

**SYSTEMATIC REVIEW:
PERBANDINGAN STRUKTUR HISTOLOGI
ALVEOLUS PARU MENCIT (*Mus musculus*) NORMAL
DAN YANG DIINDUKSI ASAP ROKOK**

NASKAH PUBLIKASI



Disusun oleh:

**Srisetiawati Mamonto
1711304034**

**PROGRAM STUDI SARJANA TERAPAN
TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS 'AISYIYAH
YOGYAKARTA
2021**

**SYSTEMATIC REVIEW:
PERBANDINGAN STRUKTUR HISTOLOGI
ALVEOLUS PARU MENCIT (*Mus musculus*) NORMAL
DAN YANG DIINDUKSI ASAP ROKOK**

NASKAH PUBLIKASI

**Diajukan Guna Melengkapi Sebagai Syarat Mencapai Gelar
Sarjana Terapan Kesehatan
Program Studi Sarjana Terapan Teknologi Laboratorium Medis
Fakultas Ilmu Kesehatan
di Universitas 'Aisyiyah
Yogyakarta**



Disusun oleh:

**Srisetiawati Mamonto
1711304034**

**PROGRAM STUDI SARJANA TERAPAN
TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS 'AISYIYAH
YOGYAKARTA
2021**

**SYSTEMATIC REVIEW:
PERBANDINGAN STRUKTUR HISTOLOGI
ALVEOLUS PARU MENCIT (*Mus musculus*) NORMAL
DAN YANG DIINDUKSI ASAP ROKOK**

NASKAH PUBLIKASI

**Disusun oleh :
Srisetiawati mamonto
1711304034**

Telah Memenuhi Persyaratan dan Disetujui Untuk Dipublikasikan

Program Studi Sarjana Terapan Teknologi Laboratorium Medis
Fakultas Ilmu Kesehatan
di Universitas 'Aisyiyah
Yogyakarta



Pembimbing

Oleh :

: Yeni Rahmawati, S. Si., M. Sc

**SYSTEMATIC REVIEW:
PERBANDINGAN STRUKTUR HISTOLOGI
ALVEOLUS PARU MENCIT (*Mus musculus*) NORMAL
DAN YANG DIINDUKSI ASAP ROKOK ¹⁾**

Srisetiawati Mamonto ²⁾, Yeni Rahmawati³⁾

ABSTRAK

Asap rokok menjadi penyebab utama kerusakan paru berupa stres oksidatif yang dapat memicu terjadinya respon inflamasi dan perubahan histopatologi paru pada dinding alveolus. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis kandungan asap rokok yang dapat memengaruhi histologi alveolus paru mencit kemudian perbandingan struktur histologi alveolus paru mencit normal dan yang diinduksi asap rokok. Metode *systematic review* dengan pencarian *database* yaitu *Google Scholar*, *PubMed* dan *Science Direct*. Jurnal terkait kerusakan serta perubahan histologi alveolus paru mencit yang diinduksi asap rokok dan kandungan asap rokok yang dapat memengaruhi histologi alveolus paru mencit. Hasil analisis penelusuran literatur diperoleh 10 jurnal yang menunjukkan di setiap jurnal terdapat perbedaan perlakuan pada konsentrasi asap rokok, lama paparan asap rokok, waktu pemberian induksi asap rokok, cara pemberian induksi terhadap hewan coba dan terdapat beberapa kerusakan histologi alveolus paru mencit akibat paparan asap rokok. Disimpulkan bahwa asap rokok dapat memengaruhi struktur histologi alveolus paru mencit yang mengakibatkan kerusakan paru. Kerusakan yang terjadi antara lain nekrosis, oedema, destruksi septum alveolus, infiltrasi sel radang, pelebaran lumen alveolus, penebalan septa alveoli, membran alveolus dan hubungan antara alveolus, sedangkan pada struktur histologi alveolus yang normal tidak terdapat perubahan serta kerusakan pada jaringan atau sel.

Kata kunci : mencit, asap rokok, kerusakan histologi alveolus paru
Kepustakaan : 25 buah (2006-2021).

