

## **Perubahan Histopatologi Paru-paru Mencit Jantan Pascapaparan Asap Rokok Elektrik**

(LUNG HISTOPATHOLOGY CHANGES IN MALE MICE POST EXPOSURE BY ELECTRIC  
CIGARETTE)

**Nola Alfieni Sartika<sup>1</sup>, Ida Bagus Oka Winaya<sup>2</sup>, Anak Agung Ayu Mirah Adi<sup>2</sup>, I Putu  
Werdikta Jayantika Putra<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Mahasiswa Program Pendidikan Dokter Hewan,

<sup>2</sup>Laboratorium Patologi Veteriner,

Kedokteran Hewan Universitas Udayana,

Jl. P.B. Sudirman, Denpasar, Bali, Indonesia, 80234; Telp/Fax: (0361) 223791

e-mail: [nolaalfienisartika@gmail.com](mailto:nolaalfienisartika@gmail.com)

### **ABSTRAK**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perubahan histopatologi parenkim paru-paru mencit (*Mus musculus*) jantan pascapaparan asap rokok elektrik (*vaping*). Penelitian ini menggunakan 24 ekor mencit yang dibagi menjadi dua kelompok perlakuan. Kelompok I (P0) sebagai kelompok kontrol yakni tanpa perlakuan pemaparan asap rokok elektrik dan kelompok II (P1) yang terdiri dari 12 ekor mencit adalah sebagai kelompok perlakuan yang diberi paparan asap rokok elektrik selama 30 menit setiap hari dengan kadar nikotin 6 mg. Penelitian ini menggunakan rancangan acak lengkap (RAL) pola faktorial dengan tiga kali pengambilan sampel minggu ke -1, -2 dan -3 pasca perlakuan. Hasil yang diperoleh secara deskriptif pada pengamatan terdapat perubahan histopatologis yaitu degenerasi dan nekrosis sel pneumosit tipe I dan proliferasi sel pneumosit tipe II pada kelompok perlakuan. Dari analisis sidik ragam menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang nyata ( $P < 0.05$ ) antara kontrol dan perlakuan sedangkan terhadap waktu atau lamanya paparan ( $P > 0.05$ ) tidak berpengaruh nyata. Dapat disimpulkan bahwa paparan asap rokok elektrik dapat menimbulkan degenerasi dan nekrosis sel pneumosit tipe I dan proliferasi sel pneumosit tipe II pada kelompok perlakuan serta meningkatkan ketebalan septa alveoli.

Kata-kata kunci: mencit (*Mus musculus*); sel pneumosit tipe I dan II; rokok elektrik

### **ABSTRACT**

The objective of this study was to determine the histopathological changes in lung parenchyma of male mice (*Mus musculus*) after exposure to electric cigarette smoke (*vaping*). This study used 24 mice divided into two treatment groups. Group I (P0) as the control group was the group that without exposure to electronic cigarette smoke and group II (P1) the treatment group given exposure to electric cigarette smoke for 30 minutes everyday with 6 mg of nicotine. This study used a factorial completely randomized design (CRD) pattern with three sampling for weeks -1, -2 and -3 after treatment. Descriptive data analysis for pneumocytes cell type I and II cells contained histopathological changes such as type I pneumocyte cell degeneration and necrosis and proliferation type II pneumocyte cell in the treatment group. From the analysis of variance showed that there was a significant difference ( $P < 0.05$ ) between the control and the treatment group. However, for the time or period of exposure, no significant effect was observed ( $P > 0.05$ ). It can be concluded that exposure to

electric cigarette smoke can cause changes in degeneration and necrosis of type I pneumocyte and proliferation in type II pneumocyte cell the treatment group and increase septa alveoli thickness.

Keywords: mice (*Mus musculus*); pneumocyte cells type I and II; electric cigarettes

## PENDAHULUAN

Mengonsumsi rokok sudah menjadi suatu hal yang sudah biasa bahkan didalilkan sebagai tanda kedewasaan seseorang. Berkembangnya pola pikir seperti ini menyebabkan jumlah perokok bertambah (Fitria *et al.*, 2013). Hal ini didukung oleh data WHO (1998) yang 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 200.000 jiwa (Reimondos *et al.*, 2012).

