

PERBEDAAN EFEK NIKOTIN PADA ROKOK DAN VAPE TERHADAP PENINGKATAN TEKANAN DARAH : *LITERATURE REVIEW*

Fahreza Albar Mulyadi^{1*}, Afrita Amalia Laitupa², Muslim Andala Putra³, Irma Kartikasari⁴

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya^{1,2,3}, RSUD dr. Soegiri Lamongan⁴

*Corresponding Author : fahrezaam@gmail.com

ABSTRAK

Merokok dengan kandungan nikotin merupakan penyebab kematian dini di seluruh dunia. Nikotin berperan sebagai obat sympathomimetic dan meningkatkan aktivitas simpatik yang berkorelasi peningkatan tekanan darah dan risiko penyakit jantung. Tujuan review studi ini adalah untuk mengidentifikasi dan membuat kesimpulan berdasarkan temuan riset yang membahas tentang perbedaan efek nikotin pada rokok dan vape terhadap peningkatan tekanan darah. Metode menggunakan *literature review* dari hasil penelitian tahun 2012-2022 yang sudah terpublikasi di media elektronik seperti PubMed. 20 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Rokok dan vape dapat meningkatkan tekanan darah sistolik dan diastolik. Terdapat perbedaan peningkatan tekanan darah yang signifikan atau tidak signifikan pada rokok dan vape antar studi, masih belum diketahui secara pasti bagaimana hal tersebut bisa terjadi walaupun keduanya mengandung nikotin. Simpulannya yaitu peningkatan tekanan darah akibat rokok ditemukan lebih tinggi dibanding vape pada 12 dari 20 literatur, dengan 8 literatur yang hanya membahas peningkatan tekanan darah khusus vape. Hasil analisis penulis berpendapat ada beberapa penyebab yang memungkinkan terjadinya peningkatan tekanan darah yang lebih tinggi pada rokok dibanding vape, antara lain, konstituen non-nikotin lain pada rokok, farmakokinetik rokok yang berbeda dengan vape sehingga retensi nikotin lebih rendah pada vape, metode intervensi hisapan yang berbeda, populasi, dan jenis vape atau rokok yang digunakan.

Kata kunci : *Cigarettes smoker, electronic cigarettes smoker, nicotine, blood pressure*

ABSTRACT

Smoking with nicotine content is a cause of premature death worldwide. Nicotine acts as a sympathomimetic drug and increases sympathetic activity which correlates with increased blood pressure and risk of heart disease. The purpose of this study review is to identify and make conclusions based on research findings that discuss the different effects of nicotine on cigarettes and e-cigarettes on increasing blood pressure. Method is literature review of research results from 2012-2022 that have been published in electronic media such as PubMed. 20 articles met the inclusion and exclusion criteria. Cigarettes and e-cigarettes can increase systolic and diastolic blood pressure. There were significant or insignificant differences in blood pressure increases in cigarettes and e-cigarettes between studies, and it is still not known exactly how this happened even though both contained nicotine. Increased blood pressure due to cigarettes was found to be higher than vape in 12 out of 20 literature, with 8 literature only discuss increased blood pressure specifically for vape. The results of the author's analysis argue that several causes allow a higher increase in blood pressure in cigarettes than in vape, among others, other non-nicotine constituents in cigarettes, different pharmacokinetics of cigarettes so that nicotine retention is lower in the vape, different suction intervention methods, population, and the type of vape or cigarette used.

Keywords : *Cigarettes smoker, electronic cigarettes smoker, nicotine, and blood pressure*

PENDAHULUAN

Penggunaan tembakau pada rokok merupakan salah satu penyebab utama *preventable disease* dan *early mortality* di seluruh dunia. Penggunaan rokok dari tembakau di seluruh dunia menunjukkan peningkatan dalam beberapa tahun belakangan di negara berkembang (Gonzalez & Cooke, 2021; Marques et al., 2021). Melihat peningkatan pada pengguna vape (rokok

elektrik) seperti di Amerika Serikat terdapat sekitar 9 juta orang dewasa dan 3.6 juta anak – anak pada 2018 sebagai lanjutan dari perokok tembakau (Cullen et al., 2018; Wang et al., 2018). Prevalensi pengguna rokok elektrik atau vape di Indonesia pada tahun 2018 adalah sebesar 2,8 % dengan pengguna terbesar dari provinsi D.I. Yogyakarta yaitu 7,4% dari total pengguna rokok elektrik nasional (Kemenkes RI, 2018).

Bukti penelitian yang ada menunjukkan tingkat bahaya, bahkan karsinogenik jauh lebih rendah pada pengguna vape dibanding rokok kecuali satu kesamaan, yaitu mengandung nikotin (Lallai et al., 2021; Yogeswaran & Rahman, 2022). Nikotin merupakan suatu alkaloid yang secara alami ditemukan pada daun *Nicotiana tabacum*. Kemudian pada vape, nikotin merupakan hasil ekstraksi dari tanaman tembakau yang kemudian ditambahkan pelarut berupa propylene glycol dan perasa (Arastoo, Haptonstall, Choroomi, et al., 2020; Gonzalez & Cooke, 2021). Nikotin dapat berperan sebagai obat sympathomimetic dan meningkatkan aktivitas simpatik yang berkorelasi peningkatan tekanan darah systolic dan diastolic serta risiko penyakit jantung. Berbeda dengan penelitian lain yang membahas pengaruh nikotin terhadap tekanan darah dengan sampel tikus, penelitian ini membahas tentang perbedaan efek nikotin pada rokok dan vape terhadap peningkatan tekanan darah pada sampel manusia.

Nikotin sebagai zat adiktif pada rokok dan vape dapat meningkatkan tekanan darah baik sistolik dan diastolik. Banyaknya jumlah perokok di Indonesia dan mulai maraknya pengguna vape serta belum diketahuinya perbedaan efek dari nikotin pada rokok dan vape, dan sejauh mana efek jangka panjang dari pengguna vape kronik masih belum diketahui, maka dari pemaparan diatas, tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui perbedaan efek nikotin pada rokok dan vape terhadap peningkatan tekanan darah dengan menggunakan teknik *literature review*.

METODE

Jenis penelitian ini yaitu *literature review* ini dibuat menggunakan metode mengumpulkan, menganalisis, dan membandingkan artikel-artikel tentang perbedaan tekanan darah pada rokok dan vape pada manusia. Artikel-artikel yang didapatkan ini dicari dengan menggunakan platform Pubmed, dengan menggunakan kata kunci: *Cigarettes smoker*, *Electronic cigarettes smoker*, *Nicotine*, dan *Blood Pressure*. Kriteria pada artikel yang dicari adalah artikel gratis dari rentang tahun 2012-2022. Faktor inklusi untuk *literature review* ini diantara lain penelitian eksperimental dan observasional pengaruh nikotin pada rokok dan/atau vape terhadap peningkatan tekanan darah. Faktor yang di eksklusi seperti tidak membahas efek rokok dan/atau vape terhadap tekanan darah, penelitian rokok atau vape menggunakan hewan coba, subjek penelitian yang tidak sehat, artikel review, penelitian yang terafiliasi dengan merek industri tembakau. Setelah itu, artikel akan dievaluasi untuk korelasi kata kunci dengan topik kami untuk mendukung analisis dalam tinjauan pustaka ini.

HASIL

Hasil dari pencarian dengan menggunakan kata kunci yang digunakan sesuai kriteria yang ada, memperoleh 67 artikel yang diidentifikasi melalui Pubmed yang sesuai judul dan tertuang dalam metode penelitian. Artikel *full text* yang telah di *screening* melalui judul dan dikaji kelayakannya didapatkan berjumlah 24 artikel. *Assesment* yang dilakukan berdasarkan artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan sejumlah 20 artikel yang dapat digunakan dalam *literature review* yang tertuang hasil analisis dan sintesis dari 20 jurnal ada pada Tabel 1 sebagai berikut.

