

HUBUNGAN PAPARAN ASAP ROKOK DENGAN PERUBAHAN HISTOPATOLOGI ALVEOLUS PADA MANUSIA: TINJAUAN LITERATUR SISTEMATIS

Sara Agnes Julica Simanullang¹, Valentina Sumiharta Lumban Gaol²
01091240023@student.uph.edu¹, 01091240033@student.uph.edu²
Universitas Pelita Harapan

ABSTRAK

Paparan asap rokok merupakan salah satu faktor yang berperan dalam terjadinya perubahan struktur alveolus dan berkontribusi terhadap berbagai penyakit paru kronis. Penelitian ini bertujuan untuk mensintesis bukti ilmiah mengenai hubungan paparan asap rokok dengan perubahan histopatologi alveolus pada manusia. Penelitian ini menggunakan metode Systematic Literature Review berdasarkan pedoman PRISMA 2020 dengan analisis sintesis naratif terhadap artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Hasil kajian menunjukkan bahwa paparan asap rokok berhubungan dengan ketidakseimbangan protease-antiprotease, hilangnya perlekatan alveolus, perubahan morfologi pneumosit tipe I, metaplasia peribronkiolar, infiltrasi eosinofil, serta destruksi septum alveolus yang berdampak pada penurunan fungsi paru dan perkembangan PPOK. Dengan demikian, paparan asap rokok berkaitan dengan perubahan histopatologi alveolus pada manusia, meskipun bukti yang tersedia masih didominasi oleh penelitian observasional dengan karakteristik yang heterogen.

Kata Kunci: Asap Rokok, Histopatologi Alveolus, Paru, PPOK, Systematic Literature Review.

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) dan kanker paru merupakan dua penyebab utama morbiditas dan mortalitas yang berkaitan dengan kebiasaan merokok (Wolfe et al., 2023). Menurut World Health Organization (WHO), lebih dari 8 juta kematian terjadi setiap tahun akibat penggunaan tembakau dan jumlah tersebut diperkirakan meningkat hingga mencapai 10 juta kematian per tahun pada 2030 (Kim et al., 2023; Mustafa et al., 2023). Dampak tersebut tidak hanya dialami oleh perokok aktif, tetapi juga individu yang terpapar asap rokok pasif, yang menyebabkan lebih dari 1,2 juta kematian pada tahun 2021, termasuk sekitar 65.000 anak (WHO, 2021). Asap rokok mengandung sekitar 4.500 senyawa kimia, termasuk berbagai zat toksik dan karsinogenik yang dapat menyebabkan kerusakan progresif pada jaringan paru, terutama alveolus sebagai tempat utama pertukaran gas. Kerusakan histopatologi alveolus mengganggu proses pertukaran oksigen dan karbon dioksida sehingga berkontribusi terhadap perkembangan PPOK, kanker paru, serta berbagai penyakit paru kronis lainnya (Putrik et al., 2022).

Paparan asap rokok dalam jangka panjang meningkatkan pembentukan reactive oxygen species (ROS) yang memicu terjadinya stres oksidatif pada jaringan paru. Kondisi ini menyebabkan kerusakan berbagai komponen sel, seperti lipid, protein, dan DNA, sehingga mengganggu fungsi sel, memicu apoptosis, serta mengaktifkan berbagai jalur respons inflamasi (Wang et al., 2023; Liu et al., 2021). Kerusakan tersebut merangsang aktivasi sel epitel, makrofag alveolar, neutrofil, dan limfosit T yang kemudian melepaskan berbagai mediator proinflamasi untuk mempertahankan proses inflamasi kronis pada jaringan paru (Perez Rios et al., 2023). Apabila paparan berlangsung terus-menerus, akumulasi stres oksidatif dan inflamasi kronis akan memperberat kerusakan sel serta meningkatkan risiko berkembangnya berbagai penyakit paru kronis, termasuk PPOK dan kanker paru (Stefaniak et al., 2022).

Akumulasi stres oksidatif dan inflamasi kronis akibat paparan asap rokok dalam jangka panjang mendorong terjadinya remodeling jaringan paru, terutama pada alveolus

sebagai unit fungsional utama paru. Proses ini ditandai dengan kerusakan epitel alveolus, penebalan maupun destruksi septa alveolus, infiltrasi sel inflamasi, serta penurunan elastisitas jaringan paru yang mengakibatkan terganggunya proses pertukaran gas (Forman et al., 2014). Berbagai perubahan tersebut merupakan karakteristik gambaran histopatologi alveolus yang sering ditemukan setelah paparan asap rokok jangka panjang dan berkontribusi terhadap perkembangan berbagai penyakit paru kronis, seperti PPOK, acute respiratory distress syndrome (ARDS), dan fibrosis paru (Kirkham et al., 2013).