Saat ini, WHO terus mendorong masyarakat agar berhenti merokok untuk mengurangi bahaya tembakau dengan berbagai metode, salah satunya adalah menggunakan NRT atau Nicotine Replacement Therapy (terapi pengganti nikotin) (WHO, 2009). NRT adalah metode yang menggunakan suatu media untuk memberikan nikotin yang diperlukan oleh perokok tanpa pembakaran tembakau yang bersifat merugikan dan digunakan untuk terapi agar dapat berhenti merokok (Amodei dan Lamb, 2008). Terdapat beberapa macam NRT, salah satunya yaitu *electronic cigarette* atau rokok elektronik (Damayanti, 2016). Rokok elektrik dengan kandungan nikotin, propilen glikol, gliserin, air dan *flavoring* (perisa) yang dapat menyebabkan perubahan struktur, fungsi saluran napas dan jaringan paru-paru.

Nikotin adalah zat yang sangat adiktif yang dapat merangsang sistem saraf, meningkatkan denyut jantung, tekanan darah, penyempitan pembuluh darah tepi, dan menyebabkan ketagihan dan ketergantungan pada pemakainya (Hasanah, 2014). Bahayanya bisa dijelaskan oleh fakta bahwa 4 centimeter cubic (cc) nikotin terbukti cukup membunuh seekor kelinci besar (Basyir, 2006).

Propilen glikol adalah zat dalam kepulan asap buatan yang biasanya di acaraacara panggung teatrikal, atau juga digunakan sebagai *antifreeze*, pelarut obat dan pengawet makanan. Zat ini jika dihirup menyebabkan iritasi pernapasan, dan secara kronis menyebabkan asma, sesak dada, penurunan fungsi paru-paru, dan obstruksi jalan pernapasan.

Asap rokok dapat dibedakan menjadi dua, yaitu asap utama (*mainstream smoke*) atau asap yang dihisap oleh si perokok dan asap samping (*sidestream smoke*) yang merupakan

asap yang terus menerus keluar dari ujung rokok. Asap samping dari rokok memiliki pengaruh yang sangat besar bagi kesehatan perokok pasif, yaitu orang yang berada di lingkungan yang tercemar asap rokok, karena dari sebatang rokok yang terbakar akan dihasilkan asap samping dua kali lebih banyak dari pada asap utama dan bahan berbahaya yang dikandung asap samping lebih tinggi dari pada asap utama (Batubara *et al.*, 2013).

Efek dari penggunaan rokok elektrik salah satunya ke saluran pernapasan yaitu ke sel parenkim paru-paru. Sel parenkim paru-paru terdiri dari alveoli. Alveoli dilapisi dengan dua jenis sel yaitu sel pneumosit tipe I dan sel pneumosit tipe II. Sel pneumosit tipe II merupakan sel yang ditemukan pada persimpangan septum alveolar. Sel pneumosit tipe II sekitar 5% dari luas permukaan alveolar paru-paru (Zhao *et al.*, 2010). Sel-sel tipe II bertindak sebagai sel progenitor untuk sel pneumosit tipe I. Seperti ditinjau oleh Devendra dan Spragg, kelainan surfaktan paru-paru mungkin menjadi sangat penting dalam penyakit paru subakut.

Merokok berperan penting dalam patogenesis kehancuran di parenkim paru-paru dan peradangan pada saluran napas (Zhao *et al.*, 2010). Kandungan nikotin yang berasal dari asap arus utama dan asap arus samping dari rokok yang dihisap oleh perokok, sehingga tidak hanya berbahaya bagi perokok sendiri (perokok aktif) tetapi juga orang yang berada di lingkungan asap rokok atau disebut dengan perokok pasif (Susanna *et al.*, 2003). Selain itu asap rokok berbahaya bagi hewan peliharaan apabila terpapar oleh asap rokok. Hal ini dibuktikan oleh penelitian yang dilakukan (Bertone *et al.*, 2002) yang melaporkan bahwa asap rokok (perokok pasif) dapat meningkatkan risiko terjadinya limfoma ganas pada kucing.

Masih terbatasnya informasi mengenai pengaruh paparan asap rokok elektrik pada saluran pernapasan secara histopatologi, khususnya pada paru-paru, maka perlu dilakukan pemeriksaan perubahan histopatologi alveoli bagian sel pneumosit dan septa alveoli mencit (*Mus musculus*) jantan setelah dipapari asap rokok elektrik (*vaping*).

## **METODE PENELITIAN**

Objek yang digunakan dalam penelitian ini adalah organ saluran napas mencit jantan yang dipapari oleh asap rokok elektronik. Jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah 24 ekor mencit (*Mus musculus*) jantan berumur 2-2,5 bulan dan berat badan 18-20 gram yang didapatkan di Kota Denpasar, Provinsi Bali. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) pola *Faktorial*.