Tabel 1 Hasil Analisis dan Sintesis Setiap Studi

No	Judul dan Penulis	Subjek	Intervensi	Hasil, Jenis Rokok, Perangkat Vape, dan Kandungan Nikotin
1.	Acute Effects of Heat-Not-Burn, Electronic Vaping, and Traditional Tobacco Combustion Cigarettes: The Sapienza University of Rome-Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking (SUR - VAPES) 2 Randomized Trial (Biondi-Zoccai et al., 2019)	20 perokok TC 6 pria dan 14 wanita - Rata-rata usia 35 tahun, dengan rata-rata BMI 24kg/m² - Dinyatakan sehat tanpa keadaan sakit akut atau kronik organik, metabolik, dan keadaan inflamasi	6 siklus satu produk TC, EC, dan HNBC - Peserta secara acak menghisap satu batang TC atau 9 hisapan EC atau satu batang HNBC 1 minggu <i>washout period</i> - Peserta akan mendapatkan kesempatan untuk setiap kelompok percobaan	- Ditemukan peningkatan tekanan darah lebih tinggi setelah menggunakan <i>Tobacco Cigarette</i> (TC) dibanding <i>Electronic Cigarette</i> (EC). Sedangkan pada penelitian ini ditemukan HNBC (<i>Heat-Not-Burn Cigarette</i>) memiliki dampak yang sedikit lebih kecil pada tekanan darah apabila dibandingkan dengan EC dan TC - TC merek Marlboro Gold, Philip Morris International, Neuchatel, Switzerland dengan rata-rata 0.60 mg nikotin per batang - EC merek Blu pro, Fontem, Netherlands dengan <i>cartridge</i> berisi 16 mg/ nikotin. Dengan 9 hisapan setara 0.58 mg nikotin - HNBC merk IQOS dengan 0.50 mg nikotin per batang.
2.	Acute Effects of Electronic and Tobacco Cigarette Smoking on Sympathetic Nerve Activity and Blood Pressure in Humans (Dimitriadis et al., 2022)	12 perokok TC pria sehat - Usia 25 – 45 tahun, dengan rata-rata usia 34 tahun dan rata-rata BMI 24kg/m²	- Peserta akan diacak ke dalam 3 sesi percobaan (TC, EC, <i>sham smoking</i>) dan akan diacak lagi pada hari berikutnya - Sesi TC akan diminta merokok 2 batang rokok, dengan jeda 5 menit antar batang rokok - Sesi EC akan diminta untuk menaruh EC dimulut setiap 30 detik, dihisap selama 3 detik, menahan aerosol selama 3 detik lalu dihembuskan - Sesi <i>sham smoking</i> diminta menghisap sedotan minum dengan filter	- Rokok EC memiliki efek terhadap <i>Muscle Sympathetic Nerve Activity</i> (MSNA) yang serupa dengan <i>Tobacco Cigarette</i> (TC). Percobaan pada subjek penelitian menunjukkan penurunan MSNA yang mirip antara EC dan TC, begitupun efek terhadap tekanan darah yang mirip juga - TC dengan kandungan 1.1 mg nikotin per batang - EC dengan <i>e-liquid</i> rasa tembakau, <i>vegetable glycerin / propylene glycerin</i> (PG/VG) dengan kandungan 1.2% nikotin
3.	Electronic Cigarette Smoking Increases Aortic Stiffness and Blood Pressure in Young Smokers (Vlachopoulos et al., 2016)	24 perokok TC - Rata-rata usia 30 tahun	- Peserta akan melalui 4 sesi - Sesi TC diminta merokok TC selama 5 menit - Sesi EC selama 5 menit untuk membandingkan dengan lama merokok TC - Sesi EC selama 30 menit - Sesi <i>sham smoking</i> selama 60 menit	- Tidak ada perbedaan signifikan pada peningkatan tekanan darah setelah penggunaan TC dan EC. Akan tetapi penggunaan EC untuk 30 menit serupa dengan penggunaan TC untuk 5 menit - Tidak dilaporkan jenis rokok TC apa
4.	Acute effects of using an electronic nicotine-delivery device (electronic cigarette) on myocardial function: Comparison with	76 peserta yang sehat, dengan 40 pengguna EC dan 36 perokok TC	- Peserta yang merokok TC diminta untuk merokok satu batang TC - Peserta yang pengguna EC diminta untuk menggunakan perangkat EC selama 7 menit	Peningkatan tekanan darah baik sistol dan diastol, secara signifikan lebih tinggi pada kelompok intervensi TC dibanding EC. Hal ini dipercaya karena efek penyerapan nikotin yang lebih rendah dan lambat pada EC

No	Judul dan Penulis	Subjek	Intervensi	Hasil, Jenis Rokok, Perangkat Vape, dan Kandungan Nikotin
	the effects of regular cigarettes (Farsalinos et al., 2014)	3 wanita di masing-masing kelompok EC dan TC		- TC yang tersedia secara bebas dengan kandungan 1.0 mg nikotin, tar 10 mg, karbon monoksida 10 mg per batang yang sama - EC generasi kedua dari eGo-T battery (Nobacco Athens, Yunani) dengan eGo-C atomizer (Alter Ego Athens, Yunani). Baterai 650-mAh, 3.5 V. Menggunakan <i>e-liquid</i> dengan kandungan PG >60% dan 11.0 mg/mL nikotin
5.	Cardiovascular functions and arterial stiffness after JUUL use (Gernun et al., 2022)	32 peserta sehat, dengan 15 perokok TC dan 17 pengguna EC	- Peserta dibagi kedalam 3 kelompok produk sesuai dengan kategori peserta. TC, <i>new</i> JUUL, <i>old</i> JUUL. - Semua peserta diminta menghisap TC/EC setiap 30 detik, maksimal 10 hisapan dengan durasi hisapan 3 detik.	- Pada 3 kategori intervensi (TC, EC JUUL, EC JUUL <i>old</i>) menunjukkan peningkatan tekanan darah yang dapat dikomparasi, dengan peningkatan pada JUUL <i>old</i> lebih tinggi dari JUUL <i>new</i> dan hampir setara dengan TC - TC menggunakan merek Marlboro Red, Philip & Morris dengan kandungan 0.8 mg nikotin per batang - EC menggunakan produk JUUL pods dengan rasa 'Red Tobacco', rasio VG/PG sekitar 2:1. - Terdapat dua kategori JUUL, yaitu <i>new</i> JUUL dan <i>old</i> JUUL. Kedua nya tidak terdapat banyak perbedaan dalam segi komposisinya
6.	Environmental Inhalants and Cardiovascular Disease: Acute and chronic sympathomimetic effects of e-cigarette and tobacco cigarette smoking: role of nicotine and non-nicotine constituents (Arastoo, Haptonstall, Choroomi, Arastoo, S. et al. (2020) 'Environmental Inhalants and Cardiovascular Disease: Acute and chronic sympathomimetic	100 peserta sehat, dengan 58 pengguna EC dan 42 perokok TC	- Kelompok pengguna EC akan diacak kedalam empat sesi, yaitu <i>sham vaping</i>, EC dengan nikotin, EC tanpa nikotin, <i>Nicotine Inhaler</i>. Setiap sesi peserta diminta menghisap selama 3 detik setiap 30 detik sekali, sampai dengan 30 menit (60 hisapan). - Kelompok perokok TC akan diacak kedalam dua sesi, yaitu <i>sham smoking</i>, merokok 1 batang TC dalam 7 menit	- Perbedaan hemodinamik setelah merokok TC versus EC menunjukkan peningkatan tekanan sistol, diastol, dan rata rata tekanan darah meningkat lebih signifikan pada perokok TC dibanding EC. Peneliti berspekulasi bahwa terjadinya peningkatan tekanan darah akut yang lebih tinggi pada TC disebabkan karena 1 atau lebih dari 7000 kandungan non-nikotin yang terdapat pada TC - TC menggunakan merek yang dimiliki oleh peserta - Pada tahun 2015, kelompok EC menggunakan produk Greensmoke <i>cigalike EC device</i> dengan rasa <i>e-liquid</i> tembakau dan VG/PG mengandung 1,2% nikotin atau 0% nikotin. - Pada tahun 2016, kelompok EC menggunakan produk generasi kedua dari 1.0Ω eGo-One dari Joytech dengan rasa stroberi dan

