

**TESIS**

**PENGARUH PAPARAN BENZENA**  
**TERHADAP KADAR IL-6 DAN TNF- $\alpha$**   
**PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR**  
*(Rattus norvegicus)*



**REGINA RENGLI PUTRI WAHYUNI**

**04112682226003**

**PROGRAM STUDI BIOMEDIK**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**  
**2024**

**TESIS**

**PENGARUH PAPARAN BENZENA  
TERHADAP KADAR IL-6 DAN TNF- $\alpha$   
PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR  
(*Rattus norvegicus*)**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
Magister Biomedik (M. Biomed)**



**REGINA RENGLI PUTRI WAHYUNI**

**04112682226003**

**PROGRAM STUDI BIOMEDIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2024**

**TESIS**

**PENGARUH PAPARAN BENZENA  
TERHADAP KADAR IL-6 DAN TNF- $\alpha$   
PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR  
(*Rattus norvegicus*)**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
Magister Biomedik (M. Biomed)**



**REGINA RENCSI PUTRI WAHYUNI**

**04112682226003**

**PROGRAM STUDI BIOMEDIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2024**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**PENGARUH PAPARAN BENZENA  
TERHADAP KADAR IL-6 DAN TNF- $\alpha$   
PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR (*Rattus norvegicus*)**

**LAPORAN AKHIR TESIS**

Diajukan Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat Memperoleh Gelar  
Magister Biomedik (M.Biomed)

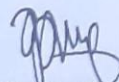
Oleh:

**REGINA RENGLI PUTRI WAHYUNI  
04112682226003**

Palembang, 27 Mei 2024

Pembimbing I

Pembimbing II



**Dr. dr. Phey Liana, Sp.PK (K)**  
NIP 198108032006042001



**dr. Nurmalia P S, Sp. PK, M.Si. Med**  
NIP 197210312002122003

Mengetahui,

An. Dekan

Wakil Bidang Kemahasiswaan dan Alumni



**Heranti Indah Lestari**  
NIP 197610092008012015

## HALAMAN PERSETUJUAN


Karya tulis ilmiah berupa Tesis ini dengan judul "*Pengaruh Paparan Benzena Terhadap Kadar IL-6 Dan TNF- $\alpha$  Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (Rattus norvegicus)*" telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Magister Biomedik Universitas Sriwijaya pada tanggal 27 Mei 2024

Palembang, 27 Mei 2024

Tim penguji Karya Tulis Ilmiah berupa Tesis

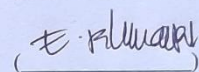
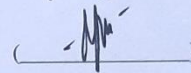
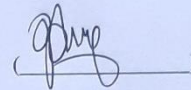
Ketua :

1. Dr. dr. Zen Hafy M. Biomed  
NIP 197212291998031002



Anggota :

1. Dr. dr. Phey Liana, Sp.PK (K)  
NIP 198108032006042001
2. dr. Nurmalia Purnama Sari , Sp. PK, M.Si. Med  
NIP 197210312002122003
3. Prof. Dr.dr. Mgs. M. Irsan Saleh. M. Biomed  
NIP 196609291996011001
4. dr. Eny Rahmawati, MSc, SpPK (K)  
NIP 197002132002122001



Mengetahui,  
Dekan Fakultas Kedokteran

Ketua Program Studi

dr. Syarif Husin, M.S  
NIP 196112091992031003



Dr. dr. Zen Hafy M. Biomed  
NIP 197212291998031002

## HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Regina Rengsi Putri Wahyuni

NIM : 04112682226003

Judul : Pengaruh Paparan Benzena Terhadap Kadar IL-6 Dan TNF- $\alpha$  Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*).

Menyatakan bahwa Tesis saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/ *plagiat*. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/*plagiat* dalam Tesis ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 27 Mei 2024



Regina Rengsi Putri Wahyuni

v

Universitas Sriwijaya

v

Universitas Sriwijaya

## ABSTRAK

### **Pengaruh Paparan Benzena Terhadap Kadar IL-6 Dan TNF- $\alpha$ Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*)**

**Latar belakang:** Benzena merupakan salah satu zat kimia yang karsinogenik bagi manusia dan hewan yang dapat menurunkan jumlah sel darah dan menyebabkan keracunan kronis hingga leukimia. Senyawa benzena yang masuk ke dalam tubuh bersifat imunotoksik. Benzena diidentifikasi sebagai karsinogen lingkungan oleh Badan Internasional untuk penelitian kanker. Benzena mampu merusak sistem imun sehingga menyebabkan berkurangnya jumlah sel imun. Paparan benzena tingkat rendah dalam jangka panjang juga dapat menurunkan jumlah sel darah dan meningkatkan risiko kanker. Belum banyak penjelasan tentang pengaruh paparan benzena terhadap sitokin proinflamasi (IL-6 dan TNF- $\alpha$ ). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh paparan benzena terhadap kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  pada tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*).

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental secara *in vivo* dengan rancangan penelitian *post test with control group design* menggunakan tikus putih jantan galur wistar yang diberi paparan benzena 5 ppm, 10 ppm dan 20 ppm secara inhalasi selama 8jam/ hari selama hari kerja (Senin-Jumat) selama 28 hari. Pengukuran IL-6 dan TNF- $\alpha$  menggunakan metode ELISA.

