

Potensi Biomarka *High Mobility Group Box 1* (HMGB 1) sebagai Kriteria Diagnosis Asbestosis

Diana Mayasari¹, Cakra Wijaya²

¹Bagian Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Asbestosis merupakan penyakit paru kronik akibat menghirup serat asbestos. Serat asbestos yang terhirup ke dalam paru akan menyebabkan cedera sel epitel saluran napas dan sel makrofag yang akan memfagosit serat asbes. Inhalasi serat asbestos terus-menerus akan menyebabkan alveolitis dan reaksi jaringan yang lebih hebat. Efek paparan serat asbestos akan muncul setelah paparan selama 20-30 tahun. Pemeriksaan penunjang yang saat ini digunakan untuk diagnosis asbestosis adalah tes pencitraan dan spirometri. Penegakan diagnosis asbestos sulit dilakukan karena memiliki tanda dan gejala serta hasil radiologi sederhana yang mirip dengan penyakit parulainnya. *High mobility group* atau HMG merupakan protein yang terdapat dalam kromosom dan berperan pada proses transkripsi, replikasi, rekombinasi dan perbaikan DNA. *High Mobility Group Box 1* adalah sitokin proinflamasi yang disekresikan oleh sistem kekebalan tubuh alami dan disekresikan secara pasif selama adanya kerusakan dan kematian, seperti nekrosis. Peningkatan kadar HMGB1 yang terdeteksi dapat mengonfirmasi diagnosis asbestosis, setelah ditemukannya fibrosis paru pada *x-ray*. Pemeriksaan *high mobility group box 1* (HMGB1) direkomendasikan sebagai biomarka pemeriksaan penunjang dalam diagnosis asbestosis.

Kata Kunci: asbestosis, biomarka, diagnosis, HMGB 1

The Potency of High Mobility Group Box (HMGB 1) Biomarker as Diagnostic Criteria for Asbestosis

Abstract

Asbestosis is a chronic lung disease caused by inhaling asbestos fibers. Asbestos fibers that were inhaled into the lungs will cause injury of respiratory epithelial cells and macrophage cells that will phagocyte fibers. Long term inhalation of asbestos fibers will lead to greater alveolitis and tissue reactions. The effect of exposure to asbestos fibers will appear after 20-30 years of exposure. Investigations for the diagnosis of asbestosis are imaging and spirometry tests. Diagnosis of asbestosis is difficult because it has the same signs and symptoms, as well as simple radiological results similar to other lung diseases. High mobility group or HMG is a protein present in chromosomes and plays a role in the process of transcription, replication, recombination, and DNA repair. High Mobility Group Box 1 is a proinflammatory cytokine secreted by the natural immune system and secreted passively during damage and death cell, such as necrosis. Increased levels of detectable HMGB1 can confirm the diagnosis of asbestosis, after the finding of pulmonary fibrosis on *x-rays*. HMGB1 examination is recommended as a biomarker of investigation in the diagnosis of asbestosis.

Keywords: asbestosis, diagnosis, HMGB 1, biomarker

Korespondensi: Cakra Wijaya, Alamat Jln. Mawar No. 11 A Kemang Pratama 2 Bekasi, HP 082117700527, email cakrawijaya@rocketmail.com

Pendahuluan

Asbestosis adalah penyakit paru yang disebabkan oleh paparan debu atau serat asbes yang mencemari udara dalam jangka waktu lama. Asbes merupakan campuran silikat berserat halus dengan struktur kristal yang umumnya digunakan sebagai material pada konstruksi dan industri.¹ *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2004 memperkirakan terdapat 125 juta orang yang terpapar asbes secara terus-menerus akibat pekerjaannya, mengakibatkan 107,000 kematian dan 1,5 juta kecacatan setiap tahunnya.² Pada tahun 2003 penggunaan asbes

di Indonesia menduduki peringkat ke delapan di dunia dengan tingkat penggunaan asbes mencapai 32.284 ton.³

