

Merokok dan Vaping sebagai Faktor Resiko terjadinya Gangguan pada Hati

Raka Anzil Mubarak¹, Indri Windarti², Andi Eka Yuniarto³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Patologi Anatomi, Program Studi Pendidikan Dokter,
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

³Bagian Gizi, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Merokok baik menggunakan rokok konvensional maupun rokok elektrik (*vaping*) merupakan kebiasaan yang memiliki dampak yang signifikan dan menjadi faktor utama yang berkontribusi terhadap masalah kesehatan di dunia. Terdapat lebih dari 1,1 miliar perokok aktif di dunia dan 8 juta orang diantaranya meninggal setiap tahunnya akibat mengonsumsi tembakau. Dibalik itu terjadi peningkatan penggunaan rokok elektrik. Hati yang berperan dalam proses metabolisme dan detoksifikasi sangat rentan terhadap efek toksik senyawa kimia dari asap rokok konvensional maupun rokok elektrik. Artikel ini merupakan sebuah studi pustaka dengan menggunakan sumber data sekunder berupa artikel dari jurnal nasional maupun internasional yang didapatkan dari Google Scholar, NCBI, dan PubMed. Artikel ini bertujuan untuk meninjau literatur terkait hubungan antara merokok, *vaping*, dan risiko penyakit hati, dengan fokus pada kandungan rokok dan bagaimana mekanisme gangguan hati. Terdapat 4000 bahan kimia yang terkandung dalam rokok, termasuk nikotin yang bersifat adiktif dan stimulan. Dampak negatif rokok pada hati disebabkan oleh mekanisme toksik, imunologis, dan onkogenik. Penggunaan rokok elektrik atau *vaping* semakin populer digunakan karena dianggap sebagai alternatif yang aman untuk menggantikan peran rokok konvensional. Namun, ternyata didalam setiap larutan *e-liquid* dapat mengandung 60 bahan kimia yang berbahaya bagi tubuh. Pengaruh rokok elektrik terhadap hati dijelaskan dalam mekanisme yang kompleks seperti stres oksidatif, inflamasi, disfungsi mitokondria dan terjadinya gangguan metabolisme lipid di hati. Merokok berkontribusi pada perkembangan penyakit hati seperti Hepatitis, *Non Alcoholic Fatty Liver Diseases* (NAFLD), *Primary Biliary Cholangitis* (PBC), dan *Hepatocellular carcinoma* (HCC). *Vaping* terbukti berhubungan dengan kejadian NAFLD dan HCC, namun belum ada bukti yang cukup kuat untuk mengkaitkannya dengan progresivitas hepatitis dan PBC.

Kata Kunci: Merokok, penyakit hati, *vaping*

The Impact of Smoking and Vaping on Liver Health: a Risk Analysis

Abstract

Conventional cigarettes and e-cigarettes (*vaping*) has a significant impact to health issues worldwide. There are more than 1.1 billion active smokers in the world and 8 million people die each year due to tobacco consumption. E-cigarette use is also increasing. The liver is responsible for metabolism and detoxification, so it is highly vulnerable to the toxic effects of chemical compounds from conventional cigarettes and e-cigarettes. This article is a literature study using secondary data from articles in national and international journals sourced from Google Scholar, NCBI, and PubMed. The purpose of this article is to review the relation between smoking, vaping, and the risk of liver disease, with a focus on the components of cigarettes and the mechanisms of liver damage. There are 4000 chemicals contained in cigarettes, including nicotine which are additives and stimulants. The effects of smoking on the liver are caused by toxic, immunologic, and oncogenic mechanisms. The use of e-cigarettes or vaping is gaining popularity as a safe alternative to conventional cigarettes. However, each e-liquid solution can contain up to 60 chemicals that are harmful to the body. The effects of e-cigarettes on the liver are explained by complex mechanisms such as oxidative stress, inflammation, mitochondrial dysfunction and impaired lipid metabolism in the liver. Smoking affects the progression of liver diseases such as Hepatitis, Non Alcoholic Fatty Liver Diseases (NAFLD), Primary Biliary Cholangitis (PBC), and Hepatocellular carcinoma (HCC). Vaping has an association with the incidence of NAFLD and HCC, but there is not yet strong enough evidence to associate it with the progression of Hepatitis and PBC.

