

TINJAUAN PUSTAKA

E-Cigarette or Vaping Use-Associated Lung Injury

Muhammad Furkan¹, Yessy Susanty Sabri¹, Dewi Wahyu Fitriana¹

1. *Bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil Padang*

Korespondensi: Muhammad Furkan; muhammadfurkan2005@gmail.com; +62852-7409-8306

Abstrak

Pendahuluan: Rokok elektrik pertama kali diperkenalkan di Cina pada tahun 2003, kemudian dibawa ke Eropa tahun 2005 dan Amerika tahun 2007. Rokok elektrik adalah perangkat yang memberikan pengalaman merokok dengan mengirimkan nikotin atau kandungan zat tertentu, ke dalam paru melalui penguapan. Rokok elektrik umumnya mengandung propilen glikol, gliserol, cairan perasa, logam berat, nikotin, dan senyawa organik volatil (VOC). Penggunaan rokok elektrik setiap hari di Amerika mencapai 7,6% dan 27,5% penggunaan dalam 30 hari terakhir. Kasus cedera paru akibat penggunaan produk rokok elektrik dikenal dengan istilah e-cigarette or vaping use-associated lung injury (EVALI) dilaporkan pertama kali pada 1 Agustus 2019. Sebanyak lebih dari 2.800 kasus rawat inap dan 68 kematian akibat EVALI per Maret 2020. Lebih dari 50% pasien meninggal memiliki diagnosis sindrom gangguan pernapasan akut.

Kata kunci: Rokok elektrik; EVALI; sistem pernapasan

Abstract

Background: E-cigarettes were first introduced in China in 2003, then brought to Europe in 2005 and America in 2007. An e-cigarette is a device that provides a smoking experience by sending nicotine or certain substances into the lungs through evaporation. E-cigarettes generally contain propylene glycol, glycerol, flavoring liquids, heavy metals, nicotine and volatile organic compounds (VOC). Daily use of e-cigarettes in America reached 7.6% and 27.5% of use in the past 30 days. The first case of lung injury due to the use of e-cigarette product known as e-cigarette or vaping use-associated lung injury (EVALI) was reported on August 1, 2019. There were more than 2,800 hospitalizations and 68 deaths due to EVALI as of March 2020. More than 50% the deceased patient had a diagnosis of acute respiratory distress syndrome (ARDS).

Keywords: E-cigarette; EVALI; respiratory system

PENDAHULUAN

Sejarah penggunaan produk tembakau di dunia diperkirakan sejak 600 hingga 900 tahun sebelum masehi. Pendapat tersebut didukung dengan temuan ukiran di batu yang dibuat oleh bangsa Maya, Indian Meksiko.¹ Rokok pertama kali dikenal setelah penemuan benua Amerika oleh Christopher Colombus ketika melihat bangsa Indian membakar daun kering dan menghirup asapnya. Pabrik rokok sigaret pertama kali berdiri tahun 1776 di Meksiko oleh para pendatang dari Spanyol.² Industri tembakau di Indonesia dimulai oleh bangsa Belanda. Penanaman tembakau pertama di Indonesia dimulai tahun 1609 sehingga tahun 1650 tanaman tembakau tersebar di banyak daerah.³

Tembakau diperkirakan tahun 2025 dikonsumsi oleh 20,9% penduduk dunia, dengan 80% perokok batangan. Sisanya mengkonsumsi tembakau dengan cairan yang dipanaskan, diuapkan, cerutu, dan tembakau kunyah.³ Merokok merupakan perilaku yang sering dijumpai di berbagai tempat termasuk di Indonesia.² Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) tahun 2018 menunjukkan sebanyak 28,8% penduduk Indonesia merokok setiap harinya.⁴

Ide pembuatan rokok elektrik metode vaping berasal dari Hon Lik, seorang apoteker Cina pada tahun 2000.⁵ Rokok elektrik selesai dibuat dan pertama kali diperkenalkan oleh Hon Lik di Cina tahun 2003 dan dipatenkan tahun 2007.⁶ Rokok elektrik pertama kali diperkenalkan ke Eropa sekitar tahun 2005 dan ke Amerika tahun 2007 yang kemudian semakin populer.^{5,7} Penggunaan rokok elektrik semakin meningkat karena daya tarik beragam pilihan rasa, anggapan sebagai

modernitas, anggapan penampilan sosial yang lebih baik, banyaknya selebriti yang menggunakan, dan dianggap sebagai cara berhenti merokok.⁸ Banyak orang yang sebelumnya tidak pernah merokok menjadi ikut menggunakan rokok elektrik karena tertarik dengan penampilan sosial penggunaannya dan anggapan tidak ada risikonya. Pengaruh nikotin akan mempertahankan orang-orang yang telah merokok tersebut untuk tetap merokok baik dengan rokok elektrik atau pun rokok konvensional.⁹ *Food and Drug Administration (FDA)* pada November 2020 menyatakan tidak pernah menyetujui rokok elektrik sebagai obat berhenti merokok.¹⁰

Penduduk Amerika sebanyak 7,6% menggunakan rokok elektrik setiap hari dan 27,5% menggunakannya dalam 30 hari terakhir.¹¹ Banyaknya pengguna rokok elektrik mengakibatkan meningkatnya produsen dan distributor vape di pasaran. Empat ratus lima puluh merek dan 8000 rasa vape beredar di pasaran Amerika Serikat pada tahun 2014. Rokok elektrik yang jenis dan jumlahnya banyak mengakibatkan produksi dan distribusinya kurang terawasi.¹²

