

## PERUBAHAN JUMLAH DAN JENIS LEUKOSIT PADA PENGGUNA ROKOK ELEKTRIK

Perdina Nursidika<sup>1</sup>, Ellsie Viendra Permana<sup>2</sup>, Sustrianti<sup>3</sup>

1, Prodi Teknologi Laboratorium Medis (D-4), Stikes Jenderal A. Yani Cimahi

2, Prodi Analisis Kesehatan (D-3) Stikes Jenderal A. Yani Cimahi

3, Laboratorium Klinik Promedic Batam

e-mail: perdina.sidika@gmail.com

### *Abstract:*

**Background:** An examination of leukocytes count and type of 30 e-cigarettes smokers has been done. E-cigarettes are a substitute for tobacco cigarettes which are categorized as safer because of fewer toxins. But the nicotine content in cigarettes can affect the immune system which is related to the leukocytes count and type.

**Method:** This study aims to describe the leukocytes count and types of in e-cigarette smokers who have used more than one month. Methods of examination using haematology analyser and peripheral blood smear.

**Results:** Showed that the leukocytes count in 1 sample was low, 4 samples were high, and 25 other samples were normal. For leukocytes types, in 14 samples showed a type of cell abnormality by showing an increase in the number of eosinophils, neutrophils, lymphocytes and monocytes.

**Conclusion:** There are abnormalities in leukocyte counts and changes in leukocyte cell types in e-cigarette users.

**Keywords:** e-cigarette, leukocytes count, leukocyte different types.

### PENDAHULUAN

World Health Organization (WHO) tahun 2017 mencatat sekitar 39% dari 72.723.300 jiwa penduduk Indonesia melakukan kebiasaan merokok tembakau dan 33%-nya merokok sigaret. <sup>(1)</sup> Pada tahun 2013, akibat merokok kematian akibat kanker sekitar 74,440 kasus (30,6% dari total kasus kanker), kematian ini terjadi pada 95% pria dan 5% wanita <sup>(2)</sup>. Logam berat seperti timbal dan kadmium dalam rokok berpengaruh terhadap kanker <sup>(3)(4)</sup>. Kanker leher dan kepala disebabkan oleh logam berat yang ada dalam rokok <sup>(5)</sup>.

Merokok dapat memengaruhi keseimbangan oksidan-antioksidan yang berefek pada meningkatkan produk peroksidasi lemak dan berkurangnya kadar antioksidan <sup>(6)</sup>. Meskipun kebiasaan merokok mengakibatkan banyaknya efek berbahaya, namun tidak mudah menghentikan kebiasaan ini, terutama golongan perokok berat <sup>(7)</sup>. Beberapa toksin yang ada dalam asap rokok memiliki efek imunomodulator. Toksin ini menginduksi inflamasi kronis pada permukaan mukosa dan modifikasi respon inang terhadap antigen eksogen <sup>(8)</sup>.

Berbagai upaya dilakukan untuk mengurangi risiko akibat merokok. *Nicotine placement therapy* (NRT) atau terapi mengganti nikotin banyak dilakukan untuk mengurangi risiko akibat nikotin. Terapi ini termasuk menggunakan permen karet, *patch*, spray intranasal, inhaler, dan tablet sublingual<sup>(9)</sup>. Terapi ini dapat membantu perokok untuk berhenti merokok.<sup>(10)</sup>

Upaya lain yang dilakukan adalah dengan mengganti rokok dengan rokok elektrik atau *e-cigarette*. Cara kerjanya yaitu memanaskan cairan untuk menghasilkan aerosol yang disebut '*vapor*', yang dapat diisap<sup>(11)</sup>. Rokok konvensional mengakibatkan meningkatnya risiko karsinogen dan toksin lain yang terkandung dalam tar, seperti nitrosamine, aseton, asetilen, DDT, timbal, radiokatif polonium, hydrogen sianida, methanol, arsen, dan cadmium<sup>(12)</sup> dan gas toksin seperti karbon monoksida<sup>(13)</sup>. Pada rokok elektronik tidak membakar tembakau sehingga berbagai toksin terbentuk baik dari konstituen nikotin maupun dari kontaminan dibentuk menjadi uap. Propilen glikol merupakan zat yang ada dalam rokok elektrik. Zat ini belum dipastikan pengaruhnya terhadap paru-paru, propilen glikol dan gliserol dalam rokok elektrik tidak terlalu berefek pada ekspresi gen pada jam biologis.<sup>(14)</sup>

