

**Pengaruh Paparan Asap Rokok Konvensional dan Uap *Heated Tobacco*
Terhadap Gambaran Histopatologik Paru Tikus Wistar**

*(The Effect of Exposure to Conventional Cigarette Smoke and Heated Tobacco Vapor
on the Histopathological Features of Wistar Rat Lungs)*

Shelly Nathania Wurangian¹⁾, Maria Kristanti Sambuaga¹⁾, Meilany Feronika Durry¹⁾

¹⁾ Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

²⁾ Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

*Corresponding Author: mksambuaga@unsrat.ac.id

ABSTRAK

Asap rokok konvensional menyebabkan kerusakan paru karena infiltrasi sel radang. Tar dan nikotin pada *heated tobacco* lebih rendah daripada rokok konvensional, namun tetap menghasilkan senyawa karsinogenik dan toksik, sehingga *heated tobacco* tetap beresiko buruk terhadap kesehatan. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh paparan asap rokok konvensional dan uap *heated tobacco* terhadap gambaran histopatologik paru tikus wistar. Jenis penelitian yang digunakan adalah eksperimental laboratorik. Penelitian ini menggunakan 15 ekor tikus yang dibagi dalam 3 kelompok I (kontrol), kelompok II (dipaparkan asap rokok konvensional), kelompok III (dipaparkan uap *heated tobacco*). Subjek penelitian kelompok II dan III diberi paparan sebanyak 3 batang perhari untuk setiap kelompok. Perlakuan setiap kelompok dilakukan selama 21 hari dan diterminasi pada hari ke-22 dengan pengambilan jaringan paru untuk preparat dan dilihat gambaran histopatologiknya. Hasil penelitian kelompok II didapatkan adanya infiltrasi sel radang PMN, hiperemi, dan penebalan dinding alveolus. Sementara hasil penelitian kelompok III didapatkan adanya infiltrasi sel radang PMN, hiperemi, dan pembesaran rongga alveoli yang menandakan terjadinya emfisema. Ditemukan perbedaan yang jelas antara pengaruh paparan asap rokok konvensional dan uap *heated tobacco* terhadap gambaran histopatologik paru tikus wistar. Uap *heated tobacco* memberikan pengaruh yang dominan mengarah ke emfisema.

Kata Kunci: rokok konvensional; *heated tobacco*; paru

ABSTRACT

Conventional cigarette smoke causes lung damage due to infiltration of inflammatory cells. Tar and nicotine in *heated tobacco* are lower than in conventional cigarettes, but still produce carcinogenic and toxic compounds, so *heated tobacco* still has a health risk. The purpose of this study was to determine the effect of exposure to conventional cigarette smoke and *heated tobacco* vapor on the histopathological features of wistar rat lungs. The type of research used is laboratory experimental. This study used 15 rats divided into 3 groups I (control), group II (conventional cigarette smoke), group III (*heated tobacco* vapor). Group II and III research subjects were given exposure to 3 cigarettes per day for each group. The treatment was carried out for 21 days and terminated on the 22nd day by taking lung tissue for preparation and viewing the histopathological features. The results of group II showed the infiltration of PMN inflammatory cells, hyperemia, and thickening of the alveolus wall. While the results of group III obtained the infiltration of PMN inflammatory cells, hyperemia, and enlargement of the alveoli cavity which indicates the occurrence of emphysema. There was a clear difference between the effect of exposure to conventional cigarette smoke and *heated tobacco* vapor on the histopathological features of the lungs of Wistar rats. *Heated tobacco* vapor has a dominant effect leading to emphysema.

Key words: conventional cigarette; *heated tobacco*; lung

PENDAHULUAN

Data dari WHO tanggal 31 juli 2023 menyatakan bahwa terdapat lebih dari 8 juta jumlah orang yang meninggal setiap tahunnya di dunia akibat rokok, juga termasuk sekitar 1,3 juta orang perokok pasif. Jumlah perokok laki-laki dewasa di Indonesia adalah 60,8 juta, sementara jumlah perokok perempuan dewasa adalah

3,7 juta dan konsumsi tembakau pada anak-anak dan remaja yang masih dibawah umur terus meningkat (WHO, 2023). Jumlah orang yang meninggal setiap tahunnya di Indonesia karena akibat dari merokok maupun penyakit lain yang berhubungan dengan tembakau diperkirakan ada sekitar 225.700 (WHO, 2020).

