

MEKANISME SELULER DAN MOLEKULER REAKSI HIPERSENSITIVITAS PARU AKIBAT PAJANAN DEBU KAYU PADA PADA MENCIT (*MUS MUSCULUS*) BALB/C

Mechanism of Hypersensitivity Pneumonitis (HP) as a result from the exposure of dust
from paddy milling on mice (*Mus musculus*)BALB/C
Fakultas Kesehatan Masyarakat

Isa Ma'rufi*, Anita Dewi Prahastuti S.*, Ragil Ismi Hartanti*

Tujuan Penelitian ini adalah Menganalisis pengaruh debu kayu terhadap CD8 dan TNF- α pada darah mencit (*Mus Musculus*) BALB/C dan Menganalisis pengaruh debu kayu terhadap jumlah sel inflamasi, yaitu makrofag, limfosit, neutofil, dan sel mast pada jaringan paru mencit BALB/C, serta menjelaskan mekanisme reaksi hipersensitivitas paru akibat pajanan debu meubel kayu.

. Penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratoris dengan hewan coba mencit, rancangan penelitian yang digunakan adalah *Randomized the post test only control group design*. Pemajanan dilakukan 4 jam sehari dengan lama pajanan 2 jam pagi dengan waktu istirahat 1 jam selama 6 kali seminggu selama 4 minggu pada ruang pemajanan dalam kotak pemajanan yang berbentuk kubus dari kaca dengan ukuran 20x20x20 cm³. Konsentrasi debu mebel kayu yang dipajan adalah 0,50 mg/m³, 0,75 mg/m³, 1,00 mg/m³.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pertama pajanan debu mebel kayu meningkatkan CD-8 antara kelompok studi dibandingkan dengan kelompok kontrol pada mencit (*Mus musculus*) BALB/C. Kedua, pajanan debu mebel kayu meningkatkan TNF, pada jaringan paru antara kelompok studi dibandingkan dengan kelompok kontrol pada mencit (*Mus musculus*) BALB/C. Ketiga, pajanan debu mebel kayu meningkatkan sel mast, neutrofil, limfosit, dan makrofag pada jaringan paru antara kelompok studi dibandingkan dengan kelompok kontrol pada mencit (*Mus musculus*) BALB/C.

Keywords: Hypersensitivity Pneumonitis (HP), dust from paddy milling

*Penulis adalah Staf Pengajar Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Jember (UNEJ).

Latar Belakang

Masalah utama pada kesehatan kerja perajin mebel kayu adalah gangguan pernafasan. Hasil penelitian awal yang telah peneliti lakukan terhadap kadar debu kayu dan keluhan pernafasan perajin mebel kayu di Kabupaten Pasuruan, dengan melibatkan 100 perajin. Hampir semua perajin mengalami keluhan pernafasan, yaitu sebanyak 92 perajin, dan hanya 8 perajin yang tidak mengalami gangguan pernafasan. Dari 92 perajin yang mengalami keluhan pernafasan tersebut, terungkap bahwa perajin yang mengalami keluhan pernafasan dengan tingkat ringan sebanyak 46 perajin (50,0%), keluhan sedang 28 perajin (30,4%), serta keluhan berat 18 perajin (19,6%). Hasil pengukuran kadar debu kayu di lima perajin mebel kayu yang diukur menunjukkan kadar debu yang cukup tinggi, yaitu 3, 2212 mg/m³, 3,4230 mg/m³, 4,731 mg/m³, 3,4121 mg/m³, dan 4,3723 mg/m³ jika dibandingkan dengan Nilai Ambang Batas (NAB) yang hanya 1,00 mg/m³ (Departemen Kesehatan RI, 2002).

Pengaruh debu kayu tidak hanya menimbulkan kelainan faal paru saja pada perajin yang terpajan, tetapi dapat juga menimbulkan terjadinya reaksi hipersensitivitas yang akan mengakibatkan kerusakan jaringan paru perajin, dan pada akhirnya akan mengancam jiwa pada perajin mebel kayu. Penyakit akibat reaksi hipersensitivitas debu kayu diantaranya adalah asma kerja, *extrinsic allergic alveolitis*, pembentukan granuloma, interstisial, *bronchiolar*, dan *alveolar-filling lung diseases* (Cormier dan Schuyler, 2006; Rose, 2010). Mekanisme reaksi seluler dan molekuler hipersensitivitas akibat pajanan debu kayu sampai saat ini belum bisa dijelaskan.

