

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Penggunaan rokok elektronik saat ini semakin meningkat dan didominasi oleh pengguna usia remaja.¹ Data dari *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) tahun 2022 melaporkan bahwa peningkatan penggunaan rokok elektronik di kalangan remaja sudah terjadi sejak tahun 2014 dan meningkat sangat signifikan pada tahun 2019-2020.¹ Pada tahun 2022, terdapat 2,140,000 remaja usia sekolah kelas 9-12 dan 380,000 remaja kelas 6-8 yang menggunakan rokok elektronik secara aktif.¹ Data tersebut melaporkan bahwa dari seluruh perokok tersebut, 4 dari 10 remaja menggunakan rokok elektronik dengan frekuensi lebih dari 20 hari dalam 1 bulan dan 1 dari 4 remaja menggunakannya setiap hari.¹

Data dari *Global Adult Tobacco Survey* (GATS) 2021 di Indonesia, menunjukkan bahwa terdapat 12 juta pria dan 620 ribu wanita yang berusia lebih dari 15 tahun menggunakan rokok elektronik saat ini.² Data pembandingan GATS tahun 2011 melaporkan adanya peningkatan hingga 10 kali lipat pada tahun 2021 dibandingkan tahun 2011.³ Penelitian tinjauan sistematis di negara Asia Tenggara pada tahun 2023 melaporkan bahwa Indonesia merupakan negara nomor satu yang memiliki prevalensi pengguna rokok elektronik terbanyak dibandingkan negara tetangga lainnya.⁴ Survei tahun 2017 pada remaja di Australia sementara itu menyatakan bahwa terdapat 5 dari 10 orang yang menggunakan rokok elektronik pertama kali tanpa pernah menggunakan rokok tembakau sebelumnya dan 25 dari

100 orang pengguna rokok elektronik pertama kali akhirnya juga menggunakan rokok tembakau.⁵ Data *National Youth Risk Behavior Survey* dari CDC tahun 2015-2019 menunjukkan terdapat 6 dari 10 atlet remaja yang menjadi pengguna rokok elektronik.⁶

Penggunaan rokok elektronik dipromosikan sebagai jenis rokok yang kurang berbahaya dibandingkan rokok tembakau.⁷ Rokok elektronik yang awalnya dipromosikan sebagai solusi, saat ini menjadi masalah akibat peningkatan pengguna rokok elektronik yang signifikan terutama pada remaja.⁷ Peningkatan prevalensi perokok elektronik juga dipengaruhi oleh pemasaran produk dengan berbagai macam perisa dan pengemasan yang menarik serta pemanfaatan media sosial dengan pajanan terutama terhadap pengguna remaja.⁷ Park dkk juga menyatakan bahwa peningkatan penggunaan rokok elektronik meningkatkan angka rawat inap dan kematian pada pengguna rokok elektronik akibat *acute lung injury*.⁸

Beberapa penelitian yang ada saat ini menyatakan bahwa rokok elektronik tidak memiliki tingkat bahaya yang sama dengan rokok tembakau.⁹ Hal ini ditinjau dari jumlah komponen toksik yang terbentuk selama proses pembakaran sehingga efek bahaya lebih tinggi pada rokok tembakau.⁹ Efek rokok elektronik terhadap pembuluh darah juga lebih rendah dibandingkan rokok tembakau berdasarkan adanya temuan fungsi endotel dan kekakuan pembuluh darah yang lebih baik setelah pergantian dari rokok tembakau ke rokok elektronik dalam 1 bulan pertama.¹⁰ Studi telaah sistematis terhadap 38 eksperimen baik pada hewan, manusia dan kultur sel menemukan sebaliknya bahwa rokok elektronik tetap memiliki efek yang merugikan terhadap fungsi pembuluh darah dikarenakan

