

GAMBARAN KADAR SERUM INTERLEUKIN-6 PADA PEROKOK AKTIF

Kadek Ika Surya Cahyani¹, I Gusti Agung Dewi Sarihati², Ida Ayu Made Sri Arjani³,
Surya Bayu Kurniawan⁴, Heri Setiyo Bekti⁵

^{1,2,3,4,5} Jurusan Teknologi Laboratorium Medis Poltekkes Kemenkes Denpasar
Jalan Sanitasi No. 1 Sidakarya, Denpasar, Telp : (0361) 710527

Email : dewisarihati@gmail.com

Abstract

Background: Cigarette smoke contains Reactive Oxygen Species (ROS). ROS when it is over-produced causes oxidative stress. Oxidative stress is related to the synthesis of pro-inflammatory cytokines which encourage inflammation which is characterized by the increase in proinflammatory cytokines.

Purpose: This study was to determine the description of serum interleukin-6 levels in active smokers. The research sample was 11 active smokers in the Bali Regional Police who were selected using a non-probability sampling technique using purposive sampling. Measurement of serum interleukin-6 levels was performed using the ELISA method.

Result: The research showed that serum interleukin-6 levels increased in all age groups and most were found at the age of 35-44 years (36.3%), with normal and obese BMI each 45.5%, in white cigarette smokers with filters (72.7%), moderate smoking intensity (63.6%), with smoking duration of 11-15 years (36.4%). **Conclusion:** This study is that most active smokers have increased serum interleukin-6 levels.

Keywords: active smokers, serum, interleukin-6

Indonesia sebesar 1.551.000 jiwa, di

PENDAHULUAN

Merokok adalah salah satu kebiasaan yang masih dilakukan masyarakat. Menurut Riskesdas (2018)¹, prevalensi merokok pada penduduk pria usia 15 tahun ke atas mengalami peningkatan dari tahun 2007 (65,6%) ke tahun 2016 (68,1%), sedangkan terjadi penurunan dari tahun 2016 (68,1%) ke tahun 2018 (62,9%). Kondisi ini menggambarkan bahwa perilaku merokok masih merupakan suatu kebiasaan di kalangan masyarakat. Kebiasaan merokok merupakan faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler. Pada tahun 2014, angka kematian di

mana 37% dari angka kematian tersebut disebabkan oleh penyakit kardiovaskuler akibat kebiasaan merokok². Kandungan senyawa dalam asap rokok menyebabkan berbagai respon inflamasi. Interleukin-6 (IL-6) adalah kelompok sitokin pro-inflamasi yang digunakan sebagai indikator menilai tingkat inflamasi yang dialami sel endotel pembuluh darah³. Asap rokok mengandung radikal bebas dalam jumlah besar yang dapat menimbulkan kelainan struktur jaringan yang berkaitan erat dengan respon inflamasi⁵. Hal ini terjadi karena kandungan senyawa yang

terdapat dalam asap rokok yaitu *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *fenol-rich glycoprotein* yang memberi stimulus secara langsung pada makrofag dan memicu produksi sitokin pro-inflamasi seperti interleukin-6 (IL-6). Kerusakan jaringan akibat asap rokok dapat memicu pelepasan mediator inflamasi

seperti sitokin, peningkatan jumlah leukosit netrofil, dan proliferasi limfosit⁴.

Mediator inflamasi (IL-6, IL-1, dan TNF- α) akan meningkatkan aktivasi leukosit. Terjadi ikatan antara molekul adhesi pada permukaan sel netrofil/leukosit dengan reseptornya pada pembuluh darah saat pelepasan sitokin. Sel neutrofil/leukosit akan merusak endotel sehingga terjadi peningkatan permeabilitas, memperburuk terjadinya inflamasi jaringan serta edema¹².

