

PERBANDINGAN PAPARAN ASAP ROKOK KONVENSIONAL DAN ROKOK HERBAL PADA MENCIT (*Mus musculus*) TERHADAP PERBANDINGAN GAMBARAN HISTOLOGI PARU

Nurul Hidayah¹, Olan Rahayu¹, Yudha Sapto Utomo¹, Rondius Solfaine^{1*}

¹Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

*Email : rondius@uwks.ac.id

Abstract

The purpose of this study was to determine the comparison of conventional cigarette smoke and herbal cigarettes against histological damage in the lungs of mice. The research method uses a completely randomized design with 21 mice aged 8-12 weeks and divided into 3 treatment groups. Group P0 was not given exposure to cigarette smoke, group P1 was exposed to conventional cigarette smoke tar content was 39 mg nicotine 2 mg, group P2 was exposed to herbal cigarette smoke tar content was 41.60 mg nicotine 1.64 mg. On the 15th day the mice were deuthanated for pulmonary extraction and haematoxyline eosin staining was made. Data analysis using one way ANOVA. The results of this study obtained scoring lung damage to edema lesions in P0, P1, P2 Sig 0.246 ($p > 0.05$). Inflammation of inflammatory cells at P0, P1, P2 Sig 0.000 ($p < 0.05$). Destruction of alveolar septum at P0, P1, P2 Sig 0.000 ($p < 0.05$). The conclusion of this study is the difference in lung damage in mice in the form of edema, infiltration of inflammatory cells, destruction of the alveolar septum between exposure to conventional cigarette smoke and herbal cigarettes.

Keywords: Herbal cigarettes, Conventional cigarettes, Lung histological damage

PENDAHULUAN

Rokok merupakan suatu produk yang kontroversial karena bisa menimbulkan perbedaan pendapat di masyarakat dunia. Banyaknya dampak buruk seperti kecanduan, masalah kesehatan dan meningkatnya angka kematian akibat penggunaan rokok yang berlebihan (Fitria, dkk., 2013). Dengan Meningkatnya perokok aktif akan diimbangi dengan jumlah peningkatan dari perokok pasif (suryadinata, dkk., 2016). Karena bahaya rokok akan terjadi juga pada perokok pasif (Febrina, dkk., 2016).

Rokok konvensional merupakan rokok yang sering di konsumsi manusia (Putra, dkk., 2019). Rokok konvensional dibedakan berdasarkan dari jenis-jenis rokok, bahan untuk pembungkus rokok, bahan-bahan baku rokok, proses dari pembuatan rokok, penggunaan filter padarokok (Aji, dkk., 2015). Asap rokok mengandung bahan kimia sebanyak 4.800 yang membahayakan kesehatan (Unitly, dkk., 2018).

Asap rokok terbagi menjadi 2 yaitu asap utama dan asap samping. Asap rokok utama

merupakan asap rokok yang dihisap langsung perokok aktif, sedangkan asap rokok samping merupakan asap rokok yang disebarkan terus menerus dari ujung rokok di sekitar lingkungan perokok. Sangat berpengaruh bagi kesehatan perokok pasif. Karena asap rokok samping dua kali lebih banyak dan sangat berbahaya (Sartika, dkk, 2018).

Pencemaran udara yang disebabkan oleh partikel bisa menimbulkan berbagai penyakit pernafasan pada manusia dan hewan (Ulfah, dkk., 2016). Asap rokok sangat berbahaya bagi hewan peliharaan apabila terpapar oleh asap rokok (Sartika, dkk, 2018). Paparan asap rokok akan menyebabkan mediator inflamasi dan menyebabkan inaktivasi enzim anti-protease untuk mencegah kerusakan enzim protease. Akan terjadi remodelling destruksi matriks ekstraseluler akibat ketidakseimbangan protease dan antiprotease (Ung, dkk., 2018).

Rokok herbal merupakan rokok berbahan dasar rempah-rempah yang di klaim kadar nikotin lebih kecil menjadi inovasi untuk meminimalkan kandungan nikotin dari rokok yang berbahan tembakau. (Hidayat, dkk., 2016). Bahan rokok herbal yaitu passion flower, rambut jagung, melati, kelopak mawar,

ginseng, daun teratai, bunga semanggi merah, akar manis (Saraswati, 2020).

Rokok herbal di klaim bermanfaat bagi tubuh. Tetapi belum adanya penelitian secara langsung dan literatur mengenai kadarkarsinogen didalam rokok herbal pada tubuh yang memastikan bahwa rokok herbal lebih aman ketika rokok herbal di bakar dan dihisap. Senyawa-senyawa pada bahan rokok herbal akan mengalami perubahan fisik dan kimia (Gan, *et al.*, 2009).

