

PEMBENTUKAN RADIKAL BEBAS AKIBAT GANGGUAN RITME SIRKADIAN DAN PAPARAN DEBU BATUBARA

Free Radical Formation Interference from Circadian Rhythm
Disorder and Coal Dust Exposure

Qomariyatus Sholihah¹⁾, M. Aris Widodo²⁾

¹⁾ Program Studi Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran
Universitas Lambung Mangkurat Banjarbaru
(qoqom_kuncoro@yahoo.co.nz)

²⁾ Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang

Abstract: Circadian rhythm is a biological clock that regulate physiological function and human behaviour. Melatonin is an agent which is effected and regulated by circadian rhythm through photoreceptor activity. Melatonin roles passively in immune system by mediating antioxidant and metabolites matters activation which are scavenging ROS. Melatonin roles actively as immunomodulator that stimulate the production of progenitor granulocyte-macrophage cells, NK cells, CD4+ cells, cytokines of NK and lymphocyte T-helper cells, but inhibits production and release of CD8+ cells. On the other sides, coals crushing process into particles produce radical hydroxil at new coal surface. PM_{2.5-10} coal particles category cause inflammation in broncho-tracheal area, whereas PM_{2.5} category cause inflammation in alveolar area. These inflammation activate alveolar macrophage in order to release cytokines like IL-1, IL-6, IL-8 and TNF.

Keywords : circadian rhythm disorder, melatonin, coal, particles, ROS

PENDAHULUAN

Ritme sirkadian merupakan osilasi dari perilaku dan reaksi biokimia organisme yang terjadi dengan periodisitas sekitar dua puluh empat jam (bahasa Latin circa berarti sekitar dan dies berarti hari). Ritme biologis ini terdapat pada berbagai organisme namun tidak bersifat universal (Kavakh, 2002). Ritme sirkadian secara umum diasumsikan bersifat menguntungkan, namun diketahui juga sifatnya yang membahayakan pada kesehatan manusia yang mengalami kerja shift, misalnya pada kejadian nocturnal sleep related breathing disorders yang mencakup sleep apnea syndrome (Stephenson et.al, 2000). Beberapa kelainan tidur disebabkan oleh faktor endogen yang melibatkan disfungsi jam sirkadian dan disebabkan oleh gangguan hipotalamus dan atau batang otak. Meskipun penderita kelainan tidur tersebut mampu beradaptasi dalam kehidupan sosial, akan tetapi

timbul permasalahan berupa absensi, pembolosan, dan penarikan diri. Gejala klinis yang tidak jelas juga sering dikeluhkan, misalnya sakit kepala, berat di kepala, tidak semangat, mual, sakit perut, dan kelelahan (Takimoto et.al, 2005).

Sejauh ini, mekanisme biologis yang diketahui mendasari bagaimana kerja shift dapat memicu kelainan dan meningkatkan kerusakan seluler adalah stres oksidatif. Ada korelasi signifikan antara umur dan berat dengan total antioksidan plasma. Umur dan berat berbanding terbalik dengan total anti oksidan plasma. Penuaan dan kegemukan pada pekerja shift juga meningkatkan sensitifitas terhadap efek berbahaya. Kesimpulannya, kerja shift berperan sebagai stresor oksidatif dan mungkin menginduksi kelainan medis (Sharifian et.al, 2005).

Sementara itu diketahui bahwa pembakaran batubara menghasilkan beberapa bahan yang berbahaya untuk pernafasan karena mengandung sulfur dioksida, karbon dioksida, partikel halus dan nitrogen oksida. Bahan tersebut membentuk lapisan ozon yang korosif di permukaan tanah. Sulfur dioksida dapat menyebabkan kerusakan saluran pernafasan karena mengiritasi dinding saluran dan menyebabkan saluran yang halus pada paru-paru tertutup (Miller, 1990). Kerusakan paru-paru tersebut umumnya disebabkan oleh partikel debu batubara yang masuk dalam kategori $PM_{2.5}$ yaitu partikel yang berukuran 2,5 mikron (sebagai bandingan, diameter rambut berukuran 80 mikron). Ukuran partikel yang sangat kecil tersebut menyebabkan debu batubara dapat terhisap hingga jauh ke dalam paru-paru (alveoli).

