



# Ranah Research :

## Journal of Multidisciplinary Research and Development

+62 821-7074-3613

[ranahresearch@gmail.com](mailto:ranahresearch@gmail.com)

<https://jurnal.ranahresearch.com/>



## Pengaruh Paparan Benzena pada Jumlah Eritrosit, Leukosit, Trombosit dan Kadar Hemoglobin: Literatur Review

Vivin Mahdalena<sup>1</sup>, Mgs. Irsan Saleh<sup>2</sup>, Septi Purnamasari<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia, [mahdalenavivin@gmail.com](mailto:mahdalenavivin@gmail.com)

<sup>2</sup> Bagian Farmakologi dan Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia, [irsan\\_saleh\\_hasani@yahoo.com](mailto:irsan_saleh_hasani@yahoo.com)

<sup>3</sup> Bagian Biologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia, [septipurnamasari1589@gmail.com](mailto:septipurnamasari1589@gmail.com)

Corresponding Author: [mahdalenavivin@gmail.com](mailto:mahdalenavivin@gmail.com)

**Abstract:** *The hematopoietic system is a system that functions to produce mature blood cells such as erythrocytes, leukocytes and platelets. This system is very susceptible to damage caused by foreign substances or chemicals, one of which is caused by benzene. Benzene is a colorless liquid with a sweet odor which is one of the basic ingredients in petrochemicals and an important solvent in the industrial world. Benzene can enter the human body through the respiratory system, digestive system and skin. This article aims to review the risk of benzene exposure on the number of erythrocytes, leukocytes, platelets and hemoglobin levels. Information was obtained from books, articles, and several research results obtained from the last 10 years, namely 2014 to 2024. Online searches used Google, Google Scholar, and ScienceDirect. Based on the results of a review of several articles, benzene can be a risk factor for hematotoxicity. Benzene can affect the number of erythrocytes, leukocytes, platelets, and hemoglobin levels by affecting cells of the hematopoietic system and bone marrow.*

**Keyword:** *Benzene, Erythrocytes, Leukocytes, Platelets, Hemoglobin.*

**Abstrak:** Sistem hematopoietik merupakan suatu sistem yang berfungsi memproduksi sel darah matang seperti eritrosit, leukosit, dan trombosit. Sistem ini sangat rentan terhadap kerusakan yang disebabkan oleh zat asing atau zat kimia salah satunya yang disebabkan oleh benzena. Benzena merupakan cairan tak berwarna dengan bau yang manis yang menjadi salah satu bahan dasar dalam petrokimia dan sebagai pelarut yang penting di dalam dunia industri. Benzena dapat masuk ke dalam tubuh manusia melalui sistem pernapasan, sistem pencernaan, dan kulit. Artikel ini bertujuan untuk mengulas risiko paparan benzena terhadap jumlah eritrosit, leukosit, trombosit, dan kadar hemoglobin. Informasi didapatkan dari buku, artikel, dan beberapa hasil penelitian yang diperoleh dari 10 tahun terakhir yaitu tahun 2014

sampai dengan tahun 2024. Penelusuran online menggunakan Google, Google Scholar, dan ScienceDirect. Berdasarkan hasil telaah dari beberapa artikel benzena dapat menjadi salah satu faktor risiko terjadinya hematotoksitas. Benzena dapat mempengaruhi jumlah eritrosit, leukosit, trombosit, dan kadar hemoglobin dengan cara mempengaruhi sel-sel dari sistem hematopoietik dan sumsum tulang.

