

INTERLEUKIN TERKAIT PAPARAN BENZENA

Regina Rengsi Putri Wahyuni

reginarengsi1@gmail.com

Universitas Sriwijaya

ABSTRAK

Pendahuluan: Sistem kekebalan tubuh merupakan suatu sistem yang berarti bahwa perlindungan tubuh terhadap penyakit termasuk penyakit yang menular. Pertahanan tubuh terhadap mikroba yang berbahaya dimediasi secara berurutan dan terkoordinasi, respon tersebut disebut imunitas adaptif dan imunitas bawaan. Benzena merupakan salah satu zat kimia yang karsinogenik bagi manusia dan hewan yang dapat menurunkan jumlah sel darah dan menyebabkan keracunan kronis hingga leukimia. Paparan benzena pada manusia dapat terjadi melalui inhalasi, penyerapan kulit dan konsumsi makanan serta air minum. Senyawa benzena yang masuk ke dalam tubuh bersifat imunotoksik dan immunosupresif yang memiliki kemampuan dalam menekan sistem imunitas tubuh. Sitokin merupakan molekul pemberi sinyal yang memediasi dan mengatur sel imunitas, peradangan, hematopoiesis dan banyak proses seluler. Metode: Penyusunan literatur dilakukan sesuai dengan pedoman dan menggunakan prinsip prisma. Beberapa hal lain yang relevan yang penulis gunakan dalam topik interleukin terhadap paparan benzena ini penulis ambil semua desain penelitian tersebut untuk mengidentifikasi efek pada interleukin terhadap paparan benzena. Hasil: Dari beberapa jurnal yang telah dipaparkan dapat disimpulkan bahwa paparan benzena yang terjadi di lingkungan kita dapat masuk ke dalam tubuh dengan beberapa cara yaitu melalui inhalasi, penyerapan kulit dan makanan. Benzena akan bersifat karsinogenik ketika metabolisme benzena terjadi di dalam tubuh dan membentuk senyawa benzequinon yang akan sangat berbahaya bagi tubuh dan akan mempengaruhi hematosi pada sumsum tulang belakang. Paparan benzena yang terus menerus akan mengakibatkan terjadinya inflamasi yang telah dipaparkan melalui beberapa jurnal bahwa inflamasi yang terjadi dapat diketahui dengan adanya peningkatan aktivitas sitokin. Sitokin penanda adanya inflamasi seperti: interleukin 1 (IL-1), Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 2 (IL-2), Interleukin 10 (IL-10), Interleukin 8 (IL-8) dan Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α). Saran: Dari literatur review yang telah disusun maka perlunya pemahaman lebih dalam tentang pengaruh paparan benzena terhadap sitokin khususnya penanda inflamasi sehingga nantinya dapat dilakukan pemeriksaan berkala analit-analit yang harus dipantau untuk mengetahui adanya penanda kanker.

Kata Kunci: Benzena, Interleukin, Imunologi.

PENDAHULUAN

Sistem kekebalan tubuh merupakan suatu sistem yang berarti bahwa perlindungan tubuh terhadap penyakit termasuk penyakit yang menular. Respon imun merupakan sel dan molekul yang bertanggung jawab terhadap kekebalan tubuh serta respon yang terkoordinasi terhadap zat asing yang masuk ke dalam tubuh(1).

Fungsi fisiologis dari sistem kekebalan tubuh yaitu sistem pertahanan terhadap mikroba menular bahkan zat asing yang tidak menular serta sel-sel tumor yang dapat merusak respon imun. Pertahanan tubuh terhadap mikroba yang berbahaya dimediasi secara berurutan dan terkoordinasi, respon tersebut disebut imunitas adaptif dan imunitas bawaan(1).

Imunitas bawaan merupakan imunitas yang dimediasi oleh mekanisme yang sudah ada sebelumnya dan akan bereaksi cepat terhadap infeksi mikroba. Imunitas adaptif atau disebut sebagai imunitas spesifik atau didapat merupakan imunitas yang dapat mengenali dan bereaksi terhadap sejumlah besar mikroba dan antigen. Respon imun adaptif lebih kuat dan terspesialisasi sehingga dapat memberantas banyak infeksi secara spesifik(1).

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 dihasilkan dari polutan udara yang sering ditemui baik di tempat kerja maupun di lingkungan umum. 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(2).

Paparan benzena pada manusia dapat terjadi melalui inhalasi, penyerapan kulit dan konsumsi makanan serta air minum. 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.

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(3).

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(2,3).

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, peradangan, hematopoiesis dan banyak proses seluler. Sitokin merupakan polipeptida yang bermolekul kecil atau glikoprotein yang disintesis dan diekspresikan oleh sel imun yang teraktivasi. Benzena dapat menyebabkan kematian pada sel inflamasi yang dimediasi oleh sitokin(4,5).