Debu batubara juga ditengarai sebagai faktor penyebab pneumokoniosis. Mikronodul pneumokoniosis dideteksi dengan CT dan dikaitkan dengan banyak sedikitnya deposit debu atau derajat reaksi fibrosis pada tingkat bronkiolus respiratorius, tempat dimana deposisi partikel maksimal (Gevenois, 1998). Pneumokoniosis dapat menghasilkan fibrosis masif meskipun telah dilakukan penghentian paparan debu batubara. Beberapa fakta membuktikan bahwa pneumokoniosis merupakan salah satu patologi paru terkait stres oksidatif dan inflamasi kronik. Pada daerah pertambangan batubara, perbedaan insidensi pneumokoniosis pada pekerja tambang batubara disebabkan oleh perbedaan pelepasan bioavailabilitas besi dalam sel. Hasil ini meyakinkan bahwa bioavailabilitas besi mungkin berperan penting pada pneumokoniosis pada pekerja tambang batubara yang terpapar debu melalui oxidative stress pathway (Huang, 2002). Uraian di atas memberikan arah pada perlunya eksplorasi terhadap pengetahuan tentang jalur stress oksidatif dalam kaitannya dengan resiko pneumokoniosis akibat paparan debu batubara pada pekerja tambang shift malam.

Istilah radikal bebas secara sederhana sering disebut sebagai produk oksigen yang tereduksi secara parsial (Pryor, 1986). Produk tersebut memiliki potensi untuk menghasilkan reaksi radikal dalam sistem biologis meskipun prosesnya tidak selalu melalui jalur radikal. Beberapa spesies yang sering terlibat dalam proses seluler dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Spesies Oxi-radikal

Nama	Simbol	Keterangan
Singlet oxygen	$^1\text{O}_2$	b
Ozon	O_3	b
Nitrogen dioksida	NO_2	a
Hidrogen peroksida	H_2O_2	b
Hidroksil	HO	a
Superoksida	O_2^-	a,c
Hidroperoksil	$\text{HOO}\cdot$	a,d
Alkoksil	$\text{RO}\cdot$	a
Peroksil	$\text{ROO}\cdot$	a
Asiloksil	O	a
	$\text{R-C-O}\cdot$	
Asilperoksil	O	a
	$\text{R-C-OO}\cdot$	
Ariloksil	$\text{ArO}\cdot$	a
Arilperoksil	$\text{ArOO}\cdot$	a
Asam hipoklorus	HOCl	b
Semiquinone radical	$\text{HQ}\cdot$	a,e
Semiquinone radical anion	Q^-	a,f

Keterangan : ^aRadikal bebas (yaitu molekul yang memiliki elektron ganjil), ^bNon radikal, ^cMemiliki pKa = 4.8, ^dBentuk superoksida terprotonisasi, ^eSebagai contoh, radikal benzene semiquinone adalah $\text{HO-C}_6\text{H}_4\text{-O}\cdot$, ^fSebagai contoh, radikal benzene semiquinone adalah $\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-O}$ (Pryor, 1986).

Radikal bebas dapat terjadi melalui proses fisiologis normal dalam tubuh atau karena pengaruh spesies eksogen. Spesies eksogen tersebut dapat berbentuk senyawa yang muncul secara alami dalam biosfer (misalnya ozon, NO_2 , ethanol atau tetradecanoyl phorbol acetate/TPA), senyawa kimia industri (seperti karbon tetraklorida) atau xenobiotik yang muncul karena aktivitas kehidupan (seperti benzo[a]pyrene). Radikal yang sering muncul dalam proses biologis adalah superoksida (O_2^{-1}) yang selanjutnya mengalami dismutasi menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) atau mengalami protonasi menjadi radikal hidroperoksil ($\text{HOO}\cdot$). Keberadaan superoksid dismutase yang merupakan enzim katalis proses

pembentukan hidrogen peroksida, menjadi sarana untuk mendeteksi adanya proses yang melibatkan superoksida di dalam tubuh. Namun demikian, superoksida dapat ditemukan di semua sel yang mengalami metabolisme aerobik. Dalam hal ini radikal tersebut dapat menjadi sebab terjadinya ko-oksidasi xenobiotik atau memulai proses perubahan patologis. Sebagai tambahan, makrofag dan sel fagositik lainnya memproduksi superoksida dalam aktivasinya.