Keywords: Liver diseases, smoking, vaping

Korespondensi: Raka Anzil Mubarak, Jl. Abdul Muis V No. 1A Kec. Rajabasa Kota Bandar Lampung, e-mail rakaanzilm@gmail.com

Pendahuluan

Saat ini merokok masih menjadi salah satu kebiasaan yang berdampak sangat signifikan terhadap kesehatan seseorang. Salah satu faktor utama yang berkontribusi terhadap

masalah kesehatan dunia adalah merokok, baik menggunakan rokok konvensional maupun rokok elektrik (*vaping*). World Health Organization (WHO) melaporkan terdapat lebih dari 1,1 miliar perokok aktif didunia, walaupun

terjadi penurunan prevalensi merokok secara global dari 22,7% pada tahun 2007 menjadi 17% pada tahun 2021. Namun hal ini tetaplah tinggi mengingat adanya pertumbuhan populasi. Sekitar 8 juta orang meninggal setiap tahunnya akibat mengkonsumsi tembakau, termasuk 1,3 juta kematian karena paparan asap rokok secara pasif¹.

Penurunan penggunaan rokok konvensional berbanding terbalik dengan rokok elektrik. Terjadi peningkatan tren penggunaan rokok elektrik secara global termasuk di Indonesia. Peningkatan prevalensi pengguna rokok elektrik di Indonesia dari 0,3% pada tahun 2011 menjadi 3% pada tahun 2021².

Hati sebagai salah satu organ vital yang berfungsi dalam proses metabolisme dan detoksifikasi sangat sensitif dengan bahan-bahan kimia. Asap rokok konvensional maupun rokok elektrik bersifat toksik sehingga sangat rentan merusak organ hati. Kandungan di dalamnya seperti nikotin, logam berat dan senyawa aldehid dapat memicu terjadinya stres oksidatif dan peradangan pada sel hepatosit yang secara klinis terbukti bahwa merokok berdampak negatif pada kejadian dan tingkat keparahan pada berbagai kondisi seperti *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD), fibrosis hati, dan *hepatocellular carcinoma*³.

Dengan meningkatnya prevalensi merokok dan *vaping*, penting untuk meningkatkan kesadaran masyarakat tentang dampak negatifnya terhadap kesehatan hati. Artikel ini bertujuan untuk meninjau literatur terkait hubungan antara merokok, *vaping*, dan risiko penyakit hati, dengan fokus pada mekanisme patofisiologi, kandungan berbahaya, dan bukti epidemiologi yang relevan. Hasil tinjauan ini diharapkan dapat memudahkan pembaca untuk mengambil intisari dan pembahasan penelitian sebelumnya sehingga dapat mengetahui kerusakan dan penyakit hati yang diakibatkan oleh kebiasaan merokok atau *vaping*.

Isi

Artikel ini merupakan sebuah studi pustaka atau tinjauan kepustakaan dengan menggunakan sumber data sekunder berupa artikel dari jurnal nasional maupun internasional. Referensi yang digunakan yaitu

terbitan pada periode 2014-2024 yang relevan untuk dijadikan rujukan. Referensi didapatkan dan dikumpulkan dari Google Scholar, NCBI, dan PubMed yang akan dibahas dan diringkas sehingga didapatkan suatu kesimpulan.

Merokok menyebabkan sekitar 480.000 kematian per tahunnya, sehingga menjadikan penyebab utama penyakit dan kematian yang dapat dicegah di Amerika Serikat. Terdapat 4000 bahan kimia yang terkandung dalam rokok, termasuk nikotin yang bersifat adiktif dan stimulan. Kandungan rokok konvensional memiliki efek profibrinogenik dan karsinogenik pada tubuh, serta terbukti hal ini dapat menyebabkan perkembangan dan keparahan suatu penyakit hati khususnya fibrosis hati dan kanker hati⁴.