Beberapa penelitian melaporkan bahwa perilaku merokok dapat meningkatkan kadar interleukin-6 dalam serum. Berdasarkan penelitian Siagian (2018)³, tidak terdapat perbedaan yang signifikan rerata kadar serum IL-6 antara kelompok sehat perokok dan sehat tidak perokok. Penelitian ini tidak sama dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Sami dkk. (2017), yang menyatakan bahwa terdapat hubungan antara peningkatan kadar IL-6 serum pada perokok dan tidak perokok,

dimana stress oksidatif yang dihasilkan asap rokok akan merangsang pengeluaran sitokin pro-inflamasi seperti CRP dan IL-6⁵.

Berdasarkan data Dinas Kesehatan Provinsi Bali (2018)¹⁸, data perokok di Bali yaitu usia penduduk Bali pertama kali merokok yaitu sebesar 0,4% merupakan usia 5-9 tahun, 5,6% merupakan usia 10-14 tahun, 48,6% merupakan usia 15-19 tahun, 30% usia 20-24 tahun, 8,9% usia 25-29%, dan 6,5% usia di atas 30 tahun. Berdasarkan jenis kelamin, 56,6% laki – laki Bali lebih dari 15 tahun merupakan perokok dan 6,6% perempuan Bali usia lebih dari 15 tahun juga merokok. Keadaan ini menggambarkan bahwa masyarakat perokok adalah masyarakat usia produktif.

Berdasarkan observasi awal yang peneliti lakukan, banyak ditemukan polisi di Kepolisian Daerah Bali yang merokok. Kebiasaan merokok dilakukan ketika sedang tidak bertugas. Berdasarkan hasil wawancara yang peneliti lakukan, sebagian besar perokok di Kepolisian Daerah Bali menganggap bahwa dengan merokok dapat meningkatkan semangat dalam bekerja, meningkatkan fokus, dan menghilangkan *stress*. Mereka juga menganggap bahwa dengan merokok dapat membuat *rileks* dan mempermudah dalam pergaulan sosial.

Berdasarkan uraian bahwa asap rokok dapat menimbulkan inflamasi pada pembuluh darah yang ditandai dengan terbentuknya sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai gambaran kadar serum interleukin-6 pada perokok aktif.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian deskriptif, lokasi pengambilan sampel di Kepolisian Daerah Bali dan pemeriksaan dilakukan di Laboratorium Imunologi Jurusan Teknologi Laboratorium Medis Poltekkes Kemenkes Denpasar. Penelitian dilaksanakan pada bulan Januari sampai dengan bulan Mei 2020. Populasi penelitian adalah seluruh polisi perokok aktif di Kepolisian Daerah Bali.

Kriteria sampel penelitian adalah laki – laki yang merokok rutin setiap hari berjenis rokok putih dan/atau kretek yang menggunakan filter dan/atau non filter atau campuran minimal satu adalah data primer. Metode pemeriksaan

kadar serum interleukin-6 adalah metode

ELISA (dengan *Human Interleukin 6* ELISA

kit Cat.No E0090Hu dan Elisa reader PHO MO *Autobio*). Data yang diperoleh dalam penelitian dicatat, dikumpulkan, dan diolah

batang per hari, laki

– laki perokok usia 15 – 64 tahun, tidak menggunakan rokok elektrik, merokok lebih dari lima tahun, tidak sedang sakit dan mengonsumsi obat – obatan, serta bersedia menjadi responden. Besar sampel adalah 11 orang dari keseluruhan populasi yang sesuai dengan kriteria dan kondisi saat penelitian dilakukan. Teknik sampling adalah *purposive sampling*. Data yang digunakan jenis rokok putih dengan filter (81,8%). Berdasarkan intensitas merokok, paling banyak memiliki intensitas merokok sedang (63,6%). Berdasarkan lamanya merokok, paling banyak merokok selama 11 – 15 tahun (36,3%).