Rokok elektrik dianggap aman karena tidak mengandung tar yang terkandung pada rokok tembakau, tetapi

tetap mengandung senyawa nikotin yang dosisnya diturunkan. Sehingga banyak perokok tembakau yang beralih menggunakan rokok elektrik<sup>(15)</sup>.

Nikotin dalam rokok konvensional diserap melalui aliran darah secara cepat, sedangkan dalam rokok elektrik lebih lambat<sup>(16)</sup>. Nikotin dapat berpengaruh pada sel darah. Nikotin dapat meningkatkan jumlah sel darah putih, peningkatan signifikan neutrophil, limfosit, monosit, eosinophil, dan basofil<sup>(17)</sup>. Peningkatan C-reaktif protein berhubungan dengan inflamasi yang dapat meningkatkan risiko penyakit aterosklerosis<sup>(18)</sup>.

Rokok dapat meningkatkan jumlah total leukosit pada darah perifer. Perubahan jumlah neutrofil, eosinofil, monosit dan limfosit dari nilai rujukan normal diduga disebabkan oleh jumlah rokok yang dihisap per hari. Jumlah rokok yang dihisap per hari menyebabkan neutrofil meningkat dari nilai rujukan normal, sehingga menurunkan proporsi sel darah putih seperti limfosit atau eosinofil<sup>(19)</sup>.

Bahaya penggunaan rokok elektrik lebih sedikit, namun bukan berarti rokok elektrik sepenuhnya aman. Adanya dua kasus pneumonia lipoid yang berhubungan dengan menghirup asap rokok elektrik<sup>(20)</sup>. Tingginya risiko kecanduan nikotin, iritasi pada pernafasan, mata, hidung, dan tenggorokan masih menjadi risiko utama penggunaan rokok elektrik<sup>(11)</sup>. Efek lebih berbahaya dapat timbul karena tidak adanya

pengawasan khusus penggunaan nikotin dalam rokok elektrik.

Penelitian ini dilakukan untuk melihat gambaran jumlah dan jenis leukosit pengguna rokok elektrik. Nikotin yang ada di dalam rokok elektrik kemungkinan besar berpengaruh terhadap jumlah dan jenis leukosit <sup>(21)</sup>

#### METODE PENELITIAN

Tahapan penelitian dimulai dengan melakukan wawancara dan pemberian *informed consent*. Sampel sebanyak 30 perokok elektrik dengan kriteria inklusi sudah merokok selama minimal 1 bulan dan tidak memiliki penyakit yang berhubungan dengan jumlah dan jenis leukosit.

Alat yang digunakan adalah *hematology analyzer* MINDRAY BC-1800; mikroskop Olympus perbesaran 1000x; *object glass*; dan *cover glass*. Bahan yang digunakan yaitu darah kontrol level normal dan patologis *high*; pewarna Giemsa, methanol; dan reagenisa untuk *hematology analyzer*. Specimen pemeriksaan berupa *whole blood* EDTA.

Pemeriksaan jumlah sel leukosit

dilakukan menggunakan *hematology analyzer* dengan prinsip impedansi. Sebelum dilakukan pemeriksaan, dilakukan pemeriksaan kontrol kualitas alat dan reagensia. Hasil pemeriksaan akan ditabulasikan dalam bentuk persentase.

#### HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil wawancara menunjukkan usia responden antara 18-40 tahun. Semua responden adalah laki-laki Responden sudah merokok selama lebih dari 1 bulan. Semua responden menggunakan *liquid* yang berisi 30 – 60 mL yang habis dalam satu minggu. Responden memiliki kebiasaan menghidap rokok sebanyak 20-40 hisapan. Data responden dapat dilihat pada tabel 1.

