

Efek Asap Kebakaran Hutan terhadap Gambaran Histologis Saluran Pernapasan

Anggraeni Janar Wulan¹, Serafina Subagio²

¹Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Mahasiswa Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Kebakaran hutan menjadi salah satu permasalahan yang memberi dampak terhadap berbagai jenis sektor kehidupan salah satunya dampak bagi kesehatan. Indonesia memiliki enam provinsi yang menjadi daerah bencana kebakaran hutan yaitu Riau, Jambi, Sumatera Selatan, Kalimantan Selatan, Kalimantan Tengah, dan Kalimantan Barat. Hasil dari kebakaran hutan berupa asap yang banyak mengandung senyawa kimia dan partikel berbahaya. *World Health Organization* (WHO) mengidentifikasi emisi pembakaran biomassa salah satunya adalah *particulate matter* yang berdasarkan ukurannya dibedakan menjadi tiga jenis yaitu *coarse particle*, *fine particle*, dan *ultrafine particle*. *Ultrafine particle* merupakan salah satu sumber polusi udara yang mempunyai toksisitas yang paling tinggi diantara sumber polusi udara lainnya, dikarenakan memiliki ukuran yang sangat kecil ($\leq 0,1\mu\text{m}$) sehingga dapat terinhalasi sampai ke alveolus. *Ultrafine particle* menyebabkan fungsi mukosiliaris dan *alveolar clearance* terlampaui, sehingga *ultrafine particle* tersebut tetap bertahan dalam alveolus dan menyebabkan terjadinya reaksi langsung dengan sel epitel dan menyebabkan kerusakan sel pada alveolus. Dari beberapa penelitian perubahan gambaran histologis pada paru-paru yang terpapar asap kebakaran hutan adalah adanya edema, peradangan, emfisema, dan hiperplasia sel goblet yang mengakibatkan peningkatan sekresi mukus. Penyebab dari perubahan gambaran histologis tersebut antara lain adanya *ultrafine particle* dalam asap kebakaran hutan yang memicu respon inflamasi dan menyebabkan edema, adanya ketidakseimbangan antara protease dan anti protease yang menyebabkan emfisema, dan yang terakhir adalah adanya mekanisme stres oksidatif yang memproduksi 8-isoprostane yang mengaktifkan faktor transkripsi Nf-KB. Simpulan, asap kebakaran hutan memiliki efek terhadap gambaran histologis paru-paru.

Kata kunci:asap, gambaran histologis, kebakaran hutan, *ultrafine*

The Effects of Forest Fire Smoke to Histologist Description of Respiration Tract

Abstract

Forest fire is one of the problems that cause adverse effect on health. Indonesia has six provinces that became a disaster area of forest fires is namely Riau, Jambi, South Sumatra, South Kalimantan, Central Kalimantan, and West Kalimantan. The results of forest fire is smoke that contains many harmful chemicals and particle. World Health Organization (WHO) identified biomass combustion emissions, one of them is Particulate matter. Based on the size, particulate matter divided into three types, coarse particle, fine, and ultrafine particle. Ultrafine particle is one source of air pollution that have the highest toxicity among other sources of air pollution, due to have a very small size ($\leq 0,1\mu\text{m}$) that can be inhaled to the alveoli. Ultrafine particles causes mucociliary function and alveolar clearance is exceeded, so that the ultrafine particles remain in the alveoli and cause a direct reaction to the epithelial cells and cause cell damage to the alveoli. From some research, histologist picture of lung that exposed to the smoke of forest fires are the presence of edema, inflammation, emphysema and goblet cell hyperplasia, resulting in increased secretion of mukus. The cause of the change in histologist picture is Ultrafine particle in smoke of forest fires which triggers an inflammatory response and causes edema, an imbalance between proteases and anti-proteases that cause emphysema, and the last is a mechanism of oxidative stress which produces 8-isoprostanes which enable Nf-KB transcription. Conclusion, smoke from forest fires have effects on the lungs histologist picture.