Kelompok I (P0) sebagai kontrol yang tanpa perlakuan pemaparan asap rokok elektronik dan kelompok II (P1) yang terdiri dari 12 ekor mencit adalah kelompok perlakuan yang diberi paparan asap rokok elektrik. Pengamatan dilakukan sebanyak tiga kali yakni minggu ke -1, -2 dan -3. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana dan Balai Besar Veteriner Denpasar bulan Februari-April 2018.

Sebelum penelitian dimulai, mencit diadaptasi selama 1 minggu di tempat penelitian untuk penyesuaian dengan lingkungan. Satu kandang berisi dua ekor mencit. Sampel mencit yang berjumlah 24 ekor kemudian dibagi atas 2 kelompok secara acak di mana kelompok pertama (kelompok kontrol/P0) diberikan perlakuan tanpa paparan asap rokok elektrik, dan kelompok kedua (kelompok perlakuan 1/P1) diberikan perlakuan paparan asap rokok elektrik rasa strawberry selama 30 menit di dalam kardus yang telah dimodifikasi. Kemudian dilakukan pengamatan histopatologi pada minggu ke -1, -2, -3, pasca paparan asap dengan mengeutanasi 4 ekor mencit dari masing-masing kelompok perlakuan dan kontrol setiap minggunya. Mencit diterminasi dengan cara dislokasi leher kemudian dinekropsi sesuai prosedur, kemudian diambil organ paru dan dimasukkan ke dalam tabung jaringan yang telah berisi larutan NBF 10%. Selanjutnya jaringan direndam ke dalam NBF 10% dan dibiarkan dalam suhu kamar selama 24 jam. Jaringan dipotong dengan ukuran  $1 \times 1 \times 1$  cm, kemudian dimasukkan dalam *tissue cassette*. Kemudian jaringan dipindahkan untuk dehidrasi dengan alkohol secara berturut-turut dengan konsentrasi alkohol 70%, 80%, 90%, 96% dengan lamanya waktu masing-masing perendaman adalah 2 jam. Tahap selanjutnya adalah *clearing* dan setelah itu jaringan siap untuk dimasukkan ke dalam blok parafin. Selanjutnya dilakukan *embedding* dan *blocking*. Setelah itu organ dipotong (*cutting*) dengan menggunakan mikrotom dengan ketebalan 4-5 mikron. Kemudian organ diwarnai dengan pewarnaan Harris-Hematoksilin-Eosin (Kiernan, 1990).

Variabel yang diamati pada hisopatologi organ paru-paru adalah degenerasi, nekrosis, proliferasi sel pneumosit II, ketebalan septa alveoli. Data hasil pengamatan histopatologi dikumpulkan kemudian dianalisis secara deskriptif dan statistik dengan uji sidik ragam yang dilanjutkan dengan uji *Post-Hoc* (LSD). Analisis efek perlakuan dilakukan secara deskriptif untuk mengetahui pengaruh perubahan histopatologi antara kelompok kontrol dan perlakuan. Data juga dianalisis dengan analisis Univariat kemudian dilanjutkan dengan *Post-Hoc* (LSD) untuk mengetahui hubungan antara ketebalan septa alveoli dengan waktu paparan.

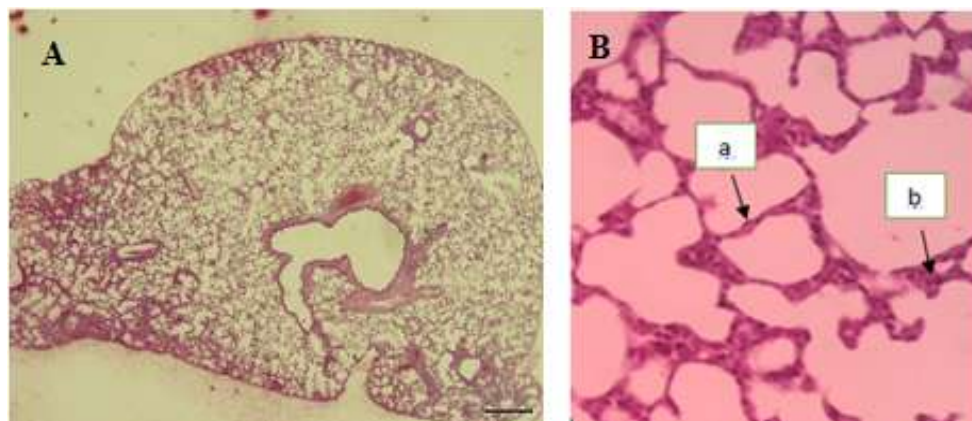
### HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil pengamatan histopatologi pada sel pneumosit mencit (*Mus musculus*) jantan pasca terpapar asap rokok elektrik terdapat beberapa perubahan yang terjadi seperti degenerasi, nekrosis, proliferasi sel pneumosit tipe II, dan septa alveoli mengalami penebalan. Frekuensi perubahan histopatologis dari sel pneumosit I dan II dari paru-paru mencit kelompok perlakuan disajikan dalam tabel 1 dan dapat dilihat pada Gambar 1-2.