No	Judul dan Penulis	Subjek	Intervensi	Hasil, Jenis Rokok, Perangkat Vape, dan Kandungan Nikotin
	effects of e-cigarette and tobacco cigarette smoking: role of nicotine and non-nicotine constituents', American Journal of Physiology, et al., 2020)			VG/PG mengandung 1,2% nikotin atau 0% nikotin ▪ Pada tahun 2019, kelompok EC menggunakan produk JUUL dengan rasa mint, kandungan nikotin 5%.
7.	Acute effects of electronic and tobacco cigarettes on vascular and respiratory function in healthy volunteers: A cross-over study (Kerr et al., 2019)	▪ 20 perokok TC yang sehat	▪ Dua siklus untuk satu jenis produk ▪ Untuk intervensi TC, peserta diminta untuk merokok satu batang TC ▪ Untuk intervensi EC, peserta diminta untuk menghisap EC sebanyak 15 kali ▪ 24 jam <i>washout period</i>	▪ Tidak ditemukan perbedaan signifikan pada tekanan darah dari EC dan TC. Hal ini mungkin disebabkan perbedaan kadar eksposur nikotin yang diserap ▪ TC menggunakan merek yang biasa digunakan oleh peserta ▪ EC menggunakan perangkat generasi kedua dari SmokeMax dengan baterai 1300 mAh voltase bervariasi, <i>tank</i> dan <i>atomizer</i>. Setiap <i>tank</i> terdapat <i>e-liquid</i> yang berperisa tembakau dan mengandung 18 mg/mL nikotin
8.	Differential Effects of E-Cigarette on Microvascular Endothelial Function, Arterial Stiffness and Oxidative Stress: A Randomized Crossover Trial (Chaumont et al., 2018)	▪ 25 perokok yang sehat ▪ 18 laki-laki dengan rata-rata umur 23	▪ Terbagi menjadi 3 bagian ▪ Pertama EC tanpa nikotin ▪ Kedua EC dengan nikotin ▪ Ketiga <i>sham-vaping</i> ▪ Peserta diminta untuk menghisap selama 3 detik setiap 30 detik dan diulang sebanyak 25 kali hisapan	▪ Intervensi EC non-nikotin tidak menyebabkan pengaruh pada kardiovaskular. Sedangkan pada intervensi EC dengan nikotin menyebabkan peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik ▪ Menggunakan dua <i>e-liquids</i> yang dicampur dengan 50% PG dan 50% GLY (Fagron©, Waregem, Belgium). ▪ Satu <i>e-liquid</i> tidak mengandung nikotin (0 mg/mL), dan satu <i>e-liquid</i> mengandung nikotin (Nicobrand©, Coleraine, UK) 3 mg/mL ▪ EC diatur di 60 Watt (0.4Ω dual coils).
9.	Sympathomimetic effects of acute e-cigarette use: Role of nicotine and non-nicotine constituents (Moheimani et al., 2017)	▪ Total 39 partisipan ▪ Umur 21-45 tahun	▪ Terbagi menjadi 3 sesi dengan 4 minggu <i>washout periode</i> ▪ Pertama TC dengan nikotin ▪ Kedua TC tanpa nikotin ▪ Ketiga <i>sham control</i> ▪ Pasien diminta untuk menghisap selama 3 detik, menahan selama 3 detik, kemudian di hembuskan. Perintah ini diulang setiap 30 detik sampai 60 kali	▪ Efek akut peningkatan tekanan darah dari EC berasal dari nikotin yang terhisap, bukan dari konstituen non-nikotin lain pada aerosol EC. Berbeda pada TC, konstituen lain dari asap TC mungkin memiliki efek akut pada peningkatan tekanan darah ▪ 15 subjek menggunakan perangkat <i>Greensmoke cigalike</i> dengan komposisi <i>e-liquid</i> berperisa tembakau, VG/PG dengan 1.2% nikotin dan 0% nikotin

No	Judul dan Penulis	Subjek	Intervensi	Hasil, Jenis Rokok, Perangkat Vape, dan Kandungan Nikotin
				18 subjek terakhir menggunakan perangkat generasi kedua 1.0 O, eGo-One by Joyetech, berperisan stroberi, VG/PG dengan 1.2% nikotin dan 0% nikotin
10.	Twenty-four-hour cardiovascular effects of electronic cigarettes compared with cigarette smoking in dual users (Benowitz et al., 2020)	- Total 36 pengguna TC dan EC yang sehat. - Dengan rata-rata umur 35 tahun, dengan 22% perempuan	- Terbagi menjadi dua <i>blocks/siklus</i> - Satu <i>blocks</i> terdiri satu minggu, yaitu pengguna TC dan EC yang dilakukan di rumah sampai hari ke 4 - Untuk hari ke 5 sampai ke 7 digunakan sebagai waktu <i>washout periode</i> dan pada hari ke 5 dilakukan penilaian	- Ditemukan peningkatan tekanan darah yang hampir serupa pada kelompok EC dan TC. - Perangkat EC yang digunakan berupa: - Pertama yaitu “<i>Cig-a-likes</i>” yaitu perangkat yang menyerupai TC - Kedua “<i>Fixed-power Tanks</i>” yaitu perangkat yang dapat diisi ulang dengan arus listrik yang tidak dapat diatur oleh pengguna - Ketiga “<i>Variable-power tanks</i>” yaitu sama dengan perangkat yang kedua dengan arus listrik yang dapat diatur oleh pengguna
11.	Acute Effects of Electronic Cigarette Inhalation on the Vasculature and the Conducting Airways (Antoniewicz et al., 2019a)	17 pengguna rokok yang sehat	- Dibagi menjadi dua kelompok EC yang terdapat nikotin atau tidak. - Menghisap EC selama 3 detik sebanyak 30 kali dengan atau tanpa nikotin selama 30 menit periode dalam 2 sesi yang berbeda - Terdapat <i>washout periode</i> minimal satu minggu	- Ditemukan peningkatan yang signifikan pada kelompok EC dengan nikotin. Pada kelompok EC tanpa nikotin juga terdapat peningkatan tekanan darah yang minimal pada 0 dan 10 menit pertama setelah intervensi dilakukan <i>E-liquid</i> dengan komposisi 49.4% PG, 44.4% VG, dan 5% etanol tanpa perasa. <i>E-liquid</i> yang terdapat nikotin sebesar 19 mg/mL atau 0% nikotin bagi yang tidak menggunakan nikotin - EC yang digunakan yaitu: eVic-VT (Shenzhen Joy- etech Co., Ltd., China)
12.	E-cigarettes and cigarettes worsen peripheral and central hemodynamics as well as arterial stiffness: A randomized, double-blinded pilot study (Franzen et al., 2018a)	15 pemuda aktif TC	- Dibagi menjadi tiga grup - Pertama merokok TC menghisap sampai ke paru-paru - Kedua menghisap EC dengan nikotin - Ketiga menghisap EC tanpa nikotin - Untuk kelompok TC diminta untuk merokok satu batang TC - Untuk kelompok EC dengan atau tanpa nikotin diminta untuk menghisap EC selama 4 detik setiap 30 detik sebanyak 10 kali	- TC dengan merek (Philip & Morris, New York, USA) - EC dengan nikotin merek (ECig (+)) (DIPSE, eGo-T CE4 vaporizer (generasi ketiga)) - EC tanpa nikotin dengan komposisi (ECig (-)) (0 mg/mL nikotin, 55% PG dan 35% gliserin, perisa tembakau)
13.	Measurement of cardiovascular and pulmonary function endpoints	- Total 105 pengguna - Dengan jumlah 68	Subjek dirandomisasi menjadi tujuh grup dengan masing-masing 15 pengguna	Ditemukan menurunnya tekanan darah pada subjek yang berhenti merokok TC atau beralih ke EC

