

Perubahan Histopatologi Otot Jantung dan Aorta Mencit Jantan Pascapaparan Asap Rokok Elektrik

(HISTOPATHOLOGY CHANGES IN AORTA AND MYOCARDIUM OF MALE MICE POST EXPOSURE TO ELECTRIC CIGARETTE SMOKE)

I Putu Werdikta Jayantika Putra¹, Nola Alfieni Sartika¹, Ida Bagus Oka Winaya², Anak Agung Ayu Mirah Adi²

¹Mahasiswa Pendidikan Sarjana Kedokteran Hewan,

²Laboratorium Patologi Veteriner,

Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana,

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

e-mail: putuwerdikta69@gmail.com

ABSTRAK

Penelitian bertujuan untuk mengetahui perubahan histopatologi otot jantung dan aorta mencit jantan pasca paparan asap rokok elektrik. Sebanyak 24 ekor mencit dibagi menjadi dua kelompok perlakuan secara acak. Kontrol atau PO tidak diberikan paparan asap rokok sedangkan P1 diberikan paparan asap rokok. Pada minggu pertama, kedua dan ketiga pasca perlakuan, dikorbankan empat ekor mencit dari masing-masing kelompok. Otot jantung dan aorta diambil untuk pembuatan preparat histopatologi. Dari analisis rerata skor variabel degenerasi dan nekrosis antara kedua perlakuan tersebut didapatkan bahwa adanya perubahan yang signifikan antara kelompok kontrol (P0) dan kelompok perlakuan (P1). Data hasil pengukuran diameter lumen aorta tidak menunjukkan perbedaan antara kontrol dan perlakuan. Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa paparan asap rokok elektrik pada mencit selama tiga minggu dapat menyebabkan degenerasi vakuoler dan nekrosis kardiomyosit serta peradangan ringan pada miokardium.

Kata-kata kunci: mencit; miokardium; aorta; rokok elektrik

ABSTRACT

This study aims to determine the histopathological changes in heart muscle and aortic of male mice (*Mus musculus*) after exposure of e-cigarette smoke. Twenty-four mice were randomly divided into two treatment groups. Control or PO is not given exposure to cigarette smoke while P1 is given exposure to cigarette smoke. In the first, second and third weeks after treatment, 4 mice were sacrificed from each group. The heart muscle and aortic are taken to make histopathological preparations. From the average analysis of variable degeneration and necrosis scores between the two treatments, it was found that there was a significant change between the control group (P0) and the treatment group (P1). Data on aortic lumen diameter measurements did not show any differences between control and treatment. Based on the results of the study, it can be concluded that exposure to electric cigarette smoke in mice for 3 weeks can cause vacuolar degeneration and cardiomyocyte necrosis and mild inflammation of the myocardium.

Keywords: mice; myocardium; aorta; electric cigarette

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara dengan penduduk perokok terbesar di lingkungan negara-negara *Association of Southeast Asian Nations* (ASEAN). Melihat fenomena tersebut tentunya perlu dilakukan upaya-upaya untuk mengurangi perilaku merokok dengan berbagai metode (Ikhsan *et al.*, 2012). Salah satunya adalah menggunakan NRT atau *Nicotine Replacement Therapy* (terapi pengganti nikotin) (Damayanti, 2016). Terdapat beberapa macam NRT, salah satunya yaitu *electronic cigarette* atau rokok elektronik (William *et al.*, 2010).

Rokok elektronik merupakan salah satu NRT yang menggunakan listrik dari tenaga baterai untuk memberikan nikotin dalam bentuk uap dan oleh *World Health Organization* (WHO) disebut sebagai *Electronic Nicotine Delivery System* (ENDS) (Tanuwihardja dan Susanto, 2012). Kandungan pada cairan rokok elektronik berbeda-beda, pada umumnya terdiri dari 4 jenis campuran yaitu nikotin, propilen glikol, gliserin, air dan *flavoring* (perisa). Namun seringkali kadar nikotin yang tertera di label tidak sesuai dan berbeda signifikan dari kadar yang diukur sebenarnya. Nikotin apabila digunakan secara berlebihan dalam jangka waktu yang lama dan gradual akan terakumulasi dalam tubuh sehingga tidak dapat ditoleransi oleh tubuh dan dapat mengakibatkan gangguan kesehatan yang serius. Nikotin adalah zat yang sangat adiktif yang dapat merangsang sistem saraf, meningkatkan denyut jantung dan tekanan darah. Efek kronis yang berhubungan dengan paparan nikotin antara lain gangguan pada pembuluh darah, seperti penyempitan pembuluh darah (InfoPOM, 2015).