Efek merugikan akibat penggunaan rokok elektrik mulai menjadi perhatian sejak timbulnya kasus cedera paru. Kasus pertama cedera paru akibat penggunaan produk rokok elektrik yang di Amerika Serikat disebut dengan *e-cigarette or vaping use-associated lung injury (EVALI)* terjadi pada 1 Agustus 2019 yang kemudian dilaporkan ke *Centers for Disease Control (CDC)*.¹³ Lebih dari 2.800 kasus rawat inap dan 68 kematian akibat EVALI per Maret 2020.¹¹ Jumlah kasus EVALI memuncak pada September 2019. Kematian akibat EVALI sembilan kali lebih mungkin pada penderita penyakit paru

obstruktif kronik dan lebih dari dua kali lebih mungkin pada penderita asma atau riwayat merokok tembakau. Peluang pasien EVALI meninggal dunia lima kali lebih mungkin pada penderita penyakit kardiovaskular. Lebih dari 50% pasien meninggal karena sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS).¹⁴ Kejadian EVALI di Amerika beberapa bulan sebelum menyebarnya Covid-19 menarik untuk dipelajari.

Jumlah pengguna rokok elektrik di Indonesia menunjukkan peningkatan. Tahun 2022 terdapat lebih dari 2 juta orang pengguna, dengan jumlah toko penjualnya mencapai 5.000 toko.¹⁵ Peredaran rokok elektrik di Indonesia belum diawasi dengan baik. Label kemasan tidak memberikan informasi yang baik dan jelas mengenai zat yang terkandung dan mudahnya akses bagi semua orang untuk mendapatkan rokok elektrik tersebut. Peraturan yang mengatur terkait rokok elektrik di Indonesia adalah Peraturan Kementerian Perdagangan Nomor 86 Tahun 2017. Peraturan yang memiliki dari 24 pasal ini, tidak memiliki 1 pasal pun yang mengatur pengawasan peredaran rokok elektrik itu sendiri. Peraturan tersebut membahas mengenai perizinan impor rokok elektrik tanpa mempertimbangan bahaya dari kandungannya. Badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) sangat berharap bahwa Kementerian Perdagangan dapat menerbitkan aturan hukum pengawasan rokok elektrik.¹⁶ Pengguna rokok elektrik yang besar di Indonesia memungkinkan terjadinya endemik EVALI. Kemungkinan kejadian EVALI tersebut membuat penulis tertarik untuk mempelajari penyebab, patogenesis, penegakan diagnosis, dan penatalaksanaan dari EVALI.

METODE

Rokok Elektrik

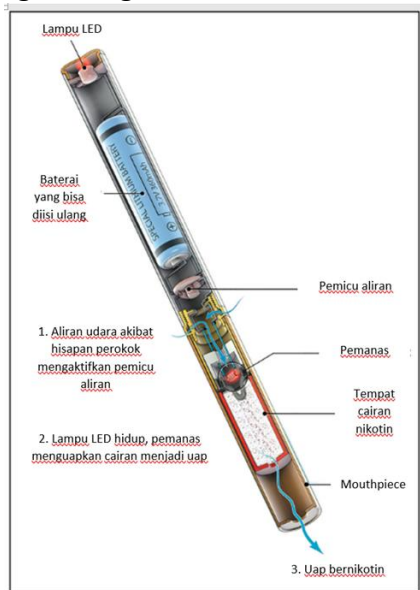
Definisi

Merokok adalah suatu tindakan menghirup dengan tujuan memasukan nikotin melalui saluran napas ke dalam peredaran darah menuju saraf pusat, sehingga muncul kepuasan instan dan bisa kecanduan jangka panjang.¹⁷ Rokok elektrik adalah perangkat yang dirancang untuk memberikan pengalaman merokok dengan mengirimkan nikotin atau minyak ganja, ke dalam paru melalui penguapan tanpa memaparkan tar yang sangat karsinogenik dan gas karbon monoksida berbahaya yang dihasilkan oleh rokok biasa.¹⁸ Rokok elektrik tidak menggunakan daun tembakau dan pembakaran, tetapi menghasilkan aerosol yang dinyatakan hanya terdiri dari nikotin, pelarut isopropilen glikol, dan gliserin nabati yang relatif tidak berbahaya.¹⁷

Struktur

Rokok elektrik sebagaimana terlihat pada gambar 1 mengandung elemen pemanas bertenaga baterai yang diaktifkan baik secara manual atau otomatis saat pengguna mengisap rokok. Elemen ini memanaskan cairan yang sebagian besar terdiri dari propilen glikol atau gliserol pada suhu 50°C sampai dengan 250°C, biasanya ditambahkan nikotin dan zat rasa. Uap rokok elektrik menghasilkan jumlah nikotin yang bervariasi tergantung pada perangkat dan cara pemakaian, yang biasanya lebih sedikit daripada merokok.^{18,19} Rokok elektrik terdiri dari kartrid tempat cairan, baterai, elemen pemanas, dan sakelar tekanan. Semuanya tertanam dalam tabung yang memiliki corong dan akses untuk memasukkan kartrid.²⁰ Rokok elektrik berkembang dan semakin

bervariasi, sehingga muncul banyak generasi sesuai dengan kelebihan masing-masing.²¹



Gambar 1. Struktur rokok elektrik dikutip dari (20)
Jenis

Rokok elektrik generasi pertama berbentuk seperti rokok tampak pada gambar 2 dan digunakan sekali pakai. Rokok elektrik generasi kedua berbentuk seperti pena sesuai gambar 3, memiliki waktu kerja yang lebih lama, daya tampung tangki penyemprot yang lebih besar, dan dapat diisi ulang. Rokok elektrik generasi ketiga bentuknya lebih besar seperti tampak pada gambar 4, memiliki daya tampung tangki penyemprot yang jauh lebih banyak dari generasi kedua, dan mampu mengatur aliran udara dari aerosol yang dikeluarkan.^{21,22}