**Kata Kunci:** Benzena, Eritrosit, Leukosit, Trombosit, Hemoglobin.

---

## PENDAHULUAN

Setiap detik kita memproduksi jutaan sel darah yang berbeda-beda termasuk eritrosit, trombosit, dan leukosit melalui proses yang terkoordinasi yang disebut hematopoiesis (Bao et al., 2019). Hematopoiesis dihasilkan dari *hematopoietic stem cells* (HSC) yang merupakan sel multipoten yang dapat memperbarui diri. Hematopoiesis sendiri terjadi di sumsum tulang, tempat dimana HSC berada (Oktariana et al., 2022). Sistem hematopoietik bertanggung jawab atas keberlangsungan produksi sel darah matang yang terspesialisasi. Sistem ini sangat rentan terhadap kerusakan yang disebabkan oleh zat asing atau zat kimia secara langsung dan tidak langsung (Ramaiah et al., 2013). Peningkatan jumlah zat asing atau zat kimia dikaitkan dengan perubahan sistem hematopoietik. Perubahan pada sistem hematopoietik umumnya dicerminkan oleh perubahan pada komponen darah perifer yang meliputi leukosit, eritrosit, dan trombosit (Carter, 2018).

Benzena merupakan senyawa kimia utama yang menjadi perhatian karena klasifikasinya sebagai karsinogen kelompok I oleh *International Agency for Research on Cancer* (IARC) dan karsinogen pada manusia kelompok A oleh U.S. *Environmental Protection Agency* (U.S. EPA) (Rich & Orimoloye, 2016). Benzena dapat ditemukan di udara, air, dan tanah yang dapat berasal dari sumber alam dan juga industri. Benzena sendiri merupakan kandungan alami yang terdapat dalam minyak bumi yang menjadi salah satu bahan dasar dalam petrokimia dan juga sebagai pelarut penting dalam dunia industri. Pada bidang perindustrian, penggunaan benzena sering ditemukan pada industri percetakan, pewarna, pengeleman, plastik, karet buatan, obat-obatan, dan juga terkandung dalam bensin. Benzena dapat masuk ke dalam tubuh manusia melalui sistem pernapasan secara inhalasi dan juga dapat masuk melalui kulit (Christiansi & Keman, 2022).

Individu yang terpapar benzena di udara, setengah kadar benzena tersebut akan terabsorpsi masuk ke dalam paru-paru kemudian masuk ke dalam aliran darah. Benzena lalu dikonversi menjadi metabolit di dalam hati dan sumsum tulang. Efek bahaya paparan benzena kemungkinan besar disebabkan oleh metabolit ini (Sukar, 2014). Paparan benzena di lingkungan dapat menyebabkan masalah kesehatan. Paparan benzena pada manusia dapat menyebabkan kanker hematologi dan berbagai efek non-kanker yang merugikan termasuk salah satunya penyimpangan fungsional pada hematologis (D'Andrea & Reddy, 2018). Paparan benzena telah dikaitkan dengan peningkatan risiko leukemia (leukemia myelogenous akut, leukemia limfoblastik akut, dan leukemia myeloid kronis), anemia aplastik, dan sindrom myelodysplastic (MDS) (Rich & Orimoloye, 2016).

Penulisan artikel ini bertujuan untuk mengulas risiko paparan benzena terhadap jumlah eritrosit, leukosit, trombosit, dan kadar hemoglobin yang informasinya didapatkan dari beberapa hasil penelitian ataupun tinjauan literatur.

## METODE

Artikel ini merupakan studi literatur yang merangkum beberapa sumber data tentang benzena dan hubungannya dengan jumlah sel darah seperti eritrosit, leukosit, trombosit, dan kadar hemoglobin. Informasi didapatkan dari buku, artikel, dan beberapa hasil penelitian

yang diperoleh dari 10 tahun terakhir yaitu tahun 2014 sampai dengan tahun 2024. Penelusuran online menggunakan *Google*, *Google Scholar*, dan *ScienceDirect* dengan kata kunci yaitu benzena, hematopoiesis, hematotoksisitas, eritrosit, leukosit, trombosit, hemoglobin, dalam Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris. Artikel hasil penelusuran dikumpulkan dan diseleksi sesuai kriteria inklusi yaitu tentang hematotoksisitas benzena, dan pengaruh benzena pada jumlah sel darah seperti eritrosit, leukosit, trombosit, dan kadar hemoglobin dalam 10 tahun terakhir, yang penelitiannya dilakukan pada manusia maupun pada hewan coba seperti mencit dan tikus.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Gambaran Umum Benzena

