**BAB II**

**TINJAUAN PUSTAKA**

* 1. **Konsep Benzena**
     1. **Benzena**

Benzena (C6H6) adalah anggota pertama senyawa hidrokarbon aromatik. Memiliki nama lain *benzol*, *cyclohexatriene, phenyl hydride,* dan *coal tar naphtha*. Benzene berisifatmudah menguap dan mudah terbakar serta sedikit larut dalam air. Benzena adalah cairan yang tidak berwarna dengan bau yang manis dan sangat kuat (ATSDR, 2006).

* + 1. **Sumber Benzena**

Sumber alami benzena meliputi gunung api dan kebakaran hutan. Benzena juga merupakan unsur alami minyak mentah. Namun, sumber utama benzena adalah pemformatan dari katalitik; dalam pemformatan itu nafta dan parafin diubah menjadi hidrokarbon aromatik. Kemudian ekstraksi pelarut digunakan untuk memperoleh kembali benzena. Benzena juga dapat diperoleh dari tar batubara yang dihasilkan dari hidrodimetilasi *toluene* di bawah kondisi katalik atau kodisi termal. Pada umumnya sebagian besar benzena berasal dari industri petrokimia dan perminyakan. Asap rokok juga dikatakan mengandung benzena. (Pillay, 2013).

ATSDR (2006) menyebutkan sumber benzena berasal dari sumber industri dan sumber alam.

1. Sumber Industri

Benzena pertama kali ditemukan dan dipisahkan dari tar batubara sekitar tahun 1880-an. Saat ini, sebagian besar benzena berasal dari minyak bumi. Penggunaan benzena secara luas membuat benzena masuk ke dalam 20 zat teratas yang dihasilkan dari produksi bahan kimia di Amerika Serikat. Berbagai industri menggunakan benzena untuk membuat bahan kimia lain, seperti stiren (untuk *Styrofoam* dan plastik lainnya), cumena (untuk berbagai resin), dan sikolheksana (untuk nilon dan fiber sintetis). Benzena juga digunakan dalam pembuatan beberapa jenis karet, pelumas, pewarna, deterjen, obat-obatan dan pestisida (ATSDR, 2006).

1. Sumber Alam

Sumber alami benzena berasal dari emisi gas gunung berapi dan kebakaran hutan yang berkonstribusi terhadap keberadaan benzena di lingkungan. Benzena juga terdapat dalam minyak mentah, bensin, dan rokok (ATSDR, 2006).

* + 1. **Jalur Paparan benzena**

Setiap orang pasti pernah terpapar oleh benzena meskipun hanya sedikit, baik ketika di dalam maupun di luar rumah dan di tempat kerja. Pada umumnya paparan benzena terjadi ketika menghirup udara yang mengandung benzena. Paparan benzena melalui inhalasi lebih sering terjadi daripada paparan benzena melalui ingesti dan kontak langsung dengan kulit (ATSDR, 2007).

1. Inhalasi

Sebagian besar paparan benzena terjadi melalui jalur inhalasi. Ambang bau benzena ummnya memberikan peringatan yang cukup mengenai konsentrasi benzena yang berbahaya (ambang bau benzena: 1,5 – 5 ppm). Uap benzena lebih berat dari pada udara dan dapat menyebabkan sesak napas di ruang tertutup, tidak berventilasi dan di dataran rendah (ATSDR, 2007).

1. Ingesti

Efek toksik akut didapatkan dari paparan benzena melalui jalur ingesti. Benzena dapat masuk ke dalam air minum, makanan dan sayuran. Sensasi rasa terbakar di membran mukosa bibir, esofagus, dan lambung dapat dirasakan setelah menelan benzena. Dampak lainnya adalah mual muntah dan sakit perut (ATSDR, 2007).

1. Kulit/Mata

Cipratan benzena yang masuk ke mata dapat menyebabkan kornea terluka. Kontak langsung kulit dengan benzena dalam waktu lama dan berulang dapat membuat kulit menipis, retak dan mengelupas (ATSDR, 2007).