Dampak negatif pada hati yang disebabkan oleh rokok terbagi menjadi 3 mekanisme, yaitu toksik, imunologis, dan onkogenik. Efek toksik terjadi karena zat-zat yang ada didalam rokok konvensional memiliki sifat sitotoksik yang menyebabkan suatu stres oksidatif. Keadaan ini akan mengaktifasi sel stellata yang dapat menyebabkan terjadinya suatu fibrosis. Efek toksik secara tidak langsung salah satunya ialah polisitemia sekunder, dimana merokok akan meningkatkan karbondioksida dalam darah yang menyebabkan terjadinya peningkatan eritropoetin sehingga terjadi juga peningkatan massa sel darah merah. Terjadinya peningkatan zat besi katabolik akibat peningkatan penghancuran sel darah merah dan peningkatan eritropoetin akan merangsang zat besi pada usus lebih banyak. Zat besi yang diserap oleh makrofag akan terakumulasi di hepatosit yang akan memicu stress oksidatif dan memicu cedera pada hati⁴.

Efek imunologis dari merokok bersifat seluler dan humoral. Terjadi peningkatan interleukin 1 & 6, tumor necrosis factor (TNF α), agen angiogenik seperti vascular *endothelial growth factor* (VEGF), mediator fibrosis (*transforming growth factor β*), dan angiotensin II⁴. Nikotin akan menghambat proliferasi dan diferensiasi limfosit yang akan mengakibatkan penekanan pembentukan antibodi. Tentunya efek ini akan mengganggu aktivitas sel pembunuh alami⁵.

Efek onkologi dari merokok adalah zat-zat yang terkandung dalam rokok seperti hidrokarbon, nitrosamin, vinil klorida, dan tar merupakan zat yang bersifat karsinogenik. Selain itu terdapat senyawa 4-Aminobiphenyl yang sudah terbukti meningkatkan resiko *Hepatocellular Carcinoma* (HCC). Terjadi juga penurunan p53 yang merupakan suatu gen yang berfungsi sebagai penekan sel tumor⁴. Karena rokok konvensional memiliki dampak yang sangat nyata, maka dikembangkanlah produk alternatif yaitu *vaping* sebagai penggantinya⁶.

Penggunaan rokok elektrik atau *vaping* semakin populer digunakan karena dianggap sebagai alternatif yang aman untuk menggantikan peran rokok konvensional. Namun saat ini telah terbukti bahwa *vaping* tidak hanya merusak sistem pernapasan seperti cedera paru, tapi dapat menyebabkan cedera hati juga. Hal ini dibuktikan dengan adanya peningkatan penanda serum seperti *alanine aminotransferase* (ALT) dan *aspartate aminotransferase* (AST), bilirubin direct dan total yang akan kembali ke nilai normal setelah pengobatan menggunakan indometasin dan menghindari penggunaan rokok elektrik. Tetapi mekanisme spesifiknya masih perlu dipelajari^{6,7}.

Salah satu hal yang membuat rokok elektrik ini populer adalah sangat beragamnya rasa yang terkandung dalam *e-liquid*. Hingga saat ini terdapat hampir 7000 rasa *e-liquid* yang berbeda dengan komposisi kimia yang berbeda. Dalam setiap larutan *e-liquid* dapat mengandung 60 bahan kimia, dengan kandungan yang umum dan pasti ada dalam *e-liquid* adalah *propylene glycol* (PG), *vegetable glycerin* (VG), nikotin, dan zat perasa. Toksisitas *e-liquid* telah dipelajari secara terbatas untuk menunjukkan dampak kesehatan potensial. Terbukti *e-liquid* yang terdapat pada rokok elektrik dapat merusak paru. Hal ini disebabkan tidak hanya karena kandungan nikotin saja, tapi peran PG, VG, dan Vitamin E Asetat memiliki efek sistemik yang mempengaruhi sistem imun dan pembuluh darah yang tentunya dapat menyebabkan hepatotoksisitas⁷.

Pengaruh rokok elektrik terhadap hati dijelaskan dalam mekanisme yang kompleks seperti stress oksidatif, inflamasi, disfungsi mitokondria dan terjadinya gangguan

