

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KEMANGI (*Ocimum*

***Basilicum* L.) TERHADAP KADAR IL-6**

Studi Eksperimental Terhadap Tikus Putih Galur Wistar yang Dipapar Asap

Rokok

Skripsi

untuk memenuhi sebagai persyaratan

mencapai gelar Sarjana Kedokteran



diajukan oleh

Nisriinaa Vania Bhanuwati

30102100154

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG

SEMARANG

2024

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KEMANGI (*Ocimum Basilicum* L.)
TERHADAP KADAR IL-6
Studi Eksperimental Terhadap Tikus Putih Galur Wistar yang Dipapar Asap Rokok**

**Yang dipersiapkan dan disusun oleh
Nisriinaa Vania Bhanuwati
30102100154**

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji pada tanggal 27 Desember 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



Dra. Eni Widayati, M.Si

Anggota Tim Penguji



Dr. dr. Chodidjah, M.Kes

Pembimbing II



Prof. Dr. Ir. Titiek Sumarawati, M.Kes



Drs. Purwito Soegeng Prasetyono, M.Kes



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp. KF, S.H

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Nisriinaa Vania Bhanuwati

NIM: 30102100154

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul :

**“PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KEMANGI (*Ocimum Basilicum* L.)
TERHADAP KADAR IL-6**

(Studi Eksperimental Terhadap Tikus Putih Galur Wistar yang Dipapar Asap Rokok)”

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan Tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau Sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan Tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai aturan yang berlaku.

Semarang, 23 Desember 2024

Yang menyatakan,



Nisriinaa Vania Bhanuwati

PRAKATA

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillahirabbil'alamin, segala puji bagi Allah SWT atas limpahan rahmat dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul **“PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KEMANGI (*Ocimum Basilicum* L.) TERHADAP KADAR IL-6 Studi Eksperimental Terhadap Tikus Putih Galur Wistar yang Dipapar Asap Rokok”** dan disusun sebagai salah satu persyaratan guna mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Penyusunan skripsi ini tentunya tidak terlepas dari dukungan, bimbingan, dan doa dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan penuh rasa hormat, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Dr. dr. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.
2. Dra. Eni Widayati, M.Si, dan Prof. Dr. Ir. Titiek Sumarawati, M.Kes selaku dosen pembimbing I dan dosen pembimbing II, yang bersedia meluangkan waktu dan tenaga untuk memberikan bimbingan, masukan, serta saran agar penulisan skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
3. Dr. dr. Chodidjah, M.Kes dan Drs. Purwito Soegeng Prasetyono, M. Kes selaku dosen penguji I dan II yang telah meluangkan waktu untuk memberikan saran dan masukan untuk penyusunan skripsi ini.

4. Kepala Bagian Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada serta staff dan jajarannya yang telah membantu dan menyediakan tempat untuk penelitian ini dari awal hingga selesai.
5. Keluarga tercinta, ayah dr. Nurdopo Baskoro Sp.Rad, bunda Indriyati Daru Kinasih, S.E, kakak dr. Akbar Fairnanda Aulia, serta keluarga besar yang telah memberikan doa, fasilitas, dan dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
6. Teman-teman serta semua pihak yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Semoga Allah SWT membalas semua kebaikan dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis. Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih banyak kekurangan dan jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran. Akhir kata, penulis berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat terutama bagi ilmu pengetahuan di masa yang akan datang.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Semarang, 23 Desember 2024

Penulis,

Nisriinaa Vania Bhanuwati

DAFTAR ISI

SURAT PERNYATAAN	ii
PRAKATA.....	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR SINGKATAN	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
INTISARI.....	xii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat teoritis	4
1.4.2 Manfaat praktis.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Interleukin-6 (IL-6)	5
2.1.1 Definisi dan fungsi IL-6.....	5
2.1.2 Faktor yang memengaruhi kadar IL-6.....	6
2.2 Inflamasi.....	8
2.2.1 Definisi.....	8
2.2.2 Proses terjadinya inflamasi	9
2.3 Daun Kemangi.....	12
2.3.1 Deskripsi	12
2.3.2 Taksonomi	12
2.3.3 Morfologi	13
2.3.4 Kandungan senyawa dan efek farmakologis.....	14
2.4 Asap rokok.....	15

2.4.1	Definisi.....	15
2.4.2	Kandungan asap rokok.....	15
2.4.3	Mekanisme inflamasi karena paparan asap rokok	17
2.5	Vitamin E.....	19
2.6	Hubungan antara ekstrak daun kemangi dengan kadar IL-6 pada tikus yang dipapar asap rokok.....	19
2.7	Kerangka teori	21
2.8	Kerangka konsep	22
2.9	Hipotesis	22
BAB III METODE PENELITIAN.....		23
3.1	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	23
3.2	Variabel dan Definisi Operasional.....	23
3.2.1	Variabel	23
3.2.2	Definisi Operasional.....	23
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian.....	24
3.5.1	Populasi Penelitian.....	24
3.5.2	Sample penelitian.....	24
3.4	Alat dan Bahan Penelitian	26
3.4.1	Alat penelitian.....	26
3.4.2	Bahan penelitian.....	27
3.5	Cara penelitian.....	27
3.5.1	Cara pembuatan dan pemberian dosis ekstrak etanol daun kemangi	27
3.5.2	Pemberian vitamin E.....	28
3.5.3	Pemberian paparan asap rokok.....	29
3.5.4	Prosedur penelitian.....	29
3.5.5	Pemberian perlakuan.....	30
3.5.6	Cara pengambilan darah.....	30
3.5.7	Cara pemeriksaan kadar IL-6.....	31
3.5.8	Alur penelitian.....	32
3.6	Tempat dan Waktu Penelitian	33
3.7	Analisa hasil	33
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		34

4.1	Hasil Penelitian.....	34
4.2	Pembahasan	37
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		42
5.1	Kesimpulan.....	42
5.2	Saran.....	42
DAFTAR PUSTAKA		43
LAMPIRAN		48



DAFTAR SINGKATAN

AP-1	: <i>Activator Protein-1</i>
DAMP	: <i>Damage-Associated Molecular Patterns</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
gp130	: <i>Glycoprotein 130</i>
HbCO	: <i>Carboxyhemoglobin</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
IKK	: <i>IκB Kinase</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
IL-10	: <i>Interleukin-10</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1 Beta</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-6R	: <i>Interleukin-6 Receptor</i>
I κ B	: <i>Inhibitor of κB</i>
JAK-STAT	: <i>Janus Tyrosine Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MMPs	: <i>Matrix Metalloproteases</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor-kappa B</i>
PAMPs	: <i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i>
PKC	: <i>Protein Kinase C</i>
PRR	: <i>Pattern Recognition Receptors</i>
RAS MAPK	: <i>Rat Sarcoma Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
TCR	: <i>T-Cell Receptor</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor-beta</i>
TLRs	: <i>Toll-Like Receptors</i>
TNFR	: <i>Tumor Necrosis Factor Receptor</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Jalur persinyalan IL-6 (Noack & Miossec, 2017).....	6
Gambar 2.2 Gambaran kemangi (<i>Ocimum basilicum</i>) (Azizah <i>et al.</i> , 2023).....	13
Gambar 2.3 Mekanisme inflamasi oleh asap rokok (Addissouky <i>et al.</i> , 2024)	16
Gambar 4.1 Diagram rerata kadar IL-6.....	35



DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Rerata kadar IL-6, hasil uji normalitas, hasil uji homogenitas, dan uji Anova kadar IL-6 setelah perlakuan	35
Tabel 4.2 Hasil Uji <i>Post-Hoc</i> LSD.....	36



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Hasil analisis statistik deskriptif kadar IL-6	48
Lampiran 2 Hasil analisis uji normalitas.....	50
Lampiran 3 Hasil analisis uji homogenitas	51
Lampiran 4 Hasil analisis uji <i>one way Anova</i>	51
Lampiran 5 Hasil analisis uji <i>Post-Hoc</i> LSD	51
Lampiran 6 <i>Ethical Clearance</i>	52
Lampiran 7 Surat keterangan bebas peminjaman	53
Lampiran 8 Surat keterangan penelitian	54
Lampiran 9 Dokumentasi penelitian	55



INTISARI

Kadar IL-6 merupakan salah satu parameter untuk menilai terjadinya proses inflamasi di dalam tubuh. Peningkatan kadar IL-6 dapat disebabkan oleh paparan radikal bebas, salah satunya asap rokok. Daun kemangi (*Ocimum basilicum* L.) memiliki sifat antiinflamasi dan antioksidan melalui penghambatan aktivasi Nuclear Factor Kappa- β (NF- κ B). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum basilicum* L.) terhadap kadar IL-6 pada tikus putih galur wistar yang dipapar asap rokok.

Penelitian ini bersifat eksperimental dengan sampel 25 ekor tikus putih galur wistar dan dibagi menjadi 5 kelompok randomisasi yaitu kelompok normal, kontrol negatif, kontrol positif, perlakuan 1, dan perlakuan 2. Penelitian tersebut dilakukan selama 13 hari yaitu 7 hari adaptasi, 5 hari perlakuan, dan hari ke-6 analisa kadar IL-6. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan SPSS statistik dengan uji ANOVA dan uji *Post-Hoc* LSD.

Hasil rerata kadar IL-6 pada K1 sebesar $78,47 \pm 2,08$ pg/mL, K2 sebesar $140,35 \pm 2,26$ pg/mL, K3 sebesar $98,47 \pm 2,46$ pg/mL, K4 sebesar $109,06 \pm 2,28$ pg/mL, dan K5 sebesar $92,82 \pm 3,69$ pg/mL. Analisis hasil uji Shapiro-Wilk diperoleh data normal ($p < 0,05$), uji Levene Test diperoleh data homogen ($p > 0,05$), uji ANOVA diperoleh setidaknya 2 kelompok berbeda signifikan ($p < 0,005$), dan uji *Post-Hoc* LSD menunjukkan perbedaan antar semua kelompok ($p < 0,05$).

Kesimpulan dari penelitian menunjukkan pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum basilicum* L.) berpengaruh terhadap kadar IL-6 pada tikus putih galur wistar yang dipapar asap rokok.

Kata kunci: Ekstrak daun kemangi, IL-6, vitamin E, antiinflamasi

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Asap rokok merupakan sumber radikal bebas yang dapat menyebabkan stres oksidatif sehingga menyebabkan terjadinya ketidakseimbangan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan mekanisme pertahanan antioksidan tubuh (Rahma *et al.*, 2019). Asap rokok mengandung zat penghasil ROS seperti radikal superoksida, oksida nitrat, dan peroksinitrit yang dapat mengaktifkan jalur inflamasi seperti aktivasi *nuclear factor-κB* (NF-κB) sehingga menyebabkan peradangan yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar ekspresi sitokin pro-inflamasi seperti Interleukin-6 (IL-6) (Addissouky *et al.*, 2024). Selain asap rokok terdapat faktor yang dapat meningkatkan jumlah radikal bebas seperti stres, radiasi, dan polusi lingkungan (Irianti *et al.*, 2017). Untuk mengurangi stres oksidatif perlu diberikan antioksidan, Salah satu tanaman yang mudah dijumpai di Indonesia dengan konsentrasi antioksidan yang tinggi adalah kemangi (*Ocimum Basilicum* L.) (Osman *et al.*, 2020). Senyawa yang terdapat dalam daun kemangi dapat membantu mengurangi stres oksidatif (Robbihi, 2020). Kandungan senyawa terpenoid dan flavonoid dapat menghambat sinyal inflamasi melalui penekanan NF-κB (Kamelnia *et al.*, 2023). Namun, sampai saat ini penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak daun kemangi terhadap kadar IL-6 yang dipapar asap rokok sebagai parameter inflamasi belum pernah diteliti sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut.

