



ARTIKEL RISET

<http://www.citracendekiacelebes.org/index.php/INAJOH>

Gambaran Histopatologi Paru Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) Pasca Paparan AsapRokok Elektrik (*Vapor*)

Dewi Rahman^{1K}, Edward Pandu², Marzelina Karim³, Syamsu Rijal⁴, Imran Syafei⁵

Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia, Makassar

Email Penulis Korespondensi :

dewirahman111@gmail.com
dewirahman111@gmail.com¹, edwardpandu.md@gmail.com²
marzelinakarim@yahoo.com³, rijalrat@yahoo.com⁴
 (082353370882)

ABSTRAK

World Health Organization (WHO) menyebutkan jumlah perokok di dunia sebanyak 2,5 milyar orang. Metode *Nicotine Replacement Therapy* (NRT) yang telah berkembang dengan cepat adalah *electronic cigarette* (rokok elektronik) dikenal dengan vapor berbentuk seperti rokok. Efek akut vapor pada paru yaitu kadar Nitrit Oksida udara ekshalasi menurun dan tahanan jalan napas meningkat, merupakan respon yang sama pada penggunaan rokok tembakau. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh dan melihat gambaran histopatologi paru pada tikus putih (*Rattus Novergicus*) pasca paparan asap vapor. Penelitian ini adalah eksperimen menggunakan metode *posttest-only control group design* bertujuan untuk mengetahui gambaran histopatologi paru tikus yang tidak terpapar asap vapor dan pasca paparan asap vapor pada waktu 1 bulan dan 3 bulan. Dimana sampel pada penelitian ini terdiri dari 3 kelompok sampel masing-masing 8 ekor tikus, maka total sampel sebanyak 24 ekor tikus. Hasil yang diperoleh dalam penelitian ini pada kelompok K dibandingkan dengan kelompok P1 dan P2 menghasilkan nilai $p=0.000$ ($\text{sig} < 0.05$) artinya terdapat perbedaan yang bermakna antara tingkat kerusakan alveolus pada kelompok yang tidak mendapat perlakuan dengan kelompok yang diberikan paparan asap vapor. Lalu pada kelompok P1 dibandingkan dengan kelompok P2 menghasilkan nilai $p=0.001$ ($\text{sig} < 0.05$) artinya terdapat perbedaan bermakna antara dua kelompok yang diberikan paparan asap vapor selama 1 bulan dan 3 bulan. Pada hasil analisis pengukuran berat badan rata-rata antara kelompok K, P1 dan P2 mengalami penurunan yang signifikan dengan nilai $p=0,000$ ($p= < 0,05$)

Kata kunci : Vapor; gambaran histopatologi paru; tikus

PUBLISHED BY :

Yayasan Citra Cendekia Celebes

Address :

Perumahan Bukit Tamalanrea Permai
 Blok D No.61 Kota Makassar,
 Sulawesi Selatan, Kode Pos : 90211

Email : inajoh@inajoh.org

Phone : 082346913176

Article history :

Received 1 April 2023

Received in revised form 14 April 2023

Accepted 25 April 2023

Available online 1 Juni 2023

licensed by [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).



ABSTRACT

The World Health Organization (WHO) states that there are 2.5 billion smokers in the world. The method of Nicotine Replacement Therapy (NRT) that has developed rapidly is the electronic cigarette, also known as a vapor shaped like a cigarette. The acute effect of vapor on the lungs is that nitric oxide levels in exhaled air decrease and airway resistance increases, which is the same response to the use of tobacco cigarettes. This study aims to determine the effect and see the histopathological picture of the lungs in white rats (*Rattus Novergicus*) after exposure to vapor smoke. This study was an experiment using the posttest-only control group design method. The aim was to determine the histopathological description of the lungs of rats that were not exposed to vapor smoke and after exposure to vapor smoke at 1 month and 3 months. Where the sample in this study consisted of 3 sample groups of 8 rats each, so the total sample was 24 rats. The results obtained in this study in group K compared to groups P1 and P2 yielded a value of $p = 0.000$ ($sig < 0.05$) meaning that there was a significant difference between the level of alveolar damage in the group that did not receive treatment and the group that was exposed to vapor smoke. Then in the P1 group compared to the P2 group it produced a p value = 0.001 ($sig < 0.05$)
Keywords : Vapor; pulmonary histopathological picture; mouse.