World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa paparan dari asap rokok konvensional memiliki banyak dampak buruk terhadap kesehatan, khususnya kesehatan paru. Merokok berpotensi menimbulkan masalah bagi kesehatan paru yang serius seperti pneumonia, kanker paru, Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) dan berbagai penyakit paru lainnya. Rokok konvensional mengandung ribuan zat kimia berbahaya, beberapa di antaranya dapat memicu kanker. Zat-zat ini masuk ke paru saat dihisap, kemudian merusak jaringan paru dan bagian tubuh lainnya (Bekki *et al.*, 2017; Burhan, 2023). Racun yang ada dalam asap rokok konvensional berpengaruh pada alveoli paru, sehingga terjadi kerusakan paru yang berdampak pada jaringan tubuh, kemudian menjadi kekurangan oksigen (Burhan, 2023). Hal inilah yang membuat penyakit paru memiliki angka kematian yang tinggi (Johan, 2023). Pada penelitian sebelumnya (Mustofa *et al.*, 2023) ditemukan bahwa rokok menyebabkan kerusakan paru karena terdapat infiltrasi sel radang dan penebalan septum alveolar.

Berbeda dengan cara kerja rokok konvensional yang membakar tembakau, *heated tobacco* bekerja dengan cara memanaskan tembakau, sehingga yang dihasilkan oleh *heated tobacco* ini adalah uap atau aerosol lewat pemanasan tersebut berbeda dengan asap yang dihasilkan rokok konvensional lewat pembakaran. Secara umum, kandungan tar dan nikotin pada *heated tobacco* lebih rendah daripada rokok konvensional, namun tetap menghasilkan senyawa karsinogenik dan toksik. Sehubungan dengan itu, paparan jangka panjang dari *heated tobacco* masih tetap berisiko buruk bagi kesehatan (Bekki *et al.*, 2022; Karkela *et al.*, 2022).

METODE

Penelitian yang dilakukan yaitu jenis eksperimental laboratorik. Penelitian ini dilakukan sejak bulan Agustus hingga Desember 2023 di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi. Penelitian ini menggunakan 15 ekor tikus wistar jantan sebagai subjek penelitian dengan berat badan 150-200 gr. Asap rokok konvensional yang digunakan berasal dari rokok *Marlboro Filter Black*, PT HM SAMPOERNA Tbk, dengan kadar tar 28 mg dan nikotin 1,9 mg. Uap *heated tobacco* yang digunakan berasal dari *HEETS*, PT HM SAMPOERNA Tbk, dengan device *IQOS Originals Duo*, Philip Morris International (PMI).

Berdasarkan penelitian sebelumnya (Herdiani *et al.*, 2018), telah dibuktikan bahwa paparan asap rokok konvensional dengan jumlah sebanyak 2 batang per hari selama 21 hari pada tikus yang telah diberi ekstrak buah naga sebagai faktor protektif menunjukkan gambaran histopatologik yang terlihat hampir sama dengan kelompok negative yang tidak diberi paparan asap rokok konvensional (Herdiani & Putri, 2018). Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Poluan (2016), membuktikan bahwa paparan asap rokok konvensional dengan total 12 batang jumlah rata-rata perhari selama 31 hari menunjukkan perubahan histopatologik pada paru tikus. Pada penelitian Poluan (2016), penelitian-penelitian tersebut, peneliti membagi subjek penelitian menjadi 3 kelompok, yaitu satu kelompok

kontrol dan dua kelompok perlakuan. Kelompok I (kelompok kontrol) tidak diberikan perlakuan selama 21 hari. Kelompok II dipaparkan dengan asap rokok konvensional sebanyak 3 batang per hari selama 21 hari. Kelompok III dipaparkan dengan uap heated tobacco sebanyak 3 batang per hari selama 21 hari. Terminasi hewan uji kelompok I, II dan III dilakukan dengan dekapitasi leher untuk mengambil organ paru pada hari ke 22. Organ paru diproses untuk pembuatan preparat histopatologik dan diamati menggunakan mikroskop cahaya.

HASIL PENELITIAN

Perbandingan hasil penelitian gambaran makroskopik kelompok I, II dan III dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Perbandingan gambaran makroskopik kelompok I, II dan III

Kelompok Tikus Wistar	Perubahan Warna	Perubahan Ukuran
Kelompok I	-	-
Kelompok II	+	+
Kelompok III	+	+