Prevalensi merokok di Indonesia terus mengalami kenaikan, khususnya di kalangan remaja. Survei menunjukkan bahwa pada tahun 2019, prevalensi merokok di kalangan remaja Indonesia mencapai 10,7%, meningkat dari 8,8% pada tahun 2016 dan 7,2% pada tahun 2013 (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan RI, 2018). Angka ini menunjukkan peningkatan dari lima tahun sebelumnya. Asap yang dihasilkan oleh rokok memuat lebih dari 4000 zat kimia berbahaya, mencakup nikotin, tar, timbal, dan karbon monoksida (CO), yang memiliki potensi untuk mengakibatkan stres oksidatif serta memicu proses inflamasi dalam tubuh (Ardina, 2018). Peningkatan kadar stres oksidatif pada manusia dapat mengganggu metabolisme tubuh secara normal dan berpotensi memicu beragam penyakit serius seperti kanker, parkinson, alzheimer, aterosklerosis, gagal jantung, serta serangan jantung yang dapat mengakibatkan kematian (Suryadinata, 2018). Maka dari itu pemberian ekstrak daun kemangi sebagai antioksidan diperlukan untuk mencegah inflamasi.

Berdasarkan penelitian sebelumnya oleh Puspita (2020) menyebutkan bahwasannya pemberian ekstrak daun kemangi pada tikus setelah terpapar asap rokok terbukti dapat menurunkan ekspresi TNF- α sebagai mediator inflamasi dengan dosis optimal sebesar 200 mg/kg BB dan senyawa flavonoid yang terkandung dalam daun kemangi. Penelitian oleh Istiqomah *et al.*, (2023) juga mengungkapkan efek antiinflamasi daun kemangi yang menunjukkan bahwa daun kemangi, dengan kadar flavonoid 3,59%, dapat menghambat proses edema pada telapak kaki tikus yang diinduksi karagenan ditandai dengan nilai persen udem yang semakin menurun.

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka akan dilakukan studi penelitian pengaruh pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum Basilicum* L.) terhadap kadar IL-6 pada tikus putih galur wistar yang dipapar asap rokok.

1.2 Rumusan Masalah

“Apakah terdapat Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum Basilicum* L.) Terhadap Kadar IL-6 Pada Tikus Putih Galur Wistar yang Dipapar Asap Rokok?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum Basilicum* L.) Terhadap Kadar IL-6 Pada Tikus Putih Galur Wistar Yang Dipapar Asap Rokok.

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Untuk mendapatkan rerata kadar IL-6 pada tikus putih galur wistar kelompok kontrol normal, kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan 1, dan kelompok perlakuan 2.

1.3.2.2 Untuk mendapatkan perbedaan rerata kadar IL-6 pada berbagai kelompok perlakuan untuk menentukan dosis ekstrak daun kemangi yang lebih berpengaruh antara dosis 200 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB terhadap kadar IL-6 pada tikus putih galur wistar yang dipapar asap rokok.

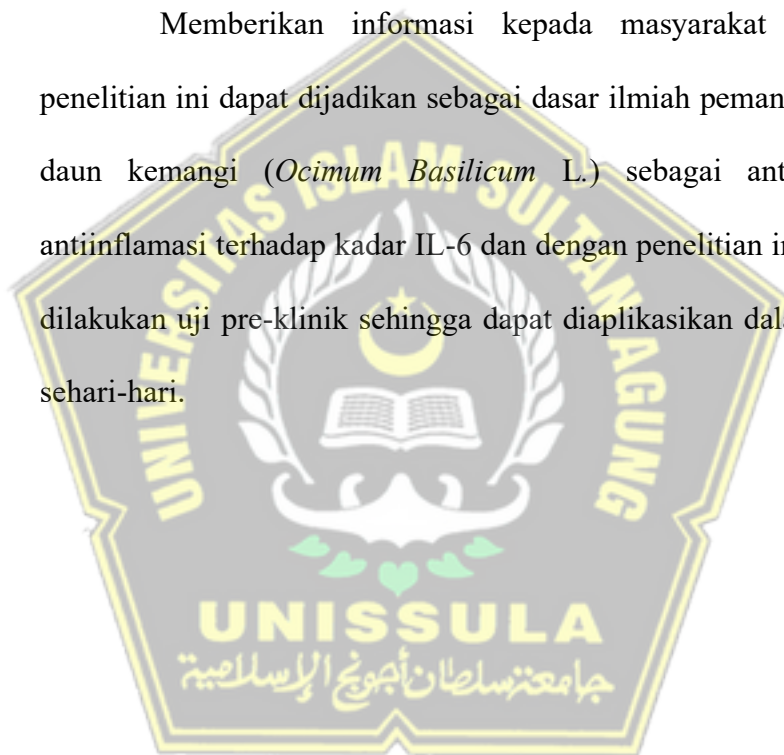
1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Menambah informasi mengenai pemanfaatan daun kemangi (*Ocimum Basilicum* L.) sebagai antioksidan dan antiinflamasi terhadap IL-6 pada tikus galur wistar yang dipapar asap rokok.

1.4.2 Manfaat praktis

Memberikan informasi kepada masyarakat bahwasannya penelitian ini dapat dijadikan sebagai dasar ilmiah pemanfaatan ekstrak daun kemangi (*Ocimum Basilicum* L.) sebagai antioksidan dan antiinflamasi terhadap kadar IL-6 dan dengan penelitian ini maka sudah dilakukan uji pre-klinik sehingga dapat diaplikasikan dalam kehidupan sehari-hari.



BAB II

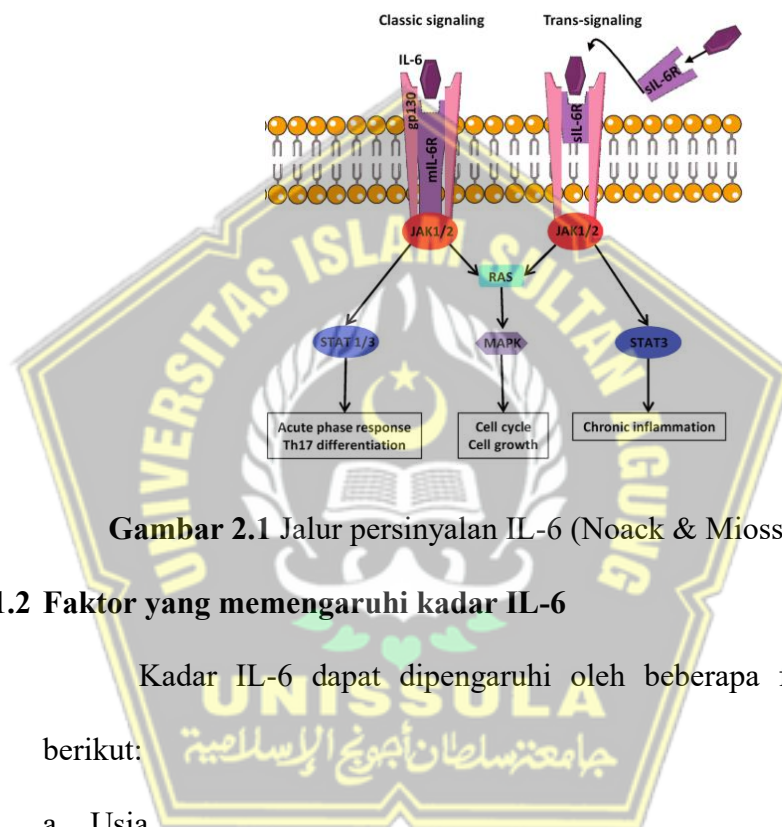
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Interleukin-6 (IL-6)

2.1.1 Definisi dan fungsi IL-6

Interleukin-6 (IL-6) merupakan salah satu kelompok sitokin pro-inflamasi yang berfungsi sebagai pengukur tingkat inflamasi yang dialami sel endotel pembuluh darah (Sarihati *et al.*, 2021). Interleukin-6 (IL-6) penting dalam respon inflamasi akut yang memiliki efek lokal dan sistemik. IL-6 diproduksi oleh fagosit mononuklear, sel dendritik, sel endotel vaskular, fibroblas, dan sel lainnya sebagai respon terhadap PAMPs serta IL-1 dan TNF (Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, 2018). IL-6 tersusun dari 184 asam amino. IL-6 diekspresikan sebagai respon terhadap stres seluler yang disebabkan oleh inflamasi, infeksi, luka, dan kanker. Ketika terjadi inflamasi kadar IL-6 dapat meningkat drastis dan berperan penting dalam mengkoordinasikan respon tubuh terhadap ketidakseimbangan homeostasis jaringan. IL-6 bekerja melalui reseptor IL-6 yang terikat membran (mIL-6R) bersama dengan glikoprotein 130 (gp130) sebagai reseptor kedua yang memulai pensinyalan intraseluler yang dikenal sebagai pensinyalan klasik (Choy & Rose-John, 2017). Terdapat 2 jalur aktivitas IL-6R yaitu jalur klasik dan *trans-signaling*. Jalur klasik IL-6R selalu terikat pada membran dan tidak lepas dari sel. Jalur trans-sinyal dihasilkan oleh sel-sel imun yang

tidak hanya berinteraksi dengan IL-6R pada membran tetapi melibatkan IL-6R terlarut untuk berikatan dengan gp130 sehingga ekspresi IL-6R meluas ke berbagai jenis sel. Jalur sinyal intrasel yang diaktivasi oleh IL-6R mencakup *Janus tyrosin kinase-signal transducer and activator transcription* (JAK-STAT) dan RAS MAPK (Noack & Miossec, 2017).



Gambar 2.1 Jalur persinyalan IL-6 (Noack & Miossec, 2017)

2.1.2 Faktor yang memengaruhi kadar IL-6

Kadar IL-6 dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor sebagai berikut:

a. Usia

Pertambahan usia dapat dikaitkan dengan peningkatan kadar ekspresi IL-6. Konsentrasi IL-6 rerata pada pria adalah 1,4 pg/ml, sedangkan pada wanita adalah 1,1 pg/ml. Konsentrasi ini ditujukan untuk individu yang berusia antara 65 dan 74 tahun. Laki-laki memiliki rerata tingkat IL-6 3,5 pg/ml, sedangkan perempuan memiliki rerata 2,1 pg/ml pada saat berusia di atas 85 tahun.

Peningkatan kadar IL-6 seiring bertambahnya usia diakibatkan oleh peningkatan jumlah radikal bebas yang distimulasi oleh IL-6 di dalam tubuh (Kusumaningrum *et al.*, 2014).

b. Jenis kelamin

Kadar IL-6 tubuh dipengaruhi oleh jenis kelamin. Selain memengaruhi regulasi sistem imun tubuh, kromosom seks dan hormon gonad juga memengaruhi sel penghasil sitokin IL-6. Kadar IL-6 pada wanita lebih tinggi daripada pria karena terkait dengan kadar hormon esterogen wanita. Hormon esterogen yang tinggi pada wanita akan memicu respon imun yang lebih kuat sehingga menghasilkan pelepasan sitokin pro-inflamasi dari penghasil sitokin. Laki-laki memiliki kadar IL-6 lebih rendah karena pengaruh hormon testosterone yang memiliki efek anti-inflamasi (Mun *et al.*, 2020).

c. Asap rokok

Kandungan senyawa yang terdapat pada asap rokok yaitu *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *fenol-rich glycoprotein* dapat menyebabkan inflamasi dengan menstimulasi makrofag langsung untuk memproduksi sitokin pro inflamasi salah satunya IL-6. Reaksi inflamasi ini sangat berkaitan dengan kerusakan jaringan yang diakibatkan dari asap rokok yang mengandung banyak radikal bebas. (Sarihati *et al.*, 2021).

d. Obesitas

IL-6 berperan dalam mengatur metabolisme tubuh. Pada proses inflamasi yang terkait dengan obesitas, kadar IL-6 akan meningkat berkaitan dengan IL-6 yang diproduksi oleh sel lemak atau adiposit di jaringan adiposa. Obesitas dapat mengalami peningkatan nafsu makan sebagai akibat dari mediator inflamasi IL-6. Di mana obesitas menyebabkan proses inflamasi yang lebih rendah dalam jaringan lemak, sel lemak terus menghasilkan sitokin seperti Interleukin-6 pada penderita obesitas dan dapat menyebabkan inflamasi kronis, yang dapat menyebabkan kondisi inflamasi sistemik di seluruh tubuh (Medellu *et al.*, 2023).