Reaksi hipersensitivitas merupakan reaksi reaksi imun yang patologik, terjadi akibat respons imun yang berlebihan sehingga menimbulkan kerusakan jaringan tubuh. Reaksi hipersensitivitas dapat juga ditimbulkan sebagai reaksi yang tidak terkontrol terhadap antigen asing seperti mikroba dan antigen lingkungan noninfeksi. Pada reaksi hipersensitivitas, terbagi dalam empat tipe hipersensitivitas berdasarkan kecepatan dan mekanisme imun yang terjadi, yaitu tipe I (alergi), tipe II (sitotoksik), III (imun kompleks), dan IV (DTH) (Goldsby *et al.*, 2000; Abbas *et al.*, 2007; Abbas dan Lichtman, 2009).

Pemeran utama respon imun pada reaksi hipersensitivitas tipe I adalah Th2. IgE, sel mast, eosinofil, sedangkan mediator yang biasanya dilepaskan adalah histamin, bradikinin, TNF- α , IL-4, dan IL-1. Tipe II. Pemeran utama respon imun adalah sel NK, IgM, IgG, komplement. Tipe III pemeran utama respon imun adalah imun kompleks, IgM, IgG, komplement (C2a, C3a), neutrofil, TNF- α , IL-1, IFN- γ dan TGF- β . Dan Tipe IV pemeran respon imun adalah sel makrofar, CD4, CD8, neutrofil, TNF- α , IL-1, IFN- γ dan TGF- β (Goldsby *et al.*, 2000; Abbas *et al.*, 2007; Abbas dan Lichtman, 2009).

Tujuan Penelitian ini adalah Menganalisis pengaruh debu kayu terhadap CD8 dan TNF- α pada darah mencit (*Mus Musculus*) BALB/C dan Menganalisis pengaruh debu kayu terhadap jumlah sel inflamasi, yaitu makrofag, limfosit, neutrofil, dan sel mast pada jaringan paru mencit BALB/C, serta menjelaskan mekanisme reaksi hipersensitivitas paru akibat pajanan debu meubel kayu.

Metode Penelitian

Penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratoris dengan hewan coba mencit, rancangan penelitian yang digunakan adalah *Randomized the post test only control group design*. Pemajanan dilakukan 4 jam sehari dengan lama pajanan 2 jam pagi dengan waktu istirahat 1 jam selama 6 kali seminggu selama 4 minggu pada ruang pemajanan dalam kotak pemajanan yang berbentuk kubus dari kaca dengan ukuran 20x20x20 cm³. Konsentrasi debu mebel kayu yang dipajan adalah 0,50 mg/m³, 0,75 mg/m³, 1,00 mg/m³.

Variabel penelitian adalah variabel bebas, variabel tergantung, variabel penghubung dan variabel kendali. Variabel bebas adalah debu mebel kayu, sedangkan variabel tergantung adalah hipersensitivitas paru, CD8, TNF, sel mast, neutrofil, limfosit, dan makrofag serta gambaran histopatologi paru mencit, sedangkan variabel kendali adalah strain, berat badan, dan umur.

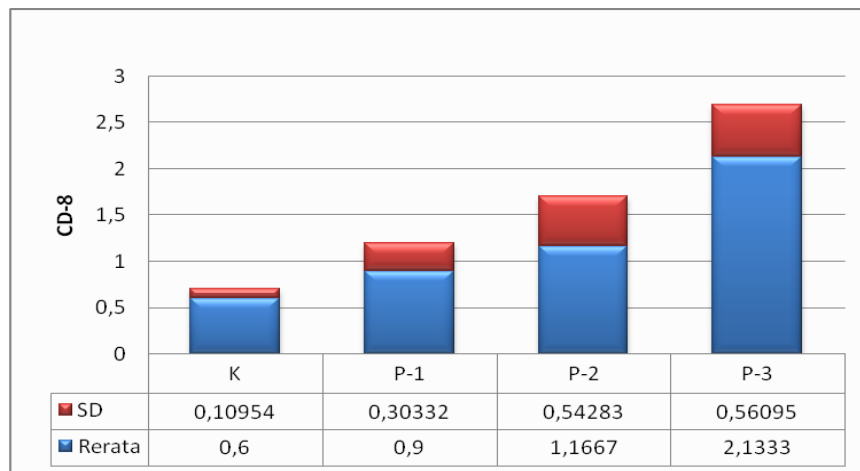
Analisis data yang digunakan dalam penelitian mekanisme pneumonitis hipersensitif (HP) akibat pajanan debu mebel kayu pada mencit (*Mus musculus*) BALB/C ini adalah: Pertama, analisis data diawali dengan melakukan uji normalitas dan uji homogenitas varians untuk data CD8, TNF, sel mast, neutrofil, limfosit, dan makrofag, serta gambaran histopatologis paru mencit. Kedua, penilaian untuk menguji hipotesis

1,2,3,4, dan 5 menggunakan uji F dalam ONE WAY ANOVA untuk uji perbedaan masing-masing variabel, disamping itu dilakukan analisis jalur, untuk melihat model mekanisme respons imun kejadian pneumonitis hipersensitif. Hasil pengujian bermakna bila $p < 0,05$. Ketiga, pengolahan data yang diperoleh dari penelitian, dilakukan analisis dengan menggunakan perangkat komputer.

