



**PENGARUH PAPARAN ASAP ROKOK ELEKTRIK  
TERHADAP HISTOLOGI PARU MENCIT (*Mus musculus* L.)  
STRAIN BALB'C JANTAN**

**Skripsi**

Oleh:

**Bella Dwi Arifianti  
151810401003**

**JURUSAN BIOLOGI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS JEMBER  
2020**



**PENGARUH PAPARAN ASAP ROKOK ELEKTRIK  
TERHADAP HISTOLOGI PARU MENCIT (*Mus musculus* L.)  
STRAIN BALB'C JANTAN**

**SKRIPSI**

Diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat  
untuk menyelesaikan Program Studi Biologi (S1)  
dan mencapai gelar Sarjana Sains

**Oleh:**  
**Bella Dwi Arifianti**  
**NIM 151810401003**

**JURUSAN BIOLOGI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS JEMBER  
2020**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan kepada:

1. Ayahanda Samsul Arifin dan Ibunda Jamila Isnaini yang telah merawat, menjaga, dan memberikan segalanya untuk saya, baik berupa dukungan moral, material, do'a, serta kasih sayang yang tiada hentinya kepada saya;
2. Kakak saya Jeanriell Adetia Pratama Gele dan Eka Rukmana Dewi A. yang selalu memberikan motivasi dan do'a kepada saya;
3. Bapak ibu guru TK Dharma Wanita, SDN Pegantenan 1, SMPN 1 Pamekasan, SMAN 1 Pamekasan yang telah memberikan ilmu dan bimbingannya dengan penuh kesabaran;
4. Almamater Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember.

**MOTTO**

“Boleh jadi kamu membenci sesuatu, padahal ia amat baik bagimu, dan boleh jadi (pula) kamu menyukai sesuatu, padahal ia amat buruk bagimu, Allah mengetahui, sedang kamu tidak mengetahui”

(QS. Al-Baqarah : 216)\*)

"Sesungguhnya bersama kesulitan itu ada kemudahan, sesungguhnya bersama kesulitan itu ada kemudahan."

(QS. Al-Insyirah: 5-6) \*)

---

\*) Departemen Agama. 1974. Al Qur'an dan Terjemahannya. Jakarta: PT. Bumi Restu.

**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Bella Dwi Arifianti

NIM : 151810401003

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Pengaruh Paparan Asap Rokok Elektrik Terhadap Histologi Paru Mencit (*Mus musculus* L.) Strain Balb’C Jantan” adalah benar-benar hasil karya saya sendiri dan belum pernah diajukan pada instansi manapun, serta bukan karya jiplakan. Penelitian ini sebagian didanai oleh Eva Tyas Utami, S.Si., M.Si dan hasil penelitian tidak dapat dipublikasikan tanpa ijin dari pihak yang mendanai. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya yang sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa adanya tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember,

Yang Menyatakan

Bella Dwi Arifianti

NIM 151810401003

**SKRIPSI**

**PENGARUH PAPARAN ASAP ROKOK ELEKTRIK  
TERHADAP HISTOLOGI PARU MENCIT (*Mus musculus* L.)  
STRAIN BALB'C JANTAN**

Oleh:

Bella Dwi Arifianti

NIM 151810401003

Pembimbing:

Dosen Pembimbing Utama : Eva Tyas Utami, S.Si., M.Si

Dosen Pembimbing Anggota : Dra. Mahriani, M.Si

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “ Pengaruh Paparan Asap Rokok Elektrik Terhadap Histologi Paru Mencit (*Mus musculus* L.) Strain Balb’C Jantan” telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal :

tempat : Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember

Tim Penguji

Ketua,

Anggota I,

Eva Tyas Utami, S.Si., M.Si

Dra. Mahriani, M.Si

NIP: 197306012000032001

NIP. 195703151987022001

Anggota II,

Anggota III,

Dra. Susantin Fajariyah, M.Si

Purwatiningsih, S.Si., M.Si., Ph.D

NIP. 196411051989022001

NIP. 197505052000032001

Mengesahkan

Dekan,

Drs. Achmad Sjaifullah, M.Sc., Ph.D

NIP. 195910091986021001



## RINGKASAN

**Pengaruh Paparan Asap Rokok Elektrik Terhadap Histologi Paru Mencit (*Mus musculus L.*) Strain Balb'C Jantan;** Bella Dwi Arifianti; 151810401003; 2020; 27 Halaman; Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember.

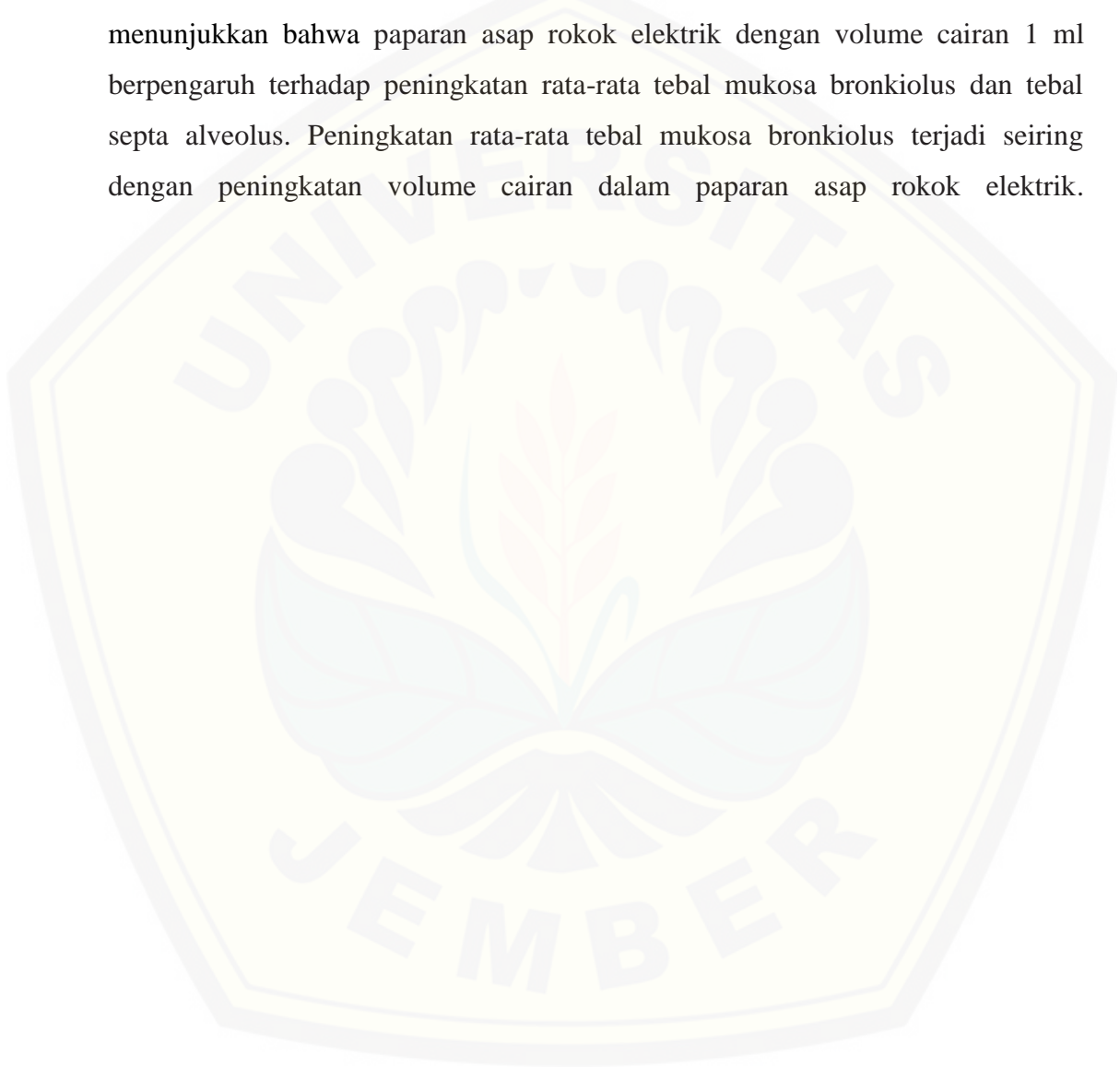
Merokok merupakan kebiasaan yang dapat mengakibatkan beberapa masalah kesehatan bagi perokok aktif maupun perokok pasif. Salah satu jenis rokok yang saat ini digemari oleh masyarakat di dunia termasuk di Indonesia adalah rokok elektrik. Rokok elektrik akan mengubah cairan yang mengandung nikotin dan bahan lainnya dalam bentuk uap. Paparan rokok elektrik dapat menyebabkan hiperplasia sel Goblet pada mukosa bronkiolus, deposisi kolagen pada septa alveolus, serta apoptosis septa alveolus dan sel endotel. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek paparan rokok elektrik terhadap tebal mukosa bronkiolus dan tebal septa alveolus paru.

Penelitian ini menggunakan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan hewan uji berupa mencit Strain Balb'C sebanyak 24 ekor yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok kontrol; kelompok perlakuan paparan asap rokok elektrik yang mengandung nikotin 6 mg/ml dengan volume cairan 1 ml; 2 ml; dan 4 ml. Pemberian paparan asap rokok elektrik dilakukan selama 4 minggu. Pembuatan preparat histologi paru dilakukan dengan metode parafin dengan pewarnaan *Haematoxylin Eosin* (HE). Parameter yang diamati pada penelitian ini meliputi pengukuran ketebalan mukosa bronkiolus dan septa alveolus. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji *one way ANOVA* dengan taraf kepercayaan 95% atau  $\alpha = 0,05$  dan dilanjutkan dengan uji *Duncan Multiple Range Test* (DMRT) untuk mengetahui beda nyata antar kelompok perlakuan.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa paparan asap rokok elektrik cairan selama 4 minggu pada mencit Strain Balb'C jantan dengan volume cairan 1 ml mampu menyebabkan peningkatan tebal mukosa bronkiolus dan septa alveolus dengan nilai rata-rata berturut-turut 27,98  $\mu\text{m}$  dan 21,80  $\mu\text{m}$ . Paparan asap rokok elektrik dengan volume cairan 2 ml mampu menyebabkan peningkatan tebal



mukosa bronkiolus dan mampu menyebabkan penurunan tebal septa alveolus dengan nilai rata-rata berturut-turut 29,00  $\mu\text{m}$  dan 18,34  $\mu\text{m}$ . Paparan asap rokok elektrik dengan volume cairan 4 ml dapat menyebabkan peningkatan tebal mukosa bronkiolus dan menyebabkan penurunan tebal septa alveolus dengan nilai rata-rata berturut-turut 33,27  $\mu\text{m}$  dan 16,34  $\mu\text{m}$ . Kesimpulan dari penelitian ini menunjukkan bahwa paparan asap rokok elektrik dengan volume cairan 1 ml berpengaruh terhadap peningkatan rata-rata tebal mukosa bronkiolus dan tebal septa alveolus. Peningkatan rata-rata tebal mukosa bronkiolus terjadi seiring dengan peningkatan volume cairan dalam paparan asap rokok elektrik.



## PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah S.W.T yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi, yang berjudul: “Pengaruh Paparan Asap Rokok Elektrik Terhadap Histologi Paru Mencit (*Mus musculus* L.) Strain Balb’C Jantan”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, Penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Eva Tyas Utami, S.Si., M.Si dan Dra. Mahriani, M.Si selaku Dosen Pembimbing yang telah sabar meluangkan waktu dan pikirannya untuk memberikan pengarahan, bimbingan, dan motivasi hingga terselesaikannya skripsi ini;
2. Dra. Susantin Fajariyah, M.Si dan Purwatiningsih, S.Si., M.Si., Ph.D selaku Dosen Penguji yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, kritik dan saran guna terselesaikannya skripsi ini dengan baik;
3. Dra. Hari Sulistiyowati, M.Sc., Ph.D selaku Dosen Pembimbing Akademik yang sejak mahasiswa baru hingga terselesaikannya skripsi ini mendampingi dan mengarahkan saya
4. Ir. Efi Fadjriyah E. D., M.ST selaku Teknisi Laboratorium Zoologi yang telah banyak meluangkan waktunya untuk membantu demi kelancaran selama Penulis melakukan penelitian;
5. Ibu Yanti selaku Teknisi Laboratorium Patologi Anatomi RSD Soebandi Jember yang telah meluangkan waktunya untuk membimbing dan membantu saya selama melakukan penelitian di Laboratorium Patologi Anatomi;
6. seluruh dosen pengajar, staff akademik, dan teknisi Biologi FMIPA Universitas Jember yang telah mendukung dan membantu dalam masa perkuliahan hingga terselesaikannya skripsi ini;

7. rekan-rekan kerja selama penelitian Ulfi Risqillah dan Nuril Laelatul Sa'diyah terima kasih atas kerjasamanya, kalian partner sekaligus saudara baru yang tidak akan pernah tergantikan;
8. Serta semua pihak yang telah memberikan tenaga, semangat, dan pikiran yang tidak dapat disebutkan satu persatu oleh penuils dalam kelancaran penyusunan skripsi ini.

Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

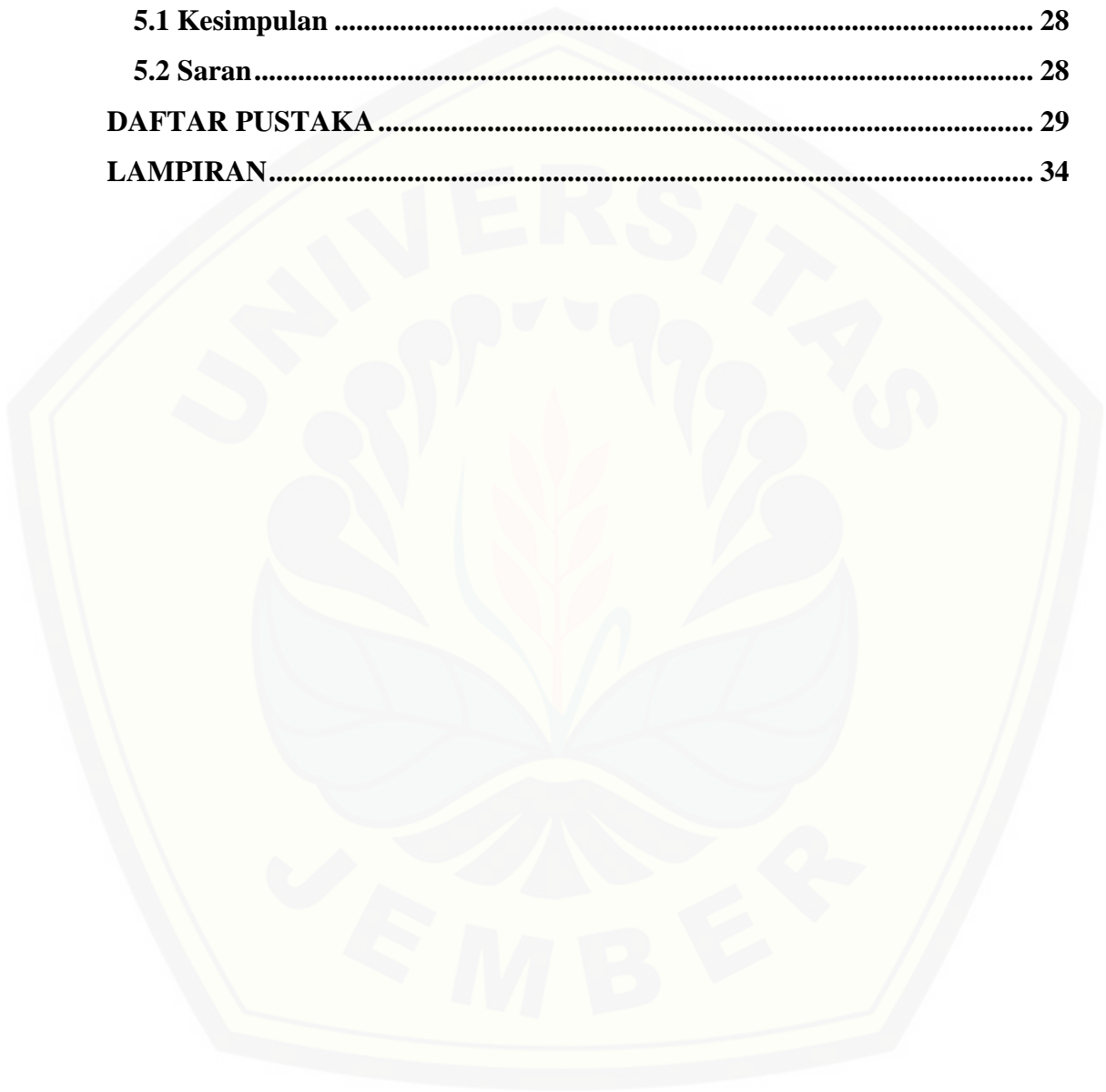
Jember,

Penulis

DAFTAR ISI

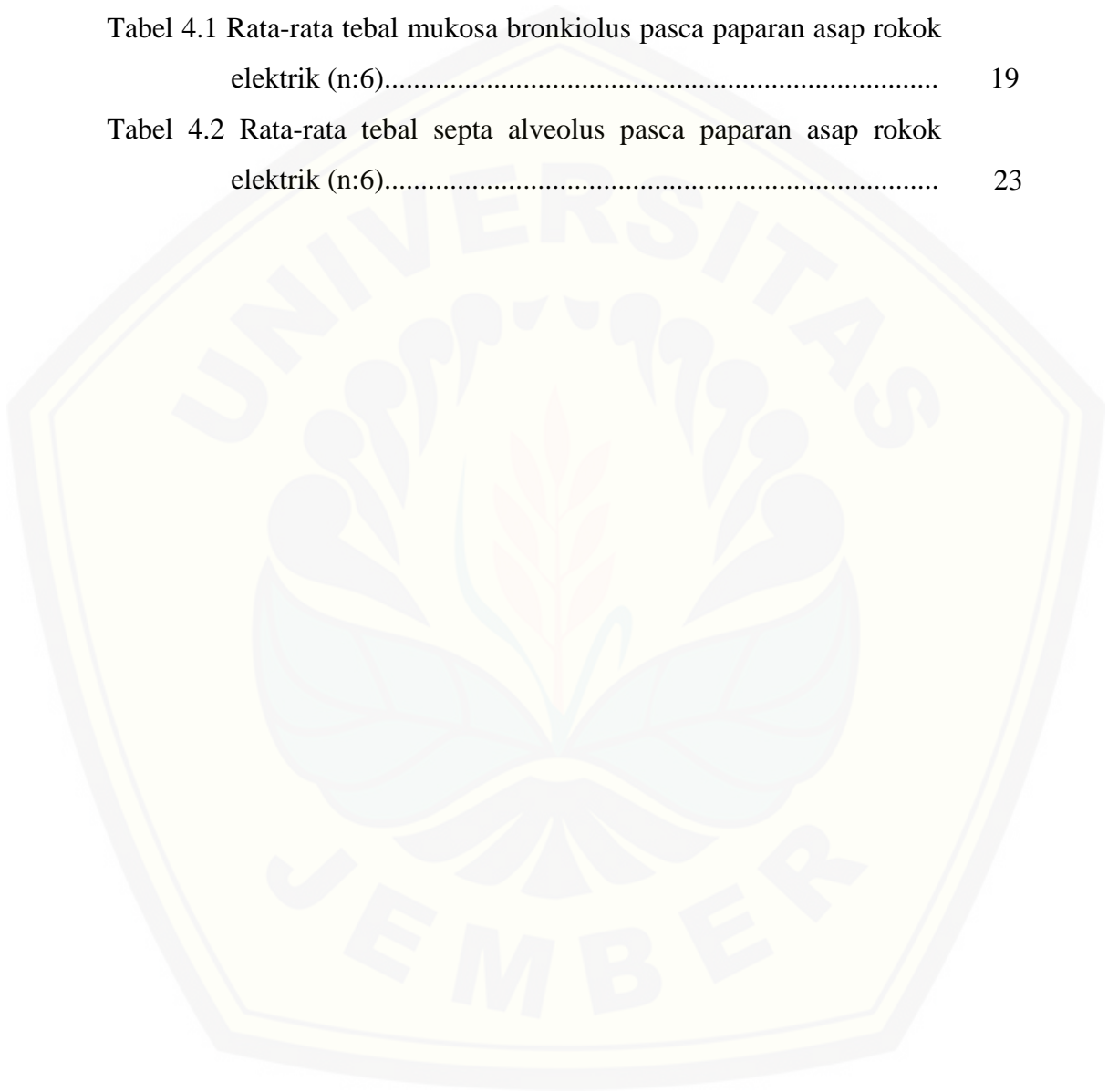
	Halaman
HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN JUDUL .....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	iii
HALAMAN MOTTO .....	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
HALAMAN PEMBIMBING .....	vi
HALAMAN PENGESAHAN.....	vii
RINGKASAN .....	viii
PRAKATA .....	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL .....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xvi
<b>BAB 1. PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan .....	3
1.4 Batasan Masalah.....	Error! Bookmark not defined.
1.5 Manfaat .....	3
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>4</b>
2.1 Morfologi dan Histologi Paru.....	4
2.2 Kandungan pada Rokok Elektrik dan Dampak Terhadap Paru .....	7
2.3 Hipotesis .....	10
<b>BAB 3. METODE PENELITIAN.....</b>	<b>11</b>
3.1 Tempat dan Waktu Penelitian .....	11
3.2 Alat dan Bahan .....	11
3.3 Rancangan Penelitian.....	12
3.4 Alur Penelitian .....	13

<b>3.5 Metode Pengumpulan Data .....</b>	<b>14</b>
<b>3.6 Analisis Data .....</b>	<b>19</b>
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>20</b>
<b>BAB 5. PENUTUP.....</b>	<b>28</b>
<b>5.1 Kesimpulan .....</b>	<b>28</b>
<b>5.2 Saran.....</b>	<b>28</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>29</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>34</b>



**DAFTAR TABEL**

	Halaman
Tabel 4.1 Rata-rata tebal mukosa bronkiolus pasca paparan asap rokok elektrik (n:6).....	19
Tabel 4.2 Rata-rata tebal septa alveolus pasca paparan asap rokok elektrik (n:6).....	23