Mencit adalah kelompok hewan mamalia yang sering digunakan untuk hewan penelitian. Berkarakteristik anatomis dan fisiologis yang hampir sama dengan hewan ternak lainnya. Mencit mudah di kembangbiakan, mudah dalam penanganan, jinak, siklus hidupnya relatif pendek (Hasanah, dkk., 2015). Mencit jantan sering digunakan penelitian karena kondisi biologisnya stabil dibandingkan dengan mencit betina. Kondisi biologis mencit betina dipengaruhi dengan masa siklus estrus (Avisha, dkk., 2018).

Paru-paru berfungsi untuk proses respirasi, yaitu dengan menghirup oksigen dari luar tubuh masuk melewati hidung sampai alveolus paru. Oksigen dari alveolus paru akan diteruskan dalam darah untuk proses metabolisme karbondioksida. Hasil dari metabolisme karbondioksida berupa karbondioksida yang akan dikeluarkan darah untuk dikeluarkan ke udara bebas (Nisa, dkk., 2015).

Paru-paru merupakan organ tubuh dalam yang elastik, terletak didalam rongga thoraks atau dada, berbentuk kerucut, organ yang sering mengalami kelainan patologik (Kirana, 2009). Asap rokok akan menimbulkan efek kerusakan histopatologi paru, seperti oedema, infiltrasi sel radang, destruksi septum alveolar (Herdiani, dkk., 2018).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini akan dilakukan di Klinik Hewan Fafilipets Lamongan untuk pemaparan asap rokok konvensional dan rokok herbal. Di Laboratorium Padia untuk pembuatan preparat histopatologi. Di laboratorium Patologi FKH Universitas Wijaya Kusuma Surabaya dilakukan pembacaan preparat histopatologi.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan metode rancangan acak lengkap (RAL), cara pengambilan sampel

dilakukan dengan random atau acak dan dibagi menjadi 3 perlakuan dengan masing-masing kelompok perlakuan sebanyak 7.

Setelah di adaptasi dan randomisasi menjadi 3 kelompok perlakuan, setiap kelompok perlakuan terdiri dari 7 ekor mencit. Pada kelompok kontrol tidak diberikan pemaparan asap rokok konvensional maupun rokok herbal. Sedangkan kedua kelompok lainnya diberi perlakuan berupa pemaparan asap rokok konvensional (P1) dan pemaparan rokok herbal (P2). Pemaparan asap rokok dilakukan selama 14 hari pada pagi dan sore. Dengan pemaparan asap rokok sebanyak satu batang pada masing-masing waktu atau 2 batang rokok setiap hari.

Pemaparan asap rokok dilakukan pada kandang pengasapan modifikasi. Yang memiliki dua lubang penghubung di bagian depan, satu lubang untuk dihubungkan dengan pump, satu lubang lagi untuk menghubungkan dengan tabung oksigen. Kandang modifikasi juga memiliki lubang ventilasi dibagian belakang sebanyak dua lubang untuk pertukaran udara. Sebanyak 2 batang rokok konvensional maupun rokok herbal dipersiapkan setiap harinya untuk setiap kelompok perlakuan. Setelah semua peralatan sudah siap, maka mencit dari kandang dipindahkan ke dalam kandang pengasapan 1 dan 2. Satu batang rokok konvensional maupun rokok herbal dipasang pada selang yang dihubungkan dengan pump.

Rokok konvensional maupun rokok herbal yang telah dipasang tadi dibakar menggunakan korek api dan pump dinyalakan, sehingga asap rokok masuk ke dalam kandang pengasapan. Tabung oksigen dibuka pada posisi 0,5 untuk mengalirkan oksigen ke dalam kandang pengasapan. Stopwatch dipasang untuk mengetahui waktu yang digunakan untuk menghabiskan satu batang rokok konvensional dan rokok herbal. Apabila Smoking chamber telah terisi banyak asap rokok, maka pump dimatikan sampai menunggu asap dalam kandang pengasapan berkurang atau hilang. Setelah asap rokok berkurang atau hilang, maka pump dinyalakan kembali. Sampai satu batang rokok habis. Setelah satu batang rokok habis, air pump dimatikan. Cara ini digunakan sampai 14 hari perlakuan.

