

## Perbedaan Patologi Anatomi Tingkat Kerusakan Alveoli Paru dengan Paparan Asap Rokok Konvensional dan Rokok Elektrik

Deka Bagus Binarsa<sup>1\*</sup>, Citra Paramita Esti Cahyaningrum<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitas Muhammadiyah Malang, deka@umm.ac.id

<sup>2</sup>Universitas Muhammadiyah Malang, citraparamiita@gmail.com

### ABSTRAK

Rokok konvensional, tembakau merupakan faktor resiko utama dalam perkembangan penyakit yang melibatkan paru – paru, termasuk emfisema, fibrosis dan kanker. Banyak orang yang beranggapan bahwa menggunakan rokok elektrik jauh lebih aman dibandingkan rokok konvensional. Padahal merokok dengan menggunakan rokok elektronik dapat menimbulkan perasaan yang sama dari cotton mouth seperti yang dirasakan oleh perokok konvensional dengan gejala seperti tenggorokan gatal dan batuk serta menimbulkan komplikasi ke paru-paru. Kajian pustaka ini menggunakan metode literature review dengan kata kunci cigarette, e-cigarette, popcorn lung dan alveoli. Didapatkan hasil yang sesuai dengan tujuan kajian pustaka ini. Hasil analisis menunjukkan terdapat penelitian yang menyatakan bahwa merokok dengan rokok konvensional dan rokok elektrik dapat memberikan dampak terhadap kerusakan alveoli dan jaringan paru. Rokok konvensional dan rokok elektronik (e-cigarette) menyebabkan kerusakan alveoli paru berupa pembesaran ruang alveolar, hal ini tergantung pada kadar kandungan nikotin di dalamnya. Rokok elektronik dan rokok konvensional memberikan efek yang berbeda pada respon stress oksidatif epitel jalan nafas. Selain itu, gambaran popcorn lung bisa ditemukan akibat adanya diacetyl yang muncul saat pemanasan e-juices pada rokok elektrik.

**Kata kunci:** Sigaret, E-sigaret, Popcorn lung, Alveoli.

### ABSTRACT

In conventional cigarettes, tobacco is a major risk factor in the development of diseases involving the lungs, including pulmonary emphysema, fibrosis and lung cancer. Many of people think that using e-cigarettes is much safer than conventional cigarettes. Whereas smoking using electronic cigarettes can cause the same feeling from cotton mouth as felt by conventional smokers with symptoms such as an itchy throat and cough and complications to the lungs. This literature review uses the literature review method by conducting a literature with the keywords cigarette, e-cigarette, popcorn lung and alveoli. The results are in accordance with the objectives of this literature review. The results of the analysis show that there are studies which state that smoking with conventional cigarettes and e-cigarettes can have an impact on damage to alveoli and lung tissue. Conventional cigarettes and electronic cigarettes (e-cigarettes) cause damage to the pulmonary alveoli in the form of alveolar spaces, this depends on the nicotine content in them. Electronic cigarettes and conventional cigarettes exert different effects on the oxidative stress response of the airway epithelium. In addition, the image of popcorn lung can be found due to the presence of diacetyl that appears when heating e-juices in e-cigarettes.

**Keywords:** Cigarette, E-Cigarette, Popcorn Lung, Alveoli

\*Korespondensi Author: Deka Bagus Binarsa, Universitas Muhammadiyah Malang, deka@umm.ac.id , (0341) 551149

## I. PENDAHULUAN

Berdasarkan data dari RISKESDAS 2018, menunjukkan bahwa rata-rata nasional prevalensi perokok usia diatas 15 tahun adalah 32,2% dan hampir 50% provinsi menunjukkan angka diatas rata-rata nasional. Peningkatan jumlah perokok pada tahun 2013 sampai dengan tahun 2018 adalah sebesar 0,7 % pada usia 10-14 tahun dan 1,4% pada usia 15-19 tahun.<sup>1</sup>

Indonesia memiliki proporsi penduduk yang mengonsumsi tembakau (hisap dan kunyah)

di tahun 2018 sebesar 62,9% pada laki – laki dan 4,8% pada perempuan. Data ini menunjukkan bahwa jumlah perokok laki - laki di Indonesia lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan dan data ini menunjukkan bahwa jumlah perokok di Indonesia lebih tinggi dibandingkan yang tidak merokok.<sup>1</sup>