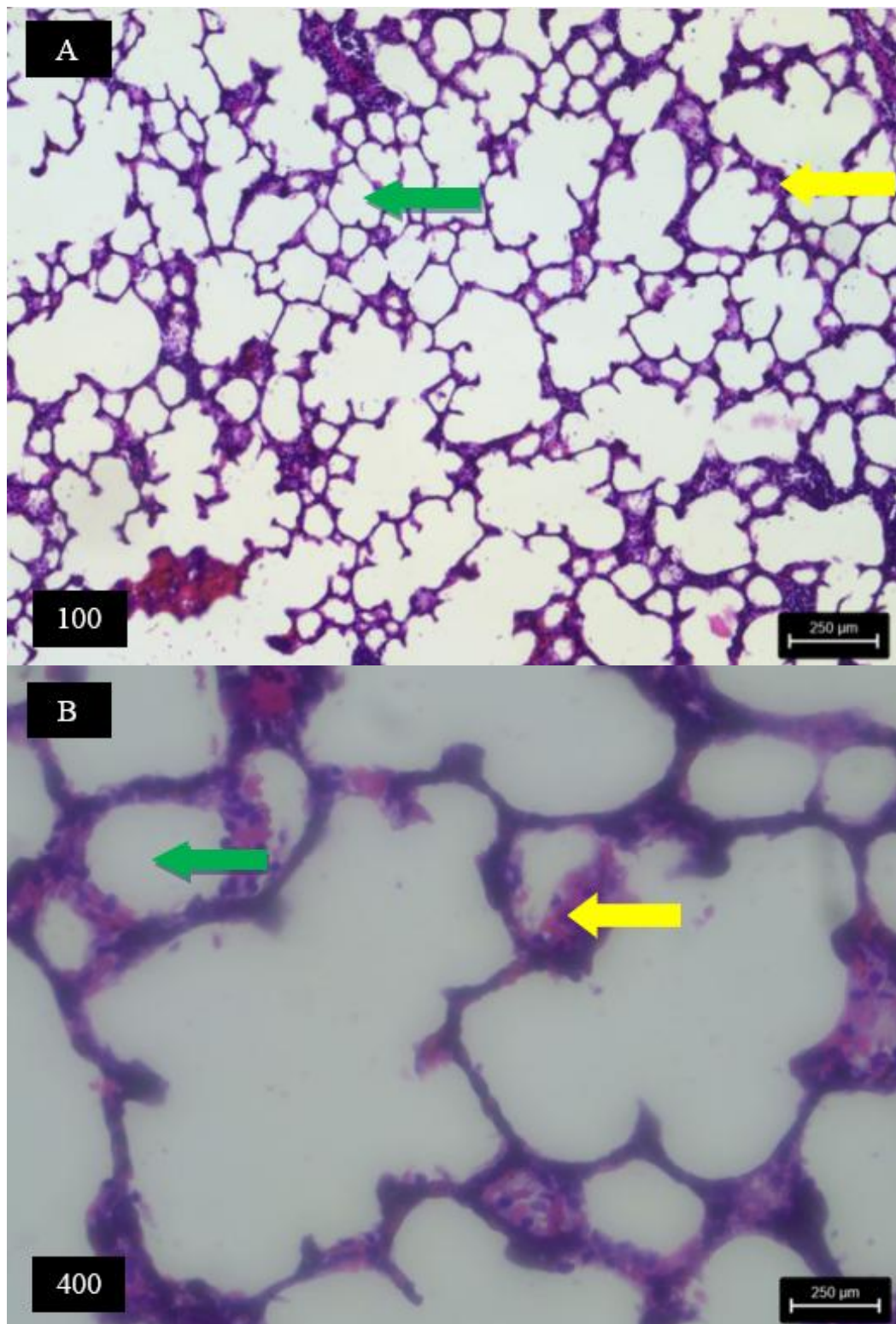
Hasil penelitian gambaran mikroskopik kelompok I (kelompok kontrol) memiliki gambaran histopatologik paru tikus wistar yang normal dan ditemukan juga sedikit sel radang (**Gambar 1**). Pada Kelompok II ditemukan gambaran histopatologik paru tikus wistar yang memiliki sel radang dengan jumlah lebih banyak daripada kelompok kontrol, terdapat juga hiperemi dan penebalan dinding alveolus (**Gambar 2**). Pada kelompok III ditemukan gambaran histopatologik paru tikus wistar yang memiliki sel radang dengan jumlah lebih banyak daripada kelompok kontrol, terdapat juga hiperemi dan pembesaran rongga alveoli (**Gambar 3**). Perbandingan antara hasil penelitian mikroskopik kelompok I, II dan III dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Perbandingan gambaran mikroskopik kelompok I, II dan III

Kelompok Tikus Wistar	Infiltrasi Sel Radang	Hiperemi	Penebalan Dinding Alveolus	Pembesaran Rongga Alveoli
Kelompok I	+	-	-	-
Kelompok II	++	+	+	-
Kelompok III	++	+	-	+