Keywords:forest fire, histologist description, smoke, *ultrafine*

Korespondensi:Serafina Subagio,alamat:Jl. Cut Nyak Dien no. 23A, Tanjung Karang Pusat, Bandarlampung, No.HP: 081957036100, e-mail: serafimserafina@gmail.com

Pendahuluan

Kebakaran hutan adalah keadaan api menjadi tidak terkontrol dalam vegetasi yang mudah terbakar di daerah pedesaan atau daerah yang luas. Kebakaran hutan menimbulkan masalah terhadap berbagai

sektor kehidupan seperti gangguan aktivitas kehidupan sehari-hari, hambatan transportasi, wisata, dampak politik, ekonomi, dan kesehatan.^{1,2}

Indonesia memiliki enam provinsi yang menjadi daerah bencana asap yaitu Riau,

Jambi, Sumatera Selatan, Kalimantan Selatan, Kalimantan Tengah, dan Kalimantan Barat. Kabut asap akibat kebakaran hutan telah merambah ke berbagai provinsi seperti Kalimantan Tengah, Sumatera Utara bahkan sudah mencapai Malaysia dan Thailand.³

Hasil pantauan Tim Kementerian Kesehatan terhadap jumlah titik kebakaran (*hotspot*) di lima provinsi periode Januari sampai November 2015 adalah provinsi Riau memiliki 1371 *hotspot*, provinsi Jambi memiliki 2559 *hotspot*, provinsi Kalimantan Barat memiliki 3900 *hotspot*, provinsi Sumatera Selatan memiliki 12.319 *hotspot*, dan Kalimantan Tengah merupakan provinsi dengan *hotspot* terbanyak yaitu 12.327.³

Kebakaran hutan menghasilkan asap yang mencemari udara, selanjutnya dengan terpaksa harus kita hirup untuk bernapas. Asap ini terdiri dari campuran debu dan senyawa kimia yang memiliki efek terhadap kesehatan seperti iritasi mata, kulit, infeksi saluran pernapasan bahkan kematian.^{2,4,5}

Penderita Infeksi Saluran Pernapasan (ISPA) di daerah bencana asap tahun 2015 meningkat 1,8 – 3,8 kali dibandingkan jumlah penderita ISPA pada periode sama tahun-tahun sebelumnya. Pada saat kebakaran hutan tahun 2015, kualitas udara di wilayah Kalimantan Barat sudah pada tahap membahayakan kesehatan dengan kadar debu $>1490 \mu\text{g}/\text{m}^3$ sedangkan batas yang diperkenankan adalah $230 \mu\text{g}/\text{m}^3$.^{3,6}

Data Badan Nasional Penanggulangan Bencana (BNPB) juga mencatat ada 503.874 jiwa yang menderita ISPA di 6 provinsi sejak 1 Juli sampai 23 Oktober 2015. Huaje Sini, penderita ISPA terbanyak ada di provinsi Jambi dengan 129.229, lalu di Sumatera Selatan dengan 101.333, di Kalimantan Selatan ada 97.430 penderita ISPA.⁶

Melihat besarnya masalah kesehatan pernapasan yang ditimbulkan akibat dari kebakaran hutan, maka artikel ini akan membahas tentang efek asap kebakaran hutan terhadap gambaran histologi saluran pernapasan.

Isi

Kebakaran hutan dapat disebabkan secara alami atau buatan. Penyebab alami kebakaran hutan yaitu petir, erupsi vulkanik, dan percikan api dari reruntuhan batu, dan

perubahan musim sedangkan penyebab buatan kebakaran hutan dilakukan oleh manusia seperti membuang puntung rokok yang masih menyala, percikan api dari peralatan dan membakar hutan secara sengaja untuk dijadikan pemukiman.^{5,7}

World Health Organization mengidentifikasi sejumlah emisi pembakaran biomassa yang dapat mempengaruhi kesehatan manusia ke dalam sembilan kelas, yang salah satunya adalah partikel atau *Particulate Matter* (PM).⁸