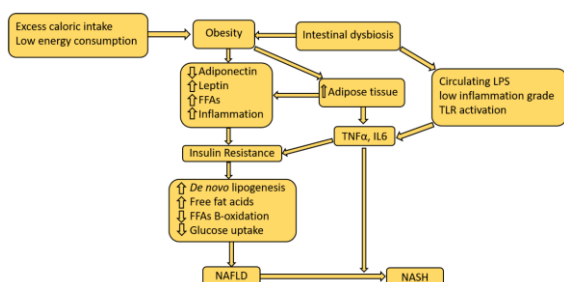
metabolisme lipid di hati. Kandungan dalam *e-liquid* akan meningkatkan suatu produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang akan mengakibatkan peroksidasi lipid dan kerusakan DNA pada sel hati. Hal ini juga akan merangsang sitokin proinflamasi seperti IL6 dan TNF- α yang akan menyebabkan suatu proses inflamasi kronis. Hal ini akan diperparah dengan kandungan PG dan VG yang akan menghasilkan senyawa toksik berupa *asetaldehid* dan *formaldehid* ketika dipanaskan. Kandungan zat perasa seperti *cinnamaldehyde* dan *diacetyl* akan memperburuk reaksi inflamasi dengan mengaktifasi *Toll-Like Receptor* (TLR). Fungsi mitokondria yang terganggu juga dapat mempengaruhi produksi *adenosine triphosphate* (ATP) yang akan menyebabkan terjadinya kematian hepatosit. Jalur metabolisme lipid seperti *AMP-Activated Protein Kinase* (AMPK) juga dipengaruhi dan akan terjadi akumulasi dan resistensi insulin. Kombinasi mekanisme ini dapat berkontribusi pada kerusakan dan penyakit hati seperti NAFLD, fibrosis, serta suatu keganasan pada paparan jangka panjang^{8,9}.

Merokok merupakan faktor resiko independen untuk peningkatan kadar *alanine aminotransferase* (ALT). Perilaku merokok dikaitkan dengan peningkatan kadar ALT pada pasien yang positif antibodi Hepatitis C Virus (HCV). Terjadi peningkatan skor aktifitas fibrosis dan peradangan pada biopsi hati pasien dengan infeksi HCV dan memiliki kebiasaan merokok. Selain itu terjadi peningkatan resiko sirosis pada pasien merokok dengan Hepatitis B Virus (HBV) asimtomatik. Merokok juga dapat memperberat kerusakan secara histologis pada pasien Hepatitis C kronis, sehingga penghentian atau pengurangan konsumsi rokok sebaiknya direkomendasikan pada pasien dengan Hepatitis C kronis. Selain itu, merokok juga diketahui dapat mengurangi respons terhadap terapi antivirus pada pasien dengan infeksi HCV kronis^{4,5}.

Penyakit ini paling sering terjadi di negara industri, karena memiliki tingkat obesitas, dislipidemia, diabetes melitus, dan sindrom metabolik yang tinggi. Definisi dari NAFLD adalah steatosis hati pada pencitraan dan/atau histologi tanpa adanya riwayat penggunaan alkohol atau obat-obatan steatogenik yang

signifikan. Subtipe agresif dari NAFLD adalah *Non-Alcoholic Steatohepatitis* (NASH) yang secara histologi terjadi lebih dari 5% steatosis pada hati dan adanya peradangan dengan cedera hepatosit (*hepatocyte ballooning*) dengan atau tanpa adanya fibrosis hati⁴.

Mekanisme terjadinya NAFLD sangatlah kompleks, penjelasan ini disebut dengan teori “*multiple parallel hits hypothesis*” yang melibatkan berbagai komponen yang bekerja secara bersama-sama. Menurut Teori ini resistensi insulin, faktor genetik dan epigenetik, disfungsi mitokondria, stres retikulum endoplasma, mikrobiota, peradangan kronis, dan disfungsi jaringan adiposa merupakan komponen penyebab sinkronis dari terjadinya dan perkembangan NAFLD¹⁰. Penjelasan secara skematis dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Mekanisme Patofisiologi NAFLD¹⁰.