Selain perokok tembakau, di Indonesia juga sudah banyak ditemui pengguna rokok elektrik. Tercatat pada tahun 2018 rata-rata nasional prevalensi pengguna rokok elektronik di

Indonesia mencapai 2,8%. Meskipun jumlah perokok tembakau mengalami peningkatan, pengguna rokok elektrik tercatat di 13 provinsi di atas rata-rata prevalensi nasional. Sebagian besar daerah yang memiliki prevalensi pengguna rokok elektrik terbanyak terdapat di Pulau Jawa.<sup>1</sup>

Banyak anggapan yang mengatakan bahwa rokok elektrik lebih aman dibandingkan rokok konvensional. Data infografik terbaru mengungkapkan bahwa merokok dengan menggunakan rokok elektronik dapat menimbulkan perasaan yang sama dari cotton mouth seperti yang dirasakan oleh perokok konvensional dengan gejala seperti tenggorokan gatal dan batuk. Rokok elektronik dapat menimbulkan komplikasi ke paru-paru. Merokok dengan menggunakan rokok elektronik (Vaping) dapat menyebabkan kerusakan serius terhadap organ tersebut.<sup>2</sup>

Bahan kimia pada rokok elektrik dapat merusak jaringan pada paru-paru dengan memicu inflamasi. Kerusakan tersebut dapat mengurangi kemampuan dari paru-paru untuk dapat mencegah infeksi kuman dan zat berbahaya lainnya, sedangkan pada rokok tembakau dan rokok elektrik, menurut U.S. Food and Drug Administration dikatakan bahwa nikotin berbahaya bagi perkembangan otak remaja. Meskipun terdapat liquid pada rokok elektronik yang tidak mengandung nikotin namun penggunaan rokok elektrik dapat mengganggu fungsi dari paru-paru.<sup>3</sup>

Vaping dari propylene glycol dan glycerol aerosols pada daya yang tinggi dan dalam jumlah besar terbukti menyebabkan gangguan pertukaran gas yang berkelanjutan dan terdapat cedera epitel saluran pernapasan bagian bawah. Investigasi sebelumnya menunjukkan adanya gejala sisa dan kelainan pada gambaran radiografi dan tes fungsi paru di kemudian hari.<sup>4</sup> Pada rokok konvensional, tembakau merupakan faktor resiko utama dalam perkembangan penyakit yang melibatkan paru – paru, termasuk emfisema paru, fibrosis dan kanker paru.<sup>5</sup>

Berdasarkan penjelasan latar belakang diatas, maka peneliti ingin mengetahui dan membuktikan bahwa mengkonsumsi rokok elektronik maupun rokok konvensional dapat

memicu kerusakan alveoli dan jaringan pada paru-paru manusia

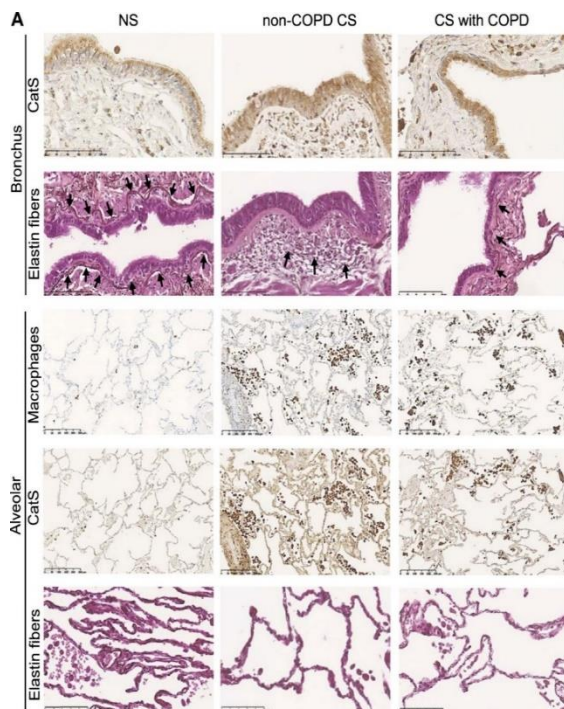
## II. METODOLOGI

Penelitian ini menggunakan metode *literature review* dengan melakukan telaah pustaka dari 27 jurnal dan 7 *text book*. Jurnal diperoleh dari pencarian PubMed, Elsevier dan Google Scholar dengan kata kunci *cigarette, e-cigarette, popcorn lung* dan alveoli yang diseleksi dengan kriteria jurnal nasional terakreditasi sinta dan jurnal internasional yang bereputasi baik serta sudah terindeks *scopus* maupun non *scopus*. Kajian dilakukan dengan menginterpretasi dan melakukan identifikasi penelitian-penelitian sebelumnya yang berkaitan dengan patologi anatomi alveoli yang terpapar asap rokok konvensional dan rokok elektrik.