2.2 Inflamasi

2.2.1 Definisi

Inflamasi adalah proses di mana leukosit dan protein plasma berpindah ke lokasi infeksi di jaringan dan diaktifkan untuk menghancurkan dan menghilangkan agen penyebab infeksi. Inflamasi ditandai dengan tanda klasik yaitu panas (kalor), warna kemerahan (rubor), bengkak (tumor), nyeri (dolor), dan hilangnya fungsi (functio laesa) (Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, 2018). Inflamasi merupakan proses kompleks yang melibatkan berbagai jenis sel yang saling berinteraksi melalui *matriks metalloprotease* (MMPs) dan faktor terlarut seperti sitokin, kemokin, dan faktor pertumbuhan. Sel-sel yang saling berinteraksi melalui matriks metalloprotease (MMPs) dan faktor

terlarut yaitu limfosit B, limfosit T, sel myeloid, sel epitel, fibroblast, sel endotel, dan sel otot (Hirano, 2021).

2.2.2 Proses terjadinya inflamasi

Inflamasi atau peradangan dimulai ketika leukosit dan protein plasma berpindah dari darah ke daerah infeksi atau cedera jaringan. Proses ini melibatkan perubahan pada pembuluh darah di lokasi yang terkena, termasuk pelebaran pembuluh darah, peningkatan adhesi leukosit ke dinding pembuluh, dan peningkatan permeabilitas kapiler. Perubahan ini didorong oleh sitokin dan mediator kecil yang dilepaskan oleh sel-sel sentinel di jaringan. Peradangan akut dapat berkembang menjadi peradangan kronis jika infeksi atau cedera tidak segera diperbaiki. Peradangan kronis membutuhkan lebih banyak monosit dan limfosit dan perubahan jaringan (Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, 2018).

Jalur *nuclear factor- κ B* (NF- κ B) penting dalam inflamasi. NF- κ B diaktifkan oleh berbagai rangsangan dan dihambat oleh protein I κ B dalam kondisi normal. Aktivasi jalur NF- κ B terjadi melalui fosforilasi I κ B oleh IKK, yang mengarah pada degradasi I κ B dan pelepasan NF- κ B untuk aktivasi transkripsi gen. Jalur ini mengatur produksi sitokin pro-inflamasi dan rekrutmen sel inflamasi, mendukung respon inflamasi (Chen *et al.*, 2018). NF- κ B diaktifkan melalui dua saluran utama: jalur kanonik dan non-kanonik. Banyak rangsangan ligan memiliki potensi untuk mengaktifkan jalur NF- κ B kanonik. Reseptor sitokin

Pattern recognition receptors (PRR), anggota superfamily reseptor TNF (TNFR), serta reseptor sel T (TCR) dan reseptor sel-B. terdiri dari isyarat ligan ini. Transkripsi sitokin proinflamasi, kemokin, dan mediator inflamasi lainnya pada beragam sel imun bawaan diprakarsai oleh *Pattern recognition receptors* (PRR). Aktivasi jalur NF- κ B kanonik adalah salah satu peristiwa pensinyalan yang paling umum. Selain itu, NF- κ B terlibat dalam regulasi proliferasi sel, apoptosis, morfogenesis, dan diferensiasi (Liu *et al.*, 2017).

Peran sitokin pro-inflamasi termasuk IL-1 β , *tumor necrosis factor alpha* (TNF α), dan IL-6, sangat penting untuk inflamasi yang diantaranya IL-6 yang berperan dalam badai sitokin, kanker, penyakit autoimun, dan radang kronis (Hirano, 2021). IL-6 terlibat dalam peradangan kronis, penyakit autoimun, keganasan, dan badai sitokin. Interleukin-6 (IL-6) berfungsi sebagai mediator, mentransmisikan komunikasi mengenai peristiwa yang akan datang. IL-6 diproduksi pada lesi yang besar dan bertanggung jawab atas transmisi sinyal peringatan ke seluruh tubuh. Sel-sel kekebalan, termasuk makrofag dan monosit, bertanggung jawab untuk mengenali pola molekuler yang terkait dengan patogen eksternal pada lesi yang terinfeksi melalui *pattern-recognition pathogen* (PRR). Misalnya, *pattern-recognition pathogen* (PRR) termasuk reseptor DNA, *Toll-like receptors*, reseptor gen-1 yang diinduksi oleh asam retinoat-1, reseptor yang menyerupai gen yang diinduksi oleh asam retinoat-1, dan TLRs. Selain mengaktifkan berbagai

jalur pensinyalan, *pattern-recognition pathogen* (PRR) memiliki kapasitas untuk meningkatkan transkripsi sitokin inflamasi, termasuk interleukin-6 (IL-6), *Tumor necrosis factor* (TNF)- α , dan IL-1 β , serta merangsang berbagai jalur sinyal, termasuk NF-kB. TNF- α dan IL-1 β memfasilitasi aktivasi faktor transkripsi yang mendorong sintesis IL-6 (Tanaka *et al.*, 2014).

Sitokin adalah kelompok protein kecil (<40 kDa) yang diproduksi oleh sel-sel imun seperti sel T, neutrofil, dan makrofag. Fungsinya adalah untuk mempromosikan dan mengatur respon kekebalan tubuh. Sitokin dibagi menjadi dua macam yaitu sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi (Prabuningrat dan Hunaifi, 2023). Sitokin proinflamasi adalah jenis sitokin yang mempromosikan dan memperkuat respon inflamasi dalam tubuh. Beberapa contoh sitokin proinflamasi terdiri dari interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), dan *faktor tumor necrosis alpha* (TNF- α). Sitokin-sitokin ini membantu dalam rekrutmen leukosit, meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, serta meningkatkan produksi protein inflamasi lainnya yang memicu terjadinya inflamasi. Sedangkan sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 dan TGF- β , berfungsi mengatur dan menekan respon inflamasi (Wautier dan Wautier, 2023).

2.3 Daun Kemangi

2.3.1 Deskripsi

Kemangi (*Ocimum basilicum*) adalah tanaman yang berasal dari Iran, serta India, Afganistan, Pakistan, dan India bagian utara. Tanaman kemangi berasal dari daerah tropis dan subtropis di seluruh dunia, termasuk Amerika, Afrika, dan Asia Tenggara. Kemangi saat ini dibudidayakan secara luas di berbagai negara di seluruh dunia. (Silalahi, 2020)

Kemangi (*Ocimum basilicum*) merupakan salah satu tanaman spesies *Lamiaceae* yang memiliki banyak khasiat untuk pengobatan. Tanaman ini banyak dimanfaatkan di Indonesia contohnya pada daerah Nusa Tenggara Timur digunakan untuk mengobati malaria. Pada daerah Sumatra Utara digunakan untuk hipertensi, sakit kepala, rematik. Daun kemangi (*Ocimum basilicum*) dimanfaatkan di Sulawesi Tenggara untuk obat anti cacing (Azizah *et al.*, 2023).

2.3.2 Taksonomi

Taksonomi tanaman kemangi *O. basilicum* adalah sebagai berikut (Handayani & Andari, 2023):

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Sub kingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Superdivision	: <i>Spermatophyta</i>
Division	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>

Subkelas : *Asteridae*

Ordo : *Lamiales*

Famili : *Lamiaceae*

Genus : *Ocimum*

Spesies : *basilicum*

Nama binomial : *Ocimum basilicum*

2.3.3 Morfologi

Kemangi (*Ocimum basilicum*) memiliki batang kayu dengan bentuk segi empat yang dapat tumbuh hingga ketinggian 20-60 cm dan memiliki ketebalan sekitar 6 mm. Batang tanaman ini dipenuhi dengan cabang-cabang yang berwarna hijau cerah hingga ungu gelap (Silalahi, 2020). Daun kemangi berwarna hijau memiliki bentuk mulai dari lanset hingga bundar telur dengan panjang sekitar 2,5-5 cm dan permukaan daunnya bervariasi antara berombak atau rata. Permukaan daun ini juga dihiasi dengan banyak titik-titik kelenjar minyak yang dapat berfungsi untuk menghasilkan minyak atsiri. Kemangi mempunyai bunga yang berwarna putih atau merah muda (Handayani & Andari, 2023).



Gambar 2.2 Gambaran kemangi (*Ocimum basilicum*) (Azizah *et al.*, 2023)

2.3.4 Kandungan senyawa dan efek farmakologis

Daun kemangi mengandung senyawa kimia seperti flavonoid, senyawa fenolik, tannin, karbohidrat, fitosterol, alkaloid, pati, saponin, terpenoid, antrakuinon, dan minyak atsiri (Larasati & Apriliana, 2016). Salah satu senyawa kimia daun kemangi yang berfungsi sebagai antiinflamasi adalah flavonoid. Flavonoid berperan sebagai antiinflamasi dengan mengurangi jumlah leukosit dan aktivitas komplemen sehingga adhesi leukosit dan endotel tidak optimal dan mengakibatkan penurunan respon inflamasi (Handayani & Andari, 2023).

Ekstrak etanol daun kemangi (*Ocimum basilicum*) menunjukkan tingkat aktivitas antioksidan yang sedang di antara zat-zat yang dianalisis, dengan nilai IC₅₀ sebesar 52,68 µg/mL. Aktivitas antioksidan daun kemangi dipengaruhi oleh senyawa fenolik dan molekul non-fenolik yang dihasilkan dari minyak atsiri. Asam kafeat dan asam rosmarini merupakan bahan kimia fenolik yang berfungsi secara sinergis, dengan asam rosmarini yang mampu menangkap radikal bebas bersama dengan α -tokoferol (Zahra, 2016).

Daun kemangi banyak dimanfaatkan secara tradisional dalam masalah kerusakan ginjal, radang sendi, anoreksia, dan obat anti malaria. Daun kemangi juga berperan dalam aktivitas antijamur, antimikroba, dan antibakteri. Polisakarida kemangi memiliki sifat antitumor, anti-penuaan,

anti-aterosklerotik, efek peningkatan imun dan berguna dalam pengobatan diabetes mellitus (Shahrajabian *et al.*, 2020)

2.4 Asap rokok

2.4.1 Definisi

Asap rokok merupakan sumber radikal bebas dari luar tubuh yang mengandung lebih dari 4000 jenis bahan kimia. Bahan kimia yang terkandung dalam asap rokok antara lain nikotin, asetaldehid, ammonia, acrolein, fenol, hidrokarbon aromatik, polisiklik, karbon monoksida, hidrogen sianida, nitrogen sianida, dan logam. Setiap hembusan asap rokok mengandung hingga 10^{17} partikel radikal bebas yang dapat menyebabkan stres oksidatif. Stres oksidatif ini terkait dengan kerusakan jaringan yang dapat memicu reaksi inflamasi. Stres oksidatif adalah kondisi ketika tubuh mengalami kelebihan oksidan yang mengakibatkan ketidakseimbangan antara produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan mekanisme pertahanan antioksidan tubuh (Rahma *et al.*, 2019).