**Hasil:** Berdasarkan hasil rata-rata IL-6 dan TNF- $\alpha$  yang diberi paparan mengalami peningkatan kadar. Paparan benzena 5, 10 dan 20 ppm secara inhalasi memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kadar IL-6 ( $p \leq 0,001$ ) dan TNF- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ).

**Kesimpulan:** Paparan benzena 5 ppm, 10 ppm dan 20 ppm secara inhalasi dapat menaikkan kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  pada tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*).

**Kata kunci :** Benzena, Interleukin 6 (IL-6), Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- $\alpha$ )

## ABSTRACT

### **Effect of Benzene Exposure on IL-6 And TNF- $\alpha$ Levels in Male White Rats of Wistar Strain (*Rattus Norvegicus*)**

**Background:** Benzene is a chemical that is carcinogenic to humans and animals and can reduce the number of blood cells and cause chronic poisoning and even leukemia. Benzene compounds that enter the body are immunotoxic. Benzene was identified as an environmental carcinogen by the International Agency for Research on Cancer. Benzene can damage the immune system, causing a reduction in the number of immune cells. Long-term exposure to low levels of benzene can also reduce blood cell counts and increase the risk of cancer. There is not much explanation about the effect of benzene exposure on pro-inflammatory cytokines (IL-6 and TNF- $\alpha$ ). This study aims to determine the effect of benzene exposure on IL-6 and TNF- $\alpha$  levels in male white Wistar rats (*Rattus norvegicus*).

**Methods:** This research is an in vivo experimental study with a post-test with a control group design using male Wistar white male rats that were exposed to 5 ppm, 10 ppm, and 20 ppm benzene by inhalation for 8 hours/day during weekdays (Monday-Friday) for 28 days. IL-6 and TNF- $\alpha$  were measured using the ELISA method.

**Results:** Based on the results, the average levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  that were given exposure increased. Exposure to 5, 10, and 20 ppm benzene by inhalation had a significant effect on levels of IL-6 ( $p \leq 0.001$ ) and TNF- $\alpha$  ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Exposure to 5 ppm, 10 ppm, and 20 ppm benzene by inhalation can increase IL-6 and TNF- $\alpha$  levels in male Wistar white rats (*Rattus norvegicus*).

**Keyword:** *Benzene, Interleukin 6 (IL-6), Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- $\alpha$ )*



## RINGKASAN

PENGARUH PAPARAN BENZENA TERHADAP KADAR IL-6 DAN TNF- $\alpha$  PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR (*Rattus norvegicus*)

Karya tulis ilmiah berupa Tesis, 20 Mei 2024

Regina Rengsi Putri Wahyuni; Dibimbing oleh Dr. dr. Phey Liana, Sp.PK (K) dan dr. Nurmalia Purnama Sari, Sp. PK, M.Si. Med.

Program Studi Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

V + 90 halaman, 8 tabel, 4 gambar, 19 lampiran

Benzena merupakan salah satu zat kimia yang bersifat karsinogenik bagi manusia dan hewan yang dapat menurunkan jumlah sel darah serta menyebabkan keracunan kronis hingga leukimia. Senyawa benzena yang masuk ke dalam tubuh bersifat imunotoksik dan immunosupresif karena memiliki zat karsinogen berupa benzokuinon. Oleh karena itu benzena diidentifikasi sebagai karsinogen lingkungan oleh Badan Internasional untuk penelitian kanker. Benzena mampu merusak sistem imun sehingga menyebabkan berkurangnya jumlah sel imun dan terjadi mutasi pada organ imun termasuk sumsum tulang, limpa dan hati. Paparan benzena tingkat rendah dalam jangka panjang juga dapat menyebabkan penurunan jumlah sel darah dan meningkatkan risiko terjadinya kanker. Belum banyak penjelasan tentang pengaruh paparan benzena terhadap sel sitokin proinflamasi terutama sitokin IL-6 dan TNF- $\alpha$ . Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh paparan benzena terhadap kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  pada tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*). Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental secara in vivo dengan rancangan penelitian *post test with control group design* yang menggunakan tikus putih jantan galur wistar yang diberi paparan benzena 5 ppm, 10 ppm dan 20 ppm secara inhalasi selama 8jam/ hari selama hari kerja (Senin-Jumat) selama 28 hari. Pengukuran IL-6 dan TNF- $\alpha$  menggunakan metode ELISA. Paparan benzena yang diberikan dapat menaikkan kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$ . Hasil analisis memperoleh nilai ( $p \leq 0,001$ ) artinya terdapat pengaruh yang bermakna antar kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada pemeriksaan IL-6 dan TNF- $\alpha$ . Hasil tersebut menyatakan bahwa perlakuan yang diberikan dapat mempengaruhi secara signifikan terhadap kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$ . Dapat disimpulkan bahwa paparan benzena 5, 10 dan 20 ppm berpengaruh terhadap kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$ . Saran pada penelitian ini sebaiknya dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui pengaruh pemberian benzena terhadap kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  melalui jalur kulit dan jalur inhalasi dan untuk pekerja yang menggunakan benzena sebagai bahan baku kimia agar menggunakan pelindung diri guna mengurangi efek paparan benzena yang terjadi.

