



EFEK ROKOK ELEKTRIK TERHADAP ORGAN JANTUNG

Saharnauli J.Verawaty Simorangkir^{1✉}, Gideon Tarigan²

^{1,2}Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas HKBP Nommensen

✉saharnauli@uhn.ac.id

Abstrak

Rokok elektrik dipercaya mampu mengurangi gejala ketagihan dan putus merokok dengan memberikan uap nikotin tanpa pembakaran tembakau. Sejumlah penelitian mengungkapkan bahwa rokok elektrik berbahaya bagi kesehatan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh paparan asap rokok elektrik terhadap jaringan jantung tikus jantan galur Balb'C. Tikus-tikus tersebut dibagi menjadi 4 kelompok yang masing-masing terdiri dari 6 ekor tikus, dan diberi perlakuan sebagai berikut: tikus pada Kelompok 1 (kelompok kontrol) diberi makanan dasar, Kelompok 2 diberi paparan uap rokok elektrik dengan nikotin 0 mg/ml. ; Kelompok 3 terpapar uap rokok elektrik dengan nikotin 3 mg/ml; Kelompok 4 dipapar uap rokok elektrik dengan nikotin 6 mg/ml. E-liquid biasanya terbuat dari 70% propilen glikol (PG), 30% gliserol (Gly), nikotin, dan rasa oat stroberi. Setelah pemaparan, jaringan jantung mencit diperiksa menggunakan pewarnaan Haematoxylin Eosin (HE). Hasil seluruh kelompok perlakuan menunjukkan tingkat kerusakan yang parah. Penelitian ini menunjukkan bahwa menghirup asap rokok elektrik merusak organ jantung, namun komponen rokok elektrik mana yang menyebabkan kerusakan tersebut tidak dapat ditentukan secara pasti.

Kata Kunci: Rokok elektrik; Nikotin; Rasa Stroberi; Jantung

Abstract

Electronic cigarettes trusted to be able to lessen cravings and withdrawal symptoms related to abstinence in smokers by giving nicotine vapour without tobacco combustion. Numerous research have revealed that e-cigarettes are harmful to health. The aim of this study was to investigate the effects of electric cigarette smoke exposure on the heart tissue of male Balb'C strain mice. The mice were split into 4 groups of 6 mice each, and the following meals were given to them: mice in Group 1 (the control group) were fed the basic diet, Group 2 exposed to e-cigarette vapor with 0 mg/ml nicotine; Group 3 exposed to e-cigarette vapor with 3 mg/ml nicotine; Group 4 exposed to e-cigarette vapor with 6 mg/ml nicotine. The e-liquid was typically made of 70% propylene glycol (PG), 30% glycerol (Gly), nicotine, and strawberry oats flavor. After exposure, the mice heart tissue was examined using Haematoxylin Eosin (HE) stain. The results of all treatment group showed severe degree of damage. This study demonstrated that inhaling e-cigarette smoke damages the heart organ, but which component of e-cigarettes caused this harm cannot definitively determine.

Keywords: E-cigarette; Nicotine; Strawberry flavor; Heart

✉ Corresponding author :