Faktor risiko yang menyebabkan meningkatnya insiden asbestosis adalah pekerjaan yang berhubungan secara langsung dengan paparan asbes seperti penambang asbes, penggiling asbes, pekerja konstruksi bangunan, ahli elektronik, teknisi dan pengawas bangunan.⁴ Pencegahan primer yang dapat dilakukan untuk mengurangi risiko asbestosis antara lain dengan menjamin pekerja terlindungi dengan undang-undang yang mengatur kesehatan dan keselamatan

kerja, substitusi bahan, modifikasi dan penggunaan alat pelindung diri.^{5,6} Pencegahan sekunder yang dapat dilakukan yaitu dengan melakukan deteksi dini penyakit dan pemeriksaan berkala zat pajanan pada pekerja berisiko tinggi.⁶

Diagnosis asbestosis dapat ditegakkan dengan pemeriksaan penunjang seperti penggunaan *x-ray* atau *CT-scan* dan spirometri. Akan tetapi terkadang sulit untuk menegakkan diagnosis asbestosis karena memiliki kemiripan dengan penyakit saluran nafas lainnya.⁴ Beberapa studi melaporkan pemeriksaan serum *high mobility group box 1* (HMGB1) menunjukkan peningkatan pada penderita asbestosis.⁷

Pada beberapa penelitian yang dilakukan didapatkan peningkatan signifikan kadar serum HMGB1 pada asbestosis. Hal ini menunjukkan bahwa serum HMGB1 dapat menjadi biomarka asbestosis yang potensial untuk diagnosis dan pemeriksaan berkala.⁷

Isi

Asbestos atau asbes merupakan nama umum yang dipakai untuk mineral silikat berserat yang secara alamiah terdapat dari logam magnesium dan besi. Asbes secara umum dibagi dua berdasarkan perbedaan komposisi mineral, struktur dan susunan kimianya, yaitu *serpentine* dan *amphiboles*. *Serpentine* terdapat dalam bentuk krisotil, sedangkan *amphiboles* terbagi lagi dalam bentuk komersial (amosit dan krosidolit) dan bentuk nonkomersial (tremolit, aktinolit dan antofilit). Krisotil dipakai oleh hampir semua negara di dunia, namun paparan amosit juga ditemukan di Amerika Utara dan krosidolit dipakai di beberapa negara, seperti Inggris dan Australia.⁸

Material mengandung asbes merupakan objek yang sebagian atau keseluruhannya mengandung asbes. Material mengandung asbes dalam jumlah besar masih dapat ditemukan dalam komunitas, baik tempat kerja maupun non-tempat kerja. Asbes biasanya digunakan untuk atap, dinding lapisan luar, dinding lapisan dalam dan atap bagian dalam, corong asap, pipa got, serta pipa air dan sumur.⁴

Serat asbestos dapat terhirup dan masuk ke dalam saluran pernapasan. Ukuran serat yang besar akan tertahan di hidung dan saluran pernapasan atas dan akan dikeluarkan oleh

sistem mukosiliaris. Serat yang berdiameter 0,5-5 mikrometer akan tersimpan di bifurkasi trakea, bronkioli dan alveoli.

Inhalasi asbes merupakan salah satu penyebab pneumokoniosis atau penyakit fibrotik jaringan parenkim paru yang disebabkan oleh terhirupnya debu anorganik dalam jangka lama, yaitu asbestosis. Asbestosis berisiko untuk terjadinya kanker paru dan mesothelioma. Efek paparan asbes jangka panjang biasanya tampak setelah paparan selama 20-30 tahun. Nilai ambang batas serat asbes yang masih diperkenankan di tempat kerja adalah tidak melebihi dari 0,1 serat/ml. Pengukuran dan pengontrolan sebaiknya dinilai ulang ketika *monitoring* udara mengindikasikan levelnya melebihi 0,01 serat/ml (10% dari nilai ambang batas).¹¹

Inhalasi serat asbestos akan menyebabkan cedera sel epitel saluran napas dan sel makrofag yang akan memfagosit serat asbes. Beberapa serat akan masuk ke dalam jaringan interstisium terbawa oleh sel makrofag dan sel epitel. Kerusakan pada sel makrofag akan memicu pengeluaran *reactive oxygen species* (ROS) dan beberapa sitokin, seperti interleukin-1 (IL-1), *tumor necrosis factor* (TNF) dan metabolit asam arakidonat yang berefek pada munculnya inflamasi alveoli (alveolitis). Pengeluaran ROS berdampak pada kerusakan jaringan. Inhalasi yang terjadi terus menerus dengan kadar yang tinggi akan menyebabkan alveolitis yang lebih intens dan reaksi jaringan yang lebih hebat sehingga pada akhirnya akan terjadi fibrosis yang progresif pada parenkim paru.¹⁰