Hari ke-15 dilakukan pembedahan secara laparotomi pada tikus yang telah dinekropsi dan dieutanasi dengan ether secara inhalasi

dengan cara setiap interval 5 menit suntikan 0,2 ml eter kedalam kapas kemudian masukkan kapas tersebut kedalam aquarium kecil yang tertutup dan tikus dimasukkan kedalamnya dan lakukan setiap 5 menit sampai semua tikus mati (Yanti dkk, 2015). Mengambil organ pankreasnya. Organ yang diperoleh kemudian difiksasi kedalam Buffer Neutral Formalin (BNF) 10% sebelum akhirnya dibuat preparat histopatologi dengan pewarnaan *Hematoxyline Eosin* (HE) untuk pemeriksaan secara mikroskopik.

Penilaian gambaran histopatologi

Pemeriksaan ini menggunakan metode penilaian kerusakan paru (Azzahra, dkk., 2018).

Oedema paru

Dikategorikan dalam empat skala antara lain yaitu :

- 0 = Oedema dengan skor 0 dari LP.
- 1 = Oedema dengan skor <1-33 % dari LP.
- 2 = Oedema dengan skor 34-66% dari LP.
- 3 = Oedema dengan skor 67-100 % dari LP.

Infiltrasi sel radang

Dikategorikan dalam empat skala antara lain yaitu :

- 0 = Infiltrasi sel radang dengan skor 0 dari LP.
- 1 = Infiltrasi sel radang dengan skor <1-33 % dari LP.
- 2 = Infiltrasi sel radang dengan skor 34-66% dari LP.
- 3 = Infiltrasi sel radang dengan skor 67-100 % dari LP.

Destruksi septum alveolar

Dikategorikan dalam empat skala antara lain yaitu :

- 0 = Destruksi septum alveolar dengan skor 0 dari LP.
- 1 = Destruksi septum alveolar dengan skor <1-33 % LP.
- 2 = Destruksi septum alveolar dengan skor 34-66% dari LP.
- 3 = Destruksi septum alveolar dengan skor 67-100 % dari LP.

Analisis Data

Setelah data ditabulasi, kemudian diuji stastitik non parametrik kurskal wallis dan

dilanjutkan dengan uji mann withney, jika ada perbedaan nyata. Semua analisis menggunakan program SPSS.

HASIL

Hasil dari penelitian perbandingan kerusakan paru-paru mencit jantan terhadap paparan asap rokok konvensional dan rokok herbal diperoleh dari data pada setiap kelompok penelitian. Parameter yang dijadikan penilaian berupa oedema, sel infiltrasi radang dan destruksi septum alveolar.

Tabel 1. Hasil data pengamatan kerusakan paru lesi oedema

Perlakuan	N	Mean ±Standar Deviasi	Mean Rank
P0 (Tanpa perlakuan)	7	0.29 ± .488 ^a	8.21
P1 (Rokok konvensional)	7	0.71 ± .756 ^a	11.71
P2 (Rokok herbal)	7	0.86 ± .690 ^a	13.07
Total	21	0.62 ± .669	

Keterangan : Superskrip a artinya menunjukkan perbedaan tidak nyata (P>0.05).

Test Statistic ^{a,b}	
Oedema	
Chi-Square	2.805
Df	2
Asymp.Sig	0.246

Hasil perhitungan kerusakan paru lesi oedema pada P0 terhadap P1 dan P2 Sig 0.246 artinya p>0.05, maka dari P0 terhadap P1 dan P2 tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan. Sehingga H0 bisa diterima dan H1 ditolak. Uji statistik ini tidak bisa dilanjutkan dalam uji mann-whitney test karena dari hasil diatas tidak menunjukkan perbedaan signifikan, untuk itu dilakukan penilaian menggunakan peringkat rata-rata. Hasil dari peringkat rata-rata oedema terendah pada P0 8.21, P1 rokok konvensional 11.71, P2 rokok herbal 13.07.

Tabel 2. Hasil data pengamatan kerusakan paru lesi infiltrasi sel radang

Perlakuan	N	Mean ±Standar Deviasi
P0 (Tanpa perlakuan)	7	1.00 ± .000 ^a
P1 (Rokok	7	3.00 ± .000 ^b

konvensional)		
P2 (Rokok herbal)	7	3.00 ± .000 ^b
Total	21	2.33 ± .966

Keterangan : Superskrip a,b artinya menunjukkan perbedaan tidak nyata ($P < 0.05$).

