan setiap *well* dan cuci sebanyak 5 kali dengan *wash buffer*. Tekankan pelat uji pada kertas tissue atau benda-benda berserat menyerap lainnya.

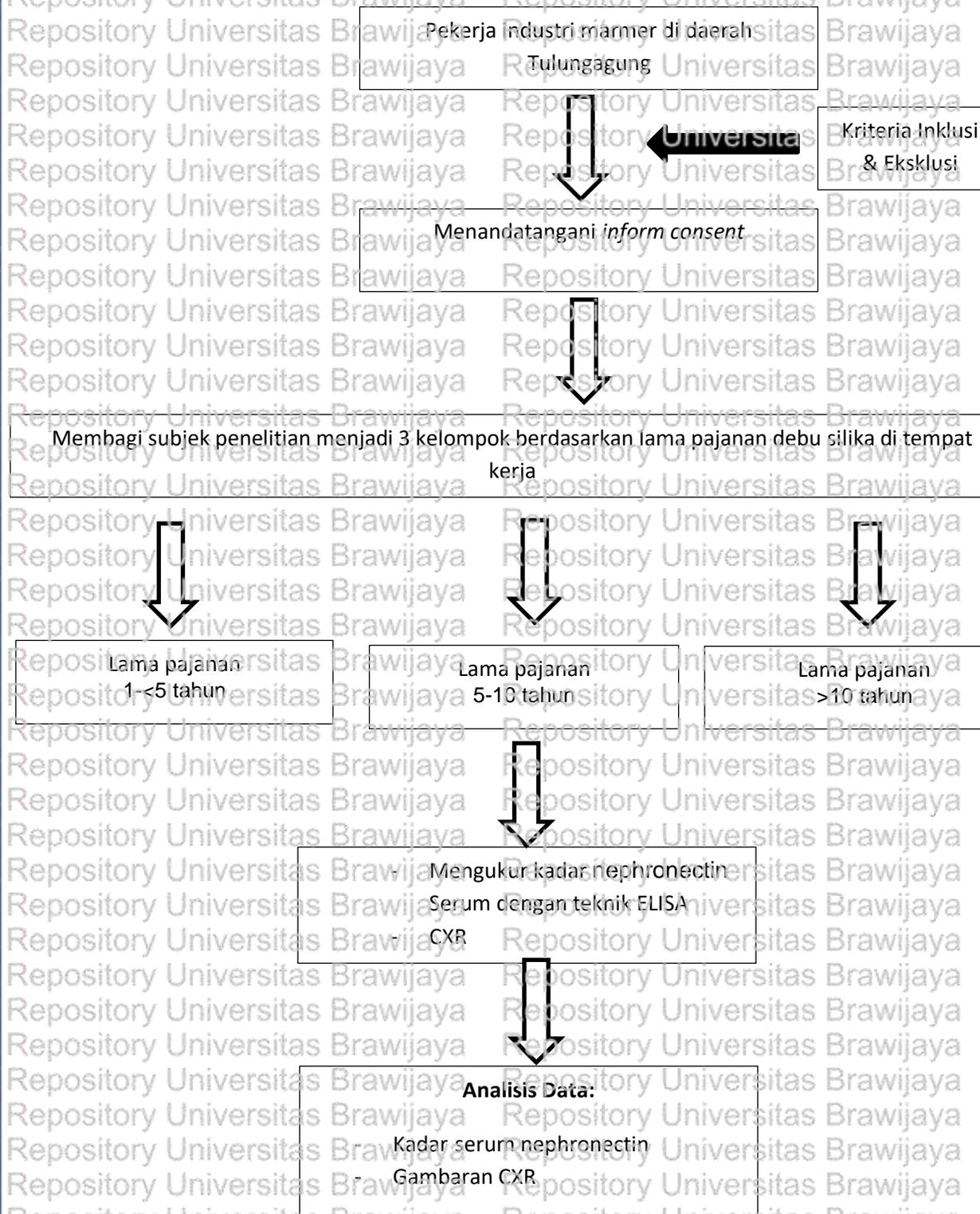
Tambahkan 50µl larutan substrat A pada setiap *well* dan kemudian tambahkan 50µl larutan substrat B pada setiap *well*. Inkubasikan pelat uji dan tutup dengan sealer baru selama 10 menit pada suhu 37°C dalam kondisi gelap.

Tambahkan 50µl larutan stop kepada setiap *well*, warna biru akan berubah menjadi kuning dengan segera.

10 menit setelah menambahkan solusi stop, segera tentukan nilai *optical density* (OD value) dari setiap *well* dengan menggunakan pembaca *microplate* yang di setel pada 450 nm selama 10 menit.



#### 4.7.2 Prosedur Pengambilan Dan Pengumpulan Data Bagian Alur Penelitian



#### 4.8 Analisis Data

Pengolahan dan analisis data menggunakan software IBM SPSS versi 24.0. Dilakukan uji komparatif lama pajanan debu silika dengan kadar nephronectin serum dengan uji analisis *one way anova* bila normalitas data terpenuhi dilanjutkan analisis *post-hoc* dengan *bonferroni*. Bila normalitas data tidak terpenuhi, maka dilakukan uji non parametrik dengan uji Kruskal-Wallis, dinyatakan bermakna bila  $p \leq 0,05$ . Uji korelasi kumulatif lama pajanan debu silika dengan nephronectin serum juga dilakukan dengan uji analisis regresi linier, bila normalitas data tidak terpenuhi, maka dilakukan uji non parametrik dengan uji regresi ordinal, besarnya korelasi dinyatakan dengan  $r (-1 \text{ s.d } +1)$ . Risiko pekerja industri marmer untuk mengalami silikosis (dilihat dari kadar nephronectin) dibandingkan subjek yang tidak terpapar silika dinilai dengan RR (*Relative Risk*).





## BAB 5 HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan dengan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya no.117/EC/KEPK - PSPDS/ 04/2021. Penelitian dilakukan pada bulan Mei sampai Juni 2021 di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Total didapatkan 40 subjek yang masuk kriteria inklusi dan eksklusi serta telah menandatangani *informed consent*. Semua subjek penelitian yang didapatkan adalah laki - laki. Wawancara dan pengambilan sampel dilakukan di Kecamatan Campurdarat, Tulungagung, serta pengukuran kadar serum nephronectin dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Saiful Anwar.

### 5.6 Karakteristik Subjek Penelitian

Subjek penelitian adalah pekerja industri marmer yang bekerja sebagai pengrajin yang telah bekerja minimal selama 1 tahun dan bekerja di lingkungan terbuka. Seluruh subjek adalah laki-laki berusia 18 sampai 67 tahun dengan median usia 40,05 tahun. Berdasarkan lama pejanan, waktu pejanan paling singkat adalah 1 tahun dan paling lama 39 tahun. Pekerja dengan lama pajanan debu silika 1-5 tahun sebanyak 12 orang (30%), lama pajanan 6-10 tahun sebanyak 14 orang (35%), dan lama pajanan diatas 10 tahun sebanyak 14 orang (35%), dengan rerata lama pajanan  $12,80 \pm 7,33$ . Rata-rata kumulatif lama pajanan adalah  $555,15 \pm 478,41$  dengan kumulatif lama pajanan antara 42 sampai 1972 jam-tahun. Berdasarkan status merokok, pada subjek penelitian dibedakan menjadi 3 kelompok yaitu perokok sebanyak 22 orang ( 55%) dengan Indeks

*Brinkman* ringan pada 90,9% subjek, bekas perokok 5 orang (12,5%) dan sisanya bukan perokok 13 orang (32,5%). Berdasarkan status penggunaan masker sebagai APD saat bekerja, didapatkan sebagian besar subjek penelitian selalu menggunakan masker namun tidak sesuai standar yaitu 18 orang (45%), disusul kadang menggunakan masker saat bekerja sebanyak 17 orang (42,5%) serta tidak pernah menggunakan masker 5 orang (12,5%). Dalam hal ini, penggunaan masker yang memenuhi standar adalah pemakaian masker bedah yang dilapisi dengan masker kain. Pada gambaran *chest x-ray* subjek, didapatkan gambaran normal pada 90% subjek, serta 10% dengan gambaran abnormal dimana gambaran abnormal *chest x-ray* tersebut berupa gambaran bronkitis kronis sebanyak 5% subjek, penebalan hilus sebanyak 2,5% subjek, serta sebanyak 2,5% subjek dengan gambaran *chest x-ray* bekas minimal efusi pleura minimal.

karakteristik	n	(%)	Median (min-max)
Usia (tahun)			40,05 (min-max)
Lama kerja (tahun)			
• 1-5 tahun	12	30	
• 6-10 tahun	14	35	
• >10 tahun	14	35	
Kumulatif lama paparan (jam-tahun)			
Merokok			
• Perokok	22	55	
• Bekas perokok	5	12,5	
• Bukan perokok	13	32,5	
Indeks Brinkmann (n=22)			
• Ringan (0-199)	20	90,9	
• Sedang (200-599)	2	9,09	
• Berat (> 600)	0	0	
Penggunaan alat pelindung diri (APD)			
• Tidak pernah menggunakan masker jenis apapun	8	12,5	
• Kadang menggunakan masker namun tidak sesuai standar	17	42,5	
• Selalu menggunakan masker namun tidak sesuai standar	18	45	
• Kadang menggunakan masker			

- sesuai standar
  - Selalu menggunakan masker sesuai standar
- Gejala Klinis Gangguan Pernapasan
- tidak ada gejala
  - ada gejala selama lebih dari 2 minggu
- Chest X-ray
- Paru dalam batas normal
  - Didapatkan gambaran patologi paru

40	100
0	0
36	90
4	10

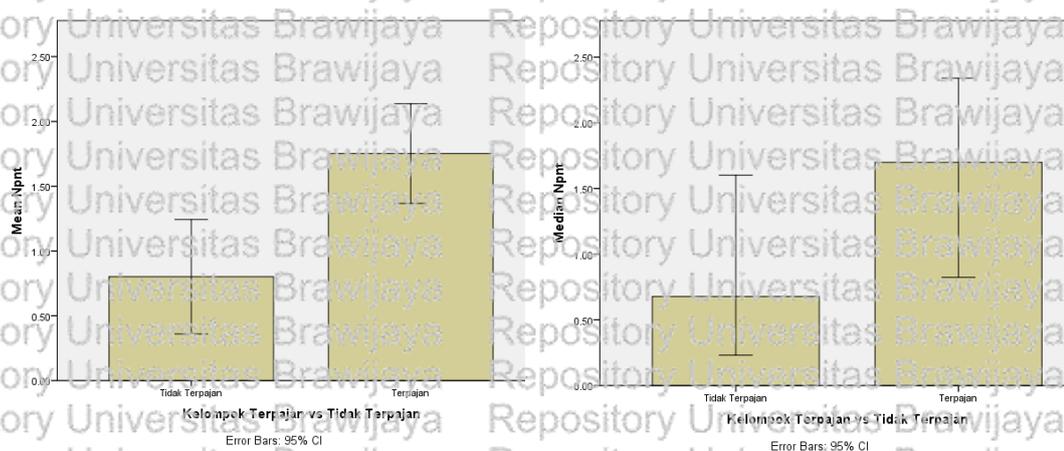
Tabel 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian

### 5.7 Perbedaan Kadar Nephronectin (Npnt) Serum Pada Kelompok Terpapar dengan Kelompok Tidak Terpapar (Kontrol)

Ada 2 (dua) kelompok yang dibandingkan nilai tengah kadar Npnt serumnya, yakni :

1. Kelompok Terpapar (Pekerja Industri Marmer)
2. Kelompok Tidak Terpapar (Kontrol)

Berikut merupakan perbandingan kedua kelompok yang disajikan melalui grafik perbandingan rerata serta nilai tengah kadar Npnt serum antara kelompok terpapar dan tidak terpapar.