2.4.2 Kandungan asap rokok

a. Nikotin

Nikotin adalah alkaloid pirolidin yang terdapat pada berbagai spesies, seperti *Nicotiana rustica* dan *Nicotiana tabacum*. Bahan kimia ini berpotensi menyebabkan ketergantungan dan bersifat adiktif, sesuai dengan PP RI No. 109 tahun 2012. Nikotin adalah kontaminan utama yang menghasilkan radikal bebas, yang berdampak pada reseptor makrofag, sel T, dan sel B. Hal ini, pada

gilirannya, mempengaruhi sintesis IL-6 dan memperburuk respon inflamasi yang terjadi di dalam tubuh (Santoso *et al.*, 2022).

b. Tar

Tar merupakan seyawa hidrokarbon aromatic polinuklir yang memiliki sifat karsinogenik. Cara merokok seseorang, seperti frekuensi hisapan, jumlah hisapan, dan jumlah rokok yang dihisap berkontribusi pada efek karsinogenik tar (Pramonodjati *et al.*, 2019).

c. Karbon monoksida

Karbon monoksida (CO) yang dihirup melalui saluran pernapasan akan berikatan dengan hemoglobin (Hb) membentuk HbCO. Keberadaan HbCO ini mengurangi kemampuan darah dalam mengangkut oksigen (O₂) ke jaringan tubuh. Hal ini akan mengakibatkan suplai oksigen ke jaringan dan sel tubuh akan menurun sehingga risiko terjadinya gangguan kesehatan semakin besar dikarenakan semakin tingginya konsentrasi HbCO dalam darah (Hilyah *et al.*, 2021).

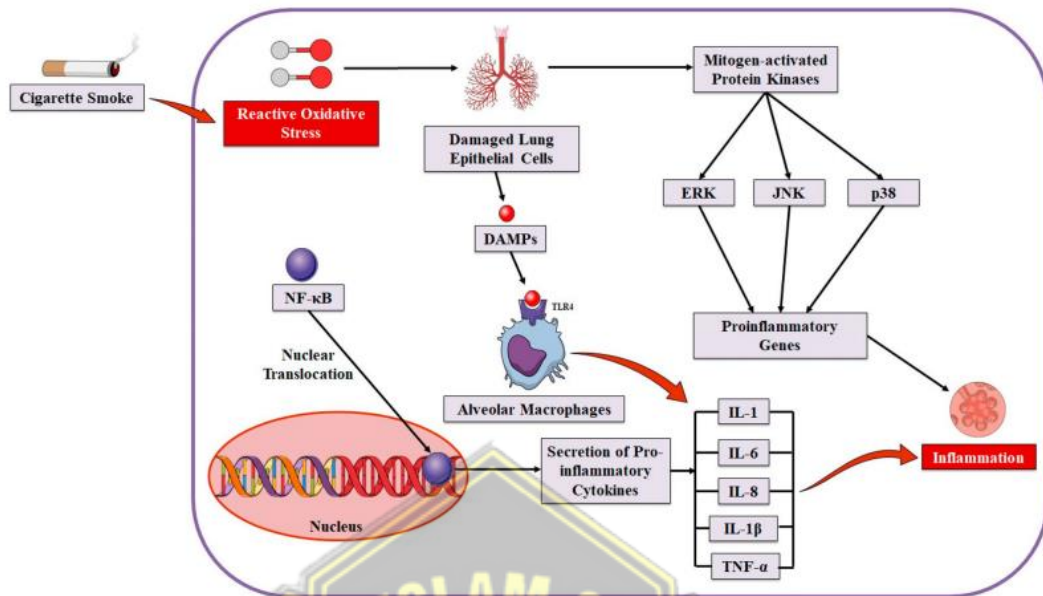
d. Timah hitam (Pb)

Sebatang rokok mengandung 0,5 mikrogram timbal. Dalam satu hari menghisap 1 bungkus rokok yang berisi 20 batang akan menghasilkan 10 mikrogram timah hitam. Jumlah maksimal timbal yang dapat mempengaruhi tubuh manusia sebelum menjadi racun adalah dua puluh mikrogram. Timbal terakumulasi dalam tubuh

ketika seseorang terpapar asap rokok dalam waktu yang lama, sehingga dapat membahayakan kesehatannya (Sumerti, 2016)

2.4.3 Mekanisme inflamasi karena paparan asap rokok

Asap rokok merupakan sumber radikal bebas yang mengandung beberapa senyawa berbahaya yang bertanggung jawab untuk menginduksi stres oksidatif. Stres oksidatif akan memicu respons inflamasi (Rahma *et al.*, 2019). Asap rokok menghasilkan ROS yang menyebabkan peroksidasi lipid pada membran sel, oksidasi protein, putusnya untaian DNA dan disfungsi mitokondria. Hal ini dapat mengalahkan sistem antioksidan endogen seperti katalase, glutathione peroksidase, dan superoksida dismutase. Stres oksidatif dari asap rokok dihubungkan dengan cedera endotel, aterosklerosis, penyakit paru-paru, dan kanker. Komponen dari asap rokok mengaktifkan pelepasan sitokin seperti IL-1 β , TNF- α , IL-6 dan ekspresi faktor adhesi seperti selektin, VCAM-1, dan ICAM-1. Pelepasan sitokin ini dapat mendorong penyebaran dari sel imun terutama neutrofil dan monosit yang mengeluarkan protease yang dapat menyebarkan peradangan dan kerusakan jaringan (Addissouky *et al.*, 2024).



Gambar 2.3 mekanisme inflamasi oleh asap rokok (Addissouky *et al.*, 2024)

Respon inflamasi sel epitel terhadap asap rokok dipengaruhi oleh berbagai jalur pensinyalan intraseluler, sesuai dengan Strzelak *et al.* (2018). Jalur ini meliputi MAPK, NF-κB, Protein Kinase C (PKC), dan aktivator protein-1 (AP-1) (Strzelak *et al.*, 2018). Aktivasi *nuclear factor-κB* (NF-κB) adalah mekanisme yang menghasilkan uap rokok.. Asap rokok mengaktivasi *nuclear factor-κB* (NF-κB) di mana TNF-α menyebabkan kaskade pensinyalan dan aktivasi akhir dari kompleks protein NF-κB yang memungkinkan NF-κB memasuki nukleus sel dan meningkatkan transkripsi gen pro-inflamasi dan anti-apoptotik, serta meningkatkan produksi sitokin dan kemokin (Caliri *et al.*, 2021). Asap rokok dapat menginduksi saluran napas melalui kerusakan oksidatif pada epitel serta mengaktivasi berbagai PRR melalui DAMP sehingga dapat

meningkatkan sekresi sitokin pro-inflamasi salah satunya IL-6 dan ekspresi beberapa TLR dalam sel epitel (Strzelak *et al.*, 2018).

2.5 Vitamin E

Sebagai antioksidan, vitamin E melindungi fosfolipid membran dan asam lemak tak jenuh dari oksidasi dan peroksidasi. Dengan berfungsi sebagai penekan, vitamin E dapat berkontribusi pada pengurangan peningkatan produksi sitokin proinflamasi, termasuk IL-6 dan TNF- α . Vitamin E berfungsi sebagai antioksidan dengan menghambat fase pertama pembentukan radikal bebas melalui menyumbangkan atom hidrogen dari gugus OH yang bersifat, sehingga menghasilkan radikal bebas yang tidak terlalu reaktif dan tidak berbahaya (Hidayat *et al.*, 2013; Kesuma, 2015).

2.6 Hubungan antara ekstrak daun kemangi dengan kadar IL-6 pada tikus yang dipapar asap rokok

Asap rokok memiliki potensi untuk meningkatkan kadar interleukin-6 (IL-6) karena adanya *Reactive Oxygen Species* (ROS), yang bertanggung jawab untuk menginduksi stres oksidatif dan inflamasi. Respon inflamasi terhadap asap rokok akan mengaktifkan beberapa jalur persinyalan antara lain *Protein Kinase C* (PKC), MAPK, NF- κ B, dan *activatory protein-1* (AP-1). Jalur persinyalan tersebut akan memicu pelepasan sitokin seperti IL-1 β , TNF- α , IL-6 (Addissouky *et al.*, 2024; Strzelak *et al.*, 2018).

Daun kemangi memuat zat kimia aktif yakni flavonoid, karbohidrat, lignin, minyak atsiri, terpenoid, pati, tanin, fitosterol, antrakuinon, saponin, alkaloid, dan senyawa fenolik (Larasati dan Apriliana, 2016). Kandungan

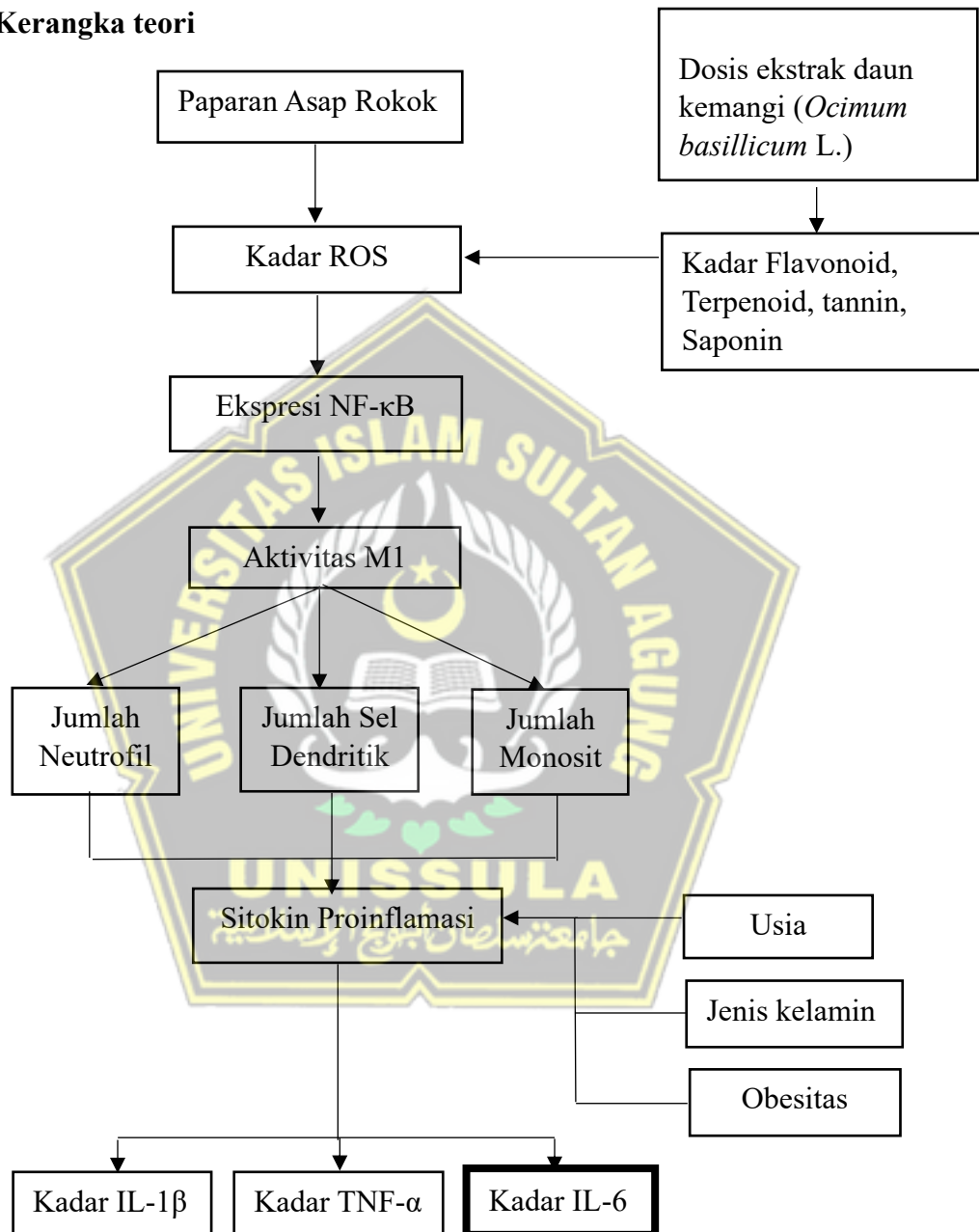
flavonoid dan polifenol pada daun kemangi mempunyai efek antioksidan dengan menurunkan efek zat pengoksidasi seperti hidrogen peroksida (Kamelnia *et al.*, 2023). Flavonoid mempunyai senyawa hidroksil (OH⁻) dapat bereaksi dengan radikal bebas sebagai penangkap radikal bebas (Kesuma, 2015). Ekstrak daun kemangi (*Ocimum basilicum* L.) menurunkan mRNA sitokin inflamasi termasuk IL-1 β (Il1b), IL-6 (Il6), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), CCL2 (Ccl2) dan juga menekan ekspresi NF- κ B. Kandungan senyawa terpenoid dan flavonoid dapat menghambat sinyal inflamasi melalui penekanan NF- κ B (Kamelnia *et al.*, 2023).

