

**PERUBAHAN SEL EPITEL RONGGA MULUT
YANG DINILAI SECARA SITOLOGI PADA PEROKOK
AKTIF DI KELURAHAN KARANG BEROMBAK TAHUN 2021**

SKRIPSI



Oleh :
REFANGGA SUDI WARDANA
1808260005

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2022**

**PERUBAHAN SEL EPITEL RONGGA MULUT
YANG DINILAI SECARA SITOLOGI PADA PEROKOK
AKTIF DI KELURAHAN KARANG BEROMBAK TAHUN 2021**

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh kelulusan Sarjana
Kedokteran**



Oleh :
REFANGGA SUDI WARDANA
1808260005

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2022**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber, baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Refangga Sudi Wardana

NPM : 1808260005

Judul Skripsi : Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut Yang Dinilai Secara Sitologi Pada Perokok Aktif Di Kelurahan Karang Berombak Tahun 2021

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 4 February 2022



Refangga Sudi Wardana



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext. 20 Fax. (061)
7363488 Website : www.umsu.ac.id E-mail : rektor@umsu.ac.id

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Refangga Sudi Wardana
NPM : 1808260005
Judul : Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut Yang Dinilai
Secara Sitologi Pada Perokok Aktif Di Kelurahan
Karang Berombak Tahun 2021

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan
diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk
memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran
Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

DEWAN PENGUJI
Pembimbing,

(Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis M.Ked (PA), Sp.PA)

Penguji 1

(dr. Des Suryani, M.Biomed)

Penguji 2

(Dr. dr. Sri Rezeki Arbaningsih Sp.P-FCCP)

Mengetahui,

Dekan FK UMSU

dr. Siti Maslinda Siregar., Sp. THT-KL(K)
NIDN : 0106098201

Ketua Program Studi Pendidikan
Dokter FK UMSU

dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked
NIDN : 0112098605

Ditetapkan di : Medan

Tanggal : 4 February 2022

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur saya ucapkan kepada Allah *Subhanahu Wata'ala* karena berkat rahmatNya saya dapat menyelesaikan skripsi ini dalam rangka memenuhi salah satu syarat melakukan penelitian untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Saya menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada :

- 1) Kedua orang tua saya, Bapak Sudianto dan Ibu Farida Suryani, juga kakak saya Devika Midanti dan abang saya Rio Sudi Pratama yang selalu terus mendukung, mengingatkan, memberi semangat, dan doa serta bantuan moral dan materi yang mungkin tidak dapat saya balas semuanya.
- 2) dr. Siti Masliana Siregar, Sp. THT-KL (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
- 3) dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
- 4) Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked (PA)., Sp. PA., sebagai pembimbing yang telah berkenan memberikan waktu, tenaga, pikiran serta sabar dalam membimbing saya untuk dapat menyelesaikan skripsi ini.
- 5) dr. Des Suryani, M. Biomed, yang telah bersedia menjadi dosen penguji satu dan memberi banyak masukan untuk menyelesaikan skripsi ini.
- 6) Dr. dr. Sri Rezeki Arbaningsih, Sp. P-FCCP, yang telah bersedia menjadi dosen penguji dua dan memberi banyak masukan untuk menyelesaikan skripsi ini.
- 7) dr. Heppy Jelita Sari Batubara, M. KM, Sp. KKLK selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini.
- 8) Teman satu kelompok bimbingan Yusmawati Yusran dan Rafa Nabila yang selalu membantu dan memberikan dukungan untuk menyelesaikan skripsi ini.

- 9) Sahabat-sahabat saya Aidil Tri Eria Putra, Gebby Nusantura, Anisa Fudmadani dan Efriza Monalisa Hutasuhut yang telah memberikan waktu untuk diskusi dan dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini.
- 10) Bapak Lurah Karang Berombak yang telah memberikan izin saya untuk meneliti di tempat ini.
- 11) Keluarga besar saya, rumah kedua saya selama masa pendidikan yaitu Tim Bantuan Medis Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara (TBM FK UMSU) yang telah memberikan dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini.
- 12) Semua responden yang telah bersedia menjadi subjek penelitian skripsi ini.

Saya menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu kritik dan saran demi kesempurnaan tulisan ini sangat saya harapkan.

Akhir kata, saya berharap Allah SWT berkenan membalas kebaikan semua pihak yang telah membantu saya. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

Wassalamu 'alaikum Warahmatullahi Wabakaratu

Medan, 4 February 2022

Penulis,



Refangga Sudi Wardana

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara,
Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Refangga Sudi Wardana
NPM : 1808260005
Fakultas : Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas karya tulis ilmiah saya yang berjudul :

“Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut yang Dinilai Secara Sitologi Pada Perokok Aktif Di Kelurahan Karang Berombak Tahun 2021.”

Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta, dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya

Dibuat di : Medan
Pada tanggal : 4 February 2022

Yang Menyatakan



Refangga Sudi Wardana

ABSTRAK

Latar Belakang: Merokok dan mengunyah tembakau adalah salah satu faktor risiko untuk terjadinya lesi dalam mulut. Paparan dari tembakau dalam rokok mengakibatkan ketidakseimbangan antara enzim *antioxidant* dalam memetabolisme dan mendetoksifikasi zat karsinogen dalam tembakau, sehingga dapat menyebabkan perubahan pada epitel rongga mulut yang akan berkembang menjadi lesi dan keadaan dysplasia. **Tujuan:** Membandingkan perubahan sitologi rongga mulut perokok dan bukan perokok, yang dilihat dari jenis rokok yang dihisap, derajat merokok, dan lama merokok **Metode:** Analitik observasional dengan menggunakan pendekatan *cross sectional*, metode pengambilan sampel menggunakan *non-probability sampling* dengan jenis pemilihan *consecutive sampling*. Data penelitian ini diperoleh dari data primer menggunakan kuisioner dan pemeriksaan sel epitel dibawah mikroskop. Analisis data menggunakan uji *Chi Square Fisher Exact*. **Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan terdapat 14 orang perokok yang mengalami perubahan sel epitel rongga mulut (38,9%) dan terdapat hubungan antara kebiasaan merokok dengan terjadinya perubahan sel epitel rongga mulut berdasarkan jenis rokok yang dihisap ($p = 0.001$), derajat merokok ($p = 0.000$), dan lama merokok ($p 0.003$). **Kesimpulan:** Jenis rokok, derajat merokok dan lama merokok mempengaruhi perubahan sitologi pada rongga mulut.

Kata Kunci: Merokok, Dysplasia, Lesi Mulut

Abstract

Background: Tobacco use, both smoking, and chewing, is a risk factor for the development of oral lesions. Tobacco in cigarettes causes an imbalance between antioxidant enzymes in metabolizing and detoxifying carcinogens in tobacco, which can cause changes in the oral epithelium that lead to lesions and dysplasia. **Objective:** Compared the cytological changes in the oral cavity of smokers and non-smokers, as seen from the type of cigarette smoked, the degree of smoking, and the duration of smoking. **Methods:** Cross-sectional observational analysis was used, as was a non-probability sampling method with consecutive sampling. This study was obtained from primary sources, including a questionnaire and an examination of epithelial cells under a microscope. Data analysis using Chi Square Fisher Exact Test. **Results:** The findings revealed that 14 smokers (38.9%) had changes in oral epithelial cells, and there was a link between smoking habits and changes in oral epithelial cells based on the type of cigarette smoked ($p = 0.001$), smoking degree ($p = 0.000$), and duration of smoking ($p = 0.003$). **Conclusion:** It was found that the type of cigarette, the degree of smoking, and the duration of smoking influenced cytological changes in the oral cavity.

Keywords: *Smoking, Dysplasia, Oral Lesion*

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	vi
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.3.2 Tujuan Umum.....	2
1.3.3 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Hipotesis	3
1.5 Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Mukosa Rongga Mulut.....	4
2.1.1 Epitel Mukosa Rongga Mulut.....	5
2.1.2 Lamina Propria	8
2.2 Merokok	8
2.2.1 Definisi Merokok	8
2.2.2 Kandungan Rokok.....	8
2.2.3 Jenis Rokok.....	9

2.2.4 Perokok.....	10
2.2.5 Klasifikasi Perokok.....	11
2.2.6 Indeks Merokok.....	11
2.3 Faktor Yang Mempengaruhi Kerusakan Rongga Mulut.....	12
2.3.1 Lesi Pada Mukosa Rongga Mulut.....	13
2.3.2 Perubahan Sel Epitel Akibat Merokok.....	16
2.4 Eksfoliatif Sitologi.....	18
2.5 Kerangka Teori.....	21
2.6 Kerangka Konsep.....	21
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	22
3.1 Definisi Operasional.....	22
3.2 Jenis Penelitian.....	23
3.3 Waktu dan Tempat Penelitian.....	23
3.3.1 Waktu Penelitian.....	23
3.3.2 Tempat Penelitian.....	23
3.4 Populasi dan Sampel Penelitian.....	24
3.4.1 Populasi Penelitian.....	24
3.4.2 Sampel Penelitian.....	24
3.4.3 Besar Sampel Penelitian.....	25
3.5 Teknik Pengumpulan Data.....	25
3.5.1 Instrument Penelitian.....	26
3.5.2 Cara Kerja.....	26
3.5.2.1 Prosedur Pengambilan Dan Pewarnaan Sel.....	26
3.5.2.2 Pengamatan Sel Epitel.....	27
3.6 Pengolahan Dan Analisa Data.....	27
3.6.1 Pengolahan Data.....	27
3.6.2 Analisa Data.....	28
3.7 Kerangka Kerja.....	29
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	30
4.1 Hasil Penelitian.....	30
4.1.1 Analisis Univariat.....	31
4.1.1.1 Distribusi Subjek Penelitian.....	31

4.1.1.2 Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Umur	31
4.1.1.3 Distribusi Jenis Rokok Berdasarkan Bahan Dasar	32
4.1.1.4 Distribusi Perokok Berdasarkan Derajat Merokok Menurut Indeks Brinkman	32
4.1.1.5 Distribusi Perokok Berdasarkan Lama Merokok.....	33
4.1.1.6 Prevalensi Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut	33
4.1.2 Analisis Bivariat	34
4.1.2.1 Uji <i>Chi Square Fisher Exact</i> Jenis Rokok Terhadap Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut	34
4.1.2.2 Uji <i>Chi Square Fisher Exact</i> Derajat Merokok Menurut Indeks Brinkman Terhadap Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut.....	35
4.1.2.3 Uji <i>Chi Square Fisher Exact</i> Lama Merokok Terhadap Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut	36
4.1.2.4 Uji <i>Chi Square Fisher Exact</i> Antara Perokok Dan Bukan Perokok Terhadap Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut.....	37
4.2 Pembahasan	38
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	43
5.1 Kesimpulan.....	43
5.2 Saran.....	43
DAFTAR PUSTAKA	44
LAMPIRAN	48

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Klasifikasi Perokok	11
Tabel 3.1 Definisi Operasional.....	22
Tabel 4.1 Karakteristik Sampel Penelitian	31
Tabel 4.2 Distribusi Jenis Rokok Berdasarkan Bahan Dasar	32
Tabel 4.3 Distribusi Derajat Merokok Menurut Indeks Brinkman.....	32
Tabel 4.4 Distribusi Perokok Berdasarkan Lama Merokok	33
Tabel 4.5 Prevalensi Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut	33
Tabel 4.6 Uji <i>Chi Square Fisher Exact</i> Jenis Rokok Terhadap Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut.....	34
Tabel 4.7 Uji <i>Chi Square Fisher Exact</i> Derajat Merokok Menurut Indeks Brinkman Terhadap Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut	35
Tabel 4.8 Uji <i>Chi Square Fisher Exact</i> Lama Merokok Terhadap Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut.....	36
Tabel 4.9 Uji <i>Chi Square Fisher Exact</i> Antara Perokok Dan Bukan Perokok Terhadap Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut	37

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Perbedaan Sel Epitel Berkeratin Dan Tidak Berkeratin	4
Gambar 2.2 Struktur Lapisan Epitel Rongga Mulut Berkeratin.....	6
Gambar 2.3 Melanosit pada Pewarnaan Fontana Masson	6
Gambar 2.4 Sel Langerhans di Epitel Rongga Mulut.....	7
Gambar 2.5 Sel Merkel	7
Gambar 2.6 Komposisi Rokok	9
Gambar 2.7 Peran Gen p53 Menjaga Integritas Genom.....	12
Gambar 2.8 Smoker's Melanosis Pada Bibir Bawah.....	14
Gambar 2.9 Leukoedema	14
Gambar 2.10 Nicotine Palatinus Stomatitis	15
Gambar 2.11 Leukoplakia Homogeneous.....	15
Gambar 2.12 Lesi Putih Pada Rongga Mulut.....	16
Gambar 2.13 Klasifikasi Displasia	17
Gambar 2.14 Diskeratosi	17
Gambar 2.15 Koilosis Dengan Rongga (Haloperinuklear)	18
Gambar 4.16 Sel Epitel Mukosa Mulut Pada Bukan Perokok	33
Gambar 4.17 Sel Epitel Mukosa Mulut Pada Perokok	34

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Lembar Penjelasan Calon Responden Penelitian.....	48
Lampiran 2. Lembar <i>Informed Consent</i>	50
Lampiran 3. Lembar Kuisisioner Penelitian	51
Lampiran 4. <i>Ethical Clearance</i>	52
Lampiran 5. Surat Persetujuan Balitbang.....	53
Lampiran 6. Surat Selesai Penelitian	54
Lampiran 7. Data Master.....	55
Lampiran 8. Hasil Analisis Data.....	58
Lampiran 9. Dokumentasi	62
Lampiran 10. Daftar Riwayat Hidup	64

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Merokok merupakan suatu aktivitas yang sering ditemui di masyarakat dengan praktik membakar tembakau yang mana asap rokoknya dihirup langsung dan diserap ke dalam aliran darah. Merokok juga menjadi salah satu risiko kesehatan global dan kematian dini.¹

Berdasarkan data *Global Youth Tobacco Survey*, prevalensi merokok di Indonesia sebesar 35,5% pada laki-laki yang berusia 13-15 tahun yang menghisap rokok tembakau. Sekitar 57,8% merupakan data dari orang yang terpapar asap rokok di dalam rumah.²

Berdasarkan data RISKESDAS, prevalensi merokok penduduk usia lebih dari 10 tahun di Indonesia tahun 2018 adalah sebesar 28,8%. Prevalensi konsumsi tembakau di Sumatera Utara pada umur lebih dari 15 tahun sebesar 55,2% dengan jenis rokok yang dihisap adalah rokok kretek. Sedangkan di Kota Medan prevalensi perokok aktif sebesar 18,16% dengan rentan usia paling aktif merokok adalah 30-35 tahun.^{3,4}

Penggunaan tembakau dalam bentuk merokok dan mengunyah merupakan faktor risiko untuk terjadinya lesi dalam mulut. Paparan dari tembakau dalam rokok mengakibatkan ketidakseimbangan antara enzim *antioxidant* dalam memetabolisme dan mendetoksifikasi zat karsinogen dalam tembakau, sehingga dapat menyebabkan perubahan pada epitel rongga mulut yang akan berkembang menjadi lesi dan keadaan displasia.^{5,6}

Berdasarkan banyak sedikitnya konsumsi rokok, perokok dapat dibedakan menjadi tiga jenis yaitu perokok ringan, perokok sedang dan perokok berat. Seseorang yang dikategorikan perokok ringan adalah yang mengkonsumsi <200 batang/tahun, perokok sedang 200-599 batang/tahun dan perokok berat yang mengkonsumsi ≥ 600 batang/tahun. Banyaknya rokok yang dikonsumsi oleh seseorang berbanding lurus terhadap kesehatan pada mulutnya.⁷

Berdasarkan penelitian Ambrish Mishra (2015) di India, di laporkan bahwa terdapat hubungan antara merokok dengan tembakau dengan kejadian timbulnya lesi mukosa mulut.⁸ Penelitian yang dilakukan oleh Monika, dkk (2016) ditemukan bahwa kejadian *smoker's melanosis* paling banyak dijumpai pada orang yang sudah merokok selama > 10 tahun.⁹ Pada penelitian yang dilakukan Amtha, dkk (2014) menemukan bahwa resiko terjadinya kanker mulut pada perokok dengan jenis rokok kretek dan merokok selama lebih dari 10 tahun memiliki faktor resiko tiga kali lipat dibandingkan dengan bukan perokok.¹⁰ Dari penelitian Naderi, dkk (2015) didapatkan bahwa terdapat perubahan epitel displasia pada perokok.¹¹ Menurut penelitian Nelis, dkk (2015) menyatakan bahwa semakin banyak jumlah rokok yang dikonsumsi maka status kesehatan jaringan periodontal juga akan semakin buruk.¹² Dari penelitian yang dilakukan Hideka, dkk (2018) menyebutkan bahwa indeks brinkman tidak dianggap sebagai faktor resiko untuk terjadinya leukoplakia.¹³

Penelitian ini dibuat untuk mengetahui perubahan sel epitel pada rongga mulut akibat sering merokok dan tidak merokok di Kelurahan Karang Berombak. Sehingga dari informasi yang diperoleh dapat menumbuhkan kesadaran pada masyarakat mengenai bahaya dari rokok serta kaitannya dengan kanker rongga mulut yang ditujukan agar dapat digunakan untuk penelitian selanjutnya.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah terdapat perubahan sel epitel rongga mulut yang dinilai secara sitologi pada perokok aktif di Kelurahan Karang Berombak Tahun 2021.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum :

Mengetahui perubahan sel epitel rongga mulut yang dinilai secara sitologi pada perokok aktif di Kelurahan Karang Berombak Tahun 2021.

1.3.2 Tujuan Khusus :

1. Membandingkan sel epitel rongga mulut yang merokok dengan tidak merokok.
2. Mengetahui adanya perbedaan perubahan sel epitel rongga mulut terhadap jenis rokok yang dihisap.
3. Mengetahui adanya perbedaan perubahan sel epitel rongga mulut terhadap perokok ringan, sedang, berat.
4. Mengetahui adanya perbedaan perubahan sel epitel rongga mulut terhadap lama merokok.

1.4 Hipotesis

Terdapat perubahan sel epitel rongga mulut yang dinilai secara sitologi pada perokok aktif di Kelurahan Karang Berombak Tahun 2021.