2. Kadar serum interleukin-6 pada subjek penelitian berdasarkan karakteristik penelitian

a. Kadar serum interleukin-6 pada perokok aktif

Berdasarkan data hasil pemeriksaan kadar serum interleukin-6, diperoleh hasil sebagai berikut :

Tabel 1. Kadar Serum Interleukin-6 pada Perokok Aktif

Kadar Serum Interleukin-6	Jumlah	Persentase (%)
Normal (< 4 pg/ml)	1	9,1
Meningkat (>= 4 pg/ml)	10	90,9
Total	11	100

dengan bantuan komputer, disajikan dalam

bentuk tabel dan dinarasikan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil

1. Karakteristik subjek penelitian

Berdasarkan hasil penelitian, karakteristik responden berdasarkan usia, paling banyak berusia 35 – 44 tahun (36,3%). Berdasarkan IMT, paling banyak dengan IMT normal (54,5%). Berdasarkan jenis rokok, paling banyak menggunakan

Tabel 2. Kadar Tertinggi, Terendah, dan Rata – Rata Serum Interleukin-6 pada Perokok Aktif

Kategori Kadar Serum Interleukin-6	Kadar (pg/ml)
Tertinggi	1062,26
Terendah	1,97
Rata – rata	177,0

b. Kadar serum interleukin-6 pada perokok aktif berdasarkan usia

Berdasarkan data hasil penelitian kadar serum interleukin-6 pada perokok aktif berdasarkan usia diperoleh sebagai berikut :

Tabel 3. Kadar Serum Interleukin-6 pada Perokok Aktif Berdasarkan Usia

Kelompok Usia	Normal		Meningkat		Total	
	Σ	%	Σ	%	Σ	%
15 – 24 tahun	1	9,1	1	9,1	2	18,2
25 – 34 tahun	0	0	1	9,1	1	9,1
35 – 44 tahun	0	0	4	36,3	4	36,3
45 – 54 tahun	0	0	3	27,3	3	27,3
55 – 64 tahun	0	0	1	9,1	1	9,1
Total	1	9,1	10	90,9	11	100

- c. Kadar serum interleukin-6 pada perokok aktif berdasarkan Indeks Masa Tubuh Berdasarkan data hasil penelitian kadar serum interleukin-6 pada perokok aktif berdasarkan indeks masa tubuh diperoleh sebagai berikut :

Tabel 4. Kadar Serum Interleukin-6 pada Perokok Aktif

Kategori IMT	Normal		Meningkat		Total	
	Σ	%	Σ	%	Σ	%
Normal	1	9,0	5	45,5	6	54,5
Gemuk	0	0	5	45,5	5	45,5
Total	1	9,0	10	91	11	100

- d. Kadar serum interleukin-6 pada perokok aktif berdasarkan jenis rokok Berdasarkan data hasil penelitian kadar serum interleukin-6 pada perokok aktif berdasarkan jenis rokok diperoleh sebagai berikut :

Tabel 5. Kadar Serum Interleukin-6 pada Perokok Aktif Berdasarkan Jenis Rokok

Jenis Rokok	Normal		Meningkat		Total	
	Σ	%	Σ	%	Σ	%
Rokok kretek dengan filter	0	0	1	9,1	1	9,1
Rokok putih dengan filter	1	9,1	8	72,7	9	81,8
Campuran	0	0	1	9,1	1	9,1
Total	1	9,1	10	90,9	11	100

- e. Kadar serum interleukin-6 pada perokok aktif berdasarkan intensitas merokok Berdasarkan data hasil penelitian kadar serum interleukin-6 pada perokok aktif berdasarkan intensitas merokok diperoleh sebagai berikut :

Tabel 6. Kadar Serum Interleukin-6 pada Perokok Aktif Berdasarkan Intensitas Merokok