## III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian yang dilakukan Reinikovaite, *et al*, (2017) pada hewan coba tikus menunjukkan bahwa nikotin yang terkandung dalam rokok elektronik sama berbahayanya dengan rokok konvensional terhadap mikro sirkulasi. Paparan penggunaan rokok elektronik atau produksi nikotin memiliki dampak kerusakan yang sama dengan rokok konvensional terhadap struktur paru dan pembuluh darah.<sup>1</sup>

Rokok konvensional atau rokok tembakau dikenal sebagai penyebab efek merusak sistem kardiovaskular, angiogenesis, perfusi kapiler kulit dengan menyebabkan *direct injury* pada dinding pembuluh darah, meningkatkan agregasi platelet, mikrovaskular thrombosis dan inflamasi. Sedangkan konsekuensi dari paparan uap rokok elektronik belum banyak tereksplor.<sup>1</sup>



Gambar 1. Ekspresi Protein Cathepsin S Pada Jaringan Paru Perifer Dari Non Perokok Dan Perokok

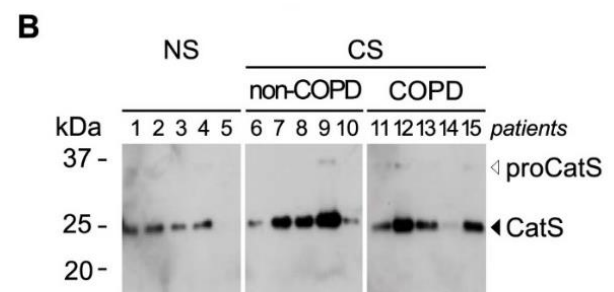
Rokok elektrik tidak mengaktifkan respon stres seluler dalam sebuah model *in vitro* dari epitel jalan nafas.<sup>2</sup> Rokok konvensional atau rokok tembakau memiliki dampak terhadap paru dengan meningkatkan resiko kanker paru dan juga menyebabkan *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (COPD) yang meliputi emfisema dan bronkitis kronis.<sup>3</sup> Rokok tembakau juga menginduksi ekspresi yang berlebihan dari cathepsin S aktif pada paru manusia. Cathepsin S (CatS) sendiri adalah enzim sistein protease yang terlibat dalam renovasi atau degradasi jaringan ikat dan membran basal. Ekspresi CatS secara signifikan ditemukan lebih tinggi pada perokok (baik yang mengidap COPD atau non COPD) dibandingkan dengan yang tidak pernah merokok.<sup>4</sup>

Pada penelitian yang dilakukan Zhang, *et al*, asap rokok konvensional juga merupakan faktor resiko yang kuat untuk *Idiopathic Pulmonary Fibrosis* (IPF) dan merupakan faktor *pro-senescent*. Penuaan sel pneumosit tipe II terlibat dalam patogenesis fibrosis paru idiopatik (IPF).<sup>19</sup> Selain itu, merokok diketahui dapat menyebabkan emfisema yang diketahui dalam

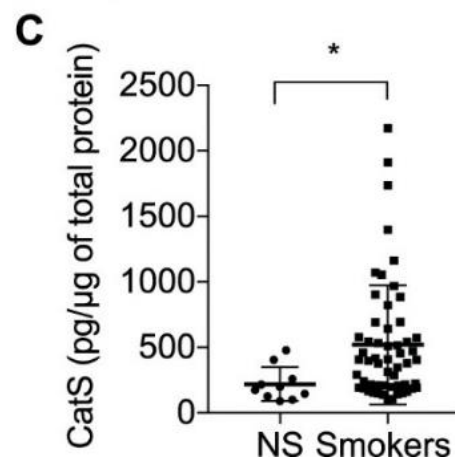
penelitian yang dilakukan oleh Kosmider *et al*, ditemukan kerusakan DNA yang tinggi dan gangguan perbaikan kerusakan DNA di mitokondria dalam sel pneumosit tipe II yang diisolasi dari pasien emfisema yang berkontribusi pada dinamika mitokondria yang abnormal.<sup>5</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh Andrault, *et al*, juga ditemukan bahwa paparan sel epitel bronkial primer manusia terhadap ekstrak asap rokok memicu aktivasi reseptor P2X7 yang dapat meningkatkan regulasi CatS.<sup>4</sup>