Puspita (2020) dalam penelitiannya membuktikan bahwa pemberian ekstrak daun kemangi pada tikus setelah terpapar asap rokok mengakibatkan penurunan ekspresi TNF- α dengan dosis 200 mg/kg BB. Penelitian lain oleh Sukmawati *et al* (2018), membuktikan efek antiinflamasi pada kombinasi ekstrak etanol daun kemangi (*Ocimum bacilicum* L.) dan daun salam (*Syzygium polyanthum*) yang diinduksi karagenan memiliki efek sebagai antiinflamasi dengan dosis ekstrak etanol daun kemangi 250mg/kg BB yang dilihat dari penurunan volume edema tikus. Semakin besar tingkatan dosis ekstrak daun kemangi akan semakin menurunkan penanda inflamasi.

Pada penelitian Surya *et al* (2023), kadar IL-6 pada tikus diabetes melitus gestasional terjadi penurunan dengan dosis ekstrak daun kemangi 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB. Kadar IL-6 dapat turun karena kemangi mengandung senyawa flavonoid dan tannin sebagai antioksidan. Penelitian lain juga membuktikan kadar IL-6 pada tikus yang dipapar dengan asap rokok dapat

dipengaruhi oleh pemberian daun ubi jalar ungu, yang mengandung senyawa polifenol yang berfungsi sebagai pro-oksidan (Kusumastuty *et al.*, 2015).

2.7 Kerangka teori



2.8 Kerangka konsep



2.9 Hipotesis

Pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum basilicum* L) berpengaruh terhadap kadar IL-6 pada tikus galur wistar yang dipapar asap rokok.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental dengan menggunakan desain penelitian *Randomized Post Test Only Control Group Design*.

3.2 Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1 Variabel

3.2.1.1 Variabel bebas

Dosis pemberian ekstrak daun kemangi

3.2.1.2 Variabel tergantung

Kadar IL-6

3.2.2 Definisi Operasional

3.2.2.1 Dosis pemberian ekstrak daun kemangi

Ekstrak daun kemangi dibuat melalui metode maserasi dengan memakai pelarut etanol 96%. Pemberian dosis ekstrak daun kemangi dilakukan dengan dosis 200mg/kgBB dan 300mg/kgBB diberikan secara peroral dalam 2 ml selama 5 hari.

Skala data: Rasio

3.2.2.2 Kadar IL-6 (*interleukin 6*)

Kadar IL-6 adalah kadar sitokin proinflamasi tikus wistar yang dipapar asap rokok yang diambil melalui sinus orbitalis pada hari ke-6. Pengukuran kadar serum IL-6 dilakukan menggunakan metode ELISA dan hasilnya dinyatakan dalam satuan pg/mL.

Skala data: Rasio

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.5.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian yang digunakan adalah tikus putih galur wistar yang diperoleh dari Universitas Gajah Mada.

3.5.2 Sample penelitian

3.3.2.1 Kriteria inklusi

- a) Tikus berjenis kelamin Jantan
- b) Usia tikus 6-8 minggu
- c) Bobot tikus 150 – 200 g
- d) Tikus dalam keadaan sehat dan tidak cacat

3.3.2.2 Kriteria Eksklusi

- a) Tikus yang hiperaktif
- b) Tikus yang pernah dipakai untuk eksperimen lain

3.3.2.3 Kriteria *drop out*

Kriteria drop out pada penelitian ini ialah tikus yang mengalami kematian baik sebelum maupun selama penelitian ini berlangsung.

3.3.2.4 Teknik pengambilan besar sampel

Pengambilan sampel 25 ekor tikus putih galur wistar yang didapatkan melalui Teknik *consecutive* dan telah memenuhi kriteria inklusi, eksklusi, dan *dropout* pada penelitian. Selanjutnya, sampel dibagi menjadi 5 kelompok menggunakan Teknik *simple random sampling* yang terdiri dari kelompok tikus normal, kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, serta dua kelompok perlakuan, yakni perlakuan 1 dan perlakuan 2.

3.3.2.5 Besar sampel

Besar sampel pada penelitian ini ditentukan menggunakan rumus Federrer (Kresnamurti *et al.*, 2021) yaitu

$$(n - 1)(t - 1) \geq 15$$

$$(n - 1)(5 - 1) \geq 15$$

$$4(n - 1) \geq 15$$

$$4n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75$$

Keterangan:

t = jumlah kelompok

n = jumlah subjek per kelompok

Dari perhitungan menggunakan rumus Federrer, maka didapatkan besar sampel dalam penelitian ini sejumlah 5 ekor pada setiap kelompok perlakuan, sehingga dibutuhkan total 25 ekor hewan coba.

3.4 Alat dan Bahan Penelitian

3.4.1 Alat penelitian

1. Kandang tikus dengan minum dan tempat pakan
2. Timbangan tikus
3. Rak dan tabung reaksi
4. Gelas beaker
5. Sonde tikus
6. Sduit
7. Kapas steril
8. *Smoking chamber*
9. *Mikrohematokrit tube*
10. Tabung *ependorf*
11. *Elisa reader*
12. Blender
13. *oven*

3.4.2 Bahan penelitian

1. Hewan coba
2. Daun kemangi
3. Etanol 96%
4. Aquades
5. Pakan standar
6. Rokok kretek
7. Vitamin E (Nature-E 100 IU)
8. *Human IL-6 antibodi*
9. *IL-6 Elisa kit*

3.5 Cara penelitian

3.5.1 Cara pembuatan dan pemberian dosis ekstrak etanol daun kemangi

Daun kemangi dikeringkan dalam oven pada suhu 40°C selama 48 jam setelah dibersihkan dengan air. Selain itu, daun kemangi dihaluskan menjadi bubuk dengan menggunakan blender hingga mencapai konsistensi yang diinginkan, dan kemudian diayak dengan menggunakan ayakan. Metode maserasi digunakan untuk mengekstrak sampel daun kemangi. Daun kemangi awalnya direndam dalam larutan pelarut yang mengandung etanol 96% dengan perbandingan 1:4. Selanjutnya, diinkubasi dalam ekstrak etanol pada suhu kamar selama 24 jam sambil diaduk. Cairan rendaman yang dihasilkan dari maserasi kemudian disaring menggunakan kertas saring (Kumalasari & Andiarna,

2020). Ekstrak etanol daun kemangi diberikan pada dosis 200mg/kgBB dan 300mg/kgBB dalam penelitian ini.

Dosis 1 cc

25 tikus x 5 hari/cc = 125 cc

Dosis I : 200 mg/kgBB → 40 mg/tikus

Dosis II : 300 mg/kgBB → 60 mg/tikus

40 mg/cc tiap kali pemberian

60 mg/cc tiap kali pemberian

a) 125 cc x 40 mg → 5000 mg = 5 gr

Ditambah ekstrak kemangi 5 gr dicampur 125 cc

Per cc larutan : 40 gr/cc

b) 125 cc x 60 mg → 7500 mg = 7,5 gr

Ditambah ekstrak kemangi 7,5 gr dicampur 125 cc

Per cc larutan : 60 gr/cc

3.5.2 Pemberian vitamin E

Pemberian vitamin E diberikan dengan dosis 1,2 mg/hari dengan perhitungan sebagai berikut:

1 IU vitamin E pada manusia = 0,667 mg

Dosis pencegahan manusia menggunakan *natur-e* 100 IU

= 100 x 0,667 = 66,7 mg

Dosis konversi tikus

= 0,018 x 66,7 = 1,2 mg/hari

Vitamin E diberikan kepada tikus dilakukan secara peroral menggunakan sonde lambung (Maharani & Avinari, 2013).

3.5.3 Pemberian paparan asap rokok

Rokok yang digunakan pada penelitian ini adalah rokok kretek tanpa filter. Pemaparan dilakukan setiap pagi dengan memakai 3 batang rokok setiap 1 kali pemaparan pada masing-masing kelompok. Proses pemaparan berlangsung selama 5 hari pada *smoking chamber* untuk tiap kelompok perlakuan yang terdiri dari 5 tikus dan dijaga agar asap terpapar maksimal. Pemaparan asap rokok dilakukan dengan cara menghubungkan rokok yang menyala ke *smoking chamber* melalui *smoking pump* yang tersambung ke *smoking chamber*.

3.5.4 Prosedur penelitian

Penelitian dilakukan di Universitas Gajah Mada selama 13 hari dengan prosedur sebagai berikut:

1. Populasi yang diambil yaitu tikus putih Jantan galur wistar dipilih yang berusia antara 4 sampai 8 minggu dan memiliki bobot 150-200 g, tikus dalam keadaan sehat tanpa kelainan anatomis. Tikus diambil 25 ekor tikus dari seluruh populasi tikus di Universitas Gajah Mada dan dikelompokkan dengan metode *simple random sampling*.
2. Selama 7 hewan uji diadaptasikan dengan lingkungannya. Selanjutnya diberi perlakuan selama 5 hari.
3. Pada hari ke-6 sampel darah untuk diambil untuk mengukur kadar IL-6 pada hewan uji.

4. Sampel dibagi menjadi 5 kelompok yang masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus yang ditentukan secara acak.

3.5.5 Pemberian perlakuan

- a) Kelompok Kontrol Normal (K1): Tikus putih Jantan galur wistar tidak diberi paparan asap rokok dan tidak diberikan ekstrak daun kemangi.
- b) Kelompok Kontrol Negatif: Tikus putih Jantan galur wistar diberi paparan asap rokok selama 5 hari.
- c) Kelompok Kontrol Positif (K3): Tikus putih Jantan galur wistar diberi vitamin E dengan dosis 1,2 mg/hari secara per oral dan diberi paparan asap rokok selama 5 hari.
- d) Kelompok perlakuan 1 (K4): tikus putih Jantan galur wistar diberi paparan asap rokok dan diberikan ekstrak daun kemangi dengan dosis 200 mg/kg BB selama 5 hari.
- e) Kelompok perlakuan 2 (K5): tikus putih Jantan galur wistar diberi paparan asap rokok dan diberikan ekstrak daun kemangi dengan dosis 300 mg/kg BB selama 5 hari.

