

Pengaruh Ekstrak *Pogostemon cablin* Benth terhadap Interleukin-6, Glukosa Darah, Hemoglobin dan Hematokrit pada Tikus Wistar yang Diinduksi Dietilnitrosamin

Ratih Feraritra Danu Atmaja^{1*}, Tuty Yuniarty¹, Sitti Rachmi Misbah², Handayani Malik^{3,4}

¹Jurusan Teknologi Laboratorium Medis, Poltekkes Kemenkes Kendari, Indonesia

²Jurusan Keperawatan, Poltekkes Kemenkes Kendari, Indonesia

³Fakultas Kedokteran, Hasanuddin University Medical Research Center (HUMRC), Universitas Hasanuddin, Indonesia.

⁴Fakultas Teknologi Kesehatan, Universitas Megarezky, Indonesia

Article info	Abstrak
<p>History Submission: 21-12-2023 Review: 10-02-2024 Accepted: 21-05-2024</p> <p>*Email: feraritra888@gmail.com</p> <p>DOI: 10.33096/jffi.v11i1.1092</p> <p>Kata kunci: <i>Pogostemon cablin</i> Benth; interleukin-6; hepatoselular Karsinoma; diethylnitrosamine; glukosa darah</p>	<p>Inflamasi, regulasi metabolisme glukosa dan anemia diduga berkaitan dengan metastasis dan angka harapan hidup pasien karsinoma hepatoseluler. <i>Pogostemon cablin</i> Benth (PCB) merupakan salah satu tanaman yang banyak dipelajari dari level metabolomik, proteomik dan molekuler pada beberapa kanker. Namun demikian belum ditemukan penelitian mengenai studi efek PCB terhadap anti-inflamasi, metabolisme dan anemia pada karsinoma hepatoseluler. Penelitian ini adalah penelitian in-vivo pre-post eksperimental yang bertujuan melihat kemampuan ekstrak PCB terhadap interleukin-6 (IL-6), glukosa darah, hemoglobin dan hematocrit pada karsinoma hepatoseluler. Model karsinoma hepatoseluler dilakukan pada 25 tikus wistar yang diinduksi diethylnitrosamin secara peritoneal. Tikus dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok 1 (K1), kelompok 2 (K2), kelompok 3 (K3), kontrol positif (KP) dan kontrol negatif (KN). Ekstrak etanol PCB diberikan secara oral dengan dosis K1 40 mg/kg, K2 80 mg/kg, dan K3 120 mg/kg. Kontrol positif diberikan Sorafenib sedangkan KN tidak diberikan intervensi. Hasil penelitian menunjukkan induksi diethylnitrosamin tidak menyebabkan perubahan kadar glukosa darah namun secara signifikan menyebabkan penurunan kadar hemoglobin dan hematokrit ($p < 0.01$). Intervensi oral PCB menunjukkan peningkatan kadar glukosa darah pada K1 ($p < 0.05$). Kadar hemoglobin dan hematokrit tidak berbeda antara pre-post intervensi PCB pada kelompok perlakuan. Namun KN yang tidak menerima intervensi PCB mengalami penurunan kadar hemoglobin dan hematokrit secara signifikan ($p < 0.01$). Penurunan kadar sitokin pro-inflamasi IL-6 ditemukan pada K2 ($p < 0.05$) setelah mendapatkan intervensi ekstrak PCB. Berdasarkan penelitian ini ekstrak PCB dapat menurunkan kadar IL-6 dan diduga mempengaruhi kadar hemoglobin dan hematokrit pada tikus wistar yang diinduksi diethylnitrosamin.</p>
<p>Keywords: <i>Pogostemon cablin</i> Benth; interleukin-6; hepatocellular carcinoma; diethylnitrosamine; blood glucose</p>	<p>Abstract <i>Inflammation, glucose metabolism, and anemia are thought to be associated with the metastasis and survival of hepatocellular carcinoma patients. Pogostemon cablin Benth (PCB) has been widely studied in several cancers. However, there are no studies on the effects of PCBs on anti-inflammation, metabolism, and anemia in hepatocellular carcinoma. This study is an in-vivo pre-post experimental study aimed to examine the ability of PCB extract on interleukin-6 (IL-6), blood glucose, hemoglobin, and hematocrit in hepatocellular carcinoma. The hepatocellular carcinoma model was performed on 25 Wistar rats induced by diethylnitrosamine peritoneal. The rats were divided into 5 groups: group 1 (K1), group 2 (K2), group 3 (K3), positive control (KP), and negative control (KN). PCB ethanol extract was administered orally at a dose of K1 40 mg/kg, K2 80 mg/kg, and K3 120 mg/kg. The positive control was given Sorafenib while KN was not given</i></p>



