

Relationship Between Cigarette Smoke Exposure and Laryngeal Histopathology in *Rattus norvegicus* Rats

Erizal Salam Putra Nasution¹, H. R. Yusa Herwanto¹, Devira Zahara¹, Aliandri¹, Yuliani M. Lubis¹, Taufik Ashar², Jessy Chrestella³

¹Departemen Ilmu Kesehatan THT-BKL, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia;

²Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia;

³Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia;

Article History

Received : November 26th, 2025

Revised : December 01th, 2025

Accepted : December 02th, 2025

*Corresponding Author: **Erizal Salam Putra Nasution**,
Departemen Ilmu Kesehatan
THT-BKL, Fakultas
Kedokteran, Universitas
Sumatera Utara, Medan,
Indonesia;
Email: jb.tropis@unram.ac.id

Abstract: Smoking can cause health problems for both active and passive smokers because the toxic substances contained in it cause health problems, especially in the larynx, one of which is laryngeal cancer. Animal studies have shown histopathological changes in mice exposed to cigarette smoke, including increased immune cells and focal inflammation in these mice. The study aims to determine the relationship between cigarette smoke and the number of inflammatory cells, edema, hyperplasia, and dysplasia after exposure to cigarette smoke for 120 minutes in histopathological sampling at observations of 0, 10, 20, 30 and 40 days. This study used a true experimental design model with a post-test only group laboratory experimental design. The results of the study found a significant difference in the number of lymphocytes before and after exposure to cigarette smoke with $p = 0.043$. There was no significant change in the number of macrophages with $p = 0.406$ and eosinophils with $p = 0.119$. There were no histopathological changes, namely edema ($p = 0.06$), dysplasia ($p = 0.126$) and hyperplasia ($p = 0.960$). In conclusion, there is a relationship between cigarette smoke exposure and laryngeal histopathology in *Rattus norvegicus* Rats.

Keywords: Cigarette smoke, inflammatory cells, laryngeal histopathology.

Pendahuluan

Merokok menimbulkan risiko kesehatan bagi perokok aktif maupun pasif karena kandungan zat berbahayanya. Asap rokok dapat mencemari baik orang yang tidak merokok maupun lingkungan di sekitar mereka. Selain itu, merokok dapat menyebabkan masalah kesehatan, terutama yang berkaitan dengan laring, seperti kanker tenggorokan (Shabah *et al.*, 2023; Amelia *et al.*, 2023). Penyakit ini dipicu oleh perubahan atau mutasi gen pada sel-sel laring. Perubahan pembelahan sel inilah yang memicu pertumbuhan sel abnormal yang tak terkendali. Faktor risiko yang dapat memicu mutasi gen pada sel-sel di tenggorokan yaitu konsumsi alkohol dan kebiasaan merokok (Centers for Disease Control and Prevention, 2010). Beberapa

studi telah menjelaskan efek merokok yang berkembang pada mekanisme keganasan pada laring, seperti insidensi yang lebih tinggi pada perubahan histologi pada epitel pita suara (seperti nukleus atipikal pre-cancerous, karsinoma invasif dini, dan penebalan menyeluruh pada epitel), edema ringan hingga kronik, eritema, hiperplasia epitel, peradangan pada pita suara, laringitis kronis, serta batuk yang berlebihan oleh karena meningkatnya sensitivitas struktur laring (Pinar *et al.*, 2016).

Suatu studi Leao *et al.*, (2017) yang menggunakan hewan coba tikus menunjukkan perubahan histopatologis terjadi pada hewan yang diberikan paparan asap rokok secara pasif. Selama 120 hari, terjadi peningkatan sel imun dan peradangan lokal pada tikus yang terpapar asap rokok. Ciri-ciri peradangan kronis terlihat

pada epitel laring tikus yang diobati, yang ditandai oleh adanya sel-sel inflamasi mononuklear, meliputi limfosit, sel plasma, dan makrofag. Tingkat peradangan ditentukan oleh jumlah sel inflamasi di setiap sampel, terbagi dalam kategori ringan hingga sedang (Leão *et al.*, 2017).