Gambar 5.1. Perbandingan Rerata dan Nilai Tengah Kadar Serum Npnt antara Kelompok Terpapar dengan Kelompok Tidak Terpapar

Pajanan	n	Median (Min-Max)
Tidak Terpajan	10	0,6780 (0,21 - 1,96) ng/mL
Terpajan	40	1,6990 (0,22 - 5,27) ng/mL

Tabel 5.2 Data Pemeriksaan Kadar Npnt pada Kelompok Terpajan dan Kelompok Kontrol

Dari grafik di atas dapat dilihat bahwa *median* kadar Npnt kelompok terpajan lebih tinggi daripada kelompok yang tidak terpajan. Kelompok terpajan dengan nilai *median* serta nilai terkecil dan terbesar nilai kadar serum adalah 0,818 (0,22 - 4,286) ng/mL lebih tinggi daripada kadar serum Npnt kelompok tidak terpajan dengan nilai *median* 0,748 (0,62 - 2,458) ng/mL.

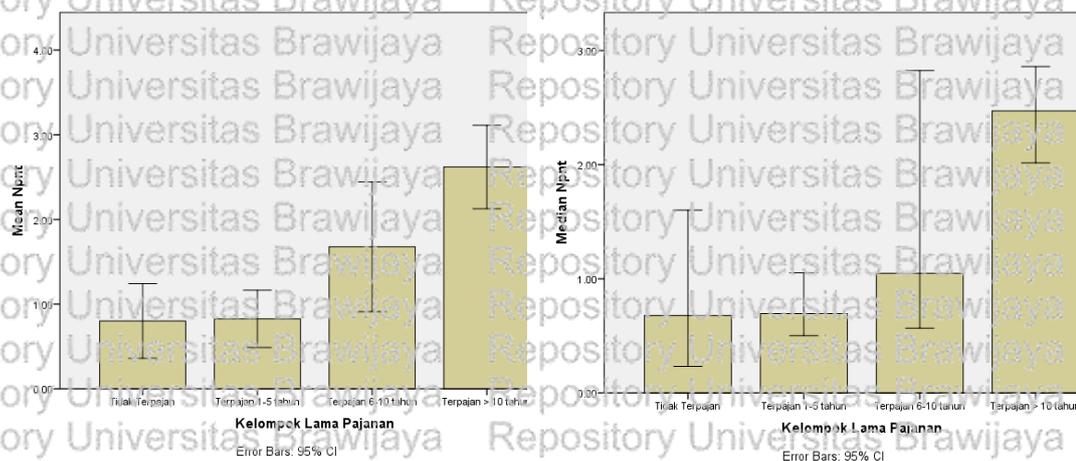
Pada hasil uji normalitas data kadar Npnt tidak menyebar normal, serta pada hasil uji homogenitas ragam menunjukkan tidak homogen. Oleh karena kedua asumsi tidak terpenuhi, maka uji t dua sampel bebas tidak tepat untuk digunakan. Sebagai gantinya, digunakan uji Mann-Whitney untuk membandingkan kadar Npnt antar kedua kelompok menurut status terpajan tidaknya. Berdasarkan hasil uji Mann-Whitney di atas, dapat diketahui bahwa nilai signifikansi ujiannya sebesar 0,012, hal ini berarti bahwa nilai tengah kadar Npnt kelompok terpajan (pekerja industri marmer) berbeda signifikan dengan nilai tengah kadar Npnt kelompok tidak terpajan (subjek kontrol). Dengan kata lain, dapat dinyatakan bahwa nilai tengah kadar Npnt pekerja industri marmer lebih tinggi secara signifikan dari nilai tengah kadar Npnt subjek kontrol yang bukan pekerja industri marmer. Hal ini juga bisa diartikan bahwa ada peningkatan kadar Npnt yang signifikan pada mereka yang bekerja sebagai pekerja industri marmer jika dibandingkan dengan mereka yang tidak bekerja sebagai pekerja industri marmer (subjek kontrol).

### 5.8 Perbedaan Kadar Serum Nephronectin (Npnt) Berdasarkan Lama Pajanan Debu Silika Pada Pekerja Industri Marmer

Ada 4 (empat) kelompok yang dibandingkan nilai tengah kadar Npnt serumnya. Keempat kelompok tersebut, yaitu :

1. Kelompok 1 : Bukan Pekerja Industri Marmer sebagai kontrol (tidak terpajan)
2. Kelompok 2 : Pekerja Industri Marmer dengan Lama Pajanan 1-5 tahun
3. Kelompok 3 : Pekerja Industri Marmer dengan Lama Pajanan 6-10 tahun
4. Kelompok 4 : Pekerja Industri Marmer dengan Lama Pajanan > 10 tahun

Berikut disajikan grafik perbandingan nilai tengah kadar Npnt serum antar ke-empat kelompok menurut lama pajanan :



Gambar 5.2. Perbandingan Nilai Tengah Kadar Npnt antara Keempat Kelompok Menurut Lama Pajanan

Pajanan	n	Median (Min-Max)
Tidak Terpajan	10	0,678 (0,21 - 1,96) ng/mL
Terpajan 1-5 tahun	12	0,6960 (0,22 - 2,27) ng/mL
Terpajan 6-10 tahun	14	1,0480 (0,27 - 4,29) ng/mL
Terpajan > 10 tahun	14	2,4710 (1,74 - 5,27) ng/mL

Tabel 5.3. Data Pemeriksaan Kadar Npnt pada Kelompok Terpajan dan Kelompok Kontrol

Berdasarkan grafik dan tabel di atas, terlihat bahwa median kadar Npnt pada kelompok yang terpajan >10 tahun adalah yang paling tinggi yaitu 2,4710 (1,74-5,27) ng/mL dibandingkan dengan ketiga kelompok lainnya kelompok tidak terpajan 0,678 (0,21-1,96) ng/mL, kelompok terpajan 1-5 tahun 0,696 (0,22-2,27) ng/mL, serta kelompok terpajan 6-10 tahun 1,0480 (0,27 - 4,29) ng/mL. Adapun keragaman data, terlihat bahwa ragam antar kelompok tidak sama. Oleh karena kedua asumsi utama pada analisis ragam tidak terpenuhi, maka analisis ragam (ANOVA) tidak tepat untuk digunakan. Sebagai alternatifnya, dilakukan pendekatan analisis statistika non-parametrik, yakni dengan menggunakan uji Kruskal-Wallis.

Berdasarkan hasil uji Kruskal-Wallis yang membandingkan nilai tengah kadar Npnt antar keempat kelompok, dapat diketahui bahwa nilai signifikansi ujiannya sebesar 0,000 atau lebih kecil dari nilai signifikansi 0,05. Hal ini menunjukkan adanya perbedaan nilai tengah kadar Npnt yang signifikan antar keempat kelompok lama pajanan. Berikutnya, untuk mengetahui perbedaan antar masing-masing kelompok lama pajanan, dilakukan uji perbandingan berganda, yakni dengan menggunakan uji t dua sampel bebas dan uji Mann-Whitney. Ringkasan hasil uji perbandingan nilai tengah kadar Npnt antar keempat kelompok lama pajanan tersaji pada tabel berikut.

Perbandingan Kadar Npnt		Metode Analisis	Sig	Keterangan
Kontrol	Terpajan 1-5 th	Uji t	0.922	Tidak berbeda nyata
Kontrol	Terpajan 6-10 th	Mann-Whitney	0.089	Tidak berbeda nyata
Kontrol	Terpajan ≥ 10 th	Mann-Whitney	0.000	Berbeda nyata
Terpajan 1-5 th	Terpajan 6-10 th	Mann-Whitney	0.080	Tidak berbeda nyata
Terpajan 1-5 th	Terpajan ≥ 10 th	Mann-Whitney	0.000	Berbeda nyata
Terpajan 6-10 th	Terpajan ≥ 10 th	Mann-Whitney	0.039	Berbeda nyata

Tabel 5.4 Hasil Uji Perbandingan Nilai Tengah Kadar Npnt antar Keempat Kelompok Lama Pajanan

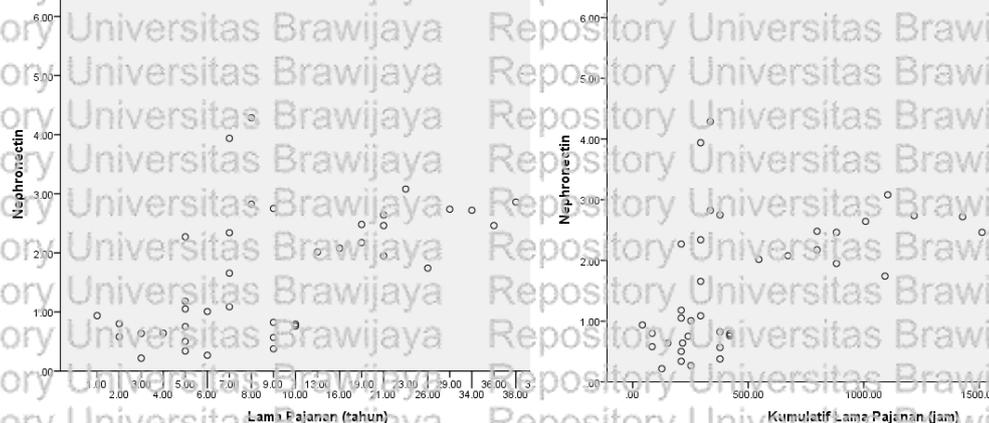
Kelompok	Nilai tengah	Notasi
Tidak Terpajan	0.8014	a
Terpajan 1-5 tahun	0.8258	a
Terpajan 6-10 tahun	1.6773	a
Terpajan > 10 tahun	2.6196	b

Tabel 5.5 Ringkasan Hasil Uji Perbandingan Nilai Tengah Kadar Npnt antar Keempat Kelompok Lama Paparan

Berdasarkan hasil uji t dua sampel bebas dan Mann-Whitney di atas, dapat diketahui bahwa nilai signifikansi hasil uji perbandingan nilai tengah kadar Npnt antara kelompok yang terpajan  $\geq 10$  tahun dengan ketiga kelompok lainnya memiliki nilai signifikansi kurang dari 0,05. Hal ini menunjukkan bahwa nilai tengah kadar Npnt kelompok yang terpajan  $\geq 10$  tahun berbeda signifikan dengan ketiga kelompok lainnya, termasuk kelompok yang tidak terpajan. Adapun perbandingan kadar Npnt antar ketiga kelompok (tidak terpajan, terpajan 1-5 tahun dan terpajan 6-10 tahun) menunjukkan hasil yang tidak berbeda signifikan. Dengan kata lain, ketiga kelompok tersebut, yakni kelompok yang terpajan 1-5 tahun, kelompok yang terpajan 6-10 tahun dan kelompok yang tidak terpajan, ketiganya memiliki nilai tengah kadar Npnt yang relatif sama atau tidak berbeda signifikan satu sama lain.

### 5.9 Analisis Hubungan antara Lama Paparan dan Kumulatif Lama Paparan dengan Kadar Serum Nephronectin (Npnt) pada Pekerja Industri Marmer

Keeratan hubungan antar variabel dapat diketahui dengan menggunakan uji korelasi. Sebelum dilakukan uji korelasi, hubungan antara lama paparan dan kumulatif lama paparan dengan kadar Npnt dapat disajikan dalam grafik *scatter plot* untuk memberikan gambaran awal pola hubungan antar variabel yang diuji sebagai berikut:



Gambar 5.3. Scatter Plot Lama Pajanan dan Kumulatif Lama Pajanan dengan Kadar Nephronectin

Dari gambar di atas, terlihat bahwa titik-titik plot cenderung membentuk suatu pola garis dari pojok kiri bawah ke pojok kanan atas. Hal ini mengindikasikan adanya hubungan positif antara lama pajanan ataupun kumulatif lama pajanan dengan kadar Npnt. Selanjutnya dilakukan uji korelasi. Yang terlebih dulu diuji normalitas datanya, dan hasil uji normalitas data lama pajanan, kumulatif lama pajanan dan kadar Npnt tidak menyebar normal maka uji korelasi yang digunakan adalah uji korelasi spearman. Hasil uji korelasi spearman antara lama pajanan dan kumulatif lama pajanan dengan kadar Npnt terjadi pada tabel berikut.