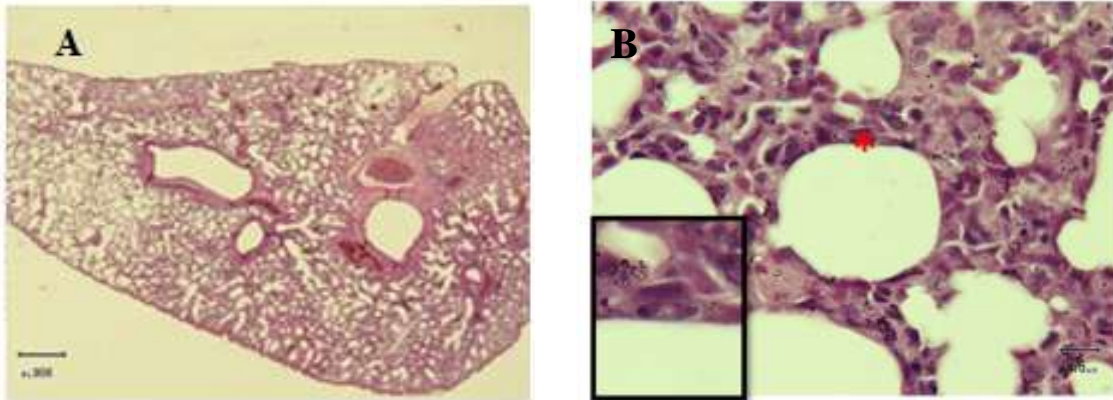
**Tabel 1.** Frekuensi perubahan histopatologis sel pneumosit I dan II pasca terpapar asap rokok elektrik

Variabel yang Diamati	Perlakuan					
	I		II		III	
	P0(a/n)	P1(a/n)	P0(a/n)	P1(a/n)	P0(a/n)	P1(a/n)
Degenerasi sel pneumosit tipe I	0/4	3/4	0/4	3/4	0/4	4/4
Nekrosis sel pneumosit tipe I	0/4	0/4	0/4	4/4	0/4	4/4
Proliferasi sel pneumosit tipe II	0/4	0/4	0/4	3/4	0/4	3/4

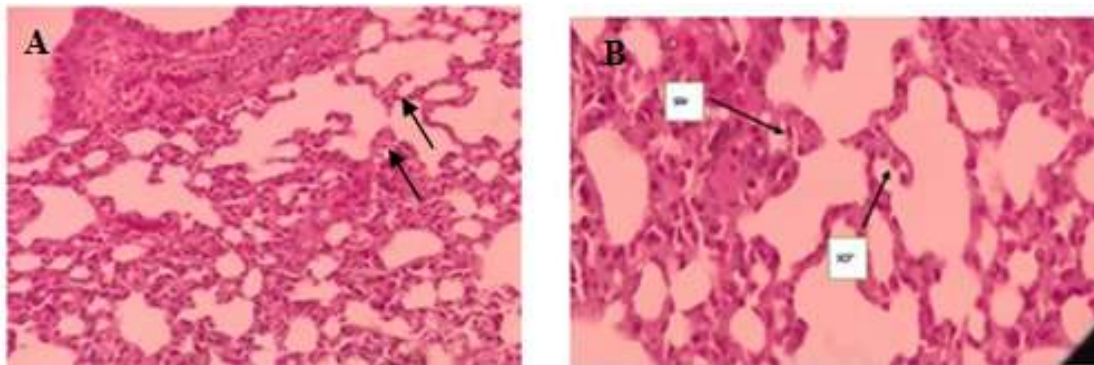
Keterangan: P0 → kontrol; P1 → perlakuan; a → jumlah sampel yang mengalami perubahan; n → jumlah sampel yang diamati