Intensitas Merokok	Normal		Meningkat		Total	
	Σ	%	Σ	%	Σ	%
Perokok ringan	1	9,1	1	9,1	2	18,2
Perokok sedang	0	0	7	63,6	7	63,6
Perokok berat	0	0	2	18,2	2	18,2
Total	1	9,1	10	90,9	11	100

- f. Kadar serum interleukin-6 pada perokok aktif berdasarkan lamanya merokok Berdasarkan data hasil penelitian kadar serum interleukin-6 pada perokok aktif berdasarkan lamanya merokok diperoleh sebagai berikut :

Tabel 7. Kadar Serum Interleukin-6 pada Perokok Aktif Berdasarkan Lamanya Merokok

Lamanya Merokok	Normal		Meningkat		Total	
	Σ	%	Σ	%	Σ	%
5 – 10 tahun	1	9,1	2	18,1	3	27,2
11 – 15 tahun	0	0	4	36,4	4	36,4
16 – 20 tahun	0	0	2	18,2	2	18,2
> 20 tahun	0	0	2	18,2	2	18,2
Total	1	9,1	10	90	11	100

B. Pembahasan

1. Kadar serum interleukin-6 pada perokok aktif

Interleukin-6 merupakan sitokin proinflamasi kuat yang dihasilkan oleh beberapa jenis sel, termasuk makrofag yang teraktivasi, sel T, sel endotel, dan sel otot polos untuk merangsang respon kekebalan tubuh selama infeksi. Peningkatan kadar IL-6 berkorelasi dengan kerusakan jaringan dan inflamasi yang terjadi⁶. Nilai normal kadar serum interleukin-6 adalah < 4 pg/ml dan apabila hasil pemeriksaan ≥ 4 pg/ml, maka kadar serum interleukin-6 tersebut dikategorikan meningkat³.

Berdasarkan hasil penelitian diperoleh hasil bahwa polisi perokok aktif paling banyak memiliki kadar serum interleukin-6 meningkat (90,9%). Hal ini menggambarkan bahwa lebih banyak perokok aktif yang mengalami peningkatan kadar interleukin-6 pada serum. Kadar serum interleukin-6 pada perokok relatif tinggi dibandingkan dengan bukan perokok. Hal ini terjadi karena disfungsi endotel yang diinduksi oleh rokok dapat menyebabkan aktivasi penanda inflamasi di dalam dinding pembuluh darah⁶. Dinding pembuluh darah akan melepaskan mediator inflamasi dan sitokin-sitokin yang secara tidak langsung menyebabkan kerusakan pada dinding pembuluh darah¹³.

Dalam penelitian ini, terjadi

perbedaan hasil yang sangat signifikan antara kadar serum terendah dengan tertinggi. Hal ini kemungkinan disebabkan karena adanya perbedaan IMT, intensitas merokok, dan lamanya merokok dari masing – masing responden. Kadar sitokin dalam tubuh seseorang dipengaruhi oleh beberapa faktor³. Peningkatan interleukin-6 berhubungan dengan kerusakan otot yang diakibatkan oleh inflamasi yang terjadi selama latihan fisik⁷.

2. Kadar serum interleukin-6 pada perokok aktif berdasarkan karakteristik

a. Kadar serum interleukin-6 pada perokok aktif berdasarkan usia

Berdasarkan hasil penelitian diperoleh bahwa peningkatan kadar serum interleukin-6 terjadi pada semua golongan usia. Peningkatan kadar IL-6 terkait usia diakibatkan stimulasi produksi IL-6 terkait peningkatan jumlah radikal bebas oksigen. Penyebab lainnya adalah adanya gangguan regulasi normal pada ekspresi gen yang mengatur produksi IL-6. Rokok mempunyai sifat *dose-response effect*, artinya semakin muda usia merokok akan semakin besar pengaruhnya⁸.

