

SUPLEMENTASI GANDUM SEBAGAI UPAYA ATENUASI INFLAMASI SISTEMIK PADA SERUM MENCIT PASCA PENGHENTIAN PAJANAN ASAP ROKOK

Farida Anggraini Soetedjo^{1*}, Johannes Aprilius Falerio Kristijanto², Sunarjo³

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

²Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

³Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat – Kedokteran Pencegahan, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga

Jl. Dukuh Kupang XXV No. 54, Dukuh Kupang, Kec. Dukuhpakis, Surabaya, Jawa Timur 60225

Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No.47, Pacar Kembang, Kec. Tambaksari, Surabaya, Jawa Timur 60132

*Email: faridaspp@uwks.ac.id

Abstrak

Pajanan asap rokok atau Environmental Tobacco Smoke (ETS) masih menjadi masalah kesehatan di seluruh dunia. Global Adult Tobacco Survey (GATS) tahun 2021 melaporkan jumlah perokok pasif dewasa di Indonesia mencapai 198 juta individu. Pajanan ETS memiliki efek buruk pada remodeling dan respon inflamasi paru-paru. Gandum memiliki banyak nutrisi dan senyawa bioaktif yang dikaitkan dengan aktivitas anti-oksidan dan anti-inflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek suplementasi gandum terhadap inflamasi yang terjadi secara sistemik akibat pajanan asap rokok. Tiga puluh tiga mencit BALB/c jantan dipisahkan menjadi dua kelompok: kontrol dan perlakuan. IL-1 β bahan serum merupakan variabel penelitian ini. Konsentrasi IL-1 β serum diukur dengan ELISA. Pajanan asap rokok menyebabkan inflamasi secara sistemik. Proses inflamasi tetap berlangsung walaupun pajanan asap rokok telah dihentikan, ditandai dengan peningkatan konsentrasi IL-1 β pasca penghentian pajanan asap rokok. Suplementasi gandum mampu menekan inflamasi setelah penghentian pajanan asap rokok dengan menurunkan konsentrasi IL-1 β . Hasil variabel penelitian ini bermakna secara statistik ($p < 0.05$) dari kelompok mencit yang tidak mendapatkan terapi gandum. Dengan demikian, mengonsumsi gandum dapat meringankan inflamasi yang terjadi secara sistemik pasca penghentian pajanan asap rokok.

Kata kunci: asap rokok, gandum, inflamasi

PENDAHULUAN

Pajanan asap rokok atau *Environmental Tobacco Smoke* (ETS) masih menjadi masalah kesehatan di seluruh dunia (Sevcikova et al., 2018). *Global Adult Tobacco Survey* (GATS) tahun 2021 melaporkan jumlah perokok pasif dewasa di Indonesia mencapai 198 juta individu (WHO, 2021). Asap rokok mengandung lebih dari 7000 bahan kimia, pajanan secara kontinyu telah dikaitkan dengan beragam penyakit seperti *autoimmune*, inflamasi secara sistemik, hingga kanker dan komplikasi sistem reproduksi (National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (NCCDPHP), 2010, 2014). Pajanan kronis terhadap asap rokok juga memiliki efek yang signifikan pada sistem imunitas, seperti makrofag, neutrophil, sel dendritic, limfosit T, limfosit B, serta produksi dan regulasi sitokin pro-inflamasi seperti IL-6, IL-1 β , dan TNF- α (Dahdah et al., 2022; Wang et al., 2022).

Pajanan ETS memiliki efek buruk pada *remodeling* dan respon inflamasi paru-paru (Dahdah et al., 2022). Penelitian terbaru mendapatkan bahwa individu yang menjadi perokok pasif memiliki peningkatan risiko gejala pernafasan, asma, dan penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) (Korsbæk et al., 2021). PPOK merupakan penyebab kematian ketiga terbesar di dunia dan prevalensinya

masih terus meningkat (Yu et al., 2013). Paparan asap rokok secara terus-menerus, bersama dengan faktor genetik dan risiko lingkungan, memberikan efek inflamasi secara sistemik yang buruk sehingga berkontribusi pada perkembangan penyakit kronis lain dan memperburuk kualitas hidup pasien (Alwis et al., 2015; Dahdah et al., 2022; Wang et al., 2022).