Address : Jl.Sutomo No.4A Medan

Email : saharauli@uhn.ac.id

Phone : 081321269386

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama kematian secara global dan epidemi global, angka kejadian ini meningkat secara signifikan akibat penggunaan tembakau. Metode konsumsi tembakau yang paling umum di dunia adalah merokok (WHO, 2021). Rokok elektronik, atau rokok elektrik, adalah gadget yang merupakan bagian dari beragam sistem pengiriman nikotin elektronik (electronic nicotine delivery systems = ENDS) yang mensimulasikan merokok tanpa membakar tembakau (Perez and Alexander, 2020). Rokok elektrik dibuat untuk menyalurkan nikotin yang dihirup melalui metode yang mirip dengan merokok. Dengan memanaskan campuran bahan kimia yang dikenal sebagai "*e-liquid*" di dalam tangki, *cartridge*, atau *pod*, pengguna rokok elektrik menghirup aerosol yang umumnya disebut sebagai "uap" rokok elektrik. Meskipun terdapat sedikit variasi di antara setiap perangkat, dalam banyak kasus *e-liquid* dipanaskan melalui elemen pemanas untuk membantu produksi aerosol oleh humektan dan uap air di atmosfer. Bahan aktif secara farmakologis, biasanya nikotin atau cannabinoid seperti tetrahydrocannabinol (THC), dilarutkan dalam larutan yang terdiri dari propilen glikol, gliserin, dan perasa di sebagian besar *e-liquid* (Goniewicz *et al.*, 2014; Dinakar and O'Connor, 2016).

Rokok elektrik dipercaya mampu mengurangi 'rasa ngidam' dan gejala putus zat terkait pantangan pada perokok dengan memberikan uap nikotin tanpa pembakaran tembakau, sehingga produk ini dianggap kurang berbahaya bagi kesehatan oleh perokok non-perokok dibandingkan rokok tembakau. Dampaknya adalah peningkatan pengguna rokok elektrik (Dawkins *et al.*, 2012; O'Brien *et al.*, 2021). Sejak rokok elektrik pertama kali dibuat di Amerika Serikat pada tahun 2007, prevalensi penggunaannya meningkat pesat. Prevalensi penggunaan rokok elektrik selama 30 hari sebelumnya di kalangan siswa sekolah menengah di AS melonjak sepuluh kali lipat dari 1,5% pada tahun 2011 menjadi 16,0% pada tahun 2015, melampaui frekuensi merokok selama 30 hari terakhir (9,3%) pada kelompok ini (Singh *et al.*, 2016). Hasil Survei Tembakau Dewasa Global yang terbaru (2011) menemukan bahwa 2,5% orang dewasa di Indonesia yang mengetahui rokok elektronik telah menggunakannya, sementara 10,9% orang dewasa di Indonesia pernah mendengarnya (Palipudi *et al.*, 2016). Studi pendahuluan tentang prevalensi penggunaan rokok

elektrik remaja di Bekasi, Jawa Barat, Indonesia, yang dilakukan pada tahun 2017 menemukan bahwa 22,3% dari 581 siswa sekolah menengah adalah pengguna rokok elektrik. Secara keseluruhan, perilaku penggunaan rokok elektrik di Indonesia belum banyak diteliti (Hasna, Cahyo and Widagdo, 2017).

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa rokok elektrik berdampak buruk bagi kesehatan dan dapat mengganggu paru-paru, sistem imunologi, sistem saraf pusat, dan jantung (Kuntic *et al.*, 2020). Pasalnya, rokok elektrik masih tergolong produk baru dan masih berkembang dibandingkan dengan rokok tembakau tradisional. Studi mengenai efek jangka pendek dan akut rokok elektrik pada sistem kardiovaskular telah dilakukan, dengan hasil yang diperoleh bervariasi. Salah satu faktor risiko masalah kesehatan kardiovaskular adalah peningkatan respons peradangan tubuh jika berlangsung lama. Dalam sebuah penelitian, remaja yang bukan perokok terpapar sebentar dengan rokok elektrik bebas nikotin, dan kadar protein C-reaktif serta molekul adhesi intraseluler dalam darah meningkat (Chatterjee *et al.*, 2019). Beberapa investigasi yang melibatkan paparan dalam jangka waktu yang lebih lama juga menemukan fenomena yang sama, dengan peningkatan biomarker inflamasi (Singh *et al.*, 2019). Setelah memaparkan tikus pada aerosol rokok elektrik selama tiga sampai enam bulan, Alexander dkk. menemukan bahwa berbagai organ, termasuk jantung, memiliki tingkat protein inflamasi dan fibrotik yang lebih tinggi (Crotty Alexander *et al.*, 2018).