adanya aktivasi enzim yang memproduksi superoksida dan faktor inflamasi sehingga mengakibatkan disfungsi endotel.¹¹ Studi oleh Song, dkk.¹² menunjukkan terdapat peningkatan sitokin inflamasi pada penggunaan rokok elektronik dibandingkan bukan perokok pada sel-sel di bronkus. Studi oleh Mayyas, dkk.¹³ menunjukkan peningkatan faktor inflamasi yang paling tinggi ditemukan pada rokok elektronik dibandingkan kontrol, rokok tembakau dan rokok *waterpipe*. Bukti yang merugikan tersebut mendorong organisasi dunia seperti *Food and Drug Administration* (FDA), CDC dan WHO menyatakan kekhawatiran terhadap risiko penggunaan rokok elektronik dan *American Heart Association* (AHA) juga telah menginisiasi kampanye untuk melarang penjualan rokok elektronik.⁹ *European Association of Preventive Cardiology* (EAPC) juga menyatakan bahwa rokok elektronik tidak boleh dipertimbangkan sebagai produk yang memiliki keamanan terhadap fungsi kardiovaskular.¹⁴

Bahaya rokok elektronik terhadap fungsi kardiovaskular terutama diakibatkan oleh komponen pelarut (*carbonyl*), nikotin, perisa dan *particulate matter* (PM) yang terbentuk akibat degradasi produk atau uap pembakaran.¹¹ Seluruh komponen ini meningkatkan aktivasi platelet, menurunkan aktivitas antikoagulan, meningkatkan *reactive oxygen species* (ROS), dan mengaktifkan mutagen.¹¹ Hal ini mengakibatkan disfungsi endotel, inflamasi, angiogenesis, aktivasi sistem saraf simpatis, dan *remodelling* kardiak yang berpengaruh terhadap suplai darah, oksigen dan nutrisi miokardium dan terjadi peningkatan kebutuhan oksigen dan nutrisi miokardium.¹¹ Gangguan kardiovaskular dapat terjadi karena proses trombosis, kardiomiopati, hipertensi, iskemia miokardium dan vasospasme pada akhirnya.¹¹

Kekakuan pembuluh darah akibat rokok elektronik diprediksi akibat disfungsi endotel, aktivasi sistem saraf simpatis terhadap sel otot polos di pembuluh darah.¹⁵ Seluruh bukti ini mendukung fakta bahwa penggunaan rokok elektronik secara kronis dapat merusak sistem pembuluh darah.¹⁵ Salah satu penelitian tahun 2023 oleh Majid, dkk.¹⁶ yang menyatakan bahwa mekanisme dan efek yang jelas akibat penggunaan rokok elektronik masih perlu dievaluasi lebih lanjut terutama terkait nikotin dan toksisitas perisa yang terkandung terhadap fungsi endotel. Studi Daiber, dkk. tahun 2023 juga menyatakan bahwa patomekanisme terkait rokok elektronik terhadap pembuluh darah juga masih belum diketahui dengan pasti dibandingkan patomekanisme rokok tembakau.¹⁷ Berdasarkan laporan dari *England Office for Health Improvement and Disparities* tahun 2022, bukti penelitian pada hewan terkait kekakuan pembuluh darah aorta juga saat ini masih belum konklusif.¹⁸

Rokok elektronik bukan merupakan pilihan hidup sehat, namun masih terdapat banyak individu tetap menggunakan rokok elektronik untuk menikmati kandungan nikotin dan perisa dikarenakan persepsi rokok elektronik yang tidak berbahaya.¹⁹ Rokok elektronik juga banyak digunakan oleh atlet dengan alasan kandungan nikotin dimanfaatkan untuk kontrol berat badan, relaksasi, meningkatkan waktu reaksi, dan konsentrasi.²⁰ *World Anti-doping Agency* bahkan belum melakukan larangan nyata terhadap penggunaan nikotin pada olahraga apapun dan hanya melakukan *monitoring*, sehingga hal ini mencerminkan bahwa bahaya penggunaan rokok elektronik belum disadari secara nyata pada populasi yang melakukan latihan fisik.²⁰