Banyak uji klinis menunjukkan bahwa senyawa alami dari produk makanan memiliki efek imunomodulator yang besar (Chen et al., 2021; Dioum et al., 2022; Hill et al., 2020). Sebagai contoh, gandum (*Avena sativa*) dan konstituenya telah mendapat banyak perhatian karena aktivitas imunomodulatornya (Chen et al., 2021). Gandum memiliki banyak nutrisi dan senyawa bioaktif yang dikaitkan dengan aktivitas anti-oksidan dan anti-inflamasi (Pavadhgul et al., 2019). Komponen serat terlarut yang paling utama di gandum adalah β -glukan, suatu polisakarida yang terbuat dari rantai bercabang linier monosakarida D-glukosa (Paudel et al., 2021). Polisakarida ini dianggap sebagai komponen aktif utama dalam gandum dengan berbagai aktivitas nutrisi dan fungsionalnya. Senyawa fenolik seperti avenanthramides juga telah diidentifikasi di gandum, alkaloid fenolik ini hanya ditemukan di gandum dan memiliki aktivitas anti-inflamasi, anti-oksidan, dan anti-proliferasi (Koenig et al., 2016).

Mengingat tingginya angka perokok pasif dan khasiat gandum yang bermanfaat, konsumsi gandum diharapkan dapat meringankan respon inflamasi akibat paparan asap rokok. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek pemberian gandum terhadap inflamasi yang terjadi secara sistemik akibat paparan asap rokok pada mencit BALB/c jantan.

METODE

Hewan Coba

Tiga puluh tiga mencit jantan galur BALB/c dengan berat badan 25 – 45 g dan berumur 12 – 14 minggu dibeli dari Laboratorium Farmakologi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia. Mencit dirawat di fasilitas kandang hewan konvensional dengan siklus terang-gelap 12/12 jam dan dilakukan aklimatisasi selama 1 minggu (Serré et al., 2021). Hewan coba mendapat makanan pakan standar (PS) dan air minum secara *ad libitum*. Semua prosedur dilakukan sesuai dengan protokol *National Institute of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*.

Paparan Asap Rokok dan Pemberian Gandum

Tiga puluh tiga mencit secara acak dibagi menjadi dua kelompok: (1) kontrol (K, n = 5) dan (2) intervensi (AR+PS, n = 28). Kelompok K mendapat pakan standar (PS) selama 6 minggu tanpa paparan asap rokok (AR). Kelompok AR+PS mendapat AR dan PS selama 6 minggu. Mencit yang mendapat AR ditempatkan di *smoke chamber* dengan sistem *whole-body cigarette smoke exposure*. Dosis asap rokok adalah 1 batang rokok untuk 2 ekor mencit, 2 kali sehari, dan 7 hari seminggu. Secara keseluruhan, empat mencit mati pada kelompok AR+PS. Pada akhir minggu ke-6, seluruh mencit pada kelompok K dan 8 ekor dari kelompok AR+PS dikorbankan.

Untuk fase intervensi ke-2 yang berlangsung selama 4 minggu, sisa mencit (n = 16) secara acak dibagi menjadi dua kelompok (PS, n = 8 dan PS+G, n = 8). Pada fase ini, paparan asap rokok sudah tidak diberikan. Kelompok PS hanya mendapat makanan standar, sedangkan kelompok PS+G mendapat pakan standar dan ditambah gandum instan (*instant oatmeal*) sebanyak 3.5 g setiap hari.

Analisis Serum IL-1 β

Setelah selesai masa intervensi pada semua kelompok, mencit dikorbankan (*sacrificed*) menggunakan injeksi *intramuscular* kombinasi *Xylazine* (8.5 mg/kg) dan *Ketamine* (130 mg/kg) 12 jam setelah perlakuan terakhir (Serré et al., 2021). Pengambilan darah dilakukan melalui *heart puncture* pada bagian ventrikel dan dikumpulkan di dalam *Serum Separator Tube* (SST). Sentrifugasi dilakukan dalam 2 jam setelah pengambilan darah pada 1000 \times g selama 15 menit dengan suhu 4°C. Serum dipindah ke tabung *Eppendorf* dan disimpan dalam suhu – 20°C sampai dilakukan analisis.

Konsentrasi IL-1 β dikuantifikasi menggunakan *sandwich enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) sesuai dengan instruksi dari manufaktur (*IL-1 β Mouse, CAT No: 432606, BioLegend, Inc, San Diego, CA 92121, USA*). Absorbansi diukur menggunakan *microplate reader* pada panjang gelombang 450 nm.