1.5 Manfaat Penelitian

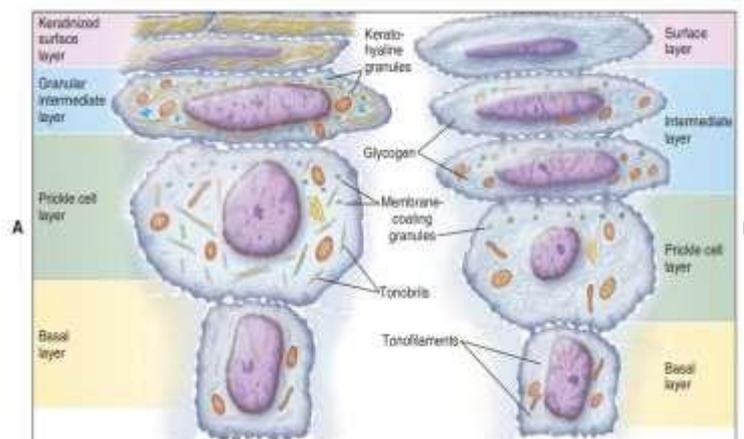
1. Bagi Masyarakat
Sebagai sumber informasi terhadap kebiasaan merokok yang berdampak pada kesehatan rongga mulut.
2. Bagi Institusi Pendidikan
Sebagai bahan masukan dalam meningkatkan profesionalitas dan mutu serta kinerja pelayanan kedokteran.
3. Bagi Peneliti
Sumber informasi untuk melakukan penelitian selanjutnya, dan dapat membantu sebagai deteksi dini pada kelainan rongga mulut.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Mukosa Rongga Mulut

Mukosa permukaan rongga mulut biasanya disebut sebagai *oral mucous membrane*. Mukosa rongga mulut dan kulit memiliki struktur yang sama yaitu berasal dari lapisan ectoderm yang berfungsi sebagai lapisan terluar yang terdiri atas sel epitel skuamosa. Jaringan lunak mukosa rongga mulut dilapisi oleh sel epitel berkeratin dan tidak berkeratin. Mukosa epitel berkeratin hanya terdapat pada gingiva dan palatum durum karena melekat langsung pada jaringan tulang, sedangkan epitel skuamosa non keratin terdapat pada daerah bibir, pipi, palatum molle, dasar mulut dan permukaan ventral lidah.¹⁴



Gambar 2.1 Perbedaan Sel Epitel Berkeratin dan Tidak Berkeratin¹⁵

Berdasarkan struktur histologisnya, rongga mulut dilapisi oleh dua membran mukosa yang terdiri dari dua lapisan yaitu epitel rongga mulut dan jaringan ikat yang disebut lamina propria. Lapisan ini sejajar dengan lapisan epidermis serta dermis kulit. Mukosa ini disusun oleh sel-sel epitel yang mempunyai inti dan sitoplasma, dimana akan tersusun dan terikat antara satu sama lain pada lapisan yang berbeda.¹⁴

2.1.1 Epitel Mukosa Rongga Mulut

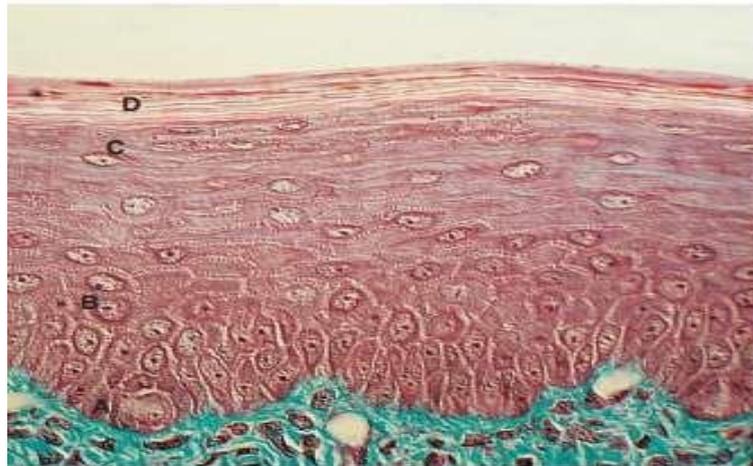
Struktur penyusun epitel rongga mulut adalah sel *stratified squamous epithelium*. Sel epitel rongga mulut terbagi menjadi 2 tipe yaitu *keratinocyte* yaitu sel epitel mukosa rongga mulut (*stratified epithelial cells*) yang mengalami perubahan maturasi dan deskuamasi sel. Sel epitel *non keratinocyte* memiliki proses dendritik yang cukup lama dan membentuk pigmen sel dendritik. Sel epitel non keratin terdiri atas tiga jenis sel yaitu sel Langerhans, sel Merkel, dan Melanosit. Sel epitel *stratified squamous epithelium* terdapat pada *masticatory mucosa* yang melapisi rongga mulut, yaitu stratum basal, stratum spinosum, stratum granulosum, dan stratum corneum yang berasal dari *cytokeratinins*.¹⁶

Stratum basal adalah lapisan yang terdiri dari satu lapisan sel kuboid. Lapisan ini terdiri dari sel-sel yang akan mensintesis DNA dan terjadi mitosis sehingga dapat menghasilkan sel-sel baru. Sel pada lapisan basal paling sedikit berdiferensiasi dalam epitel rongga mulut.^{14,16}

Stratum spinosum membentuk lapisan berbentuk polyhedral yang tidak beraturan dan memiliki sel-sel yang lebih besar dari lapisan basal. Ruang antar sel dari sel spinosus pada epitel keratin tampak besar atau lebar sehingga desmosomnya terlihat lebih menonjol dan sel-selnya tampak seperti berduri.¹⁶

Stratum granulosum merupakan sel yang berbentuk pipih dan mengandung butiran keratohialin yang terkait dengan tonofibril, butiran membran ini menyatu dengan membran di bagian atas sehingga terjadi penebalan pada membran internal.¹⁵

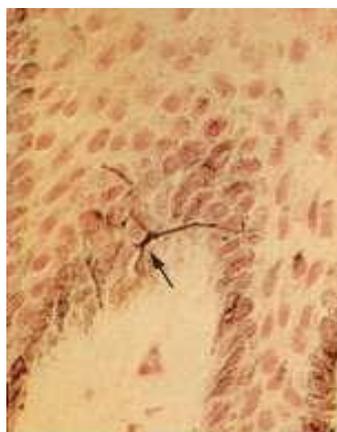
Stratum corneum merupakan sel pipih yang berkeratin yang lebih besar dan lebih datar dari sel granular. Lapisan ini merupakan tahap akhir pada pematangan sel epitel yang mengakibatkan hilangnya semua organel (termasuk inti dan selubung keratohialin).^{14,16}



Gambar 2.2 Struktur Lapisan Epitel Rongga Mulut Berkeratin¹⁴

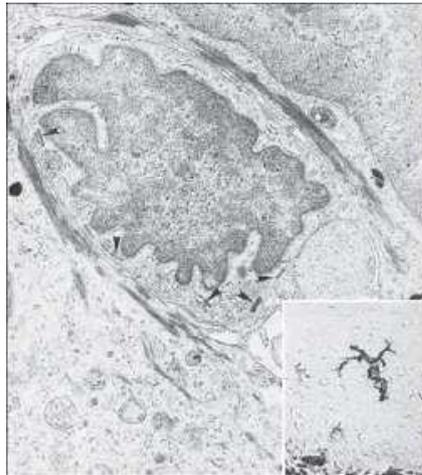
Lapisan mukosa rongga mulut yang terdapat pada bibir, mukosa bukal, palatum molle memiliki sel epitel yang tidak berkeratin. Pada epitel tidak berkeratin memiliki lapisan mukosa yang lebih tebal serta mempunyai Melanosit, sel Langerhans dan sel Merkel yang dapat ditemukan pada epitel rongga mulut.^{15,16}

Melanosit adalah sel penghasil pigmen yang terletak di lapisan basal. Melanosit menghasilkan pigmen melanin dengan menggunakan enzim tirosinase dan dapat diidentifikasi dengan pewarnaan. Melanin disintesis dalam melanosit menjadi struktur kecil yang disebut melanosom yang akan ditransfer ke dalam sitoplasma keratinosit dan keberadaan melanin hanya dapat ditunjukkan dengan pewarnaan histologi ataupun histokimia tertentu.^{14,15}



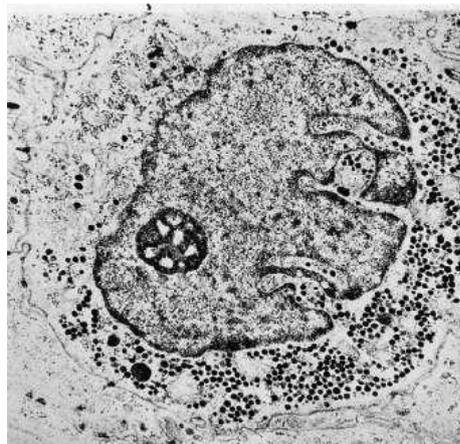
Gambar 2.3 Melanosit pada Pewarnaan Fontana Masson¹⁴

Sel Langerhans adalah sel dendritik yang terletak di atas lapisan basal. Sel Langerhans bertindak sebagai bagian dari sistem kekebalan terhadap suatu antigen dan menyediakan perlindungan terhadap patogen yang menyerang secara langsung seperti bakteri.¹⁴



Gambar 2.4 Sel Langerhans di Epitel Rongga Mulut¹⁵

Sel Merkel terletak di lapisan basal pada epitel rongga mulut. Ciri khas dari sel Merkel adalah memiliki membran terikat yang kecil, terdapat vesikel di dalam sitoplasma, kadang-kadang terletak berdekatan dengan serabut saraf. Sel Merkel bersifat sebagai sensorik yang dapat merespons adanya reaksi sentuhan.¹⁵



Gambar 2.5 Sel Merkel¹⁴

2.1.2 Lamina Propria

Lamina propria disebut sebagai jaringan ikat yang memiliki ketebalan bervariasi serta mengandung beberapa sel yang berbeda seperti fibroblast, makrofag, sel mast dan sel inflamasi. Lamina propria terbagi menjadi dua lapisan, yaitu lapisan papilla superfisial dan lapisan retikular yang lebih dalam. Pada lapisan papilla superfisial, memiliki serat kolagen yang tipis, terdapat kapiler darah, tersusun longgar dan meluas pada kantong epitel. Sedangkan pada lapisan retikular terdapat serat kolagen yang tebal. Lapisan retikular mengandung serat retikular argirofilik (pewarnaan perak) yang belum mengalami maturasi.¹⁵

2.2 Merokok

Merokok merupakan kebiasaan yang sering dijumpai sehari-hari di setiap tempat bahkan di dunia. Kebiasaan merokok telah lama dikenal dan sudah diketahui dapat membahayakan kesehatan, namun pada kenyataannya masih banyak orang yang belum mengetahui gangguan kesehatan akibat merokok. Salah satu dampaknya yaitu gigi mengalami perubahan warna, bau mulut, bahkan dapat terjadi kanker rongga mulut.^{1,17}

2.2.1 Definisi Rokok

Rokok adalah gulungan kecil tembakau dengan potongan halus yang dilapisi oleh kertas tipis untuk merokok yang dilakukan dengan cara dibakar, dihisap atau dihirup. Rokok mengandung zat adiktif yang sangat berbahaya bagi kesehatan. Zat adiktif adalah zat yang dapat menimbulkan ketagihan dan berbagai penyakit sehingga menyebabkan timbulnya kondisi patologis di rongga mulut.^{17,18}

2.2.2 Kandungan Rokok

Rokok mengandung kurang lebih 4.000 jenis bahan kimia, dengan 40 jenis di antaranya ada yang bersifat karsinogenik (dapat menyebabkan kanker), dan setidaknya 200 diantaranya berbahaya bagi kesehatan. Beberapa bahan kimia paling beracun yang terdapat di dalam rokok mampu mengganggu kesehatan antara lain yaitu nikotin, karbonmonoksida dan tar.¹⁸



Gambar 2.6 Komposisi Rokok¹⁸

Nikotin adalah suatu alkaloid yang berasal dari daun tembakau (*Nicotiana tabacum* atau *Nicotiana rustica*) yang merupakan zat adiktif dalam produk tembakau. Apabila senyawa ini dihisap, akan menimbulkan efek ketagihan bagi perokok.¹⁹

Gas karbonmonoksida adalah suatu gas yang dihasilkan dari pembakaran hidrokarbon yang tidak sempurna dan tidak berbau. Sejenis gas yang tidak memiliki bau. Gas karbonmonoksida dalam rokok dapat menimbulkan peningkatan tekanan darah yang berdampak pada sistem pertukaran hemoglobin sehingga dapat menyebabkan penurunan kapasitas pengangkutan oksigen secara akut maupun gangguan pelepasan oksigen dari hemoglobin ke jaringan.²⁰

Tar adalah kumpulan dari bahan kimia yang terdapat pada komponen padat asap rokok dan bersifat karsinogen. Pada saat rokok dihisap, tar yang masuk ke dalam rongga mulut menjadi uap padat. Setelah dingin, uap tersebut akan menjadi padat dan membentuk endapan berwarna coklat di permukaan gigi, saluran pernafasan dan paru-paru. Kadar tar yang terkandung dalam asap rokok akan menyebabkan iritasi dan resiko kanker.¹⁸

2.2.3 Jenis Rokok

Rokok dibedakan menjadi dua jenis berdasarkan olahan yang ada di Indonesia yaitu rokok kretek dan rokok putih.²¹

a. Rokok Kretek

Rokok kretek yaitu rokok yang mengandung campuran cengkeh pada tembakau yang menghasilkan bunyi kretek-kretek saat dihisap. Berdasarkan cara produksinya rokok kretek dapat dibedakan menjadi sigaret kretek tangan (SKT) yaitu rokok yang proses pembuatannya dengan cara digiling atau dilinting dengan menggunakan tangan atau alat bantu sederhana, dan sigaret kretek mesin (SKM) yaitu rokok yang proses pembuatannya menggunakan mesin. Sederhananya, material rokok akan dimasukkan ke dalam mesin pembuat rokok. Lalu keluaran yang dihasilkan mesin pembuat rokok dapat berupa rokok batangan.

b. Rokok Putih

Rokok yang menggunakan tembakau kemudian digulung dengan kertas sigaret yang dengan atau tanpa filter dan boleh menggunakan bahan tambahan yang telah diijinkan berdasarkan ketentuan Pemerintah Indonesia.

Berdasarkan penggunaan filter rokok dibedakan menjadi rokok filter dan rokok non filter. Rokok filter merupakan rokok yang pada bagian ujungnya terdapat gabus yang berfungsi untuk menyaring tar dan nikotin sedangkan rokok non filter merupakan rokok yang pada bagian ujungnya tidak terdapat gabus.¹⁷

2.2.4 Perokok

Perokok secara umum dibagi menjadi dua jenis, yaitu perokok aktif dan perokok pasif. Perokok aktif adalah seseorang yang menghisap rokok secara langsung maupun menghirup asap rokoknya sehingga dapat berdampak pada kesehatan. Perokok pasif adalah asap rokok yang dihirup oleh seseorang yang tidak merokok. Dinyatakan bahwa perokok pasif lebih berbahaya dari perokok aktif karena asap rokok yang terhirup mengandung lima kali lebih banyak karbonmonoksida dan empat kali lebih banyak mengandung tar dan nikotin.¹⁷

2.2.5 Klasifikasi Perokok

Tabel 2.1 Klasifikasi Perokok⁷

Kategori klasifikasi perokok	Indeks Brinkman	Klasifikasi menurut Sitepoe	Klasifikasi menurut Smet
Perokok Ringan	<200 batang/tahun	1-10 batang/hari	1-4 batang/hari
Perokok Sedang	200-599 batang/tahun	11-24 batang/hari	5-14 batang/hari
Perokok Berat	\geq 600 batang/tahun	>24 batang/hari	>15 batang/hari

2.2.6 Indeks Merokok

Indeks merokok adalah suatu metode perhitungan yang digunakan untuk mengetahui derajat keparahan merokok pada seorang perokok. Untuk menghitung indeks merokok digunakan metode yaitu indeks brinkman dan pack-years of smoking.²²

a. Indeks Brinkman

Digunakan secara luas untuk menghitung derajat beratnya merokok. Indeks ini menggunakan jumlah batang rokok yang dihisap per hari dan lama merokok dalam tahun. Dengan rumus **(Jumlah batang rokok yang dikonsumsi per hari) X (Lama merokok dalam tahun)**.

b. Pack-Years of Smoking

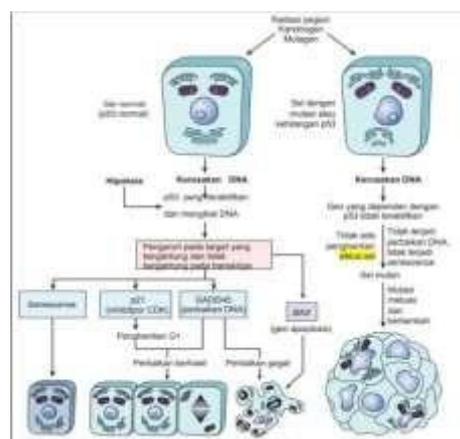
Merupakan metode lain untuk menghitung Indeks merokok. metode pack-years of Smoking yaitu menghitung jumlah bungkus rokok yang dikonsumsi per hari dan dikalikan dengan lama merokok dalam tahun. Dengan metode ini, 1 bungkus rokok diasumsikan berisikan 20 batang rokok. Sehingga perhitungannya adalah **(Jumlah batang rokok yang dikonsumsi per hari)/20 X (Lama merokok dalam tahun)**.

2.3 Faktor Yang Mempengaruhi Kerusakan Rongga Mulut

1. Merokok

Sel mukosa rongga mulut merupakan sel yang pertama kali bersentuhan dengan berbagai produk yang berpotensi karsinogenik seperti tembakau karena sel ini rentan terhadap kerusakan. Tembakau menyebabkan iritasi mukosa yang dapat berlanjut menjadi lesi prakanker dan kanker mulut. Panas yang dihasilkan dari merokok menyebabkan dehidrasi dan suhu intraoral menjadi lebih tinggi sehingga sel-sel pada mukosa bukal dapat mengakibatkan terjadinya proliferasi sel yang menyebabkan kerusakan pada DNA dan menjadi kanker epitel.^{23,24}

Dalam kondisi normal, protein p53 dapat dipertahankan di dalam sel melalui jalur degradasi proteasome. Jika terjadi serangan pada DNA, p53 dapat menstabilkan dirinya melalui modifikasi pasca-transkripsi oleh berbagai jenis enzim seperti kinase, fosfatase, acetyltransferase yang akan melepaskannya dari *Mouse Double Minute 2 Homolog* (MDM2). Jika semuanya gagal maka gen p53 akan memberitahu sel untuk apoptosis sehingga pertumbuhan sel yang tidak beraturan seperti kanker dapat dicegah. Namun jika replikasi DNA rusak dan menurunnya apoptosis akan meningkatkan kemampuan proliferasi sel secara terus-menerus. Hal ini akan menyebabkan pertumbuhan sel-sel kearah keganasan termasuk kanker rongga mulut.²⁵



Gambar 2.7 Peran Gen p53 Menjaga Integritas Genom²⁵

2. Menyirih

Menyirih merupakan suatu tradisi dengan komposisi dasar yakni daun sirih, pinang gambir, kapur, dan tembakau. Komposisi ini akan dibungkus dengan daun sirih yang kemudian dikunyah. *International Agency for Reseach on Cancer* (IARC) menyebutkan bahwa menyirih dapat berdampak pada kesehatan mulut dan dapat berpotensi menyebabkan kanker. Orang yang mengunyah sirih akan menderita perdarahan gusi, bau nafas yang tidak sedap, kesulitan dalam membuka mulut, rasa terbakar pada jaringan lunak dan luka bernanah pada rongga mulut. Kebiasaan menyirih ini biasanya dapat menyebabkan timbulnya lesi di rongga mulut karena adanya iritasi yang terus menerus bersentuhan dengan mukosa mulut. Pada pemeriksaan sitologi mukosa mulut akan tampak gambaran berupa *karyolysis*, *pyknosis* dan *karyorrhexis*.^{26,27}

3. Alkohol

Kecanduan alkohol dapat memberi dampak buruk bagi kesehatan dan mengakibatkan kelainan rongga mulut. Alkohol sering dikaitkan sebagai faktor resiko terjadinya periodontitis karena penyakit ini berhubungan dengan respon inang terhadap reaksi sistemik. Kebiasaan ini akan mempengaruhi kekebalan tubuh, respon imun yang buruk terhadap bahan kimia yang berbahaya, dehidrasi akibat konsumsi alkohol dapat menyebabkan penumpukan plak bakteri, serta kebiasaan melakukan kebersihan mulut yang buruk dapat memperparah kejadian periodontitis kronis.²⁸

2.3.1 Lesi Pada Mukosa Rongga Mulut

a. *Smoker's melanosis*

Perubahan warna pada mukosa mulut yang terpapar asap rokok karena deposisi melanin pada lapisan basal pada mukosa. Secara histologi, gambaran lesi ini tampak peningkatan produksi melanin pada melanosit dan pengendapan bahan kimia di dalam lapisan epitel basal dan jaringan ikat.^{29,30}



Gambar 2.8 Smoker's Melanosis Pada Bibir Bawah³⁰

b. Leukoedema

Leukoedema merupakan lesi jinak berwarna putih yang terdapat pada bagian bukal. Lesi ini terjadi karena penggunaan tembakau pada perokok. Leukoedema memiliki gambaran lesi yang berlipat-lipat, bilateral, asimtomatik dimana ada gambaran klinis yang khas, serta tidak memerlukan biopsi jaringan.³¹



Gambar 2.9 Leukoedema³⁰

c. *Nicotine palatinus stomatitis*

Nicotine palatinus stomatitis merupakan keratosis pada palatum terutama palatum durum dengan adanya titik kemerahan kecil yang tampak pada kelenjar saliva minor. Lesi ini sering terjadi pada pengguna rokok pipa dan cerutu. Lesi ini terjadi karena respon mukosa terhadap panas asap rokok dan bahan yang terkandung didalamnya. Secara histologi, gambaran lesi ini terlihat hiperkeratosis ringan tanpa adanya tanda-tanda displasia epitel.³²