Beragamnya jenis rokok elektrik yang tersedia untuk dijual gratis di seluruh dunia merupakan salah satu faktor yang menjadi tantangan dan alasan beragamnya temuan penelitian mengenai rokok elektrik. Dampak yang berbeda pada tubuh akan diakibatkan oleh variasi bahan dasar perkakas, voltase perkakas, dan cairan elektronik, yang mungkin sangat bervariasi bahkan dalam merek yang sama (Cheng, 2014). Organ jantung tikus yang terpapar salah satu jenis rokok elektrik yang tersedia secara komersial, khususnya di Kota Medan, akan digunakan dalam penelitian ini untuk mengeksplorasi lebih jauh bagaimana pengaruh aerosol rokok elektrik terhadap organ jantung. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui bagaimana paparan asap rokok elektrik mempengaruhi gambaran histologis jantung tikus jantan strain Balb/C.

METODE

Mencit Balb'C jantan strain *Mus musculus* L dengan berat 25–35 g dibeli dari Universitas Sumatera Utara. Tikus-tikus tersebut ditempatkan di habitat yang khas dengan akses tidak terbatas terhadap makanan komersial dan air bersih. Tikus diadaptasi selama satu minggu sebelum diberi perlakuan, dan mereka ditangani secara manusiawi sesuai dengan pedoman yang diterima untuk eksperimen hewan.

Peralatan yang digunakan pada penelitian ini antara lain rokok elektrik merk Caliburn GK2, kotak plastic untuk perlakuan, aerator pompa udara vakum dan tiup, vapor, tabung organ, kantung tikus, botol minum tikus, tempat makan tikus, mikroskop digital Olympus BX 53, dan kaca objek. Komposisi e-liquid yang digunakan terdiri dari propilen glikol (70%) : gliserol (30%), dan rasa strawberry oats. Bahan yang digunakan antara lain parafin, pewarna Haematoxylin Eosin (HE), air suling, alkohol bergradasi, dan formalin 10%.

Desain *Post-Test Only Control Group*, yang melibatkan perlakuan dan evaluasi kelompok kontrol setelah menjalani eksperimen, adalah metode yang digunakan dalam penelitian ini. Setelah aklimatisasi, tikus dibagi menjadi 4 kelompok yang masing-masing terdiri dari 6 tikus, dan diberikan perlakuan sebagai berikut: tikus di Kelompok 1 (kelompok kontrol) diberi makanan dasar, tikus di Kelompok 2 diberi makanan dasar dan dipaparkan uap rokok elektrik dengan 0 mg/ml nikotin; tikus di Kelompok 3 diberi makanan dasar dan terpapar uap rokok elektrik dengan 3 mg/ml nikotin; tikus di Kelompok 4 diberi makanan dasar dan diberi paparan uap rokok elektrik dengan nikotin 6 mg/ml. Mayoritas e-liquid yang tersedia secara komersial di Indonesia biasanya terbuat dari 70% propilen glikol (PG), 30% gliserol (Gly), dan rasa strawberry oats.

Pompa udara aerator digunakan untuk menyedot dan mengeluarkan uap dari rokok elektronik antara jam 10 dan 12 (Gambar 1). Rokok elektrik dipanaskan, kemudian uap dialirkan melalui selang ke dalam kotak plastic tempat perlakuan. Tikus dipaparkan selama dua jam setiap hari, lima hari seminggu, hingga empat minggu. Tikus kontrol dipaparkan ke udara ruangan dalam kondisi yang sama seperti tikus yang diberi rokok elektronik. Untuk memastikan bahwa perubahan lingkungan selama paparan bukanlah penyebab pengamatan kami, tikus dari kelompok kontrol ditempatkan di ruangan yang sama dengan tikus yang terkena uap rokok

elektrik, dan memberikan pencahayaan, suara, dan getaran yang sama.