Berdasarkan tabel 1 dapat diketahui kategori perokok ringan, sedang dan berat dapat ditentukan dari frekuensi menghisap rokok setiap harinya. Dikategorikan perokok ringan jika menghisap rokok sebanyak 20-30 kali per hari, perokok sedang sebanyak 30-40 kali per hari dan kategori perokok berat yaitu > 40 kali per hari.

**Tabel 1.Data Responden**

Kategori	Keterangan	Jumlah
Usia	18-20	9
	21-30	9
	31-40	12
Lama Menggunakan Rokok elektrik	1-2 bulan	5
	2-5 bulan	16
	>5 bulan	9
Frekuensi hisapan rokok	1- >40 hisapan	17
	>40 hisapan	13

Pemeriksaan diawali dengan uji kontrol kualitas menggunakan darah kontrol level normal dan patologis tinggi. Hasil jumlah leukosit ada pada tabel 2.

Berdasarkan tabel 2 dapat dilihat bahwa dari 30 orang responden yang

mengonsumsi rokok elektrik didapat jumlah total leukosit rendah sebanyak 1 orang sampel yaitu 3.500 sel/ $\mu$ L, jumlah leukosit tinggi sebanyak 4 orang (13 %) yaitu lebih dari 10.000 sel/ $\mu$ L, sedangkan sebagian besar mempunyai jumlah

**Tabel 2 Gambaran Jumlah Leukosit pada Pengguna Rokok Elektrik**

		Jumlah Sampel	Persen (%)
Kategori	Tinggi	4	14%
	Rendah	1	3%
	Normal	25	83%
	Total	30	100%

leukosit normal sebanyak 25 orang (83%). Nikotin menginduksi katekolamin dan hormone steroid dari kelenjar adrenal. Hal ini dapat memicu peningkatan kadar sejumlah hormone endogen seperti epinefrin dan kortisol, hal ini berpengaruh pada peningkatan jumlah sel leukosit<sup>(22-24)</sup>.

Inflamasi bisa juga terjadi akibat induksi dari asap yang terbentuk. Asap akan mengiritasi pernafasan yang juga berkontribusi terhadap peningkatan jumlah leukosit. Stimulasi inflamasi pada saluran pernafasan menginduksi peningkatan marker inflamasi pada sirkulasi, seperti sitokin, yang juga berpengaruh pada jumlah leukosit<sup>(24,25)</sup>.

Respon mikrosirkulasi terhadap inflamasi termasuk berkurangnya fungsi vasomotor, berkurangnya perfusi kapiler, adhesi leukosit dan trombosit, meningkatnya permeabilitas vascular, dan meningkatnya proliferasi pembuluh darah

dan limfa<sup>(26)</sup>. Inflamasi mengaktivasi berbagai sel yang secara normal ada di sirkulasi darah seperti leukosit dan trombosit atau yang ada pada pembuluh darah seperti sel endotel maupun sel pericytes. Aktivasi terjadi pula pada sel mastosit, lemak serta makrofag<sup>(27)</sup>.

Hasil pemeriksaan menunjukkan 18 sampel memiliki jumlah leukosit yang normal. Hal ini bisa terjadi karena responden yang terlibat masih kategori dewasa muda. Usia mempengaruhi efek paparan rokok secara fisiologis dan psikologis<sup>(28)</sup>.

Selain jumlah sel leukosit, nikotin dapat pula berpengaruh terhadap jenis sel leukosit. Berdasarkan hasil berikut, dari 30 sampel responden didapat 14 sampel terjadi perubahan jenis leukosit. Hasil 30 sampel pengguna rokok elektrik pada pemeriksaan hitung jenis sel leukosit menunjukkan semua sampel tidak terdapat basophil.

Peningkatan signifikan jumlah leukosit, neutrophil, eosinophil, basophil, limfosit, dan monosit pada perokok<sup>(29)</sup>.

Lima sampel terdapat eosinofil meningkat dan lima sampel lainnya eosinophil menurun. Tingginya eosinophil pada sampel menunjukkan keadaan jalur udara yang sedang cedera. Eosinophil merupakan faktor penting dalam IgE mediated pada cedera jalur pernafasan. Eosinofil dapat tertarik pada paru-paru akibat meningkatnya IgE dalam serum, yang meningkat pada saat merokok. Aktivasi sitokin, biasanya interleukin (IL)-3 dan 5, sangat penting untuk menarik eosinophil pada jalur nafas yang cedera. Merokok mengaktivasi IL-2 dan mengaktifkan sitokin lain. Merokok berhubungan pula dengan efek imunologis lain seperti peningkatan sel CD4 pada perokok ringan, CD8 pada perokok berat, dan penurunan IgG, IgM, dan IgA.<sup>(19)</sup>

Lima sampel mengalami penurunan jumlah eosinophil. Penurunan jumlah eosinophil dapat berhubungan dengan bronchitis kronis maupun asma yang sering terjadi pada perokok<sup>(30)</sup>. Namun pada penelitian ini dari hasil wawancara sampel tidak ada yang sedang menderita bronchitis maupun asma.

Pada empat sampel mengalami kenaikan neutrophil batang. Tujuh sampel mengalami penurunan neutrophil segmen. Merokok dapat berpengaruh pada jumlah neutrophil dan mengurangi fungsinya.

Respon system inflamasi terpacu oleh paparan zat hasil merokok dapat dikarakterisasi dengan stimulasi system hematopoiesis, yang dapat berakibat pada pengeluaran leukosit dan trombosit pada sirkulasi<sup>(31)</sup>.

Nikotin dapat pula menghambat pembentukan oksigen radikal bebas dalam polimorfonuklear (PMN). Nikotin dapat pula menekan beberapa aksi inflamasi yang dimediasi neutrophil. PMN dari darah perifer perokok menunjukkan migrasi yang terhambat dan kemotaksis disbanding PMN dari bukan perokok<sup>(29,32,33)</sup>.

Lima sampel mengalami peningkatan limfosit dan dua sampel mengalami penurunan jumlah limfosit. Pada perokok memiliki kecenderungan limfosit meningkat, terutama pada perokok berat<sup>(34)</sup>. Kandungan nikotin yang tinggi pada rokok dapat menekan pertumbuhan dan perkembangan limfosit, namun sebaliknya pada kadar yang rendah pada rokok elektrik justru dapat meningkatkan respon pertumbuhan dan perkembangan limfosit. Limfositosis hasil dari produksi *regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted* (RANTES; CCL5) yang dipicu oleh nikotin. Nikotin mengaktivasi jalur NF-Kb dan RANTES *factor of late-activated T lymphocytes-1* (RFLAT-1), yang meningkatkan ekspresi RFLAT-1 dan RANTES mRNA. Nikotin meningkatkan ekspresi gen RANTES pada sel T dan memicu untuk mensekresi lebih

banyak protein RANTES pada penggunaan nikotin selanjutnya. Aktivitas produksi RANTES menuju sel T dan aktivitas kemotaksis RANTES menyebabkan limfositosis pada perokok<sup>(35-37)</sup>.

Sembilan sampel meningkat jumlah monositnya. Peningkatan monosit pada perokok berhubungan dengan meningkatnya adhesi monosit pada sel endotel ketika sel endotel terpapar<sup>(38)</sup>.

Monosit memiliki fungsi penting sebagai precursor makrofag untuk melumpuhkan fungsi mikroba, sehingga dapat mewakili faktor berkurang pertahanan inang terhadap bakteri yang diamati pada perokok<sup>(39)</sup>.