* + 1. **Standart dan Regulasi Paparan Benzena di Tempat Kerja**

OSHA (*Occupational Safety and Health Administration*), lembaga PEL (*Permissible Exposure Limit*) menetapkan paparan benzena pada 8 jam waktu kerja (TWA) sebesar 1 ppm dan pada pajanan singkat selama 15 menit (STEL) sebesar 5 ppm. Penetapan ini berdasarkan penelitian yang menunjukkan bukti kuat dari resiko kesehatan untuk pekerja yang terpapar benzena. *American Conference of Governmental Industrial Hygienists* (ACGIH) menentukan paparan benzena pada 8 jam waktu kerja (TWA) adalah sebesar 0,5 ppm dan pada pajanan singkat selama 15 menit (STEL) sebesar 2,5 ppm. Sementara itu, *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) menetapkan 0,1 ppm untuk 10 jam waktu kerja (TWA) dan 1 ppm untuk 15 menit (STEL) pada pajanan singkat (ATSDR, 2006).

TWA (*time-weighted average*) merupakan rata-rata konsentrasi paparan yang diijinkan selama jam kerja normal per hari yaitu 8 jam atau 40 jam per minggu. STEL (*short-term exposure limit*) yaitu konsentrasi maksimum untuk pekerja terpapar hingga 15 menit secara terus-menerus. STEL tidak boleh lebih dari 4 kali dalam sehari, harus ada setidaknya 60 menit antar periode paparan (ATSDR, 2007).

* + 1. **Dampak Paparan Benzena terhadap Kesehatan**

Benzena biasanya ditemukan di lingkungan sekitar. Proses industri adalah penyebab utama benzena ditemukan di lingkungan. Paparan benzena dalam udara dapat meningkat dengan adanya emisi gas buang kendaraan bermotor, pembakaran batubara dan minyak bumi, serta penguapan bensin di Stasiun Pengisian Bahan Bakar Umum (SPBU). Terdapat beberapa faktor yang menentukan efek paparan benzena terhadap kesehatan, seperti tingkat konsentrasi dan lama paparan benzena (ATSDR, 2006).

1. Dampak Akut

Paparan singkat benzena, yaitu dalam waktu 5 – 10 menit dengan konsentrasi benzena sebesar 10.000 – 20.000 ppm dapat mengakibatkan kematian. Pada paparan benzena akut (1 – 14 hari) melalui inhalasi dengan tingkat konsentrasi benzena yang lebih rendah dapat menimbulkan gejala vertigo, telinga berdengung, muntah, sesak napas, kejang, aritmia, koma hingga kematian. Pada paparan melalui jalur ingesti menimbulkan gejala rasa terbakar di mulut dan faring, sakit perut, peningkatan denyut nadi, muntah, dan tekanan darah rendah. Sedangkan paparan benzena melalui kulit gejalanya adalah iritasi kulit, eritema, rasa terbakar pada kulit, dan oedema (Pillay, 2013).

1. Dampak Kronis

Benzena telah diklasifikasikan sebagai zat karsinogenik pada manusia oleh berbagai organisasi internasional. Hubungan antara paparan benzena dengan gejala gangguan pada fungsi hematologi telah diketahui sejak 50 tahun yang lalu. Paparan benzena yang sudah kronis (1 tahun atau lebih) akan menimbulkan kerusakan pada sumsum tulang sehingga dapat mengakibatkan terganggunya pembentukan sel-sel darah dan sel-sel sistem imunitas. Terganggunya pembentukan sel-sel darah dapat menyebabkan terjadinya anemia aplastik, *acute myeloblastic leukaemia* (AML), anemia hemolitik, dan pansitopenia. Dampak kronis dari paparan benzena yang lain adalah kelelahan, anoreksia, diabetes melitus tergantung insulin, dan dapat mengakibatkan berat badan bayi lahir rendah pada wanita hamil yang terpapar benzena dalam waktu yang lama (Pillay, 2013; ATSDR, 2007).

1. Dampak Benzena terhadap Sistem Imun

Paparan benzena secara inhalasi telah diketahui dapat berdampak buruk bagi sistem imun pada manusia untuk lama paparan intermediet (15 – 364 hari) dan kronis. Dampak paparan benzena adalah pada respon imunitas humoral (antibodi) dan selular (leukosit). Penelitian yang dilakukan pada manusia untuk lama paparan intermediet dan kronis dengan kosentrasi benzena sebesar 30 ppm menunjukkan bahwa benzena menyebabkan penurunan sirkulasi leukosit dan menurunkan sirkulasi antibodi pada pekerja yang terpapar benzena sebesar 3 – 7 ppm. Penelitian lain menyebutkan terdapat penurunan jumlah leukosit dan elemen darah lain setelah terpapar benzena. Dampak ini dapat terlihat pada paparan benzena dengan kosentrasi yang lebih rendah yaitu 1 ppm atau kurang. Penelitian yang dilakukan pada hewan menunjukkan bahwa benzena juga menurunkan sirkulasi leukosit dan kemampuan jaringan limfoid untuk memproduksi leukosit matang yang diperlukan untuk membentuk antibodi. Hal ini telah didemonstrasikan pada hewan dengan lama paparan akut, intermediet, dan kronis secara inhalasi. Penurunan jumlah leukosit ini dicerminkan oleh lemahnya fungsi imunitas selular pada tikus dengan lama paparan intermediet secara inhalasi dan kosentrasi benzena sebesar 100 ppm (ATSDR, 2007).

