

Pengaruh Asap Rokok dan Diabetes Melitus terhadap Alveoli Paru-Paru Tikus

Septina Zahirah Putri^{*}, Yuktiana Kharisma, Meike Rachmawati

Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

savnazputri@gmail.com, yuktiana@gmail.com, meikerachmawati@unisba.ac.id

Abstract. Diabetes mellitus (DM) affects glucose metabolism and various organs, including the lungs. Exposure to cigarette smoke exacerbates lung damage in DM due to toxic substances. This study aimed to identify the impact of cigarette smoke exposure on alveolar width in a rat model of DM. This research was a true in vitro experiment using 18 male Wistar strain rats divided into three groups: the control group (K1), the diabetes group exposed to cigarette smoke (K2), and the diabetes group exposed to cigarette smoke and given simvastatin and glibenclamide (K3). Diabetes was induced in the rats using streptozotocin (STZ), followed by treatment according to their respective groups, and observations were made for one month. Lung tissue was stained using Hematoxylin-Eosin (HE) staining and observed under a microscope at 400x magnification. One-way ANOVA test results showed no significant difference in the average alveolar width with $p=0.283$. An increase in alveolar width was found in K2 and a decrease in K3. This may be due to inflammatory and oxidative stress mechanisms. The administration of simvastatin and glibenclamide was able to reduce this damage with anti-inflammatory and antioxidant effects. This study provides a scientific basis for the development of additional therapies for DM patients with a risk of lung complications.

Keywords: *Alveoli, Cigarette smoke, Diabetic.*

Abstrak. Diabetes tidak hanya memengaruhi metabolisme glukosa tetapi juga berdampak pada berbagai organ, termasuk paru-paru. Paparan asap rokok memiliki zat beracun sehingga memperparah dampak DM pada paru-paru. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi dampak paparan asap rokok terhadap lebar alveoli pada tikus model diabetes melitus (DM). Penelitian ini merupakan *true* eksperimental invitro menggunakan 18 ekor tikus putih jantan galur Wistar dibagi menjadi tiga kelompok: kelompok kontrol (K1), kelompok diabetes yang terpapar asap rokok (K2), dan kelompok diabetes yang terpapar asap rokok serta diberikan simvastatin dan glibenklamid (K3). Tikus diinduksi diabetes menggunakan streptozotocin (STZ), lalu dilakukan perlakuan sesuai kelompoknya dan diamati selama satu bulan. Jaringan paru-paru diwarnai menggunakan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* (HE) dan dilakukan pembacaan mikroskop pembesaran 400x. Hasil Uji One-way ANOVA tidak terdapat perbedaan signifikan pada rata-rata lebar alveoli didapatkan $p=0.283$. Ditemukan adanya peningkatan lebar pada K2 dan menurun pada K3. Hal ini mungkin disebabkan melalui mekanisme inflamasi dan stress oksidatif. Pemberian simvastatin dan glibenklamid mampu mengurangi kerusakan tersebut dengan efek antiinflamasi dan antioksidan. Penelitian ini memberikan dasar ilmiah untuk pengembangan terapi tambahan bagi pasien DM dengan risiko komplikasi paru-paru.

Kata Kunci: *Alveoli, Asap Rokok, Diabetes.*

A. Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya.(1) Penyakit ini telah menjadi masalah kesehatan global, dengan prevalensi terus meningkat. International Diabetes Federation (IDF) pada tahun 2019 melaporkan 463 juta penderita diabetes di dunia, angka yang diperkirakan akan meningkat menjadi 578 juta pada tahun 2030. Di Indonesia sendiri, prevalensi diabetes mencapai 10,7 juta jiwa, menjadikan negara ini salah satu penyumbang utama kasus diabetes di Asia Tenggara.(2)

DM tidak hanya memengaruhi metabolisme glukosa tetapi juga berdampak pada berbagai organ, termasuk paru-paru. (3) Mekanisme patologis utama melibatkan stres oksidatif dan inflamasi kronis yang memengaruhi jaringan mikroalveolar. Kondisi ini memperburuk elastisitas paru-paru, mengganggu fungsi pertukaran gas, dan meningkatkan risiko penyakit paru restriktif serta obstruktif. (3) Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa DM juga dapat meningkatkan kerentanan terhadap penyakit paru-paru kronis, seperti hipertensi pulmonal, fibrosis paru, dan kanker paru-paru. (3,4)

Paparan asap rokok memperparah dampak DM pada paru-paru. Asap rokok mengandung lebih dari 4.500 zat kimia beracun, termasuk tar dan nikotin, yang merusak struktur jaringan alveolar.(5) Dampak asap rokok tidak hanya terbatas pada individu yang secara aktif merokok atau yang menjadi perokok pasif. Seseorang yang tidak merokok atau berada dalam kondisi pasif terhadap asap rokok akan mengalami peningkatan risiko paparan zat beracun karena menghirup udara yang telah terkontaminasi oleh hembusan perokok aktif, mencapai dua kali lipat dari individu yang tidak terpapar.(6) Partikel-partikel kecil dari asap rokok dapat mencapai alveoli, memicu peradangan, degradasi kolagen, dan kehilangan elastin. Kombinasi hiperglikemia dan paparan asap rokok menciptakan lingkungan yang ideal untuk kerusakan alveolar melalui mekanisme inflamasi dan stres oksidatif.(7)

Pemberian simvastatin dan glibenklamid digunakan sebagai kombinasi untuk mengatasi komplikasi diabetes. Simvastatin secara signifikan memberikan efek untuk meningkatkan aktivitas enzim antioksidan, sedangkan glibenklamid kurang signifikan dalam meningkatkan aktivitas enzim antioksidan.(8) Simvastatin tidak hanya menurunkan kolesterol LDL tetapi dapat mengurangi mediator inflamasi seperti C-reactive protein (CRP) dan sitokin inflamasi (IL-6, TNF- α).(9) Glibenklamid memiliki peran menurunkan glukosa, dan memiliki potensi untuk melindungi jaringan dari kerusakan oksidatif, meskipun lebih efektif jika dikombinasikan dengan obat lain.(10)

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi kerusakan struktur alveoli pada tikus model diabetes melitus yang terpapar asap rokok. Selain itu, penelitian ini juga mengeksplorasi potensi simvastatin dan glibenklamid sebagai agen terapi yang dapat memperbaiki kerusakan melalui efek antioksidan dan antiinflamasi. Studi ini diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap pemahaman komplikasi paru-paru pada DM dan mendukung pengembangan terapi yang lebih efektif.

B. Metode

Metode dan prosedur penelitian yang digunakan dalam artikel ini adalah penelitian true eksperimental in vitro yang melibatkan 18 ekor tikus putih jantan galur Wistar sebagai model, yang dibagi menjadi tiga kelompok:

1. K1: tikus menerima buffer sitrat intraperitoneal dosis tunggal (10 mmol/L) dan terpapar udara segar.
2. K2: tikus menerima dosis tunggal streptozotocin intraperitoneal (35 STZ mg/kg) yang dilarutkan dalam buffer sitrat (10mmol/L) dan terpapar asap rokok
3. K3: tikus menerima dosis tunggal streptozotocin intraperitoneal (35 STZ mg/kg) yang dilarutkan dalam buffer sitrat (10mmol/L) dan terpapar asap rokok. diberikan sediaan *Glibenclamide* 10 mg/ KgBB

Prosedur penelitian ini dilakukan beberapa tahapan, sebagai berikut:

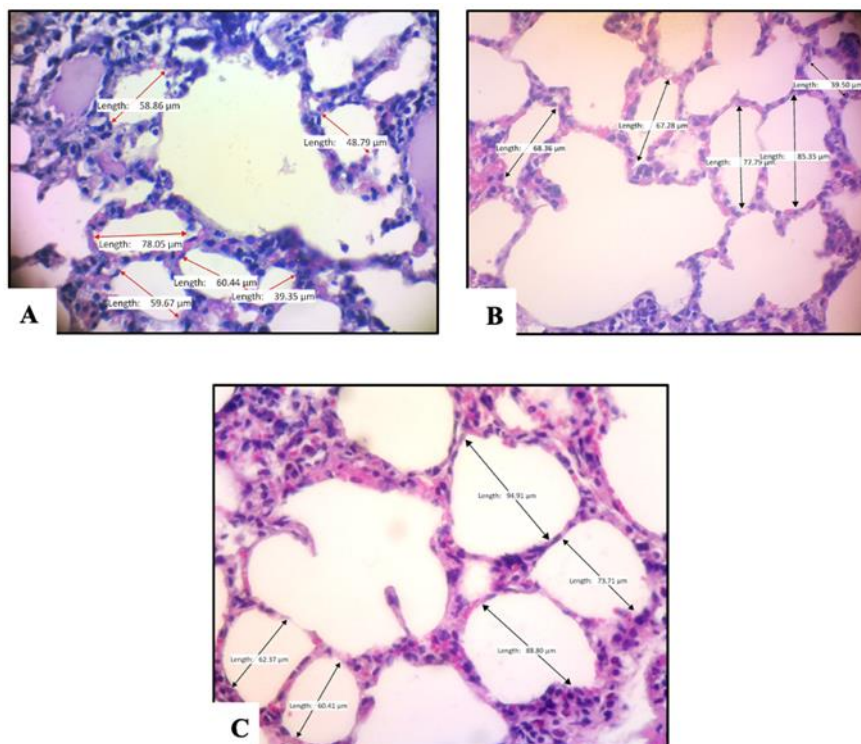
1. Pembuatan DM yang diinduksi menggunakan streptozotocin (STZ) pada tikus yang telah diadaptasikan selama seminggu.
2. Tikus dilakukan pemeriksaan glukosa menggunakan alat Gluko-Dr

3. Tikus dipaparkan asap rokok sebanyak 6 batang per hari hingga habis, selama 6 hari per minggu, dan diberikan selama satu bulan.
4. Kemudian tikus dikorbankan, dilakukan nekropsi (pembedahan) hingga pemotongan jaringan paru, lalu dilakukan pewarnaan menggunakan *Hematoxylin Eosin*.
5. Setelah jadi preparat dilakukan pengamatan menggunakan mikroskop Olympus CX -23 dengan pembesaran 400x untuk analisis histopatologi.

Analisis data untuk mengukur perbedaan lebar alveoli menggunakan Uji One-way ANOVA antar kelompok.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Pada penelitian ini dilakukan pengamatan mikroskopik menggunakan pembesaran 400x yang diukur menggunakan *image raster*. Gambaran lebar alveoli paru-paru pada tikus model diabetes melitus yang terpapar asap rokok sebagai berikut:



Gambar 1. Lebar rata-rata alveoli (μm) dengan pembesaran 400x dan pewarnaan HE.

Hasil pengamatan lebar alveoli paru-paru tikus model diabetes melitus yang terpapar asap rokok pada seluruh kelompok subjek penelitian beserta uji normalitasnya dengan menggunakan Uji Shapiro wilk pada tabel 1.

Tabel 1. Rata-rata lebar alveoli

Kelompok Tikus	Rata-rata Lebar Alveoli (μm)		Uji Normalitas	Nilai P
	Mean \pm SD	Median (Min-Max)		
K1	50.88 \pm 6.35	50.88 (41.22-60.45)	0,937	0,283
K2	60.99 \pm 13.77	56.36 (48.58-87.92)	0,023	
K3	56.57 \pm 10.31	53.39 (47.39-75.13)	0,185	

SD: Standar Deviasi, Nilai p: Uji ANOVA\

Tabel di atas menampilkan perbandingan lebar alveoli di antara tiga kelompok perlakuan. Uji normalitas menggunakan Shapiro-Wilk menunjukkan bahwa data pada kelompok satu dan tiga berdistribusi normal, sedangkan kelompok dua tidak. Oleh karena itu, analisis rata-rata dan standar deviasi, serta analisis bivariat, dilakukan menggunakan uji One Way ANOVA. Rata-rata terkecil ditemukan pada K1, sedangkan yang terbesar pada K2. Pada hasil rata-rata lebar alveoli menunjukkan hasil tidak signifikan ($p > 0,05$).

Berdasarkan hasil analisis menunjukkan bahwa K2 mengalami peningkatan lebar dibandingkan K1 dan hasil K3 mengalami penurunan lebar dibandingkan K2. Tikus normal memiliki struktur alveoli yang terlihat sebagai ruang udara kecil yang berbentuk kantung dengan dinding tipis. Dinding alveoli terdiri dari sel epitel skuamosa (tipe I) dan sel pneumosit kuboid (tipe II). (14) Pelebaran yang terjadi pada K2, bahwa kondisi hiperglikemia pada diabetes dapat memicu kerusakan jaringan paru-paru melalui peningkatan stres oksidatif dan proses inflamasi. (15)

Saat asap rokok terhirup, akan terbentuk lapisan lengket oleh tar di bagian dalam paru-paru, dapat menutupi dan bahkan dapat membunuh sel didalamnya. Endapan tersebut berisiko tinggi dapat menyebabkan penyakit paru-paru seperti kanker paru-paru, emfisema, dan masalah paru-paru lainnya. (16) Paparan asap rokok yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan pada dinding kantung udara (septa alveolar), mengurangi lebar alveoli, dan mengganggu pertukaran gas O₂ dan CO₂. Proses ini melibatkan mekanisme kompleks yang melibatkan pembuluh darah, sering kali salah diinterpretasikan sebagai bentuk abnormal alveoli. Kerusakan pada septa alveolar dapat menyebabkan ruang udara (alveoli) menjadi lebih lebar tetapi tidak teratur dan jumlahnya berkurang. (17)

Komponen dalam asap rokok dapat meningkatkan jumlah makrofag alveolar dan neutrofil di saluran pernapasan melalui aktivasi faktor transkripsi inflamasi. Hasil ini tidak sesuai dengan temuan Wiriansya et al., yang menunjukkan bahwa paparan asap rokok mempengaruhi lebar lumen alveolar dengan meningkatkan cairan sitoplasma di ruang interstitial, yang menyebabkan edema di lumen alveoli, akhirnya merusak dinding alveoli, serta meregangkan koneksi antar alveoli karena infiltrasi sel-sel inflamasi limfositik ke dalam septa interstitial alveoli. Gambaran histologis dalam kondisi normal menunjukkan skor 1, di mana membran alveolar utuh, berinti, dan lengkap dengan sel-sel endoteliumnya lebih dari 75%. Lumen alveolusnya berbentuk bulat dengan ukuran proporsional lebih dari 75% serta hubungan antar alveolusnya erat lebih dari 75%, dan matriks ekstraselulernya, yang terdiri dari serabut kolagen dan elastin, tampak utuh. (6)

D. Kesimpulan

Penelitian ini menunjukkan bahwa paparan asap rokok dan induksi diabetes melitus (DM) menggunakan streptozotocin (STZ) dapat menyebabkan perubahan lebar alveoli tikus. Hasil menunjukkan K2 memiliki hasil rata-rata lebar lebih tinggi dibandingkan K1 dan K3. Hiperglikemia memperparah kondisi ini melalui peningkatan produksi ROS dan RNS, yang berkontribusi pada peradangan, kerusakan seluler, dan apoptosis. Pemberian simvastatin dan glibenklamid terbukti efektif dalam mengurangi kerusakan alveolar melalui mekanisme antioksidan, antiinflamasi, dan perbaikan struktur paru-paru. Hasil ini menunjukkan potensi kedua obat tersebut dalam mengatasi kerusakan paru-paru pada kondisi DM dan paparan asap rokok.

Ucapan Terimakasih

Peneliti menyampaikan terima kasih dan apresiasi kepada seluruh pimpinan, jajaran, dan staff Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung terkhusus kepada kedua pembimbing peneliti yaitu: Yuktiana Kharisma, dr., M. Kes., Sp. PA. selaku pembimbing I, Meike Rachmawati, dr., M. Kes., Sp. PA. selaku pembimbing II yang telah banyak meluangkan waktu, memberikan petunjuk, bantuan, saran, dukungan dan do'a dalam penyelesaian artikel ini.

Daftar Pustaka

- Sapra A, Bhandari P. Diabetes continuing education activity [Internet]. [dikutip 2023 Des 20]. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>
- Susanti DA, Mulyani S, Utami W, Widyaningsih V. Description Of Blood Sugar Levels In Diabetes Mellitus Patients Who Have A Smoking Habit In Tambakrejo Bojonegoro. *Jurnal eduhealth*. 2022;13(02):1148-52.
- Khateeb J, Fuchs E, Khamaisi M. Diabetes and lung disease: An underestimated relationship. *The Review of Diabetic Studies*. 2019;15:1–15.
- Abernethy AD, Stackhouse K, Hart S, Devendra G, Bashore TM, Dweik R, dkk. Impact of diabetes in patients with pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2015 Mar 1;5(1):117–23.
- Lugg ST, Scott A, Parekh D, Naidu B, Thickett DR. Cigarette smoke exposure and alveolar macrophages: Mechanisms for lung disease, *Thorax*. 2021 May 13;77:94–101.
- Wiriansya EP, Rahman D, Zuhair MN, Rijal S, Ikram D, Pangnguriseng UA. Effects of E-Cigarette Vapor Smoke on Pulmonary Alveoli in *Rattus norvegicus* Lungs. *Jurnal Respirasi*. 2023 Sept 30;9(3):200–5.
- Hikichi M, Mizumura K, Maruoka S, Gon Y. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by cigarette smoke. *J Thorac Dis*. 2019 Sept 22:2129-40.
- Begum MM, Sultana Z, Ali ME, Jami MSI, Khondkar P, Khan MM, dkk. Additive effect of lipid lowering drug (Simvastatin) in combination with antidiabetic drug (Glibenclamide) on alloxan induced diabetic rats with long term dyslipidemia. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2014 Okt 1;29(4):452–61.
- Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, dkk. Simvastatin for the Prevention of Exacerbations in Moderate-to-Severe COPD. *New England Journal of Medicine*. 2014 Jun 5;370(23):2201–10.
- Pandarekandy ST, Sreejesh PG, Thampi BSH, Sreekumaran E. Hypoglycaemic Effect of Glibenclamide: A Critical Study on the Basis of Creatinine and Lipid Peroxidation Status of Streptozotocin-induced Diabetic Rat. *Indian J Pharm Sci* 2017;79(5):768-777
- MM Koptjev, OM Pronina, SI Danylchenko, DS Avetikov, SO Stavitskiy. Histological Features of Rats Normal Lung. *Euro Int J Sci and Tech*. 2014 April;3(3): 402-412
- Yildirim AB, Karabulut D, Kaymak E, Kuloglu N, Akin AT, Ceylan T, dkk. Histopathological Changes In Lung Tissue Caused By Diabetes: A Review. *Journal of Basic and Clinical Health Sciences*. 2023 Jan 31;7(1):529–36.
- Florentika R, Kurniawan W, Analisis Kuantitatif Tar dan Nikotin Terhadap Rokok Kretek yang Beredar di Indonesia. *Eruditio*. 2022;2(2):22–32.
- Binarsa BD, Cahyaningrum CP. Perbedaan Patologi Anatomi Tingkat Kerusakan Alveoli Paru dengan Paparan Asap Rokok Konvensional dan Rokok Elektrik. *J Ilmu Kes*. 2022 Nov;4(1): 29-36

Adinda Fitri Amaris, Hana Sofia Rachman. Pengaruh Pemberian Kurma (*Phoenix dactylifera*) terhadap Kadar Hemoglobin pada Pasien Anemia. *Jurnal Riset Kedokteran*. 2022 Dec 21;123–34.

Pera Anabela Oktavia, Widayanti. Pengaruh Frekuensi dan Jenis Olahraga Aerobik terhadap Dismenorea Primer pada Wanita. *Jurnal Riset Kedokteran*. 2022 Jul 6;1–6.

Nabila Alyssia, Nuri Amalia Lubis. Scoping Review: Pengaruh Hipertensi Terhadap Penyakit Jantung Koroner. *Jurnal Riset Kedokteran*. 2022 Dec 20;73–8.