Berdasarkan hasil uji korelasi di atas, dapat diketahui bahwa nilai signifikansi lama pajanan serta kumulatif pajanan lebih kecil dari 0,05 yaitu 0,000. Hal ini menunjukkan bahwa lama pajanan maupun kumulatif lama pajanan memiliki hubungan yang sangat erat dengan kadar Npnt. Dapat juga dikatakan bahwa lama pajanan maupun kumulatif lama pajanan debu silika berpengaruh sangat signifikan terhadap kadar Npnt pada pekerja industri marmer. Jika melihat nilai korelasinya, dapat diketahui bahwa nilai korelasi bernilai positif yaitu sebesar +0,633 dan +0,630, hal ini menunjukkan bahwa lama pajanan dan kumulatif lama pajanan berbanding

lurus dengan kadar Npnt. Dengan kata lain, semakin lama seorang pekerja terpajan debu silika, maka semakin tinggi pula kadar Npnt serum pekerja tersebut. Begitupun sebaliknya, semakin singkat seorang pekerja terpajan debu silika, maka semakin rendah juga kadar Npnt serumnya.

#### **5.10 Analisis Hubungan antara Variabel bebas (Lama Paparan Debu Silika) dengan Variabel Perancu dengan Variabel Tergantung (Kadar Serum Nephronectin (Npnt) ) pada Pekerja Industri Marmer**

Dalam penelitian ini, juga dilakukan pengamatan/pengukuran terhadap faktor-faktor perancu yang dimungkinkan dapat mempengaruhi hasil penelitian. Beberapa variabel perancu yang diamati antara lain : umur pekerja, riwayat merokok (indeks brinkman) dan penggunaan alat pelindung diri (APD). Variabel-variabel tersebut akan dianalisis apakah memiliki hubungan yang erat dengan kadar Npnt. Uji yang digunakan adalah uji korelasi yang sebelumnya dilakukan uji normalitas data, dan didapatkan bahwa data Npnt tidak menyebar normal, maka uji korelasi antar variabel perancu dengan kadar Npnt dilakukan dengan menggunakan uji korelasi spearman.

Berdasarkan hasil uji korelasi spearman di atas, dapat diketahui bahwa nilai signifikansi untuk variabel umur sebesar 0,012 dan merokok sebesar 0,013 yang bernilai lebih kecil dari nilai signifikansi 0,05. Hal ini mengindikasikan bahwa umur dan riwayat merokok berhubungan erat dengan kadar Npnt pada pekerja industri marmer. Sedangkan penggunaan APD memiliki nilai signifikansi sebesar 0,752 yang berarti tidak memiliki hubungan yang erat dengan kadar Npnt pada pekerja industri marmer.

Berdasarkan hasil uji korelasi ini, perlu dilakukan analisis lebih lanjut yakni dengan menggunakan analisis regresi berganda untuk



mengetahui bagaimana pengaruh variabel lama pajanan dan variabel-variabel perancu terhadap kadar Npnt pekerja industri marmer baik secara simultan maupun secara parsial.

### 5.11 Analisis Faktor-faktor yang Berpengaruh terhadap Kadar Nephronectin (Npnt) Serum pada Pekerja Industri Marmer

Ada beberapa faktor (variabel bebas) yang diduga mempengaruhi tinggi rendahnya kadar Npnt serum pada pekerja industri marmer, yakni:

1. Lama Pajanan (tahun)
2. Umur (tahun)
3. Riwayat Merokok (Indeks Brinkmann)
4. Penggunaan APD

Untuk mengetahui apakah keempat faktor tersebut berpengaruh signifikan terhadap kadar Npnt serum pada pekerja industri marmer dilakukan analisis regresi linear berganda. Ada beberapa asumsi yang harus dipenuhi dalam analisis regresi linier berganda, yakni asumsi normalitas sisaan, asumsi non-multikolinieritas antar variabel bebas, asumsi homoskedastisitas ragam sisaan, dan asumsi non-autokorelasi antar sisaan. Dilakukan uji normalitas diperoleh hasil bahwa data sisaan masih belum normal dan dilanjutkan transformasi menggunakan transformasi akar, dan didapatkan nilai signifikansi sebesar 0,65 sehingga dapat dinyatakan bahwa data sisaan menyebar secara normal. Dengan demikian, asumsi normalitas sisaan telah terpenuhi.

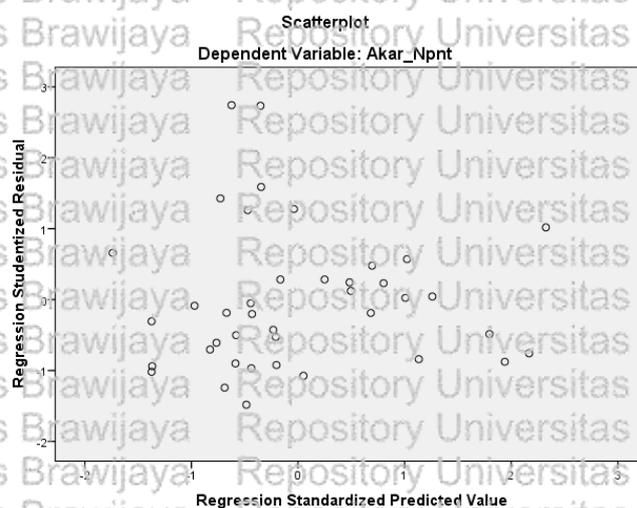
Berikutnya, asumsi kedua disyaratkan bahwa antar variabel bebas tidak boleh terjadi multikolinieritas antar variabel bebas. Multikolinieritas adalah hubungan linier antar variabel bebas. Uji asumsi non-multikolinieritas dilakukan untuk memastikan bahwa tidak ada hubungan

linier antar variabel bebas. Untuk mendeteksi adanya multikolinieritas, dapat dilihat dengan menggunakan nilai VIF (*Varian Inflation Factor*).

Dikatakan terdapat multikolinieritas jika nilai VIF  $\geq 10$ . Sebaliknya, tidak terjadi multikolinieritas jika nilai VIF  $< 10$ . Pada data ini didapatkan nilai VIF semua variabel bebas bernilai kurang dari 10, sehingga dapat dinyatakan bahwa tidak terjadi multikolinieritas antar variabel bebas. Dengan demikian asumsi non-multikolinieritas terpenuhi.

Dan selanjutnya, asumsi ketiga yang harus dipenuhi dalam analisis regresi linier berganda adalah asumsi homoskedastisitas ragam sisaan. Ragam sisaan dikatakan homoskedastis jika sebaran titik-titik pada scatter plot tersebar secara acak di sekitar garis mendatar  $Y=0$ , sebaliknya jika sebaran titik-titik pada scatter plot membentuk suatu pola tertentu, maka hal ini mengindikasikan bahwa ragam sisaan heteroskedastis (heterogen).

Berikut grafik scatter plot untuk uji homoskedastisitas ragam sisaan.



Gambar 5.4. Grafik scatter Plot untuk Uji Homoskedastisitas Ragam

Berdasarkan scatter plot di atas terlihat bahwa titik-titik menyebar di sekitar garis  $y = 0$  hal ini mengindikasikan bahwa ragam sisaan

homoskedastis (homogen). Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa asumsi homoskedastisitas ragam sisaan telah terpenuhi.

Asumsi keempat yang harus dipenuhi pada analisis regresi linier berganda adalah asumsi non-autokorelasi antar sisaan. Sisaan yang dihasilkan dari analisis regresi tidak boleh ada autokorelasi dengan menggunakan statistik Durbin Watson. Berikut adalah ketentuan pengambilan keputusan dalam uji autokorelasi dengan statistik Durbin Watson (d). Dikatakan tidak terdapat autokorelasi jika nilai statistik durbin watson terletak diantara  $d_U$  hingga  $4-d_U$ . Dikatakan terdapat autokorelasi negatif jika nilai statistik durbin watson terletak antara  $4-d_L$  hingga  $4$  dan dikatakan terdapat autokorelasi positif jika nilai statistik durbin watson berada antara  $0$  hingga  $d_L$  dan tidak bisa diambil kesimpulan jika durbin watson terletak di luar daerah tersebut. Nilai  $d_L$  dan  $d_U$  diperoleh dari tabel durbin watson. Dalam penelitian ini, dengan  $n=40$  dan  $k=5$ , maka diperoleh  $d_L = 1,2305$  dan  $d_U = 1,7859$ . Sehingga dapat dihitung  $4-d_U = 2,2141$  dan  $4-d_L = 2,7695$ . Adapun nilai statistik durbin watson (d) hasil perhitungannya diperoleh sebesar  $1,624$ . Oleh karena nilai statistik durbin watson (d) terletak antara  $d_L$  dan  $d_U$ , maka dapat dinyatakan bahwa tidak dapat diambil kesimpulan apakah sisaan terdapat autokorelasi atau tidak. Namun, karena nilainya mendekati daerah yang tidak terdapat autokorelasi, maka dalam hal ini dapat dianggap asumsi non-autokorelasi masih bisa terpenuhi.

Setelah memastikan bahwa semua asumsi klasik pada analisis regresi linier berganda telah terpenuhi, maka hasil analisis regresi dapat dilanjutkan dengan melihat hasil uji simultan F dan uji parsial t dan didapatkan bahwa nilai signifikansi ujinya sangat kecil atau mendekati nol yaitu  $0,000$ . Oleh karena nilai signifikansi ujinya lebih kecil dari  $0,05$  maka



dapat dinyatakan bahwa model persamaan regresi bermakna. Dengan kata lain keempat variabel bebas, yakni lama pajanan, umur, riwayat merokok dan penggunaan APD secara serentak berpengaruh signifikan terhadap kadar Nephronectin pada pekerja industri marmer.

Selanjutnya, untuk mengetahui variabel mana saja yang berpengaruh signifikan dan mana yang paling kuat pengaruhnya dilakukan uji parsial dengan hasil :

Variabel Perancu	Nilai Signifikansi
Lama Pajanan	0.003
Umur	0.795
Status Merokok	0.048
Pemakaian APD	0.582

Tabel 5.6 Resume Nilai Signifikansi Perbandingan Antar Faktor Perancu

Berdasarkan hasil uji parsial t di atas dapat diketahui bahwa nilai signifikansi untuk variabel lama pajanan dan riwayat merokok bernilai 0.000 dan 0.048, hal ini menunjukkan bahwa lama pajanan dan riwayat merokok pekerja berpengaruh signifikan terhadap kadar Npnt pada pekerja industri marmer. Sedangkan variabel umur pekerja dan penggunaan APD nilai signifikansi 0,795 dan 0,582 tidak berpengaruh signifikan terhadap kadar Npnt. Berdasarkan hasil uji parsial dapat dilihat bahwa lama pajanan memiliki pengaruh yang lebih kuat dibandingkan dengan riwayat merokok. Hal ini ditunjukkan dari nilai Standardized Coefficients Beta untuk variabel lama pajanan lebih besar daripada variabel riwayat merokok. Berdasarkan hasil uji parsial juga, dapat disimpulkan bahwa semakin lama pekerja industri marmer terpajan, maka semakin tinggi pula kadar Nephronectin dalam tubuhnya. Diperoleh juga nilai koefisien determinasi R-square sebesar 0.470. Angka ini berarti bahwa 47% dari keragaman data kadar nephronectin dipengaruhi oleh keempat variabel bebas yang digunakan pada model regresi berganda yang terbentuk, sedangkan 53% sisanya

dipengaruhi oleh faktor-faktor lain di luar model. Nilai R-square ini bisa dikatakan cukup rendah, sehingga model persamaan regresi berganda yang diperoleh kurang layak jika digunakan untuk tujuan prediksi. Namun jika analisis regresi hanya dimaksudkan untuk sekedar mengetahui variabel-variabel yang berpengaruh signifikan terhadap kadar Npnt, maka nilai R-square sebesar 47% tidak begitu menjadi masalah.

