

**PENGARUH PENGGUNAAN ROKOK ELEKTRIK TERHADAP
KEJADIAN ATEROSKLEROSIS : SISTEMATIK REVIEW**



**Disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Strata I pada
Jurusan Matematika Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan**

Oleh:

IOBAL MAULANA

J 500 170 066

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA**

2021

HALAMAN PERSETUJUAN

**PENGARUH PENGGUNAAN ROKOK ELEKTRIK
TERHADAP KEJADIAN ATEROSKLEROSIS :
SISTEMATIK REVIEW**

PUBLIKASI ILMIAH

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji oleh:

Dosen
Pembimbing


dr. Dodik Nursanto, M.Biomed.
NIK.1477

HALAMAN PENGESAHAN

**PENGARUH PENGGUNAAN ROKOK ELEKTRIK TERHADAP PATOFISIOLOGI
TERBENTUKNYA ATEROSKLEROSIS : SISTEMATIK REVIEW**

Oleh :

IQBAL MAULANA

J500170066

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta
Pada hari Rabu, 10 Februari 2021
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Dewan Penguji

1. Nama : dr. Iin Novita, M.Sc, Sp. PD
(Ketua Dewan Penguji)
2. Nama : dr. Budi Hernawan, M. Sc
(Anggota I Dewan Penguji)
3. Nama : dr. Dodik Nursanto, M. Biomed
(Anggota II Dewan Penguji)

(.....)

(.....)

(.....)

Dekan



PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam publikasi ilmiah ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila kelak terbukti ada ketidakbenaran dalam pernyataan saya di atas, maka akan saya pertanggungjawabkan sepenuhnya.

Surakarta, 5 Agustus 2021

Penulis



IOBAL MAULANA
J500170066

ENGARUH PENGGUNAAN ROKOK ELEKTRIK TERHADAP KEJADIAN ATEROSKLEROSIS : SISTEMATIK REVIEW

Abstrak

Penggunaan rokok elektrik akhir-akhir ini meningkat dengan cukup pesat. Dampak penggunaan rokok elektrik terhadap kesehatan kardiovaskuler masih terus dilakukan penelitian. Kegiatan merokok dikenal memiliki pengaruh terhadap morbiditas dan mortalitas dari gangguan sistem kardiovaskuler. Salah satu gangguan kardiovaskuler dengan prevalensi yang tinggi dan cukup menjadi perhatian adalah penyakit aterosklerosis. Pada penelitian ini, penulis hendak menjabarkan mengenai bukti-bukti yang menunjukkan dampak penggunaan rokok elektrik terhadap kejadian aterosklerosis serta membahas dengan pendekatan fisiologis dan patofisiologis dari pengaruh paparan langsung rokok elektrik yang memicu kejadian aterosklerosis tersebut. Penelitian ini adalah studi systematic review. Data yang diperoleh adalah data sekunder yaitu hasil penelitian yang sudah dilakukan oleh peneliti terdahulu. Sumber data sekunder yang diperoleh berupa artikel jurnal internasional. Pencarian literature dalam systematic review ini menggunakan dua database yaitu Pubmed dan Science Direct. 9 artikel diinklusikan dalam penelitian ini, setelah dilakukan proses seleksi menggunakan metode PRISMA. 5 artikel merupakan penelitian RCT yang dilakukan pada manusia, sedangkan 4 artikel lainnya berupa penelitian lab secara in vivo dan in vitro yang semuanya meneliti tentang dampak rokok elektrik terhadap kejadian aterosklerosis Berdasarkan hasil review secara sistematis dari artikel yang telah dibahas, disimpulkan bahwa rokok elektrik mempengaruhi kejadian aterosklerosis karena kandungannya berupa nikotin dan bahan lain, yang dapat memicu terjadinya berbagai mekanisme patofisiologis terhadap aterosklerosis, yang tiap mekanisme tersebut dapat diukur dengan biomarker khusus.

Kata Kunci: Rokok elektrik, vape, disfungsi endotel, aterosklerosis.

Abstract

Cigarettes use recently increase significantly. The effect of electronic cigarettes use associated with human health still under development from many study. Smoking is responsible for substantial cardiovascular morbidity and mortality. One of the most common diseases in the cardiovascular system is atherosclerosis. This research try to find any evidence show that electronic cigarettes use has impacts on development of the atherosclerosis and this research try to explain some factors and pathophysiological mechanism that responsible for the atherosclerosis development. Systematic review was conducted using PUBMED an SCIENCE DIRECET database. Identifying experimental studies investigating electronic cigarettes effect on cardiovascular health. 9 article was included, after filtering processes using PRISMA methods. 5 article investigating electronic cigarettes effect on human directly, and 4 article was in vitro and in vivos studies. From this review we can suggest that electronic cigarettes have a significant effect on the development of atherosclerosis with some mechanisms responsible for that development. The mechanisms responsible for the development of atherosclerosis can be measured using some spesific biomarkers which have a role in every step of pathophysiological mechanism.

Keywords: electronic ciggarete, vape, endothelila disfunction, atherosclerosis.