Gambar 2.10 Nicotine Palatinus Stomatitis³⁰

d. Leukoplakia

Leukoplakia merupakan perubahan lesi berwarna putih pada rongga mulut yang menunjukkan kondisi lesi prakanker atau dapat berpotensi ganas menjadi karsinoma sel skuamosa. Terjadi pada perokok sigaret karena memiliki jumlah resiko yang besar daripada perokok lainnya. Gambaran histologis leukoplakia sangat bervariasi, mulai dari mengalami perubahan sel dari hiperkeratosis hingga berbagai derajat displasia epitel.³³



Gambar 2.11 Leukoplakia Homogeneous³⁰

e. Kanker Rongga Mulut

Kanker rongga mulut biasanya terdapat lesi ulserasi di rongga mulut, adanya perdarahan, nyeri atau mati rasa pada daerah mulut atau wajah, tampak lesi putih yang bersifat jinak atau bisa menjadi keganasan, lesi eritematosa juga menjadi kecurigaan terhadap kanker mulut.³⁴



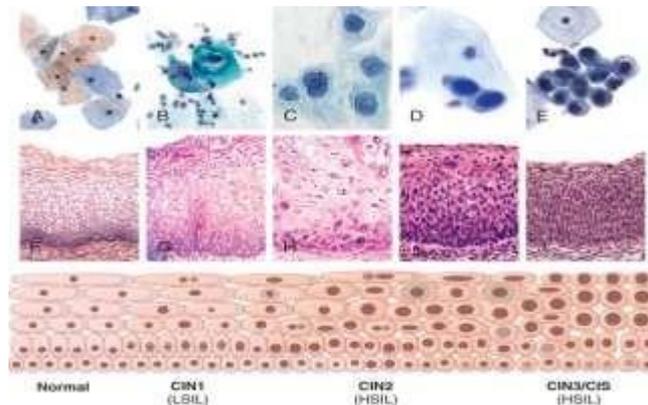
Gambar 2.12 Lesi Putih Pada Rongga Mulut³⁴

2.3.2 Perubahan Sel Epitel Akibat Merokok

a. Displasia

Displasia adalah suatu gambaran histopatologis yang menunjukkan adanya perubahan menuju keganasan pada *stratified squamous epithelium* yang ditandai dengan adanya atypia seluler dan hilangnya maturasi serta stratifikasi. Sel displasia secara histologis terdapat disorganisasi sel, mitosis yang abnormal, nukleus tampak hiperkromasi dan adanya sel pleomorfisme dimana tingkatan displasia terdiri dari ringan, sedang, berat, dan *carcinoma in situ*.³⁵

1. Displasia ringan terdapat inti pleomorfik dan hiperkromatik pada lapisan basal dan parabasal. Secara sitologi displasia ringan tampak gambaran koilositosis dan diskeratosis.
2. Displasia sedang terjadi proliferasi sel basal dan parabasal yang memanjang sampai setengah dari total ketebalan epitel, mengandung sel-sel dengan inti yang agak membesar.
3. Displasia berat tampak inti yang membesar dan tidak beraturan, peningkatan pada nucleolus yang sedikit menonjol, lebih banyak terdapat sel diskeratotik.
4. *Carcinoma in situ* terjadi hilangnya stratifikasi epitel yang ditandai perubahan seluler, peningkatan mitosis yang abnormal dan epitel tampak meningkat.³⁶



Gambar 2.13 Klasifikasi Displasia³⁰

b. Atypia

Atypia adalah suatu perubahan yang terjadi pada sel yang biasanya dapat berkembang menjadi keganasan. Perubahan atypia dalam jangka waktu lama akan berkembang menjadi sel ganas. Peningkatan risiko atypia atau kanker lebih tinggi terjadi pada perokok dari pada yang tidak merokok.³⁷

c. Diskeratososis

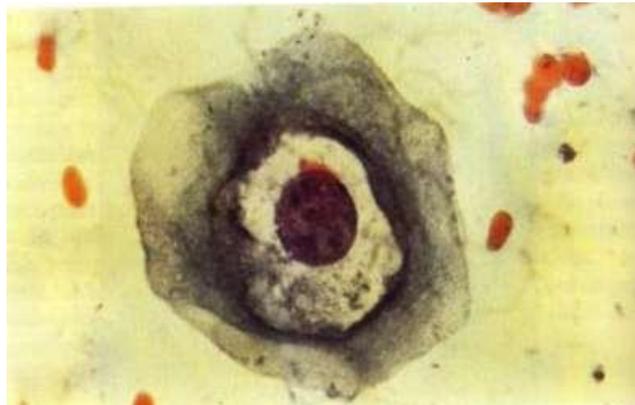
Diskeratososis adalah sel skuamosa kecil dengan inti yang membesar, padat, kadang piknotik, sitoplasma mengandung keratin dan sering tampak sebagai kelompok sel yang padat.³⁸



Gambar 2.14 Diskeratososis³⁸

d. Koilositis

Koilositis adalah suatu sel epitel skuamosa yang memiliki pembesaran inti sel dengan kromatin kasar dan membran ini tidak teratur. Apabila sel epitel terinfeksi maka akan terbentuk suatu tepi di sitoplasma yang berbentuk halo perinuklear dengan inti yang berbatas tajam dan tegas.³⁹



Gambar 2.15 Koilositis Dengan Rongga (Haloperinuklear)³⁹

2.4 Eksfoliatif Sitologi

Eksfoliatif sitologi mulut adalah pemeriksaan mikroskopis sel-sel yang dikerok dari permukaan epitel. Teknik eksfoliatif sitologi merupakan metode non invasif dalam deteksi dini dan diagnosis awal lesi jinak maupun ganas sebagai penunjang untuk pemeriksaan klinis. Teknik diagnosis sitologi berdasarkan evaluasi mikroskopis sel-sel yang terkelupas pada permukaan epitel dilakukan setelah prosedur fiksasi dan pewarnaan. Teknik diagnostik dengan sitologi dapat diterima untuk mendeteksi perubahan awal penyakit rongga mulut bahkan jika tidak adanya manifestasi klinis.⁴⁰

Teknik eksfoliatif sitologi yang paling umum digunakan untuk mengumpulkan apusan rongga mulut adalah dorsum lidah, palatum durum, mukosa bukal, daerah labial bawah, dan palatum mole. Pemeriksaan sitologi eksfoliatif rongga mulut dilakukan dengan pemeriksaan mikroskopis dengan mengerok sel-sel yang ada di permukaan mukosa mulut. Pemeriksaan ini tidak menimbulkan nyeri dan dapat mendeteksi perubahan abnormal pada sel epitel dari displasia sampai karsinoma.⁴¹

Teknik eksfoliatif sitologi dapat dilakukan beberapa metode yaitu *imprint*, kerokan, dan sikat :

1. *Imprint*

Sitologi *imprint* adalah metode sitologi alternatif yang lebih sederhana dan cepat dengan cara membuat sediaan apusan dari jaringan segar diatas slide, kemudian slide di fiksasi dan diwarnai. Sitologi *imprint* terbukti dapat meningkatkan akurasi diagnostik dan dianggap sebagai metode alternatif yang cukup baik.⁴²

2. Kerokan (*Scraping*)

Scraping dilakukan dengan cara mengikis mukosa oral dengan spatel kayu dalam satu arah. Metode *scraping* memiliki beberapa kelemahan dibanding teknik *cytobrush*, diantaranya jumlah sel yang ada dalam apusan yang diambil dengan teknik spatula kayu lebih sedikit dibandingkan dengan teknik *cytobrush* karena kurangnya fleksibilitas spatel kayu.⁴³

3. Sikat (*Cytobrush*)

Cytobrush tersedia secara komersial yang digunakan untuk mengikis mukosa rongga mulut. *Cytobrush* dilakukan dengan cara penyikatan pada bagian mukosa rongga mulut secara berulang serta dengan arah yang sama sekitar 5 – 10 kali. *Cytobrush* merupakan cara yang paling baik untuk mengambil sel-sel mukosa oral karena metode *cytobrush* dengan mudah menyentuh area permukaan mukosa dan lapisan mukosa yang lebih dalam. Penyikatan dengan *cytobrush* dapat berfungsi untuk *screening* test lesi yang dicurigai prakanker dan kanker.⁴³

Berdasarkan prinsip sitologi eksfoliatif, lesi mukosa oral yang dapat dideteksi berada pada bagian superfisial sampai lapisan parabasal. Lesi-lesi jinak dan prakanker dapat diketahui dan dibedakan dari perubahan sel yang terjadi pada jaringan. Biasanya secara klinis lesi jinak sulit dibedakan dengan lesi prakanker oleh karena itu dilakukan pengambilan sampel secara eksfoliatif.⁴⁰

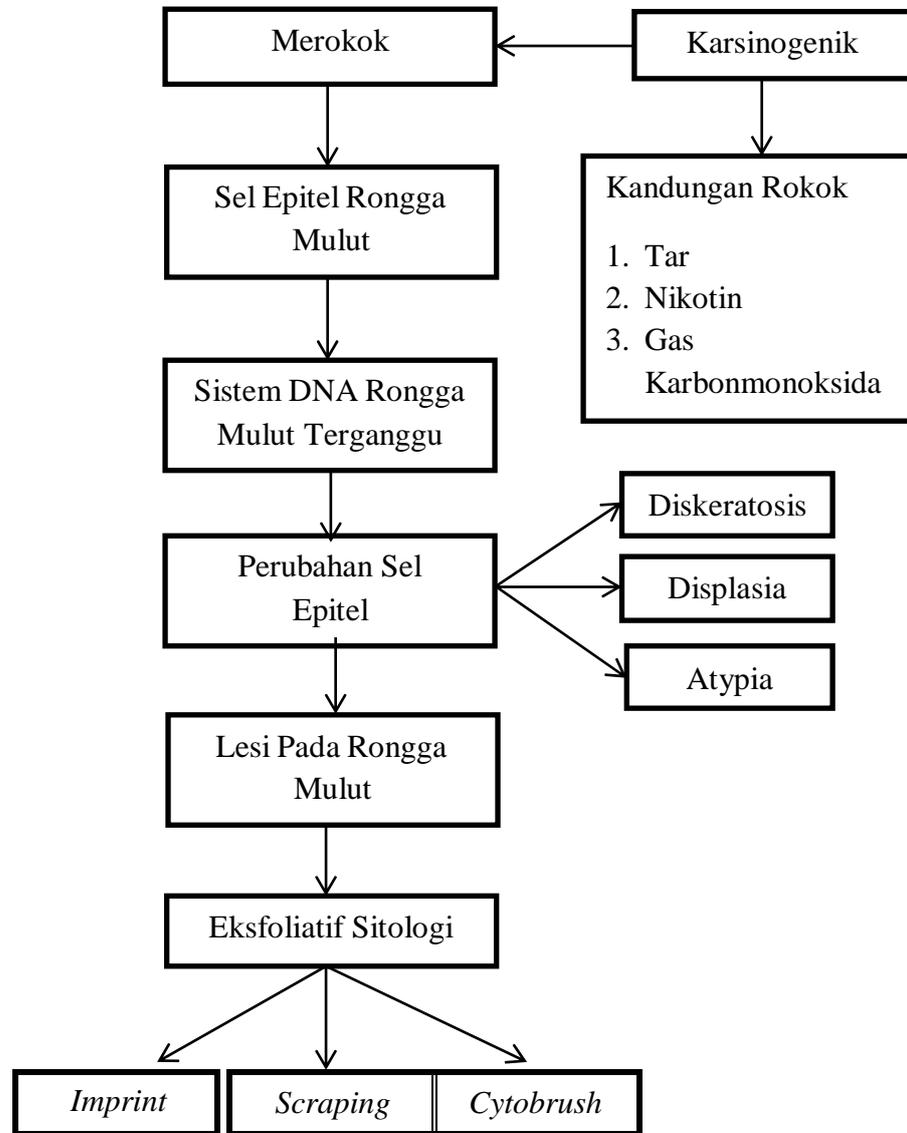
Gambaran sitopatologis beberapa lesi jinak dan prakanker yaitu :

- a. Leukoplakia : keratinisasi yang ditandai dengan sel-sel eosinofilik dengan nukleus piknotik, serta sel-sel limfosit dan leukosit.
- b. *Candidiasis Oral* : ditemukan beberapa sel piknotik di mukosa bukal, bakteri dan aktinomikosis.
- c. Stomatitis aftosa : didominasi oleh sel radang PMN, sel epitel tampak normal.
- d. Infeksi HSV : tampak sel epitel berinti banyak.

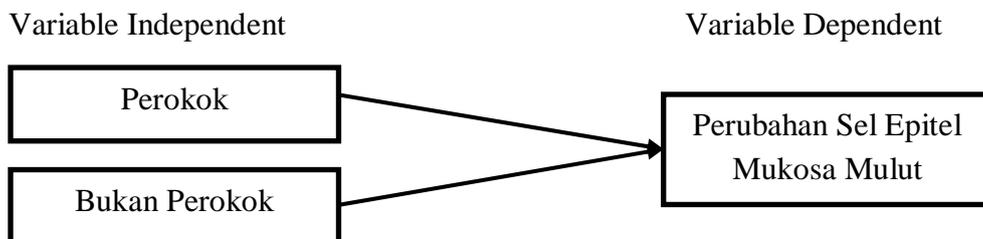
Gambaran sitopatologis lesi ganas yang paling sering ditemukan :

- a. Karsinoma sel skuamosa merupakan bentuk keganasan di rongga mulut yang paling sering ditemukan terutama yang berdiferensiasi baik. Gambaran dari karsinoma sel skuamosa berdiferensiasi baik adalah memiliki bentuk variatif atau piknotik, terlihat nukleus irregular sampai lebih dari satu yang bermembran tebal, atau memiliki vesikel yang jelas. Karsinoma sel skuamosa yang berdiferensiasi buruk umumnya berupa sitoplasma berwarna biru gelap dan tidak padat, nukleus hiperkromatik, kromatin irregular, dengan nukleolus biasanya dan lebih besar dibanding sel normal. Pada karsinoma skuamosa yang berdiferensiasi buruk, keratinisasi sitoplasma tidak menonjol tetapi kelainan pada inti, seperti nukleolus yang besar, kromatin yang kasar, dan memiliki sitoplasma yang bersifat basofil.
- b. Leukemia secara sitologis, memiliki gambaran klinis berupa pembesaran gingiva, terlihat sel – sel yang mengalami keganasan yang tampak sebagai sel-sel leukosit muda.

2.5 Kerangka Teori



2.6 Kerangka Konsep



BAB 3
METODE PENELITIAN

3.1 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Skala Ukur	Hasil Ukur
<i>Variable Independent</i>					
1	Perokok	Suatu kegiatan menghisap rokok	Wawancara	Nominal	Merokok
2	Bukan Perokok	Seseorang yang sama sekali tidak merokok	Wawancara	Nominal	Tidak merokok
3	Lama Merokok	Lamanya waktu merokok selama hidupnya	Wawancara	Ordinal	1. ≤ 10 tahun 2. > 10 tahun
4	Jenis Rokok	Berdasarkan bahan olahannya	Wawancara	Nominal	1. Rokok kretek 2. Rokok putih 3. Filter dan non filter
5	Jumlah Rokok	Diukur berdasarkan Index Brinkman yaitu jumlah	Wawancara	Ordinal	1. Ringan : < 200 batang/tahun 2. Sedang :

	rokok yang	200-599
	dihisap dalam	batang/ta
	sehari (satu	hun
	batang)	3. Berat :
	dikalikan	≥ 600
	dengan lama	batang/ta
	merokok	hun
	dalam tahun	
<i>Variable Dependent</i>		
6	Perubahan Sel	Perubahan Mikroskop Nominal Ya
	Epitel Mukosa	abnormal pada
	Mulut	inti sel seperti
		hiperkromatik,
		padat, besar,
		atau terdapat
		bentukan halo
		perinuklear

3.2 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian dengan rancangan analitik observasional melalui pendekatan *cross sectional*, dimana peneliti melakukan penelitian subjek satu kali saja pada waktu tertentu.

3.3 Waktu dan Tempat Penelitian

3.3.1 Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan mulai dari Juni 2021 sampai dengan Januari 2022.

3.3.2 Tempat Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Kelurahan Karang Berombak dan laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

3.4 Populasi dan Sampel Penelitian

3.4.1 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah semua orang yang merokok di Kelurahan Karang Berombak mulai Juni 2021 sampai Januari 2022.

3.4.2 Sampel Penelitian

Sampel pada penelitian ini menggunakan metode *non-probability sampling* dengan jenis pemilihan *consecutive sampling* yaitu semua subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

1. Kriteria Inklusi

- a. Laki-laki
- b. Jenis rokok yang langsung menempel di mulut
- c. Usia 30-50 tahun
- d. Kondisi mulut secara klinis normal yaitu tidak terdapat kelainan yang berpengaruh pada mukosa mulut

Kelompok Bukan Perokok

- a. Tidak memiliki kebiasaan merokok
- b. Usia 30-50 tahun

2. Kriteria Eksklusi

Perokok dan Bukan Perokok

- a. Terdapat lesi hiperkeratotik
- b. Kebiasaan mengunyah tembakau
- c. Kebiasaan menyuntil
- d. Peminum alkohol

3.4.3 Besar Sampel

Rumus besar sampel yang digunakan adalah :

$$n_1 = n_2 = \left(\frac{Z\alpha\sqrt{2PQ} + Z\beta\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}}{P_1 - P_2} \right)^2$$

Keterangan :

n : Sampel Penelitian

$Z\alpha$: Kesalahan tipe 1 ditetapkan sebesar 5% sehingga $Z\alpha = 1,96$

$Z\beta$: Kesalahan tipe 2 ditetapkan sebesar 20% sehingga $Z\beta = 0,84$

P_1 : Proporsi tidak merokok, berdasarkan kepustakaan = $0,66^4$

P_2 : Proporsi merokok, berdasarkan kepustakaan = $0,34^4$

Q_1 : $1 - P_1 = 1 - 0,66 = 0,34$

Q_2 : $1 - P_2 = 1 - 0,34 = 0,66$

P : $\frac{(P_1 + P_2)}{2} = \frac{(0,66 + 0,34)}{2} = 0,5$

Q : $1 - P = 1 - 0,5 = 0,5$

Hasil perhitungan :

$$n_1 = n_2 = \left(\frac{1,96 \sqrt{2 \times 0,5 \times 0,5} + 0,84 \sqrt{0,66 \times 0,34 + 0,34 \times 0,66}}{0,66 - 0,34} \right)^2$$

$$n_1 = n_2 = 36 \text{ sampel}$$

Jadi sampel minimal yang digunakan dalam setiap kelompok adalah 36 sampel dan total sampel dalam penelitian ini adalah 72 sampel.

3.5 Teknik Pengumpulan Data

Teknik pengumpulan data dilakukan dengan menggunakan data primer yang diperlukan dalam penelitian meliputi : riwayat lamanya merokok, riwayat jenis rokok yang dihisap, riwayat jumlah rokok yang dihisap per hari. Data primer dalam penelitian diperoleh melalui wawancara langsung kepada responden di Kelurahan Karang Berombak.

3.5.1 Instrument Penelitian

Adapun instrument dari penelitian ini adalah :

A. Alat Penelitian

1. Masker
2. Sarung tangan
3. Pipet tetes
4. *Object glass*
5. *Cover glass*
6. Mikroskop CX22 Olympus
7. Spatel kayu
8. Pulpen
9. Tissue
10. Kertas label
11. Kapas
12. Wadah spesimen

B. Bahan Penelitian

1. Larutan *Methylene Blue*
2. Larutan eosin
3. Air/Aqua
4. Alkohol absolut 96%
5. Saline

3.5.2 Cara Kerja

3.5.2.1 Prosedur Pengambilan Dan Pewarnaan Sel

1. Pasien diberikan penjelasan secara lisan dan tulisan mengenai prosedur penelitian.
2. Pasien diberi *informed consent* dan pengisian kuisioner.
3. *Object glass* diberi label nama sampel dan pastikan *object glass* dalam keadaan kering serta bersih.
4. Pasien didudukan nyaman mungkin.
5. Pasien diinstruksikan untuk berkumur-kumur dengan aqua gelas yang disediakan.