* 1. **Konsep Imun Adaptif**

Imunitas didefinisikan sebagai perlawanan terhadap penyakit, khususnya penyakit infeksius. Kumpulan sel, jaringan dan molekul yang berperan melawan infeksi disebut sistem imun, dan yang mengatur reaksi sel serta molekul terhadap infeksi mikroba disebut dengan respon imun. Fungsi dari sistem imun adalah untuk mencegah infeksi dan membasmi infeksi yang masuk ke dalam tubuh. Sel yang berperan dalam sistem imun adalah leukosit (sel darah putih) dan jenis lain dari leukosit itu sendiri (neutrofil, basofil, eosinofil, monosit, dan limfosit). Jumlah beberapa jenis sel tersebut dalam darah tercantum pada tabel 2.1. Mekanisme pertahanan tubuh terdiri dari kekebalan tubuh bawaan (imun *innate*) yang berperan sebagai pertahanan awal, dan imun adaptif yang berkembang lebih lambat dan lama namun lebih efektif dalam melawan infeksi (Abbas & Lichtman, 2011; Abbas *et al.*, 2015).

Tabel 2.1 *The Differential White-Cells Count*

|  |  |
| --- | --- |
|  | Rentang Normal |
| White blood cell(Leukosit)  Neutrofil  Eosinofil  Basofil  Limfosit  Monosit | 4 – 11 × 109/L  2 – 7.5 × 109/L (40 – 80 %)  0.04 – 0.44 × 109/L (1 – 6%)  0 – 0.1 × 109/L (<1 – 2%)  1.3 – 3.5 × 109/L (20 – 40%)  0.2 – 0.8 × 109/L (2 – 10%) |

Sumber: Gargani, Yousef*.* 2012. *Haematology and Immunology.* UK: ELSEVIER.

Imun adaptif atau imun spesifik merupakan tipe pertahan tubuh yang dirangsang oleh mikroba yang menyerang jaringan dan kemudian beradaptasi terhadap kehadiran mikroba tersebut. Tidak seperti proses inflamasi yang secara nonspesifik diaktifkan oleh kerusakan sel dan aksi mikroorganisme patogen, sistem imun adaptif memiliki fungsi “memori”. Produk imun adaptif meliputi jenis protein serum (imunoglobulin atau antibodi) dan limfosit. Selain sel tersebut, sel monosit juga berperan penting pada respon imun adaptif yaitu sebagai APCs (*Antigen Presenting Cells*) yang akan menterjemahkan fragmen pada protein antigen untuk mengaktifasi limfosit T (Abbas & Lichtman, 2011; McCance *et al.*, 2014).

Respon imun *innate* akan menghasilkan molekul yang berfungsi sebagai sinyal kedua untuk mengaktifkan limfosit T dan limfosit B bersama dengan antigen. Untuk mengaktifkan antigen-spesifik, limfosit membutuhkan dua sinyal. Sinyal yang pertama adalah antigen itu sendiri. Sinyal keduanya adalah mikroba, respon imun *innate* terhadap mikroba, dan sel inang yang terinfeksi. Terdapat dua tipe imun adaptif, yaitu imun adaptif humoral dan imun adaptif selular (Abbas & Lichtman, 2011).

1. Imunitas Humoral

Imunitas humoral diperantarai oleh molekul dalam darah dan sekresi mukosa, disebut dengan antibodi yang dihasilkan oleh limfosit B. Antibodi akan mengenali antigen mikroba dan mikroba target serta menetralkan infektifitas mikroba untuk selanjutnya dieliminasi oleh fagosit dan sistem komplemen. Imunitas humoral adalah mekanisme pertahanan utama melawan mikroba dan toksin mikroba yang berada di luar sel (contohnya di lumen saluran pencernaan dan saluran pernapasan serta dalam darah), karena antibodi yang disekresikan dapat mengikat toksin, menetralkan toksin dan dapat membantu dalam mengeliminasi toksik tersebut (Abbas *et al.*, 2015).