Merokok telah diketahui mempengaruhi inflamasi pada laring dengan cara menstimulasi sel Th17 yang berperan sebagai mediator pro inflamasi dan mengakibatkan emfisema (Razia *et al.*, 2024). Diferensiasi sel T tersebut diinduksi oleh TGF- β dan diinhibisi oleh IL-4 (Kobayashi *et al.*, 2016). Asap rokok mengurangi kadar IL-4 dan IL-13 dan secara bersamaan menurunkan sitokin anti-inflamasi sebagai IL-10 dan mengubah faktor pertumbuhan (TGF)- β pada hewan coba (Cyprus *et al.*, 2018). Asap rokok juga mengurangi jumlah eosinofil pada *lavage bronkoalveolar* dan meningkatkan jumlah neutrofil di paru dan sel dendritik yang mengaktifkan sel CD8+ (Yudhawati & Prasetyo, 2019). Paparan asap rokok menurunkan subtipen pengatur penting sel dendritik seperti sel dendritik plasmasitoid serta aktivitasnya dengan ekspresi CD86, PDL2, dan ICOSL, dan hal ini mengurangi masuknya sel T regulatori dan pelepasan sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 dan TGF- β tetapi tidak mengubah struktur (Brüggemann *et al.*, 2017).

Peradangan laring difus yang kronis akibat merokok dan atau refluks biasanya didiagnosis sebagai laringitis kronis. Laring terpapar dengan toksin akibat asap rokok yang menyebabkan peradangan laring kronis pada struktur mukosa laring (Kayal *et al.*, 2020). Refluks laringofaring, sekret nasofaring kronis karena rinitis alergi atau rinosinusitis, penggunaan vokal yang berlebihan, dan toksin lingkungan juga menyebabkan inflamasi laring yang menyebabkan iritasi laring (Kayah *et al.*, 2020).

Hasil penelitian Poluan *et al.*, (2016) gambaran histopatologi laring tikus Wistar yang diberikan paparan asap rokok, asap obat nyamuk bakar, dan asap kendaraan bermotor selama 2 jam setiap hari selama 30 hari menunjukkan adanya metaplasia pada lapisan epitel mukosa laring dan berbagai tingkat peradangan kronis. Mengacu pada permasalahan penelitian tertarik melakukan penelitian tentang hubungan antara paparan asap rokok dan histopatologi laring pada tikus *Rattus norvegicus*. Penelitian ini bertujuan

untuk mengetahui hubungan antara paparan asap rokok dengan jumlah sel inflamasi (limfosit, makrofag, dan eosinofil), edema, hiperplasia, dan displasia setelah paparan asap rokok selama 120 menit pada sampel histopatologi pada pengamatan hari ke-0, 10, 20, 30, dan 40.

Bahan dan Metode

Waktu dan tempat penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium FMIPA Biologi Universitas Sumatera Utara dan pemeriksaan histopatologi sampel di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Universitas Sumatera Utara mulai Oktober 2022 s/d Desember 2022.

Metode penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian dengan model *true experimental design* dengan rancangan penelitian *post-test only group laboratory experimental design*. Terdapat 5 kelompok (P0, P1, P2, P3, P4) perlakuan terhadap 25 ekor tikus jenis *Rattus norvegicus*.

Sampel pada penelitian ini dilakukan secara acak dengan metode *simple random sampling* dari populasi yang terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dan terdapat kontrol pembanding serta bersifat *double blind*. Kriteria inklusi yaitu: Tikus Galur Wistar dengan berat badan 100-200 gram, berjenis kelamin jantan dan berumur 2-5 bulan. Kriteria eksklusi yaitu: Hewan berpenyakit dan hewan mati selama penelitian dilakukan.

Tahap perlakuan tikus

Sebanyak 35 ekor tikus dipilih untuk percobaan. Tikus-tikus tersebut menjalani fase aklimatisasi selama satu minggu di fasilitas pembibitan untuk menormalkan pola makan dan gaya hidup mereka sebelum menerima perlakuan. Setelah adaptasi, pada hari kedelapan, tikus-tikus tersebut diisolasi dan dibagi menjadi lima kelompok, dengan masing-masing kelompok ditempatkan di akuarium terpisah. Tikus-tikus tersebut ditempatkan di akuarium yang berisi rokok. Yang diamati selama tikus berada di akuarium meliputi kebiasaan makan dan minum, kondisi mental, gejala klinis, faktor lingkungan, ketersediaan makanan, dan efek samping setelah perlakuan. Hari ke-11, tikus-tikus di akuarium kedua ditidurkan. Tindakan ini

dilanjutkan dengan eutanasia di akuarium 3 pada hari ke-21, akuarium 4 pada hari ke-31, dan akuarium 5 pada hari ke-41. Laring dari tikus yang dieutanasia diambil, dipindahkan ke tabung reaksi berisi formalin, dan selanjutnya dikirim ke Departemen Patologi Anatomi untuk dianalisis.

