

TESIS

PAPARAN BENZENA TERHADAP SISTEM HEMATOPOIETIK DAN PENGARUHNYA PADA JUMLAH ERITROSIT, LEUKOSIT, TROMBOSIT, KADAR HEMOGLOBIN DAN MORFOLOGI SUMSUM TULANG TIKUS JANTAN (*Rattus norvegicus*)



**VIVIN MAHDALENA
04112682226002**

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

TESIS

**PAPARAN BENZENA TERHADAP SISTEM
HEMATOPOIETIK DAN PENGARUHNYA PADA JUMLAH
ERITROSIT, LEUKOSIT, TROMBOSIT, KADAR
HEMOGLOBIN DAN MORFOLOGI SUMSUM TULANG
TIKUS JANTAN (*Rattus norvegicus*)**

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



**VIVIN MAHDALENA
04112682226002**

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

HALAMAN PENGESAHAN

**PAPARAN BENZENA TERHADAP SISTEM
HEMATOPOIETIK DAN PENGARUHNYA PADA JUMLAH
ERITROSIT, LEUKOSIT, TROMBOSIT, KADAR
HEMOGLOBIN DAN MORFOLOGI SUMSUM TULANG
TIKUS JANTAN (*Rattus norvegicus*)**

TESIS

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

Oleh :
VIVIN MAHDALENA
04112682226002

Palembang, 18 Desember 2024

Pembimbing I



Prof. Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed
NIP 196609291996011001


Pembimbing II



Septi Purnamasari, S.ST., M.Bmd
NIP 198909152019032022

Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran




dr. Syarif Husin, M.S
NIP 196112091992031003

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Tesis ini dengan judul “Paparan Benzena Terhadap Sistem Hematopoietik dan Pengaruhnya Pada Jumlah Eritrosit, Leukosit, Trombosit, Kadar Hemoglobin dan Morfologi Sumsum Tulang Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*)” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Program Studi Magister Ilmu Biomedik Universitas Sriwijaya pada Tanggal 18 Desember 2024.

Palembang, 18 Desember 2024

Tim Penguji Karya tulis ilmiah berupa Tesis

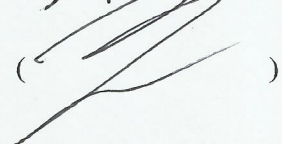
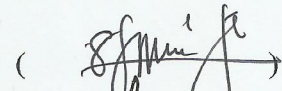
Ketua :

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



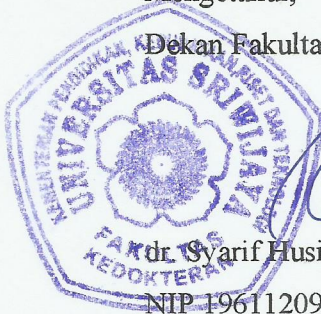
Anggota:

2. Prof. Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed
NIP 196609291996011001
3. Septi Purnamasari, S.ST., M.Bmd
NIP 198909152019032022
4. Prof. Dr. Arum Setiawan, S.Si., M.Si
NIP 197211221998031001
5. dr. Ziske Maritska, M.Si., Med
NIP 198403262010122004



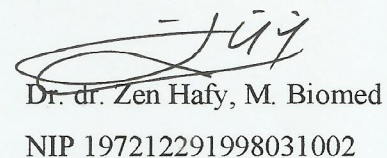
Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran



dr. Syarif Husin, M.S
NIP 196112091992031003

Ketua Program Studi



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

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Vivin Mahdalena

NIM : 04112682226002

Judul : Paparan Benzena Terhadap Sistem Hematopoietik dan Pengaruhnya Pada Jumlah Eritrosit, Leukosit, Trombosit, Kadar Hemoglobin dan Morfologi Sumsum Tulang Tikus Jantan (*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, 18 Desember 2024



Vivin Mahdalena

ABSTRAK

Paparan Benzena Terhadap Sistem Hematopoietik dan Pengaruhnya Pada Jumlah Eritrosit, Leukosit, Trombosit, Kadar Hemoglobin dan Morfologi Sumsum Tulang Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*)

Beberapa zat kimia berhubungan dengan efek yang merugikan terhadap sistem hematopoietik, salah satunya yaitu benzena. Benzena dapat masuk ke dalam tubuh manusia secara inhalasi, oral dan juga kulit. Paparan benzena yang berkepanjangan dan terus menerus dapat mempengaruhi sumsum tulang dengan mengganggu jalur hematopoiesis yang mengakibatkan penurunan jumlah eritrosit, leukosit, trombosit, pansitopenia, dan anemia aplastik. Mekanisme yang kompleks dan efek yang ditimbulkan terhadap subjek yang terpapar benzena masih merupakan area penyelidikan yang luas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh paparan benzena secara inhalasi terhadap sistem hematopoietik pada jumlah eritrosit, leukosit, trombosit, kadar hemoglobin dan morfologi sel sumsum tulang tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*). Penelitian ini merupakan penelitian analitik eksperimental dengan rancangan penelitian *post-test only with control group design*. Tikus putih jantan dewasa galur Wistar (*Rattus norvegicus*) diberi paparan benzena 5 ppm, 10 ppm dan 20 ppm secara inhalasi selama 8 jam/hari dan 5 hari/minggu selama 28 hari. Sampel darah tikus diambil untuk dihitung jumlah eritrosit, hemoglobin, leukosit dan trombosit dan dibaca menggunakan Hematology Analyzer. Sel-sel sumsum tulang dikeluarkan dari femur dan tibia dan dibuat apusan dengan pewarnaan MDT lalu diamati di bawah mikroskop optik. Hasil penelitian menunjukkan terjadi penurunan jumlah trombosit dan kadar hemoglobin yang tidak signifikan, penurunan jumlah eritrosit yang signifikan, dan peningkatan jumlah leukosit yang signifikan. Apusan sumsum tulang menunjukkan terjadi peningkatan jumlah sel granulosit myeloid yang tidak signifikan, penurunan jumlah sel eritroid yang signifikan, dan penurunan jumlah sel megakariosit yang tidak signifikan. Morfologi sel sumsum tulang menunjukkan kondisi hiposeluler, normoseluler dan hiperseluler.