any intervention. The results showed diethylnitrosamine did not cause changes in blood glucose levels but significantly decreased hemoglobin and hematocrit ($p < 0.01$). Oral PCB intervention showed an increase in blood glucose levels in K1 ($p < 0.05$). Hemoglobin and hematocrit levels did not differ between pre- and post-PCB intervention in the treatment groups. However, KN that did not receive PCB intervention had significantly decreased hemoglobin and hematocrit levels ($p < 0.01$). A decrease in pro-inflammatory cytokine IL-6 levels was found in K2 ($p < 0.05$) after receiving an PCB extract. Based on this study, PCB extract can reduce IL-6 levels and is thought to affect hemoglobin and hematocrit levels in diethylnitrosamine-induced Wistar rats.

I. Pendahuluan

Angka kasus baru kanker di Indonesia pada tahun 2020 diketahui sebanyak 396.914 kasus. Sedangkan kematian yang terjadi tercatat sebanyak 234.511 (*The Global Cancer Observatory*, 2020). *Primary liver cancer* termasuk dalam 6 besar kanker yang paling banyak didiagnosa dan merupakan penyebab utama ketiga kematian akibat kanker di seluruh dunia pada tahun 2020 dengan jumlah kasus baru sebesar 906.000 dan 830.000 kematian. Sebanyak 75%-85% kasus *primary liver cancer* adalah karsinoma hepatoseluler (Sung *et al.*, 2021).

Karsinoma hepatoseluler merupakan kondisi inflamasi kronis antara lain stress sel, nekrosis yang terjadi terus menerus yang diikuti dengan regenerasi sel parenkimal sebagai bentuk kompensasi. Inflamasi kronis ini menimbulkan penuaan seluler dan mutagenesis yang kemudian mengarah pada perkembangan karsinoma hepatoseluler (Giraud *et al.*, 2021). Nitrosamin baik dalam bentuk diethylnitrosamin atau dimetilnitrosamin merupakan senyawa *toxic* yang banyak digunakan sebagai inductor kerusakan hepar dalam studi hepatokarsinoma (Tolba *et al.*, 2015).

Salah satu sitokin proinflamasi yang terlibat progresifitas dan malignansi karsinoma hepatoseluler adalah interleukin-6 (IL-6). Studi meta-analisis menunjukkan bahwa kadar IL-6 secara signifikan lebih tinggi pada kelompok subjek dengan karsinoma hepatoseluler dibandingkan kelompok subjek sehat. Kadar IL-6 ini tetap lebih tinggi pada subjek dengan karsinoma hepatoseluler dibandingkan subjek dengan infeksi hepar yang lain seperti sirosis dan infeksi hepatitis (Shakiba *et al.*, 2019). Pasien karsinoma hepatoseluler dengan kadar IL-6 yang tinggi secara signifikan memiliki angka harapan hidup lebih pendek dibandingkan pasien karsinoma hepatoseluler dengan kadar IL-6 lebih rendah (Öcal *et al.*, 2022). Transduksi sinyal melalui jalur IL-6 berperan dalam transformasi hepatosit, penghambatan tumor suppressor gene, efek anti-apoptosis, proliferasi, invasi dan malignansi sel karsinoma hepatoseluler dan efek lainnya yang mendukung terbentuknya tumor microenvironment (Xu *et al.*, 2021). Studi terkait pengembangan tanaman potensial yang dapat sebagai upaya

pengembangan pengobatan karsinoma hepatoseluler dianggap perlu dikaji.

Pogostemon cablin Benth atau tanaman nilam merupakan tanaman herbal yang banyak ditemukan di wilayah Asia Selatan dan Asia Tenggara. Indonesia merupakan negara terbesar penghasil minyak dari daun *Pogostemon cablin* benth untuk digunakan dalam industri parfum dan aromaterapi. (Kementerian Pertanian Republik Indonesia, 2019, 2021).

Pengujian efek antikanker *Pogostemon cablin* Benth telah pada beberapa jenis kanker. Komponen minyak *Pogostemon cablin* Benth yaitu patchouli alcohol ditemukan menghambat proliferasi kanker paru (Lu *et al.*, 2016). Ekstrak *Pogostemon cablin* Benth secara signifikan menghambat pertumbuhan kanker kolorektal baik secara in-vitro maupun in-vivo (Chien *et al.*, 2020). Studi pada kultur sel menunjukkan Minyak esensial *Pogostemon cablin* diketahui mampu menghambat pertumbuhan sel karsinoma hepatoseluler dengan mempengaruhi siklus sel serta menginduksi apoptosis (Huang *et al.*, 2020).

Studi efek anti-inflamasi menunjukkan bahwa senyawa aktif dalam *Pogostemon cablin* Benth secara signifikan menurunkan ekspresi mRNA sitokin-sitokin pro-inflamasi termasuk IL-6 (Liang *et al.*, 2017; Yang *et al.*, 2017).

II. Metode Penelitian

II.1 Etik dan Desain Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian experimental pre dan post desain pada 25 tikus wistar jantan. Penelitian ini telah mendapatkan *ethical clearance* dari *Health Research Ethics Committee, Polytechnic Health Ministry of Health* Tanjung Karang dengan nomer No.441/KEPK-TJK/VIII/2023.

II.2 Reagen dan Bahan Kimia

Tanaman *Pogostemon cablin* benth diperoleh dari perkebunan lokal di Kabupaten Konawe Selatan, Sulawesi Tenggara. Daun *Pogostemon cablin* benth dikeringanginkan tanpa matahari selama ± 1 minggu kemudian dihaluskan. Serbuk *Pogostemon cablin* dimaserasi menggunakan etanol 96% dengan perbandingan 1:10. Ekstrak disaring dan diuapkan menggunakan rotary vacuum Evaporator hingga diperoleh ekstrak etanol kering.

Intervensi pemberian diberikan menggunakan pelarut natrium-carboxymethylcellulose.

Induksi dengan Diethylnitrosamine dari *Sigma-Aldrich* dengan menggunakan pelarut minyak zaitun digunakan sebagai induktor kondisi hepatocarcinoma. Sorafenib dari Nexavar digunakan sebagai perlakuan kontrol positif yang pemberiannya dilarutkan dalam natrium-carboxymethylcellulose.

Pemeriksaan glukosa darah, haemoglobin dan hematokrit menggunakan FORA 6 Plus (Switzerland) sedangkan interleukin-6 menggunakan *EliKine™ Mouse IL-6 ELISA Kit* (Abbkine, USA).

II.3 Studi Hewan Coba

Tikus dibagi menjadi 5 kelompok yang terdiri atas 5 tikus setiap kelompok yaitu kelompok 1 (K1), kelompok 2 (K2), kelompok 3 (K3), kelompok kontrol negative (KN) dan kelompok kontrol positif (KP). Seluruh tikus melewati perlakuan siklus gelap/terang selama 2 minggu. Induksi oral DEN dilakukan dengan dosis 35 mg/kg berat badan tikus dilakukan keseluruhan tikus setiap minggu selama 8 minggu berturut-turut. Intervensi ekstrak *Pogostemon cablin* dosis masing-masing K1: 40mg/kg berat badan tikus; K2: 80mg/kg berat badan tikus; K3: 120 mg/kg berat badan tikus. Kelompok kontrol positif dilakukan dengan pemberian Sorafenib dengan dosis 3,6 mg/200g berat badan tikus sedangkan kontrol negative tidak di berikan apapun selama fase intervensi. Fase intervensi pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol diberikan secara oral setiap 2 hari sekali selama 40 hari. Tikus dikorbankan menggunakan karbonmonoksida pada hari ke-2 setelah intervensi terakhir. Darah intrakardial dikumpulkan menggunakan tabung gel separtor. Organ dan jaringan dikumpulkan dan disimpan dalam formalin.

II.4 Pengukuran Biomarker

Pemeriksaan kadar glukosa darah, haemoglobin dan hematokrit dilakukan sebanyak tiga kali antara lain pre-induksi DEN, post-induksi DEN/ pre-intervensi dan post intervensi. Sedangkan kadar interleukin-6 diperiksa sebanyak 2 kali yaitu post-induksi DEN/ pre-intervensi dan post intervensi menggunakan metode ELISA pada

panjang gelombang 425 nm. Satu sampel dari kelompok kontrol positif di eksklusi karena serum mengalami gross hemolisis sehingga tidak dapat dilanjutkan untuk pemeriksaan biomarker.

II.5 Analisis Statistik

Pengaruh dietilnitrosamin terhadap kadar glukosa darah, hemoglobin dan nilai hematokrit diuji menggunakan uji Wilcoxon. Pengaruh pemberian ekstrak *Pogostemon cablin* terhadap kadar glukosa, hemoglobin, nilai hematokrit dan kadar interleukin-6 pada masing-masing kelompok perlakuan dan kontrol diuji menggunakan uji t berpasangan.

III. Hasil dan Pembahasan

Pada penelitian ini, induksi oral diethylnitrosamine secara signifikan ($p < 0.01$) menyebabkan penurunan kadar haemoglobin ($15,54 \text{ mg/dl} \pm 1,28$ vs $14,31 \text{ mg/dl} \pm 1,11$) dan hematokrit ($45,83\% \pm 3,77$ vs $42,20\% \pm 3,25$) (Tabel 1). Hepatokarsinogenesis yang disebabkan oleh dietylnitrosamin diketahui melalui beberapa mekanisme seperti infiltrasi netrofil, nekrosis, hemoragic lobules, fibrosis dan proliferasi bile duct (Tolba *et al.*, 2015).

Inflamasi pada hepar akibat dietylnitrosamin menyebabkan perubahan saturasi oksigen. Efek ingesti diethylnitrosamine menunjukkan peningkatan kadar haemoglobin dan menurun sebagai efek kronik sejak minggu ke-13 ingesti. (Karmacharya *et al.*, 2020). Pada penelitian ini efek penurunan haemoglobin dan hematokrit secara signifikan terlihat setelah minggu ke-8 post-induksi diethylnitrosamin dengan dosis 50 mg/kg bb tikus. Kadar haemoglobin yang rendah merupakan salah satu petanda buruknya prognosis pasien hepatocarcinoma. Saturasi oksigen akan menyebabkan terjadinya kondisi hipoksia. Hal ini akan meningkatkan proses angiogenesis dan vaskularisasi yang merupakan jalur metastasis sel kanker (Fang *et al.*, 2022). Proliferasi sel kanker juga terjadi melalui eritropoietin yang kadarnya meningkat pada kondisi hipoksia (Miao *et al.*, 2017).

Tabel 1. Rerata kadar glukosa darah, haemoglobin dan nilai hematokrit tikus pada pre- dan post-induksi dietylnitrosamine

Variabel		Rerata ± Standar Deviation	p
Blood glucose (mg/dl)	Pre-Induksi	82,54 ± 14,63	0.647
	Post-induksi	82,12 ± 13,32	
Hemoglobin (g/dl)	Pre-Induksi	15,54 ± 1,28	<0.01*
	Post-induksi	14,31 ± 1,11	
Hematocrit (%)	Pre-Induksi	45,83 ± 3,77	<0.01*
	Post-induksi	42,20 ± 3,25	

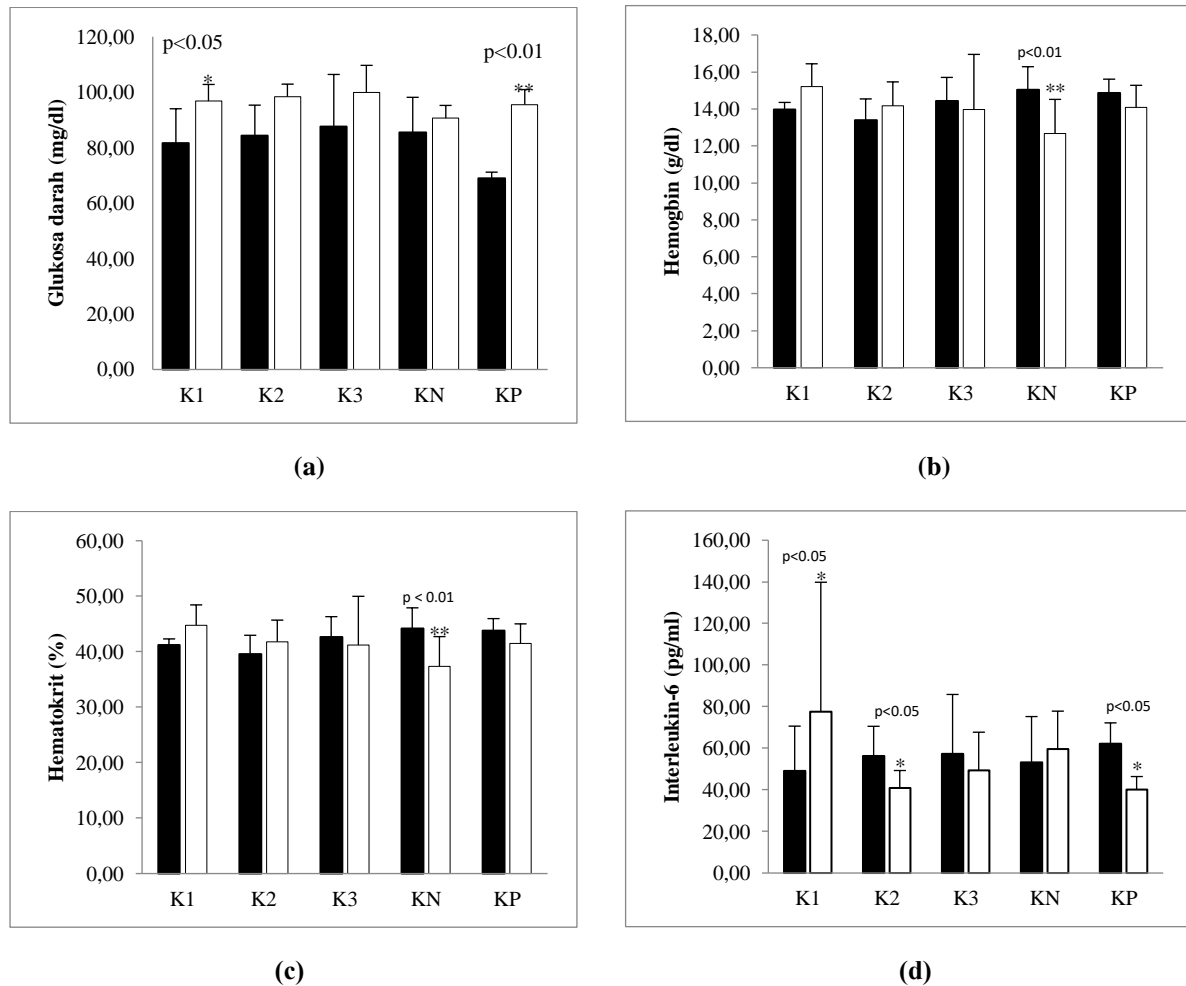
Tidak terdapat perbedaan kadar glukosa darah baik pada pre maupun post-induksi diethylnitrosamin pada penelitian ini (Tabel 1).

Korelasi kadar glukosa terhadap kanker masih menunjukkan hasil yang berbeda-beda. Pada kanker pancreas, tidak terdapat hubungan antara kadar

glukosa, angka harapan hidup dan stase pada pasien kanker pancreas (Zhang *et al.*, 2021). Studi lainnya menunjukkan kadar glukosa merupakan salah satu predictor independent terjadinya hepatocarcinoma. Peningkatan glukosa linear dengan peningkatan risiko hepatocarcinoma (Yoo *et al.*, 2021).

Hemoglobin dan hematokrit merupakan salah satu indikator anemia yang diketahui berkorelasi dengan hepatocarcinoma. Belum terdapat laporan penelitian sebelumnya tentang

pengaruh ekstrak nilam terhadap kadar haemoglobin dan nilai hematokrit. Dalam penelitian ini tidak ditemukan perbedaan signifikan kadar haemoglobin dan nilai hematokrit pada kelompok perlakuan antara sebelum dan setelah menerima intervensi ekstrak pogostemon. Namun demikian penurunan kadar haemoglobin dan nilai hematokrit secara signifikan ($p < 0,01$) terjadi pada kelompok kontrol negatif yang tidak menerima intervensi ekstrak pogostemon (picture b and c).



Gambar 1. Pengaruh ekstrak *Pogostemon cablin* benth terhadap kadar glukosa darah (a), hemoglobin (b), hematocrit (c) dan interleukin-6 (d)

Hemostasis besi diregulasi di hepar. Pada hepatocarcinoma degradasi heme (yang merupakan struktur haemoglobin) terjadi akibat peningkatan kadar enzim heme-oxygenase (Gao *et al.*, 2022). Kondisi ini dapat menjadi pemicu terjadinya penumpukan besi di hepatosit sehingga menyebabkan peningkatan kadar radikal bebas dan memperburuk kondisi kerusakan hepatosit (Anderson & Shah, 2013). Kerusakan jaringan tersebut berkontribusi dalam kejadian fibrosis pada hepar (Mehta *et al.*, 2019). Fenomena kematian hepatosit akibat penumpukan besi dikenal dengan fenomena ferroptosis. degradasi heme oxygenase diketahui berkorelasi dengan penghambatan

proliferasi sel kanker (Gao *et al.*, 2022; Song *et al.*, 2019). Penghambatan ferroptosis kini menjadi salah satu target terapeutik pasien hepatocarcinoma (Capelletti *et al.*, 2020).

Pada K1 ditemukan peningkatan kadar glukosa signifikan setelah intervensi ekstrak *Pogostemon* ($p < 0,05$) (Gambar 3a). Pengaruh *Pogostemon* terhadap perubahan biokimia tubuh menunjukkan hasil berbeda pada penelitian Lee *et al.*, yaitu terjadi penurunan kadar glukosa signifikan terhadap intervensi Patchouli alkohol pada tikus yang diinduksi diet tinggi lemak (Lee *et al.*, 2023). Penghambatan glikolisis dalam kondisi kanker merupakan salah satu target terapi dalam

menghambat progresifitas kanker (*Abdel-Wahab et al.*, 2019).

Pemberian ekstrak *Pogostemon* secara oral dalam penelitian ini menunjukkan penurunan signifikan kadar IL-6 pada K2 ($p < 0.05$) (Gambar 1d). Interleukin-6 merupakan salah satu sitokin kunci yang menghubungkan kondisi inflamasi dengan kanker (Taniguchi & Karin, 2014). Interleukin-6 pada kondisi kanker dapat disekresikan oleh sel kanker itu sendiri, sel stromal host, sel-sel imun yang mengalami infiltrasi. Kadar IL-6 merupakan sitokin proinflamasi yang kadarnya meningkat paling tinggi oleh sekresi *tumor-associated macrophages* pada hepatocarcinoma dan berkorelasi dengan stadium kanker (Wan *et al.*, 2014). Peningkatan sekresinya terjadi akibat adanya mutasi pada protein p53 sehingga terjadi perubahan transduksi signal *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3) (Sehgal, 2022). Aktivasi signal IL6/STAT3 akan menyebabkan terjadinya angiogenesis, invasi dan metastasis, dan resistensi obat pada kanker. (Xu *et al.*, 2021). Sehingga blokade jalur signalling IL-6/STAT3 merupakan salah satu target pengobatan immunosupresi untuk memperbaiki kondisi lingkungan mikro (*microenvironment*) hepatokarcinoma.

IV. Kesimpulan

Ekstrak *Pogostemon cablin* benth secara oral diduga mempengaruhi proses inflamasi pada tikus wistar yang diinduksi diethylnitrosamin yang ditandai dengan terjadinya penurunan kadar IL-6. Ekstrak *Pogostemon cablin* benth diduga ikut mempengaruhi kadar hemoglobin dan hematokrit. Berdasarkan penelitian ini, perlu dilakukan studi lebih lanjut dengan variasi dosis dan rute administrasi ekstrak PCB.

Daftar Pustaka

- Abdel-Wahab, A.F., Mahmoud, W. and Al-Harizy, R.M. (2019) 'Targeting glucose metabolism to suppress cancer progression: prospective of anti-glycolytic cancer therapy', *Pharmacological Research*, 150, p. 104511. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2019.104511>.
- Anderson, E.R. and Shah, Y.M. (2013) 'Iron homeostasis in the liver', *Comprehensive Physiology*, 3(1), pp. 315–330. Available at: <https://doi.org/10.1002/cphy.c120016>.
- Capelletti, M.M. *et al.* (2020) 'Ferroptosis in liver diseases: An overview', *International Journal of Molecular Sciences*, 21(14), pp. 1–23. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms21144908>.
- Chien, J.H. *et al.* (2020) 'Extract of *Pogostemon cablin* Possesses Potent Anticancer Activity against Colorectal Cancer Cells in Vitro and in Vivo', *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1155/2020/9758156>.
- Fang, Y. *et al.* (2022) 'Hemoglobin/Red Blood Cell Distribution Width Ratio in Peripheral Blood Is Positively Associated with Prognosis of Patients with Primary Hepatocellular Carcinoma', *Medical Science Monitor*, 28, pp. 1–13. Available at: <https://doi.org/10.12659/MSM.937146>.
- Gao, M. *et al.* (2022) 'The deubiquitinase USP7 regulates oxidative stress through stabilization of HO-1', *Oncogene*, 41(33), pp. 4018–4027. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41388-022-02403-w>.
- Giraud, J. *et al.* (2021) 'Hepatocellular Carcinoma Immune Landscape and the Potential of Immunotherapies', *Frontiers in Immunology*, 12(March). Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.655697>.
- Huang, X.F. *et al.* (2020) 'Pogostemon cablin triggered ros-induced dna damage to arrest cell cycle progression and induce apoptosis on human hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo', *Molecules*, 25(23). Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules25235639>.
- Karmacharya, M.B. *et al.* (2020) 'Photoacoustic imaging for assessing tissue oxygenation changes in rat hepatic fibrosis', *Diagnostics*, 10(9). Available at: <https://doi.org/10.3390/diagnostics10090705>.
- Kementerian Pertanian Republik Indonesia (2019) *Produksi Nilam Menurut Provinsi di Indonesia 2015 - 2019*.
- Kementerian Pertanian Republik Indonesia (2021) *Luas Tanam Nilam Menurut Provinsi di Indonesia, 2017 - 2021*. Jakarta.
- Lee, J., Lee, H.-S. and Lee, S.-H. (2023) 'Preventive Activity of Patchouli Alcohol Against Colorectal Cancer and Diabetes', *Journal of Medicinal Food*, 26(4), pp. 255–261. Available at: <https://doi.org/10.1089/jmf.2022.0130>.
- Liang, J.L. *et al.* (2017) 'Patchoulene Epoxide Isolated from Patchouli Oil Suppresses Acute Inflammation through Inhibition of NF- κ B and Downregulation of COX-2/iNOS', *Mediators of Inflammation*, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1155/2017/1089028>.
- Lu, X. *et al.* (2016) 'Molecular Role of EGFR-MAPK Pathway in Patchouli Alcohol-Induced Apoptosis and Cell Cycle Arrest on A549 Cells in Vitro and in Vivo', *BioMed Research International*, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1155/2016/4567580>.
- Mehta, K.J., Je Farnaud, S. and Sharp, P.A. (2019) 'Iron and liver fibrosis: Mechanistic and clinical aspects', *World Journal of Gastroenterology*, 25(5), pp. 521–538.

- Available at:
<https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i5.521>.
- Miao, S. *et al.* (2017) 'Erythropoietin promoted the proliferation of hepatocellular carcinoma through hypoxia induced translocation of its specific receptor', *Cancer Cell International*, 17(1), pp. 1–14. Available at:
<https://doi.org/10.1186/s12935-017-0494-7>.
- Öcal, O. *et al.* (2022) 'Baseline Interleukin-6 and -8 predict response and survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib monotherapy: an exploratory post hoc analysis of the SORAMIC trial', *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 148(2), pp. 475–485. Available at:
<https://doi.org/10.1007/s00432-021-03627-1>.
- Sehgal, P.B. (2022) 'Interleukin-6 at the Host-Tumor Interface: STAT3 in Biomolecular Condensates in Cancer Cells', *Cells*, 11(7), pp. 1–15. Available at:
<https://doi.org/10.3390/cells11071164>.
- Shakiba, E., Sadeghi, M. and Shakiba, M. (2019) 'A systematic review and meta-analysis of evaluation of serum interleukin 8 levels in hepatocellular carcinoma', *Clinical and Experimental Hepatology*, 5(2), pp. 123–128. Available at:
<https://doi.org/10.5114/ceh.2019.84780>.
- Song, J. *et al.* (2019) 'degradation and promotes hepatocellular carcinoma proliferation: involvement of STAT3 signaling', 9, pp. 1–15.
- Sung, H. *et al.* (2021) 'Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), pp. 209–249. Available at:
<https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Taniguchi, K. and Karin, M. (2014) 'IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer', *Seminars in Immunology*, 26(1), pp. 54–74. Available at:
<https://doi.org/10.1016/J.SMIM.2014.01.001>.
- The Global Cancer Observatory (2020) 'Cancer Incident in Indonesia', *International Agency for Research on Cancer*, 858, pp. 1–2.
- Tolba, R. *et al.* (2015) 'Diethylnitrosamine (DEN)-induced carcinogenic liver injury in mice', *Laboratory Animals*, 49, pp. 59–69. Available at:
<https://doi.org/10.1177/0023677215570086>.
- Wan, S. *et al.* (2014) 'Tumor-Associated Macrophages Produce Interleukin 6 and Signal via STAT3 to Promote Expansion of Human Hepatocellular Carcinoma Stem Cells', *Gastroenterology*, 147(6), pp. 1393–1404. Available at:
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.08.039>.
- Xu, J. *et al.* (2021) 'IL-6/STAT3 Is a Promising Therapeutic Target for Hepatocellular Carcinoma', *Frontiers in Oncology*, 11(December), pp. 1–14. Available at:
<https://doi.org/10.3389/fonc.2021.760971>.
- Yang, W.H. *et al.* (2017) 'β-Patchoulene, isolated from patchouli oil, suppresses inflammatory mediators in LPS-stimulated RAW264.7 macrophages', *European Journal of Inflammation*, 15(2), pp. 136–141. Available at:
<https://doi.org/10.1177/1721727X17714694>.
- Yoo, J.J. *et al.* (2021) 'Glucose variability and risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes: A nationwide population-based study', *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 30(5), pp. 974–981. Available at:
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-1654>.
- Zhang, M. *et al.* (2021) 'Association between fasting blood glucose levels at admission and overall survival of patients with pancreatic cancer', *BMC Cancer*, 21(1), pp. 1–11. Available at:
<https://doi.org/10.1186/s12885-021-07859-9>.