1. Imunitas Selular

Imunitas selular dimediasi oleh limfosit T. Sel T juga mengalami diferensiasi selama respon imun berlangsung dan berkembang menjadi subpopulasi sel yang akan bereaksi langsung dengan antigen pada permukaan agen infeksius. Beberapa dari subpopulasi sel T akan berkembang menjadi sel T yang dapat merangsang aktifitas leukosit lain melalui kontak antara sel ke sel atau melalui sekresi sitokin. Sementara subpopulasi yang lain akan menjadi sel T-sitotoksik yang dapat menyerang dan membunuh target secara langsung. Setiap mikroba yang tertelan akan bertahan dalam fagosit dan beberapa mikroba terutama virus akan menginfeksi dan bereplikasi di sel inang. Di lokasi ini mikroba tidak dapat diakses oleh antibodi yang beredar. Pertahan terhadap infeksi tersebut merupakan fungsi dari imunitas selular yang mendorong penghancuran mikroba di dalam fagosit, membunuh sel yang terinfeksi dan menghilangkan tadah infeksi (Abbas & Lichtman, 2011; McCance *et al.*, 2014).

* + 1. **Monosit**

Monosit termasuk ke dalam fagosit mononuklear. Monosit yang diproduksi di sumsum tulang akan berkembang menjadi makrofag ketika bermigrasi ke jaringan dan jaringan penghuni makrofag. Monosit berdiameter 10-15 µm, memiliki inti berbentuk kacang dan sitoplasma halus yang mengandung lisosom, vakuola fagositik, dan filamen sitoskeletal. Penurunan monosit terdapat pada infeksi bakteri yang luar biasa dan leukimia limfosit. Peningkatan monosit berhubungan dengan infeksi virus, parasit dan proses inflamasi akut (Abbas *et al.*, 2015; Fraser *et al.*, 2008).

* 1. Subset Monosit

Monosit bersifat heterogen dan terdiri dari berbagai subset yang dibedakan oleh permukaan sel penanda dan fungsinya, namun tidak secara morfologi. Kebanyakan monosit disebut *classical* atau *inflammatory monocytes*; diproduksi oleh mediator inflamatori, fagosit, dan kecepatan perekrutan ke tempat infeksi atau jaringan yang terluka. Sel ini juga ditemukan di limpa. Pada manusia, monosit diidentifikasi dengan adanya ekspresi permukaan sel CD14 yang tinggi, kurangnya ekspresi dari CD16, dan ekspresi reseptor kemokin (CCR2). Tipe kedua sirkulasi monosit disebut dengan *nonclassical monocytes*, yang direkrut ke dalam jaringan setelah terinfeksi atau terluka dan berkontribusi dalam perbaikan jaringan. Beberapa selnya diketahui bergerak sangat pelan sepanjang permukaan endotelial (Abbas *et al.*, 2015).

* 1. Respon makrofrag terhadap mikroba hampir secepat respon neutrofil, tetapi makrofag bertahan lebih lama di tempat inflamasi. Tidak seperti neutrofil, makrofag tidak terdiferensiasi secara tipikal dan dapat mengalami pembelahan sel pada tempat inflamasi. Fungsi makrofag menurut Abbas *et al.* (2015) antara lain:
     + 1. Fungsi utama makrofag pada pertahanan sel induk adalah dengan memakan mikroba melalui proses fagositosis dan memakan mikroba yang tertelan.
       2. Makrofag juga memakan sel induk nekrotik, termasuk sel yang mati dalam jaringan karena efek toksin, trauma atau terganggunya suplai darah, dan neutrofil yang mati setelah akumulasi di tempat infeksi. Makrofag juga mengenali dan menelan sel apoptosis sebelum sel tersebut mati dan melepaskan konten yang terdapat di dalamnya.
       3. Makrofag diaktifkan oleh zat mikrobial untuk mensekresi sitokin yang bertindak pada sel endotel, yang melapisi pembuluh darah untuk meningkatkan perekrutan lebih banyak monosit dan leukosit lain dari darah ke tempat infeksi untuk melakukan respon pertahanan terhadap antigen.
       4. Makrofag bertindak sebagai APCs (*Antigen Presenting Cells*) yang menterjemahkan fragmen protein dari antigen dan untuk mengaktivasi limfosit T. Fungsi ini sangat penting dalam fase efektor dari mediasi respon imun sel T.
       5. Makrofag membantu perbaikan jaringan yang rusak dengan menstimulasi pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) dan mensintesis matriks ekstraseluler kaya kolagen (fibrosis). Fungsi ini dimediasi oleh sekresi sitokin oleh makrofag yang bertindak di berbagai sel jaringan.
  2. Reseptor dan aktifasi makrofag