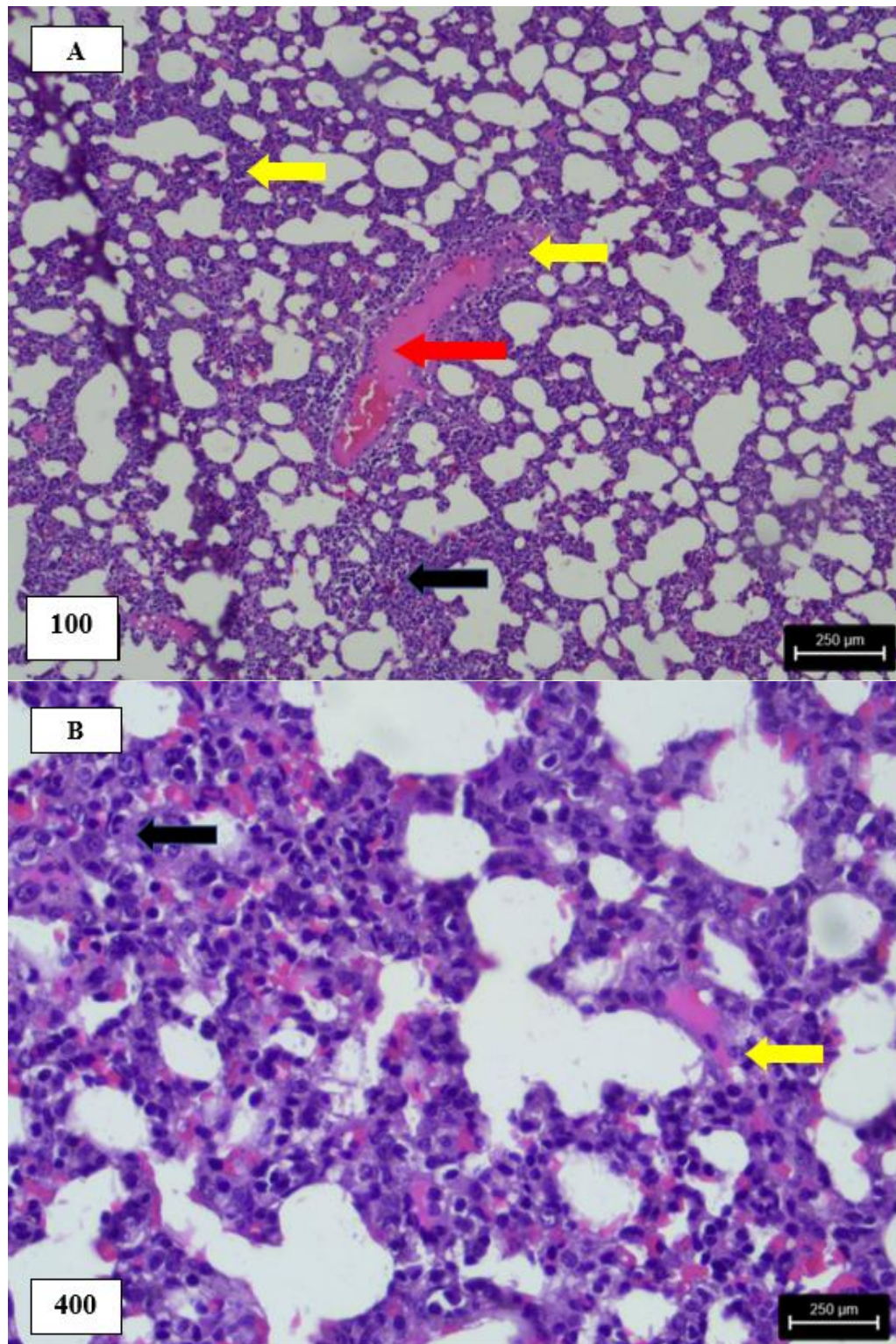
PEMBAHASAN

Pertukaran oksigen dan karbondioksida terjadi dalam alveolus paru. Secara histologik struktur alveolus paru normal dapat terlihat pada gambar hasil dari penelitian pada kelompok I (kelompok kontrol). Menurut Eroschenko (2017) dan Mescher (2018) menyatakan bahwa pada paru normal terdapat sel radang dengan jumlah sedikit karena udara yang dihirup tidak 100% bersih dan terdapat juga zat atau bahan yang dapat bersifat toksik atau iritatif terhadap paru. Ketika terjadi infeksi dan kerusakan jaringan, tubuh akan memberikan respon awal yang cepat yang disebut radang akut. Radang akut berkembang dalam hitungan menit hingga jam dan dapat berlangsung hingga beberapa hari. Dalam radang akut hal yang utama ditemukan adalah kebocoran cairan dan protein plasma (edema), serta penumpukan leukosit terutama neutrofil (sel radang PMN).