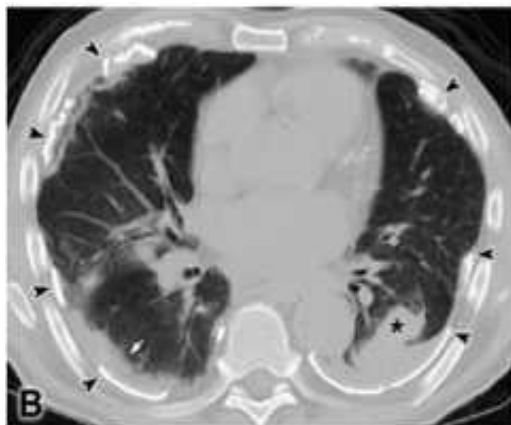
Tanda dan gejala asbestosis biasanya akan timbul 20 tahun setelah paparan awal, gejala yang umumnya timbul yaitu sesak napas yang terjadi saat bekerja dan berkembang secara progresif akan terjadi pada saat istirahat. Gejala lainnya adalah batuk kering maupun batuk produktif yang menetap dan nyeri dada yang hilang timbul.¹¹

Pada pemeriksaan fisik biasanya ditemukan mengi dan ronchi pada bagian basal paru yang terdengar pada akhir fase inspirasi. Pada penderita asbestosis dapat pula ditemukan *clubbing finger*.¹⁰ Pemeriksaan penunjang yang digunakan untuk membantu diagnosis asbestosis, yaitu tes pencitraan dan tes spirometri. Tes pencitraan (Gambar 1) berupa foto rontgen thoraks yang terdapat corakan radioopak pada jaringan paru dan

gambaran *honey coomb* pada kasus yang berat, sedangkan dengan *high resolution CT scan* (HRCT) asbestosis (Gambar 2) dapat terdeteksi sejak awal dengan gambaran penembalan septum interlobular dan tampilan radioopak. Pada tes spirometri didapatkan penurunan fungsi paru.^{10,11}



Gambar 1. Foto rontgen thoraks menunjukkan → plak pleura yang terkalsifikasi dan * radioopak pada parenkim paru⁸.



Gambar 2. Hasil HRCT terdapat atelektasis, plak pleura yang terkalsifikasi dan fibrosis⁸

High mobility group atau HMG adalah sekelompok protein yang terdapat dalam kromosom yang berperan dalam proses transkripsi, replikasi, rekombinasi dan perbaikan DNA. Protein HMG memiliki tiga famili berdasarkan karakteristik domain fungsional yang dimiliki, yaitu *high mobility group A* (HMGA) yang terdiri atas *adenin-thymine domain*, *high mobility groupB* (HMGB) terdiri atas *HMG-box domain* dan *high mobility group N* (HMGN) terdiri atas *nucleosomal binding domain*.¹²

Pada manusia yang berperan dalam segala proses yang berhubungan dengan DNA adalah HMGB. HMGB memiliki tiga famili, yaitu

HMGB1, HMGB2 dan HMGB3. *High Mobility Group Box 1* merupakan protein HMGB yang diekskresikan hingga dewasa dan biasanya ditemukan dalam nukleus, sedangkan HMGB2 dan HMGB3 hanya diekskresikan selama embriogenesis. Ekskresi HMGB2 selama embriogenesis hanya terfokus pada organ limfoid dan testis, sementara HMGB3 tersebar merata pada seluruh bagian tubuh.¹³

High Mobility Group Box 1 pada manusia memiliki berat molekul 25 kD dan tersusun atas 215 asam amino yang berada dalam dua domain DNA yang bermuatan positif.¹² Walaupun biasanya terletak di dalam nukleus, namun HMGB1 dapat melakukan translokasi menuju sitosol yang kemudian disekresi menuju ekstraseluler bila terjadi inflamasi. *High Mobility Group Box 1* berfungsi sebagai sitokin proinflamasi yang disekresikan secara aktif oleh sistem kekebalan alami, seperti neutrofil, monosit, makrofag dan beberapa sel tumor. Namun, HMGB1 juga dapat disekresikan secara pasif selama adanya kerusakan dan kematian sel, seperti nekrosis.⁷

Dalam melakukan fungsinya sebagai sitokin pro inflamasi, HMBG1 harus berikatan dahulu dengan reseptornya. Reseptor HMBG1 antara lain *toll like receptor* (TLR) 2, TLR 4 dan *receptor for advance glycation end product* (RAGE). Umumnya RAGE merupakan reseptor yang paling berperan dalam inflamasi pada paru yang diperantarai oleh HMGB1.¹³ *Receptor for Advance Glycation End Product* yang terdeteksi dalam jaringan yang sehat biasanya sangat sedikit bahkan terkadang tidak terdeteksi. Lain halnya di jaringan paru sehat, biasanya RAGE yang terdeteksi jumlahnya melebihi kadar normal. Oleh karena itu, RAGE disebut sebagai salah satu reseptor paling efektif di paru bagi HMGB1.¹⁴

Pada asbestosis dikarenakan banyaknya kadar RAGE di jaringan paru, memudahkan terjadinya kerusakan paru yang diinduksi oleh HMGB1. Paparan oleh debu asbes akan memicu aktifnya makrofag yang akan melepaskan HMGB1. Kemudian HMGB1 akan berikatan dengan RAGE dan memicu pelepasan sitokin reaksi inflamasi lebih banyak, memanggil *growth factor* dan substansi lainnya yang menginisiasi dan mempercepat pembentukan formasi jaringan granulasi.¹⁴

High Mobility Group Box 1 juga akan disekresikan secara pasif dari jaringan granulasi yang telah terbentuk sebelumnya. Awalnya

makrofag akan muncul disekitar deposit-deposit asbestos di jaringan paru. Lalu, reaksi inflamasi akan membentuk nodul iregular disekitar deposit-deposit asbestosis tersebut. Nodul yang terbentuk biasanya berada di jaringan ikat longgar yang berada di bawah lapisan mesotelial. Lapisan mesotelial yang menutupi nodul asbestosis tersebut yang akan melepaskan HMGB1.¹⁵

Pada paparan asbes pertama kali, akan ditemukan peningkatan HMGB1 dan akan bertahan untuk waktu yang lama. Namun, peningkatan HMGB1 saja setelah paparan asbestosis yang pertama belum cukup untuk menegakkan diagnosis asbestosis. Asbestosis setelah paparan pertama bisa ditegakkan bila ditemukan adanya peningkatan HMGB1, peningkatan kadar TNF, IL-1, *Macrophage Inflammatory Protein 2* (MIP 2), akumulasi neutrofil dan ditemukan adanya edema paru.¹⁶

Berdasarkan penelitian oleh Ying et al pada tahun 2016 di Cina dengan desain penelitian kohort pada 497 responden, didapatkan peningkatan signifikan kadar serum HMGB1 pada orang yang memiliki riwayat paparan asbes dan memiliki kelainan gambaran paru pada pemeriksaan *x-ray* dibandingkan dengan orang yang tidak memiliki riwayat paparan asbes. Pada penelitian ini juga didapatkan bahwa pemeriksaan serum HMGB1 memiliki tingkat sensitivitas dan spesifitas tinggi dalam mendiagnosis asbestosis pada populasi yang terpapar asbes.⁷ Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Napolitano et al pada tahun 2015 di Amerika Serikat dengan desain penelitian pada 20 orang yang terpapar abses dalam jangka waktu yang lama dan 20 orang yang tidak memiliki riwayat paparan asbes, didapatkan peningkatan pada serum HMGB1 pada orang yang memiliki riwayat paparan asbes dalam jangka waktu lama dibandingkan dengan yang tidak memiliki riwayat paparan.¹⁷

Pemeriksaan HMGB1 direkomendasikan sebagai salah satu biomarka pemeriksaan penunjang dalam diagnosis asbestosis. Hal ini dikarenakan sulitnya penegakkan diagnosis asbestosis berdasarkan gejala klinis dan hasil radiologi sederhana (*x-ray*), karena mirip dengan penyakit paru lainnya.¹⁸ Berapapun kadar HMGB1 yang terdeteksi setelah ditemukannya fibrosis paru pada *x-ray* telah dapat mengonfirmasi diagnosis asbestosis.¹²

Ringkasan

Asbestosis adalah penyakit akibat paparan debu atau asbes dalam jangka waktu lama. Asbestosis diperkirakan mulai menunjukkan manifestasi klinisnya seperti sesak nafas atau batuk setelah terpapar selama 10-30 tahun.