Dengan memperhatikan pengaruh reaksi-reaksi yang dimediasi radikal bebas pada beberapa penyakit spesifik, terdapat bukti yang kuat bahwa radikal bebas memiliki peran penting pada peningkatan perkembangan kejadian kronis dan penyakit periode pendek yang mempengaruhi manusia (Pryor, 1986). Dalam teori penuaan akibat radikal bebas disebutkan bahwa radikal bebas menyebabkan kerusakan umum non-spesifik yang mengakibatkan keausan dan luruhnya molekul biopolimer. Secara *in vivo* telah terbukti bahwa radikal bebas menyerang PUFA (poly unsaturated fatty acid), protein dan asam nukleat. Dalam hal ini diduga proteinlah target utama serangan radikal bebas sehingga kehilangan fungsinya dan beberapa jenis enzim kehilangan daya aktifitasnya. Proses hilangnya kemampuan enzim tersebut mengarah pada ketidakakuratan produksi DNA sehingga enzim yang terbentuk berikutnya juga tidak akurat. Kejadian ini terus berulang dan disebut sebagai teori kekacauan klasik (classic error catastrophe) yang dinilai masih terbukti benar.

ROS Akibat Gangguan Ritme Sirkadian

Ritme biologis terjadi pada berbagai organisme namun tidak bersifat universal (Kavakh, 2002). Pada manusia, siklus tidur bangun, sekresi hormon (kortisol, melatonin) dan siklus otonomik (misalnya, suhu tubuh, tekanan darah, arus puncak) diatur oleh jam sirkadian, yang akan disesuaikan dengan waktu lingkungan selama 24 jam (Takimoto, 2005). Dalam hal ini tampak bahwa melatonin memiliki keterkaitan dengan dinamisasi ritme sirkadian. Dalam hal ini kadar melatonin di dalam tubuh terpengaruh oleh perubahan ritme tersebut.

Proses bioproduksi melatonin melibatkan jalur yang panjang dan rumit, sebagian besar terjadi di kelenjar pineal dan sisanya terjadi pada retina (Grivas dan Savvidou, 2007). Proses produksi melatonin dipicu oleh sinyal gelap karena melatonin merupakan 'ekspresi kimia dari kegelapan' yang dihambat oleh cahaya terang. Informasi cahaya dari retina ditransmisikan ke kelenjar pineal melalui syaraf suprakiasmatik pada hipotalamus dan sistem syaraf simpatik. Selama siang hari, sel fotoreseptor retina mengalami hiperpolarisasi dan menghambat pelepasan norepinefrin. Pada hari gelap, norepinefrin dilepaskan untuk mengaktifkan sistem sehingga jumlah reseptor adrenergik α_1 dan β_1 meningkat. Aktifitas arylalkylamine N-acetyltransferase, enzim yang mengatur sintesa melatonin meningkat,

memulai proses sintesa dan pelepasan melatonin. Aktifitas melatonin mentransmisikan sinyal pengaturan ritme sirkadian tubuh khususnya siklus tidur bangun (Ravindra et.al, 2006). Beberapa bentuk dan tingkatan pelepasan melatonin menunjukkan kesesuaian dengan ketidakteraturan aktivitas tidur, jetlag, depresi, stress, aktivitas reproduksi, beberapa bentuk kanker dan kegagalan fungsi imunologi. Sebagai agen imunomodulator dan onkostatik, melatonin memiliki karakteristik hipotermik, antioksidan dan pengeliminasian radikal bebas.