Keterangan :

¹⁾Judul skripsi

²⁾Mahasiswa Teknologi Laboratorium Medis, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

³⁾Dosen Teknologi Laboratorium Medis, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

**A SYSTEMATIC REVIEW:
COMPARISON OF HISTOLOGICAL STRUCTURE OF
NORMAL AND CIGARETTE SMOKE-INDUCED
LUNG ALVEOLUS IN MICE (MUS MUSCULUS) ¹⁾**

Srisetiawati Mamonto²⁾, Yeni Rahmawati³⁾

ABSTRACT

Cigarette smoke is the leading cause of lung damage due to oxidative stress, which can result in an inflammatory response and lung histopathological changes in the alveolar walls. This study aims to analyze the components of cigarette smoke that can affect the histology of the lung alveolus in mice, and then to compare the histological structure of normal mice and those induced by cigarette smoke. This research employed systematic review method with database search, namely Google Scholar, PubMed and Science Direct. Damage and histological changes in the lung alveolus of mice caused by cigarette smoke, as well as the content of cigarette smoke that can affect the histology of the lung alveoli of mice, are covered in these journals. The results of the literature search analysis obtained 10 journals which showed that in each journal there were differences in treatment based on the concentration of cigarette smoke, duration of exposure to cigarette smoke, time of giving cigarette smoke induction, how to give induction to experimental animals, and some histological damage to the lung alveoli of mice due to cigarette smoke exposure. It was concluded that cigarette smoke has an effect on the histological structure of the mice's lung alveoli, resulting in lung damage. Damage that occurs include necrosis, edema, destruction of the alveolar septum, inflammatory cell infiltration, widening of the alveolus lumen, thickening of the alveolar septa, alveolar membranes and the relationship between the alveoli, whereas there are no changes or damage to tissues or cells in normal alveolar histology.

Keywords : Mice, Cigarette Smoke, Histological Damage to the Pulmonary Alveoli.

References : 25 References (2006-2021).

¹⁾Title

²⁾Student of Medical Laboratory Technology, Faculty of Health Sciences, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

³⁾Lecturer of Medical Laboratory Technology, Faculty of Health Sciences, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

PENDAHULUAN

Asap rokok menjadi salah satu penyebab gangguan pada organ paru. Paru merupakan salah satu organ yang sering mengalami kelainan patologis (Utama, 2018). Asap rokok menjadi penyebab utama kerusakan paru berupa stres oksidatif yang dapat memicu terjadinya respons inflamasi dan perubahan histopatologi paru pada dinding alveolus (Herdiani & Putri, 2018). Asap rokok yang berasal dari tembakau yang dibakar mengandung 4.800 zat berbahaya di antaranya tar, nikotin, gas karbonmonoksida (CO), dan nitrogenoksida (NO) (Tirtosastro & Murdiyati, 2010).

Gangguan kesehatan akibat paparan asap rokok tembakau, meliputi penyakit kardiovaskular (jantung, stroke, dan sebagainya), kanker tenggorokan, kanker paru, asma, penyakit paru obstruktif kronis, menurunnya fungsi paru, dan sebagainya. Merokok atau terpapar asap rokok dengan jangka waktu yang panjang merupakan penyebab utama kanker paru. Lebih dari dua per tiga kematian karena kanker paru di tingkat global dan merenggut sekitar

1,2 juta nyawa setiap tahunnya (WHO, 2019).

Histologi paru mencit dapat mengalami perubahan akibat paparan asap rokok. Data riset kesehatan dasar (Riskesdas) menunjukkan prevalensi merokok penduduk Indonesia yang berusia ≥ 10 tahun sebesar 28,8 %, berusia 10-18 tahun 9,1 %. Adapun konsumsi tembakau pada tahun 2018 untuk usia ≥ 15 tahun terdiri dari 62,9 % laki-laki dan 4,8 % perempuan, dengan prevalensi keseluruhan sebesar 33,8% (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018). Survei WHO (*World Health Organization*) tahun 2019 melalui GYTS (*Global Youth Tobacco Survey*) terhadap 9,992 pelajar kelas 7-12 menunjukan sebanyak 5,125 perokok yang berusia 13-15 tahun (WHO, 2020).

Rokok tembakau atau dikenal dengan rokok konvensional merupakan rokok yang banyak beredar di pasaran. Penelitian Hidayah *et al.* (2020) mengenai dampak rokok konvensional menunjukkan bahwa dengan paparan dua batang rokok per hari yang mengandung 39 gram tar dan 2,3 mg