Faktor utama dalam perkembangan NAFLD adalah resistensi insulin. Resistensi insulin akan meningkatkan lipogenesis hepatic melalui stimulasi jalur *de novo* lipogenesis dan akan menghambat terjadinya oksidasi asam lemak di hati. Terjadi juga peningkatan pelepasan asam lemak dari jaringan adiposa yang akan membuat lipid terakumulasi di hepatosit. Faktor genetik seperti polimorfisme juga mempengaruhi hal ini. Mutasi pada gen PNPLA3, TM6SF2, dan MBOAT7 dapat meningkatkan resiko terjadinya NAFLD. Faktor Epigenetik seperti metilasi DNA dan modifikasi histon akan mempengaruhi gen yang berkaitan dengan metabolisme lipid dan peradangan hati. Ketika terjadi disfungsi mitokondria makan akan menyebabkan penurunan oksidasi asam lemak dan akan menghasilkan ROS sehingga meningkatkan stres oksidatif. Stres oksidatif ini juga berkaitan dengan stres retikulum endoplasma akibat terjadinya akumulasi protein misfolded di dalam sel. Melalui respon

unfolded protein response (UPR) akan memicu terjadinya apoptosis hepatosit. Ketidakseimbangan mikrobiota usus juga ternyata turut berkontribusi melalui produksi lipopolisakarida yang dapat melewati sawar usus dan memicu inflamasi sistemik di hati. Peradangan yang lebih lanjut akan diaktifkan oleh *kupffer cells* dengan memproduksi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6. Tentunya hal ini akan mempercepat kerusakan jaringan dan memicu fibrosis hati. Terjadinya disfungsi jaringan adiposa akan menyebabkan pelepasan asam lemak bebas dan menyebabkan ketidakseimbangan adipokin yang akan memperburuk stres oksidatif dan inflamasi di hati. Semua komponen ini lah yang akan mendorong perkembangan NAFLD dari steatosis sederhana menuju fibrosis bahkan menjadi sirosis atau kanker hati^{8,10,11}.

Merokok merupakan salah satu faktor yang cukup signifikan terhadap timbulnya NAFLD pada orang yang tidak memiliki riwayat mengkonsumsi alkohol. Kejadian penyakit hati berlemak pada kelompok bukan peminum meningkat secara signifikan pada perokok seiring dengan peningkatan jumlah rokok yang dihisap. Sementara merokok tidak menjadi faktor risiko timbulnya penyakit hati berlemak pada individu yang mengonsumsi alkohol dalam jumlah rendah. Hal ini karena konsumsi alkohol dalam kadar rendah dapat memperbaiki sensitivitas dari insulin, meningkatkan kadar adiponektin dan meningkatkan aliran darah ke hati¹².

Beberapa mekanisme mendasar dari efek merokok pada perkembangan NAFLD yaitu menunjukkan bahwa asap rokok menstimulasi akumulasi lipid dalam hepatosit dan dalam sel kultur yang menonaktifkan *adenosine monophosphate-activated kinase* (AMPK) yang berkaitan dengan peningkatan aktivasi *sterol regulatory element binding protein-1* (SREBP-1). Merokok juga berhubungan dengan terjadinya resistensi insulin. Paparan asap rokok akan menginduksi resistensi insulin dan memperburuk *ballooning* hepatosit dan inflamasi lobular secara histopatologi. Oleh karena itu, merokok dapat berdampak buruk pada patofisiologi NAFLD¹².

Rokok elektrik sebagai alternatif dari rokok konvensional juga terbukti menjadi salah

satu faktor terhadap perkembangan NAFLD. Kandungan nikotin yang terdapat juga pada rokok elektrik dapat menimbulkan stres oksidatif dan menyebabkan penumpukan lipid di hati. Stres oksidatif yang disebabkan oleh rokok elektrik akan memicu terjadinya apoptosis hepatosit dan akan memperburuk lesi hati melalui pembentukan produk peroksidasi lipid reaktif dan aktif secara biologis seperti 4-HNE. Selain itu pensinyalan AMPK-SREBP1c tidak diperlukan untuk steatosis hati yang diinduksi rokok elektrik¹³.

NAFLD yang memiliki ciri khas berupa steatosis dapat terjadi akibat dari berlebihan pengiriman *free fatty acid* (FFA) yang berasal dari lipolisis jaringan adiposa, peningkatan lipogenesis *de novo*, dan berkurangnya oksidasi serta ekspor lemak dalam bentuk lipoprotein densitas sangat rendah. FFA yang berasal dari lipolisis jaringan adiposa memainkan peran utama untuk akumulasi trigliserida hati. Nikotin mempunyai efek langsung pada stimulasi lipolisis pada adiposit yang mengekspresikan reseptor satilkolin nikotinik. Nikotin akan menginduksi akumulasi dari trigliserida hati melalui lipolisis jaringan adiposa, mekanisme ini serupa dengan steatosis hati akibat rokok elektrik karena mengandung nikotin didalamnya^{13,14}.