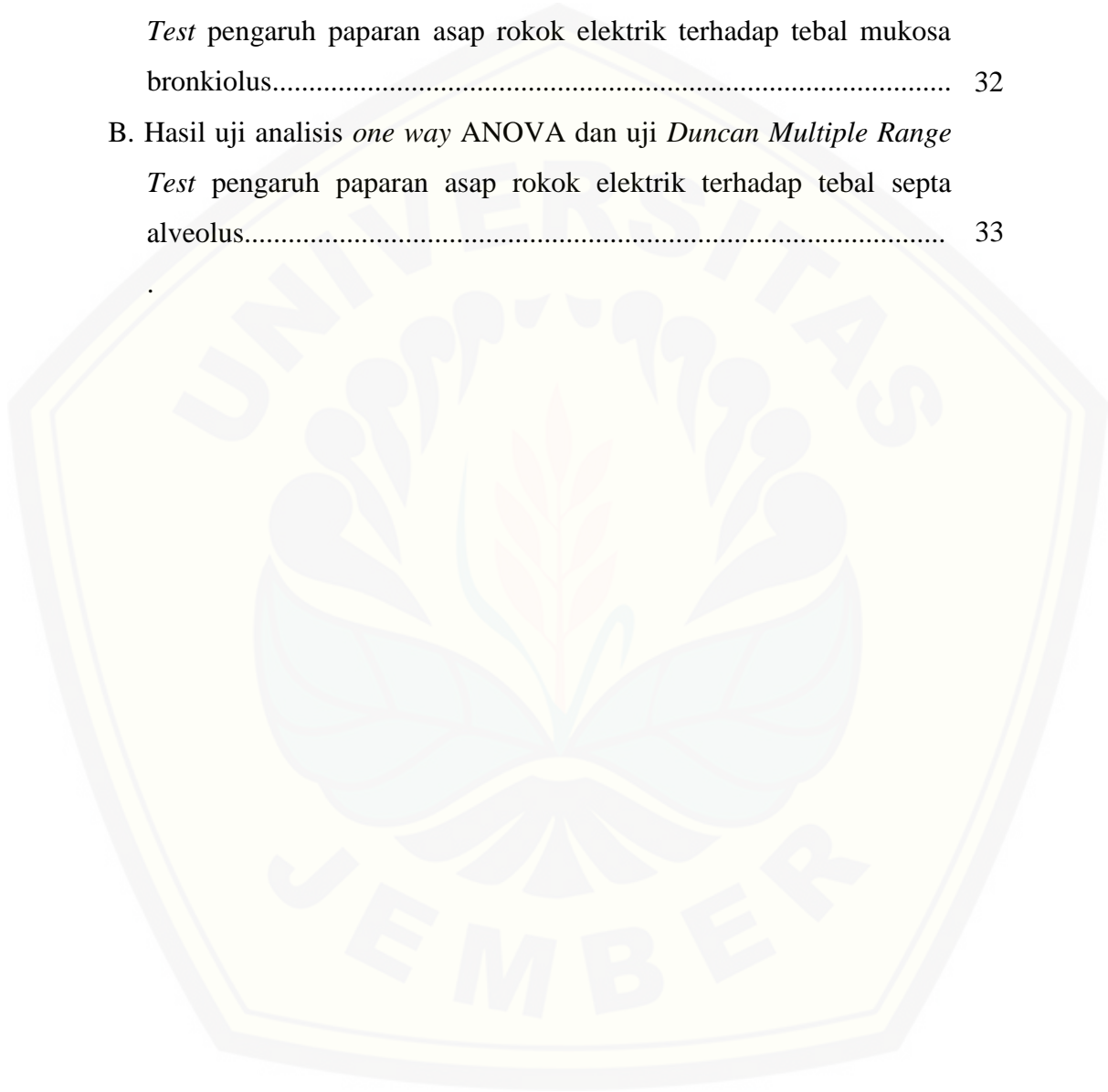
DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur morfologi paru.....	4
Gambar 2.2 Struktur histologi bronkiolus terminalis.....	6
Gambar 2.3 Struktur histologi alveolus.....	7
Gambar 2.4 Struktur dasar rokok elektrik.....	8
Gambar 2.5 Mekanisme aktivasi TGF- 1 dan jalur pensinyalan fibrosis paru.....	10
Gambar 3.1 Alur penelitian.....	12
Gambar 3.2 Struktur <i>vaping box</i> , aerator <i>air pump vacuum and blow</i> , dan <i>vapor</i> .....	14
Gambar 3.3 Pengukuran tebal mukosa bronkiolus.....	17
Gambar 3.4 Pengukuran tebal septa alveolus.....	18
Gambar 4.1 Tebal mukosa bronkiolus menciit (ditunjukkan dengan panah putih) pasca paparan asap rokok elektrik.....	22
Gambar 4.2 Tebal septa alveolus menciit (ditunjukkan dengan panah putih) pasca paparan asap rokok elektrik.....	24
Gambar 4.3 Pelebaran alveolus dan destruksi septa alveolus.....	26



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Hasil uji analisis <i>one way</i> ANOVA dan uji <i>Duncan Multiple Range Test</i> pengaruh paparan asap rokok elektrik terhadap tebal mukosa bronkiolus.....	32
B. Hasil uji analisis <i>one way</i> ANOVA dan uji <i>Duncan Multiple Range Test</i> pengaruh paparan asap rokok elektrik terhadap tebal septa alveolus.....	33



## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Merokok merupakan kebiasaan yang dapat mengakibatkan beberapa masalah kesehatan bagi perokok aktif maupun perokok pasif. Salah satu jenis rokok yang saat ini digemari oleh masyarakat di dunia termasuk di Indonesia adalah rokok elektrik. Rokok elektrik merupakan rokok yang menggunakan tenaga baterai untuk mengubah cairan yang mengandung nikotin dan bahan lainnya dalam bentuk uap sehingga dapat terhirup seperti pada rokok konvensional (Kuschner *et al.*, 2011). Pada rokok elektrik tidak terjadi proses pembakaran tembakau sehingga senyawa toksik seperti yang terkandung pada rokok konvensional tidak terhirup (Trtchounian *et al.*, 2010). Menurut Stratton *et al.* (2018) rokok elektrik memiliki kandungan bahan-bahan yang berbahaya seperti nikotin, perisa, dan humektan (*Propylene glycol* dan *Vegetable glycerin*). Kadar nikotin dalam cairan rokok elektrik dapat diatur oleh pengguna sehingga dapat digunakan sebagai alternatif untuk mengurangi kecanduan terhadap rokok konvensional (Garcia-Arcos *et al.*, 2016). Nikotin yang terkandung dalam rokok elektrik dapat memberikan dampak negatif bagi kesehatan tubuh, antara lain gangguan pada sistem saraf, sistem pencernaan, mata, kanker, serta sistem pernafasan seperti iritasi pada faring, sistem pernafasan bagian atas dan bagian bawah, serta batuk kering (Meo dan Al Asiri, 2014). Saluran nafas bagian atas (*upper respiratory tract*) yang meliputi rongga hidung dan faring, sedangkan saluran nafas bagian bawah (*lower respiratory tract*) yaitu laring; trakea; bronkus; dan paru (Mescher, 2016).

Sistem pernafasan mencakup paru dan dan sistem saluran bercabang yang menghubungkan tempat pertukaran gas dengan lingkungan luar. Secara fungsional, struktur sistem pernafasan membentuk bagian konduksi terdiri atas rongga hidung, faring, laring, trakea, bronkus, bronkiolus, dan bronkiolus terminalis; dan bagian respirasi terdiri atas bronkiolus respiratorius, duktus alveolus, dan alveolus (Mescher, 2016). Paru memiliki fungsi sebagai sarana keluar masuk udara serta sebagai tempat pertukaran oksigen (O<sub>2</sub>) dengan

karbondioksida (CO<sub>2</sub>). Fungsi paru dapat terganggu akibat kebiasaan merokok. Kebiasaan merokok dapat menyebabkan emfisema pada paru yang ditandai dengan pembesaran ruang udara bagian distal bronkiolus dan kerusakan dinding interalveolus. Iritasi yang disebabkan rokok akan merangsang destruksi atau mengganggu sintesis elastin pada septa interalveolus (Mescher, 2016).

Hasil penelitian Garcia-Arcos *et al.* (2016) menyatakan bahwa paparan rokok elektrik yang mengandung nikotin 18mg/ml selama satu jam pada mencit strain A/J dalam jangka waktu 2 minggu dan 4 bulan dapat menyebabkan peningkatan jumlah sel inflamasi dalam *Bronchoalveolar lavage fluid* (BALF), peningkatan hiperreaktivitas saluran nafas, apoptosis sel paru, produksi lendir (mukus), serta peradangan. Hasil penelitian Sartika *et al.* (2018) menunjukkan bahwa paparan asap rokok elektrik selama 30 menit dengan dosis nikotin 6 mg pada mencit jantan umur 2-2,5 bulan selama 3 minggu dapat menyebabkan septa alveoli mengalami penebalan sebagai bentuk mekanisme pertahanan terhadap asap rokok elektrik. Penggunaan rokok elektrik tersebut dapat memicu stres oksidatif dan inflamasi pada paru tikus (Lerner *et al.*, 2015). Paru sebagai organ utama yang terkena dampak paparan rokok elektrik akan mengalami kerusakan yang lebih fatal seiring dengan peningkatan paparan asap rokok elektrik dengan volume cairan yang berbeda. Berdasarkan latar belakang tersebut, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh paparan rokok elektrik dalam hal ini pengaruh peningkatan volume cairan rokok elektrik terhadap histologi paru mencit (*M. musculus*) Strain Balb'C jantan.

## 1.2 Rumusan Masalah

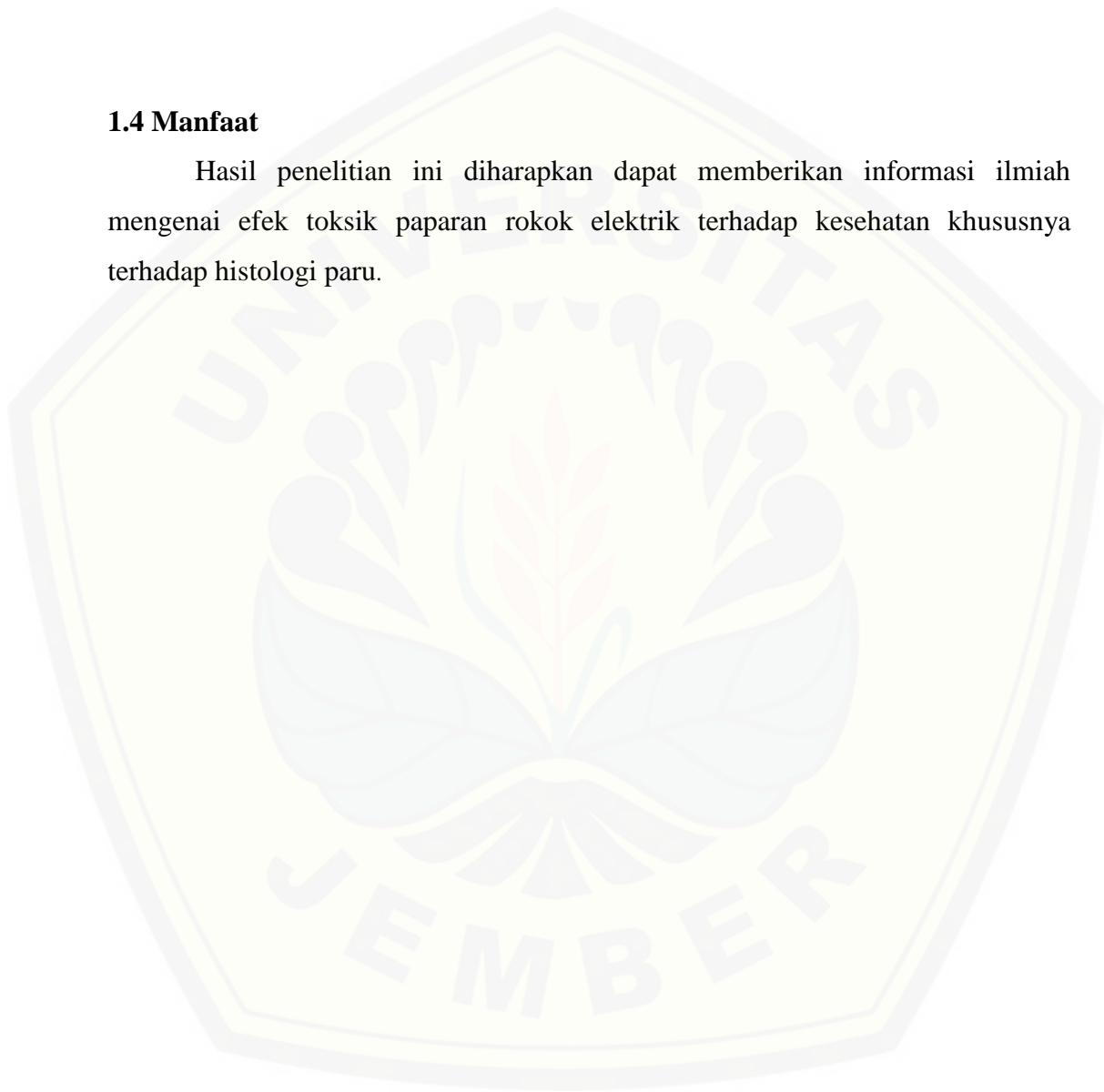
Bagaimana pengaruh paparan rokok elektrik terhadap histologi paru yang meliputi tebal mukosa bronkiolus dan tebal septa alveolus mencit (*M. musculus*) Strain Balb'C jantan?