Ekspresi tertinggi dari CatS diamati pada lapisan epithelial bronkial, pneumosit tipe II dan makrofag alveolar.<sup>4</sup>

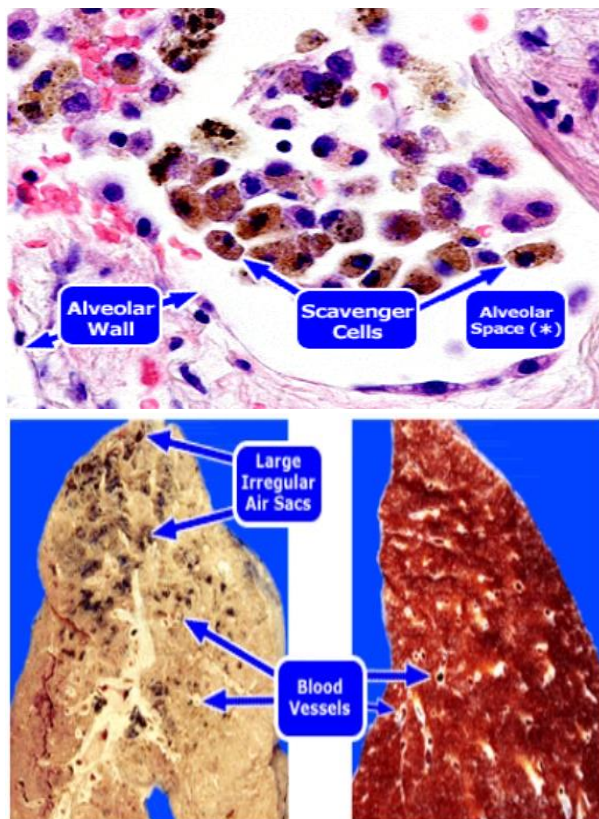


Gambar 1. Representasi Western Blot Cats Matang Di Lisat Jaringan Perifer Paru



Gambar 3. Total Ekspresi Cats Yang Dievaluasi Dengan ELISA Di Lisat Jaringan Paru





Gambar 2. Perbandingan Penampilan Gambaran Paru – Paru Mengalami Emfisema (Kiri) Dan Gambaran Paru - Paru Normal (Kanan).

Pada emfisema, dinding kantung udara (septa alveolar) terlihat hancur dan mengakibatkan ruang udara (alveoli) menjadi lebih lebar tetapi tidak teratur dan jumlahnya berkurang. Ruang yang lebih lebar ini menimbulkan dampak pertukaran gas di alveoli yang kurang efisien (Fishbein, 2020). Selain itu pada emfisema ditemukan tingginya *inflammatory cytokines* seperti IL8. Diketahui bahwa dampak dari rokok akan diproduksi IL6, IL10 dan IL33 yang meningkatkan resiko kanker paru atau penyakit paru lainnya.<sup>6</sup> Bersamaan dengan pelebaran ruang jalan nafas, ditemukan juga adanya berkurangnya pembuluh darah perifer.

Pada gambar 4 menunjukkan bahwa pada emfisema, dinding kantung udara (septa alveolar) dihancurkan. Keadaan ini yang mengganggu pertukaran gas O<sub>2</sub> dan CO<sub>2</sub>. Alveoli abnormal dan menonjol di bagian atas dikarenakan alasan yang kompleks. Pada gambar 4 memberi penegasan bahwa jangan disalah artikan pembuluh darah

sebagai alveoli abnormal hanya karena bentuknya yang hampir sama.

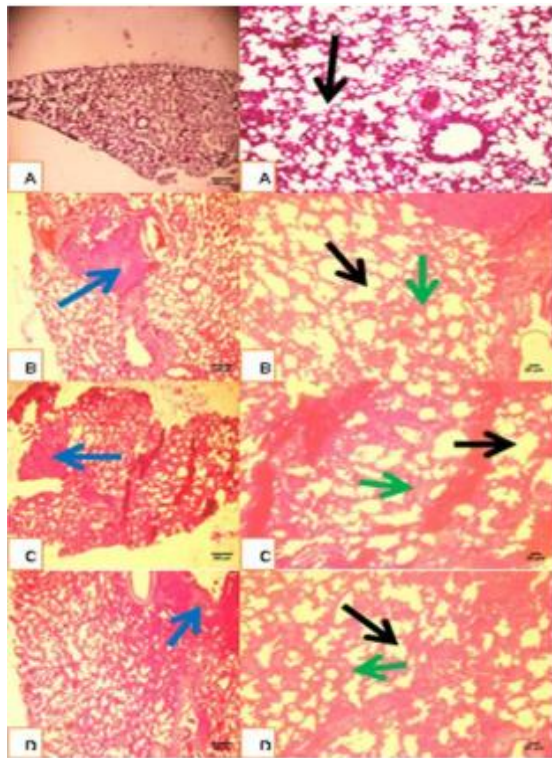
Asap rokok mengandung banyak partikel-partikel kotoran yang terhirup dalam jumlah besar oleh paru-paru. Oleh sebab itu, ruang alveolar perokok mengandung banyak sel makrofag yang terisi dengan partikel akibat proses fagositosis. Di bawah mikroskop dengan perbesaran kuat, terlihat partikel hitam dan coklat yang difagositkan oleh makrofag. Paru - paru perokok memiliki begitu banyak bahan partikulat ini sehingga paru-paru terlihat abu-abu kehitaman. Selain itu pada sebuah studi prospektif besar perokok berisiko tinggi dilaporkan bahwa terdapat hubungan linier yang kuat antara peningkatan keparahan keterbatasan aliran udara dan risiko kanker paru-paru.<sup>7</sup>

Triantara, *et al* juga melakukan penelitian terhadap histopatologi paru tikus putih terhadap paparan rokok konvensional dan rokok elektronik menunjukkan data seperti yang tertulis pada tabel 1 dan gambar 5.<sup>13</sup>

Tabel 1 Data deskriptif pengamatan histopatologi

	Pelebaran lumen alveolus	Penebalan dinding alveolus	Infiltrasi limfosit
Kn	1	1	1
E0	1	1	1
E3	2	2	2
Kv	2	2	2

Kelompok perlakuan: Kontrol (Kn), Rokok elektrik 0 mg nikotin (E0), Rokok elektrik 3 mg nikotin (E3), dan Rokok konvensional (Kv). Skoring: tidak ada (0), jumlah sedikit (1), dan jumlah banyak (2)



(8)

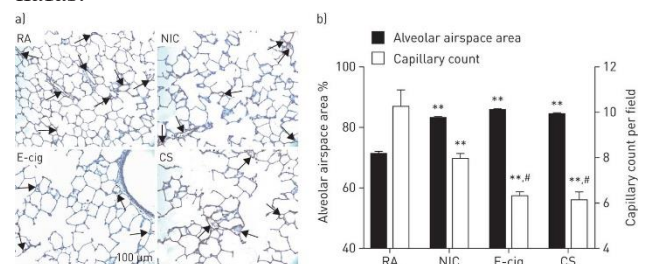
Gambar 5. Mikrofoto dengan perbesaran 40 kali dan 100 kali dan dengan pewarnaan Hematoksilin-Eosin gambaran histopatologi dari kelompok perlakuan: A. Kontrol (Kn), B. Rokok elektrik 0 mg nikotin (E0), C. Rokok elektrik 3 mg nikotin (E3), dan D. Rokok konvensional (Kv).; E: penebalan dinding alveolus; F: infiltrasi limfosit; G: pelebaran lumen alveolus

Pajanan asap rokok konvensional menyebabkan kerusakan terbesar pada paru *Rattus norvegicus* berdasarkan penanda makrofag alveolar dan histopatologis, namun tidak berbeda dengan pajanan terhadap asap rokok elektrik dengan kadar 3 mg nikotin. Rokok elektrik dengan kadar nikotin 0 mg dapat menyebabkan kerusakan lebih rendah atau sama dengan kelompok kontrol berdasarkan penanda histopatologis.<sup>8</sup>