Kata kunci: benzena, eritrosit, leukosit, trombosit, hemoglobin, sistem hematopoietik

ABSTRACT

Benzene Exposure to the Hematopoietic System and Its Effect on the Number of Erythrocytes, Leukocytes, Platelets, Hemoglobin Levels and Bone Marrow Morphology of Male Rats (*Rattus norvegicus*)

Several chemicals are associated with adverse effects on the hematopoietic system, one of which is benzene. Benzene can enter the human body through inhalation, oral and also skin. Prolonged and continuous exposure to benzene can affect the bone marrow by disrupting the hematopoiesis pathway resulting in a decrease in the number of erythrocytes, leukocytes, platelets, pancytopenia, and aplastic anemia. The complex mechanisms and effects caused to subjects exposed to benzene are still a broad area of investigation. This study aims to determine the effect of inhalation benzene exposure on the hematopoietic system on the number of erythrocytes, leukocytes, platelets, hemoglobin levels and bone marrow cell morphology of male white rats of the Wistar strain (*Rattus norvegicus*). This study is an experimental analytical study with a post-test only with control group design. Adult male white rats of the Wistar strain (*Rattus norvegicus*) were exposed to 5 ppm, 10 ppm and 20 ppm benzene by inhalation for 8 hours/day and 5 days/week for 28 days. Blood samples from mice were taken to count the number of erythrocytes, hemoglobin, leukocytes and platelets and read using a Hematology Analyzer. Bone marrow cells were removed from the femur and tibia and smeared with MDT staining and then observed under an optical microscope. The results showed a decrease in the number of platelets and hemoglobin levels that were not significant, a significant decrease in the number of erythrocytes, and a significant increase in the number of leukocytes. Bone marrow smears showed an increase in the number of myeloid granulocytes that were not significant, a significant decrease in the number of erythroid cells, and an increase in the number of megakaryocytes that were not significant. Bone marrow cell morphology showed hypocellular, normocellular and hypercellular conditions.

Keywords: benzene, erythrocytes, leukocytes, platelets, hemoglobin, hematopoietic system

RINGKASAN

PAPARAN BENZENA TERHADAP SISTEM HEMATOPOIETIK DAN PENGARUHNYA PADA JUMLAH ERITROSIT, LEUKOSIT, TROMBOSIT, KADAR HEMOGLOBIN DAN MORFOLOGI SUMSUM TULANG TIKUS JANTAN (*Rattus norvegicus*)

Karya tulis ilmiah berupa Tesis, 18 Desember 2024

Vivin Mahdalena; Dibimbing oleh Prof. Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed dan Septi Purnamasari, S.ST., M.Bmd

Program Studi Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

vii + 105 halaman, 9 tabel, 8 gambar, 13 lampiran

Hematopoiesis merupakan proses produksi sel-sel darah yang berkembang dari sel induk hematopoietik yang berada di sumsum tulang. Beberapa zat kimia dapat memberikan efek yang merugikan terhadap sistem hematopoietik. Salah satu zat kimia tersebut yaitu benzena. Benzena berpotensi menyebabkan gangguan pada sistem hematopoietik. Paparan benzena dapat berasal dari pembakaran batubara, kayu, asap knalpot kendaraan bermotor, asap rokok, bensin dan uap bensin. Paparan benzena dapat menyebabkan degenerasi progresif sumsum tulang dan mengganggu jalur hematopoiesis yang mengakibatkan penurunan jumlah eritrosit, leukosit, trombosit, pansitopenia, dan anemia aplastik. Studi ilmiah tentang hematotoksitas paparan benzena merupakan mekanisme yang kompleks dan efek yang ditimbulkan masih merupakan area penyelidikan yang luas. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh paparan benzena secara inhalasi terhadap sistem hematopoietik pada jumlah eritrosit, leukosit, trombosit, kadar hemoglobin dan morfologi sel sumsum tulang tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*). Jenis penelitian ini merupakan penelitian eksperimental secara *in vivo*, menggunakan tikus putih jantan galur Wistar yang dipilih dengan *simple random sampling* dan memenuhi kriteria inklusi, dengan rancangan penelitian yaitu *post-test only control group design*. Tikus sebanyak 30 ekor dibagi menjadi 5 kelompok, setiap kelompok terdapat 6 ekor tikus. Kontrol negatif tidak diberikan paparan benzena, kontrol pelarut dipaparkan etanol 70% secara inhalasi, sedangkan kelompok perlakuan dipaparkan benzena secara inhalasi dengan dosis 5 ppm, 10 ppm, dan 20 ppm selama 8 jam/hari, 5 hari/minggu selama 28 hari. Pengambilan sampel darah tikus untuk dihitung jumlah eritrosit, leukosit, trombosit, dan kadar hemoglobin diambil dari mata (*sinus retro orbitalis*). Darah diambil sebanyak 2-2,5 cc, lalu dimasukkan ke dalam tabung yang telah berisi EDTA dan dihitung menggunakan alat hematology analyzer. Sampel untuk apusan sumsum tulang diperoleh dengan mencuci rongga sumsum tulang femur dan tibia tikus dengan 1-3 ml saline fosfat (PBS), lalu

dilakukan pewarnaan MDT dan diamati dengan mikroskop optik. Hasil penelitian menunjukkan jumlah trombosit dan kadar hemoglobin menurun pada dosis benzena yang lebih tinggi yaitu 20 ppm dibandingkan kontrol negatif, dan tidak signifikan, sedangkan jumlah eritrosit menurun secara signifikan, sebaliknya jumlah leukosit meningkat secara signifikan antara kelompok benzena 5 ppm dengan kelompok benzena 20 ppm. Pengamatan pada apusan sumsum tulang tikus menunjukkan terjadi peningkatan jumlah sel granulosit myeloid pada dosis benzena 20 ppm, namun tidak signifikan, sebaliknya jumlah sel eritroid menurun secara signifikan, sedangkan jumlah sel megakariosit juga menurun namun tidak signifikan. Pengamatan morfologi sumsum tulang tikus menunjukkan kondisi selularitas dari masing-masing kelompok perlakuan, yaitu ada bersifat hiposeluler, normoseluler, dan hiperseluler. Kesimpulan yang dapat diambil adalah paparan benzena dosis 5, 10 dan 20 ppm secara inhalasi berpengaruh terhadap jumlah eritrosit, leukosit, trombosit, kadar hemoglobin dan morfologi sel sumsum tulang tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*).

Kata kunci: benzena, eritrosit, leukosit, trombosit, hemoglobin, sistem hematopoietik

SUMMARY

BENZENE EXPOSURE TO THE HEMATOPOIETIC SYSTEM AND ITS EFFECT ON THE NUMBER OF ERYTHROCYTES, LEUKOCYTES, PLATELETS, HEMOGLOBIN LEVELS AND BONE MARROW MORPHOLOGY OF MALE RATS (*Rattus norvegicus*)
Scientific Paper in the form of Thesis, 18 Desember 2024