Berbagai penelitian telah melaporkan bahwa paparan asap rokok jangka panjang dapat menyebabkan perubahan histopatologi alveolus baik pada perokok aktif maupun perokok pasif. Namun, hasil penelitian yang tersedia masih menunjukkan variasi dalam jenis perubahan histopatologi yang dilaporkan, durasi paparan, karakteristik subjek penelitian, serta metode evaluasi jaringan paru yang digunakan. Variasi tersebut menyebabkan belum diperolehnya gambaran yang komprehensif mengenai karakteristik maupun derajat perubahan histopatologi alveolus pada perokok aktif dibandingkan perokok pasif. Oleh karena itu, diperlukan suatu systematic review untuk mensintesis bukti ilmiah yang tersedia sehingga dapat memberikan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai pengaruh paparan asap rokok jangka panjang terhadap gambaran histopatologi alveolus pada kedua kelompok tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis dan membandingkan gambaran histopatologi alveolus pada perokok aktif dan perokok pasif berdasarkan bukti ilmiah yang telah dipublikasikan.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode Systematic Literature Review (SLR) dengan mengacu pada pedoman Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020. Metode ini dipilih untuk mengidentifikasi, menyeleksi, mengevaluasi, dan menyintesis berbagai hasil penelitian yang membahas pengaruh paparan asap rokok terhadap perubahan histopatologi alveolus paru secara sistematis dan transparan.

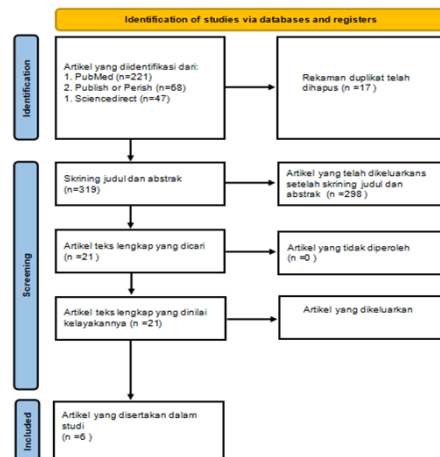
HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelusuran Literatur

Pencarian literatur diidentifikasi dari PubMed, Google Scholar melalui perangkat lunak Publish or Perish, dan ScienceDirect dengan ketentuan tahun publikasi 2020–2026. Strategi pencarian disusun menggunakan kombinasi kata kunci yang berkaitan dengan paparan asap rokok, perubahan histopatologi alveolus, emfisema, kerusakan septum alveolus, dan penelitian pada manusia. Pada tahap awal memperoleh 336 artikel, yang terdiri atas 221 artikel dari PubMed, 68 artikel dari Google Scholar melalui Publish or Perish, dan 47 artikel dari ScienceDirect.

Kseluruh artikel diimpor ke dalam Mendeley Desktop untuk menelusuri referensi dan identifikasi duplikasi. Pemeriksaan dilakukan berdasarkan kesamaan judul, nama penulis, tahun publikasi, DOI, serta informasi bibliografi lainnya. Sebanyak 17 artikel teridentifikasi sebagai duplikat dan dihapus. Berdasarkan skrining judul dan abstrak, sebanyak 298 artikel dikeluarkan karena tidak sesuai dengan ruang lingkup penelitian. Artikel dikeluarkan apabila menggunakan hewan percobaan atau kultur sel tanpa komponen penelitian manusia, tidak menilai paparan atau riwayat merokok, hanya membahas perubahan pada bronkus atau saluran napas tanpa pemeriksaan struktur alveolus, tidak melaporkan outcome histopatologi, atau merupakan artikel ulasan, editorial, protokol, laporan kasus, dan jenis publikasi lain yang tidak sesuai dengan kriteria penelitian primer. Seluruh 21 artikel berhasil diperoleh dalam bentuk teks lengkap sehingga tidak terdapat artikel yang dikeluarkan karena teks

lengkap tidak tersedia ($n = 0$). Penilaian kelayakan dilakukan dengan membaca keseluruhan isi artikel, terutama bagian metode dan hasil. Penilaian pada tahap ini mencakup kesesuaian karakteristik subjek, definisi paparan rokok, keberadaan kelompok pembanding, sumber jaringan paru, teknik pemeriksaan histopatologi atau histomorfometri, serta kesesuaian outcome dengan fokus penelitian. Setelah penilaian teks lengkap, sebanyak 15 artikel dikeluarkan karena tidak memenuhi seluruh kriteria kelayakan. Setelah penilaian teks lengkap, sebanyak 15 artikel dikeluarkan karena tidak memenuhi seluruh kriteria kelayakan.



Gambar 1. Diagram alir proses skrining artikel berdasarkan PRISMA 2020

Enam penelitian yang memenuhi kriteria inklusi diterbitkan pada periode 2020–2026 dan dilakukan di Jepang, Amerika Serikat, Yunani, serta Inggris. Penelitian tersebut menggunakan desain yang beragam, meliputi penelitian potong lintang, kohort retrospektif, studi morfometri komparatif, dan penelitian translasional. Jumlah sampel bervariasi antara 28 dan 352 subjek, yang melibatkan perokok atau mantan perokok dengan Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK), perokok tanpa PPOK, serta bukan perokok sebagai kelompok pembanding.

Sampel yang dianalisis umumnya berupa jaringan paru manusia yang diperoleh melalui reseksi paru, transplantasi, atau arsip histopatologi. Metode pemeriksaan meliputi pewarnaan histologi, imunohistokimia, dan analisis histomorfometri. Parameter yang dinilai mencakup kehilangan perlekatan alveolus, kerusakan septum alveolus, perubahan morfologi pneumosit, metaplasia peribronkiolar, infiltrasi sel inflamasi, perubahan kolagen dan elastin, serta emfisema. Beberapa penelitian turut menghubungkan perubahan jaringan tersebut dengan fungsi paru, seperti volume ekspirasi paksa dalam satu detik (FEV_1), kapasitas difusi karbon monoksida (DLCO), dan temuan pada CT toraks.