Kurangnya latihan fisik merupakan salah satu penyebab utama meningkatnya risiko penyakit kardiovaskular.²¹ Latihan fisik merupakan salah satu strategi pilihan dengan biaya yang efektif untuk menurunkan risiko penyakit kardiovaskular.²² Kurangnya latihan fisik semakin dirasakan akibat pandemi *coronavirus disease* (COVID-19) yang mengakibatkan tutupnya fasilitas olahraga di luar rumah dan memaksa orang-orang untuk melakukan seluruh aktivitas di dalam rumah sehingga mengakibatkan tingginya aktivitas sedentari.²³ Selama pandemi COVID-19, terdapat penurunan yang signifikan terutama untuk latihan fisik intensitas sedang pada populasi mahasiswa.²⁴ Latihan fisik intensitas sedang dibandingkan intensitas ringan dapat mengurangi risiko penyakit kardiovaskular melalui efek penurunan kadar *low density lipoprotein* (LDL).²¹ Latihan fisik intensitas sedang memanfaatkan cadangan lipid sebagai sumber energi selama aktivitas sehingga membantu meningkatkan kapasitas kerja otot skeletal, meningkatkan suplai aliran darah ke berbagai organ tubuh, dan meningkatkan kemampuan pembuluh darah dalam merespon kebutuhan oksigen secara efisien serta secara bersamaan menurunkan resistensi perifer pembuluh darah.²¹ Latihan fisik aerobik dapat menghambat terjadinya kekakuan aorta dan mempertahankan fungsi endotel.²⁵⁻²⁸ Latihan fisik intensitas sedang memberikan tingkat kepatuhan yang lebih baik dibandingkan intensitas tinggi. Latihan intensitas tinggi menimbulkan jumlah *drop out* yang lebih tinggi karena tidak semua populasi dapat bertahan mengikuti program tersebut dalam jangka waktu yang lama.^{21,29} Hal ini tentu berdampak pada keberhasilan menyelesaikan latihan fisik dan retensi untuk tetap melakukannya di

masa yang akan datang.²⁹ Latihan fisik intensitas tinggi juga dapat menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan sel.³⁰

Latihan fisik dapat membantu otot untuk melepaskan miokin.³¹ Miokin adalah sitokin dan peptida lain yang diproduksi, diekspresi, dan dikeluarkan serat otot serta memiliki efek autokrin, parakrin, atau endokrin.³¹ Interleukin-6, Interleukin-15 dan *Follistatin-like protein-1* merupakan beberapa miokin yang kadarnya dipengaruhi oleh latihan fisik.³² Fosforilasi pada *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) ataupun *adenosine monophosphate protein kinase* (AMPK) terjadi ketika otot skeletal berkontraksi, sehingga menjadi bentuk protein teraktivasi yang selanjutnya mampu menginduksi ekspresi IL-6, IL-15, dan FSTL-1.³³⁻³⁵ Mekanisme ini menyebabkan peningkatan kadar IL-6, IL-15 dan FSTL-1 yang berpotensi mencegah kekakuan aorta yang dikenal sebagai faktor risiko independen kejadian penyakit kardiovaskular.³⁶⁻⁴¹ Pengaruh latihan fisik yang mampu menurunkan kekakuan aorta ini juga telah dibuktikan berdasarkan meta-analisis oleh Saz-Lara, dkk.⁴² yang menunjukkan penurunan kekakuan aorta secara signifikan ditemukan 30 menit setelah latihan fisik dilakukan.

Interleukin-6 dikenal sebagai sitokin yang mampu berperan baik sebagai proinflamasi maupun anti-inflamasi.³³ Interleukin-6 diketahui sebagai sinyal miokin yang memiliki sifat pedang bermata dua.⁴³ Interleukin-6 yang diproduksi otot skeletal bersifat anti-inflamasi karena mampu membantu meningkatkan ekspresi sitokin anti-inflamasi lain seperti IL-10, IL-1RA dan sTNFR sehingga terjadi penurunan TNF- α dan IL-1 β .³³ Respon imunitas monosit di sisi lain akan menghasilkan IL-6 yang bersifat proinflamasi karena TNF- α diproduksi

mendahului IL-6. Interleukin-6 bersamaan dengan IL-1 β bekerjasama dalam meningkatkan kondisi inflamasi.^{33,43} Han dkk. menyatakan bahwa IL-6 dapat menginduksi *ROS-dependent lipid peroxidation* dalam proses inflamasi.⁴⁴ Peningkatan sekresi IL-6 akibat latihan fisik menekan *adipose tissue macrophage* (ATM), sebaliknya adiposa meningkatkan IL-6 terhadap obesitas dan meningkatkan akumulasi ATM.⁴⁵⁻⁴⁷