Uap yang diproduksi dari rokok elektronik dan *e – juices* dengan perasa dapat menginduksi toksisitas, stres oksidatif dan respon inflamasi pada sel epitel saluran nafas bronkial (H292) dan fibroblast paru janin (HFL1) pada hewan coba. Diketahui bahwa stres oksidatif dan respons inflamasi adalah peristiwa kunci dalam patogenesis penyakit saluran nafas kronis.<sup>9</sup>

Pada penelitian yang melakukan pengukuran pembesaran udara alveolar rata – rata menggunakan *software image analyzer* otomatis dan dihitung sebagai persentase dari total ruang udara versus kepadatan jaringan. Meskipun kurang sensitif dibandingkan metode stereologis, pengukuran area ruang udara alveolar secara akurat mencerminkan perubahan morfologi paru.<sup>(1)</sup>

Pada penelitian yang membandingkan rokok elektrik dengan rokok konvensional, diketahui bahwa rokok elektrik tidak mengaktifkan respon stres sel pada epitel jalan nafas.<sup>(2)</sup>



Gambar 6. Efek dari paparan rokok elektronik, nikotin dan rokok tembakau terhadap struktur paru dan jumlah pembuluh darah dibandingkan dengan udara ruangan. Gambar a. Morfologi dan pembuluh darah paru (divisualisasikan dengan pewarnaan untuk *von Willebrand factor*) setelah paparan 5 hari. Anak panah pada gambar a menunjukkan pembuluh darah kapiler. Gambar b. Pembesaran ruang udara alveolar.

Pada gambar 6 menunjukkan hasil seperti yang terlihat pada pasien emfisema, baik saluran nafas maupun sel vaskular terpengaruh sehingga terjadi pembesaran ruang udara alveolar dan hilangnya pembuluh darah perifer. Sehingga pada penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa rokok elektronik memiliki efek toksik sama seperti rokok tembakau atau rokok konvensional dan paparan jangka panjang pada uap nikotin dapat menyebabkan kerusakan paru yang signifikan.<sup>1</sup>

Rokok elektrik diketahui mengandung zat berbahaya, termasuk nikotin, vitamin E asetat, senyawa organik yang mudah menguap, logam berat, partikel ultra-halus, dan senyawa karbonil. Perhatian khusus adalah penggunaan agen penyedap dalam cairan *e-liquid*. Ada lebih dari



7700 rasa e-liquid di 60 merek. Meskipun banyak dari rasa ini "umumnya diakui sebagai aman" di bawah Undang-Undang Makanan, Obat, dan Kosmetik Federal Amerika Serikat, penting untuk diketahui bahwa ini hanya berlaku untuk konsumsi; aerosolisasi rasa yang aman untuk dicerna dapat menghasilkan efek kesehatan yang merugikan.<sup>10</sup>

Sekelompok kasus cedera paru akut terkait penggunaan rokok elektrik telah dilaporkan sejak April 2019 di seluruh Amerika Serikat. Hingga Agustus 2019, lebih dari 120 kasus di setidaknya 15 negara bagian telah teridentifikasi. Pada September 2019, lebih dari 450 kasus cedera paru-paru akut terkait *vaping* (EVALI) dilaporkan ke CDC dari 33 negara bagian di seluruh negeri, termasuk 7 kematian. Secara umum, sebagian besar pasien sebelumnya adalah remaja yang sehat, yang mengalami gejala awal yang cepat, termasuk batuk dan dispneu parah setelah *vaping*.<sup>11</sup>

Pada rokok elektrik didapatkan data bahwa beberapa perasa dapat menginduksi inflamasi dari paru-paru. Pada *e-liquid* yang mengandung *diacetyl* seperti karamel, *butterscotch*, semangka, pina colada dan stroberi menerima perhatian yang luas karena dapat menjadi penyebab bronkiolitis obliterans (*popcorn lung*).<sup>6</sup> Istilah *popcorn lung* diberikan untuk istilah lain bronchitis obliterans karena penyakit ini biasanya muncul pada pekerja pabrik *popcorn* yang terpapar volatil rasa mentega, terutama *diacetyl* yang dapat menyebabkan terganggunya fungsi penghalang epitel paru.<sup>12</sup> Kandungan *diacetyl* inilah yang menyebabkan gejala *popcorn lung* pada pengguna rokok elektronik.

*Diacetyl* dan zat penyedap lainnya, 2,3 *pentanedione*, dapat mengubah jalur ekspresi gen yang berhubungan dengan proses silia dan sitoskeletal pada sel epitel bronkial manusia normal, dan menyebabkan cedera sel epitel dan bronkiolitis obliterans pada tikus. *Diacetyl* yang dihirup mempengaruhi remodeling matriks seluler manusia dan dapat merangsang perubahan fibroproliferasi pada saluran udara manusia.<sup>10</sup>



Gambar 7. Gambaran Popcorn Lung

*Diacetyl* telah diidentifikasi dalam e-liquid pada tingkat yang lebih tinggi dari batas keamanan yang direkomendasikan, termasuk dalam beberapa produk di mana kemasannya dengan jelas menyatakan bahwa *diacetyl* tidak termasuk bahan. Satu studi menemukannya di lebih dari 60% sampel rasa rokok elektrik yang dianalisis dan studi lain menunjukkan bahwa *diacetyl* dihasilkan dalam cairan elektronik dari waktu ke waktu dari zat penyedap lain, *acetoin*. Sintesis kimia *diacetyl* dari *acetoin* dipercepat saat nikotin ditambahkan pada cairan vaping, dengan konsentrasi *diacetyl* meningkat dari waktu ke waktu. Cairan vaping yang disimpan untuk waktu yang lama dapat mengakumulasi *diacetyl* tingkat tinggi yang ketika diuapkan, dapat meningkatkan risiko toksisitas paru.<sup>10</sup> Patofisiologi dari bronkiolitis obliterans yaitu adanya inflamasi pada struktur sub-epitel dan perbaikan disregulasi sebagai respons terhadap cedera akibat toksin inhalasi atau respons autoimun, yang menyebabkan proliferasi fibroproliferasi serta regenerasi abnormal epitel saluran napas kecil.<sup>20</sup>

Hipertrofi otot polos bronkiolus, infiltrat inflamasi peribronkiolar serta akumulasi lendir di lumen bronkiolus, dan jaringan parut bronkiolus dapat ditemukan pada bronkiolitis obliterans. Didapatkan penyempitan konsentris lumen bronkiolus oleh fibrosis inflamasi. Bahkan mungkin ada oklusi lumen total dalam beberapa kasus.<sup>20</sup>

Menghirup produk yang mengandung *diacetyl* dikaitkan dengan risiko kerja bronkiolitis obliterans (BO) dan peran obstruksi jalan napas tetap pada kesehatan masyarakat.<sup>13</sup> Pada orang

yang mengalami *popcorn lung*, saluran jalan nafas menjadi iritasi dan meradang dan menyebabkan jaringan paru yang membuat menjadi lebih sempit sehingga orang tersebut kesulitan mendapatkan nafas.

#### IV. SIMPULAN

Berdasarkan teori dan pembahasan dapat dibuat kesimpulan sebagai berikut:

1. Rokok konvensional dan rokok elektronik (e-cigarette) menyebabkan kerusakan alveoli paru berupa pembesaran ruang alveolar, hal ini tergantung pada kadar kandungan nikotin di dalamnya.
2. Rokok elektronik dan rokok konvensional memberikan efek yang berbeda pada respon stress oksidatif epitel jalan nafas. Rokok konvensional memberikan dampak respon stress oksidatif pada epitel jalan nafas, sedangkan rokok elektrik tidak mengaktifkan respon stress oksidatif pada epitel jalan nafas.
3. Gambaran popcorn lung (bronkiolitis obliterans) bisa ditemukan akibat adanya diacetyl yang muncul saat pemanasan e-juices pada rokok elektrik. Sedangkan, pada rokok konvensional tidak didapatkan gejala tersebut