Terminasi hewan coba

Tikus akan dieutanasia satu hari setelah paparan terakhir. Terminasi dimulai dengan anestesi, awalnya menggunakan ketamin dan xylazine dengan dosis 75-100 mg/kg: 5-10 mg/kg (ratio 10:1) melalui pemberian intraperitoneal, diikuti dengan eutanasia yang dilakukan melalui teknik dislokasi serviks. Eutanasia ini merupakan teknik fisik yang dapat diterapkan pada tikus dengan berat \leq 250 gram; jika tikus melebihi berat tersebut, peningkatan massa otot di daerah leher akan mempersulit dislokasi serviks. Untuk melakukan dislokasi serviks pada tikus, posisikan ibu jari dan jari telunjuk di kedua sisi leher pada pangkal tengkorak, berikan tekanan pada bagian belakang pangkal tengkorak dan sumsum tulang belakang, sambil menggunakan tangan yang lain untuk memegang ekor dan menariknya dengan cepat untuk melepaskan vertebra serviks dari tengkorak dan memisahkan sumsum tulang belakang dari otak.

Tahap pengambilan jaringan, pembuatan sediaan dan pewarnaan dengan hematoksilin eosin

Sebelum operasi, tikus diberi eter melalui inhalasi. Nekropsi jaringan laring kemudian dilakukan. Setelah sampel jaringan dikumpulkan, sampel segera diawetkan dalam larutan formalin buffer 10%. Sampel awalnya diawetkan dalam larutan formalin selama lebih dari 48 jam. Tahap selanjutnya adalah dehidrasi, di mana air dalam spesimen digantikan dengan pelarut organik seperti etanol atau aseton. Sampel kemudian dikeringkan menggunakan teknik pengeringan udara.

Pemeriksaan histopatologi

Sediaan yang telah disiapkan pada objek glass selanjutnya diperiksa dengan menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 100x dan 400x.

Analisis data

Analisis univariat digunakan untuk menentukan distribusi frekuensi dari setiap variabel kategorik penelitian. Analisis bivariat untuk mengetahui hubungan paparan asap rokok terhadap jumlah limfosit, makrofag, eosinofil dan perubahan pola histopatologi laring (edema, displasia dan hiperplasia) dengan menggunakan uji Kruskal Wallis.

Hasil dan Pembahasan

Distribusi jumlah sel radang

Limfosit

Hari ke 0 (tanpa perlakuan), terdapat 2 tikus dengan peningkatan kadar limfosit yang ringan, 1 tikus dengan peningkatan kadar limfosit yang sedang dan 2 tikus dengan peningkatan kadar limfosit yang berat. Pada hari ke 10, terdapat 3 tikus dengan peningkatan kadar limfosit yang sedang dan 2 tikus dengan peningkatan kadar limfosit yang berat. Pada hari ke 20, terdapat 2 tikus dengan peningkatan kadar limfosit yang sedang dan 3 tikus dengan peningkatan kadar limfosit yang berat. Pada hari ke 30, terdapat 2 tikus dengan peningkatan kadar limfosit yang ringan dan 3 tikus dengan peningkatan kadar limfosit yang berat. Pada hari ke 40, terdapat 2 tikus dengan peningkatan kadar limfosit yang sedang dan 3 tikus dengan peningkatan kadar limfosit yang berat.

Makrofag

Hari ke 0 (tanpa perlakuan), ditemukan adanya makrofag pada 2 ekor tikus dan tidak ditemukan adanya makrofag pada 3 ekor tikus. Pada hari ke 10 dan 20, tidak ditemukan adanya makrofag pada semua tikus percobaan. Pada hari ke 30, ditemukan adanya makrofag pada 1 ekor tikus dan tidak ditemukan adanya makrofag pada 4 ekor tikus. Pada hari ke 40, ditemukan adanya makrofag pada 1 ekor tikus dan tidak ditemukan adanya makrofag pada 4 ekor tikus.

Eosinofil

Hari ke 0 (tanpa perlakuan), ditemukan adanya eosinofil pada 1 ekor tikus dan tidak ditemukan adanya eosinofil pada 4 ekor tikus. Hari ke 10, ditemukan adanya eosinofil pada 1 ekor tikus dan tidak ditemukan adanya eosinofil pada 4 ekor tikus. Hari ke 20, ditemukan adanya eosinofil pada 1 ekor tikus dan tidak ditemukan adanya eosinofil pada 4 ekor tikus. Pada hari ke

30, ditemukan adanya eosinofil pada 1 ekor tikus dan tidak ditemukan adanya eosinofil pada 4 ekor tikus. Hari ke 40, ditemukan adanya eosinofil

pada 4 ekor tikus dan tidak ditemukan adanya eosinofil pada 1 ekor tikus.