Vivin Mahdalena; Supervised by oleh Prof. Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed dan Septi Purnamasari, S.ST., M.Bmd

viii + 105 pages, 9 table, 8 Pictures, 13 Attachment

Hematopoiesis is the process of producing blood cells that develop from hematopoietic stem cells in the bone marrow. Several chemicals can have adverse effects on the hematopoietic system. One of these chemicals is benzene. Benzene has the potential to cause disorders in the hematopoietic system. Benzene exposure can come from burning coal, wood, exhaust fumes from motor vehicles, cigarette smoke, gasoline and gasoline vapors. Benzene exposure can cause progressive degeneration of the bone marrow and disrupt the hematopoiesis pathway resulting in a decrease in the number of erythrocytes, leukocytes, platelets, pancytopenia, and aplastic anemia. Scientific studies on the hematotoxicity of benzene exposure are complex mechanisms and the effects caused are still a broad area of investigation. This study aims to determine the effect of inhalation benzene exposure on the hematopoietic system on the number of erythrocytes, leukocytes, platelets, hemoglobin levels and bone marrow cell morphology of male white rats of the Wistar strain (*Rattus norvegicus*). This type of research is an in vivo experimental study, using male white Wistar rats selected by simple random sampling and meeting the inclusion criteria, with a post-test only control group design. Thirty rats were divided into 5 groups, each group consisting of 6 rats. Negative controls were not exposed to benzene, solvent controls were exposed to 70% ethanol by inhalation, while the treatment group was exposed to benzene by inhalation at doses of 5 ppm, 10 ppm, and 20 ppm for 8 hours/day, 5 days/week for 28 days. Blood sampling of rats to calculate the number of erythrocytes, leukocytes, platelets, and hemoglobin levels was taken from the eyes (retro orbital sinus). Blood was taken as much as 2-2.5 cc, then put into a tube containing EDTA and counted using a hematology analyzer. Bone marrow smear samples were obtained by washing the femoral and tibial bone marrow cavity of rats with 1-3 ml of phosphate-buffered saline (PBS), then MDT staining was performed and observed under an optical microscope. The results showed that the number of platelets and hemoglobin levels decreased at a higher benzene dose of 20 ppm compared to the negative control, and were not significant, while the number of erythrocytes decreased significantly, conversely the number of leukocytes increased significantly between the 5 ppm

benzene group and the 20 ppm benzene group. Observations on rat bone marrow smears showed an increase in the number of myeloid granulocyte cells at a benzene dose of 20 ppm, but not significant, conversely the number of erythroid cells decreased significantly, while the number of megakaryocyte cells also decreased but not significant. Observations of the morphology of rat bone marrow showed the cellularity conditions of each treatment group, namely hypocellular, normocellular, and hypercellular. The conclusion that can be drawn is that exposure to benzene at doses of 5, 10 and 20 ppm through inhalation has an effect on the number of erythrocytes, leukocytes, platelets, hemoglobin levels and bone marrow cell morphology of male white rats of the Wistar strain (*Rattus norvegicus*).

Keywords: benzene, erythrocytes, leukocytes, platelets, hemoglobin, hematopoietic system

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas Rahmat dan karunianya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “Paparasi Benzena Terhadap Sistem Hematopoietik dan Pengaruhnya Pada Jumlah Eritrosit, Leukosit, Trombosit, Kadar Hemoglobin dan Morfologi Sumsum Tulang Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*)”. Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan memperoleh gelar Magister Biomedik (M.Biomed). Penyusunan tesis ini dapat terwujud karena bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis menyampaikan banyak terima kasih kepada :

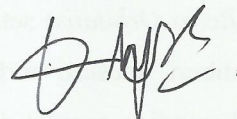
1. Prof. Dr. Taufiq Marwa, S.E., M.Si. selaku Rektor Universitas Sriwijaya.
2. dr. Syarif Husin, M. S. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
3. Dr. dr. Zen Hafy M. Biomed selaku ketua prodi Magister Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang dan ketua penguji yang telah memberikan saran dan masukan kepada penulis untuk perbaikan tesis ini.
4. Prof. Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed selaku pembimbing I yang telah menyediakan waktunya untuk memberikan bimbingan, saran, dan masukan agar tesis ini lebih baik.
5. Septi Purnamasari, S.ST., M.Bmd selaku pembimbing II yang telah menyediakan waktunya untuk memberikan bimbingan, saran, dan masukan agar tesis ini lebih baik.
6. Prof. Dr. Arum Setiawan, S.Si., M.Si dan dr. Ziske Maritska, M.Si., Med selaku penguji II dan III yang telah memberikan saran dan masukan kepada penulis untuk perbaikan tesis ini.
7. Dr.dr.Evi Lusiana, M.Biomed selaku kepala laboratorium Animal House dan staf yang telah banyak membantu penulis selama pengumpulan data penelitian tesis ini.
8. dr. Muhammad Budi Hidayat, M.Kes selaku Kepala Balai Besar Laboratorium Kesehatan Masyarakat Palembang dan staf yang telah banyak membantu penulis selama pengumpulan data penelitian tesis ini.

9. Dr. Mezfi Unita, Sp. P.A, Subsp. S.P(K), Subsp. Kv.R.M (K) selaku Pimpinan laboratorium Barokah dan staf yang telah banyak membantu penulis selama pengumpulan data penelitian tesis ini.
10. Para Dosen dan staf prodi Magister Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
11. Keluargaku tersayang, ibu, dan saudara-saudaraku yang telah memberikan doa, dukungan dan semangat untuk menyelesaikan tesis ini.
12. Seluruh teman-teman Magister Biomedik angkatan 2022 Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
13. Semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu atas bantuannya dalam penyelesaian tesis ini.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa masih ada kekurangan dalam tesis ini, oleh karena itu penulis menerima segala saran dan kritik yang membangun untuk tesis ini. Penulis berharap semoga tesis ini dapat memberikan ide dan pengetahuan yang bermanfaat bagi perkembangan ilmu kesehatan dan kedokteran terutama bagi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Palembang, 18 Desember 2024

Penulis,



Vivin Mahdalena

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Vivin Mahdalena

NIM : 04112682226002

Judul : Paparan Benzena Terhadap Sistem Hematopoietik dan Pengaruhnya Pada Jumlah Eritrosit, Leukosit, Trombosit, Kadar Hemoglobin dan Morfologi Sumsum Tulang Tikus Jantan (*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, 18 Desember 2024



Vivin Mahdalena

NIM 04112682226002

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
RINGKASAN.....	vii
SUMMARY	ix
KATA PENGANTAR	xi
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	xiii
DAFTAR ISI	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR TABEL	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan umum.....	5
1.3.2 Tujuan khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.5 Premis	6
1.6 Hipotesis penelitian	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Sistem Hematopoietik dan Darah.....	8
2.1.1 Eritropoiesis.....	8
2.1.2 Granulositopoiesis	9

2.1.3	Monositopoiesis.....	10
2.1.4	Trombositopoiesis.....	10
2.1.5	Eritrosit.....	11
2.1.6	Hemoglobin.....	12
2.1.7	Leukosit.....	12
2.1.8	Trombosit.....	13
2.1.9	Sumsum Tulang.....	13
2.2	Benzena (C ₆ H ₆).....	15
2.2.1	Gambaran Umum Benzena.....	15
2.2.2	Sumber Benzena.....	16
2.2.3	Toksikokinetik Benzena.....	18
2.2.4	Efek Hematotoksisitas Benzena.....	21
2.3	Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i> L.).....	23
2.4	Kerangka Teori.....	25
2.5	Kerangka Konsep.....	26
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....		27
3.1	Jenis Penelitian.....	27
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	27
3.3	Populasi dan Sampel.....	27
3.3.1	Kriteria inklusi.....	27
3.3.2	Kriteria eksklusi.....	27
3.3.3	Besar sampel penelitian.....	28
3.3.4	Cara Pengambilan Sampel.....	28
3.4	Variabel Penelitian.....	28
3.5	Definisi Operasional.....	29
3.6	Alat dan Bahan.....	33
3.6.1	Alat.....	33
3.6.2	Bahan.....	33
3.7	Prosedur Kerja.....	34
3.7.1	Perlakuan Hewan Uji.....	34
3.7.2	Pembuatan Konsentrasi Benzena.....	35