Hasil dan pembahasan

Analisis CD-8 pada Jaringan Paru Mencit (*Mus musculus*) BALB/C

Pemeriksaan CD-8 dilakukan dengan metode Imunohistokimia, rerata dan SD CD-8 tampak seperti bagan di bawah ini:



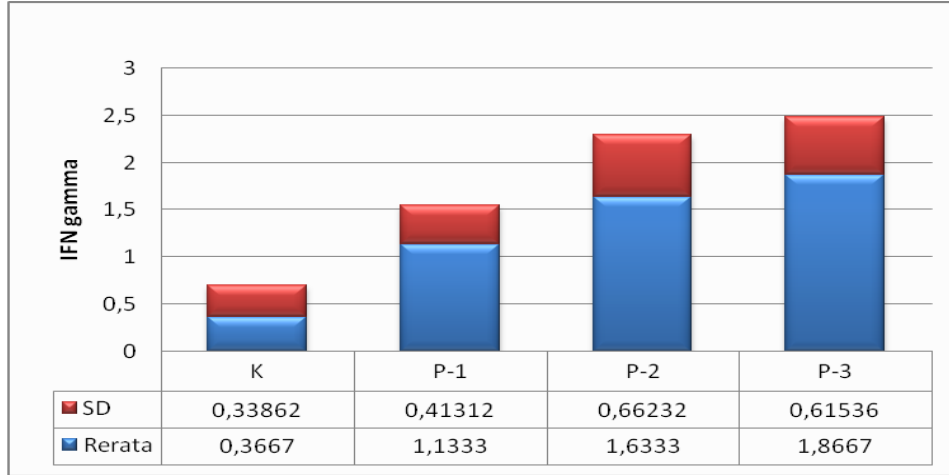
Bagan 5.4. Bagan Rerata dan SD CD8 pada Jaringan Paru Mencit (*Mus Musculus*) BALB/C

Dari bagan di atas, tampak bahwa terjadi peningkatan CD-8 antara kontrol dengan perlakuan. K rerata CD-8 adalah $0,6000 \pm 0,10954$, kemudian P-1 rerata CD-8 adalah $0,9000 \pm 0,30332$, untuk P-2 rerata CD-8 adalah $1,1667 \pm 0,54283$, sedangkan P-3 rerata CD-8 adalah $2,1333 \pm 0,56095$.

Hasil dari uji F, tampak bahwa sel mast ketika diuji beda dengan perlakuan pemberian debu mebel kayu adalah signifikan, dengan nilai $F = 26,387$ & $p = 0,000 < \alpha = 0,05$, yang berarti bahwa pemberian perlakuan debu mebel kayu berbeda bermakna terhadap peningkatan CD-8.

TNF- α pada Jaringan Paru Mencit (*Mus musculus*) BALB/C

Pemeriksaan TNF- α dilakukan dengan metode Imunohistokimia, rerata dan SD IFN- γ tampak seperti bagan di bawah ini:



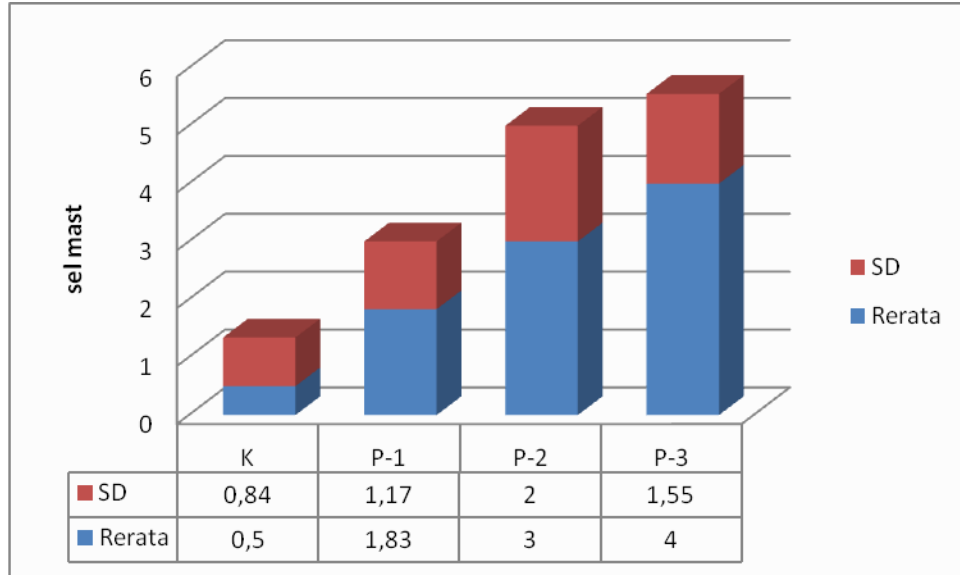
Gambar 5.6. Bagan Rerata dan SD Kadar TNF- α pada Jaringan Paru Mencit (*Mus Musculus*) BALB/C