Tabel 1. Distribusi Jumlah Sel Radang

Perlakuan	Tikus				
	1	2	3	4	5
Limfosit					
Hari 0 (U0)	Ringan	Sedang	Berat	Berat	Ringan
Hari 10 (U1)	Sedang	Sedang	Berat	Sedang	Berat
Hari 20 (U2)	Berat	Sedang	Berat	Sedang	Berat
Hari 30 (U3)	Ringan	Berat	Berat	Ringan	Berat
Hari 40 (U4)	Sedang	Berat	Sedang	Berat	Berat
Makrofag					
Hari 0 (U0)	Positif	Positif	Negatif	Negatif	Negatif
Hari 10 (U1)	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
Hari 20 (U2)	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
Hari 30 (U3)	Negatif	Negatif	Negatif	Positif	Negatif
Hari 40 (U4)	Negatif	Negatif	Negatif	Positif	Negatif
Eosinofil					
Hari 0 (U0)	Positif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
Hari 10 (U1)	Negatif	Negatif	Positif	Negatif	Negatif
Hari 20 (U2)	Negatif	Negatif	Negatif	Positif	Negatif
Hari 30 (U3)	Negatif	Negatif	Negatif	Positif	Negatif
Hari 40 (U4)	Positif	Negatif	Positif	Positif	Positif

Distribusi frekuensi pola histopatalogi

Edema

Hari ke 0 (tanpa perlakuan), tidak ditemukan adanya edema jaringan pada 5 ekor tikus. Pada hari ke 10, ditemukan adanya edema jaringan pada 2 ekor tikus dan tidak ditemukan adanya edema jaringan pada 3 ekor tikus. Pada hari ke 20, ditemukan adanya edema jaringan pada 3 ekor tikus dan tidak ditemukan adanya edema jaringan pada 2 ekor tikus. Pada hari ke 30, ditemukan adanya edema jaringan pada 3 ekor tikus dan tidak ditemukan adanya edema jaringan pada 2 ekor tikus. Pada hari ke 40, ditemukan adanya edema jaringan pada 4 ekor tikus dan tidak ditemukan adanya edema jaringan pada 1 ekor tikus.

Displasia

Hari ke 0 (tanpa perlakuan), tidak ditemukan adanya displasia jaringan pada semua tikus. Pada hari ke 10 dan 20, ditemukan adanya displasia jaringan pada 1 ekor tikus dan tidak ditemukan adanya displasia jaringan pada 4 ekor

tikus. Pada hari ke 30, ditemukan adanya displasia jaringan pada 3 ekor tikus dan tidak ditemukan adanya displasia jaringan pada 2 ekor tikus. Pada hari ke 40, tidak ditemukan adanya displasia jaringan pada 5 ekor tikus.

Hiperplasia

Hari ke 0 (tanpa perlakuan), tidak ditemukan adanya hiperplasia jaringan pada 5 ekor tikus. Pada hari 10, ditemukan adanya hiperplasia jaringan pada 2 ekor tikus dan tidak ditemukan adanya hiperplasia jaringan pada 3 ekor tikus. Pada hari ke 20, ditemukan adanya hiperplasia jaringan pada 2 ekor tikus dan tidak ditemukan adanya hiperplasia jaringan pada 3 ekor tikus. Pada hari ke 30, ditemukan adanya hiperplasia jaringan pada 2 ekor tikus dan tidak ditemukan adanya hiperplasia jaringan pada 3 ekor tikus. Pada hari ke 40, ditemukan adanya hiperplasia jaringan pada 3 ekor tikus dan tidak ditemukan adanya hiperplasia jaringan pada 2 ekor tikus.

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Pola Histopatologi

Perlakuan	Tikus				
	1	2	3	4	5

Edema					
Hari 0 (U0)	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
Hari 10 (U1)	Negatif	Negatif	Negatif	Positif	Positif
Hari 20 (U2)	Negatif	Positif	Positif	Negatif	Positif
Hari 20 (U3)	Negatif	Positif	Negatif	Positif	Positif
Hari 40 (U4)	Negatif	Positif	Positif	Positif	Positif
Displasia					
Hari 0 (U0)	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
Hari 10 (U1)	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
Hari 20 (U2)	Negatif	Negatif	Positif	Negatif	Negatif
Hari 30 (U3)	Negatif	Positif	Positif	Positif	Negatif
Hari 40 (U4)	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
Hiperplasia					
Hari 0 (U0)	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Positif
Hari 10 (U1)	Negatif	Negatif	Positif	Negatif	Positif
Hari 20 (U2)	Negatif	Negatif	Positif	Positif	Negatif
Hari 30 (U3)	Negatif	Positif	Negatif	Negatif	Positif
Hari 40 (U4)	Negatif	Positif	Positif	Positif	Negatif