#### **5.12 Analisis Pengaruh Kadar Nephronectin terhadap Gambaran CXR Pekerja Industri Marmer**

Pada penelitian ini, ingin diketahui pula apakah peningkatan kadar Nephronectin mempengaruhi gambaran CXR pekerja industri marmer. Berdasarkan hasil analisis regresi logistik dapat diketahui bahwa nilai signifikansi uji simultan sebesar 0,481 dan uji parsial dengan nilai signifikansi 0,505 yang lebih besar dari signifikansi 0,05. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa kadar Npnt tidak berpengaruh signifikan terhadap gambaran CXR pekerja industri marmer.

#### **5.8. Analisis Pengaruh Lama Paparan terhadap Gambaran CXR Pekerja Industri Marmer**

Pada penelitian ini, ingin diketahui pula apakah lama paparan mempengaruhi gambaran CXR pekerja industri marmer. Oleh karena data gambaran CXR merupakan data bersifat binomial, maka metode analisis yang relevan untuk digunakan adalah analisis regresi logistik. Berdasarkan hasil analisis regresi logistik, diketahui bahwa nilai signifikansi uji simultan dan uji parsial variabel lama paparan sebesar 0,511 dan 0,499. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa lama paparan tidak berpengaruh signifikan terhadap gambaran CXR pekerja industri marmer.



## BAB VI PEMBAHASAN

### 6.1.1. Karakteristik Subjek Penelitian

Subjek pada penelitian ini adalah laki-laki berusia 18 sampai 67 tahun dengan rata-rata usia  $40,08 \pm 10,99$  tahun. Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Khoiroh yang juga menggunakan pekerja marmer sebagai subjeknya, usia rata-rata pekerja industri marmer adalah berkisar 46-55 tahun (Khoiroh, 2020). Namun, berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Imran dkk, didapatkan usia rata-rata pekerja batu marmer adalah  $29,92$  tahun  $\pm 6,19$  standar deviasi (SD) tahun. (Imran, 2021). Sumber daya manusia yang produktif di Indonesia adalah penduduk yang telah memasuki usia kerja atau usia produktif yaitu 15 sampai dengan 64 tahun, hal tersebut menunjukkan bahwa tenaga kerja yang bekerja di industri marmer tergolong usia produktif.

Pekerja dengan lama pajanan debu silika 1-5 tahun 12 orang (30%), lama pajanan 6-10 tahun 14 orang (35%), dan lama pajanan diatas 10 tahun 14 orang (35%) dengan rerata lama pajanan  $12,80 \pm 7,33$ . Waktu pajanan paling lama 39 tahun dan waktu pajanan paling singkat adalah 1 tahun. Rata-rata kumulatif lama pajanan adalah  $555,15 \pm 478,41$  dengan kumulatif lama pajanan antara 42 sampai 1.972 jam-tahun. Hasil ini sesuai dengan penelitian Khoiroh dengan mayoritas pekerja industri marmer telah bekerja selama 13 sampai 19 tahun (Khoiroh, 2020), Pada penelitian El-Gammal, dkk selama 5 sampai 35 tahun (El-Gammal et al, 2011).

Jumlah subjek perokok yaitu 22 orang ( 55%), bekas perokok 5 orang (12,5%) dan sisanya bukan perokok 13 orang (32,5%). Eryani (2015)

menunjukkan bahwa terdapat beberapa faktor yang berpengaruh terhadap kapasitas fungsi paru seperti usia, jenis kelamin, masa kerja, lama bekerja, riwayat pekerjaan, riwayat penyakit, status gizi, kebiasaan merokok, kebiasaan olah raga. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Wijaya (2019) dimana terdapat 83,6% pekerja pengolah batu yang terpajan debu silika memiliki kebiasaan merokok.

Penelitian dari Fathmaulida (2013) juga menunjukkan bahwa kebiasaan merokok didapatkan pada pekerja pengolahan batu kapur dengan konsumsi sebanyak 13 batang per hari. Namun, hubungan antara rokok dan gangguan paru pada pekerja tersebut tidak menunjukkan hubungan yang signifikan. Beberapa temuan telah menunjukkan bahwa perokok yang terpajan debu silika lebih sering mengalami silikosis secara klinis dibandingkan dengan bukan perokok yang terpajan dalam dosis yang sama (Brown, 2009). Sehingga, edukasi kepada pekerja mengenai berhenti merokok penting dilakukan sebagai dalam upaya mengurangi dampak buruk pajanan debu silika terhadap kesehatan.

Pemakaian masker sebagai APD pada penelitian ini sebesar 35 orang (87,5%). Sebagian besar subjek penelitian selalu menggunakan masker namun tidak sesuai standar yaitu 18 orang (45%), disusul kadang menggunakan masker saat bekerja sebanyak 17 orang (42,5%) serta tidak pernah menggunakan masker 5 orang (12,5%). Temuan ini mirip dengan penelitian yang pernah dilakukan oleh Hutomo tahun 2016 untuk melihat tingkat pengetahuan mengenai penggunaan APD pada pekerja industry mebel di Jepara. Dalam penelitian tersebut didapatkan bahwa Sebagian besar responden menggunakan APD masker (47,6%) walaupun pengetahuan mengenai jenis – jenis masker didapatkan kurang baik (46%).

Seluruh subjek tidak mengalami gejala klinis gangguan pernapasan. Berbeda dengan apa yang ditemukan Sahrun (2018) bahwa pekerja pertambangan, logam, dan keramik yang menghabiskan waktu  $\pm$  8jam/hari, di mana terhirup  $\pm$  3500L udara termasuk partikel debu atau bahan pencemar lain di tempat kerja, akan terpapar manifestasi klinis dari penyakit paru.

#### **6.1.2. Perbedaan Kadar Nephronectin (Npnt) Serum Pada Kelompok Terpajan dengan Kelompok Tidak Terpajan (Kontrol)**

Kadar Npnt pekerja industri marmer ( $1,7517 \pm 1,20218$  debu silika) lebih tinggi secara signifikan dari nilai tengah kadar Npnt subjek kontrol yang bukan pekerja industri marmer ( $0,8014 \pm 0,61660$ ). Hal ini juga bisa diartikan bahwa ada peningkatan kadar Npnt yang signifikan pada mereka yang bekerja sebagai pekerja industri marmer jika dibandingkan dengan mereka yang tidak bekerja sebagai pekerja industri marmer (subjek kontrol) (uji Mann-Whitney = 0,012).

Hasil ini sesuai dengan penelitian Lee dkk yang menunjukkan bahwa terdapat kadar Nephronectin yang lebih tinggi pada pasien yang terpajan debu silika dengan pasien normal (yang tidak terpajan). Nephronectin juga berperan penting dalam proses induksi dan perkembangan fibrosis paru karena silikosis (Lee et al, 2019).

#### **6.1.3. Perbedaan Kadar Serum Nephronectin (Npnt) Berdasarkan Lama Paparan Debu Silika Pada Pekerja Industri Marmer**

Berdasarkan data, kadar Npnt pada kelompok yang terpajan  $>10$  tahun adalah yang paling tinggi dibandingkan dengan ketiga kelompok lainnya ( $2.6196 \pm 0.85318$ ). Terdapat hasil nilai signifikansi hasil uji perbandingan nilai tengah kadar Npnt antara kelompok yang terpajan  $\geq 10$



tahun dengan ketiga kelompok terpajan 1-5 tahun ( $p < 0.00$ ) dan terpajan 6-10 tahun ( $p = 0.039$ ). Hal ini menunjukkan bahwa nilai tengah kadar Npnt kelompok yang terpajan  $\geq 10$  tahun berbeda signifikan dengan ketiga kelompok lainnya, termasuk kelompok yang tidak terpajan ( $p = 0.00$ ). Adapun perbandingan kadar Npnt antar ketiga kelompok (tidak terpajan, terpajan 1-5 tahun dan terpajan 6-10 tahun) menunjukkan hasil yang tidak berbeda signifikan. Dengan kata lain, ketiga kelompok tersebut, yakni kelompok yang terpajan 1-5 tahun, kelompok yang terpajan 6-10 tahun dan kelompok yang tidak terpajan, ketiganya memiliki nilai tengah kadar Npnt yang relatif sama atau tidak berbeda signifikan satu sama lain. Sehingga, dapat dikatakan bahwa terdapat hubungan antara perbedaan kadar serum Nephronectin (Npnt) berdasarkan lama pajanan debu silika pada pekerja marmer. Dalam penelitian ini, hasil terbukti signifikan pada pajanan  $> 10$  tahun.

Faktor utama yang berperan pada patogenesis silikosis adalah partikel debu dan respons tubuh khususnya saluran napas terhadap partikel debu tersebut. Komposisi kimia, sifat fisik, dosis dan lama pajanan menentukan dapat atau mudah tidaknya terjadi silikosis. Jumlah kristal silika yang di inhalasi tergantung pada konsentrasi dan ukuran partikel ( $< 5 \mu\text{m}$ ) serta kerentanan individu itu sendiri (Eryani, 2015). Bentuk kristal silika tersering di tempat kerja antara lain kuarsa, tridimite, dan kristobalite. Kuarsa mengandung silika bebas paling tinggi, sehingga pekerja yang terpapar kristal ini memberikan periode laten yang cepat (teWaterNaude, 2006). Pekerja dengan kategori paparan silika yang tinggi memiliki risiko kematian 30 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pekerja dengan paparan rendah atau tidak terpapar kristal silika (Calvert, 2003). Jenis pekerjaan seperti pekerja tambang seperti pembor, operator mesin derek, pemimpin

tim, asisten bawah tanah, kru pengawas dan operator loco memiliki paparan debu dan silika yang tinggi (Alonso, 2014).

#### 6.1.4. Hubungan antara Lama Paparan dan Kumulatif Lama Paparan dengan Kadar Serum Nephronectin (Npnt) pada Pekerja Industri Marmer

Terdapat hubungan yang sangat erat pada lama paparan maupun kumulatif lama paparan dengan kadar Npnt ( $p=0,000$ ). Dapat juga dikatakan bahwa lama paparan maupun kumulatif lama paparan debu silika berpengaruh sangat signifikan terhadap kadar Npnt pada pekerja industri marmer. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa lama paparan dan kumulatif lama paparan berbanding lurus dengan kadar Npnt (nilai korelasi positif  $+0,633$  untuk lama paparan dan  $+0,633$  untuk kumulatif lama paparan). Dengan kata lain, semakin lama seorang pekerja terpajan debu silika, maka semakin tinggi pula kadar Npnt serum pekerja tersebut. Begitupun sebaliknya, semakin singkat seorang pekerja terpajan debu silika, maka semakin rendah juga kadar Npnt serumnya.

Hal ini sesuai dengan penelitian dari Alonsod dkk di Spanyol yang menunjukkan lama paparan debu silika selama 15 – 20 tahun berpengaruh signifikan terhadap kejadian silikosis (Alonso, 2014). Durasi yang lebih singkat pada pekerja marmer di Indonesia juga dapat dikarenakan karena pekerja tidak menggunakan kadah APD yang tepat sesuai prosedur. Sehingga, untuk memiliki kadar Npnt yang tinggi sebagai indikator silikosis, waktu paparan terjadi lebih singkat yaitu mulai paparan pada tahun ke-10 jika dibandingkan dengan penelitian dari Alonso yang mulai pada tahun ke-15.

### 6.15. Hubungan antara Variabel bebas (Lama Paparan Debu Silika) dengan Variabel Perancu dengan Variabel Tergantung (Kadar Serum Nephronectin (Npnt) ) pada Pekerja Industri Marmer

Data penelitian menunjukkan bahwa umur dan riwayat merokok berhubungan erat dengan kadar Npnt pada pekerja industri marmer (nilai  $p=0.012$  dan  $p=0.013$ ). Sedangkan penggunaan APD tidak memiliki hubungan yang erat dengan kadar Npnt pada pekerja industri marmer ( $p=0.057$ ).