Benzena yang dikenal juga sebagai benzol merupakan cairan tidak berwarna dengan bau yang manis. Benzena dapat berasal dari sumber industri dan alam. Benzena menguap sangat cepat di udara dan sedikit larut di dalam air. Benzena sangat mudah terbakar. Kebanyakan orang mulai bisa mencium bau benzena di udara pada konsentrasi sekitar 60 ppm dan mengenalinya sebagai benzena pada konsentrasi 100 ppm, sedangkan di dalam air benzena dapat dirasakan pada konsentrasi 0,5–4,5 ppm. Benzena dapat ditemukan di udara, air, dan tanah. Emisi gas dari gunung berapi dan kebakaran hutan merupakan sumber benzena alami yang berkontribusi terhadap keberadaan benzena di lingkungan. Benzena juga terdapat dalam minyak mentah, bensin, asap rokok dan digunakan dalam pembuatan beberapa jenis karet, pelumas, pewarna, deterjen, obat-obatan, dan pestisida (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2007).

Benzena mempunyai rumus kimia  $C_6H_6$ , dengan titik leleh  $5.5\text{ }^{\circ}C$ , titik didih yang relatif rendah  $80,1\text{ }^{\circ}C$ , densitas  $874\text{ kg/m}^3$  pada  $25\text{ }^{\circ}C$ . dan tekanan uap yang tinggi ( $12,7\text{ kPa}$  pada  $25\text{ }^{\circ}C$ ). Benzena merupakan cairan bening, larut dalam lipid/lemak, dan dapat bercampur dengan sebagian besar pelarut organik. Benzena di udara sebagian besar terdapat dalam bentuk uap, dengan waktu tinggal bervariasi antara beberapa jam dan beberapa hari, tergantung pada lingkungan, iklim dan konsentrasi polutan lainnya, dan dapat dihilangkan dari udara oleh hujan. Konsentrasi benzena dalam ruangan dipengaruhi oleh kondisi iklim dan pertukaran udara, sedangkan konsentrasi benzena di luar ruangan dipengaruhi oleh musim dan meteorologi (Harrison R. et al., 2010).

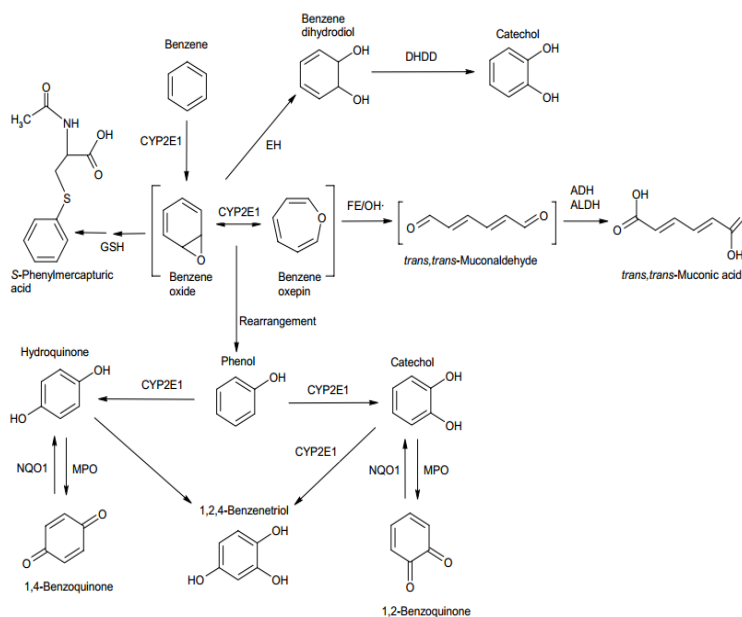
### Toksikokinetik Benzena

Benzena dapat masuk ke tubuh manusia melalui inhalasi dan oral. Paparan inhalasi kemungkinan merupakan rute utama paparan benzena pada manusia. Uap benzena yang diinhalasi akan melewati paru-paru kemudian setengah dosis dari benzena akan diabsorpsi di pembuluh darah paru-paru. Studi tentang paparan benzena di tempat kerja menunjukkan bahwa absorpsi terjadi baik melalui inhalasi maupun secara dermal. Paparan benzena pada air yang terkontaminasi benzena juga dapat memberikan kesempatan absorpsi benzena baik secara inhalasi maupun dermal. Meskipun tidak banyak data ilmiah yang tersedia pada absorpsi benzena secara oral pada manusia, studi kasus keracunan yang tidak disengaja atau disengaja menunjukkan bahwa benzena diserap melalui rute oral. Secara oral manusia dapat terpapar karena memakan makanan yang tercemar benzena yang kemudian akan melalui sistem gastrointestinal dan disimpan dalam jaringan lemak. Absorpsi melalui rute gastrointestinal dapat menyebabkan intoksikasi akut. Studi yang dilakukan secara *in vivo* pada manusia dan secara *in vitro* dengan menggunakan kulit manusia, menunjukkan bahwa benzena dapat diserap secara dermal. Pergerakan suatu zat melalui kulit ke darah terjadi secara difusi pasif. Berbagai faktor misalnya interaksi benzena dengan molekul di dalam kulit dapat mempengaruhi pengangkutan pelarut melalui kulit. Tingkat absorpsi cairan benzena

oleh kulit dapat dihitung rendah (0,4 mg/cm<sup>2</sup>/jam) (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2007).

Setelah diabsorpsi, benzena didistribusikan melalui pembuluh darah ke seluruh tubuh dan terakumulasi di jaringan yang mengandung lemak terutama jaringan lemak dan sumsum tulang karena sifatnya yang lipofilik. Benzena melintasi plasenta manusia dan terdapat di darah tali pusat dalam jumlah yang sama atau lebih besar dari darah ibu (Harrison R. et al., 2010). Hasil dari penelitian pada hewan menunjukkan bahwa benzena yang diserap didistribusikan di antara beberapa kompartemen. Senyawa induk lebih disukai disimpan dalam lemak, meskipun serapan relatif dalam jaringan juga tampaknya tergantung pada tingkat perfusi jaringan oleh darah. Benzena juga didistribusikan ke ginjal, paru-paru, hati, otak, dan limpa (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2007).

Metabolisme oksidatif benzena terjadi di hati melalui sistem sitokrom P-450 2E1 (CYP2E1). Metabolit utamanya adalah fenol, katekol dan hidrokuinon. Fenol merupakan metabolit utama pada manusia dan diekskresikan dalam urine sebagai konjugat sulfat dan glukuronida. Pembentukan dua metabolit toksik benzena yaitu benzokuinon dan muonaldehid merupakan proses yang dapat dijumpai. Metabolisme benzena dapat dihambat oleh toluen yang menyebabkan penurunan toksisitas, sedangkan di lain sisi etanol dapat meningkatkan metabolisme benzena, terutama dengan menginduksi metabolisme xenobiotik enzim (Harrison R. et al., 2010). Selain di hati, benzena juga dimetabolisme di sumsum tulang. Ada tiga proses utama dimana benzena oksida dimetabolisme lebih lanjut. Pertama, melalui serangkaian reaksi kerusakan cincin untuk membentuk t,t-mukonaldehida, yang selanjutnya dioksidasi menjadi asam. Kedua, melalui serangkaian reaksi untuk membentuk konjugat dengan glutation, yang selanjutnya diekskresikan melalui urine sebagai asam fenil merkapturat. Ketiga, proses pengaturan ulang secara non-enzimatis untuk membentuk fenol (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2007). Metabolit benzena sebanyak 90% diekskresikan melalui urine. Eliminasi benzena yang tidak dimetabolisme dikeluarkan melalui pernafasan (Harrison R. et al., 2010). Metabolisme benzena ditunjukkan pada gambar 1.