nikotin mengakibatkan adanya lesi edema skor 0,7, infiltrasi sel radang skor 3, dan destruksi septum alveolar skor 3. Penelitian Rohmani *et al.* (2018) juga menemukan bahwa rokok konvensional mengandung nikotin yang dapat memicu pelepasan *fibronectin* yang menyebabkan *fibrosis* pada parenkim paru dan karbon monoksida yang dapat menghambat proliferasi *fibroblast* dan merusak jaringan elastin pada paru sehingga menyebabkan pelebaran alveolus. Kedua kandungan asap rokok tersebut terdapat dalam rokok konvensional sehingga menyebabkan terjadinya kerusakan sedang dan kerusakan berat pada paru. Asap rokok konvensional terdapat kandungan tar yang dapat merusak sel paru karena struktur yang lengket dan mudah menempel pada saluran nafas dan paru, menyebabkan pelumpuhan silia saluran nafas sehingga menimbulkan efek karsinogenik. Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik untuk menganalisis perbandingan struktur histologis alveolus paru mencit (*Mus Musculus*) normal dan yang diinduksi asap rokok.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode literature review yang dimna berisi ulasan, rangkuman dan pemikiran penulisa dari berbagai sumber pustaka berdasarkan topik yang diteliti. Penelitian ini memuat sumber literatur yang full text, jurnal yang dipublikasikan tahun 2011-2021 dalam bahasa Inggris dan Indonesia.

Penelitian ini menggunakan artikel sumber utamanya menggunakan pencarian *Google Scholar*, *ScienceDirect* serta *PubMed*. Dengan menggunakan kata kunci mencit, asap rokok dan kerusakan histologis alveoli paru.

HASIL

Berdasarkan metode penelusuran yang dilakukan, didapatkan 344 jurnal, kemudian setelah dilakukan seleksi dan telaah, hanya didapatkan 10 jurnal yang sesuai kriteria inklusi-eksklusi dan relevan dengan rumusan masalah serta tujuan dari penelitian ini.

PEMBAHASAN

Menurut Arba (2019) merokok dapat menyebabkan gangguan kesehatan, hal ini dapat

disebabkan oleh nikotin, tar dan karbon monoksida (CO) yang berasal dari asap rokok yang dihisap oleh perokok. Asap rokok dapat memperburuk kondisi patologi antara lain inflamasi, proteolisis dan stress oksidatif. Penderita tidak hanya perokok itu sendiri, tetapi individu yang berasal di lingkungan yang tercemar asap rokok. Asap rokok dapat menyebabkan kerusakan pada organ pernapasan antara lain mulut, trakea, dan paru. Pada organ paru kerusakan yang terjadi akibat asap rokok berupa stress oksidatif terjadinya pelebaran lumen alveoli dan penebalan lumen alveolus yang ditandai dengan meningkatnya jumlah leukosit pada alveolus (Kristina, 2014).

Saat ini WHO melaporkan bahwa terdapat sekitar 1235 juta orang dewasa yang merokok di antara 5926 juta populasi dunia dan jumlah perokok diperkirakan meningkat menjadi 1571 juta pada tahun 2020. Peningkatan jumlah perokok tersebut sebanding dengan peningkatan jumlah kematian akibat rokok di Indonesia yang telah mencapai 200.00 jiwa. WHO terus mendorong

masyarakat agar berhenti merokok untuk mengurangi bahaya asap rokok dari tembakau. Salah satu untuk berhenti merokok dengan menggunakan terapi pengganti NTR (*Nicotine replacement therapy*) seperti permen karet, tablet hisap inhaler dan semprot hidung (Reimondos, *et al.*, 2012).

Asap rokok mengandung bahan kimia dan dibagi menjadi dua komponen, yaitu komponen gas, antara lain *nitrosamine*, *vinil klorida*, *formaldehid*, *hydrogren sianida*, *asetaldehid*, *nitrogen oksida ammonium*, *piridin*, dan karbon monoksida (CO), kemudian komponen padat antara lain, *benzopirin*, *piron*, *hidrokarbon aromatic*, *nitrosamine*, yang tidak mudah menguap, *nikel*, *arsen*, *nikotin*, *alkaloid*, *fenol* dan *tar* yang merupakan zat-zat iritasi bagi paru dan buruk bagi kesehatan (Iarcombe A, *et al.*, 2016).

Di dalam asap rokok terdapat kandungan zat kimia berbahaya jika terjadi proses pembakaran asap rokok yang menghasilkan pengasapan akan berpotensi menimbulkan radikal

bebas. Radikal bebas adalah bagian dari proses alami dalam tubuh. Selain sebagai hasil alami, radikal bebas juga dapat bersumber dari luar tubuh. Kadar radikal bebas yang diimbangi antioksidan tidak akan berbahaya, tapi akan membahayakan jika radikal bebas melampaui kadar yang dapat ditangani tubuh hingga menyebabkan kerusakan. Saat tubuh menggunakan oksigen, sekitar 1-2 persen sel-sel akan menjadi rusak dan berubah menjadi radikal bebas. Disebut bebas karena sel-sel ini kehilangan molekul penting yang membuat mereka dapat mendatangkan kerusakan jika bertemu dengan molekul lain. Tidak hanya merusak sel lain, radikal bebas juga tidak jarang merusak DNA yang menjadi benih tumbuhnya penyakit. Satu sel yang rusak dapat dengan cepat merusak sel lain. Saat DNA berubah, sel tersebut bisa bermutasi dan berkembang secara tidak normal dengan cepat. Proses inflamasi dan cedera juga dapat memproduksi radikal bebas. Agar fungsi fisiologis berjalan dengan baik, perlu adanya keseimbangan antara kadar radikal bebas dan antioksidan dalam tubuh,