Hubungan paparan asap rokok terhadap jumlah sel radang pada histopatologi laring
Hubungan asap rokok terhadap jumlah limfosit, makrofag, dan eosinofil

Studi ini Eosinofil hampir tidak ditemukan pada histopatologi laring *Rattus novergicus* yang terpapar asap rokok yaitu rata-rata sebanyak 80%. Pelakuan (U1-U5) tidak berhubungan secara statistik terhadap eosinofil, hal ini ditunjukkan dengan nilai $p > 0,05$ (nilai $p = 0,119$).

Tabel 3. Uji Kruskal Wallis Kadar Limfosit

Perlakuan	Kadar Limfosit			P
	Ringan	Sedang	Berat	
Hari 0 (U0)	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)	
Hari 10 (U1)	1 (20%)	1 (20%)	3 (60%)	
Hari 20 (U2)	0 (0%)	2 (40%)	3 (60%)	0,043
Hari 30 (U3)	4 (80%)	1 (20%)	0 (0%)	
Hari 40 (U4)	1 (20%)	4 (80%)	0 (0%)	

Hubungan asap rokok terhadap jumlah makrofag dan eosinofil

Penelitian menunjukkan bahwa makrofag hampir tidak ditemukan pada histopatologi laring *Rattus novergicus* yang terpapar asap rokok yaitu rata-rata sebanyak 80-100%. Perlakuan (U1-U5) tidak berhubungan secara statistik terhadap makrofag, hal ini ditunjukkan dengan nilai $p > 0,05$ (nilai $p = 0,406$). Penelitian menunjukkan bahwa eosinofil hampir tidak ditemukan pada histopatologi laring *Rattus novergicus* yang terpapar asap rokok yaitu rata-rata sebanyak 80%. Pelakuan (U1-U5) tidak berhubungan

secara statistik terhadap eosinofil, hal ini ditunjukkan dengan nilai $p > 0,05$ (nilai $p = 0,119$).

Tabel 4. Uji Kruskal Wallis Makrofag dan Eosinofil

Perlakuan	Makrofag		P
	Positif	Negatif	
Makrofag			
Hari 0 (U0)	2 (40%)	5 (100%)	
Hari 10 (U1)	0 (0%)	5 (100%)	
Hari 20 (U2)	0 (0%)	5 (100%)	0,406
Hari 30 (U3)	1 (20%)	4 (80%)	
Hari 40 (U4)	1 (20%)	4 (80%)	
Eosinofil			
Hari 0 (U0)	1 (20%)	4 (80%)	
Hari 10 (U1)	1 (20%)	4 (80%)	
Hari 20 (U2)	1 (20%)	4 (80%)	0,119
Hari 30 (U3)	1 (20%)	4 (80%)	
Hari 40 (U4)	4 (80%)	1 (20%)	

Hubungan paparan asap rokok terhadap perubahan pola histopatologi laring *Rattus novergicus*

Hubungan asap rokok terhadap edema

Hasil penelitian ini perbandingan antara ada dan tidak adanya edema pada histopatologi laring *Rattus novergicus* yang terpapar asap rokok hampir seimbang yaitu sebanyak 40-60%. Perlakuan (U1-U5) tidak berhubungan secara statistik terhadap edema, hal ini ditunjukkan dengan nilai $p > 0,05$ (nilai $p = 0,067$).

Tabel 5. Hubungan Paparan Asap Rokok terhadap Pola Histopatologi

Perlakuan	Edema		P
	Positif	Negatif	
Edema			
U0	1 (20%)	4 (80%)	
U1	2 (40%)	3 (60%)	
U2	3 (60%)	2 (40%)	0,067
U3	3 (60%)	2 (40%)	
U4	4 (80%)	1 (20%)	
Displasia			
U0	0 (0%)	5 (100%)	
U1	1 (80%)	4 (80%)	
U2	1 (80%)	4 (80%)	0,126
U3	2 (40%)	3 (60%)	
U4	2 (40%)	3 (60%)	
Hiperplasia			
U0	1 (20%)	4 (80%)	
U1	2 (40%)	3 (60%)	
U2	2 (40%)	3 (60%)	0,960
U3	2 (40%)	3 (60%)	
U4	3 (60%)	2 (40%)	

Hubungan asap rokok terhadap displasia

Hasil studi menunjukkan kebanyakan histopatologi laring *Rattus novergicus* yang terpapar asap rokok tidak mengalami displasia, yaitu sebanyak 80-100%. Perlakuan (U1-U5) tidak berpengaruh secara statistik terhadap displasia, hal ini ditunjukkan dengan nilai $p = 0,126$.