**Kata Kunci** : Benzena, Interleukin 6, Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- $\alpha$ )

**Kepustakaan** : 34

## SUMMARY

EFFECT OF BENZENE EXPOSURE ON IL-6 AND TNF- $\alpha$  LEVELS IN MALE WHITE RATS OF WISTAR STRAIN (*Rattus norvegicus*)  
Scientific Paper in the form of Thesis, 20 May 2024.

Regina Rengsi Putri Wahyuni; supervised by Dr. dr. Phey Liana, Sp.PK (K) and dr. Nurmalia Purnama Sari , Sp. PK, M.Si. Med.

Magister of Biomedicine, Faculty of Medicine, Sriwijaya University.

V + 90 papers, 8 tables, 4 pictures, 19 Attachements

Benzene is a chemical that is carcinogenic to humans and animals and can reduce the number of blood cells and cause chronic poisoning and even leukemia. Benzene compounds that enter the body are immunotoxic and immunosuppressive because they contain carcinogens in the form of benzoquinone. Benzene was therefore identified as an environmental carcinogen by the International Agency for Research on Cancer. Benzene can damage the immune system, causing a reduction in the number of immune cells and mutations in immune organs including the bone marrow, spleen, and liver. Long-term exposure to low levels of benzene can also cause a decrease in blood cell counts and increase the risk of cancer. There is not much explanation about the effect of benzene exposure on pro-inflammatory cytokine cells, especially IL-6 and TNF- $\alpha$  cytokines. This study aims to determine the effect of benzene exposure on IL-6 and TNF- $\alpha$  levels in male white Wistar rats (*Rattus norvegicus*). This research is an in vivo experimental study with a post-test with control group design using male Wistar white male rats that were exposed to 5 ppm, 10 ppm, and 20 ppm benzene by inhalation for 8 hours/day during weekdays (Monday-Friday) for 28 days. IL-6 and TNF- $\alpha$  were measured using the ELISA method. Exposure to benzene can increase IL-6 and TNF- $\alpha$  levels. The results of the analysis obtained a value of ( $p \leq 0.001$ ), meaning that there was a significant influence between the control group and the treatment group on the IL-6 and TNF- $\alpha$  examination. These results stated that the treatment given could significantly influence the levels of IL-6 and TNF- $\alpha$ . It can be concluded that exposure to 5, 10, and 20 ppm benzene affects IL-6 and TNF- $\alpha$  levels. Suggestions for this research are that further research should be carried out to determine the effect of administering benzene on IL-6 and TNF- $\alpha$  levels via the skin route and inhalation route and for workers who use benzene as a chemical raw material to use personal protection to reduce the effects of benzene exposure that occurs.

**Keyword** : *Benzene, Interkeukin 6, Tumor Necrosis Factor alpha*

**Citations** : 34

## KATA PENGANTAR

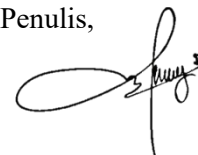
Puji dan syukur penulis haturkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “Pengaruh Paparan Benzena Terhadap Kadar IL-6 Dan TNF- $\alpha$  Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*)” tepat pada waktunya. Tesis ini disusun untuk memenuhi persyaratan memperoleh gelar Magister Biomedik (M. Biomed). Dalam penyusunan tesis ini penulis mengucapkan terima kasih banyak baik secara langsung maupun tidak langsung kepada:

1. Prof. Dr. Taufiq Marwa, SE, M. Si selaku rektor Universitas Sriwijaya.
2. dr. Syarif Husin, M.S selaku dekan fakultas kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang.
3. Dr. dr. Zen Hafy M. Biomed selaku ketua prodi Magister Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang.
4. Dr. dr. Phey Liana, Sp.PK (K) selaku pembimbing I dan dr. Nurmalia Purnama Sari, Sp. PK, M.Si. Med selaku pembimbing II yang telah memberi banyak masukan dan bimbingan dalam penyusunan karya tulis ini.
5. Prof. Dr.dr. Mgs. M Irsan Saleh. M.Biomed selaku penguji I Dr. dr. Zen Hafy M. Biomed selaku penguji II dan dr. Eny Rahmawati, MSc, SpPK (K) selaku penguji III yang selalu memberi masukan dan nasehat dalam pembuatan karya tulis ini.
6. Bapak P. Hutahaeen, ibu Maria Margaretha Supriyati, S. Pd dan Cristoper Lumban Toruan yang selalu memberikan dukungan baik secara moral maupun material serta nasehat dan saran yang tiada henti dalam pengerjaan karya tulis ini.

Penulis menyadari bahwa tesis ini tidak luput dari kesalahan oleh karena itu, saran dan kritik yang membangun menjadi dukungan yang berarti pada tesis ini. Penulis mengharapkan semoga tesis ini dapat memberikan sumbangan pikiran yang berguna bagi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya serta perkembangan ilmu pendidikan.