Kelainan jumlah dan sel pada penelitian ini terjadi pada responden dengan kategori perokok elektronik berat. Namun jumlah responden tidak cukup untuk mewakili secara statistic. Kebanyakan responden menunjukkan jumlah dan jenis leukosit normal, karena responden masih muda. Meskipun relative aman, namun nikotin dalam rokok elektronik dapat mempengaruhi system imun yang berhubungan dengan jumlah dan jenis sel darah putih<sup>(40)</sup>

## KESIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa terjadi kelainan jumlah leukosit dan perubahan terhadap jenis sel leukosit pada pengguna rokok elektrik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. WHO report on the global tobacco epidemic, 2017. WHO; 2017.
2. Kristina SA, Endarti D, Prabandari YS, Ahsan A, Thavorncharoensap M. Burden of Cancers Related to Smoking among the Indonesian Population: Premature Mortality Costs and Years of Potential Life Lost. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2015;16(16):6903–8.
3. Nursidika P, Romlah S, Maulina I. Kandungan Timbal Pada Urin Remaja Perokok. *J Kesehat Kartika*. 13 Maret 2018;11(1):17–17.
4. Subramanian J, Govindan R. Lung Cancer in Never Smokers: A Review. *J Clin Oncol*. 10 Februari 2007;25(5):561–70.
5. Khelifi R, Hamza-Chaffai A. Head and neck cancer due to heavy metal exposure via tobacco smoking and professional exposure: A review. *Toxicol Appl Pharmacol*. 15 Oktober 2010;248(2):71–88.
6. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EFM. Systemic Effects of Smoking. *Chest*. 1 Mei 2007;131(5):1557–66.
7. Emery S, Gilpin EA, Ake C, Farkas AJ, Pierce JP. Characterizing and identifying “hard-core” smokers: implications for further reducing smoking prevalence. *Am J Public Health*. Maret 2000;90(3):387–94.
8. Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette Smoking and Inflammation. *J Dent Res*. Februari 2012;91(2):142–9.
9. Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ*. 5 Agustus 2000;321(7257):355–8.
10. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2012 [dikutip 16 November 2018];(11). Tersedia pada: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000146.pub>

- 4/abstract
11. Abrams DB. Promise and Peril of e-Cigarettes: Can Disruptive Technology Make Cigarettes Obsolete? *JAMA*. 8 Januari 2014;311(2):135.
  12. Mackay J, Eriksen M, Eriksen MP. The tobacco atlas. World Health Organization; 2002.
  13. Zevin S, Saunders S, Gourlay SG, Jacob P, Benowitz NL. Cardiovascular effects of carbon monoxide and cigarette smoking. *J Am Coll Cardiol*. 15 November 2001;38(6):1633–8.
  14. Lechasseur A, Jubinville É, Routhier J, Bérubé J, Hamel-Auger M, Talbot M, et al. Exposure to electronic cigarette vapors affects pulmonary and systemic expression of circadian molecular clock genes. *Physiol Rep* [Internet]. 16 Oktober 2017;5(19). Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5641932/>
  15. Britton J, Bogdanovica I. Electronic Cigarettes: A report commissioned by Public Health England. PHE Publication; 2014.
  16. Farsalinos KE, Spyrou A, Tsimopoulou K, Stefopoulos C, Romagna G, Voudris V. Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between first and new-generation devices. *Sci Rep* [Internet]. 26 Februari 2014;4. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3935206/>
  17. Higuchi T, Omata F, Tsuchihashi K, Higashioka K, Koyamada R, Okada S. Current cigarette smoking is a reversible cause of elevated white blood cell count: Cross-sectional and longitudinal studies. *Prev Med Rep*. 9 Agustus 2016;4:417–22.
  18. Lao XQ, Jiang CQ, Zhang WS, Adab P, Lam TH, Cheng KK, et al. Smoking, smoking cessation and inflammatory markers in older Chinese men: The Guangzhou Biobank Cohort Study. *Atherosclerosis*. Maret 2009;203(1):304–10.
  19. Schwartz J, Weiss ST. Cigarette smoking and peripheral blood leukocyte differentials. *Ann Epidemiol*. Mei 1994;4(3):236–42.
  20. McCauley L, Markin C, Hosmer D. An unexpected consequence of electronic cigarette use. *Chest*. April 2012;141(4):1110–3.
  21. Asgary S, Naderi G, Ghannady A. Effects of cigarette smoke, nicotine and cotinine on red blood cell hemolysis and their -SH capacity. *Exp Clin Cardiol*. 2005;10(2):116–9.
  22. Kapoor D, Jones TH. Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *Eur J Endocrinol*. April 2005;152(4):491–9.
  23. Deutsch V, Lerner-Geva L, Reches A, Boyko V, Limor R, Grisaru D. Sustained leukocyte count during rising cortisol level. *Acta Haematol*. 2007;118(2):73–6.
  24. Malenica M, Prnjavorac B, Bego T, Dujic T, Semiz S, Skrbo S, et al. Effect of Cigarette Smoking on Haematological Parameters in Healthy Population. *Med Arch*. April 2017;71(2):132–6.
  25. Chmielewski PP, Strzelec B. Elevated leukocyte count as a harbinger of systemic inflammation, disease progression, and poor prognosis: a review. *Folia Morphol*. 6 Juni 2018;77(2):171–8.
  26. Sato M, Sasaki N, Ato M, Hirakawa S, Sato K, Sato K. Microcirculation-on-a-Chip: A Microfluidic Platform for Assaying Blood- and Lymphatic-Vessel Permeability. *PLoS ONE* [Internet]. 2 September 2015;10(9). Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4558006/>
  27. Granger DN, Senchenkova E. Inflammation and the Microcirculation [Internet]. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010. (Integrated Systems Physiology—From Cell to Function). Tersedia pada: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53373/>
  28. Schane RE, Ling PM, Glantz SA. Health Effects of Light and Intermittent Smoking: A Review. *Circulation*. 6 April 2010;121(13):1518–22.