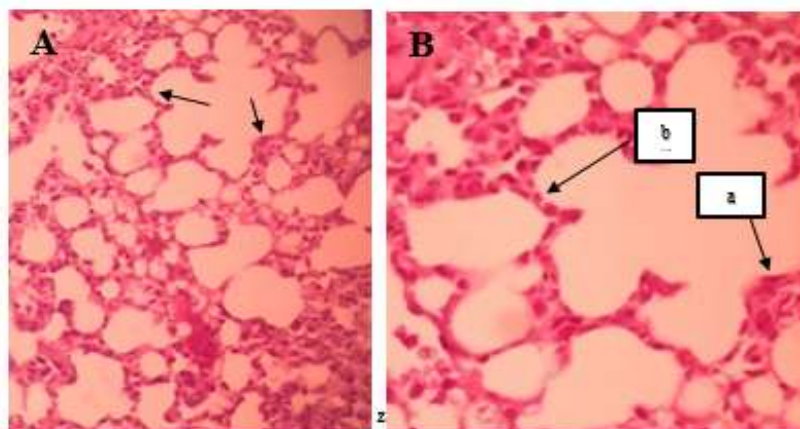
**Gambar 1.** Gambaran mikroskopis parenkim paru-paru kelompok kontrol. Sel pneumosit tipe I (a), sel pneumosit tipe II (b). (A: 20x HE, B: 40x HE)



**Gambar 2.** Gambaran mikroskopis parenkim paru-paru minggu I pasca perlakuan. Degenerasi sel pneumosit tipe I (\*).(A: 10x HE, B: 40x HE)  
Keterangan: Gambar 2B diperbesar (\*) untuk melihat inti sel yang mengalami degenerasi.



**Gambar 3.** Gambaran mikroskopis parenkim paru-paru minggu II pasca paparan. Nekrosis sel pneumosit tipe I (a), proliferasi sel pneumosit II (b). (A: 20x HE, B: 40x HE)



**Gambar 4.** Gambaran mikroskopis parenkim paru-paru minggu III. Nekrosis sel pneumosit tipe I (a), Proliferasi sel pneumosit tipe II (b) (HE 40x).



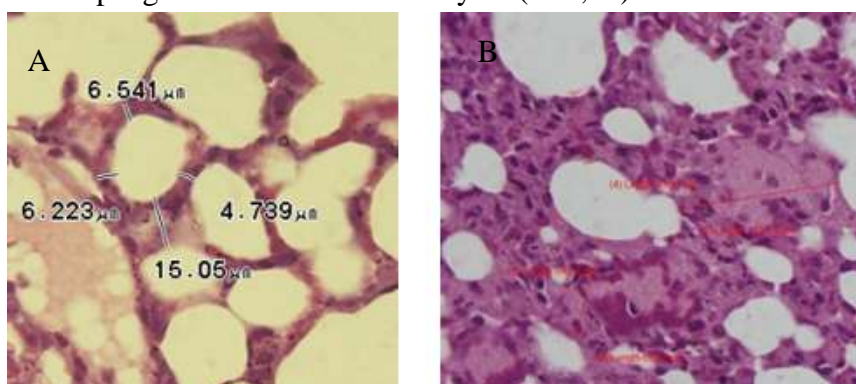
Hasil pengukuran ketebalan septa alveoli menunjukkan bahwa rerata ketebalan septa alveoli pada kelompok perlakuan lebih tebal dibandingkan kelompok kontrol. Hasil rerata pengukuran ketebalan septa alveoli disajikan pada Tabel 2.

Untuk mengetahui adanya hubungan antara kontrol, perlakuan dan lamanya waktu paparan pada septa alveoli dilakukan uji Univariat kemudian dilanjutkan dengan uji LSD. Hasil analisis statistik dengan uji *Univariate* menunjukkan bahwa hubungan antara kontrol dengan perlakuan septa alveoli berpengaruh nyata sedangkan dengan lamanya waktu paparan yang dilihat dari 3 lapang pandang tidak berpengaruh nyata.

**Tabel 2.** Rerata ketebalan septa alveoli antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol dalam  $\mu\text{m}$ .