Secara keseluruhan, keenam penelitian menunjukkan adanya perubahan struktur atau komponen seluler alveolus pada manusia yang memiliki paparan atau riwayat paparan asap rokok. Meskipun demikian, terdapat variasi karakteristik populasi, status merokok, jumlah sampel, sumber jaringan, metode pemeriksaan, dan outcome yang digunakan. Keragaman tersebut menunjukkan adanya heterogenitas antarpelitian sehingga temuan lebih sesuai disajikan melalui sintesis naratif.

Tabel 1. Karakteristik Penelitian

No .	Penulis (Tahun)	Negara	Desain Penelitian	Populasi dan Sampel	Paparan atau Kelompok Pembanding	Sumber jaringan dan metode pemeriksaan
1.	Uematsu et al. (2020)	Jepang	Penelitian eksperimental-translasional dengan analisis jaringan manusia	Komponen manusia: 28 perokok, terdiri atas 6 perokok dengan emfisema sentrilobular dan 22 perokok tanpa emfisema sentrilobular	Perokok dengan emfisema dibandingkan dengan perokok tanpa emfisema	Jaringan paru manusia; pemeriksaan histologi, imunohistokimia, ekspresi C/EBP α dan LEKTI, aktivitas protease, serta penghitungan perlekatan alveolus
2.	Polosukhin et al. (2021)	Amerika Serikat	Observasional potong lintang dengan analisis histomorfometri	73 subjek: 18 kontrol tanpa penyakit paru dan 55 mantan perokok dengan PPOK	Mantan perokok dengan PPOK dibandingkan dengan kontrol tanpa penyakit paru, termasuk bukan perokok dan mantan perokok tanpa PPOK	Jaringan reseksi paru dan transplantasi; pewarnaan histologi, morfometri saluran napas kecil, penghitungan sel inflamasi, serta CT kuantitatif
3.	Maipaset al. (2023)	Yunani	Studi morfometri komparatif berbasis arsip citra histologi	Sel alveolus tipe I dan II yang diperoleh dari jaringan paru perokok dan bukan perokok; jumlah individu tidak dijelaskan dalam abstrak	Perokok dibandingkan dengan bukan perokok	Citra histologi pembesaran 40 $\times$ diubah menjadi kontur biner, kemudian dianalisis menggunakan metode <i>box-counting</i>
4.	Sangani et al. (2023)	Amerika Serikat	Kohort retrospektif, satu pusat	352 pasien yang menjalani reseksi	Pasien dengan metaplasia peribronkiola	Jaringan hasil reseksi paru; pemeriksaan histopatologi,

				nodul atau massa paru; sekitar 90% merupakan <i>ever-smokers</i>	r dibandingkan dengan pasien tanpa metaplasia peribronkiolar	CT toraks, dan fungsi paru
5.	Shiraishi et al. (2025)	Jepang	Observasional retrospektif	61 perokok dengan dan tanpa PPOK yang menjalani pemeriksaan fungsi paru dan memiliki jaringan paru	Perokok dengan PPOK dibandingkan dengan perokok tanpa PPOK	Jaringan paru; analisis morfometri perlekatan alveolus dan ketebalan dinding saluran napas kecil, disertai spirometri dan DLCO
6.	Higham et al. (2026)	Inggris	Observasional potong lintang dengan analisis jaringan paru	90 subjek: 48 pasien PPOK, 27 perokok tanpa PPOK, dan 15 bukan perokok	PPOK dibandingkan dengan perokok tanpa PPOK dan bukan perokok	Blok jaringan paru perifer; pewarnaan Luna, penghitungan eosinofil septum alveolus, dan penilaian <i>destructive index</i>

Sintesis Penelitian

Sintesis hasil penelitian dilakukan terhadap enam artikel yang telah memenuhi kriteria inklusi setelah melalui tahapan identifikasi, penyaringan judul dan abstrak, serta penilaian kelayakan teks lengkap. Proses sintesis bertujuan untuk mengintegrasikan dan membandingkan hasil penelitian mengenai hubungan paparan asap rokok dengan perubahan histopatologi alveolus paru pada manusia. Aspek yang dibandingkan meliputi karakteristik kelompok penelitian, status merokok atau tingkat paparan, kondisi klinis subjek, metode pemeriksaan jaringan paru, parameter histopatologi yang dinilai, serta hasil utama masing-masing penelitian.

Outcome yang menjadi fokus dalam sintesis mencakup perubahan struktur dan morfometri alveolus, seperti destruksi dinding alveolus, pelebaran ruang atau diameter alveolus, perubahan ketebalan septum alveolus, hilangnya perlekatan alveolus pada saluran napas kecil, infiltrasi sel inflamasi, serta terbentuknya gambaran emfisema. Beberapa penelitian juga menilai hubungan perubahan tersebut dengan kondisi klinis, terutama keterbatasan aliran udara dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Dengan demikian, sintesis tidak hanya menggambarkan bentuk kerusakan jaringan yang ditemukan, tetapi juga menjelaskan kemungkinan keterkaitannya dengan derajat paparan asap rokok dan gangguan fungsi paru.