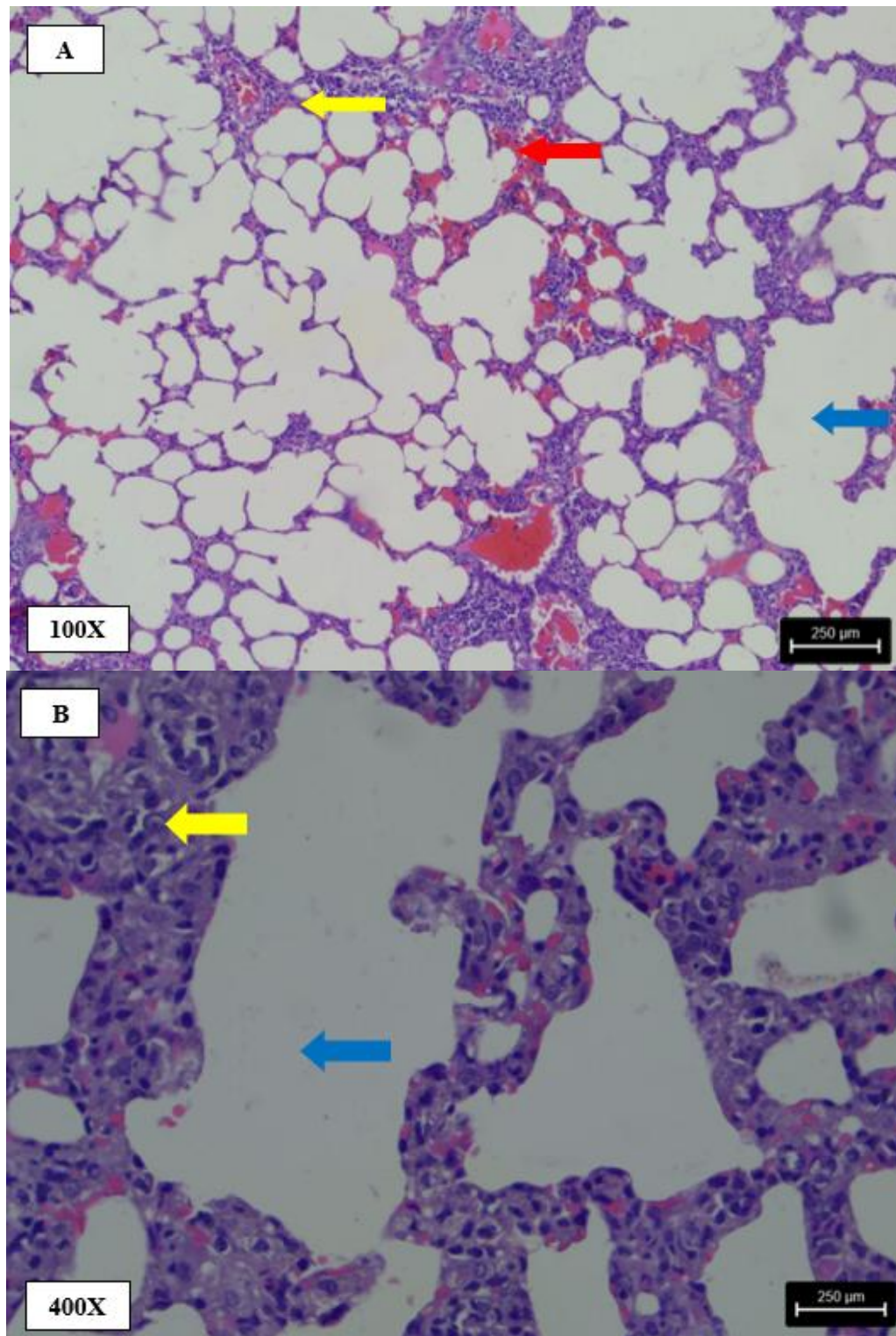


Gambar 1. Gambaran mikroskopik paru tikus wistar kelompok I (kelompok kontrol).
Pewarnaan Hematoksilin Eosin.

Keterangan: Tampak alveolus normal (panah hijau) dan sedikit sel radang (panah kuning). Perbesaran 10x10 (A) dan perbesaran 40x10 (B).



Gambar 2. Gambaran mikroskopik paru tikus wistar kelompok II (paparan asap rokok konvensional). Pewarnaan Hematoksin Eosin.
Keterangan: Tampak sel radang (panah kuning), hiperemi (panah merah) dan penebalan dinding alveolus (panah hitam). Perbesaran 10x10 (A) dan perbesaran 40x10 (B).