Usia juga merupakan salah satu faktor risiko mayor yang tidak dapat dimodifikasi penyebab penyakit aterosklerosis¹⁴. Kadar serum interleukin-6 seseorang tidak hanya

dipengaruhi oleh usia melainkan faktor lain seperti aktivitas fisik dan nutrisi juga dapat mempengaruhi kadar sitokin dalam tubuh¹¹.

b. Kadar serum interleukin-6 pada perokok aktif berdasarkan Indeks Masa Tubuh Berdasarkan hasil penelitian diperoleh

bahwa peningkatan kadar serum interleukin- 6 terjadi pada responden dengan IMT normal (18,0 – 25,0 kg/m²) dan gemuk (25,1 – 27,0 kg/m²). Hasil ini menandakan bahwa semakin meningkatnya IMT seorang perokok aktif maka kadar serum interleukin- 6 juga akan meningkat. Hal ini terjadi karena kelebihan berat badan merupakan salah satu faktor risiko terjadinya peradangan dan disfungsi endotel⁹.

Responden dengan jenis kelamin pria, peningkatan IMT, dan merokok berkaitan sangat kuat dengan kadar IL-6 yang meningkat. Penanda inflamasi seperti IL-6, IL-8, leptin, *C-Reactive Protein* (CRP), dan haptoglobin meningkat pada individu dengan obesitas akibat dalam jaringan adiposa IL-6 diekspresikan oleh sel lemak dan matriks jaringan lemak^{9,11}. Ekspresi dan sekresinya di jaringan lemak visceral 2-3 kali lebih banyak dibanding jaringan lemak subkutan. Ekspresi IL-6 di jaringan adiposa dan kadar IL-6 di sirkulasi berkorelasi positif dengan obesitas, gangguan toleransi glukosa

dan resistensi insulin. IL-6 juga menekan insulin *signaling* di perifer dengan cara menurunkan ekspresi *insulin receptor signaling components*⁹.

c. Kadar serum interleukin-6 pada perokok aktif berdasarkan jenis rokok Berdasarkan hasil penelitian diperoleh

bahwa peningkatan kadar serum interleukin- 6 terjadi pada responden yang menggunakan jenis rokok kretek dengan filter, rokok putih dengan filter, dan campuran (rokok kretek dan rokok filter). Kadar serum interleukin-6 tidak hanya semata – mata dipengaruhi oleh jenis rokok yang dikonsumsi, melainkan ada faktor lain seperti gaya hidup, lama merokok, dan intensitas merokok. Kemungkinan terjadi perbedaan fitur gaya hidup lain seperti diet dan aktivitas fisik yang juga dapat mempengaruhi kadar serum interleukin-6. Oleh karena itu, diperlukan studi lebih lanjut untuk mengetahui faktor – faktor lain sehubungan dengan sitokin inflamasi¹⁰.

Kadar nikotin dalam filter rokok yang dihisap alat stimulasi perokok aktif mengandung kadar nikotin rata-rata 0,30 mg/batang. Kadar nikotin 4-6 mg yang dihisap oleh perokok setiap hari sudah bisa membuat ketagihan. Kondisi inilah yang menyebabkan seseorang menjadi ketagihan untuk menghisap rokok dan terpapar lama dengan asap rokok sehingga meningkatkan risiko penyakit kardiovaskuler¹⁵.

d. Kadar serum interleukin-6 pada perokok aktif berdasarkan intensitas merokok Berdasarkan hasil penelitian diperoleh

bahwa peningkatan kadar serum interleukin- 6 terjadi pada responden dengan intensitas merokok ringan, sedang, dan berat. Hasil ini menandakan bahwa semakin tinggi intensitas merokok yang dilakukan perokok aktif maka semakin tinggi pula kadar serum interleukin-

6. Hal ini terjadi karena semakin tinggi intensitas merokok maka semakin lama pula perokok aktif terpapar dan menghirup asap rokok yang mengandung berbagai macam zat berbahaya diantaranya karbon monoksida, nikotin, tar, ROS, dan *fenol-rich glycoprotein* yang memegang peranan besar sebagai sumber penyakit⁷. Bahan kimia ini menyebabkan terjadinya nekrosis pada sel endotel pembuluh darah¹³.