Proses pembersihan radikal bebas yang dilakukan oleh melatonin terjadi secara tidak langsung, melalui peranannya dalam pengaturan fungsi antioksidan dan enzim prooksidan lainnya (Hardeland et.al, 2005). Kerusakan akibat radikal bebas dapat dikurangi dari aksi antieksitasinya, kontribusinya terhadap pengaturan fase sirkadian internal dan perannya dalam meningkatkan metabolisme mitokondrial. Dalam hal ini melatonin mencegah kebocoran elektron dan menguatkan aktivitas kompleks I dan IV. Melatonin juga menunjukkan efek potensial terhadap antioksidan lainnya seperti ascorbate dan trolox. Oksidasi melatonin menunjukkan arti penting pada proses produksi metabolit biologis aktif lainnya seperti N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine (ANFK) dan N1-acetyl-5-methoxykynuramine (AMK) yang juga diketahui memiliki karakteristik proteksi. Dalam hal ini AMK bereaksi dengan oksigen reaktif dan spesies nitrogen, melindungi mitokondria, menghambat serta menurunkan aktifitas siklooksigenase 2. Maka melatonin terbukti memiliki sifat pro obat juga.

ROS Akibat Paparan Debu Batubara

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pecahnya kristal silika dapat menyebabkan munculnya radikal oksigen silikon yang jika bereaksi dengan medium cair dapat berubah menjadi radikal hidroksil (Dalal et.al, 1988). Pecahan kristal silika baru bersifat sitotoksin dan dapat menginduksi makrofag alveolar untuk melepaskan enzim sitosolik dan memperkuat pembentukan radikal hidroksil selama proses fagositosis (Dalal et.al, 1989). Hal ini tidak terjadi pada kristal yang telah lama berada di udara terbuka.

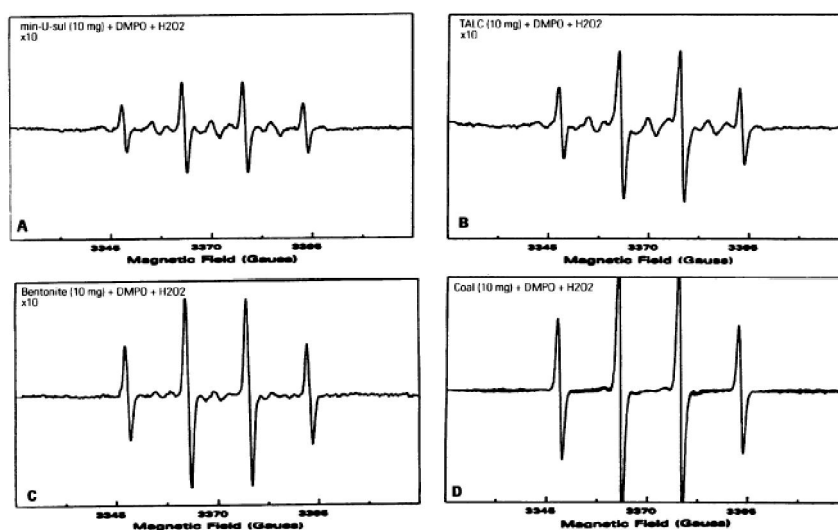
Penelitian *in vitro* dilakukan untuk melihat mekanisme pembentukan radikal hidroksil dari debu mineral (Vallyathan, 1994). Teknik spektroskopi langsung digunakan sebagai perangkap dan pendeteksi radikal hidroksil yang terbentuk dari hidrogen peroksida dalam campuran debu. Karakteristik fisik dan kimiawi dari debu yang dipergunakan ditunjukkan dalam Tabel 2. Hidrogen peroksida dicampurkan dengan tiap jenis debu pada Tabel 2. Keberadaan 5,5-dimethyl-1-pyrroline-N-oxide (DMPO) dengan karakteristik sinyal kuartet sangat halus 1:2:2:1 merupakan penanda pembentukan

hidroksil DMPO. Konsentrasi hidroksil DMPO inilah yang akan diukur melalui alat electronic spin resonance (ESR) sehingga derajat reaktifitasnya dapat diketahui. Hasil pengukuran ESR pada Gambar 1 menunjukkan bahwa batubara menghasilkan radikal hidroksil tertinggi jika dibandingkan dengan mineral lainnya.