Test Statistic ^{a,b}	
Oedema	
Chi-Square	20.000
Df	2
Asymp.Sig	0.000

Hasil perhitungan kerusakan paru lesi infiltrasi sel radang pada P0 terhadap P1 dan P2 Sig .000 artinya $p < 0.05$, maka dari P0 terhadap P1 dan P2 menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan. H0 ditolak dan H1 diterima, sehingga bisa dilanjutkan uji mann-whitney test. Hasil data P0 dengan P1 menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan nilai Sig 0.001 artinya $p < 0.05$. Pada hasil data P0 dengan P2 menunjukkan perbedaan signifikan dengan nilai Sig 0.001 artinya $p < 0.05$. Sedangkan pada hasil data P1 dengan P2 menunjukkan tidak ada perbedaan dengan nilai Sig 1.000 artinya $p < 0.05$. Maka pada kelompok P1 dan P2 sama-sama berbahaya yang bisa menimbulkan peradangan pada paru mencit.

Tabel 3. Hasil data pengamatan kerusakan paru lesi destruksi septum alveolar

Perlakuan	N	Mean ± Standar Deviasi
P0 (Tanpa perlakuan)	7	0.00 ± .000 ^a
P1 (Rokok konvensional)	7	3.00 ± .000 ^b
P2 (Rokok herbal)	7	2.14 ± .378 ^c
Total	21	2.33 ± 1.309

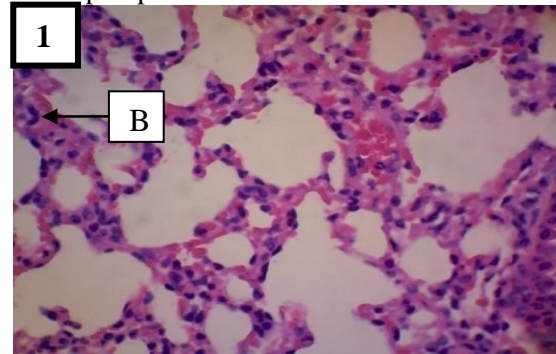
Keterangan : Superskrip a,b,c artinya menunjukkan perbedaan tidak nyata ($P > 0.05$).

Test Statistic ^{a,b}	
Oedema	
Chi-Square	18.769
Df	2
Asymp.Sig	.000

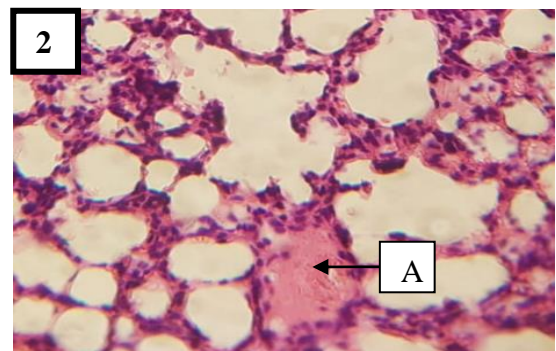
Hasil perhitungan kerusakan paru lesi destruksi septum alveolar pada P0 terhadap P1 dan P2 Sig .000 artinya $p < 0.05$, maka dari P0 terhadap P1 dan P2 menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan. Sehingga H0 ditolak dan H1 bisa diterima. Dilanjutkan uji statistik mann-whitney test. Hasil data P0 dengan P1 menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan nilai Sig 0.001 artinya $p < 0.05$. Pada hasil data P0 dengan P2 menunjukkan perbedaan signifikan dengan nilai Sig 0.001 artinya $p < 0.05$. Pada P1 dengan P2 menunjukkan perbedaan signifikan dengan nilai Sig 0.004 artinya $p < 0.05$. Kerusakan lesi destruksi septum alveolar pada paru mencit lebih banyak pada P1 yang dipapar asap rokok konvensional dengan kandungan tar 39 mg dan nikotin 2.3 mg sebanyak 2 batang setiap hari selaa 14 hari.

Hasil pengamatan mikroskopik paru mencit

Berikut ini merupakan gambaran histopatologi paru mencit pada setiap kelompok perlakuan.

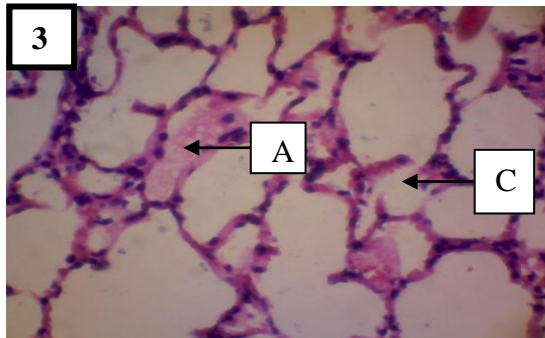


Gambar 1. Gambaran histopatologi paru mencit yang menunjukkan (B) infiltrasi sel radang bagian septum alveolar pada kelompok P0 (Haematoxylin Eosin. 400 x