PENDAHULUAN

Rokok merupakan masalah kesehatan dunia. *World Health Organization* (WHO) jumlah perokok di dunia sebanyak 2,5 milyar orang dengan dua pertiganya berada di negara berkembang. Paling sedikit satu dari empat orang dewasa adalah perokok di negara berkembang. Prevalens perokok lebih tinggi di negara dengan pendapatan perkapita yang rendah dan terbanyak pada kelompok penduduk dewasa muda dengan perbandingan 27% laki-laki dan 21% perempuan. Begitupun prevalensi perokok di Amerika Serikat dan di Inggris. Sedangkan Indonesia menduduki peringkat ketiga dari 10 negara dengan tingkat perokok tertinggi di dunia setelah Cina dan India serta berada di atas peringkat Rusia dan Amerika.⁽¹⁾

Electronic cigarette (rokok elektronik) atau yang lebih sering dikenal vapor merupakan salah satu (*Nicotine Replacement Therapy*) NRT yang menggunakan listrik dari tenaga baterai untuk memberikan nikotin dalam bentuk uap dan oleh WHO disebut sebagai *Electronic Nicotine Delivery System* (ENDS). Vapor dirancang untuk memberikan nikotin tanpa pembakaran tembakau dengan tetap memberikan sensasi merokok pada penggunaanya. Vapor diciptakan di Cina lalu dipatenkan tahun 2004 dan dengan cepat menyebar ke seluruh dunia dengan berbagai merek seperti NJOY, EPuffer, blu cigs, green smoke, smoking everywhere, dan lain-lain.⁽²⁾

Secara umum sebuah vapor terdiri dari 3 bagian yaitu: *battery* (bagian yang berisi baterai), *atomizer* (bagian yang akan memanaskan dan menguapkan larutan nikotin) dan *cartridge* (berisi larutannikotin), tombol *power* berfungsi untuk menyalakan atau mematikan alat, *replacable coil* / kawat koil yang berfungsi untuk memanaskan cairan dan menghasilkan uap, baterai dan *logic board* berfungsi sebagai sumber energi dan untuk mengelola serta

melakukan pengisian ulang baterai, *mod* sebagai penutup baterai, larutan *flavor* terdapat perasa, air suling, propilen glikol yang berfungsi untuk menebalkan asap serta nikotin tetapi ada yang tidak mengandung nikotin.^(3,4)

Maraknya penggunaan vapor di masyarakat tanpa tersedianya data obyektif yang cukup membuat *Food and Drug Administration* (FDA) di Amerika memprakarsai sebuah penelitian pada tahun 2009 tentang *electronic cigarette*. Penelitian tersebut mengatakan bahwa senyawa *Tobacco Specific Nitrosamines* (TSNA) yang terdapat pada vapor kadarnya sangat rendah. Sebuah penelitian terbaru tentang efek akut vapor pada paru menunjukkan bahwa setelah penggunaan vapor lebih dari lima menit, kadar Nitrit Oksida udara ekshalasi menurun secara signifikan dan tahanan jalan napas meningkat signifikan, efek tersebut merupakan respon yang sama seperti pada penggunaan rokok tembakau. Vapor bisa dikatakan sebagai suatu alternatif pengganti rokok tembakau yang lebih aman karena jumlah kandungan nikotin yang ada dalam vapor lebih sedikit dibandingkan yang ada pada rokok tembakau dan pada rokok tembakau juga terdapat kandungan tar sedangkan pada vapor tidak ditemukan tar, namun pada kenyataannya tidaklah demikian, karena vapor masih mengandung zat-zat yang tergolong toksik bagi manusia seperti TSNA, karbon monoksida serta terdapat kandungan propilen glikol sedangkan pada rokok tembakau tidak ada dan juga terdapat bahan perasa yang tergolong toksikologi.^(5,6)

Sebuah penelitian menemukan bahwa rokok elektrik bersifat sitotoksik. Pada studi *in vitro* menunjukkan bahwa aditif mentol memiliki efek berbahaya pada fibroblas ligamen periodontal manusia, menyebabkan pengurangan migrasi sel yang sangat signifikan. Satu studi menemukan bahwa beberapa sampel sangat sitotoksik terhadap sel batang saraf embrionik tikus dan manusia, serta sitotoksitas disebabkan oleh rasa. Sebuah studi pada sel epitel paru-paru manusia menemukan efek toksikologis dari uap vapor, viabilitas sel kira-kira 5 kali lebih tinggi daripada dalam sel yang terpapar asap rokok konvensional.^(7,8)