### **1.3 Tujuan**

Untuk mengetahui pengaruh paparan asap rokok elektrik terhadap tebal mukosa bronkiolus dan tebal septa alveolus mencit (*M. musculus*) Strain Balb'C jantan.

### **1.4 Manfaat**

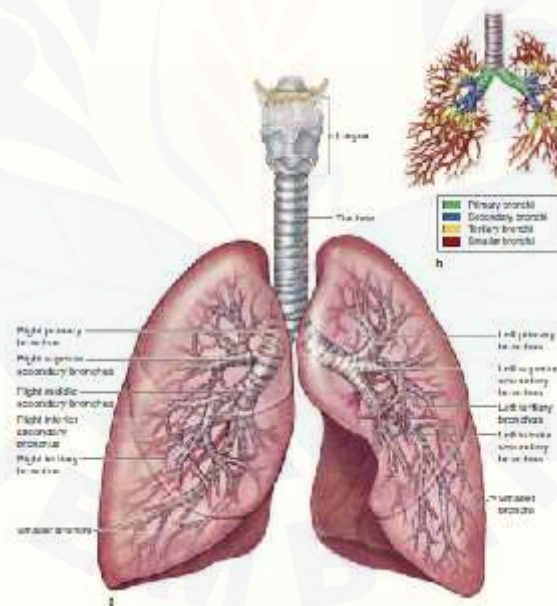
Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai efek toksik paparan rokok elektrik terhadap kesehatan khususnya terhadap histologi paru.



## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Morfologi dan Histologi Paru

Paru terletak di dalam rongga dada (*mediastinum*) yang dikelilingi oleh tujuh pasang tulang rusuk sejati, tiga pasang tulang rusuk palsu, dan dua pasang tulang rusuk melayang. Paru terdiri atas dua bagian yaitu paru kanan (*pulmo dextra*) dan paru kiri (*pulmo sinistra*). Paru kanan memiliki tiga lobi yaitu *lobus superior*, *lobus media*, dan *lobus inferior* dan paru kiri memiliki dua lobi yakni *lobus superior* dan *lobus inferior*. Paru diselubungi oleh selaput (pleura) untuk elastisitas pada saat proses pernafasan. Bagian dalam selaput disebut dengan *pleura viceralis* dan bagian luar disebut *pleura parietalis* (Paulsen dan Waschke, 2013). Morfologi paru mencit dapat dilihat pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Struktur morfologi paru (Mescher, 2016).

Anatomi paru terdiri atas bagian bronkus intra pulmonaris, bronkiolus, dan alveolus. Bronkus merupakan percabangan dari trakea dengan cabang terminal bronkiolus dan alveolus. Bronkus tersusun atas lapisan mukosa, lapisan submukosa, dan lapisan adventisia. Lapisan mukosa bronkus tersusun atas epitel

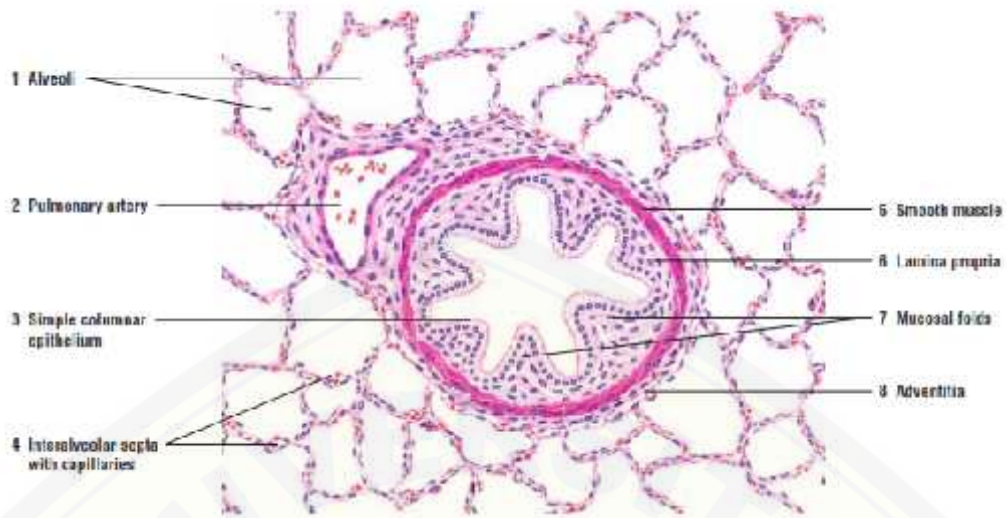


berlapis semu silindris bersilia, sel Goblet, dan lamina propria. Bagian lamina propria terdapat lapisan otot polos yang tersusun spiral dengan serat elastin serta banyak ditemukan sel limfosit, sel limfosit juga banyak ditemukan di antara sel epitel bronkus. Lapisan submukosa tersusun atas lempeng tulang kartilago hialin dan kelenjar seromukosa. Struktur lapisan adventisia bronkus lebih tebal dibandingkan dengan trakea, lapisan adventisia bronkus tersusun atas jaringan ikat longgar, pembuluh darah, saraf, dan sel lemak (Mescher, 2016).

Bronkiolus merupakan percabangan dari bronkus dan tersusun atas lapisan mukosa, lapisan submukosa, dan lapisan adventisia. Lapisan mukosa bronkiolus tersusun atas epitel berlapis semu silindris, sel Clara, dan lamina propria. Lamina propria bronkiolus memiliki lapisan otot polos yang melingkar, serat elastin, dan sel limfosit, sehingga mukosa bronkiolus tampak melipat. Lapisan submukosa bronkiolus tersusun atas otot polos tanpa adanya kelenjar seromukosa, lapisan otot polos pada bronkiolus lebih tebal dibandingkan dengan bronkus. Lapisan adventisia bronkiolus tersusun atas jaringan ikat longgar dan pembuluh darah (Mescher, 2016).

Bronkiolus bercabang menjadi bronkiolus terminalis. Bronkiolus terminalis tersusun atas lapisan mukosa dan lapisan adventisia. Lapisan mukosa bronkiolus terminalis tersusun atas epitel selapis silindris, sel Clara, dan lamina propria. Lapisan adventisia bronkiolus terminalis tersusun atas jaringan ikat. Setiap bronkiolus terminalis bercabang menjadi dua atau lebih bronkiolus respiratorius (Mescher, 2016).

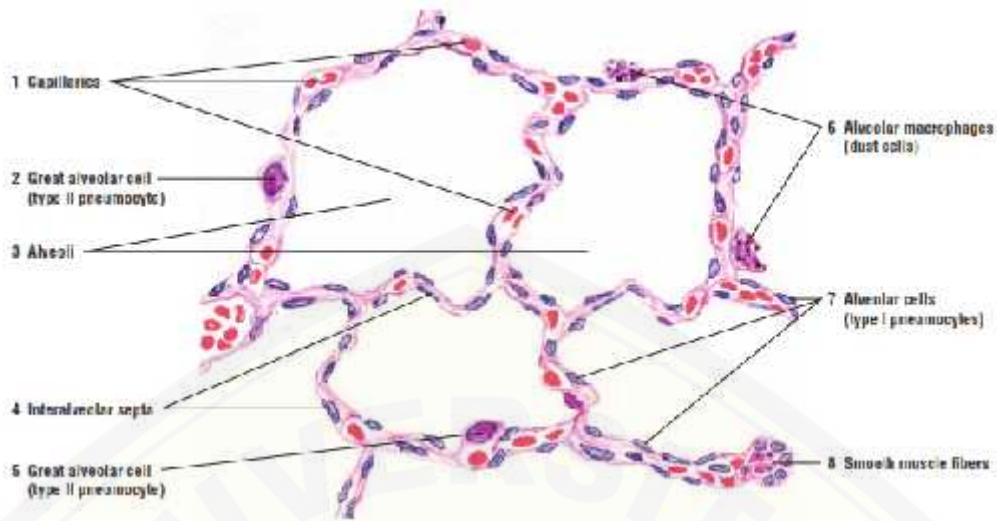
Bronkiolus respiratorius tersusun atas lapisan mukosa dan lapisan adventisia. Lapisan mukosa bronkiolus respiratorius tersusun atas epitel selapis kubus, sel Clara, dan lamina propria. Lapisan adventisia bronkiolus respiratorius tersusun atas jaringan ikat. Di antara bronkiolus respiratorius banyak dijumpai alveolus. Bronkiolus respiratorius bercabang lagi menjadi duktus alveolaris (Mescher, 2016). Struktur histologi bronkiolus terminalis dapat dilihat pada Gambar 2.2



Gambar 2.2 Struktur histologi bronkiolus terminalis (Eroschenko, 2008).

Duktus alveolaris tersusun atas lapisan mukosa dan adventisia. Lapisan mukosa duktus alveolaris tersusun atas epitel pipih selapis. Lapisan adventisia tersusun atas serat elastin dan serat kolagen. Struktur alveolus kaya akan jaringan ikat yang terdiri atas matriks serat elastin dan kolagen. Setiap dinding yang terletak di antara dua alveolus yang bersebelahan disebut septa interalveolaris. Satu septa interalveolaris tersusun atas sel dan matriks ekstrasel jaringan ikat, terutama serat elastin dan kolagen. Pada alveolus terdapat endotel kapiler yang sangat tipis. Sel alveolus dibagi menjadi dua tipe, yaitu sel alveolus tipe I yang melapisi bagian permukaan alveolus dan sel alveolus tipe II yang letaknya tersebar di antara sel alveolus tipe I pada bagian membran basal alveolus (Mescher, 2016). Struktur histologi alveolus dapat dilihat pada Gambar 2.3





Gambar 2..3 Struktur histologi alveolus (Eroschenko, 2008).