Rokok elektronik berhubungan dengan peningkatan biomarka inflamasi seperti IL-6.⁴⁸⁻⁵¹ Interleukin-6 berhubungan dengan disfungsi endotel dan secara independen berhubungan dengan kekakuan aorta.^{49,52} *The Framingham Heart Study* menemukan adanya asosiasi kuat antara kekakuan aorta dan insidensi yang tinggi terhadap penyakit kardiovaskular.⁴¹ Kekakuan ini secara hemodinamik, menyebabkan peningkatan tekanan darah, beban kerja jantung, dan penurunan perfusi miokardium.⁵³ Kadar IL-6 di sisi lain juga dapat meningkat setelah latihan fisik namun, peningkatan IL-6 akibat sekresi otot skeletal mampu menekan *tumor necrosis factor* (TNF)- α dan IL-1 β sehingga IL-6 yang berperan sebagai miokin ini memiliki efek protektif.³³ Penelitian lain melaporkan tidak menemukan adanya peningkatan IL-6 setelah latihan fisik.⁵⁴ Interleukin-6 juga memiliki efek lipolitik sehingga berpotensi mencegah obesitas yang dapat memicu kekakuan aorta akibat fungsi adipokin yang lebih bersifat proinflamasi.⁵⁵⁻⁵⁷ Pembuluh darah merupakan jaringan yang dapat mengalami kondisi penyakit kardiovaskular dimana kekakuan pembuluh darah aorta merupakan prediktor kuat dan independen untuk penyakit kardiovaskular sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai IL-6 di pembuluh darah.⁵⁸

Interleukin-15 sebagai salah satu miokin terbaru, ditemukan meningkat pada pasien dengan infark miokardium dan penyakit arteri perifer.⁵⁹ Kenaikan IL-15 ini diketahui sebagai upaya protektif terhadap kardiomyosit dan pembuluh darah.⁵⁹ IL-15 dapat meningkatkan kesintasan kardiomyosit dalam kondisi stres oksidatif yang tinggi melalui jalur fosforilasi *Signal Transducer And Activator Of Transcription* (STAT)-3.⁵⁹⁻⁶² Interleukin-15 juga dapat mensupresi sinyal kemokin *fractalkine-CX3CR1* sehingga terjadi inhibisi terhadap peningkatan proliferasi sel otot polos dan penebalan tunika intima.^{63,64} Hal ini pada akhirnya dapat mempengaruhi kekakuan aorta.⁶⁵ Peningkatan ekspresi IL-15 seperti halnya IL-6, juga ditemukan mampu menekan deposisi jaringan lemak sehingga berpotensi mencegah terjadinya obesitas yang berkontribusi terhadap kekakuan aorta akibat gangguan fungsi adipokin.^{56,66} Interleukin-15 dapat meningkat karena dipicu oleh latihan fisik seperti *treadmill* namun dapat ditekan ekspresinya akibat rokok tembakau.^{60,67,68} Interleukin-15 selain memiliki efek protektif telah dikenal pula sebagai sitokin proinflamasi pada kondisi penyakit infark miokardium dan peningkatannya memiliki hubungan dengan komplikasi kondisi aterosklerosis walaupun hubungan kausal dan efeknya membutuhkan evaluasi lebih lanjut.^{59,69} Penelitian yang menghubungkan rokok elektronik dengan IL-15 masih terbatas dengan adanya 2 studi yaitu IL-15 sebagai biomarka periodontitis oleh Ali, dkk.⁷⁰ dan IL-15 yang meningkat dalam kultur sel epitel bronkial manusia oleh Muthumalage, dkk.⁷¹ IL-15 dapat diekspresikan di pembuluh darah juga seperti IL-6. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai peran IL-15 terhadap kekakuan aorta sebagai prediktor terhadap penyakit kardiovaskular. Interleukin-15 juga merupakan miokin

yang relatif baru yang regulasinya sebagai faktor inflamasi ataupun miokin belum diketahui secara pasti.⁷²