Paparan asap rokok yang berkepanjangan menyebabkan reaksi inflamasi sistemik kronik yang menyebabkan cedera jaringan. Asap rokok yang terhirup akan menghasilkan radikal bebas yang dapat mengoksidasi LDL menjadi Ox-LDL. Pembentukan Ox-LDL akan memicu respon inflamasi dan menghasilkan sitokin yang mengekspresikan molekul adhesi pada permukaan endotel.

Pada tahap selanjutnya, makrofag akan mengeluarkan sitokin proinflamasi yang akan menarik sel otot polos menuju tunika intima dan meningkatkan matriks ekstraseluler sehingga akan terjadi peningkatan sitokin pro-inflamasi⁷.

e. Kadar serum interleukin-6 pada perokok aktif berdasarkan lamanya merokok Berdasarkan hasil penelitian diperoleh

bahwa peningkatan kadar serum interleukin-

6 terjadi pada responden dengan lamanya merokok 5 – 10 tahun, 11 – 15 tahun, 16 –

20 tahun, dan > 20 tahun. Hasil ini menandakan bahwa semakin lama perokok aktif menghisap asap rokok maka semakin tinggi pula kadar serum interleukin-6. Paparan leukosit ke permukaan sel endotel yang rusak merupakan permulaan dari rangkaian proses aterosklerosis. Sitokin pro-inflamasi akan meningkatkan interaksi antara leukosit dan sel endotel tersebut. Dengan demikian, peningkatan jumlah leukosit dan sitokin pro-inflamasi pada perokok akan mempermudah terjadinya aterosklerosis. Kadar serum interleukin-6 tidak hanya dipengaruhi oleh lama tahun seseorang merokok. Jenis rokok, intensitas merokok, aktivitas fisik, dan nutrisi juga memberikan cukup pengaruh. Sehingga diperlukan pemeriksaan lain dengan kriteria responden yang lebih spesifik untuk mengetahui pengaruh lama

merokok dengan kadar serum interleukin-6¹¹.

Peningkatan IL-6 memiliki efek yang merugikan seperti meningkatkan suhu tubuh dan dalam peningkatan kronis IL-6 menyebabkan kerusakan jaringan yang ditandai dengan terjadinya proses inflamasi dan peningkatan produksi leukosit¹⁶. Peningkatan kadar IL-6 serum juga dapat menyebabkan penurunan regulasi produksi NO dengan menghambat *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) sehingga memfasilitasi pembentukan trombus dan akibatnya meningkatkan risiko kejadian penyakit kardiovaskuler¹⁷.

KESIMPULAN

Berdasarkan karakteristik responden didapatkan jumlah responden paling banyak yaitu kelompok usia 35 – 44 tahun (36,3%), Indeks Masa Tubuh (IMT) normal (54,5%), jenis rokok putih dengan filter (81,8%), intensitas merokok sedang (63,6%), dan lama merokok selama 11 – 15 tahun (36,3%). Hasil pemeriksaan kadar serum interleukin-6 pada perokok aktif pada 11 responden diperoleh sebanyak 90,9% memiliki kadar serum interleukin-6 meningkat dan 9,1% memiliki kadar serum interleukin-6 normal. Gambaran kadar serum interleukin-6 pada perokok aktif berdasarkan karakteristik ditemukan bahwa kadar serum interleukin-6

meningkat pada semua golongan usia dan paling banyak ditemukan pada usia 35 – 44 tahun (36,3%), dengan IMT normal dan gemuk yaitu masing – masing 45,5%, pada perokok jenis rokok putih dengan filter (72,7%), intensitas merokok sedang (63,6%), dengan lama merokok 11 – 15 tahun (36,4%).

