



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis



CrossMark

Rokok elektrik dan tuberkulosis paru: sebuah tinjauan pustaka

I Desak Putu Agung Krisdanti^{1*}, Adelia Ghosali²

¹Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RS Universitas Udayana, Bali, Indonesia

²Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Prof. dr. I.G.N.G Ngoerah, Bali, Indonesia

ABSTRACT

Background: Currently, the use of e-cigarettes has become a concern for the scientific community to research the health effects of e-cigarettes, other unknown components of e-cigarettes, the lack of international policy regarding quality control of e-cigarette production, and the impact on non-smokers. e-cigarette users, or people who already smoke and become dual users (tobacco cigarettes and e-cigarettes). This literature review attempts to discuss the relationship between e-cigarettes and the incidence of pulmonary tuberculosis based on theoretical studies.

Methods: This literature review involves relevant literature on e-cigarettes and pulmonary tuberculosis. Different data sources or manual literature search methods were used to search for articles related to the

literature topic.

Results: Nicotine in e-cigarettes can cause airway inflammation and increase the risk of susceptibility to bacterial infections, one of which is MTB infection. According to several studies, e-cigarette e-vapor interferes with the phagocytic function of THP-1 macrophages against MTB and is a promoter of pro-inflammatory responses. Cigarette smoke also affects phagocytic function and reduces effector cytokine responses (TNF- α , IL-1 β , and IL-8).

Conclusion: E-cigarette smoke can affect phagocytic function and reduce effector cytokine responses (TNF- α , IL-1 β , and IL-8), thereby increasing the risk of susceptibility to tuberculosis bacterial infection.

Keywords: Rokok Elektrik, Tuberkulosis Paru, Tinjauan Pustaka.

Cite This Article: Krisdanti, I.D.P.A., Ghosali, A. 2024. Rokok elektrik dan tuberkulosis paru: sebuah tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis* 15(1): 201-209. DOI: [10.15562/ism.v15i1.1963](https://doi.org/10.15562/ism.v15i1.1963)

ABSTRAK

Latar Belakang: Dewasa ini penggunaan rokok elektrik telah menjadi perhatian oleh komunitas ilmiah untuk meneliti efek kesehatan dari rokok elektrik, komponen rokok elektrik lainnya yang belum diketahui pasti, rendahnya kebijakan internasional terkait kontrol kualitas dari produksi rokok elektrik, dan dampak pada orang yang bukan perokok menjadi pengguna rokok elektrik, atau pada orang yang sudah merokok menjadi *dual-users* (rokok tembakau dan rokok elektrik). Tinjauan pustaka ini mencoba membahas hubungan rokok elektrik dengan kejadian tuberkulosis paru berdasarkan kajian teoritis.

Metode: Tinjauan pustaka ini melibatkan literatur yang relevan tentang rokok elektrik dan tuberkulosis paru. Sumber data yang berbeda atau metode

penelitian manual digunakan untuk mencari artikel yang berkaitan dengan topik literatur.

Hasil: Nikotin pada rokok elektrik dapat menyebabkan inflamasi saluran napas dan meningkatkan risiko kerentanan terhadap infeksi bakteri, salah satunya infeksi MTB. Menurut beberapa penelitian, *e-vapor* rokok elektrik mengganggu fungsi fagositik makrofag THP-1 terhadap MTB dan sebagai promotor respon proinflamasi. Asap rokok juga mempengaruhi fungsi fagositik dan mengurangi respons sitokin efektor (TNF- α , IL-1 β , dan IL-8).

Simpulan: Asap rokok elektrik dapat mempengaruhi fungsi fagositik dan mengurangi respons sitokin efektor (TNF- α , IL-1 β , dan IL-8) sehingga meningkatkan risiko kerentanan terhadap infeksi bakteri tuberkulosis.

Kata kunci: electronic cigarettes, pulmonary tuberculosis, literature review.

Sitasi Artikel ini: Krisdanti, I.D.P.A., Ghosali, A. 2024. Rokok elektrik dan tuberkulosis paru: sebuah tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis* 15(1): 201-209. DOI: [10.15562/ism.v15i1.1963](https://doi.org/10.15562/ism.v15i1.1963)

*Korespondensi:

I Desak Putu Agung Krisdanti; Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RS Universitas Udayana, Bali, Indonesia; agung.krisdanti@unud.ac.id

Diterima: 03-01-2024

Disetujui: 12-02-2024

Diterbitkan: 05-03-2024

LATAR BELAKANG

Kebiasaan merokok (*cigarette smoking*) telah meningkat sejak akhir abad ke-19 dan awal abad ke-20 seiring dengan perkembangan pesat teknologi dan periklanan. Membutuhkan waktu puluhan tahun untuk membuktikan bahwa merokok memberikan dampak negatif terhadap kesehatan khususnya dibidang paru. Seiring dengan berkembangnya teknologi dan kebutuhan untuk mengurangi penggunaan rokok konvensional terkait banyaknya efek negatif terhadap kesehatan, maka sekitar tahun 2007 dikembangkanlah rokok elektrik (*E-Cigarette*) sebagai alternatif dengan asumsi lebih ramah lingkungan dan kesehatan serta harganya yang terjangkau.^{1,2}

Di Amerika Serikat tercatat pengguna rokok elektrik lebih dari 13 juta individu dengan 25% penggunaanya adalah usia muda. Di Indonesia, popularitas rokok elektrik sedang melejit, karena ditunjang dengan ketersediaan variasi teknologi perangkat, model ukuran, warna, kapasitas baterai dan lainnya.³ Maraknya penggunaan rokok elektrik telah menjadi perhatian oleh komunitas ilmiah untuk meneliti efek kesehatan dari rokok elektrik, komponen rokok elektrik lainnya yang belum diketahui pasti, rendahnya kebijakan internasional terkait kontrol kualitas dari produksi rokok elektrik, dan dampak pada orang yang bukan perokok menjadi pengguna rokok elektrik, atau pada orang yang sudah merokok menjadi *dual-users* (rokok tembakau dan rokok elektrik).⁴

Merokok dan penyakit tuberkulosis (TB) merupakan penyebab signifikan kematian di seluruh dunia. Berdasarkan studi epidemiologi, terdapat hubungan antara kebiasaan merokok dengan faktor risiko terjadinya penyakit TB. WHO memperkirakan sebanyak 1,3 juta dan 7 juta orang meninggal dunia pada tahun 2017 akibat TB dan rokok. TB telah menjadi ancaman kesehatan hampir diseluruh dunia sejak lebih dari 200 tahun dan diperkirakan merugikan ekonomi global lebih dari satu triliun USD dalam hilangnya produktivitas dan biaya perawatan kesehatan antara tahun 2015 dan 2030.⁵ Berdasarkan data terbaru dari WHO pada tahun 2021 terdapat

sebanyak 10.6 juta kasus TB di seluruh dunia. Terdapat 6 juta laki-laki dan 3,4 juta perempuan serta 1,2 juta anak-anak dengan total 1,6 juta kematian akibat TB pada tahun 2021 (termasuk didalamnya 187.000 orang dengan infeksi HIV). TB menempati urutan ke 13 sebagai penyebab kematian di seluruh dunia dan urutan ke-2 pada penyebab kematian terkait infeksi setelah COVID-19 (di atas HIV AIDS).^{6,7} Di Indonesia pada tahun 2022 terdapat sebanyak 700.000 kasus TB yang terdeteksi. Angka ini merupakan angka tertinggi sejak TB menjadi program prioritas nasional. Indonesia menempati peringkat kedua setelah India, dengan jumlah kasus TB sebanyak 824.000 dan kematian 93.000 per tahun atau setara dengan 11 kematian per jam. Berdasarkan Global TB Report tahun 2022, jumlah kasus TB terbanyak pada kelompok usia produktif terutama usia 25-34 tahun. Di Indonesia jumlah kasus TBC terbanyak yaitu pada kelompok usia 45-54 tahun.^{8,9}

Hubungan antara asap rokok dengan TB telah dikemukakan sejak tahun 1918 berdasarkan studi epidemiologi. Negara-negara dengan insidensi TB yang tinggi didapatkan kecenderungan memiliki proporsi perokok yang tinggi pula. Bukti ilmiah menunjukkan bahwa asap rokok merupakan faktor risiko TB, memperberat infeksi, meningkatkan berkembangnya TB aktif dan berpengaruh pada tingkat keparahan penyakit. Pada rokok elektrik,

meskipun persentase kandungan toksiknya lebih rendah dibanding rokok konvensional, beberapa studi mengungkapkan efek toksik terhadap sel tubuh seperti makrofag alveolar, sel epitel paru, dan sel monosit, serta perubahan proteomik pada saluran napas bawah.^{2,10,11}

Berdasarkan latar belakang diatas, maka penting untuk ditinjau dan dibahas lebih lanjut mengenai hubungan antara penggunaan rokok elektrik dengan peningkatan kasus TB yang terdiri dari mekanisme kerusakan paru dan dampak rokok elektrik terhadap sistem imun, serta patofisiologi terjadinya TB pada pengguna rokok elektrik.

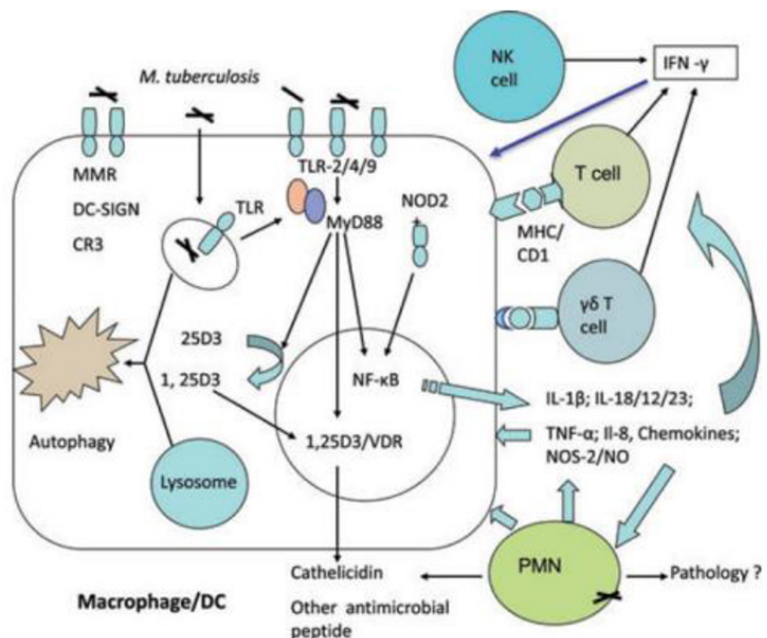
METODE

Tinjauan pustaka ini melibatkan literatur yang relevan tentang rokok elektrik dan tuberkulosis paru. Sumber data yang berbeda atau metode pencarian literatur manual digunakan untuk mencari artikel yang berkaitan dengan topik literatur.

DISKUSI

Tuberkulosis

Tuberkulosis (TBC) merupakan suatu penyakit menular yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium Tuberculosis* (MTB). World Health Organization (WHO) telah menetapkan TBC sebagai emergensi global sejak tahun 1992 dan

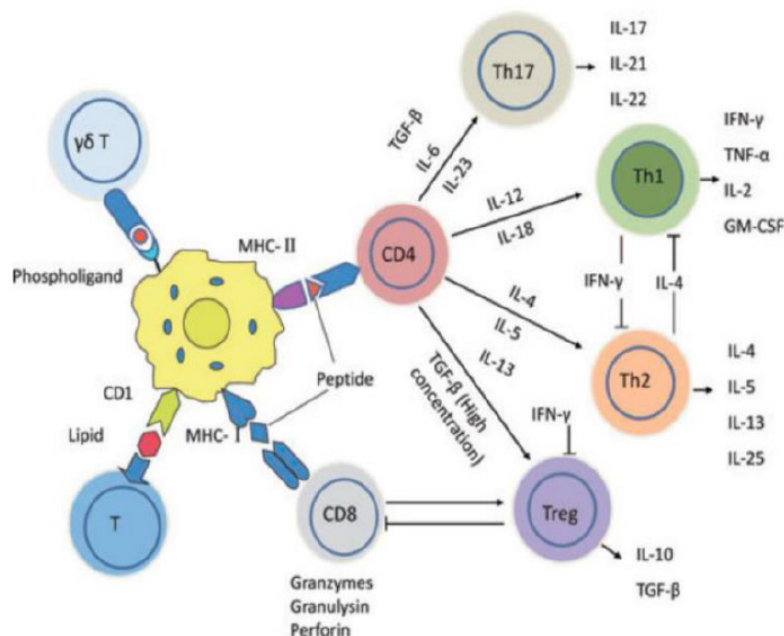


Gambar 1. Imunitas Bawaan Tuberkulosis¹⁵

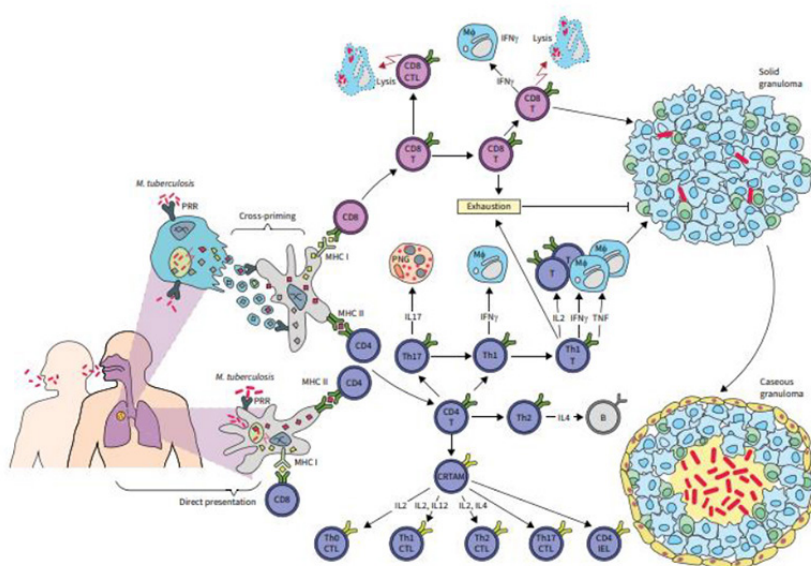
mencanangkan strategi “End TB Strategy” dengan target “A World Free of TB” tahun 2035. TBC merupakan peringkat ke 13 sebagai faktor utama penyebab kematian di seluruh dunia dan menduduki peringkat kedua sebagai penyakit infeksi menular tertinggi di dunia setelah COVID-19. Menurut *Global Tuberculosis Report 2022*, kasus TBC secara global didapatkan estimasi sebanyak 10,6 juta (estimasi 6 juta kasus pria dewasa, 3,4 juta kasus wanita dewasa dan 1,2 juta anak-anak). Indonesia termasuk negara dengan kasus TBC terbanyak kedua di dunia dengan jumlah kasus tercatat sampai tahun 2022 sebanyak 969.000 kasus per tahun, dengan tingkat mortalitas sebanyak 150.000 kasus (55 per 100.000 penduduk).^{7,8,12}