Follistatin-like 1 adalah miokin baru yang masih sedikit diteliti, namun banyak diteliti terkait hubungannya dengan sistem kardiovaskular.⁷³ *Follistatin-like 1* dapat diekspresikan oleh fibroblast, adiposit, dan kardiomyosit.⁷⁴ *Follistatin-like 1* juga dapat diekspresikan oleh sel endotel dan sel otot polos pembuluh darah yang dapat berperan dalam berbagai penyakit.⁷⁵ Penurunan FSTL-1 dapat menyebabkan peningkatan α -smooth muscle actin (SMA) pada pembuluh darah vena dan pembuluh darah kecil. α -Smooth muscle actin yang berlebih dapat menyebabkan kekakuan jantung dan penurunan elastisitas vaskular. *Follistatin-like 1* juga diidentifikasi sebagai miokin yang baru yang memiliki efek kardioprotektif dan memiliki peran dalam fungsi metabolisme serta sensitivitas insulin.⁷⁶ Fungsi protektif FSTL-1 diketahui pada kondisi kerusakan pada kardiomyosit. *Follistatin-like 1* mampu meregulasi proses autofagi untuk menekan kerusakan lebih lanjut akibat iskemia.⁷⁷ Pada penelitian Maruyama dkk dan Wijk dkk menunjukkan bahwa setelah menginduksi infark pada miokardium tikus dengan cara oklusi arteri anterior desending kiri.^{78,79} *Follistatin-like 1* secara cepat meningkat tinggi terekspresi di jantung terutama pada area iskemik. *Follistatin-like 1* mencapai kadar ekspresi mRNA tertinggi pada 1 minggu setelahnya dan kembali normal pada area sekitarnya 1 bulan setelahnya. Kadar FSTL-1 yang rendah menetap pada area infark. Liu dkk melakukan penelitian menilai kadar FSTL-1 pada paru akibat rokok tembakau.⁸⁰ Pada penelitiannya menunjukkan adanya peningkatan ekspresi FSTL-1 pada jaringan paru yang dipajan rokok tembakau. Penelitian ini menunjukkan

bahwa proses inflamasi juga dapat meningkatkan kadar FSTL-1. Penelusuran hingga saat ini tidak ditemukan penelitian yang menilai ekspresi FSTL-1 akibat pajanan rokok elektronik.

Kadar FSTL-1 diketahui dapat meningkat paska latihan fisik seperti *treadmill*.^{40,81} Inoue dkk menunjukkan adanya peningkatan ekspresi FSTL-1 yang bermakna pada serum dan otot soleus setelah melakukan latihan fisik intensitas sedang. Tidak ditemukan peningkatan bermakna pada jaringan tibialis anterior, miokardium dan adiposa. *Follistatin-like 1* dapat menekan proses proliferasi sel otot polos, dan menghambat terjadinya apoptosis sel endotel, sehingga bersifat protektif.⁸² Peningkatan kadar FSTL-1 yang diinduksi oleh olahraga meningkatkan fungsi endotel dan mendorong revaskularisasi pada jaringan iskemik melalui mekanisme aktivasi eNOS melalui jalur PI3K-AKT di miokardium.⁸³ *Follistatin-like 1* mampu bersifat anti-inflamasi dan mampu mengurangi kekakuan aorta dengan dengan aktivasi jalur sinyal protein kinase B (AKT)-*endothelial nitric oxide synthase* (eNOS).⁸⁴ Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk melihat peran FSTL-1 sebagai protektif dan proinflamasi terhadap kekakuan aorta dan penyakit kardiovaskular terkait pajanan rokok elektronik dan latihan fisik.

Kekakuan aorta mengakibatkan terjadinya ketidakmampuan aorta untuk meredam tekanan dari ejeksi ventrikel kiri.⁸⁵ Hal ini mengakibatkan peningkatan tekanan darah sistolik, mengganggu koordinasi kerja jantung terhadap cabang arterial akibat timbulnya aliran tekanan balik yang meningkat dan akhirnya merusak mikrosirkulasi *end-organ*.^{85,86} Kekakuan aorta mengakibatkan peningkatan beban kerja jantung dan menurunkan suplai oksigen ke miokardium.⁸⁶

Peningkatan beban jantung dapat mengakibatkan kondisi gagal jantung sementara penurunan suplai oksigen miokardium mengakibatkan infark miokardium.^{86,87} Kekakuan aorta oleh karenanya dikenal sebagai faktor risiko independen untuk komplikasi penyakit kardiovaskular dan faktor yang berkontribusi terhadap kejadian kekakuan aorta perlu diidentifikasi lebih lanjut.⁸⁶