Gambar 1. Pompa udara aerator vakum dan tiup untuk uap rokok elektrik

Pada akhir masa perlakuan (28 hari berturut-turut), tikus yang dipuasakan diterminasi, dan trakea dikanulasi setelah jantung diambil dari rongga dada. Jantung dibagi menjadi tiga bagian, dan sepertiga bagian tengah dikumpulkan untuk persiapan histologi jantung. Jaringan dari jantung dikeluarkan dan dimasukkan ke dalam tabung berisi formalin 10%. Setelah itu, proses pembuatan sediaan histologis dengan teknik parafin dan pewarnaan HE dapat diselesaikan. Kriteria penilaian dan penyajian derajat kerusakan jantung serta rumus penghitungan proporsi kematian sel berupa inti sel piknotik seperti pada Tabel 1 digunakan untuk menilai tingkat kerusakan histologi jantung (Dharmawan, 2010).

Tabel 1. Kriteria Derajat Perubahan Struktur Histopatologi Sel Otot Jantung

Kerusakan	Derajat
Tidak ada kerusakan	0
Kerusakan ringan, yaitu jika terdapat inti piknotik di antara sel normal atau sel piknotik < 25% dari seluruh lapang pandang	1
Kerusakan sedang, yaitu jika inti piknotik mencapai 25-50% dari seluruh bidang pandang	2
Kerusakan parah, yaitu jika inti piknotik > 50% dari seluruh bidang pandang dan kerusakan lainnya lebih parah	3

Analisis varians satu arah Kruskal-Wallis dan Mann-Whitney Post Hoc Test digunakan untuk membandingkan parameter yang dievaluasi, nilai signifikansi statistik, digunakan nilai p sebesar 0,05. Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan memberikan tinjauan etik penelitian ini; nomor referensinya 480/KEPK/FK/VI/2023.

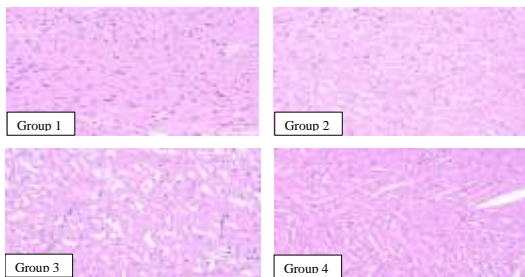
HASIL DAN PEMBAHASAN

Pewarnaan Haematoxylin Eosin (HE), jantung mencit dievaluasi secara histologis, hasilnya ditunjukkan pada Tabel 2 dan Gambar 2.

Tabel 2. Deskripsi Kerusakan Jaringan pada Histologi Jantung Mencit

Grup	Sampel	Derajat 0	Derajat 1	Derajat 2	Derajat 3
Kelompok 1	Tikus 1	+	-	-	-
	Tikus 2	+	-	-	-
	Tikus 3	+	-	-	-
	Tikus 4	+	-	-	-
	Tikus 5	+	-	-	-
	Tikus 6	+	-	-	-
Kelompok 2	Tikus 1	-	-	-	+
	Tikus 2	-	-	-	+
	Tikus 3	-	-	-	+
	Tikus 4	-	-	-	+
	Tikus 5	-	-	-	+
	Tikus 6	-	-	-	+
Kelompok 3	Tikus 1	-	-	-	+
	Tikus 2	-	-	-	+
	Tikus 3	-	-	-	+
	Tikus 4	-	-	-	+
	Tikus 5	-	-	-	+
	Tikus 6	-	-	-	+
Kelompok 4	Tikus 1	-	-	-	+
	Tikus 2	-	-	-	+
	Tikus 3	-	-	-	+
	Tikus 4	-	-	-	+
	Tikus 5	-	-	-	+
	Tikus 6	-	-	-	+