MTB adalah kuman batang tahan asam (BTA), obligat aerob, patogen intraseluler (bertahan hidup dalam sel mononuklear makrofag inang), masuk ke saluran napas melalui lubang hidung (*nares*) dan berakhir di alveoli. Di alveoli MTB akan kontak pertama kali dengan sel epitelium alveoli (*physical barrier*), kemudian di fagositosis oleh makrofag alveolar melalui interaksi dengan berbagai reseptor permukaan.^{13,14} Sel epitelium sebagai komponen *innate immunity* bersama sel sistem imun tubuh lainnya dan juga komponen seluler *adaptive immunity* bekerja secara kolaboratif (**Gambar 1 dan 2**).^{13,15,16}

MTB memasuki paru, mencapai alveolar dan bertemu dengan makrofag. Reaksi silang sel dendritik atau presentasi langsung antigen menyebabkan aktivasi sel T CD4+ dan CD8+ yang spesifik terhadap antigen. Sel T CD8+ memberikan efek sitotoksik langsung pada sel yang terinfeksi dan menghasilkan IFN- γ dan TNF, yang mengaktifkan makrofag. Sel CD4+ terpolarisasi menjadi subdivisi yang berbeda. Sel Th1 menghasilkan interleukin (IL)-2 untuk aktivasi sel T, dan IFN- γ atau TNF untuk aktivasi makrofag. Sel Th17 mengaktifkan granulosit polimorfonuklear (PNG) melalui produksi IL-17, sedangkan sel Th2 mengaktifkan sel B melalui IL-4. Selain itu, beberapa sel T CD4+ mengekspresikan molekul terkait sel T *restricted* kelas I (CRTAM) dan mempunyai potensi untuk berdiferensiasi menjadi berbagai subdivisi sel T CD4+ sitotoksik. Granuloma yang terbentuk



Gambar 2. Respon Imun Adaptif pada Tuberkulosis¹⁵



Gambar 3. Alur Mekanisme Pertahanan Tubuh terhadap Infeksi MTB.¹⁰

mengandung MTB, tetapi jika jumlah bakteri melebihi batas, maka granuloma akan mengalami nekrosis kaseosa dan gagal menekan infeksi (**Gambar 3**).^{10,15-17}

Rokok Elektrik

Rokok elektrik adalah sebuah produk yang dirancang untuk menghasilkan aerosol berbasis cairan yang dapat dihirup dengan menggunakan tenaga listrik. Hal ini merupakan istilah umum untuk semua perangkat yang sesuai dengan definisi

tersebut (misalnya *vape*, *Electronic Nicotine Delivery System (ENDS)*, *e-hookah*, *e-pipes*, pena vape, pena dab, *personal vaporizers*, dll). Aktivitas merokok dengan rokok elektrik disebut *vaping*. Selanjutnya rokok elektrik dibagi berdasarkan bahan aktif utamanya, yaitu:^{2,3,18}

- a. Rokok elektrik nikotin: mengandung nikotin yang berasal dari tembakau atau nikotin sintetis, yang saat ini berada dibawah pengawasan FDA (*Food and Drug Administration*).

- b. Rokok elektrik kanabinoid: mengandung kanabinoid, yang saat ini tidak berada dibawah pengawasan FDA.
- c. Rokok elektrik lainnya: mengandung bahan aktif lain (misalnya melatonin, vitamin, kafein, minyak esensial, dll.), yang saat ini tidak berada dibawah pengawasan FDA.

Struktur dasar rokok elektrik terdiri dari 3 elemen utama yaitu baterai, pemanas logam (atomizer) dan katrid yang berisi berbagai macam cairan zat kimia. Cairan isi dalam katrid disebut sebagai *e-liquid*.^{3,18} *E-liquid* biasanya menggunakan propilen glikol dan/atau gliserin sebagai pelarut nikotin dan bahan kimia perisa. Perangkat memanaskan *e-liquid* menjadi aerosol yang dihirup oleh pengguna.^{1,18}

Kandungan dalam Rokok Elektrik

Kandungan didalam rokok elektrik berbeda-beda, namun pada umumnya berisi larutan yang terdiri dari 4 jenis campuran yaitu; nikotin, propilen, glikol, gliserin, air dan perisa. Kandungan kadar nikotin dalam liquid rokok elektrik bervariasi, yaitu dari kadar rendah hingga tinggi. Propilen glikol merupakan suatu zat dalam kepulan asap buatan yang biasanya dibuat dengan "fog machine" atau juga sebagai penghambat pembekuan, pelarut obat dan pengawet makanan. Beberapa senyawa yang berbahaya lainnya yang ditemukan antara lain:^{1,3}

- a. *Tetrahydrocannabinol* (THC, bahan psikoaktif dalam ganja) dan *cannabidiol* (CBD, bahan non psikoaktif dalam ganja).
- b. *Tobacco-specific nitrosamine* (TSNAs)
- c. *Diethylene glycol* (DEG)
- d. Logam: partikel timah, perak, nikel, aluminium, dan kromium di dalam uap rokok elektrik dengan ukuran yang sangat kecil sehingga dapat sangat mudah masuk kedalam saluran napas kecil di paru-paru.
- e. Karbonil: karsinogen potensial antara lain formaldehida, asetaldehida dan akrolein. Juga senyawa organik volatil (VOCs) seperti *toluene* dan *pm-xylene*
- f. Zat lainnya: kumarin, tadalafil, rimonabant, serat silika.