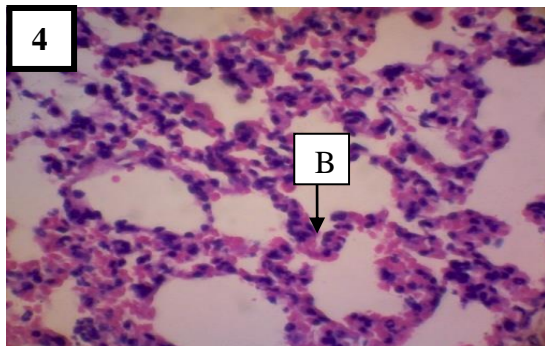


Gambar 2. Gambaran histopatologi paru mencit yang menunjukkan (A) oedema bagian

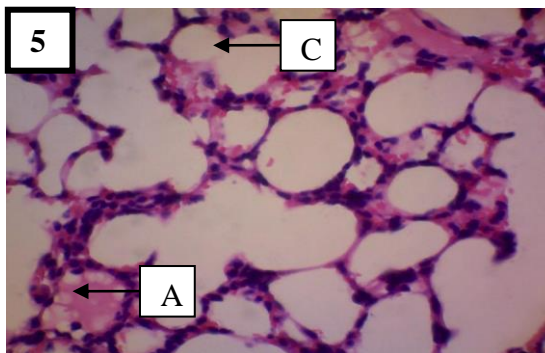
alveolus pada kelompok P0 (Haematoxylin Eosin. 400x).



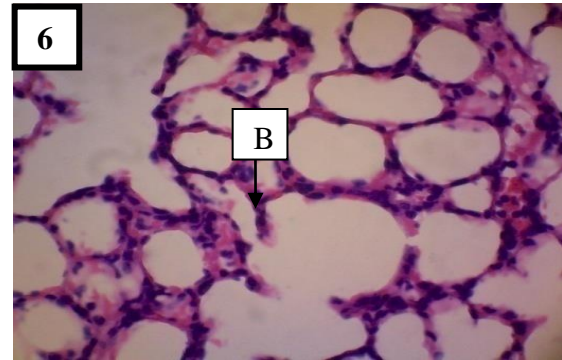
Gambar 3. Gambaran histopatologi paru mencit yang menunjukkan (A); oedema bagian alveolus (C) destruksi septum alveolar bagian septum alveolar pada kelompok P1 (Haematoxylin Eosin. 400 x)



Gambar 4. Gambaran histopatologi paru mencit yang menunjukkan (B) infiltrasi sel radang bagian septum alveolar pada kelompok P1 (Haematoxylin Eosin. 400 x).



Gambar 5. Gambaran histopatologi paru mencit yang menunjukkan (A); oedema bagian alveolus (C) destruksi septum alveolar bagian septum alveolar pada kelompok P2 (Haematoxylin Eosin. 400x).



Gambar 6. Gambaran histopatologi paru mencit yang menunjukkan (B) infiltrasi sel radang bagian septum alveolar pada kelompok P2 (Haematoxylin Eosin. 400 x).

PEMBAHASAN

Berdasarkan pengamatan, terdapat perbedaan kerusakan histologis pada setiap kelompok. Terdapat oedema, infiltrasi sel radang, destruksi septum alveolar. Perlu dilakukan uji statistik dengan SPSS 17 untuk mengetahui perbedaan kerusakan histologis paru.

Hasil uji statistik P0 memiliki perbedaan gambaran mikroskopis yang signifikan dengan P1 dan P2. Pada P0 terdapat kerusakan lesi seperti oedema, infiltrasi sel radang yang tingkat derajat kerusakan masih termasuk dalam derajat kerusakan sedang. Kerusakan paru ini disebabkan adanya pengaruh dari luar yang tidak bisa dikendalikan. Seperti genetik, kondisi kesehatan individu mencit dan psikologis mencit (Ardy, 2020).

Pada kelompok P1 dan P2 menunjukkan perbedaan signifikan pada derajat kerusakan destruksi septum alveolar. Rokok konvensional dan rokok herbal sangat berbahaya dan menyebabkan derajat kerusakan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok P0. Kelompok P1 dengan rokok konvensional ditemukan adanya kerusakan histologis oedema, infiltrasi sel radang, destruksi septum alveolar pada paru. Kerusakan paru disebabkan kandungan senyawa kimia berbahaya yang terbagi menjadi gas maupun padat. Kandungan gas yaitu formaldehid, karbonmonoksida (CO), ammonium (NH₄), piridin, asam nikotinat, nitrosamin, nikotirin, akrolein, nitrogen oksida (NO), asetaldehid, ureten, hydrogen sianida (HCN), hidrazin, nitrosopirolidin, vinil klorida, nikotirin. Komponen padat antara lain, tar, fenol, kresol, benzopirin, fluoranten, piron,

dibensakridin, dibensokrasol, polinuklear, nikel, nikotin, hidrokarbon aromatik, arsen, alkaloid tembakau, naftalen yang merupakan zat iritan paru (Putra, 2019).