Kekakuan aorta dapat dinilai secara non-invasif menggunakan *pulse wave velocity* (PWV).⁸⁸ *The Framingham Heart Study* melaporkan evaluasi *carotid-femoral* PWV merupakan modalitas yang dapat menilai prognosis risiko kejadian risiko kardiovaskular.⁸⁸ Peningkatan satu standar deviasi dari *carotid-femoral* PWV yang mengindikasikan peningkatan kekakuan aorta mengakibatkan risiko 1.48 kali kejadian kardiovaskular.⁸⁸ Nilai PWV berhubungan dengan modulus elastika yang dipengaruhi oleh kondisi serat kolagen dan serat elastin.⁸⁹ Penurunan modulus elastika dari lamina elastika interna telah diketahui pula dapat menandakan kekakuan tunika media sehingga dapat mengindikasikan kekakuan pembuluh darah.⁹⁰ Evaluasi kekakuan aorta oleh karenanya menjadi penting untuk dilakukan karena memiliki nilai prognostik yang dapat dinilai oleh PWV atau dengan menilai kondisi dari lamina elastika dinding aorta.

Lamina elastika merupakan serat elastik yang tersusun di tunika media secara konsentrik.⁹¹ Serat elastik pada lamina elastika mengandung elastin dan mikrofibril yang mengandung glikoprotein sebagai penyangga untuk deposisi elastin.^{92,93} Elastin memiliki waktu paruh 40 tahun sehingga mampu bertahan sepanjang hidup manusia.^{92,93} Enzim proteolitik seperti MMP walaupun demikian, diketahui mampu mendegradasi elastin dan komponen lain dari serat elastik.⁹³ Protease ini dipicu baik

karena faktor intrinsik maupun eksogen sehingga kerusakan elastin dapat mengakibatkan kekakuan aorta.⁸⁶

Rokok elektronik dapat menyebabkan kekakuan aorta pada fase akut.⁹⁴ Rokok elektronik menyebabkan kekakuan aorta paska merokok pada manusia berdasarkan pengukuran dengan PWV.⁹⁴ Penelitian pada tikus (*Sprague-Dawley*) yang dipajan dengan nikotin selama 28 hari menghasilkan temuan adanya penebalan tunika media dan penurunan diameter lumen aorta yang signifikan sehingga menandakan adanya remodelling pembuluh darah.⁹⁵ Penelitian lainnya terhadap tikus (*Sprague-Dawley*) selama 22 minggu dengan rokok elektronik dapat menyebabkan kekakuan aorta berdasarkan evaluasi PWV.⁹⁶ Perbedaan kandungan rokok elektronik dan rokok tembakau yang berbeda tidak membuat rokok elektronik sama sekali tidak berbahaya.⁹⁷ Hal ini berdasarkan penelitian yang membandingkan dampak rokok elektronik dan rokok tembakau terhadap kekakuan aorta pada manusia menggunakan *augmentation index* (AIx).⁹⁷ Penelitian tersebut menemukan nilai AIx yang tidak berbeda signifikan antara perokok elektronik dibandingkan tembakau dan ditemukan penurunan nilai eNOS pada kedua kelompok tersebut dibandingkan populasi bukan perokok sehingga menunjukkan adanya disfungsi endotel.⁹⁷ Bukti yang mendukung mengenai keterkaitan rokok elektronik terhadap kekakuan aorta menjadi alasan perlu dilakukannya penelitian lebih lanjut karena semakin meningkatnya penggunaan rokok elektronik pada remaja dan disisi lain kekakuan aorta berdampak pada kejadian kardiovaskular di masa mendatang.

Penelitian mengenai rokok elektronik pada hewan coba dan efeknya terhadap histopatologi lamina elastika masih terbatas. Studi oleh El-Bestawy dkk. mengevaluasi risiko aneurisma aorta yang ditandai dengan serat elastik ireguler.⁹⁸ IL-6, IL-15 dan FSTL-1 banyak dikaitkan dengan sistem kardiovaskular namun keterlibatannya sebagai biomarka inflamasi ataupun miokin pada latihan fisik terhadap kekakuan aorta yang merupakan prediktor dan fase awal penyakit kardiovaskular belum pernah diketahui.⁹⁹ Eksperimen ini akan meneliti pengaruh pajanan rokok elektronik dan latihan fisik aerobik intensitas sedang terhadap ekspresi IL-6, IL-15, dan FSTL-1 serta kekakuan aorta melalui evaluasi fragmentasi lamina elastika pada tikus wistar.