Meskipun jumlah bahan kimia yang ditemukan di rokok elektrik lebih sedikit dibanding rokok tembakau, kromium dan

nikel ditemukan 4 kali lipat lebih banyak dalam beberapa jenis *e-liquid* dibanding rokok tembakau.¹⁹

Toksitas Komponen Aerosol Spesifik dari Rokok Elektrik

1. Propilen glikol dan gliserin nabati
Selain menjadi konstituen dasar dalam *e-liquid*, propilen glikol adalah bahan kimia umum yang digunakan untuk memproduksi poliester dan sebagai bahan penghilang es/penghambat pembekuan. Propilen glikol intravena dapat menyebabkan toksisitas ginjal akut dan sistem saraf pusat. Sebelumnya, propilen glikol telah terbukti menghambat transportasi glukosa ginjal dan aktivitas Na⁺/K⁺ ATPase.²² Propilen glikol bersifat sebagai iritan sensorik yang dapat menyebabkan iritasi dengan gangguan ringan pada fungsi paru.²¹⁻²⁴ Propilen glikol mengaktifkan TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid 1*) dan TRPA1 (*transient receptor potential ankyrin 1*), merupakan dua reseptor iritan yang diekspresikan dalam saraf sensorik yang menginervasi saluran pernapasan. Reseptor ini memperantarai reaksi inflamasi dan hipereaktivitas saluran pernapasan pada penyakit asma. Konsentrasi protein MUC5AC meningkat dalam paru pengguna rokok elektrik jangka panjang. Propilen glikol/gliserin nabati juga meningkatkan ekskresi mukus pada epitel saluran napas utama.^{11,25}

2. Nikotin

Reseptor nikotinik asetilkolin (nAChR) adalah sebuah ligan yang diekspresikan dalam saluran pernapasan. Aktivasi nAChR meningkatkan Ca²⁺ pada sitoplasma dan dapat menghambat CFTR (*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) dalam epitel saluran pernapasan serta mempengaruhi makrofag alveolus.^{11,24} Selain itu, nikotin yang dihirup meningkatkan ekspresi gen elastase dalam neutrofil, nAChR dapat mengatur proliferasi sel dan menghambat apoptosis. Seperti yang telah diketahui, proliferasi sel yang tidak terkontrol adalah ciri khas dari kanker. Dalam studi asosiasi genom-wide, nAChR $\alpha 3$, $\alpha 5$, dan $\beta 4$ terkait dengan kanker paru.^{26,27} Selain itu, hasil dari beberapa studi didapatkan profil ekspresi nAChR yang berbeda antara

non-perokok dan perokok pada pasien kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK). Hubungan antara aktivasi kronis nAChR oleh nikotin melalui rokok elektrik terhadap kanker paru-paru belum diketahui secara pasti, tetapi peran nAChR $\alpha 7$ berkontribusi pada KPKBSK dengan mengubah proliferasi sel dan resistensi apoptosis telah dilaporkan pada beberapa studi.²⁸⁻³¹ Nikotin berkontribusi pada disfungsi endotel vaskular dengan meningkatkan permeabilitas. Selain itu, paparan nikotin, meningkatkan rigiditas arteri dan berdampak buruk pada mikrosirkulasi, menunjukkan bahwa nikotin yang terkandung pada rokok elektrik dapat menjadi faktor risiko untuk penyakit kardiovaskular.^{30,31} Paparan nikotin dari rokok elektrik kemungkinan akan memiliki efek farmakologis pada organ lain yang juga mengekspresikan nAChR. Oleh karena itu, nikotin pada rokok elektrik dapat menyebabkan inflamasi saluran napas dan meningkatkan risiko kerentanan terhadap infeksi dan/atau meningkatkan risiko terjadinya PPOK atau kanker paru.

3. Perisa

E-liquid mengandung banyak rasatermasuk aldehida (vanilin, vanila; benzaldehida, *berry*/buah; *cinnamaldehyde*, kayu manis; *damascenone*, tembakau), benzil alkohol, *terpenes* (linalool, bunga; farnesol, apel), pirazin (kopi, coklat), mentol dan senyawa mint lainnya, serta rasa manis termasuk etil maltol. Kombinasi dari berbagai bahan kimia ini dengan banyak zat lainnya menghasilkan ragam *e-liquid* beraroma yang dipasarkan. Namun, keamanan perisa ini pada paru yang dihirup oleh pengguna rokok elektrik masih belum pasti. Hal ini menjadi perhatian karena aldehida dapat berbahaya pada konsentrasi yang tinggi. Namun, seperti halnya dengan nikotin, konsentrasi aldehida dalam paru selama *vaping* belum diketahui.^{11,32}

4. Produk degradasi

Studi awal melaporkan bahwa formaldehida terbentuk selama proses *vaping* karena kondisi *high heat*. Meskipun beberapa generasi rokok elektrik yang terbaru membatasi suhu dalam upaya untuk meminimalkan hal ini, beberapa penelitian telah melaporkan pembentukan

asetaldehida, akrolein, *diacetyl*, dan formaldehida pada berbagai kondisi lainnya.^{33,34} Produk degradasi berupa glisidol dan asetol telah terdeteksi, kemungkinan aldehida ini dihasilkan dari propilen glikol/gliserin nabati yang dipanaskan melalui proses oksidasi. Glisidol merupakan *epoxide*, suatu iritan dan dikontrol ketat sebagai zat karsinogen, sedangkan akrolein merupakan iritan kuat non-karsinogenik dalam asap tembakau, menunjukkan bahwa produk degradasi ini berpengaruh terhadap kesehatan paru.^{35,36}

Beberapa peneliti telah menghubungkan vitamin E asetat (bentuk sintesis vitamin E; VEA) yang ditemukan dalam beberapa produk rokok elektrik yang mengandung THC, sebagai penyebab EVALI. VEA adalah bahan kimia berminyak yang ditambahkan ke produk rokok elektrik untuk mengentalkan atau melarutkan THC. Pada penelitian didapatkan VEA, minyak kelapa, dan *limonene (terpene)* masing-masing sebesar 95%, 2%, dan 3% teridentifikasi pada sampel BAL (*bronchoalveolar lavage*) pasien EVALI. VEA tidak berbahaya ketika tertelan dan ditemukan pada banyak makanan tetapi ketika dihirup dapat memicu stres oksidatif dan respon inflamasi, selain itu bertindak sebagai pembawa THC dalam darah dan otak. Kemungkinan ketika dihirup/diuapkan, VEA atau turunan oksidan/radikalnya dapat mengganggu fungsi paru karena berinteraksi dengan lapisan fosfolipid, yaitu surfaktan pada alveoli, sehingga meningkatkan permeabilitas dan menurunkan fungsinya. Hilangnya surfaktan akan meningkatkan tegangan permukaan alveoli, dan menyebabkan inflamasi di jaringan paru.²¹

Efek Rokok Elektrik terhadap Saluran Napas dan Sistem Imun Pada Infeksi Tuberkulosis

Epitel saluran pernapasan berperan penting dalam melakukan sterilisasi dan menghidrasi udara yang dihirup. Mereka mengeluarkan ion/air, mukus, dan sitokin, serta membersihkan lendir melalui getaran silia.²⁸ Paparan asap tembakau menyebabkan klirens mukosiliar yang lebih lambat, serta disfungsi silia (panjang silia berkurang, frekuensi gerak, dan diferensiasinya), transportasi ion juga

terganggu, serta menyebabkan sekresi mukus/ sitokin meningkat. Paparan akut terhadap aerosol rokok elektrik telah terbukti secara cepat mengurangi getaran silia, menghambat fungsi mitokondria, dan mengubah ekspresi gen yang terlibat dalam jalur stres oksidatif yang mencerminkan perubahan pada tingkat protein dalam epitel bronkial yang diperoleh melalui bronkoskopi dari pengguna rokok elektrik. Kegagalan getaran silia yang disebabkan oleh aerosol rokok elektrik berakibat pada meningkatnya retensi mukus dan bakteri, sehingga meningkatkan risiko terjadinya penyakit paru.^{11,29}

Aerosol rokok elektrik dapat menghambat sekresi ion klorida yang dimediasi oleh CFTR (*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) dan menyebabkan dehidrasi pada epitel saluran napas. CFTR adalah saluran anion membran apikal yang diekspresikan dalam epitel saluran napas. Disfungsi CFTR menyebabkan penyakit paru fibrosis kistik. Apakah *vaping* menghambat CFTR secara *in vivo* masih perlu studi lebih lanjut. Fungsi CFTR dapat dinilai dengan pendekatan elektrofisiologis minimal invasif dan pengukuran fungsi CFTR mungkin dapat menjadi biomarker kerusakan yang berguna dan dapat diteliti pada populasi perokok elektrik.^{11,31}

Beberapa studi telah menilai efek paparan rokok elektrik pada mikrovaskularisasi paru. Rokok elektrik mengurangi *electrical resistance* sel endotel pada tikus dan manusia, serta memberikan efek signifikan pada viabilitas sel yang terkait dengan perubahan sinyal sel (aktivasi p38 MAPK). Perubahan ini serupa dengan yang diamati setelah paparan ekstrak asap rokok tembakau.^{11,32}

Sputum pengguna rokok elektrik menunjukkan aktivasi neutrofil yang lebih tinggi, termasuk proteinase-3, elastase neutrofil, dan mieloperoksidase. Pada kasus perokok tembakau ditemukan konsentrasi protease yang lebih tinggi dalam paru mereka. Disregulasi protease pada paru dapat menyebabkan destruksi pada membran basal dan menyebabkan emfisema, seperti yang terjadi pada pasien dengan PPOK. Peningkatan proteolisis juga dapat menyebabkan bronkiektasis pada fibrosis kistik dan penyakit paru dengan defisiensi α 1-anti-trypsin, serta

berperan penting dalam perkembangan dan metastasis tumor melalui proses remodeling jaringan paru. Hubungan antara merokok, peningkatan proteolisis, dan kerusakan paru menunjukkan bahwa konsentrasi protease adalah biomarker tambahan yang mungkin berguna untuk menyelidiki dampak rokok elektrik pada paru.²¹

Sebuah studi kontrol yang dilakukan pada perokok okasional usia muda yang sehat dan perokok berat di usia pertengahan menemukan bahwa paparan aerosol rokok elektrik dari perangkat 60 W selama 15 menit dapat mengganggu pertukaran gas dan mengurangi aliran gas ekspirasi yang berhubungan dengan meningkatnya konsentrasi protein khusus CC16 yang diproduksi oleh *club cells* di dekat bronkiolus terminal. Hasil ini menunjukkan bahwa secara fisiologis rokok elektrik dapat menyebabkan kerusakan akut pada saluran pernapasan kecil.^{11,33}

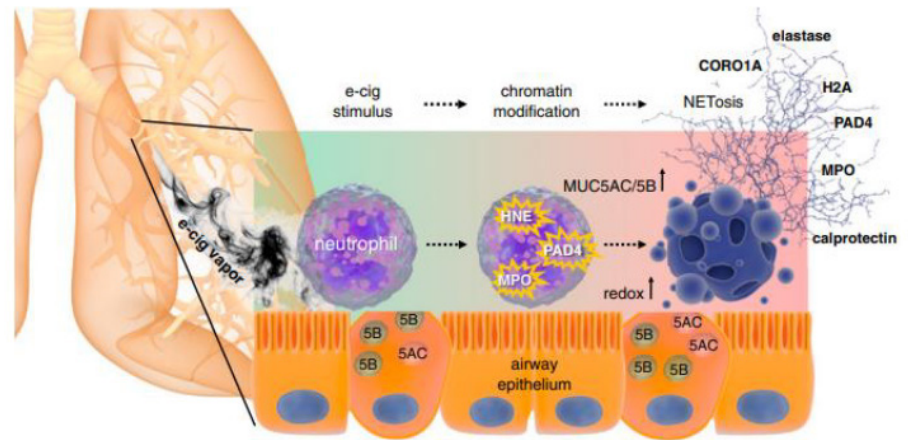
Pengguna rokok elektrik dilaporkan mengalami peningkatan risiko infeksi pernapasan dan kemungkinan pemulihan yang lebih lambat. Studi terhadap 30 perokok sehat yang terpapar aerosol rokok elektrik ditemukan penurunan refleks batuk karena disfungsi silia kombinasi dari menurunnya refleks batuk dan gangguan klirens dari silia dapat menyebabkan lebih tingginya prevalensi pneumonia pada pengguna rokok elektrik. Neutrofil perifer dari pengguna rokok elektronik menunjukkan peningkatan kerentanan terhadap *phorbol 12-myristate 13-acetate* yang menginduksi NET.^{11,37}

Terdapat lebih dari 60 ekspresi gen terganggu pada makrofag alveolus pengguna rokok elektronik dalam 2 jam setelah 20 hisapan. Gen ini termasuk gen yang berkontribusi pada reaksi inflamasi. Pembentukan NET, atau disebut juga NETosis, adalah salah satu mekanisme imunitas bawaan, dimana neutrofil menghancurkan DNA bakteri dan melepaskannya ke ekstraseluler untuk menghentikan perkembangan bakteri tersebut. Merokok menyebabkan *down* regulasi makrofag neutrofil melalui modifikasi protein matriks ekstraseluler dengan karbonil reaktif, menyebabkan pertumbuhan dan penyebaran MTB ekstraseluler, serta kerusakan jaringan dari

komponen sel neutrofil yang keluar.^{25,31-35}

Pajanan asap rokok elektrik yang kronis maupun asap rokok konvensional telah terbukti menghambat pelepasan NET dan mengurangi kecepatan dan arah serta gerak neutrofil (**Gambar 4**). Disfungsi dalam pembentukan NET serta gangguan dalam pelepasannya mengurangi respon neutrofil terhadap MTB yang menyebabkan perokok lebih rentan untuk terkena infeksi TBC dibandingkan bukan perokok. Selain itu, selama TBC aktif, neutrofil menjadi populasi sel yang paling banyak dan sangat terinfeksi dalam dahak dan BAL pasien. Neutrofil ini mengekspresikan tingginya kadar *programmed cell death 1 ligand 1* (PD-L1), yang berinteraksi dengan *programmed cell death 1* (PD-1) pada limfosit. Interaksi ini menurunkan fungsi limfosit dan dapat menyebabkan kematian sel. Pada penelitian oleh Javan MR et al., didapatkan hasil bahwa pengguna rokok elektrik mengalami peningkatan signifikan dalam detoksifikasi aldehida dan protein stress oksidatif terkait asap rokok dibandingkan dengan bukan perokok. Didapatkan juga peningkatan signifikan pada protein neutrofil granulocyte dan protein terkait NET, seperti *myeloperoxidase*, *azurocidin*, dan protein *arginine deiminase 4*, meskipun tidak ada peningkatan signifikan jumlah sel neutrofil pada dahak pengguna rokok elektrik.^{10,11}

Merokok meningkatkan retensi dan translokasi makrofag alveolar (AM) ke ruang interstisial dan mempengaruhi fungsi AM. Partikel asap rokok berkumpul dalam lisosom AM, dan AM dengan lisosom yang membesar dari BAL perokok menunjukkan gangguan migrasi ke lokasi MTB berada pada uji in vitro. Hal ini memunculkan hipotesis bahwa paru perokok mungkin lebih rentan terhadap pertumbuhan MTB. Merokok menyebabkan *down* regulasi makrofag neutrofil melalui modifikasi protein matriks ekstraseluler dengan karbonil reaktif, dan ini menyebabkan pertumbuhan dan penyebaran MTB ekstraseluler, serta kerusakan jaringan dari komponen sel neutrofil yang keluar.^{10,25} Pada penelitian yang dilakukan Gomez AC et al., terjadi penurunan jumlah MTB intraseluler yang dapat hidup dibandingkan kelompok kontrol pada makrofag yang terpajan