Pada kelompok P2 yaitu rokok herbal dapat menimbulkan kerusakan histologis oedema, infiltrasi sel radang, destruksi septum alveolar pada paru. Berdasarkan hasil pengamatan gambaran histopatologi, rokok herbal yang berbahan dasar tembakau dan rempah-rempah seperti Passion flower memiliki khasiat sebagai obat penenang, untuk perawatan ketergantungan alkohol, untuk penurunan nyeri neuropatik (Guseinov, 2019). Melati memiliki khasiat meringankan gejala hepatitis, sirosis, disentri, mencegah stroke. mengurangi stress, meredakan nafsu makan (Saraswati, 2020). Rambut jagung memiliki khasiat peluruh air seni, penurun tekanan darah tinggi (Rohmadianto, 2019). Kelopak mawar memiliki khasiat anti kejang, pengatur haid, menyembuhkan sekresi empedu, menurunkan panas badan (Wulandari, 2016). Ginseng memiliki khasiat mengurangi peradangan, meredakan stress, meningkatkan sistem kekebalan tubuh, mencegah ejakulasi dini, mencegah penuaan dini, meningkatkan fungsi kognitif, menurunkan kadar gula darah, melawan sel-sel kanker (Saraswati, 2020). Daun teratai memiliki khasiat antidiabetes, antioksidan, antihepatotoksik (Muna, 2017). Akar manis memiliki khasiat meredakan gangguan pencernaan, mengatasi masalah pernafasan, penanganan kanker, menangani hepatitis c, melindungi kulit dan gigi, mengikis rasa stress (Saraswati, 2020). Bunga semanggi merah memiliki khasiat obat sakit tenggorokan, obat sariawan, obat demam (Saleh, 2017). Ketika dibakar dan dihisap perokok, senyawa herbal pada rempah-rempah cenderung akan mengalami perubahan fisika dan (Gan, et al., 2009).

Asap rokok merupakan penyebab stress oksidatif bisa menimbulkan kerusakan alveolus. Senyawa oksidan dalam asap rokok dapat meningkatkan protease akibat teraktivasinya leukosit maupun defisiensi antiprotease. Oksidan menghambat antiprotease menyebabkan ketidakseimbangan antara oksidan dengan antioksidan dalam tubuh. Keadaan ini dapat mengakibatkan kerusakan paru (Susilowati, dkk., 2016).

Asap rokok mengandung peroksinitrit maupun senyawa radikal yang dapat

meningkatkan aliran darah pada vaskular bronkial. Aliran darah yang tinggi pada vaskular bronkial dapat memicu peningkatan permeabilitas kapiler alveolar. Paparan asap rokok berkelanjutan pada tingkat yang parah dimana tekanan hidrostatik kapiler alveolar lebih besar dibandingkan dengan saluran limfe disekitarnya yang bisa mengakibatkan kerusakan pada sistem vaskular pulmoner. Sehingga plasma yang keluar dari kapiler tidak bisa dialihkan menuju saluran limfe, yang mengakibatkan cairan tereksudat ke dalam matriks ekstraseluler. Cairan akan semakin menyebar pada area alveolus disebabkan kolaps alveolus sehingga menyebabkan oedema paru (Nuraini, 2018).

Akibat paparan asap rokok akan menyebabkan perubahan struktur epitel yang mengakibatkan hilangnya fungsi epitel pada saluran nafas. Hilangnya fungsi epitel ditandai penurunan *clearance mucocilliary* dan metaplasia epitel skuamous. Terdapat perubahan morfologi epitel pada saluran nafas *transforming growth factor- β (TGF- β) dependent signaling* bisa teraktivasi sehingga terjadi pelepasan sitokin pro inflamasi seperti tumor necrosis factor- α (TNF- α) dan interleukin-1 β oleh makrofag alveolar yang mengawali pro inflamasi (Wahyuni, 2017).