Kelompok	Ulangan	Waktu Paparan(Minggu)		
		1	2	3
P0	1	65,223	60,006	36,606
	2	29,076	76,967	32,926
	3	41,675	41,574	30,926
	4	36,547	29,174	65,420
	Rata-rata	43,13	51,93	41,343
P1	1	150,259	99,926	115,5
	2	99,705	112,666	116,833
	3	130,82	109,226	112,666
	4	109,34	64,79	114,33
	Rata-rata	122,531	96,652	114,832

Keterangan: Rerata ketebalan septa alveoli berdasarkan analisis statistik. Antara perlakuan dan kontrol hasil berpengaruh nyata ( $P < 0,05$ ), sedangkan perbandingan antara waktu pengamatan tidak berbeda nyata ( $P > 0,05$ ).



**Gambar 5.** Kelompok kontrol (A), kelompok perlakuan (B). HE 40X. Terjadi penebalan septa alveoli pada kelompok perlakuan (A).

Berdasarkan hasil pengamatan pada organ paru-paru mencit (*Mus musculus*) pada kelompok perlakuan diperoleh hasil seperti degenerasi, nekrosis, penebalan pada septa alveoli serta terjadi proliferasi sel pneumosit II. Terdapat perbedaan antara kelompok kontrol dan perlakuan. Pada kelompok perlakuan terlihat adanya degenerasi sel pneumosit tipe I pada minggu pertama. Minggu ke-2 adanya degenerasi dan nekrosis pada sel pneumosit I. Minggu ke-3 sudah tidak ditemukan degenerasi pada sel pneumosit I karena sel pneumosit tipe I sudah mengalami nekrosis di setiap sel nya. Degenerasi dan nekrosis yang terjadi disebabkan karena zat beracun yang terkandung dalam rokok. Sesuai dengan pernyataan Adi (2014) pneumosit tipe I sangat rentan dengan noxius /benda asing yang mencapai alveoli, sel ini mudah mengalami nekrosis. Pneumosit tipe I adalah sel yang bertanggung jawab untuk pertukaran gas (oksigen dan karbondioksida) dalam alveolus. Sel ini adalah sel pipih dengan inti yang gepeng, dengan permukaan yang terbentang meliputi area yang sangat luas. Sel tipe ini rentan terhadap paparan zat toksik yang termasuk asap rokok, dan tidak memiliki kemampuan replikasi. Pada kelompok terpapar ditemukan penurunan jumlah pneumosit tipe I (Widodo, 2006).

Pada sel pneumosit tipe II perubahan yang dapat diamati adalah proliferasi. Karena sel pneumosit tipe II lebih peka terhadap zat toksik maka terjadi proliferasi sel pneumosit II pada minggu ke-2 dan ke-3 sedangkan sel pneumosit I mengalami degenerasi dan nekrosis. Suwardewa (2010) menyatakan bahwa sel tipe II berfungsi untuk proliferasi sebagai respon terhadap trauma. Setelah mengalami trauma, sel tipe I terlepas dari dinding alveoli dan sel tipe II berproliferasi untuk memperbaiki dinding alveoli, kemudian berkembang menjadi sel tipe I. Hal ini didukung oleh pernyataan Adi (2014) bahwa pneumosit tipe II yang bersifat granular serta sel makrofag alveolar yang merupakan benteng pertahanan terakhir pada sistem pernafasan (Adi, 2014). Proliferasi sel pneumosit tipe II pneumosit merupakan indikator patologis yang paling sensitif dari alveolitis. Sensitivitas sel pneumosit tipe II adalah indeks untuk mengevaluasi kerusakan alveolar bahkan pada kasus alveolitis ringan (Honda *et al.*, 2003). Inhalasi zat-zat kimia toksik yang mampu mencapai alveolus dapat merusak sebagian besar pelapis alveolus terutama sel tipe I dan II (Junqueira dan Carneiro, 2009). Pneumosit tipe II berbentuk lebih bulat dan memiliki sitoplasma vesikuler yang khas. Pada tingkat ultrastruktur, pneumosit tipe II memiliki mikrovili apikal pendek berbentuk kubah yang berdiri ke arah lumen alveolus. Inti sel pneumosit tipe II terletak di tengah.



Kekhasan sel ini adalah adanya badan lamelar yang berisi surfaktan (Salim *et al.*, 2004). Sel tipe II memiliki kemampuan bereplikasi, karena itu paparan zat toksik akan menyebabkan sel tipe ini berusaha mempertahankan diri dengan replikasi, serta akan menggantikan sel tipe I yang rusak atau mati (Bills dan Christie 1980; Herbert and Leininger 1999). Burkitt *et al.*, (1999) menyatakan bahwa beberapa jenis sel pneumosit tipe II merupakan sel prekursor (*stem cell*) untuk sel pneumosit tipe I dan proliferasi merupakan respons yang normal terjadi akibat adanya kerusakan dinding alveolus akibat nikotin.