namun jika kadar radikal bebas melampaui kemampuan tubuh untuk mengelolanya, maka akan timbul kondisi yang disebut stres oksidatif (*oxidative stress*). Radikal bebas dapat menyerang dan menyebabkan kerusakan pada berbagai sel tubuh. Asam nukleat, lipid, dan protein adalah unsur-unsur yang bisa terkena dampaknya (Rudi Alyssa K, 2017).

Asap rokok yang dihirup mengandung komponen gas dan partikel halus yang dengan diameter 2,5 μm yang memiliki efek negatif terhadap morfologi paru. Partikel halus tersebut akan menembus jaringan paru dan masuk ke dalam aliran darah. Asap rokok mengandung radikal bebas, radikal bebas tersebut dapat meningkatkan aliran darah pada vaskuler bronkial. Aliran darah yang tinggi pada vaskuler bronkial dapat memicu peningkatan permeabilitas kapiler alveolus (Reinikovaite V, *et al.*, 2018).

Radikal bebas akan menyebabkan stres oksidatif. Stres oksidatif merupakan gangguan ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan, kemudian memicu

terjadinya reaksi respon inflamasi. Proses inflamasi mengakibatkan inaktivasi antiprotease akibat aktifnya makrofag alveolar oleh asap rokok yang menyebabkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) untuk menghambat elastase yang dapat merusak struktur protein paru (Rohmani, 2018).

Asap rokok menyebabkan perubahan struktur epitel yang mengakibatkan hilangnya fungsi epitel pada saluran nafas. Hilangnya fungsi epitel ini ditandai dengan penurunan metaplasia epitel skuamous. Terdapat perubahan morfologi epitel pada saluran nafas *transforming growth factor- β* (TGF- β) teraktivasi sehingga terjadi pelepasan sitokin pro inflamasi seperti *Tumor Necrosis Faktor Alpha* (TNF- α) oleh makrofag alveolar yang mengawali pro inflamasi (Wahyuni, 2017).

Seiring dengan pemaparan asap rokok dapat menimbulkan tekanan hidrostatis kapiler alveolus lebih besar dibandingkan dengan saluran limfe disekitarnya yang dapat mengakibatkan kerusakan pada

sistem vaskuler pulmonari. Kemudian plasma yang keluar dari kapiler tidak bisa dialihkan menuju saluran limfe yang mengakibatkan cairan tereksudat ke dalam matriks ekstraseluler. Cairan akan semakin menyebar pada area alveolus di sebabkan kolaps alveolus (Nuraini, 2018).

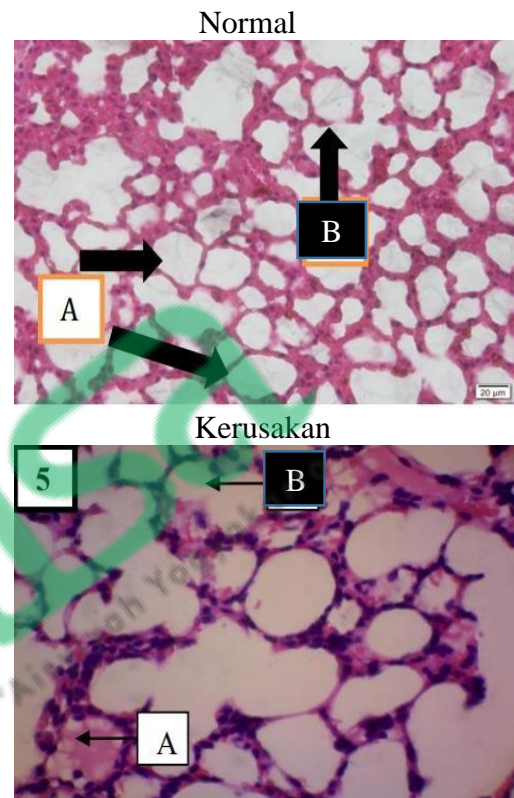
Berdasarkan hasil telaah pada jurnal yang telah didapatkan menunjukkan di setiap jurnal terdapat perbedaan perlakuan pada konsentrasi asap rokok, lama paparan asap rokok, waktu pemberian induksi asap rokok, cara pemberian induksi terhadap hewan coba dan terdapat beberapa kerusakan histologi alveolus paru mencit akibat paparan asap rokok. Hasil konsentrasi asap rokok yang bervariasi memengaruhi perubahan dan derajat kerusakan paru. Apabila konsentrasi asap rokok tersebut meningkat akan semakin memperburuk perubahan struktur histologi alveolus paru, kemudian jika konsentrasi dari asap rokok tersebut rendah namun waktu induksi asap rokok dilakukan berulang kali dengan jangka waktu yang panjang dengan cara pemberian induksi asap rokok