Gambar 2. Rokok elektrik generasi pertama dikutip dari (22)



Gambar 3. Rokok elektrik generasi kedua dikutip dari (22)



Gambar 4. Rokok elektrik generasi ketiga dikutip dari (22)

Rokok elektrik generasi keempat sebagaimana tampak pada gambar 5, telah ada modifikasi dari pod kartrid yang dapat diisi ulang. Modifikasi dari pod kartrid biasanya lebih sering menggunakan garam nikotin daripada nikotin freebase yang digunakan di sebagian besar produk rokok elektrik. Garam nikotin pada rokok elektrik generasi keempat memiliki pH lebih rendah daripada nikotin basa bebas, sehingga kadar nikotin sangat tinggi dapat dihirup lebih mudah dan lebih sedikit iritasi

pada tenggorokan daripada nikotin basa bebas.²²



Gambar 5. Rokok elektrik generasi keempat dikutip dari (22)

Kandungan Dan Efek

Rokok elektrik mengandung propilen glikol, gliserol, cairan perasa, logam berat, nikotin, dan senyawa organik volatil. Formaldehida merupakan produk degradasi uap propilen glikol dan gliserol yang dapat menyebabkan kanker. Formaldehida dapat terbentuk jika cairan rokok elektrik terlalu panas. Formaldehida dapat menyebabkan peningkatan penanda inflamasi saluran napas hingga 10 kali lebih banyak daripada rokok tradisional.²³ Formaldehida menginduksi peningkatan hipoksia jaringan dan cedera epitel saluran napas.¹²

Aerosol nikotin yang dihasilkan rokok elektrik memiliki konsentrasi antara 6 sampai 24 mg/mL tetapi bisa juga setinggi 100 mg/mL. Label produk pada rokok elektrik biasanya hanya menampilkan deskripsi konsentrasi nikotin tetapi tidak memberikan informasi tentang bahan kimia tambahan yang digunakan. Laboratorium FDA telah mengidentifikasi racun potensial aerosol tambahan tetapi tidak tercantum pada label produk vaping. Senyawa ini

termasuk diacetyl, acrolein, diethylene glycol, logam berat, dan karsinogen seperti asetaldehida dan benzena. Senyawa organik volatil seperti propilen oksida, akrilamida, akrilonitril, dan krotonaldehida yang menyebabkan iritasi mata, hidung, dan tenggorokan, sakit kepala, dan mual serta dapat menyebabkan kerusakan hati, ginjal, dan sistem saraf.²³

Diacetyl ketika dihirup menyebabkan penyakit paru bronkiolitis obliterans, yang pertama kali ditunjukkan pada pekerja di pabrik popcorn yang terpapar emisi diacetyl. Bronkiolitis obliterans adalah suatu kondisi ireversibel yang ditandai dengan fibrosis bronkiolus terminal dan distal akibat peradangan yang disebabkan oleh partikel kimia. Diacetyl yang dihirup menyebabkan kerusakan langsung pada epitel paru dan respon inflamasi reaktif terhadap struktur subepitel. Subepitel yang rusak menginduksi fibroproliferasi epitel abnormal dari saluran napas kecil. Pemeriksaan histopatologi jaringan paru yang rusak oleh bronkiolitis obliterans menunjukkan kerusakan saluran udara distal. Kerusakan bronkiolus distal dan fibrosis menyebabkan peradangan peribronkial, akumulasi lendir, dan jaringan parut.²³

Rokok elektrik mengakibatkan peningkatan marker inflamasi interleukin 1 β (IL-1 β) dan *transforming growth factor- β* (TGF β). Kedua marker tersebut dapat digunakan untuk menilai risiko terjadi kanker. Peningkatan kedua marker inflamasi tersebut lebih tinggi terjadi pada rokok batangan jika dibandingkan dengan rokok elektrik.²⁴ Nilai IL-1 dan IL-6 di paru lebih meningkat pada rokok elektrik setelah pemakaian 3 hari pertama, tetapi lebih rendah setelah pemakaian 4 minggu jika dibandingkan

dengan rokok batangan.²⁵ Marker inflamasi *C-reactive protein* (CRP), *lactate dehydrogenase* (LDH), dan leukosit meningkat pada paparan asap rokok batangan dan uap rokok elektrik. Peningkatan CRP, LDH, dan leukosit jauh lebih signifikan pada rokok batangan dari pada rokok elektrik.²⁶

Penelitian kerusakan histopatologi paru mencit yang disebabkan asap rokok elektrik dengan asap rokok batangan menunjukkan keduanya menimbulkan kerusakan yang sama. Kerusakan struktur alveoli, stress oksidatif, dan peningkatan jumlah neutrofil yang terjadi menunjukkan hasil yang seimbang antara rokok elektrik dan rokok batangan. Kandungan racun pemicu kerusakan pada rokok batangan memang lebih banyak dan bervariasi, tetapi partikel halus dengan diameter hidrodinamik 2,5 µm yang mudah menembus alveoli pada uap rokok elektrik mengimbangi hal itu dalam memberikan efek negatif terhadap kerusakan paru.²⁷

HASIL DAN PEMBAHASAN

Evali

Definisi

Definisi EVALI kasus terkonfirmasi adalah riwayat menggunakan rokok elektrik dalam waktu 90 hari sebelum timbulnya gejala, pemeriksaan penunjang pencitraan menunjukkan cedera paru berupa gambaran infiltrat bilateral pada rontgen toraks atau kekeruhan *ground-glass* pada *computed tomography* (CT) toraks, tidak ditemukan adanya infeksi paru (setelah dilakukan pemeriksaan penunjang untuk menyingkirkan diagnosis infeksi paru), dan tidak adanya diagnosis alternatif yang mungkin seperti masalah di jantung, reumatologi atau keganasan.^{20,33}