## 2.2 Kandungan pada Rokok Elektrik dan Dampak Terhadap Paru

Jumlah pengguna rokok setiap tahunnya mengalami peningkatan. Mayoritas konsumsi rokok digunakan oleh laki-laki dibandingkan perempuan. Data riskesdas 2018 menunjukkan bahwa prevalensi merokok sebesar 62,9% pada pengguna rokok laki-laki dan sebesar 4,8% pada pengguna rokok perempuan (Kemenkes RI, 2018). Pengguna rokok elektrik pada dari tahun 2013 sampai tahun 2015 mengalami peningkatan 31%. Pada tahun 2015 sebanyak 37% pengguna rokok elektrik merupakan orang yang telah berhenti dari rokok konvensional (LLP dan Ernest, 2016).

Rokok elektrik merupakan salah satu jenis rokok yang menggunakan listrik dari tenaga baterai untuk memberikan nikotin dalam bentuk uap dan menurut WHO disebut sebagai *Electronic Nicotine Delivery System (ENDS)* (Trtchounian *et al*, 2010). Rokok elektrik terdiri atas tiga bagian utama, antara lain baterai, pemanas logam (*atomizer*), dan katrid (*catridge*) yang berisi cairan kimia. Peredaran rokok elektrik di kalangan umum sering dikenal dengan istilah *vape*, *personal vaporizer (VP)*, *e-cigs*, *vapor*, *electrosmoke*, *green cig*, *smartcigarette*, dan lain sebagainya, sedangkan cairan yang terdapat dalam *catridge* disebut dengan istilah *e-juice* atau *e-liquid*. Rokok elektrik di Indonesia

dapat dengan mudah ditemukan dan dijual bebas terutama melalui penjualan *online* (BPOM, 2015). Struktur gambar rokok elektrik dapat dilihat pada Gambar 2.4.



Gambar 2. 4 Struktur dasar rokok elektrik (BPOM, 2015).

Kandungan utama dalam cairan rokok elektrik adalah *propylene glycol*, *glycerin*, nikotin, dan perasa (Pisinger, 2015). Kadar nikotin dalam cairan rokok elektrik bervariasi mulai dari 0 mg/ml, 3mg/ml, 6 mg/ml, 12 mg/ml, 18 mg/ml, 24 mg/ml, dan 36 mg/ml. Menurut Bhatnagar *et al.* (2014) kadar nikotin dalam cairan rokok elektrik dibedakan dalam beberapa tingkatan yaitu tingkat rendah dengan dosis nikotin 6 mg/ml, tingkat medium dengan dosis nikotin 12-18 mg/ml, dan tingkat tinggi dengan dosis 24-36 mg/ml.

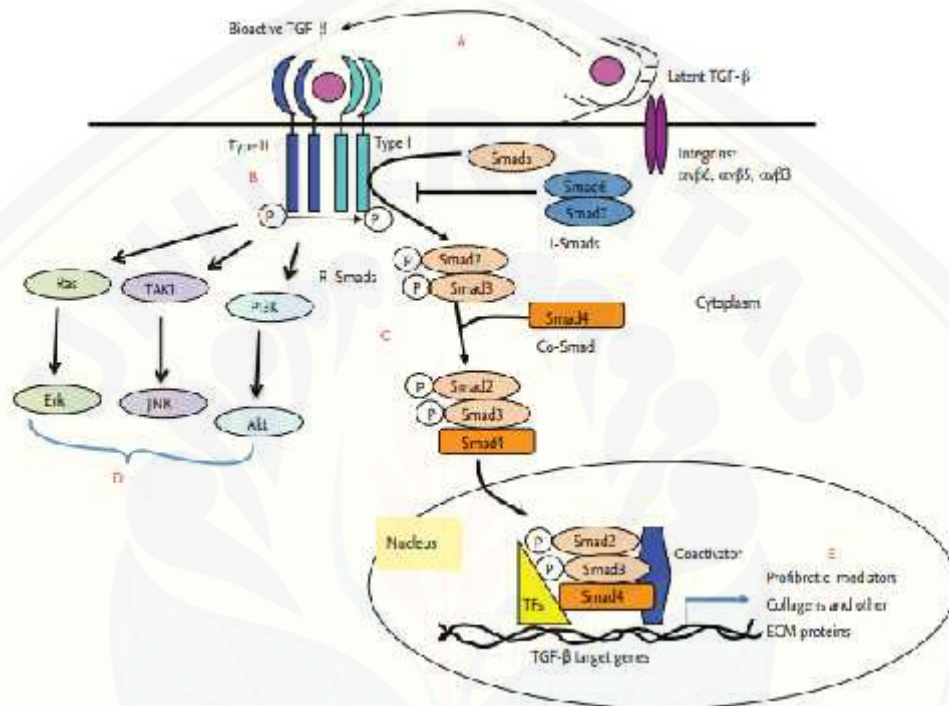
Nikotin merupakan senyawa alkaloid yang banyak ditemukan dalam tembakau. Nikotin bersifat sangat adiktif dan memiliki efek samping sistemik yang serius. Nikotin dapat berpengaruh pada organ-organ seperti jantung, sistem reproduksi, paru, pankreas, gastrointestinal, ginjal, dan lain-lain. Penelitian lain juga menyebutkan bahwa nikotin merupakan senyawa yang memiliki potensi karsinogen. Nikotin memicu peningkatan stres oksidatif dan apoptosis neuron, kerusakan DNA, *Reactive Oxygen Species* (ROS), serta peningkatan lipid peroksida (Mishra *et al.*, 2015).

Rokok elektrik bersifat toksik terhadap paru, seperti menyebabkan kerusakan pada membran alveolus, lumen alveolus, dan hubungan antar alveolus (Triana, 2013). Mencit jantan yang dipapar asap rokok elektrik dengan dosis 6 mg selama 30 menit dalam waktu 3 minggu dapat mengalami penebalan septa alveolus (Sartika *et al.*, 2018). Paparan asap rokok yang mengandung nikotin 1

mg/ml pada mencit strain C57BL/6J selama 10 minggu dapat menyebabkan penebalan pada dinding bronkiolus, infiltrasi makrofag dan neutrofil, serta hiperplasia sel Goblet (Shu *et al.*, 2017). Hasil penelitian Reinikovaite *et al.* (2018) menunjukkan paparan rokok elektrik rasa tembakau yang mengandung nikotin 48 mg/ml pada tikus jantan selama 5 minggu secara signifikan menyebabkan pelebaran alveolus seperti halnya dengan rokok konvensional. Paparan asap rokok elektrik selama 30 menit pada mencit jantan selama 1, 2, dan 3 minggu menunjukkan adanya degenerasi mukosa bronkiolus pada minggu pertama dan terjadi nekrosis pada minggu kedua (Monica *et al.*, 2019). Paparan asap rokok elektrik dengan lama waktu paparan yang berbeda menunjukkan hasil yang berbeda. Menurut Lulan (2018) paparan asap rokok elektrik rasa kopi yang mengandung propilen glikol 60% pada mencit jantan selama 2 minggu dengan lama paparan 15 menit, 30 menit, dan 45 menit menunjukkan bahwa semakin lama waktu paparan asap rokok elektrik menyebabkan semakin tinggi skor kerusakan paru seperti membran alveolus tidak utuh dan hubungan antar alveolus renggang.

Paparan asap rokok elektrik menyebabkan peningkatan permeabilitas epitel serta produksi ROS mengalami peningkatan. Peningkatan ROS akan menyebabkan adanya ketidakseimbangan antara senyawa oksidan dengan senyawa antioksidan yang diproduksi oleh tubuh sehingga akan memicu terjadinya stres oksidatif. Stres oksidatif akan memicu pengeluaran sitokin seperti interleukin (IL), *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ), dan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) yang merupakan penanda terjadinya proinflamasi, kemudian terjadi aktivasi neutrofil dan makrofag. Aktivasi neutrofil dan makrofag akan memicu pelepasan lebih lanjut sitokin proinflamasi, faktor kemotaksis, ROS, dan protease (Traboulsi *et al.*, 2020). Adanya paparan asap rokok elektrik juga dapat menyebabkan terjadinya peningkatan regulasi *transforming growth factor beta-1* (TGF- $\beta$  1) (Dasgupta *et al.*, 2012). TGF- $\beta$  1 menyebabkan proliferasi fibroblas dan transformasi menjadi myofibroblas serta memicu akumulasi dari matriks protein termasuk laminin, kolagen 1 dan 3, serta fibronektin (Maroni dan Davis, 2012). Mekanisme aktivasi TGF- $\beta$  1 dan jalur

pensinyalan yang mengarah ke fibrosis paru ditunjukkan pada Gambar 2.5. bioaktif TGF- 1 akan berikatan dengan reseptor kompleks TGF- 1. Jalur pensinyalan TGF- 1 kemudian akan menyebabkan peningkatan sintesis profibrotik mediator, protein matriks ekstraseluler, serta kolagen (Lee *et al.*, 2014).



Gambar 2.5 Mekanisme aktivasi TGF- 1 dan jalur pensinyalan fibrosis paru (Lee *et al.*, 2014).

### 2.3 Hipotesis

Paparan asap rokok elektrik dapat menyebabkan peningkatan tebal mukosa bronkiolus dan tebal septa alveolus.



### BAB 3. METODE PENELITIAN

#### 3.1 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan September 2019 sampai dengan Desember 2019 di Laboratorium Zoologi, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Jember dan di Laboratorium Patologi Anatomi RSD dr. Soebandi Jember.

#### 3.2 Alat dan Bahan

##### 3.2.1 Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini meliputi kandang mencit berukuran 34 x 25 x 12 cm (bak plastik dan penutup dari ram kawat besi), botol minum mencit, wadah makan mencit, papan bedah, alat bedah, timbangan digital, *rotary microtom biobase*, botol organ, *vertical staining jar*, *OptiLab Advance*, *hot plate*, mikroskop Olympus CX-21, *vaping box*, alat penghasil asap rokok elektrik (*vapor*), aerator *air pump vacuum and blow*, *object glass*, dan *cover glass*.

##### 3.2.2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini terdiri atas hewan uji berupa mencit (*Mus musculus* L.) Strain Balb'C jantan berumur 6 sampai 8 minggu (Stevani, 2016) dengan berat badan berkisar 30-35 gram yang diperoleh dari Pusat Veteriner Farma (Pusvetma) Surabaya sebanyak 24 ekor, pakan pellet broiler (BR1 Plus), akuades, cairan yang digunakan untuk rokok elektrik rasa strawberry oatmeal yang mengandung nikotin 6 mg tiap ml, larutan *Phosphate Buffer Saline* (PBS), formalin 10%, NaCl 0,9%, alkohol bertingkat (alkohol 30%; 50%; 70%; 95%; absolut), parafin, gliserin, albumin, xylol, entelan, dan pewarna *Haematoxylin Eosin* (HE), dan kloroform.