Gambar 3. Gambaran mikroskopik paru tikus wistar kelompok III (paparan uap *heated tobacco*). Pewarnaan Hematoksilin Eosin.
Keterangan: Tampak sel radang (panah kuning), hiperemi (panah merah) dan pembesaran rongga alveoli (panah biru). Perbesaran 10x10 (A) dan perbesaran 40x10 (B).

Kerusakan jaringan yang terjadi biasanya ringan dan segera diikuti dengan pemulihan sendiri (*self-limited*). Reaksi radang akut akan mereda dengan cepat saat penyebabnya telah hilang, tetapi jika penyebab tidak disingkirkan akan berlanjut ke fase berkepanjangan yang disebut radang kronis. Radang kronis memiliki durasi yang lebih lama dan berkaitan dengan kerusakan jaringan yang berkelanjutan dan fibrosis. Pada penelitian Akrom dan Hidayati (2021) dan Kumar *et al.* (2022) ini menghasilkan data tentang gambaran mikroskopik paru tikus wistar yang dipaparkan asap rokok konvensional dan uap *heated tobacco*, serta perbandingan hasil kedua paparan tersebut.

Pada tikus kelompok II (kelompok perlakuan I) yang diberikan paparan asap rokok konvensional dengan jumlah 3 batang per hari selama 21 hari, terlihat perubahan pada gambaran mikroskopik paru, yaitu bila dibandingkan dengan kelompok kontrol, terlihat pada gambaran dinding alveolus didapatkan sel radang dengan jumlah lebih banyak, terdapat hiperemi, dan terjadi penebalan dinding alveolus. Hal ini memperlihatkan bahwa paparan asap rokok konvensional terbukti bersifat iritatif bagi paru. Hasil dari penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Idrus *et al.* (2014) yang menemukan bahwa paparan asap rokok menyebabkan infiltrasi sel radang dan penebalan dinding alveolus. Asap rokok konvensional yang dipaparkan akan terhirup melewati saluran pernapasan dan masuk ke tubuh. Paru merupakan organ utama dalam sistem pernapasan, sehingga secara langsung paru adalah organ yang terkena pengaruh dari paparan asap rokok konvensional. Tubuh akan mendeteksi asap rokok sebagai antigen sehingga memicu keluarnya mediator inflamasi, hal ini merupakan awal mekanisme dari terjadinya kerusakan pada paru akibat asap rokok konvensional. Ketika asap rokok dipaparkan terus-menerus, jumlah radikal bebas yang masuk akan melebihi jumlah antioksidan yang ada dalam tubuh, sehingga terjadi stres oksidatif yang mengakibatkan kerusakan paru. Kemudian jika stres oksidatif ini terjadi secara terus-menerus, akan berujung pada kerusakan sel dan inflamasi (Idrus *et al.*, 2014). Pada penelitian sebelumnya (Solfaine *et al.*, 2020) diungkapkan bahwa asap rokok konvensional mengakibatkan destruksi septum alveolar, infiltrasi sel radang, serta edema (Solfaine *et al.*, 2020).

Pada tikus kelompok III (kelompok perlakuan II) yang diberikan paparan uap *heated tobacco* sebanyak 3 batang per hari selama 21 hari, terlihat juga perubahan pada gambaran mikroskopik paru, yaitu bila dibandingkan dengan kelompok kontrol, terlihat pada gambaran dinding alveolus didapatkan sel radang dengan jumlah lebih banyak, terdapat hiperemi dan terdapat juga pembesaran rongga alveoli. Hal ini menunjukkan bahwa paparan uap *heated tobacco* terbukti bersifat iritatif juga terhadap paru. Pada penelitian sebelumnya (Gu *et al.*, 2022), didapatkan bahwa uap *heated tobacco* menyebabkan penurunan fungsi paru secara signifikan, terjadi stres oksidatif dan pembesaran ruang alveolar serta terbentuk emfisema. Menurut Gu *et al.* (2022) dan penelitian lain Koike *et al.* (2022) menunjukkan bahwa paparan sementara aerosol *heated tobacco* dapat menyebabkan stres oksidatif dan peradangan pada jaringan paru (Koike *et al.*, n.d.).

Berdasarkan infiltrasi sel radang, kelompok II dan kelompok III menunjukkan sel radang lebih banyak daripada kelompok I (kelompok kontrol). Pada kelompok II dan kelompok III terlihat banyak sel radang polimorfonuklear (PMN). Banyaknya sel radang PMN menunjukkan bahwa peradangan atau inflamasi yang

terjadi adalah inflamasi akut pada paru tikus wistar. Berdasarkan hasil penelitian Akrom & Hidayati (2021), jika dibandingkan antara kelompok II dan kelompok III, secara umum dapat dikatakan terlihat perbedaan yang jelas antara hasil gambaran mikroskopik paru pada kelompok II dan III. Pada kedua kelompok ditemukan sel radang dengan jumlah yang lebih banyak dan terdapat hiperemi, selain itu pada kelompok II terdapat penebalan dinding alveolus, namun pada kelompok III menunjukkan hasil yang memperlihatkan tanda-tanda awal terjadinya emfisema dikarenakan pada gambaran histopatologi hasil penelitian kelompok III menunjukkan adanya pembesaran rongga alveoli. Emfisema tergolong dalam penyakit obstruktif kronik pada jalan napas yang memiliki ciri utama yaitu pembesaran rongga alveoli yang permanen dan terletak distal dari bronkiolus terminal. Aktivitas merokok dan polutan yang terhirup lewat hidung memicu proses inflamasi yang ditandai dengan adanya sel-sel inflamasi, oksidan dan pelepasan elastase, yang kemudian menghancurkan dinding alveolus tanpa respon perbaikan. Destruksi dinding alveolus tanpa fibrosis menyebabkan rongga udara membesar (Kumar *et al.*, 2013). Menurut penelitian sebelumnya (Nitta *et al.*, 2022), paparan jangka panjang uap *heated tobacco* juga menginduksi emfisema melalui jalur apoptosis. Meskipun apoptosis dapat secara langsung menyebabkan emfisema, apoptosis juga berinteraksi dengan stres oksidatif dan ketidakseimbangan protease/antiprotease yang mendorong kerusakan jaringan (Nitta *et al.*, 2022).

Penelitian ini menghasilkan data yang menambah informasi dan pengetahuan, serta membuktikan bahwa baik asap rokok konvensional maupun uap *heated tobacco* menyebabkan radang akut dan perubahan pada dinding alveolus paru. Hasil lain yang ditemukan adalah paparan uap *heated tobacco* menyebabkan emfisema terhadap gambaran histopatologik paru. Hal ini memperlihatkan bahwa paparan uap *heated tobacco* terhadap paru tikus wistar memberikan pengaruh yang berbeda jika dibandingkan dengan paparan asap rokok konvensional karena telah menunjukkan tanda terjadinya emfisema. Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan hasil penelitian dari Kopa *et al.* (2019) mengenai *heated tobacco* yang lebih rendah resiko daripada rokok konvensional ((US), 2022; Kopa & Pawliczak, 2019; PMI Research and Development, n.d.). Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jangka waktu lebih singkat atau lebih lama untuk mengetahui respon akut dan kronik dari paru.

KESIMPULAN

Kesimpulan yang pertama yaitu gambaran histopatologik paru tikus wistar yang dipaparkan asap rokok konvensional memperlihatkan reaksi radang akut dan penebalan dinding alveolus. Yang kedua, gambaran histopatologik paru tikus wistar yang dipaparkan uap *heated tobacco* memperlihatkan reaksi radang akut dan pembesaran rongga alveoli yang menandakan terjadinya emfisema. Yang ketiga, Perbandingan antara gambaran histopatologik paru tikus wistar yang dipaparkan asap rokok konvensional dan uap *heated tobacco*, menunjukkan perbedaan yang jelas bahwa paparan uap *heated tobacco* memberikan pengaruh yang lebih dominan mengarah ke emfisema paru.

REFERENSI

(US), F. & D. A. (2022). Philip Morris Products S.A. Modified Risk Tobacco

- Product (MRTP) Applications. Retrieved September 10, 2023, from [https://www.fda.gov/tobacco-products/advertising-and-promotion/philip-morris-products-sa-modified-risk-tobacco-product-mrtp-applications?utm_source=Eloqua&utm_medium=email&utm_term=stratcomms&utm_content=landingpage&utm_campaign=MRTP Updates%3A PMI - 1101](https://www.fda.gov/tobacco-products/advertising-and-promotion/philip-morris-products-sa-modified-risk-tobacco-product-mrtp-applications?utm_source=Eloqua&utm_medium=email&utm_term=stratcomms&utm_content=landingpage&utm_campaign=MRTP%20Updates%3A%20PMI-1101)
- Akrom, & Hidayati, T. (2021). *Imunofarmakologi Radang*. Akiya Publishing.
- Bekki, K., Inaba, Y., Uchiyama, S., & Kunugita, N. (2017). Comparison of Chemicals in Mainstream Smoke in Heat-not-burn Tobacco and Combustion Cigarettes. *Int J Environ Res Public Health*. Retrieved from https://www.jstage.jst.go.jp/article/juoeh/39/3/39_201/_pdf/-char/en
- Bekki, K., Inaba, Y., Uchiyama, S., & Kunugita, N. (2022). Heated Tobacco Products: Critically Appraised Literature Review on Specific Questions Posed to Inform Regulators and the Public. *Int J Environ Res Public Health*, 19. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9525689/>
- Burhan, E., & RSUP P. J. (2023). Dampak Merokok Pada Paru-Paru: Fakta yang harus Diketahui. Retrieved September 3, 2023, from Kementerian Kesehatan Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan website: https://yankes.kemkes.go.id/view_artikel/2499/dampak-merokok-pada-paru-paru-fakta-yang-harus-diketahui
- Eroschenko, V. P. (2017). *Atlas of Histology DiFiore With Functional Correlations* (12th ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Gu, J., Gong, D., Wang, Y., Feng, T., Zhang, J., Hu, S., & Min, L. (2022). Chronic exposure to IQOS results in impaired pulmonary function and lung tissue damage in mice. *PubMed Central*. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36462770/>
- Herdiani, N., & Putri, E. B. P. (2018). Gambaran Histopatologi Paru Tikus Wistar Setelah Diberi Paparan Asap Rokok. *Medical and Health Science Journal*, 2(2), 7–14. <https://doi.org/10.33086/mhsj.v2i2.583>
- Idrus, H. R. Al, Iswahyudi, & Wahdaningsih, S. (2014). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Bawang Mekah ((*Eleutherine americana* Merr.). Terhadap Gambaran Histopatologi Paru Tikus (*Rattus norvegicus*) Wistar Jantan Pasca Paparan Asap Rokok. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 1.
- Johan, A. (2023). Asap Rokok Merugikan Kesehatan Tubuh Manusia. *EJOIN: Jurnal Pengabdian Masyarakat*, 1. Retrieved from <https://ejournal.nusantaraglobal.ac.id/index.php/ejoin/article/view/1073/1011>
- Karkela, T., Tapper, U., & Kajolinna, T. (2022). Comparison of 3R4F cigarette smoke and IQOS heated tobacco product aerosol emissions. *Environmental Science and Pollution Research*, 29(18), 27051–27069. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-18032-x>
- Koike, S., Sawa, M., Inaba, Y., Hattori, K., Nakadate, K., Uchiyama, A., & Ogasawara, Y. (n.d.). Exposure to Heated Tobacco Products Aerosol Causes Acute Stress Responses in the Lung of Mouse. *National Library of Medicine*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9774187/>
- Kopa, P. N., & Pawliczak, R. (2019). *IQOS-a heat-not-burn (HnB) tobacco product-chemical composition and possible impact on oxidative stress and inflammatory response . A systematic review*. Retrieved from

- <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15376516.2019.1669245>
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2013). *Robbins Basic Pathology* (9th ed.). Philadelphia: Elsevier.
- Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J. C., Deyrup, A. T., & Das, A. (2022). *Robbins & Kumar Basic Pathology* (11th ed.). Philadelphia: Elsevier.
- Mescher, A. L. (2018). *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas Fifteenth Edition* (15th ed.). New York: McGrawHill.
- Nitta, N. A., Sato, T., Komura, M., Yoshikawa, H., Suzuki, Y., & Mitsui, A. (2022). Exposure to the heated tobacco product IQOS generates apoptosis-mediated pulmonary emphysema in murine lungs. *American Journal of Physiology*, (16). <https://doi.org/10.1152/ajplung.00215.2021>
- PMI Research and Development, P. M. I. (n.d.). *Tobacco Heating System*. Retrieved from <https://www.fda.gov/media/105437/download>
- Poluan, H. (2016). *Gambaran Histopatologik Mukosa Laring Tikus Wistar Yang Dipapar Asap Rokok, Obat Nyamuk Bakar Dan Kendaraan Bermotor*.
- Solfaine, R., Mussa, O. R. P. A., Ayuningtias, A., & Widhowati, D. (2020). Gambaran Histopatologi Paru Pada Mencit (*Mus musculus*) Yang Dipapar Asap Rokok Kretek Akibat Pengaruh Pemberian Infusa Teh Hijau (*Camellia sinensis*). *Jurnal Vitek Bidang Kedokteran Hewan*.
- World Health Organization (WHO). (2020). Pernyataan WHO: Indonesia sehat dan sejahtera melalui cukai dan harga produk tembakau yang lebih tinggi. Retrieved September 30, 2023, from World Health Organization website: <https://www.who.int/indonesia/news/detail/09-10-2020-pernyataan-who-indonesia-sehat-dan-sejahtera-melalui-cukai-dan-harga-produk-tembakau-yang-lebih-tinggi>
- World Health Organization (WHO). (2023). Tobacco. Retrieved September 30, 2023, from World Health Organization website: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>