Untuk melaksanakan fungsinya, makrofag diaktifasi dengan pengenalan bermacam-macam molekul mikroba seperi molekul sel induk yang diproduksi sebagai respon terhadap infeksi dan injuri. Molekul pengaktifan ini berikatan dengan reseptor sinyal tertentu yang terletak di permukaan atau di dalam makrofag. Makrofag juga diaktifkan ketika reseptor membran plasma lain berikatan dengan opsonin di permukaan mikroba. Opsonin adalah antibodi yang bekerja dengan merangsang leukosit untuk menyerang antigen atau kuman. Pada sistem imun adaptif, pengaktifan makrofag adalah dengan mensekresi sitokin dan dengan membran protein pada limfosit T (Abbas *et al.*, 2015).

* 1. Subset makrofag

Makrofag dapat memperoleh kemampuan fungsional yang berbeda, tergantung pada jenis pengaktifan rangsangan yang didapatkan. Contoh jelas dari respon makrofag terhadap sitokin yang berbeda dibuat oleh subset dari sel T. Beberapa dari sitokin yang mengaktifkan makrofag untuk menjadi pembunuh mikroba yang efektif disebut dengan klasikal aktifasi atau M1 makrofag. Sitokin lain yang mengaktifkan makrofag untuk membantu remodeling dan memperbaiki jaringan disebut dengan alternatif aktifasi atau M2 makrofag (Abbas *et al.*, 2015).

* + 1. **Limfosit**

Limfosit, sel unik pada sistem imun adaptif yang merupakan satu-satunya sel di dalam tubuh yang mengekspresikan reseptor antigen yang terpolarisasi. Limfosit adalah sel darah putih yang paling kecil, memiliki diameter 6 – 15 µm. Setiap limfosit spesifik adalah untuk determinan antigenik yang berbeda. Jumlah limfosit pada manusia dewasa yang sehat adalah sekitar 5 × 1011, sebesar 2% di dalam darah, 4% di kulit, 10% di sumsum tulang, 15% terdapat di mukosa jaringan limfoid di jalur pencernaan dan pernapasan, dan 65% di organ limfoid terutama pada limpa dan kelenjar getah bening (Abbas *et al.*, 2015; Gargani, 2012).

1. Klasifikasi limfosit

Limfosit terdiri dari 2 kelas dengan fungsi dan protein yang berbeda, antara lain limfosit B dan limfosit T. Limfosit B merupakan sel yang menghasilkan antibodi. Pematangan limfosit B terjadi di sumsum tulang. Limfosit T, mediator dari imunitas selular, tumbuh dari sel prekusor di sumsum tulang yang kemudian bermigrasi dan matang di timus (Abbas *et al.*, 2015).

* + - 1. Subset limfosit B

Subset utama limfosit B adalah folikel sel B, zona marginal sel B, dan sel B-1, yang masing-masing ditemukan di lokasi anatomi yang berbeda dengan limfosit. Folikel sel B merupakan subset limfosit B terbanyak yang ditemukan di jaringan limfoid dan darah (Abbas *et al.*, 2015).

* + - 1. Subset limfosit T

Subset utama limfosit T adalah limfosit T helper CD4+ dan CD8+ CTLs (*cytotoxic T lymphocytes*). Kedua subset tersebut mengekspresikan reseptor antigen yang disebut resepror sel T αβ yang berfungsi sebagai mediator imunitas selular. Sel T helper CD4+ akan mensekresi sitokin yang digunakan pada berbagai sel lain termasuk limfosit T lain, sel B dan makrofag. CD8+ CTLs berfungsi untuk mengenali dan membunuh sel yang terinfeksi oleh virus dan kuman yang hidup di dalam sel, serta membunuh sel kanker (Abbas *et al.*, 2015).

1. Perkembangan limfosit

Limfosit tumbuh di sumsum tulang. Semua limfosit akan melewati tahap pematangan kompleks di mana mereka mengekspresikan reseptor antigen dan memperoleh karakteristik fungsional serta fenotipe sel matang. Tempat anatomi tahap utama perkembangan limfosit disebut organ limfoid generatif (primari atau sentral). Organ limfoid generatif ini termasuk sumsum tulang, tempat pematangan semua prekusor limfosit T dan sel B, serta timus yang merupakan tempat pematangan sel T (Abbas *et al.*, 2015).