Particulate Matter akan berada di udara dalam waktu relatif lama dalam keadaan melayang dan masuk ke dalam tubuh manusia melalui saluran pernapasan. Berdasarkan ukurannya *Particulate Matter* dibedakan menjadi tiga jenis yaitu *coarse particle* ($>2,5 \mu\text{m}$), *fine particle* ($\leq 2,5 \mu\text{m}$), dan *ultrafine particle* ($\leq 0,1 \mu\text{m}$). *Fine particle* (PM_{2.5}) mampu menembus daerah alveolar paru-paru, sedangkan *ultrafine particle* dapat menembus ke lapisan epitel sehingga dapat menempel di dinding alveolus dan berinteraksi dengan sel-sel epitel.^{8,9}

Ultrafine particle telah dihipotesiskan dapat menyebabkan efek pada sistem pernapasan, yaitu peningkatan respon peradangan dan menurunnya fungsi paru-paru. Polutan lain hasil pembakaran hutan yang berbahaya bagi kesehatan saluran napas manusia yaitu Karbon monoksida (CO), Sulfur Oksida (SO), Aldehid, dan Acrolein.^{5,10,11}

Inhalasi adalah portal utama masuknya *ultrafine particle*, toksisitas partikel ini ditentukan oleh mekanisme pertahanan dalam paru-paru. Mekanisme pertahanan pada paru-paru salah satunya adalah respon inflamasi. *Ultrafine particle* yang terhirup menjadi stimulus (rangsang) eksogen yang menyebabkan jejas sel dan juga menimbulkan reaksi kompleks pada jaringan ikat yang memiliki vaskularisasi yang dinamakan inflamasi (peradangan).^{11,12}

Inflamasi melaksanakan tugas pertahanannya dengan mengencerkan, menghancurkan dan menetralkan agen berbahaya. Faktor-faktor yang berperan dalam respon peradangan yaitu sel dan protein plasma dalam sirkulasi, sel dinding pembuluh darah, dan sel serta matriks ekstraseluler jaringan ikat disekitarnya. Sel dalam sirkulasi adalah leukosit polimorfinuklear (PMN) yang

berasal dari sum-sum tulang, neutrofil, eosinofil dan basofil, limfosit dan monosit, serta trombosit, protein dalam sirkulasi meliputi faktor pembekuan dan komplemen yang dihasilkan oleh hati.¹²

Sel dinding pembuluh darah meliputi sel endotel yang berkontak langsung dengan darah dan sel otot polos yang mendasarinya yang memberikan tonus pada pembuluh darah. Sel jaringan ikat meliputi sentinel untuk menginvasi, misal sel mast, makrofag, dan limfosit serta fibroblast yang menyintesis matriks ekstraselular (ECM) yang berproliferasi untuk mengisi luka. Matriks ekstraselular terdiri atas protein penyusun fibrosa (misal kolagen dan elastin), proteoglikan yang membentuk gel, dan glikoprotein adesif (misal fibrokinetin) yang merupakan penghubung sel ECM dan ECM-ECM lainnya. Semuanya akan berinteraksi untuk mengatasi secara ideal suatu cedera local dan memulihkan jaringan normal.¹²

Stimulus awal radang dalam hal ini adalah *ultrafine particle* memicu pelepasan mediator kimiawi dari plasma atau dari sel jaringan ikat. Mediator terlarut akan bekerja bersama atau secara berurutan memperkuat respon awal radang dan mempengaruhi perubahannya dengan mengatur respon vaskular dan selular berikutnya.^{11,13}

Pada penelitian Bermudez *et al*(2016)¹⁴ tentang efek *ultrafine particle* sebanyak 2 mg/m³ terhadap gambaran histopatologi paru-paru mencit yang dilakukan selama 40 hari, ditemukan bahwa pada hari ke 10 setelah pemaparan tidak ditemukan sel-sel makrofag dan neutrofil pada alveolus. Hal ini disebabkan ukuran *ultrafine particle* yang sangat kecil sehingga tidak menghasilkan sinyal cukup kuat untuk merangsang makrofag melakukan kemotaktik menuju target. Sedangkan, pada hari ke 21 terjadi proses inflamasi paling parah yaitu 1,5 yang diukur dengan menggunakan skor patologik. Hal ini menunjukkan bahwa *Ultrafine particle* memiliki potensi untuk menetap dalam jangka panjang.

Menurut penelitian Laily *et al*(2014)¹⁵ tentang pengaruh emisi *ultrafine particle* asap pembakaran biomassa terhadap gambaran mikroskopis paru- paru mencit diperoleh tiga jenis kerusakan alveolus yaitu edema, emfisema; serta destruksi septum alveolus. Gambaran mikroskopis edema paru pada

pengamatan sediaan preparat berupa ditemukannya alveolus yang berisi cairan dan hampir tidak didapatkan sel apapun dalam cairan tersebut serta ditandai dengan bertambah longgarnya septum alveolar. Gambaran edema paru terjadi akibat adanya proses inflamasi akut. Inflamasi akut adalah radang yang bereaksi relatif singkat dan beberapa menit sampai hari dan ditandai dengan eksudasi cairan dan protein plasma serta akumulasi leukosit yang menonjol.

Proses ini memiliki komponen yaitu perubahan vaskular yang dimulai relatif lebih cepat setelah jejas. Setelah terjadi vasokonstriksi sementara, akan terjadi vasodilatasi arteriol sehingga terjadi peningkatan permeabilitas vaskular yang terjadi melalui pelebaran *interendotelial cell junction* pada venula atau melalui jejas langsung pada sel endotel, menghasilkan suatu eksudat cairan ekstraselular yang kaya protein (edema). Leukosit yang pada mulanya didominasi oleh neutrofil melekat pada endotel melalui adhesi, kemudian diikuti oleh fagositosis.¹²

Terdapat berbagai mediator kimiawi yang mengarahkan aneka kejadian yang terjadi pada vaskular dan sel dalam inflamasi akut. Mediator dapat bersirkulasi dalam plasma atau dapat dihasilkan secara lokal oleh sel tempat terjadinya inflamasi. Sebagian besar mediator menginduksi efeknya dengan berikatan pada reseptor spesifik pada sel target. Namun demikian, beberapa mediator memiliki aktivitas enzimatik langsung dan atau aktivitas toksik (misalnya protease lisosom atau spesies oksigen reaktif (ROS)).¹²

Pemaparan partikel yang terkonsentrasi di udara dalam jangka panjang dapat menginduksi terjadinya inflamasi pulmo tikus seperti emfisema, yang didefinisikan sebagai suatu pelebaran dari alveoli, duktus alveoli serta hilangnya dinding batas antara alveoli dengan duktus alveoli. Hilangnya batas antara alveoli dan kemudian terjadi pelebaran alveoli dikarenakan kematian sel atau apoptosis sel pada dinding alveoli.¹⁵

Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang menunjukkan bahwayaitu *ultrafine particle* sebagai hasil emisi pembakaran pada ranting pohon pinus mengandung senyawa organik seperti karbon dan unsur anorganik seperti metal yang bereaksi langsung dengan

sel dalam saluran pernapasan dan menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS).^{11,16}

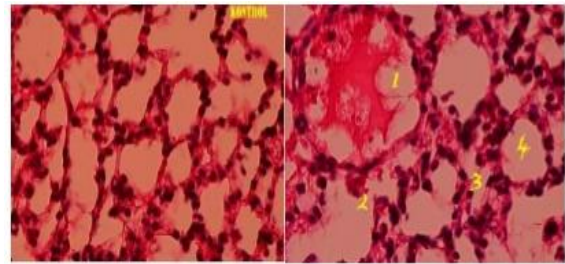
ROS disintesis melalui jalur NADPH oksidase dan dilepaskan oleh agen kemotaktik, kompleks imun, atau aktivitas fagositik. Pada kadar rendah, spesies oksigen reaktif ini dapat meningkatkan pengeluaran kemokin, sitokin, dan molekul adhesi, sehingga memperkuat kaskade mediator peradangan. Pada tingkat yang lebih tinggi, ROS akan terlibat dalam berbagai mekanisme cedera jaringan yang meliputi kerusakan endotel disertai trombusis dan peningkatan permeabilitas; aktivasi protease dan inaktivasi anti protease, dan jejas langsung pada jenis sel lainnya (misalnya, sel tumor, eritrosit, sel parenkim). Adanya aktivasi protease dan inaktivasi antiprotease akibat ROS menimbulkan terjadinya ketidakseimbangan protease dan antiprotease. Ketidakseimbangan ini merupakan patogenesis terjadinya emfisema.^{17,18}

Hipotesis ketidakseimbangan ini didasarkan pada pengamatan bahwa pasien dengan defisiensi genetik antiprotease antitripsin- α memperlihatkan kecenderungan besar mengalami emfisema paru. Antitripsin- α , yang secara normal terdapat dalam serum, cairan jaringan, dan makrofag, merupakan inhibitor utama protease yang dikeluarkan neutrofil sewaktu peradangan.^{17,18}

Neutrofil sebagai sumber utama protease sel secara normal mengalami sekuestrasi di kapiler perifer, termasuk di paru, dan beberapa memperoleh akses ke rongga alveolus. Setiap rangsangan yang meningkatkan, baik jumlah leukosit di paru maupun pelepasan granula yang mengandung protease, meningkatkan aktivitas proteolitik. Pada kadar antitripsin- α serum yang rendah, destruksi jaringan elastin menjadi tidak terkendali dan timbul emfisema.¹⁸

Emfisema dipandang sebagai akibat efek destruktif peningkatan protease pada orang dengan aktivitas antitripsin yang rendah. Hipotesis ini didukung kuat oleh penelitian percobaan penetasan enzim proteolitik kemudian elastase neutrofil manusia intratrakea menyebabkan degradasi elastin yang disertai dengan timbulnya emfisema, yang pada akhirnya pada gambaran histologis terlihat terjadinya kerusakan sel epitel yang mengandung protein elastin dan kolagen

menyebabkan septum alveolar mengalami penipisan, atrofi, dan pada beberapa tempat terdapat kerusakan total septum alveolar (Gambar 1).^{15,17}



Gambar 1. Gambaran Histologis Mencit *Mus Musculus*¹²

Penelitian dengan memberikan paparan *ultrafine particle* (504 mg/m^3) selama 24 jam menunjukkan gambaran histopatologi berupa hiperplasia sel goblet dan hipersekresi mukus dan didapatkan penyebab dari perubahan tersebut adalah stres oksidatif. Beberapa senyawa yang terkandung dalam *ultrafine particle* asap pembakaran biomassa seperti Benzo[a]Pyrene (BaP), CO, dan Plumbum, ketika senyawa tersebut masuk ke dalam sel akan menghasilkan senyawa radikal berupa *Superoxide radical*, *OH (Hydroxyl radical)* dan H_2O_2 (*Hydrogen peroxide*) yang memicu terjadinya stres oksidatif.^{15,16}

Sebagai penanda dari adanya stres oksidatif dilakukan pengukuran Isoprostane dan menunjukkan peningkatan konsentrasi isoprostane dalam serum. Isoprostane adalah rantai unik dari prostaglandin yang dibentuk melalui mekanisme non enzimatis yang melibatkan radikal bebas diproduksi oleh jaringan fosfolipid.^{16,19}

Isoprostane berfungsi untuk memberikan sinyal kepada untuk pengeluaran mediator sel radang yaitu interleukin 8 (IL-8). IL-8 adalah faktor kemotaktik neutrofil yang menginduksi kemotaksis pada sel target terutama neutrofil. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi peningkatan konsentrasi isoprostane dalam serum. Data ini mengkonfirmasi keterlibatan penting stres oksidatif terhadap patogenesis kerusakan sel pada jaringan paru.¹⁹

Stres oksidatif dapat mengaktifkan faktor transkripsi NF- κ B. NF- κ B merupakan jalur sinyal intraseluler yang penting untuk mengaktifkan sistem imunitas tubuh dan terlibat dalam

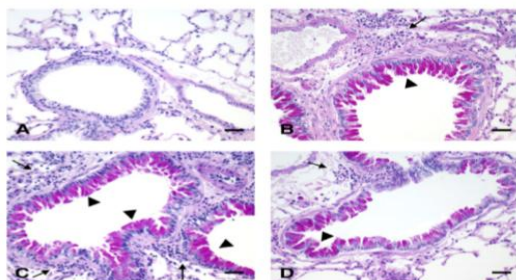
transkripsi gen proinflamasi. Setelah faktor NF- κ B aktif, proses ini akan diikuti oleh aktivitas transkripsi gen-gen dari banyak sitokin inflamasi dan gen kemokin seperti GM-CSF, IL-6, IL-2, *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α).^{11,16}