3.5.6 Cara pengambilan darah

Darah diambil dari sinus orbital pada hewan percobaan yang sebelumnya dianestesi terlebih dahulu. Hewan percobaan ditahan menggunakan ibu jari dan jari telunjuk kiri di bagian leher dan punggung. Pipet kaca digunakan untuk menyuntikkan ke dalam daerah sinus orbital (kantus medial) pada sudut 45 derajat. Pipet dimasukkan hingga

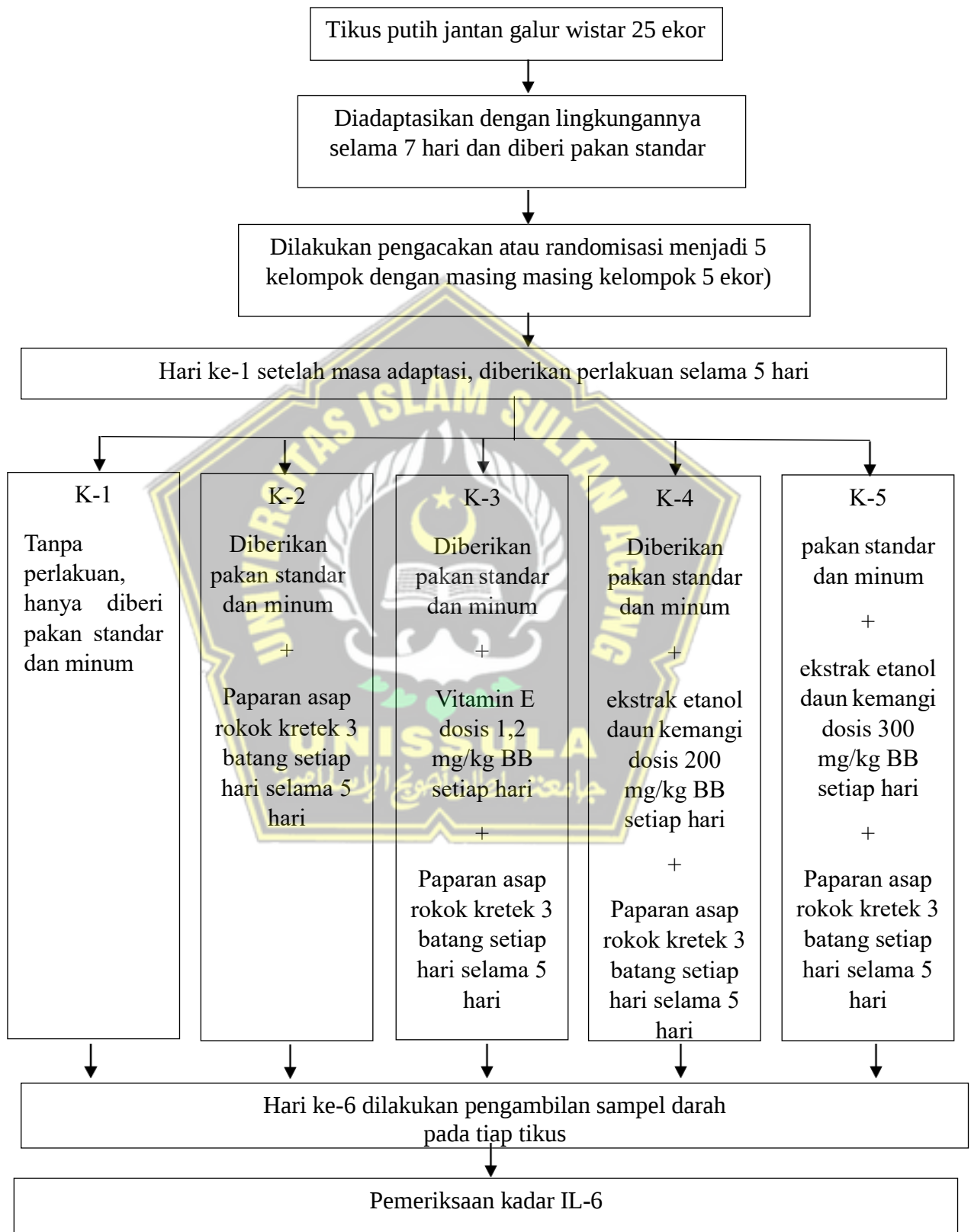
menembus kulit luar, menghasilkan bunyi klik. Setelah itu, tikus dimiringkan, dan darah yang mengalir ke dalam pipet dikumpulkan dalam tabung penampung.

3.5.7 Cara pemeriksaan kadar IL-6

Kadar IL-6 pada penelitian ini diukur menggunakan metode ELISA dengan menggunakan absorbansi 450 nm. Hasil pengukuran kadar IL-6 dinyatakan dalam satuan pg/mL.



3.5.8 Alur penelitian

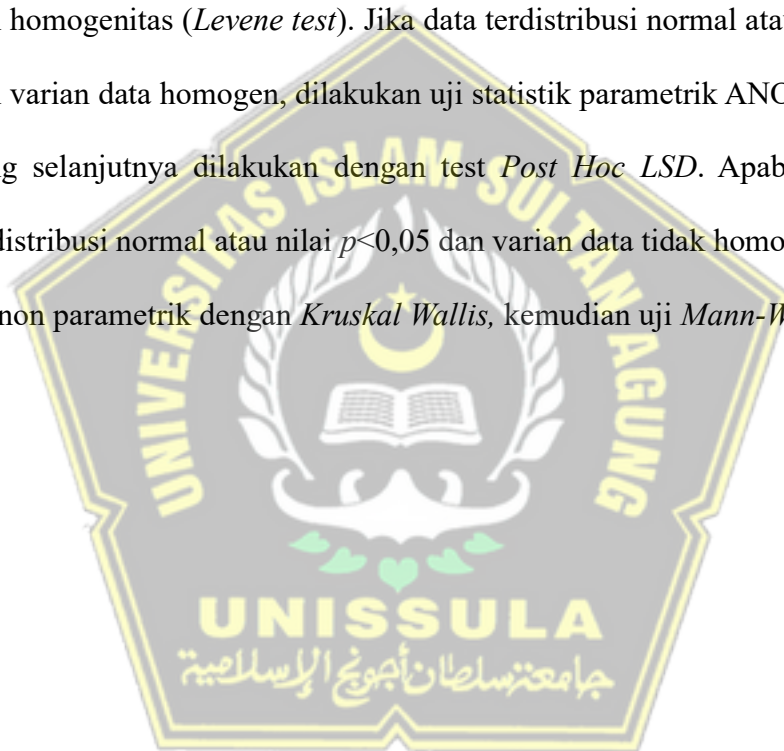


3.6 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium PSPG (Pusat Studi Pangan dan Gizi) Universitas Gajah Mada Yogyakarta selama 5 hari pada bulan Juli 2024.

3.7 Analisa hasil

Data kadar IL-6 dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* dan homogenitas (*Levene test*). Jika data terdistribusi normal atau nilai $p > 0,05$ dan varian data homogen, dilakukan uji statistik parametrik ANOVA satu arah, yang selanjutnya dilakukan dengan test *Post Hoc LSD*. Apabila data tidak terdistribusi normal atau nilai $p < 0,05$ dan varian data tidak homogen dilakukan uji non parametrik dengan *Kruskal Wallis*, kemudian uji *Mann-Whitney*.



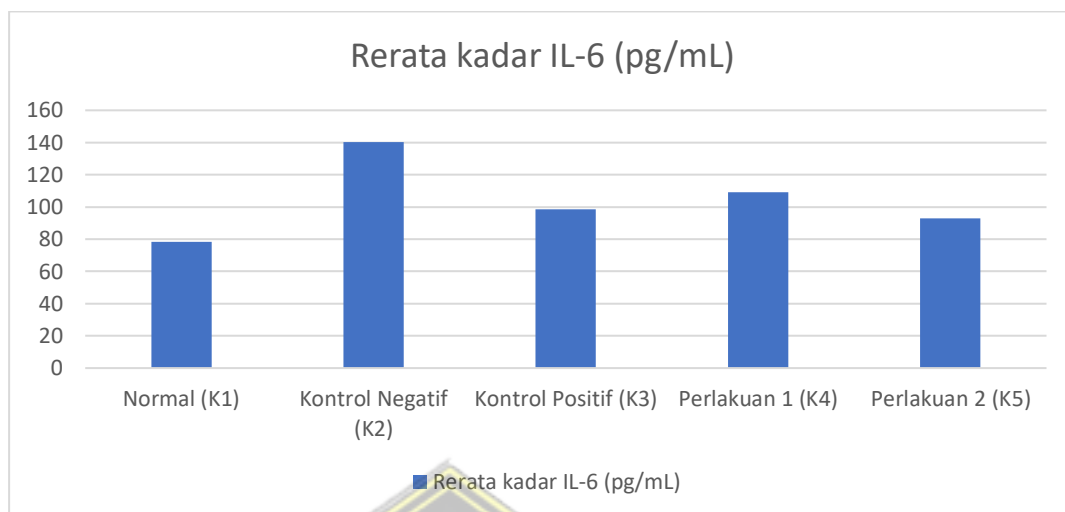
BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian pengaruh pemberian ekstrak daun kemangi terhadap kadar IL-6 pada tikus galur wistar yang dipapar asap rokok selesai dilaksanakan di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Tikus putih galur wistar sebanyak dua puluh lima ekor dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok normal (K1), kelompok kontrol negatif (K2) sebagai kelompok yang hanya diberi paparan asap rokok, kelompok kontrol positif (K3) sebagai kelompok yang dipapar asap rokok dan diberi vitamin E dosis 1,2 mg/hari, kelompok perlakuan 1 (K4) yang diberikan paparan asap rokok dan diberi dosis ekstrak daun kemangi 200 mg/kg BB, kelompok perlakuan 2 (K5) yang diberikan paparan asap rokok dan diberi dosis ekstrak daun kemangi 300 mg/kg BB. Pada saat penelitian berlangsung tidak ada tikus yang *drop out*.

Pada hari ke 6 setelah perlakuan, kadar IL-6 diukur dengan metode ELISA dan didapatkan hasil rerata kadar IL-6. Dari data hasil rerata kadar IL-6 tersebut selanjutnya dilakukan uji normalitas (*Saphiro wilk*) dan uji homogenitas (*Levene test*) yang dilanjutkan dengan uji ANOVA dan *Post-Hoc* LSD. Data rerata kadar IL-6, hasil uji normalitas, hasil uji homogenitas, dan hasil uji ANOVA tersebut disajikan pada tabel 4.1 dan perbandingan tinggi rendahnya kadar IL-6 antar kelompok disajikan pada gambar 4.1.



Gambar 4.1 Diagram Rerata Kadar IL-6 antar kelompok setelah perlakuan (pg/mL)

Gambar 4.1 menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif (K2) menunjukkan rerata kadar IL-6 paling tinggi, sedangkan kelompok normal (K1) memiliki kadar paling rendah. Urutan rerata kadar IL-6 dari tertinggi ke terendah adalah sebagai berikut: K2 (140,35 pg/mL), K4 (109,06 pg/mL), K3 (98,47 pg/mL), K5 (92,82 pg/mL), K1 (78,47 pg/mL).

Tabel 4.1 Rerata kadar IL-6, hasil uji normalitas, hasil uji homogenitas, dan uji Anova kadar IL-6 setelah perlakuan

Kelompok Perlakuan	Rerata $\pm$ SD (pg/mL)	Nilai <i>p</i>		
		Uji Shapiro Wilk	Uji Levene	ANOVA
Normal (K1)	78,47 $\pm$ 2,08	0,842	0,296	0,000
Kontrol negatif (K2)	140,35 $\pm$ 2,26	0,962		
kontrol positif (K3)	98,47 $\pm$ 2,46	0,165		
Perlakuan 1 (K4)	109,06 $\pm$ 2,28	0,528		
Perlakuan 2 (K5)	92,82 $\pm$ 3,69	0,652		

Pada tabel 4.1 dari hasil uji normalitas (*Shapiro wilk*) terlihat bahwa data rerata kadar IL-6 pada K1, K2, K3, K4, dan K5 seluruhnya berdistribusi normal ($p>0,05$). Dari uji homogenitas diperoleh nilai $p = 0,296$ ($p>0,05$) yang menunjukkan bahwa varian data kadar IL-6 homogen. Dari hasil uji *One Way Anova*, didapatkan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$), yang menunjukkan bahwa paling tidak terdapat dua kelompok yang berbeda signifikan. Untuk mengetahui antar kelompok mana saja yang berbeda, selanjutnya dilakukan uji *Post-Hoc LSD* yang hasilnya disajikan pada tabel 4.2.