Gambar 4. Dampak Vaping pada Aktivitas Neutrofil dan Sekresi Mukus²⁵

oleh ekstrak dasar *e-vapor* tanpa nikotin maupun dengan nikotin. Penurunan tertinggi jumlah MTB intraseluler didapatkan ketika makrofag terpajan oleh ekstrak asap rokok dibandingkan dengan ekstrak *e-vapor* dan kontrol.²⁷

Merokok mengurangi produksi IFN- γ , IL-2, dan TNF di paru-paru. Efek ini terkait dengan penurunan ekspresi CD28 dan peningkatan ekspresi CTLA-4 yang diinduksi oleh asap rokok pada sel T CD4+ pada tikus. Salah satu studi menunjukkan bahwa pajanan asap rokok yang diikuti oleh infeksi MTB pada tikus mengurangi produksi IFN- γ oleh sel T di paru, dikaitkan dengan peningkatan jumlah bakteri di paru. Makrofag alveolar yang terinfeksi dari perokok menghasilkan interferon- γ (IFN- γ), TNF, dan IL-1 β yang signifikan lebih sedikit dibandingkan dengan yang dari non-perokok. IFN- γ menginduksi autofagi, pematangan fagosom, dan produksi peptida antimikroba melawan MTB dalam makrofag manusia, dan aktivitas ini bergantung pada vitamin D.^{10,27}

Merokok secara signifikan mempengaruhi perubahan fenotipe makrofag dan rasio M1 (CD68+) dan M2 (CD163+Arg1+) di paru.²⁸ Makrofag M1 mengaktifkan *nitric oxide synthase* yang dapat diinduksi (iNOS) yang memediasi aktivitas bakterisida, sedangkan makrofag M2 mengaktifkan jalur arginase untuk proliferasi sel, biosintesis kolagen, dan perbaikan/penyusunan kembali jaringan. Pada TB, makrofag M1 mempromosikan aktivitas bakterisida dan pembentukan granuloma, sedangkan makrofag M2

menekan efek-efek ini. Pada tahap selanjutnya dari penyakit TB, polarisasi M2 berkembang dengan tingginya tingkat IL-4, IL-10, *transforming growth factor*- β , dan IL-13 yang berkorelasi dengan keparahan penyakit. Kemungkinan besar, merokok dapat mempercepat dan memperkuat peralihan dari fenotipe M1 ke M2 dan memperburuk perkembangan dan prognosis penyakit TBC.^{10,29}

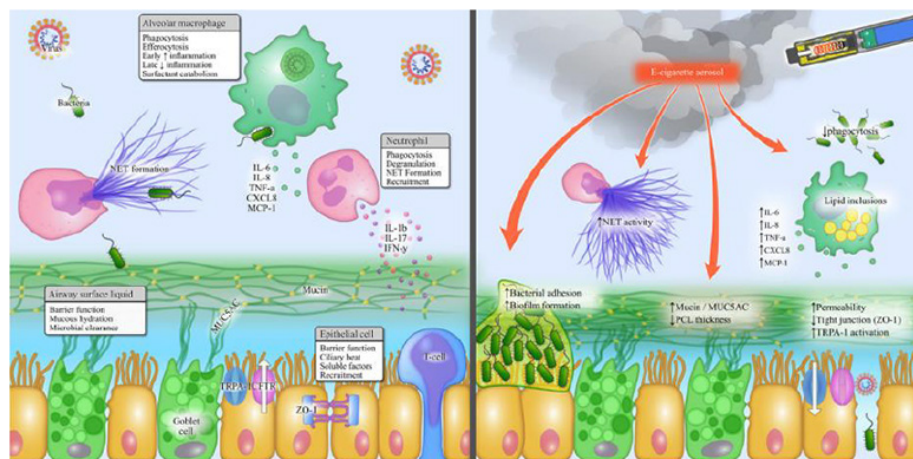
Pada penelitian Ween MP et al. didapatkan hasil ekstrak *e-vapor* dan ekstrak asap rokok menyebabkan kerusakan dalam fagositosis oleh THP-1. Gomez AC et al. dan Ween MP et al. mengamati sitotoksitas pada makrofag THP-1 tidak terkait dengan aroma *e-vapor* rokok elektrik. Diduga bahwa jenis perangkat rokok elektrik yang digunakan, nikotin, aroma, rasio PG/VG (*propylene glycol/vegetable glycerol*), tegangan, dan daya perangkat dapat mempengaruhi efek toksisitas *e-vapor* rokok elektrik. Makrofag yang terpajan ekstrak *e-vapor* dengan nikotin memiliki MTB intraseluler yang lebih sedikit dibandingkan dengan sel yang terpapar ekstrak *e-vapor* tanpa nikotin, menunjukkan bahwa nikotin dalam ekstrak *e-vapor* memiliki efek pada fagositosis MTB. Ween MP et al. mengamati bahwa gangguan fagositosis oleh *e-vapor* rokok elektrik juga terkait dengan ekspresi reseptor pengenalan bakteri.^{27,38}

Kondensat rokok elektrik menyebabkan apoptosis makrofag alveolus, meningkatkan sekresi sitokin pro-inflamasi, dan mengganggu fagositosis makrofag. Aerosol dari

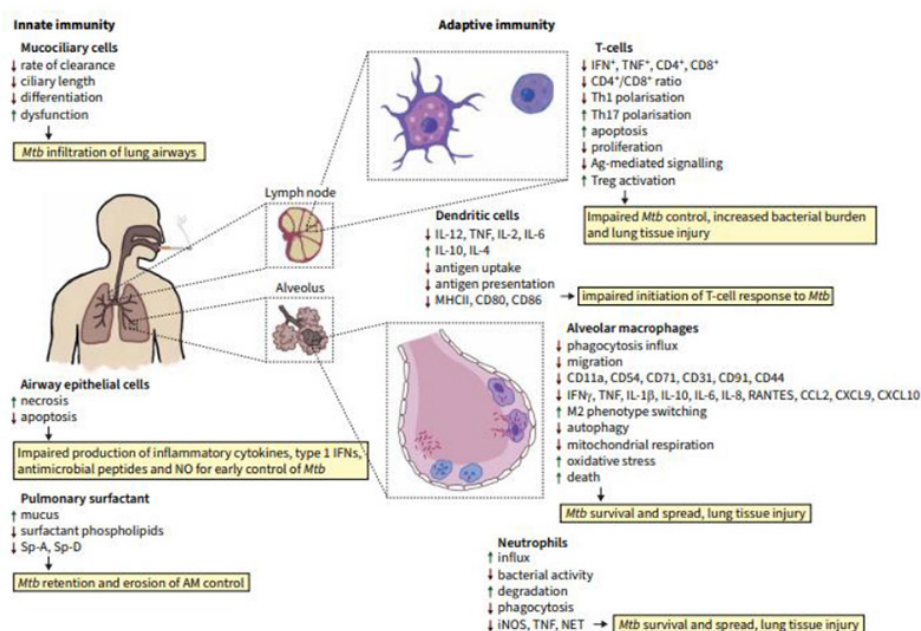
e-liquid telah terbukti menyebabkan perubahan morfologi pada neutrofil, mengubah ekspresi penanda permukaan pro-inflamasi CD11b dan CD66b, serta meningkatkan pelepasan protease dan sitokin inflamasi. Sekresi protein-protein ini, yang teridentifikasi dalam sputum pengguna rokok elektrik kronis, diperkirakan akan meningkatkan rekrutmen neutrofil ke paru dan meningkatkan degradasi kolagen yang dapat memfasilitasi remodeling saluran pernapasan, menyebabkan kerusakan paru. Apakah efek rokok elektrik pada neutrofil hanya terlihat di paru atau dapat meluas ke neutrofil pada peredaran darah paru atau ekstra paru belum diketahui.^{11,23}