Sintesis dilakukan secara naratif karena terdapat heterogenitas antarpelitian, baik dalam desain penelitian, karakteristik dan jumlah subjek, sumber jaringan paru, pengelompokan status merokok, maupun teknik pengukuran histopatologi. Perbedaan definisi dan satuan outcome menyebabkan hasil kuantitatif antarpelitian tidak dapat dibandingkan atau digabungkan secara langsung melalui meta-analisis. Oleh karena itu, temuan setiap penelitian dianalisis berdasarkan arah hubungan, jenis perubahan

histopatologi, dan konsistensi hasilnya. Ringkasan mengenai judul penelitian, karakteristik paparan, parameter histopatologi, hasil utama, serta kesimpulan dari keenam artikel tersebut disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Sintesis Hasil Penelitian

No .	Peneliti dan tahun	Paparan/ kelompok	Perubahan Histopatologi	Hasil utama	Interpretasi
1.	Uemasu et al. (2020)	Perokok dengan dan tanpa emfisema sentrilobularKehilangan perlekatan alveolus dan ketidakseimbangan protease–antiprotease	Kehilangan perlekatan alveolus dan ketidakseimbangan protease–antiprotease	Penurunan LEKTI pada perokok dengan emfisema berkaitan dengan peningkatan aktivitas protease dan kerusakan perlekatan alveolus	Paparan rokok dapat memicu kerusakan struktur alveolus melalui ketidakseimbangan protease–antiprotease
2.	Polosukhin et al. (2021)	Mantan perokok dengan PPOK dibandingkan kontrol	Kehilangan perlekatan alveolus, degradasi kolagen, sumbatan mukus, dan infiltrasi neutrofil	Kehilangan perlekatan alveolus merupakan perubahan patologis yang paling kuat berhubungan dengan penurunan FEV ₁	Kerusakan hubungan alveolus dan saluran napas kecil berkontribusi terhadap keterbatasan aliran udara
3.	Maipas et al. (2023)	Perokok dibandingkan bukan perokok	Perubahan morfologi inti pneumosit tipe I	Dimensi fraktal inti pneumosit tipe I berbeda secara bermakna, sedangkan pneumosit tipe II tidak menunjukkan perbedaan bermakna	Paparan rokok berpotensi menyebabkan perubahan morfologi sel epitel alveolus
4.	Sangani et al. (2023)	Mayoritas <i>ever-smokers</i> dengan dan tanpa metaplasia peribronkiolar	Metaplasia peribronkiolar, emfisema, fibrosis, dan antrakosis	Hampir seluruh pasien dengan metaplasia peribronkiolar merupakan	Metaplasia peribronkiolar dapat menjadi penanda histologis kerusakan jaringan akibat merokok

				<i>ever-smokers</i> dan seluruhnya menunjukkan bukti emfisema	
5.	Shiraishi et al. (2025)	Perokok dengan dan tanpa PPOK	Kehilangan perlekatan alveolus	Jumlah perlekatan alveolus berkorelasi dengan DLCO pada perokok dengan maupun tanpa PPOK	Kerusakan alveolus dapat terjadi sebelum PPOK terdeteksi melalui spirometri
6.	Higham et al. (2026)	PPOK, perokok tanpa PPOK, dan bukan perokok	Infiltrasi eosinofil dan kerusakan septum alveolus	Eosinofil septum alveolus lebih tinggi pada PPOK dan berkorelasi dengan destruksi alveolus pada subkelompok tertentu	Inflamasi eosinofilik kemungkinan berperan dalam kerusakan septum dan perkembangan emfisema

Pembahasan

Hasil sintesis terhadap enam penelitian menunjukkan bahwa paparan asap rokok berkaitan dengan perubahan histopatologi pada alveolus dan jaringan paru perifer manusia. Perubahan yang ditemukan meliputi ketidakseimbangan protease–antiprotease, berkurangnya perlekatan alveolus pada saluran napas kecil, perubahan morfologi pneumosit tipe I, metaplasia peribronkiolar, peningkatan eosinofil pada septum alveolus, serta destruksi jaringan alveolus. Meskipun setiap penelitian menggunakan parameter histopatologi yang berbeda, keseluruhan temuan menunjukkan bahwa paparan asap rokok berkaitan dengan cedera sel, inflamasi, dan perubahan struktur alveolus yang berpotensi berkontribusi terhadap emfisema serta penurunan fungsi paru (Uemasu et al., 2020; Polosukhin et al., 2021; Maipas et al., 2023; Sangani et al., 2023; Shiraishi et al., 2025; Higham et al., 2026).