Merokok telah dikaitkan dengan penyakit *primary biliary cholangitis* (PBC) karena molekul yang ada dalam rokok mempunyai efek proinflamasi, hal ini terjadi karena merokok akan menyebabkan peningkatan IL-1, IL-6, IL-13, dan TNF- α yang juga bersifat immunosupresif. Merokok dapat mengakibatkan respon imun Th1 adaptif terhadap antigen seluler dan gangguan fungsi sel T regulator. PBC sendiri merupakan penyakit hati kolestatik yang ditandai dengan adanya kerusakan progresif saluran empedu intrahepatik sehingga menyebabkan suatu fibrosis yang dapat menjadi sirosis. Secara histologis PBC ditandai dengan infiltrasi saluran portal oleh sebagian besar limfosit Th1. Sehingga hal ini dapat dikaitkan dengan perilaku merokok⁴.

Merokok dapat mempercepat perkembangan penyakit pada PBC melalui beberapa mekanisme. Merokok akan memperkuat autoimunitas dengan cara membuat kolangiosit, hepatosit dan sel stellate menjadi lebih sensitif terhadap apoptosis

karena cedera radikal bebas. Pada PBC akan terjadi pelepasan metaloproteinase, aktivasi jalur Fas, aktivasi sel endotel sinusoid hati, dan produksi sitokin proinflamasi serta faktor neoangiogenik seperti VEGF yang juga berkontribusi terhadap proses fibrogenesis. Merokok juga akan menghambat regenerasi kolangiosit dengan cara memproduksi mediator seperti *2-hidroksi estrogen* (2-OHE). Selain itu, merokok juga menyebabkan gangguan pada respon terapeutik terhadap terapi spesifik seperti *Ursodeoxycholic Acid* (UDCA) yang merupakan terapi yang diberikan pada seseorang yang mengalami penyakit PBC⁵.

Hepatocellular carcinoma (HCC) atau kanker hati secara global merupakan kanker dengan urutan ke-5 yang paling sering terjadi dan menjadi urutan ke-3 kanker yang paling sering menyebabkan kematian di dunia. Di Indonesia sendiri, kanker hati menempati urutan kanker ke-5 terbanyak. Sedangkan jika hanya pada pria, kanker hati menempati urutan ke-3. Terdapat 2 faktor resiko utama yang menyebabkan HCC. Sirosis hati, Hepatitis B dan C, NASH, NAFLD, Aflatoksin β , diabetes melitus menjadi beberapa faktor resiko umum. Sedangkan penyakit hati autoimun dan metabolik menjadi faktor lain dari HCC, sementara tembakau masih digolongkan menjadi faktor kontroversial^{15,16}.

Rokok sebagai faktor resiko HCC sudah dibuktikan dalam beberapa penelitian. Perilaku merokok akan menggandakan resiko terjadinya HCC dibandingkan dengan yang tidak merokok. Selain itu orang yang terinfeksi HBV dan memiliki riwayat merokok akan menyebabkan peningkatan resiko relatif dari 15,8 kali menjadi 21,6 kali. Selain itu, resiko HCC akan meningkat 2,9 kali pada orang yang terinfeksi HCV dan memiliki riwayat merokok dibandingkan dengan orang yang terinfeksi HCV dan tidak merokok⁴.

Mekanisme karsinogenik disebabkan karena banyak senyawa rokok bersifat karsinogenik. Ada beberapa unsur rokok yang dikaitkan dengan perkembangan kanker hati. Nitrosamine yang terkandung didalam tembakau memiliki unsur karsinogenik seperti *N'-nitrosonornicotine*, *N'-nitrosoanatabine*, *N'-nitrosoanabasine*, dan *4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone*. Unsur ini bekerja dengan cara menginduksi mutasi pada gen

dengan membentuk DNA *addcut*, dan perkembangan tumor disebabkan oleh pengikatan reseptor asetilkolin nikotinik, ekspresi faktor pertumbuhan seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF) serta peradangan sistemik yang dapat mendukung proliferasi sel dan metastasis. Selain itu, kandungan Aminobifenil yang dimetabolisme oleh CYP1A2 hati dapat menyebabkan pengadukan sel DNA dalam sel kanker hati^{4,5}.