Tabel 2. Karakteristik fisik dan kimiawi partikel

Mineral (Batubara)	MMAD ^a µm	Permukaan/area m ² /g	< 1 µm %	Si ^b %	Permukaan Fe mg/100mg
Coal	1,78	7,4	18	2,3	0,119
Feldspar	2,21	2,2	7	15,2	0,097
Kaolin	0,75	12,5	29	0	0,029
Bentonite	0,85	9,8	18	0,8	0,062
Talc	1,67	9,3	19	3,7	0,314
Silica	3,5	4,7	11	99	0,028

Keterangan : ^aMMAD, mass median aerodynamic diameter. ^bProsentase konsentrasi silika dalam angka sebagaimana ditentukan melalui analisis spektrometrik X-ray untuk 1000 partikel atau lebih (Vallyathan, 1994).



Gambar 1. Hasil pengukuran ESR (Vallyathan, 1994)

Keterangan gambar: Spektrum ESR yang diperoleh dari (a) 10 mg kristal silika; (b) 10 mg talk; (c) 10 mg bentonite; (d) 10 mg debu batubara yang direaksikan dengan 10 mM H₂O₂ pada konsentrasi DMPO 0,1 M.

Penelitian tentang pengaruh musim, di Chapel Hill North Carolina USA, terhadap proses pembentukan ROS akibat paparan debu, mengajukan hipotesis bahwa elemen-elemen mineral yang terkandung pada debu berbeda-beda di tiap musimnya (Becker et.al, 2005). Elemen-elemen tersebut menimbulkan reaksi yang berbeda-beda di makrofag alveolar dan sel epitel bronchial normal.

Pembentukan ROS dideteksi dengan 3 cara yaitu dengan menggunakan 5 μ M Dihydrorhodamine 123 (DHR), 20 μ M 2',7'-dichlorofluorescein diacetate (DCF) dan chemiluminescence menggunakan luminometer. DCF mengukur pembentukan hydrogen peroksida dan oksida nitrat. DHR dapat bereaksi dengan hydrogen peroksida jika dikatalisis dengan peroksidase, sitokrom c, Fe^{+2} atau peroksinitrit. Luminol dapat mendeteksi adanya peroksidase atau bahan oksidatif yang dimediasi logam. Debu dapat menstimulasi pembentukan ROS maksimum pada makrofag alveolar dengan pendeteksi DHR. Elemen-elemen debu yang berkaitan adalah Cr, Al, Si, Ti, Fe, Cu.

Proses pembentukan radikal bebas akibat reaksi patologis paparan debu batubara masih menjadi pertanyaan. Hal ini diteliti dengan cara menginjeksikan chrysotile yang dapat segera menetralkan oksigen reaksi pada makrofag. Di sisi lain diketahui bahwa kerusakan yang diakibatkan crocidolite dapat dicegah melalui scavengers anion superoksida dan hydrogen peroksida meskipun antioksidan gagal dalam mengatasi kerusakan yang diakibatkan induksi silika atau kribalolit (Shatos, 1987). Makrofag alveolar penderita pneumokoniosis melepaskan anion superoksida dan hydrogen peroksida secara spontan. Radikal tersebut dapat menyebabkan kerusakan parenkim (Rom et.al, 1987). Pada percobaan in vitro, inhalasi crocidolite menyebabkan kompensasi peningkatan superoksida dismutase (Mossman et.al, 1989). Pada kondisi in vivo, pengaruh superoksida ini tidak tampak nyata. Oksigen reaktif tidak menjadi faktor utama toksisitas leukosit bronchoalveolar yang terpapar meskipun memfasilitasi aktivasi sel tipe II (Donaldson et.al, 1988). Meskipun demikian, masih diperlukan penjelasan yang panjang untuk mendapatkan pemahaman tentang bagaimana keseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan yang muncul pada pekerja tambang batubara penderita pneumokoniosis dapat dicapai. Dalam hal ini jumlah sel darah merah dan enzim antioksidan plasma dapat digunakan sebagai indikasi efek yang terjadi tetapi bukan mewakili karakteristiknya (Borm et.al, 1990).