No	Judul dan Penulis	Subjek	Intervensi	Hasil, Jenis Rokok, Perangkat Vape, dan Kandungan Nikotin
	and other physiological effects following partial or complete substitution of cigarettes with electronic cigarettes in adult smokers (D’Ruiz et al., 2017)	laki-laki dan 38 perempuan sehat perokok ▪ Umur 21-65 tahun	▪ Grup A1 EC berperisa tembakau <i>rechargeable</i> merek blu™ ▪ Grup A2 EC berperisa ceri <i>rechargeable</i> merek blu™ ▪ Grup A3 EC berperisa ceri <i>disposable</i> merek blu™ pengguna ganda ▪ Grup B1 EC berperisa tembakau <i>rechargeable</i> merek blu™ + merek TC yang sering digunakan ▪ Grup B2 EC berperisa ceri <i>rechargeable</i> merek blu™ + merek TC yang sering digunakan ▪ Grup B3 EC berperisa ceri <i>disposable</i> merek blu™ + merek TC yang sering digunakan ▪ Grup C Tembakau komplit dan produk penghenti nikotin	setelah menggunakan EC dalam 5 hari ▪ Semua produk EC mengandung 24 mg/mL (2.4%) nikotin, VG (~50% dalam perisa ceri dan ~80% dalam perisa tembakau), PG(~45% dalam perisa ceri dan ~10% dalam perisa tembakau), air terdistilasi, dan perasa
14.	Acute inhalation of vaporized nicotine increases arterial pressure in young non-smokers: a pilot study (Cooke et al., 2015)	▪ 20 orang sehat non perokok ▪ 10 perempuan dengan usia 23 tahun	▪ Dibagi menjadi dua hari yang berbeda dengan jarak minimal satu minggu ▪ Subjek duduk tenang selama 10 menit lalu menghisap satu kali per 30 detik selama 10 menit	▪ Pada kelompok EC terjadi peningkatan tekanan darah dibanding dengan kelompok plasebo ▪ EC yang mengandung nikotin (18 mg) atau plasebo (0 mg) ▪ Nikotin dan plasebo dari Green Smart Living (Salt Lake City, UT) dan Clean Electronic Cigarettes
15.	Effects of using electronic cigarettes on nicotine delivery and cardiovascular function in comparison with regular cigarettes (Yan & D’Ruiz, 2015)	▪ Total 23 partisipan ▪ 11 laki-laki dan 12 perempuan ▪ Dengan usia 21-65 tahun	▪ Peserta diminta untuk menghisap EC yang sudah ditentukan selama 5 detik dan dilakukan sebanyak 50 hisapan dengan interval 30 detik ▪ Peserta diminta untuk menghisap satu batang TC dengan interval 30 detik dan pola hisapan sesuai kebiasaan masing-masing peserta	▪ Plasma nikotin pada TC ditemukan lebih tinggi dibandingkan penggunaan EC, hal ini berpengaruh terhadap efek hemodinamik pada tekanan darah yang lebih tinggi pada partisipan yang menggunakan TC ▪ Dibagi menjadi 6 produk ▪ Produk A: <i>Classic Tobacco e-cigarette in rechargeable cartomizer</i> (2.4% nikotin, ~75% VG), atau Produk A <i>Classic e-cig</i> (2.4% nikotin dalam VG) ▪ Produk B: <i>Classic Tobacco e-cigarette in rechargeable cartomizer</i> (2.4% nikotin, ~50% VG/ ~20% PG), atau Produk B <i>Classic e-cig</i> (2.4% nikotin dalam VG/PG) ▪ Produk C: <i>Magnificent Menthol e-cigarette in rechargeable cartomizer</i> (2.4% nikotin, ~75% VG), atau Produk C <i>Menthol e-cig</i> (2.4% nikotin dalam VG)

No	Judul dan Penulis	Subjek	Intervensi	Hasil, Jenis Rokok, Perangkat Vape, dan Kandungan Nikotin
				▪ Produk D: <i>Classic Tobacco e-cigarette in rechargeable cartomizer</i> (1.6% nikotin, ~75% VG), atau Produk D <i>Classic e-cig</i> (1.6% nikotin dalam VG) ▪ Produk E: <i>Classic Tobacco e-cigarette in rechargeable cartomizer</i> (1.6% nikotin, ~50% VG/ ~20% PG), atau Produk E <i>Classic e-cig</i> (1.6% Nikotin dalam VG/PG) ▪ Produk F: Marlboro Gold King Size, atau Marlboro
16.	Effects of Acute Vaporized Nicotine in Non-Tobacco Users at Rest and during Exercise (Fogt et al., 2016)	▪ Total 20 subjek ▪ 10 laki-laki ▪ 10 perempuan sehat dan non perokok dengan umur 23.1±2.5 tahun	▪ Dibagi menjadi dua trial randomisasi dengan jarak ≥1 minggu ▪ Menginstruksikan partisipan untuk menghisap EC sedalam mungkin setiap 30 detik, selama 10 menit atau 20 kali hisapan	▪ Dibandingkan dengan kelompok plasebo, kelompok dengan nikotin mendapatkan penurunan tekanan darah sistolik sebesar 3.7 mmHg dan peningkatan tekanan darah diastolik sebesar 3.0 mmHg ▪ Untuk plasebo mengandung 0 mg nikotin dan 18 mg/mL nikotin untuk kelompok dengan nikotin
17.	Part one: abuse liability of Vuse Solo (G2) electronic nicotine delivery system relative to combustible cigarettes and nicotine gum (Campbell et al., 2022)	▪ Total 38 yang berhasil melewati 3 tes ▪ Laki-laki dan perempuan perokok dengan usia 21-60 tahun	▪ Tiga produk digunakan untuk penelitian ini yaitu TC, EC, dan Tablet nikotin ▪ Untuk TC peserta diminta merokok satu batang TC ▪ Untuk EC pasien diminta untuk menghisap selama 10 menit ▪ Untuk tablet nikotin pasien diminta untuk mengunyah selama 30 menit	▪ Tidak ada perbedaan signifikan pada peningkatan tekanan darah kelompok EC dan TC baik sistolik maupun diastolik ▪ TC menggunakan merek yang biasa digunakan oleh peserta ▪ EC yang digunakan adalah jenis Vuse Solo G2 Original, perangkat EC generasi kedua dengan <i>cartridge</i> berukuran 0.5 mL yang diisi <i>e-liquid</i> berperisa tembakau. Memiliki rasio VG/PG yaitu 21:79 dengan kandungan nikotin 4.8% (~ 57 mg/mL). ▪ Nikotin tablet yang digunakan adalah merek <i>Nicorette White Ice Mint nicotine polacrilex gum</i> 4 mg
18.	Evaluation of changes in hemodynamic parameters after the use of electronic nicotine delivery systems among regular cigarette smokers (Czogala et al., 2012)	▪ 42 peserta, dengan 21 laki-laki dan 21 perempuan ▪ Usia peserta yaitu 18 – 62 tahun	▪ EC digunakan dengan dihisap untuk satu siklus ▪ TC digunakan untuk dihisap sebanyak satu batang ▪ <i>Washout period</i> selama satu minggu	▪ Peningkatan tekanan darah diastol setelah menggunakan EC pada TC tidak signifikan. Hal ini dapat dikarenakan nikotin yang tidak terserap pada tubuh atau tidak ada nya konstituen seperti pada TC, yaitu karbon monoksida ▪ EC menggunakan merek Mild M2001 (generasi pertama) dengan kandungan nikotin 14 mg/mL

No	Judul dan Penulis	Subjek	Intervensi	Hasil, Jenis Rokok, Perangkat Vape, dan Kandungan Nikotin
19.	Influence of inhaled nicotine source on arterial stiffness (Szołtysek-Boldys et al., 2014)	15 perempuan sehat dengan umur 19-25 tahun	- EC digunakan dengan dihisap 15 kali lalu dengan <i>washout period</i> 1 minggu - TC yang digunakan satu batang rokok	- Terdapat peningkatan tekanan darah, akan tetapi perbedaan tidak signifikan setelah menggunakan TC dibandingkan setelah menggunakan EC. Pada penelitian ini tidak ditemukan tanda kekakuan aorta setelah menggunakan EC, berbanding terbalik dengan penggunaan TC. Hal ini mungkin mengindikasikan akibat bioavailabilitas nikotin pada EC lebih rendah atau ada efek tambahan dari substansi lain hanya ada pada TC - EC menggunakan e-Go, <i>Clearomizer Crystal 2 with coil</i>, 2.4 Ω, baterai 900 mAh, 3.4 V dengan kandungan nikotin 24 mg/mL
20.	Electronic cigarette acutely increases blood pressure in hypertensive patients. Evaluation by non-invasive continuous (beat-to-beat) blood pressure monitoring (Crippa et al., 2018)	22 laki-laki dengan umur 54 $\pm$ 21 tahun	Randomisasi setelah 30 menit istirahat lalu menghisap EC selama 30 menit	- Menghisap EC menyebabkan peningkatan tekanan darah yang cukup signifikan - EC dengan kandungan 0.8 mg nikotin atau EC plasebo (perangkat yang sama tapi tanpa disertai nikotin)

Berdasarkan tabel 1, diketahui bahwa sebagian besar yaitu 19 artikel penelitian melakukan tindakan intervensi pada risetnya. Hanya terdapat 1 artikel dengan penelitian yang tidak melakukan intervensi.