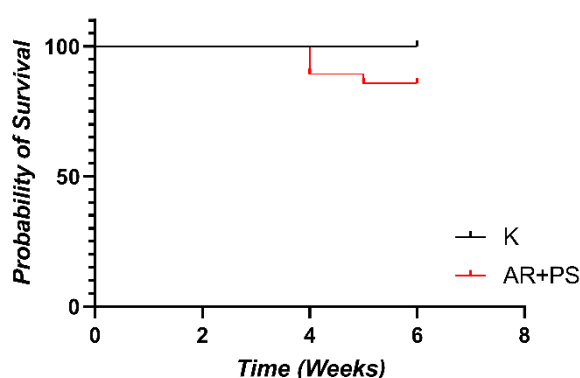
Analisis Statistik

Data yang terkumpul dianalisis menggunakan *software GraphPad Prism 9.0.0 (GraphPad Software, San Diego, USA)* dan dipresentasikan dalam *mean* dan *standard deviation (SD)*. Uji normalitas dilakukan menggunakan *Shapiro-Wilk test* karena $n < 50$ (Mishra et al., 2019). Data yang berdistribusi normal dilanjutkan dengan uji *one-way analysis of variance (ANOVA)* serta *Tukey's Honestly Significant Difference (HSD)* sebagai *post-hoc test*. Data yang tidak berdistribusi normal diuji dengan *Kruskal-Wallis test* dan dilanjutkan dengan *pairwise comparison*. Selain itu, dilakukan analisis waktu kelangsungan hidup (*survival analysis*) dengan metode non-parametrik *Kaplan-Meier* untuk memperkirakan kurva kelangsungan hidup pada kelompok K dan AR+PS dan uji *log-rank* untuk menguji perbedaan antar kelompok (Ho et al., 2022). Perbedaan dianggap signifikan bila nilai p kurang dari 0.05.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Survival Analysis Kelompok K dan AR+PS

Hasil analisis kelangsungan hidup (*survival analysis*) menunjukkan pemberian pajanan asap rokok meningkatkan mortalitas. Penurunan *survival probability* dapat dilihat pada minggu ke-4 setelah pajanan asap rokok diberikan (Gambar 1). Namun, hasil uji *log-rank* membuktikan perbedaan yang tidak signifikan ($p = 0.38$). Pajanan asap rokok dapat menyebabkan peningkatan mortalitas, hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Fang et al., (2019), penulis menggunakan asap rokok dengan dosis 2 jam/hari selama 35 hari dan didapatkan penurunan *survival probability*.



Gambar 1. Kelangsungan Hidup Kelompok K dan AR+PS

Suplementasi Gandum Menurunkan Konsentrasi IL-1 β

Pada penelitian ini kami membuktikan pajanan asap rokok dapat meningkatkan konsentrasi IL-1 β di serum secara bermakna ($p < 0.05$) dibandingkan dengan kelompok kontrol. Penelitian lain yang menggunakan sampel serum manusia juga mendapatkan data bahwa pajanan asap rokok mampu meningkatkan produksi sitokin pro-inflamasi IL-1 β dan TNF- α secara sistemik dibandingkan dengan kelompok normal (Shyam Prasad Shetty et al., 2021). Menariknya, data penelitian kami menunjukkan bahwa ketika pajanan asap rokok dihentikan, peningkatan konsentrasi IL-1 β tetap terjadi secara signifikan ($p < 0.05$). Penemuan ini mengindikasikan bahwa proses inflamasi secara sistemik tetap berlangsung walaupun pajanan asap rokok dihentikan.

Pemberian diet gandum dapat menurunkan konsentrasi IL-1 β secara bermakna ($p < 0.05$) dibandingkan dengan kelompok yang hanya mendapat pakan standar. Hal ini mengindikasikan bahwa gandum memiliki aktivitas anti-inflamasi sehingga mampu menghambat produksi IL-1 β . Belum ditemukan penelitian terdahulu mengenai efek gandum terhadap penanda inflamasi pada mencit yang mendapat pajanan asap rokok. Namun, pada pasien dewasa yang mengalami kondisi

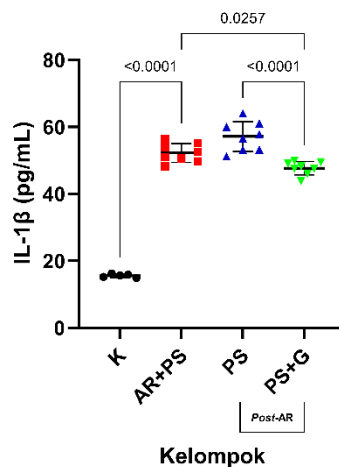
hypercholesterolemia, pemberian bubuk gandum dapat menurunkan penanda inflamasi hsCRP, IL-6, IL-8, dan TNF- α (Pavadhgul et al., 2019).