Pemeriksaan penunjang yang digunakan untuk membantu diagnosis asbestosis, yaitu tes pencitraan dan tes spirometri. Akan tetapi terkadang sulit untuk menegakkan diagnosis asbestosis karena memiliki kemiripan dengan penyakit saluran nafas lainnya.

Pemeriksaan HMGB1 direkomendasikan sebagai salah satu biomarka pada pemeriksaan penunjang dalam diagnosis asbestosis. Berdasarkan penelitian Ying tahun 2016 di Cina dan penelitian Napolitano tahun 2015 di Amerika Serikat pemeriksaan serum HMGB1 memiliki tingkat sensitivitas dan spesifitas tinggi dalam mendiagnosis asbestosis pada populasi yang terpapar asbes. Kadar HMGB1 yang terdeteksi setelah ditemukannya fibrosis paru pada *x-ray* telah mengonfirmasi diagnosis asbestosis.^{7,17}

Simpulan

Serum HMGB1 adalah salah satu biomarka yang dapat digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis asbestosis.

Daftar Pustaka

1. Holland JP. Asbestos in hazardous materials toxicology. USA:Williams and Wilkins; 2012.
2. World Health Organization. Occupational health. Geneva: World Health Organization; 2007.
3. Kazan AL. Killing the future: asbestos use in Asia. London: IBAS; 2007.
4. Work Safe Victoria. A handbook for workplaces: asbestos. Victoria: Work Safe Victoria; 2008.
5. Jamsostek. Kumpulan peraturan perundangan pemerintah mengenai jaminan sosial tenaga kerja. Jakarta: Trijaya Group; 2010.
6. Chan J, Harrison R. Wood dust and occupational asthma. Berkeley: University of California; 2008.
7. Ying S, Zhaoqiang J, Xianglei H, Min Y, Riping C, Junqiang C, et al. Serum HMGB1 as a potential biomarker for patients with

- asbestos-related diseases. *Disease Markers*. 2017;2017:1-9.
8. Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, Churg A, Popper H, Corrin B, et al. Pathology of asbestosis-an update of the diagnostic criteria. *J Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(3):462-80.
 9. Safework SA. Asbestos in the workplace. South Australia: Safework of South Australia; 2012.
 10. Haurissa AE. Pencitraan diagnostik kasus asbestosis dan diagnosis diferensialnya. *J CDK-197*. 2012;39(9):660-4.
 11. Salawati L. Penyakit akibat kerja oleh karena pajanan serat asbes. *JKS*. 2015;15(1):44-50.
 12. Li LC, Jian G, Jun L. Emerging role of HMGB1 in fibrotic diseases. *J Cell Mol*. 2014;18(12):2331-9.
 13. Damaiyanti WD. Ekspresi high mobility group box 1 pada ulkus traumatikus tikuswistar dengan terapi ekstrak teripang emas. *J PDGI*. 2015;64(2):95-9.
 14. Stros M, Eva P, Sona S, Sarka P. HMGB1 and HMGB2 proteins up-regulate cellular expression of human topoisomerase IIa. *J Nucleic Acids Research*. 2009;37(7):2070-86.
 15. Yang H, Zeyana R, Sandro J, Masaki N, Pietro B, Chandra G, et al. Programmed necrosis induced by asbestosis in human mesothelial cells causes high-mobility group box 1 protein release and resultant inflammation. *J PNAS*. 2010;107(28):12611-6.
 16. Yang H, Kevin JT. Targeting HMGB1 in inflammation. *J Biochim Biophys Acta*. 2010;1799:149-56.
 17. Napolinato A, Antoine DJ, Pellegrini L, baumann F, Pagano I, Pastorino S, et al. HMGB1 and its hyperacetylated isoform are sensitive and specific serum biomarkers to detect asbestos exposure. *J Clin Cancer Res*. 2016;22(12):3087-96.
 18. Mayo Clinic Staff. Asbestosis [internet]. USA: Mayo Clinic Staff; 2017. [disitasi 6 Desember 2017]. Tersedia dari: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/asbestosis/diagnosis-treatment/drc-20354643>.