Tabel 4.2 Hasil Uji *Post-Hoc LSD* antar kelompok

Kelompok		<i>p value</i> uji post hoc LSD
Normal (K1)	Kontrol negatif (K2)	0.000*
	Kontrol positif (K3)	0.000*
	Perlakuan 1 (K4)	0.000*
	Perlakuan 2 (K5)	0.000*
Kontrol negatif (K2)	Kontrol positif (K3)	0.000*
	Perlakuan 1 (K4)	0.000*
	Perlakuan 2 (K5)	0.003*
Kontrol positif (K3)	Perlakuan 1 (K4)	0.000*
	Perlakuan 2 (K5)	0.000*
Perlakuan 1 (K4)	Perlakuan 2 (K5)	0.000*

Keterangan * = signifikan ($p<0,05$)

Pada Tabel 4.2 terlihat bahwa hasil uji *Post-Hoc LSD* $p<0,05$ yang menunjukkan berbeda secara signifikan antar kelompok. Hasil penelitian pada kelompok kontrol negatif (K2) dengan kelompok normal (K1) dan kelompok kontrol positif (K3) menunjukkan perbedaan yang signifikan, dengan kadar IL-6 pada K2 lebih tinggi daripada K1 dan K3. Pada kelompok kontrol positif (K3) dengan kelompok perlakuan 1 (K4) dan kelompok perlakuan 2 (K5) berbeda signifikan, dengan kadar IL-6 pada K3 lebih rendah daripada K4 dan kadar IL-

6 pada K3 lebih tinggi daripada K5. Kadar IL-6 pada pada kelompok perlakuan 1 (K4) dan perlakuan 2 (K5) lebih tinggi secara signifikan jika dibandingkan dengan kelompok normal (K1). Namun, terdapat perbedaan signifikan antara kelompok kontrol negatif (K2) dengan kelompok perlakuan 1 (K4) dan kelompok perlakuan 2 (K5), di mana kadar IL-6 pada K4 dan K5 lebih rendah dibandingkan K2. Selain itu, kadar IL-6 pada kelompok perlakuan 2 (K5) lebih rendah dibandingkan dengan kelompok perlakuan 1 (K4).

4.2 Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan rerata kadar IL-6 pada kelompok K2 lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok K1 dan kelompok K3. Hal ini dikarenakan pemberian paparan asap rokok kretek sebanyak 3 batang/hari dapat menjadi salah satu penyebab terjadinya peningkatan kadar IL-6 dalam tubuh (Ardiana, 2021). Menurut teori Addissouky *et al.*, (2024) Asap rokok menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang dapat menimbulkan peroksidasi lipid pada membran sel, oksidasi protein, putusnya untaian DNA dan disfungsi mitokondria. Hal ini dapat mengalahkan sistem antioksidan endogen dalam tubuh seperti katalase, glutathione peroksidase, dan superoksida dismutase sehingga terjadi stres oksidatif. Komponen dari asap rokok mengaktifkan sitokin pro-inflamasi salah satu markernya adalah IL-6 yang dapat mendorong penyebaran dari sel imun terutama neutrofil dan monosit lalu mengeluarkan protease yang dapat menyebarkan peradangan dan kerusakan jaringan. Asap rokok akan mengaktifasi jalur pensinyalan dari *nuclear factor-kB* (NF-kB) yang menyebabkan NF-kB memasuki nukleus sel

dan meningkatkan transkripsi gen pro-inflamasi yang akan meningkatkan produksi sitokin pro-inflamasi sehingga kadar IL-6 meningkat (Caliri *et al.*, 2021).

Pada kelompok K3 dengan kelompok K2 rerata kadar IL-6 pada K3 lebih rendah. Hal ini dikarenakan vitamin E mampu memengaruhi kadar IL-6 akibat paparan asap rokok. Sejalan dengan temuan Puspita (2020) yang menyatakan bahwa vitamin E merupakan antioksidan yang mampu memengaruhi sitokin proinflamasi termasuk kadar IL-6 akibat paparan asap rokok, sehingga kadar IL-6 pada K3 lebih rendah. Vitamin E sebagai antioksidan dapat menghambat tahap awal pembentukan radikal bebas dengan cara menyumbangkan satu atom hidrogen dari gugus hidroksil (OH). Hal ini dapat berpengaruh dengan mengubah radikal bebas menjadi bentuk yang lebih stabil dan tidak berbahaya (Hidayat *et al.*, 2013; Kesuma, 2015). Vitamin E mempunyai fungsi sebagai antioksidan larut lemak yang melindungi membran sel dari radikal bebas dengan cara mencegah pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) selama proses oksidasi. Vitamin E dapat mencegah kerusakan sel lebih lanjut dengan cara mengubah radikal peroksil ($ROO\bullet$) menjadi hidroperoksil lipid (L-OOH) pada membran sehingga dapat menekan stres oksidatif yang dapat memicu inflamasi (Putri *et al.*, 2024). Pada perbandingan kelompok K3 dengan kelompok K4 menunjukkan bahwa kadar IL-6 pada K3 lebih rendah dibandingkan K4. Hal ini dapat disebabkan karena kurangnya kandungan antioksidan pada pemberian ekstrak daun kemangi dosis 200 mg/kg BB sehingga belum mampu menetralsisir radikal bebas seoptimal vitamin E

dosis 1,2 mg/hari yang merupakan antioksidan paten yang sebelumnya telah terbukti keefektifannya. Sedangkan pada kelompok K3 dengan kelompok K5 menunjukkan kadar IL-6 pada K3 lebih tinggi dibandingkan K5. Hal ini mengindikasikan bahwa pemberian ekstrak daun kemangi dosis 300 mg/kg BB mempunyai daya antioksidan yang lebih optimal jika dibandingkan dengan pemberian vitamin E dosis 1,2 mg/hari (Puspita, 2020).

Pada kelompok K2 kadar IL-6 lebih tinggi dibandingkan kelompok K4 dan K5. Hal ini mengindikasikan bahwa ekstrak daun kemangi yang sudah terbukti sebagai antioksidan dan antiinflamasi yang dapat memengaruhi kadar IL-6 akibat paparan asap rokok sehingga kadar IL-6 lebih rendah. Hal ini dikarenakan daun kemangi memiliki kandungan antioksidan yaitu flavonoid dan terpenoid. Flavonoid mempunyai senyawa hidroksil (OH^-) yang dapat bereaksi dengan radikal bebas sebagai penangkap radikal bebas. Flavonoid juga berperan sebagai antiinflamasi dengan mengurangi jumlah leukosit dan aktivitas komplemen yang menyebabkan terhambatnya adhesi leukosit pada endotel dan mengurangi respon inflamasi (Handayani & Andari, 2023). Kandungan senyawa dari flavonoid dan terpenoid dapat menghambat sinyal inflamasi melalui penekanan NF- κ B dan memengaruhi ekspresi mRNA sitokin inflamasi termasuk IL-6, sehingga kadar IL-6 lebih rendah (Kamelnia *et al.*, 2023; Kesuma, 2015).

Kadar IL-6 pada kelompok K5 lebih rendah daripada kelompok K4. Hal ini dapat terjadi karena dosis K5 lebih tinggi dibandingkan dosis K4, sehingga senyawa antioksidan dalam ekstrak daun kemangi lebih tinggi sejalan

dengan peningkatan dosis dan radikal bebas dapat dinetralkan lebih maksimal apabila diberi dosis yang lebih tinggi. Pernyataan tersebut ditunjang dengan penelitian Saputri dan Zahara (2016) yang menyatakan daun kemangi dapat menekan aktivitas inflamasi dalam tubuh, sehingga dapat memengaruhi kadar IL-6 sebagai sitokin pro-inflamasi dengan dosis 40 mg/200 g BB, 80 mg/200 g BB, dan 160 mg/200 g BB dimana dosis yang paling efektif adalah 160 mg/200 g BB. Oleh karena itu, dapat dikatakan pada penelitian ini ekstrak daun kemangi dosis 300 mg/kg BB lebih efektif dalam memengaruhi kadar IL-6 akibat dari paparan asap rokok sehingga kadar IL-6 pada K5 lebih rendah meskipun belum mencapai seperti kelompok normal. Hal ini dapat disebabkan kurangnya lama pemberian ekstrak daun kemangi. Berdasarkan hasil penelitian dari Surya *et al.*, (2023) yang menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum basillicum L.*) dengan dosis 200 mg/kgBB per hari selama 14 hari dapat memengaruhi kadar IL-6 sehingga kadar IL-6 menjadi turun menyerupai kelompok kondisi normal pada tikus model diabetes melitus gestational. Akan tetapi, pada penelitian ini hanya melakukan perlakuan selama 5 hari sehingga belum dapat mencapai kadar IL-6 seperti kelompok normal.

Keterbatasan pada penelitian ini yaitu hasil rerata kadar IL-6 kelompok kontrol normal masih lebih rendah daripada semua kelompok perlakuan. Hal ini mungkin dapat disebabkan kurangnya lama pemberian dosis yang diberikan sehingga perlu dilakukan peningkatan lama pemberian ekstrak daun kemangi lebih dari 5 hari. Menurut Karimi *et al.*, (2015) zat-zat dari bahan alami atau herbal membutuhkan waktu kerja yang lama dibandingkan sintesis. Hal ini

dikarenakan pada bahan sintetis mempunyai bioavailabilitas yang lebih tinggi sehingga lebih efektif dan memerlukan waktu yang singkat daripada bahan alami. Penelitian ini juga tidak dilakukan uji senyawa fitokimia dalam ekstrak daun kemangi untuk melihat senyawa kimia mana yang lebih berpengaruh dalam mengurangi respon inflamasi.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

- 5.1.1. Pemberian ekstrak daun kemangi berpengaruh terhadap kadar IL-6 pada tikus Wistar putih yang dipapar asap rokok.
- 5.1.2. Rerata kadar IL-6 pada tikus putih galur Wistar untuk kelompok normal (K1) adalah 78,57 pg/mL, kelompok kontrol negatif (K2) adalah 140,35 pg/mL, kelompok kontrol positif (K3) adalah 98,47 pg/mL, dan kelompok perlakuan 1 (K4) adalah 109,06 pg/mL, sedangkan kelompok perlakuan 2 (K5) adalah 92,82 pg/mL.
- 5.1.3. Dosis ekstrak daun kemangi 300 mg/kg BB memiliki nilai kadar IL-6 yang lebih rendah dibandingkan dengan dosis 200 mg/kg BB pada tikus putih galur Wistar yang dipapar asap rokok.