3.7.3	Pemaparan Inhalasi Benzena.....	36
3.7.4	Perhitungan jumlah eritrosit, leukosit, trombosit dan kadar hemoglobin	36
3.7.5	Pemeriksaan apusan sumsum tulang.....	36
3.8	Analisis Data	37
3.9	Alur Kerja.....	38
 BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		39
4.1	Hasil Penelitian.....	39
4.2	Pembahasan	50
4.2.1	Dosis Paparan Benzena Terhadap Jumlah Eritrosit, Leukosit, Trombosit dan Kadar Hemoglobin	50
4.2.2	Dosis Paparan Benzena Terhadap Jumlah dan Morfologi Sel Sumsum Tulang	54
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		56
5.1	Kesimpulan	56
5.2	Saran	57
 DAFTAR PUSTAKA		58
 LAMPIRAN		64

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2. 1. Skema hematopoiesis pada sumsum tulang dewasa.	11
Gambar 2. 2. Struktur sumsum tulang	14
Gambar 2. 3. Jalur metabolisme benzena.....	20
Gambar 4. 1. Kelompok negatif sel sumsum tulang tikus	47
Gambar 4. 2. Kelompok pelarut sel sumsum tulang tikus	48
Gambar 4. 3. Kelompok 5 ppm sel sumsum tulang tikus	48
Gambar 4. 4. Kelompok 10 ppm sel sumsum tulang tikus	49
Gambar 4. 5. Kelompok 20 ppm sel sumsum tulang tikus	49

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4. 1. Jumlah eritrosit, leukosit, trombosit, dan kadar hemoglobin tikus wistar jantan	39
Tabel 4. 2. Hasil uji normalitas jumlah eritrosit, leukosit, trombosit, dan kadar hemoglobin tikus wistar jantan dengan Shapiro-wilk.....	40
Tabel 4. 3. Hasil uji One Way Anova jumlah eritrosit, leukosit, trombosit, dan kadar hemoglobin tikus wistar jantan	41
Tabel 4. 4. Hasil Uji Post Hoc jumlah leukosit tikus wistar Jantan.....	41
Tabel 4. 5. Jumlah sel sumsum tulang (myeloid, eritroid dan megakariosit) tikus wistar jantan	44
Tabel 4. 6. Hasil uji normalitas jumlah sel sumsum tulang dengan Shapiro-wilk	44
Tabel 4. 7. Hasil uji One Way Anova jumlah sel sumsum tulang.....	45
Tabel 4. 8. Hasil Uji Post Hoc jumlah sel eritroid tikus wistar jantan.....	46
Tabel 4. 9. Selularitas sel sumsum tulang tikus wistar jantan.....	47

DAFTAR SINGKATAN

HSC	: <i>Hematopoietic Stem Cells</i>
CBC	: <i>Complete Blood Count</i>
MCV	: <i>Mean Corpuscular Volume</i>
MCH	: <i>Mean Corpuscular Hemoglobin</i>
MCHC	: <i>Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
CMP	: <i>Common Myeloid Progenitor</i>
MEP	: <i>Megakaryocyte Erythroid Progenitor</i>
SCF	: <i>Stem Cell Factor</i>
BFU-E	: <i>Burst Forming Unit-Erythrocyte</i>
CFU-E	: <i>Colony Forming Unit-Erythroid</i>
CFU-G	: <i>Colony Forming Unit-Granulocyte</i>
CFU-M	: <i>Colony Forming Unit Macrophage</i>
CFU-Meg	: <i>Colony Forming Unit Megakaryoblast</i>
CFU-GM	: <i>Colony Forming Unit-Granulocyte Monocyte</i>
CFU-GEMM	: <i>Colony Forming Unit-Granulocyte, Erythrocyte, Monocyte, Megakaryocyte</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte Macrophag Colony Stimulating Factor</i>
G-CSF	: <i>Granulocyte Colony Stimulating Factor</i>
LIF	: <i>Leukemia Inhibitory Factor</i>
CYP2E1	: <i>Enzim cytochrome P450-monooksigenase</i>
MPO	: <i>Mieloperoksidase</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hematopoiesis merupakan proses produksi sel-sel darah yang berkembang dari sel induk hematopoietik yang berada di sumsum tulang. Sel induk hematopoietik merupakan sel progenitor umum yang menjadi asal muasal garis keturunan sel darah yang berbeda.¹ Beberapa zat kimia berhubungan dengan efek yang merugikan terhadap sistem hematopoietik. Darah dan sumsum tulang berpotensi sebagai petunjuk awal mengenai dampak dari paparan racun zat kimia. Berbagai macam gangguan hematologi mungkin terjadi setelah paparan terhadap zat kimia seperti penyakit anemia hemolitik, anemia hipoproliferatif, trombositopenia, neutropenia, anemia aplastik, leukemia, mieloma multipel, dan penyakit hematologi lainnya. Salah satu zat kimia yang berpotensi menyebabkan gangguan hematologi yang berbahaya yaitu benzena.²

Benzena merupakan kandungan alami yang berada dalam minyak bumi yang menjadi salah satu bahan dasar dalam petrokimia dan sebagai pelarut yang penting di dalam dunia industri. Beberapa penggunaan benzena sering ditemukan dalam bidang perindustrian seperti percetakan, pengeleman, obat-obatan, plastik, karet buatan, pewarna, hingga bensin. Benzena atau yang biasa disebut benzol merupakan cairan yang tidak berwarna yang memiliki bau manis. Benzena dapat ditemukan di udara, air, dan tanah yang biasanya berasal dari industri dan sumber alam.³ Benzena mempunyai berat molekul 78,11, titik leleh 5,5°C dan titik didih 80,1°C. Benzena memiliki tekanan uap sebesar 99,7 hPa pada 20°C dan sangat mudah terbakar. Benzena terutama digunakan dalam pembuatan stirena, fenol, sikloheksana, anilin, anhidrida maleat, alkilbenzena, dan klorobenzena. Benzena juga merupakan perantara dalam produksi antrakuinon, hidrokuinon, benzena heksaklorida, asam benzena sulfonate dan produk lain yang digunakan dalam obat-obatan, plastik, pewarna dan insektisida.⁴