PEMBAHASAN

Rokok tembakau atau sering dikenal sigaret pada umumnya terdiri dari tembakau yang sudah diolah dan dibungkus oleh kertas pembungkus dan diberi filter pada salah satu ujung sebagai tempat hisap ketika dilakukan pembakaran rokok (Münzel et al., 2020). Rokok sigaret dapat memproduksi zat toksik dari hasil pembakaran tembakau, diantara yang paling penting adalah nitrosamine dan polycyclic aromatic hydrocarbons. Dua jenis zat toksik tersebut diketahui sebagai karsinogen dan terbukti berhubungan dengan berbagai komplikasi (Konstantinou et al., 2018). Zat lainnya yang dapat ditemukan pada pembakaran rokok adalah beberapa jenis logam, karbon monoksida, dan zat carbon lainnya seperti formaldehyde, acetaldehyde, acrolein (Münzel et al., 2020).

Vape atau rokok elektrik (*electronic cigarettes*) adalah suatu alat yang menghasilkan aerosol yang mengandung nikotin dengan cara pemanasan terhadap suatu larutan yang mengandung bahan *propylene glycol*, nikotin, dan perasa (Grana et al., 2014). Vape dapat berupa banyak bentuk, ukuran, dan jenis perangkat. Vape dapat dikenal juga dengan sebutan rokok elektrik, e-hookah, vape pen, mod, pod, tank, atau *Electronic Nicotine Delivery Systems*

(ENDS) (CDC, 2019). Tingkatan nikotin pada vape *e-liquid* dapat bervariasi bahkan tersedia opsi tanpa nikotin. Untuk itu vape sering dipandang sebagai alat untuk berhenti merokok karena vape yang mengandung nikotin dapat mencegah keinginan untuk merokok (Marques et al., 2021).

Efek samping merokok dan penggunaan vape karena terdapatnya kandungan nikotin adalah terjadinya kanker, penyakit kardiovaskuler (penyakit jantung koroner, stroke, aneurisma aorta, dan peripheral artery disease), penyakit respirasi, efek reproduktif seperti bayi lahir prematur, dan mengurangi fertilitas pada wanita (Davis et al., 2022; McClelland et al., 2021). Nikotin adalah suatu senyawa alkaloid yang ditemukan pada tumbuhan tembakau (*Nicotiana tabacum*), termasuk senyawa adiktif dan menjadi salah satu penyebab kematian yang dapat dicegah. Pemakaian nikotin umumnya adalah dengan tembakau kunyah dan tembakau hisap. Nikotin didapatkan dari *Nicotiana tabacum* awalnya ditemukan oleh Posselt dan Reimann 1828. Penamaan tersebut dinamai dari Jean Nicot, seseorang yang memperkenalkan tembakau di Prancis pada tahun 1560 (Cunha-Oliveira, Rego and Oliveira, 2008 dikutip oleh Tiwari et al., 2020). Cara penggunaan dari nikotin bisa melalui dihirup, dikunyah, atau di bakar. Nikotin merupakan senyawa (1-methyl-2-[3-pyridyl] pyrrolidine) dan merupakan senyawa yang bertanggung jawab untuk terjadinya adiksi (Zhu and Chiappinelli, 1999 dikutip oleh Tiwari et al., 2020).

Pengaruh Nikotin Terhadap Sistem Kolinergik, Dopaminergik, Sistem Saraf Simpatik

Nikotin unsur agonis yang mengikat pada nicotinic acetylcholine receptors, ketika suatu agonis terikat pada saluran luar, saluran tersebut akan terbuka dan membuat masuknya kation seperti sodium dan kalsium (Katzung et al., 2013). Kolinergik reseptor merupakan salah satu reseptor terbesar dan memiliki 12 subunit yang berperan dalam komunikasi otonom. Reseptor $\alpha 4 \beta 2$ adalah reseptor utama yang memediasi terhadap ketergantungan nikotin pada manusia.

Stimulasi pada nAChRs oleh nikotin menghasilkan pelepasan beberapa jenis neurotransmitter pada otak yang paling utama adalah dopamine. Nikotin menyebabkan pelepasan dopamine pada area mesolimbik, korpus striatum, dan korteks frontal. Peran adanya dopamine di area Ventral Tegmental Area diyakini menjadi penyebab terjadinya rasa euforia dan senang ketika terpapar nikotin. Sistem ini bertanggung jawab terhadap terjadinya efek adiktif dan candu pada nikotin. Hal tersebut yang membuat penggunaan nikotin hampir serupa dengan substansi adiktif lain seperti kokain, amfetamin, alkohol, dan opioid (Tiwari et al., 2020). Pengeluaran dopamine dapat menyebabkan perubahan jangka panjang yang terkait rasa kecanduan. Terdapat gejala ringan apabila lucut dari nikotin berupa iritabilitas dan gangguan tidur, tetapi nikotin apabila dibandingkan dengan substansi lain merupakan salah satu obat yang paling menimbulkan adiksi dan relaps setelah berhenti sangat umum terjadi (Katzung et al., 2013).

Sympathomimetic effect dari nikotin merupakan hasil dari interaksi nikotin dengan reseptor pada bagian perifer atau sentral. Nikotin berikatan dengan reseptor nikotinik pada *postganglionic peripheral sympathetic nerve endings* pada jantung, menyebabkan peningkatan pelepasan eksositotik norepinephrin. Norepinephrin pada jaringan jantung berikatan dengan reseptor β -adrenergik sehingga meningkatkan denyut nadi dan kontraktilitas; eksositotik norepinephrin pada jaringan vascular berikatan dengan reseptor α -adrenergik sehingga terjadi vasokonstriksi. Vasokonstriksi menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan darah yang diakibatkan paparan nikotin akut yang juga mengaktifkan barorefleksi, yang akan menghambat *central sympathetic neural outflow* (Arastoo et al., 2020). Selain itu pengguna rokok dibanding dengan bukan perokok diketahui memiliki penurunan terhadap *arterial compliance*, yang mengakibatkan lebih rentan terhadap pressor stimuli. Perbedaan peningkatan tekanan darah pada rokok dan vape dicurigai karena peran bahan non-nikotin lainnya yang ada pada rokok. Diketahui bahwa nikotin dapat melepaskan catecholamines sehingga terjadi peningkatan

tekanan darah dan denyut nadi dalam 5-10 menit, akan tetapi efek ini akan menurun dan terstabilisasi walaupun nilai plasma nikotin tetap meningkat (Arastoo, Haptonstall, Choroomi, Arastoo, S. et al. (2020) .

Farmakokinetik Nikotin

Pada hasil pembakaran rokok atau penggunaan vape, sekitar 90% nikotin yang terhisap akan diserap, sedangkan apabila hanya dibiarkan di rongga mulut hanya sekitar 25-50% yang terserap. Penyerapan nikotin dapat terjadi lewat organ pencernaan, sel epitel respirasi, dan juga dapat diserap di kulit. Nikotin di metabolisme pada organ hati, ginjal, dan paru. Hasil metabolit nantinya akan diekskresi lewat urin dalam bentuk *continine* (Abu-awwad et al., 2017; Borrego-Soto et al., 2020).