Hubungan asap rokok terhadap hiperplasia

Hasil studi menunjukkan bahwa kebanyakan histopatologi laring *Rattus novergicus* yang terpapar asap rokok mengalami hiperplasia, yaitu sebanyak 40%. Perlakuan (U1-U5) berhubungan secara statistik terhadap hiperplasia, hal ini ditunjukkan dengan nilai $p < 0,05$ (nilai $p = 0,960$).

Pembahasan

Pengaruh paparan asap rokok terhadap limfosit

Hasil penelitian ini didapati bahwa terdapat hubungan antara peningkatan kadar limfosit terhadap paparan asap rokok, dengan nilai $p\text{-value} = 0,043$. Hal ini sesuai dengan studi oleh Pedersen *et al* tahun 2019 yang menyatakan bahwa terdapat peningkatan jumlah sel darah putih termasuk limfosit pada perokok dan sesuai dengan studi menurut Poluan *et al.*, (2016) yang

menunjukkan bahwa terdapat adanya peningkatan sel radang limfosit yang dilakukan percobaan pada tikus wistar pada mukosa laring yang telah dipaparkan asap rokok. Keberadaan limfosit inflamasi menandakan adanya peradangan yang berkelanjutan pada epitel laring. Sejumlah penelitian telah menunjukkan peningkatan limfosit yang signifikan, terutama limfosit T, bersama dengan neutrofil, eosinofil, dan monosit pada individu yang merokok. Peningkatan jumlah leukosit kemungkinan disebabkan oleh cedera langsung pada epitel dan endotel, yang terkait dengan peningkatan sitokin pro-inflamasi akibat paparan asap rokok (Purnamasari, 2018).

Pengaruh paparan asap rokok terhadap sel makrofag

Merokok dengan peningkatan sel makrofag pada paru-paru telah banyak diteliti. Makrofag memiliki banyak fungsi selain berfungsi sebagai fagositosis tapi juga menginisiasi dan menghentikan respons imun. Merokok memiliki pengaruh terhadap fungsi makrofag (Lugg *et al.*, 2022). Merokok mengakibatkan perubahan pada fenotip makrofag dan mengganggu fungsinya dalam fagositosis mikroba. Merokok juga ditemukan dapat menghambat respons makrofag terhadap infeksi (Yang & Chen, 2018). Studi oleh Easwaran *et al* tahun 2022 juga menganalisis efek merokok terhadap sel inflamasi laring tikus.

enelitiannya menunjukkan bahwa pada kelompok tikus dengan paparan rokok dosis tinggi (4 jam/hari) didapatkan bahwa jumlah makrofag menurun pada regio pita suara dan subglotis tapi tidak berpengaruh pada regio supraglotis dibandingkan dengan kelompok kontrol (Easwaran *et al.*, 2021). Makrofag yang menurun pada laring ini berbeda dengan yang terjadi pada paru-paru dimana merokok mengaktifkan sitokin proinflamasi dan meningkatkan jumlah makrofag dan neutrofil yang memperberat kerusakan jaringan paru (Strzelak *et al.*, 2019).

Hasil penelitian ini ditemukan tidak terdapat perbedaan signifikan terhadap makrofag laring. Hasil uji statistik didapatkan $p\text{-value} = 0,536$. Hal ini mungkin dikarenakan perbedaan lokasi sampel yang digunakan karena terdapat data yang menyatakan bahwa lokasi yang berbeda memiliki jumlah makrofag yang berbeda. Lokasi memiliki pengaruh sesuai

dengan penelitian sebelumnya yang menandakan adanya perbedaan jumlah makrofag pada setiap bagian laring yang berbeda. Hal ini dapat dijadikan saran untuk penelitian selanjutnya yang lebih spesifik menggunakan regio dari laring yang penting dengan membandingkan nilai makrofag didalamnya.