6. Permukaan mukosa bukal dibersihkan dengan kapas yang ditetesi larutan saline.
7. Pengambilan spesimen dilakukan dengan mengkerok (*swab*) pada bagian bukal dengan menggunakan spatula kayu sebanyak 3 kali kerokan pada bagian yang sama dengan tekanan sedang.
8. Sampel yang didapat kemudian dioleskan keatas *object glass*, lalu sediaan dimasukkan kedalam wadah spesimen yang telah di isi dengan larutan fiksasi yaitu alkohol 96% selama 3-5 menit dan dikeringkan.
9. Sampel ditetaskan larutan eosin secara merata pada *object glass*, lalu diamkan selama 2-3 menit setelah itu bilas dengan air mengalir dan dikeringkan.
10. Sampel ditetaskan sedikit larutan *methylene blue* lalu diamkan selama 2-3 menit kemudian dibilas dengan air mengalir dan dikeringkan.
11. Sediaan ditutup dengan *cover glass* dan diamati dengan mikroskop digital.

3.5.2.2 Pengamatan Sel Epitel

Sediaan diperiksa dibawah mikroskop digital dengan pembesaran okuler 10x dan objektif 10x, label nomor disebelah kiri dan gelas penutup disebelah kanan, pengamatan dimulai dari ujung atas kiri kekanan sampai ujung kanan sediaan, dengan memindahkan 1/3 lapangan pandang dilanjutkan kebawah dan diperiksa hingga ujung kiri sampai seluruh sediaan diamati. Gambaran sitopatologis dengan perubahan sel dapat dilihat dibawah mikroskop berupa ditemukannya 12 sel piknotik yang dilihat per 1000 sel dengan pembesaran 10x.⁴⁴

3.6 Pengolahan dan Analisa Data

3.6.1 Pengolahan Data

Pada penelitian ini pengolahan data dilakukan setelah semua data terkumpul melalui beberapa tahap, yaitu :

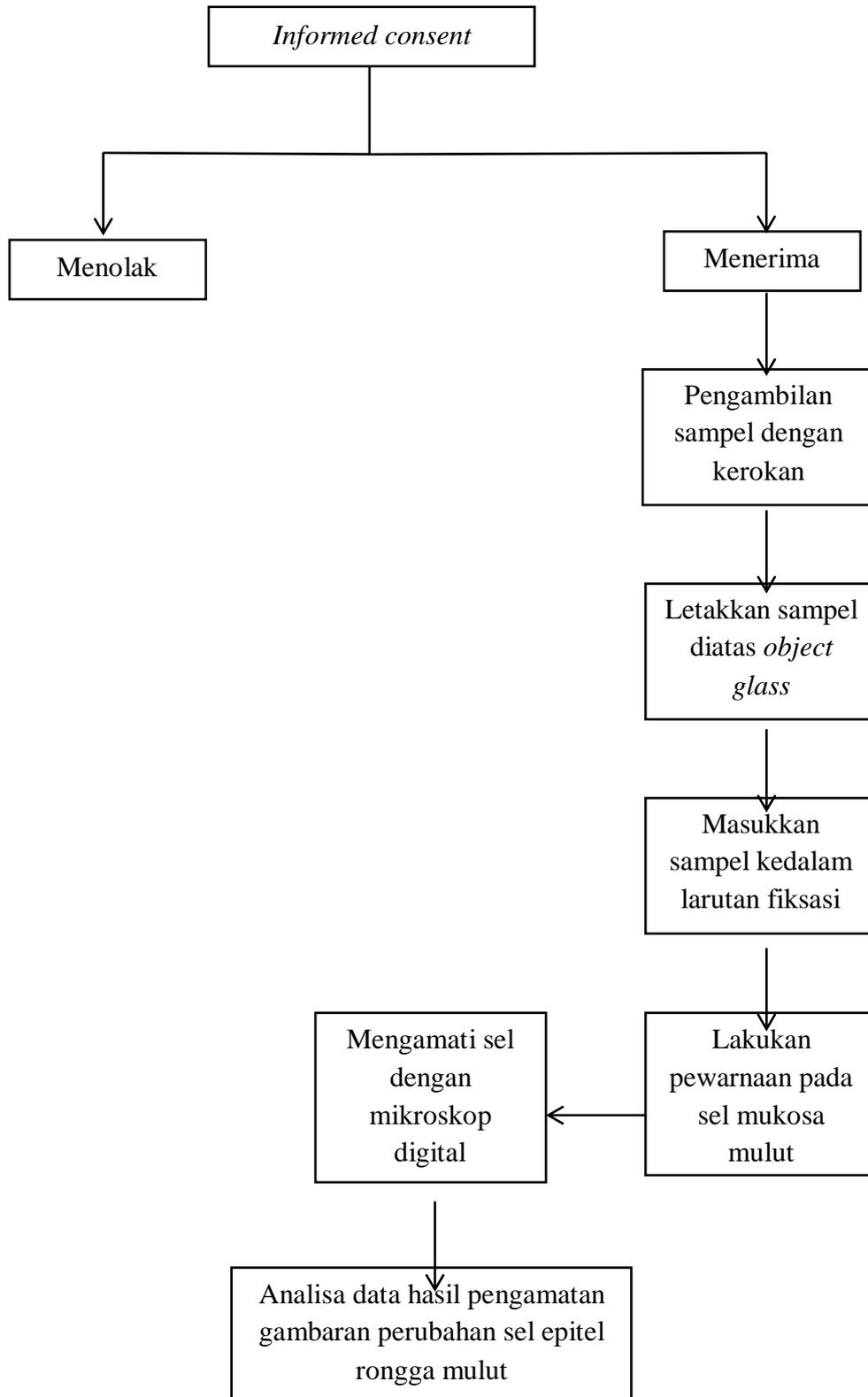
1. *Editing*, dilakukan untuk memeriksa ketepatan dan kelengkapan data yang telah dikumpulkan, apabila data belum lengkap ataupun terdapat kesalahan data.
2. *Coding*, dilakukan apabila data sudah terkumpul kemudian dikoreksi ketepatan dan kelengkapannya. Selanjutnya data diberikan kode oleh peneliti secara manual sebelum diolah ke dalam computer.
3. *Entry*, data yang telah dibersihkan kemudian dimasukkan ke dalam program computer.
4. *Cleaning*, pemeriksaan semua data yang telah dimasukkan kedalam komputer guna menghindari terjadinya kesalahan dalam pemasukan data.
5. *Saving*, menyimpan data untuk siap dianalisis.

3.6.2 Analisa Data

Data yang didapat dari setiap parameter (variabel) pengamatan akan dicatat dan disusun kedalam bentuk *table*. Data kuantitatif (*variable dependent*) yang didapatkan, diuji kemaknaannya terhadap kelompok perlakuan (*variable independent*) dengan bantuan program statistik komputer yaitu program *statistical product and service solution* (SPSS).

Data yang terkumpul dianalisis dengan menggunakan uji *Chi Square* jika tidak memenuhi syarat di uji dengan *Fisher Exact Test* untuk melihat hubungan antara merokok dengan terjadinya perubahan sel epitel di rongga mulut. Perhitungan statistik apabila nilai $p < 0.05$ maka H_0 ditolak yaitu terdapat hubungan signifikan antara merokok terhadap terjadinya perubahan sel epitel di rongga mulut. Apabila nilai $p > 0.05$ maka H_0 diterima yaitu tidak terdapat hubungan signifikan antara merokok terhadap terjadinya perubahan sel epitel di rongga mulut.⁴⁵

3.7 Kerangka Kerja



BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Kelurahan Karang Berombak, Kota Medan setelah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPEK) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dengan nomor : 611/KEPK/FKUMSU/2021. Jenis penelitian ini adalah analitik observasional dengan rancangan *cross sectional* yang dilakukan pada bulan Desember 2021. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perubahan sel epitel rongga mulut yang dinilai secara sitologi pada perokok aktif di Kelurahan Karang Berombak Tahun 2021.

Populasi pada penelitian ini adalah laki-laki perokok dan non perokok berusia 30-50 tahun. Sampel pada penelitian ini berjumlah 72 orang laki-laki yang terdiri dari 36 orang laki-laki perokok dan 36 orang laki-laki bukan perokok. Sebelum dilakukan pengambilan specimen pada mukosa bukal, responden diberikan penjelasan secara lisan tentang prosedur penelitian, serta menandatangani *informed consent* dan pengisian kuisioner. Sampel yang tersedia diseleksi sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan pengambilan spesimen pada mukosa bagian bukal rongga mulut dengan menggunakan spatel kayu.

Selanjutnya *object glass* diwarnai dengan pewarnaan sederhana menggunakan pewarnaan *methylene blue* dan eosin. Setelah dilakukan pewarnaan, *object glass* diteliti di bawah mikroskop untuk melihat ada atau tidaknya perubahan sel epitel pada rongga mulut. Hasil penelitian dianalisis dengan menggunakan uji *Chi Square Fisher Exact*, yang disajikan sebagai berikut.

4.1.1 Analisis Univariat

4.1.1.1 Karakteristik Sampel Penelitian

Tabel 4.1 Karakteristik Sampel Penelitian

Umur (Tahun)	Perokok		Bukan Perokok	
	n	%	n	%
30 – 35	9	25	13	36,1
36 – 40	14	38,9	8	22,2
41 – 45	6	16,7	9	25
46 – 50	7	19,4	6	16,7
Total	36	100	36	100

Dari tabel 4.1 di atas menjelaskan bahwa persentase tertinggi kelompok perokok adalah umur 36 – 40 tahun yaitu sebanyak 14 orang (38,9%) dan persentase terendah kelompok perokok adalah umur 41 – 45 tahun yaitu sebanyak 6 orang (16,7%). Persentase tertinggi kelompok bukan perokok adalah umur 30 – 35 tahun yaitu sebanyak 13 orang (36,1%) dan persentase terendah kelompok bukan perokok adalah umur 46 – 50 tahun (16,7%).

4.1.1.2 Distribusi Jenis Rokok Berdasarkan Bahan Dasar

Tabel 4.2 Distribusi Jenis Rokok Berdasarkan Bahan Dasar

Jenis Rokok	n	%
Rokok Putih Filter	12	33,3
Rokok Kretek Filter	9	25
Rokok Kretek Non-Filter	15	41,7
Total	36	100

Dari tabel 4.2 di atas menjelaskan bahwa jenis rokok yang paling bahaya terhadap terjadinya keganasan pada rongga mulut adalah rokok kretek non-filter yaitu sebanyak 15 orang (41,7%).

4.1.1.3 Distribusi Perokok Berdasarkan Derajat Merokok Menurut Indeks Brinkman

Tabel 4.3 Distribusi Perokok Berdasarkan Derajat Merokok Menurut Indeks Brinkman

Derajat Perokok	n	%
Ringan (<200 batang/tahun)	12	33,3
Sedang (200-599 batang/tahun)	14	38,9
Berat (≥600 batang/tahun)	10	27,8
Total	36	100

Dari tabel 4.3 di atas menjelaskan bahwa kategori perokok sedang mencapai frekuensi yang tertinggi yaitu sebanyak 14 orang (38,9%) diikuti dengan perokok ringan yaitu sebanyak 12 orang (33,3%) dan perokok berat yaitu sebanyak 10 orang (27,8%).

4.1.1.4 Distribusi Perokok Berdasarkan Lama Merokok

Tabel 4.4 Distribusi Perokok Berdasarkan Lama Merokok

Lama Merokok	n	%
≤10 tahun	10	27,8
>10 tahun	26	72,2
Total	36	100

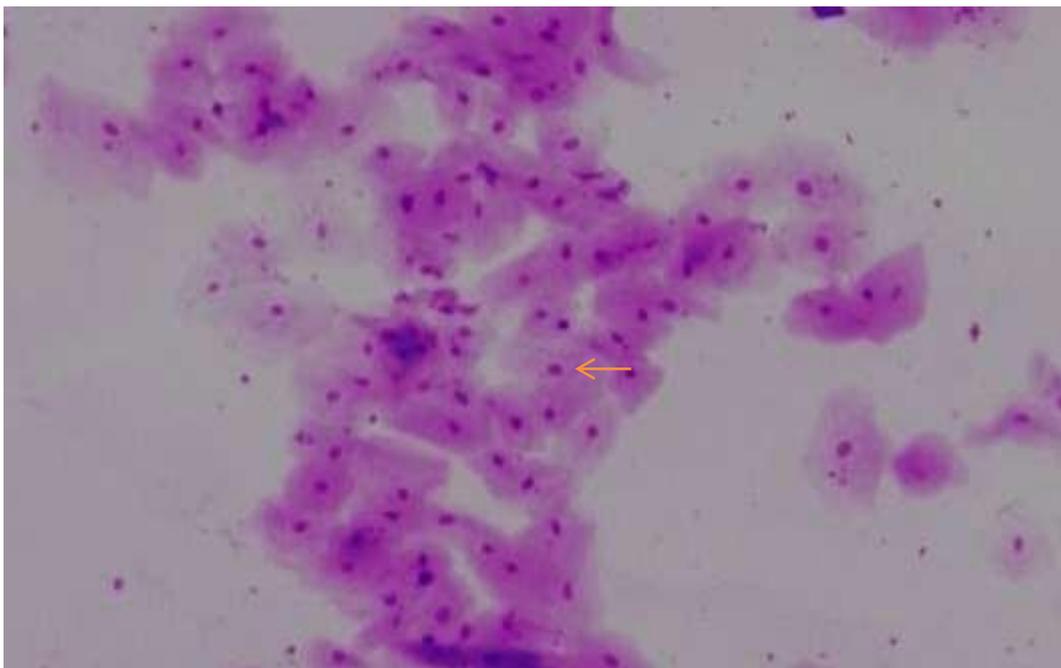
Dari tabel 4.4 di atas menunjukkan bahwa persentase tertinggi lamanya merokok adalah lebih dari 10 tahun sebanyak 26 orang (72,2%) diikuti dengan persentase lama merokok kurang dari 10 tahun sebanyak 10 orang (27,8%).

4.1.1.5 Prevalensi Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut

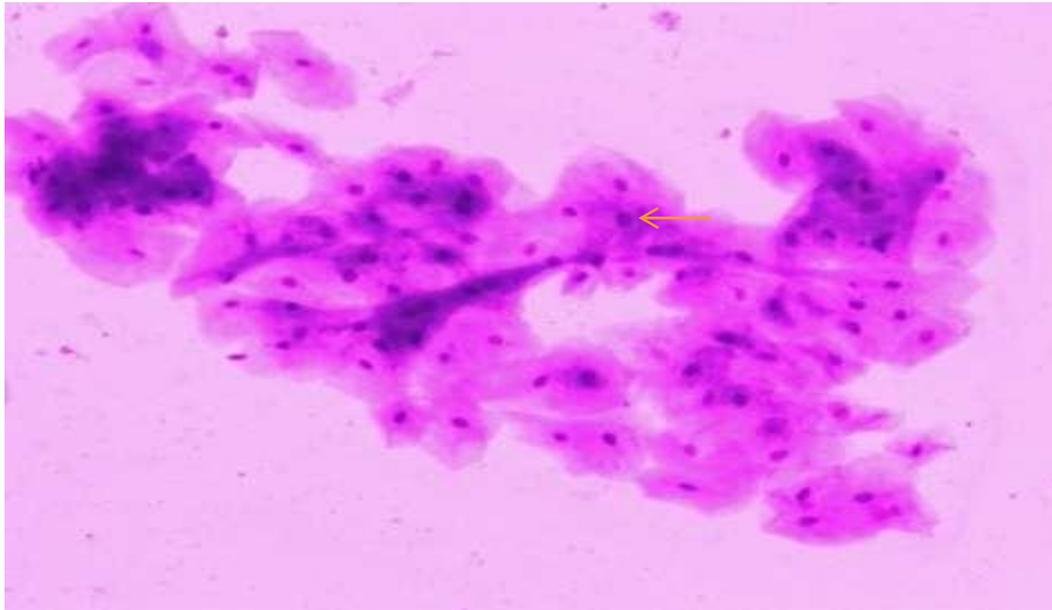
Tabel 4.5 Prevalensi Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut

Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut	Perokok		Bukan Perokok	
	n	%	n	%
Ya	14	38,9	0	0
Tidak	22	61,1	36	100
Total	36	100	36	100

Dari tabel 4.5 dapat dilihat bahwa perubahan sel epitel rongga mulut ditemukan pada 14 orang perokok (38,9%) dari jumlah subjek sebanyak 36 orang. Pada yang bukan perokok tidak ditemukan adanya perubahan sel epitel pada rongga mulut.



Gambar 4.16 Sel Epitel Mukosa Mulut pada Bukan Perokok



Gambar 4.17 Sel Epitel Mukosa Mulut pada Perokok

4.1.2 Analisis Bivariat

4.1.2.1 Uji *Chi Square Fisher Exact* Jenis Rokok Terhadap Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut

Tabel 4.6 Uji *Chi Square Fisher Exact* Jenis Rokok Terhadap Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut

Jenis Rokok	Perubahan Sel Epitel Rongga				Total	Nilai P
	Mulut					
	Tidak	Ya	n	%	n	
Rokok Putih Filter	11	91,7	1	8,3	12	100
Rokok Kretek Filter	7	77,8	2	22,2	9	100
Rokok Kretek Non-Filter	4	26,7	11	73,3	15	100
Total	22	65,4	14	34,6	36	100

Berdasarkan tabel uji *Chi Square* di atas, didapatkan nilai *Fisher's Exact Test Exact Sig. (2-sided)* yaitu 0.001 ($P < 0.05$) yang bermakna terdapat hubungan yang signifikan antara kedua variabel. Terdapat pengaruh antara jenis rokok yang dihisap terhadap perubahan sel epitel rongga mulut. (Hipotesis penelitian diterima)

4.1.2.2 Uji *Chi Square* Derajat Merokok Menurut Indeks Brinkman Terhadap Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut

Tabel 4.7 Uji *Chi Square* Derajat Merokok Menurut Indeks Brinkman Terhadap Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut

Derajat Perokok	Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut				Total	Nilai P	
	Tidak		Ya				
	n	%	n	%	n		%
Ringan (< 200 batang/tahun)	12	100	0	0	12	100	0.000
Sedang (200-599 batang/tahun)	9	64,3	5	35,7	14	100	
Berat (≥ 600 batang/tahun)	1	10	9	90	10	100	
Total	22	58,1	14	41,9	36	100	

Berdasarkan tabel uji *Chi Square* diatas, didapatkan nilai *Fisher's Exact Test Exact Sig. (2-sided)* yaitu 0.000 ($P < 0.05$) yang bermakna bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kedua variabel. Terdapat pengaruh antara jumlah batang rokok yang dihisap per hari terhadap perubahan sel epitel rongga mulut. (Hipotesis penelitian diterima).