Dari bagan di atas, tampak bahwa terjadi peningkatan TNF- α antara kontrol dengan perlakuan. K rerata TNF- α adalah $0,3667 \pm 0,33862$, kemudian P-1 rerata IFN- γ adalah $1,1333 \pm 0,41312$, untuk P-2 rerata TNF- α adalah $1,6333 \pm 0,66232$, sedangkan P-3 rerata IL-4 adalah $1,8667 \pm 0,61536$.

Hasil dari uji F, tampak bahwa sel mast ketika diuji beda dengan perlakuan pemberian debu mebel kayu adalah signifikan, dengan nilai $F = 18,425$ & $p = 0,000 < \alpha = 0,05$, yang berarti bahwa pemberian perlakuan debu mebel kayu berbeda bermakna terhadap peningkatan TNF- α .

Sel Mast pada Jaringan Paru Mencit (*Mus musculus*) BALB/C

Pemeriksaan sel mast dilakukan dengan histopatologi pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE) dengan metoda *Indirect*, hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa terjadi peningkatan sel mast antara kontrol dengan perlakuan. Untuk K rerata sel mast adalah $0,5 \pm 0,84$, kemudian P-1 rerata sel mast adalah $1,83 \pm 1,17$. Untuk P-2 rerata sel mast adalah 3 ± 2 , sedangkan P-3 rerata sel mast adalah $4 \pm 1,55$. Lebih jelasnya bisa dilihat seperti bagan di bawah ini:

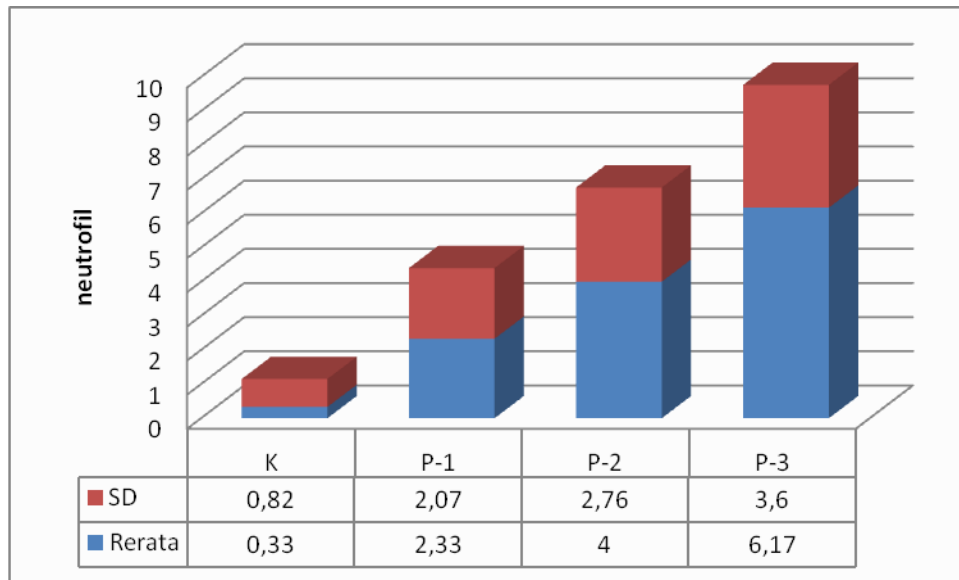


Gambar 5.8. Bagan Rerata dan SD Sel Mast pada Jaringan Paru Mencit (*Mus musculus*) BALB/C

Hasil dari uji F, tampak bahwa sel mast ketika diuji beda dengan perlakuan pemberian debu mebel kayu adalah signifikan, dengan nilai $F = 16,143$ & dengan $p=0,000 < \alpha = 0,05$, yang berarti bahwa pemberian perlakuan debu mebel kayu berbeda bermakna terhadap peningkatan sel mast.

Sel Neutrofil pada Jaringan Paru Mencit (*Mus musculus*) BALB/C

Pemeriksaan neutrofil dilakukan dengan histopatologi pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE) dengan metoda *Indirect*, hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa terjadi peningkatan neutrofil antara kontrol dengan perlakuan. Untuk K rerata neutrofil adalah $0,33 \pm 0,82$, kemudian P-1 rerata neutrofil adalah $2,33 \pm 2,07$. Untuk P-2 rerata neutrofil adalah $4 \pm 2,76$, sedangkan P-3 rerata neutrofil adalah $6,17 \pm 3,6$.