1. PENDAHULUAN

Merokok sudah menjadi suatu kebiasaan yang tidak asing lagi bagi masyarakat Indonesia. Kebiasaan merokok ini dapat ditemukan pada berbagai tingkat usia, baik itu anak-anak, remaja, dewasa, bahkan lanjut usia. Kebiasaan merokok dapat memberikan rasa nikmat menurut para penggunanya, namun di sisi lain rokok juga menimbulkan dampak buruk baik dari segi sosial, ekonomi, lingkungan dan kesehatan. Dampak buruk rokok di bidang kesehatan, dapat mengenai diri perokok itu sendiri maupun orang lain disekitarnya. Dampak buruk kesehatan yang dapat ditimbulkan diantaranya peningkatan risiko terjadinya kanker, impotensi, katarak, osteoporosis, karies emphysema, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), penyakit jantung, dan masih banyak masalah lain. (Kementerian Kesehatan RI, 2014)

Seiring dengan semakin banyaknya masalah merokok, baru-baru ini muncul suatu tren baru penggunaan rokok elektrik yang dianggap dapat mengurangi dampak buruk kesehatan dibandingkan dengan rokok tembakau konvensional (Indra et al., 2015), padahal menurut analisis Food and Drug Administration (FDA) Amerika menyatakan bahwa dalam rokok elektrik terdapat berbagai zat kandungan yang bersifat membahayakan kesehatan. Beberapa kandungan zat yang dimaksud adalah nikotin, karbonmonoksida, cinnamaldehyde, cadmium, dll. (Kennedy et al., 2019). Salah satu dampak yang ditimbulkan dari berbagai kandungan zat yang ada pada rokok elektrik adalah berkaitan dengan gangguan pada kesehatan sistem kardiovaskuler. Penyakit kardiovaskuler yang dapat ditimbulkan oleh rokok elektrik diantaranya aritmia, iskemik akut, dan aterosklerosis (Middlekauff, 2020) Aterosklerosis merupakan salah satu penyakit yang sering timbul akibat perilaku yang tidak sehat, salah satunya merokok. Aterosklerosis merupakan penyakit vaskuler dengan kejadian tertinggi di dunia, dengan tingkat mortalitasnya sekitar 4% pada usia 35-74 tahun. (Herrington et al., 2016)

Pada penelitian sistematik review ini, penulis akan menjabarkan mengenai bukti-bukti yang menunjukkan dampak penggunaan rokok elektrik terhadap kejadian aterosklerosis serta membahas dengan pendekatan fisiologis dan patofisiologis dari pengaruh paparan langsung rokok elektrik yang memicu kejadian aterosklerosis.

2. METODE

Penelitian ini menggunakan desain sistematik review. Data penelitian di cari dari indexing PUBMED dan SCIENCE DIRECT dengan menggunakan metode pencarian boolean. Kata kunci yang digunakan : (“electronic cigarette” OR “e-cigarette” OR “e-liquid” OR “e-juice” OR “electronic nicotine delivery system” OR “vape”) AND (“atherosclerosis”).

Kriteria inklusi : (1) artikel experimental berupa penelitian laboratorium secara in vivo maupun in

vitro, dan penelitian jenis RCT (Randomized controlled trial), (2) artikel berisi suatu studi yang memberikan data kualitas maupun kuantitas tentang faktor risiko penggunaan rokok elektrik terhadap kejadian penyakit ateroskelrosis (3) artikel 5 tahun terakhir (4) full text dari artikel dapat diakses oleh penulis.

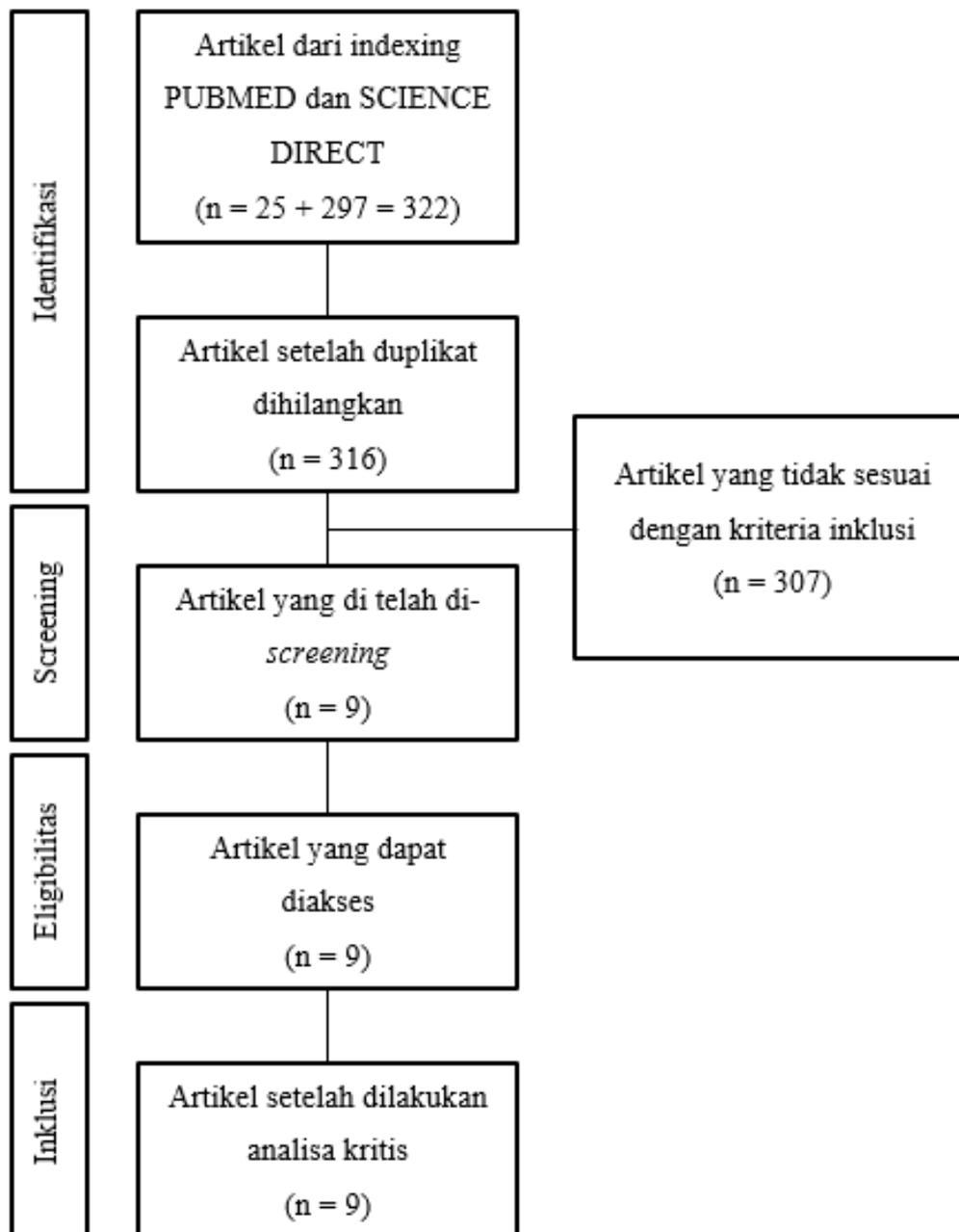
Analisis data dilakukan dengan melakukan ekstraksi data dari artikel yang diperoleh. Data yang diekstraksi meliputi : (1) Nama penulis dan tahun terbit, (2) Judul artikel, (3) karakteristik studi yang meliputi : jenis penelitian, sample, perlakuan, variabel yang diukur, dan hasil penelitian.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Proses pencarian data dilakukan pada tanggal 14 desember 2020 dan diperbarui pada 1 Januari 2021. Didapatkan 25 artikel dari indexing PUBMED dan 297 artikel dari indexing SCIENCE DIRECT. Setelah duplikat artikel dihilangkan, total tersisa 316 artikel. Kemudian setelah diidentifikasi judul dan abstrak dari masing-masing artikel tersebut, 307 artikel tidak memenuhi kriteria inklusi, tersisa 9 artikel yang sesuai. Dari ke 9 artikel tersebut semuanya dapat diakses oleh peneliti dan diinklusi dalam penelitian ini.

Jurnal yang diinklusi dalam penelitian ini adalah : (Yan & D’Ruiz, 2015), (Kaisar et al., 2018), (Mayyas et al., 2020), (Antoniewicz et al., 2016), (Mobarrez et al., 2020), (Carnevale et al., 2016), (Heldt et al., 2020), (Szołtysek-Bołdys et al., 2015), dan (Taylor et al., 2017)

Lima dari sembilan artikel yang diinklusi, melakukan penelitian pada manusia (rincian pada tabel 1), sedangkan empat dari Sembilan artikel yang diinklusi melakukan penelitian lab secara in vitro dan in vivo (rincian pada tabel 2)



Gambar 1 : Diagram PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*)

Tabel 1 – Artikel penelitian pada manusia

No	(Penulis, Tahun)	Jenis Penelitian	Sampel	Perlakuan	Variabel yang diukur	Hasil
1.	(Antoniewicz et al., 2016)	RCT	16 orang perokok (5 perempuan, 11 laki laki) dengan rentang usia 22-32 tahun.	Inhalasi rokok elektrik selama 10 menit (10 puff) pada kelompok terpapar	Fractional Exhaled Nitric Oxide	Tidak signifikan ($p=0,88$)
					Endothelial progenitor cell (ECs)	Meningkat ($p=0,002$)
					Microvesicles (Mvs)	Tidak signifikan ($p=0,683$)
2	(Mobarrez et al., 2020)	Double blinded RCT	15 orang perokok (6 laki laki, 9 perempuan) dengan rentang usia 23-29 tahun.	Inhalasi rokok elektrik selama 30 menit (30 puff) pada kelompok terpapar	Endothelial cell derived extracellular vesicle (Endothelial EVs) (studi dengan nikotin)	Meningkat ($p < 0,0001$)
					Endothelial cell derived extracellular vesicle (Endothelial EVs) (studi tanpa nikotin)	Tidak signifikan
					Platelet derived extracellular vesicles (Platelet EVs) (studi dengan nikotin)	Meningkat ($p < 0,0011$)
					Platelet derived extracellular vesicles (Platelet EVs) (studi tanpa nikotin)	Sedikit meningkat ($p=0,0434$)