4.1.2.3 Uji *Chi Square Fisher Exact* Lama Merokok Terhadap Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut

Tabel 4.8 Uji *Chi Square Fisher Exact* Lama Merokok Terhadap Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut

Lama Merokok	Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut				Total		Nilai P
	Tidak		Ya		N	%	
	n	%	n	%			
≤10 tahun	10	100	0	0	10	100	0.003
>10 tahun	12	46,2	14	53,8	26	100	
Total	22	73,1	14	26,9	36	100	

Berdasarkan tabel uji *Chi Square* di atas, didapatkan nilai *Fisher's Exact Test Exact Sig. (2-sided)* yaitu 0.003 ($P < 0.05$) yang bermakna terdapat hubungan yang signifikan antara kedua variabel. Terdapat pengaruh antara lama merokok terhadap perubahan sel epitel rongga mulut. (Hipotesis penelitian diterima)

4.1.2.4 Uji *Chi Square Fisher Exact* Antara Perokok Dan Bukan Perokok Terhadap Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut

Tabel 4.9 Uji *Chi Square Fisher Exact* Antara Perokok dan Bukan Perokok Terhadap Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut

Kelompok	Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut				Total	Nilai P	
	Tidak		Ya				
	n	%	n	%	n	%	
Perokok	22	61,1	14	38,9	36	100	0.000
Bukan Perokok	36	100	0	0	36	100	
Total	58	80,5	14	19,5	72	100	

Berdasarkan tabel uji *Chi Square* di atas, didapatkan nilai *Pearson Chi-Square Exact Sig. (2-sided)* yaitu 0.000 ($P < 0.05$) yang bermakna terdapat hubungan yang signifikan antara kedua variabel. Terdapat perbedaan perubahan sel epitel rongga mulut pada perokok dan bukan perokok. (Hipotesis penelitian diterima)

4.2 Pembahasan

Penelitian ini didapatkan jumlah sampel sebanyak 36 orang perokok dan 36 orang bukan perokok yang berjenis kelamin laki-laki. Menurut Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 prevalensi merokok di Indonesia sebesar 24,3% dan di Sumatera Utara prevalensi merokok masuk dalam peringkat 14 dari 34 provinsi yakni 22,4% dengan presentasi perokok laki-laki sebanyak 47,3%.⁴

Berdasarkan hasil penelitian tabel 4.1 didapatkan distribusi kelompok umur yang paling banyak merokok adalah usia 36-40 tahun yaitu sebanyak 14 orang (38,9%), dibandingkan dengan usia 30-35 tahun yaitu sebanyak 9 orang (25%), usia 41-45 tahun yaitu sebanyak 6 orang (16,7%) dan usia 46-50 tahun sebanyak 7 orang (19,4%). Penelitian ini sesuai dengan data RISKESDAS (2018), bahwa perokok paling banyak berusia 36-40 tahun yaitu sebesar 32%.⁴ Hal ini juga sesuai dengan penelitian Asiking, dkk (2016), yang menyatakan bahwa karakteristik responden perokok yang paling banyak pada penelitian yaitu pada umur 36-40 tahun.⁴⁶ Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian Mariani (2018), yang menyatakan bahwa dari total 71 responden yang paling aktif merokok adalah pada usia 36-40 tahun yaitu sebanyak 35 orang (49,2%).⁴⁷ Hal ini dikarenakan pada usia 36-40 tahun termasuk dalam usia produktif yang harus bekerja untuk mencari pendapatan bagi kelanjutan hidup keluarga sehingga dapat memberikan efek stress yang tinggi. Perilaku merokok disebabkan karena terdapat zat berupa nikotin yang mempunyai fungsi menciptakan perasaan nyaman, oleh karena itu merokok merupakan cara untuk mengatasi rasa stress.⁴⁸

Hasil penelitian pada tabel 4.2 menunjukkan jenis rokok yang diminati oleh responden pada penelitian ini adalah rokok kretek non-filter yaitu sebanyak 15 orang (41,7%), dibandingkan dengan rokok putih filter yaitu sebanyak 12 orang (33,3%) dan rokok kretek filter yaitu sebanyak 9 orang (25%). Hal ini sesuai dengan data dari *Global Youth Tobacco Survey* (2019), menyatakan bahwa masyarakat Indonesia lebih menyukai rokok kretek (75%) dibandingkan rokok putih.² Hasil penelitian ini juga sejalan dengan data RISKESDAS (2018), yang menyatakan bahwa jenis rokok yang paling banyak dihisap oleh masyarakat di Indonesia adalah rokok kretek (67,8%).⁴

Penelitian ini juga sesuai dengan yang dilakukan oleh Mariani (2018), yang menyatakan bahwa jenis rokok yang dikonsumsi pada responden adalah rokok kretek non-filter yaitu sebanyak 37 responden (52,1%).⁴⁷ Hal ini dikarenakan rokok kretek lebih umum dikonsumsi di Indonesia karena rokok ini mengandung campuran tembakau dengan cengkeh dan minyak cengkeh yang memiliki aroma khas. Selain itu perbedaan antara rokok kretek dengan rokok putih adalah kandungan eugenol pada rokok kretek yang dapat menimbulkan efek psikotropika, anestetik lokal, juga bersifat racun yang dapat meningkatkan risiko penyakit lebih lanjut. Selain itu rokok kretek lebih banyak mengandung tar, nikotin, dan karbonmonoksida sehingga perokok dengan rokok kretek lebih berisiko terjadinya perubahan sel epitel pada rongga mulut dibanding merokok dengan rokok putih.^{10,49}

Berdasarkan hasil penelitian tabel 4.3 terhadap derajat merokok, didapatkan bahwa derajat sedang merupakan responden terbanyak pada penelitian ini yaitu sebanyak 14 orang (38,9%), diikuti dengan derajat ringan yaitu sebanyak 12 orang (33,3%) dan derajat berat yaitu sebanyak 10 orang (27,8%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Tatun, dkk (2015) yang menyatakan bahwa derajat merokok terbanyak adalah derajat sedang dengan jumlah responden sebanyak 45 orang (63,3%).⁵⁰ Pada penelitian Tambunan, dkk (2019) menyatakan bahwa derajat merokok paling banyak adalah derajat merokok sedang yaitu sebanyak 31 orang (47,7%).⁵¹ Hal ini disebabkan karena banyaknya jumlah rokok yang dihisap per hari dipengaruhi oleh nikotin yang terkandung dalam rokok yang menimbulkan efek ketergantungan bagi para perokok sehingga membuat perokok terus menambah jumlah rokok yang dihisap.⁵²

Hasil penelitian pada tabel 4.4 menunjukkan bahwa responden yang memiliki kebiasaan lama merokok paling banyak adalah lebih dari 10 tahun yaitu sebanyak 31 orang (86,1%) diikuti dengan lama merokok kurang dari 10 tahun sebanyak 5 orang (13,1%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Mariani (2018), didapatkan bahwa lama waktu merokok sebagian besar pada responden di penelitian ini yaitu lebih dari 10 tahun dengan jumlah responden sebanyak 24 responden (33,8%).⁴⁷

Pada penelitian Monika (2016), menyatakan bahwa terdapat responden yang sudah merokok selama lebih dari 10 tahun sebanyak 37 responden (48,7%).⁹ Hal ini dikarenakan terdapat suatu zat dalam kandungan rokok yang dapat menimbulkan efek ketergantungan pada perokok. Salah satu zat yang terdapat dalam rokok adalah nikotin. Zat ini mempunyai efek adiksi, sehingga orang-orang yang merokok menjadi ketergantungan terhadap rokok tersebut. Hal inilah yang membuat sebagian orang merokok sampai puluhan tahun lamanya.⁴⁷

Selama penelitian dilaksanakan, didapatkan bahwa 14 orang perokok (38,9%) mengalami perubahan sel epitel pada rongga mulut. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Patel, dkk (2020) dengan jumlah sampel 120 orang, didapatkan 30 orang perokok (25%) mengalami lesi leukoplakia pada rongga mulut dengan dysplasia ringan.⁵³ Hasil penelitian ini juga didukung oleh penelitian Priya, dkk (2018), yang menyatakan bahwa dari 39 orang yang merokok didapatkan bahwa 12 orang perokok (30,8%) mengalami lesi leukoplakia pada rongga mulut.⁵⁴ Hal ini disebabkan karena merokok memiliki peran penting dalam perkembangan terjadinya dysplasia pada leukoplakia rongga mulut. Ditemukan bahwa pada perokok memiliki risiko sebesar 9 kali lebih besar untuk terjadinya dysplasia pada rongga mulut dibandingkan yang bukan perokok.⁵⁵

Hasil penelitian pada tabel 4.6 diketahui bahwa perubahan sel epitel rongga mulut lebih banyak terjadi pada responden yang menghisap jenis rokok kretek non-filter yaitu sebanyak 11 orang (73,3%). Hal ini sesuai dengan penelitian Kumar (2015), yang menyatakan bahwa dari total 2970 responden yang merokok dengan jenis rokok kretek non-filter, 136 responden (11%) diantaranya mengalami perubahan sel epitel pada rongga mulut.⁵⁶ Hasil penelitian ini juga didukung oleh penelitian Tatapudi, dkk (2016), yang menyatakan bahwa kejadian leukoplakia lebih banyak ditemukan pada kelompok perokok tembakau yaitu sebanyak 33 responden (61,2%).⁵⁷ Perubahan pada sel epitel rongga mulut ini disebabkan oleh efek tembakau pada rokok yang nantinya akan berkembang menjadi sel prakanker. Hal ini dikarenakan pada rokok kretek memiliki campuran tembakau dan cengkeh yang dapat meningkatkan suhu rokok saat dibakar,

sehingga meningkatkan gas karbonmonoksida dan nikotin yang memberikan toksisitas yang lebih tinggi pada mukosa mulut sehingga meningkatkan risiko terjadinya perubahan sel epitel pada rongga mulut.^{10,53} Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara jenis rokok yang dihisap dengan terjadinya perubahan sel epitel rongga mulut (nilai $P = 0.001$)

Berdasarkan hasil penelitian pada tabel 4.7 jumlah responden yang mengalami perubahan sel epitel rongga mulut paling banyak terdapat pada perokok berat yaitu sebanyak 9 responden (90%). Hal ini sesuai dengan penelitian Djokja (2013), yang menyatakan bahwa terdapat perubahan sel epitel rongga mulut pada perokok berat yaitu sebanyak 13 responden (16,25%).⁵⁸ Hasil penelitian ini juga didukung oleh penelitian Amtha (2014), yang menyatakan bahwa pada perokok berat memiliki 4 kali peningkatan risiko untuk terjadinya kanker mulut.¹⁰ Hal ini diakibatkan oleh banyaknya asap tembakau yang terpapar pada mukosa rongga mulut pada perokok sehingga menyebabkan iritasi yang kemungkinan akan memunculkan sebuah lesi pada rongga mulut.⁵¹ Hasil yang diperoleh menunjukkan hubungan yang signifikan antara derajat perokok dengan terjadinya perubahan sel epitel rongga mulut (nilai $P = 0.000$).

Berdasarkan hasil penelitian pada tabel 4.8 memperlihatkan perubahan sel epitel rongga mulut paling banyak terjadi pada responden dengan lama merokok lebih dari 10 tahun yaitu sebanyak 14 responden (53,8%). Hal ini sesuai dengan penelitian Djokja (2013), yang menyatakan bahwa dari 65 orang yang merokok lebih dari 10 tahun, sebanyak 61 orang (38,1%) mengalami perubahan sel epitel rongga mulut.⁵⁸ Hasil penelitian ini juga didukung oleh penelitian Amtha (2014), yang menyatakan bahwa merokok lebih dari 10 tahun dapat meningkatkan risiko 2 kali lipat untuk terjadinya kanker rongga mulut.¹⁰ Hal ini juga sesuai dengan penelitian Ghosh, dkk (2017), yang menyatakan bahwa dari 29 responden yang merokok terdapat 4 responden yang merokok lebih dari 10 tahun mengalami lesi prakanker pada rongga mulut.⁵⁹ Hal ini terjadi karena merokok menghasilkan asap panas yang dapat mengiritasi jaringan mukosa mulut. Paparan iritasi rokok yang berlangsung lama dan terus-menerus akan menyebabkan jejas pada jaringan mukosa mulut.

Sehingga mukosa rongga mulut akan menjadi lebih tebal dan tampak sebagai bercak berwarna putih.⁵¹ Hasil penelitian menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara lama merokok dengan terjadinya perubahan sel epitel pada rongga mulut (nilai $P = 0.003$).

Berdasarkan hasil penelitian pada tabel 4.9 dapat dilihat bahwa dari 36 orang yang perokok tidak terjadinya perubahan sel epitel rongga mulut yaitu sebanyak 22 orang (61,1%) dan terjadinya perubahan sel epitel rongga mulut yaitu sebanyak 14 orang (38,1%) dan dari 36 orang yang bukan perokok tidak terjadinya perubahan sel epitel rongga mulut sebanyak 36 orang (100%) dan terjadinya perubahan sel epitel rongga mulut yaitu sebanyak 0 orang (0%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Fernandez (2017), yang menyatakan bahwa merokok berpengaruh secara signifikan terhadap terjadinya dysplasia dibandingkan dengan yang tidak merokok.⁶⁰ Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian Lima, dkk (2012), yang menyatakan bahwa terdapat 56 responden perokok yang mengalami perubahan sel epitel berbentuk dysplasia pada rongga mulut. Pada penelitian ini terdapat hubungan yang signifikan antara merokok dengan terjadinya dysplasia.⁶¹ Hal ini dikarenakan pada perokok menyebabkan terjadinya efek paparan genotoksik secara langsung pada mukosa rongga mulut baik pada saat merokok maupun pada saat menghirup asap rokok. Akibatnya sel-sel pada mukosa bukal dapat memetabolisme suatu agen karsinogenik menjadi suatu produk yang reaktif. Oleh karena itu, kerusakan DNA yang dialami pada perokok akan menyebabkan perkembangan gejala klinis yaitu terjadinya lesi *pre-malignant* dan *malignant* pada mukosa rongga mulut.⁶² Hasil penelitian menunjukkan nilai $P = 0.000$ sehingga nilai $p < \alpha (0,05)$. Dengan demikian ditarik kesimpulan H_0 ditolak dan Hipotesis ada hubungan antara perubahan sel epitel rongga mulut pada perokok dan bukan perokok diterima.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa :

1. Terdapat perbedaan sitologi sel epitel rongga mulut antara perokok dan bukan perokok
2. Terdapat perbedaan sitologi sel epitel rongga mulut terhadap jenis rokok yang dihisap
3. Terdapat perbedaan sitologi sel epitel rongga mulut terhadap derajat perokok.
4. Terdapat perbedaan sitologi sel epitel rongga mulut terhadap lama merokok.

5.2 Saran

Dari seluruh proses penelitian yang telah dilakukan peneliti dalam melaksanakan penelitian ini, maka peneliti memberikan beberapa saran kepada peneliti selanjutnya yaitu:

1. Diharapkan penelitian lebih lanjut dapat menggunakan alat kerokan rongga mulut seperti cytobrush.
2. Diharapkan penelitian lebih lanjut dapat memperbanyak jenis rokok yang dihisap pada perokok seperti: rokok pipa, rokok elektrik dan cerutu.
3. Diharapkan pada penelitian selanjutnya dapat melakukan pengukuran terhadap diameter nukleus dan sitoplasma pada perokok dan bukan perokok.

DAFTAR PUSTAKA

1. Greaves L. The Meanings of Smoking to Women and Their Implications for Cessation. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(2):1450.
2. Survey GYT. Factsheet Global Youth Tobacco Survey Of Indonesia 2019. Published 2019. Accessed June 23, 2021.
3. Kemenkes RI. Laporan Provinsi Sumatera Utara Riskesdas 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Published 2018. Accessed June 9, 2021. <http://www.litbang.kemkes.go.id:8080/handle/123456789/84372>
4. Kemenkes RI. Laporan Nasional Riskesdas 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Published 2018. Accessed June 9, 2021. <http://repository.litbang.kemkes.go.id/3514/>
5. Puspawati PR, Kristina SA, Wiedyaningsih C. Dampak Merokok Terhadap Kematian Dini Akibat Kanker di Indonesia: Estimasi Years of Life Lost (YLL). *Maj Farm*. 2020;16(1):104.
6. Agung IG, Siddhi M, Setiawan IGB. Angka Kejadian Kanker Rongga Mulut Pada Pasien Di RSUP Sanglah Dengan Riwayat Merokok Dan Minum Minuman Beralkohol Dalam Periode Januari 2015 – Juni 2016. *E-Jurnal Med*. 2018;7(1):34.
7. Marmanik T. Hubungan Jenis Rokok Dan Derajat Merokok Terhadap Status Kesehatan Masyarakat Di Desa Tegal Mukti Kecamatan Negeri Besar Kabupaten Way Kanan. Published online 2021.
8. Anbalagan P. Prevalence Of Oral Lesion Associated With Tobacco Use Among Patients Visiting K.S.R Institute Of Dental Science & Research, Tiruchengode- A cross Sectional Observational Study. The Tamil Nadu DR. M.G.R Medical University. Published 2018. Accessed June 23, 2021.
9. Sekeon MS, Wantania F, Mintjelungan CN. Prevalensi Smoker'S Melanosis Pada Laki-Laki Perokok Di Tinjau Dari Lama Merokok Di Desa Kanonang 1 Kecamatan Kawangkoan Barat. *PHARMACONJurnal Ilm Farm*. 2016;5(1):109-114.
10. Amtha R, Razak IA, Basuki B, et al. Tobacco (Kretek) smoking, betel quid chewing and risk of oral cancer in a selected Jakarta population. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2014;15(20):8673-8678.
11. Naderi MJ, Semyari H, Elahinia Z. The Impact of Smoking on Gingiva: a Histopathological Study. *Irian J Pathol*. 2015;10(3):214-220.
12. Nelis S, Putri IE, Machmud R, et al. Hubungan Kebiasaan Merokok dengan Status Kesehatan Jaringan Periodontal. *Stomatognatic*. 2015;12(2):71-74.
13. Nomura H, Sakamoto K, Sugihara T, et al. Oral Leukoplakia, A Precancerous Lesion Of Squamous Cell Carcinoma, In Patients With Long-Term Pegylated Liposomal Doxorubicin Treatment. *Med (United States)*. 2018;97(7):2-4.
14. Berkovitz B, Holland G, Moxham B. *Oral Anatomy, Histology & Embryology*. 5th ed. Elsevier; 2018.
15. Nanci A. Ten Cate's Oral Histology Development, Structure, and Function. In: 9th ed. Elsevier; 2018:273-278.
16. Kumar G. *Orban's Oral Histology & Embryology*. 14th ed. Elsevier; 2015.

17. Parwati E. Pengaruh Merokok Pada Perokok Aktif dan Perokok Pasif Terhadap Kadar Trigliserida. *STIKes Surya Mitra Husada*. 2018;53(9):1-2.
18. Sumerti NN. Merokok dan Efeknya Terhadap Kesehatan Gigi dan Rongga Mulut. *Kesehat Gigi*. 2016;4(2):49-50. <http://repository.poltekkes-denpasar.ac.id/187/1/1.Sumerti.pdf>
19. BMJ. Nicotine And Health. *Drug Ther Bull*. 2014;52(7):78-81.
20. Dorey A, Scheerlinck P, Nguyen H, Albertson T. Acute and Chronic Carbon Monoxide Toxicity from Tobacco Smoking. *Mil Med*. 2020;185(1-2):61-67.
21. Kusuma DA, Yuwono SS, Wulan SN. Studi Kadar Nikotin dan Tar Sembilan Merk Rokok Kretek Filter yang Beredar di Wilayah Kabupaten Nganjuk. *J Teknol Pertan*. 2012;5(3):151-155.
22. Zata A. Hubungan Derajat Keasaman (pH) Saliva Dengan Tingkat Keparahan Merokok Berdasarkan Index Brinkman. *J Kesehat Syarif Hidayatullah*. 2016;1(1):31-23.
23. Metgud R, Neelesh BT. Effect Of Staining Procedures On The Results Of Micronucleus Assay In The Exfoliated Buccal Mucosal Cells Of Smokers And Nonsmokers: A Pilot Study. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(2):372-373.
24. World Health Organisation. Every year people die from tobacco. *East Mediterr Heal J*. 2020;26(1):85-87.
25. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins Basic Pathology. In: 9th ed. Elsevier; 2013:184-186.
26. Ritonga SW, Nurhamidah N, Lestari C. Pengaruh Budaya Makan Sirih Terhadap Penyakit Periodontal Pada Masyarakat Di Desa Tanjung Medan Kecamatan Bilah Barat Labuhan Batu. *B-Dent, J Kedokt Gigi Univ Baiturrahmah*. 2019;4(1):45-51.
27. Susilo D. Pola Sitologi Lesi Mukosa Penyirih Yang Dihubungkan Dengan Frekuensi Menyirih Dan Durasi Menyirih Pada Wanita 40-60 Tahun Yang Mempunyai Kebiasaan Menyirih Di Desa Durin Simbelang Kecamatan Pancur Batu. Published online 2010.
28. Hervina, Syahriel D, Haryani ID. Gambaran Status Kebersihan Gigi Dan Mulut Serta Kebutuhan Perawatan Periodontal Pada Remaja Yang Mengonsumsi Alkohol. *J Bakti Sar*. 2020;09(02):120-127.
29. Albuquerque DM da S, Cunha JLS, Roza ALOC, et al. Oral Pigmented Lesions: A Retrospective Analysis From Brazil. *Oral Med Pathol*. 2021;26(3):285-287.
30. Van der waal I. Atlas of Oral Diseases : A Guide for Daily Practice. In: Springer US; 2016:40-138.
31. Huang BW, Lin C wei, Lee YP, Chiang CP. Differential Diagnosis Between Leukoedema And White Spongy Nevus. *J Dent Sci*. 2020;15(4):554-555.
32. Prabowo DM. Nicotine Stomatitis in Smokers : A Case Report. *J Dentomaxillofacial Sci*. 2018;3(1):58-60.
33. Carrard VC, Van Der Waal I. A Clinical Diagnosis Of Oral Leukoplakia; A Guide For Dentists. *Oral Med Pathol*. 2018;23(1):59-62. doi:10.4317/medoral.22292