Continine dari hasil metabolit nikotin didegradasi pada hepatosomal mikroenzim dan sitokrom P450 (CYP2A6) yang bertanggung jawab sebesar 90% untuk proses ini. *Continine* kemudian didegradasi kembali oleh CYP2A6 menjadi *trans-3-hydroxycontinine*. Degradasi nikotin pada liver mungkin membutuhkan adanya enzim CYP2A6 dan CYP2B6 pada individu. Setelah paparan akut jumlah plasma nikotin, *continine*, dan *nornicotine* tetap stabil sedangkan pada CNS (Central Nervous System) terjadi peningkatan sekitar 4 kali (Tiwari et al., 2020). Pada suatu penelitian ditemukan bahwa unsur hereditas rokok dapat mengembangkan perspektif terhadap ketergantungan nikotin. CYP2A6 adalah suatu enzim yang berperan terhadap deaktivasi dari nikotin pada manusia. CYP2A6 berperan juga dalam memodulasi prokarsinogen rokok, contohnya *nitrosamin*. Perbedaan hereditas pada CYP2A6 mungkin dapat membantu suatu individu untuk mencegah ketergantungan nikotin. Kesimpulan terkini mengajukan bahwa memblokir CYP2A6 dapat mengurangi kemampuan metabolisme nikotin (Johnstone et al., 2004 dikutip oleh Tiwari et al., 2020).

Peningkatan kadar nikotin pada darah dan otak secara cepat ketika diserap melalui jalur paru menyebabkan rokok dapat mentransmisikan nikotin dan efek terkait farmakologi ketika merokok. Hal ini membuat rokok merupakan bentuk penyaluran nikotin yang paling baik. Sejauh mana nikotin terserap akibat vape dan lokasi diserapnya, akan menentukan besarnya efek nikotin terhadap pengguna vape. Ditemukan bahwa vape juga dapat diserap secara cepat pada jalur paru, akan tetapi nikotin terdeteksi diserap juga pada lokasi lain seperti mukosa pipi dan traktus gastrointestinal. Hal ini yang mungkin menyebabkan retensi nikotin pada sistem lebih rendah pada vape dibanding rokok, sehingga efek farmakologi nya pun cenderung lebih besar pada rokok (St.Helen et al., 2016).

Faktor Penyebab Perbedaan Tekanan Darah Rokok dan Vape

Pada analisis informasi didapat penggunaan metode intervensi yang berbeda pada tiap literatur. Hal ini mungkin memiliki pengaruh terhadap efektivitas penyerapan nikotin yang mengakibatkan hasil peningkatan tekanan darah yang bervariasi pada tiap literatur. Pada penelitian yang menyertakan intervensi EC tanpa nikotin menunjukkan peningkatan tekanan darah dalam jangka pendek, hal ini memungkinkan ada pengaruh konstituen lain selain nikotin yang dapat mempengaruhi peningkatan tekanan darah tersebut. Diketahui juga dalam penelitian EC tanpa nikotin menunjukkan peningkatan disfungsi endotel dalam jangka pendek (Antoniewicz et al., 2019).

Intervensi menggunakan rokok konvensional terbukti lebih mudah untuk mendapatkan hasil yang konsisten. Hal ini berhubungan dengan metode intervensi yang hampir serupa dalam setiap studi yang meneliti efek akut TC terhadap tekanan darah, yaitu peserta diminta merokok satu batang TC yang biasanya selesai dalam 7 menit (Arastoo, Haptonstall, Choroomi, Arastoo, S. et al. (2020). Selain itu kandungan nikotin yang sudah ditentukan pada setiap batang rokok memudahkan untuk intervensi. Berbeda dengan *Tobacco Cigarettes* (TC), pada *Electronic Cigarette* (EC) lebih sulit untuk meninjau cara menghisap setiap individu. Topografi menghisap untuk EC pada pengguna reguler dibanding bukan pengguna berbeda, sehingga

durasi hisapan dan hasil plasma nikotin pun berbeda (Hiler et al., 2017). Meskipun metode intervensi EC yang berbeda pada setiap studi, terdapat beberapa kesamaan pada durasi hisapan dan interval antar hisapan (Antoniewicz et al., 2019; Arastoo, Haptonstall, Choroomi, Arastoo, S. et al. 2020; Chaumont et al., 2018; Dimitriadis et al., 2022; Gernun et al., 2022; Moheimani et al., 2017). Walaupun pada keenam studi tersebut melakukan jumlah hisapan yang berbeda, hal ini dapat menjadi saran bagi penelitian selanjutnya agar menyesuaikan dan menggunakan metode intervensi EC yang sama agar memberikan hasil yang lebih valid.

Peningkatan tekanan darah baik sistolik dan diastolik nampak lebih konsisten pada kelompok intervensi TC, hal ini sesuai pembahasan terkait kepraktisan intervensi TC. Pada lain sisi, metode intervensi EC yang masih beragam memberikan hasil peningkatan tekanan darah yang bervariasi. Pada studi yang menggunakan intervensi TC dan EC sekaligus, enam studi menunjukkan perbedaan peningkatan tekanan darah yang signifikan untuk kelompok TC dibanding EC (Biondi-Zoccai et al., 2019; Franzen et al., 2018; Gernun et al., 2022; Yan & D’Ruiz, 2015). Terdapat juga lima studi yang menunjukkan perbedaan peningkatan tekanan darah yang tidak signifikan antara TC dengan EC (Campbell et al., 2022; Czogała et al., 2012; Kerr et al., 2019; Szołtysek-Boldys et al., 2014; Vlachopoulos et al., 2016). Perbedaan pada cara intervensi terutama untuk kelompok EC mungkin berperan untuk hasil yang berbeda.

Usia dari literatur yang didapat dengan rentang 18 – 65 tahun, selain karena faktor legal dan hukum pada usia minimal 18 tahun diyakini sampel sudah dewasa dan dapat memberikan consent agar menjadi sampel pada penelitian-penelitian tersebut. Selain itu perekrutan di usia yang tidak terlalu tua dikarenakan pada usia tersebut lebih rentan terdapat penyakit kronik pada tubuhnya. Rata-rata literatur merekrut sampel yang merupakan perokok/pengguna vape atau mantan merokok, kecuali pada dua penelitian (Cooke et al., 2015; Fogt et al., 2016). Pada perokok/pengguna vape memudahkan dalam melakukan intervensi karena sampel sudah mampu dan terbiasa untuk melakukan perintah merokok/menghisap TC. Dibandingkan dengan bukan perokok, para pengguna TC atau EC diketahui memiliki penurunan *arterial compliance* (Arastoo, S. et al. 2020). Dari kepatuhan dalam perekrutan sampel literatur yang didapat, mungkin tidak ada yang dapat berpengaruh secara signifikan dalam hasil penelitiannya.

Perangkat Vape dan E-liquid serta Jenis Rokok yang Digunakan

Diketahui bahwa aktivasi simpatik dari nikotin berhubungan dengan peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolic (Moheimani et al., 2017; Yan & D’Ruiz, 2015). Pada beberapa studi yang menggunakan perangkat vape generasi pertama menunjukkan hasil plasma nikotin yang lebih rendah dari nikotin pada rokok. Hasil plasma nikotin yang lebih tinggi pada pengguna perangkat vape generasi kedua yang bekerja dengan tenaga yang lebih besar dan vaporizers yang dapat dikustomisasi oleh pengguna. Sebagaimana berkembangnya teknologi dari vape juga meningkatkan efektifitas dari farmakokinetik nikotin yang diserap oleh tubuh. Jadi dalam perbedaan hasil peningkatan tekanan darah setelah menghisap vape yang bervariasi, kecurigaan peran jenis perangkat vape yang digunakan memiliki pengaruh besar terhadap efektifitas farmakokinetik nikotin. Tidak seperti rokok yang secara harfiah hanyalah gulungan daun tembakau yang dibakar, sistem kerja vape terbukti lebih komplikatif dengan teknologi yang ada pada perangkatnya. Merek rokok dan jenis yang digunakan pada setiap studi hampir sama, seperti marlboro atau philip morris (Moheimani et al., 2017). Hal ini mempermudah dalam membandingkan hasil peningkatan tekanan darah akibat TC antar studi dikarenakan jenis rokok yang hampir sama. Konstituen dalam rokok utamanya nikotin sudah banyak diteliti terkait efeknya terhadap sistem saraf simpatik. Sistem saraf simpatik diyakini menjadi jalur cara kerja yang berperan terhadap peningkatan tekanan darah (Arastoo, Haptonstall, Choroomi, et al., 2020). Konstituen non-nikotin pada rokok mungkin menjadi penyebab lebih tingginya peningkatan tekanan darah pada TC dibanding EC. Berbeda pada EC, peningkatan aktivitas sistem saraf simpatik yang berperan terhadap peningkatan tekanan darah hanya disebabkan

oleh nikotin yang dihisap, bukan dari konstituen non-nikotin (Arastoo, S. et al. (2020); Moheimani et al., 2017).

