

## EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL TAUGE (*VIGNA RADIATA*) DALAM MENINGKATKAN KADAR GLUTATION PEROKSIDASE PADA TIKUS PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*) YANG DIINDUKSI TOLUENA

NI MADE WIASTY SUKANTY<sup>1)\*</sup>, I PUTU BAYU AGUS SAPUTRA<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Fakultas Kesehatan Universitas Bumigora, <sup>2)</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Islam Al-Azhar Mataram

*nimadewiastysukanty@gmail.com (corresponding)*

### ABSTRAK

Toluena merupakan senyawa yang mudah menguap dan terhirup. Toluena sering digunakan pada bidang industri. Paparan toluena secara berlebihan mengakibatkan gangguan kesehatan karena dapat meningkatkan ROS dan menyebabkan stres oksidatif. Tauge merupakan tanaman yang kaya akan antioksidan untuk menangkal ROS. Efektivitas etanol tauge dalam meningkatkan antioksidan belum diketahui dengan pasti. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas ekstrak etanol tauge dalam meningkatkan kadar antioksidan GPX tikus putih yang diinduksi toluena. Sampel berjumlah 30 ekor tikus terbagi dalam kelompok K-, K+, P1, P2, dan P3. Ekstrak etanol tauge diberikan secara per oral dengan dosis 50 mg/200 g BB (P1), 100 mg/200 g BB (P2), dan 200 mg/200 g BB (P3) pada sampel yang telah diinduksi 0.2 mL toluena/200 g BB selama 30 hari. Kadar MDA dan GPX diukur menggunakan ELISA dan diuji secara statistik menggunakan uji One Way Anova dengan  $\alpha = 0.05$ . Hasil uji menunjukkan tidak terdapat perbedaan kadar MDA yang signifikan pada semua kelompok ( $p > 0.05$ ) dan terdapat perbedaan kadar GPX yang signifikan antara kelompok K+ dengan K- ( $p = 0.001$ ) dan P2 ( $p = 0.009$ ). Berdasarkan hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol tauge dengan dosis 100 mg/200 g BB dapat meningkatkan kadar GPX tikus yang diinduksi toluena.

**Kata kunci:** toluene, ekstrak tanaman, spesies oksigen reaktif, stress oksidatif, antioksidan

### ABSTRACT

*Toluene is an industrial volatile compound that is easily inhalable. Excessive exposure to toluene causes health problems because it can increase ROS and cause oxidative stress. Bean sprouts are a plant rich in antioxidants to ward off ROS. The known effectiveness of bean sprout ethanol in increasing antioxidants is uncertain. This study aims to determine the potency of ethanol extract from bean sprouts in increasing the GPX antioxidant levels of white rats induced by toluene. The sample consisted of 30 mice divided into groups K-, K+, P1, P2, and P3. Ethanol extract of bean sprouts is given orally at a dose of 50 mg/200 g BW (P1), 100 mg/200 g BW (P2), and 200 mg/200 g BW (P3) in samples that have been induced before by 0.2 mL toluene/200 g BB for 30 days. MDA and GPX levels were measured using ELISA and tested statistically using the One Way Anova test with  $\alpha = 0.05$ . The test results showed that there were no significant differences in MDA levels in all groups ( $p > 0.05$ ), and there were outstanding differences in GPX levels between the K+ and K- groups ( $p = 0.001$ ) and P2 ( $p = 0.009$ ). Based on these results, administering ethanol extract of bean sprouts at 100 mg/200 g BW can increase GPX levels in rats induced by toluene.*

**Keywords:** toluene, plant extract, reactive oxygen species, oxidative stress, antioxidants

### PENDAHULUAN

Indonesia merupakan salah satu negara dengan pertumbuhan industri yang cepat, baik skala besar maupun kecil. Hal ini menyebabkan tingginya pekerja yang bekerja di bidang industri. Industri yang menjamur di Indonesia, seperti pada industri cat, plastik, tinta, dan lem banyak yang menggunakan bahan kimia, salah satunya toluena yang digunakan sebagai pelarut organik (Iqbal et al., 2021; Prayogi et al., 2020). Toluena juga dapat ditemui pada bahan bakar seperti bensin (Moawad, El Fattah, & Alsemeh, 2021).