29. Aula FA, Qadir FA. Effects of Cigarette Smoking on Some Immunological and Hematological Parameters in Male Smokers in Erbil City. *Jordan J Biol Sci.* 2013;6(2).
30. Lebowitz MD, Postma DS, Burrows B. Adverse Effects of Eosinophilia and Smoking on the Natural History of Newly Diagnosed Chronic Bronchitis. *Chest.* 1 Juli 1995;108(1):55–61.
31. Arnson Y, Shoefeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun.* Mei 2010;34(3):J258-265.
32. Nguyen H, Finkelstein E, Reznick A, Cross C, van der Vliet A. Cigarette smoke impairs neutrophil respiratory burst activation by aldehyde-induced thiol modifications. *Toxicology.* 7 Maret 2001;160(1):207–17.
33. Noda N, Matsumoto K, Fukuyama S, Asai Y, Kitajima H, Seki N, et al. Cigarette smoke impairs phagocytosis of apoptotic neutrophils by alveolar macrophages via inhibition of the histone deacetylase/Rac/CD9 pathways. *Int Immunol.* November 2013;25(11):643–50.
34. Christobher S, Periyasamy M, Syed Mohamed HE, Sadiq Bukhari A, Karthickkumar A, Balachandar V. Cytogenetical analysis in blood lymphocytes of cigarette smokers in Tiruchirappalli district, Tamil Nadu, India. *Egypt J Med Hum Genet.* 1 April 2017;18(2):147–52.
35. Nusa GB, Widyastiti NS. Perbedaan Neutrophil-lymphocyte Ratio Pada Subjek Bukan Perokok, Perokok Ringan Dan Perokok Sedang-berat. *J Kedokt Diponegoro.* 2016;5(4):903–910.
36. Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. *J Dent Res.* Februari 2012;91(2):142–9.
37. Mellon RD, Bayer BM. The effects of morphine, nicotine and epibatidine on lymphocyte activity and hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses. *J Pharmacol Exp Ther.* Februari 1999;288(2):635–42.
38. Adams MR, Jessup W, Celermajer DS. Cigarette Smoking Is Associated With Increased Human Monocyte Adhesion to Endothelial Cells: Reversibility With Oral L-Arginine but Not Vitamin C. *J Am Coll Cardiol.* 1 Maret 1997;29(3):491–7.
39. Nielsen H. A quantitative and qualitative study of blood monocytes in smokers. *Eur J Respir Dis.* Mei 1985;66(5):327–32.
40. Piao W-H, Campagnolo D, Dayao C, Lukas RJ, Wu J, Shi F-D. Nicotine and inflammatory neurological disorders. *Acta Pharmacol Sin.* Juni 2009;30(6):715–22.