Laporan WHO tahun 2009 berjudul *The Global Tobacco Epidemic* menekankan bahwa asap rokok yang dihasilkan tidak hanya membahayakan si perokok tetapi juga dapat membahayakan orang-orang di sekitarnya yang menghirupnya sebagai perokok pasif atau *second-hand smoker* (WHO, 2009). Asap rokok mengandung 4000 jenis bahan kimia berbahaya dengan berbagai jenis daya kerja terhadap tubuh (Pryor dan Stone, 1933; Putra, 2015). Beberapa bahan kimia yang terdapat antara lain karbonmonoksida, nikotin, tar, dan berbagai logam berat lainnya (Fawzani dan Triratnawati, 2005).

Asap rokok tidak hanya berbahaya bagi manusia tetapi juga bagi hewan yang berada disekitar kita apabila terpapar oleh asap rokok. Menurut Roza dan Viegas (2007), bahwa asap rokok dapat menyebabkan gejala asma, kanker paru-paru, dan kanker lainnya pada anjing. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Triana (2013), pada mencit yang dipapari asap rokok elektrik, pada pengamatan mikroskopis ada kecenderungan asap rokok elektrik

menyebabkan lumen alveolus melebar, hubungan antar alveolus yang merenggang, dan sel-sel endotelium pada membran tidak terlihat.

Merokok menjadi faktor utama penyebab kelainan pembuluh darah jantung, salah satunya adalah sebagai faktor pencetus terjadinya aterosklerosis (Lapatta *et al.*,2013). *Aterosklerosis* menyebabkan pembuluh darah kehilangan elastisitas serta pembuluh darah menyempit dan dapat terjadi pada pembuluh darah aorta (Gondodiputro, 2007).

Jantung terdiri atas tiga lapisan jaringan yaitu epikardium, miokardium, dan endokardium. Jantung terdiri atas empat ruang, yaitu dua ruang yang ber dinding tipis disebut atrium (serambi) dan dua ruang yang ber dinding tebal disebut ventrikel (bilik). Fungsi kontraktilitas otot jantung sebagai pompa merupakan bagian terpenting dari fungsi jantung (Nurachmah dan Angriani, 2011). Aorta adalah arteri utama dan terbesar yang membawa darah dari jantung ke semua organ tubuh (Abuet *al.*,2016). Masih terbatasnya informasi mengenai pengaruh paparan asap rokok elektrik pada jantung secara histopatologi, khususnya pada aorta dan otot jantung, maka perlu diteliti untuk mengetahui perubahan histopatologi aorta dan otot jantung mencit (*Mus musculus*) jantan pasca terpapar asap rokok elektrik.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) pola *split in time*, dengan dua perlakuan yakni kontrol (P0) dan perlakuan I (PI) serta tiga kali waktu pengamatan yakni minggu pertama, kedua, dan ketiga pasca perlakuan dan menggunakan empat ulangan di setiap waktu pengamatan, sehingga total mencit (*Mus musculus*) yang digunakan adalah $2 \times 3 \times 4 = 24$. Mencit yang digunakan adalah mencit jantan berumur 2-2,5 bulan dan berat badan 18-20 gram yang didapatkan dari peternak di Kota Denpasar, Provinsi Bali. Mencit diadaptasi selama satu minggu untuk penyesuaian dengan lingkungan.

Mencit kontrol atau P0 tidak diberikan perlakuan paparan asap rokok elektrik, dan mencit perlakuan (PI) diberikan paparan asap rokok elektrik rasa *strawberry* dengan kandungan nikotin 6 mg selama tiga minggu. Paparan asap rokok elektrik diberikan selama 30 menit di dalam kardus yang telah dimodifikasi. Pakan dan minum diberikan *ad libitum*, kemudian pada setiap waktu pengamatan yakni minggu pertama, kedua, dan ketiga pasca perlakuan dikorbankan empat ekor mencit darimasing-masing P0 dan P1. Mencit diterminasi dengan cara dislokasi leher kemudian dinekropsi sesuai prosedur, sampel otot jantung dan aorta diambil kemudian dimasukkan kedalam tabung yang telah berisi larutan *Neutral Buffer*

Formalin (NBF)10%. Selanjutnya dilakukan pembuatan preparat histopatologi dengan pewarnaan rutin *Harris-Hematoxylin-Eosin* (HE).