### 3.3 Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL). Pada penelitian ini digunakan 24 ekor mencit (*M. musculus*) Strain Balb'C jantan umur 6 sampai 8 minggu dengan berat badan 30-35 gram. Mencit diberi perlakuan asap rokok elektrik, paparan asap rokok elektrik dilakukan menggunakan cairan yang mengandung nikotin 6 mg/ml. Pemberian paparan asap rokok elektrik dilakukan setiap hari selama 4 minggu (El Golli *et al.*,2016). Mencit dibagi menjadi empat kelompok dan dilakukan 6 kali pengulangan pada setiap individu kelompok dengan pemberian volume cairan rokok elektrik sebagai berikut:

Kelompok 1 (kontrol) : Tanpa paparan asap rokok elektrik

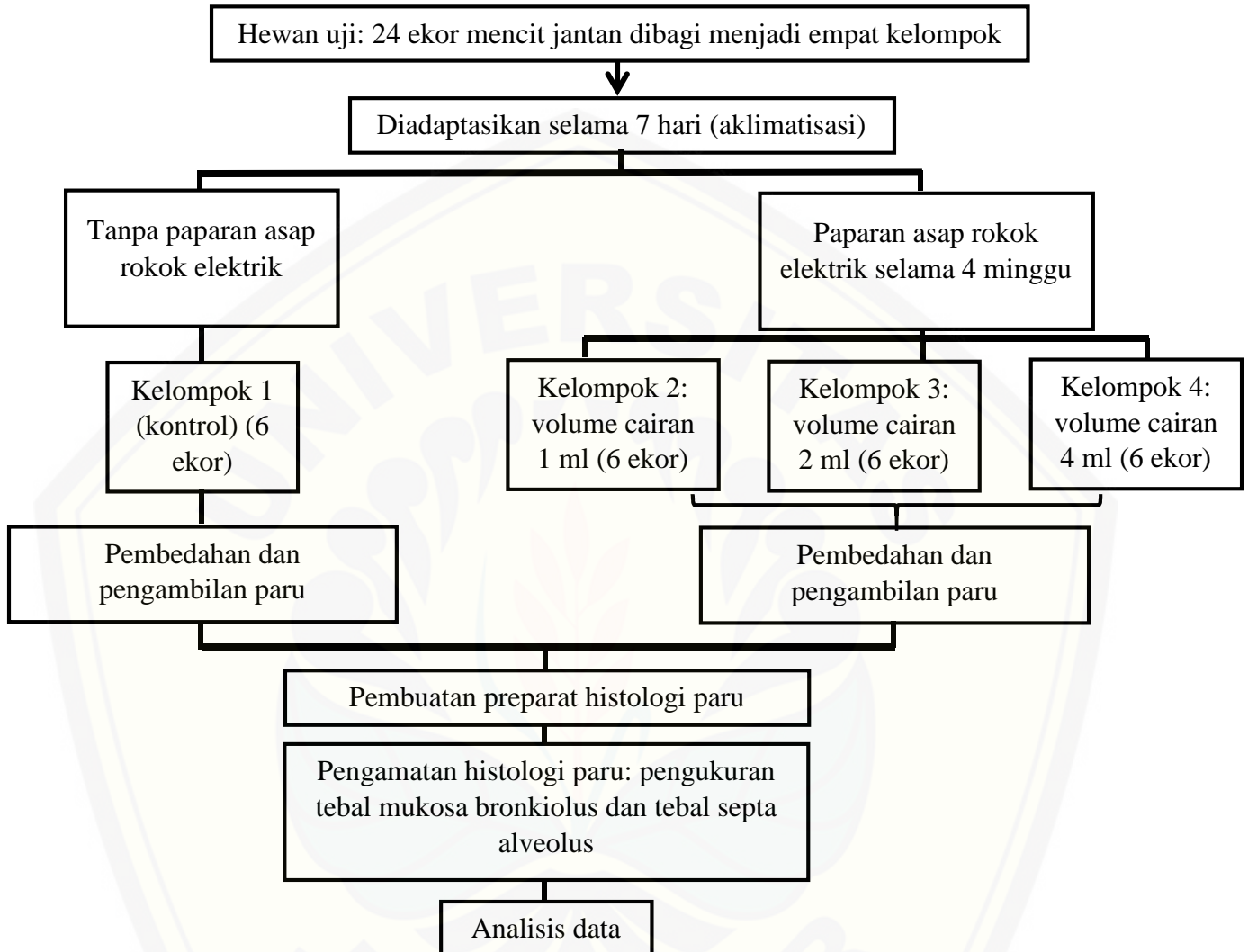
Kelompok 2 : Paparan asap rokok elektrik volume cairan 1 ml

Kelompok 3 : Paparan asap rokok elektrik volume cairan 2 ml

Kelompok 4 : Paparan asap rokok elektrik volume cairan 4 ml

### 3.4 Alur Penelitian

Secara keseluruhan, alur penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.1



Gambar 3.1 Alur penelitian



### 3.5 Tahap Pengumpulan Data

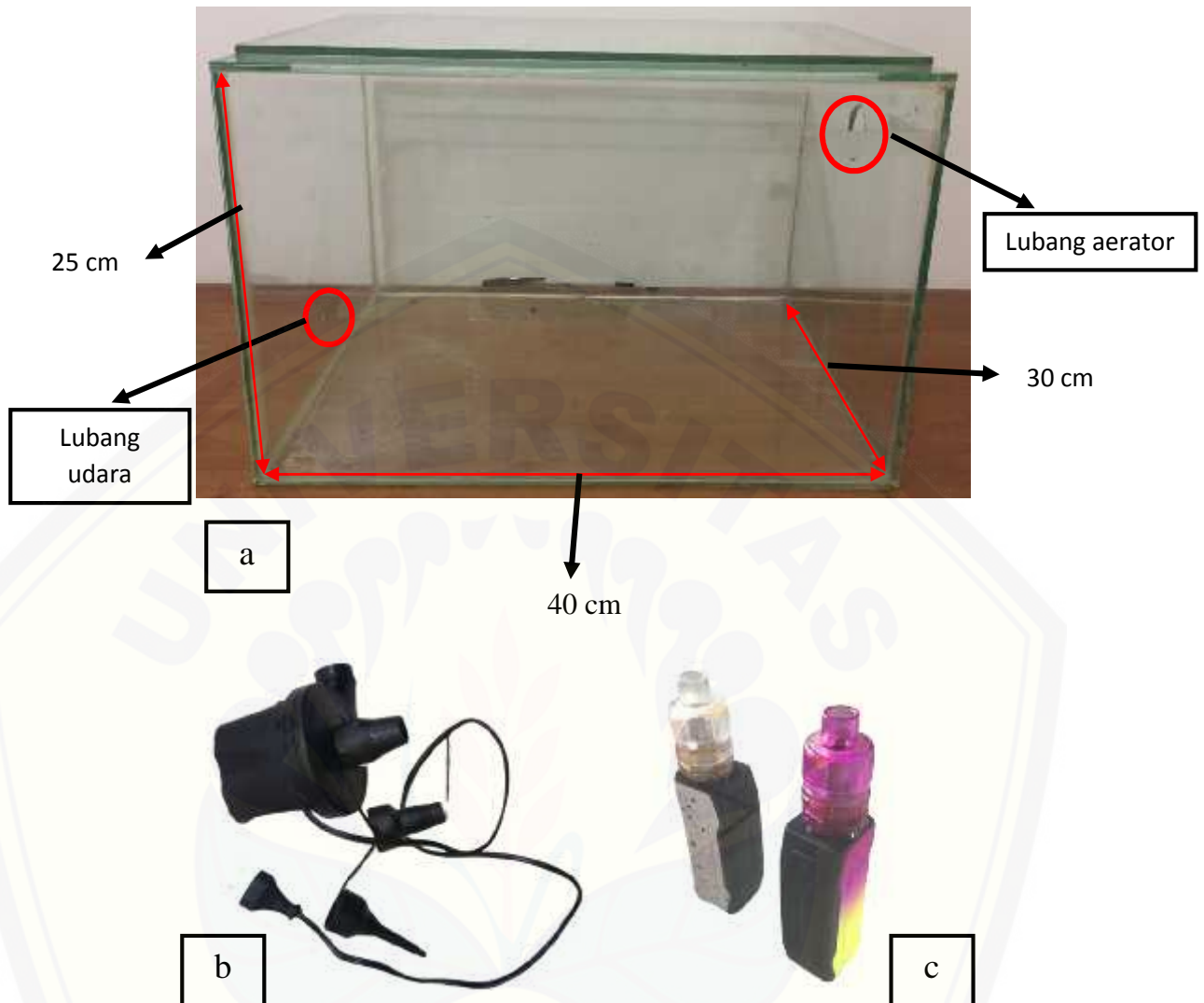
Tahap pengumpulan data dalam penelitian ini meliputi perlakuan hewan uji, pengambilan organ paru, pembuatan preparat histologi, serta pengukuran tebal mukosa bronkiolus dan tebal septa alveolus.

#### 3.5.1 Perlakuan Hewan Uji

Mencit dipelihara di dalam kandang mencit berupa bak plastik dengan ukuran 34 x 25 x 12 cm yang diberi penutup dari ram kawat besi di atasnya, setiap kandang mencit terdapat 6 ekor mencit. Mencit diberi pakan pellet broiler (BR 1 plus) dan diberi minum aquades secara *ad libitum* serta diaklimatisasi selama 7 hari sebelum diberi paparan asap rokok elektrik. Mencit dibagi menjadi empat kelompok yaitu kelompok 1 (kontrol), kelompok 2 (perlakuan paparan asap rokok elektrik volume cairan 1 ml), kelompok 3 (perlakuan paparan asap rokok elektrik volume cairan 2 ml), dan kelompok 4 (perlakuan paparan asap rokok elektrik volume cairan 4 ml).

Cara pemberian paparan pada kelompok 2 yaitu pemaparan rokok elektrik dengan volume cairan 1 ml dilakukan satu kali selama satu menit kemudian diistirahatkan selama 15 menit sampai asap rokok elektrik hilang. Pada kelompok 3 yaitu yaitu pemaparan rokok elektrik dengan volume cairan 2 ml, pemaparan rokok elektrik dilakukan dua kali dengan cara yang sama. Demikian pula pada kelompok 4, pemaparan rokok elektrik dengan volume cairan 4 ml dilakukan empat kali dengan metode yang sama pula.

Paparan asap rokok dilakukan secara inhalasi selama 4 minggu berturut-turut di dalam *vaping box* dengan variasi volume cairan 1 ml; 2 ml; dan 4 ml. Vaping box terbuat dari bahan kaca dengan ukuran 40x30x25 cm dan terdapat lubang aerator serta lubang udara. Aerator *air pump vacuum and blow* terdapat pompa udara untuk mengeluarkan udara dan vakum penghisap untuk menghisap asap dari pemanasan cairan pada rokok elektrik. Struktur *vaping box*, aerator *air pump vacuum and blow*, dan *vapor* dapat dilihat pada Gambar 3.2. Setelah perlakuan paparan asap rokok elektrik, dilakukan pengambilan organ paru.



(a) *Vaping Box*; (b) *Aerator Air Pump Vacuum and Blow*; (c) *Vapor*

Gambar 3.2 Struktur *vaping box*, aerator *air pump vacuum and blow*, dan *vapor*.

### 3.5.2 Pengambilan Organ Paru

Pengambilan organ paru pada lobus kiri dilakukan setelah pemberian paparan asap rokok elektrik selama 4 minggu. Mencit dibius dengan kloroform sebanyak 0,5 ml, kemudian diletakkan di atas papan bedah dengan posisi terlentang. Bagian abdomen dan thorax mencit dibedah, kemudian diambil organ paru bagian kiri dan dicuci dengan menggunakan NaCl 0,9%.

### 3.5.3 Pembuatan Preparat Histologi Paru

Organ paru lobus kiri dibagi menjadi tiga bagian, kemudian diambil 1/3 bagian tengah. Paru lalu dimasukkan ke dalam botol yang berisi larutan PBS formalin 10%. Organ paru kemudian dilanjutkan dalam proses pembuatan preparat histologi menggunakan metode parafin. Menurut Suntoro (1983), pembuatan preparat histologi dilakukan dengan tahapan sebagai berikut:

a. Fiksasi, Dehidrasi, dan *Clearing*

Organ paru dicuci dengan NaCl 0,9% kemudian dimasukkan ke dalam botol organ berisi larutan fiksatif PBS formalin 10% dan dibiarkan selama 24 jam. Proses dehidrasi dilakukan dengan menggunakan alkohol bertingkat yaitu alkohol 30%-absolut yang masing-masing dilakukan selama 30 menit. Organ kemudian dimasukkan ke dalam alkohol absolut selama satu atau dua jam. Proses *clearing* organ paru dilakukan dengan merendam dalam xylol semalam (*overnight*).

b. *Infiltrasi* dan *Embedding* (Penanaman)

Infiltrasi parafin menggunakan parafin yang telah dicairkan dan dilakukan di dalam oven. Infiltrasi dilakukan secara bertingkat menggunakan xylol parafin 1:1 selama 30 menit, kemudian menggunakan parafin I, II, III masing-masing selama 30 menit. Infiltrasi parafin dilakukan pada suhu 50-56°C. Selanjutnya dilakukan proses *embedding* (penanaman) organ pada blok parafin yang telah dicairkan sebelumnya.

c. Penyayatan (*Sectioning*) dan Perekatan (*Affixing*)

Blok parafin yang berisi organ paru disayat melintang menggunakan *rotary microtom* dengan ketebalan 6 µm. Sayatan direkatkan (*affixing*) pada gelas benda yang telah dilapisi perekat gliserin dan albumin.

d. Pewarnaan (*Staining*)

Preparat paru dideparafinasi menggunakan xylol selama 15 menit. Kemudian dilakukan hidrasi menggunakan alkohol bertingkat mulai dari alkohol absolut, alkohol 95%; 70%; 50%; 30% dan aquades. Selanjutnya dilakukan pewarnaan dengan *Haematoxylin* selama tiga sampai tujuh detik dan dicuci dengan menggunakan aquades, lalu preparat dimasukkan ke dalam alkohol 30%-70%. Kemudian dilakukan pewarnaan dengan *Eosin* selama tiga menit. Selanjutnya

preparat dimasukkan kembali ke dalam alkohol 70%-95% dan alkohol absolut masing-masing selama dua sampai tiga menit, kemudian dimasukkan ke dalam xylol selama 10 menit.

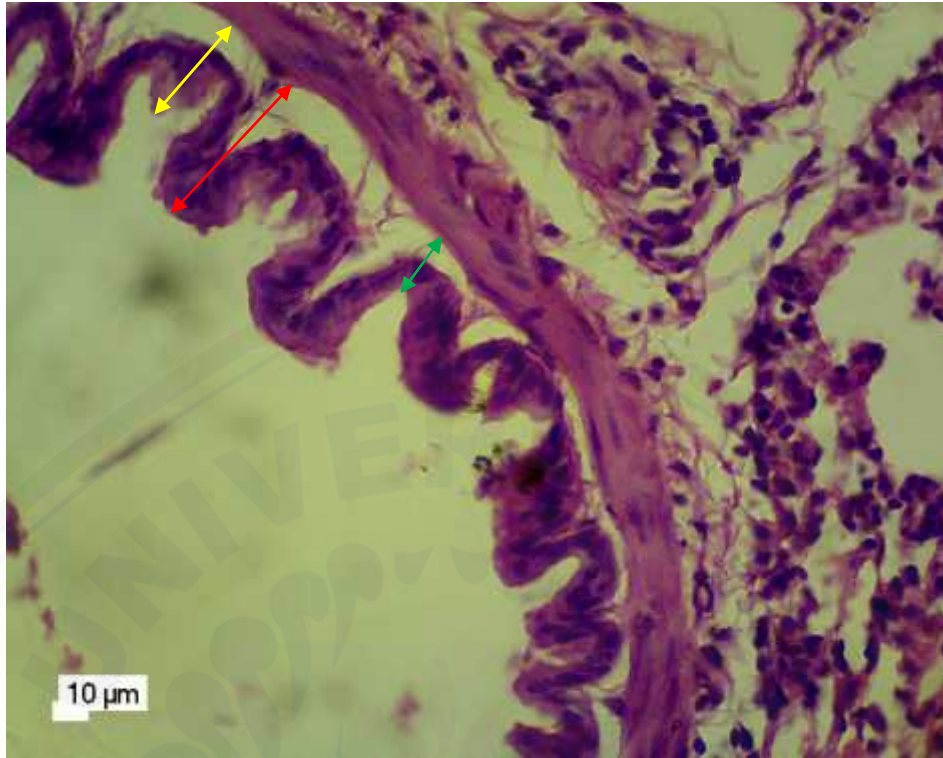
e. Penutupan (*Mounting*) Pengamatan

Preparat yang telah mengalami proses pewarnaan kemudian diberi entelan dan ditutup dengan gelas penutup, setelah itu dikeringkan di atas *hot plate* agar tidak terdapat gelembung udara dan dapat diamati di bawah mikroskop.

#### 3.5.4 Pengukuran Histologi Paru

Pengukuran histologi paru yang dilakukan pada penelitian ini meliputi tebal mukosa bronkiolus dan tebal septa alveolus. Dalam satu kelompok terdapat 6 preparat. Pada masing-masing preparat tampak tiga bronkiolus sehingga pengamatan dilakukan pada tiga bronkiolus tersebut. Pada tiap perlakuan dilakukan pengamatan 18 bronkiolus. Pengamatan yang dilakukan berupa pengukuran tebal mukosa bronkiolus. Pengukuran tebal mukosa bronkiolus yang diukur mulai dari mukosa bronkiolus sampai lumen permukaan bronkiolus dengan menggunakan mikroskop *Olympus CX-21* dan *OptiLab Advance*. Setiap bronkiolus dilakukan 3 kali pengukuran yaitu pada bagian yang tampak paling tebal, sedang, dan tipis kemudian dirata-rata. Pengukuran tebal mukosa bronkiolus dapat dilihat pada Gambar 3.3

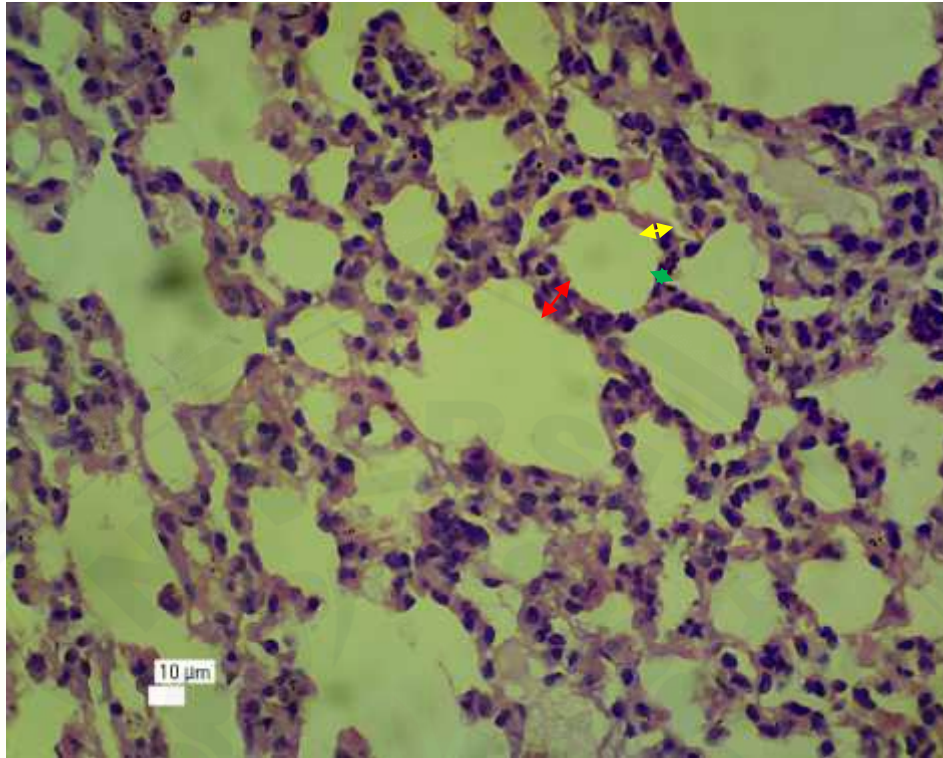




Pengukuran tebal mukosa bronkiolus dengan perbesaran 400x ditunjukkan dengan panah. Panah merah: mukosa bronkiolus tebal; panah kuning: mukosa bronkiolus sedang; dan panah hijau: mukosa bronkiolus tipis

Gambar 3.3 Pengukuran tebal mukosa bronkiolus.

Pengamatan alveolus dilakukan pada 100 alveolus pada setiap preparat, sehingga total dilakukan pengamatan 600 alveolus untuk setiap perlakuan. Pengukuran tebal septa alveolus yang dilakukan pada bagian septa alveolus dengan menggunakan mikroskop *Olympus CX-21* dan *OptiLab Advance*. Setiap alveolus dilakukan 3 kali pengukuran bagian yang tampak paling tebal, sedang, dan tipis kemudian dirata-rata. Pengukuran tebal septa alveolus dapat dilihat pada Gambar 3.4



Pengukuran tebal septa alveolus dengan perbesaran 400x ditunjukkan dengan panah. Panah merah: septa alveolus tebal; panah kuning: septa alveolus sedang; dan panah hijau: septa alveolus tipis.

Gambar 3.4 Pengukuran tebal septa alveolus.

### 3.6 Analisis Data

Data yang diperoleh berupa tebal mukosa bronkiolus dan tebal septa alveolus selanjutnya akan dianalisis menggunakan uji *One Way Anova* dengan taraf kepercayaan 95% atau  $\alpha = 0,05$  untuk melihat pengaruh volume cairan yang digunakan dalam paparan asap rokok elektrik terhadap tebal mukosa bronkiolus dan tebal septa alveolus. Selanjutnya untuk mengetahui beda nyata antar kelompok uji dilakukan analisis uji *Duncan Multiple Range Test (DMRT)* (Steel dan Torrie, 1993).



## BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, paparan asap rokok elektrik dengan volume cairan yang berbeda berpengaruh terhadap peningkatan rata-rata tebal mukosa bronkiolus dan tebal septa alveolus. Pemberian paparan rokok elektrik dengan volume cairan 1 ml sudah meningkatkan tebal mukosa bronkiolus dan septa alveolus. Peningkatan volume cairan yang digunakan mengakibatkan peningkatan ketebalan mukosa bronkiolus, namun menurunkan tebal septa alveolus, mengakibatkan destruksi dan pelebaran alveolus.