Toluena ( $C_6H_5CH_3$ ) merupakan salah satu bahan kimia dari jenis metil benzena dengan berat molekul 92,15. Toluena bersifat tidak berwarna pada suhu ruang, mudah terbakar, dan memiliki bau yang tajam (Iqbal et al.,

2021; Julisaniah, et al., 2022). Senyawa ini merupakan senyawa volatil organik yang mengandung karbon yang mudah menguap pada suhu ruang sehingga mudah terhirup (Prayogi et al., 2020).

Menurut Surat Edaran Menteri Ketenagakerjaan No.SE-01/MEN/1997, nilai ambang batas penggunaan toluena sebesar 50 ppm (Iqbal et al., 2021). Penggunaan toluena yang melebihi ambang batas atau dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan penyakit akibat kerja (Cindy et al., 2022). Meskipun tidak digolongkan ke dalam senyawa karsinogenik, paparan toluena secara terus-menerus dapat memberikan dampak negatif, yaitu mengakibatkan gangguan kesehatan seperti iritasi pada mata dan tenggorokan, asma, gangguan sistem saraf pusat, hingga gangguan reproduksi (Erol et al., 2021; Prayogi et al., 2020). Penelitian Anyanwu et al. membuktikan bahwa pekerja dengan mobilitas yang tinggi memiliki risiko yang tinggi mengalami hepatotoksisitas dan hepatoselular karsinogenesis (Nsonwu-Anyanwu, 2021). Selain itu, penelitian lain juga menunjukkan bahwa pekerja pom bensin juga mengalami peningkatan ROS, dimana bensin diketahui mengandung toluena (Tualeka et al., 2020).

Paparan toluena dapat terjadi melalui inhalasi, saluran pencernaan, dan penetrasi pada kulit. Toluena yang masuk ke dalam tubuh dapat terakumulasi di jaringan yang mengandung banyak lipid. Toluena yang masuk ke dalam tubuh dapat dimetabolisme lebih lanjut menjadi benzil alkohol dengan bantuan CYP2E1. Pada penelitian Erol et al. induksi toluena pada tikus meningkatkan kadar malondialdehid (MDA) yang merupakan salah satu produk dari pembentukan ROS (Erol et al., 2021).

ROS merupakan prooksidan yang diproduksi secara normal oleh sel sebagai hasil metabolisme dan berperan dalam proses persinyalan di dalam sel. Jumlah ROS yang berlebih tanpa diimbangi dengan peningkatan antioksidan dapat menyebabkan kerusakan sel. Antioksidan dapat berupa antioksidan enzimatis, seperti SOD, katalase, dan glutathion peroksidase (GPX) dan antioksidan nonenzimatis, seperti vitamin C dan vitamin E (Erol et al., 2021). Keadaan dimana terjadi ketidakseimbangan prooksidan dan antioksidan disebut dengan stres oksidatif (Montes, Yee-Rios, & Páez-Martínez, 2018). Stres oksidatif dapat terjadi melalui beberapa cara, seperti peroksidasi lipid dan perusakan protein serta DNA (Dhahir & Ali, 2020).