### 6.16. Faktor-faktor yang Berpengaruh terhadap Kadar Nephronectin (Npnt) Serum pada Pekerja Industri Marmer

Keempat variabel bebas, yakni Lama Paparan, Umur, Riwayat Rokok dan Penggunaan APD secara serentak berpengaruh signifikan terhadap kadar Nephronectin pada pekerja industri marmer (uji Regresi Linear dengan  $p = 0.000$ ). Dimana lama paparan dan merokok berpengaruh signifikan terhadap kadar Npnt pada pekerja industri marmer dan lama paparan memiliki pengaruh lebih kuat dibandingkan merokok ( $\beta=0.000$  dan  $p=0.048$  dengan  $R=0.470$ ). Sehingga, 47% dari keragaman data kadar Nephronectin dipengaruhi oleh keempat variabel bebas yang digunakan pada model regresi berganda yang terbentuk, sedangkan 53% sisanya dipengaruhi oleh faktor-faktor lain di luar model. Di sisi lain, umur pekerja dan penggunaan APD tidak berpengaruh signifikan terhadap kadar Npnt ( $p=0.0795$  dan  $p=0.532$ ).

Hasil ini juga didukung dengan penelitian dari Lee dkk di Jepang yang menunjukkan adanya hubungan kadar Nephronectin pada subjek yang terpapar debu silika, namun tidak terdapat hubungan antara umur dengan kadar Npnt (Lee et al, 2019).

Wijaya dkk juga menemukan bahwa 83,6% pekerja pengolahan batu yang terpapar debu silika memiliki kebiasaan merokok. Namun, pada penelitian yang sama tidak didapatkan hasil signifikan antara kebiasaan merokok dengan TGF- $\beta$ 1 serum yang ada sebagai biomarker silika dalam darah. Hal ini disebabkan kecilnya proporsi subjek dalam penelitian tersebut. Padahal merokok dapat menyebabkan peningkatan kadar TGF- $\beta$ 1 serum karena erek immunosupresi dari TGF- $\beta$ 1 pada sistem imun. Perokok dengan konsumsi  $\geq 20$  rokok per hari memiliki rerata kadar TGF- $\beta$ 1 serum yang lebih tinggi dibandingkan dengan bukan perokok dan perokok dengan konsumsi  $< 20$  rokok per hari. Kadar TGF- $\beta$ 1 serum meningkat seiring dengan peningkatan jumlah konsumsi rokok (Lin, 2009).

#### **6.1.7 Analisis Pengaruh Kadar Nephronectin terhadap Gambaran CXR Pekerja Industri Marmer**

Pada penelitian ini, berdasarkan hasil analisis regresi logistik dapat diketahui bahwa nilai signifikansi uji simultan sebesar 0.481 dan uji parsial dengan nilai signifikansi 0.505 yang lebih besar dari signifikansi 0,05. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa kadar Npnt tidak berpengaruh signifikan terhadap gambaran CXR pekerja industri marmer.

CXR adalah salah satu alat penting dalam deteksi pneumoconiosis (asbestosis, silicosis, dan pneumoconiosis pada penambang batu bara).

Pada paparan debu silika, akan terlihat perkembangan opasitas dengan diameter lebih dari 1 cm. metode interpretasi CXR telah ditentukan standanya oleh International Labour Office (ILO) tetapi walaupun telah menggunakan standar tersebut, tetap ada variabilitas antar-pembaca hasil CXR. Hasil radiografi juga dapat kurang sensitive pada perubahan tahap awal yang dihasilkan oleh paparan debu. Contohnya, diperkirakan sekitar

20% pekerja yang terpapar asbestos dengan fibrosis pulmoner pada pemeriksaan patologis tidak menunjukkan perubahan abnormal yang terdeteksi pada radiografi. CXR saja kurang adekuat untuk menjadi alat surveilans atau untuk mengetahui penyakit paru karena pekerjaan. Bronchitis sulit dideteksi pada CXR. Emfisema secara akurat hanya terdeteksi pada stadium lanjut (Wagner, 1996).

Pada penelitian yang dilakukan Lopes tahun 2008, terdapat perbedaan yang lebih besar antar dokter spesialis yang membaca CXR pada hasil Bacaan opasitas kecil. Variabilitas antar-pembaca tersebut lebih kecil pada opasitas dengan ukuran besar. Tetapi, selain dari keterbatasan tersebut, CXR masih menjadi alat yang efisien untuk evaluasi follow-up pekerja yang terpapar silika, karena merupakan prosedur yang tidak mahal dan subjek hanya terpapar dosis radiasi yang rendah. Pada penelitian tersebut ditemukan hasil bahwa diagnosis silicosis menggunakan CT Scan lebih baik daripada CXR untuk deteksi awal dari fase awal penyakit dan untuk deteksi fibrosis massif progresif (Lopes, 2008)

Studi yang dilakukan Austin, 2021 juga menyatakan bahwa CXR saja tidak cukup untuk mendeteksi penyakit paru akibat pekerjaan. Direkomendasikan penggunaan CT Scan untuk mendiagnosis penyakit paru akibat kerja karena sensitivitas CT scan lebih tinggi untuk mendeteksi awal penyakit dan akurasi yang lebih baik untuk menentukan pola penyakit (Austin, 2021). Penelitian yang dilakukan Nicol, 2015 juga menemukan bahwa CT scan memiliki sensitivitas yang lebih tinggi pada deteksi perubahan parenkim kecil, fibrosis intersisial dan abnormalitas pleura pada pekerja dengan CXR yang dianggap normal (Nicol, 2015). Penelitian yang dilakukan Guarnieri, 2020 juga menyatakan bahwa CXR menunjukkan

sensitivitas dan spesifitas yang rendah dalam deteksi silikosis (Guarnieri, 2020)

### 6.1.3 Analisis Pengaruh Lama Paparan terhadap Gambaran CXR Pekerja Industri Marmer

Pada penelitian ini, berdasarkan hasil analisis regresi logistik, diketahui bahwa nilai signifikansi uji simultan dan uji parsial variabel lama paparan sebesar 0,511 dan 0,499. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa lama paparan tidak berpengaruh signifikan terhadap gambaran CXR pekerja industri marmer. Hal ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan Mitra, tahun 2015 pada pekerja pabrik pemecahan batu di Lakshmi, India yang menemukan bahwa semakin lama durasi terhadap paparan, semakin tinggi prevalensi CXR dengan silikosis positif yang signifikan secara statistik ( $P < 0,05$ ) (Mitra, 2015).

### 6.2. Implikasi Pada Bidang Kedokteran

Dengan hasil penelitian ini, dapat diketahui bahwa serum nephronectin dapat dipertimbangkan sebagai salah satu biomarker prediktor dari suatu kondisi patologis (ke depannya) akibat paparan debu silika kronis.

### 6.3 Keterbatasan Penelitian

1. Pada penelitian ini belum dapat dilakukan pemeriksaan radiologis yang disarankan pada pendiagnosian fibrosis paru yaitu HRCT.
2. Pada penelitian ini tidak dilakukan uji faal paru dimana uji paru tersebut akan lebih dapat menggambarkan kesehatan fungsi respirasi subjek, hal ini dikarenakan pada saat penelitian ini dilakukan masih dalam kondisi gelombang kedua pandemi.

3. Pada penelitian ini, subjek dengan faktor risiko yang didapat yaitu riwayat merokok maupun penggunaan APD terkesan tidak homogen, dimana hal ini dapat mempengaruhi hasil.





## BAB VII PENUTUP

### 7.1 Kesimpulan

1. Kadar nephronectin meningkat pada pekerja industri marmer
2. Pada pekerja industri marmer dengan lama pajanan lebih dari 10 tahun, terdapat perbedaan kadar nephronectin yang signifikan dibandingkan dengan pekerja industri marmer kurang dari 10 tahun
3. Lama pajanan berhubungan positif terhadap peningkatan kadar serum nephronectin

### 7.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian selanjutnya pada daerah lain.
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan menilai faal paru dan memeriksakan HRCT.
3. Perlu dilakukan pengukuran kadar silika pada debu di tempat industri marmer untuk mengetahui apakah pajanan silika masih sesuai atau telah melampaui nilai ambang yang direkomendasikan.
4. Perlu dilakukan penelitian *case control* pada subjek terpajan debu silika pada industri marmer yang telah mengalami suatu penyakit berkaitan dengan pajanan debu silika.
5. Monitoring penggunaan APD (alat pelindung diri) untuk para pekerja industri marmer



## DAFTAR PUSTAKA

Abdul-Rahman Bahmid, Helmia Hasan. Seorang Wanita dengan Cor Pulmonale Terkait Silikosis. *Jurnal Respirasi*. 2019; 5(3): 72-78

Alonso, A.P. Juan, A.C. Jose, L.M. Estrella F.M. Outbreak of silicosis in Spanish quartz conglomerate workers. *International Journal of Occupational and Environmental Health*. 2014; 20 (1):26 – 32

Attapon Cheepsattayakorn, Ruangrong Cheepsattayakorn. Silikosis: Pathogenesis and Biomarkers. *Ann Clin Pathol*. 2018; 6(5): 1147-1150

Anthony S. Taylor N. *Occupational Lung Disorders*. fourth edi. Taylor & Francis Group; 2017.

Banks DE. *Interstitial Lung Disease: The health effects of silica and coal dust exposure*. 5th edition, Schwarz, King, 2011, p. 499–541.

Barnghose, T.; Omisore, O.; Ademola, A.; Oyesola, O. Challenges of Quarry Activities among Rural Dwellers in Odeda Local Government Area of Ogun State. *Res. J. Agric. Environ. Sci*. 2014. 3. 49–55.

Bodo, M., Lilli, C., Calvitti, M.; Rosati, E., Luca, G.; Lumare, A.; Gambelunghe, A.; Murgia, N.; Muzi, G.; Bellucci, C. Silica particle size and shape. In vitro effects on extracellular matrix metabolism and viability of human bronchial epithelial cells. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2012. 26, 681–692.

Broaddus VC. LRP effusion I, Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, K TE, Schraufnagel DE, Murray JF. *NJ. Medicine Murray & Nadel 's Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: Elsevier; 2016. 1719–1763. p.

Brown, Terry. 2009 Silica exposure, smoking, silicosis and lung cancer—complex interactions. *Occupational Medicine* 2009;59:89–95 doi:10.1093/occmed/kqn171

Cavalli, F. Fallanca, C. A. Dinarello, and L. Dagna. "Treating pulmonary silikosis by blocking Interleukin 1," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2015, 191( 5): 596–598

Calvert, G.M. Rice, F.L. Boiano, J.M. Sheehy, J.W. Sanderson, W.T. 2003. Occupational silica exposure and risk of various diseases: An analysis using death certificates from 27 states of the United States. *Occup. Environ. Med*. 2003, 60, 122–129

Chanvirat K, Chaiea N, Choosong T. Determinants of Respirable Crystalline Silica Exposure among Sand-stone Workers. *Am Journal Public Health*. 2018;6(2):44–50. <https://dx.doi.org/10.12691/ajphr6-2-4.44-50>

Chen, Weihong, Y. Liu, H.Wang, E.Hinzdo, Y. Sun, L. Su, X. Zhang, S. Weng, F.Bochmann, Frank J. Hearl, J. Chen, T. Wu. (2012) Long-Term Exposure to Silica Dust and Risk of Total and Cause-Specific Mortality in Chinese Workers: A Cohort Study. PLoS Medicine April 2012 Volume 9 Issue 4 e1001206.

Desdiani,et al., Ekstrak Teh Hijau Mengurangi Luas Area Fibrosis Paru Tikus. Maj Patol Indones 2020; 29(1): 15-24

Eryani, Yesti. 2015. Faktor-faktor Risiko dan Pencegahan Silikosis pada Pekerja Tambang. J Agromed Unila 2015; 2(2):165-169

Fathmaulida, Anisa. 2013. Gambaran Pengetahuan Tentang Penggunaan Alat Pelindung Diri Masker Pada Pekerja Industri Mebel Di Kabupaten Jepara. Skripsi, Jakarta : Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah

Fishman AJ, Elias JA. Coal worker's lung disease and silikosis. In: Fishman's pulmonary diseases and disorders. 4th ed. Fishman AJ, Elias JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI. Eds. New York: McGraw-Hill Medical; 2008. p:933- 80. 2.

Gottesfeld P, Tirima S, Anka SM, Foiso A, Nota MM. Reducing Lead and Silica Dust Exposures in Small-Scale Mining in Northern Nigeria. Ann Work Expo Health. 2019;63(1):1-8.