Uemasu et al. (2020) menemukan adanya ketidakseimbangan serine protease pada saluran napas kecil yang berkaitan dengan perkembangan emfisema sentrilobular pada pasien PPOK (Penyakit Paru Obstruktif Kronik). Paparan asap rokok dapat meningkatkan aktivitas protease yang berasal dari sel epitel dan sel inflamasi. Jika aktivitas protease tidak diimbangi oleh antiprotease, elastin dan komponen matriks ekstraseluler yang mempertahankan struktur alveolus akan mengalami degradasi. Kerusakan tersebut menyebabkan berkurangnya elastisitas paru dan rusaknya jaringan alveolus di sekitar bronkiolus respiratorius. Temuan ini didukung oleh Di Stefano et al. (2025), yang menemukan perubahan keseimbangan antara beberapa protease dan SERPIN pada jaringan paru perokok serta pasien PPOK. Fischer et al. (2011) juga menjelaskan bahwa

ketidakseimbangan protease–antiprotease berinteraksi dengan stres oksidatif dan inflamasi dalam mempercepat destruksi jaringan paru.

Kerusakan matriks ekstraseluler tersebut berhubungan dengan hilangnya perlekatan alveolus pada saluran napas kecil. Polosukhin et al. (2021) menemukan bahwa pasien PPOK mengalami penebalan jaringan epitel dan subepitel, penyumbatan mukus, perubahan komponen matriks, inflamasi saluran napas, dan penurunan jumlah perlekatan alveolus radial. Perlekatan alveolus berfungsi memberikan tarikan radial yang membantu mempertahankan lumen saluran napas kecil agar tetap terbuka selama ekspirasi. Ketika perlekatan tersebut rusak atau berkurang, saluran napas menjadi lebih mudah menyempit atau kolaps sehingga aliran udara mengalami hambatan. Dalam penelitian tersebut, kehilangan perlekatan alveolus menjadi salah satu perubahan anatomis yang berperan penting terhadap keterbatasan aliran udara pada pasien PPOK.

Temuan Polosukhin et al. (2021) sejalan dengan hasil penelitian McDonough et al. (2011), yang menunjukkan bahwa penyempitan dan kehilangan saluran napas kecil dapat terjadi sebelum kerusakan emfisema menjadi luas. Hal tersebut menunjukkan bahwa kerusakan saluran napas kecil dan jaringan alveolus merupakan proses yang saling berhubungan. Paparan rokok menyebabkan inflamasi dan perubahan pada dinding saluran napas, sedangkan kerusakan jaringan alveolus di sekitarnya mengurangi dukungan mekanis terhadap saluran napas tersebut. Kombinasi kedua proses ini dapat mempercepat perkembangan keterbatasan aliran udara dan PPOK.

Selain perubahan matriks dan perlekatan alveolus, paparan asap rokok juga menimbulkan perubahan pada tingkat seluler. Maipas et al. (2023) menemukan perbedaan bermakna pada dimensi fraktal inti pneumosit tipe I antara perokok dan bukan perokok. Rata-rata dimensi fraktal inti pneumosit tipe I pada perokok sebesar 0,99980, lebih rendah dibandingkan bukan perokok sebesar 1,03752. Sebaliknya, tidak ditemukan perbedaan bermakna pada pneumosit tipe II. Perbedaan tersebut menunjukkan bahwa paparan asap rokok dapat memengaruhi kompleksitas bentuk inti pneumosit tipe I.

Pneumosit tipe I membentuk sebagian besar permukaan alveolus dan berperan langsung dalam pertukaran gas sehingga sangat rentan terhadap komponen toksik asap rokok. Kosmider et al. (2011) menunjukkan bahwa ekstrak asap rokok dapat menimbulkan stres oksidatif, peroksidasi lipid, aktivasi kaspase, dan kematian pada sel epitel alveolus manusia tipe I. Aoshiba dan Nagai (2003) juga menjelaskan bahwa spesies oksigen reaktif yang dihasilkan oleh asap rokok dapat merusak membran, protein, dan DNA sel alveolus. Dengan demikian, perubahan bentuk inti yang ditemukan Maipas et al. (2023) kemungkinan mencerminkan respons pneumosit terhadap stres oksidatif dan cedera seluler. Akan tetapi, hasil penelitian tersebut perlu ditafsirkan secara hati-hati karena jumlah individu yang menjadi sumber sel, intensitas merokok, paparan pasif, dan faktor perancu lainnya tidak dilaporkan secara lengkap.

Tidak ditemukannya perbedaan bermakna pada pneumosit tipe II bukan berarti sel tersebut tidak terpengaruh oleh asap rokok. Pneumosit tipe II menghasilkan surfaktan dan berperan dalam regenerasi epitel melalui diferensiasi menjadi pneumosit tipe I. Messier et al. (2013) menunjukkan bahwa stres oksidatif akibat asap rokok juga dapat mencederaikan pneumosit tipe II, sedangkan aktivasi Nrf2 membantu memberikan perlindungan terhadap kerusakan tersebut. Gangguan pneumosit tipe II dapat menurunkan kemampuan perbaikan jaringan sehingga cedera alveolus berlangsung lebih lama dan meningkatkan kemungkinan terjadinya destruksi permanen.

Perubahan lain ditemukan oleh Sangani et al. (2023), yaitu metaplasia peribronkiolar pada 32 dari 352 subjek atau sekitar 9,1% dari keseluruhan sampel. Hampir seluruh subjek dengan metaplasia peribronkiolar memiliki riwayat merokok, dengan median paparan

sebesar 42 pack-years. Sekitar dua pertiga subjek didiagnosis PPOK dan seluruh subjek dengan metaplasia peribronkiolar menunjukkan bukti radiologis serta histologis emfisema. Metaplasia tersebut juga ditemukan bersama fibrosis, antrakosis, dan desquamative interstitial pneumonia, yang merupakan bagian dari respons jaringan terhadap paparan kronis.