METODE

Penyusunan literatur dilakukan sesuai dengan pedoman dan menggunakan prinsip prisma dimana topik yang dibahas akan semakin detail dan mengerucut. Strategi dalam mencari jurnal yang digunakan dalam literatur review ini menggunakan analisis pertanyaan dan disesuaikan dengan PICOT dan istilah pencarian jurnal melalui beberapa literatur. Batasan dalam pengambilan jurnal yang digunakan didapatkan melalui data penyedia jurnal yang digunakan. Mengenai pemilihan dan penggunaan bahasa yang digunakan tidak dilakukan penyaringan terlalu rinci karena sebagian besar literatur yang digunakan menggunakan bahasa Inggris dan sebagian kecilnya menggunakan bahasa Indonesia. Beberapa hal lain yang relevan yang penulis gunakan dalam topik interleukin terhadap paparan benzena ini penulis ambil semua desain penelitian tersebut untuk mengidentifikasi efek pada interleukin terhadap paparan benzena.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Proses metabolisme benzena

Metabolisme benzena disepakati dari benzena yang dihirup dihasilkan dari biotransformasi menjadi molekul yang reaktif. Benzena yang masuk kemudian dimetabolisme di hati oleh sitokrom P4502E1 (CYP2E1) menjadi fenil yang kemudian akan mengalami hidroksilasi menjadi hidrokuinon, katekol dan 1,2,4-benzenetriol. Katekol kemudian dioksidasi menjadi 1,4 benzekuinon oleh peroksidase sumsum tulang atau melalui proses autooksidasi(6).

Benzena epoksida perantara kemudian mengalami pembukaan cincin terhadap asam trans-mukonat karena terjadi banyak metabolit yang reaktif yang terbentuk selama metabolisme benzena. Toksisitas benzena dimediasi melalui berbagai jalur seperti: jalur penafasan, penyerapan kulit dan melalui makanan(6).

Karsinogenik paparan benzena

Paparan benzena banyak disebabkan oleh aktivitas kerja yang terpapar polutan udara yang mengandung zat karsinogenik seperti benzena. Selain itu benzena paling banyak di udara dihasilkan dari asap rokok. Paparan benzena yang terus menerus dapat menimbulkan terjadinya kanker, utamanya kanker yang terkait dengan benzena, toluena, etilbenzena dan xilena (BTEX) adalah kanker paru-paru.

Pada penelitian Gilda Alves yang merangkum tentang biomarker untuk memantau peningkatan genom dan penurunan regulasi sistem kekebalan tubuh akibat paparan berlebih dari BTEX pada subkelompok pekerja yang terpapar BTEX di pom bensin Brazil. Penelitian tersebut juga melakukan evaluasi terhadap turunan benzena yang terdapat di dalam urin. Hasil yang diperoleh adalah terdapat perubahan genetik yang mengarah ke penyebab terjadinya kanker(7).

Benzena terhadap imunologi

Paparan kronis terhadap benzena merupakan salah satu faktor resiko keganasan hematologi yang dapat terjadi. Pada penelitian yang dilakukan pada pekerja pompa bensin yang terpapar benzena di dalam bensin melalui inhalasi maupun kontak kulit telah dilakukan penelitian tentang paparan para pekerja terhadap benzena yang memiliki efek genotoksik dan imunotoksik.

Pada pengujiannya peneliti melakukan pengamatan dengan membandingkan pekerja pom bensin dengan pekerja kantor yang tidak terpapar benzena dalam bensin. Hasil yang diperoleh dari penelitian ini yaitu terdapat efek biologis yang signifikan dimana terdapat kerusakan DNA, kadar limfosit T-helper dan limfosit T-naif serta rasio CD4/CD8 yang lebih rendah dibandingkan sel NK. Berdasarkan hasil tersebut peneliti menyimpulkan bahwa benzena mempengaruhi dan menunjukkan efek genotoksik dan imunotoksik jika terpapar secara inhalasi dan jalur kulit(8).

Benzena terhadap interleukin

Hidrokuinon merupakan zat yang karsinogen bagi tubuh setelah terjadi metabolisme benzena. Pada penelitian Hebeda didapatkan bahwa hidrokuinon dapat merusak beberapa fungsi dari leukosit sehingga dapat mengubah respon imun tubuh. Pada penelitiannya paparan hidrokuinon yang diberikan selama 2 jam pada kultur sel dapat menginduksi ekspresi membran molekul adhesi sel dari kelompok imunoglobulin ICAM-1 (interleukin), VCAM-1 (vaskular) dan PECAM-1 dan menginduksi sekresi sitokin seperti Interleukin 1 beta (IL-1 β) dan Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α).

Dampak yang terjadi mungkin disebabkan oleh reaksi langsung hidrokuinon yang metabolitnya akan membuat sel endotel menghasilkan mieloperoksidase sehingga menginduksi ekspresi sitokrom P450E1 (CYP2E1). Penelitian tersebut mengambil kesimpulan bahwa hidrokuinon akan mengaktifkan sifat dari sitokin proinflamasi pada endotel sel yang dipicu oleh peningkatan transkripsi gen yang bergantung pada translokasi gen Necrosis Factor(9).

