

Peranan variasi genetik pada Gen Tnf-, Posisi -308, Sitokin Tnf-, dan Sitokin IL-10 terhadap Silikosis pekerja pabrik semen di Indonesia = The role of genetic variation on TNF- Locus -308, TNF- cytokine and il-10 cytokine in silicosis on cement factory workers in Indonesia

L. Meily Kurniawidjaja, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=83532&lokasi=lokal>

---

Abstrak

Pendahuluan: Silikosis adalah penyakit paru interstitial yang diakibatkan oleh proses inflamasi kronik dan fibrosis jaringan paru. Terjadinya perubahan struktur patologik dan timbulnya gangguan fungsi paru. TNF- merupakan salah satu faktor yang berperan dalam proses inflamasi. Kepekaan tubuh terhadap produksi TNF- yang dipicu oleh inflamasi kronik, salah satunya, ditentukan oleh variasi genetik gen TNF- pada posisi -308. Faktor lain yang ikut menentukan respons inflamasi sebagai akibat dan pajanan debu adalah kadar IL-10 yang merupakan sitokin anti-inflamasi, yang dikeluarkan setelah terjadi proses inflamasi. Tujuan penelitian ini adalah melakukan kajian imunogenetik terhadap terjadinya silikosis pada pekerja pabrik semen, dengan mengkaji variasi genetik gen TNF- pada posisi -308, dan dinamika interaksi sitokin proinflamasi TNF- dengan sitokin anti-inflamasi IL-10.

Metode: Penelitian ini dilakukan dengan mengikutsertakan 6.069 orang yang merupakan pekerja yang sudah bekerja dan terdaftar di bagian personalia pada tanggal 31 Desember 1990, ditambah pekerja yang diterima pada tahun-tahun berikutnya sampai dengan 31 Desember 2003, di salah satu pabrik semen di Jawa Barat. Kontribusi variasi genetik terhadap kerentanan silikosis dilakukan melalui studi prospektif dengan desain tested case control pada 336 pekerja. Diagnosis silikosis menggunakan standar ILO kategori 0/1 atau lebih. Studi laboratoris pemeriksaan gen DNA dilakukan dengan teknik PCR-RFLP, dengan menggunakan enzim NcoI untuk melihat variasi genetik pada posisi -308. Kadar TNF- dan IL-10 diperiksa dengan menggunakan teknik ELISA. Analisis statistik dengan komputer menggunakan perangkat Stata 7.0. Penilaian peranan faktor-faktor risiko terhadap terjadinya silikosis dan pembuatan model penskoran, dilakukan dengan analisis kesintasan dan analisis multivariat dengan regresi cox.

Telitan: Temuan penting dari penelitian ini adalah berikut: (1) di pabrik semen ditemukan silikosis/pneumokoniosis. Insiden kumulatif selama 13 tahun, jika digunakan kriteria ILO kategori >0/1, yaitu 2,899%; jika >1/1, yaitu 2,043%; tidak ditemukan kasus kategori >1/1; dengan densitas insiden, setiap tahun dan 10.000 orang pekerja sekitar 16 orang akan terkena silikosis/pneumokoniosis; (2) foto serial meningkatkan ketelitian diagnosis silikosis/pneumokoniosis; (3) bentuk klinis silikosis/ pneumokoniosis yang ditemukan adalah bentuk simpleks, yang menimbulkan bronkitis kronik simpleks, tanpa disertai sesak napas, tidak berhubungan dengan penyakit tuberkulosis paru, berhubungan dengan penurunan VEP, dan KVP yang lebih cepat; (4) penurunan VEP, ( $38,38 \pm 25,31$  ml/thn.) dan KVP ( $36,76 \pm 26,37$  ml/thn.) pekerja pabrik semen lebih cepat daripada orang Indonesia normal; (5) proporsi variasi genetik gen TNF- pada posisi -308 di Indonesia lebih besar pada kasus silikosis (13,45%); (6) rasio TNF-:IL-10 ternyata memegang peranan paling penting dalam terjadinya silikosis; TNF-:IL-10 >1 merupakan faktor risiko terhadap terjadinya silikosis di pabrik semen; pekerja dengan rasio >1 berisiko tiga kali lebih sering terjadi silikosis

jika dibandingkan dengan yang <1; (7) umur pertama kali masuk kerja merupakan faktor yang ikut berperan dalam terjadinya silikosis: umur >31 tahun mempunyai risiko dua kali lebih sering terkena silikosis jika dibandingkan dengan umur <31 tahun; (8) rasio TNF-IL-10 >1 mengakibatkan penurunan fungsi paru KVP lebih cepat jika dibandingkan dengan nilai rasio <1; (9) dari temuan di atas dapat dibuat sistem penskoran untuk melakukan prediksi terjadinya silikosis pada pekerja semen.

Simpulan: Mekanisme terjadinya silikosis pada pabrik semen ternyata sangat kompleks; terjadi interaksi antara variasi genetik, sistem imun, dan faktor lingkungan. Variasi genetik gen TNF- pada posisi -308 menyebabkan risiko seseorang mendapatkan silikosis/pneumokoniosis lebih besar daripada orang yang tidak mempunyai variasi genetik tersebut. Rasio TNF-IL-10 >1 mengakibatkan reaksi inflamasi yang berlebihan dan berakhir dengan fibrosis, kemudian ini akan mempengaruhi terjadinya penurunan fungsi paru yang lebih cepat. Diperlukan penelitian lebih lanjut, terutama analisis cost-benefit, untuk melihat bagaimana temuan ini dapat diterapkan di dalam pengambilan kebijakan di bidang kesehatan kerja. Selain itu, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai gen, sitokin, dan debu fibrogenik lain yang diduga turut berperan dalam terjadinya silikosis/pneumokoniosis pada pekerja semen.

*Introduction: Silicosis is an interstitial lung disease caused by a chronic inflammation and fibrosis, causing a pathological structural alteration and lung function disorder. TNF- is one of the factors responsible in inflammation. One factor determining body susceptibility toward TNF- production stimulated by chronic inflammation is the genetic variation on TNF- locus -308. The other factor that determines the response toward inflammation caused by mineral dust exposure is the IL-10 level that is the anti-inflammation cytokine secreted after the inflammation. The aim of this study is to analyze the immunogenetic factor on silicosis occurrence among cement factory workers, by examining the genetic variation on TNF- locus -308, and the dynamic interaction of TNF- as a pro-inflammation cytokine with the IL-10 as an anti-inflammation cytokine.*

*Method: This study is conducted with 6,069 workers who were registered in the cement factory during the period of 31 December 1990 to 31 December 2003; the factory is located in West Java province. A prospective study with Nested Case Control design is conducted on 336 workers to test the genetic variation contributed to silicosis susceptibility. Silicosis, is diagnosed by using the criteria 0/1 or higher of ILO standard. To examine the DNA, we use the PCR-RFLP technique using the NcoI enzyme to look at the genetic variation on locus -308. The TNF and IL-10 levels are measured using the ELISA technique. Statistic analytical computation is using Stata 7.0 software. Silicosis's risk factors assessment and scoring model development are conducted by survival analysis and Cox regression multivariate analysis.*

*Result: The important findings from this study are: (1) the cumulative pneumoconiosis incidence in cement factory for the thirteen years duration, based on ILO criteria >0/1 is 2.899%; if based on > 1/1 the incidence is 2.043%; case of >1/1 was not found. The Incidence density is 16 silicosis cases per 10,000 workers per year; (2) serial photos taken using the ILO standard, improve the diagnosis; (3) the cases found are simple silicosis, causing simple chronic bronchitis, with no shortness of breath, not related to lung tuberculosis, but related to rapid decline of FEV1 and FVC; (4) FEV1 declining ( $38.38 \pm 25.31$  ml/year) and FVC declining ( $36.76 \pm 26.37$  ml/year) are faster than the Indonesia normal population; (5) the proportion of the genetic variation on TNF-a on locus -308 in Indonesia is higher on silicosis cases (13.45%), lower than the cases*

among coal-mining workers in South Africa or underground gold-mining workers in North America; (7) TNF- IL-10 ratio observably plays a significant role in silicosis; the TNF- IL-10 ratio  $>1$  is a risk factor in silicosis in cement factory. Workers with the ratio of more than 1 have three times probability of silicosis incidence compared to those with less than 1 ratio; (8) the age when first entering the work force is a factor that plays a role in silicosis: the age of  $>31$  years old has twice the risk to be affected by silicosis compared to those who are less than 31 years old. (7) The ratio of TNF- IL-10  $> 1$  causes a rapid decline of lung function compare to ratio  $<1$ . (8) From the above findings, the scoring system for predicting the silicosis among cement factory workers could be made.

Conclusion: The findings of this study prove that silicosis or pneumoconiosis occurs in cement factories in Indonesia with relatively low incidence, previously the data is not available. The mechanism of silicosis in cement factory is evidently very complex; there is the interaction among genetic variation, immune system, and environmental factors. The genetic variation of TNF- locus -308 causes the risk factor of an individual is higher compared to others without that genetic variation. This happens due to individuals with the genetic variation on TNF- locus -308 produces more TNF-cytokine compared to individuals without that genetic variation, when exposed to mineral dust continuously. Thus, more TNF- cytokine causes the ratio of TNF- IL-10 (inflammation and anti-inflammation cytokines) is greater than 1, causing an inflammation over reaction and eventually causing fibrosis, and then this will affect a more rapid decline of lung function. A further study is required to consider how the findings from this study can be applied to the policy making in occupational health area by doing the cost-benefit analysis. Besides that, further study on other genes, cytokines and fibrogenic dust, which might play role in cement workers silicosis/pneumoconiosis, are needed to conduct.