Hadyan, A., Setiawan, I.N., Budianta, W., Alfyan, M.F. (2015). Petrogenesis dan Sifat Kelektrikan Marmer Jokotuo Dalam: Prosiding Seminar Nasional Kebumihan Ke 8, Geoweeek 2015, Departemen Teknik Geologi Fakultas Teknik, Universitas Gadjah Mada, 618-620

Hartert, O, Senbaklavacin, B, Gohrbandt, B. M, Fischer, R, Buhl, and C.-F. Vahld. "Lung transplantation: a treatment option in end-stage lung disease," *Deutsches Arzteblatt International*, vol. 111, no. 7, pp. 107–116, 2014

Hayley Barnes, Nicole SL Goh, Tracy Leong, Ryan Hoy.Silica-associated lung disease: an od world exposure in modern industries.Respirology. 2019; 24: 1165-1175

Higenbottam T. European Respiratory monograph. Pulmonary Hypertension. Hoeper M.M HM, editor. Norwich, UK: ERS; 2012.

Hutomo, Adrian. 2016. Gambaran Pengetahuan Tentang Penggunaan Alat Pelindung Diri Masker Pada Pekerja Industri Mebel Di Kabupaten Jepara. Skripsi, Semarang : Fakultas Kedokteran. Universitas Diponegoro

Hochgatterer K, Moshammer H, Haluza D. Dust is in the air: effects of occupational exposure to mineral dust on lung function in a 9-year study. Lung. 2013;191:257–63.

I Putu Eka Krishna Wijaya , Ida Bagus Ngurah Rai , I Putu Andrika. Association between Silica Dust Exposure and Serum Transforming Growth



Factor- $\beta 1$  in Stone Quarry Workers. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 2019; 6(2):64-70

Juliani Dewi. KL-6/MUC-1 sebagai Penanda Penyakit Paru Interstitial. *CDK*. 2018; 45(1):67-70

Kahai S, Lee S-C, Lee DY, Yang J, Li M, Wang C-H, et al. (2009) MicroRNA miR-378 Regulates Nephronectin Expression Modulating Osteoblast Differentiation by Targeting GaiNT-7. *PLoS ONE* 4(10): e7535.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. [Internet]. Available from: [http://www.depkes.go.id/article/print/151113000\\_03/pekerja-industri-pertambangan-rentanterkena-pneumoconiosis.html](http://www.depkes.go.id/article/print/151113000_03/pekerja-industri-pertambangan-rentanterkena-pneumoconiosis.html). Diunduh pada tanggal 20 September 2019.

Koller MF, Scholz SM, Pletscher C, Miedinger D. Silikosis in Switzerland. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2018;31(5):659-676. doi:10.13075/ijom.1896.01272.

Leung CC, Yu IT, Chen W. Silikosis. *Lancet*. 2012;379(9830): 2008–18, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60235-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60235-9).

Lin Y, Nakachi K, Ito Y, Shogo K, Akiko T, Koyoko Y. 2009. Variations in serum transforming growth factor- $\beta 1$  levels with gender, age, and lifestyle factors of healthy Japanese adults. *Disease Markers* 27 (2009): 23–28 DOI:10.3233/DMA-2009-0643

Lindawati, Mursal. Mineral Identification of Marble Stones From Gunung Kerambil, South Aceh Using X-ray Diffraction. *J. Aceh Phys. Soc*. 2018; 7(3): 152-156

Liza Salawati. Silikosis. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*. 2017; 17(1): 20-26.

Maysaa Nemer , Rita Giacaman, Abdullatif Hussein. Lung Function and Respiratory Health of Populations Living Close to Quarry Sites in Palestine: A Cross-Sectional Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020; 17: 1-13

Meriatna, Leni Maulinda , Munawar Khalil , Zulmiardi. Pengaruh temperatur pengeringan dan konsentrasi asam sitrat pada pembuatan silika gel dari sekam padi. *Jurnal Teknologi Kimia Unimal*. 2015; 4 : 1: 78 - 88

Moreira VB, Ferreira AS, Soares PJ, Gabetto JM, Rodrigues CC. The role of bronchoalveolar lavage in quantifying inhaled particle in silikosis. *Rev Port Pneumol* [Internet]. 2015;11(5):457–75. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0873-2159\(15\)30522-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0873-2159(15)30522-5)

Mlika M, Adigun R, Bhutta BS. Silikosis. [Updated 2020 Aug 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537341/>



Miqueias Lopes-Pacheco, Elga Bandeira, and Marcelo M. Morales. Cell-Based Therapy for Silikosis. *Stem Cells International*. 2016

Mukhtar Ikhsan. The Proportion and Radiological Features of Pneumoconiosis in Workers Exposed to Dust in The Workplace. *J Respir Indo*. 2019; 39(4): 266-71

Nardi, J.; Nascimento, S.; Göethel, G ; Gauer, B.; Sauer, E.; Fão, N.; Cestonaro, L.; Peruzzi, C.; Souza, J.; Garcia, S.C. Inflammatory and oxidative stress parameters as potential early biomarkers for silikosis. *Clin Chim. Acta*. 2018, 484, 305–313

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 24261, Silicon dioxide. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Silicon-dioxide>. Accessed Jan. 18, 2021.

Nur Nunu P.Sinaga ,Patar Hutagalung , Jumaini Andriana. Waspada pneumoconiosis pada pekerja di industri pertambangan. *Jurnal Kedokteran*. 2020; 8(1): 935-945

Occupational Safety and Health Administration (OSHA). occupational exposure to crystalline silica. semiannual regulatory agenda. [Internet]. Washington, D.C : OSHA. 2003 [accesed 2015 May 7]. Available from: <http://ww3w.osha.gov/SLTC/silicacrystalline/standards.html>.

Pandey JK, Agarwal D. Biomarkers: A potential prognostic tool for silikosis. *Indian J Occup Environ Med*. 2012;16(3):101-107. doi:10.4103/0019-5278.111746

Pulmonary fibrosis: What it is and how it affects your breathing. British Lung Foundation. England: 2016

Rahhal, B.; Sinnokrot, R.; Abuzant, O ; Shahin, S.; Masalmeh, A.; Jarrar, W. The influence of Working in Stone Crushing Factories on Specific Respiratory Parameters. *Najah Univ. J. Res. A. (Nat. Sci.)* 2015, 29, 97–108.

Raimundo K, Chang E, Broder MS, Alexander K, Zazzali J, Swigris JJ. Clinical and economic burden of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2016;16:2. doi: 10.1186/s12890-015-0165-1.

Ramón Fernández Álvarez, Cristina Martínez González, Aida Quero Martínez, José Jesús Blanco Pérez, Luis Carazo Fernández, Amador Prieto Fernández. Guidelines for the Diagnosis and Monitoring of Silikosis. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51(2): 86-93

Rees DM, Silica J. In: Newman Taylor ACP, Blanc P, Pickering A eds. *Parkes' Occupational Lung Disorders*, 4th edn. Boca Raton, FL: CRC Press;2017:187-205.



Rinda Andhita Regia, Katharina Oginawati. Potential Hazard of silica dust to health of blacksmith in Mekarmaju Village, Bandung. *Jurnal Dampak Teknik Lingkungan UNAND*. 2017; 14(2): 73-80

Sahrin S, Koesoemoprodjo W, Permatasari A. Pneumotoraks bilateral dan transaminitis non spesifik pada silikosis. *Jurnal Respirasi* 2018; 4(3):76-85

Selma Kurniawati, Anastasia Dewi Titisari. Rekomendasi Pemanfaatan Marmer Berdasarkan Karakteristiknya. *Indonesian Journal of Community Engagement*. 2019; 5(2):251-266

Sen S, Mitra R, Mukherjee S, K. Das P, Moitra S. Silikosis in Current Scenario: A Review of Literature. *Curr Respir Med Rev*. 2015;12(1):56-64.

Sukanta Sen , Ritabrata Mitra , Shatavisa Mukherjee , Prasanta K. Das, Saibal Moitra. Silikosis in Current Scenario: A Review of Literature. *Current Respiratory Medicine Reviews*, 2016, 12, 56-64

Sunadome K, Yamamoto T, Ebisuya M, Kondoh K, Sehara-Fujisawa A, Nishida E. ERK5 regulates muscle cell fusion through Klf transcription factors. *Dev Cell*. 2011; 20: 192-205

Suni Lee, Machiko Honda, Shoko Yamamoto. Role of Nephronectin in Pathophysiology of Silikosis. *Int. J. Mol. Sci*. 2019: 1-16

Susanto AD, Pneumokoniosis, *J. Indon Med assoc*, 2011, 61:503-510.

Susilowati. Pemanfaatan Serbuk Marmer Sebagai Bahan Alternatif Pengganti Semen Pada Campuran Beton Normal. *Jurnal Arsitektur Universitas Bandar Lampung*. 2011; 2(1): 16-24

teWaterNaude JM., Ehrlich RI. 2006. Tuberculosis and silica exposure in South African gold miners. *Occup Environ Med* 2006;63:187-192. doi: 10.1136/oem.2004.018614

Tutik Kusmiati, Winariani Koesoemoprodjo, Novita Maulidiyah. Seorang Wanita dengan Pneumokoniosis yang Mengalami Komplikasi *Trapped Lung* dan Dilakukan Dekortikasi. *Jurnal Respirasi*. 2017;3(3): 42-48

Tsuda, F. S. Henry, and J. P. Butler, "Particle transport and deposition: basic physics of particle kinetics," *Comprehensive Physiology*, vol. 3, no. 4, pp. 1437-1471, 2013

Tsukasaki M, Yamada A, Yoshimura K, Miyazono A, Yamamoto M, Takami M, et al. Nephronectin expression is regulated by SMAD signaling in osteoblastlike MC3T3-E1 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012; 425: 390-392

Ummul Khoirah. Marble dust exposure relationship to workers lung condition in marble industry. *Jurnal Kesehatan Lingkungan*. 2020; 12(4): 285-291



World Health Organization. Silicon Dioxide, Amorphous: Residue Monograph prepared by the meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), 84th meeting 2017.

Yamada A and Kamijo R. Nephronectin: An Extracellular Matrix Protein with Diverse In Vivo Functions. *J Dent & Oral Disord.* 2016; 2(1): 100-4.

Yesti Mulia Eryani. Faktor-faktor Risiko dan Pencegahan Silikosis pada Pekerja Tambang. *J Agromed Unila.* 2015; 2(2): 165-169

Yoza Monalisa, Diusmaini Djamas, Ratnawulan. Pengaruh variasi suhu annealin terhadap struktur dan ukuran butir silica dari abu tongkol jagung menggunakan X-Ray diffractometer. *Pillar of physics,* 2013; 1: 102-110

Wijaya P, Ngurah Rai I, Andrika I. Hubungan antara Paparan Debu Silika dengan Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 Serum pada Pekerja Industri Pengolahan Batu. *Jurnal Penyakit Dalam.* 2016; 6(2): 64 – 70



## Lampiran 1

### PENJELASAN UNTUK MENGIKUTI PENELITIAN

1. Saya dr. JIMMY AKBAR PPDS Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya dengan ini meminta Bapak /sdr untuk berpartisipasi dengan sukarela dalam penelitian yang berjudul **KADAR SERUM NEPHRONECTIN BERDASARKAN LAMA PAJANAN DEBU SILIKA PADA PEKERJA INDUSTRI MARMER.**
2. Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis apakah terdapat peningkatan kadar serum nephronectin pada pekerja industri marmmer serta perbedaan kadar serum nephronectin berdasarkan lama pajanan debu silika pada pekerja industri marmmer dapat memberi maniaat pengetahuan tentang peran kadar TGF- $\beta$ 1 serum sebagai biomarker terhadap risiko penyakit yang berkaitan dengan pajanan debu silika pada pekerja industri marmmer.
3. Penelitian ini akan berlangsung selama 7 bulan dengan bahan penelitian berupa wawancara yang akan diambil dengan cara mengisi form kuisisioner; chest x-ray dengan pemeriksaan chest x-ray; pengambilan darah vena untuk pemeriksaan kadar serum nephronectin.
4. Keuntungan yang Bapak /sdr peroleh dengan keikutsertaan Bapak/sdr adalah dapat mendeteksi dini penyakit akibat paparan debu silika di tempat kerja industri marmmer  
Manfaat langsung yang Bapak/ sdr peroleh adalah deteksi dini penyakit akibat kerja  
Manfaat tidak langsung yang dapat diperoleh adalah mencegah perjalanan penyakit lebih lanjut
5. Ketidaknyamanan/ resiko yang mungkin muncul yaitu nyeri saat pengambilan darah vena
6. Pada penelitian ini, prosedur pemilihan subjek yaitu sampel acak sederhana. Mengingat Bapak /sdr memenuhi kriteria tersebut, maka peneliti meminta kesediaan Bapak/bu/sdr untuk mengikuti penelitian ini setelah penjelasan penelitian ini diberikan.