3.	(Carnevale et al., 2016)	Single blinded RCT	40 orang (20 perokok, 20 bukan perokok, dengan umur dan jenis kelamin yang setara)	Semua sample diminta untuk merokok dengan rokok konvensional, seminggu kemudian sampel diminta untuk merokok menggunakan rokok elektrik	sNox2-dp	Meningkat ($p<0001$) baik pada perokok dan non-perokok. Dan hasilnya lebih tinggi pada rokok konvensional dibandingkan rokok elektrik
					8-isoPGF2a	
					Bioavabilitas Nitrite Oxide (NO)	Menurun ($p<0001$) baik pada perokok dan non-perokok. Dan hasilnya lebih rendah pada rokok konvensional dibandingkan rokok elektrik
					Vitamin E serum	
					<i>Flow-mediated dilatation measurements</i> (FMD)	Tidak terdapat perubahan yang signifikan ($p=0,731$ pada perokok dan $p=0,622$ pada non-perokok)
4.	(Yan & D’Ruiz, 2015)	Single-blinded RCT	23 orang (11 laki-laki, dan 12 perempuan, usia 23-58 tahun)	Tiap sampel diminta untuk merokok menggunakan rokok elektrik dan rokok konvensional secara bergantian dalam waktu tertentu	Nicotine plasma	Meningkat baik pada rokok elektrik maupun rokok konvensional ($p<0,0001$)
					Frekuensi denyut jantung	Meningkat signifikan baik pada rokok elektrik maupun rokok konvensional
					Tekanan darah	Meningkat signifikan baik pada rokok elektrik maupun rokok konvensional
					Ekshalasi carbon monoksida	Meningkat pada rokok konvensional ($p<0,0001$)
5.	(Szołtysek-Boldys et al., 2015)	RCT	15 perokok aktif (wanita usia 19-25 tahun)	Sampel diminta secara bergantian untuk menggunakan rokok konvensional dan rokok elektrik pada durasi tertentu	<i>Arterial Stiffness</i>	Signifikan pada rokok konvensional ($p=0,0056$) dan tidak signifikan pada rokok elektrik

Tabel 2 – artikel penelitian laboratorium

No	(Penulis, Tahun)	Jenis Penelitian	Sampel	Perlakuan	Variabel yang diukur	Hasil
1.	(Mayyas et al., 2020)	Studi In Vivo	Tikus wistar laki-laki usia 8-9 minggu, dengan berat 200-250 gram	Tikus secara acak dibagi menjadi 4 grup dan dipaparkan dengan (1) udara segar, (2) aerosol rokok elektrik, (3) asap rokok konvensional (4) aerosol rokok pipa air	Berat badan dan berat jantung	Tidak signifikan ($p=0,1742$)
					<i>Cardiac Inflammatory Factor</i> : CRP	Meningkat ($p<0,01$) pada kelompok (2) dan (3)
					<i>Cardiac oxidant dan antioxidant</i> : Nitrite, TBARS, SOD, Aktivitas Katalase	Meningkat signifikan
					<i>Pro-fibrotic factor</i> : TGF-Beta, MMP-2	Meningkat pada kelompok (2) ($p<0,05$)
					<i>Cardiac fibrosis</i>	Meningkat pada kelompok (2) ($p<0,05$) serta (3) dan (4) ($p<0,01$)

2.	(Kaisar et al., 2018)	Studi In Vitro	Kultur sel endothel (mBMECs, #C57-6023)	Pemaparan rokok elektrik dan konvensional pada sampel	Integritas membran mitokondria	Menurun signifikan
					Iron transporter pada membran mitokondria	Menurun signifikan
					Enzim detoksifikasi : Gstp1	Menurun signifikan
3.	(Heldt et al., 2020)	Studi In Vivo	Mencit laki-laki C57BL	Pemaparan rokok elektrik dan konvensional pada sampel	Makrofag	Meningkat signifikan
4.	(Taylor et al., 2017)	Studi In Vitro	Kultur sel endothel dari vena umbilikalis	Pemaparan rokok elektrik pada kultur sel	<i>Endothelial cell migration</i>	Tidak signifikan

Prose Kandungan Rokok Elektrik yang memberikan Dampak Negatif pada Sistem Kardiovaskuler

Dalam komposisi larutan rokok elektrik, salah satunya terdapat kandungan nikotin. Nikotin ini dikenal memiliki peran yang paling dominan dalam mempengaruhi proses kerja sistem kardiovaskuler. Nikotin mengaktifkan mekanisme aktivasi sistem saraf simpatis. Pengaktifan sistem saraf parasimpatis akan mengakibatkan terjadinya peningkatan frekuensi denyut jantung, tekanan darah, vasokonstriksi dan peningkatan kontraktilitas otot jantung. (Benowitz & Burbank, 2016).

Pada studi (Mobarrez et al., 2020) ditunjukkan bahwa adanya nikotin pada rokok elektrik mempengaruhi ekspresi dari biomarker-biomarker disfungsi endothel. Terdapat perbedaan yang signifikan terkait pengaruh ekspresi biomarker tersebut antara rokok elektrik yang mengandung nikotin dengan yang tidak mengandung nikotin. Sehingga dapat disimpulkan bahwa nikotin dalam rokok elektrik memiliki pengaruh yang cukup besar dalam mempengaruhi kesehatan kardiovaskuler dibandingkan dengan kandungan rokok elektrik yang lain.