Pengaruh paparan asap rokok terhadap eosinofil

Eosinofil tidak terpengaruh oleh paparan asap rokok, sesuai dengan Sirih *et al.*, (2017) yang menyimpulkan bahwa asap rokok tidak memiliki efek signifikan pada jumlah eosinofil. Penelitian lainnya juga dari Rumora *et al.*, (2008), mereka menemukan bahwa orang yang merokok memiliki jumlah sel darah tertentu yang disebut eosinofil yang kurang lebih sama dengan orang yang tidak merokok. Mereka juga mengamati bahwa jumlah total sel darah putih (leukosit) serupa di kedua kelompok, yang berarti merokok tidak benar-benar mengubah kadar sel-sel ini. Penelitian melihat perbedaan kadar eosinofil berdasarkan lokasi pada laring namun belum spesifik pada lokasi laring. Hal ini mungkin berhubungan melihat dari penelitian sebelumnya yang menemukan adanya perbedaan bermakna antara regio supraglotis dibandingkan dengan regio lainnya.

Pengaruh paparan asap rokok terhadap edema

Hasil penelitian ini didapatkan bahwa paparan asap rokok tidak signifikan berpengaruh terhadap edema. Hasil uji Kruskal-wallis didapatkan *p-value* 0,921. Hal ini mungkin terjadi karena waktu pengamatan yang terlalu singkat yaitu hanya 40 hari yang mungkin belum secara signifikan menunjukkan terjadi edema akibat asap rokok. Mekanisme dari terbentuknya edema terbagi kedalam 2 langkah fundamental. Pembengkakan juga dapat terjadi jika tekanan di dalam pembuluh darah meningkat atau jika dinding pembuluh darah kecil tersebut menjadi lebih bocor. Hal-hal lain, seperti kerusakan lapisan pelindung di dalam pembuluh darah, berkurangnya elastisitas ruang antar sel, atau rendahnya kadar protein khusus dalam darah yang menjaga cairan tetap berada di dalam pembuluh darah, juga dapat menyebabkan pembengkakan. Terkadang, lebih dari satu hal ini terjadi bersamaan dan memperparah

pembengkakan.

Pengaruh paparan asap rokok terhadap hiperplasia dan displasia

Hasil penelitian ini dimana didapatkan terdapat 1 tikus mengalami displasia dan 2 tikus mengalami hiperplasia pada hari ke-30, serta terdapat 1 tikus mengalami displasia dan 1 mengalami hiperplasia pada hari ke-40. Namun memang, jika dibandingkan secara *one way* ANOVA dibandingkan dengan periode waktu lainnya tidak signifikan secara statistik. Hasil penelitian ini menunjukkan adanya perubahan histopatologi laring akibat paparan asap rokok setelah ≥ 30 hari seperti pada penelitian Babalik *et al* tahun 2018 yang menyatakan bahwa paparan asap rokok yang terus menerus dapat menyebabkan hiperplasia pada laring tikus. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh jumlah paparan rokok yang banyak walaupun diberikan dalam waktu yang cukup singkat.

Kesimpulan

Terdapat perubahan histopatologi hiperplasia pada hari ke-0, edema pada hari ke-10 dan displasia pada hari ke-20 pada jaringan tikus. Terdapat adanya hubungan secara statistik terhadap jumlah limfosit, dan tidak terdapat hubungan makrofag, eosinofil yang diakibatkan oleh perlakuan paparan asap rokok 120 menit/hari selama 0 hari, 10 hari, 20 hari, 30 hari dan 40 hari. Tidak terdapat hubungan secara statistik terhadap edema, displasia, hiperplasia yang diakibatkan oleh perlakuan paparan asap rokok 120 menit/hari selama 0 hari, 10 hari, 20 hari, 30 hari dan 40 hari. Studi lanjutan perlu dilakukan untuk melihat reaksi imunitas secara molekular dan lanjutannya secara *in vivo* pada manusia. Studi lanjutan perlu dilakukan untuk menilai perubahan histopatologi laring dengan paparan asap rokok yang lebih lama.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Departemen THT FK USU/RSUP H. Adam Malik Medan, Bagian Departemen Patologi Anatomi FK USU dan Animal Center FMIPA USU.