#### REFERENSI

1. IAKMI T. Atlas Tembakau Indonesia Tahun 2020. 2020;33. Available from: <http://www.tpsc-indonesia.org/wp-content/uploads/2020/06/Atlas-Tembakau-Indonesia-2020.pdf>
2. Scratchy throat, increased blood pressure and inflamed lungs: Infographic shows how the after-effects from vaping an e-cigarette can be just as harmful as the real deal. [internet] 2015. [dikunjungi 2020 Sep 10] tersedia dari: <https://www.dailymail.co.uk/femail/article-3222398/Infographic-shows-effects-vaping-e-cigarette-just-harmful-real-deal.html>.
3. Vaping may harm the lungs, Science News for Students. [internet] 2015. [dikunjungi 2020 Sep 10] tersedia dari: <https://www.sciencenewsforstudents.org/article/vaping-may-harm-lungs>.
4. Sangani R, Rojas E, Forte M, Zulfikar R, Prince N, Tasoglou A, et al. Electronic Cigarettes and Vaping-Associated Lung Injury (EVALI): A Rural Appalachian Experience. *Hosp Pract [Internet]*. 2021;49(2):79–87. Available from: <https://doi.org/10.1080/21548331.2020.184328>

2

5. Aoshiba K, Nagai A. Oxidative Stress, Cell Death, and Other Damage to Alveolar Epithelial Cells Induced by Cigarette Smoke. *Tob Induc Dis*. 2003;1(3):219.
6. Reinikovaite V, Rodriguez IE, Karoor V, Rau A, Trinh BB, Deleyiannis FWB, et al. The effects of electronic cigarette vapour on the lung: Direct comparison to tobacco smoke. *Eur Respir J*. 2018;51(4).
7. Taylor M, Carr T, Oke O, Jaunky T, Breheny D, Lowe F, et al. E-cigarette aerosols induce lower oxidative stress in vitro when compared to tobacco smoke. *Toxicol Mech Methods*. 2016;26(6):465–76.
8. Rowell TR, Reeber SL, Lee SL, Harris RA, Nethery RC, Herring AH, et al. Flavored e-cigarette liquids reduce proliferation and viability in the CALU3 airway epithelial cell line. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 2017;313(1):L52–66.
9. Andraut P-M, Schamberger AC, Chazeirat T, Sizaret D, Renault J, Staab-Weijnitz CA, et al. Cigarette smoke induces overexpression of active human cathepsin S in lungs from current smokers with or without COPD. 2019;
10. Kosmider B, Lin CR, Karim L, Tomar D, Vlasenko L, Marchetti N, et al. Mitochondrial dysfunction in human primary alveolar type II cells in emphysema. *EBioMedicine [Internet]*. 2019;46:305–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.063>
11. Shields PG, Berman M, Brasky TM, Freudenheim JL, Mathe E, McElroy JP, et al. A review of pulmonary toxicity of electronic cigarettes in the context of smoking: A focus on inflammation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(8):1175–91.
12. Hopkins RJ, Duan F, Chiles C, Greco EM, Gamble GD, Aberle D, et al. Reduced Expiratory Flow Rate among Heavy Smokers Increases Lung Cancer Risk: Results from the NLST-ACRIN Cohort (N=18, 714). *Ann Am Thorac Soc*. 2017;1–40.
13. Triantara YA, Almira I, Adi Kusumo S, Fajar M, Darmawan D, Winarni D. Perbandingan Pengaruh Asap Rokok Elektrik dan Konvensional terhadap Histopatologi Paru Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *J Respirologi Indones*. 2019;39(2):88–91.
14. Lerner CA, Sundar IK, Yao H, Gerloff J, Ossip DJ, McIntosh S, et al. Vapors produced by electronic cigarettes and E-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. *PLoS One*. 2015;10(2):1–26.
15. 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.

16. Fonseca Fuentes X, Kashyap R, Hays JT, Chalmers S, Lama von Buchwald C, Gajic O, et al. VpALI—Vaping-related Acute Lung Injury: A New Killer Around the Block. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2019;94(12):2534–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.10.010>
17. Fedan JS, Dowdy JA, Fedan KB, Hubbs AF. Popcorn worker’s lung: In vitro exposure to diacetyl, an ingredient in microwave popcorn butter flavoring, increases reactivity to methacholine. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006;215(1):17–22.
18. Rose CS. Early detection, clinical diagnosis, and management of lung disease from exposure to diacetyl. *Toxicology* [Internet]. 2017;388:9–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2017.03.019>
19. Zhang, Y. et al. Cigarette smoke-inactivated SIRT1 promotes autophagy-dependent senescence of alveolar epithelial type 2 cells to induce pulmonary fibrosis. *Free Radical Biology and Medicine*. *Free Radical Biology and Medicine*. 2021;166:116-127
20. Rachana, K., Fatima, A. & Tony I. *Bronchiolitis Obliterans*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017.