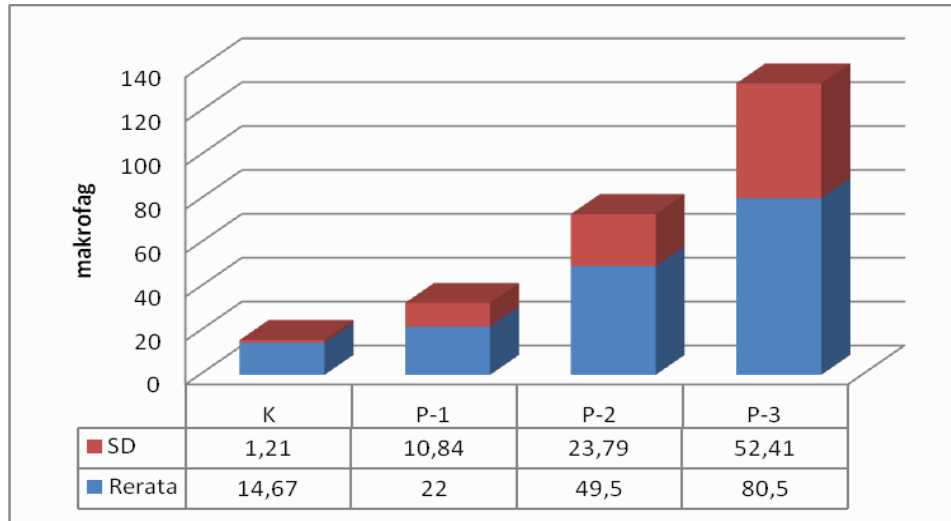


Gambar 5.9. Bagan Rerata dan SD Neutrofil pada Jaringan Paru Mencit (*Mus Musculus*) BALB/C

Hasil dari uji F, tampak bahwa neutrofil ketika diuji beda dengan perlakuan pemberian debu mebel kayu adalah signifikan, dengan nilai $F = 11,287$ & dengan $p=0,000 < \alpha = 0,05$, yang berarti bahwa pemberian perlakuan debu mebel kayu berbeda bermakna terhadap peningkatan neutrofil.

Sel Makrofag pada Jaringan Paru Mencit (*Mus musculus*) BALB/C

Pemeriksaan makrofag dilakukan dengan histopatologi pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE) dengan metoda *Indirect*, hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa terjadi peningkatan makrofag antara kontrol dengan perlakuan. Untuk K rerata makrofag adalah $14,67 \pm 1,21$, kemudian P-1 rerata makrofag adalah $22 \pm 10,84$. Untuk P-2 rerata makrofag adalah $49,5 \pm 23,79$, sedangkan P-3 rerata makrofag adalah $80,5 \pm 52,41$.

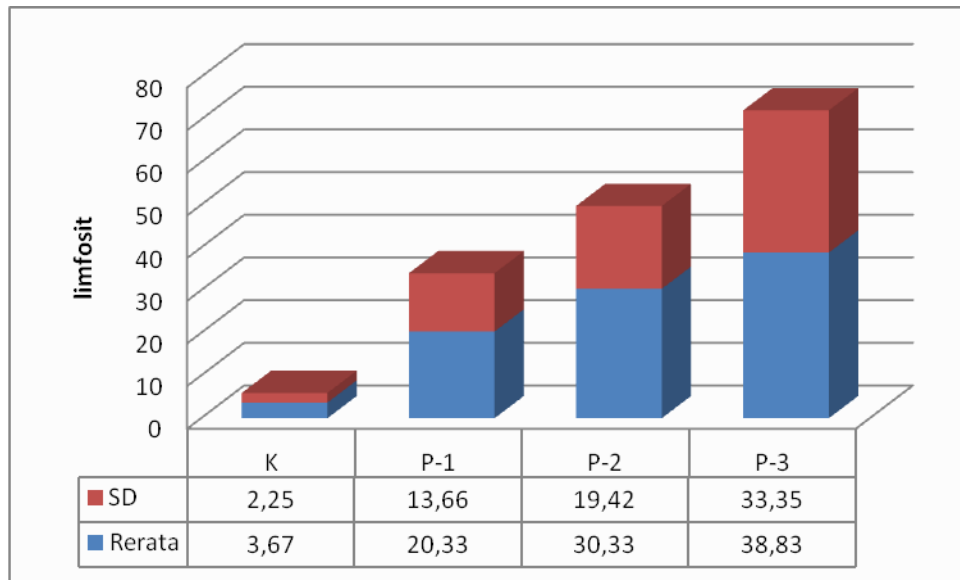


Gambar 5.11. Bagan Rerata dan SD Makrofag pada Jaringan Paru Mencit (*Mus musculus*) BALB/C

Hasil dari uji F, tampak bahwa makrofag ketika diuji beda dengan perlakuan pemberian debu mebel kayu adalah signifikan, dengan nilai $F = 11,090$ & dengan $\alpha = 0,05$, yang berarti bahwa pemberian perlakuan debu mebel kayu berbeda bermakna terhadap peningkatan makrofag.