Kelompok 1 (kelompok kontrol) : kelompok kontrol tanpa paparan asap rokok elektrik; Kelompok 2 : dipapar uap rokok elektrik dengan kandungan nikotin 0 mg/ml; Kelompok 3 : dipapar uap rokok elektrik dengan nikotin 3 mg/ml; Kelompok 4 : dipapar uap rokok elektrik dengan nikotin 6 mg/ml



Gambar 2. Hasil pemeriksaan histopatologi jantung tikus (Kelompok 1 (kelompok kontrol) : kelompok kontrol tanpa paparan asap rokok elektrik; Kelompok 2 : terkena uap rokok elektrik dengan kadar nikotin 0 mg/ml; Kelompok 3 : terkena paparan asap rokok elektrik uap rokok elektrik dengan nikotin 3 mg/ml; Kelompok 4 : terpapar uap rokok elektrik dengan nikotin 6 mg/ml)

Otot jantung pada setiap sampel kelompok 1 tidak menunjukkan tanda-tanda kerusakan histologis, berdasarkan temuan pengamatan yang dilakukan di bawah mikroskop pembesaran 400x (kelompok kontrol tanpa paparan asap rokok elektrik). Sedangkan hasil kelompok 2 (kelompok perlakuan terpapar asap rokok elektrik dengan nikotin 0 mg/ml rasa strawberry oats), kelompok 3 (kelompok perlakuan terpapar asap rokok elektrik dengan nikotin 3 mg/ml rasa strawberry oats), dan kelompok 4 (kelompok perlakuan yang terpapar asap rokok elektrik dengan nikotin 6 mg/ml rasa strawberry oats) semuanya konsisten dengan tingkat kerusakan yang parah pada semua sampel, seperti juga dapat dilihat pada Gambar 2. Edema antar sel, penumpukan makrofag, dan kariolisis semuanya diidentifikasi melalui pemeriksaan histologis pada kelompok 2, 3, dan 4. Dan kelompok 2, yang terpapar nikotin 0 mg/ml, memiliki tingkat kariolisis terburuk.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menilai efek aerosol rokok elektrik pada organ jantung. Rokok elektrik, yang mengandung nikotin dan semakin populer sebagai pengganti rokok tradisional meskipun sedikit yang diketahui mengenai potensi masalah kesehatannya (Camenga *et al.*, 2015). Perkembangan penyakit kardiovaskular memiliki banyak aspek dan dikaitkan dengan faktor risiko termasuk merokok, kelebihan berat badan, kolesterol tinggi, dan tekanan darah tinggi. Khususnya, merokok tembakau bertanggung jawab atas 10% dari semua kasus penyakit kardiovaskular (WHO, 2022). Rokok elektrik banyak digunakan di Indonesia, namun saat ini hanya ada sedikit penelitian *in vivo* mengenai efeknya. Oleh karena itu, pemahaman lebih lanjut tentang mekanisme yang mendasari efek berbahaya pada kardiovaskular dari vaping rokok elektrik sangat diperlukan.

Bahan utama dalam rokok elektrik adalah nikotin, perasa, dan satu atau lebih humektan, seperti propilen glikol dan/atau gliserin nabati (Cheng, 2014). Konsentrasi nikotin dalam e-liquid yang tersedia secara komersial dapat berkisar dari 0 mg/mL hingga 24 mg/mL (Fischman *et al.*, 2020). Dosis nikotin yang dipilih pada penelitian ini adalah dosis bertingkat yaitu 0 mg/ml, 3 mg/ml dan 6 mg/ml, dengan tujuan untuk melihat apakah terdapat perbedaan pengaruh dosis nikotin yang berbeda terhadap jantung tikus. Temuan penelitian ini menunjukkan bahwa, meskipun dosis nikotinnya berbeda-beda, semua kelompok