Kepada pihak – pihak yang ingin melakukan penelitian serupa sebaiknya lebih memperhatikan faktor – faktor yang dapat mempengaruhi kadar serum interleukin-6 seperti konsumsi obat – obatan dan penyakit tertentu misalnya hipertensi, sehingga hasil yang didapatkan lebih mencerminkan secara murni gambaran kadar serum interleukin-6 pada responden. Selain itu, pengambilan jumlah sampel dalam penelitian juga diharapkan dapat lebih banyak sehingga memperoleh data yang lebih valid. Kepada pihak pelayanan kesehatan dan pihak terkait lainnya sebaiknya melakukan penyuluhan kepada masyarakat mengenai dampak merokok bagi kesehatan sehingga dapat meningkatkan derajat kesehatan dengan perilaku tidak merokok, sehingga masyarakat memiliki kesadaran untuk berhenti merokok dan rutin memeriksakan kesehatannya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). (2018). Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI tahun 2018.

- <http://www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil%20Risikesdas%202018.pdf>. diakses pada tanggal 18 Desember 2019.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2014. *Lingkungan Sehat, Jantung Sehat*. www.depkes.go.id. diakses pada tanggal 4 Januari 2020
 3. Siagian, D. 2018. Perbedaan Kadar Serum Interleukin-6 Pada Kanker Paru Perokok dan Tidak Perokok di RSUPH. [Tesis] : Adam Malik Medan *Magister (Kedokteran Klinis)*. <http://repositori.usu.ac.id/handle/123456789/8347>. diakses pada tanggal 15 Desember 2019
 4. Nusa G. B. dan N. S. Widyastiti. 2016. Perbedaan Neutrophil-Lymphocyte Ratio Pada Subjek Bukan Perokok, Perokok Ringan dan Perokok Sedang Berat. *Jurnal Kedokteran Diponegoro Volume 5, Nomor 4, Oktober 2016*. <https://media.neliti.com/media/publications/115822-ID-none.pdf>. diakses pada tanggal 2 Januari 2020
 5. Sami A., J. A. Foote., H. H. S. Chow, dan A. H. Iman. 2015. Smoking Status Effect on Inflammatory Markers in a Randomized Trial of Current and Former Heavy Smokers. *International Journal of Inflammation Volume 2015*. https://www.researchgate.net/publication/281852504_Smoking_Status_Effect_on_Inflammatory_Markers_in_a_Randomized_Trial_of_Current_and_Former_Heavy_Smokers. diakses pada tanggal 20 Desember 2019
 6. Masfufatun, P. Oky, L. Hariyanto, dan A. Baktir. 2018. Kadar IL-6 dan IL-10 Serum pada Tahapan Inflamasi di yang terinfeksi *Rattus norvegicus* *Candida albicans*. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, Vol.30, No.18. <https://jkb.ub.ac.id/index.php/jkb/article/view/2019/608>. diakses pada tanggal 15 Desember 2019
 7. Harun, L. 2017. Perbandingan Kadar Interleukin-6 Dan Jumlah Limfosit Setelah Latihan Aerobik Ringan Dan Sedang Pada Remaja. *Journal Healthy- Mu Vol. 1 No. 2 (Februari, 2017)*. <http://journal.umbjm.ac.id>. journal.umbjm.ac.id. diakses pada 25 Februari 2020
 8. Kusumaningrum W. 2014. *Peran Interleukin 6 dalam Menentukan Keluaran Modified Rankin Scale pada Sirkulasi Parsial Anterior Stroke Iskemik Akut*. [Tesis]. Jakarta : Fakultas Kedokteran Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi Universitas Indonesia. <http://lib.ui.ac.id/file?file=digital/2016-4/20391185-SP-Winda%20Kusumaningrum.pdf>. diakses pada tanggal 20 Januari 2020
 9. Dorna M. G., D. Nowak, J. Piatek, D. P. Musialik, H. Krauss, dan P. Kopczyński. 2015. Plasma Ghrelin And Interleukin-6 Levels Correlate With Body Mass Index And Arterial Blood Pressure In Males With Essential Hypertension. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2015, 66, 3, 367-372. http://www.jpp.krakow.pl/journal/archiw/06_15/pdf/367_06_15_article.pdf. diakses tanggal 11 April 2020
 11. Mandraffino G., E. Imbalzano, A. Lo Gullo, C. Zito, C. Morace, M. Cinquegrani, F. Savarino, L. Oreto, C. Giuffrida, S. Carerj, dan G. Squadrito. 2020. Abnormal left ventricular global strain during exercise-test in young healthy smokers. *Sci Rep*. 2020; 10: 5700. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7105457/>. diakses tanggal