Palembang, 27 Mei 2024

Penulis,



Regina Rengsi P W

## UCAPAN TERIMA KASIH

Karya Tulis ini saya persembahkan kepada mereka yang saya cintai dan hormati terkhusus kepada:

1. Kepada Tuhan Yesus Kristus yang selalu menolong dan memberikan jalan kepada saya agar saya dipermudahkan.
2. Kepada Bapak saya P. Hutahaean dan Ibu saya Maria Margaretha Supriyati br. Tambunan., S. Pd yang telah memberikan dukungan secara moral dan material yang tiada henti serta doa yang terus mereka panjatkan demi kesuksesan saya.
3. Kepada Cristoper Lumban Toruan seseorang yang spesial di hidup penulis terima kasih untuk cinta, semangat dan motivasi yang telah diberikan kepada penulis selama studi magister ini.
4. Kepada sepupu saya Hanny Dwi Safitri, Dewi Purnama Sari dan Tri Anggraini Mulyati yang telah mendoakan dan memberikan dukungan penuh untuk kesuksesan saya.
5. Kepada sahabat yang saya sayangi Krismorika Lae yang telah memberikan bimbingan serta dukungan baik secara mental maupun material serta selalu ada bersama saya memberikan dukungan.
6. Seluruh teman saat senang dan saat duka serta teman-teman seperjuangan mahasiswa Magister Biomedik angkatan 2022. Terimakasih untuk semua kenangan dan suka duka selama 2 tahun ini.
7. Teman-teman alumni DIV Teknologi Laboratorium Medik Angkatan 2016 Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Musi Charitas Palembang terkhusus kepada sahabat saya Maria Erita, Ruth Ratasia, Yulia Dewi, Florensia dan Dewi Maryam.
8. Kepada Platform Google yang telah memberikan informasi yang berguna untuk menunjang isi dari thesis saya.

### **MOTTO :**

”BERSYUKURLAH DALAM SEGALA HAL, SEBAB ITULAH YANG  
DIKEHENDAKI ALLAH DI DALAM KRISTUS YESUS BAGI KAMU”

1 Tesalonika 5:18

## HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Regina Rengsi Putri Wahyuni

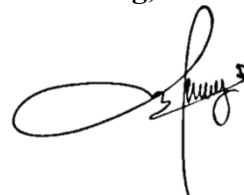
NIM : 04112682226003

Judul : Pengaruh Paparan Benzena Terhadap Kadar IL-6 Dan TNF- $\alpha$  Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*).

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*)

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun

**Palembang, 27 Mei 2024**



**Regina Rengsi Putri Wahyuni**

**04112682226003**

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
Halaman Pengesahan .....	ii
Halaman Persetujuan.....	iii
Halaman Pernyataan Integritas .....	v
Abstrak .....	vi
Abstract .....	vii
Ringkasan.....	viii
Summary .....	ix
Kata Pengantar .....	ix
Ucapan Terima Kasih .....	x
Halaman Pernyataan Persetujuan Publikasi .....	xi
Daftar Isi.....	xii
Daftar Tabel.....	xv
Daftar Gambar.....	xvi
Daftar Singkatan.....	xvii
<b>BAB I. PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1 1. Latar Belakang .....	1
1 2. Rumusan Masalah.....	4
1 3. Tujuan Penelitian .....	4
1.3.1. Tujuan Umum .....	4
1.3.2. Tujuan Khusus .....	4
1 4. Hipotesis .....	4
1 5. Manfaat Penelitian .....	5
1.5.1. Manfaat Teoritis .....	5
1.5.2. Manfaat Aplikatif .....	5
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>6</b>
2. 1. Benzena.....	6
2.1.1. Pengertian Benzena.....	6
2.1.2. Karakteristik Benzena .....	7
2.1.3. Sumber Benzena.....	7
2.1.4. Fungsi Benzena .....	8
2.1.5. Benzena sebagai Zat Karsinogenik .....	9
2.1.6. Nilai Ambang Batas Benzena.....	10

2. 2.	Interleukin 6 (IL-6) .....	11
2.2.1.	Pengertian Interleukin 6 (IL-6) .....	11
2.2.2.	Sumber Interleukin 6 (IL-6) .....	11
2.2.3.	Proses Aktivasi Interleukin 6 (IL-6).....	12
2.2.4.	Metode Pemeriksaan Interleukin 6 (IL-6).....	13
2.2.5.	Prinsip Pemeriksaan Interleukin 6 (IL-6).....	14
2.2.6.	Faktor yang Mempengaruhi Hasil Pemeriksaan .....	15
2. 3.	Tumor Necrosis Factor alpha (TNF-a).....	15
2.3.1.	Pengertian Tumor Necrosis Factor alpha (TNF-a).....	15
2.3.2.	Proses Aktivasi Tumor Necrosis Factor alpha (TNF-a).....	16
2.3.3.	Metode Pemeriksaan Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- $\alpha$ ).....	16
2.3.4.	Prinsip Pemeriksaan Tumor Necrosis Factor alpha (TNF-a).....	18
2.3.5.	Faktor yang Mempengaruhi Hasil Pemeriksaan .....	18
2. 4.	Pengaruh Benzena Terhadap IL-6 dan TNF-a .....	19
2. 5.	Kerangka Teori.....	21
2. 6.	Kerangka Konsep.....	22