Sel Limfosit pada Jaringan Paru Mencit (*Mus musculus*) BALB/C

Pemeriksaan limfosit dilakukan dengan histopatologi pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE) dengan metoda *Indirect*, hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa terjadi peningkatan limfosit antara kontrol dengan perlakuan. Untuk K rerata limfosit adalah $3,67 \pm 2,25$, kemudian P-1 rerata limfosit adalah $20,33 \pm 13,66$. Untuk P-2 rerata limfosit adalah $30,33 \pm 19,42$, sedangkan P-3 rerata limfosit adalah $38,83 \pm 33,35$.

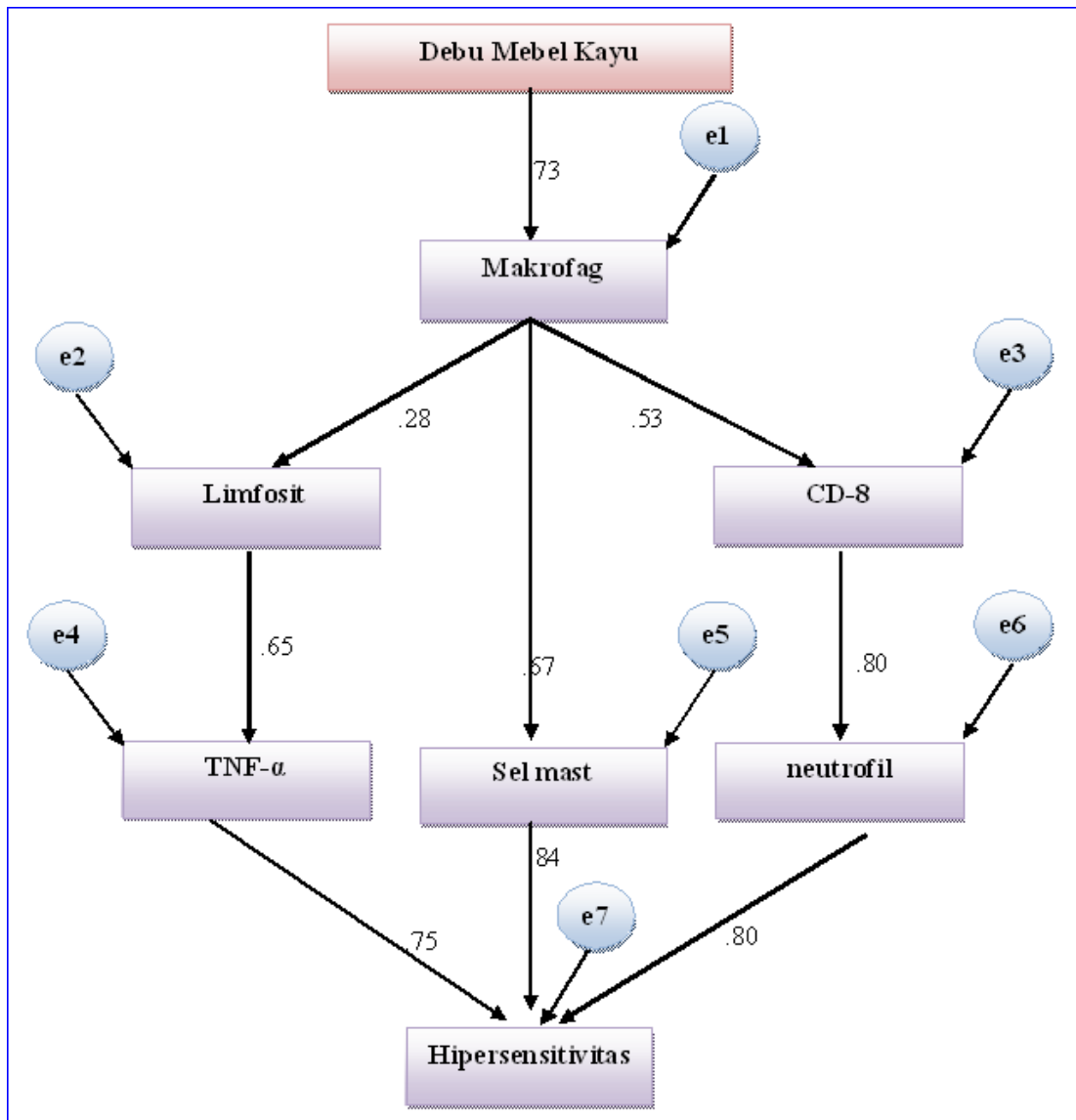


Gambar 5.10. Bagan Rerata dan SD Limfosit pada Jaringan Paru Mencit (*Mus Musculus*) BALB/C

Hasil dari uji F, tampak bahwa limfosit etika diuji beda dengan perlakuan pemberian debu mebel kayu adalah signifikan, dengan nilai $F = 6,875$ & dengan $p=0,002 < \alpha = 0,05$, yang berarti bahwa pemberian perlakuan debu mebel kayu berbeda bermakna terhadap peningkatan limfosit.

Mekanisme Reaksi Hipersensitivitas Akibat Paparan Debu Mebel kayu pada Mencit (*Mus musculus*) BALB/C

Hasil Analisis jalur terhadap model mekanisme respons imun kejadian pneumonitis hipersensitif (HP) akibat paparan debu mebel kayu pada mencit (*Mus musculus*) BALB/C melalui variabel jumlah makrofag, IL-4, CD-8, IgE, IFN- γ , sel mast, dan neutrofil adalah sebagai berikut:



Gambar 5. 14. Hasil Analisis Jalur HP akibat Pajanan Debu Mebel kayu

Kesimpulan

Hasil penelitian di atas dapat disimpulkan, pertama pajanan debu mebel kayu meningkatkan CD-8 antara kelompok studi dibandingkan dengan kelompok kontrol pada mencit (*Mus musculus*) BALB/C. Kedua, pajanan debu mebel kayu meningkatkan TNF, pada jaringan paru antara kelompok studi dibandingkan dengan kelompok kontrol pada mencit (*Mus musculus*) BALB/C. Ketiga, pajanan debu mebel kayu meningkatkan sel mast, neutrofil, limfosit, dan makrofag pada jaringan paru antara kelompok studi dibandingkan dengan kelompok kontrol pada mencit (*Mus musculus*) BALB/C.

Daftar Pustaka

- Abbas AK and Lichtman AH, 2009. Basic immunology: Functions and disorders of the immune system, 3rd edition. Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Abbas AK, Lichtman AH, and Pillai S, 2007. Innate immunity. In Abbas AK (ed). Cellular and molecular immunology, 6nd edition. Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Algranti E, Mendonça EMC, Ali SA, Kokron CM, Raile V, 2005. Occupational asthma caused by Ipe (*Tabebuia spp*) dust. *J Invest Allergol Clin Immunol*; Vol. 15(1): 81-83.
- Alsagaff H dan Mukty A, 2006. Dasar-dasar ilmu penyakit paru. Surabaya: Airlangga University Press.
- Baratawidjaja KG, 2004. Imunologi dasar. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Baur X, Chen Z, and Marczynski B, 2001. Respiratory diseases caused by occupational exposure to 1,5 naphthalene-diisocyanate (NDI): Results of workplace related challenge tests and antibody analyses. *Am J Ind Med*, 30: 48-55.
- Barrera L, Felipe M, Joaquín, Andrea E, Ana C.Z, and Emma I, 2008. Functional diversity of T-cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*, 44–55.
- Barrios RJ, 2008. Hypersensitivity pneumonitis: Histopathology. *Arch Lab Med*, 132: 199-203.
- Baur X, Chen Z, and Marczynski B, 2001. Respiratory diseases caused by occupational exposure to 1,5 naphthalene-diisocyanate (NDI): Results of workplace related challenge tests and antibody analyses. *Am J Ind Med*, 30: 48-55.
- Bogaert P, Kurt GT, Naessens T, and Grooten J, 2009. Where asthma and hypersensitivity pneumonitis meet and differ: Non-eosinophilic severe asthma. *J Pathol*, 174: 3–13.
- Borm PJ, Schins R, and Denhaag TJ, 1996. Cross-shift changes in blood inflammatory marks occur in the absence of airway obstruction in worker's exposed to grain dust. *Chest*, 109: 1078-1085.
- Brown GM, Brown DM, and Donaldson K, 1992. Persistent inflammation and impaired chemotaxis of alveolar macrophage on casseation of dust exposure. *Environ Health Perspect*, 97:91-94.