1. Populasi limfosit berdasarkan riwayat paparan antigen

Naif limfosit yang mucul dari susum tulang atau timus akan bermigrasi ke organ limfoid sekunder yang akan diaktifasi oleh antigen untuk berpoliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel efektor dan sel memori. Naif limfosit adalah limfosit matang yang berasal dari sumsum tulang atau timus. Bersamaan dengan terjadinya poliferasi, antigen akan menstimulasi limfosit untuk berdiferensiasi menjadi sel efektor yang berfungsi untuk mengeliminasi antigen. Keturunan antigen yang menstimulasi limfosit B dan limfosit T lainnya akan berdiferensiasi menjadi sel memori berumur panjang, yang berfungsi untuk mempercepat mediasi dan meningkatkan respon terhadap paparan antigen berikutnya (Abbas *et al.*, 2015).

1. Naif Limfosit

Naif limfosit adalah bentuk matang dari sel T dan B yang belum pernah bertemu dengan antigen asing. Naif limfosit ditemukan di sirkulasi dan organ limfoid perifer. Naif limfosit dan limfosit memori disebut dengan limfosit yang beristirahat karena tidak diaktifkan secara terpisah ataupun menunjukkan fungsi efektor. Sebelum distimulasi oleh antigen, naif limfosit berada pada fase istirahat, atau pada tahap G0 pada siklus sel. Pada saat terstimulasi oleh antigen, naif limfosit akan memasuk ke dalam tahap G1 pada siklus sel sebelum terjadi pembelahan. Umumnya naif limfosit dapat hidup selama 1 – 3 bulan (Abbas *et al.*, 2015).

1. Limfosit efektor

Setelah diaktifkan naif limfosit akan menjadi lebih besar dan mulai berpoliferasi. Beberapa dari sel tersebut akan berdiferensiasi menjadi limfosit efektor yang mempunyai kemampuan untuk menghasilkan molekul yang dapat mengeliminasi antigen asing. Yang termasuk ke dalam efektor limfosit T adalah sel T helper CD4+ dan CD8+ CTLs. Sementara efektor limfosit B adalah sel B yang mengandung antibodi, terutama sel plasma. Sel T helper diaktifasi oleh limfosit B, makrofag, dan DCs (*Dendrit Cells*). CTLs memiliki sitoplasma bergranula yang berisi protein, dimana ketika dilepaskan akan membunuh sel yang dikenali oleh CTLs, yang biasanya adalah sel yang terinfeksi virus atau sel tumor. Sel B yang mengandung antibodi dapat ditemukan dalam jaringan yang berwarna seperti sel plasma (Abbas *et al.*, 2015).

1. Limfosit memori

Sel memori akan dihasilkan selama infeksi tetapi dapat bertahan dalam kondisi diam atau perlahan dalam tahap peredaran selama berbulan-bulan atau tahun setelah mikroba dieliminasi. Sel T memori mengekspresikan reseptor IL-7 dan permukaan molekul yang bermigrasi ke tempat infeksi dimana pun di dalam tubuh (Abbas *et al.*, 2015).

* + 1. **Tempat Pembentukan dan Perkembangan Sel Imun**

Organ limfoid generatif atau yang disebut juga dengan organ limfoid sentral yang terdiri dari susmsum tulang dan timus merupakan tempat limfosit mengekspresikan reseptor antigen pertama kali serta tempat limfosit mencapai kematangan fungsional dan fenotip. Sumsum tulang adalah tempat diprodukasinya sel darah, termasuk sel darah merah, garanulosit dan monosit, serta tempat pematangan sel B. Sel darah merah, granulosit, monosit, sel dendrit, sel mast, platelet, limfosit B dan T, dan ILCs, semuanya berasal dari sel induk hematopoietik (HSC) di sumsum tulang. Poliferasi dan pematangan sel prekusor di sumsum tulang distimulasi oleh sitokin (Abbas *et al.*, 2015).