Pada kelompok kontrol sel parenkim paru-paru tidak mengalami perubahan. Marianti (2009) menyatakan bahwa paru-paru yang tidak terpapar dengan toksikan yang terkandung dalam asap rokok, pada sel-selnya tidak mengalami kerusakan. Menurut Mansyur (2002), lamanya pemaparan untuk keracunan inhalasi dapat berupa akut, sub kronik, dan kronik. Komponen gas asap rokok adalah CO, amoniak, asam hidrosianat, nitrogen oksida, dan formaldehid. Partikelnya berupa tar, indol, nikotin, karbarzol, dan kresol. Zat ini beracun, mengiritasi dan menimbulkan kanker (karsinogen). Nikotin yang tersimpan di dalam *catridge* memiliki kandungan zat kimia dan rasa tambahan seperti misalnya rasa buah, coklat, permen dan kopi sehingga menghasilkan perbedaan rasa pada saat menghisapnya.

Kandungan rasa tambahan pada rokok elektrik juga mengandung bahan karsinogen yang berbahaya bagi manusia termasuk *nitrosamine*, bahan-bahan kimia toksik seperti dietilen glikol dan komponen bahan spesifik tembakau *anabasine*, *myosamine* dan *beta nicotyrine*. Menurut asumsi peneliti merokok dengan tembakau ataupun vaporizer sama-sama berbahaya bagi kesehatan karena rokok mengandung zat beracun yang dapat menyebabkan terjadinya penyakit paru-paru.

Dari hasil uji analisis statistik menunjukkan perbedaan hasil bahwa untuk ketebalan septa alveoli pada perlakuan menunjukkan hasil signifikan  $P < 0,05$  sehingga antara perlakuan dan kontrol berpengaruh nyata. Lamanya waktu paparan asap rokok elektrik dengan perlakuan memiliki hubungan yang tidak berbeda nyata dengan  $P > 0,05$  sehingga hasil yang diperoleh antara perlakuan dan lama waktu paparan tidak memiliki hubungan. Hal ini kemungkinan dikarenakan terlalu singkatnya waktu pemaparan dan kandungan nikotin yang rendah pada rokok elektrik Epler (2000) menyatakan bahwa berbagai faktor yang berpengaruh dalam timbulnya penyakit atau gangguan pada saluran pernapasan yaitu faktor debu yang meliputi ukuran partikel, bentuk konsentrasi, daya larut serta sifat kimiawi dan

faktor individual meliputi mekanisme pertahanan paru-paru, anatomi dan fisiologis saluran nafas serta faktor imunologis. Pada kelompok perlakuan septa alveoli lebih tebal dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini disebabkan oleh efek dari kandungan dari asap rokok. Matulionis dan Yokel (1988) telah melakukan penelitian tentang pemaparan tikus jantan ke asap tembakau dengan inhalasi kronis selama (3-8,5 bulan). Makrofag alveolar melakukan perannya dalam menelan partikel yang mencapai ke daerah alveolar, memfasilitasi penghancuran sel-sel ini dan akibatnya pelepasan enzim fotolitik sehingga menyebabkan autolisis dan pelebaran dinding-dinding alveoli ini. Asap yang dihasilkan vaporizer dihirup sebagaimana layaknya merokok tembakau dan sejumlah asap dilepaskan tetapi tidak berupa asap rokok.

### **SIMPULAN**

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, dapat disimpulkan bahwa gambaran histopatologi yang menonjol pada mencit (*Mus musculus*) kelompok perlakuan pasca terpapar asap rokok elektrik yaitu degenerasi dan nekrosis sel pneumosit type I dan proliferasi sel pneumosit type II. Paparan asap rokok elektrik dapat meningkatkan ketebalan septa alveoli mencit (*Mus musculus*) jantan, namun tidak adanya hubungan antara ketebalan septa alveoli dengan lamanya waktu paparan 1-3 minggu.

### **SARAN**

Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan waktu paparan asap rokok elektrik yang lebih lama untuk melihat perubahan yang lebih spesifik dan memerlukan ketelitian yang lebih lagi bagi peneliti.