Tauge (*Vigna radiata*) merupakan tanaman yang berasal dari perkecambahan tanaman kacang hijau. Selama proses germinasi, tauge memiliki antioksidan yang tinggi, seperti vitamin C, vitamin E, flavonoid, fenol, dan fitosterol (Alfatin, 2021; Anggun et al., 2023). Antioksidan ini dapat mendonorkan elektronnya kepada prooksidan sehingga dapat mencegah pembentukan senyawa oksidan yang baru (Yuliyantika, Iswari, & Marianti, 2019). Vitamin E juga dapat berperan sebagai kofaktor enzim GPX yang terlibat dalam mekanisme antioksidan (Yanuar Dini et al., 2017). Anggun et al. menguji efek ekstrak tauge terhadap motilitas sperma, dimana motilitas dipengaruhi oleh morfologi sel. Morfologi tampak lebih baik ketika mencit diberikan ekstrak tauge. Hal ini berkaitan dengan antioksidan pada tauge yang menghambat ROS (Anggun et al., 2023).

## **Rumusan masalah**

Toluena merupakan senyawa kimia yang umum digunakan dalam industri dan dapat meningkatkan ROS dan berujung pada stress oksidatif. Untuk menghambat pembentukan ROS, diperlukan antioksidan. Tauge merupakan tanaman yang mengandung antioksidan yang tinggi. Efektivitas tauge sebagai sumber antioksidan untuk mencegah ROS akibat paparan toluena belum diketahui dengan pasti, sehingga perlu dilakukan penelitian mengenai efektivitas ekstrak etanol tauge dalam meningkatkan kadar GPX sebagai antioksidan pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi toluena.

## **Tujuan penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian toluena terhadap kadar MDA dan GPX serta untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol tauge terhadap kadar MDA dan GPX pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

## **METODE PENELITIAN**

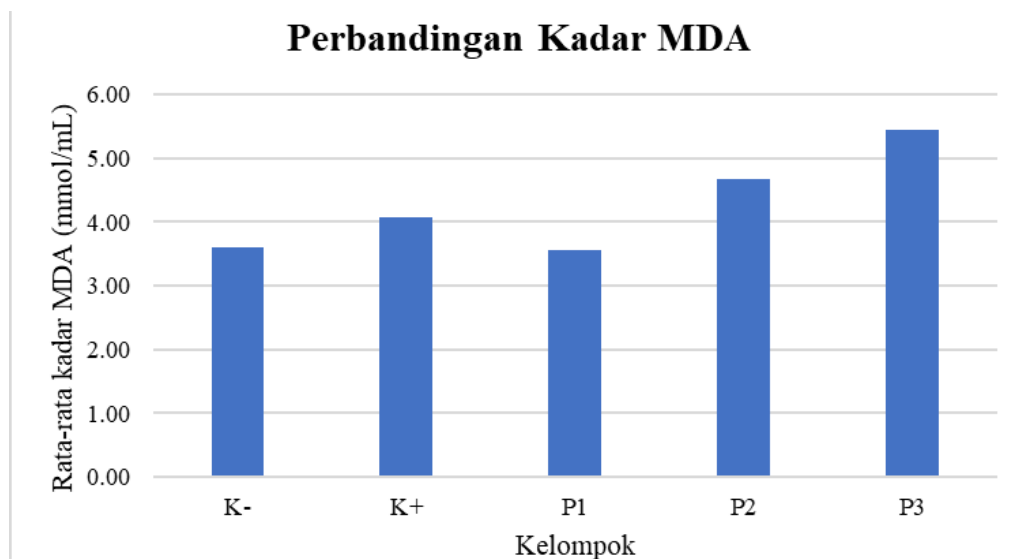
### **Skema penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental. Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah 30 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang dibagi ke dalam lima kelompok, yaitu kontrol negatif (K-), kontrol positif (K+), dan tiga kelompok perlakuan (P1, P2, dan P3). Sebelum diberikan perlakuan, sampel diaklimatisasi selama 7 hari. Selanjutnya pada pagi hari K- dan K+ diberikan akuades, P1 diberikan ekstrak etanol tauge dosis 50 mg/200 g BB, P2 diberikan ekstrak etanol tauge dosis 100 mg/200 g BB, dan P3 diberikan ekstrak etanol tauge dosis 200 mg/200 g BB. Pada sore hari, K- diberikan akuades, sedangkan K+, P1, P2, dan P3 diinduksi toluena dosis 0,2 mL/200 g BB. Perlakuan pada setiap kelompok dilakukan selama 30 hari. Setelah itu dilakukan pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan kadar MDA dan GPX menggunakan metode ELISA.