Sumsum tulang dan timus, masing-masing merupakan tempat berkembangnya sel B dan sel T. Limfosit B berkembang di sumsum tulang lalu masuk ke dalam sirkulasi darah dan berpindah ke limpa hingga akhirnya berpopulasi di organ limfoid sekunder. Sementara limfosit T berkembang di timus lalu masuk ke dalam sirkulasi darah dan berpopulasi di organ limfoid sekunder. Yang termasuk dalam organ limfoid sekunder (perifer) yaitu kelenjar getah bening, limpa, dan mukosa pada sistem imun *innate*, di mana respon limfosit terhadap antigen terstimulasi dan berkembang (Abbas *et al.*, 2015).

* + 1. **Faktor yang Mempengaruhi Sistem Imun**

Respon imun pada tubuh dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor berikut ini:

1. Jenis Kelamin

Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa fungsi sistem imun pada laki-laki dan perempuan berbeda. Selama masa reproduksi perempuan mempunyai respon imun yang lebih kuat dari pada laki-laki. Perbedaan ini didasarkan pada hormon steroid, termasuk hormon estrogen yang menstimulasi respon imun dan hormon testosteron yang menekan reespon imun. Pada masa reproduktif, perempuan mempunyai respon imun humoral dan selular yang lebih aktif dari pada laki-laki. Selain itu, respon imun yang tinggi pada perempuan juga dipengaruhi oleh pertumbuhan timus, kosentrasi antibodi yang tinggu dan kemampuan yang lebih besar untuk melawan sel tumor (Kovacs *et al*., 2002).

1. Usia

Usia merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi sistem imun tubuh. Pada bayi baru lahir imunitas tubuhnya belum matang. Dimulai pada usia kehamilan 32 minggu, plasenta akan mengirim antibodi maternal kedalam darah janin yang akan melindungi bayi selama satu bulan pertama. Bulan berikutnya bayi akan memproduksi sendiri sel imunitasya. Pada lansia perkembangan sel imunitasnya mengalami penurunan. Jumlah sel-sel imun mungkin masih dalam batas normal namun aktifitas dari sel imun tersebut yang menurun (McCance *et al.*, 2014; Ongrádi & Kövesdi, 2010). Pembagian usia menurut Depkes RI (2009) dalam Suliawati (2013) antara lain, (1) masa remaja akhir (17 – 25 tahun), (2) masa dewasa awal (26 – 35 tahun), (3) masa dewasa akhir (36 – 45 tahun), (4) masa lansia awal (46 – 55 tahun).

1. Nutrisi

Status nutrisi mempunyai efek cukup besar pada fungsi imun, dan malnutrisi menjadi kasus dominan pada defisiensi imun di dunia. Kekurangan intake kalori dan protein mengakibatkan terjadinya penurunan jumlah dan fungsi sel T. Kurangnya asupan zink dapat menurunkan fungsi sel T dan sel B. Zink merupakan kofaktor yang dibutuhkan oleh setidaknya 70 enzim yang berbeda, beberapa diantaranya ditemukan di sel limfosit. Penurunan kofaktor enzim seperti vitamin (piroksidin, asam folat, vitamin A, C, E, dan B12) juga dapat mengakibatkan depresi fungsi sel B dan sel T, fagositosis, dan aktifitas komplemen (McCance *et al.*, 2014). Status Nutrisi dapat ditentukan dengan IMT (Indeks Massa Tubuh) dengan rumus :

IMT = Berat Badan (kg) : Tinggi Badan (m2)

Tabel 2.2 Klasifikasi IMT Menurut Depkes RI tahun 2013

|  |  |
| --- | --- |
| Klasifikasi | IMT (kg/m2) |
| Kurus | <18,5 |
| Normal | ≥18,5 - <24,9 |
| Berat Badan Lebih | ≥25,0 - <27 |
| Obesitas | ≥27,0 |

Sumber : Sugiritama, dkk. 2015. *Gambaran IMT (Indeks Massa Tubuh) Kategori Berat Badan Lebih dan Obesitas pada Masyarakat Banjar Demulih, Kecamatan Susut, Kabupaten Bangli*, Fakultas Kedoteran Universitas Udayana. Bali.

1. Latihan Fisik (Olahraga)

Latihan fisik akan meningkatkan kerja sel darah putih (leukosit) dalam tubuh. Sirkulasi dari jumlah leukosit mungkin akan meningkat terus menerus setelah sesi latihan. Latihan fisik akan meningkatkan jumlah sel neutrofil, limfosit dan monosit serta menyebabkan perubahan proporsi yang relatif pada sel T, sel B, dan sel NK. Idealnya latihan fisik aerobik dilakukan 5 kali seminggu dengan lama waktu 30 menit. Latihan fisik yang terlalu berat akan mengakibatkan sistem kekebalan tubuh tertekan sehingga dapat menurunkan respon pertahanan tubuh terhadap mikroba (Yuliarto, 2008).