Metaplasia peribronkiolar menggambarkan pertumbuhan epitel bronkiolar ke dinding alveolus di sekitarnya sebagai respons terhadap cedera yang berlangsung terus-menerus. Temuan ini memperlihatkan bahwa asap rokok tidak hanya menyebabkan penghancuran dinding alveolus, tetapi juga memicu proses perbaikan epitel yang tidak normal. Namun, metaplasia peribronkiolar tidak bersifat khusus untuk paparan rokok karena dapat dipengaruhi oleh refluks gastroesofageal, polusi, infeksi, dan penyakit interstisial paru. Oleh karena itu, perubahan tersebut lebih tepat dipandang sebagai penanda cedera jaringan yang kuat hubungannya dengan riwayat merokok, terutama karena hampir seluruh subjek yang mengalaminya merupakan perokok atau mantan perokok.

Shiraishi et al. (2025) selanjutnya menunjukkan hubungan antara perubahan struktur alveolus dan fungsi pertukaran gas. Penelitian tersebut menemukan bahwa jumlah perlekatan alveolus berhubungan positif dengan DLCO, baik pada perokok dengan PPOK maupun perokok tanpa PPOK. Semakin sedikit jumlah perlekatan alveolus, semakin rendah kemampuan difusi paru. Hubungan ini dapat terjadi karena kehilangan perlekatan alveolus mencerminkan kerusakan jaringan di sekitar saluran napas kecil dan berkurangnya luas permukaan yang tersedia untuk pertukaran gas melalui membran alveolus–kapiler.

Jumlah perlekatan alveolus dalam penelitian Shiraishi et al. (2025) tidak berhubungan secara bermakna dengan FEV₁ pada keseluruhan subjek. Selain itu, jumlah perlekatan alveolus dan nilai DLCO tidak berbeda secara bermakna antara perokok dengan dan tanpa PPOK, sedangkan nilai FEV₁ dan rasio FEV₁/FVC lebih rendah pada kelompok PPOK. Temuan tersebut menunjukkan bahwa perubahan jaringan alveolus dapat muncul pada perokok yang belum memenuhi kriteria obstruksi berdasarkan spirometri. Oleh karena itu, nilai spirometri yang masih normal tidak selalu menandakan bahwa jaringan alveolus bebas dari kerusakan. DLCO berpotensi mencerminkan perubahan paru perifer lebih awal, meskipun pemeriksaan tersebut tidak spesifik dan tetap harus ditafsirkan bersama kondisi klinis serta pemeriksaan lainnya.

Perbedaan hubungan perlekatan alveolus dengan fungsi paru antara Polosukhin et al. (2021) dan Shiraishi et al. (2025) kemungkinan dipengaruhi oleh karakteristik sampel. Polosukhin et al. membandingkan bukan perokok dengan mantan perokok yang mengalami PPOK dalam berbagai derajat keparahan, sedangkan Shiraishi et al. membandingkan sesama individu dengan riwayat merokok. Perbedaan jumlah sampel, tingkat keparahan PPOK, lokasi pengambilan jaringan, dan metode penghitungan perlekatan alveolus juga dapat memengaruhi hasil. Namun, kedua penelitian tetap menunjukkan bahwa kehilangan perlekatan alveolus merupakan perubahan histopatologi penting yang dapat mengganggu fungsi saluran napas kecil dan pertukaran gas.

Higham et al. (2026) menemukan bahwa jumlah eosinofil pada septum alveolus lebih tinggi pada pasien PPOK dibandingkan perokok tanpa PPOK dan bukan perokok. Median jumlah eosinofil pada ketiga kelompok tersebut masing-masing sebesar 19,1; 8,5; dan 5,0 sel/mm². Indeks destruksi alveolus pada kelompok PPOK juga lebih tinggi, yaitu 43,5%, dibandingkan perokok tanpa PPOK sebesar 30,1% dan bukan perokok sebesar 29,1%. Hasil ini menunjukkan bahwa kerusakan alveolus yang lebih berat ditemukan ketika riwayat paparan rokok telah disertai perkembangan PPOK.

Pada seluruh pasien PPOK, jumlah eosinofil septum tidak menunjukkan korelasi bermakna dengan indeks destruksi. Namun, pada subkelompok PPOK dengan jumlah

eosinofil septum yang tinggi, terdapat korelasi positif antara jumlah eosinofil dan kerusakan jaringan alveolus. Temuan tersebut menunjukkan bahwa terdapat subkelompok pasien PPOK dengan pola inflamasi eosinofilik yang mungkin berhubungan dengan kerusakan alveolus lebih berat. Eosinofil dapat melepaskan protein granula, mediator inflamasi, dan enzim proteolitik yang berpotensi mencederai jaringan. Meskipun demikian, hubungan tersebut belum membuktikan bahwa eosinofil secara langsung menyebabkan destruksi karena peningkatan eosinofil juga dapat merupakan respons terhadap jaringan yang sudah mengalami kerusakan.