### 5.2 Saran

Penelitian ini merupakan langkah awal untuk mengetahui pengaruh paparan asap rokok elektrik terhadap paru mencit (*M. musculus*) Strain Balb'C jantan. Penelitian lebih lanjut yang perlu dilakukan adalah pengamatan histopatologi paru akibat paparan asap rokok elektrik dengan waktu paparan yang lebih lama.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Badan Pengawas Obat dan Makanan. 2015. *Sajian Utama: Bahaya Rokok Elektrik, Racun Berbalut Teknologi*. 16(5).
- Berawi, K. N. & E. Theodorus. 2017. Defisiensi alpha 1-antitrypsin sebagai faktor risiko penyakit paru obstruktif kronis. *Majority*, 6(2), 26–30.
- Bhatnagar, A., Whitsel, L. P., Ribisl, K. M., Bullen, C., Chaloupka, F., Piano, M. R., Robertson, R. M., McAuley, T., Goff, D., & Benowitz, N. 2014. Electronic cigarettes: A policy statement from the American Heart Association. *Circulation*, 130(16), 1418–1436.
- Casebolt, R., Cook, S. J., Islas, A., Brown, A., Castle, K., & Dutcher, D. D. 2019. Carbon monoxide concentration in mainstream E-cigarette emissions measured with diode laser spectroscopy. *Tobacco Control*, 1–4.
- Dasgupta, C., Xiao, D., Xu, Z., Yang, S., & Zhang, L. 2012. Developmental Nicotine exposure results in programming of alveolar simplification and interstitial pulmonary fibrosis in adult male rats. *Reprod Toxicol*, 34(3), 370–377.
- El Golli, N., Jrad-Lamine, A., Neffati, H., Rahali, D., Dallagi, Y., Dkhili, H., Ba, N., El May, M. V., & El Fazaa, S. 2016. Impact of e-cigarette refill liquid with or without nicotine on liver function in adult rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 26(6), 419–426.
- Eroschenko, V. P. 2008. *DiFiore's Atlas of Histology With Functional Correlations*. In *Vasa* (11th ed.). Lipincott William & Wilkin.
- Garcia-Arcos, I., Geraghty, P., Baumlin, N., Campos, M., Dabo, A. J., Jundi, B., Cummins, N., Eden, E., Grosche, A., Salathe, M., & Foronjy, R. 2016. Chronic electronic cigarette exposure in mice induces features of COPD in a nicotine-dependent manner. *Thorax*, 71(12), 1119–1129.
- Kasahara, Y., Tuder, R. M., Cool, C. D., Lynch, D. A., Flores, S. C., & Voelkel, N. F. 2001. Endothelial cell death and decreased expression of vascular

endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163, 737–744.

Kementerian Kesehatan RI Badan Penelitian dan Pengembangan. 2018. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar. In *Kemntrian Kesehatan Republik Indonesia*.

Kuschner, ware G., Reddy, S., Mehrotra, N., & Paintal, H. S. 2011. Electronic cigarettes and thirdhand tobacco smoke: two emerging health care challenges for the primary care provider. *International Journal of General Medicine*, 4, 115–120.

Lee, C. M., J. W. Park, W. K. Cho, Y. Zhou, B. Han, P. O. Yoon, J. Chae, J. A. Elias, & C. G. Lee. 2014. Modifiers of TGF- $\beta$ 1 effector function as novel therapeutic targets of pulmonary fibrosis. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 29(3), 281-290.

Lerner, C. A., Sundar, I. K., Yao, H., Gerloff, J., Ossip, D. J., Mcintosh, S., Robinson, R., & Rahman, I. 2015. Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. *Plos One*, 10(2), 1–26.

LLP, Y., & Ernest. 2016. *EY-E-Cigarette-report*. London.

Lulan, W. M. Perbedaan Waktu Paparan Asap Rokok Elektrik Mempengaruhi Gambaran Histopatologi Paru-Paru Mencit (*Mus musculus*). *Skripsi*. Kupang: Fakultas Kedokteran Universitas Nusa Cendana.

Lu, Q., P. Sakhatsky, K. Grinnell, J. Newton, M. Ortiz, Y. Wang, J. Sanchez-Esteban, E. O. Harrington, and S. Rounds. 2011. Cigarette smoke causes lung vascular barrier dysfunction via oxidative stress-mediated inhibition of RhoA and focal adhesion kinase. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 301, L847-L857.

Lu, Q., Gottlieb, E., & Rounds, S. 2018. Effects of cigarette smoke on pulmonary endothelial cells. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 314(5), L743–L756.

- MacNee, W., & Rahman, I. 2001. Is oxidative stress central to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease?. *Trends in Molecular Medicine*, 7(2), 55–62.
- Maroni, D., & J. S. Davis. 2012. Transforming growth factor beta 1 stimulates profibrotic activities of luteal fibroblasts in cows. *Biology of Reproduction*, 87(5):127,1-11.
- Meo, S. A., & Al Asiri, S. A. 2014. Effects of electronic cigarette smoking on human health. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 18, 3315–3319.
- Mescher, A. 2016. *Junqueras's Basic Histology Text and Atlas* (14th ed.). Mc Graw-Hill Companies.
- Mishra, A., Chaturvedi, P., Datta, S., Sinukumar, S., Joshi, P., & Garg, A. 2015. Harmful effects of nicotine. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, 36(1), 24–31.
- Monica, M., A. A. A. M. Adi, I. B. O. Winaya. 2019. Histopatologi bronkiolus dan pembuluh darah paru mencit jantan pasca terpapar asap rokok elektrik. *Buletin Veteriner Udayana*, 11(2), 157-165.
- Palupi, D. A., & Hasanah, F., N. 2018. Pengaruh pemberian suplementasi minyak zaitun terhadap penurunan ketebalan epitel bronkus pada mencit asma yang diinduksi ovalbumin. *Cendekia Journal of Pharmacy*, 2(2), 109–115.
- Paulsen, F., & Waschke, J. 2011. General Anatomy and Musculoskeletal System. In F. Paulsen & J. Waschke (Eds.), *Sobotta Atlas of Human Anatomy* (15th ed., p. 414). Elsevier GmbH, Urban & Fische.
- Pisinger, C., & Døssing, M. 2014. A systematic review of health effects of electronic cigarettes. *Preventive Medicine*, 69, 248–260.
- Reinikovaite, V., Rodriguez, I. E., Karoor, V., Rau, A., Trinh, B. B., Frederic, W., & Taraseviciene-stewart, L. 2018. The effects of electronic cigarette vapour on the lung : direct comparison to tobacco smoke. *European Respiratory*

*Journal*, 51(4), 1–8.

Santus, P., Corsico, A., Solidoro, P., Braido, F., Di Marco, F., & Scichilone, N. 2014. Oxidative stress and respiratory system: Pharmacological and clinical reappraisal of N-acetylcysteine. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 11(6), 705–717.

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.

Shu, J., Li, D., Ouyang, H., Huang, J., Long, Z., Liang, Z., Chen, Y., Chen, Y., Zheng, Q., Kuang, M., Tang, H., Wang, J., & Lu, W. 2017. Comparison and evaluation of two different methods to establish the cigarette smoke exposure mouse model of COPD. *Scientific Reports*, 7(1), 1–11.

Steel, R. G. D. dan J. H. Torrie. 1993. *Prinsip dan Prosedur Statistika (Pendekatan Biometrik) Penerjemah B. Sumantri*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.

Stevani, H. 2016. *Modul Bahan Cetak Farmasi: Praktikum Farmakologi*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Pusdik SDM.

Stratton, K., Kwan, L. Y., & Eaton, D. L. 2018. *Public Health Consequences of E-Cigarettes*. National Academies Press.

Suntoro, H. 1983. *Metode Pewarnaan, Histologi dan Histokimia*. Jakarta: Bhartara Karya Aksara.

Suryadinata, R. V. 2018. Pengaruh radikal bebas terhadap proses inflamasi pada penyakit paru obstruktif kronis ( PPOK ). *Amerta Nutr*, 317–324.

Traboulsi, H., M. Cherian, M. A. Rjeili, M. Preteroti, J. Bourbeau, B. M. Smith, D. H. Eidelman, & C. J. Bagdole. 2020. Inhalation toxicology of vaping products and implications for pulmonary health. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3495), 1-31.



- Triana, N., Ilyas, S., & Hutahaean, S. 2013. Gambaran histologis pulmo mencit jantan (*Mus musculus* L.) setelah dipapari asap rokok elektrik. *Saintia Biologi*, 1(2), 1–7.
- Trtchounian, A., Williams, M., Talbot, P., & Ph, D. 2010. *Conventional and electronic cigarettes ( e-cigarettes ) have different smoking characteristics*. 12(9), 905–912.
- Tyner, J. W., Kim, E. Y., Ide, K., Pelletier, M. R., Roswit, W. T., Morton, J. D., Battaile, J. T., Patel, A. C., Patterson, G. A., Castro, M., Spoor, M. S., You, Y., Brody, S. L., & Holtzman, M. J. 2006. Blocking airway mucous cell metaplasia by inhibiting EGFR antiapoptosis and IL-13 transdifferentiation signals. *Journal of Clinical Investigation*, 116(2), 309–321.
- Vinay, K., Cotran, R. S., & Robbins, S. I. 2003. *Robbin's Basic Pathology* (7th ed.). Elsevier Inc.
- Wawryk-Gawda, E., Chyli ska-Wrzos, P., Zarobkiewicz, M., Chłapek, K., & Jodłowska-J drych, B. 2020. Lung histomorphological alterations in rats exposed to cigarette smoke and electronic cigarette vapour. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 19, 2826–2832.



LAMPIRAN

**A. Hasil Uji Analisis One Way Anova dan Uji Duncan Multiple Range Test Pengaruh Paparan Asap Rokok Elektrik Terhadap Tebal Mukosa Bronkiolus**

**Descriptives**

Tebal Mukosa Bronkiolus

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol	6	21.2700	1.57809	.64425	19.6139	22.9261	19.33	23.11
1 ml	6	27.9833	1.67332	.68313	26.2273	29.7394	26.32	30.07
2 ml	6	29.0000	.73708	.30091	28.2265	29.7735	28.01	29.83
4 ml	6	33.2700	1.64117	.67000	31.5477	34.9923	31.28	35.54
Total	24	27.8808	4.60005	.93898	25.9384	29.8233	19.33	35.54

**Test of Homogeneity of Variances**

Tebal Mukosa Bronkiolus

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.983	3	20	.149

**ANOVA**

Tebal Mukosa Bronkiolus

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	444.056	3	148.019	69.435	.000
Within Groups	42.635	20	2.132		
Total	486.691	23			

**Tebal Mukosa Bronkiolus**

Duncan

Volume Cairan	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3

kontrol	6	21.2700		
1 ml	6		27.9833	
2 ml	6		29.0000	
4 ml	6			33.2700
Sig.		1.000	.242	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

### B. Hasil Uji Analisis One Way Anova dan Uji Duncan Multiple Range Test Pengaruh Paparan Asap Rokok Elektrik Terhadap Tebal Septa Alveolus

#### Descriptives

Tebal Septa Alveolus

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol	6	15.0167	3.23551	1.32089	11.6212	18.4121	10.28	19.97
1 ml	6	21.8050	1.90154	.77630	19.8095	23.8005	20.00	24.73
2 ml	6	18.3433	2.34001	.95531	15.8876	20.7990	16.07	22.66
4 ml	6	16.4383	2.04762	.83594	14.2895	18.5872	14.28	19.00
Total	24	17.9008	3.45240	.70472	16.4430	19.3587	10.28	24.73

#### Test of Homogeneity of Variances

Tebal Septa Alveolus

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.296	3	20	.828

#### ANOVA

Tebal Septa Alveolus

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	155.374	3	51.791	8.722	.001
Within Groups	118.764	20	5.938		

**ANOVA**

Tebal Septa Alveolus

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	155.374	3	51.791	8.722	.001
Within Groups	118.764	20	5.938		
Total	274.138	23			

**Tebal Septa Alveolus**

Duncan

Volume Cairan	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
kontrol	6	15.0167		
4 ml	6	16.4383	16.4383	
2 ml	6		18.3433	
1 ml	6			21.8050
Sig.		.324	.191	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.