Komponen gas asap vapor adalah CO, amoniak, asam hidrosianat, nitrogen oksida, dan formaldehid. 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 betanicytine. Studi pajanan jangka panjang menunjukkan bahwa paparan uap rokok elektrik selama lima jam per hari menyebabkan asma dan emfisema pada tikus. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa tikus yang diberi dengan cairan vapor secara *intratracheal* telah meningkatkan infiltrasi sel-sel inflamasi, memperburuk peradangan saluran napas asma dan hiperresponsif jalan napas, dan merangsang produksi sitokin dan produksi IgE spesifik ovalbumin. Selain itu rokok elektrik juga dapat menyebabkan Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK), Acute Respiratory Distress Sindrom (ARDS), kanker paru, serta dapat menyebabkan

Penerbit : Yayasan Citra Cendekia Celebes

kerusakan pada gambaran histologi pada organ paru-paru.^(9,10)

Data-data lebih lanjut tentang dampak vapor pada kesehatan masih diperlukan, terutama pada penggunaan jangka panjang pada penelitian-penelitian terdahulu, memberikan motivasi untuk melakukan pengembangan penelitian mengenai “Gambaran histologi paru pasca paparan asap rokok elektrik (vapor) pada tikus putih (*Rattus Novergicus*).

METODE

Metode eksperimen dalam penelitian ini menggunakan desain penelitian dengan metode *posttest-only control group design* yang bertujuan untuk mengetahui gambaran histologi paru tikus yang tidak terpapar asap vapor dan pasca paparan asap vapor pada selama 1 bulan dan 3 bulan. Penelitian dilakukan di Laboratorium penelitian Fakultas Kedokteran UMI Makassar. Waktu penelitian dilakukan pada bulan januari 2020 selama 3 bulan. Hewan uji yang digunakan adalah sebanyak 24 ekor tikus putih galur wistar (*Rattus novergicus*) dengan umur sekitar 2-3 bulan dengan berat kira-kira 200-300 gram yang kemudian dibagi menjadi 3 kelompok percobaan yaitu kelompok kontrol yang tidak terpapar asap vapor, kelompok perlakuan 1 yang diberikan paparan asap vapor selama 1 bulan dan kelompok perlakuan 2 yang diberikan paparan asap vapor selama 3 bulan

Data yang diperoleh dianalisis menggunakan program *statistical program for social sains for windows* (SPSS). Data di uji normalitas dengan uji *shapiro wilk* karena subjek penelitian kurang dari 50 subjek. Bila didapatkan uji normalitas ($P < 0,05$), dilakukan uji hipotesis dengan statistic non parametric uji *KruskallWallis*. Setelah itu dilanjutkan dengan analisis post hoc untuk membandingkan tiap kelompok (taraf signifikansi $P < 0,05$).

HASIL

Berdasarkan hasil pengukuran berat badan tikus pada kelompok yang tidak terpapar asap vapor dan yang terpapar asap vapor kemudian dilakukan analisis data dan hasil yang didapatkan dapat dilihat pada tabel 1

Tabel 1 Karakteristik berat badan sebelum dan setelah terpapar asap vapor

Sampel	Berat Badan		
	Kelompok K	Kelompok P1	Kelompok P2
	Tidak Terpapar	Terpapar asap vapor (1 bulan)	Terpapar asap vapor (3 bulan)
1	224,5	187,8	153,6
2	224,5	224,5	153,6
3	224,5	224,5	153,6
4	224,5	187,8	153,6
5	224,5	187,8	153,6
6	224,5	187,8	187,8
7	224,5	187,8	153,6
8	224,5	187,8	153,6
Rata-rata	224,50	196,97	157,88

Dari tabel di atas didapatkan berat badan pada kelompok kontrol yaitu berat badan normal 224,50. Sedangkan pada kelompok perlakuan yang terpapar asap vapor selama 1 bulan yaitu 196, 97 dan 3 bulan yaitu 157,8 terjadi penurunan berat badan.

Dari hasil pengamatan di bawah mikroskop kemudian dilakukan analisis secara deskriptif kemudian dilanjutkan uji *Kruskall Wallis* untuk melihat perbedaan dari ketiga kelompok tersebut, lalu dilakukan uji post hoc untuk melihat perbedaan tiap kelompok.