- 11 April 2020
12. Purnamasari, E. 2018. Pengaruh Merokok terhadap Viskositas Darah. *Artikel Penelitian Majalah Kesehatan PharmaMedika* 2018, Vol. 10 No. 1. academicjournal.yarsi.ac.id. diakses tanggal 11 April 2020
 13. Ochoa, C., S. Golsar, A. R. Venado, S. E. Evans, M. Gagea, C.M. Evans, B.F. Dickey, dan S. Moghaddam. 2010. Interleukin 6, but Not T Helper 2 Cytokines, Promotes Lung Carcinogenesis. *Cancer prevention Reserch. Jurnal CAPR-10*: 51-66. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098042>. diakses pada tanggal 7 Desember 2019
 14. Yudanardi M. R. R., A. A. Setiawan, dan Sofia S. N. 2016. Hubungan Tingkat Adiksi Merokok Dengan Derajat Keparahan Aterosklerosis Pada Pasien Penyakit Jantung Koroner. *Jurnal Kedokteran Diponegoro Volume 5, Nomor 4, Oktober 2016*. <https://media.neliti.com/media/publications/107043-ID-hubungan-tingkat-adiksi-merokok-dengan-d.pdf>. diakses pada tanggal 7 Januari 2020
 15. Medyati N, A. Ridwan, S. Russeng, dan Stang. 2018. Karakteristik Dan Prevalensi Risiko Penyakit Kardiovaskuler Pada Tukang Masak WarungMakan di Wilayah Kerja Puskesmas Tamalanrea. *Jurnal Kesehatan Vol 11 No 1 Tahun 2018*. <http://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/kesehatan/article/view/5029/5171>. diakses pada tanggal 8 Januari 2020
 16. Mulyana D dan I. L. M. Thaha. 2013. Faktor yang Berhubungan dengan Tindakan Merokok pada Mahasiswa Universitas Hasanuddin Makassar. *Jurnal MKMI*, Juni 2013, hal 109-119. <https://media.neliti.com/media/publications/212889-faktor-yang-berhubungan-dengan-tindakan.pdf>. diakses tanggal 11 April 2020
 17. Niu W., Liu Y., Qi Y., Wu Y., Zhu D. 2012. Association of interleukin-6 circulating levels with coronary artery disease: a meta-analysis implementing mendelian randomization approach. *International Journal of Cardiology*. 2012;157:243-252. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22261689>. diakses pada tanggal 24 Desember 2019
 18. Fatiah, R. A. Ganie, dan A. P. Ketaren. 2017. Perbedaan kadar interleukin-6 pada pasien dengan dan tanpa stenosis koroner signifikan. *Majalah Kedokteran Nusantara*, Volume 50, No. 2, Juni 2017. <https://jurnal.usu.ac.id/index.php/jms/articel/viewFile/18129/7681>. diakses pada tanggal 19 Desember 2019
 19. Dinas Kesehatan Provinsi Bali. 2018. *Profil Kesehatan Provinsi Bali 2018 : Data Perokok Penduduk Bali*. <http://www.depkes.go.id>. diakses pada tanggal 15 November 2019.