34. Wong TSC, Wiesenfeld D. Oral Cancer. *Aust Dent J.* 2018;63(1):91-93. doi:10.1111/adj.12594
35. Sari RK, Hendarti HT, Soebadi B, Hadi P, Radithia D, P AE. Hubungan Ekspresi Ki67 Terhadap Derajat Displasia Pada Epitel Mukosa Lidah Rattus norvegicus yang Dipapar Asap Rokok. *Dent J.* 2019;6(2):76-87.
36. Gupta S, Jawanda MK, Madhushankari GS. Current Challenges And The Diagnostic Pitfalls In The Grading Of Epithelial Dysplasia In Oral Potentially Malignant Disorders: A Review. *J Oral Biol Craniofacial Res.* 2020;10(4):790-794.
37. Sunavala-Dossabhoy G, Abreo F, Timiri Shanmugam PS, Caldito G. Histopathologic Grading Of Oral Mucositis. *Oral Dis.* 2015;21(3):355-360.
38. Müller S. Frictional Keratosis, Contact Keratosis and Smokeless Tobacco Keratosis: Features of Reactive White Lesions of the Oral Mucosa. *Head Neck Pathol.* 2019;13(1):16-24.
39. De M, Batista S, De LM, Guerra EN da S, MELO NS de. Virtual Database of Exfoliative Cytology in Mouth Injuries. *Oral Sci.* 2010;2(1):19-20.
40. Sabirin IPR. Sitopatologi Eksfoliatif Mukosa Oral sebagai Pemeriksaan Penunjang di Kedokteran Gigi. *J Kedokt Dan Kesehat.* 2015;2(1):157-161.
41. Rahmawati A, Tofrizal T, Yenita Y, Nurhajah S. Gambaran Sitologi Eksfoliatif Pada Apusan Mukosa Mulut Murid SD Negeri 13 Sungai Buluh Batang Anai Padang Pariaman. *J Kesehat Andalas.* 2018;7(2):247-248. doi:10.25077/jka.v7i2.809
42. Susanto F. Akurasi Diagnostik Sitologi Imprin Dan Frozen Section Dibandingkan Histopatologi Di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan Tahun 2018. 2020;1(1):9-11.
43. Nanayakkara PGCL, Dissanayaka WL, Nanayakkara BG, Amaratunga EAPD, Tilakaratne WM. Comparison Of Spatula And Cytobrush Cytological Techniques In Early Detection Of Oral Malignant And Premalignant Lesions: A Prospective And Blinded Study. *J Oral Pathol Med.* 2016;45(4):268-274
44. Tandelilin RT, Widita E, Puspita RM, Mun TS. Analisis Sitogenetik Sel Epitel Mukosa Bukal Pekerja Stasiun Pengisi Bahan Bakar Umum Di Kota Yogyakarta. *J Teknosains.* 2021;10(2):160. doi:10.22146/teknosains.43852
45. Dahlan S. Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan. In: Edisi 3. Salemba Medika; 2011:2-28.
46. Rottie WAJ, Malara R, Program. Hubungan Merokok Dengan Kesehatan Gigi Dan Mulut Pada Pria Dewasa Di Desa Poyowa Kecil Kecamatan Kotamobagu Selatan Kota Kotamobagu. *J Keperawatan UNSRAT.* 2016;4(1):106196.
47. Mariani KR, Kartini K. Derajat Merokok Berhubungan Dengan Kadar Hemoglobin Pada Pria Usia 30-40 Tahun. *J Biomedika dan Kesehat.* 2018;1(1):85-92.
48. Amira I, Hendrawati. Tingkat Stress Dengan Perilaku Merokok Pada Remaja Laki-Laki. *J Kesehat.* 2018;14(1):1-5.
49. Siagian D. Perbedaan Kadar Serum Interleukin-6 pada Kanker Paru Perokok dan Tidak Perokok. Published online 2018:71-72.

50. Tatun R, Icksan AG, Syahrudin E, Kekalih A. Gambaran CT Scan Toraks Sesuai dengan Jenis Sitologi / Histologi pada Pasien Kanker Paru yang Merokok Lung Cancer CT Scan Findings in Smoker Patients Based on Cytology / Histology. 2015;3(3).
51. Tambunan MA, Suling PL, Mintjelungan CN. Hubungan antara Kebiasaan Merokok dengan Angka Kejadian Lesi yang Diduga Stomatitis Nikotina pada Masyarakat Desa Ongkaw Dua. *e-CliniC*. 2019;7(2).
52. Wijaya RE, Pangemanan DHC, Mintjelungan C. Gambaran Lesi Yang Diduga Leukoplakia Akibat Kebiasaan Merokok Pada Sopir. *Pharmacon*. 2015;4(4):34-39.
53. Patel U, Shah R, Patel A, Shah S, Patel D, Patel A. Effect Of Tobacco In Human Oral Leukoplakia: A Cytomorphometric Analysis. *Med Pharm Reports*. 2020;93(3):273-279. doi:10.15386/mpr-1439
54. Priya K, Srinivas P, Devaki T. Evaluation of the Prevalence of Oral Mucosal Lesions in a Population of Eastern Coast of South India. 2018;8:396-401.
55. Nayak S, Chandra S, Mehrotra D, et al. Effect Of Tobacco, Alcohol, And Smoking Habits In Oral Precancer With Histological Proven Epithelial Dysplasia. *J Oral Biol Craniofacial Res*. 2012;2(3):159-162. doi:10.1016/j.jobcr.2012.10.008
56. Kumar S, Muniyandi M. Tobacco Use And Oral Leukoplakia: Cross-Sectional Study Among The Gond Tribe In Madhya Pradesh. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2015;16(4):1515-1518.
57. Naveen-Kumar B, Tatapudi R, Sudhakara-Reddy R, Alapati S, Pavani K, Sai-Praveen KN. Various Forms Of Tobacco Usage And Its Associated Oral Mucosal Lesions. *J Clin Exp Dent*. 2016;8(2):e172-e177.
58. Djokja RM, Lampus BS, Mintjelungan C. Gambaran Perokok Dan Angka Kejadian Lesi Mukosa Mulut Di Desa Monsongan Kecamatan Banggai Tengah. *e-GIGI*. 2013;1(1):38-44.
59. Ghosh S, Pal S, Ghatak S, Saha S, Biswas S, Srivastava P. A Clinicopathologic And Epidemiologic Study Of Chronic White Lesions In The Oral Mucosa. *Ear, Nose Throat J*. 2017;96(8):E13.
60. Granero Fernandez M, Lopez-Jornet P. Association Between Smoking, Glycaemia, Blood Lipoproteins And Risk Of Oral Leukoplakia. *Aust Dent J*. 2017;62(1):47-51.
61. Lima JS, Pinto DDS, De Sousa SOM, Corrêa L. Oral Leukoplakia Manifests Differently In Smokers And Non-Smokers. *Braz Oral Res*. 2012;26(6):543-549.
62. Rahmah N, Dewi N, Rahardja SD. Analisis Sitogenik Mikronukleus Mukosa Bukal Pada Perokok Aktif Dan Pasif. *J Kedokt Gigi*. 2016;1(1):15-20.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar Penjelasan Calon Responden Penelitian

LEMBAR PENJELASAN CALON RESPONDEN PENELITIAN

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Nama saya Refangga Sudi Wardana, sedang menjalankan Program Studi Sarjana di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Saya sedang melakukan penelitian yang berjudul **“Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut Yang Dinilai Secara Sitologi Pada Perokok Aktif Di Kota Medan Tahun 2021”**.

Saya mengikutsertakan bapak dalam penelitian yang bertujuan untuk mengetahui apakah ada hubungan merokok dengan perubahan yang terjadi pada sel epitel rongga mulut. Perubahan sel epitel hanya dapat dilihat dengan menggunakan mikroskop, akan tetapi apabila sudah muncul lesi pada mukosa rongga mulut harus segera diperiksakan ke dokter. Manfaat umum penelitian ini dapat memberikan informasi kepada Bapak mengenai dampak merokok terhadap rongga mulut sehingga dapat menyebabkan terjadinya penyakit leukoplakia serta menyadari efek rokok yang sangat merugikan bagi kesehatan rongga mulut supaya Bapak dapat mengurangi kebiasaan merokok.

Penelitian ini bersifat sukarela dan tanpa adanya paksaan. Bapak boleh menolak jika memang tidak bersedia. Setiap data yang ada dalam penelitian ini akan dirahasiakan dan hanya digunakan untuk kepentingan penelitian semata. Untuk penelitian ini Bapak tidak dikenakan biaya apapun, bila membutuhkan penjelasan maka dapat menghubungi saya:

Nama : Refangga Sudi Wardana

Alamat : Jln. Karya Gg. Restu No. 50

No. Hp : 082276566976

Terima kasih saya ucapkan kepada Bapak yang telah bersedia menjadi responden dalam penelitian ini yang dengan sukarela menjadi partisipan dan akan menyumbangkan sesuatu yang berguna bagi ilmu pengetahuan.

Setelah memahami berbagai hal menyangkut penelitian ini diharapkan Bapak bersedia mengisi lembar persetujuan yang telah saya persiapkan.

Medan, 29 November 2021
Peneliti

Refangga Sudi Wardana

Lampiran 2. Lembar *Informed Consent*

INFORMED CONSENT
(LEMBAR PERSETUJUAN RESPONDEN)

Saya yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama :
Umur :
Alamat :
Pekerjaan :
No. HP :

Dengan ini menyatakan bersedia untuk berpartisipasi dalam penelitian yang dilakukan oleh sdr. Refangga Sudi Wardana dengan judul “**Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut Yang Dinilai Secara Sitologi Pada Perokok Aktif Di Kota Medan Tahun 2021**”. Oleh peneliti, saya diminta untuk menjawab pernyataan penelitian secara jujur dan apa adanya.

Saya mengerti bahwa tidak ada resiko yang terjadi kepada saya dalam partisipasi saya pada penelitian ini. Apabila ada pertanyaan yang menimbulkan respon emosional, merasa tidak nyaman atau berakibat negatif terhadap saya, saya berhak menghentikan atau mengundurkan diri dari penelitian ini. Dan saya mengerti bahwa data dan identitas yang diambil terhadap saya semata - mata hanya untuk kepentingan penelitian dalam hal pengolahan data pada penelitian ini saja dan sifatnya dirahasiakan.

Medan, 2021

(Nama Responden Penelitian)

Lampiran 3. Lembar Kuesioner Penelitian**LEMBAR KUISIONER PENELITIAN
PERUBAHAN SEL EPITEL RONGGA MULUT YANG DINILAI SECARA
SITOLOGI PADA PEROKOK AKTIF DI KOTA MEDAN TAHUN 2021**

Nama :

Umur :

Alamat :

1. Apakah bapak merokok?

Ya

Tidak

2. Sudah berapa lama bapak merokok?

≤10 tahun

>10 tahun

3. Jenis rokok apa yang bapak hisap?

Rokok Putih Filter

Rokok Kretek Filter

Rokok Kretek Non-Filter

4. Berapa batang rokok yang bapak hisap dalam 1 hari?

1-10 Batang

11-20 Batang

> 20 Batang

Lampiran 4. Ethical Clearance



UMSU
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"
 No : 611/KEPKFKUMSU/2021

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
 The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Refangga Sudi Wardana
 Principal In Investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
 Name of the Institution Faculty of Medicine Universitas of Muhammadiyah Sumatera Utara

Denotan Judul
 Title

"PERUBAHAN SEL EPITEL RONGGA MULUT YANG DINILAI SECARA SITOLOGI PADA PEROKOK AKTIF DI KOTA MEDAN TAHUN 2021"

"CHANGES IN CELL ORAL CAVITY EPITHELIAL WERE ASSESSED CYTOLOGY IN ACTIVE SMOKERS IN MEDAN CITY IN 2021"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai ilmiah
 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan
 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.

Pernyataan Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 12 September 2021 sampai dengan tanggal 12 September 2022.
 The declaration of ethics applies during the periode September 12, 2021 until September 12, 2022.

Medan, 12 September 2021
 Ketua

 Dr. dr. Nurfaedy MKT

Lampiran 5. Surat Balitbang



PEMERINTAH KOTA MEDAN
BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN

Jalan Kapten Maulana Lubis Nomor 2 Medan Kode Pos 20112
 Telepon: (061) 4555693 Faks: (061) 4555693
 E-mail: balitbangmedan@yahoo.co.id, Website: balitbang.penkomedan.go.id

SURAT REKOMENDASI PENELITIAN
 NOMOR : 070/444/Balitbang/2021

Berdasarkan Surat Keputusan Walikota Medan Nomor : 57 Tahun 2001, Tanggal 13 November 2001 dan Peraturan Walikota Medan Nomor : 55 Tahun 2010, tanggal 24 November 2010 tentang Tugas Pokok dan Fungsi Badan Penelitian dan Pengembangan Kota Medan dan setelah membaca / memperhatikan surat Dari : Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Nomor : 1531/II.3-AG/UMSU-08/E/2021, Tanggal: 18 November 2021. Hal : Mohon Izin Penelitian.

Badan Penelitian dan Pengembangan Kota Medan dengan ini memberikan Surat Rekomendasi penelitian kepada :

Nama	: Refangga Sudi Wardana.
NPM	: 1808260005.
Program Studi	: Pendidikan Dokter.
Lokasi	: Kelurahan Karang Berombak Kecamatan Medan Barat Kota Medan.
Judul Penelitian	: "Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut Yang Dinilai Secara Sitologi Pada Perokok Aktif Di Kota Medan Tahun 2021".
Levatnya	: 2 (Dua) Bulan.
Penanggung Jawab	: Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Dengan ketentuan sebagai berikut :

1. Sebelum melakukan Penelitian terlebih dahulu harus melapor kepada pimpinan Organisasi Perangkat Daerah lokasi yang ditetapkan.
2. Mematuhi peraturan dan ketentuan yang berlaku di lokasi Penelitian.
3. Tidak dibenarkan melakukan Penelitian atau aktivitas lain di luar lokasi yang telah direkomendasikan.
4. Hasil Penelitian diserahkan kepada Kepala Balitbang Kota Medan selambat lambatnya 2 (dua) bulan setelah Penelitian dalam bentuk soft copy atau melalui Email / balitbangmedan@yahoo.co.id.
5. Surat rekomendasi penelitian dinyatakan batal apabila pemegang surat rekomendasi tidak mengindahkan ketentuan atau peraturan yang berlaku pada Pemerintah Kota Medan.
6. Surat rekomendasi penelitian ini berlaku sejak tanggal dikeluarkan.

Demikian Surat ini dibuat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Dikeluarkan di : Medan
 Pada Tanggal : 24 November 2021

Sekretaris,

 Drs. SYTA MAHRANI HASIBUAN
 M. E. D. PERMUNA Tk.I
 N.P. 19661208 198603 2 002

Tembusan :

1. Walikota Medan, (sebagai Laporan).
2. Camat Medan Barat Kota Medan.
3. Lurah Karang Berombak Kecamatan Medan Barat Kota Medan.
4. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
5. Arsip.

Lampiran 6. Surat Selesai Penelitian



PEMERINTAH KOTA MEDAN
KECAMATAN MEDAN BARAT
KELURAHAN KARANG BEROMBAK
 Jl. Karya No.33 Medan - 20235

Medan, 17. Januari 2022

Nomor : 145 / 174 -
 Lamp : --
 Perihal : Persetujuan Penelitian

Kepada yth :
 Dekan Fakultas Kedokteran
 Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
 di -
 Medan

Sehubungan dengan surat Saudara No. 1605/11.3AU/UMSU-08/F/2021, Tanggal. 25 November 2021 dan surat Rekomendasi Penelitian dari Balaibang Kota Medan Nomor : 070/4441/Balitbang/2021, Tanggal 24 November 2021 tentang izin Penelitian Mahasiswa Saudara Sbb :

Nama : REFANGGA SUDI WARDANA
 NPM : 1808260005
 Semester : VII (Tujuh)
 Fakultas : Kedokteran
 Jurusan : Pendidikan Dokter
 Lamanya : Desember 2021 s/d Januari 2022
 Judul : Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut Yang dinilai Secara Sitologi pada Perokok Aktif di Kota Medan.

Perlu Kami Terangkan bahwa Mahasiswa Saudara telah melakukan penelitian di lingkungan X Kelurahan Karang Berombak, Kecamatan Medan Barat Kota Medan.

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dapat dipergunakan seperlunya.


SUHARDI, SE, MM
 NIP 19790315 200502 1 003

Lampiran 7. Data Master

No	Responden	Usia	Merokok	Perubahan Sel Epitel
1	Resp 1	35	Ya	Tidak
2	Resp 2	30	Ya	Tidak
3	Resp 3	49	Ya	Ya
4	Resp 4	49	Tidak	Tidak
5	Resp 5	36	Ya	Ya
6	Resp 6	40	Tidak	Tidak
7	Resp 7	34	Ya	Tidak
8	Resp 8	39	Ya	Tidak
9	Resp 9	40	Ya	Ya
10	Resp 10	47	Tidak	Tidak
11	Resp 11	38	Ya	Tidak
12	Resp 12	31	Ya	Tidak
13	Resp 13	30	Tidak	Tidak
14	Resp 14	32	Tidak	Tidak
15	Resp 15	36	Ya	Tidak
16	Resp 16	32	Tidak	Tidak
17	Resp 17	35	Tidak	Tidak
18	Resp 18	38	Ya	Tidak
19	Resp 19	45	Tidak	Tidak
20	Resp 20	38	Tidak	Tidak
21	Resp 21	48	Tidak	Tidak
22	Resp 22	48	Tidak	Tidak
23	Resp 23	36	Tidak	Tidak
24	Resp 24	39	Tidak	Tidak
25	Resp 25	31	Ya	Tidak
26	Resp 26	38	Tidak	Tidak
27	Resp 27	43	Ya	Tidak

28	Resp 28	37	Ya	Tidak
29	Resp 29	30	Tidak	Tidak
30	Resp 30	32	Tidak	Tidak
31	Resp 31	33	Tidak	Tidak
32	Resp 32	40	Tidak	Tidak
33	Resp 33	39	Ya	Ya
34	Resp 34	39	Ya	Ya
35	Resp 35	41	Ya	Ya
36	Resp 36	40	Ya	Tidak
37	Resp 37	46	Ya	Ya
38	Resp 38	37	Ya	Tidak
39	Resp 39	48	Ya	Ya
40	Resp 40	44	Tidak	Tidak
41	Resp 41	34	Ya	Tidak
42	Resp 42	32	Ya	Tidak
43	Resp 43	32	Ya	Tidak
44	Resp 44	45	Ya	Tidak
45	Resp 45	38	Ya	Ya
46	Resp 46	45	Tidak	Tidak
47	Resp 47	33	Tidak	Tidak
48	Resp 48	47	Tidak	Tidak
49	Resp 49	31	Tidak	Tidak
50	Resp 50	40	Ya	Ya
51	Resp 51	50	Tidak	Tidak
52	Resp 52	31	Tidak	Tidak
53	Resp 53	32	Tidak	Tidak
54	Resp 54	37	Tidak	Tidak
55	Resp 55	36	Tidak	Tidak
56	Resp 56	47	Ya	Ya
57	Resp 57	34	Tidak	Tidak

58	Resp 58	41	Tidak	Tidak
59	Resp 59	42	Ya	Tidak
60	Resp 60	43	Tidak	Tidak
61	Resp 61	50	Ya	Ya
62	Resp 62	48	Ya	Tidak
63	Resp 63	32	Ya	Tidak
64	Resp 64	44	Ya	Tidak
65	Resp 65	45	Tidak	Tidak
66	Resp 66	37	Ya	Tidak
67	Resp 67	50	Ya	Ya
68	Resp 68	43	Tidak	Tidak
69	Resp 69	45	Ya	Ya
70	Resp 70	35	Tidak	Tidak
71	Resp 71	42	Tidak	Tidak
72	Resp 72	45	Tidak	Tidak

Lampiran 8. Hasil Analisis Data

Kelompok Sampel

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Merokok	36	50.0	50.0	50.0
	Tidak Merokok	36	50.0	50.0	100.0
Total		72	100.0	100.0	

Umur * Kelompok Sampel Crosstabulation

		Kelompok Sampel			
		Perokok	Bukan Perokok	Total	
Umur	30-35 tahun	Count	9	13	22
		% of Total	12.5%	18.1%	30.6%
	36-40 tahun	Count	14	8	22
		% of Total	19.4%	11.1%	30.6%
	41-45 tahun	Count	6	9	15
		% of Total	8.3%	12.5%	20.8%
	46-50 tahun	Count	7	6	13
		% of Total	9.7%	8.3%	18.1%
Total		Count	36	36	72
		% of Total	50.0%	50.0%	100.0%

Jenis Rokok

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Rokok Putih Filter	12	33.3	33.3	33.3
	Rokok Kretek Filter	9	25.0	25.0	58.3
	Rokok Kretek Non-Filter	15	41.7	41.7	100.0
	Total	36	100.0	100.0	

Derajat Perokok

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ringan	12	33.3	33.3	33.3
	Sedang	14	38.9	38.9	72.2
	Berat	10	27.8	27.8	100.0
	Total	36	100.0	100.0	

Lama Merokok

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	<10 tahun	10	27.8	27.8	27.8
	>10 tahun	26	72.2	72.2	100.0
Total		36	100.0	100.0	

Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut * Kelompok Sampel Crosstabulation

		Kelompok Sampel			
		Perokok	Bukan Perokok	Total	
Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut	Ya	Count	14	0	14
		% within Kelompok Sampel	38.9%	0.0%	19.4%
	Tidak	Count	22	36	58
		% within Kelompok Sampel	61.1%	100.0%	80.6%
Total		Count	36	36	72
		% within Kelompok Sampel	100.0%	100.0%	100.0%

Jenis Rokok * Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut Crosstabulation

		Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut			
		Ya	Tidak	Total	
Jenis Rokok	Rokok Putih Filter	Count	1	11	12
		Expected Count	4.7	7.3	12.0
	Rokok Kretek Filter	Count	2	7	9
		Expected Count	3.5	5.5	9.0
	Rokok Kretek Non Filter	Count	11	4	15
		Expected Count	5.8	9.2	15.0
Total		Count	14	22	36
		Expected Count	14.0	22.0	36.0

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	13.255 ^a	2	.001	.001		
Likelihood Ratio	14.298	2	.001	.002		
Fisher's Exact Test	12.931			.001		
Linear-by-Linear Association	10.522 ^b	1	.001	.001	.000	.000
N of Valid Cases	36					

a. 2 cells (33.3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.50.

b. The standardized statistic is -3.244.

Lama Merokok * Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut Crosstabulation

		Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut		Total	
		Ya	Tidak		
Lama Merokok	≤10 tahun	Count	0	10	10
		Expected Count	3.9	6.1	10.0
	>10 tahun	Count	14	12	26
		Expected Count	10.1	15.9	26.0
Total	Count	14	22	36	
	Expected Count	14.0	22.0	36.0	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	8.811 ^a	1	.003		
Continuity Correction ^b	6.691	1	.010		
Likelihood Ratio	12.224	1	.000		
Fisher's Exact Test				.003	.003
Linear-by-Linear Association	8.566	1	.003		
N of Valid Cases	36				

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.89.

b. Computed only for a 2x2 table

Derajat Merokok * Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut Crosstabulation

		Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut		Total	
		Ya	Tidak		
Derajat Merokok	Ringan (<200 batang)	Count	0	12	12
		Expected Count	4.7	7.3	12.0
	Sedang (200-599 batang)	Count	5	9	14
		Expected Count	5.4	8.6	14.0
	Berat (≥600 batang)	Count	9	1	10
		Expected Count	3.9	6.1	10.0
Total	Count	14	22	36	
	Expected Count	14.0	22.0	36.0	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	18.688 ^a	2	.000	.000		
Likelihood Ratio	23.363	2	.000	.000		
Fisher's Exact Test	19.661			.000		
Linear-by-Linear Association	17.868 ^b	1	.000	.000	.000	.000
N of Valid Cases	36					

a. 2 cells (33.3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.89.

b. The standardized statistic is -4.227.

Kelompok Sampel * Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut Crosstabulation

		Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut		Total	
		Ya	Tidak		
Kelompok Sampel	Merokok	Count	14	22	36
		Expected Count	7.0	29.0	36.0
	Tidak Merokok	Count	0	36	36
		Expected Count	7.0	29.0	36.0
Total		Count	14	58	72
		Expected Count	14.0	58.0	72.0

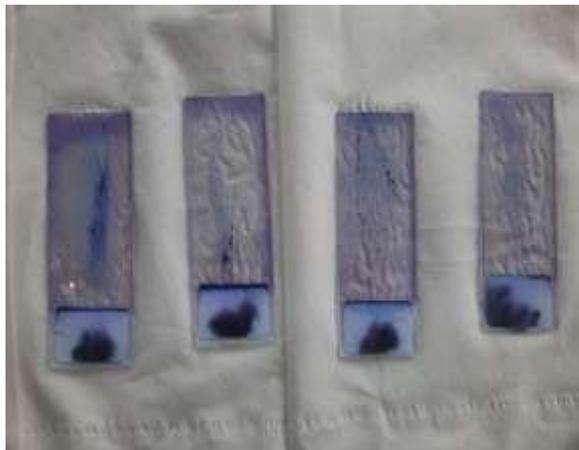
Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	17.379 ^a	1	.000		
Continuity Correction ^b	14.985	1	.000		
Likelihood Ratio	22.821	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
Linear-by-Linear Association	17.138	1	.000		
N of Valid Cases	72				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7.00.

b. Computed only for a 2x2 table

Lampiran 9. Dokumentasi



**PERUBAHAN SEL EPITEL RONGGA MULUT YANG DINILAI SECARA
SITOLOGI PADA PEROKOK DI KELURAHAN KARANG BEROMBAK
TAHUN 2021**

Refangga Sudi Wardana¹, Humairah Medina Liza Lubis^{*2}

¹Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

²Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah
Sumatera Utara

Penulis Korespondensi: Humairah Medina Liza Lubis, Departemen Patologi
Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Email: humairahmedina@umsu.ac.id

Abstract

Background: Tobacco use, both smoking and chewing, is a risk factor for the development of oral lesions. Tobacco in cigarettes causes an imbalance between antioxidant enzymes in metabolizing and detoxifying carcinogens in tobacco, which can cause changes in the oral epithelium that lead to lesions and dysplasia.

Objective: Compared the cytological changes in the oral cavity of smokers and non-smokers, as seen from the type of cigarette smoked, the degree of smoking and the duration of smoking. ***Methods:*** Cross-sectional observational analysis was used, as was a non-probability sampling method with consecutive sampling. This study were obtain from primary sources, including a questionnaire and an examination of epithelial cells under a microscope. Data analysis using Chi Square Fisher Exact Test. ***Results:*** The findings revealed that 14 smokers (38.9%) had changes in oral epithelial cells, and there was a link between smoking habits and changes in oral epithelial cells based on the type of cigarette smoked ($p = 0.001$), smoking degree ($p = 0.000$), and duration of smoking ($p = 0.003$). ***Conclusion:*** It was found that the type of cigarette, the degree of smoking and the duration of smoking influenced cytological changes in the oral cavity.

Keywords : Smoking, Dysplasia, Oral Lesion

PENDAHULUAN

Merokok merupakan suatu aktivitas yang sering ditemui di masyarakat dengan praktik membakar tembakau yang mana asap rokoknya dihirup langsung dan diserap ke dalam aliran darah.¹

Penggunaan tembakau dalam bentuk merokok merupakan faktor risiko untuk terjadinya pembentukan lesi dalam rongga mulut. Paparan dari tembakau dalam rokok mengakibatkan ketidakseimbangan antara enzim *antioxidant* dalam memetabolisme dan mendetoksifikasi zat karsinogen dalam tembakau, sehingga dapat menyebabkan perubahan pada epitel rongga mulut yang akan berkembang menjadi lesi dan keadaan displasia.^{2,3}

Untuk dapat mendeteksi suatu sel mengalami displasia dapat dilakukan pemeriksaan secara sitologi. Teknik eksfoliatif sitologi yang paling umum digunakan untuk mengumpulkan apusan rongga mulut adalah sampel yang diambil dari dorsum lidah, palatum durum, mukosa bukal, daerah labial bawah, dan palatum mole. Pemeriksaan sitologi eksfoliatif rongga mulut dilakukan dengan pemeriksaan mikroskopis dengan mengerok sel-sel yang ada di permukaan mukosa mulut.

Pemeriksaan ini dapat mendeteksi perubahan abnormal pada sel epitel.⁴

Displasia adalah suatu gambaran histopatologis yang menunjukkan adanya perubahan menuju keganasan pada *stratified squamous epithelium* yang ditandai dengan adanya atipia seluler dan hilangnya maturasi serta stratifikasi. Tingkatan displasia terdiri dari ringan, sedang, berat, dan *carcinoma in situ* dimana sel displasia secara histologis menunjukkan disorganisasi sel, mitosis yang abnormal, nukleus tampak hiperkromasi dan adanya sel pleomorfisme dimana.⁵

Menurut data RISKESDAS, prevalensi merokok penduduk usia lebih dari 10 tahun di Indonesia tahun 2018 adalah sebesar 28,8%. Prevalensi konsumsi tembakau di Sumatera Utara pada umur lebih dari 15 tahun sebesar 55,2% dengan jenis rokok yang dihisap adalah rokok kretek. Sedangkan di Kota Medan prevalensi perokok aktif sebesar 18,16% dengan rentan usia paling aktif merokok adalah 30-35 tahun.^{6,7}

Pada penelitian Mishra A. (2015) di India, dilaporkan bahwa terdapat hubungan antara merokok dengan tembakau dengan kejadian timbulnya lesi mukosa mulut.⁸ Pada penelitian yang dilakukan Amtha *et al.* (2014) menemukan

bahwa risiko terjadinya kanker mulut pada perokok dengan jenis rokok kretek dan merokok selama lebih dari 10 tahun memiliki faktor risiko tiga kali lipat dibandingkan dengan bukan perokok.⁹ Berdasarkan hal ini, peneliti tertarik untuk meneliti tentang perubahan sel epitel rongga mulut yang dinilai secara sitologi pada perokok aktif di Kelurahan Karang Berombak tahun 2021.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah analitik observasional dengan rancangan *cross sectional study*. Penelitian ini dilakukan di Kelurahan Karang Berombak dan laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan metode *non-probability sampling* dengan jenis pemilihan *consecutive sampling*. Sampel yang menjadi subjek penelitian ini adalah perokok di Kelurahan Berombak yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi selama periode penelitian. Data yang diambil dalam penelitian ini adalah data primer menggunakan kuisisioner meliputi: riwayat lamanya merokok, riwayat jenis rokok yang dihisap, riwayat jumlah rokok yang dihisap per hari.

Pengambilan spesimen dilakukan dengan mengkerok (*swab*) pada bagian bukal dengan menggunakan spatula kayu sebanyak 3 kali kerokan pada bagian yang sama dengan tekanan sedang. Kemudian dioleskan keatas *object glass*, lalu sediaan dimasukkan kedalam wadah spesimen yang telah diisi dengan larutan fiksasi yaitu alkohol 96% selama 3-5 menit dan dikeringkan. Sampel ditetaskan larutan eosin secara merata pada *object glass*, lalu diamkan selama 2-3 menit setelah itu dibilas dengan air mengalir dan dikeringkan. Sampel ditetaskan sedikit larutan *methylene blue* lalu diamkan selama 2-3 menit kemudian dibilas dengan air mengalir dan dikeringkan. Sediaan ditutup dengan *cover glass* dan diamati dengan mikroskop digital untuk dilihat perubahan epitel.

Gambaran sitopatologis dengan perubahan sel dapat dilihat dibawah mikroskop berupa ditemukannya 12 sel piknotik yang dilihat per 1000 sel dengan pembesaran 10x.¹⁰

Hasil penelitian dianalisis dengan menggunakan uji *Chi Square Fisher Exact* dengan perbedaan bermakna secara statistik apabila nilai ($p < 0.05$).

HASIL

Analisis data dilakukan secara bertahap, yaitu univariat untuk menggambarkan distribusi frekuensi dan mendeskripsikan variabel yang diteliti, dan analisis bivariate untuk mengetahui perubahan sitologi rongga mulut perokok dan bukan perokok yang dilihat dari jenis rokok yang dihisap, derajat merokok, dan lama merokok.

Analisis Univariat

Tabel 1 Karakteristik Sampel Penelitian

Umur (Tahun)	Perokok		Bukan Perokok	
	n	%	n	%
30 – 35	9	25	13	36,1
36 – 40	14	38,9	8	22,2
41 – 45	6	16,7	9	25
46 – 50	7	19,4	6	16,7
Total	36	100	36	100

Tabel 1. di atas menjelaskan bahwa persentase tertinggi kelompok perokok adalah umur 36 – 40 tahun yaitu sebanyak 14 orang (38,9%) dan persentase terendah kelompok perokok adalah umur 41 – 45 tahun yaitu sebanyak 6 orang (16,7%). Persentase tertinggi kelompok bukan perokok adalah umur 30 – 35 tahun yaitu sebanyak 13 orang (36,1%) dan persentase terendah kelompok bukan perokok adalah umur 46 – 50 tahun (16,7%).

Tabel 2 Distribusi Jenis Rokok Berdasarkan Bahan Dasar

Jenis Rokok	n	%
Rokok Putih Filter	12	33,3
Rokok Kretek Filter	9	25
Rokok Kretek Non-Filter	15	41,7
Total	36	100

Tabel 2. di atas menjelaskan bahwa jenis rokok yang paling digunakan adalah rokok kretek non-filter yaitu sebanyak 15 orang (41,7%).

Tabel 3 Distribusi Perokok Berdasarkan Derajat Merokok Menurut Indeks Brinkman

Derajat Perokok	n	%
Ringan (<200 batang/tahun)	12	33,3
Sedang (200-599 batang/tahun)	14	38,9
Berat (≥ 600 batang/tahun)	10	27,8
Total	36	100

Tabel 3. di atas menjelaskan bahwa kategori perokok sedang mencapai frekuensi yang tertinggi yaitu sebanyak 14 orang (38,9%) diikuti dengan perokok ringan yaitu sebanyak 12 orang (33,3%) dan perokok berat yaitu sebanyak 10 orang (27,8%).

Tabel 4 Distribusi Perokok Berdasarkan Lama Merokok

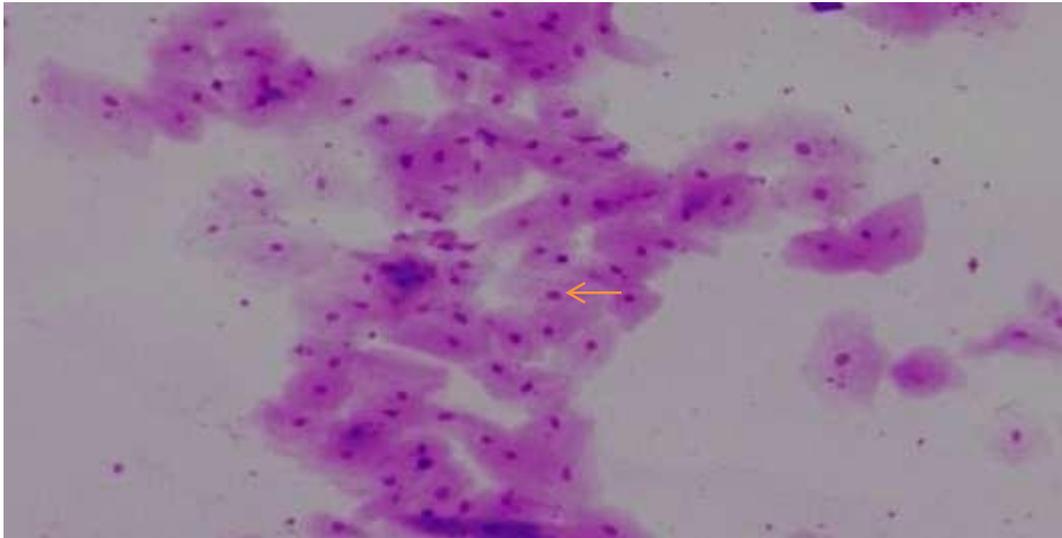
Lama Merokok	n	%
≤10 tahun	10	27,8
>10 tahun	26	72,2
Total	36	100

Tabel 4. di atas menunjukkan bahwa persentase tertinggi lamanya merokok adalah lebih dari 10 tahun sebanyak 26 orang (72,2%) diikuti dengan persentase lama merokok kurang dari 10 tahun sebanyak 10 orang (27,8%).

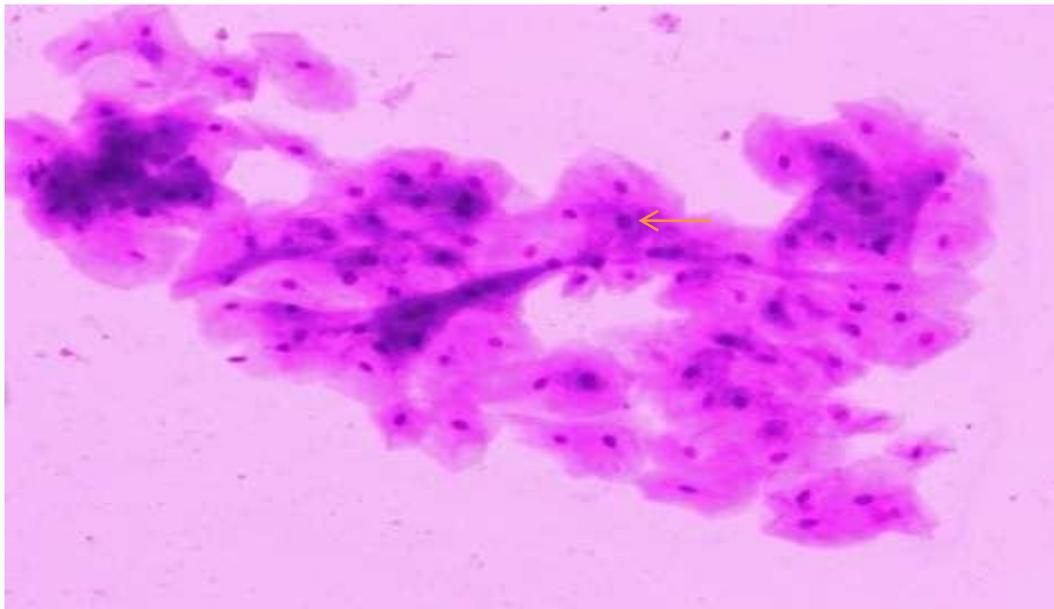
Tabel 5 Prevalensi Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut

Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut	Perokok		Bukan Perokok	
	n	%	n	%
Ya	14	38,9	0	0
Tidak	22	61,1	36	100
Total	36	100	36	100

Tabel 5. diatas dapat dilihat bahwa perubahan sel epitel rongga mulut ditemukan pada 14 orang perokok (38,9%) dari jumlah subjek sebanyak 36 orang. Pada yang bukan perokok tidak ditemukan adanya perubahan sel epitel pada rongga mulut.



Gambar 1. Sel Epitel Mukosa Mulut Pada Bukan Perokok



Gambar 2. Sel Epitel Mukosa Mulut Pada Perokok

Analisis Bivariat

Tabel 6 Uji *Chi Square Fisher Exact* Jenis Rokok Terhadap Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut

Jenis Rokok	Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut				Total		Nilai P
	Tidak		Ya		n	%	
	n	%	n	%			
Rokok Putih Filter	11	91,7	1	8,3	12	100	0.001
Rokok Kretek Filter	7	77,8	2	22,2	9	100	
Rokok Kretek Non-Filter	4	26,7	11	73,3	15	100	
Total	22	65,4	14	34,6	36	100	

Berdasarkan tabel 6. uji *Chi Square* di atas, didapatkan nilai *Fisher's Exact Test Exact Sig. (2-sided)* yaitu 0.001 ($P < 0.05$) yang bermakna terdapat hubungan yang signifikan antara kedua variabel. Terdapat pengaruh antara jenis rokok yang dihisap terhadap perubahan sel epitel rongga mulut. (Hipotesis penelitian diterima)

Tabel 7 Uji *Chi Square* Derajat Merokok Menurut Indeks Brinkman Terhadap Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut

Derajat Perokok	Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut				Total		Nilai P
	Tidak		Ya		n	%	
	n	%	n	%			
Ringan (< 200 batang/tahun)	12	100	0	0	12	100	0.000
Sedang (200-599 batang/tahun)	9	64,3	5	35,7	14	100	
Berat (≥ 600 batang/tahun)	1	10	9	90	10	100	
Total	22	58,1	14	41,9	36	100	

Berdasarkan tabel 7. uji *Chi Square* diatas, didapatkan nilai *Fisher's Exact Test Exact Sig. (2-sided)* yaitu 0.000 ($P < 0.05$) yang bermakna bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kedua variabel. Terdapat pengaruh antara jumlah batang rokok yang dihisap per hari terhadap perubahan sel epitel rongga mulut. (Hipotesis penelitian diterima).

Tabel 8 Uji *Chi Square Fisher Exact* Lama Merokok Terhadap Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut

Lama Merokok	Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut				Total	Nilai P	
	Tidak		Ya				
	n	%	n	%	N	%	
≤10 tahun	10	100	0	0	10	100	0.003
>10 tahun	12	46,2	14	53,8	26	100	
Total	22	73,1	14	26,9	36	100	

Berdasarkan tabel 8. uji *Chi Square* di atas, didapatkan nilai *Fisher's Exact Test Exact Sig. (2-sided)* yaitu 0.003 ($P < 0.05$) yang bermakna terdapat hubungan yang signifikan antara kedua variabel. Terdapat pengaruh antara lama merokok terhadap perubahan sel epitel rongga mulut. (Hipotesis penelitian diterima)

Tabel 9 Uji *Chi Square Fisher Exact* Antara Perokok dan Bukan Perokok Terhadap Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut

Kelompok	Perubahan Sel Epitel Rongga Mulut				Total	Nilai P	
	Tidak		Ya				
	n	%	n	%	n	%	
Perokok	22	61,1	14	38,9	36	100	0.000
Bukan Perokok	36	100	0	0	36	100	
Total	58	80,5	14	19,5	72	100	

Berdasarkan tabel 9. uji *Chi Square* di atas, didapatkan nilai *Pearson Chi-Square Exact Sig. (2-sided)* yaitu 0.000 ($P < 0.05$) yang bermakna terdapat hubungan yang signifikan antara kedua variabel. Terdapat perbedaan perubahan sel epitel rongga mulut pada perokok dan bukan perokok. (Hipotesis penelitian diterima)

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian **tabel 1** didapatkan distribusi kelompok umur yang paling banyak merokok adalah usia 36-40 tahun yaitu sebanyak 14 orang (38,9%), dibandingkan dengan usia 30-35 tahun yaitu sebanyak 9 orang (25%), usia 41-45 tahun yaitu sebanyak 6 orang (16,7%) dan usia 46-50 tahun sebanyak 7 orang (19,4%). Penelitian ini sesuai dengan data RISKESDAS (2018), bahwa perokok paling banyak berusia 36-40 tahun yaitu sebesar 32%.⁷ Hal ini juga sesuai dengan penelitian Asiking, dkk (2016), yang menyatakan bahwa karakteristik responden perokok yang paling banyak pada penelitian yaitu pada umur 36-40 tahun.¹¹ Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian Mariani (2018), yang menyatakan bahwa dari total 71 responden yang paling aktif merokok adalah pada usia 36-40 tahun yaitu sebanyak 35 orang (49,2%).¹² Hal ini dikarenakan pada usia 36-40 tahun termasuk dalam usia produktif yang harus bekerja untuk mencari pendapatan bagi kelanjutan hidup keluarga sehingga dapat memberikan efek stress yang tinggi. Perilaku merokok disebabkan karena terdapat zat berupa nikotin yang mempunyai fungsi menciptakan perasaan nyaman, oleh karena itu merokok merupakan cara untuk mengatasi rasa stress.¹³

Hasil penelitian pada **tabel 2** menunjukkan jenis rokok yang diminati oleh responden pada penelitian ini adalah rokok kretek non-filter yaitu sebanyak 15 orang (41,7%), dibandingkan dengan rokok putih filter yaitu sebanyak 12 orang (33,3%) dan rokok kretek filter yaitu sebanyak 9 orang (25%). Hal ini sesuai dengan data dari *Global Youth Tobacco Survey* (2019), menyatakan bahwa masyarakat Indonesia lebih menyukai rokok kretek (75%) dibandingkan rokok putih.¹⁴ Hasil penelitian ini juga sejalan dengan data RISKESDAS (2018), yang menyatakan bahwa jenis rokok yang paling banyak dihisap oleh masyarakat di Indonesia adalah rokok kretek (67,8%).⁷ Hal ini dikarenakan rokok kretek lebih umum di konsumsi di Indonesia karena rokok ini mengandung campuran tembakau dengan cengkeh dan minyak cengkeh yang memiliki aroma khas. Selain itu perbedaan antara rokok kretek dengan rokok putih adalah kandungan eugenol pada rokok kretek yang dapat menimbulkan efek psikotropika, anestetik local, juga bersifat racun yang dapat meningkatkan risiko penyakit lebih lanjut. Selain itu rokok kretek lebih banyak mengandung tar, nikotin, dan karbonmonoksida sehingga perokok dengan rokok kretek lebih berisiko terjadinya perubahan sel epitel pada rongga mulut dibanding merokok dengan rokok putih.^{9,15}

Hasil penelitian pada **tabel 3** terhadap derajat merokok, didapatkan bahwa derajat sedang merupakan responden terbanyak pada penelitian ini yaitu sebanyak 14 orang (38,9%), diikuti dengan derajat ringan yaitu sebanyak 12 orang (33,3%) dan derajat berat yaitu sebanyak 10 orang (27,8%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Tatun, dkk (2015) yang menyatakan bahwa derajat merokok terbanyak adalah derajat sedang dengan jumlah responden sebanyak 45 orang (63,3%).¹⁶ Pada penelitian Tambunan, dkk (2019) menyatakan bahwa derajat merokok paling banyak adalah derajat merokok sedang yaitu sebanyak 31 orang (47,7%).¹⁷ Hal ini disebabkan karena banyaknya jumlah rokok yang dihisap per hari dipengaruhi oleh nikotin yang terkandung dalam rokok yang menimbulkan efek ketergantungan bagi para perokok sehingga membuat perokok terus menambah jumlah rokok yang dihisap.¹⁸

Hasil penelitian pada **tabel 4** menunjukkan bahwa responden yang memiliki kebiasaan lama merokok paling banyak adalah lebih dari 10 tahun yaitu sebanyak 31 orang (86,1%) diikuti dengan lama merokok kurang dari 10 tahun sebanyak 5 orang (13,1%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Mariani (2018), didapatkan bahwa lama

waktu merokok sebagian besar pada responden di penelitian ini yaitu lebih dari 10 tahun dengan jumlah responden sebanyak 24 responden (33,8%).¹² Pada penelitian Monika (2016), menyatakan bahwa terdapat responden yang sudah merokok selama lebih dari 10 tahun sebanyak 37 responden (48,7%).¹⁸ Hal ini dikarenakan terdapat suatu zat dalam kandungan rokok yang dapat menimbulkan efek ketergantungan pada perokok. Salah satu zat yang terdapat dalam rokok adalah nikotin. Zat ini mempunyai efek adiksi, sehingga orang-orang yang merokok menjadi ketergantungan terhadap rokok tersebut. Hal inilah yang membuat sebagian orang merokok sampai puluhan tahun lamanya.¹²

Hasil penelitian pada **tabel 5** didapatkan bahwa 14 orang perokok (38,9%) mengalami perubahan sel epitel pada rongga mulut. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Patel, dkk (2020) dengan jumlah sampel 120 orang, didapatkan 30 orang perokok (25%) mengalami lesi leukoplakia pada rongga mulut dengan dysplasia ringan.²⁰ Hasil penelitian ini juga didukung oleh penelitian Priya, dkk (2018), yang menyatakan bahwa dari 39 orang yang merokok didapatkan bahwa 12 orang perokok (30,8%) mengalami lesi leukoplakia pada rongga mulut.²¹ Hal ini disebabkan karena merokok memiliki peran penting dalam perkembangan terjadinya dysplasia pada leukoplakia

rongga mulut. Ditemukan bahwa pada perokok memiliki risiko sebesar 9 kali lebih besar untuk terjadinya dysplasia pada rongga mulut dibandingkan yang bukan perokok.²²

Hasil penelitian pada **tabel 6** diketahui bahwa perubahan sel epitel rongga mulut lebih banyak terjadi pada responden yang menghisap jenis rokok kretek non-filter yaitu sebanyak 11 orang (73,3%). Hal ini sesuai dengan penelitian Kumar (2015), yang menyatakan bahwa dari total 2970 responden yang merokok dengan jenis rokok kretek non-filter, 136 responden (11%) diantaranya mengalami perubahan sel epitel pada rongga mulut.²³ Hasil penelitian ini juga didukung oleh penelitian Tatapudi, dkk (2016), yang menyatakan bahwa kejadian leukoplakia lebih banyak ditemukan pada kelompok perokok tembakau yaitu sebanyak 33 responden (61,2%).²⁴ Perubahan pada sel epitel rongga mulut ini disebabkan oleh efek tembakau pada rokok yang nantinya akan berkembang menjadi sel prakanker. Hal ini dikarenakan pada rokok kretek memiliki campuran tembakau dan cengkeh yang dapat meningkatkan suhu rokok saat dibakar, sehingga meningkatkan gas karbonmonoksida dan nikotin yang memberikan toksisitas yang lebih tinggi pada mukosa mulut sehingga meningkatkan risiko terjadinya perubahan sel epitel pada rongga mulut.^{9,20}

Hasil penelitian pada **tabel 7** jumlah responden yang mengalami perubahan sel epitel rongga mulut paling banyak terdapat pada perokok berat yaitu sebanyak 9 responden (90%). Hal ini sesuai dengan penelitian Djokja (2013), yang menyatakan bahwa terdapat perubahan sel epitel rongga mulut pada perokok berat yaitu sebanyak 13 responden (16,25%).²⁵ Hasil penelitian ini juga didukung oleh penelitian Amtha (2014), yang menyatakan bahwa pada perokok berat memiliki 4 kali peningkatan risiko untuk terjadinya kanker mulut.⁹ Hal ini diakibatkan oleh banyaknya asap tembakau yang terpapar pada mukosa rongga mulut pada perokok sehingga menyebabkan iritasi yang kemungkinan akan memunculkan sebuah lesi pada rongga mulut.¹⁷

Hasil penelitian pada **tabel 8** memperlihatkan perubahan sel epitel rongga mulut paling banyak terjadi pada responden dengan lama merokok lebih dari 10 tahun yaitu sebanyak 14 responden (53,8%). Hal ini sesuai dengan penelitian Djokja (2013), yang menyatakan bahwa dari 65 orang yang merokok lebih dari 10 tahun, sebanyak 61 orang (38,1%) mengalami perubahan sel epitel rongga mulut.²⁵ Hal ini juga sesuai dengan penelitian Ghosh, dkk (2017), yang menyatakan bahwa terdapat 4 responden yang merokok lebih dari 10 tahun mengalami lesi prakanker pada rongga mulut.²⁶

Hal ini terjadi karena merokok menghasilkan asap panas yang dapat mengiritasi jaringan mukosa mulut. Paparan iritasi rokok yang berlangsung lama dan terus-menerus akan menyebabkan jejas pada jaringan mukosa mulut. Sehingga mukosa rongga mulut akan menjadi lebih tebal dan tampak sebagai bercak berwarna putih.¹⁷

Hasil penelitian pada **tabel 9** dapat dilihat bahwa dari 36 orang yang perokok tidak terjadinya perubahan sel epitel rongga mulut yaitu sebanyak 22 orang (61,1%) dan terjadinya perubahan sel epitel rongga mulut yaitu sebanyak 14 orang (38,1%) dan dari 36 orang yang bukan perokok tidak terjadinya perubahan sel epitel rongga mulut sebanyak 36 orang (100%) dan terjadinya perubahan sel epitel rongga mulut yaitu sebanyak 0 orang (0%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Fernandez (2017), yang menyatakan bahwa merokok berpengaruh secara signifikan terhadap terjadinya displasia dibandingkan dengan yang tidak merokok.²⁷ Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian Lima, dkk (2012), yang menyatakan bahwa terdapat 56 responden perokok yang mengalami perubahan sel epitel berbentuk displasia pada rongga mulut. Pada penelitian ini terdapat hubungan yang signifikan antara merokok dengan terjadinya displasia.²⁸

Hal ini dikarenakan pada perokok menyebabkan terjadinya efek paparan genotoksik secara langsung pada mukosa rongga mulut baik pada saat merokok maupun pada saat menghirup asap rokok. Akibatnya sel-sel pada mukosa bukal dapat memetabolisme suatu agen karsinogenik menjadi suatu produk yang reaktif. Oleh karena itu, kerusakan DNA yang dialami pada perokok akan menyebabkan perkembangan gejala klinis yaitu terjadinya lesi *pre-malignant* dan *malignant* pada mukosa rongga mulut.²⁹

KESIMPULAN

Dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan sitologi sel epitel rongga mulut pada perokok dan bukan perokok berdasarkan jenis rokok yang dihisap, derajat perokok dan lama merokok.

SARAN

1. Diharapkan penelitian lebih lanjut dapat menggunakan alat kerokan rongga mulut seperti cytobrush.
2. Diharapkan penelitian lebih lanjut dapat memperbanyak jenis rokok yang dihisap pada perokok seperti : rokok pipa, rokok elektrik dan cerutu.
3. Diharapkan pada penelitian selanjutnya dapat melakukan pengukuran terhadap diameter nukleus dan sitoplasma pada perokok dan bukan perokok.

DAFTAR PUSTAKA

1. Greaves L. The Meanings of Smoking to Women and Their Implications for Cessation. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(2):1450.
2. Puspawati PR, Kristina SA, Wiedyaningsih C. Dampak Merokok Terhadap Kematian Dini Akibat Kanker di Indonesia: Estimasi Years of Life Lost (YLL). *Maj Farm*. 2020;16(1):104.
3. Agung IG, Siddhi M, Setiawan IGB. Angka Kejadian Kanker Rongga Mulut Pada Pasien Di RSUP Sanglah Dengan Riwayat Merokok Dan Minum Minuman Beralkohol Dalam Periode Januari 2015 – Juni 2016. *E-Jurnal Med*. 2018;7(1):34.
4. Rahmawati A, Tofrizal T, Yenita Y, Nurhajjah S. Gambaran Sitologi Eksfoliatif Pada Apusan Mukosa Mulut Murid SD Negeri 13 Sungai Buluh Batang Anai Padang Pariaman. *J Kesehat Andalas*. 2018;7(2):247-248.
5. Sari RK, Hendarti HT, Soebadi B, Hadi P, Radithia D, P AE. Hubungan Ekspresi Ki67 Terhadap Derajat Displasia Pada Epitel Mukosa Lidah Rattus norvegicus yang Dipapar Asap Rokok. *Dent J*. 2019;6(2):76-87.
6. Kemenkes RI. Laporan Provinsi Sumatera Utara Riskesdas 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Published 2018. Accessed June 9, 2021. <http://www.litbang.kemkes.go.id:8080/handle/123456789/84372>
7. Kemenkes RI. Laporan Nasional Riskesdas 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Published 2018. Accessed June 9, 2021. <http://repository.litbang.kemkes.go.id/3514/>
8. Anbalagan P. Prevalence Of Oral Lesion Associated With Tobacco Use Among Patients Visiting K.S.R Institute Of Dental Science & Research, Tiruchengode- A cross Sectional Observational Study. The Tamil Nadu DR. M.G.R Medical University. Published 2018. Accessed June 23, 2021.
9. Amtha R, Razak IA, Basuki B, et al. Tobacco (Kretek) Smoking, Betel Quid Chewing And Risk Of Oral Cancer In A Selected Jakarta Population. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2014;15(20):8673-8678.
10. Tandelilin RT, Widita E, Puspita RM, Mun TS. Analisis Sitogenetik Sel Epitel Mukosa Bukal Pekerja Stasiun Pengisi Bahan Bakar Umum Di Kota Yogyakarta. *J Teknosains*. 2021;10(2):160.

11. Rottie WAJ, Malara R, Program. Hubungan Merokok Dengan Kesehatan Gigi Dan Mulut Pada Pria Dewasa Di Desa Poyowa Kecil Kecamatan Kotamobagu Selatan Kota Kotamobagu. *J Keperawatan UNSRAT*. 2016;4(1):106196.
12. Mariani KR, Kartini K. Derajat Merokok Berhubungan Dengan Kadar Hemoglobin Pada Pria Usia 30-40 Tahun. *J Biomedika dan Kesehatan*. 2018;1(1):85-92.
13. Amira I, Hendrawati. Tingkat Stress Dengan Perilaku Merokok Pada Remaja Laki-Laki. *J Kesehat*. 2018;14(1):1-5.
14. Survey GYT. Factsheet Global Youth Tobacco Survey Of Indonesia 2019. Published 2019.
15. Siagian D. Perbedaan Kadar Serum Interleukin-6 pada Kanker Paru Perokok dan Tidak Perokok. Published online 2018:71-72.
16. Tatun R, Icksan AG, Syahrudin E, Kekalih A. Gambaran CT Scan Toraks Sesuai dengan Jenis Sitologi / Histologi pada Pasien Kanker Paru yang Merokok Lung Cancer CT Scan Findings in Smoker Patients Based on Cytology / Histology. 2015;3(3).
17. Tambunan MA, Suling PL, Mintjelungan CN. Hubungan antara Kebiasaan Merokok dengan Angka Kejadian Lesi yang Diduga Stomatitis Nikotina pada Masyarakat Desa Ongkaw Dua. *e-CliniC*. 2019;7(2).
18. Wijaya RE, Pangemanan DHC, Mintjelungan C. Gambaran Lesi Yang Diduga Leukoplakia Akibat Kebiasaan Merokok Pada Sopir. *Pharmacon*. 2015;4(4):34-39
19. Sekeon MS, Wantania F, Mintjelungan CN. Prevalensi Smoker'S Melanosis Pada Laki-Laki Perokok Di Tinjau Dari Lama Merokok Di Desa Kanonang 1 Kecamatan Kawangkoan Barat. *PHARMACONJurnal Ilm Farm*. 2016;5(1):109-114.
20. Patel U, Shah R, Patel A, Shah S, Patel D, Patel A. Effect Of Tobacco In Human Oral Leukoplakia: A Cytomorphometric Analysis. *Med Pharm Reports*. 2020;93(3):273-279.
21. Priya K, Srinivas P, Devaki T. Evaluation of the Prevalence of Oral Mucosal Lesions in a Population of Eastern Coast of South India. 2018;8:396-401.
22. Nayak S, Chandra S, Mehrotra D, et al. Effect Of Tobacco, Alcohol, And Smoking Habits In Oral Precancer With Histological Proven Epithelial Dysplasia. *J Oral Biol Craniofacial Res*. 2012;2(3):159-162.
23. Kumar S, Muniyandi M. Tobacco Use And Oral Leukoplakia: Cross-Sectional Study Among The Gond Tribe In Madhya Pradesh. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2015;16(4):1515-1518.

24. Naveen-Kumar B, Tatapudi R, Sudhakara-Reddy R, Alapati S, Pavani K, Sai-Praveen KN. Various Forms Of Tobacco Usage And Its Associated Oral Mucosal Lesions. *J Clin Exp Dent*. 2016;8(2):e172-e177.
25. Djokja RM, Lampus BS, Mintjelungan C. Gambaran Perokok Dan Angka Kejadian Lesi Mukosa Mulut Di Desa Monsongan Kecamatan Banggai Tengah. *e-GIGI*. 2013;1(1):38-44.
26. Ghosh S, Pal S, Ghatak S, Saha S, Biswas S, Srivastava P. A Clinicopathologic And Epidemiologic Study Of Chronic White Lesions In The Oral Mucosa. *Ear, Nose Throat J*. 2017;96(8):E13.
27. Granero Fernandez M, Lopez-Jornet P. Association Between Smoking, Glycaemia, Blood Lipoproteins And Risk Of Oral Leukoplakia. *Aust Dent J*. 2017;62(1):47-51.
28. Lima JS, Pinto DDS, De Sousa SOM, Corrêa L. Oral Leukoplakia Manifests Differently In Smokers And Non-Smokers. *Braz Oral Res*. 2012;26(6):543-549.
29. Rahmah N, Dewi N, Rahardja SD. Analisis Sitogenik Mikronukleus Mukosa Bukal Pada Perokok Aktif Dan Pasif. *J Kedokt Gigi*. 2016;1(1):15-20.