Manusia dapat terpapar benzena baik di dalam ruangan maupun di luar ruangan. Pada lingkungan kerja, kadar benzena tinggi (>30 ppm) bahkan bisa mencapai beberapa ratus ppm pada industri tertentu.⁵ Benzena umumnya terdapat di udara ambien, khususnya di perkotaan dan kawasan industri. Emisi mobil merupakan sumber utama benzena di lingkungan, selain itu penambangan, pembakaran sampah, limbah manufaktur juga merupakan sumber benzena di udara ambien.⁶ Paparan benzena di lingkungan masyarakat dapat disebabkan pembakaran bahan organik yang tidak sempurna, diantaranya batubara, kayu dan tembakau hingga asap knalpot kendaraan bermotor dan asap rokok.⁷ Paparan benzena juga berasal dari bensin maupun uap bensin.⁸ Paparan benzena yang tinggi terjadi pada daerah lalu lintas kendaraan bermotor dan tempat pengisian bahan bakar.⁹

Benzena dapat masuk ke dalam tubuh manusia melalui sistem pernapasan secara inhalasi dan kulit. Benzena sangat mudah menguap dan paling banyak terpapar melalui inhalasi.¹⁰ Sebagian dari benzena yang terhirup melewati paru-paru dan masuk ke aliran darah.¹¹ Jalur penting penyerapan benzena selama paparan yaitu melalui inhalasi karena benzena menguap dengan cepat pada tekanan uap yang tinggi. Manusia dapat menyerap 30-52% benzena yang dihirup tergantung dari pernapasan, konsentrasi benzena dan lamanya paparan.¹² Menurut *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR), rute paparan benzena terjadi melalui inhalasi, namun paparan melalui kulit dan oral dapat juga terjadi. Benzena diserap dengan cepat dan ekstensif setelah terhirup dan tertelan, sedangkan melalui kulit benzena diserap lebih sedikit. Benzena yang masuk melalui saluran pernapasan, saluran pencernaan, dan kulit akan memasuki aliran darah. Benzena yang masuk ke dalam aliran darah kemudian mengalir ke seluruh tubuh dan dapat disimpan sementara di dalam sumsum tulang dan lemak. Benzena menghasilkan suatu produk yang disebut dengan metabolit benzena (fenol, katekol, hidrokuinon) di dalam hati. Sebagian besar metabolit dikeluarkan dari tubuh melalui urine dalam kurun waktu 48 jam setelah paparan.¹³

Paparan benzena dalam jumlah besar dapat menyebabkan kematian, sedangkan paparan dalam jumlah kecil dapat menyebabkan mual, jantung berdebar cepat, sakit kepala, tremor, kebingungan, dan tidak fokus. Makanan yang mengandung benzena dengan kadar tinggi apabila dikonsumsi dapat menyebabkan muntah, iritasi pada lambung, pusing, kejang, hingga kematian. Efek paparan kronis benzena terhadap kesehatan terutama yaitu terhadap darah. Benzena dapat menyebabkan pendarahan, penurunan sistem kekebalan tubuh yang bisa meningkatkan kemungkinan terkena penyakit infeksi, menyebabkan leukemia, dan penyakit lain yang berkaitan dengan kanker darah.¹⁴ Paparan kronis benzena juga dikaitkan dengan masalah pernapasan, seperti asma dan infeksi paru pada anak-anak maupun orang dewasa³ dan juga dapat menyebabkan degenerasi progresif sumsum tulang.¹⁵

Sumsum tulang merupakan organ target penting untuk metabolit benzena.¹⁶ Paparan benzena yang berkepanjangan dan terus menerus dapat mengakibatkan depresi pada sumsum tulang yang pada akhirnya dapat menyebabkan kerusakan pada sumsum tulang.¹⁷ Paparan benzena mempengaruhi sumsum tulang dengan mengganggu jalur hematopoiesis yang mengakibatkan penurunan jumlah eritrosit, leukosit, trombosit, pansitopenia, dan anemia aplastik.¹⁸ Kondisi ini diidentifikasi sebagai efek non kanker dari paparan benzena.¹⁹ Hasil beberapa penelitian pada apusan sumsum tulang tikus yang terpapar benzena menunjukkan hiperplasia mieloid atau eritroid.^{16,17} Hal yang mengkhawatirkan adalah tidak ada tingkat aman paparan benzena terkait hematopoiesis.¹⁸

Beberapa penelitian yang dilakukan oleh Lan *et al.* pada tahun 2004 dan Ray *et al.* pada tahun 2007, menunjukkan paparan benzena berhubungan dengan penurunan eritrosit, leukosit, limfosit, hemoglobin (Hb) dan trombosit.⁹ Hasil yang berbeda ditunjukkan pada pekerja Stasiun Pengisian Bahan Bakar Umum (SPBU) di Jeddah, Saudi Arabia dan juga pekerja di SPBU X dan Y PT. Pertamina Medan. Pekerja SPBU di Jeddah yang terpapar benzena mengalami sedikit penurunan jumlah sel darah merah dan trombosit (tidak signifikan), dan sedikit peningkatan jumlah sel darah putih dan hemoglobin

(tidak signifikan),²⁰ sedangkan pekerja SPBU di PT. Pertamina Medan yang terpapar benzena menunjukkan bahwa parameter *Complete Blood Count* (CBC) yang berada di bawah nilai normal adalah eritrosit, hematokrit dan *mean corpuscular volume* (MCV), sedangkan yang berada di atas nilai normal adalah leukosit, trombosit, hemoglobin, *mean corpuscular hemoglobin* (MCH) dan *mean corpuscular hemoglobin concentration* (MCHC).²¹ Penelitian yang menggunakan tikus sebagai hewan percobaan menunjukkan penurunan yang signifikan pada jumlah sel darah putih dan limfosit pada tikus yang terpapar benzena secara inhalasi.²² *National Toxicology Program* mengemukakan hasil penelitian paparan benzena pada tikus selama 13 minggu yang menunjukkan bahwa pada tikus jantan yang diberi dosis benzena >25 mg/kg dan tikus betina yang diberi dosis benzena >50 mg/kg, terjadi perubahan profil darah yang signifikan pada eritrosit, hemoglobin, leukosit dan sel darah.²³

Studi ilmiah tentang hematotoksitas yang disebabkan paparan benzena telah banyak dilakukan, namun mekanismenya yang kompleks dan efek yang ditimbulkan terhadap subjek yang terpapar benzena masih merupakan area penyelidikan yang luas dan memiliki dampak yang berarti terhadap kesehatan masyarakat.¹⁸ Berdasarkan pertimbangan tersebut dan beberapa penelitian yang menunjukkan hasil yang berbeda-beda pada subjek yang terpapar benzena, maka akan dilakukan penelitian tentang pengaruh paparan benzena secara inhalasi terhadap jumlah eritrosit, leukosit, trombosit, kadar hemoglobin, dan morfologi sel sumsum tulang pada tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*).