Berdasarkan sintesis temuan, mekanisme yang diduga mendasari hubungan paparan asap rokok dengan kerusakan alveolus melibatkan stres oksidatif, cedera pneumosit, inflamasi, dan ketidakseimbangan protease–antiprotease. Zat toksik dan oksidan dalam asap rokok dapat mencapai bagian distal paru dan mencederai sel epitel alveolus. Respons inflamasi selanjutnya meningkatkan aktivitas protease, sedangkan stres oksidatif dapat menurunkan efektivitas antiprotease. Keadaan tersebut berpotensi menyebabkan degradasi elastin dan matriks ekstraseluler, berkurangnya perlekatan alveolus, serta destruksi septum. Gangguan pneumosit tipe II juga dapat mengurangi kemampuan regenerasi jaringan, sedangkan proses perbaikan yang tidak normal dapat menghasilkan metaplasia peribronkiolar. Apabila berlangsung terus-menerus, perubahan tersebut dapat menyebabkan pelebaran ruang udara, penurunan luas permukaan pertukaran gas, dan perkembangan emfisema (Aoshiba & Nagai, 2003; Fischer et al., 2011; Kosmider et al., 2011; Uemasu et al., 2020; Di Stefano et al., 2025).

Meskipun arah temuan keenam penelitian relatif saling mendukung, besar pengaruh paparan tidak dapat dibandingkan secara langsung. Setiap penelitian menggunakan outcome yang berbeda, yaitu aktivitas protease, jumlah perlekatan alveolus, dimensi fraktal inti sel, metaplasia peribronkiolar, DLCO, jumlah eosinofil septum, dan indeks destruksi. Karakteristik subjek juga bervariasi antara bukan perokok, perokok aktif, mantan perokok, perokok tanpa PPOK, dan pasien PPOK. Selain itu, sebagian besar jaringan diperoleh dari pasien yang menjalani reseksi tumor paru sehingga hasilnya mungkin tidak sepenuhnya mewakili populasi perokok secara umum. Heterogenitas populasi, metode pemeriksaan, dan bentuk outcome tersebut menjadi alasan hasil disintesis secara naratif dan tidak dilanjutkan ke meta-analisis.

Secara keseluruhan, paparan asap rokok berkaitan dengan perubahan seluler, inflamatorik, dan struktural pada alveolus manusia. Gambaran histopatologi yang ditemukan meliputi perubahan morfologi pneumosit tipe I, metaplasia peribronkiolar, peningkatan eosinofil pada septum, ketidakseimbangan protease–antiprotease, berkurangnya perlekatan alveolus, dan destruksi dinding alveolus. Perubahan tersebut berpotensi mengurangi luas permukaan pertukaran gas dan dukungan mekanis saluran napas kecil sehingga berkaitan dengan penurunan DLCO, keterbatasan aliran udara, emfisema, dan PPOK. Namun, karena penelitian yang dikaji didominasi desain observasional potong lintang dan retrospektif serta menggunakan metode yang heterogen, hasil tinjauan ini menunjukkan adanya hubungan, tetapi belum dapat memastikan hubungan sebab-akibat.

KESIMPULAN

Secara keseluruhan, paparan asap rokok berkaitan dengan perubahan seluler, inflamatorik, dan struktural pada alveolus manusia. Perubahan dimulai dari cedera pneumosit dan gangguan proses perbaikan, kemudian melibatkan inflamasi, ketidakseimbangan protease–antiprotease, kehilangan perlekatan alveolus, serta destruksi septum. Kerusakan tersebut dapat mengurangi luas permukaan pertukaran gas dan dukungan mekanis saluran napas kecil sehingga berkontribusi terhadap penurunan DLCO,

keterbatasan aliran udara, emfisema, dan PPOK. Namun, karena bukti berasal dari penelitian observasional dengan metode yang heterogen, kesimpulan yang dapat ditegakkan adalah adanya hubungan antara paparan asap rokok dan perubahan histopatologi alveolus.

DAFTAR PUSTAKA

- Aoshiba, K., & Nagai, A. (2003). Oxidative stress, cell death, and other damage to alveolar epithelial cells induced by cigarette smoke. *Tobacco Induced Diseases*, 1(3), 219–226. <https://doi.org/10.1186/1617-9625-1-3-219>
- Di Stefano, A., Nucera, F., Rosani, U., Brun, P., Gnemmi, I., Maniscalco, M., D’Anna, S. E., Leonardi, A., Carriero, V., Bertolini, F., Freni, J., Ieni, A., Gangemi, S., Ruggeri, P., & Ricciardolo, F. L. M. (2025). Impaired SERPIN–protease balance in the peripheral lungs of stable COPD patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(7), 2832. <https://doi.org/10.3390/ijms26072832>
- Fischer, B. M., Pavlisko, E., & Voynow, J. A. (2011). Pathogenic triad in COPD: Oxidative stress, protease–antiprotease imbalance, and inflammation. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 6, 413–421. <https://doi.org/10.2147/COPD.S10770>
- Forman, H.J.; Davies, K.J.; Ursini, F. How do nutritional antioxidants really work: Nucleophilic tone and para-hormesis versus free radical scavenging in vivo. *Free Radic. Biol. Med.* 2014, 66, 24–35.
- Higham, A., Booth, S., Dungwa, J., Ioannidi, A., & Singh, D. (2026). Increased alveolar tissue destruction in a sub-group of COPD patients with increased alveolar septal eosinophil counts. *ERJ Open Research*, 12, Article 00797-2025. <https://doi.org/10.1183/23120541.00797-2025>
- Kim J, Song H, Lee J et al (2023) Smoking and passive smoking increases mortality through mediation effect of cadmium exposure in the United States. *Sci Rep* 13:3878. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30988-z>
- Kirkham, P.A.; Barnes, P.J. Oxidative stress in COPD. *Chest* 2013, 144, 266–273.
- Kosmider, B., Messier, E. M., Chu, H. W., & Mason, R. J. (2011). Human alveolar epithelial cell injury induced by cigarette smoke. *PLoS ONE*, 6(12), e26059. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026059>
- Liu Y, Deng S, Song Z, Zhang Q, Guo Y, Yu Y, Wang Y, Li T, Fayed S, Addissouky TA, Mao J, Zhang Y (2021) MLIF modulates microglia polarization in ischemic stroke by targeting EEf1A1. *Front Pharmacol.* <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.725268>
- Maipas, S., Foukas, P. G., Panayiotides, I. G., Vamvakaris, I., & Kavantzias, N. (2023). Evidence that cigarette smoking alters alveolar type I cell nuclear fractal dimension. *Cureus*, 15(12), e50254. <https://doi.org/10.7759/cureus.50254>
- McDonough, J. E., Yuan, R., Suzuki, M., Seyednejad, N., Elliott, W. M., Sanchez, P. G., Wright, A. C., Gefter, W. B., Litzky, L., Coxson, H. O., Paré, P. D., Sin, D. D., Pierce, R. A., Woods, J. C., McWilliams, A. M., Mayo, J. R., Lam, S. C., Cooper, J. D., & Hogg, J. C. (2011). Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England Journal of Medicine*, 365(17), 1567–1575. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106955>
- Messier, E. M., Bahmed, K., Tudor, R. M., Chu, H. W., Bowler, R. P., & Kosmider, B. (2013). Trolox contributes to Nrf2-mediated protection of human and murine primary alveolar type II cells from injury by cigarette smoke. *Cell Death & Disease*, 4, e573. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.96>
- Mustafa N, Bashir A, Sohail R, Kumar S, Khatri M, Varrassi G (2023) Knowledge, attitude, and practice of cigarette smoking among medical students of quaid-e-azam medical college, bahawalpur: a web-based crosssectional study. *Cureus* 15(10):e46459. <https://doi.org/10.7759/cureus46459>
- Pérez Ríos M, López-Medina DC, Guerra Tort C et al (2023) Mortality attributable to environmental tobacco smoke exposure in Spain in 2020. *Arch Bronconeumol* 59(5):305–310. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2023.02.017>
- Polosukhin, V. V., Gutor, S. S., Du, R.-H., Richmond, B. W., Massion, P. P., Wu, P., Cates, J. M., Sandler, K. L., Rennard, S. I., & Blackwell, T. S. (2021). Small airway determinants of airflow

- limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 76(11), 1079–1088. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216037>
- Putrik P, Otavova M, Faes C et al (2022) Variation in smoking attributable all-cause mortality across municipalities in Belgium, 2018: application of a Bayesian approach for small area estimations. *BMC Public Health*. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-14067-y>
- Sangani, R. G., Deepak, V., Ghio, A. J., Patel, Z., Alshaikhnassir, E., & Vos, J. (2023). Peribronchiolar metaplasia: A marker of cigarette smoke-induced small airway injury in a rural cohort. *Clinical Pathology*, 16, 2632010X231209878. <https://doi.org/10.1177/2632010X231209878>
- Shiraishi, Y., Tanabe, N., Sato, A., Maetani, T., Sakamoto, R., Sato, S., Muro, S., Date, H., & Hirai, T. (2025). Diffusing capacity and alveolar attachments to small airways in smokers with and without COPD. *ERJ Open Research*, 11(3), Article 01179-2024. <https://doi.org/10.1183/23120541.01179-2024>
- Stefaniak AB, Ranpara A, Virji MA et al (2022) Influence of e-liquid humectants, nicotine, and flavorings on aerosol particle size distribution and implications for modeling respiratory deposition. *Front Public Health*. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.782068>
- Uemasu, K., Tanabe, N., Tanimura, K., Hasegawa, K., Mizutani, T., Hamakawa, Y., Sato, S., Ogawa, E., Thomas, M. J., Ikegami, M., Muro, S., Hirai, T., & Sato, A. (2020). Serine protease imbalance in the small airways and development of centrilobular emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 63(1), 67–78. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2019-0377OC>.
- Wang L, Wang Y, Chen J et al (2022) A review of toxicity mechanism studies of electronic cigarettes on respiratory system. *Int J Mol Sci* 23(9):5030. <https://doi.org/10.3390/ijms23095030>
- Wolfe D, Corace K, Butler C, Rice D, Skidmore B, Patel Y, Thayaparan P, Michaud A, Hamel C, Smith A, Garber G, Porath A, Conn D, Willows M, Abramovici H, Thavorn K, Kanji S, Hutton B (2023) Impacts of medical and nonmedical cannabis on the health of older adults: findings from a scoping review of the literature. *PLoS ONE* 18(2):e0281826. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281826>.