Variabel yang diamati pada jaringan otot jantung meliputi tiga lesi dasar yakni: degenerasi miosit, nekrosis miosit dan peradangan. Berat ringannya ketiga lesi tersebut kemudian diberi nilai/di skor sebagai berikut; Skor 0 = tidak ada perubahan, skor 1 = ada degenerasi/nekrosis/peradangan ringan, skor 2 = ada degenerasi/nekrosis/peradangan sedang, skor 3 = ada degenerasi/nekrosis/peradangan berat, sedangkan untuk aorta yang diamati adalah diameter lumennya.

Data *non parametric* untuk ketiga variabel degenerasi, nekrosis dan peradangan dianalisis dengan Uji Mann Whitney dan jika berbeda dilanjutkan dengan Uji *Kruskal Wallis* untuk melihat pengaruh waktu terhadap perlakuan. Data *parametric* yakni data lumen aorta dianalisis dengan analisis sidik ragam.

.HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pemeriksaan histopatologi miokardium menunjukkan bahwa pada mencit kontrol/yang tidak dipapari asap rokok elektrik tidak ditemukannya degenerasi dan nekrosis dari kardiomiosit juga tidak ditemukan adanya infiltrasi sel radang sebagai tanda adanya proses peradangan. Serabut otot jantung atau kardiomiosit masih dalam batas normal (Gambar 1 a). Pada kelompok perlakuan yang diberi paparan asap rokok elektrik terdapat cedera sel berupa degenerasi kardiomiosit, nekrosis dan peradangan ringan. Derajat keparahan lesi degenerasi dan nekrosis kardiomiosit bervariasi (Tabel 1).

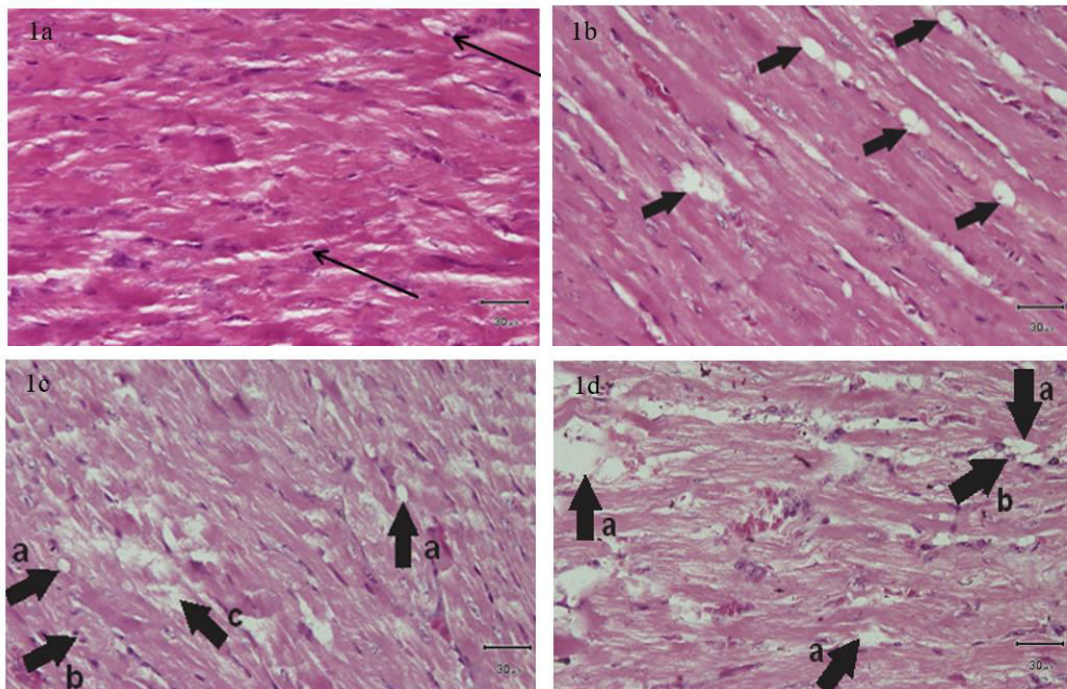
Degenerasi yang dijumpai dalam penelitian ini adalah degenerasi vakuoler (Gambar 1b-1d). Degenerasi vakuoler merupakan jenis degenerasi yang hanya dapat diamati secara mikroskopik, pada kardiomiosit ditemukan vakuola-vakuola yang berisi cairan atau lemak (Adi, 2017). Nampaknya dari lesi degenerasi vakuoler ini kemudian berlanjut menjadi lesi nekrosis (Gambar 1 d), mengingat lesi nekrosis hanya ditemukan pada pengamatan 3 minggu pasca perlakuan (Gambar 1 d), demikian juga dengan peradangan hanya ditemukan pada pengamatan 3 minggu pasca perlakuan (Gambar 1 d). Hasil analisis data dengan uji *Mann-Whitney* terhadap perubahan degenerasi dan nekrosis menunjukkan adanya perubahan yang signifikan ($P < 0,05$) antara kelompok kontrol (P0) dan kelompok perlakuan (P1), sedangkan peradangan tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ($P > 0,05$) antara kelompok kontrol (P0) dan kelompok perlakuan (P1).