TNF- α adalah sitokin proinflamasi yang mempunyai efek yaitu agregasi dan aktivasi neutrofil dan dapat mengaktivasi endotel dengan cara meningkatkan pengeluaran molekul adesi yang berguna pada saat sekuestasi sel radang pada sel target. Pengeluaran mediator sel radang akan memicu pengaktifan agregasi neutrofil.¹²

Neutrofil sebagai sumber utama protease membentuk *Transforming Growth Factor Alpha* (TGF α) sebagai ligand dari *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR). *Epidermal Growth Factor Receptor* akan terlibat dalam proses diferensiasi sel goblet dan peningkatan produksi musin pada epitel bronkus pada penelitian in vivo pada tikus dan invitro pada sel epitel bronkus manusia.²⁰

Produk dari neutrofil memiliki implikasi dalam hipersekresi mukus. Untuk menentukan mekanisme yang berhubungan dengan efek proteolitik dari *Human Neutrophil Elastase* (HNE) dan hipersekresi mukus dilakukan penelitian berupa dilakukan stimulasi HNE selama 5-30 menit. Hasilnya HNE akan mengaktifkan EGFR kemudian menginduksi gen MUC5AC pada sel-sel goblet dan terjadi hiperplasia sel goblet dan meningkatkan sekresi mukus (Gambar 2).^{11,16,21}

Beberapa penelitian sudah menunjukkan bahwa efek asap kebakaran hutan dapat menyebabkan perubahan gambaran histologis pada saluran pernapasan terutama pada paru-paru. Namun, masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang kandungan asap kebakaran lain yang dapat menimbulkan efek pada gambaran histologis saluran pernapasan.



Gambar 2. Gambaran Histologis Mencit *Mus Muculus*¹⁶

Ringkasan

Ultrafine particle merupakan partikel berbahaya yang terkandung dalam asap kebakaran hutan. Penyebab dari perubahan gambaran histologis tersebut antara lain adanya *Ultrafine particle* dalam asap kebakaran hutan yang memicu respon inflamasi yang melibatkan PMN, neutrofil, eosinofil dan basofil, limfosit dan monosit, trombosit, protein dalam sirkulasi meliputi faktor pembekuan dan komplemen yang dihasilkan oleh hati, sel dinding pembuluh darah dan sel jaringan ikat yaitu sel mast, makrofag dan limfosit serta fibroblas yang menyintesis matriks ekstraselular. Mekanisme lain yang berperan adalah adanya mekanisme stres oksidatif yang memproduksi isoprostane yang mengaktifkan faktor transkripsi NF- κ B yang akan diikuti oleh aktivitas transkripsi gen-gen dari banyak sitokin inflamasi dan gen kemokin seperti GM-CSF, IL-6, IL-2, dan TNF- α . *Ultrafine particle* mengandung senyawa organik dan unsur anorganik metal yang bereaksi langsung dengan sel dalam saluran pernapasan dan menghasilkan ROS. *Reactive Oxidative Species* akan terlibat dalam berbagai mekanisme cedera jaringan yang meliputi kerusakan endotel disertai trombosis dan peningkatan permeabilitas; aktivasi protease dan inaktivasi anti protease, dan jejas langsung pada endotel. Adanya aktivasi protease dan inaktivasi antiprotease akibat ROS menimbulkan terjadinya ketidakseimbangan protease dan antiprotease. Ketidakseimbangan ini merupakan patogenesis terjadinya emfisema.

Simpulan

Ultrafine Particle merupakan partikel yang terkandung dalam asap kebakaran hutan yang menyebabkan perubahan gambaran histologis berupa inflamasi, emfisema, dan hipersekresi mukus pada saluran pernapasan terutama organ paru-paru.