7. Prosedur pengambilan sampel adalah wawancara, pemeriksaan ronsen dada, dan pengambilan darah vena. Cara ini mungkin menyebabkan nyeri saat pengambilan darah tetapi Bapak /sdr tidak perlu kuatir karena rasa nyeri akan segera hilang.

8. Setelah Bapak/ sdr menyatakan kesediaan berpartisipasi dalam penelitian ini, maka peneliti memastikan Bapak/ibu/sdr dalam keadaan sehat.

9. Sebelum pengisian kuisioner/ wawancara, peneliti akan menerangkan cara mengisi kuisioner kepada Bapak/ibu/sdr, selama 10 menit dengan cara menulis/ melingkari pilihan sesuai dengan pengalaman yang Bapak/ sdr alami dengan menggunakan tinta hitam.

10. Sebelum pengisian kuisioner / wawancara, peneliti akan memberikan penjelasan mengenai cara pengisian kuisioner.

11. Selama pengisian kuisioner / wawancara, diperkenankan bagi Bapak/ibu/sdr untuk menanyakan apabila ada yang belum dipahami dari isi kuisioner.

12. Setelah mengisi kuisioner / wawancara, Bapak /sdr dapat melakukan tukar pengalaman dan tanya jawab dengan peneliti seputar kesehatan paru dan pernapasan.

13. Bapak /sdr dapat memberikan umpan balik dan saran pada peneliti terkait dengan proses pengambilan data dengan kuisioner / wawancara baik selama maupun setelah proses pengisian kuisioner / wawancara secara langsung pada peneliti.

14. Peneliti akan memberikan waktu satu hari pada Bapak /sdr untuk menyatakan dapat berpartisipasi / tidak dalam penelitian ini secara sukarela, sehari sebelum pengisian kuisioner / wawancara.

15. Jika Bapak /sdr menyatakan bersedia menjadi responden namun disaat penelitian berlangsung anda ingin berhenti, maka Bapak/ibu/sdr dapat menyatakan mengundurkan diri atau tidak melanjutkan ikut dalam penelitian ini. Tidak akan ada sanksi yang diberikan kepada Bapak /sdr terkait hal ini.

16. Nama dan jati diri Bapak /sdr akan tetap dirahasiakan, sehingga diharapkan Bapak /sdr tidak merasa khawatir dan dapat mengisi kuisioner sesuai kenyataan dan pengalaman Bapak /sdr yang sebenarnya.



17. Jika Bapak/ibu/sdr merasakan ketidaknyamanan atau dampak karena mengikuti penelitian ini, maka Bapak /sdr dapat menghubungi peneliti yaitu dr. JIMMY AKBAR di nomor 082234593831

18. Perlu Bapak /sdr ketahui bahwa penelitian ini telah mendapatkan persetujuan kelaikan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, sehingga Bapak /sdr tidak perlu khawatir karena penelitian ini akan dijalankan dengan menerapkan prinsip etik penelitian yang berlaku.

19. Hasil penelitian ini kelak akan dipublikasikan namun tidak terdapat identitas Bapak /sdr dalam publikasi tersebut sesuai dengan prinsip etik yang diterapkan.

20. Peneliti akan bertanggung jawab secara penuh terhadap kerahasiaan data yang Bapak /sdr berikan dengan menyimpan data hasil penelitian yang hanya dapat diakses oleh peneliti.

21. Jika Bapak /sdr bersedia menjadi partisipan penelitian ini, maka Bapak /sdr akan mendapatkan kompensasi uang transportasi sebesar Rp 50.000.

22. Peneliti akan memberi tanda terima kasih berupa masker kesehatan dan jam dinding seharga Rp 50.000.

Peneliti Utama

(dr. JIMMY AKBAR)



Lampiran 2

**Pernyataan Persetujuan untuk Berpartisipasi dalam Penelitian**

Saya yang bertandatangan dibawah ini meyakini bahwa :

- 1. Saya telah mengerti tentang apa yang tercantum dalam lembar penjelasan dan telah dijelaskan oleh peneliti
- 2. Dengan ini saya menyatakan bahwa secara sukarela bersedia untuk ikut serta menjadi salah satu subyek penelitian yang berjudul **KADAR SERUM NEPHRONECTIN BERDASARKAN LAMA PAJANAN DEBU SILIKA PADA PEKERJA INDUSTRI MARMER**

Tulungagung, ....., .....

Peneliti

Yang membuat pernyataan

(dr. JIMMY AKBAR)

(.....)  
NIM.18807030111004

Saksi I

Saksi II

(.....)

(.....)



## Lampiran 3

## Kuisisioner Penelitian

## Lembar Kuisisioner

KUISISIONER PENELITIAN KADAR SERUM NEPHRONECTIN DAN GAMBARAN CHEST X-RAY  
BERDASARKAN LAMA PAJANAN DEBU SILIKA PADA PEKERJA INDUSTRI MARMER

Tanggal	
Nama	
Alamat	
No. HP	
Jenis kelamin	Laki-laki
Tanggal lahir/umur	
Bekerja di industri marmar mulai tahun?	
Berapa jam rata-rata bekerja dalam 1 minggu?	
Berat badan	
Jenis pekerjaan	
Lingkungan kerja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lingkungan terbuka</li> <li>• Dalam ruangan dengan ventilasi</li> <li>• Dalam ruangan tanpa ventilasi</li> </ul>
Tinggi badan	
Status merokok	Ya/ tidak
	Berapa batang per hari ?
	Selama berapa tahun?
Penggunaan masker	Ya/tidak
	Tidak selalu/ selalu
	N-95/ lainnya -- sebutkan:
Riwayat penyakit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidak ada</li> </ul>

<p>sebelum mulai bekerja di industri marmer</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gangguan pertumbuhan</li> <li>• penyakit jaringan ikat</li> <li>• penyakit pada sistem saraf</li> <li>• penyakit jantung/ pembuluh darah</li> <li>• penyakit ginjal</li> <li>• penyakit reproduksi,</li> <li>• Penyakit liver</li> <li>• Sistem kekebalan tubuh/ autoimun</li> <li>• PPOK/penyakit paru</li> <li>• Penyakit iborsis</li> </ul>
<p>Keluhan yang dialami</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Batuk, sejak: minggu</li> <li>• Dahak, sejak: minggu</li> <li>• Batuk darah, sejak: minggu</li> <li>• Sesak, sejak: minggu</li> <li>• Nyeri dada, sejak: minggu</li> <li>• Demam, sejak: minggu</li> <li>• Penurunan berat badan, sejak: minggu</li> <li>• Keringat malam, sejak: minggu</li> </ul>



## Lampiran 4

## KETERANGAN KELAIKAN ETIK



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN  
UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Veteran, Malang – 65145, Jawa Timur – Indonesia  
Telp. (0341) 551611 Pes. 213.214; 569117; 567192 – Fax. (62) (0341) 564755  
<http://www.fk.ub.ac.id> e-mail : [sekr.fk@ub.ac.id](mailto:sekr.fk@ub.ac.id)

KETERANGAN KELAIKAN ETIK  
"ETHICAL CLEARANCE LETTER"

No. 117 / EC / KEPK – PSPDS / 04 / 2021

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA,  
SETELAH MELAKUKAN KAJI ETIK DENGAN SEKSAMA BERDASARKAN PEDOMAN DEKLARASI  
HELSINKI TERHADAP PROTOKOL PENELITIAN BERIKUT INI:

*Health Research Ethics Committee Faculty of Medicine Brawijaya University after conducting an ethical review based on the  
Declaration of Helsinki toward the following research protocol:*

**JUDUL** : Kadar *Nephronectin* (NPNT) Serum dan Gambaran *Chest X-RAY*  
berdasarkan Lama Paparan Debu Silika pada Pekerja Industri  
Marmer.

**PENELITI UTAMA** : dr. Jimmy Akbar  
*Principle Investigator*

**PEMIMPIN** : dr. Triwanu Astuti, Sp.P(K),  
*Supervisor* dr. Ngakan Putu P. Putra, Sp.P(K)

**INSTITUSI** : PSPDS I Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi – Fakultas  
*Institution* Kedokteran – Universitas Brawijaya Malang.

**TEMPAT PENELITIAN** : Industri Marmer Tumpang, Laboratorium Klinik  
*Place of research* Tumpang, dan Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit  
Umum Dr. Saiful Anwar Malang.

DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PROTOKOL TERSEBUT DINYATAKAN LAIK ETIK  
KETERANGAN INI BERLAKU SEJAK APRIL 2021 HINGGA APRIL 2022

*Hereby declares that the protocol is approved. This ethical approval is valid from April 2021 until April 2022*

Malang,  
Chairman,



Prof. Dr. dr. Agus Hidayat, SpS, SpES(K), SH, M.Hum, Dr(HK)  
NIPK. 20180248051611001

**Keterangan/ Notes :**

Laporan perkembangan dan hasil penelitian harus diserahkan ke Komisi Etik Penelitian Kesehatan

*The progress and final report of the study should be submitted to the Health Research Ethics Committee*

Jika ada perubahan atau penyimpangan protokol awal atau perpanjangan penelitian, harus mengajukan kembali permohonan kajian etik  
penelitian

*If there be any protocol modification or deviation and/or extension of the study, the Principal Investigator is required to resubmit the  
protocol for approval.*

Jika ada kejadian serius yang tidak diinginkan (KTD) harus segera dilaporkan ke Komisi Etik Penelitian Kesehatan

*If there are Serious Adverse Events (SAE) should be immediately reported to the Health Research Ethics Committee*

## Lampiran 5

## LAMPIRAN HASIL OUTPUT SPSS

## a. Output SPSS Data Kadar Serum Nephronectin (Npnt) Perbandingan Kelompok Terpapar dan Tidak Terpapar

## 1. Hasil Uji Normalitas Kadar Npnt pada Kelompok Terpapar dan Tidak Terpapar

Variabel	Kelompok	Shapiro-Wilk			Hasil	Keterangan
		Statistic	df	Sig.		
Npnt	Tidak Terpapar	0.218	10	0.196	Normal	Asumsi Tidak Terpenuhi
	Terpapar	0.160	40	0.012	Tidak Normal	

## 2. Hasil Uji Homogenitas Ragam Kadar Npnt antara Kelompok Terpapar dan Tidak Terpapar

Variabel	Levene Test				Hasil	Keterangan
	Statistik F	db1	db2	Sig.		
Npnt	5.592	1	48	0.022	Ragam Tidak Homogen	Asumsi Tidak Terpenuhi

## 3. Hasil Uji Mann-Whitney Perbandingan Nilai Tengah Kadar Npnt antara Kelompok Terpapar dan Kelompok Tidak Terpapar

Test Statistics <sup>a</sup>	
	Npnt
Mann-Whitney U	97.000
Wilcoxon W	152.000
Z	-2.498
Asymp. Sig. (2-tailed)	0.012
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	0.011 <sup>b</sup>
a. Grouping Variable: Kelompok Terpapar vs Tidak Terpapar	
b. Not corrected for ties.	

## b. Output SPSS Data Perbandingan Kadar Nephronectin (Npnt) Serum Berdasarkan Lama Paparan Debu Silika Pada Setiap Kelompok

1. Hasil Uji Normalitas Data Kadar Npnt pada Setiap Kelompok Lama Pajanan

Variabel	Kelompok Sampel	Shapiro-Wilk			Hasil	Keterangan
		Statistik	df	Sig.		
Npnt	Tidak Terpapar	0.899	10	0.212	Normal	Asumsi Tidak Terpenuhi
	Terpapar 1-5 tahun	0.937	12	0.466	Normal	
	Terpapar 6-10 tahun	0.928	14	0.288	Normal	
	Terpapar >10 tahun	0.809	14	0.007	Tidak Normal	

2. Hasil Uji Homogenitas Ragam Kadar Npnt antar Kelompok Lama Pajanan

Variabel	Levene Test				Hasil	Keterangan
	Statistik F	df1	df2	Sig.		
Npnt	4.872	3	46	.005	Tidak Homogen	Asumsi Tidak Terpenuhi

3. Hasil Uji Kruskal-Wallis Perbandingan Nilai Tengah Kadar Npnt antar Keempat Kelompok Lama Pajanan

Test Statistics	
	Npnt
Chi-Square	21.983
df	3
Asymp. Sig.	0.000

c. Output SPSS Analisis Hubungan antara Lama Pajanan dan Kumulatif Lama Pajanan dengan Kadar Nephronectin (Npnt) Serum pada Pekerja Industri Marmer

1. Hasil Uji Normalitas Data Lama Pajanan, Kumulatif Lama Pajanan dan kadar Npnt

	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.
Npnt	0.914	40	0.005
Lama Pajanan	0.835	40	0.000
Kumulatif Lama Pajanan	0.831	40	0.000

## 2. Hasil Uji Korelasi Lama Pajanan dan Kumulatif Pajanan dengan Kadar Npnt

Spearman's rho		Npnt
Lama	Correlation Coefficient	0.633**
	Sig. (2-tailed)	0.000
	N	40
Kumulatif	Correlation Coefficient	0.630**
	Sig. (2-tailed)	0.000
	N	40

### d. Output SPSS Analisis Hubungan antara Faktor-faktor Perancu dengan Kadar Nephronectin (Npnt) Serum pada Pekerja Industri Marmer

#### 1. Hasil Uji Korelasi antara Variabel Perancu dengan Kadar Npnt

		Npnt	
Umur	Correlation Coefficient	0.392*	
	Sig. (2-tailed)	0.012	
	N	40	
Merokok	Correlation Coefficient	-0.391	
	Sig. (2-tailed)	0.013	
	N	40	
APD	Correlation Coefficient	0.057	
	Sig. (2-tailed)	0.725	
	N	40	

### e. Output SPSS Analisis Faktor-faktor yang Berpengaruh terhadap Kadar Nephronectin (Npnt) Serum pada Pekerja Industri Marmer

#### 1. Hasil Uji Normalitas Sisaan

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>		
	Statistic	df	Sig.
Unstandardized Residual	.135	40	.065

#### 2. Hasil Uji

#### 3. Multikolinieritas Antar Variabel Bebas

Model	Collinearity Statistics	
	Tolerance	VIF
1		
	(Constant)	
	Umur	.453 2.209
	Rokok	.496 2.015
	APD	.876 1.142
	Lama	.938 1.002

#### 4. Hasil Uji Simultan F Analisis Regresi Berganda

ANOVA <sup>a</sup>						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	3.884	4	0.971	7.750	0.000 <sup>b</sup>
	Residual	4.386	35	0.125		
	Total	8.270	39			

a. Dependent Variable: Akar\_Npnt  
b. Predictors: (Constant), Lama, Umur, Merokok, APD

#### 5. Hasil Uji Parsial Analisis Regresi Berganda

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1.026	0.267		3.837	0.000
	Lama	0.025	0.008	0.576	3.147	0.003
	Umur	-0.002	0.007	-0.046	-0.262	0.795
	Merokok	-0.002	0.001	-0.269	-2.048	0.048
	APD	0.045	0.082	0.069	0.556	0.582

#### f. Output SPSS Analisis Pengaruh Kadar Nephronectin terhadap Gambaran CXR Pekerja industri Marmer

##### 1. Hasil Uji Koefisien Model Regresi Logistik Pengaruh Npnt terhadap CXR (Uji Simultan)

Omnibus Tests of Model Coefficients			
		Chi-square	Sig.
Step 1	Step	0.497	0.481
	Block	0.497	0.481
	Model	0.497	0.481

##### 2. Hasil Uji Signifikansi Setiap Variabel pada Model Regresi Logistik Pengaruh Npnt terhadap CXR (Uji Parsial)



		Variables in the Equation					
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 <sup>a</sup>	Npnt	-0.346	0.519	0.444	1	0.505	0.708
	Constant	-1.654	0.902	3.360	1	0.067	0.191

a. Variable(s) entered on step 1: Npnt.

**g. Output SPSS Analisis Pengaruh Lama Pajanan terhadap Gambaran CXR Pekerja Industri Marmer**

1. Hasil Uji Koefisien Model Regresi Logistik Pengaruh Lama Pajanan terhadap CXR  
(Uji Simultan)

Omnibus Tests of Model Coefficients				
		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	0.431	1	0.511
	Block	0.431	1	0.511
	Model	0.431	1	0.511

2. Hasil Uji Signifikansi Setiap Variabel pada Model Regresi Logistik Pengaruh Lama Pajanan terhadap CXR (Uji Parsial)

		Variables in the Equation					
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 <sup>a</sup>	Lama Pajanan	0.030	0.045	0.457	1	0.499	1.031
	Constant	-2.627	0.880	8.917	1	0.003	0.072

a. Variable(s) entered on step 1: Lama Pajanan

Lampiran 7

DOKUMENTASI



Pengambilan data di Kabupaten Tulungagung



KIT Human Nephroecin



Pengolahan Sample



## DATA DASAR SUBJEK

nama	umur	tahun mulai bekerja	lama (tahun)	durasi kerja seminggu	kumulatif lama pajanan	jenis pekerjaan	merokok	Batang /hari	lama merokok (tahun)	BI	lingkungan kerja	menggunakan masker	jenis masker	RPD	keluhan	BB	TB
YA DUWIE	20	2019	2	42	84	gosok	smoker	3	5	15	terbuka	kadang tidak standar	kain	tidak ada	tidak ada	60	179
B FAJAR	48	2016	5	42	210	bubut	non			0	terbuka	kadang tidak standar	kain	tidak ada	tidak ada	71	159
TAHUL HUDA	29	2020	1	42	42	packing	smoker	6	6	36	terbuka	selalu tidak standar	kain	tidak ada	tidak ada	62	166
AN GRIAWAN	32	2016	5	48	240	gosok	non			0	terbuka	selalu tidak standar	respirator	tidak ada	tidak ada	69	171
ID CANDRA W	20	2019	2	42	84	graii	smoker	6	6	36	terbuka	tidak		tidak ada	tidak ada	63	172
RIMO	50	2017	4	54	216	scrap	smoker	2	5	10	terbuka	selalu tidak standar	kain	tidak ada	tidak ada	55	168
SANTOSO	43	2016	5	42	210	potong	smoker	10	20	200	terbuka	kadang tidak standar	kain	tidak ada	tidak ada	52	174
HAN	23	2018	3	54	152	scrap	smoker	12	8	96	terbuka	selalu tidak standar	kain	tidak ada	tidak ada	69	184
S PRIYONO	31	2016	5	42	210	scrap	smoker	6	10	60	terbuka	selalu tidak standar	kain	tidak ada	tidak ada	70	188
YUDI	33	1018	3	42	126	pengerajin	smoker	12	15	180	terbuka	kadang tidak standar	kain	tidak ada	tidak ada	60	183
IL KUSNAINI	34	2016	5	42	210	potong, scrap	smoker	7	11	77	terbuka	kadang tidak standar	bedah	tidak ada	tidak ada	59	172
DN HERMAWAN	37	2016	5	42	210	potong	ex			0	terbuka	selalu tidak standar	kain	tidak ada	tidak ada	65	177
ONO	44	2012	9	42	378	ukir	smoker	12	15	180	terbuka	kadang tidak standar	kain	tidak ada	tidak ada	61	168
DRI MAWAN	33	2012	9	42	378	potong	smoker	12	12	144	terbuka	selalu tidak standar	kain	tidak ada	tidak ada	69	173
AD MARKUS	40	2013	8	42	336	potong	smoker	10	7	70	terbuka	selalu tidak standar	bedah	tidak ada	tidak ada	91	183
ANI	44	2014	7	42	294	potong	smoker	5	15	75	terbuka	kadang tidak standar	kain	tidak ada	tidak ada	60	175



DIG WAHYUDI	31	2011	10	42	420	potong	ex 2 th	12	10	0	terbuka	kadang tidak standar	bedah	tidak ada	tidak ada	81	174
GGIR W	48	2014	7	42	294	hubut	non			0	terbuka	tidak		tidak ada	tidak ada	70	174
SETIAWAN	41	2011	10	42	420	potong	smoker	24		360	terbuka	kadang tidak standar	kain	tidak ada	tidak ada	75	175
RA	26	2012	9	42	378	potong	smoker	12	12	144	terbuka	kadang tidak standar	bedah	tidak ada	tidak ada	64	186
IL	35	2013	8	42	336	pengerajin	smoker	5		75	terbuka	selalu tidak standar	kain	tidak ada	tidak ada	60	177
M SOFYAN	25	2012	9	42	378	packing	smoker	2	5	10	terbuka	kadang tidak standar	bedah	tidak ada	tidak ada	89	177
ROMANSYAH	31	2014	7	42	294	potong	smoker	6	10	60	terbuka	kadang tidak standar	kain	tidak ada	tidak ada	65	174
MY	28	2014	7	42	294	graji	ex 8 th	3	3	0	terbuka	kadang tidak standar	kain	tidak ada	tidak ada	81	185
LAN	47	2015	6	42	252	potong	smoker	12	20	240	terbuka	selalu tidak standar	kain	tidak ada	tidak ada	48	172
YHURI	46	2015	6	42	252	bubut	non			0	terbuka	selalu tidak standar	kain	tidak ada	tidak ada	85	174
TC	53	1992	29	42	1218	potong	non			0	terbuka	tidak		tidak ada	tidak ada	90	177
MUN	55	1985	36	42	1512	bubut	ex 5 th	12	15	0	terbuka	kadang tidak standar	respirator	tidak ada	tidak ada	61	142
SITO	59	1995	26	42	1092	bubut, scrap, graji	non			0	terbuka	kadang tidak standar	kain	tidak ada	tidak ada	59	173
SURYANTO	39	2000	21	42	882	scrap	non			0	terbuka	selalu tidak standar	kain	tidak ada	tidak ada	104	177
BENO	43	2000	21	48	1008	pengerajin	smoker	6	10	60	terbuka	selalu tidak standar	kain	tidak ada	tidak ada	60	171
WADI	45	2000	21	42	882	potong	non			0	terbuka	tidak		tidak ada	tidak ada	70	177
R YADI	54	1982	39	48	1972	bubut	ex 11th	12	20	0	terbuka	selalu tidak standar	kain	tidak ada	tidak ada	57	178
SUTOFO	37	1993	23	48	1104	bubut	smoker	4	8	32	terbuka	selalu tidak standar	kain	tidak ada	tidak ada	55	172
ARINO GENTO	67	1983	38	42	1596	bubut	non			0	terbuka	selalu tidak standar	bedah	tidak ada	tidak ada	46	170
I PRASETYO	53	1987	34	42	1428	pengerajin	non			0	terbuka	kadang tidak standar	kain	tidak ada	tidak ada	80	170
JANI	52	2002	19	42	798	potong,	non			0	terbuka	tidak tidak		tidak	tidak		



YANTO	43	2005	16	42	672	graji	smoker	5	4	20	terbuka	selalu tidak standar	kain	tidak ada	tidak ada	69	182
VAHYUDI	37	2008	13	42	546	perkas	non			0	terbuka	kadang tidak standar	kain	tidak ada	tidak ada	83	180
ROJI	47	2002	19	42	798	potong	non			0	terbuka	selalu tidak standar	kain	TB Paru	tidak ada	55	180