Tabel 1. Rerata Skor Degenerasi, Nekrosis dan Peradangan pada Mencit Pasca Perlakuan Pemaparan Asap Rokok Elektrik

Variabel	Perlakuan	Minggu	Rerata	Rerata Keseluruhan
Degenerasi	Tidak Dipapari Asap Rokok Elektrik	1	0	0
		2	0	
		3	0	
	Dipapari Asap Rokok Elektrik	1	0,25	0,31
		2	0,31	
		3	0,38	
Nekrosis	Tidak Dipapari Asap Rokok Elektrik	1	0	0
		2	0	
		3	0	
	Dipapari Asap Rokok Elektrik	1	0	0,42
		2	0,56	
		3	0,69	
Peradangan	Tidak Dipapari Asap Rokok Elektrik	1	0	0
		2	0	
		3	0	
	Dipapari Asap Rokok Elektrik	1	0	0,23
		2	0,13	
		3	0,56	

Dari hasil penelitian ini didapatkan bahwa gambaran mikroskopis berupa degenerasi dan nekrosis menunjukkan adanya perubahan yang signifikan ($P < 0,05$) ditemukan pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pada kelompok kontrol tidak ditemukan degenerasi, nekrosis, dan peradangan. Sedangkan pada kelompok perlakuan yang dipapari asap rokok elektrik ditemukan perubahan struktur histologi miokardium meliputi degenerasi, nekrosis, dan peradangan. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Tursinawati *et al.*, (2017) yang menyatakan bahwa tikus *Rattus norvegicus* yang dipapari asap rokok elektrik selama 30 hari terbukti memiliki efek kematian sel pada otot jantung ventrikel kiri walaupun efeknya cenderung ringan. Serabut otot jantung atau miosit merupakan salah satu sel yang stabil artinya sel yang jika mengalami nekrosis tidak akan dapat beregenerasi karena tidak memiliki sel satelit seperti otot rangka (Adi, 2017). Nekrosis pada miosit akan digantikan oleh jaringan ikat yang akan mempengaruhi fungsi jantung.