Di sisi lain, perlu diperhatikan, bahwa pada studi (Mobarrez et al., 2020) tetap didapatkan hasil yang cukup signifikan terkait pengaruh rokok elektrik terhadap terjadinya disfungsi endothel meskipun pemaparan rokok elektrik tersebut tanpa disertai kandungan nikotin. Hal ini menunjukkan bahwa ada zat selain nikotin yang juga mempengaruhi kesehatan kardiovaskuler. Zat lain itu kemungkinan dipicu atau berasal dari bahan-bahan tambahan yang ada pada cairan rokok elektrik. Diantaranya :

- Carbon monoxida (Fuoco et al., 2014)
- Logam berat cadmium (Tellez-Plaza et al., 2013)
- Karbonil acrolein, formaldehyde, dan acetaldehyde (Henning et al., 2017)
- Karbonil cinnamaldehyde (Farsalinos et al., 2013)

Pathofisiologi Kejadian Aterosklerosis akibat Rokok Elektrik

1. Stress oxidative

Stress oxidative merupakan lesi yang diakibatkan karena ketidakseimbangan antara produksi ROS dengan kadar antioksidan dalam tubuh. (Kayama et al., 2015). Merokok dapat menyebabkan adanya akumulasi ROS yang berakibat terjadinya kerusakan oksidative dan proses remodeling (Rafacho et al., 2011).

2. Inflamasi

Terjadinya inflamasi akibat aktivitas merokok berhubungan dengan adanya peningkatan stress oxidative yang memicu aktivasi jalur nuclear factor (NF)-kappa B. Regulasi dari jalur nuclear factor (NF)-kappa B ini memicu berbagai faktor inflamasi seperti interleukin, tumor necrosis factor – alpha

(TNF- α) dan C reactive protein (CRP) serta menurunkan produksi nitrit oxide (NO). (Cooper et al., 2007).

3. Remodeling dan Fibrosis

Terjadinya inflamasi akan memicu terjadinya proses remodeling sehingga terjadi fibrosis. Keadaan fibrosis ini akan mengakibatkan penurunan fungsi terutama terhadap elastisitas dinding vaskuler dan memudahkan dinding vaskuler mengalami kerusakan, (Fan et al., 2012).

Kejadian fibrosis menurunkan tingkat elastisitas dinding vaskuler sehingga dapat memicu terjadinya arterial stiffness. Pada studi (Szołtysek-Bołdys et al., 2015) mengkonfirmasi bahwa paparan rokok dapat mengakibatkan arterial stiffness.

4. Disfungsi Endothel

Endothel merupakan sel yang menutupi lumen dari saluran vaskuler. Endothel berperan sebagai barrier yang sangat selektif yang memisahkan dinding vaskuler dengan darah yang bersirkulasi. Adanya stress oksidatif serta inflamasi dapat mengakibatkan terjadinya disfungsi endothel. (Park & Park, 2015)

Disfungsi endothel dapat terjadi dengan berbagai mekanisme, pada sistematik review ini, salah satunya didapatkan penjelasan mengenai mekanisme disfungsi endotel pada studi in vitro (Kaisar et al., 2018), hasilnya menunjukkan bahwa pemaparan rokok elektrik maupun rokok konvensional dapat memicu terjadinya depolarisasi mitokondria pada sel endothel. Selain itu didapatkan bukti bahwa transporter besi memiliki peran yang dominan dalam regulasi membran dari mitokondria, yang mana pemaparan rokok ini mengganggu fungsi dari transporter besi tersebut, sehingga terjadi disintegritas membran mitokondria yang secara otomatis mengakibatkan penurunan fungsi mitokondria sebagai penghasil ATP bagi endothel.

Biomarker Patofisiologi Aterosklerosis

1. Stress Oxidative

a. Cardiac oxidant dan antioxidant

Adanya ketidakseimbangan antara produksi ROS dengan kadar antioksidan dalam tubuh akan menyebabkan terjadinya stress oxidative (Kayama et al., 2015). Pada studi (Mayyas et al., 2020) dilakukan pengukuran kadar ini pada hewan uji tikus, hasilnya didapatkan peningkatan zat-zat oksidan seperti nitrites dan thiobarbituratic acid reactive substance (TBARS) pada tikus yang diberikan paparan rokok konvensional maupun rokok elektrik. Selain itu sebagai respon homeostatis terhadap keadaan ini, maka tubuh akan meningkatkan aktivitas antioksidan. Pada studi (Mayyas et al., 2020) juga, didapatkan peningkatan aktivitas katalase dan aktivitas SOD.

Pada studi *in vitro* (Kaisar et al., 2018) melakukan pengukuran terhadap jumlah enzim detoksifikasi, Gstp1. Hasilnya menunjukkan bahwa enzim yang memiliki peran antioksidan tersebut mengalami penurunan setelah diberi pemaparan rokok elektrik dan konvensional. Penurunan aktivitas antioksidan ini akan menyebabkan ketidakseimbangan sehingga dapat memicu terjadinya stress oxidative.