<b>BAB III. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>23</b>	
3. 1.	Jenis Penelitian.....	23
3. 2.	Waktu dan Tempat Penelitian.....	23
3. 3.	Populasi dan Sampel .....	23
3.3.1.	Populasi Penelitian .....	23
3.3.2.	Besar Sampel Hewan Coba.....	24
3.3.3.	Sampel Penelitian.....	25
3.3.4.	Kriteria Inklusi .....	26
3.3.5.	Kriteria Eksklusi.....	26
3. 4.	Variabel Penelitian .....	26
3.4.1.	Variabel Terikat ( <i>Dependent variable</i> ).....	26
3.4.2.	Variabel Bebas ( <i>Independent variable</i> ).....	26
3. 5.	Definisi Operasional .....	27
3. 6.	Pengambilan Sampel.....	28
3. 7.	Pengumpulan Data .....	28
3. 8.	Instrumen Kerja .....	28
3.8.1.	Alat.....	28
3.8.2.	Bahan.....	29
3. 9.	Dasar Pemilihan Dosis .....	29

3. 10. Prosedur Kerja .....	29
3.10.1. Persiapan dan Pemeliharaan Hewan Coba .....	29
3.10.2. Pembuatan Konsentrasi Benzena .....	29
3.10.3. Perlakuan Hewan Coba .....	30
3.10.4. Proses Inhalasi Benzena .....	31
3.10.5. Pengolahan Sampel .....	31
3.10.6. Pemeriksaan Kadar IL-6 .....	33
3.10.7. Pemeriksaan Kadar TNF-a .....	34
3. 11. Cara Pengolahan Dan Analisis Data .....	35
3.11.1. Cara Pengolahan Data .....	35
3.11.2. Analisis Data .....	35
3. 12. Alur Kerja .....	37
<b>BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>38</b>
4. 1. Hasil .....	38
4. 1. 1. Interleukin- 6 .....	38
4. 1. 2. Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- $\alpha$ ) .....	41
4. 2. Pembahasan.....	43
<b>BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>48</b>
6. 1. Kesimpulan .....	48
6. 2. Saran .....	48
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>49</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>53</b>



## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
Tabel. 2. 1. Karakteristik Fisik dan Kimia Benzena .....	7
Tabel. 3. 1. Definisi Operasional.....	27
Tabel 4. 1. Hasil pemeriksaan kadar IL-6 (ng/L) pada sampel .....	39
Tabel 4. 2. Hasil Uji Normalitas IL-6 pada sampel.....	39
Tabel 4. 3. Hasil Uji One Way Anova IL-6 pada kelompok sampel .....	40
Tabel 4. 4. Hasil Uji Post Hoc Games Howell IL-6 pada sampel.....	40
Tabel 4. 5. Hasil pemeriksaan TNF- $\alpha$ (ng/L) pada sampel .....	41
Tabel 4. 6. Hasil Uji Normalitas TNF-a pada sampel .....	42
Tabel 4. 7. Hasil Uji One Way Anova TNF- $\alpha$ pada kelompok sampel .....	42
Tabel 4. 8. Hasil Uji Post Hoc Games Howell TNF-a pada sampel .....	42

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar. 2. 1. Struktur Benzena .....	6
Gambar. 2. 2. Kerangka Teori .....	21
Gambar. 2. 3. Kerangka Konsep .....	22
Gambar 3. 1. Alur Kerja.....	37

## DAFTAR SINGKATAN

ICAM	: <i>Inter Cellular Adhesion Molecule</i>
VCAM	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule</i>
PECAM	: <i>Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
CD	: <i>Cell Dendritic</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
SPBU	: Stasiun Pengisian Bahan Bakar Umum
ESR	: <i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
OSHA	: <i>Occupational Safety and Health Administration</i>
ACGIH	: <i>American Conference of Governmental Industrial Hygienists</i>
STEL	: <i>Short Term Exposure Limit</i>
NAB	: Nilai Ambang Batas
PSD	: Paparan Singkat yang Diperkenankan

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1 1. Latar Belakang

Benzena merupakan salah satu zat kimia yang karsinogenik bagi manusia dan hewan yang dapat menurunkan jumlah sel darah dan menyebabkan keracunan kronis hingga leukimia. Benzena merupakan polutan udara yang sering ditemui baik di tempat kerja maupun di lingkungan umum. Pada tempat kerja benzena digunakan sebagai bahan baku kimia dasar pembuatan cat, sepatu dan industri lainnya, sedangkan pada lingkungan benzena dihasilkan dari asap kendaraan, emisi industri dan asap rokok.<sup>1</sup>

Emisi pada alat transportasi merupakan sumber utama dari benzena di udara yang terdapat di perkotaan, sementara konsentrasi benzena meningkat secara signifikan di udara dalam ruangan pada ruangan yang banyak orang merokok. Paparan benzena pada manusia dapat terjadi melalui inhalasi, penyerapan kulit dan konsumsi makanan serta air minum.<sup>1</sup>