- Bosan IB dan Okpapi JU, 2004. Respiratory symptoms and ventilator function impairment among wood workers in the Savannah Belt of Northern. *Annals of African Medicine*. Vol. 3 (1): 22 – 2.
- Cavaillon JM, and Duff G, 1999. Cytokines the cellular mechanism of inflammation. In Theze J (ed). *The cytokine network and immune function*. Oxford: Oxford University Press.
- Cormier Y and Schuyler M, 2006. Hypersensitivity pneumonitis and organic dust toxic syndromes. In Bernstein L (ed), *Asthma in the workplace*. 3th edition. New York: Taylor & Francis Goup.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, *Keputusan Menteri Kesehatan RI, No. 1407/MENKES/SK/XI/2002/, Pedoman Pengendalian Dampak Pencemaran Udara*, 19 Nopember 2002.
- Eire MA, Pineda F, Losada V, Cuesta CG, Menéndez V M, 2006. Occupational Rhinitis and Asthma dueto Cedroarana (*Cedrelinga catenaeformis Ducke*) Wood Dust Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. Vol. 16(6): 385-387
- Estlander T, Jolanki R, Alanko K, Kanerva , 2001. Occupational allergic contact dermatitis caused by wood dusts. *Contact Dermatitis* 44;4: 213-7.
- Garces Sotillos MM, Blanco Carmona JG, Juste Picon S, Rodriguez Gaston P, Perez Gimenez R, Alonso Gil L, 1995. Occupational asthma and contact urticaria caused by mukali wood dust (*Aningeria robusta*). *J Investig Allergol Clin Immunol* 5;2: 113-4.
- Ganong, William F, 1999. *Fisiologi Kedokteran (Review of Medical Physiology)*, Terjemahan dr M Djauhari Widjajakusumah, Edisi 17. Jakarta: EGC (Penerbit Buku Kedokteran).
- Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA, 2000. *Kuby Immunology*, 4nd edition. New York: WH Freeman and Company.
- Gunardi S, 2007. *Anatomi sistem pernafasan*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Guyton AC, 2001. *Buku Teks Fisiologi Kedokteran*, Alih bahasa Adji Dharma dan Lukmanto. Jakarta: EGC.
- Imbus HM, 2002. Wood Dust. In *Physical and Biological Hazards of the Workplace*, Second Edition, Edited by Peter H. Wald and Gregg M. Stave. New York: John Wiley & Sons, Inc.

- Kresno SB, 2010. *Imunologi: Diagnosis dan prosedur laboratorium*. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Mangkunegoro H, 2003. *Diagnosis dan Penilaian Cacat Pada Penyakit Paru Kerja, Bagian Pulmonologi FKUI, Unit Paru RS Persahabatan*. Jakarta: Balai Penerbit UI.
- Meding B, Ahman M, Karlberg AT. Skin symptoms and contact allergy in woodwork teachers. *Contact Dermatitis* 34;3: 185-90
- Mukono HJ, 1997. *Pencemaran udara dan pengaruhnya terhadap gangguan saluran pernafasan*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Mukono HJ, 2005. *Toksikologi lingkungan*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Naiem MF, 1992. *Studi kapasitas maksimal para pekerja yang terpapar debu kayu pada industri mebel sektor informal di Kelurahan Jatinegara Jakarta Timur*. Tesis. Jakarta: Universitas Indoensia.
- Parkers WR, 1982. *Occupational lung disorders*. 2nd edition. London: Butterwort.
- Quirce S and Sastre J, 2008. *Hypersensitivity pneumonitis in the workplace*. Allergic Diseases Resource Center. World Allergy Organization - Allergic Diseases Resource Center.htm
- Rantam FA, 2003. *Metode imunologi*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Rose CS, 2010. *Hypersensitivity pneumonitis*. In Murray and Nadel's. *Textbook of Respiratory Medicine*. 4nd edition. Philadelphia: Elsevier Inc.
- Schins RPF, 1996. *Biomarkes of mineral dust induced lung disorders. Molekuler epidemiologic studies in coal workers*. Proefschrift: Universiteit Maastricht.
- Schlunssen V, Skovsted TA, Schaumburg I, Skov PS, Sigsgaard T, 2004. *Wood dust sensitization among Danish woodworkers*. *Am J Ind Med* 46;4 408-9.
- Sudiana IK, 2007. *Teknologi ilmu jaringan dan imunohistokimia*. Surabaya: Sarwono-Sagung Seto.
- Sumakmur, PK, 2002. *Higiene perusahaan dan keselamatan kerja*, Jakarta: PT Gunung Agung.
- Sumakmur PK, 2000. *Higiene perusahaan dan keselamatan kerja*. Jakarta: PT Gunung Agung.
- Tjen D, 1999. *Pengaruh Debu Terhadap Kesehatan Paru*. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.

- Triatmo W, Adi MS, Yusniar HD, 2006. Paparan Debu Kayu Dan Gangguan Fungsi Paru Pada Pekerja Mebel (Studi di PT Alis Jaya Ciptatama). *J Kesehat Lingkung Indones*. Vol.5 No.2.
- Vandenplas O, Malo JL, and Saetta M, 1993. Occupational asthma and extrinsic alveolitis due to isocyanates: Current status and prespectives. *Br J Ind Med*, 50: 213-228.
- Yunus, F, 2000. Dampak debu industri pada pekerja. *Cermin Dunia Kedokteran Respir*: 5-34.
- WHO, 1999. International statistical classification of deseases and related health problems (ICD-10). In occupational health. WHO/SDE/OEH/99.11.