2. Inflamasi

a. 8-isoPGF2a

8-isoPGF2a merupakan salah satu agen vasokonstriksi. Pada keadaan inflamasi, terjadi vasodilatasi yang mengakibatkan terjadinya peningkatan pemasokan oksigen pada pembuluh darah. Dalam proses homeostasis tubuh, terjadinya vasodilatasi pada inflamasi tersebut akan diimbangi dengan peningkatan agen vasokonstriksi, salah satunya 8-isoPGF2a, sehingga 8-isoPGF2a ini dapat dijadikan parameter untuk mengukur kejadian inflamasi. (Erve et al., 2017)

Studi (Carnevale et al., 2016) menunjukkan terjadinya peningkatan 8-isoPGF2a yang signifikan akibat pemaparan rokok, baik itu rokok elektrik maupun rokok konvensional. Hal ini menjadi salah satu bukti pendukung adanya proses inflamasi dapat terjadi akibat kegiatan merokok.

b. C-Reactive Protein (CRP)

C-reactive protein (CRP) merupakan salah satu jenis protein yang kadarnya akan sangat meningkat pada keadaan inflamasi akut. CRP ini diproduksi terutama di liver dan jaringan adiposa sebagai respon terhadap adanya mediator inflamasi interleukin-6. Peranan utama CRP adalah untuk membantu terjadinya proses complement binding pada antigen asing atau sel host yang rusak, serta berperan dalam meningkatkan fagositosis makrofag. (Genest, 2010)

Pada studi (Mayyas et al., 2020) dengan sampel tikus yang diberi paparan rokok. Didapatkan adanya peningkatan kadar CRP. Hal tersebut menandakan terjadinya proses inflamasi akut akibat rokok.

c. Makrofag

Makrofag merupakan bagian dari sel imun yang berperan penting dalam respon imun. Makrofag memiliki fungsi untuk inisiasi terjadinya inflamasi dengan mengsekresikan sitokin-sitokin pro-inflamasi yang akan mengaktifkan sel endothel untuk melakukan recruit terhadap sel imun yang lain (Viola et al., 2019). Pada studi *in vivo* pada mencit (Heldt et al., 2020) dilakukan pengukuran terhadap jumlah makrofag dan didapatkan hasil peningkatan makrofag yang signifikan setelah mencit dipaparkan dengan rokok.

3. Remodeling dan Fibrosis

a. Pro-fibrotic factor

Keadaan fibrosis dapat dinilai melalui kadar Pro-fibrotic factor. Pada studi (Mayyas et al., 2020) yang dilakukan pada tikus yang diberi paparan rokok. Menunjukkan adanya peningkatan pada kadar TGF-Beta dan MMP-2 yang merupakan Pro-fibrotic factor. Data ini didukung dengan pemeriksaan mikroskopis yang dilakukan oleh studi tersebut menggunakan preparat otot jantung yang dari tikus yang diberi paparan rokok. Hasilnya menunjukkan terdapat fibrosis pada daerah interstitial dari otot jantung.

4. Disfungsi Endothel

a. Endothelial Progenitor Cells (EPCs)

Pada studi (Antoniewicz et al., 2016), dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh pemaparan rokok elektrik terhadap Fractional exhaled nitric oxide (FeNO), Cotinine, Endothelial Progenitor Cells (EPCs), dan microvesicles (MVs). Inhalasi aktif dari rokok elektrik menyebabkan terjadinya peningkatan yang signifikan dari kadar EPCs dalam darah, sedangkan marker lain secara umum didapatkan hasil yang tidak signifikan.

EPCs merupakan stem sel yang memiliki peran dominan dalam dalam proses perbaikan vaskuler. Jika terdapat kerusakan pada endothel, maka EPCs akan direkrut dari sumsum tulang, spleen, dan dinding vaskuler untuk melaksanakan tugas perbaikan. Sehingga kadar EPCs ini dapat dijadikan sebagai salah satu biomarker yang menunjukkan tingkat keparahan kerusakan dinding vaskuler. (Kawasaki et al., 2015)

b. Microvesicles (MVs) / Extravascular Vesicles (EVs)

Microvesicles (MVs) atau yang dikenal juga dengan istilah Extravascular Vesicles (EVs) merupakan suatu vesikel pada membran sel yang dilepaskan pada sirkulasi ketika terjadi aktivasi sel atau terjadi apoptosis sel. Hampir semua sel termasuk sel endothel dan leukosit (termasuk platelet) melepaskan EVs ketika terjadi proses aktivasi atau apoptosis tersebut. (Mobarrez et al., 2018)

Pada studi (Antoniewicz et al., 2016), didapatkan hasil yang kurang signifikan pada nilai EVs. Hal ini disebabkan karena hasil EVs tersebut membandingkan antara kelompok terpapar dengan kelompok kontrol yang merupakan seorang perokok juga. Namun peneliti menjelaskan apabila nilai EVs tersebut dibandingkan dengan orang yang bukan perokok, maka terjadi peningkatan nilai EVs yang cukup signifikan. Peningkatan nilai EVs yang signifikan antara perokok dengan non perokok menunjukkan bahwasanya kegiatan merokok, baik itu menggunakan rokok konvensional maupun rokok elektrik, dapat memicu terjadinya respon inflamasi dalam tubuh.

Pada studi (Mobarrez et al., 2020) dibahas lebih detail mengenai pengaruh EVs ini. Peneliti melakukan pendataan secara lebih spesifik terhadap 2 jenis EVs : Endothelial Cell Derived EVs dan

Platelet Derived EVs.