ADH = alcohol dehydrogenase; ALDH = aldehyde dehydrogenase; CYP2E1 = cytochrome P-450 2E1; DHDD = dihydrodiol dehydrogenase; EH = epoxide hydrolase; GSH = glutathione; MPO = myeloperoxidase; NQO1 = NAD(P)H:quinone oxidoreductase

Sumber: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2007

**Gambar 1. Jalur metabolisme benzena**

## Efek Hematotoksisitas Paparan Benzena

Paparan benzena memang merupakan penyebab keganasan hematopoietik (Berthelet et al., 2021). Metabolit benzena menginduksi berbagai efek pada tingkat HSC yang mengakibatkan efek biologis termasuk hematotoksisitas (Vermeulen et al., 2023). Berbagai penelitian menunjukkan bahwa metabolit benzena menginduksi keganasan hematologi melalui berbagai cara salah satunya disfungsi sumsum tulang (Berthelet et al., 2021). Sel-sel dari sistem hematopoietik dan sumsum tulang merupakan organ target yang paling sensitif terhadap toksisitas benzena. Paparan benzena dalam periode waktu yang lama dapat mempengaruhi beberapa parameter hematopoietik seperti jumlah eritrosit, leukosit dan trombosit yang akhirnya menginduksi toksisitas darah dan organ pembentuk darah. Toksisitas benzena terkait dengan depresi sumsum tulang, anemia aplastik, pansitopenia, granulositopenia, limfositopenia, leukemia mieloblastik akut dan leukemia non-limfositik akut dan bahkan pada dosis rendah dapat mempengaruhi jumlah leukosit dan trombosit (Vermeulen et al., 2023), (Kunle et al., 2019). Perubahan ekspresi gen, stress oksidatif, penekanan kekebalan, dan gangguan jalur oksidasi- $\beta$  asam lemak juga terlibat dalam hematotoksisitas yang diakibatkan oleh benzena (Chen et al., 2019).

## Dampak Paparan Benzena terhadap Jumlah Sel Darah

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Alshareef *et.al.* pada pekerja Stasiun Pengisian Bahan Bakar (SPBU) menunjukkan bahwa paparan benzena menyebabkan perubahan yang tidak signifikan pada semua pengujian parameter hematologi. Jumlah rata-rata eritrosit dan trombosit menurun pada kelompok pekerja yang terpapar benzena dibandingkan kelompok pekerja yang tidak terpapar benzena, sedangkan jumlah leukosit dan kadar hemoglobin meningkat pada kelompok pekerja yang terpapar benzena dibandingkan kelompok pekerja yang tidak terpapar benzena (Alshareef & Ibrahim, 2020). Penelitian yang dilakukan oleh Nikmah *et. al.* pada pekerja di industri percetakan X Kota Semarang juga menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan antara paparan benzena dengan jumlah eritrosit, leukosit, trombosit, dan hemoglobin. Profil darah pekerja masih dalam kategori normal, tetapi jumlahnya rendah atau mendekati batas bawah kategori normal (Nikmah et al., 2016). Penelitian yang dilakukan oleh Bestari *et.al.* pada pekerja industri percetakan Surabaya menunjukkan hubungan yang signifikan antara konsentrasi benzena dengan eritrosit. Kedua variabel tersebut berhubungan sangat erat dan ke arah yang sama, semakin tinggi kadar benzena maka semakin tinggi kadar eritrositnya, namun hasil yang berbeda menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara konsentrasi benzena dengan hemoglobin. Mayoritas pekerja memiliki kadar hemoglobin normal, walaupun ada satu pekerja yang memiliki kadar hemoglobin di bawah normal, dan satu pekerja lagi yang memiliki kadar hemoglobin mendekati minimum kadar normal (Bestari et al., 2020). Penelitian yang dilakukan oleh Lazarevic *et. al.* menunjukkan hasil yang tidak jauh berbeda dengan Bestari *et. al.*, ada hubungan yang signifikan antara penurunan jumlah eritrosit dengan benzena antara pekerja yang terpapar benzena dengan pekerja yang tidak terpapar benzena, sedangkan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam jumlah leukosit, trombosit, dan kadar hemoglobin pada pekerja yang terpapar benzena dengan pekerja yang tidak terpapar benzena (Brekalo-Lazarevic et al., 2018). Penelitian yang dilakukan oleh Mohamed pada pekerja Elbrega Company, Benghazi, Libya, menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan pada jumlah eritrosit dan leukosit yang mengalami penurunan jumlah antara pekerja yang terpapar benzena dengan pekerja yang tidak terpapar benzena. Hasil penelitian ini sama dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Qu *et. al.* pada tahun 2003 pada pekerja di Cina, yang menunjukkan bahwa paparan benzena menyebabkan penurunan kadar eritrosit, leukosit dan neutrofil. Sebaliknya, kadar hemoglobin dan jumlah trombosit dari hasil penelitian Mohamed