Sehubungan dengan uraian sebelumnya, maka dilakukan penelitian mengenai pengaruh rokok elektronik dan latihan fisik intensitas sedang terhadap ekspresi IL-6, IL-15, dan FSTL-1 serta fragmentasi lamina elastika aorta tikus wistar.

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka tema sentral penelitian ini adalah:

Rokok elektronik semakin banyak digunakan oleh masyarakat karena dianggap lebih aman dari rokok konvensional. Rokok elektronik diduga dapat menyebabkan efek buruk terhadap kesehatan termasuk sistem kardiovaskular melalui proses inflamasi. Latihan fisik aerobik intensitas sedang telah diketahui mempunyai manfaat terhadap kesehatan termasuk fungsi kardiovaskular. Salah satu kondisi patologis pada pembuluh darah yang dapat terjadi pada rokok elektronik adalah kekakuan aorta. Pada tahap awal, kekakuan aorta ditandai fragmentasi lamina elastika. Inflamasi dapat menyebabkan kekakuan aorta yang merupakan tanda awal penyakit kardiovaskular. IL-6, IL-15 dan FSTL-1 memiliki peran dalam penyakit kardiovaskular dan disekresi oleh otot saat latihan fisik, namun juga ditemukan dalam keadaan patologis akibat inflamasi. Pengaruh rokok

elektronik dan latihan fisik aerobik intensitas sedang terhadap ekspresi IL-6, IL-15, dan FSTL-1 serta fragmentasi lamina elastika pada aorta tikus wistar merupakan tema sentral dalam penelitian ini.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang penelitian di atas, maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

- 1) Apakah terdapat perbedaan ekspresi protein IL-6 dan IL-15 di jaringan aorta pada kelompok dengan pajanan rokok elektronik dibandingkan kelompok kontrol?
- 2) Apakah terdapat perbedaan ekspresi protein FSTL-1 di jaringan aorta pada kelompok dengan pajanan rokok elektronik dibandingkan kelompok kontrol?
- 3) Apakah terdapat perbedaan ekspresi protein IL-6 dan IL-15 di jaringan aorta pada kelompok latihan fisik aerobik intensitas sedang dibandingkan kelompok kontrol?
- 4) Apakah terdapat perbedaan ekspresi protein FSTL-1 di jaringan aorta pada kelompok latihan fisik aerobik intensitas sedang dibandingkan kelompok kontrol?
- 5) Apakah fragmentasi lamina elastika aorta pada kelompok dengan pajanan rokok elektronik lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol?
- 6) Apakah terdapat perbedaan fragmentasi lamina elastika aorta pada kelompok dengan pajanan rokok elektronik dibandingkan kelompok kontrol?

dengan pajanan rokok elektronik dan latihan fisik aerobik intensitas sedang?

- 7) Apakah terdapat hubungan antara ekspresi protein IL-6 dan fragmentasi lamina elastika aorta pada kelompok kontrol dan kelompok dengan pajanan rokok elektronik?
- 8) Apakah terdapat hubungan antara ekspresi protein IL-15 dan fragmentasi lamina elastika aorta pada kelompok kontrol dan kelompok dengan pajanan rokok elektronik?
- 9) Apakah terdapat hubungan antara ekspresi protein FSTL-1 dan fragmentasi lamina elastika aorta pada kelompok kontrol dan kelompok dengan pajanan rokok elektronik?
- 10) Apakah terdapat hubungan antara ekspresi protein IL-6 dan fragmentasi lamina elastika aorta pada kelompok dengan pajanan rokok elektronik dan kelompok dengan pajanan rokok elektronik dan latihan fisik aerobik intensitas sedang?
- 11) Apakah terdapat hubungan antara ekspresi protein IL-15 dan fragmentasi lamina elastika aorta pada kelompok dengan pajanan rokok elektronik dan kelompok dengan pajanan rokok elektronik dan latihan fisik aerobik intensitas sedang?
- 12) Apakah terdapat hubungan antara ekspresi protein FSTL-1 dan fragmentasi lamina elastika aorta pada kelompok dengan pajanan rokok elektronik dan kelompok dengan pajanan rokok elektronik dan latihan fisik aerobik intensitas sedang?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah, tujuan penelitian ini adalah untuk melakukan analisis terhadap :