Tabel 2 Hasil skor rata-rata kerusakan paru-paru

Kelompok	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
K	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00
P1	2,13	0,35	2,00	2,00	3,00
P2	3,00	0,00	3,00	3,00	3,00

Tabel 3 Hasil analisis data dengan uji *Kruskall Wallis*

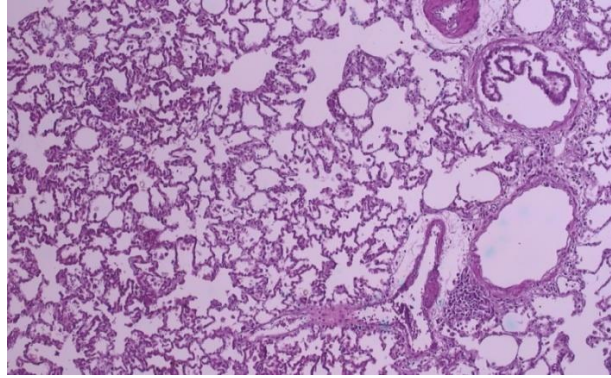
Kelompok	Mean	Nilai p
K	4,50	
P1	13,00	0,000
P2	20,00	

Tabel 4 Hasil analisis data dengan uji *Man Whitney(Post Hoc)*

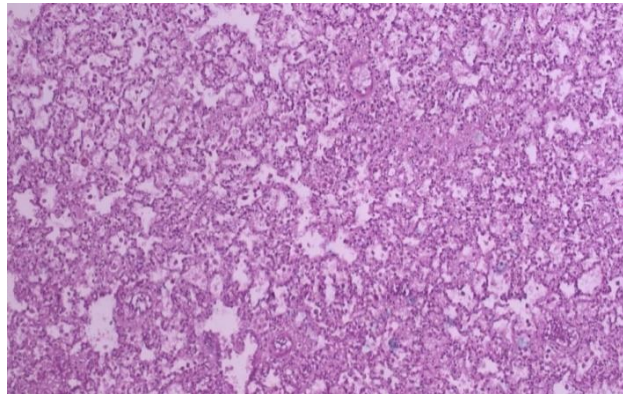
Kelompok	Mean	Nilai P
K dan P1	4.50 12.50	0.000
K dan P2	4.50 12.50	0,000
P1 dan P2	5.00 12.00	0,001

Pada kelompok K dibandingkan dengan kelompok P1 dan P2 menghasilkan nilai p= 0.000(sig <0.05) artinya terdapat perbedaan yang bermakna antara tingkat kerusakan alveolus pada kelompok yang tidak mendapat perlakuan apa-apa dibandingkan dengan kelompok yang diberikan paparan asapvapor .Pada kelompok P1 dibandingkan dengan kelompok P2 menghasilkan nilai p= 0.001 (sig <0.05) artinya terdapat perbedaan bermakna antara dua kelompok yang diberikan paparan asap vapor selama 1 bulan dan 3 bulan.

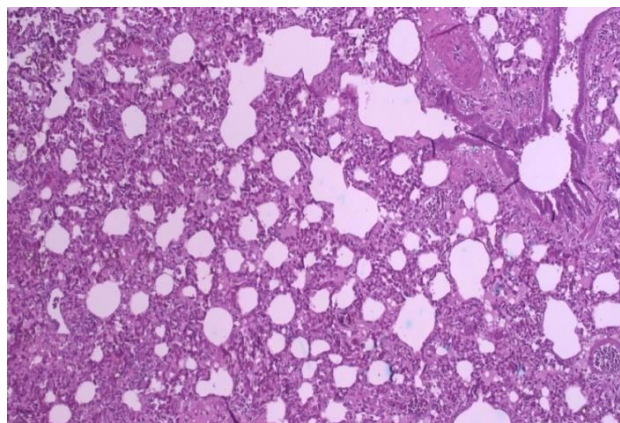
Gambaran Mikroskopis Kelompok Kontrol (K), P1, P2



Gambar 1 Histopatologi paru tikus putih (*Rattus Novergicus*) kelompok kontrol yang tidak terpapar asap vapor : Membran alveolus , lumen alveolus, hubungan antar alveolus derajat kerusakan skor 1 yaitu normal



Gambar 2 Histopatologi paru tikus putih (*Rattus Novergicus*) kelompok perlakuan pemaparan asap vapor selama 1 bulan : Membran alveolus , lumen alveolus, hubungan antar alveolus derajat kerusakan skor 2



Gambar 3 Histopatologi paru tikus putih (*Rattus Novergicus*) Kelompok perlakuan pemaparan asap vapor selama 3 bulan : Membran alveolus , lumen alveolus, hubungan antar alveolus derajat kerusakan skor 3

PEMBAHASAN

Periset dari *New York University School of Medicine* (2014) mengatakan rokok elektrik dinilai kurang berbahaya daripada merokok konvensional, namun, tetap saja menawarkan peringatan kesehatan yang memiliki risiko penggunaan, rokok elektrik tidak boleh dipromosikan aman. Dalam tes laboratorium, studi tersebut menemukan tikus yang terpapar asap rokok elektrik memiliki tingkat kerusakan DNA yang lebih tinggi di jantung, paru-paru dan kandung kemih daripada yang menghirup udara normal yang disaring.⁽¹¹⁾

Berdasarkan hasil pengamatan dibawah mikroskop kemudian dilakukan analisis data didapatkan hasil pada kelompok K memberikan gambaran histologi yang masih termasuk dalam derajat normal yaitu skor 1 dimana membran alveolus utuh, berinti dan lengkap dengan sel-sel endoteliumnya >75%. Lumen alveolusnya membulat dengan ukuran proporsional >75% serta hubungan antar alveolusnya rapat >75% dimana matriks ekstraseluler terdiri dari serabut kolagen dan elastin masih utuh.. Hal ini dikarenakan kelompok kontrol tidak berikan paparan bahan iritan yang terkandung dalam asap vapor sehingga sel-selnya tidak mengalami kerusakan.

Hal ini serupa dengan penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya oleh Triana N (2013) yang menunjukkan kelompok kontrol tanpa diberikan paparan bahan iritan dimana memperlihatkan gambaran alveolus paru yang normal. Namun ada perbedaan dengan kelompok yang diberikan perlakuan paparan asap rokok elektrik. Pada kelompok P1 didapatkan derajat kerusakan dengan skor 2 yaitu pada membran alveolusnya terjadi degenerasi sel-sel epitelium dan endotelium yang ditandai dengan berkurangnya serat kolagen dan serat elastin pada matriks ekstraseluler, lumen alveolusnya masih relatif membulat dan hubungan antar alveolusnya masih relatif rapat.⁽¹²⁾

Serupa dengan penelitian yang dilakukan Lopes (2013) menyatakan bahwa tikus yang dipapar asap rokok elektrik, jumlah makrofag alveolar secara signifikan lebih banyak dibanding dengan yang tidak terpapar asap rokok elektrik. Paparan asap rokok elektrik pada hewan coba tikus menyebabkan terjadinya kerusakan paru-paru berupa kerusakan pada membran alveolus.⁽¹³⁾

Sedangkan pada kelompok P2 didapatkan hasil histopatologi alveolus paru-paru dengan skor 3 yaitu pada membran alveolusnya terjadi perubahan dimana membran alveolus tidak berinti dan sel-sel endotelium disekelilingnya tidak tampak, Lumen alveolus melebar, hubungan antar alveolus merenggang kelompok P2 didapatkan hasil kerusakan histopatologi alveolus paru-paru dengan skor 3 yaitu pada membran alveolusnya terjadi perubahan dimana

membran alveolus tidak berinti dan sel-sel endotelium disekelilingnya tidak tampak karena terjadinya kerusakan pada matriks ekstraseluler, lumen alveolus melebar karena terjadi peningkatan cairan sitoplasma pada interstisial sehingga menyebabkan edem pada lumen alveoli lama-kelamaan merusak dinding alveoli, hubungan antar alveolus merenggang yang disebabkan karena terjadapatnya infiltrasi sel-sel radang limfosit.

Abbas et, all (2015) Apabila bahan biologis atau kimiawi yang berlaku sebagai radikal bebas terinhalasi ke dalam alveolus maka akan menimbulkan respon inflamasi. Komponen komplemen akan meningkatkan permeabilitas vaskular dan menambah keterlibatan sel-sel inflamasi. Makrofag menjadi aktif dan dan mensekresi sitokin proinflamasi sehingga akan terjadi kerusakan matriks ekstraselular dan serabut elastin sehingga akan terjadi perubahan histopatologis.⁽¹⁴⁾

Nikotin pada rokok elektrik juga dapat memicu pelepasan fibronectin yang menyebabkan fibrosis pada parenkim organ pulmo yang dapat merusak jaringan elastin pada pulmo sehingga menyebabkan pelebaran lumen alveoli. US Departemen of health et, all (2010) nikotin merupakan zat yang menyerupai molekul asetilkolin yaitu salah satu neurotransmitter penting yang berada pada otak. Asetilkolin pada sistem pernafasan berperan penting dalam pengaturan tonus bronkomotor yaitu reflekparasimpatis yang dapat menyebabkan kontriksi pada bronkus. Nikotin dalam rokok elektrik akan bekerja menghambat proses asetilkolinerasi pada organ pulmo sehingga menyebabkan terjadinya akumulasi asetilkolin yang merangsang bronkus untuk berkontriksi dan menyebabkan destruksi pada dinding alveoli.⁽¹⁵⁾

Penelitian tentang pemaparan asap rokok elektrik dan perubahan histopatologi paru-paru tikus oleh Triana (2013). Perlakuan yang diberikan pada penelitian tersebut adalah 20 kali hisapan perhari menggunakan spuit injeksi 60mL. Hasil yang didapatkan tidak terdapat perubahan yang signifikan secara statistik dicurigai akibat waktu pemaparan yang singkat. Pada penelitian ini dosis dinaikan hingga 120 mL asap rokok setara dengan 40 kali hisapan. Dalam penelitian yang dilakukan didapatkan hasil perubahan signifikan yang secara statistik, dengan waktu paparan yang lebih lama yaitu 1 bulan dan 3 bulan. Hal ini menunjukkan bahwa dengan dosis tertentu dapat menyebabkan kerusakan pada gambaran histologi alveolus paru-paru.⁽¹²⁾

Pada analisis *Kruskall Wallis* didapatkan hasil antara kelompok K, P1, dan P2 terdapat perbedaan yang signifikan dengan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$). Begitupun pada analisis post-hoc didapatkan hasil antara kelompok P1 dengan kelompok P2 terdapat perbedaan yang signifikan. Dan pada hasil pengamatan terhadap berat badan tikus kemudian dilakukan analisis, didapatkan perbedaan yang signifikan terhadap penurunan berat badan pada tikus dengan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$). Jadi dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara perokok aktif dan pasif

terhadap dosis yang diberikan selama 1 bulan dan 3 bulan dapat menyebabkan penurunan respon imun sehingga terjadi anoreksia, dimana anoreksia dapat mempengaruhi terjadinya penurunan berat badan. Efek dari penurunan berat badan yang bermakna dapat menyebabkan terjadinya perubahan gambaran histopatologi pada alveolus paru-paru.

Lulan et,all (2018) tikus yang terpapar asap rokok elektrik dapat menyebabkan penurunan berat badan dan dapat menyebabkan kerusakan pada alveolus paru-paru yang lebih besar, sehingga dapat mempengaruhi skor rata-rata tiap kelompok. Kerusakan yang semakin besar diakibatkan respon imun pada tikus yang memiliki berat badan rendah tidak sebaik tikus dengan berat badan normal, sehingga fungsi protektif terhadap kerusakan menurun dan terjadi kerusakan yang lebih berat.⁽¹⁶⁾

Perubahan gambaran histopatologi pada penelitian ini , Putra et, all (2019) terjadi akibat paparan asap vapor mengandung zat-zat berbahaya seperti formaldehid, TSNA, DEG, *Propylen glycol*, yang merupakan zat karsinogen lalu glisidol asetaldehid, asetol, dan akrolein adalah merupakan zat iritan yang kuat sedangkan nikotin dan nikotirin (hasil dari pembakaran nikotin) adalah zat psikoaktif dengan sifat adiktif yang tinggi selain bahan-bahan berbahaya diatas rokok elektrik juga mengandung karbon monoksida (CO) yang merupakan penyebab kerusakan pada paru karbon monoksida merupakan salah satu zat yang berbahaya karena sebagai radikal bebas dan memiliki sifat anfinitas yang tinggi terhadap hemoglobin hal ini pula dapat menyebabkan hipoksia jaringan yang akan menyebabkan kematian sel jaringan dan menyebabkan perubahan struktur pada jaringan alveolar paru.⁽¹⁷⁾

KESIMPULAN DAN SARAN

Gambaran histologi paru pada tikus (*Rattus Novergicus*) yang tidak terpapar asap vapor dengan skor 1 yaitu normal, dimana membran alveolus utuh, berinti, dan lengkap dengan sel sel endoteliumnya >75% . Gambaran histopatologi paru pada tikus (*Rattus Novergicus*) yang terpapar asap rokok elektrik (vapor) selama 1 bulan dengan skor 2 yaitu membran alveolus terjadi kerusakan ringan, lumen alveolus relatif membulat, hubungan anatar alveolus relatif rapat. Gambaran histopatologi paru pada tikus (*Rattus Novergicus*) yang terpapar asap rokok elektrik (vapor) selama 3 bulan dengan skor 3 yaitu membran alveolus tidak berinti dan sel endothelium disekitarnya tidak tampak, lumen alveolus melebar, hubungan antar alveolus merenggang. Gambaran histopatologi paru antara kelompok yang tidak terpapar asap vapor dengan kelompok yang terpapar asap vapor selama 1 bulan dan 3 bulan yaitu terdapat perbedaan yang bermakna dengan nilai $p= 0.000$ ($\text{sig} < 0.05$)

Perlu dilakukan pemeriksaan kadar zat-zat berbahaya dalam asap rokok elektrik yang digunakan dalam penelitian. Perlu menentukan dosis liquid yang dapat menyebabkan kerusakan alveolus paru-paru pada tikus. Perlu dipisahkan masing-masing hewan coba dalam kotak isolasi tersendiri agar jumlah asap yang dihirup masing-masing sampel dapat terkontrol.

UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih dan memberikan penghargaan setinggi-tingginya dan secara tulus dan ikhlas kepada yang terhormat

1. Prof. Dr. Syarifuddin Wahid, Ph.D, Sp.Pa(K), Sp.F, DFM Selaku Dekan Fakultas Kedokteran Umi Beserta Seluruh Jajarannya
2. dr. Rachmat Faisal Syamsu, M.Kes Selaku Koordinator Karya Tulis Ilmiah Yang Telah Ikhlas Memberikan Petunjuk Dan Saran Serta Nasehat Selama Penyusunan Karya Tulis Ilmiah Ini.
3. Dr. Edward Pandu Wiriansya, Sp.P Dan dr. Marzelina Karim. Selaku Pembimbing Yang Dengan Kesediaan, Keikhlasan, Dan Kesabaran Meluangkan Waktunya Untuk Memberikan Bimbingan Dan Arahan Kepada Penulis Mulai Dari Penyusunan Proposal Sampai Pada Penulisan Karya Tulis Ilmiah Ini.
4. dr. H. Syamsu Rijal, M.Kes, Sp.PA Dan dr. Imran Syafei, M.Kes, Sp.KFR Selaku Penguji Yang Telah Ikhlas Meluangkan Waktunya, Memberikan Bimbingan Arahan Petunjuk Dan Saran Selama Penyusunan Karya Tulis Ilmiah Ini.
5. Teristimewa Kepada Orang Tua Saya H. Abd. Rahman, dan Ibunda Tercinta saya Hj. Sakka Serta Seluruh Keluarga Yang Telah Memberikan Semangat, Memfasilitasi Dan Mengiringi Langkah Penulis Dengan Dukungan Moril Dan Materil Serta Do'a Restu Sehingga Penulis Dapat Menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah Ini.
6. Teruntuk Seluruh Keluarga Besar Fk Umi, Teman-Teman MENINGES Angkatan 2016 Yang Telah Memberi Banyak Inspirasi, Semangat Kepada Penulis Sehingga Penulisan Karya Tulis Ilmiah Ini Dapat terselesaikan.
7. Sahabat-Sahabat Saya Novyanti, Mutmainna, Anugrah Yang Sangat Penulis Sayangi Yang Telah Memberi Dukungan Sehingga Karya Tulis Ini Dapat terselesaikan Dengan Baik.
8. Terkhusus, Ainun, Shavira, Mito, Farid, Armyn, Asro Selaku Teman Belajar Penulis Yang Sangat Penulis Sayangi, Yang Telah Memberi Banyak Inspirasi, Semangat Dan Motivasi Kepada Penulis Sehingga Penulisan Karya Tulis Ilmiah Ini Dapat terselesaikan.
9. Teruntuk Kak Anto Yang Turut Juga Membantu Saya Dalam Penelitian Ini, memberi

semangat Dan Motivasi Kepada Penulis Dan Terus Mendampingi Penulis Sehingga Penulisan Karya Tulis Ilmiah Ini Dapat terselesaikan.

10. Dan seluruh pihak yang terkait yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu yang turut mendukung saya selama ini.

Semoga Amal Dan Budi Baik Dari Semua Pihak Mendapatkan Pahala Dan Rahmat Yang Melimpah Dari Allah Swt.

Sebagai Manusia Biasa, Penulis Menyadari Sepenuhnya Akan Keterbatasan Baik Dalam Penguasaan Ilmu Maupun Pengalaman Penelitian, Sehingga Penelitian Ini Jauh Dari Kesempurnaan. Untuk Saran Dan Kritik Yang Sifatnya Membangun Dari Berbagai Pihak Sangat Diharapkan Demi Penyempurnaan Karya Tulis Ilmiah Ini. Akhirnya Penulis Berharap Sehingga Karya Tulis Ilmiah Ini Memberikan Manfaat Bagi Pembaca.

DAFTAR PUSTAKA

1. Reza Kurniawan Tanuwihardja. Rokok Elektronik (Electronic Cigarette). J Respirasi Indo. (2012). Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Persahabatan, Jakarta.). Vol. 32
2. Zucchet ab AGS a. Rokok elektronik. Facet J. (2017). Departemen Biologi, Universitas Fraser Valley. Kanada dan Departemen Kedokteran Universitas British Columbia Vancouver, Kanada).
3. Thomas E.Sussan, SachinGajghate dkk. Exposure to Electronic Cigarettes Impairs Pulmonary Anti-Bacterial and Anti-Viral Defenses in a Mouse Model. PLOS ONE | journal.pone. (2015). DOI:10.137 (Department of Environmental Health Sciences, Johns Hopkins University, Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland, United States of America.).
4. Vardavas CI, Anagnostopoulos N, Kougias M, Evangelopoulou V, Connolly GN BP. (2014). Acute pulmonary effects of using an e-cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance and exhaled nitric oxide.
5. Jha P, Ramasundarhettige C, Landsman V et al.(2013). 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. N Engl J Med.
6. Zhu SH, Gamst A, Lee M et. al. (2013). The use and perception of electronic cigarettes and snus among the U.S. population. PLOS ONE | journal.pone.
7. Husari A, Shihadeh A, Talih S, Hashem Y, El Sabban M ZG. (2015). Acute exposure to electronic and combustible cigarette aerosols: effects in an animal model and in human alveolar cells. Nicotine and Tobacco Research.
8. Czogala J, Goniewicz ML, Fidelus B, Zielinska-Danch W, Travers MJ SA.(2014). Second hand exposure to vapors from electronic cigarettes. Nicotine and Tobacco Research.
9. Tierney PA, Karpinski CD, Brown JE, Luo W PJ. (2015). Flavour chemicals in electronic cigarette fluids. Tobacco Control.
10. Talih S, Balhas Z, Salman R, Karaoghlanian N SA. (2015). "Direct dripping": a high temperature, high-formaldehyde emission electronic cigarette use method. Nicotine Tob Res.
11. Higham AJ, Rattray NJW, Dewhurst JA SD. (2014). The effect of electronic cigarette exposure on innate immune cells. (British Thoracic Society Winter Meeting. London, United Kingdom.).
12. Nanin Triana, Ilyas S., & Hutahaean S. Gambaran Histologis Pulmo Mencit Jantan (Mus musculus L.) Setelah Dipapari Asap Rokok Elektrik. Saintia Biol. 1(2), 1-7.
13. Lopes, A.G., Thiago, S.F., Renata, T.N., Manuella, L., Karla, M.P.P., Ari, M.S., Ricardo, M.B., Antonio, J.R.S., Samuel, S.V., Luis CP.(2013). Antioxidant Action Of Propolis On Mouse Lungs Exposed To Short-term Cigarette Smoke, Chem., Bioorg Med. 21(24), 7570-7577.
14. A.K., Aster, J.C., Kumar, V.Abbas. (2015). Buku Ajar Patologi Robbins. Edisi 9. Singapura.: Elsevier Saunders. 345 p.
15. U.S Department Of Health And Human Services. How Tobacco Smoke Cause Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking Attributable Disease. Public Heal Serv Surg Gen

- Rockville, MD. (2010)
16. Lulan Wylie Medwin. (2018). Paparan Asap Rokok Elektrik mempengaruhi Gambaran histopatologi paru-paru Mencit (*Mus Musculus*). Progr Stud Pendidik Dr Fak Kedokt Univ Nusa Cendana Kupang.
 17. Putra, A. I., Hanriko, R., & Kurniawaty E. (2019). Pengaruh Efek Paparan asap Rokok Elektrik Dibandingkan Paparan Asap Rokok Konvensional Terhadap Gambaran Histopatologi Paru Mencit Jantan (*Mus musculus*). J Major. 8.