perlakuan yang terpapar asap rokok elektrik mengalami jumlah kerugian yang sama, atau kerugian tingkat 3 (kerusakan parah). Hasil tersebut menunjukkan bahwa cedera jantung tikus tidak semata-mata disebabkan oleh kandungan nikotin pada rokok elektrik. Hasil ini sejalan dengan temuan eksperimental *in vivo*, yang menunjukkan bahwa efek pada paru-paru dan hati tampaknya tidak bergantung pada nikotin. Hal ini menunjukkan bahwa bahan dasar yang dipanaskan dan elemen mekanis lainnya, seperti pengaturan perangkat, dalam produk aerosolisasi mungkin berbahaya (Chen *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2020). Studi *in vitro* yang dilakukan oleh Chhor, dkk menunjukkan bahwa sel endotel arteri koroner manusia yang segera diberi kondensat aerosol rokok elektrik konsentrasi tinggi, dengan atau tanpa nikotin, menghasilkan peningkatan kadar ROS dalam sel endotel dibandingkan dengan kontrol. Studi ini menunjukkan setelah terkena langsung kondensat rokok elektrik yang terbuat dari bahan dasar propilen glikol dan gliserin nabati dalam cairan elektronik, sel endotel menunjukkan hilangnya viabilitas sel secara signifikan (Chhor *et al.*, 2023).

Ada efek inflamasi dari nikotin. Untuk perekrutan dan ekstrasvasasi neutrofil ke dalam subendotelium, nikotin diketahui bekerja sebagai agen kemotaktik (Benowitz and Burbank, 2016). Penelitian lain membuktikan ekstrak rokok elektrik yang dibuat dari rokok elektrik beraroma dan mengandung nikotin menginduksi stres oksidatif dan apoptosis sel endotel (Liu *et al.*, 2022). Asetaldehida, formaldehida, propilen oksida, aseton, alil alkohol, glioksal, dan metilglioksal adalah beberapa produk dehidrasi termal yang dapat dihasilkan propilen glikol saat dipanaskan. Gliserin nabati dapat menghasilkan formaldehida, akrolein, dan glisidol (Jensen, 2015). Hasil penelitian lain juga menunjukkan bahwa perlakuan dengan propilen glikol dan/atau gliserin nabati, yang tidak mengandung perasa dan nikotin, berpotensi membahayakan sel-sel endotel (Chhor *et al.*, 2023). Selain itu, kandungan logam seperti kadmium, kromium, barium, dan aluminium telah ditemukan dalam aerosol rokok elektrik. Zat-zat ini diketahui berbahaya dan bersifat sitotoksik sehingga memberikan tekanan pada jantung (Cheng, 2014).

Masalahnya saat ini adalah beragamnya variasi rasa e-liquid yang ditawarkan kepada konsumen dan hal ini digunakan oleh para produsen rokok untuk menarik perokok aktif dan pengguna baru rokok elektrik (Pokhrel *et al.*, 2015). Lebih dari 15.000 senyawa perasa yang

berbeda digunakan oleh industri rokok elektrik, namun dampak jangka panjangnya masih belum diketahui, dan biasanya tidak tercantum pada label produk. Selain itu, tidak ada jaminan keamanan karena bahan-bahan tersebut mungkin mengandung unsur-unsur yang berpotensi berbahaya atau mengiritasi (Omaiye *et al.*, 2019). Penelitian *in vitro* yang dilakukan oleh Farsalinos, dkk memperoleh hasil empat dari 20 cairan rokok elektrik yang tersedia secara komersial yang dievaluasi dalam bentuk uap pada kultur kardiomioblas ternyata bersifat sitotoksik. Temuan penelitian ini menunjukkan bahwa perasa mungkin lebih bertanggung jawab atas sitotoksitas dibandingkan komponen cairan rokok elektrik lainnya (Farsalinos *et al.*, 2013). Penelitian lain yang menggunakan rasa kayu manis memperoleh hasil bahwa rasa kayu manis dalam cairan isi ulang telah dikaitkan dengan sitotoksitas, bahkan konsentrasi nikotin tidak berkorelasi dengan sitotoksitas (Behar *et al.*, 2014).

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Dalam pemodelan hewan yang kami lakukan, kami hanya menggunakan satu alat rokok elektrik dan satu rasa, padahal Indonesia memiliki banyak sekali jenis rasa dan alat rokok elektrik, yang kesemuanya mempunyai kandungan dan bahan yang berbeda-beda. Selain itu, berdasarkan temuan penelitian ini, belum dapat diidentifikasi secara pasti komponen rokok elektrik yang memiliki pengaruh terbesar terhadap jaringan jantung tikus. Terakhir, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek rokok elektrik pada organ jantung untuk memastikan perbedaan toksisitas dan proses bahaya dari berbagai merek rokok elektrik.

SIMPULAN

Kesimpulan hasil penelitian ini, menunjukkan bahwa dampak negatif paparan uap rokok elektrik terhadap kesehatan jantung. Semua kelompok perlakuan menunjukkan kerusakan jaringan jantung yang parah setelah terpapar rokok elektrik dengan berbagai dosis nikotin. Namun penelitian ini belum bisa menentukan secara pasti komponen rokok elektrik mana yang menyebabkan bahaya tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- Behar, R.Z. *et al.* (2014) 'Identification of toxicants in cinnamon-flavored electronic cigarette refill fluids', *Toxicology in Vitro*, 28(2), pp. 198–208. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2013.10.006>.

- Benowitz, N.L. and Burbank, A.D. (2016) 'Cardiovascular Toxicity of Nicotine: Implications for Electronic Cigarette Use', *Trends Cardiovasc Med*, 26(6), pp. 512–523. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2016.03.001>. Cardiovascular.
- Camenga, D.R. *et al.* (2015) 'Adolescents' and young adults' perceptions of electronic cigarettes for smoking cessation: A focus group study', *Nicotine and Tobacco Research*, 17(10), pp. 1235–1241. Available at: <https://doi.org/10.1093/ntr/ntv020>.
- Chatterjee, S. *et al.* (2019) 'Acute exposure to e-cigarettes causes inflammation and pulmonary endothelial oxidative stress in nonsmoking, healthy young subjects', *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 317(2), pp. L155–L166. Available at: <https://doi.org/10.1152/AJPLUNG.00110.2019>.
- Chen, H. *et al.* (2018) 'Maternal E-cigarette exposure in mice alters DNA methylation and lung cytokine expression in offspring', *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 58(3), pp. 366–377. Available at: https://doi.org/10.1165/RCMB.2017-0206RC/SUPPL_FILE/DISCLOSURES.PDF.
- Cheng, T. (2014) 'Chemical evaluation of electronic cigarettes', *Tobacco Control*, 23(SUPPL. 2), p. ii11. Available at: <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2013-051482>.
- Chhor, M. *et al.* (2023) 'E-Cigarette Aerosol Condensate Leads to Impaired Coronary Endothelial Cell Health and Restricted Angiogenesis', *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms24076378>.
- Crotty Alexander, L.E. *et al.* (2018) 'Chronic inhalation of e-cigarette vapor containing nicotine disrupts airway barrier function and induces systemic inflammation and multiorgan fibrosis in mice', *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 314(6), pp. R834–R847. Available at: <https://doi.org/10.1152/AJPREGU.00270.2017>.
- Dawkins, L. *et al.* (2012) 'The electronic-cigarette: Effects on desire to smoke, withdrawal symptoms and cognition', *Addictive Behaviors*, 37(8), pp. 970–973. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2012.03.004>.
- Dharmawan, T. (2010) *Uji Toksisitas Akut Monocrotophos Dosis Bertingkat per Oral Dilihat dari gambaran Histopatologis Otot jantung Mencit Balb/C*. Diponegoro.
- Dinakar, C. and O'Connor, G.T. (2016) 'The Health Effects of Electronic Cigarettes', *New England Journal of Medicine*, 375(14), pp. 1372–1381. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmra1502466>.
- Farsalinos, K.E. *et al.* (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), p. 5146. Available at: <https://doi.org/10.3390/IJERPH10105146>.
- Fischman, J.S. *et al.* (2020) 'Flavorless vs. Flavored Electronic Cigarette-Generated Aerosol and E-Liquid on the Growth of Common Oral Commensal Streptococci', *Frontiers in Physiology*, 11, pp. 1–19. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.585416>.
- Goniewicz, M.L. *et al.* (2014) 'Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes', *Tobacco Control*, 23(2), pp. 133–139. Available at: <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2012-050859>.
- Hasna, F.N.A. El, Cahyo, K. and Widagdo, L. (2017) 'Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Penggunaan Rokok Elektrik Pada Perokok Pemula di SMA Kota Bekasi', *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 5(3), pp. 548–557. Available at: <https://doi.org/10.14710/JKM.V5I3.17287>.
- Jensen, R. (2015) 'Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols', 372(4), pp. 389–392. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmc1414731>.
- Kuntic, M. *et al.* (2020) 'Could E-cigarette vaping contribute to heart disease?', *Expert Review of Respiratory Medicine*, 14(11), pp. 1131–1139. Available at: <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1807332>.
- Li, G. *et al.* (2020) 'E-cigarettes damage the liver and alter nutrient metabolism in pregnant mice and their offspring', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1475(1), pp. 64–77. Available at: <https://doi.org/10.1111/NYAS.14411>.

- Liu, Z. *et al.* (2022) 'Flavored and Nicotine-Containing E-Cigarettes Induce Impaired Angiogenesis and Diabetic Wound Healing via Increased Endothelial Oxidative Stress and Reduced NO Bioavailability', *Antioxidants*, 11(5). Available at: <https://doi.org/10.3390/antiox11050904>.
- O'Brien, D. *et al.* (2021) 'Association between electronic cigarette use and tobacco cigarette smoking initiation in adolescents: a systematic review and meta-analysis', *BMC Public Health*, 21(1), pp. 1–10. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10935-1>.
- Omaiye, E.E. *et al.* (2019) 'High concentrations of flavor chemicals are present in electronic cigarette refill fluids', *Scientific Reports*, 9(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/S41598-019-39550-2>.
- Palipudi, K.M. *et al.* (2016) 'Awareness and current use of electronic cigarettes in Indonesia, Malaysia, Qatar, and Greece: Findings from 2011-2013 global adult tobacco surveys', *Nicotine and Tobacco Research*, 18(4), pp. 501–507. Available at: <https://doi.org/10.1093/ntr/ntv081>.
- Perez, M.F. and Alexander, L.E.C. (2020) 'Why Is Vaping Going up in Flames?', *Annals of the American Thoracic Society*, 17(5), pp. 545–549. Available at: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201910-802PS>.
- Pokhrel, P. *et al.* (2015) 'Young adult e-cigarette users' reasons for liking and not liking e-cigarettes: A qualitative study', *Psychology & health*, 30(12), p. 1450. Available at: <https://doi.org/10.1080/08870446.2015.1061129>.
- Singh, K.P. *et al.* (2019) 'Systemic biomarkers in electronic cigarette users: implications for noninvasive assessment of vaping-associated pulmonary injuries', *ERJ open research*, 5(4). Available at: <https://doi.org/10.1183/23120541.00182-2019>.
- Singh, T. *et al.* (2016) 'Tobacco Use Among Middle and High School Students--United States, 2011-2015', *Connecticut Medicine*, 64(4), pp. 216–218. Available at: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6623a1>.
- WHO (2021) 'Tobacco: E-cigarettes', pp. 1–4. Available at: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/tobacco-e-cigarettes> (Accessed: 29 March 2023).
- WHO (2022) *Tobacco*. Available at: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/tobacco> (Accessed: 22 February 2023).