1. Stres

Selama beberapa dekade banyak laporan bahwa peningkatan insiden infeksi dan keganasan berhubungan dengan dua periode yaitu stres berat (kehilangan seseorang yang dicintai, perceraian) dan stres ringan (ujian akhir semester pada mahasiswa). Banyak oragan limfoid yang dipengaruhi oleh stimulasi saraf. Limfosit mempunyai reseptor untuk banyak hormon, misalnya hormon seksual, neurotransmiter, dan neuropeptida dan dapat mengubah jumlah hormon dengan meningkatkan atau menurunkan fungsinya (McCance *et al.*, 2014).

1. Lingkungan

Manusia secara konstan terpapar oleh agen lingkunagn yang dapat berakibat pada sistem imun. Misalnya adalah paparan sinar UV dari matahari memicu terjadinya apoptosis sel induk limfoid, meningkatkan produksi sel Treg yang dapat menekan pertahanan tubuh dari kanker, dan meningkatkan produksi enzim anti-inflamatori sitokin (McCance *et al.*, 2014).

**2.5 Kerangka Konsep**

Paparan kronis

Merusak sumsum tulang

Mengganggu peroses pembentukan sel-sel darah (eritrosit, leukosit, dan platelet)

Penurunan jumlah monosit dan limfosit

Paparan akut

1. Konsentrasi rendah: vertigo, mudah mengantuk, sakit kepala, mual muntah, peningkatan denyut nadi, hipotensi, sesak napas.
2. Konsentrasi tinggi: koma, kematian

Stimulus untuk pembentukan antibodi menurun

Produksi antibodi menurun

Fungsi imun adaptif

Benzena

Absorbsi Kulit

Inhalasi

Ingesti

Dampak penurunan fungsi imun adaptif yaitu, berisko tinggi terserang penyakit seperti infeksi, kanker, kelainan autoimun, atau penyakit lainnya.

**Keterangan:**

: Diteliti

: Tidak diteliti

**Gambar 2.1 Kerangka Konsep**

**Penjelasan Kerangka Konsep**

Susum tulang merupakan target utama dari paparan benzena kronis. Setelah diserap, benzena akan dimetabolisme di hati dan sumsum tulang. Satu atau lebih metabolit benzena dapat menghambat proses pembentukan seluruh komponen darah, diantaranya eritrosit, leukosit dan trombosit. Terhambatnya pembentukan sel-sel darah ini akan mengakibatkan penurunan jumlah sel darah (ATSDR, 2006).

Leukosit atau sel darah putih merupakan sel darah yang berperan dalam sistem imun tubuh, yaitu sebagai pertahanan terhadap infeksi dan membasmi virus, mikroba, maupun parasit yang masuk ke dalam tubuh. Efek benzena terhadap susmsum tulang mengakibatkan pembentukan serta sirkulasi leukosit dan subkategori dari leukosit, yaitu nutrofil, basofil, eosinofil, monosit dan limfosit menurun (Abbas & Lichtman, 2011; ATSDR, 2007).

Sistem imun adaptif dapat dilihat dari jumlah sel monosit dan limfosit dalam darah. Monosit akan berubah menjadi makrofag ketika berpindah ke jaringan dan berperan sebagai APCs (*Antigen Presenting Cells*) yang akan menterjemahkan protein antigen untuk menstimulasi pengaktifan limfosit T. Limfosit T yang telah teraktifasi akan menstimulasi pengaktifan limfosit B untuk membetuk antibodi. Apabila jumlah sel monosit menurun maka stimulasi untuk mengaktifkan limfosit T dan limfosit B juga akan menurun sehingga menghambat pembentukan antibodi, menurunkan sirkulasi antibodi dalam tubuh dan menekan respon sistem imun adaptif terhadap patogen. Hal itu berarti bahwa seseorang yang terpapar benzena kronis akan berisko tinggi terserang penyakit seperti infeksi, kanker, kelainan autoimun, atau penyakit lainnya (Abbas *et al*., 2015; McCance *et al.*, 2014).

* 1. **Hipotesis**
     + - 1. Ada hubungan antara lama paparan polutan benzena dengan jumlah sel limfosit.
         2. Ada hubungan antara lama paparan polutan benzena dengan jumlah sel monosit.