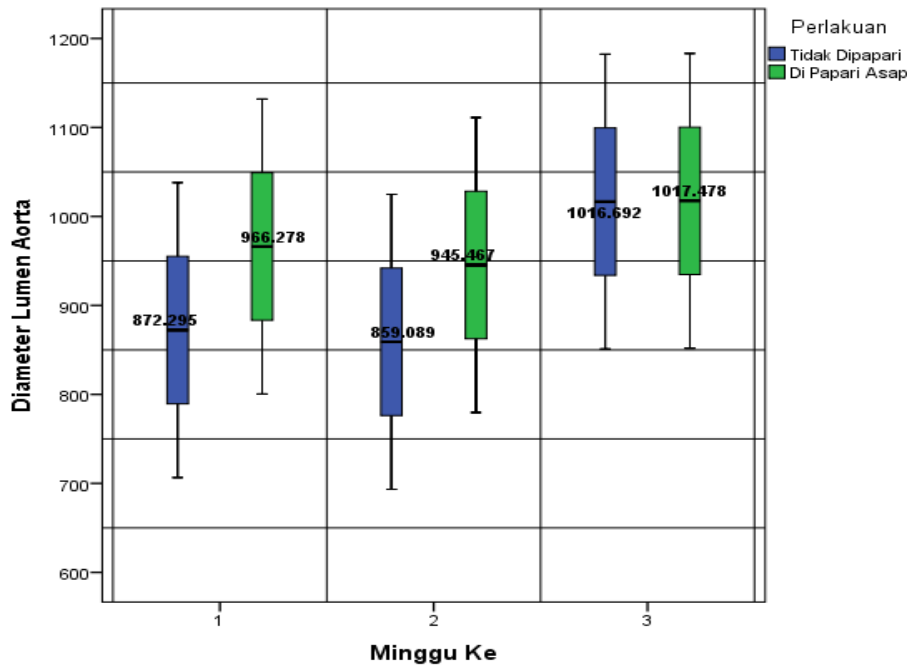
Hasil pengukuran diameter lumen aorta menunjukkan bahwa pemberian paparan asap rokok elektrik tidak mempengaruhi diameter lumen aorta. Hasil rerata pengukuran diameter lumen aorta disajikan pada Tabel 2.



Gambar 1a. Struktur histopatologi (HP) miokardium dari mencit kontrol Inti sel (Tanda panah) dan 1b. Struktur HP miokardium mencit 1 minggu pasca perlakuan (HE, 400x). Ditemukan adanya degenerasi vakuolar (Tanda panah). 1c Struktur HP miokardium mencit 2 minggu pasca perlakuan, ditemukan adanya degenerasi vakuolar (a), sel radang (b), dan nekrosis (c) dan 1d. Struktur HP miokardium mencit 3 minggu pasca perlakuan (HE, 400x). Ditemukan adanya nekrosis (a) dan sel radang (b).

Tabel 2. Hasil rerata pengukuran diameter lumen aorta

Kelompok	Ulangan	Diameter Lumen Aorta (Minggu)		
		1	2	3
P0	1	652.695	909.291	992.734
	2	1082.386	879.421	1010.648
	3	1041.100	907.789	1037.904
	4	713.000	739.855	1025.482
	Rerata	872.295	859.089	1016.692
P1	1	832.002	988.085	1101.419
	2	1129.173	861.853	1337.101
	3	1013.244	1067.803	877.066
	4	890.694	864.125	754.326
	Rerata	966.278	945.467	1017.478



Gambar 2. Pemberian paparan asap rokok elektrik dalam penelitian ini tidak mempengaruhi diameter lumen aorta ($P>0,05$). Perbedaan waktu paparan minggu 1,2, & 3 tidak mempengaruhi diameter lumen aorta ($P>0,05$).

Hasil dari pengukuran diameter lumen aorta dianalisis dengan uji sidik ragam diperoleh hasil yang menunjukkan bahwa paparan asap rokok elektrik terhadap diameter lumen aorta tidak menunjukkan perbedaan ($P>0,05$) antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan begitu pula dengan pengaruh waktu terhadap perlakuan.

Rokok elektronik mengandung zat yang bersifat toksis yaitu, *tobacco spesifik nitrosamine* (TSNA) dan *diethylene glycol* (DEG) (Damayanti, 2016). Adanya zat racun yang terhirup dan masuk ke dalam tubuh akan menyebabkan terjadinya infiltrasi sel-sel radang sebagai respon tubuh terhadap adanya benda asing (Utomo *et al*, 2012). Selain itu rokok elektronik pada umumnya berisi larutan terdiri dari 4 jenis campuran yaitu nikotin, propilen glikol, gliserin, air dan *flavoring* (perisa) (InfoPOM, 2015).