Pada penelitian Farsalinos et al (2014) menggunakan perangkat vape generasi kedua menunjukkan hasil tekanan darah yang signifikan lebih tinggi pada TC dibanding EC. Bila dibandingkan dengan riset Czogała et al (2012) yang menggunakan perangkat vape generasi pertama menunjukan hasil peningkatan yang tidak signifikan bila dibandingkan dengan TC, hal ini berbanding terbalik dengan teori semakin baru generasi perangkat vape maka akan meningkatkan efektifitas penyerapan nikotin pada tubuh. Dari dua penelitian diatas memang kandungan nikotin pada e-liquid Czogała et al (2012) lebih tinggi dibanding pada penelitian Farsalinos et al (2014) (14 mg/mL vs 11 mg/mL) yang mungkin menjadi salah satu faktor dari hasil peningkatan tekanan darah yang berbeda. Seperti diketahui semakin tinggi kandungan nikotin pada EC maka semakin tinggi juga plasma nikotin yang terserap, sehingga terjadi peningkatan tekanan darah yang lebih tinggi (Hiler et al., 2018). Selain itu, faktor lainnya yang mungkin berpengaruh seperti tenaga dan voltase dari perangkat EC dan konstituen lain yang berpengaruh mungkin berperan terhadap hasil tersebut (Arastoo, Haptonstall, Choroomi (2020).

KESIMPULAN

Dari *literature review* ini, dapat disimpulkan bahwa rokok dan vape dapat meningkatkan tekanan darah sistolik dan diastolik. Nikotin pada rokok dan vape berperan pada sistem saraf simpatik sehingga terjadi peningkatan tekanan darah pada tubuh. Peningkatan tekanan darah akibat rokok ditemukan lebih tinggi dibanding vape pada 12 dari 20 literatur, dengan 8 literatur yang hanya membahas peningkatan tekanan darah khusus vape. Meskipun terdapat perbedaan peningkatan tekanan darah yang signifikan atau tidak signifikan pada rokok dan vape antar studi, masih belum diketahui secara pasti bagaimana hal tersebut bisa terjadi walaupun keduanya mengandung nikotin. Dari hasil analisis penulis berpendapat ada beberapa penyebab yang memungkinkan terjadinya peningkatan tekanan darah yang lebih tinggi pada rokok dibanding vape, antara lain, konstituen non-nikotin lain pada rokok, farmakokinetik rokok yang berbeda dengan vape sehingga retensi nikotin lebih rendah pada vape, metode intervensi hisapan yang berbeda, populasi, dan jenis vape atau rokok yang digunakan.

Dari literatur yang didapat, hasil perbedaan peningkatan tekanan darah pada vape dan rokok bervariasi. Dengan fokus pada perbedaan yang bervariasi pada setiap literatur menyimpulkan bahwa terkait mekanisme yang sebenarnya belum terlalu dapat dipahami. Mungkin penelitian selanjutnya dapat menggunakan metode intervensi teknik hisapan yang sama dan terstandarisasi. Selain itu mungkin kedepannya dapat menggunakan jenis rokok, perangkat vape, dan kandungan nikotin yang homogen untuk penelitian terkait.

Penulis menyadari selama proses pembuatan *literature review* ini dari awal sampai akhir tidak luput dari bantuan dan bimbingan dari banyak pihak. Oleh sebab itu, penulis ingin mengucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu menyelesaikan *literature review* ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kami ucapkan pada semua pihak yang telah berkontribusi dalam proses penelitian ini sehingga menjadi artikel, semoga hasil penelitian ini mendatangkan manfaat baik bagi berbagai pihak.

DAFTAR PUSTAKA

Abu-awwad, A., Arafat, T., & Schmitz, O. J. (2017). Study the influence of licorice and

- pomegranate drinks on nicotine metabolism in human urine by LC-orbitrap MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 132. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.09.026>
- Antoniewicz, L., Brynedal, A., Hedman, L., Lundbäck, M., & Bosson, J. A. (2019a). Acute Effects of Electronic Cigarette Inhalation on the Vasculature and the Conducting Airways. *Cardiovascular Toxicology*, 19(5), 441–450. <https://doi.org/10.1007/s12012-019-09516-x>
- Arastoo, S., Haptonstall, K. P., Choroomi, Arastoo, S. et al. (2020) ‘Environmental Inhalants and Cardiovascular Disease: Acute and chronic sympathomimetic effects of e-cigarette and tobacco cigarette smoking: role of nicotine and non-nicotine constituents’, *American Journal of Physiology*, p. H. doi: 10.1152/AJPHEART.00192.2020.
- Arastoo, S., Haptonstall, K. P., Choroomi, Y., Moheimani, R., Nguyen, K., Tran, E., Gornbein, J., & Middlekauff, H. R. (2020). Acute and chronic sympathomimetic effects of e-cigarette and tobacco cigarette smoking: Role of nicotine and non-nicotine constituents. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 319(2). <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00192.2020>
- Benowitz, N. L., Helen, G. S., Nardone, N., Addo, N., Zhang, J., Harvanko, A. M., Calfee, C. S., & Jacob, P. (2020). Twenty-four-hour cardiovascular effects of electronic cigarettes compared with cigarette smoking in dual users. *Journal of the American Heart Association*, 9(23), 1–11. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017317>
- Biondi-Zoccai, G., Sciarretta, S., Bullen, C., Nocella, C., Violi, F., Loffredo, L., Pignatelli, P., Perri, L., Peruzzi, M., Marullo, A. G. M., De Falco, E., Chimenti, I., Cammisotto, V., Valenti, V., Coluzzi, F., Cavarretta, E., Carrizzo, A., Prati, F., Carnevale, R., & Frati, G. (2019). Acute Effects of Heat-Not-Burn, Electronic Vaping, and Traditional Tobacco Combustion Cigarettes: The Sapienza University of Rome-Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking (SUR-VAPES) 2 Randomized Trial. *Journal of the American Heart Association*, 8(6). <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010455>
- Borrego-Soto, G., Perez-Paramo, Y. X., Chen, G., Santuario-Facio, S. K., Santos-Guzman, J., Posadas-Valay, R., Alvarado-Monroy, F. M., Balderas-Renteria, I., Medina-Gonzalez, R., Ortiz-Lopez, R., Lazarus, P., & Rojas-Martinez, A. (2020). Genetic variants in CYP2A6 and UGT1A9 genes associated with urinary nicotine metabolites in young Mexican smokers. *Pharmacogenomics Journal*, 20(4). <https://doi.org/10.1038/s41397-020-0147-4>
- Campbell, C., Jin, T., Round, E. K., Schmidt, E., Nelson, P., & Baxter, S. (2022). Part one: abuse liability of Vuse Solo (G2) electronic nicotine delivery system relative to combustible cigarettes and nicotine gum. *Scientific Reports*, 12(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26417-2>
- CDC. (2019, August). *Severe pulmonary disease associated with use of e-cigarette products*.
- Chaumont, M., De Becker, B., Zaher, W., Culié, A., Deprez, G., Mélot, C., Reyé, F., Van Antwerpen, P., Delporte, C., Debbas, N., Boudjeltia, K. Z., & Van De Borne, P. (2018). Differential Effects of E-Cigarette on Microvascular Endothelial Function, Arterial Stiffness and Oxidative Stress: A Randomized Crossover Trial. *Scientific Reports*, 8(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28723-0>
- Cooke, W. H., Pokhrel, A., Dowling, C., Fogt, D. L., & Rickards, C. A. (2015). Acute inhalation of vaporized nicotine increases arterial pressure in young non-smokers: a pilot study. *Clinical Autonomic Research*, 25(4), 267–270. <https://doi.org/10.1007/s10286-015-0304-z>
- Cornelius, M. E., Wang, T. W., Jamal, A., Loretan, C. G., & Neff, L. J. (2020). Tobacco Product Use Among Adults — United States, 2019. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(46). <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6946a4>