masih normal dan tidak ada perbedaan yang signifikan antara pekerja yang terpapar benzena dengan kelompok yang tidak terpapar benzena (Mohamed, 2018). Beberapa hasil penelitian menunjukkan pengaruh benzena yang berbeda-beda terhadap jumlah eritrosit, leukosit, trombosit dan juga kadar hemoglobin. Perbedaan hasil penelitian ini dapat disebabkan karena beberapa faktor seperti perbedaan karakteristik individu atau responden, perbedaan lokasi penelitian atau demografi dan sumber paparan benzena yang berbeda (Putri et al., 2022).

Penelitian tentang benzena tidak hanya dilakukan pada manusia sebagai respondennya, tetapi juga banyak penelitian benzena yang menggunakan hewan coba seperti tikus. Setiawan *et. al.* melakukan pemaparan benzena secara inhalasi pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) strain Wistar dengan konsentrasi 1, 10, dan 100 ppm. Hasil penelitian menunjukkan paparan benzena per inhalasi pada konsentrasi 10 ppm berpengaruh pada peningkatan monosit, sedangkan konsentrasi 100 ppm berpengaruh terhadap penurunan limfosit dan peningkatan neutrofil (Setiawan et al., 2022). Penelitian yang dilakukan Chen *et.al.* pada tikus jantan yang dipaparkan uap benzena pada konsentrasi 1, 10, dan 100 ppm selama 28 hari menunjukkan penurunan yang signifikan pada jumlah leukosit dan limfosit, sedangkan untuk jumlah eritrosit terlihat pada dosis 100 ppm (Chen et al., 2019). Hasil yang sama juga terlihat pada penelitian yang dilakukan oleh Moarref *et.al.*, tikus yang diberikan benzena secara oral pada konsentrasi 50, 100, and 200 mg/kg/day selama 28 hari mengalami pengurangan jumlah eritrosit, hemoglobin, leukosit, dan trombosit (Moarref et al., 2020). Penelitian yang dilakukan oleh Sun *et. al.* menunjukkan hasil yang agak berbeda dengan penelitian sebelumnya. Tikus jantan C3H/He yang diberi perlakuan benzena dengan cara injeksi dengan konsentrasi 300 mg/kg bb dan 600 mg/kg bb selama 7 hari menunjukkan penurunan jumlah eritrosit dan kadar hemoglobin yang signifikan, namun tidak ditemukan pengaruh terhadap jumlah leukosit. Jumlah trombosit juga berkurang pada kelompok yang diberi perlakuan benzena, namun tidak signifikan secara statistik (Sun et al., 2014).