Endothelial Cell Derived EVs merupakan marker yang dapat ditemukan dalam darah yang menunjukkan adanya disfungsi endothel, kerusakan vaskuler, angiogenesis, dan thrombosis. Platelet Derived EVs merupakan marker yang menunjukkan adanya aktivasi platelet (Mobarrez et al., 2018). Aktivasi platelet ini memang tidak secara langsung menunjukkan adanya kerusakan endothel, tapi data tentang peningkatan Platelet Derived EVs yang disertai dengan peningkatan Endothelial Cell Derived EVs menunjukkan bahwasanya terdapat pengaruh yang cukup signifikan yang menunjukkan terjadinya disfungsi endothel akibat pemaparan rokok elektrik.

c. sNox2-dp

sNox2-dp merupakan isoform mayor dari NADHP oxidase pada sistem kardiovaskuler, yang mana sNox2-dp ini bertanggung jawab terhadap adanya peningkatan produksi superoxide pada vaskuler pada penyakit-penyakit kardiovaskuler. Aktivasi sNox2-dp berhubungan dengan adanya disfungsi endothel yang mengarah ke terjadinya aterosklerosis. Pada studi (Carnevale et al., 2016) didapatkan peningkatan sNox2-dp yang menjadi bukti bahwasanya kegiatan merokok mengakibatkan terjadinya disfungsi endothel.

Nitric Oxide (NO)

Dalam sistem vaskuler, Nitric Oxide (NO) memiliki peran dalam homeostasis untuk mengatur tonus otot polos saluran vaskuler. Endothel memiliki kemampuan untuk memproduksi NO sendiri dengan adanya enzim yang disebut dengan Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS). Pada keadaan disfungsi endothel, peran endothel dalam memproduksi NO ini mengalami gangguan, sehingga didapatkan penurunan kadar NO dalam darah (Zhu et al., 2016), hal ini sebagaimana yang ditunjukkan dalam studi (Carnevale et al., 2016), dimana terdapat penurunan kadar NO yang cukup signifikan pada sampel yang diminta untuk merokok.

4. PENUTUP

Berdasarkan hasil review secara sistematis dari artikel yang telah dibahas, disimpulkan bahwa rokok elektrik mempengaruhi kejadian aterosklerosis karena kandungannya berupa nikotin dan bahan lain, yang dapat memicu terjadinya berbagai mekanisme patofisiologis terhadap aterosklerosis, yang tiap mekanisme tersebut dapat diukur dengan biomarker khusus. Mekanisme patofisiologis tersebut adalah (1) stress oksidatif (diukur dengan oxidant dan antioxidant) (2) inflamasi (diukur dengan makrofag, 8-isoPGF2-a, dan CRP) (3) Remodeling dan Fibrosis (diukur dengan pro-fibrotic factor) serta (4) disfungsi endothel (diukur dengan EPCs, EVs, sNox2-dp, dan NO).