Daftar Pustaka

1. Adi S. Pengaruh asap terhadap kesehatan manusia di kabupaten 50 kota. *Jurnal Nasional Ecomedon*. 2016;3(1):59-64.
2. Kenti F, Kasnodihardjo. Persepsi petugas sektor terkait dengan kebakaran hutan dan penanggulangannya di Provinsi Jambi. *Jurnal Ekologi Kesehatan*. 2013;12(03):243-52.

3. Kementerian Kesehatan RI. Masalah kesehatan akibat kabut asap kebakaran hutan dan lahan. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2015.
4. Bambang S, Dina B. Kejadian ISPA dan pneumonia akibat kebakaran hutan di Kabupaten Pulang Pisau Provinsi Kalimantan Tengah 2010. *Jurnal Ekologi Kesehatan*. 2015;14(3):250–8.
5. Fikri F, Faisal Y, Fachrial H. Dampak asap kebakaran hutan pada pernapasan. *Tinjauan Pustaka*. 2012;39(1):31-4.
6. Badan Nasional Penanggulangan Bencana. Gema BNPB. Jakarta: Badan Nasional Penanggulangan Bencana; 2015.
7. Thomas C, Thibaut F, Sebastien L. Modelling the spatial patterns of ignition causes and fire regime features in Southern France: implications for fire prevention policy. *Int J Wildland Fire*. 2016;25(7):785-96.
8. World Health Organization. Health guidelines for vegetation fire events. Switzerland: World Health Organization; 1999.
9. Department of The Environment and Heritage. Health impacts of ultrafine particles. Australia: Department of The Environment and Heritage; 2004.
10. Yusriani S, Tari B. Pengaruh campuran kadar erodin dalam premium terhadap emisi gas Sulfur Oksida pada kendaraan bermotor. *Jurnal Ilmiah Fakultas Teknik*. 2010;6(2):1-3.
11. Colin H, Ine H, Marriane B, Rob B, Raymond P. Ultrafine carbon black particle cause early airway inflammation and have adjuvant activity in a mouse allergic airway disease model. *J Toxicol Sci*. 2005;87(2):409-418.
12. Vinay K, Ramzi S, Stanley R. Inflamasi akut dan inflamasi kronik. Dalam: Huriwati H, Nurwany D, Nanda W, editors. *Buku Ajar Patologi Robbins*. Edisi ke-7. Jakarta: EGC; 2007.509-71.
13. Jeffrey A, Theresa A. Respiratory epithelial cells orchestrate pulmonary innate immunity. *Nat Immunol Journal*. 2014;16(10):27-35.
14. Noel A, Xiao R, Perveen, Zaman H, Rouse R, Paulsen D. Incomplete lung recovery following sub-acute inhalation of combustion derived ultrafine particles in mice. *Biomed Central Journal*. 2016;13(10):1-20.
15. Laily M, Unggul P, Arinto Y. Pengaruh emisi ultrafine pembakaran biomassa terhadap organ paru-paru mencit (*Mus Musculus*) berdasarkan gambar mikroskopis. *Jurnal Universitas Brawijaya*. 2014;2(1):1-4.
16. Francesca A, Ingrid B, Daniel K, Ingrid, Shinji T. Role oxidative stress in ultrafine particle-induced exacerbation of allergic lung inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:984-91.
17. Vinay K, Ramzi S, Stanley R. Paru dan saluran napas atas. Dalam: Huriwati H, Nurwany D, Nanda W, editors. *Buku ajar patologi Robbins*. Edisi ke-7. Jakarta: EGC; 2007. Hlm. 509-71.
18. Abboud R, Vimanlanathan S. Pathogenesis of COPD the role of protease-antiprotease imbalance in emphysema. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(4):361-7.
19. Jackson R, Ginger L. Isoprostane. *J. Lipid Res*. 2009;(SuplApril):S219-23.
20. Kohri K, Ueki I, Nadel J. Neutrofil elastase induce mucin production by ligands dependent epidermal growth faktor receptor activation. *Am J Physiol Lung Cell*. 2002;283(3):L531-40.
21. Suil K, Aaron J, Jay A. Echaderin promotes EGFR mediated cell differentiation and MUC5AC mucin expression culture human airway epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;289(6):1-5.