- 1) Perbedaan ekspresi protein IL-6 dan IL-15 di jaringan aorta pada kelompok dengan pajanan rokok elektronik dibandingkan kelompok kontrol
- 2) Perbedaan ekspresi protein FSTL-1 di jaringan aorta pada kelompok dengan pajanan rokok elektronik dibandingkan kelompok kontrol
- 3) Perbedaan ekspresi protein IL-6 dan IL-15 di jaringan aorta pada kelompok latihan fisik aerobik intensitas sedang dibandingkan kelompok kontrol
- 4) Perbedaan ekspresi protein FSTL-1 di jaringan aorta pada kelompok latihan fisik aerobik intensitas sedang dibandingkan kelompok kontrol
- 5) Fragmentasi lamina elastika aorta pada kelompok dengan pajanan rokok elektronik lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol
- 6) Perbedaan fragmentasi lamina elastika aorta pada kelompok dengan pajanan rokok elektronik dibandingkan kelompok dengan pajanan rokok elektronik dan latihan fisik aerobik intensitas sedang
- 7) Hubungan antara ekspresi protein IL-6 dan fragmentasi lamina elastika aorta pada kelompok kontrol dan kelompok dengan pajanan rokok elektronik

- 8) Hubungan antara ekspresi protein IL-15 dan fragmentasi lamina elastika aorta pada kelompok kontrol dan kelompok dengan pajanan rokok elektronik
- 9) Hubungan antara ekspresi protein FSTL-1 dan fragmentasi lamina elastika aorta pada kelompok kontrol dan kelompok dengan pajanan rokok elektronik
- 10) Hubungan antara ekspresi protein IL-6 dan fragmentasi lamina elastika aorta pada kelompok dengan pajanan rokok elektronik dan kelompok dengan pajanan rokok elektronik dan latihan fisik aerobik intensitas sedang
- 11) Hubungan antara ekspresi protein IL-15 dan fragmentasi lamina elastika aorta pada kelompok dengan pajanan rokok elektronik dan kelompok dengan pajanan rokok elektronik dan latihan fisik aerobik intensitas sedang
- 12) Hubungan antara ekspresi protein FSTL-1 dan fragmentasi lamina elastika aorta pada kelompok dengan pajanan rokok elektronik dan kelompok dengan pajanan rokok elektronik dan latihan fisik aerobik intensitas sedang

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat berguna untuk ilmu pengetahuan dan memiliki manfaat sebagai berikut:

1.4.1 Manfaat Teoretis

- 1) Memberikan landasan ilmiah tentang pengaruh rokok elektronik terhadap pembuluh darah.
- 2) Memberikan landasan ilmiah tentang ekspresi protein IL-6, IL-15 dan FSTL-1 yang terinduksi oleh rokok elektronik dan latihan fisik aerobik intensitas sedang.
- 3) Memberikan landasan ilmiah tentang ekspresi protein IL-6, IL-15 dan FSTL-1 yang terinduksi oleh latihan fisik aerobik intensitas sedang.
- 4) Memberikan landasan ilmiah manfaat latihan fisik aerobik aerobik intensitas sedang bagi yang terpajan rokok elektronik.

1.4.2 Manfaat Praktis

- 1) Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar atau pendukung penelitian selanjutnya mengenai efek rokok elektronik untuk kesehatan.
- 2) Penelitian ini menjadi dasar ilmiah edukasi kepada masyarakat mengenai potensi bahaya rokok elektronik untuk kesehatan.
- 3) Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar atau pendukung penelitian selanjutnya, terutama mengenai manfaat olahraga dalam prevensi penyakit kardiovaskular.
- 4) Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar ilmiah mengenai manfaat olahraga bagi perokok elektronik pasif dan aktif.