## Analisis data

Hasil pemeriksaan kadar MDA dan GPX diuji normalitas dan homogenitasnya menggunakan uji Saphiro Wilk dan Levene Test. Selanjutnya dilakukan uji beda secara statistik menggunakan SPSS versi 23 untuk mengetahui perbedaan kadar MDA dan GPX pada masing-masing kelompok, yaitu menggunakan uji One Way Anova dan LSD dengan nilai  $\alpha = 0.05$ .

## HASIL DAN PEMBAHASAN

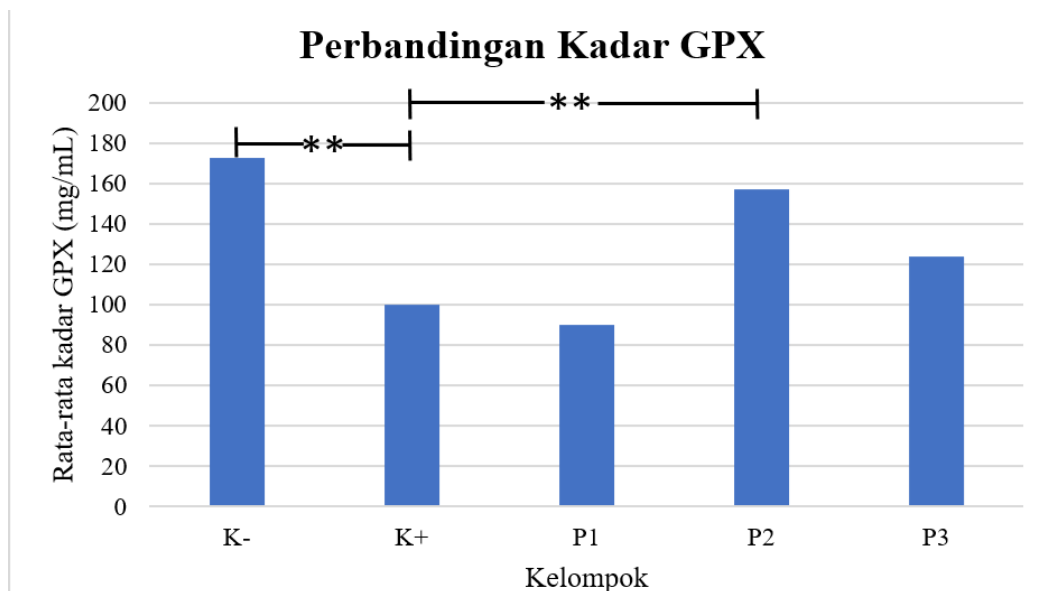


Gambar 1. Perbedaan kadar MDA pada masing-masing kelompok.

Rata-rata hasil pemeriksaan kadar MDA pada setiap kelompok ditunjukkan pada gambar 1. Hasil pengukuran kadar MDA pada penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar MDA yang signifikan pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. K+ menunjukkan kadar MDA yang lebih tinggi dibandingkan K-. Hal ini menunjukkan bahwa toluena dapat meningkatkan kadar MDA meskipun tidak signifikan. Pada kelompok perlakuan dimana diberikan ekstrak etanol tauge, terjadi penurunan kadar MDA hanya pada P1 jika dibandingkan dengan K+. Namun, pada P2 dan P3 justru terjadi peningkatan. Dari hasil ini dapat diketahui bahwa pemberian ekstrak etanol tauge dengan dosis yang lebih rendah justru dapat memberikan gambaran kadar MDA yang lebih baik, namun hasil ini secara statistik tidak signifikan. Berdasarkan hasil penelitian ini, pemberian ekstrak etanol tauge tidak dapat menurunkan kadar MDA.