DAFTAR PUSTAKA

- Antoniewicz, L., Bosson, J. A., Kuhl, J., Abdel-Halim, S. M., Kiessling, A., Mobarrez, F., & Lundbäck, M. (2016). Electronic cigarettes increase endothelial progenitor cells in the blood of healthy volunteers. *Atherosclerosis*, 255, 179–185.
- Benowitz, N. L., & Burbank, A. D. (2016). Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 26(6), 515–523.
- Carnevale, R., Sciarretta, S., Violi, F., Nocella, C., Loffredo, L., Perri, L., Peruzzi, M., Marullo, A. G. M., De Falco, E., Chimenti, I., Valenti, V., Biondi-Zoccai, G., & Frati, G. (2016). Acute Impact of Tobacco vs Electronic Cigarette Smoking on Oxidative Stress and Vascular Function. *Chest*, 150(3), 606–612.
- Cooper, S. A., Whaley-Connell, A., Habibi, J., Wei, Y., Lastra, G., Manrique, C., Stas, S., & Sowers, J. R. (2007). Renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 293(4).
- Erve, T. van, Lih, F. B., Kadiiska, M. B., Deterding, L. J., Eling, T. E., & Mason, R. P. (2017). Reinterpreting the Best Biomarker of Oxidative Stress: The 8- iso-PGF2 α / PGF2 α Ratio Distinguishes Chemical from Enzymatic Lipid Peroxidation. *Physiology & Behavior*, 176(3), 139–148.
- Fan, D., Takawale, A., Lee, J., & Kassiri, Z. (2012). Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis and Tissue Repair*, 5(1), 1–13.
- Farsalinos, K. E., Romagna, G., Alliffranchini, E., Ripamonti, E., Bocchietto, E., Todeschi, S., Tsiapras, D., Kyrzopoulos, S., & Voudris, V. (2013). Comparison of the cytotoxic potential of cigarette smoke and electronic cigarette vapour extract on cultured myocardial cells. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(10), 5146–5162.
- Fuoco, F. C., Buonanno, G., Stabile, L., & Vigo, P. (2014). Influential parameters on particle concentration and size distribution in the mainstream of e-cigarettes. *Environmental Pollution*, 184, 523–529.
- Genest, J. (2010). C-reactive protein: Risk factor, biomarker and/or therapeutic target? *Canadian Journal of Cardiology*, 26(SUPPLA), 41A-44A.
- Heldt, N. A., Seliga, A., Winfield, M., Gajghate, S., Reichenbach, N., Yu, X., Rom, S., Tenneti, A., May, D., Gregory, B. D., & Persidsky, Y. (2020). Electronic cigarette exposure disrupts blood-brain barrier integrity and promotes neuroinflammation. *Brain, Behavior, and Immunity*, 88(March), 363–380.
- Henning, R. J., Johnson, G. T., Coyle, J. P., & Harbison, R. D. (2017). Acrolein Can Cause Cardiovascular Disease: A Review. *Cardiovascular Toxicology*, 17(3), 227–236.
- Herrington, W., Lacey, B., Sherliker, P., Armitage, J., & Lewington, S. (2016). Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circulation Research*, 118(4), 535–546.
- Indra, M. F., Hasneli, Y., & Utami, S. (2015). Gambaran Psikologis Perokok Tembakau yang Beralih Menggunakan Rokok Elektrik (VAPORIZER). *Cybrarians Journal*, 2(37), 1–31.
- Kaisar, M. A., Sivandzade, F., Bhalerao, A., & Cucullo, L. (2018). Conventional and electronic cigarettes dysregulate the expression of iron transporters and detoxifying enzymes at the brain vascular endothelium: In vivo evidence of a gender-specific cellular response to chronic cigarette smoke exposure. *Neuroscience Letters*, 682(April), 1–9.
- Kawasaki, T., Nishiwaki, T., Sekine, A., Nishimura, R., Suda, R., Urushibara, T., Suzuki, T., Takayanagi, S., Terada, J., Sakao, S., & Tatsumi, K. (2015). Vascular repair by tissue-resident endothelial progenitor cells in endotoxin-induced lung injury. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 53(4), 500–512.
- Kayama, Y., Raaz, U., Jagger, A., Adam, M., & Schellinger, I. N. (2015). Diabetic Cardiovascular Disease Induced by Oxidative Stress. 25234–25263.
- Kementerian Kesehatan RI. (2014). Perilaku Merokok Masyarakat Indonesia (pp. 1–11). KEMENKES RI.
- Kennedy, C. D., van Schalkwyk, M. C. I., McKee, M., & Pisinger, C. (2019). The cardiovascular effects of electronic cigarettes: A systematic review of experimental studies. *Preventive Medicine*, 127(June), 105770.

- Mayyas, F., Aldawod, H., Alzoubi, K. H., Khabour, O., Shihadeh, A., & Eissenberg, T. (2020). Comparison of the cardiac effects of electronic cigarette aerosol exposure with waterpipe and combustible cigarette smoke exposure in rats. *Life Sciences*, 251(April), 117644.
- Mobarrez, F., Antoniewicz, L., Hedman, L., Bosson, J. A., & Lundbäck, M. (2020). Electronic cigarettes containing nicotine increase endothelial and platelet derived extracellular vesicles in healthy volunteers. *Atherosclerosis*, 301(September 2019), 93–100.
- Mobarrez, F., Svenungsson, E., & Pisetsky, D. S. (2018). Microparticles as autoantigens in systemic lupus erythematosus. *European Journal of Clinical Investigation*, 48(12).
- Park, K. H., & Park, W. J. (2015). Endothelial dysfunction: Clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches. *Journal of Korean Medical Science*, 30(9), 1213–1225.
- Rafacho, B. P. M., Azevedo, P. S., Polegato, B. F., Fernandes, A. A. H., Bertoline, M. A., Fernandes, D. C., Chiuso-Minicucci, F., Roscani, M. G., Dos Santos, P. P., Matsubara, L. S., Matsubara, B. B., Laurindo, F. R. M., Paiva, S. A. R., Zornoff, L. A. M., & Minicucci, M. F. (2011). Tobacco smoke induces ventricular remodeling associated with an increase in NADPH oxidase activity. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 27(3–4), 305–312.
- Szoltyssek-Bołdys, I., Sobczak, A., Zielińska-Danch, W., Bartoń, A., Koszowski, B., & Kośmider, L. (2015). Influence of inhaled nicotine source on arterial stiffness. *Przegląd Lekarski*, 71(11), 572–575.
- Taylor, M., Jaunky, T., Hewitt, K., Breheny, D., Lowe, F., Fearon, I. M., & Gaca, M. (2017). A comparative assessment of e-cigarette aerosols and cigarette smoke on in vitro endothelial cell migration. *Toxicology Letters*, 277(June), 123–128.
- Tellez-Plaza, M., Jones, M. R., Dominguez-Lucas, A., Guallar, E., & Navas-Acien, A. (2013). Cadmium Exposure and Clinical Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Current Atherosclerosis Reports*, 15(10).
- Yan, X. S., & D’Ruiz, C. (2015). Effects of using electronic cigarettes on nicotine delivery and cardiovascular function in comparison with regular cigarettes. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 71(1), 24–34.
- Zhu, J., Song, W., Li, L., & Fan, X. (2016). Endothelial nitric oxide synthase: A potential therapeutic target for cerebrovascular diseases. *Molecular Brain*, 9(1), 1–8.