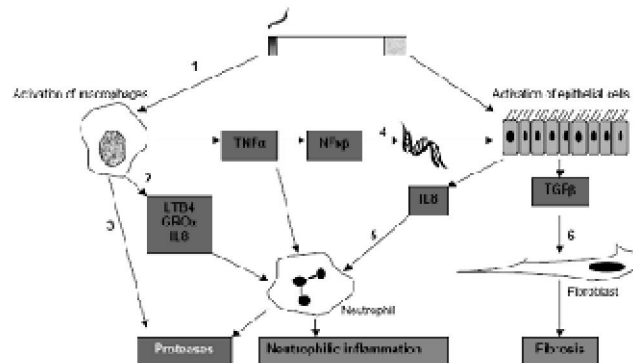
Reaksi Inflamasi yang Mengikuti

Paparan partikel debu musiman di Chapel Hill North Carolina USA secara *in vitro* pada makrofag alveolar manusia normal menunjukkan adanya pelepasan sitokin yang berbeda-beda sesuai elemen debu yang bereaksi (Becker et.al, 2005). Pelepasan IL-6 maksimum pada makrofag alveolar terjadi akibat paparan debu yang berbeda ukuran partikelnya. Paparan partikel kasar menyebabkan inflamasi di daerah bronchial namun reaksinya dapat menyebabkan aktivasi makrofag alveolar. Partikel debu halus dapat mencapai daerah alveolar dan menyebabkan inflamasi dan proses fibrogenesis. Elemen mineral debu yang mempengaruhi pelepasan IL-6 adalah Fe dan Si, sedangkan Cr berhubungan dengan proses pelepasan IL-8. Pelepasan sitokin IL-6 dan IL-8 tersebut diduga berkaitan dengan pembentukan ROS namun tidak terbukti secara signifikan dalam perhitungan statistik.

Inhalasi mineral anorganik dan debu batubara dapat menyebabkan pneumokoniosis, penyakit paru-paru yang dicirikan oleh inisiasi respon inflamasi pulmonar. Respon inflamasi ini dikaitkan dengan peningkatan sekresi sitokin, growth factors, enzim lisosomal, hidrogen peroksida dan anion superoksida (Heppleston, 1986). Permasalahannya adalah bagaimana hal tersebut dapat terjadi karena beberapa studi sitotoksitas menunjukkan adanya beberapa kelemahan. Salah satu kelemahan terbesar yang diketahui adalah bahwa meskipun peroksidasi lipid dan ROS terbentuk, kerusakan membran diasumsikan dapat dianggap mengindikasikan adanya proses fibrogenesis meskipun tidak ada cukup bukti yang menunjukkan kausalitasnya.

Pada penelitian *in vitro* diketahui bahwa makrofag alveolar melepaskan IL-1 dan mitogen penginduksi proliferasi sel T setelah dilakukan paparan debu asbestos dan silika. IL-2 bekerja melalui TNF sebagai mediator pada interaksi makrofag alveolar dan sel limfosit dalam menanggapi proses inflamasi pada pneumokoniosis (Strieter et.al, 1989). Hal yang sama belum terbukti untuk kondisi *in vivo*. TNF- α , IL-1 dan IL-6 diduga berperan dalam amplifikasi respon inflamasi dan terjadinya efek sistemik pada penderita COPD/chronic obstructive pulmonary diseases (Barnes, 2004). TNF- α , yang merupakan neutrophil chemoattractant, selain menarik netrofil ke tempat terjadinya paparan, juga akan mengaktivasi gen pro-inflamasi melalui jalur aktivasi nuclear factor kappa B (NF- κ B). Akibatnya, proses transkripsi dari sitokin pro-inflamasi akan meningkat dengan manifestasi peningkatan proses inflamasi netrofilik dan pelepasan enzim protease. Beberapa mediator lain yang dilepaskan oleh makrofag teraktivasi, seperti LTB₄ (leukotrien B₄), IL-8 dan GRO- α (growth related oncogene- α), juga merupakan neutrophil chemoattractant, sehingga akan menyebabkan terjadinya perekrutan netrofil ke

saluran pernapasan (Wood et.al, 2006). Beberapa sel epitel saluran pernapasan, selain teraktivasi oleh asap rokok atau polutan, juga akan teraktivasi melalui jalur NF- B. Sel ini akan melepaskan IL-8 dan TGF- (transforming growth factor-β). IL-8 akan menarik netrofil, sedangkan TGF- akan mengaktivasi fibroblas sehingga terjadi proses fibrosis (Gambar 2).



Gambar 2. Mediator inflamasi pada COPD (Diadopsi dari Wood et.al, 2006)

KESIMPULAN

Proses pembentukan ROS akibat gangguan ritme sirkadian tidak berjalan secara langsung tetapi diindikasikan oleh kadar melatonin dalam tubuh dan aktifitasnya sebagai antioksidan. Sebagai salah satu penanda aktifitas ritme sirkadian, kadar melatonin terpengaruh oleh perubahan ritme sirkadian. Pada gilirannya kadar dan aktifitas melatonin sebagai antioksidan akan mempengaruhi kadar radikal bebas dalam tubuh. Secara aktif, sifat antioksidan melatonin dapat dilihat dari aksi antioksidasinya terhadap radikal bebas, kontribusinya terhadap pengaturan fase sirkadian internal dan perannya dalam meningkatkan metabolisme mitokondrial. Secara pasif, melatonin memiliki efek potensial terhadap antioksidan lainnya dan berperan dalam produksi ANFK dan AMK yang berhubungan dengan aktivitas oksigen reaktif, spesies nitrogen dan siklooksigenase 2.

Sebagai imunomodulator, melatonin menstimulasi pembuatan sel progenitor granulosit makrofag, sel NK dan sel CD4+ tetapi menghambat produksi sel CD8+. Melatonin juga memperkuat proses pembuatan dan pelepasan berbagai sitokin dari sel NK dan sel limfosit T-helper. Fungsi imunitas melatonin ini diduga bekerja pada

jaringan imun opioid, mempengaruhi jalur sinyal protein-cAMP G dan mengatur tingkat glutation intraselular. Jadi melatonin memiliki nilai potensi memperkuat fungsi imunitas yang tinggi.

Proses pembentukan ROS akibat paparan debu batubara dapat terjadi secara pasif mekanik akibat proses produksi pemecahan partikel batubara maupun secara aktif melalui reaksi inflamasi biologis. ROS yang terbentuk secara pasif mekanik umumnya berbentuk hidroksil dan berasal dari partikel yang baru mengalami proses pemecahan. ROS yang banyak terbentuk secara biologis dalam tubuh manusia pada umumnya terjadi akibat respon imunitas humoral sebagai reaksi munculnya inflamasi yang diakibatkan induksi partikel debu. Dalam hal ini spesies yang banyak muncul adalah hidrogen peroksida. Partikel yang menginduksi pembentukan ROS umumnya yang berukuran 2,5-10 mikrometer ($PM_{2.5-10}$). Partikel yang berukuran > 2,5 mikrometer umumnya menyebabkan kerusakan jaringan bronchotracheal namun dapat memicu aktifitas makrofag alveolar. Partikel yang lebih halus mampu menginduksi inflamasi di daerah alveoli. Reaksi sistem imun tubuh terhadap inflamasi ROS umumnya berbentuk pelepasan IL-1, IL-6, IL-8 dan TNF, tergantung pada unsur yang menginduksinya.

DAFTAR PUSTAKA

- Barnes PJ. 2004. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev* 56:515-548.
- Becker S, Dailey LA, Soukup JM, Grambow SC, Devlin RB, Huang YT. 2005. Seasonal Variations in Air Pollution Particle Induced Inflammatory Mediator Release and Oxidative Stress. *Environ Health Perspect* 113:1032-1038.
- Borm PJA, Meijers JMM, Swaen GMH. 1990. Molecular epidemiology of coal worker's pneumoconiosis: application to risk assessment of oxidant and monokine generation by mineral dusts. *Exp. Lung Res.* 16: 57-71.
- Dalal NS, Shi X, Vallyathan V. 1988. Role of free radicals in the mechanisms of hemolysis and lipid peroxidation by silica: comparative ESR and cytotoxicity studies. *J Toxicol Environ Health* 29:307-316.
- Dalal NS, Suryan MM, Vallyathan V, Green FHY, Jafari B, Wheeler R. 1989. Detection of reactive free radicals in fresh coal mine dust and their implication for pulmonary injury. *Ann Occup Hyg* 33:79-84.