Beberapa hasil penelitian tentang paparan benzena pada manusia dan tikus menunjukkan bahwa benzena mempengaruhi jumlah eritrosit, leukosit, trombosit dan kadar hemoglobin. Hal ini dikarenakan benzena dapat mengganggu sistem hematopoietik di sumsum tulang sehingga proses pembentukan darah tidak dapat bekerja dengan normal (Bestari et al., 2020). Dampak paparan benzena juga lebih terlihat pada konsentrasi benzena yang lebih tinggi. Hal ini mungkin terjadi apabila kadar paparan benzena masih dalam kategori paparan ringan, sehingga tingkat kerusakan sumsum tulang dan gangguan pembentukan komponen darah seperti eritrosit, leukosit, dan trombosit akan relatif ringan juga. Penurunan jumlah komponen darah secara keseluruhan akan tampak jelas pada paparan benzena yang lama dan kadar paparan benzena di atas 100 ppm (Nikmah et al., 2016). *World Health Organization* (WHO) juga menyatakan bahwa tidak ada efek terhadap sumsum tulang atau timbulnya anemia apabila paparan benzena berada pada kadar 3,2 mg/m<sup>3</sup> (1 ppm) atau kurang dari itu dengan lama paparan selama 10 tahun (Harrison R. et al., 2010).

## KESIMPULAN

Benzena dapat menjadi salah satu faktor risiko terjadinya hematotoksisitas pada manusia yang didapat dari lingkungan sekitar maupun lingkungan tempat kerja. Benzena dapat masuk ke tubuh manusia melalui pernapasan, pencernaan, dan kulit. Benzena dapat mempengaruhi jumlah eritrosit, leukosit, trombosit, dan kadar hemoglobin dengan cara mempengaruhi sel-sel dari sistem hematopoietik dan sumsum tulang.

## REFERENSI

Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2007). *TOXICOLOGICAL PROFILE FOR BENZENE*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.

- Alshareef, A. A., & Ibrahim, M. (2020). Probable Toxicity of Benzene Inhalation on Nervous System and Blood Image of Gas Station Workers. *Journal of Biochemical Technology*, 10(2), 71–76.
- Bao, E. L., Cheng, A. N., & Sankaran, V. G. (2019). The Genetics of Human Hematopoiesis and Its Disruption in Disease. *EMBO Molecular Medicine*, 11(8).
- Berthelet, J., Michail, C., Bui, L.-C., Coadou, L. Le, Sirri, V., Wang, L., Dulphy, N., & Dupret, J.-M. (2021). The Benzene Hematotoxic and Reactive Metabolite 1,4-Benzoquinone Impairs the Activity of the Histone Methyltransferase SET Domain Containing 2 (SETD2) and Causes Aberrant Histone H3 Lysine 36 Trimethylation (H3K36me3). *MOLECULAR PHARMACOLOGY*, 100(3), 283–294.
- Bestari, M. A. D., Tualeka, A. R., Alayyannur, P. A., Arini, S. Y., Russeng, S. S., Rahmawati, P., & Susilowati, I. H. (2020). Relationship between Benzene Concentrations with Erythrocyte, Hemoglobin, and Health Complaints of Workers in Surabaya Printing Industry. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 14(4), 3112–3119.
- Brekalo-Lazarevic, S., Begic, A., Ademovic, Z., & Horozic, E. (2018). Determination of Benzene Metabolite Phenol in The Urine and Analysis of Blood Parameters of Workers Exposed to Benzene. *International Journal of Current Advanced Research*, 7(7), 14031–14035.
- Carter, C. M. (2018). Alterations in Blood Components. In C. McQueen (Ed.), *Comprehensive Toxicology* (Third Edition, Vol. 12, pp. 249–293). Elsevier Science.
- Chen, L., Guo, P., Zhang, H., Li, W., Gao, C., Huang, Z., Fan, J., Zhang, Y., Li, X., Liu, X., & Wang, F. (2019). Benzene-induced mouse hematotoxicity is regulated by a protein phosphatase 2A complex that stimulates transcription of cytochrome P4502E1. *J. Biol. Chem*, 294(7), 2486–2499.
- Christiansi, W. Y., & Keman, S. (2022). Literature Review: Hubungan Paparan Benzena, Usia, dan Masa Kerja dengan Kadar Trans, Trans – Muconic Acid (ttMA) Urin pada Pekerja Terpapar Benzena. *Media Gizi Kesmas*, 11(2), 633–642.
- D’Andrea, M. A., & Reddy, G. K. (2018). Health Risks Associated With Benzene Exposure in Children: A Systematic Review. *Global Pediatric Health*, 5, 1–10.
- Harrison R., Saborit JMD., Dor F., & Henderson R. (2010). Benzene. In *WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants*. (pp. 15–54). World Health Organization Regional Office for Europe.
- Kunle, O. P., Lawrence, A. A., Oluwabusola, A. A., & AbdulFatai, A. (2019). Assessment of Post Exposure of Benzene on Some Hematology Parameters and DNA Lesions on Adult Wistar Rats. *Asian Journal of Immunology*, 2(1), 1–10.
- Moarref, M. P., Safavi, M., Mostafavi, M.-A., & Karami-Mohajeri, S. (2020). Sub-acute Exposure to Benzene Accelerates the Aging Process of Red Blood Cells; an In vivo Study. *Iranian Journal of Blood & Cancer*, 12(4), 131–137.
- Mohamed, H. (2018). Hematological Assessment of Benzene Exposure Among Employees in RasElmengar Depository of El-Brega Company, Benghazi. *Journal of Environmental & Analytical Toxicology*, 8(4).
- Nikmah, W. I., Hanani D., Y., & Budiyo. (2016). Hubungan Antara Paparan Benzena Dengan Profil Darah Pada Pekerja di Industri Percetakan X Kota Semarang. *JURNAL KESEHATAN MASYARAKAT*, 4(5), 213–220.
- Oktariana, D., Legiran, L., Liana, P., Rahadiyanto, K. Y., Prasasty, G. D., Lusiana, E., & Tamzil, N. S. (2022). Transplantasi Stem Cell untuk Keganasan Hematologi. *EJournal Kedokteran Indonesia*, 10(2), 186–193.

- Putri, F. R. K., Tualeka, A. R., Jalaludin, J., & Ahsan, A. (2022). Hubungan Konsentrasi Benzena dengan Kadar Eritosit Pada Pekerja Produksi AUP Surabaya. *Media Gizi Kesmas*, 11(1), 225–230.
- Ramaiah, L., Bounous, D. I., & Elmore, S. A. (2013). Hematopoietic System. In B. Bolon, W. M. Haschek, C. G. Rousseaux, R. Ochoa, & M. A. Wallig (Eds.), *Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology: Vol. III* (Third Edition, pp. 1863–1933). Academic Press.
- Rich, A. L., & Orimoloye, H. T. (2016). Elevated Atmospheric Levels of Benzene and Benzene-Related Compounds from Unconventional Shale Extraction and Processing: Human Health Concern for Residential Communities. *Environmental Health Insights*, 10, 75–82.
- Setiawan, I., Margowati, W. E. S., Andari, D., & Churochman, M. (2022). 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 Journal*, 5(4), 1–4.
- Sukar. (2014). GAMBARAN PAPARAN BENZENE DALAM RUMAH TERHADAP PROFIL DARAH KAWASAN INDUSTRI DAN PEMUKIMAN. *Jurnal Ekologi Kesehatan*, 13(3), 190–200.
- Sun, R., Zhang, J., Yin, L., & Pu, Y. (2014). Investigation into Variation of Endogenous Metabolites in Bone Marrow Cells and Plasma in C3H/He Mice Exposed to Benzene. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(3), 4994–5010.
- Vermeulen, R., Lan, Q., Qu, Q., Linet, M. S., Zhang, L., Li, G., & Portengen, L. (2023). Nonlinear low dose hematotoxicity of benzene; a pooled analyses of two studies among Chinese exposed workers. *Environment International*, 177.