Insufisiensi sel T akibat merokok juga dapat mempengaruhi pengendalian infeksi TB. Merokok mengakibatkan gangguan dalam proliferasi dan pensinyalan sel T, dan secara khusus menurunkan respon Th1, meningkatkan respon Th2 dan Th17, dengan implikasi terhadap efek merokok pada infeksi TB. Namun, hanya sedikit studi yang telah memeriksa interaksi ini secara *in vivo*, dan diperlukan lebih banyak penelitian untuk menentukan hubungan antara polarisasi sel T, potensi, dan regulasi sel T yang diinduksi oleh merokok dengan infeksi TB (**Gambar 5** dan **6**).^{10,23,24}

Saluran pernapasan terus-menerus terpapar bakteri yang diinhalasi maupun yang berasal dari rongga mulut. Meskipun saluran pernapasan atas dan rongga mulut memiliki mikrobioma serupa, saluran pernapasan bawah biasanya steril karena kemampuan untuk membersihkan bakteri yang dihirup atau ditelan. Dalam fibrosis kistik dan PPOK, mikrobioma saluran pernapasan bawah ditemukan meningkat. Masih sedikit penelitian yang mempelajari mengenai efek vaping pada mikrobioma paru, dan hingga saat ini belum ada yang menyelidiki mikrobioma paru pada pengguna rokok elektrik. Paparan rokok elektrik baik akut maupun kronis pada manusia meningkatkan ekspresi reseptor *platelet activating factor*. Reseptor ini memungkinkan *Streptococcus pneumoniae* untuk melekat pada sel mamalia, dan, secara *in vitro*, *vaping* meningkatkan ekspresi reseptor *platelet activating factor* dan pelekatan *S.pneumoniae* pada epitel saluran pernapasan. Demikian



Gambar 5. Efek Paparan Aerosol Rokok Elektrik pada Imunitas Bawaan Paru²¹



Gambar 6. Efek Asap Rokok Terhadap Respon Imun Bawaan dan Adaptif¹⁰

pula pada *vaping* kronis ditemukan peningkatan virulensi *Staphylococcus aureus* dan menyebabkan meningkatnya pembentukan biofilm.^{11,35-37}

Hasil penelitian yang dilakukan Arba IP et al. mengenai pengaruh paparan asap rokok elektrik dibanding asap rokok konvensional terhadap gambaran histopatologi paru pada mencit jantan (*Mus Musculus*) yaitu tidak terdapat perbedaan antara paparan asap rokok elektrik maupun asap rokok konvensional terhadap kerusakan struktur histopatologis paru mencit jantan.³⁹

Hapsari BAP et al. meneliti hubungan

antara kebiasaan merokok dan positività dahak smear pada pasien dengan tuberkulosis paru (TB) secara potong lintang di Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo Surabaya pada tahun 2018. Kesimpulannya yaitu, tidak ada korelasi signifikan antara kebiasaan merokok dengan positività dahak smear, namun menunjukkan bahwa pasien dengan kebiasaan merokok memiliki peluang lebih besar untuk mendapatkan hasil dahak smear positif dibandingkan dengan non-perokok.⁴⁰

SIMPULAN

Nikotin pada rokok elektrik dapat menyebabkan inflamasi saluran napas dan meningkatkan risiko kerentanan terhadap infeksi bakteri, salah satunya infeksi MTB. Menurut beberapa penelitian, *e-vapor* rokok elektrik mengganggu fungsi fagositik makrofag THP-1 terhadap MTB dan sebagai promotor respon proinflamasi. Asap rokok juga mempengaruhi fungsi fagositik dan mengurangi respons sitokin efektor (TNF- α , IL-1 β , dan IL-8). Berdasarkan berbagai data dan hasil penelitian yang telah dipaparkan mengenai bahaya asap rokok elektrik maupun rokok tembakau bagi kesehatan paru, khususnya terkait infeksi TBC, maka penting bagi para petugas kesehatan untuk berkomitmen memberikan edukasi terhadap pentingnya upaya berhenti merokok kepada masyarakat, mencegah bukan perokok menjadi pengguna rokok elektrik maupun rokok konvensional, dan memfasilitasi individu yang ingin berhenti merokok dengan tepat.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada.

KONSIDERASI ETIK

Tinjauan pustaka ini tidak memerlukan konsiderasi etik.

PENDANAAN

Tidak ada pendanaan dari pihak ketiga digunakan dalam pembuatan tinjauan pustaka ini.

KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis memberikan kontribusi yang seimbang dalam penulisan tinjauan pustaka ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Department of Health U, Services H, for Disease Control C, Center for Chronic Disease Prevention N, Promotion H, on Smoking O. E-Cigarette Use Among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon General. 2016. [Accessed on: 11th January 2024] [Available from: www.cdc.gov/tobacco].
- Rebuli ME, Rose JJ, Noel A, Croft DP, Benowitz NL, Cohen AH, et al. The E-cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury Epidemic: Pathogenesis, Management, and Future Directions an Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc*. 2023;20(1):1–17.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. Rokok Elektronik di Indonesia. 2017.
- King BA, Jones CM, Baldwin GT, Briss PA. The EVALI and Youth Vaping Epidemics — Implications for Public Health. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(8):689–691.
- World Health Organization. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000–2025, Third Edition. 2019. [Accessed on: 11th January 2024] [Available from: <http://apps.who.int/bookorders>].
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2021: TB deaths and incidence. *Global tuberculosis report*. 2021;13–14.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia. 2021.
- World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2022. 2023. [Accessed on: 11th January 2024] [Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>].
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Deteksi TBC Capai Rekor Tertinggi di Tahun 2022. 2023. [Accessed on 20th January 2024] [Available from: <https://www.kemkes.go.id/id/rilis-kesehatan/deteksi-tbc-capai-rekor-tertinggi-di-tahun-2022>].
- Quan DH, Kwong AJ, Hansbro PM, Britton WJ. No Smoke Without Fire: The Impact of Cigarette Smoking on The Immune Control of Tuberculosis. *European Respiratory Review*. *European Respiratory Society*. 2022;31(164):1–11.
- Javan MR, Jalali nezhad A ali, Shahraki S, Safa A, Aali H, Kiani Z. Cross-talk between the Immune System and Tuberculosis Pathogenesis; a Review with Emphasis on the Immune Based Treatment. *International Journal of Basic Science in Medicine*. 2016;1(2):40–47.
- Cicerán A, Stein R. Respiratory Immunity and The Rationale for Immunomodulation in the Prevention of Respiratory Tract Infections. 2016;4(1):27–33.
- Haydel SE. *Haydel Lab Research*. 2006. [Accessed on 20th January 2024] [Available from: <https://www.public.asu.edu/~shaydel/research.html>].
- de Martino M, Lodi L, Galli L, Chiappini E. Immune Response to Mycobacterium tuberculosis: A Narrative Review. *Front Pediatry*. 2019;7(1):350.
- Dheda K, Schwander SK, Zhu B, Van Zyl-Smit RN, Zhang Y. The immunology of tuberculosis: from bench to bedside. *Respirology*. 2010;15(3):433–450.
- Mortaz E, Varahram M, Farnia P, Bahadori M, Masjedi M. New Aspects in Immunopathology of Mycobacterium Tuberculosis. *ISRN Immunology*. 2012;28(2012):1–11.
- Centers for Disease Control and Prevention. E-Cigarette, or Vaping, Products Visual Dictionary. 2019.
- Gotts JE, Jordt SE, McConnell R, Tarran R. What are the Respiratory Effects of e-Cigarettes? *The BMJ*. *BMJ Publishing Group*. 2019;1(1):366.
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, Eaton DL, Kwan LY, Stratton K. Public Health Consequences of E-Cigarettes. 2022. [Accessed on: 20th January 2024] [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507171/>].
- Yaucher NE, Fish JT, Smith HW, Wells JA. Propylene Glycol-Associated Renal Toxicity from Lorazepam Infusion. *Pharmacotherapy*. 2003;23(9):1094–1099.
- Kalininskiy A, Kittel J, Nacca NE, Misra RS, Croft DP, McGraw MD. E-cigarette Exposures, Respiratory Tract Infections, and Impaired Innate Immunity: A Narrative Review. *Pediatr Med*. 2021;4:1–22.
- Muliarta M, Tirtayasa K, Prabawa IPY, Wiryadana KA. Tamarillo Consumption Associated with Increased Acetylcholinesterase Activity and Improved Oxidative Stress Markers in Farmers Exposed to Daily Pesticide-related Activities in Baturiti, Bali, Indonesia. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2020;8(E):244–250.
- Higham A, Rattray NJW, Dewhurst JA, Trivedi DK, Fowler SJ, Goodacre R, et al. Electronic Cigarette Exposure Triggers Neutrophil Inflammatory Responses. *Respir Res*. 2016;17(1):1–10.
- Scott A, Lugg ST, Aldridge K, Lewis KE, Bowden A, Mahida RY, et al. Pro-inflammatory Effects of E-Cigarette Vapour Condensate on Human Alveolar Macrophages. *Thorax*. 2018;73(12):1161–1169.
- Reidel B, Radicioni G, Clapp PW, Ford AA, Abdelwahab S, Rebuli ME, et al. E-cigarette Use Causes a Unique Innate Immune Response in The Lung, Involving Increased Neutrophilic Activation and Altered Mucin Secretion. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(4):492–501.
- Dewi DNSS, Soedarsono S, Kurniati A, Mertaniasih NM. The specific DNA region of *esxA* gene for the target of PCR to determine Mycobacterium tuberculosis accurately. *Bali Medical Journal*. 2017;6(1):150–155.
- Gómez AC, Rodríguez-Fernández P, Villar-Hernández R, Gibert I, Muriel-Moreno B, Lacoma A, et al. E-cigarettes: Effects in Phagocytosis and Cytokines Response Against Mycobacterium Tuberculosis. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228919.
- Dwija IBP, Anggraeni M, Ariantari NP. Anti Tuberculosis Activity of Forest Kedondong (*Spondias pinnata*) Stem Bark Extract Against Multiple Drug Resistance (MDR) Strain of Mycobacterium Tuberculosis. *Bali Medical Journal*. 2016;5(1):23–26.
- Yana D, Mertaniasih NM, Koendhori EB, Setiawati R. The radiologic findings, positivity rate of culture method examinations, correlation with the type of lower respiratory secretion of adult pulmonary Tuberculosis (TB) patients. *Bali Medical Journal*. 2023;12(1):1152–1157
- Babic M, Schuchardt M, Tölle M, van der Giet M. In Times of Tobacco-free Nicotine Consumption: The Influence of Nicotine on Vascular Calcification. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(4):e13077.

31. Chaumont M, De Becker B, Zaher W, Culié A, Deprez G, Mélot C, et al. Differential Effects of E-Cigarette on Microvascular Endothelial Function, Arterial Stiffness and Oxidative Stress: A Randomized Crossover Trial. *Sci Rep.* 2018;8(1):1-12.
32. Klager S, Vallarino J, MacNaughton P, Christiani DC, Lu Q, Allen JG. Flavoring Chemicals and Aldehydes in E-Cigarette Emissions. *Environ Sci Technol.* 2017;51(18):10806–10813.
33. Salamanca JC, Meehan-Atrash J, Vreeke S, Escobedo JO, Peyton DH, Strongin RM. E-Cigarettes Can Emit Formaldehyde at High Levels Under Conditions That Have Been Reported to Be Non-Averse to Users. *Sci Rep.* 2018;8(1):1-14.
34. Samburova V, Bhattarai C, Strickland M, Darrow L, Angermann J, Son Y, et al. toxic Aldehydes in Exhaled Breath during E-Cigarette Vaping: Pilot Study Results. 2018;6(3):46.
35. Haussmann HJ. Use Of Hazard Indices for A Theoretical Evaluation Of Cigarette Smoke Composition. *Chem Res Toxicol.* 2012;25(4):794–810.
36. Sleiman M, Logue JM, Montesinos VN, Russell ML, Litter MI, Gundel LA, et al. Emissions from Electronic Cigarettes: Key Parameters Affecting The Release Of Harmful Chemicals. *Environ Sci Technol.* 2016;50(17):9644–9651.
37. Carson JL, Zhou L, Brighton L, Mills KH, Zhou H, Jaspers I, et al. Temporal Structure/Function Variation in Cultured Differentiated Human Nasal Epithelium Associated with Acute Single Exposure To Tobacco Smoke Or E-Cigarette Vapor. *Inhal Toxicol.* 2017;29(3):137.
38. Ween MP, Whittall JJ, Hamon R, Reynolds PN, Hodge SJ. Phagocytosis and Inflammation: Exploring the Effects of the Components of E-Cigarette Vapor on Macrophages. *Physiol Rep.* 2017;5(16):e13370.
39. Arba IP, Hanriko R, Kurniawaty E. Pengaruh Efek Paparan asap Rokok Elektrik Dibandingkan Paparan Asap Rokok Konvensional Terhadap Gambaran Histopatologi Paru Mencit Jantan (*Mus musculus*). *Jurnal Majority.* 2019;8(1):90–4.
40. Hapsari BAP, Wulaningrum PA, Rimbun R. Association between Smoking Habit and Pulmonary Tuberculosis at Dr. Soetomo General Academic Hospita. *Biomolecular and Health Science Journal.* 2021;4(2):89.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution