

## **PENGARUH INHALASI CAIRAN ROKOK ELEKTRIK TERHADAP KADAR MALONDIALDEHID SERUM TIKUS**

Findya Mutiara Bangsa<sup>1</sup>, Dwi Retnoningrum<sup>2</sup>, Sigid Kirana Lintang Bhima<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Progam Studi Kedokteran S-1 Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro.

<sup>2</sup>Staf Pengajar Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro.

<sup>3</sup>Staf Pengajar Ilmu Kedokteran Forensik dan Medikolegal, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro.

Jl. Prof. H. Soedarto, SH. Tembalang-Semarang 50275, Telp. 024-76928010

### **ABSTRAK**

**Latar Belakang** : Malondialdehid merupakan biomarker radikal bebas dan stress oksidatif dalam tubuh. Terbatasnya informasi mengindikasikan perlunya dilakukan penelitian mengenai pengaruh inhalasi cairan rokok elektrik terhadap kadar malondialdehid serum. **Tujuan**: Mengetahui pengaruh inhalasi cairan rokok elektrik terhadap kadar MDA serum tikus. **Metode**: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian *post test only controlled group design*. Sampel penelitian adalah 18 ekor tikus Wistar (*rattus novergicus*) jantan, Berat badan rata-rata 130 – 230 gr, umur 2-3 bulan, yang diperoleh dari Laboratorium Biologi FMIPA Unnes yang dibagi menjadi tiga kelompok secara acak yaitu satu kelompok kontrol negatif dan dua kelompok eksperimental. Tiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus Wistar. Kelompok kontrol negatif mendapat pakan standar dan kelompok percobaan mendapat pakan standar dan pemberian inhalasi cairan rokok elektrik dengan dosis 3ml per hari dengan ketentuan pemberian 2 kali sehari (2x 1.5ml). **Hasil** : Terjadi peningkatan kadar malondialdehid serum pada kedua kelompok penelitian dimana konsentrasi kadar malondialdehid serum tikus lebih tinggi pada kelompok perlakuan P<sub>1</sub> (1,84 ± 0,13 µmol/L) dibandingkan kelompok P<sub>2</sub> (1,64 ± 0,02 µmol/L) dan kelompok kontrol P<sub>0</sub> (1,48 ± 0,06 µmol/L). Hasil uji statistik didapatkan peningkatan signifikan pada kelompok perlakuan dan kontrol. **Kesimpulan** : Pemberian inhalasi cairan rokok elektrik dapat meningkatkan kadar malondialdehid serum pada tikus. **Kata Kunci** : Radikal bebas, stress oksidatif, peroksidasi lipid, malondialdehid, cairan rokok elektrik.

### **ABSTRACT**

**Background** : Malondialdehyde is a biomarker of free radicals and oxidative stress in the body. Limited information indicates the need for research on the effect of inhalation of electronic cigarette fluid on malondialdehyde serum levels. **Aim** : To determine the effect of electronic cigarette liquid inhalation on rat's malondialdehyde serum levels. **Methods** : This study was an experimental study with post test only controlled group design research design. The study sample was 18 male Wistar rats (*rattus novergicus*), an average body weight of 130-230 gr, aged 2-3 months, which was obtained from the Biology Laboratory of FMIPA Unnes which was divided into three groups randomly namely one negative control group and two experimental group. Each group consisted of 6 Wistar rats. The negative control group received standard feed and the experimental group received standard feed and inhalation of electric cigarette liquid at a dose of 3ml per day with the provision of 2 times a day (2x 1.5ml). **Results**: There was an increase in serum malondialdehyde levels in both study groups where rat serum malondialdehyde concentration was higher in the P<sub>1</sub> treatment group (1.84 ± 0.13 µmol / L) than

in the P2 group ( $1.64 \pm 0.02 \mu\text{mol} / \text{L}$ ) and control group P0 ( $1.48 \pm 0.06 \mu\text{mol} / \text{L}$ ). Statistical test results obtained a significant increase in treatment and control groups. **Conclusion :** Inhalation of electric cigarette liquid can increase serum malondialdehyde levels in rats.

**Keywords:** Free radicals, oxidative stress, lipid peroxidation, malondialdehyde, electronic cigarette fluids.

## PENDAHULUAN

Rokok masih menjadi permasalahan global yang terus mengancam kesehatan masyarakat dunia. *World Health Organization* (WHO) tahun 2018 melaporkan bahwa merokok telah mematikan lebih dari 7 juta orang per tahun. Pada mulanya, kehadiran rokok ini ditujukan sebagai alternatif untuk menurunkan gejala *withdrawal* bagi pengguna rokok untuk berhenti merokok dengan cara menurunkan dosis nikotin secara perlahan. Namun, dalam prakteknya rokok elektrik mulai kehilangan perannya sebagai alternatif untuk berhenti merokok melainkan sebagai gaya hidup kekinian di kalangan masyarakat.<sup>1</sup>

Rokok elektrik dirancang untuk menghasilkan nikotin simultan melalui bentuk aerosol. Nikotin dalam rokok elektrik dilarutkan dalam pelarut organik yang tidak berbahaya, seperti gliserol dan propilen glikol, kemudian larutan tersebut diubah menjadi bentuk aerosol melalui pemanasan listrik yang dikendalikan

sehingga rokok elektrik mengandung sebagian besar nikotin dan fase gas dari pelarut. Berbeda dengan rokok konvensional yang tidak hanya mengandung nikotin dan turunan nitrosamin, asap rokok konvensional juga mengandung banyak (> 7.000) hasil samping pembakaran yang tidak sempurna seperti hidrokarbon polisiklik aromatik (PAH), amina aromatik, aldehyd, dan benzena, yang bersifat karsinogenik serta iritatif bagi manusia. Tingginya efek negatif yang ditimbulkan oleh rokok konvensional mendorong para peneliti untuk mencari alternatif pengganti rokok konvensional.<sup>2</sup>

Tampilan rokok elektrik yang *stylish*, modern dan memiliki variasi banyak rasa ini tidak hanya menarik perhatian para pengguna rokok konvensional melainkan juga kalangan remaja muda, anak-anak bahkan orang dewasa untuk mencicipi sensasi rasa rokok elektrik sehingga secara tidak langsung keberadaan rokok elektrik ini juga dapat meningkatkan tingkat penggunaan rokok elektrik di kalangan

remaja dan anak-anak.<sup>3</sup>

Penelitian Muthumalage *et al.* menunjukkan paparan rokok elektrik dapat menyebabkan stress oksidatif dan kerusakan jaringan paru. Penelitian Shields *et al.* menunjukkan paparan rokok elektrik dapat meningkatkan *reactive oxygen species* (ROS) yang merupakan radikal bebas pada tubuh.<sup>4</sup>

Radikal bebas merupakan molekul yang kehilangan satu buah elektron dari pasangan elektron bebasnya sehingga bersifat reaktif terhadap molekul disekitarnya. Ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan dalam tubuh dapat menyebabkan stress oksidatif seperti kerusakan sel dan jaringan tubuh. Salah satu marker dari radikal bebas adalah malondialdehid. Penelitian Solak *et al.* dan Kalra *et al.* menunjukkan terdapat peningkatan kadar malondialdehid pada pengguna rokok dibandingkan non pengguna rokok.<sup>5</sup>

Terbatasnya informasi yang menunjukkan kadar malondialdehid pada pengguna rokok elektrik mengindikasikan perlunya dilakukan penelitian mengenai pengaruh inhalasi cairan rokok elektrik terhadap kadar malondialdehid serum tikus.

## METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan di Laboratorium Jurusan Biologi Fakultas MIPA Universitas Negeri Semarang untuk tempat pemeliharaan serta perlakuan hewan coba. Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro untuk pengukuran dan analisis kadar malondialdehid (MDA) serum tikus. Penelitian dilakukan pada bulan April - Oktober 2018. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian *post test only controlled group design*. Subjek penelitian dibagi menjadi tiga kelompok secara acak yaitu satu kelompok kontrol negatif dan dua kelompok eksperimental. Tiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus Wistar. Kelompok kontrol negatif mendapat pakan standar dan kelompok percobaan mendapat pakan standar dan pemberian inhalasi cairan rokok elektrik dengan dosis 3ml per hari dengan ketentuan pemberian 2 kali sehari (2x 1.5ml). Populasi target penelitian ini adalah tikus Wistar.

Kriteria inklusi penelitian adalah tikus Wistar (*rattus novergicus*) jantan, berat badan rata-rata 130 – 230 gr, berumur 2-3 bulan, tikus dalam keadaan sehat dan aktif bergerak dan tidak terdapat kelainan

anatomi. Kriteria eksklusi penelitian adalah mati saat penelitian berlangsung. Variabel bebas adalah jenis cairan rokok elektrik. Variabel terikat adalah kadar MDA (radikal bebas) dalam tubuh tikus.

Sebelum diberi perlakuan, semua sampel diadaptasi serta diberi pakan standar selama 7 hari kemudian dibagi menjadi 3 kelompok secara *simple random sampling*, masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Selanjutnya, selama 14 hari masing-masing kelompok diberi perlakuan yang berbeda. Pada hari ke-15 dilakukan pengambilan sampel darah retrobarbital untuk dilakukan pemeriksaan kadar MDA serum.

**HASIL PENELITIAN**

Data primer yang didapatkan dilakukan uji normalitas data menggunakan uji *Saphiro-Wilk* untuk melihat sebaran distribusi data. Hasil pemeriksaan kadar MDA serum dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Perbedaan Kadar Malondialdehid Terhadap Inhalasi Cairan Rokok Elektrik

Sampel	Mean ± SD	Median (min-max)	p
K <sub>1</sub>	1,48 ± 0,06	1,49 (1,39 – 1,54)	0,002 <sup>§*</sup>
P <sub>1</sub>	1,84 ± 0,13	1,79 (1,75 – 2,08)	
P <sub>2</sub>	1,64 ± 0,02	1,65 (1,61 – 1,66)	

**Keterangan:**

Kadar malondialdehid serum dalam µmol/L:

K<sub>1</sub> : kelompok kontrol,

P<sub>1</sub> : kelompok perlakuan dengan inhalasi cairan rokok elektrik bernikotin,

P<sub>2</sub> : kelompok perlakuan dengan inhalasi cairan rokok elektrik non nikotin,\* Signifikan;

§ Kruskal Wallis, Data Bermakna (p<0,05).

Uji normalitas *Saphiro-Wilk* didapatkan pada kelompok K<sub>1</sub> (p= 0,192) dan P<sub>2</sub> (p=0,272) berdistribusi normal (p>0,05). Kelompok P<sub>1</sub> (p= 0,010) tidak berdistribusi normal (p<0,05) sehingga selanjutnya dilakukan uji alternatif non parametrik yaitu uji *Kruskal Wallis* untuk mengetahui perbedaan kadar MDA serum yang bermakna pada ketiga kelompok.

Uji *Kruskal Wallis* kadar MDA didapatkan interpretasi dimana terdapat perbedaan kadar MDA yang bermakna pada 3 kelompok dengan nilai p=0,002 sehingga uji beda antar kelompok dengan menggunakan analisis *Mann Whitney U* yang merupakan uji perbandingan antar kelompok perlu dilakukan untuk menguji perbedaan *mean* antara 1 kelompok atau perlakuan dengan perlakuan lainnya, dengan nilai derajat kemaknaan adalah apabila p≤0,05 pada interval kepercayaan 95%.

**Tabel 2.** Perbedaan Kadar Malondialdehid Antar Kelompok (Uji *Post Hoc*)

Kelompok	P1	P2
K <sub>1</sub>	0,009 <sup>‡*</sup>	0,009 <sup>‡*</sup>
P1	–	0,009 <sup>‡*</sup>

Keterangan : \* Signifikan; ‡ Mann Whitney

Dari tabel uji *Mann Whitney U* didapatkan kadar MDA pada kelompok K<sub>1</sub> terhadap P<sub>1</sub> mempunyai nilai  $p = 0,009$  ( $p < 0,05$ , signifikan); kelompok K<sub>1</sub> terhadap P<sub>2</sub> mempunyai nilai  $p = 0,009$  ( $p < 0,05$ , signifikan); dan kelompok P<sub>1</sub> terhadap P<sub>2</sub> mempunyai nilai  $p = 0,009$  ( $p < 0,05$ , signifikan).

## DISKUSI

Pemberian inhalasi cairan rokok elektrik bernikotin dan non nikotin bertujuan untuk mengetahui kadar radikal bebas yang terkandung dalam serum tikus dengan menggunakan malondialdehid sebagai biomarker dari peroksidasi lipid dan radikal bebas. Kelompok kontrol (K<sub>1</sub>) yaitu kelompok tikus yang tidak diberi perlakuan pada penelitian ini dijadikan sebagai parameter nilai normal malondialdehid serum. Kelompok perlakuan P<sub>1</sub> merupakan kelompok tikus yang diberi inhalasi cairan rokok elektrik 3 mg nikotin dengan frekuensi pemberian 2 kali sehari dengan

dosis 2 x 1.5 mL selama 14 hari. Kelompok perlakuan P<sub>2</sub> merupakan kelompok tikus yang diberi inhalasi cairan rokok elektrik non nikotin dengan frekuensi pemberian 2 kali sehari dengan dosis 2 x 1.5 mL selama 14 hari. Pada penelitian ini ditemukan bahwa konsentrasi kadar malondialdehid serum tikus lebih tinggi pada kelompok perlakuan P<sub>1</sub> ( $1,84 \pm 0,13 \mu\text{mol/L}$ ) dibandingkan kelompok P<sub>2</sub> ( $1,64 \pm 0,02 \mu\text{mol/L}$ ) dan kelompok kontrol K<sub>1</sub> ( $1,48 \pm 0,06 \mu\text{mol/L}$ ). Perbedaan median kadar MDA serum kelompok kontrol negatif (K<sub>1</sub>), kelompok perlakuan 1 (P<sub>1</sub>), dan kelompok perlakuan 2 (P<sub>2</sub>) pada penelitian ini diperoleh hasil yang signifikan.

Kadar malondialdehid yang tinggi pada kelompok tikus yang diberi paparan inhalasi cairan rokok elektrik non nikotin dapat disebabkan oleh karena kandungan utama cairan rokok elektrik meliputi propilen glikol, gliserin dan perasa (*flavouring agents*). Propilen glikol merupakan komposisi utama dalam cairan rokok elektrik yang berfungsi untuk menghasilkan aerosol. Propilen glikol berisiko membahayakan kesehatan tubuh seperti dalam jangka pendek di ruangan tertutup ( $309 \text{ mg/m}^3$  per menit) dapat

menyebabkan iritasi pada mata, tenggorokan dan pernafasan. Gliserin juga merupakan komposisi utama cairan rokok elektrik yang berfungsi untuk menghasilkan aerosol. Penelitian McCauley menunjukkan bahwa penggunaan rokok elektrik berbahan dasar gliserin (*glycerine-based oil*) dapat menyebabkan *lipid pneumonia*. Pemanasan cairan rokok elektrik mengandung gliserin juga menghasilkan senyawa kimia seperti formaldehid dan akrolein yang berbahaya bagi tubuh.<sup>6,7</sup>

Bahan perasa (*flavouring agents*) yang terkandung dalam cairan rokok elektrik juga dapat membahayakan tubuh manusia dimana dalam penelitian Muthumalage *et al* menyebutkan bahwa paparan inhalasi cairan rokok elektrik yang mengandung bahan perasa menghasilkan senyawa kimia berbahaya seperti diasetil, *cinnamaldehyd*, *asetoin*, *pentanedion*, *o-vanilin*, *maltol* dan *coumarin* berhubungan dengan stress oksidatif, inflamasi, produksi ROS, kerusakan sel dan jaringan, kerusakan mukosiliaris serta kerusakan DNA baik pada mencit, tikus maupun manusia. Sel yang diberi paparan rokok elektrik dengan perasa (*flavoring chemicals*) menunjukkan peningkatan produksi radikal bebas (ROS)

dan peningkatan yang signifikan terhadap kadar H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pencampuran beberapa variasi rasa menghasilkan toksisitas dan kadar radikal bebas yang lebih tinggi dibandingkan dengan pemberian satu rasa (*individual flavors*).<sup>8</sup>

Aerosol yang dihasilkan dari pembakaran cairan rokok elektrik mengandung bahan kimia seperti asetaldehid, aseton, akrolein, *benzene*, *cadmium*, kromium, dietilen glikol, formaldehid, *isoprene*, nikel, fenol, polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH), propanal, propilen glikol, toluen dan bahan kimia lainnya.<sup>9</sup>

Kadar malondialdehid yang tinggi pada kelompok tikus yang diberi paparan inhalasi cairan rokok elektrik nikotin selain disebabkan oleh kandungan propilen glikol, gliserin, perasa (*flavouring agents*) dalam cairan rokok elektrik juga dapat disebabkan oleh kandungan nikotin serta produk sampingan nikotin. Penelitian Mishra *et al* menunjukkan bahwa nikotin memiliki beberapa efek merugikan bagi tubuh seperti nikotin dapat menurunkan respon imunitas, memicu proliferasi sel, apoptosis, mutasi DNA yang dapat memicu kanker.<sup>10</sup>

Pemanasan cairan rokok elektrik yang mengandung nikotin menghasilkan aerosol yang dapat mengantarkan nikotin tanpa membakar tembakau. Penelitian Lee Hyun Wook *et al* menunjukkan bahwa aerosol cairan rokok elektrik yang mengandung nikotin dapat menginduksi kerusakan DNA pada paru-paru, kandung kemih dan jantung tikus. Aerosol cairan rokok elektrik bernikotin juga dapat mengurangi fungsi perbaikan DNA dan protein di paru-paru. Nikotin dan produk nitrosasinya yaitu 4- (*methylnitrosamine*) -1-(3-pyridyl) -1-butanone (NNAL) dapat menyebabkan mutasi, menghambat perbaikan DNA serta bersifat karsinogen.<sup>11</sup>

Sekitar 80% nikotin aerosol yang dihirup langsung dimetabolisme menjadi *coitine* yang kemudian diekskresikan ke dalam aliran darah dan selanjutnya diekskresikan melalui urin. *Coitine* umumnya diyakini tidak beracun dan tidak karsinogenik. Namun sebagian kecil (<10%) nikotin yang dihirup dimetabolisme menjadi nitrosamin yang kemudian dimetabolisme menjadi *N-nitrosornicotine* (NNN) dan *nicotine derived nitrosamine ketone* (NNK).<sup>11,12</sup>

*Nicotine derived nitrosamine ketone*

(NNK) secara lebih lanjut dimetabolisme dan secara spontan terdegradasi menjadi *methyl-diazohydroxide* (MDOH), *pyridyl-butyl derived* (PBD) dan formaldehid sedangkan NNN terdegradasi menjadi hidroksil atau *keto pyridyl-butyl derived* (keto PBD). MDOH dapat memetabolisme deoksiguanosin dan timidin dalam DNA serta menginduksi kerusakan DNA. Formaldehid yang diinduksi nitrosamin serta *pyridyl-butyl derived* (PBD) dapat menginduksi kerusakan DNA. NNK juga dapat menginduksi  $\gamma$ -OH-PdG (*gamma-hydroxypropanodeoxyguanosine*) melalui metabolitnya yaitu formaldehid yang dapat memicu peroksidasi lipid dan menghasilkan *acrolein* serta produk samping asetaldehid.<sup>11,12</sup>

Salah satu marker radikal bebas dalam tubuh adalah malondialdehid. Inhalasi aerosol cairan rokok elektrik dapat meningkatkan produksi radikal bebas dalam tubuh. Kadar yang terlalu banyak di dalam tubuh menyebabkan terjadinya ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan sehingga dapat merusak jaringan normal dan menyebabkan stress oksidatif pada tubuh. Peroksidasi lipid di dalam tubuh terjadi sebagai respon dari

radikal bebas yang menghasilkan produk akhir berupa malondialdehid. Radikal bebas yang dihasilkan dari pemanasan cairan rokok elektrik dapat meningkatkan peroksidasi lipid dan stress oksidatif sel dan jaringan serta kandungan radikal bebas dalam jumlah besar dapat menyebabkan gangguan produksi DNA, lapisan lipid pada dinding sel, pembuluh darah, kerusakan sel dan kemampuan sel untuk beradaptasi terhadap lingkungannya.<sup>13</sup>

## **SIMPULAN DAN SARAN**

### **Simpulan**

Terdapat peningkatan kadar malondialdehid pada kelompok tikus P<sub>1</sub> yang diberi inhalasi cairan rokok nikotin dibandingkan kelompok kontrol. Terdapat peningkatan kadar malondialdehid pada kelompok tikus P<sub>2</sub> yang diberi inhalasi cairan rokok non nikotin dibandingkan kelompok kontrol. Kadar malondialdehid pada kelompok tikus P<sub>1</sub> paling tinggi dibandingkan kelompok tikus P<sub>2</sub> dan kelompok kontrol.

### **Saran**

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh inhalasi cairan rokok elektrik bernikotin dan non nikotin

terhadap kadar MDA serum setelah diberikan dosis bertingkat.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. World Health Organization. WHO Report On The Global Tobacco Epidemic 2013. United States; 2013.
2. Canistro D, Vivarelli F, Cirillo S, Marquillas CB, Lazzaretti M, Laura M, et al. E-cigarettes Induce Toxicological Effects That Can Raise The Cancer Risk. *Nat Sci J*. 2017;1(1):1–9.
3. