

IL6 Nilam

By Ratih

9%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	docplayer.info Internet	21 words — 1%
2	bsdwebstorage.blob.core.windows.net Internet	20 words — 1%
3	journal.ipm2kpe.or.id Internet	17 words — 1%
4	Febbyola S. Moniaga. "PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN SIRSAK (Annona Muricata L.) TERHADAP KADAR GULA DARAH TIKUS WISTAR (Rattus norvegicus) YANG DIINDUKSI ALLOXAN", Jurnal e-Biomedik, 2014 Crossref	16 words — 1%
5	myjurnal.poltekkes-kdi.ac.id Internet	13 words — < 1%
6	eprints.undip.ac.id Internet	11 words — < 1%
7	es.scribd.com Internet	11 words — < 1%
8	indonesianjournalofclinicalpathology.org Internet	11 words — < 1%

-
- 9 repository.uhamka.ac.id
Internet 11 words — < 1%
-
- 10 Devayanti Eka Safitri, Evy Diah Woelansari, Suhariyadi. "Relationship of Red Cell Distribution Width (RDW) To the Results Total Iron Binding Capacity (TIBC) In Chronic Kidney Failure Patients with Anemia", Medicra (Journal of Medical Laboratory Science/Technology), 2022
Crossref 9 words — < 1%
-
- 11 alergiku.com
Internet 9 words — < 1%
-
- 12 fccl.ksu.ru
Internet 9 words — < 1%
-
- 13 jjbs.hu.edu.jo
Internet 9 words — < 1%
-
- 14 repository.ub.ac.id
Internet 9 words — < 1%
-
- 15 www.teses.usp.br
Internet 9 words — < 1%
-
- 16 Rima Zanaria, MT Kamaluddin, Theodorus Theodorus. "Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Salam (Eugenia polyantha) terhadap GLUT 4 di Jaringan Adiposa dan Kadar Gula Darah Puasa pada Tikus Putih Jantan", Biomedical Journal of Indonesia, 2019
Crossref 8 words — < 1%
-
- 17 Sitti Rahimah, Mirnawati Salampe, Nurbaiti Rahmania. "UJI TOKSISITAS TERATOGENIK EKSTRAK ETANOL DAUN ASAM JAWA (Tamarindus indica Linn) 8 words — < 1%

18 Yesi Nurmalasari, Rakhmi Rafie, Devita Febriani Putri, Vivi Diah Permatasari. "PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KELOR (*MORINGA OLEIFERA*) SEBAGAI UPAYA PREVENTIF KERUSAKAN HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*) YANG DIINDUKSI ALOKSAN", PREPOTIF : Jurnal Kesehatan Masyarakat, 2021

8 words — < 1%

Crossref

19 dergipark.org.tr

Internet

8 words — < 1%

20 pt.scribd.com

Internet

8 words — < 1%

21 repository.um-surabaya.ac.id

Internet

8 words — < 1%

22 text-id.123dok.com

Internet

8 words — < 1%

23 digilib.unisayogya.ac.id

Internet

6 words — < 1%

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

*feraritra888@gmail.com

Abstrak

Angka mortalitas dan morbiditas karsinoma hepatoseluler terus meningkat diseluruh dunia. Peran inflamasi, regulasi metaolisme glukosa dan anemia banyak dipelajari kaitannya dengan perembangan dan angka harapan hidup pasien karsinoma hepatoseluler. Upaya pengembangan *Pogostemon cablin benth* tanaman potensial kandidat obat karsinoma hepatoseluler telah dilakukan baik pada level metabolomik, proteomic dan molekuler pada beberapa jenis kanker. Namun demikian belum ditemukan penelitian mengenai studi efek anti-inflamasi, metaolisme dan kondisi anemia terhadap intervensi *Pogostemon cablin benth* pada kondisi karsinoma hepatoseluler. Penelitian ini adalah penelitian in-vivo pre-post eksperimental yang bertujuan melihat kemampuan ekstrak *Pogostemon cablin benth* terhadap interleukin-6 (IL-6) sebagai petanda inflamasi, kadar glukosa darah sebagai petanda regulasi metabolisme dan kadar hemoglobin dan hematocrit pada sebagai petanda anemia pada karsinoma hepatoseluler. Model karsinoma hepatoseluler dilakukan pada 60 tikus wistar yang diinduksi diethylnitrosamin secara peritonial. Tikus dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok 1 (K1), kelompok 2 (K2), kelompok 3 (K3), kontrol positif (KP) dan kontrol negatif (KN). Ekstrak etanol *Pogostemon cablin benth* diberikan secara oral pada tikus K1 40mg/kg berat badan tikus; K2: 80mg/kg berat badan tikus; K3: 120mg/kg berat badan sedangkan kelompok kontrol positif diberikan Sorafenib. Kadar interleukin-6 diukur menggunakan prinsip enzim linked immunoassay sedangkan kadar glukosa, hemoglobin dan hematocrit diukur menggunakan prinsip enzimatik glucose dehydrogenase-flavin adenine dinucleotide (GDH-FAD). Hasil penelitian menunjukkan tidak ditemukan perbedaan kadar glukosa darah tikus antara pre dan post induksi diethylnitrosamin. Induksi diethylnitrosamin diperoleh secara signifikan menyebabkan penurunan kadar hemoglobin (15.54 g/dl $\pm$ 1.28 vs 14.31 g/dl $\pm$ 1.11) dan hematokrit (45.83% $\pm$ 3.77 vs 42.20% $\pm$ 3.25) secara signifikan antara pre dan post induksi. Tikus pada kelompok 1 (K1) menunjukkan peningkatan kadar glukosa darah yang signifikan antara pre dan post ekstrak *Pogostemon cablin benth* secara oral ($p < 0.05$). Tidak terdapat perbedaan signifikan kadar hemoglobin dan hematokrit antara pre-post intervensi ekstrak *Pogostemon cablin benth* pada kelompok perlakuan. Namun KN yang tidak menerima intervensi ekstrak *Pogostemon cablin benth* mengalami penurunan kadar hemoglobin dan hematokrit secara signifikan secara statistik ($p < 0.01$). Penurunan kadar sitokin pro-inflamasi IL-6 terjadi pada K2 ($p < 0.05$) setelah mendapatkan intervensi ekstrak *Pogostemon cablin benth* secara oral. Berdasarkan penelitian ini ekstrak *Pogostemon cablin benth* dapat menurunkan kadar IL-6 dan diduga ikut mempengaruhi kadar hemoglobin dan hematokrit pada tikus wistar yang diinduksi diethylnitrosamin.

Abstract

Mortality and morbidity rates of hepatocellular carcinoma continue to rise worldwide. The role of inflammation, regulation of glucose metabolism, and anemia is widely studied concerning the development and life expectancy of patients with hepatocellular carcinoma. In several cancers, efforts to develop *Pogostemon cablin benth* plant potential drug candidates for hepatocellular carcinoma have been carried out at metabolomic, proteomic, and molecular levels. However, no studies have been found regarding the study of anti-inflammatory effects, metabolism, and anemic conditions of *Pogostemon cablin benth* intervention in hepatocellular carcinoma.

This study is a pre-post experimental in-vivo study aimed at looking at the ability of *Pogostemon cablin* benth extract against interleukin-6 (IL-6) as an inflammatory marker, blood glucose levels as a marker of metabolic regulation and hemoglobin and hematocrit levels as markers of anemia in hepatocellular carcinoma. A model of hepatocellular carcinoma was performed in ¹² peritoneal-induced diethylnitrosamine-induced Wistar rats. The mice were divided into five groups, namely group 1 (K1), group 2 (K2), group 3 (K3), positive control (KP), and negative control (KN). *Pogostemon cablin* benth ethanol extract was administered orally to mice K1 40mg/kg body weight; K2:80mg/kg rat body weight; K3:120mg/kg body weight, while the positive control group was given Sorafenib. Interleukin-6 levels were measured using the enzyme-linked immunoassay principle, while glucose, hemoglobin, and hematocrit levels were measured using the enzymatic principle of glucose dehydrogenase-flavin adenine dinucleotide (GDH-FAD). The study showed no difference in blood glucose levels of mice between pre- and post-induction diethylnitrosamine. Induction of diethylnitrosamine obtained significantly led to a significant decrease in hemoglobin levels (15.54 g/dl $\pm$ 1.28 vs. 14.31 g/dl $\pm$ 1. ¹⁶ and hematocrit (45.83% $\pm$ 3.77 vs 42.20% $\pm$ 3.25) levels between pre and post-induction. Mice in group 1 (K1) ⁷ showed a significant increase in blood glucose levels between pre and post-oral *Pogostemon cablin* benth extract ($p < 0.05$). There was no significant difference in hemoglobin and hematocrit levels in the treatment group between pre-intervention *Pogostemon cablin* benth extract. However, KN that did not receive *Pogostemon cablin* benth extract intervention significantly decreased hemoglobin and hematocrit levels ($p < 0.01$). Decreased levels of the pro-inflammatory cytokine IL-6 occurred in K2 ($p < 0.05$) after receiving oral *Pogostemon cablin* benth extract intervention. Based on this study, *Pogostemon cablin* benth extract may decrease IL-6 levels and is thought to influence hemoglobin and hematocrit levels in diethylnitrosamine-induced Wistar rats.

Keywords: *Pogostemon cablin benth*; interleukin-6; hepatocellular carcinoma; diethylnitrosamine; hemoglobin

I. Pendahuluan ³

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 dimethylnitrosamin merupakan senyawa toxic yang banyak digunakan sebagai inductor kerusakan hepar dalam studi hepatokarsinoma (Tolba et al., 2015).

Salah satu sitokin proinflamasi yang terlibat ¹¹ gresifitas dan malignansi karsinoma hepatoseluler adalah interleukin-6 (IL-6). Studi meta-analisis menunjukkan bahwa kadar IL-6 secara ²³ 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. ²²

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 Etika dan Desain Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental 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 nomor 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 masing-masing terdiri atas 5 tikus yaitu kelompok 1 (K1), kelompok 2 (K2), kelompok 3 (K3), kelompok kontrol negatif (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: 120mg/kg berat badan tikus. Kelompok kontrol positif dilakukan dengan pemberian Sorafenib dengan dosis 3,6 mg/ 200g berat badan tikus sedangkan kontrol negatif tidak diberikan 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 separator. 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 425nm.. 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 diethylnitrosamin 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 $42,20\% \pm 3,25$) (Table 1.

Hepatokarsinogenesis yang disebabkan oleh diethylnitrosamin diketahui melalui beberapa mekanisme seperti infiltrasi netrofil, nekrosis, hemoragic lobules, fibrosis dan proliferasi bile duct (Tolba et al., 2015).

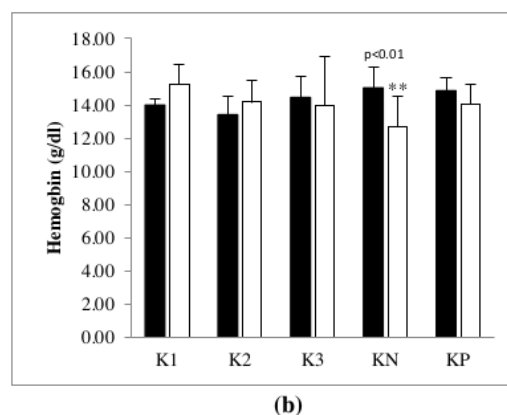
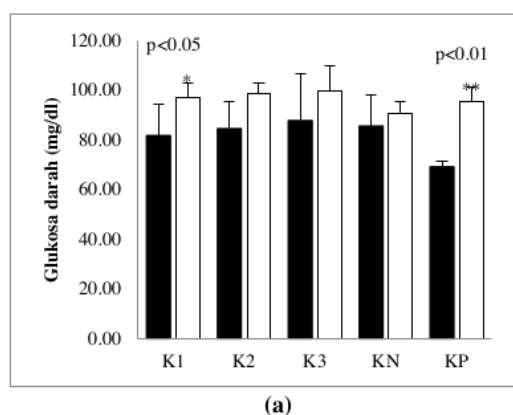
Inflamasi pada hepar akibat diethylnitrosamin menyebabkan perubahan saturasi oksigen. Efek ingesti diethylnitrosamine menunjukkan peningkatan kadar haemoglobin dan menurun sebagai efek kronik sejak minggu ke-13 ingesti. (Karmacharya et al., 2020). Pada penelitian ini efek penurunan haemoglobin dan hematokrit 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).

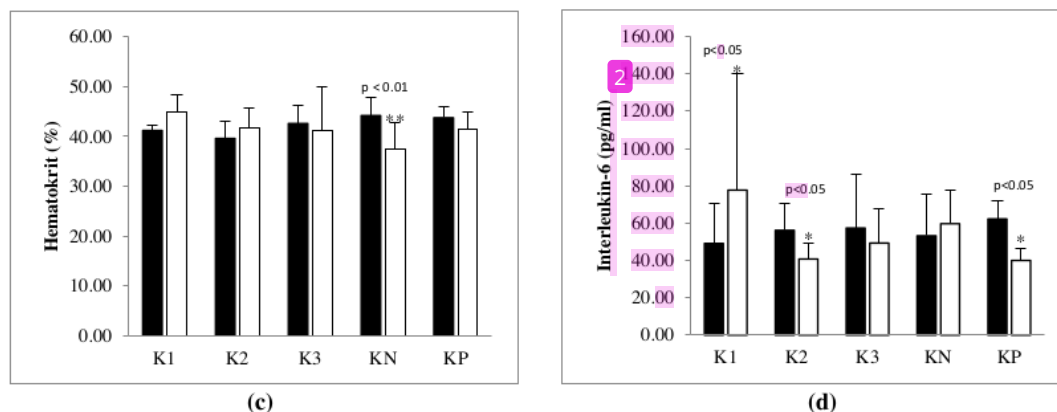
Tabel 1. Rerata kadar glukosa darah, haemoglobin dan nilai hematokrit tikus pada pre- dan post-induksi diethylnitrosamine

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

Tidak terdapat perbedaan kadar glukosa darah baik pada pre maupun post-induksi diethylnitrosamin pada penelitian ini (Tabe 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 hepatokarsinoma. 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 negative 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 dkk., 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 sinyal *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3) (Sehgal, 2022). Aktivasi sinyal 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 imunopresi untuk memperbaiki kondisi lingkungan mikro (*microenvironment*) hepatocarcinoma.

References

1. Abdel-Wahab, A. F., Mahmoud, W., & Al-Harizy, R. M. (2019). Targeting glucose metabolism to suppress cancer progression: prospective of anti-glycolytic cancer therapy. *Pharmacological Research*, 150, 104511. <https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2019.104511>
2. Anderson, E. R., & Shah, Y. M. (2013). Iron homeostasis in the liver. *Comprehensive Physiology*, 3(1), 315–330. <https://doi.org/10.1002/cphy.c120016>
3. Capelletti, M. M., Manceau, H., Puy, H., & Peoc'h, K. (2020). Ferroptosis in liver diseases: An overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(14), 1–23. <https://doi.org/10.3390/ijms21144908>

4. Chien, J. H., Lee, S. C., Chang, K. F., Huang, X. F., Chen, Y. T., & Tsai, N. M. (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. <https://doi.org/10.1155/2020/9758156>
5. Fang, Y., Sun, X., Zhang, L., Xu, Y., & Zhu, W. (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, 1–13. <https://doi.org/10.12659/MSM.937146>
6. Gao, M., Qi, Z., Deng, M., Huang, H., Xu, Z., Guo, G., Jing, J., Huang, X., Xu, M., Kloeber, J. A., Liu, S., Huang, J., Lou, Z., & Han, J. (2022). The deubiquitinase USP7 regulates oxidative stress through stabilization of HO-1. *Oncogene*, 41(33), 4018–4027. <https://doi.org/10.1038/s41388-022-02403-w>
7. Giraud, J., Chalopin, D., Blanc, J. F., & Saleh, M. (2021). Hepatocellular Carcinoma Immune Landscape and the Potential of Immunotherapies. *Frontiers in Immunology*, 12(March). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.655697>
8. Huang, X. F., Sheu, G. T., Chang, K. F., Huang, Y. C., Hung, P. H., & Tsai, N. M. (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). <https://doi.org/10.3390/molecules25235639>
9. Karmacharya, M. B., Sultan, L. R., Kirkham, B. M., Brice, A. K., Wood, A. K. W., & Sehgal, C. M. (2020). Photoacoustic imaging for assessing tissue oxygenation changes in rat hepatic fibrosis. *Diagnostics*, 10(9). <https://doi.org/10.3390/diagnostics10090705>
10. Kementerian Pertanian Republik Indonesia. (2019). *Produksi Nilam Menurut Provinsi di Indonesia 2015 - 2019* (Vol. 2019).
11. Kementerian Pertanian Republik Indonesia. (2021). *Luas Tanam Nilam Menurut Provinsi di Indonesia , 2017 - 2021* (Vol. 2021).
12. Lee, J., Lee, H.-S., & Lee, S.-H. (2023). Preventive Activity of Patchouli Alcohol Against Colorectal Cancer and Diabetes. *Journal of Medicinal Food*, 26(4), 255–261. <https://doi.org/10.1089/jmf.2022.0130>
13. Liang, J. L., Wu, J. Z., Liu, Y. H., Zhang, Z. B., Wu, Q. D., Chen, H. Bin, Huang, Y. F., Dou, Y. X., Zhou, J. T., Su, Z. R., & Zhan, J. Y. X. (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. <https://doi.org/10.1155/2017/1089028>
14. Lu, X., Yang, L., Lu, C., Xu, Z., Qiu, H., Wu, J., Wang, J., Tong, J., Zhu, Y., & Shen, J. (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. <https://doi.org/10.1155/2016/4567580>
15. Mehta, K. J., Je Farnaud, S., & Sharp, P. A. (2019). Iron and liver fibrosis: Mechanistic and clinical aspects. *World Journal of Gastroenterology*, 25(5), 521–538. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i5.521>
16. Miao, S., Wang, S. M., Cheng, X., Li, Y. F., Zhang, Q. S., Li, G., He, S. Q., Chen, X. P., & Wu, P. (2017). Erythropoietin promoted the proliferation of hepatocellular carcinoma through hypoxia induced translocation of its specific receptor. *Cancer Cell International*, 17(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12935-017-0494-7>
17. Öcal, O., Schütte, K., Kupčinskas, J., Morkunas, E., Jurkeviciute, G., de Toni, E. N., Ben Khaled, N., Berg, T., Malfertheiner, P., Klumpen, H. J., Sengel, C., Basu, B., Valle, J. W., Benckert, J., Gasbarrini, A., Palmer, D., Seidensticker, R., Wildgruber, M., Sangro, B., ... Seidensticker, M. (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), 475–485. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03627-1>
18. Sehgal, P. B. (2022). Interleukin-6 at the Host-Tumor Interface: STAT3 in Biomolecular Condensates in Cancer Cells. *Cells*, 11(7), 1–15. <https://doi.org/10.3390/cells11071164>
19. Shakiba, E., Sadeghi, M., & 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), 123–128. <https://doi.org/10.5114/ceh.2019.84780>
20. Song, J., Zhang, X., Liao, Z., Liang, H., Chu, L., Dong, W., & Zhang, X. (2019). *degradation and promotes hepatocellular carcinoma proliferation : involvement of STAT3 signaling*. 9, 1–15.
21. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (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), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
22. Taniguchi, K., & Karin, M. (2014). IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer. *Seminars in Immunology*, 26(1), 54–74. <https://doi.org/10.1016/J.SMIM.2014.01.001>
23. The Global Cancer Observatory. (2020). Cancer Incident in Indonesia. *International Agency for Research on Cancer*, 858, 1–2. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>
24. Tolba, R., Kraus, T., Liedtke, C., Schwarz, M., & Weiskirchen, R. (2015). Diethylnitrosamine (DEN)-induced carcinogenic liver injury in mice. *Laboratory Animals*, 49, 59–69. <https://doi.org/10.1177/0023677215570086>
25. Wan, S., Zhao, E., Kryczek, I., Vatan, L., Sadovskaya, A., Ludema, G., Diane M. Simeone, W. Z., & Welling, T. H. (2014). Tumor-Associated Macrophages Produce Interleukin 6 and Signal via STAT3 to Promote Expansion of Human Hepatocellular Carcinoma Stem Cells. *Gastroenterology*, 147(6), 1393–1404. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.08.039>
26. Xu, J., Lin, H., Wu, G., Zhu, M., & Li, M. (2021). IL-6/STAT3 Is a Promising Therapeutic Target for Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in Oncology*, 11(December), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.760971>
27. Yang, W. H., Liu, Y. H., Liang, J. L., Lin, Z. X., Kong, Q. L., Xian, Y. F., Guo, D. Q., Lai, Z. Q., Su, Z. R., & Huang, X. Q. (2017). β -Patchoulene, isolated from patchouli oil, suppresses inflammatory mediators in LPS-stimulated RAW264.7 macrophages. *European Journal of Inflammation*, 15(2), 136–141. <https://doi.org/10.1177/1721727X17714694>
28. Yoo, J. J., Cho, E. J., Han, K., Heo, S. S., Kim, B. Y., Shin, D. W., & Yu, S. J. (2021). Glucose variability and risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes: A nationwide population-based study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 30(5), 974–981. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-1654>
29. Zhang, M., Hu, X., Kang, Y., Xu, W., & Yang, X. (2021). Association between fasting blood glucose levels at admission and overall survival of patients with pancreatic cancer. *BMC Cancer*, 21(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07859-9>