Senyawa benzena yang masuk ke dalam tubuh bersifat imunotoksik dan immunosupresif yang memiliki kemampuan dalam menekan sistem imunitas tubuh. Oleh karena itu benzena diidentifikasi sebagai karsinogen lingkungan oleh Badan Internasional untuk penelitian kanker.<sup>2,3</sup> Benzena mampu merusak sistem imun sehingga menyebabkan berkurangnya jumlah sel imun dan terjadi mutasi pada organ imun termasuk sumsum tulang, limpa dan hati. Paparan benzena tingkat rendah dalam jangka panjang juga dapat menurunkan jumlah sel darah dan meningkatkan risiko kanker.<sup>4</sup>

Benzena paling banyak terserap melalui inhalasi karena benzena langsung berikatan di paru-paru. Benzena yang masuk ke dalam tubuh kemudian diubah di hati menjadi metabolit toksik seperti benzena oksida, fenol, hidrokuinon dan katekol dengan adanya aktivitas enzim di dalam sel maka senyawa benzena akan berubah menjadi senyawa yang karsinogenik dan menyebabkan terbentuknya kanker.<sup>4</sup>

Hidrokuinon merupakan zat yang karsinogen bagi tubuh setelah terjadi metabolisme benzena. Hidrokuinon dapat merusak beberapa fungsi dari leukosit sehingga dapat mengubah respon imun tubuh. Paparan hidrokuinon yang diberikan selama 2 jam pada kultur sel dapat menginduksi ekspresi membran molekul adhesi sel dari kelompok immunoglobulin ICAM-1 (interseleuler), VCAM-1 (vaskular) dan PECAM-1 dan menginduksi sekresi sitokin seperti Interleukin 1 beta (IL-1 $\beta$ ) dan Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).<sup>5</sup>

Selain itu, paparan benzena dapat menimbulkan efek berbahaya dalam sistem imunologi karena benzena dapat menurunkan proliferasi sel B dan sel T dalam tubuh. Efek immunosupresi yang diinduksi oleh benzena adalah sistem kekebalan tubuh dan aktivasi pada kekebalan tubuh bawaan yang menyebabkan peningkatan peradangan atau inflamasi salah satu petanda peradangan adalah sitokin.<sup>6</sup>

Dampak paparan benzena juga diteliti oleh Poca (2021) yang melakukan penelitian terhadap pekerja Stasiun Pengisian Bahan Bakar Umum (SPBU) di Brazil. Pada penelitiannya diantara pekerja yang terpapar, peneliti mengamati efek biologis yang signifikan termasuk peningkatan kerusakan *Deoxyribonucleic Acid* (DNA), frekuensi mikronuklei dan hasil yang lebih rendah pada limfosit T-helper dan limfosit T-helper naif serta pada rasio CD4+/CD8+.<sup>7</sup>

Efek dari paparan benzena dan metabolitnya pada sistem kekebalan tubuh dapat diketahui melalui ekspresi sitokin dan kemokin. Sitokin merupakan molekul pemberi sinyal yang memediasi dan mengatur sel imunitas dan peradangan yang merupakan polipeptida yang bermolekul kecil atau glikoprotein yang disintesis dan diekskresikan oleh sel imun yang teraktivasi. Sitokin mempunyai efek pro inflamasi atau anti inflamasi, misalnya IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 TNF- $\alpha$  dan IFN- $\beta$  yang merupakan faktor pro inflamasi yang berperan dalam respon awal inflamasi. Sitokin anti inflamasi membatasi inflamasi seperti IL-4, IL-10 dan IL-13.<sup>5,8</sup> Benzena dapat menyebabkan kematian pada sel inflamasi yang dimediasi oleh sitokin.<sup>7</sup>

Sitokin proinflamasi Interleukin 6 (IL-6) dan *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) merupakan sitokin yang memiliki peran penting dalam patofisiologi peradangan.<sup>9</sup>

Paparan benzena berhubungan dengan perubahan jumlah sel darah dan profil sitokin pada pekerja yang terpapar benzena dalam kadar rendah. Hasil penurunan terjadi terutama terhadap jumlah sel darah putih dan Interleukin-9 (IL-9). Peneliti menemukan bahwa Interleukin-9 (IL-9) secara parsial memicu efek paparan yang mengakibatkan penurunan sel darah putih yang mungkin merupakan pemantauan dini yang potensial sebagai penanda hematotoksitas benzena.<sup>10</sup>

Peningkatan kadar interleukin 6 dinyatakan pada penelitian yang dilakukan oleh Azza, *dkk.* yang melakukan pengamatan dampak dari paparan minyak bumi pada beberapa indeks hematologi termasuk IL-6 dan penanda peradangan yang dilakukan pada pekerja SPBU di kota Basra. Penelitian ini menyimpulkan bahwa terjadi peningkatan proses inflamasi pada kelompok pekerja SPBU. Proses inflamasi ini ditandai dengan adanya peningkatan IL-6, ESR (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), dan CRP (*C-Reactive Protein*) yang menyebabkan gangguan hematologi seperti anemia.<sup>11</sup> Paparan benzena melibatkan jaringan sitokin pernyataan ini dikemukakan oleh Paola, *dkk.* dalam ringkasan artikelnya yang memaparkan bahwa paparan benzena menyebabkan peningkatan apoptosis di sumsum tulang. Beberapa mekanisme hematotoksitas melibatkan jaringan sitokin kemokin dan molekul adhesi baik secara *in vivo* maupun *in vitro*. Oleh karena itu peningkatan produksi sitokin proinflamasi akan menginduksi perkembangan peradangan kronis.<sup>12</sup>