Nikotin adalah zat yang sangat adiktif yang dapat merangsang sistem saraf, meningkatkan denyut jantung dan tekanan darah (InfoPOM, 2015). Merokok dengan nikotin tinggi dapat menyebabkan meningkatnya pelepasan *katekolamin medulla adrenal* (Pittilo, 2000), dan jaringan kromatin jantung dan meningkatkan kadar karboksihemoglobin (Lapatta *et al.*, 2013). Saat terjadi pertukaran oksigen di paru-paru, oksigen akan kalah berikatan dengan Hb. Jika jumlah COHb lebih banyak beredar pada pembuluh darah dan dari paru-paru, aliran darah akan berlanjut ke jantung melalui ruang atrium dan ventrikel kiri, CO dapat

menyebabkan sel-sel pada organ jantung mengalami kekurangan oksigen yang dapat menyebabkan kematian sel (Kumar, 2007). Pada penelitian yang dilakukan oleh Pellegrino *et al.*, (2012) pada tikus yang terpapar asap rokok elektrik selama 3 jam dalam sehari yang dilakukan selama 3 bulan. Jumlah nikotin dalam asap rokok elektrik tersebut adalah 10 miligram per mililiter. Mereka menemukan bukti bahwa nikotin yang terhirup dari rokok elektrik bisa berubah menjadi bahan kimia yang merusak DNA di jantung, paru-paru, dan kandung kemih yang terkena asap rokok tersebut (Villablanca, 1998). Pelarut cair umum, propilen glikol, gliserin, dan *flavoring* (perisa) memainkan peran penting dalam merangsang pembentukan radikal bebas (Bitzer *et al.*, 2017). Selain itu juga radikal bebas terbentuk akibat adanya manifestasi dari sel-el radang (Hajjar dan Gotto, 2013).

Paparan asap rokok elektronik yang masuk kedalam tubuh secara inhalasi akan masuk kedalam paru-paru dan beredar ke pembuluh darah. Akibat paparan asap rokok secara terus-menerus menyebabkan tingginya radikal bebas pada pembuluh darah sehingga terjadi stres oksidatif. Oksidatif radikal bebas terhadap senyawa tersebut menyebabkan kerusakan jaringan atau organ sehingga dapat menimbulkan penyakit. Kejadian ini akan menimbulkan kejadian apoptosis yang ditandai dengan kematian sel (Demedtset *et al.*, 2006). Sebelum terjadi kematian sel terlebih dahulu terjadi perubahan abnormal dari morfologi jaringan atau sel yang disebut degenerasi (Berata *et al.*, 2016). Hal ini terjadi karena radikal bebas akan merusak molekul yang elektronnya ditarik sehingga menyebabkan mortalitas dengan meningkatkan berbagai penyakit degeneratif pada beberapa sistem organ, yaitu sistem pernafasan, sistem kardiovaskular, yang kemudian akan menyebabkan kerusakan sel, gangguan fungsi sel, bahkan kematian sel (Fitria *et al.*, 2013).

Hasil dari pengukuran diameter lumen aorta yang dianalisis dengan uji sidik ragam diperoleh hasil yang menunjukkan bahwa hubungan diameter lumen aorta antara P0 dan P1 tidak berbeda ($P > 0,05$), sama halnya dengan pengaruh waktu terhadap perlakuan ($P > 0,05$). Hal ini dapat disebabkan karena kurang lamanya waktu paparan asap rokok elektrik yang diberikandan juga kandungan nikotin yang diberikan selama waktu paparan.

Pada penelitian yang dilakukan Romagna *et al.*, (2013) menggunakan rokok elektronik yang digunakan mengandung 18 miligram nikotin rasa *cappuccino*, eksperimen dilakukan dengan empat ekor tikus betina yang terpapar dengan rokok elektronik secara akut (paparan singkat asap rokok selama lebih kurang 5 menit) dan enam ekor tikus betina yang terpapar asap rokok elektronik secara kronik (selama 4 jam setiap hari, selama 5 hari dalam seminggu, selama 8 bulan). Kemudian memeriksa ukuran diameter pembuluh darah arteri dan

vasodilatasi (kemampuan pembuluh darah untuk melebar dan menyempit) menemukan bahwa satu jam pasca paparan asap dari *vape* selama 5 menit maka pembuluh darah arteri menyempit sekitar 31% dari ukuran sebelumnya. Paparan asap rokok elektrik secara kronik akan menyebabkan kekakuan aorta. Kondisi ini dua setengah kali lebih besar bila dibandingkan dengan tikus yang tidak mendapatkan paparan asap rokok elektrik. Paparan akut juga menyebabkan penurunan vasodilatasi sebesar 9%.

Pada penelitian Yudanardi *et al.*, (2016) menyatakan bahwa jika pembuluh darah terpapar asap rokok secara reguler, baik dengan intensitas banyak maupun sedikit, sel endotel pembuluh darah akan tetap mengalami kerusakan yang signifikan, sehingga terjadi penumpukan lemak pada dinding pembuluh darah yang menyebabkan terjadinya aterosklerosis pada pembuluh darah (Packard dan Libby, 2008). Zat kimia beracun, misalnya nikotin dan karbon monoksida yang dihisap melalui rokok yang masuk ke dalam aliran darah dapat merusak lapisan endotel pembuluh darah dan akan menyebabkan interaksi trombosit dengan pembuluh darah sehingga terjadi *thrombosis*, hal ini menyebabkan endothelium tidak berfungsi dengan baik (Damayanti *et al.*, 2015). Paparan langsung molekul asap rokok pada dinding pembuluh darah menyebabkan dinding pembuluh darah melepaskan mediator inflamasi dan sitokin-sitokin yang secara tidak langsung menyebabkan kerusakan pada dinding pembuluh darah. Bahan kimia dalam rokok juga mengandung *reactive oxygen species* (ROS) yang menyebabkan terjadinya nekrosis pada sel endotel pembuluh darah.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, dapat disimpulkan bahwa paparan asap rokok elektrik pada mencit selama tiga minggu dapat menyebabkan degenerasi vakuoler, dan nekrosis pada kardiomyosit serta perdarahan ringan pada miokardium dari mencit jantan, akan tetapi tidak berpengaruh terhadap diameter lumen aorta.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lanjutan terhadap nikotin dan waktu paparan asap rokok elektrik lebih lama untuk melihat perubahan yang lebih spesifik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada teknisi Laboratorium Patologi Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana yang telah membantu dalam pembuatan preparat histopatologi.

DAFTAR PUSTAKA

- Abu DEE, Abdelrahim EA, Abdelrahim KM. 2016. Histological Modifications Aging Aorta in Male Albino Rat. *J Cytol Histol.* 7: 408-417
- Adi AAAM. 2017. *Buku ajar Patologi Veteriner Sistemik Sistema otot.* Swasta Nulus: Denpasar.
- Berata IK, Winaya IBO, Adi AAAM, Adnyana IBW. 2016. *Buku Ajar Patologi Veteriner Umum,* Swasta Nulus: Denpasar.
- Bitzer ZT, Goel R, Reilly SM, Elia RJ, Foulds JT, Richie JP. 2017. Effect Of Flavoring Chemicals on Free Radical Formation In Electronic Cigarette Aerosols. *Free Radical Biology and Medicine.* 112(1): 200-207.
- Damayanti C, Suryono, Suseno A. 2015. Efek Angiogenesis Beraprost Terhadap Gambaran Histopatologi Jantung Tikus Galur Wistar Hipertensi. *Jurnal Pustaka Kesehatan.* 3(3): 154-163.
- Damayanti A. 2016. Penggunaan Rokok Elektronik Di Komunitas Personal. Vaporizer Surabaya. *Jurnal Berkala Epidemiologi.* 4(2) : 250–261.
- Demedts IK, Demoor T, Bracke KR, Joss GF, Brussella GG. 2006. Role of Apoptosis in The Pathogenesis of COPD and Pulmonary emphysema. *Respiratory Research.* 27(52): 76-86
- Fawzani N, Triratnawati A. 2005. Terapi Berhenti Merokok (Studi Khusus 3 Perokok Berat). *Makara, Kesehatan.* 9(1): 15-22.
- Fitria, Triandhini RINKR, Jubhar C, Mangimbulude, Karwur FF. 2013. Merokok dan Oksidasi DNA. *Sains Medika.* 5(2):113-120
- Gondodiputro, S. 2007. *Bahaya Tembakau Dan Bentuk-Bentuk Sediaan Tembakau.* Bandung.
- Hajjar DP, Gotto AM. 2013. Biological Relevance of Inflammation and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Arterial Diseases. *Am J Pathol.* 182(5): 1474-1481.
- Ikhsan H, Arwani, Purnomo. 2012. Pengaruh Pendidikan kesehatan Rokok Terhadap Perilaku Mengurangi Mengonsumsi Rokok Pada Remaja. *J-kesehatan STIKES Telogorejo.* 32(1) :1-7.
- InfoPOM. 2015. Bahaya Rokok Elektrik Racun Berbalut Teknologi. *InfoPOM.* 16(5): 3-11.
- Kumar V, Ramzi SC, Stanley L. 2007. *Buku Ajar Patologi Robbins.* 7th ed 1. Jakarta: EGC.
- Lapatta N, Loho L, Lintong P. 2013. Gambaran Histopatologi Aorta Tikus Wistar Yang Terpapar Asap Rokok. *Jurnal e-Biomedik (eBM).* 1(2): 29-38
- Nurachmah E, Anggriani R. 2011. *Dasar-dasar Anatomi dan Fisiologi.* Indonesia: SEA.
- Packard RRS, Libby P. 2008. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to bio marker discovery and risk prediction. *J Clinical Chemistry.* 54(1): 24-38.
- Pellegrino RM, Tinghino B, Mangiaracina G, Marani A, Vitali M, Protano C, Osborn JF, Cattaruzza MS. 2012. Electronic cigarettes an evaluation of exposure to chemicals and fine particulate matter (PM). *J Public Health.* 24(4): 279-288.
- Pittilo RM. 2000. Cigarette Smoking, Endothelial Injury And Cardiovascular Disease. *International Journal of Experimental Pathology.* 81(4): 219-230.
- Pryor WA, Stone K. 1993. Oxidants Incigarette Smoke: Radicals, Hydrogen Peroxide, Peroxynitrate, And Peroxynitrite. *Ann NY Acad Sci.* 686 : 12–28.

- Putra AS. 2015. Perbandingan Efek Asap Rokok Konvensional Dan Rokok Herbal Terhadap Kerusakan Histologis Paru Mencit (*Mus musculus*). *J kedokteran*. 4(1):80-84
- Romagna G, Alliffranchini E, Bocchietto E, Todeschi S, Esposito M, Farsalinos K. 2013. Cytotoxicity Evaluation Of Electronic Cigarette Vapor Extract On Cultured Mammalian Fibroblasts Comparison With Tobacco Cigarette Smoke Extract. *J Public Health*.25(6): 354-361.
- Roza MR, Viegas CAA. 2007. The Dog As A Passive Smoker:Effects Of Exposure To Environmental Cigarette Smoke On Domestic Dogs. *Nicotine & Tobacco Research*. 9(11): 156-161
- Tanuwihardja RK, Susanto AD. 2012. Rokok Elektronik (*Electronic Cigarette*).*J Respir Indo*.32 (1): 53-61.
- Triana N. 2013. Gambaran Histopatologis Pulmo Mencit Jantan (*Mus musculus L.*) setelah dipapari Rokok Elektrik.*Saintia Biologi*.1(2):1-7.
- Tursinawati Y, Yazid N, Purnawati FW. 2017. Gambaran Histopatologi Ventrikel Kiri Tikus Yang Diberi PaparanRokokElektrik (ENDS) Dan Konvensional. *Qanun Medika*.(2)1: 34-40
- Utomo Y, HidayatA, Dafip M, SasiFA. 2012. Studi Histopatologi Hati Mencit (*Mus musculus L*) Yang Diinduksi Pemanis Buatan. *Jurnal MIPA*. 35(2):122-129.
- Villablanca AC. 1998. Nicotine Stimulates DNA Synthesis And Proliferation In Vascular Endothelial Cells In Vitro. *J Appl Physiol*. 84(6): 2089–2098.
- William M, Trtchounian A, Talbot P. 2010. Conventional And Electronic Cigarettes (E-Cigarettes) Have Different Smoking Characteristics. *Nicot Tobac Res*. 1(2): 905-912.
- Yudanardi MRR, Setiawan AA, Sofia SN. 2016. Hubungan Tingkat Adiksi Merokok Dengan Derajat Keparahan Aterosklerosis Pada Pasien Penyakit Jantung Koroner. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*. 5(4):213-219