Toluena bersifat mudah menguap, sehingga mudah terhirup dan masuk ke dalam tubuh. Di dalam tubuh, toluena mengalami metabolisme di hati menjadi asam benzoat. Proses ini dilakukan oleh enzim alkohol dehidrogenase dan aldehyd dehidrogenase. Mekanisme patologis akibat paparan toluena dapat terjadi melalui beberapa cara, diantaranya toluena dapat berinteraksi dengan lipid di membran sel dan membentuk oksigen radikal dan MDA. Toluena juga dapat berinteraksi dengan protein dan membentuk *protein adduct*. Paparan akut dari toluena bahkan dapat meningkatkan aktivitas  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase sehingga fluiditas membran meningkat (Dhahir & Ali, 2020).

Lipid merupakan salah satu komponen penyusun membran sel yang sangat peka terhadap oksidasi. Oksidasi lipid oleh ROS menyebabkan peroksidasi lipid dengan produk akhir berupa MDA. MDA dapat bereaksi dengan DNA dan asam amino. Dalam hal ini, MDA berperan sebagai biomarker kerusakan sel. Kadar MDA yang tinggi tanpa diimbangi peningkatan antioksidan menunjukkan kerusakan sel akibat adanya stres oksidatif (Mas-Bargues et al., 2021). Beberapa penelitian yang menggunakan hewan coba memberikan hasil peningkatan kadar MDA setelah paparan toluena. Toluena bahkan dapat merusak jaringan otak dan hati (Abdel-salam, Sleem, & Morsy, 2020). Mekanisme ini terjadi melalui peroksidasi lipid yang meningkat yang ditandai dengan tingginya MDA dan *nitric oxide* (NO) di jaringan otak tikus (Salam, El-Shamarka, Hassan, & Abouelfadl, 2021). Tidak adanya peningkatan kadar MDA pada K+ di penelitian ini mungkin disebabkan oleh konsentrasi toluena yang kurang.



**Gambar 2. Perbedaan kadar GPX pada masing-masing kelompok.**

Pada parameter GPX, uji statistik dilakukan menggunakan uji One Way Anova dan dilanjutkan ke uji LSD untuk mengetahui perbedaan pada masing-masing kelompok. Rata-rata hasil pemeriksaan kadar GPX pada setiap kelompok ditunjukkan pada gambar 2. Hasil ini menunjukkan bahwa kadar GPX paling tinggi terjadi pada kelompok K-, yaitu sebesar 172,69 mg/mL, diikuti oleh kelompok P2 yang diberikan ekstrak etanol tauge sebanyak 100 mg/200 g BB dengan kadar GPX sebesar 156,96 mg/mL. Kedua kelompok ini secara statistik menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan kelompok K+ dengan nilai kadar GPX sebesar 100,10 mg/mL. Kadar GPX K+ yang lebih rendah dibandingkan K- membuktikan bahwa toluena dapat menurunkan kadar GPX sebagai antioksidan. Stres oksidatif terjadi ketika ada ketidakseimbangan antara prooksidan dan antioksidan. Dengan demikian, meskipun kadar MDA tidak mengalami perubahan, namun antioksidan GPX yang menurun dapat menyebabkan stres oksidatif.

GPX merupakan enzim yang berperan sebagai antioksidan. Mekanisme kerjanya yaitu dengan mereduksi ROS berupa hydrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) menjadi air ( $H_2O$ ). Selama proses ini, glutation tereduksi (GSH) dioksidasi menjadi glutation teroksidasi (GSSG). GSSG kemudian direduksi dan kembali menjadi GSH untuk selanjutnya digunakan kembali dalam proses reduksi  $H_2O_2$  oleh GPX (Mohammad et al., 2021). Penurunan kadar GPX yang signifikan pada K+ mengindikasikan ketidakmampuan sel dalam mengatasi ROS.

Penurunan kadar GPX juga terjadi pada penelitian yang dilakukan oleh Uboh et al. menggunakan bensin pada tikus galur Wistar. Penurunan antioksidan seperti GPX, disertai dengan peningkatan MDA menunjukkan adanya stres oksidatif akibat paparan toluena. Mekanisme toksisitas akibat toluena tidak disebabkan secara langsung, melainkan melalui pembentukan ROS selama metabolisme toluena (Uboh et al., 2022). Hasil yang sama juga ditunjukkan pada penelitian Moawad et al. dimana tikus galur Wistar albino yang diinduksi toluena mengalami penurunan kadar GPX disertai dengan peningkatan kadar MDA. Selain stres oksidatif, toluena juga menyebabkan kerusakan jaringan pada otak (Moawad et al., 2021). Selain itu, paparan kronis toluena pada mencit menyebabkan penurunan kapasitas antioksidan, yaitu pada rasio GSH/GSSG. Dengan kata lain, terjadi penurunan aktivitas GPX (Montes et al., 2018). Penurunan GSH juga terjadi pada otak tikus yang terpapar toluena, diikuti dengan nukleus yang mengecil dan sitoplasma sel yang bervakuola dengan degenerasi neuron (Salam et al., 2021).

Pemberian ekstrak etanol tauge pada P2 setelah pemberian toluena menyebabkan peningkatan kadar GPX jika dibandingkan K+. Kadar GPX P2 secara statistik tidak menunjukkan perbedaan dengan K-. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol tauge dengan dosis 100 mg/200 g BB efektif untuk meningkatkan kadar GPX pada tikus yang diinduksi toluena dan dosis ini dapat mengembalikan kadar GPX ke keadaan normal.

Tauge kaya akan antioksidan. Vitamin E yang terkandung di dalam tauge dapat berperan sebagai donor elektron pada proses peroksidasi lipid. Selain itu, vitamin E juga berperan sebagai kofaktor untuk aktivitas GPX. Hal ini tampaknya menjadi penyebab meningkatnya kadar GPX. Selain vitamin E, vitamin C pada tauge juga berperan sebagai antioksidan dengan cara yang sama seperti vitamin E. Vitamin C mendonorkan elektron untuk  $Fe^{3+}$  membentuk anion askorbil radikal yang dapat mengubah  $O_2$  menjadi radikal superoksida. Selanjutnya radikal superoksida dinetralkan oleh superoksida dismutase (SOD) menjadi  $H_2O_2$  yang masih tergolong ke dalam senyawa yang reaktif. Untuk mengatasinya, GPX bekerja dan menghasilkan  $H_2O$  (Kaźmierczak-Barańska, Boguszevska, & Karwowski, 2020).

Tauge juga mengandung flavonoid yang berperan sebagai antioksidan (Anggun et al., 2023). Flavonoid dapat mengalami autooksidasi atau bekerja sebagai peroksidase dalam rangka sebagai antioksidan. Proses ini

menghasilkan radikal semikuinon flavonoid. Radikal semikuinon flavonoid dapat bereaksi dengan GSH dan kembali menjadi flavonoid. Sedangkan GSH akan membentuk radikal thiyil glutation yang dapat bereaksi juga dengan GSH membentuk anion radikal disulfida yang dapat mereduksi anion oksigen superoksida yang merupakan salah satu jenis ROS. Dengan demikian, terbentuk GSSG (Ado Ahmad et al., 2020). Berdasarkan pemaparan tersebut, antioksidan yang terkandung di dalam tauge dapat saling bekerja sama melalui mekanisme yang kompleks untuk menurunkan senyawa radikal yang terbentuk akibat paparan toluena.

## PENUTUP

### Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa induksi toluena tidak dapat meningkatkan kadar MDA secara signifikan, namun dapat menurunkan kadar GPX secara signifikan sehingga terjadi ketidakseimbangan prooksidan dan antioksidan yang mengarah pada stres oksidatif. Pemberian ekstrak etanol tauge dengan dosis 100 mg/200 g BB pada tikus yang diinduksi toluena dapat meningkatkan kadar GPX secara signifikan. Dengan demikian, ekstrak etanol tauge dapat digunakan untuk menangkal pembentukan ROS dengan cara meningkatkan kadar antioksidan.

### Saran

Penelitian ini terbatas pada pengukuran kadar MDA dan GPX pada sampel darah mencit untuk mengetahui adanya stres oksidatif. Selain kadar GPX, sebaiknya dilakukan pengukuran aktivitas enzim GPX. Pengaruh paparan toluena terhadap kerusakan jaringan akibat stres oksidatif juga sebaiknya diteliti lebih lanjut secara histologi untuk mengetahui gambaran jaringan pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdel-salam, O. M. E., Sleem, A. A., & Morsy, F. A. (2020). Citric Acid Protects Against Toluene-Induced Brain Neurodegeneration and Liver Damage in Rats. *Journal of Basic Pharmacology and Toxicology*, 4(2), 38–48.
- Ado Ahmad, B., Abdullahi Zakariyya, U., Abubakar, M., Muhammad Sani, M., & Adam Ahmad, M. (2020). Pharmacological Activities of Banana. In A. I. O. Jideani & T. A. Anyasi (Eds.), *Banana Nutrition - Function and Processing Kinetics* (pp. 7–26). Croatia: IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.83299>
- Alfatin, A. S. (2021). *Pengaruh Pemberian Suplemen Ekstrak Kecambah Kacang Hijau (Phaseolus Radiatus L.) Terhadap Kadar Glutathione Peroksidase, Katalase dan Superoxide Dismutase: (Studi Eksperimental Pada Tikus Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Herbisida Paraquat)*. Universitas Islam Sultan Agung.
- Anggun, S., Wulandari, T., Wahyuni, N. A., Fitri, A., Ahda, Y., & Atifah, Y. (2023). Pengaruh Pemberian Ekstrak Tauge Terhadap Kualitas Spermatozoa Mencit Jantan (*Mus musculus*). *Prosiding Seminar Nasional Biologi*, 3(1), 781–786.
- Cindy, D., Anggraini, P., Tualeka, A. R., Jalaludin, J., & Ahsan, A. (2022). Hubungan Paparan Toluena di Udara dengan Gangguan Fungsi Ginjal Pada Pekerja Bengkel Pengecatan Mobil Surabaya Relationship Of Toluene Exposure In Air With Disorders Of Kidney Function In Car Painting Workers Surabaya. *Media Gizi Kesmas*, 11(1), 116–120.
- Dhahir, W., & Ali, A. (2020). *Histopathological and Biochemical Changes Induced by Toluene Subcutaneous Administration in Rabbits*. University of Iraq.
- Erol, Z., Erdemli-Kose, S. B., Garli, S., & Sahindokuyucu-Kocasari, F. (2021). The Antioxidant Effect of p-Coumaric Acid Against Toluene-Induced Oxidative Stress in Rats. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi*, 24(3), 473–478.
- Iqbal, M. I., Muchtaruddin Mansyur, Pudji Sari, Dwi Anita Suryandari, & Pramudianto. (2021). The Effect of Exposure Process of Toluene To The Spermatogonia Cell a Rattus Strain Wistar. *Journal Of The Indonesian Medical Association*, 71(1), 11–17. <https://doi.org/10.47830/jinma-vol.71.1-2021-349>
- Julisaniah, N. I., Agustin, B. A. D., Sukiman, S., & Sukenti, K. (2022). Active Components of Komak Beak Bongkor (*Lablab purpureus* (L.) Sweet) Seeds. *Jurnal Biologi Tropis*, 22(2), 652–659. <https://doi.org/10.29303/jbt.v22i2.3633>
- Każmierczak-Barańska, J., Boguszewska, K., & Karwowski, B. T. (2020). Nutrition Can Help DNA Repair in the Case of Aging. *Nutrients*, 12. <https://doi.org/10.3390/nu12113364>
- Mas-Bargues, C., Escrivá, C., Dromant, M., Borrás, C., & Viña, J. (2021). Lipid Peroxidation as Measured by Chromatographic Determination of Malondialdehyde. Human Plasma Reference Values in Health and Disease. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 709. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2021.108941>

- Moawad, R. S., El Fattah, E. R. A., & Alsemeh, A. E. (2021). Deleterious Effect of Toluene on Rat Cerebrum Cortex and The Exert Effect of Resveratrol: (Histological, Immunohistochemical and Ultrastructural Study). *Egyptian Journal of Histology*, 44(3), 855–872. <https://doi.org/10.21608/ejh.2021.71825.1459>
- Mohammad, M. F., Mousa, L. Y., Idayyir, D. H., & Kadim, Z. M. (2021). The Toxic Effects of Toluene on Oxidative Stress Status in The Genital System of Female Mice. *Teikyo Medical Journal*, 44(06), 3345–3353.
- Montes, S., Yee-Rios, Y., & Páez-Martínez, N. (2018). Environmental Enrichment Restores Oxidative Balance in Animals Chronically Exposed to Toluene: Comparison with Melatonin. *Brain Research Bulletin*, 144, 58–67. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.11.007>
- Nsonwu-Anyanwu. (2021). Chronic Exposure to Toluene and Heavy Metals and Changes in Indices of Liver Function, Inflammation and Oxidative DNA Damage among Automobile Workers. *Asia Pacific Journal of Medical Toxicology*, 10(2), 53–60.
- Prayogi, A. R. Y., Tualeka, A. R., Ahsan, A., Rahmawati, P., Russeng, S. S., & Susilowati, I. H. (2020). The Determination of Safe Concentration of Non-Carcinogenic Toluene in Surabaya Printing. *The Indonesian Journal Of Occupational Safety and Health*, 9(3), 360–368. <https://doi.org/10.20473/ijosh.v9i3.2020.360-368>
- Salam, O. M. E. A.-, El-Shamarka, M. E.-S., Hassan, N. S., & Abouelfadl, D. M. (2021). Effect of Piracetam on Brain Oxidative Stress and Tissue Damage Following Toluene Exposure in Rats. *International Journal of Halal Research*, 3(1), 8–23. <https://doi.org/10.18517/ijhr.3.1.8-23.2021>
- Tualeka, A. R., Jalaludin, J., Fandi, N. F. M., Russeng, S. S., Ahsan, A., Susilowati, I. H., Rahmawati, P., Firdaus, M. (2020). Evaluation of Concentration, RQ, ECR of BTX, MDA Level and DNA Degeneration in Workers Exposed to BTX. *Research Square*, 1–20. Retrieved from <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-76255/v1>
- Uboh, F. E., Ufot, S. U., Luke, U. O., & Mboso, E. (2022). Benzene, Toluene, Ethylene and Xylene (BTEX) is Implicated in Gasoline-Induced Oxidative Stress in Male Albino Wistar Rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health Sciences*, 14(2), 36–41. <https://doi.org/10.5897/JTEHS2019.0436>
- Yanuar Dini, C., Sabila, M., Yusuf Habibie, I., & Ari Nugroho, F. (2017). Asupan Vitamin C dan E Tidak Mempengaruhi Kadar Gula Darah Puasa Pasien DM Tipe 2. *Indonesian Journal of Human Nutrition*, 4(2), 65–78. Retrieved from [www.ijhn.ub.ac.id](http://www.ijhn.ub.ac.id)
- Yuliyantika, Iswari, R., & Marianti, A. (2019). Daya Proteksi Ekstrak Tauge Kacang Hijau terhadap Kualitas Spermatozoa dan Kadar Enzim Superoksida Dismutase Mencit yang Terpapar Transfluthrin. *Life Science*, 8(2), 138–149.