Rokok elektrik sendiri dapat memicu mekanisme biologis yang cukup relevan dengan perkembangan kanker hati. *Vaping* terbukti dapat menyebabkan kerusakan DNA yang diinduksi oleh stres oksidatif, aktivasi jalur PARP1 yang berkaitan dengan perbaikan DNA, dan penurunan aktivitas enzim SIRT1, serta mutasi DNA mitokondria (mtDNA) dan disfungsi mitokondria. Semua faktor ini berkontribusi pada kerusakan seluler yang kronis dan berpotensi meningkatkan risiko transformasi neoplastik. Disfungsi mitokondria dan stres oksidatif merupakan salah satu elemen utama dalam kanker hati yang memicu proliferasi sel abnormal. Penurunan kadar NAD⁺ dan aktivitas SIRT1 dapat mempengaruhi homeostasis energi seluler dan jalur anti penuaan, sedangkan kerusakan yang terjadi pada mtDNA dapat menyebabkan akumulasi mutasi yang akan mempercepat pembentukan sel kanker¹⁷.

Ringkasan

Merokok, baik dalam bentuk rokok konvensional maupun rokok elektrik (*vaping*), masih menjadi ancaman besar bagi kesehatan global. WHO mencatat lebih dari 1,1 miliar perokok aktif di dunia, dengan sekitar 8 juta kematian setiap tahunnya akibat konsumsi tembakau, termasuk kematian akibat paparan asap rokok pasif. Meskipun prevalensi merokok global menurun, penggunaan rokok elektrik justru meningkat secara signifikan, termasuk di Indonesia. Rokok dan *vaping* mengandung zat berbahaya seperti nikotin, logam berat, dan aldehid yang dapat menyebabkan stres oksidatif dan peradangan pada hati, berkontribusi pada penyakit seperti Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), fibrosis hati, dan kanker hati.

Dampak merokok terhadap hati terjadi melalui mekanisme toksik, imunologis, dan

onkogenik. Kandungan zat kimia dalam rokok bersifat sitotoksik dan dapat memicu stres oksidatif yang merusak hepatosit, meningkatkan risiko fibrosis dan kanker hati. Selain itu, merokok menyebabkan peningkatan zat besi dalam hati yang memperburuk peradangan dan kerusakan jaringan. Rokok elektrik juga terbukti berkontribusi terhadap cedera hati melalui kandungan e-liquid seperti propylene glycol, vegetable glycerin, dan zat perasa yang menghasilkan senyawa toksik saat dipanaskan. Paparan jangka panjang dari *vaping* dapat menyebabkan peradangan kronis, gangguan mitokondria, dan resistensi insulin, yang mempercepat perkembangan penyakit hati.

Merokok merupakan faktor risiko utama bagi NAFLD, terutama pada individu yang tidak mengonsumsi alkohol. Nikotin dalam rokok dan rokok elektrik memicu akumulasi lemak di hati, memperburuk resistensi insulin, dan meningkatkan stres oksidatif yang merusak hepatosit. Selain itu, asap rokok menonaktifkan jalur AMPK yang berperan dalam metabolisme lipid, sehingga mempercepat perkembangan NAFLD menjadi fibrosis atau bahkan sirosis. Dengan meningkatnya bukti ilmiah mengenai dampak buruk merokok dan *vaping* terhadap kesehatan hati, penting bagi masyarakat untuk lebih sadar akan risikonya dan mempertimbangkan langkah-langkah untuk menghentikan kebiasaan ini demi kesehatan yang lebih baik.

Simpulan

Merokok dan *vaping* memiliki dampak signifikan terhadap kesehatan hati, yang dapat dijelaskan melalui beberapa mekanisme. Merokok dan *vaping* terbukti dapat meningkatkan stres oksidatif, peradangan kronis, disfungsi mitokondria, dan kerusakan DNA pada hati. Merokok berkontribusi pada perkembangan gangguan pada hati seperti Hepatitis B dan Hepatitis C, NAFLD, PBC, dan HCC. *Vaping* yang memiliki efek serupa, tetapi penjelasan dampaknya terhadap penyakit hati secara spesifik masih terbatas. *Vaping* terbukti berhubungan dengan kejadian NAFLD, namun belum ada bukti yang cukup kuat untuk mengkaitkannya dengan progresivitas hepatitis, PBC, dan HCC. Perlu dilakukan penelitian lebih