Definisi EVALI kasus mungkin adalah riwayat menggunakan rokok

elektrik dalam waktu 90 hari sebelum timbulnya gejala, pemeriksaan penunjang pencitraan menunjukkan cedera paru berupa gambaran infiltrat bilateral pada rontgen toraks atau kekeruhan *ground-glass* pada *computed tomography* (CT) toraks, terdapat adanya infeksi yang diidentifikasi melalui kultur atau reaksi berantai polimerase, tetapi tim klinis percaya ini bukan satu-satunya penyebab proses penyakit pernapasan yang mendasarinya, dan tidak adanya diagnosis alternatif yang masuk akal seperti masalah di jantung, reumatologi atau keganasan. Kasus mungkin perlu dipertimbangkan pemeriksaan toksikologi untuk menilai THC atau agen inhalasi lainnya.³³

Patofisiologi

Pemakaian rokok elektrik pada pasien EVALI menunjukkan 92% dari mereka yang memiliki riwayat penggunaan dalam seminggu sebelum timbulnya gejala. Sebagian besar pasien yakni sebanyak 88% melaporkan penggunaan rokok elektrik setiap hari.³² Penelitian menunjukkan rata-rata lama setiap isapan berlangsung 2,7 detik dan kecepatan rata-rata hisapan sebesar 37 ml/detik. Ukuran aerosol yang dihasilkan dari rokok elektrik sangat kecil mengakibatkan sebagian besar deposisi partikel akan terjadi di daerah alveolar (generasi saluran napas ke-18-22).²¹

Rokok elektrik menghasilkan partikel halus dan ultrahalus yang disebut dengan *particulate matter* (PM). *Particulate matter* merupakan partikel padat dan cair yang tersuspensi di udara dengan diameter kurang dari 2,5 µm yang dapat menembus saluran udara dan mencapai sirkulasi.⁶ Sepuluh hisapan dari rokok elektrik sudah dapat membuat ketebalan cairan rokok

elektrik tersimpan pada epitel alveolar yang tebalnya sebanding dengan lapisan surfaktan. Paparan yang berlangsung setiap hari akan mengakibatkan penumpukan massa aerosol cairan rokok elektrik di alveoli.²¹

Pemeriksaan *Food and Drug Administration* (FDA) menemukan vitamin E asetat pada 94% spesimen *bronchoalveolar lavage* (BAL) yang dikumpulkan dari pasien EVALI. Vitamin E asetat jika sampai ke alveoli dapat mengganggu fungsi surfaktan paru.¹² Vitamin E asetat dalam bentuk sintesis digunakan dalam produk dermatologis sebagai tabir surya. Vitamin E asetat dalam rokok elektrik digunakan untuk mengentalkan minyak ganja.²⁰

ini oleh makrofag alveolar karena sulit untuk memecahnya, diikuti oleh kematian sel makrofag atau promosi makrofag proinflamasi yang mendorong acute lung injury (ALI).³⁵

Bahan kimia yang umum dalam aerosol rokok elektrik (propilen glikol, gliserin, nikotin, atau THC) juga memicu pelepasan sitokin inflamasi sehingga mengakibatkan inflamasi paru. Inflamasi mengakibatkan aktivasi neutrofil yang mengakibatkan kerusakan kolateral dan edema paru nonkardiak sebagaimana tampak pada gambar 6.¹¹ Nikotin merupakan agen penyebab eosinofilik akut, tetapi dalam EVALI yang dominan adalah neutrofil.¹¹

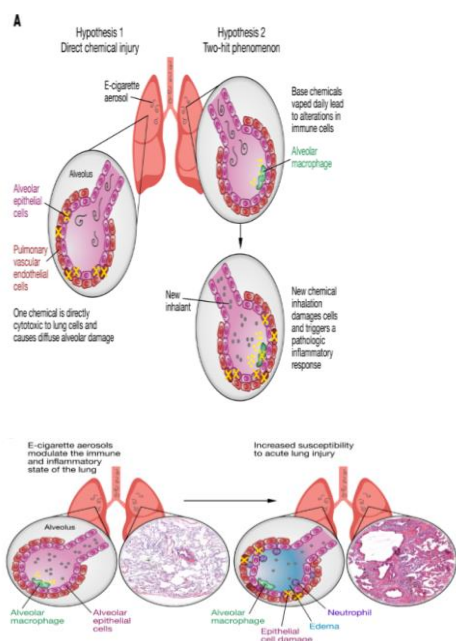
Tabel 1. Karakteristik

Variabel	f (%)	Rerata (SD)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	59(59)	
Perempuan	41(41)	
Umur (tahun)		53 (13,7)
Derajat ringan-sedang	50 (50)	
Derajat berat-kritis	50 (50)	

Kasus EVALI tidak pernah terjadi selama 12 tahun sebelumnya. Ada kemungkinan epidemi kasus cedera paru akut ini terkait dengan pemalsuan produk vaping illegal yang mengandung THC. Penggunaan ganja pada rokok elektrik yang mengakibatkan EVALI memunculkan istilah *Dank Vape* yang artinya merek palsu, tersedia secara online dan dipasarkan berupa kartrid yang mengandung THC.³⁴

Vitamin E asetat awalnya diduga sebagai penyebab potensial EVALI. Ada kemungkinan bahwa inhalasi molekul besar ini menyebabkan sitotoksitas langsung dari paru, dan juga ketidakmampuan pembersihan molekul

Semua kasus EVALI menunjukkan 1 atau lebih pola cedera paru akut, termasuk pneumonitis fibrinosa akut, kerusakan alveolar difus, pneumonitis, edema interstitial, fibrin intra-alveolar, dan hiperplasia pneumosit tipe 2 reaktif. Makrofag berbusa dan vakuolisasi sitoplasma pneumosit tipe 2 ditemukan pada saluran napas.³⁶ Pneumonia lipoid, kerusakan alveolar difus, pneumonitis fibrinosa akut, dan pneumonitis kimia lebih terkait dengan produk yang mengandung THC.³⁴



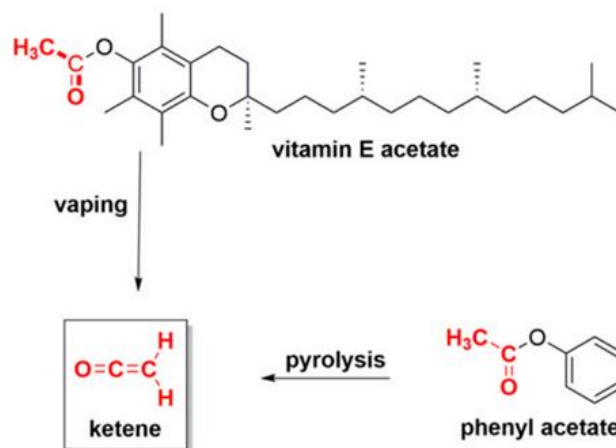
Gambar 6. Patofisiologi dari EVALI dikutip dari (11)

Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit menyampaikan tidak mungkin vitamin E asetat saja akan memiliki toksisitas yang akut dan parah. Stabilitas kimia dan reaktivitas kondisi pirolisis suhu tinggi kemudian diselidiki. Suhu koil pemanas dalam perangkat vaping sangat bervariasi antara 110 dan 1.008 °C. Perangkat vaping merupakan alat mini pirolisis kasar yang tidak dapat diatur, mampu menyebabkan perubahan komposisi kimia dari campuran vaping.³⁷

Gugus aril asetat pada vitamin E asetat merupakan gugus yang peka terhadap pirolisis, sehingga membebaskan gas ketena yang sangat beracun. Kondisi tersebut dapat dicapai dengan menggunakan perangkat vaping.³⁷ Tingkat ketena yang signifikan dapat terbentuk di bawah suhu dan kondisi vaping yang realistis. Pembentukan ketena hanya dapat dilakukan pada suhu di atas 500 °C atau kondisi “kepulan kering”, sehingga menghasilkan konsentrasi ketena paru

yang mencapai tingkat yang parah (30 ppm). Pirolisis fenil asetat mengalami reaksi eliminasi unimolecular termal untuk membentuk fenol dan ketena pada suhu 625 °C. Ketena adalah gas tidak berwarna dengan titik didih -56 °C dan dapat menembus saluran napas dengan jumlah lebih dari 12 ppm.³⁸

Rokok elektrik dapat mengeluarkan racun aerosol dalam kadar berbahaya berupa kepulan kering yang dapat menyebabkan pembentukan ketena pada suhu yang relatif rendah. Konsentrat THC (minyak ganja) membutuhkan lebih banyak panas untuk menjadi aerosol dibandingkan dengan pelarut dan bahan tembakau. Gambaran reaksi kimia pembentukan ketena dapat dilihat pada gambar 7.³⁸



Gambar 7. Reaksi pembentukan ketena Dikutip dari (38)

Ketena adalah racun pernapasan yang dapat muncul tertunda, memiliki toksisitas terhadap struktur alveolar dan kapiler yang mengakibatkan gangguan difusi hingga menjadi *lung injury*, bisa disertai edema paru yang menyebabkan kematian. Ketena dapat juga bermanifestasi selama 24 jam setelah paparan. Ketena telah terbukti dapat mengasetilasi gugus

amino bebas (dan fungsional lainnya) dari protein dalam larutan berair. Ketena memetakan pada konsentrasi tinggi, dan pada konsentrasi yang lebih rendah dapat menyebabkan iritasi ringan selama pemaparan dan gangguan sistem saraf pusat.³⁹

Gejala dan Pemeriksaan Fisis

Keluhan awal dari EVALI berupa gejala sistem pernapasan seperti batuk, dispnea, atau nyeri dada, meskipun tidak memiliki riwayat penyakit sistem pernapasan sebelumnya.²⁰ Gejala pernapasan yang paling umum adalah sesak napas (85%), batuk (85%), dan nyeri dada (52%). Gejala gastrointestinal yang dilaporkan termasuk mual (66%), muntah (61%), diare (44%), dan sakit perut (34%).³²

Semua pasien memiliki satu atau lebih gejala konstitusional, dengan yang paling umum adalah demam subjektif (84%). Gejala pernapasan bagian atas seperti rinore, bersin, atau kongesti tidak sering dilaporkan.³² Gejala gastrointestinal bisa muncul lebih dahulu dari gejala sistem pernapasan. Gejala sistem pernapasan bisa semakin parah sehingga memerlukan ventilasi invasif dan dukungan perawatan intensif.^{8,40}

Suatu studi melaporkan persentase tanda vital pada kasus EVALI yakni demam terjadi 29%, takikardia 64%, takipnea 43%, dan penurunan saturasi oksigen < 88% dalam 31%.⁸ Pemeriksaan fisis paru sebagian besar tidak spesifik dan tidak berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit.²⁰ Pemeriksaan auskultasi paru pada pasien EVALI cenderung normal.³⁴

Ada tumpang tindih klinis yang signifikan antara epidemi EVALI dan pandemi COVID-19. Kedua penyakit ini

memiliki gejala gastrointestinal, infiltrat paru bilateral, dan berkembang menjadi gagal napas hipoksia dan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS). EVALI merupakan penyakit banyak pada usia muda, dengan usia rata-rata 24 tahun, COVID-19 terutama yang parah pada usia orang tua. Riwayat merokok diketahui mempengaruhi tingkat keparahan COVID-19, tetapi belum ada data terkait rokok elektrik dengan keparahan COVID-19.¹¹

Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan laboratorium pasien EVALI menunjukkan persentase pasien yang memiliki leukositosis sebesar 83%, dengan nilai rata-rata leukosit sebesar 16.000/mm³. Sebanyak 91% pasien memiliki dominasi neutrofil yakni lebih dari 80%. Nilai eosinofil tidak ada yang lebih besar dari 2%. Tingkat sedimentasi eritrosit lebih dari 30 mm per jam pada 90% pasien. Nilai median dari prokalsitonin adalah 0,53 g/L. Nilai serum aminotransferase sedikit meningkat pada 46% pasien dan bersifat sementara. Kurang dari sepertiga pasien mengalami hiponatremia ringan, hipokalemia, atau keduanya.³² Rokok elektrik menghasilkan *e liquid* yang menginduksi produksi IL-6 di sel epitel saluran napas. Pelepasan LDH juga meningkat yang merupakan indikator integritas membran dan viabilitas sel termasuk sel epitel saluran napas.⁴¹

Penegakan diagnosis kasus konfirmasi pada EVALI adalah tidak adanya infeksi paru pada pemeriksaan awal. Tidak ada gold standar pemeriksaan selama endemi EVALI berlangsung. Sejumlah pemeriksaan dilakukan untuk mendukung hal tersebut seperti pemeriksaan panel

virus pernapasan seperti PCR influenza atau tes cepat lainnya sesuai epidemiologi lokal hasilnya negatif.³² Pengujian lain yang diindikasikan secara klinis untuk penyakit infeksi pernapasan seperti pengujian antigen urin untuk *Streptokokus pneumonia* dan *legionella*, kultur sputum jika batuk produktif, kultur BAL jika dilakukan bronkoskopi, kultur darah, dan adanya infeksi pernapasan oportunistik seperti HIV harus negatif.³²

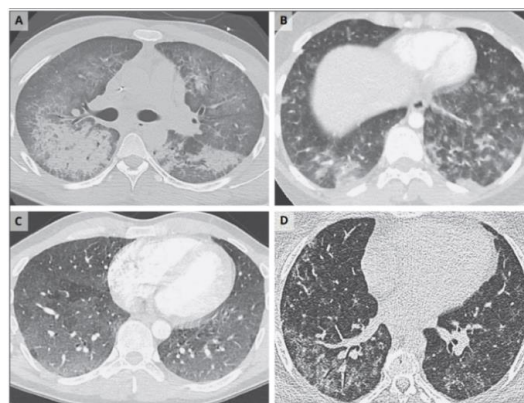
Pemeriksaan radiologis dari EVALI menunjukkan kekeruhan bilateral dan *ground glass* yang merupakan salah satu poin dalam menegakan diagnosis.²⁰ Rontgen toraks pada sebagian besar kasus EVALI menunjukkan infiltrat yang tidak merata sebagaimana tampak pada gambar 8. *Computerized Tomography Scan* (CT Scan) toraks biasanya menunjukkan konsolidasi basilar dominan dengan kekeruhan *ground glass*.^{8,34}



Gambar 8. Rontgen toraks pasien EVALI dikutip dari (8)

Sejumlah gambar CT scan pasien EVALI tampak pada gambar 9. Gambar 9A yakni pria 20 tahun dengan

kerusakan alveolar difus disertai konsolidasi dependen, opasitas *ground glass*, dan beberapa area dilatasi bronkus. Gambar 9B yakni wanita 19 tahun dengan pneumonia eosinofilik akut yang menunjukkan area nodular difus konsolidasi dan opasitas *ground glass* dengan penebalan septum ringan dan efusi pleura kanan.⁴² Gambar 9C yakni pria berusia 35 tahun dengan pneumonitis hipersensitivitas yang menunjukkan nodul *ground glass* sentrilobular yang luas, terutama di daerah anterior, dan opasitas *ground glass* lebih konfluen di paru dependen, dengan lobulus atenuasi mosaik. Gambar 9D yakni wanita 49 tahun dengan giant-cell interstitial pneumonia, yang didiagnosis berdasarkan hasil biopsi bedah paru yang menunjukkan fibrosis ditandai dengan retikulasi perifer, opasitas *ground glass*, dan bronkiektasis traksi ringan.⁴²



Gambar 9. CT Scan toraks pasien EVALI dikutip dari (42)

Pemeriksaan sitologi dan histopatologi dari pasien EVALI dengan biopsi transbronkial sering dilakukan. Pola cedera paru akut nonspesifik pada pemeriksaan terdiri dari berbagai kombinasi kerusakan alveolar difus, pneumonia terorganisir, atau cedera

paru akut yang tidak dapat diklasifikasikan. Gambaran histopatologi terdiri dari pneumonitis (59%), makrofag berbusa (44%), peradangan interstitial (41%), eksudat fibrin (39%), edema interstitial (27%), dan membran hialin (27%). Data dari pemeriksaan kultur untuk temuan etiologi infeksi alternatif adalah negatif.¹²

Penatalaksanaan

Penatalaksanaan EVALI selama endemi belum memiliki panduan terkait dosis dan tingkatan.^{8,20} Penatalaksanaan EVALI terbagi atas non farmakologis dan farmakologis. Penegakan diagnosis EVALI yang memerlukan banyak pemeriksaan mengakibatkan pasien yang didiagnosis EVALI adalah pasien yang dirawat di rumah sakit dengan saturasi oksigen ketika masuk ke rumah sakit dibawah 95%.³⁴