Penelitian Setiawan yang mengamati efek hirupan benzene (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>) pada sel darah merah dan sel darah putih tikus putih jantan strain wistar memperoleh hasil bahwa paparan benzena yang dilakukan selama 28 hari dengan kadar 1 ppm (*part per milion*), 10 ppm dan 100 ppm berpengaruh secara signifikan terhadap jumlah neutrofil segmen, limfosit dan monosit.<sup>13</sup>

Berkaitan dengan berbagai fakta serta latar belakang tersebut dan belum banyak penjelasan tentang pengaruh paparan benzena terhadap sel sitokin proinflamasi terutama sitokin IL-6 dan TNF- $\alpha$  yang apabila terjadi peningkatan merupakan penanda bahwa terdapat inflamasi dan perkembangan kanker.

Maka dari itu dipandang perlu untuk melakukan penelitian tentang “Pengaruh Paparan Benzena terhadap Kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*)” dengan menggunakan hewan coba sebagai subjek gangguan respon imun dalam keadaan terpapar benzena secara inhalasi dengan dosis yang berbeda.

## **1 2. Rumusan Masalah**

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah terjadi peningkatan kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  pada tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diberi paparan benzena.

## **1 3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh paparan benzena terhadap kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  pada tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*).

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Mengetahui hasil pengukuran kadar Interleukin 6 (IL-6) pada tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diberi paparan benzena.
2. Mengetahui hasil pengukuran kadar *Tumor Necrosis Factor alfa* (TNF- $\alpha$ ) pada tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diberi paparan benzena.
3. Menganalisis pengaruh paparan benzena terhadap kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  pada tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*).

## **1 4. Hipotesis**

Hipotesis dari penelitian ini adalah terdapat peningkatan kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  pada tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diberi paparan benzena.

## **1 5. Manfaat Penelitian**

### **1.5.1. Manfaat Teoritis**

1. Memberikan informasi dan referensi tentang pengaruh paparan benzena terhadap kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$ .
2. Diharapkan dapat memberikan dan digunakan sebagai informasi ilmiah dalam mengetahui respon imun terhadap paparan benzena.

### **1.5.2. Manfaat Aplikatif**

Diharapkan dapat menjadi penanda bahwa jika terjadi paparan benzena baik di tempat kerja maupun di lingkungan dengan kadar tertentu akan berakibat terjadi peningkatan kadar sitokin proinflamasi IL-6 dan TNF- $\alpha$  sebagai penanda awal terjadinya inflamasi.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of benzene. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1574–5.
2. Wilbur S, Wohlers D, Paikoff S, Keith L, Faroon O. ATSDR Evaluation of Potential for Human Exposure to Benzene. *Toxicology and Industrial Health* New York; 2008 p. 399–442.
3. ATSDR. Addendum To the Toxicological Profile for Benzene. *Agency toxic Subst Dis Regist.* 2015;(June):1–189.
4. Arnold SM, Angerer J, Boogaard PJ, Hughes MF, O’Lone RB, Robison SH, et al. The use of biomonitoring data in exposure and human health risk assessment: Benzene case study. *Crit Rev Toxicol.* 2013;43(2):119–53.
5. Gillis B, Gavin IM, Arbieva Z, King ST, Jayaraman S, Prabhakar BS. Identification of human cell responses to benzene and benzene metabolites. *Genomics* 2007;90(3):324–33. doi.org/10.1016/j.ygeno.2007.05.003
6. IPCS. *IPCS Publications.* World Health Organization Switzerland; 1993 p. 1–13.
7. Poça KS da, Giardini I, Silva PVB, Geraldino BR, Bellomo A, Alves JA, et al. Gasoline-station workers in Brazil: Benzene exposure; Genotoxic and immunotoxic effects. *Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2021;865
8. Karaulov A V., Mikhaylova I V., Smolyagin AI, Boev VM, Kalogeraki A, Tsatsakis AM, et al. The immunotoxicological pattern of subchronic and chronic benzene exposure in rats. *Toxicol Lett.* 2017;275:1–5. doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.04.006
9. Guo H, Ahn S, Zhang L. Benzene-associated immunosuppression and chronic inflammation in humans: A systematic review. *Occup Environ Med.* 2021;78(5):377–84.
10. Wang J, Guo X, Chen Y, Zhang W, Ren J, Gao A. Association between benzene exposure, serum levels of cytokines and hematological measures in Chinese workers: A cross-sectional study. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021;207:111562. doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111562