1.2 Rumusan Masalah

Apakah paparan benzena secara inhalasi terhadap sistem hematopoietik berpengaruh pada jumlah eritrosit, leukosit, trombosit, kadar hemoglobin dan morfologi sel sumsum tulang pada tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*)?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh paparan benzena secara inhalasi terhadap sistem hematopoietik pada jumlah eritrosit, leukosit, trombosit, kadar hemoglobin dan morfologi sel sumsum tulang tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*).

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menghitung jumlah eritrosit tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang terpapar benzena secara inhalasi pada dosis 5, 10, dan 20 ppm.
2. Menghitung kadar hemoglobin tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang terpapar benzena secara inhalasi pada dosis 5, 10, dan 20 ppm.
3. Menghitung jumlah leukosit tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang terpapar benzena secara inhalasi pada dosis 5, 10, dan 20 ppm.
4. Menghitung jumlah trombosit tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang terpapar benzena secara inhalasi pada dosis 5, 10, dan 20 ppm.
5. Mengevaluasi morfologi sel sumsum tulang tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang terpapar benzena secara inhalasi pada dosis 5, 10, dan 20 ppm.
6. Menganalisis hubungan antara dosis paparan benzena dengan jumlah eritrosit, hemoglobin, leukosit, trombosit dan morfologi sel sumsum tulang tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*).

1.4 Manfaat Penelitian

1. Menambah informasi dan ilmu pengetahuan tentang risiko paparan benzena terhadap jumlah eritrosit, leukosit, trombosit, kadar hemoglobin dan sitopatologi sumsum tulang.

2. Informasi yang diperoleh dapat berguna bagi masyarakat umum dan para pekerja di lingkungan yang kontak erat dengan benzena agar dapat mengambil tindakan preventif untuk mengurangi risiko dari paparan benzena bagi kesehatan.
3. Bahan masukan dan acuan bagi peneliti selanjutnya.

1.5 Premis

1. Paparan benzena dapat menurunkan jumlah sel darah dan berkontribusi pada jumlah leukosit, eritrosit, dan trombosit di perifer darah pada pekerja bagian produksi di Airlangga University Press Surabaya.¹⁰
2. Paparan benzena berpotensi menginduksi perubahan hematologi pada subjek yang tidak merokok, termasuk peningkatan jumlah sel darah putih, trombosit, dan kreatinin pada subjek yang terpapar benzena dibandingkan dengan subjek yang tidak terpapar benzena.²⁴
3. Paparan benzena 10 ppm perinhalasi berdampak pada peningkatan monosit, sedangkan paparan benzena 100 ppm perinhalasi berpengaruh terhadap penurunan limfosit dan peningkatan neutrofil pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) strain Wistar.²⁵
4. Anak-anak (8-11 tahun) yang terpapar benzena di Kota Texas mengalami penurunan jumlah sel darah putih, kadar hemoglobin, hematokrit, dan nitrogen urea darah, dan terjadi peningkatan jumlah trombosit, kadar kreatinin serta peningkatan enzim hati seperti alkaline phosphatase (ALP), aspartate aminotransferase (AST), dan alanine aminotransferase (ALT).^{26,27}
5. Tikus yang terpapar benzena (50, 100, and 200 mg/kg/day) secara oral selama 28 hari mengalami pengurangan jumlah sel darah merah, hemoglobin, leukosit, dan trombosit.²⁸
6. Paparan benzena berhubungan dengan jumlah sel darah dan profil sitokin pada pekerja yang terpapar benzena tingkat rendah, terutama penurunan jumlah sel darah putih dan IL-9.²⁹

7. Gambaran profil darah dari 50% petugas operator Stasiun Pengisian Bahan Bakar Umum (SPBU) di Kecamatan Panji dan Situbondo yang terpapar benzena memiliki kadar eritrosit, hemoglobin, eosinofil, dan neutrofil tidak normal.³⁰
8. Benzena yang diberikan kepada tikus Wistar dengan cara injeksi interperitoneal sebanyak 0,2 ml setiap 48 jam selama 4 minggu menunjukkan hasil bahwa jumlah sel darah putih, sel darah merah dan trombosit berkurang secara signifikan pasca paparan benzena.³¹
9. Tikus jantan yang dipaparkan uap benzena pada konsentrasi 1, 10, dan 100 ppm selama 28 hari menunjukkan penurunan yang signifikan pada jumlah sel darah putih dan limfosit, sebaliknya tidak ada penurunan jumlah sel darah merah secara paralel kecuali untuk dosis 100 ppm.²²
10. Tikus jantan C3H/He yang terpapar benzena dengan cara injeksi selama 7 hari menunjukkan penurunan jumlah sel darah merah dan konsentrasi hemoglobin yang signifikan pada kedua kelompok tikus (K1: 300 mg/kg bb; K2: 600 mg/kg bb) dan tidak ditemukan pengaruh terhadap jumlah sel darah putih. Trombosit berkurang pada kelompok yang terpapar benzena, namun tidak signifikan secara statistik. Apusan sumsum tulang hasilnya menunjukkan hiperplasia mieloid yang signifikan.¹⁷

1.6 Hipotesis penelitian

Paparan benzena secara inhalasi terhadap sistem hematopoietik berpengaruh pada jumlah eritrosit, leukosit, trombosit, kadar hemoglobin dan morfologi sel sumsum tulang pada tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*).

DAFTAR PUSTAKA

1. Sarvothaman S, Undi RB, Pasupuleti SR, Gutti U, Gutti RK. Apoptosis: role in myeloid cell development. *Blood Res.* 2015;50(2):73–9.
2. Newton WA, Tarcher AB. Disorders of The Hematopoietic System. In: Tarcher AB, editor. *Principle and Practice of Environmental Medicine.* New York: Plenum Medical Book Company; 1992. p. 353–63.
3. Christiansi WY, Keman S. Literature Review: Hubungan Paparan Benzena, Usia, dan Masa Kerja dengan Kadar Trans, Trans – Muconic Acid (ttMA) Urin pada Pekerja Terpapar Benzena. *Media Gizi Kesmas.* 2022;11(2):633–42.
4. Health Council of the Netherlands. Benzene - Health-based recommended occupational exposure limit. The Hague: Health Council of the Netherlands; 2014.
5. Abplanalp WT, Wickramasinghe NS, Sithu SD, Conklin DJ, Xie Z, Bhatnagar A, et al. Benzene Exposure Induces Insulin Resistance in Mice. *TOXICOLOGICAL SCIENCES.* 2019;167(2):426–37.
6. Teras LR, Diver WR, Deubler EL, Krewski D, Flowers CR, Switchenko JM, et al. Residential ambient benzene exposure in the United States and subsequent risk of hematologic malignancies. *Int J Cancer.* 2019;145(10):2647–60.
7. Indriyani I, Harningsih T. KORELASI PAPARAN BENZENA PADA PEKERJA DENGAN KEBIASAAN MEROKOK MELALUI PENGUKURAN S-PHENYL MERKAPTURIC ACID (sPMA). *Jurnal Farmasetis.* 2022;11(2):107–12.
8. Geraldino BR, Nunes RFN, Gomes JB, Giardini I, da Silva PVB, Campos É, et al. Analysis of Benzene Exposure in Gas Station Workers Using Trans,Trans-Muconic Acid. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(15).
9. Sukaisi. Gambaran Limfosit, CD4+ dan CD8+ serta rasio CD4+ : CD8+ pada Pekerja SPBU di Kota Medan. *Jurnal Reproductive Health.* 2018;3(2):21–9.
10. Putri FRK, Tualeka AR, Jalaludin J, Ahsan A. Hubungan Konsentrasi Benzena dengan Kadar Eritosit Pada Pekerja Produksi AUP Surabaya. *Media Gizi Kesmas.* 2022;11(1):225–30.
11. Sekar A, Varghese GK, Varma MKR. Analysis of benzene air quality standards, monitoring methods and concentrations in indoor and outdoor environment. *Heliyon.* 2019;5(11):1–15.