5.2 Saran

Terkait dengan keterbatasan dan kekurangan dalam penelitian ini, maka untuk selanjutnya perlu dilakukan penelitian:

- 5.2.1 Dilakukan peningkatan lama pemberian ekstrak daun kemangi lebih dari 5 hari agar mencapai kadar IL-6 seperti kelompok normal
- 5.2.2 Dilakukan uji fitokimia dalam ekstrak daun kemangi untuk mengidentifikasi dan mengetahui senyawa yang lebih dominan dalam menetralkan reaksi inflamasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, S. P. (2018). *Cellular and Molecular Immunology* (ninth edit).
- Addissouky, T. A., El Sayed, I. E. T., Ali, M. M. A., Wang, Y., El Baz, A., Elarabany, N., & Khalil, A. A. (2024). Oxidative stress and inflammation: elucidating mechanisms of smoking-attributable pathology for therapeutic targeting. *Bulletin of the National Research Centre*, 48(1).
<https://doi.org/10.1186/s42269-024-01174-6>
- Ardiana, M. (2021). *Telaah Ilmiah Dan Patologi Paparan Asap Rokok Terhadap Penyakit Jantung*.
- Ardina, R. (2018). Respon Inflamasi Pada Perokok Pasif Di Kecamatan Pahandut Kota Palangka Raya Ditinjau Dari Jumlah Leukosit Dan Jenis Leukosit. *The Journal of Muhammadiyah Medical Laboratory Technologist*, 1(2), 31.
<https://doi.org/10.30651/jmlt.v1i2.1495>
- Azizah, N. S., Irawan, B., Kusmoro, J., Safriansyah, W., Farabi, K., Oktavia, D., Doni, F., & Miranti, M. (2023). Sweet Basil (*Ocimum basilicum* L.)—A Review of Its Botany, Phytochemistry, Pharmacological Activities, and Biotechnological Development. *Plants*, 12(24).
<https://doi.org/10.3390/plants12244148>
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan RI. (2018). Laporan Riskesdas 2018 Nasional.pdf. In *Lembaga Penerbit Balitbangkes* (p. 156).
- Caliri, A. W., Tommasi, S., & Besaratinia, A. (2021). Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, 787, 108365.
<https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2021.108365>
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2018). Oncotarget 7204 www.impactjournals.com/oncotarget Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204–7218. www.impactjournals.com/oncotarget/
- Choy, E., & Rose-John, S. (2017). Interleukin-6 as a multifunctional regulator: Inflammation, immune response, and fibrosis. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*, 2(Suppl 2), S1–S5. <https://doi.org/10.5301/jsrd.5000265>
- Handayani, T., & Andari, S. (2023). Formulasi Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum Basilicum*) Sebagai Bedak Tabur Antiseptik Beserta Uji Daya Hambat Terhadap *Staphylococcus Aureus*. *Jurnal Delima Harapan*, 10(1), 53–58.
- Hidayat, A., Christijanti, W., & Marianti, A. (2013). Pengaruh Vitamin E Terhadap Kadar Sgpt Dan Sgot Tikus Putih Galur Wistar Yang Dipapar Timbal. *Shengming Kexue*, 2(1), 16–21.
- Hilyah, R. A., Lestari, F., & Mulqie, L. (2021). Hubungan Antara Kebiasaan

- Merokok Dengan Kadar Karbon Monoksida (Co) Perokok. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 4(1), 1–5. <https://doi.org/10.29313/jiff.v4i1.6649>
- Hirano, T. (2021). IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *International Immunology*, 33(3), 127–148. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxaa078>
- Irianti, T., Mada, U. G., Ugm, S., Mada, U. G., Nuranto, S., Mada, U. G., Kuswandi, K., & Mada, U. G. (2017). *Antioksidan*. October.
- Kamelnia, E., Mohebbati, R., Kamelnia, R., El-Seedi, H. R., & Boskabady, M. H. (2023). Anti-inflammatory, immunomodulatory and anti-oxidant effects of *Ocimum basilicum* L. and its main constituents: A review. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 26(6), 617–627. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2023.67466.14783>
- Karimi, A., Majlesi, M., & Rafieian-Kopaei, M. (2015). Herbal versus synthetic drugs; beliefs and facts. *Journal of Nephropharmacology*, 4(1), 27–30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28197471> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5297475>
- Kesuma, Y. (2015). *Antioksidan Alami dan Sintetik*.
- Kresnamurti, A., Siswulandari, F., & Hamid, I. S. (2021). Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol *Echinometra mathaei* pada Tikus Putih Jantan dengan Induksi Karaginan The Anti-inflammation activity of Ethanolic Extract of *Echinometra mathaei* on White Male Rat with Carrageenan Induced Paw Oedema bulu babi meliputi. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 18(2), 141–147. <http://journals.ums.ac.id/index.php/pharmacon>
- Kusumaningrum, W. (2014). Peran interleukin 6 dalam menentukan keluaran. *Neurona*, 31(4). <https://lib.ui.ac.id/detail.jsp?id=20391185>
- Kusumastuty, I., Adi, P., H, L. B., & N, F. A. (2015). Pengaruh Pemberian Daun Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas* Lam) terhadap Kadar TNF- A, Il-6 dan Nf- K b pada Tikus yang Dipapar Asap Rokok Effect of Purple Sweet Potato Leaf (*Ipomoea batatas* Lam) Administration on TNF- A, Il-6 dan Nf- K b Levels on Smo. 28(3), 228–232.
- Larasati, D. A., & Apriliana, E. (2016). Efek Potensial Daun Kemangi (*Ocimum basilicum* L.) sebagai Pemanfaatan Hand Sanitizer. *Jurnal Majority*, 5(5), 124–129. <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:YrD2YlWQUfEJ:juke.kedokteran.unila.ac.id>
- Liu, T., Zhang, L., Joo, D., & Sun, S. C. (2017). NF-κB signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2(April). <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>
- Maharani, & Avinari. (2013). Pengaruh Pemberian Vitamin E Terhadap Peningkatan Kadar Glutation (GSH) Plasenta Tikus (*Rattus norvegicus*) Bunting Yang Terpapar Asap Rokok Sub Akut. September.

- Medellu, N. S., Makmun, A., Laddo, N., Kamaluddin, I. D. K., Ida Royani, & Zulfahmidah. (2023). Hubungan Antara Obesitas Dengan Kadar Interleukin 6 (IL-6) Pada Populasi Anak Laki-Laki Di Kota Makassar. *Fakumi Medical Journal: Jurnal Mahasiswa Kedokteran*, 3(7), 452–460. <https://doi.org/10.33096/fmj.v3i7.249>
- Mun, C. J., Letzen, J. E., Nance, S., Smith, M. T., Khanuja, H. S., Sterling, R. S., Bicket, M. C., Haythornthwaite, J. A., Jamison, R. N., Edwards, R. R., & Campbell, C. M. (2020). Sex Differences in Interleukin-6 Responses Over Time Following Laboratory Pain Testing Among Patients With Knee Osteoarthritis. *Journal of Pain*, 21(5–6), 731–741. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.11.003>
- Noack, M., & Miossec, P. (2017). Selected cytokine pathways in rheumatoid arthritis. *Seminars in Immunopathology*, 39(4), 365–383. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0619-z>
- Osman, N. N., Ghazwani, A. H., & Balamash, K. S. (2020). Evaluation of the effect of gamma-irradiated Basil (*Ocimum basilicum* L.) on Liver Toxicity induced by Arsenic in Rats. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*, 13(1), 552–559. <https://doi.org/10.1080/16878507.2020.1777656>
- Prabuningrat, A., & Hunaifi, I. (2023). Peranan Sitokin dan Kemokin dalam Proses Neuroinflamasi pada Stroke Iskemik Akut. *Lombok Medical Journal*, 1(2), 143–149. <https://doi.org/10.29303/lmj.v1i2.1580>
- Pramonodjati, F., Prabandari, A. S., & Sudjono, F. A. E. (2019). Pengaruh perokok terhadap adanya c - reaktif protein (crp). *Jurnal Ilmiah Rekam Medis Dan Informatika Kesehatan*, 9(2), 1–6. <https://ojs.udb.ac.id/index.php/infokes/article/view/824>
- Puspita, Y. T. (2020). *PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KEMANGI (Ocimum citriodorum) TERHADAP KADAR TNF- α TIKUS SETELAH PAPARAN ASAP ROKOK*.
- Putri, S. Y., Isadiartuti, M.Si., Apt., D., Isnaeni, I., Aulya Farah Fahreza, Alvina Violita Mulyanto Putri, Zulfa Diana, Nafa Nazilatul Fatihah, I Gede Rekyadji Arimbawa, Alya Fakhirah, Talitha Nabilla Wijayanata, Muhammad Pramudya Pangestu, Azzalia Firdanthi, Oudrey Addriana, & Umi Aida Rohma. (2024). The Effectiveness of Vitamin E Soft Capsules as an Antioxidant. *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*, 11(1), 5–11. <https://doi.org/10.20473/bikfar.v11i1.51902>
- Rahma, F., Ardiaria, M., & Panunggal, B. (2019). PENGARUH PEMBERIAN UBI JALAR UNGU (*Ipomoea batatas* L. Poir) TERHADAP KADAR LEUKOSIT TOTAL TIKUS WISTAR JANTAN (*Rattus norvegicus*) YANG DIPAPAR ASAP ROKOK. *Journal of Nutrition College*, 8(2), 65. <https://doi.org/10.14710/jnc.v8i2.23815>
- Robbihi, H. I. (2020). Kajian Manfaat Kemangi (*Ocimum Basilicum*) Terhadap

- Halitosis. *Jurnal Ilmiah Keperawatan Gigi*, 1(1), 73–80.
<https://doi.org/10.37160/jikg.v1i1.509>
- Santoso, A., Akrom, A., Nuraini, L. H., & Hidayati, T. (2022). Pengaruh Pemberian Minyak Biji Jinten Hitam Terhadap Kadar Interleukin-6 Pada Perokok Aktif Sehat. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS): Ilmu Farmasi Dan Kesehatan*, 7(1), 174–183. <https://doi.org/10.36387/jiis.v7i1.861>
- Saputri, F. C., & Zahara, R. (2016). Uji Aktivitas Anti-Inflamasi Minyak Atsiri Daun Kemangi (*Ocimum americanum* L.) pada Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Karagenan. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(3), 107–119. <https://doi.org/10.7454/psr.v3i3.3619>
- Sarihati, I. G. A. D., Cahyani, K. I. S., Arjani, I. A. S., Kurniawan, S. B., & Bekti, H. S. (2021). Gambaran Kadar Serum Interleukin-6 Pada Perokok Aktif. *Meditory : The Journal of Medical Laboratory*, 8(2), 109–120.
<https://doi.org/10.33992/m.v8i2.1282>
- Shahrajabian, M. H., Sun, W., & Cheng, Q. (2020). Chemical components and pharmacological benefits of Basil (*Ocimum basilicum*): a review. *International Journal of Food Properties*, 23(1), 1961–1970.
<https://doi.org/10.1080/10942912.2020.1828456>
- Silalahi, M. (2020). Minyak Esensial Pada Kemangi (*Ocimum basilicum* L.). *Pro-Life*, 7(1), 1–12. <http://ejournal.uki.ac.id/index.php/prolife/article/view/1540>
- Strzelak, A., Ratajczak, A., Adamiec, A., & Feleszko, W. (2018). Tobacco smoke induces and alters immune responses in the lung triggering inflammation, allergy, asthma and other lung diseases: A mechanistic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(5).
<https://doi.org/10.3390/ijerph15051033>
- Sukmawati, S., Kosman, R., & Saharuddin, N. (2018). KOMBINASI EKSTRAK ETANOL DAUN KEMANGI (*Ocimum bacilicum* L.) DAN DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp) SEBAGAI ANTIINFLAMASI PADA TIKUS (*Rattus norvegicus*) JANTAN YANG DIINDUKSI KARAGEN. *Jurnal Ilmiah As-Syifaa*, 10(1), 1–10.
<https://doi.org/10.33096/jifa.v10i1.314>
- Sumerti, N. (2016). *MEROKOK DAN EFEKNYA TERHADAP KESEHATAN GIGI DAN RONGGA MULUT*.
<https://doi.org/https://doi.org/10.33992/jkg.v4i2.509>
- Surya, W. A., Ali, H., & Aprilia, D. (2023). Pengaruh Ekstrak Kemangi (*Ocimum basilicum*) Terhadap Ekspresi Interleukin-6 Tikus Diabetes Melitus Gestasional. *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia*, 4(2), 109–114.
<https://doi.org/10.25077/jikesi.v4i2.756>
- Suryadinata, R. V. (2018). Pengaruh Radikal Bebas Terhadap Proses Inflamasi pada Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK). *Amerta Nutrition*, 2(4), 317.

<https://doi.org/10.20473/amnt.v2i4.2018.317-324>

Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2014). *patterns (DAMPs), which are released from damaged or dying cells in noninfectious inflammations such as burn or trauma, directly or indirectly promote inflammation. During sterile surgical operations, an increase in serum IL66 levels precedes elevation of. 6*(Kishimoto 1989), 1–16.

Wautier, J. L., & Wautier, M. P. (2023). Pro- and Anti-Inflammatory Prostaglandins and Cytokines in Humans: A Mini Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11).
<https://doi.org/10.3390/ijms24119647>

Zahra, S. (2016). KANDUNGAN SENYAWA KIMIA DAN BIOAKTIVITAS *Ocimum Basilicum L.* *Jurnal Farmaka*, 15, 143–152.