dilakukan dengan pengasapan tetep mengakibatkan perubahan dan kerusakan struktur histologi alveolus paru (Hidayah, Nurul. dkk., 2020).

Perubahan dan kelainan pada histologi alveolus paru akibat paparan asap rokok dapat dilihat dari pemeriksaan histopatologi anatomi dengan metode mikroskopi sebagai baku emas dalam penegakan diagnosis yang berbasis perubahan morfologi sel dan jaringan. Dalam melakukan pemeriksaan histopatologi ini ahli teknologi laboratorium medis mempunyai kewenangan untuk melakukan pembuatan sediaan histologi dengan rangkaian proses perolehan suatu preparat yang akan dianalisis untuk mengetahui keadaan patologi serta perubahan sel dan kerusakan pada jaringan (Rahayu, Utomo & Solfaine, 2020).

Berdasarkan hasil di atas terdapat sepuluh jurnal/artikel yang meneliti terkait kerusakan histologi alveolus paru mencit yang diinduksi asap rokok dan kandungan-kandungan dalam asap rokok yang memengaruhi struktur histologi alveolus paru mencit. Masing-masing

jurnal di atas menunjukkan beberapa kerusakan yang terjadi akibat induksi asap rokok di antaranya :



Gambar 4.1 Hasil pemeriksaan histologi alveolus paru yang Normal dan terjadinya Kerusakan (Hidayah, Nurul. dkk., 2020).

- A. Oedema
- B. Destruksi septum alveolus

1. Oedema

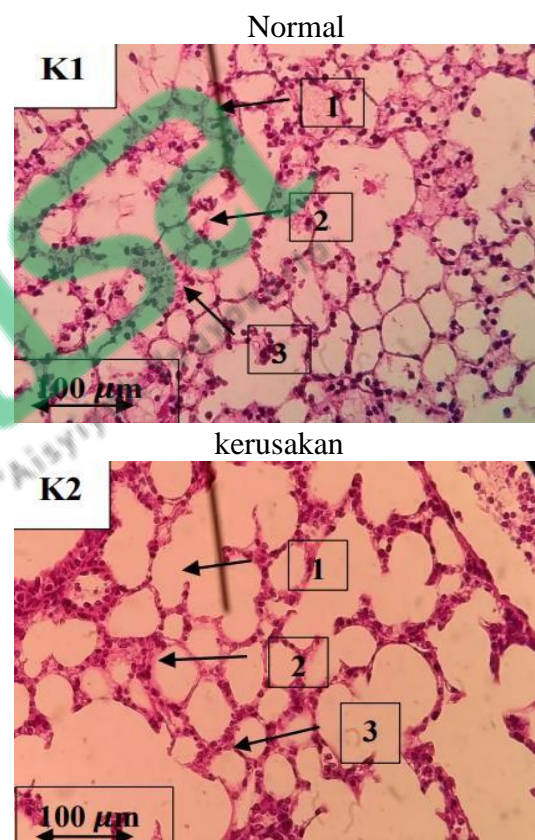
Penumpukan cairan dalam ruang di antara sel tubuh. Oedema paru terjadi karena adanya radikal bebas yang dapat meningkatkan

aliran darah pada vaskuler bronkial. Aliran darah yang tinggi pada vaskuler bronkial dapat memicu peningkatan permeabilitas alveolus. Paparan asap rokok yang berkelanjutan akan menimbulkan tekanan hidrostatis kapiler alveolus lebih besar dibandingkan dengan saluran limfe disekitarnya yang bisa mengakibatkan kerusakan pada system vaskular pulmonari. Sehingga plasma yang keluar dari kapiler tidak bisa dialihkan menuju saluran limfe, yang mengakibatkan cairan terekudat ke dalam matriks ekstraseluler dan cairan akan semakin menyebar ke area alveolus (Hidayah, Nurul. dkk., 2020).

2. Destruksi septum alveolus

Merupakan kerusakan pada dinding alveolus. Destruksi septum alveolus terjadi karena adanya respon inflamasi yang memicu makrofag aktif, disebabkan

oleh asap rokok yang mengakibatkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang secara langsung menghambat elastase pada paru (Hidayah, Nurul. dkk., 2020).