12. Febyan, Wijaya A, Linardi M, Hudyono J. Pengaruh Paparan Benzene terhadap Timbulnya Leukemia Mieloid Akut pada Pekerja yang Terpajan. *Buletin Asosiasi Fakultas Kedokteran Swasta Indonesia (AFKSI)*. 2015;1–14.
13. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *TOXICOLOGICAL PROFILE FOR BENZENE*. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2007.
14. Siregar AF, Ashar T, Nurmaini. Paparan benzene di udara ambien dan kadar trans-trans muconic acid urin pada pekerja industri percetakan di kota Medan. *Berita Kedokteran Masyarakat*. 2019;35(3):107–12.
15. Santiago F, Lima S, Pinheiro T, Silvestre RT, Otero UB, Tabalipa MM, et al. Benzene poisoning, clinical and blood abnormalities in two Brazilian female gas station attendants: two case reports. *BMC Res Notes*. 2017;10(1).
16. Sun R, Zhang J, Xiong M, Wei H, Tan K, Yin L, et al. Altered Expression of Genes in Signaling Pathways Regulating Proliferation of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells in Mice with Subchronic Benzene Exposure. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(8):9298–313.
17. Sun R, Zhang J, Yin L, Pu Y. Investigation into Variation of Endogenous Metabolites in Bone Marrow Cells and Plasma in C3H/He Mice Exposed to Benzene. *Int J Mol Sci*. 2014;15(3):4994–5010.
18. Scharf P, Broering MF, da Rocha GHO, Farsky SHP. Cellular and Molecular Mechanisms of Environmental Pollutants on Hematopoiesis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19).
19. Febriantika D, Sulistiyani, Budiyo. ANALISIS RISIKO KESEHATAN PAJANAN BENZENE DI INDUSTRI PERCETAKAN X KOTA SEMARANG. *JURNAL KESEHATAN MASYARAKAT*. 2017;5(1):430–7.
20. Alshareef AA, Ibrahim M. Probable Toxicity of Benzene Inhalation on Nervous System and Blood Image of Gas Station Workers. *J Biochem Technol*. 2020;10(2):71–6.
21. Sipayung LP, Suryanto D, Megawati ER. KORELASI PAPARAN BENZENE DENGAN GAMBARAN COMPLETE BLOOD COUNT KARYAWAN SPBU X DAN Y. *Jurnal MKMI*. 2016;12(2):82–90.
22. Chen L, Guo P, Zhang H, Li W, Gao C, Huang Z, et al. Benzene-induced mouse hematotoxicity is regulated by a protein phosphatase 2A complex that

- stimulates transcription of cytochrome P4502E1. *J Biol Chem.* 2019;294(7):2486–99.
23. Abadi EHR, Gunawan IA, Setyowati DL. HUBUNGAN JENIS KELAMIN DAN BERAT BADAN DENGAN KADAR BENZENA PADA PEKERJA BAGIAN LABORATORIUM PT X DI KALIMANTAN TIMUR. In: Yuliawati R, Syamsir, Daramusseng A, Utama DA, editors. *Kebijakan Kesehatan Lingkungan Menghadapi Era Revolusi Industri 4.0*. Surakarta: Muhammadiyah University Press; 2019. p. 60–4.
 24. D'Andrea MA, Reddy GK. Hematological and hepatic alterations in nonsmoking residents exposed to benzene following a flaring incident at the British petroleum plant in Texas City. *Environmental Health.* 2014;13.
 25. Setiawan I, Margowati WES, Andari D, Churochman M. Efek Hirupan Benzene (C₆H₆) pada Sel Darah Merah dan Sel Darah Putih Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Strain Wistar. *Herb-Medicine Journal.* 2022;5(4):1–4.
 26. D'Andrea MA, Reddy GK. Health effects of benzene exposure among children following a flaring incident at the British Petroleum Refinery in Texas City. *Pediatr Hematol Oncol.* 2014;31(1):1–10.
 27. D'Andrea MA, Reddy GK. Adverse Health Effects of Benzene Exposure Among Children Following a Flaring Incident at the British Petroleum Refinery in Texas City. *Clin Pediatr (Phila).* 2016;55(3):219–27.
 28. Moarref MP, Safavi M, Mostafavi MA, Karami-Mohajeri S. Sub-acute Exposure to Benzene Accelerates the Aging Process of Red Blood Cells; an In vivo Study. *Iranian Journal of Blood & Cancer.* 2020;12(4):131–7.
 29. Wang J, Guo X, Chen Y, Zhang W, Ren J. Association between benzene exposure, serum levels of cytokines and hematological measures in Chinese workers: A cross-sectional study. *Ecotoxicology and Environmental Safety.* 2021;207:1–7.
 30. Safithri R. Profil Darah Operator SPBU yang Terpapar Benzena (Studi di SPBU Kecamatan Panji dan Situbondo Kabupaten Situbondo). Universitas Jember; 2017.
 31. Kunle OP, Lawrence AA, Oluwabusola AA, AbdulFatai A. Assessment of Post Exposure of Benzene on Some Hematology Parameters and DNA Lesions on Adult Wistar Rats. *Asian Journal of Immunology.* 2019;2(1):1–10.
 32. Jackson JD. Hematopoietic Stem Cell Properties, Markers, and Therapeutics. In: Atala A, Lanza R, Mikos AG, Nerem R, editors. *Principles of*