Asap rokok merupakan penyebab terjadinya stress oksidatif menyebabkan adanya ketidakseimbangan oksidan dan antioksidan dan memicu reaksi inflamasi. Proses inflamasi mengakibatkan inaktivasi antiprotease α_1 -AT (Antitriptin- α_1) akibat aktifnya makrofag alveolar oleh asap rokok yang menyebabkan produksi reactive oxygen species (ROS) untuk menghambat α_1 -AT elastase yang dapat merusak struktur protein paru yaitu destruksi septum alveolar (Rohmani, 2018).

KESIMPULAN

Pemberian paparan asap rokok konvensional dengan kandungan tar 39 mg, nikotin 2.3 mg sebanyak 2 batang perhari. Berdasarkan hasil pengamatan menunjukkan adanya lesi oedema skor 0,7, infiltrasi sel radang skor 3, destruksi septum alveolar skor 3.

Pemberian paparan asap rokok herbal dengan kandungan tar 41.60 mg, nikotin 1.64 mg sebanyak 2 batang perhari. Berdasarkan

hasil pengamatan menunjukkan adanya lesi oedema skor 0,8, infiltrasi sel radang skor 3, destruksi septum alveolar skor 2,1.

REFERENSI

- Aji, Amri., Leni, Maulinda., Sayed, Amin. 2015. *Isolasi nikotin dari putung rokok sebagai insektisida*. Jurnal Teknologi Kimia Unimal 4(1):100-120.
- Ardy, Carolina., Iwan Sahrial Hamid., Aditya Yudhana., Widjiati., Muhammad Thohawi Elziyad Purnama., Faisal Fikri. 2020. *Pengaruh paparan uap rokok elektrik terhadap gambaran histopatologi organ pulmo tikus putih (Rattus norvegicus)*. J Med Vet. 3(1):38-44.
- Azzahra, Nabila Fatimah., Susianti., Khairun Nisa. 2018. *Pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis (Garcinia mangostana L.) terhadap kerusakan struktur histologis paru mencit jantan galur BALB/c yang diinduksi asap obat nyamuk bakar*. Majority. 7(2):86-94.
- Avisha, Azarine Neira., Prawesty Diah Utami. 2018. *Pengaruh pemberian ekstrak rimpang temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb.) terhadap jumlah eritrosit mencit (Mus musculus L.) jantan BALB/c yang diinokulasi plasmodium berghei anka*. Hang Tuah Medical Journal. 15(2):192-219.
- Febrina, Lizma., Helmi., Laode Rijai. 2016. *Profil kadar malondialdehida, glukosa dan kolestrol pada tikus putih yang terpapar asap rokok*. J.Trop.Pharm.Chem. 3(4):277-282.
- Fitria., R.I.N.K Retno Triandhini., Jubhar.C.Mangimbulude., Ferry.F.Karwur. 2013. *Merokok Dan Oksidasi DNA*. Sains Medika. Salatiga. 5(2):113-120.
- Gan, Quan., Jie Yang., Gonghuan, Yang., Maciej, Goniewicz., Neal L. Benowitz., Stanton A.Glanzt. 2009. *Chinese herbal cigarettes are as carcinogenic and addictive as regular cigarettes*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 18(12):3497–3501.
- Guseinov, MD., Bobkova, NV., Svistunov, AA., Tarasov, VV, Bokov, DO., Sergunova, EV., Kovaleva, TYu. 2019. *Flavonoids in Passiflora incarnata L. dry extract of Russian origin*. Pharmacogn J. 11(5):1143-1147.
- Hasanah, Uswatul., Rusny., Mashuri Masri. 2015. *Analisis pertumbuhan mencit (Mus musculus L.) ICR dari hasil perkawinan inbreeding dengan pemberian pakan AD1 dan AD2*. Prosiding Seminar Nasional Mikrobiologi Kesehatan dan Lingkungan. Fakultas Sains dan teknologi UIN Alauddin Makassar. Makassar. 140-145.
- Herdiani, Novera., Endah Budi. P. P. 2018. *Gambaran histopatologi paru tikus wistar setelah diberi paparan asap rokok*. Medical and Health Science Journal. 2(2):7-14.
- Hidayat, Rahmat Nur, Adam M. Ramadhan, Rolan Rusli. 2016. *Analisis Kadar Nikotin Rokok Herbal Indonesia*. Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman, Samarinda. 3:72-74.
- Kirana, Ramaniya. 2009. *Pengaruh pemberian the hijau (Cammelia sinesis) terhadap kerusakan struktur histologis alveolus paru mencit yang dipapar asap rokok*. [Skripsi]. Fakultas Kedokteran. Universitas Sebelas Maret.
- Muna, Laili, Nailul. 2017. *Teratai (Nymphaea stellata Wild) sebagai agen antidiabetik*. INPHARMED Jurnal. 1(1):48-54..
- Nisa, Khairun., Liana, Sidharti., Muhammad, Farid Adityo. 2015. *Pengaruh Kebiasaan Merokok Terhadap Fungsi Paru Pada Pegawai Pria Di Gedung Rektorat Universitas Lampung*. Juke unila. 5(9):38-42.
- Nuraini, Lisdiana. 2018. *Potensi eugenol sebagai agen proteksi kerusakan struktur paru akibat paparan asap rokok*. Jurnal MIPA. 41(2):87-95.
- Putra, Arba Indra., Rizki Hanriko., Evi Kurniawaty. 2019. *Pengaruh efek paparan asap rokok elektrik dibandingkan paparan asap rokok konvensional terhadap gambaran histopatologi paru mencit jantan (Mus musculus)*. Majority. 8(1):90-94.
- Rohmadianto, Dobby., Nanik Suhartatik., Yannie Asrie Widanti. 2019. *Aktivitas antioksidan the rambut jagung (zea mays L.sacharata) dengan penambahan rosella (hibiscus sabdariffa L) dan variasi lama pengeringan*. Jurnal Teknologi dan Industri Pangan. 3(2):113-120.