Tatalaksana non farmakologis yakni bantuan oksigenasi dan ventilasi pada pasien. Oksigenasi bisa diberikan bertahap sesuai kebutuhan, termasuk penggunaan *high flow nasal canul* (HFNC). Pemantauan pola napas, saturasi, dan analisa gas darah dilakukan untuk menentukan kebutuhan dukungan oksigenasi dan ventilasi yang diperlukan. Klinis yang membaik, sesak yang teratasi, dan saturasi minimal 95% maka pasien bisa dipulangkan.³⁴

Klinis pasien yang jelek, seperti gagal napas, hipoksia berat, atau penghitungan indeks rox dibawah 3,85 pada pasien yang menggunakan HFNC, maka pasien diindikasikan untuk intubasi dan penggunaan ventilator. Sebanyak 27% pasien EVALI memerlukan intubasi dan ventilator. *Extra Corporeal Membrane*

Oxygenation (ECMO) juga digunakan pada EVALI sesuai dengan ketersediaan alatnya. Sepuluh pasien EVALI tercatat mendapatkan tatalaksana dengan ECMO dengan dua di antaranya meninggal dunia.³²

Tatalaksana farmakologis pada EVALI yakni dengan menggunakan kortikosteroid. Panduan terkait dosis yang diberikan tidak ada. Pemberian kortikosteroid intravena dilakukan sambil pemantauan klinis baik respirasi maupun efek samping kortikosteroid. Pasien bisa diberikan metilprednisolon 1 mg/KgBB sampai kondisi pasien membaik.⁴³ Pemberian metilprednisolon bisa juga dengan dosis 120 mg-500 mg per hari secara intravena. Pasien yang membaik dan bisa untuk rawat jalan diberikan prednison per oral.⁴⁴ Sebagian besar pasien EVALI awalnya diberikan antibiotik karena diduga pneumonia.³⁴

SIMPULAN

E-cigarette or vaping use-associated lung injury menjadi endemi di Amerika mulai periode Agustus 2019 diakibatkan tidak diawasinya kandungan isi dari rokok elektrik yang digunakan di masyarakat. Rokok elektrik yang mengandung THC menggunakan Vitamin E asetat sebagai pengentalnya. Vitamin E asetat yang ditemukan hampir pada semua sampel BAL pasien EVALI ini memiliki bersifat sitotoksik terhadap makrofag alveolar yang memicu peradangan pada paru. Pemanasan pada rokok elektrik mengakibatkan proses pirolisis yang dapat mengubah Vitamin E Asetat menjadi ketena yang merupakan zat racun bagi paru sehingga menimbulkan *lung injury*. Pemberian kortikosteroid, serta oksigenasi dan ventilasi yang baik menjadi tatalaksana utama pasien EVALI.

DUKUNGAN FINANSIAL

Tidak ada.

UCAPAN TERIMA KASIH

Tidak ada.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada.

DAFTAR PUSTAKA

1. Göney G. Evolution of Cigarette. *MOJ Public Heal*. 2017;5(5):2013–4.
2. Sukendro S. *Filosofi Rokok : Sehat Tanpa Berhenti Merokok*. Yogyakarta: Pinus Book Publisher; 2007. 1–43 p.
3. O'Connor R, Schneller LM, Felicione NJ, Talhout R, Goniewicz ML, Ashley DL. Evolution of tobacco products: Recent history and future directions. *Tob Control*. 2022;31(2):175–82.
4. Kemenkes RI. Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018. 2018 p. 123.
5. Lazuardi AI. Gaya Hidup Penggunaan Vape. *Antropol Fisip Univ Airlangga*. 2017;1–10.
6. Kavousi M, Pisinger C, Barthelemy JC, De Smedt D, Koskinas K, Marques-Vidal P, et al. Electronic cigarettes and health with special focus on cardiovascular effects: Position paper of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(14):1552–66.
7. Britton J, Bogdanovica I. Electronic cigarettes a report commissioned by Public Health England. *Public Heal Engl*. 2014;1–30.
8. Essa A, Macaraeg J, Jagan N, Kwon D, Randhawa S, Kruse M, et al. Review of Cases of E-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury (EVALI) and Brief Review of the Literature. *Case Rep Pulmonol*. 2020;2020:1–7.
9. Chapman S. E-cigarettes: The best and the worst case scenarios for public health - An essay by Simon Chapman. *BMJ*. 2014;349:1–3.
10. Wang RJ, Bhadriraju S, Glantz SA. E-cigarette use and adult cigarette smoking cessation: A meta-analysis. *Am J Public Health*. 2021;111(2):230–46.
11. Carlos WG, Crotty Alexander LE, Gross JE, Dela Cruz CS, Keller JM, Pasnick S, et al. Vaping-associated Pulmonary Illness (VAPI). *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):13–4.
12. Jonas AM, Raj R. Vaping-Related Acute Parenchymal Lung Injury: A Systematic Review. *Chest*. 2020;158(4):1555–65.
13. Hartnett KP, Ph D, Powell AK, Patel MT, Haag BL, Sheppard MJ, et al. Specific Report Syndromic Surveillance for E-Cigarette , or Vaping , Product Use – Associated Lung Injury. 2019;1–7.
14. Stanbrook MB, Drazen JM. Vaping-Induced Lung Disease — A Look Forward by Looking Back. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1649–50.
15. Magsumbol M, Kumar N, Rachfiansyah A, Dini S, Rabindanata Y, Martinez-Mejia C, et al. Vape Tricks di Indonesia: Jerat Rokok Elektrik di Media Sosial pada Anak Muda. *Definitions. Tob Enforc Report Mov*. 2022;1–16.
16. Tanzil K A, Fahamsyah E. Perlindungan Konsumen Terhadap Peredaran dan Penggunaan E-Liquid Di Dalam Rokok Elektrik. *J Huk Adigama*. 2018;1(1):143.
17. Tang M shong, Wu XR, Lee HW, Xia Y, Deng FM, Moreira AL, et al. Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder

- urothelial hyperplasia in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(43):21727–31.
18. West R, Brown J. Electronic cigarettes: Fact and fiction. *Br J Gen Pract*. 2014;64(626):442–3.
 19. Zoccai GB, Carnevale R, Sciarretta S, Frati G, Angiocardioneurologia D, Neuromed I. Electronic cigarette. 2020;22:25–9.
 20. Cobb NK, Solanki JN. E-cigarettes, vaping devices, and acute lung injury. *Respir Care*. 2020;65(5):713–8.
 21. Chun LF, Moazed F, Calfee CS, Matthay MA, Gotts JE. Pulmonary toxicity of e-cigarettes. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 2017;313(2):L193–206.
 22. Centers for Disease Control and Prevention. E-Cigarette, or Vaping, Products Visual Dictionary. *Centers Dis Control Prev*. 2019;25.
 23. Reasoner JJ, Regier BA, Beckendorf R, McAllister RK. Update on the risks of electronic cigarettes—vaping. *Ochsner J*. 2020;20(1):2–4.
 24. Kamal NM, Shams NS. The impact of tobacco smoking and electronic cigarette vaping on salivary biomarkers. A comparative study. *Saudi Dent J*. 2022;34(5):404–9.
 25. Glynos C, Bibli SI, Katsaounou P, Pavlidou A, Magkou C, Karavana V, et al. Comparison of the effects of e-cigarette vapor with cigarette smoke on lung function and inflammation in mice. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 2018;315(5):L662–72.
 26. Hussain MR. Section : Pulmonology A Comparative Study on effects of Conventional Smoking Versus E-Cigarettes Smoking Assessed by Inflammatory Markers Section : Pulmonology. 2017;4(12):1–3.
 27. Putra AI, Hanriko R, Kurniawaty E. Pengaruh Efek Paparan asap Rokok Elektrik Dibandingkan Paparan Asap Rokok Konvensional Terhadap Gambaran Histopatologi Paru Mencit Jantan (*Mus musculus*) The Effect Of Exposure Elektrical Cigarette Smoke Compared With Cigarette Smoke Conventional On The . 2019;8:90–4.
 28. Adermark L, Galanti MR, Ryk C, Gilljam H, Hedman L. Prospective association between use of electronic cigarettes and use of conventional cigarettes: A systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res*. 2021;7(3).
 29. Marques P, Piqueras L, Sanz MJ. An updated overview of e-cigarette impact on human health. *Respir Res*. 2021;22(1):1–14.
 30. Wijaya R, Sasmita PK, Budianto IR, Djuartina T. Comparison of effects and differences in duration between exposure to conventional cigarette smoke and electronic cigarette vapors on changes in the number of hippocampal pyknotic pyramidal cell. *Bali Med J*. 2022;11(1):192–6.
 31. Patel U, Patel N, Khurana M, Parulekar A, Patel A. Effect Comparison of E-Cigarette and Traditional Smoking and Association with Stroke — A Cross-Sectional Study of NHANES. 2022;441–52.
 32. Layden JE, Ghinai I, Pray I, Kimball A, Layer M, Tenforde MW, et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin — Final Report. *N Engl J Med*. 2020;382(10):903–16.
 33. Belok SH, Parikh R, Bernardo J, Kathuria H. E-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury: a review. *Pneumonia*. 2020;12(1):1–8.
 34. Salzman GA, Alqawasma M, Asad H. Vaping Associated Lung Injury (EVALI): An Explosive United States Epidemic. *Mo Med*. 2019;116(6):492–6.

35. Alexander LEC, Bellinghausen AL, Eakin MN. What are the mechanisms underlying vaping-induced lung injury? *J Clin Invest.* 2020;130(6):2754–6.
36. Landman ST, Dhaliwal I, MacKenzie CA, Martinu T, Steele A, Bosma KJ. Life-threatening bronchiolitis related to electronic cigarette use in a Canadian youth. *Cmaj.* 2019;191(48):E1321–31.
37. Wu D, O’Shea DF. Potential for release of pulmonary toxic ketene from vaping pyrolysis of Vitamin E acetate. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(12):6349–55.
38. Strongin RM. Toxic ketene gas forms on vaping Vitamin E acetate prompting interest in its possible role in the EVALI outbreak. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(14):7553–4.
39. Committee on Acute Exposure Guideline Levels. Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals. Vol. 16, Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals. Washington DC: National Academies Press; 2016.
40. Leah Humphrys. Vaping Lung Injury : Unregulated Fluids Pose Danger Embargoed. *Med J Aust.* 2020;(July):1–2.
41. Wu Q, Jiang D, Minor M, Chu HW. Electronic cigarette liquid increases inflammation and virus infection in primary human airway epithelial cells. *PLoS One.* 2014;9(9):1–6.
42. Henry TS, Kanne JP, Kligerman SJ. Imaging of Vaping-Associated Lung Disease. *N Engl J Med.* 2019;381(15):1486–7.
43. Maddock SD, Cirulis MM, Callahan SJ, Keenan LM, Pirozzi CS, Raman SM, et al. Pulmonary Lipid-Laden Macrophages and Vaping. *N Engl J Med.* 2019;381(15):1488–9.
44. Davidson K, Brancato A, Heetderks P, Mansour W, Matheis E, Nario M, et al. Outbreak of Electronic-Cigarette – Associated Acute Lipoid Pneumonia — . *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(August):784–6.