- Regenerative Medicine. Third Edition. Cambridge, Massachusetts: Academic Press; 2019. p. 191–204.
33. Lee JY, Hong SH. Hematopoietic Stem Cells and Their Roles in Tissue Regeneration. *Int J Stem Cells*. 2020;13(1):1–12.
 34. Rosita L, Cahya AA, Arfira FR. *Hematologi Dasar*. Cetakan I. Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia; 2019. 19–30 p.
 35. Campbell NA, Reece JB, Urry LA, Cain ML, Wasserman SA, Minorsky P V, et al. *Biologi*. Kedelapan, Jilid 3. Hardani HW, editor. Jakarta: Erlangga; 2010. 71 p.
 36. Nair M. Circulatory System. In: Peate I, Nair M, editors. *Fundamentals of Anatomy and Physiology for Nursing and Healthcare Students*. Second Edition. West Sussex: John Wiley & Sons, Ltd; 2017. p. 185–215.
 37. Rogers HJ. Normal Bone Marrow. In: George TI, Arber DA, editors. *Atlas of Bone Marrow Pathology*. New York: Springer; 2018. p. 1–12.
 38. Gartner LP. *Textbook of Histology*. Fourth Edition. Philadelphia: Elsevier; 2017. 318–332 p.
 39. Kierszenbaum AL, Tres LL. *Histology and Cell Biology. An Introduction to Pathology*. Fourth edition. 2016. 181–216 p.
 40. King RL, Howard MT. Reactive Changes. In: George TI, Arber DA, editors. *Atlas of Bone Marrow Pathology*. New York: Springer; 2018. p. 13–26.
 41. Travlos GS. Histopathology of Bone Marrow. *Toxicol Pathol*. 2006;34(5):566–98.
 42. World Health Organization. WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe; 2010.
 43. Bruckner J V, Anand SS, Warren DA. Casarett and Doull's. *Toxicology The Basic Science of Poisons*. Ninth. Klaassen CD, editor. New York: McGraw-Hill Education; 2019. 1163–1227 p.
 44. Darwis D, Mubarak, Anita S. Risiko Paparan Benzena Terhadap Kandungan Fenol Dalam Urin Pekerja Pengecatan Mobil Di Kecamatan Tampan Kota Pekanbaru Tahun 2017. *Dinamika Lingkungan Indonesia*. 2017;5(1):40–7.
 45. dos Santos VPS, Salgado AM, Torres AG, Pereira KS. Benzene as a Chemical Hazard in Processed Foods. *Int J Food Sci*. 2015;2015.
 46. Susilawati. ANALISIS PAPARAN BENZENA PADA PETUGAS OPERTAOR SPBU DI WILAYAH KOTA MEDAN KECAMATAN

MEDAN TIMUR . ZAHRA: JOURNAL OF HEALTH AND MEDICAL RESEARCH. 2023;3(4):354–61.

47. Talibov M, Sormunen J, Hansen J, Kjaerheim K, Martinsen JI, Sparen P, et al. Benzene exposure at workplace and risk of colorectal cancer in four Nordic countries. *Cancer Epidemiol.* 2018;55:156–61.
48. Sukar. GAMBARAN PAPARAN BENZENE DALAM RUMAH TERHADAP PROFIL DARAH KAWASAN INDUSTRI DAN PEMUKIMAN. *Jurnal Ekologi Kesehatan.* 2014;13(3):190–200.
49. Bahadar H, Mostafalou S, Abdollahi M. Current Understandings and Perspectives on Non-Cancer Health Effects of Benzene: A Global Concern. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014;276(2):83–94.
50. Dewi R, Hamid ZA, Rajab NF, Shuib S, Razak SA. Genetic, Epigenetic, and Lineage-Directed Mechanisms in Benzene-Induced Malignancies and Hematotoxicity Targeting Hematopoietic Stem Cells Niche. *Hum Exp Toxicol.* 2020;39(5):577–95.
51. Li J, Jiang S, Chen Y, Ma R, Chen J, Qian S, et al. Benzene metabolite hydroquinone induces apoptosis of bone marrow mononuclear cells through inhibition of β -catenin signaling. *Toxicology in Vitro.* 2018;46:361–9.
52. Fitria L, Sarto M. Profil Hematologi Tikus (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) Galur Wistar Jantan dan Betina Umur 4, 6, dan 8 Minggu. *Biogenesis: Jurnal Ilmiah Biologi.* 2014;2(2):94–100.
53. Nugroho SW, Fauziyah KR, Sajuthi D, Darusman HS. Profil Tekanan Darah Normal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar dan Sprague-Dawley. *Acta Vet Indones.* 2018;6(2):32–7.
54. Frianto F, Fajriaty I, Riza H. EVALUASI FAKTOR YANG MEMPENGARUHI JUMLAH PERKAWINAN TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) SECARA KUALITATI. *Jurnal Farmasi Kalbar.* 2015;3(1).
55. Subandi I. Profil Protein Ovarium Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Betina Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sisik Naga (*Pyrrhosia piloselloides*). [Malang]: Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim; 2018.
56. Integrated Taxonomic Information System (ITIS). *Rattus norvegicus* (Berkenhout, 1769). <https://www.gbif.org/species/102121574> [internet] Diakses GBIF.org pada 11 Februari 2024. 2024.
57. Teklu G, Negash M, Asefaw T, Tesfay F, Gebremariam G, Teklehaimanot G, et al. Effect of Gasoline Exposure on Hematological Parameters of Gas

- Station Workers in Mekelle City, Tigray Region, Northern Ethiopia. *J Blood Med.* 2021;12:839–47.
58. Cordiano R, Papa V, Cicero N, Spatari G, Allegra A, Gangemi S. Effects of Benzene: Hematological and Hypersensitivity Manifestations in Resident Living in Oil Refinery Areas. *Toxics* . 2022;10(11).
 59. Guo H, Ahn S, Zhang L. Benzene-associated Immunosuppression and Chronic Inflammation in Humans: A Systematic Review. *Occup Environ Med.* 2022;78(5).
 60. Fatimah R, Utomo SW. Stres Oksidatif Pada Pekerja yang Terpapar Benzena Melalui Pengukuran Plasma Malondialdehid (MDA) (Studi Kasus Pada Pekerja Bengkel Sandal/Sepatu di Desa Sukajaya, Kecamatan Tamansari, Kabupaten Bogor Tahun 2018). *HEARTY Jurnal Kesehatan Masyarakat.* 2020;8(1):9–19.
 61. Yusoff NA, Abd Hamid Z, Budin SB, Taib IS. Linking Benzene, in Utero Carcinogenicity and Fetal Hematopoietic Stem Cell Niches: A Mechanistic Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7).
 62. de Jong M, Maina T. Of Mice and Humans: Are They the Same?—Implications in Cancer Translational Research. *The Journal of Nuclear Medicine.* 2010;51(4):501–4.
 63. Nikmah WI, Hanani D. Y, Budiyo. Hubungan Antara Paparan Benzena Dengan Profil Darah Pada Pekerja di Industri Percetakan X Kota Semarang. *JURNAL KESEHATAN MASYARAKAT.* 2016;4(5):213–20.
 64. Vermeulen R, Lan Q, Qu Q, Linet MS, Zhang L, Li G, et al. Nonlinear low dose hematotoxicity of benzene; a pooled analyses of two studies among Chinese exposed workers . *Environment International* . 2023;177.
 65. Sweeney R, Esmail F, Mirza KM, Nand S. Hypercellular Bone Marrow in Aplastic Anemia: A Case Report of Two Patients. *Clin Case Rep.* 2021;9.