- Rohmani, Afiana. 2018. *Rokok elektrik dan rokok konvensional merusak alveolus paru*. Prosiding Seminar Nasional Unimus. 1: 27-32.
- Saleh, Nini, Jayanti., Moses, Soediro. 2017. Serbuk semanggi sebagai minuman herbal. *TEKNOBUGA*. 4(1):24-29.
- Saraswati, Rieke. 2020. *Rokok herbal sama bahayanya dengan rokok biasa, ini buktinya*. <https://www.google.com/amp/s/www.sehatq.com/artikel/rokok-herbal-sama-bahayanya-dengan-rokok-biasa-ini-buktinya/amp> [07 April 2020].
- Sartika, Nola, Alfieni., Ida Bagus Oka Winaya., Anak Agung A.M.A., I putu Werdikta J.P. 2018. *Perubahan histopatologi paru-paru mencit jantan pascapaparan asap rokok elektrik*. *Indonesia Medicus Veterinus*. 7(4):402-412.
- Suryadinata, Rivan Virlando., Bambang Wirjatmadi., Merryana Adriani. 2016. *Pengaruh perubahan hiperplasia sel goblet selama 28 hari paparan asap rokok dengan pemberian antioksidan superoxide dismutase*. *The Indonesian Journal of Public Health*. 11(1): 60-68.
- Susilowati, Titik., Suradi., adi prayitno. 2016. *Pengaruh pemberian ekstrak tepung daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap ros (Kadar MDA) dan gambaran histopatologi jaringan paru pada tikus wistar yang diinhalasi asap rokok*. *Nutrition and health*. 1-19.
- Ulfah, Safara Malullana., M.Nur Salim., Nazaruddin., Dwinna Aliza., Ummu Balqis., Siti Aisyah. 2016. *Gambaran histopatologis paru anjing local (*canis lupus familiaris*) yang menderita antrakosis*. *Jurnal Medika Veterinaria*. 20(2):105-108.
- Ung, Janet Edrina, I Nyoman Sasputra., Debora, S.Liana. 2018. *Pengaruh perbedaan waktu paparan asap rokok kretek non filter terhadap gambaran histopatologi paru mencit (*Mus musculus*)*. *Cendana Medical Jurnal*. 15(3):362-363.
- Unitly, Adrien, Jems, Akiles., Nastiti Kusumorini., Srihadi Agungpriyono., Aryani Sismin Satyaningtijas., Arief Boediono. 2018. *Analisis mikroskopis paru-paru tikus jantan (*rattus norvegicus*) yang terpapar asap rokok*. *Jurnal Biologi Edukasi*. 10(2): 8-11.
- Wahyuni, Rosa Dwi. 2017. *Aspek imunologi chronic obstructive pulmonary diseases (COPD)*. *MEDIKA TADULAKO*. 4(1):59-77.
- Wulandari, Ratna., Moch, Agus Krisno B., Lud, Waluyo. 2016. *Pengaruh berbagai konsentrasi ekstrak bunga mawar merah (*Rosa damascene Mill*) terhadap stabilitas warna antosianin agar-agar sebagai sumber belajar biologi*. *Jurnal Pendidikan Biologi Indonesia*. 2(1):48-56.
- Yanti, A.R., I. Rachmawati., N.A. Fentami., 2015. *Petunjuk Praktikum Farmakologi*. Esa Unggul. Jakarta.