- Donaldson K, Slight J, Brown GM, Bolton RE. 1988. The ability of inflammatory bronchoalveolar leukocyte populations elicited with microbes or mineral dust to injure alveolar epithelial cells and degrade extracellular matrix in vitro. *Br. J. Exp. Pathol.* 69: 327-338.
- Gevenois PA, Sergeant G, Maertelaer VD, Gouat F, Yernault JC, Vuyst D. 1998. Micronodules and emphysema in coal mine dust or silica exposure: relation with lung function. *Eur Respir J* 12: 1020-1024.
- Grivas TB, Savvidou OD. 2007. Melatonin the "light of night" in human biology and adolescent idiopathic scoliosis. *Scoliosis* 2 (6): 1-14.
- Hardeland R, Pandi Perumal SR. 2005. Melatonin, a potent agent in antioxidative defense: Actions as a natural food constituent, gastrointestinal factor, drug and prodrug. *Nutrition & Metabolism* 2:22.
- Heppleston AG. 1986. Silicotic fibrogenesis: a concept of pulmonary fibrosis. *Ann Occup Hyg* 26:449-462.
- Huang C, Li J, Zhang Q, Huang X. 2002. Role of bioavailable iron in coal dust-induced activation of activator protein-1 and nuclear factor of activated T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 27:568-574.
- Kavakh IH, Sancar H. 2002. Circadian photoreception in human and mice. *Molecular Intervention* 8(2):484-92.
- Miller GT. 1990. *Living in the Environment: an introduction to environmental science.* Belmont: Wadsworth.
- Mossman BT, Marsh JP, Shatos MA. 1986. Alteration of superoxide dismutase activity in tracheal epithelial cells by asbestos and inhibition of cytotoxicity by antioxidants. *Lab. Invest.* 54: 204-212.
- Pryor WA. 1984. Free radicals in autoxidation and in aging. *Free Radicals in Molecular Biology, Aging, and Disease*, ed. D. Armstrong, RS Sohal, RG Cutler, TF Slater. New York: Raven. 416 pp.
- Pryor WA. 1986. Oxy-radicals and related species: Their formation, lifetimes and reactions. *Ann. Rev. Physiol.* 48:657-747.

- Ravindra T, Lakshmi NK, Ahuja YR. 2006. Melatonin in pathogenesis and therapy of cancer. *Indian J Med Sci* 60 (12): 525-531.
- Rom WM, Bitterman PB, Rennard SI, Cantin A, Crystal RG. 1987. Characterization of the lower tract inflammation of nonsmoking individuals with interstitial lung disease associated with chronic inhalation of inorganic dusts. *Am. Rev. Respir. Dis.* 136: 1429-1434.
- Sharifian A, Farahani S, Pasalar P, Gharavi M, Aminian O. 2005. Shift work as an oxidative stressor. *Journal of Circadian Rhythms*; 3:15.
- Shatos MA, Doherty IM, Marsh JP, Mossman BT. 1987. Prevention of asbestos-induced cell death in rat lung fibroblasts and alveolar macrophages by scavengers of active oxygen species. *Environ. Res.* 44: 103-116.
- Stephenson R, Mohan RM, Duffin J, Jarsky TM. 2000. Circadian rhythms in the chemoreflex control of breathing. *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* 278: 282-86.
- Strieter RM, Remick DG, Lynch JP, Spengler RN, Kunkel SL. 1989. Interleukin-2-induced tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) gene expression in human alveolar macrophages and blood monocytes. *Am. Rev. Respir. Dis.* 139: 335-342.
- Takimoto, Mieko, Hamada A, Tomoda A, Ohdo S, Ohmura T, Sakato H, Kawatani J, Jodoi T, Nakagawa H, Terazono H, Koyanagi S, Higuchi S, Kimura M, Tukikawa H, Irie S, Saito H, Miike T. 2005. Daily expression of clock genes in whole blood cells in healthy subjects and a patient with circadian rhythm sleep disorder. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289: 1273-1279.
- Vallyathan V. 1994. Generation of Oxygen Radicals by Minerals and Its Correlation to Cytotoxicity. *Environmental Health Perspect* 102(Suppl 10):111-115.
- Wood AM, Stockley RA. 2006. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research* 7:130.