11. Sajid Jabbar A, Ali ET. Impact of Petroleum Exposure on Some Hematological Indices, Interleukin-6, and Inflammatory Markers of Workers at Petroleum Stations in Basra City. *J Environ Public Health*. 2020 Aug 4;2020:1–7.
12. Minciullo PL, Navarra M, Calapai G, Gangemi S. Cytokine Network Involvement in Subjects Exposed to Benzene. *J Immunol Res*. 2014;2014:1–8.
13. Setiawan I, Estu W, Margowati S, Andari D, Churochman M. Herb-Medicine Journal Efek Hirupan Benzene (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>) pada Sel Darah Merah dan Sel Darah Putih Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Strain Wistar. *Herb-Medicine J*. 2022;5(4):1–4.
14. Ikhran, Hardi S. Suharni. Mulyati A. Higiene Industri Pajanan Benzena. 1st ed. Indonesia: DeePublish; 2021.
15. WHO Guidelines For Indoor Air Quality. Chapter 5.2. In Denmark; 2000. p. 1–18.
16. Pudyoko S. Hubungan Pajanan Benzena dengan Kadar Fenol dalam Urine dan Gangguan Sistem Hematopoietik pada Pekerja Instalasi BBM. Universitas Diponegoro; 2010.
17. Moro AM, Brucker N, Charão MF, Sauer E, Freitas F, Durgante J, et al. Early hematological and immunological alterations in gasoline station attendants exposed to benzene. *Environ Res*. 2015;137:349–56. doi.org/10.1016/j.envres.2014.11.003
18. Menteri Tenaga Kerja dan Transmigrasi Republik. Tentang Nilai Ambang Batas Faktor Fisika dan Kimia di Tempat Kerja. Peraturan Menteri Tenaga Kerja dan Transm Republik Indones Nomor PER13/MEN/X/2011. 2011;1–40.
19. Abul K A, Andrew H L, Shiv P. Cellular and Molecular Immunology. Cohen's Pathways of the Pulp. Elsevier Inc.; 2015.
20. Kresno SB. Imunologi: diagnosis dan prosedur laboratorium. Fifth Edit. Indonesia: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2010.
21. Cameron MJ, Kelvin. DJ. Citokines, Chemokines and Their Receptors. National Library of Medicine, editor. Autin: Madame Curie Bioscience Database. 2013.

22. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Il-6 in inflammation, Immunity, And disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(10).
23. Santosa B. Teknik Elisa: Metode Elisa Untuk Pengukuran Protein Metallothionein Pada Daun Padi Ir Bagendit. Unimus Press, Semarang. 2020. Hlm. 35.
24. Maksum IP. PCR Dalam Investigasi Penyakit Mitokondria. 2017. 1–127 p.
25. Rat Interleukin 6, IL-6 ELISA Kit. Inset. BTLab. 2024
26. Baratawidjaja KG, Rengganis I. *Imunologi Dasar.* 12th ed. Indonesia: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2018.
27. Rat Tumor Necrosis Factor A, TNF-A ELISA Kit. Inset. BTLab. 2024.
28. Samet JM, Chiu WA, Cogliano V, Jinot J, Kriebel D, Lunn RM, et al. *The IARC Monographs: Updated procedures for modern and transparent evidence synthesis in cancer hazard identification.* Publ by Oxford Univ Press. 2019;
29. Snyder R, Witz G, Goldstein BD. The toxicology of benzene. *Environ Health Perspect.* 1993;100:293–306.
30. Ghasemi A, Jeddi S, Kashfi K. *Laboratory Rat: Age and Body Weight Matter.* Excli J. 2021.
31. Syapitri, Henny Amalia Aritonang J,. *Metodologi Penelitian Kesehatan. Pertama.* Indonesia: Ahlimedia Press; 2010.
32. Roni KA, Herawati N. *Kimia Fisika.* 1st ed. CV. Amanah;
33. Handajani F. Metode Pemilihan dan pemnbuatan hewan model beberapa penyakit pada penelitian eksperimental. 2021. 9–25 p.
34. Notoatmodjo S. *Metodologi Penelitian Kesehatan / Soekidjo Notoatmodjo.* Jakarta: Rineka Cipta; 2010.
35. Fahrudi, Heru. Risiko Menderita Kanker Dan Non Kanker Pada Pekerja Terpapar Benzena Di Home Industry Sepatu Kelurahan Tambak Oso Wilangun Surabaya. 2017. *The Indonesian Journal of Occupational Safety and Health.* 69-77.

36. Sari, Meliana. *dkk.* Risiko Kesehatan Lingkungan Paparan Benzena pada Pedagang Tetap dan Supir di Terminal Kampung Rambutan. *Journal of Religion and Public Health*. 2019:1(1). 26-31.
37. Husen, Saikhu Akhmad. Pengaruh Paparan Benzopirin terhadap Penurunan Respons Imun Mukosa Ileum Mencit (*Mus musculus L*). Tesis. 2000. Perpustakaan Universitas Airlangga.
38. Manullang, Vetti Adriani. Pengaruh Ekstrak Lemon (*Citrus Limon*) Terhadap Profil CD11b+ IL-6 + Dan B220+ IL-6 + Pada Mencit Betina (*Mus Musculus*) Model Kanker Payudara Injeksi DMBA. 2017. Universitas Brawijaya.
39. Zamindar. Gambaran Polimorfisme Gen -308 G/A TNF Alpha pada Pasien Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil. 2018. Repository Institusi Universitas Sumatera Utara.