Penelitian lain juga dilakukan oleh Angela yang mengamati perubahan imunologi dan kondisi hematologis dari paparan benzena pom bensin. Penelitian ini mengevaluasi aktivitas δ - aminolevulinat dehidratase (ALA-D), ekspresi CD86 pada limfosit dan monosit serta interleukin-8 pada serum kelompok petugas pom bensin tersebut.

Hasil dari penelitian ini bahwa terdapat terjadi penurunan ekspresi gen CD80 dan CD86 pada monosit dan peningkatan kadar IL-8 pada kelompok yang terpapar dan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Temuan ini menunjukkan bahwa efek dari paparan benzena juga akan mempengaruhi ekspresi CD80 dan CD86 serta peningkatan IL-8(10).

Paparan benzena melibatkan jaringan sitokin pernyataan ini dikemukakan oleh Paola

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 yang akan bertanggung jawab atas timbulnya MDS atau perkembangannya menjadi AML(11).

Interleukin 10 (IL-10) juga mengalami perubahan atau pengaruh akibat paparan benzena. Hal ini dibuktikan dalam penelitian Giovana dimana peneliti melakukan pengamatan pada pekerja kilang minyak yang dikaitkan dengan masa kerja dan usia kerja yang kemudian dibandingkan terhadap hasil pemeriksaan kadar interleukin-10 (IL-10) pada kelompok kontrol. Hasil penelitian tersebut yaitu terdapat hubungan antara perubahan kadar IL-1 yang berhubungan dependen dengan usia dan masa kerja. Jadi semakin lama masa kerja akan berakibat terjadinya perubahan yang signifikan terhadap kadar IL-10(12).

Peningkatan kadar pada interleukin 6 dinyatakan pada penelitian yang dilakukan oleh Azza yang melakukan pengamatan dampak dari paparan minyak bumi pada beberapa indeks hematologi termasuk interleukin 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, dan CRP yang menyebabkan gangguan hematologi seperti anemia(13).

KESIMPULAN

Dari beberapa jurnal yang telah dipaparkan dapat disimpulkan bahwa paparan benzena yang terjadi di lingkungan kita dapat masuk ke dalam tubuh dengan beberapa cara yaitu melalui inhalasi, penyerapan kulit dan makanan. Benzena akan bersifat karsinogenik ketika metabolisme benzena terjadi di dalam tubuh dan membentuk senyawa benzequinon yang akan sangat berbahaya bagi tubuh dan akan mempengaruhi hematosi pada sumsum tulang belakang.

Paparan benzena yang terus menerus akan mengakibatkan terjadinya inflamasi yang telah dipaparkan melalui beberapa jurnal bahwa inflamasi yang terjadi dapat diketahui dengan adanya peningkatan aktivitas sitokin. Sitokin penanda adanya inflamasi seperti: interleukin 1 (IL-1), Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 2 (IL-2), Interleukin 10 (IL-10), Interleukin 8 (IL-8) dan Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α). Sangat penting diketahui bahwa ketika terjadi paparan benzena baik secara akut maupun kronis akan menyebabkan terjadinya gangguan sitokin proinflamasi yang merupakan penanda terjadinya kanker.

DAFTAR PUSTAKA

- Abul K A, Andrew H L, Shiv P. Cellular and Molecular Immunology. Cohen's Pathways of the Pulp. Elsevier Inc.; 2015.
- Alves G, Nunes RA, Melo K, Ornellas MHF. Tumors due to chronic exposure to benzene and biomarkers of exposure. J Cancer Metastasis Treat. 2022;8.
- 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.
- ATSDR. Addendum To the Toxicological Profile for Benzene. Agency toxic Subst Dis Regist. 2015;(June):1–189.
- Gillis B, Gavin IM, Arbueva Z, King ST, Jayaraman S, Prabhakar BS. Identification of human cell responses to benzene and benzene metabolites. Genomics [Internet]. 2007;90(3):324–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygeno.2007.05.003>
- 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.
- Hebeda CB, Pinedo FJ, Vinolo MAR, Curi R, Farsky SHP. Hydroquinone Stimulates Inflammatory Functions in Microvascular Endothelial Cells via NF- κ B Nuclear Activation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011;109(5):372–80.
- Minciullo PL, Navarra M, Calapai G, Gangemi S. Cytokine Network Involvement in Subjects Exposed to Benzene. *J Immunol Res* [Internet]. 2014;2014:1–8. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/jir/2014/937987/>
- 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* [Internet]. 2015;137:349–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2014.11.003>
- 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(January).
- 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* [Internet]. 2020 Aug 4;2020:1–7. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jep/2020/7693891/>
- Spatari G, Saitta S, Giorgianni C, Cristani MT, Quattrocchi P, Abbate A, et al. Interleukin-10 involvement in exposure to low dose of benzene. *Toxicol Ind Health*. 2015;31(4):351–4.
- 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* [Internet]. 2021;207:111562. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111562>