Gambar 4.2 Hasil pemeriksaan histologi alveolus paru yang Normal dan terjadinya kerusakan (Rahayu, Utomo & Solfaine, 2020).

1. Pelebaran lumen alveolus
2. Penebalan septa alveoli
3. Infiltrasi sel radang

3. Pelebaran lumen alveolus

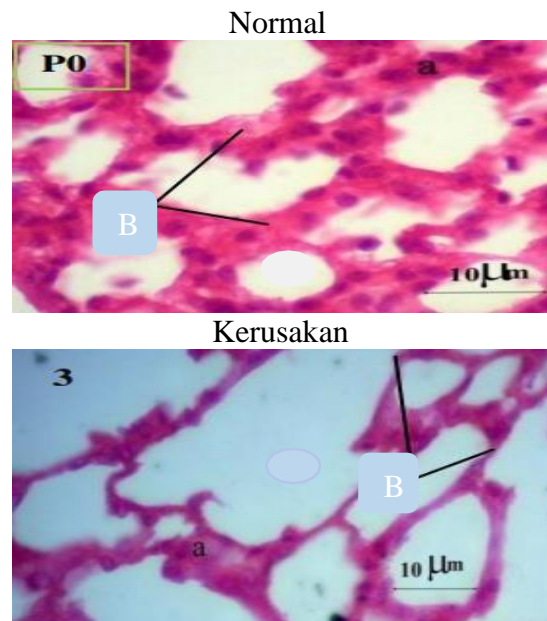
Pelebaran lumen alveolus ini terjadi karena adanya emfisema. Emfisema merupakan keadaan paru yang mempunyai kenaikan ukuran lebih dari normal dan adanya destruksi pada dinding alveoli, hal ini dikarenakan asap rokok dapat menghambat asetilkolinesterase, sehingga menyebabkan akumulasi asetilkolin pada paru (Rahayu, Utomo & Solfaine, 2020).

4. Penebalan septa alveoli

Penebalan septa alveoli terjadi karena adanya akumulasi asetilkolin. Akumulasi asetilkolin ini merangsang bronkus untuk berkonstruksi sehingga terjadi destruksi dinding alveolus yang menyebabkan adanya timbunan udara pada satu tempat (Rahayu, Utomo & Solfaine, 2020).

5. Infiltrasi Sel Radang

Merupakan peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Infiltrasi sel radang terjadi karena adanya respon normal sehingga proses biokimia internal maupun eksternal yang menghasilkan suatu radikal bebas endogen yang pada akhirnya dapat menimbulkan terjadinya suatu inflamasi yang ditunjukkan dengan adanya leukosit terutama neutrofil pada mikrovaskuler pulmonal pada dinding alveolus (Rahayu, Utomo & Solfaine, 2020).

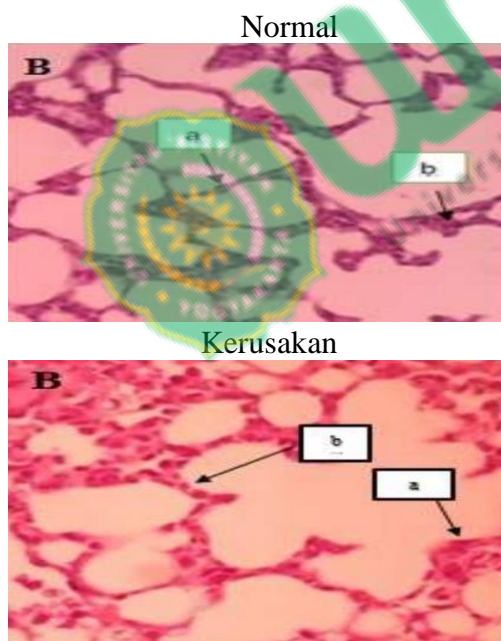


Gambar 4.3 Hasil pemeriksaan histologi alveolus paru yang Normal dan

terjadinya Kerusakan (Triana, Syafruddin & hutahaeen, 2013).

- a. Membran alveolus
 - b. Hubungan antara alveolus
6. Membran alveolus dan hubungan antara alveolus

Membran alveolus dan hubungan antara alveolus terjadi karena perusakan sel-sel epitelium dan endothelium pada alveolus oleh toksikan pada asap rokok (Triana, Syafruddin & hutahaeen, 2013).