- Crippa, G., Balordi, V., Bravi, E., & Fontana, M. (2018). Electronic cigarette acutely increases blood pressure in hypertensive patients. Evaluation by non -invasive continuous (beat-to-beat) blood pressure monitoring. *Journal of Hypertension*, 36, e168. <https://doi.org/10.1097/01.HJH.0000548683.59646.06>
- Cullen, K. A., Ambrose, B. K., Gentzke, A. S., Apelberg, B. J., Jamal, A., & King, B. A. (2018). Notes from the Field: Use of Electronic Cigarettes and Any Tobacco Product Among Middle and High School Students — United States, 2011–2018. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 67(45). <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6745a5>
- Czogała, J., Cholewiński, M., Kutek, A., & Zielińska-Danch, W. (2012). Evaluation of changes in hemodynamic parameters after the use of electronic nicotine delivery systems among regular cigarette smokers. *Przegląd Lekarski*, 69(10), 841–845.
- D’Ruiz, C. D., O’Connell, G., Graff, D. W., & Yan, X. S. (2017). Measurement of cardiovascular and pulmonary function endpoints and other physiological effects following partial or complete substitution of cigarettes with electronic cigarettes in adult smokers. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 87, 36–53. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.05.002>
- Davis, D. R., Bold, K. W., Kong, G., Cavallo, D. A., Jackson, A., & Krishnan-Sarin, S. (2022). Cannabis use among youth who vape nicotine E-cigarettes: A qualitative analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 234. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2022.109413>
- Dimitriadis, K., Narkiewicz, K., Leontsinis, I., Konstantinidis, D., Mihas, C., Andrikou, I., Thomopoulos, C., Tousoulis, D., & Tsioufis, K. (2022). Acute Effects of Electronic and Tobacco Cigarette Smoking on Sympathetic Nerve Activity and Blood Pressure in Humans. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(6). <https://doi.org/10.3390/IJERPH19063237>
- Farsalinos, K. E., Tsiapras, D., Kyrzopoulos, S., Savvopoulou, M., & Voudris, V. (2014). Acute effects of using an electronic nicotine-delivery device (electronic cigarette) on myocardial function: Comparison with the effects of regular cigarettes. *BMC Cardiovascular Disorders*, 14(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-14-78>
- Fogt, D. L., Levi, M. A., Rickards, C. A., Stelly, S. P., & Cooke, W. H. (2016). Effects of Acute Vaporized Nicotine in Non-Tobacco Users at Rest and during Exercise. *International Journal of Exercise Science*, 9(5), 607–615.
- Franzen, K. F., Willig, J., Cayo Talavera, S., Meusel, M., Sayk, F., Reppel, M., Dalhoff, K., Mortensen, K., & Droemann, D. (2018a). E-cigarettes and cigarettes worsen peripheral and central hemodynamics as well as arterial stiffness: A randomized, double-blinded pilot study. *Vascular Medicine (United Kingdom)*, 23(5), 419–425. <https://doi.org/10.1177/1358863X18779694>
- Gernun, S., Franzen, K. F., Mallock, N., Benthien, J., Luch, A., Mortensen, K., Drömann, D., Pogarell, O., Rütther, T., & Rabenstein, A. (2022). Cardiovascular functions and arterial stiffness after JUUL use. *Tobacco Induced Diseases*, 20(April), 1–11. <https://doi.org/10.18332/TID/144317>
- Gonzalez, J. E., & Cooke, W. H. (2021). Acute effects of electronic cigarettes on arterial pressure and peripheral sympathetic activity in young nonsmokers. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 320(1). <https://doi.org/10.1152/AJPHEART.00448.2020>
- Grana, R., Benowitz, N., & Glantz, S. A. (2014). E-Cigarettes: A Scientific Review. *Circulation*, 129(19), 1972. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.007667>
- Hiler, M., Breland, A., Spindle, T., Maloney, S., Lipato, T., Karaoghlanian, N., Shihadeh, A., Lopez, A., Ramôa, C., & Eissenberg, T. (2017). Electronic cigarette user plasma nicotine concentration, puff topography, heart rate, and subjective effects: Influence of liquid nicotine concentration and user experience. *Experimental and Clinical*

- Psychopharmacology*, 25(5). <https://doi.org/10.1037/pha0000140>
- Kemenkes RI. (2018). *Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018*. Kementerian Kesehatan RI.
- Kerr, D. M. I., Brooksbank, K. J. M., Taylor, R. G., Pinel, K., Rios, F. J., Touyz, R. M., & Delles, C. (2019). Acute effects of electronic and tobacco cigarettes on vascular and respiratory function in healthy volunteers: A cross-over study. *Journal of Hypertension*, 37(1), 154–166. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001890>
- Lallai, V., Chen, Y. C., Roybal, M. M., Kotha, E. R., Fowler, J. P., Staben, A., Cortez, A., & Fowler, C. D. (2021). Nicotine e-cigarette vapor inhalation and self-administration in a rodent model: Sex- and nicotine delivery-specific effects on metabolism and behavior. *Addiction Biology*, 26(6). <https://doi.org/10.1111/adb.13024>
- Marques, P., Piqueras, L., & Sanz, M. J. (2021). An updated overview of e-cigarette impact on human health. *Respiratory Research*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/S12931-021-01737-5>
- McClelland, M. L., Sesoko, C. S., Macdonald, D. A., Davis, L. M., & McClelland, S. C. (2021). The immediate physiological effects of e-cigarette use and exposure to secondhand e-cigarette vapor. *Respiratory Care*, 66(6). <https://doi.org/10.4187/RESPCARE.08596>
- Moheimani, R. S., Bhetraratana, M., Peters, K. M., Yang, B. K., Yin, F., Gornbein, J., Araujo, J. A., & Middlekauff, H. R. (2017). Sympathomimetic effects of acute e-cigarette use: Role of nicotine and non-nicotine constituents. *Journal of the American Heart Association*, 6(9), 1–10. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006579>
- Münzel, T., Hahad, O., Kuntic, M., Keaney, J. F., Deanfield, J. E., & Daiber, A. (2020). Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. *European Heart Journal*, 41(41). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa460>
- Szołtysek-Boldys, I., Sobczak, A., Zielińska-Danch, W., Bartoń, A., Koszowski, B., & Kośmider, L. (2014). Influence of inhaled nicotine source on arterial stiffness. *Przegląd Lekarski*, 71(11), 572–575.
- Tiwari, R. K., Sharma, V., Pandey, R. K., & Shukla, S. S. (2020). Nicotine addiction: Neurobiology and mechanism. In *Journal of Pharmacopuncture* (Vol. 23, Issue 1). <https://doi.org/10.3831/KPI.2020.23.001>
- Vlachopoulos, C., Ioakeimidis, N., Abdelrasoul, M., Terentes-Printzios, D., Georgakopoulos, C., Pietri, P., Stefanadis, C., & Tousoulis, D. (2016). Electronic Cigarette Smoking Increases Aortic Stiffness and Blood Pressure in Young Smokers. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(23), 2802–2803. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.569>
- Wang, T. W., Asman, K., Gentzke, A. S., Cullen, K. A., Holder-Hayes, E., Reyes-Guzman, C., Jamal, A., Neff, L., & King, B. A. (2018). Tobacco Product Use Among Adults — United States, 2017. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 67(44). <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6744a2>
- 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. <https://doi.org/10.1016/J.YRTPH.2014.11.004>
- Yogeswaran, S., & Rahman, I. (2022). Differences in Acellular Reactive Oxygen Species (ROS) Generation by E-Cigarettes Containing Synthetic Nicotine and Tobacco-Derived Nicotine. *Toxics*, 10(3). <https://doi.org/10.3390/toxics10030134>