### **DAFTAR PUSTAKA**

- Adi AAAM. 2014. *Buku Ajar Patologi Veteriner Sistemik: Sistem Pernapasan*. Denpasar: Swasta Nulus.
- Amodei N, Lamb RJ. 2008. Over-the-Counter Nicotine Replacement Therapy: Can its impact on smoking cessation be enhanced. *Psychology of Addictive Behaviors* 22(4): 472-485.
- Basyir UA. 2006. *Mengapa Ragu Tinggalkan Rokok*. Bandung: Pustaka at-Tazkia.
- Batubara IVD, Wantouw B, Tendean L. 2013. Pengaruh Paparan Asap Rokok Kretek terhadap Kualitas Spermatozoa Mencit Jantan (*Mus Musculus*). *Jurnal e-Biomedik* 1(1): 330-337.

- Bertone RE, Snyder LA, Moore AS. 2002. Environmental Tobacco Smoke and Risk of Malignant Lymphoma in Pet Cats. *American Journal of Epidemiology* 156(3): 268-273.
- Bills RF, Christie BR. 1980. The Experimental Pathology of Oxidant and Air Pollutant Inhalation. *Int. Rev. Exp. Pathol.* 21: 195-293.
- Burkitt HG, Young B, Heath JW. 1999. *Wheaters Functional Histology: A Text and Colour Atlas*. 3<sup>rd</sup> Edition. Edinburg: Churchill Livingstone.
- Damayanti A. 2016. Penggunaan Rokok Elektrik Di Komunitas Personal Vaporizer Surabaya. *Jurnal Berkala Epidemiologi* 4(2): 250-261.
- Epler GR. 2000. *Environmental and Occupational Lung Disease*. Dalam: *Clinical Overview of Occupational Lung Diseases*. Return To Epler Com.
- Fitria, Triadhini RINKR, Mangimbulude JC, Karwur FF. 2013. Merokok dan Oksidasi DNA. *Sains Medika* 5(2): 113-120.
- Hasanah H. 2014. Baby Smoker: Perilaku Konsumsi Rokok pada Anak dan Strategi Dakwahnya. *Sawwa* 9(2): 253-274.
- Herbert R, Leininger JR. 1999. *Nose, Larynx, and Trachea*. Dalam: *Pathology of the Mouse Reference and Atlas*. Maronpot RR, Boorman GA, Gaul BW (eds.). Illinois: Cache River Press.
- Honda T, Ota H, Yamazaki Y, Yoshizawa A, Fujimoto K, Sone S. 2003. Proliferation of type II pneumocytes in the lung biopsy specimens reflecting alveolar damage. *Respir Med* 97(1): 80-85.
- Junqueira LC, Carneiro J. 2007. *Histologi Dasar*. Edisi 10. Jakarta: EGC.
- Kiernan JA. 1990. *Histological & Histochemical Methods: Theory and Practice*. Oxford: Pergamon Press.
- Mansyur. 2002. *Toxicology Selective Toxicity and Test*. Sumatera Utara: USU Digital Library.
- Marianti A. 2009. Aktivitas Antioksidan Jus Tomat pada Pencegahan Kerusakan Jaringan Paru-Paru Mencit yang Dipapar Asap Rokok. *Biosaintifika* 1(1): 1-10.
- Matulionis DH, Yokel OA. 1988. Murine Lung Response to Kaolin Conveyed by Cigarette Smoke. *Virchows Archive* 413(3): 227-237.
- Reimondos A, Utomo ID, McDonald P, Hull P, Suparno H, Utomo A. 2012. *Smoking and Young Adults in Indonesia*.
- Susanna D, Hartono B, Fauzan H. 2003. Penentuan Kadar Nikotin dalam Asap Rokok. *Jurusan Ekologi Kesehatan* 2(3): 272-274.
- Suwardewa TGA. 2010. Peran Pemeriksaan Lesithin-Sfingomyelin untuk Maturitas Paru Janin. Denpasar: FK UNUD/RSUP Sanglah.
- Widodo E. 2006. Pajanan Asap Rokok Kretek Pada Tikus Putih Sebagai Model Untuk Manusia: Perhatian Khusus pada Perubahan Histopatologi dan Ultrastruktur Saluran Napas. (Disertasi). Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- World Health Organization [WHO]. 1998. *Guidelines for Controlling and Monitoring the Tobacco Epidemic*. Geneva.
- World Health Organization [WHO]. 2009. *World Health Statistics 2009*. Geneva.
- Zhao CZ, Fang XC, Wang D, Tang F, Wang XD. 2010. Involvement of Type II Pneumocytes in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiratory Medicine*, 104: 1391-1395.