Referensi

- Amelia, S. P., Sopiah, P., & Ridwan, H. (2023). Hubungan Patologi Dan Patofisiologi Pada Individu Akibat Normalisasi Perilaku Merokok Di Indonesia. *Jurnal Keperawatan Abdurrab*, 7(1), 23-28.
- Brüggemann, T. R., Fernandes, P., Oliveira, L. D. M., Sato, M. N., Martins, M. D. A., & Arantes-Costa, F. M. (2017). Cigarette smoke increases CD8α+ dendritic cells in an ovalbumin-induced airway inflammation. *Frontiers in Immunology*, 8, 718. 10.3389/fimmu.2017.00718
- Centers for Disease Control and Prevention (US); National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US); Office on Smoking and Health (US). How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010. 5, Cancer. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53010/>
- Cyprus, G. N., Overlin, J. W., Hotchkiss, K. M., Kandalam, S., & Olivares-Navarrete, R. (2018). Cigarette smoke increases proinflammatory markers and inhibits osteogenic differentiation in experimental exposure model. *Acta Biomaterialia*, 76, 308-318. 10.1016/j.actbio.2018.06.018
- Easwaran, M., Martinez, J. D., Ramirez, D. J., Gall, P. A., & Erickson-DiRenzo, E. (2021). Short-term whole body cigarette smoke exposure induces regional differences in cellular response in the mouse larynx. *Toxicology Reports*, 8, 920-937.
- Kayalı Dinc, A. S., Cayonu, M., Sengezer, T., & Sahin, M. M. (2020). Smoking cessation improves the symptoms and the findings of laryngeal irritation. *Ear, Nose & Throat Journal*, 99(2), 124-127. 10.1177/0145561319881559
- Kayalı Dinc, A. S., Cayonu, M., Sengezer, T., & Sahin, M. M. (2020). Smoking cessation improves the symptoms and the findings of laryngeal irritation. *Ear, Nose & Throat Journal*, 99(2), 124-127. 10.1177/0145561319881559
- Kobayashi, S., Watanabe, T., Suzuki, R., Furu, M., Ito, H., Ito, J., ... & Yoshitomi, H. (2016). TGF-β induces the differentiation of human CXCL13-producing CD4+ T cells. *European journal of immunology*, 46(2), 360-371. 10.1002/eji.201546043
- Leão, H. Z., Zettler, C. G., Cambruzzi, E., Lammers, M., da Luz Soster, P. R., de Mello, F. B., ... & Jotz, G. P. (2017). The effects of passive smoking on laryngeal and tracheal mucosa in male wistar rats during growth: an experimental study. *Journal of Voice*, 31(1), 126-e19. 10.1016/j.jvoice.2015.12.014
- Lent-Schochet, D., & Jialal, I. (2023). Physiology, edema. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Lugg, S. T., Scott, A., Parekh, D., Naidu, B., & Thickett, D. R. (2022). Cigarette smoke exposure and alveolar macrophages: mechanisms for lung disease. *Thorax*, 77(1), 94-101. 10.1136/thoraxjnl-2020-216296.
- Pinar D, Cincik H, Erkul E, Gungor A. (2016). Investigating the Effects of Smoking on Young Adult Male Voice by Using Multidimensional Methods. *J Voice*. 30(6):721-725. 10.1016/j.jvoice.2015.07.007
- Poluan, H., Kairupan, C., & Durry, M. (2016). Gambaran histopatologik mukosa laring tikus wistar yang dipapar asap rokok, obat nyamuk bakar, dan kendaraan bermotor. *eBiomedik*, 4(1).
- Purnamasari, E. (2018). Pengaruh Merokok terhadap Viskositas Darah. *Majalah Kesehatan Pharmamedika*, 10(1), 047-056.
- Razia, D. E. M., Shah, S. S. T. H., & Faheem, T. (2024). Unveiling the dynamic role of innate and adaptive immune cells in COPD pathogenesis induced by cigarette smoke. *Life Res*, 7(4), 19. 10.53388/LR20240019
- Rumora, L., Milevoj, L., Popović-Grle, S., Barišić, K., Žanić Grubišić, T., & Čepelak, I. (2008). Reduction in peripheral blood leukocyte heat shock proteins 27 and 70 expression in chronic obstructive

-
- pulmonary disease. *Croatica chemica acta*, 81(1), 73-80.
- Shabah, M. A. A., Ajizah, V. N., & Khasanah, U. (2023). Perilaku Perokok Terhadap Kesadaran Kesehatan Lingkungan Dalam Perspektif Fatwa Mui. *Student Research Journal*, 1(4), 01-14. <https://doi.org/10.55606/srjyappi.v1i4.460>
- Strzelak, A., Ratajczak, A., Adamiec, A., & Feleszko, W. (2018). Tobacco smoke induces and alters immune responses in the lung triggering inflammation, allergy, asthma and other lung diseases: a mechanistic review. *International journal of environmental research and public health*, 15(5), 1033. 10.3390/ijerph15051033.
- Yang, D. C., & Chen, C. H. (2018). Cigarette smoking-mediated macrophage reprogramming: mechanistic insights and therapeutic implications. *Journal of nature and science*, 4(11), e539.
- Yudhawati, R., & Prasetyo, Y. D. (2019). Imunopatogenesis penyakit paru obstruktif kronik. *Jurnal Respirasi*, 4(1), 19. <https://doi.org/10.20473/jr.v4-1.1.2018.19-25>