Gambar 4.4 Hasil pemeriksaan histologi alveolus paru yang Normal dan terjadinya Kerusakan (Basyir, 2006).
a dan b Nekrosis

7. Nekrosis

Merupakan kematian sel, yang terjadi karena adanya kandungan karbon monoksida di dalam asap rokok yang sebagai radikal bebas dan memiliki sifat afinitas yang tinggi terhadap hemoglobin sehingga menyebabkan terjadinya hipoksia jaringan (Basyir, 2006).

Struktur histologi alveolus paru yang normal tidak terdapat kerusakan nekrosis, edema, destruksi septum alveolus, infiltrasi sel radang, pelebaran lumen alveolus, penebalan septa alveoli, kemudian pada membran alveolus dengan sel endoteliumnya tampak jelas di seputar alveolus dan hubungan antara alveolus rapat.

SIMPULAN

Berdasarkan pemaparan di atas dapat disimpulkan asap rokok dapat memengaruhi struktur histologi alveolus paru mencit yang

mengakibatkan kerusakan pada paru. Kerusakan yang terjadi antara lain nekrosis, oedema, destruksi septum alveolus, infiltrasi sel radang, pelebaran lumen alveolus, penebalan septa alveoli, membran alveolus dan hubungan antara alveolus, sedangkan pada struktur histologi alveolus paru yang normal tidak terdapat perubahan serta kerusakan pada jaringan atau sel.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian selanjutnya yang lebih mendalam terkait kerusakan struktur histologi alveolus paru serta memperdalam pengetahuan tentang pemeriksaan kerusakan histologi paru pada manusia yang disebabkan oleh asap rokok.

DAFTAR PUSTAKA

- Arifianti, B. D. (2020). Pengaruh Paparan Asap Rokok Elektrik Terhadap Histologi Paru Mencit (*Mus musculus L.*) Strain Balb'C Jantan. *Skripsi*. Jember : Program Studi S1 Jurusan Biologi Universitas Jember.
- Arba, M., Azali, H., Ombe, S., Armid, A., & Usman, I. (2019). 3D-QSAR, Molecular Docking and Dynamics Simulation of Difluorophenol Pyridine Derivatives as RSK2 Inhibitor. *J. Appl. Pharm. Sci.*, 9(6), 001-009.
- Harjana, T. (2011). *Histologi*. http://stafnew.uny.ac.id/upload/131782835/pendidikan/Buku+Ajar+Histologi+_baru_.pdf. Diakses tanggal 22 Januari 2021 pukul 09:30 WIB.
- Herawati, M. H. (2010). Bahan yang Mengandung Zat Adiktif Pada Produk Rokok dan Dampaknya Terhadap Kesehatan. *Prosiding Seminar Nasional XIX "Kimia Dalam Industri Dan Lingkungan,"* 639–646.
- Herdiani, N., & Putri, E. B. P. (2018). Gambaran Histopatologi Paru Tikus Wistar Setelah Diberi Paparan Asap Rokok. *Medical and Health Science Journal*, 2(2), 7–14. <https://doi.org/10.33086/mhsj.v2i2.583>
- Hidayah, N., Rahayu, O., Utomo, Y. S., & Solfaine, R. (2020). Perbandingan Paparan Asap Rokok Konvensional dan Rokok Herbal pada Mencit (*Mus musculus*) Terhadap Perbandingan Gambaran Histologi Paru. *Jurnal Vitek Bidang Kedokteran Hewan*, 10, 25–32.
- Jeremy, P. T. W. (2006). *Struktur Sistem Respirasi: At The Glance Sistem Respirasi*. Jakarta: Erlangga.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). *Hasil Utama Riskesdas 2018*. https://kesmas.kemkes.go.id/assets/upload/dir_519d41d8cd

- 98f00/files/Hasil-risikesdas-2018_1274.pdf. Diakses tanggal 11 Maret 2021, pukul 10:00 WIB.
- Khan, Y.S., & Lynch, D.T. (2021). *Histology, Lung*. NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534789/>. Diakses tanggal 10 Mei 2021, pukul 11:30 WIB.
- Khristian, E., & Inderiati, D. (2017). *Sitohistoteknologi*. Jakarta selatan. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kristina, LT. 2014. "Uji Aktivitas antioksidan ekstrak etanol daun buas-buas (*Premna cordifolia* Linn). Terhadap Gambaran Histopatologi Paru-Paru Tikus (*Rattus norvegicus*) Wistar Jantan Pasca Paparan Asap Rokok". *J. Trop. Pharm. Chem.* 2 (7-11).
- Larcombe A, Maxine A, Janka, Benjamin J, Mullins, Luke J, et al. The effects of electronic cigarette aerosol exposure on inflammation and lung function in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018;67-79. doi: 10.1152/ajplung.00203.2016.
- Marianti, A. (2009). Aktivitas Antioksidan Jus Tomat pada Pencegahan Kerusakan Jaringan Paru-Paru Mencit yang Dipapar Asap Rokok. *Biosaintifika: Journal of Biology & Biology Education*, 1(1). <https://doi.org/10.15294/biosaintifika.v1i1.39>. Diakses tanggal 1 maret 2021 pukul 14:30 WIB.
- Mescher, A. L. (2009). *Histologi Dasar Junqueira*. Jakarta. Penerbit Buku. Kedokteran EGD.
- Nururrahmah. (2014). Pengaruh Rokok Terhadap Kesehatan dan Pembentukan Karakter Manusia. *Seminar Nasional Pendidikan Karakter*, 77-84.
- Nuraini, Lisdiana. 2018. Potensi eugenol sebagai agen proteksi kerusakan struktur paru akibat paparan asap rokok. *Jurnal MIPA*. 41(2):87-95.
- Putra, A. I., Hanriko, R., & Kurniawaty, E. (2019). Pengaruh Efek Paparan asap Rokok Elektrik Dibandingkan Paparan Asap Rokok Konvensional Terhadap Gambaran Histopatologi Paru Mencit Jantan (*Mus musculus*). *Majority*, 8(1), 90-94.
- Rahayu, N. H. O., Utomo, Y. S., & Solfaine, R. (2020). Perbandingan Paparan Asap Rokok Konvensional dan Rokok Herbal Pada Mencit (*Mus musculus*) Terhadap Perbandingan Gambaran Histologis Paru. *Jurnal Vitek Bidang Kedokteran Hewan*, 10, 25-32.
- Rahayu, T., Syafril, S., Wekke, I., & Erlinda, R. (2019). *Teknik Menulis Review Literatur. Dalam. Sebuah. Artikel. Ilmiah*. <https://doi.org/10.31227/osf.io/z6m2y>. Diakses tanggal 15 April 2021, pukul 14:00 WIB.
- Rohmani, A., Yazid, N., & Rahmawati, A. A. (2018). Rokok Elektrik dan Rokok Konvensional Merusak Alveolus Paru. *Prosiding Seminar Nasional Unimus*. vol 1, 27-32. Semarang. Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang.
- Rudy Alyssa K, Leventhal Adam M, Goldenson Nicholas I,

- Eissenberg Thomas. 2017. Assessing electronic cigarette effects and regulatory impact: Challenges with user selfreported device power, *Drug and Alcohol Dependence* 179: 337-340.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.07.031>.
- Reinikovaite V, Ivan E, Vijaya K, Aline R, Becky B, Trinh, et al. Early View The effects of electronic cigarette vapour on the lung, *direct comparison to tobacco smoke*. 2018. doi: 10.1183/13993003.01661-2017.
- Sartika, N. A., Winaya, I. B. O., Adi, A. A. A. M., & Putra, I. P. W. J. (2018). Perubahan Histopatologi Paru-paru Mencit Jantan Pascapaparan Asap Rokok Elektrik. *Indonesia.Medicus.Veterinus*, 7(4), 402-412. <https://doi.org/10.19087/imv.2018.7.4.402>. Diakses tanggal 18 April 2021, pukul 10:00 WIB.
- Suyanto. (2016). *Patologi*. Jakarta. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Talumewo, R. F., Sompie, S., Mamahit, D. J., & Narasiang, B. S. (2012). Rancang Bangun Alat Pengkondisi Udara Pada Ruangan Menggunakan Sensor CO dan Temperatur. *Jurnal Teknik Elektro Dan Komputer*, 1(2), 1-6. <https://doi.org/10.35793/jtek.1.2.2012.603>. Diakses tanggal 21 Mei 2021, pukul 15:00 WIB.
- Tirtosastro, S., & Murdiyati, A. S. (2010). Kandungan Kimia Tembakau dan Rokok. *Buletin Tanaman Tembakau, Serat & Minyak Industri*, 2(1), 33-43.
- Ung, J. E., Sasputra, I. N., & Liana, D. S. (2018). Pengaruh Perbedaan Waktu Paparan Asap Rokok Kretek Non Filter Terhadap Gambaran Histopatologi Paru Mencit (*Mus musculus*). *Cendana Medical Journal*, 15(3), 362-368.
- Utama, S. Y. A. (2018). *Buku ajar keperawatan medikal bedah sistem respirasi*. Yogyakarta. Pendidikan Deepublish.
- WHO. (2019). *Tubuh. Tembakau*. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/324846/WHO-NMH-PND-19.1-ind.pdf>. Diakses tanggal 2 Juni 2021, pukul 10:30 WIB.