lanjut untuk mengetahui hubungan serta mekanisme rokok elektrik pada penyakit tersebut.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization (WHO). WHO Report on The Global Tobacco Epidemic, 2023 : Protect People From Tobacco Smoke. Jenewa : World Health Organization. 2023; 1-248.
2. World Health Organization (WHO). Global Adult Tobacco Survey (GATS): Indonesia Report 2021. Jakarta: World Health Organization. 2024; 1-233.
3. Marti-Aguado D, Clemente-Sanchez A, Bataller R. Cigarette Smoking And Liver Diseases. *Journal of Hepatology*. 2022; 77(1): 191-205.
4. Rutledge SM, Asgharpor A. Smoking and Liver Disease. *Gastroenterology & Hepatology*. 2020; 16(12): 617-626.
5. Premkumar M, Anand AC. Tobacco, Cigarettes, and the Liver: The Smoking Gun. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2021; 11(6): 700-712.
6. Fan T, DuBose L, Wayne C, Sisniega C. E-cigarette, or Vaping, Associated Lung and Hepatic Injury. *JPGN*. 2020; 71(3): 1-3.
7. Rickard BP, Ho H, Tilley JB, Jaspers I, Brouwe KLR. E-Cigarette Flavoring Chemicals Induce Cytotoxicity in HepG2 Cells. *ACS Omega*. 2021; 6(1): 6708-6713.
8. Chen B, Sun L, Zeng G, Shen Z, Wang K, Yin L, *et al.*. Gut Bacteria Alleviate Smoking-Related NASH by Degrading Gut Nicotine. *Nature*. 2022; 610(7932): 562-568.
9. Lechasseur A, Mouchiroud M, Tremblay F, Bouffard, G, Milad N, Pineault M, *et al.* Glycerol Contained In Vaping Liquids Affects The Liver And Aspects Of Energy Homeostasis In A Sex- Dependent Manner. *Physiological Report*. 2021; 10(2): 1-14.
10. Caturano A, Acierno C, Nevola R, Pafundi PC, Galiero R, Rinaldi L, *et al.* Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: From Pathogenesis to Clinical Impact. *Processes*. 2021; 9(135): 1-18.
11. Buzzeti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The Multiple-Hit Pathogenesis Of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016; 65(8) :1038-1039.
12. Okamoto M, Miyake T, Kitai K, Furukawa S, Yamamoto, Senba H, *et al.* Cigarette Smoking Is A Risk Factor For The Onset Of Fatty Liver Disease In Nondrinkers: A Longitudinal Cohort Study. *Plos One*. 2018; 13(4): 1-13.
13. Hasan KM, Friedman TC, Shao X, Parveen M, Sims C, Lee DL, *et al.* E-cigarettes and Western Diet: Important Metabolic Risk Factors for Hepatic Diseases. *Hepatology*. 2019; 69(6): 2442-2454.
14. Chen H, Li G, Chan YL, Zhang HE, Gorreli MD, Pollock CA, *et al.* Differential Effects of 'Vaping' on Lipid and Glucose Profiles and Liver Metabolic Markers in Obese Versus Non-obese Mice. *Frontiers in Physiology*. 2021; 12(1): 1-9.
15. Suryoadji KA, Theola J, Hermanadi MI, Ashadi DAN. Riwayat Merokok sebagai Prediktor Mortalitas Pasien Karsinoma Hepatoseluler: Laporan Kasus Berbasis Bukti. *CDK*. 2022; 49(8): 447-450.
16. Puspawati PR, Kristina SA, Wiedyaningsih C. Dampak Merokok Terhadap Kematian Dini Akibat Kanker di Indonesia: Estimasi Years of Life Lost (YLL). *Majalah Farmaseutik*. 2019; 16(1): 101-106.
17. Espinoza-Derout J, Shao XM, Bankole E, Hasan KM, Mtume N, Liu Y, *et al.* Hepatic DNA Damage Induced by Electronic Cigarette Exposure Is Associated With the Modulation of NAD+/PARP1/SIRT1 Axis. 2019; 10(320): 1-9.