Tabel 1. Konsentrasi IL-1 β Pada Semua Kelompok

Konsentrasi IL-1 β (pg/mL)			
K	AR+PS	PS	PS+G
n = 5	n = 8	n = 8	n = 8
mean (SD)	mean (SD)	mean (SD)	mean (SD)
15.59 (0.55)	52.24 (2.83)	57.15 (4.43)	47.69 (2.00)

Pajanan kronis terhadap asap rokok menyebabkan respon inflamasi berkepanjangan pada paru-paru (Cha et al., 2023). Respon ini menyebabkan perubahan struktur, jejas pada saluran nafas kecil dan besar, serta modifikasi *pulmonary endothelium* sehingga mengganggu elastisitas paru dan menurunkan fungsi paru yang dapat dilihat pada kasus PPOK (Dahdah et al., 2022; Doiron et al., 2019). Inflamasi yang terjadi pada paru melibatkan banyak jenis sel seperti sel epitel, alveoli, dan sel sistem imunitas. *Alveolar epithelial cell* (AEC) berperan sebagai penghalang (*barrier*) terhadap patogen dan partikel yang terhirup dengan mensekresi *chemokine* dan sitokin (Ho et al., 2022). Hal ini mengakibatkan respon inflamasi terinisiasi dan mendatangkan *neutrophil* yang memproduksi *reactive oxygen species* (ROS), *matrix metalloproteinase*, dan enzim lainnya (Hoenderdos & Condliffe, 2013). Hasil sekresi ini bermanfaat untuk mengeliminasi partikel yang terhirup, namun memiliki efek toksik sehingga menimbulkan jejas pada *alveoli*. Proses inflamasi yang berlangsung juga menarik makrofag dan limfosit T yang selanjutnya berkontribusi terhadap patogenesis inflamasi paru (Serré et al., 2021). Sitokin yang diproduksi selama fase awal inflamasi adalah TNF- α dan IL-1 β , sitokin ini tidak hanya berperan dalam inisiasi respon inflamasi di paru, namun juga memiliki efek sistemik (Striz et al., 2014). Pada penelitian ini dibuktikan terjadi peningkatan konsentrasi IL-1 β secara sistemik di serum mencit yang terpajan asap rokok (Gambar 2).

Aktivitas anti-inflamasi gandum telah dilaporkan di banyak penelitian (Paudel et al., 2021). Polisakarida utama dalam gandum adalah β -glucan, ekstrak β -glucan dari gandum menunjukkan efek anti-inflamasi pada tikus yang mengalami *enteritis* akibat *lipopolysaccharide* (LPS) (Suchecka et al., 2015). Selain polisakarida, ditemukan juga senyawa fenolik yang khas pada gandum yaitu *avenanthramide* (Paudel et al., 2021). Penelitian sebelumnya melaporkan senyawa fenolik ini mampu menghambat aktivasi NF- κ B sehingga menurunkan produksi IL-1 β (Guo et al., 2008). Hal ini sesuai dengan hasil yang didapat pada penelitian kami, pemberian gandum dapat menekan respon inflamasi sistemik yang dibuktikan dengan penurunan konsentrasi IL-1 β pada serum mencit pasca penghentian pajanan asap rokok (Gambar 2).



Gambar 2. Grafik Konsentrasi IL-1 β

KESIMPULAN

Pajanan asap rokok selama 6 minggu mengakibatkan peningkatan konsentrasi IL-1 β dibandingkan dengan kelompok kontrol. Proses inflamasi secara sistemik tetap berlangsung walaupun pajanan asap rokok telah dihentikan, ditandai dengan peningkatan IL-1 β yang bermakna. Setelah penghentian pajanan asap rokok, suplementasi gandum berhasil menurunkan konsentrasi IL-1 β secara signifikan dibandingkan dengan kelompok yang hanya mendapat pakan standar.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Prof. Dr. Muhammad Amin, dr., Sp.P(K) dari Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga dan Dr. F. M. Judajana, dr., Sp.PK.

DAFTAR PUSTAKA

- Alwis, K. U., deCastro, B. R., Morrow, J. C., & Blount, B. C. (2015). Acrolein Exposure in U.S. Tobacco Smokers and Non-Tobacco Users: NHANES 2005–2006. *Environmental Health Perspectives*, 123(12), 1302–1308. <https://doi.org/10.1289/ehp.1409251>
- Cha, S.-R., Jang, J., Park, S.-M., Ryu, S. M., Cho, S.-J., & Yang, S.-R. (2023). Cigarette Smoke-Induced Respiratory Response: Insights into Cellular Processes and Biomarkers. *Antioxidants*, 12(6), 1210. <https://doi.org/10.3390/antiox12061210>
- Chen, O., Mah, E., Dioum, E., Marwaha, A., Shanmugam, S., Malleshi, N., Sudha, V., Gayathri, R., Unnikrishnan, R., Anjana, R. M., Krishnaswamy, K., Mohan, V., & Chu, Y. (2021). The Role of Oat Nutrients in the Immune System: A Narrative Review. *Nutrients*, 13(4), 1048. <https://doi.org/10.3390/nu13041048>
- Dahdah, A., Jagers, R. M., Sreejit, G., Johnson, J., Kanuri, B., Murphy, A. J., & Nagareddy, P. R. (2022). Immunological Insights into Cigarette Smoking-Induced Cardiovascular Disease Risk. *Cells*, 11(20), 3190. <https://doi.org/10.3390/cells11203190>
- Dioum, E. H. M., Schneider, K. L., Vigerust, D. J., Cox, B. D., Chu, Y., Zachwieja, J. J., & Furman, D. (2022). Oats Lower Age-Related Systemic Chronic Inflammation (iAge) in Adults at Risk for Cardiovascular Disease. *Nutrients*, 14(21). <https://doi.org/10.3390/nu14214471>
- Doiron, D., de Hoogh, K., Probst-Hensch, N., Fortier, I., Cai, Y., De Matteis, S., & Hansell, A. L. (2019). Air pollution, lung function and COPD: results from the population-based UK Biobank study. *European Respiratory Journal*, 54(1), 1802140. <https://doi.org/10.1183/13993003.02140-2018>
- Fang, L., Cheng, Q., Zhao, F., Cheng, H., Luo, Y., Bao, X., Li, Y., Liang, X., Huang, Y., Xu, J., Han, J., Tang, Y., Tang, S., Liu, W., Luo, Z., & Feng, D. (2019). Cigarette smoke exposure combined with lipopolysaccharides induced pulmonary fibrosis in mice. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 266, 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2019.04.010>
- Guo, W., Wise, M. L., Collins, F. W., & Meydani, M. (2008). Avenanthramides, polyphenols from oats, inhibit IL-1 β -induced NF- κ B activation in endothelial cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 44(3), 415–429. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.10.036>
- Hill, E., Sapa, H., Negrea, L., Bame, K., Hostetter, T., Barkoukis, H., Dusso, A., & Dobre, M. (2020). Effect of Oat β -Glucan Supplementation on Chronic Kidney Disease: A Feasibility Study. *Journal of Renal Nutrition*, 30(3), 208–215. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2019.06.012>
- Ho, J., Koshibu, K., Xia, W., Luettich, K., Kondylis, A., Garcia, L., Phillips, B., Peitsch, M., & Hoeng, J. (2022). Effects of cigarette smoke exposure on a mouse model of multiple sclerosis. *Toxicology Reports*, 9, 597–610. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.03.032>
- Hoenderdos, K., & Condliffe, A. (2013). The Neutrophil in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Too Little, Too Late or Too Much, Too Soon? *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 48(5), 531–539. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0492TR>

- Koenig, R. T., Dickman, J. R., Kang, C.-H., Zhang, T., Chu, Y.-F., & Ji, L. L. (2016). Avenanthramide supplementation attenuates eccentric exercise-inflicted blood inflammatory markers in women. *European Journal of Applied Physiology*, *116*(1), 67–76. <https://doi.org/10.1007/s00421-015-3244-3>
- Korsbæk, N., Landt, E., & Dahl, M. (2021). Second-Hand Smoke Exposure Associated with Risk of Respiratory Symptoms, Asthma, and COPD in 20,421 Adults from the General Population. *Journal of Asthma and Allergy, Volume 14*, 1277–1284. <https://doi.org/10.2147/JAA.S328748>
- Mishra, P., Pandey, C., Singh, U., Gupta, A., Sahu, C., & Keshri, A. (2019). Descriptive statistics and normality tests for statistical data. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, *22*(1), 67. https://doi.org/10.4103/aca.ACA_157_18
- National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (NCCDPHP). (2010). *How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General*. Publications and Reports of the Surgeon General.
- National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (NCCDPHP). (2014). *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. Reports of the Surgeon General.
- Paudel, D., Dhungana, B., Caffè, M., & Krishnan, P. (2021). A Review of Health-Beneficial Properties of Oats. *Foods*, *10*(11), 2591. <https://doi.org/10.3390/foods10112591>
- Pavadhugul, P., Bumrungpert, A., Harjani, Y., & Kurilich, A. (2019). Oat porridge consumption alleviates markers of inflammation and oxidative stress in hypercholesterolemic adults. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, *28*(2), 260–265. [https://doi.org/10.6133/apjcn.201906_28\(2\).0008](https://doi.org/10.6133/apjcn.201906_28(2).0008)
- Serré, J., Tanjeko, A. T., Mathyssen, C., Vanherwegen, A.-S., Heigl, T., Janssen, R., Verbeken, E., Maes, K., Vanaudenaerde, B., Janssens, W., & Gayan-Ramirez, G. (2021). Enhanced lung inflammatory response in whole-body compared to nose-only cigarette smoke-exposed mice. *Respiratory Research*, *22*(1), 86. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01680-5>
- Sevcikova, L., Babjakova, J., Jurkovicova, J., Samohyl, M., Stefanikova, Z., Machacova, E., Vondrova, D., Janekova, E., Hirosova, K., Filova, A., Weitzman, M., & Argalasova, L. (2018). Exposure to Environmental Tobacco Smoke in Relation to Behavioral, Emotional, Social and Health Indicators of Slovak School Children. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *15*(7), 1374. <https://doi.org/10.3390/ijerph15071374>
- Shyam Prasad Shetty, B., Chaya, S. K., Kumar V, S., Mahendra, M., Jayaraj, B. S., Lokesh, K. S., Ganguly, K., & Mahesh, P. A. (2021). Inflammatory Biomarkers Interleukin 1 Beta (IL-1 β) and Tumour Necrosis Factor Alpha (TNF- α) Are Differentially Elevated in Tobacco Smoke Associated COPD and Biomass Smoke Associated COPD. *Toxics*, *9*(4), 72. <https://doi.org/10.3390/toxics9040072>
- Striz, I., Brabcova, E., Kolesar, L., & Sekerkova, A. (2014). Cytokine networking of innate immunity cells: a potential target of therapy. *Clinical Science*, *126*(9), 593–612. <https://doi.org/10.1042/CS20130497>
- Suhecka, D., Harasym, J. P., Wilczak, J., Gajewska, M., Oczkowski, M., Gudej, S., Błaszczyk, K., Kamola, D., Filip, R., & Gromadzka-Ostrowska, J. (2015). Antioxidative and anti-inflammatory effects of high beta-glucan concentration purified aqueous extract from oat in experimental model of LPS-induced chronic enteritis. *Journal of Functional Foods*, *14*, 244–254. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.12.019>
- Wang, H., Chen, H., Fu, Y., Liu, M., Zhang, J., Han, S., Tian, Y., Hou, H., & Hu, Q. (2022). Effects of Smoking on Inflammatory-Related Cytokine Levels in Human Serum. *Molecules*, *27*(12), 3715. <https://doi.org/10.3390/molecules27123715>
- WHO. (2021). *Global Adult Tobacco Survey (GATS) Fact Sheet Indonesia 2021*.
- Yu, M., Liu, X., Wang, J., & Xu, Y. (2013). CD8(+) Tc-lymphocytes immunodeviation in peripheral blood and airway from patients of chronic obstructive pulmonary disease and changes after short-term smoking cessation. *Chinese Medical Journal*, *126*(19), 3608–3615.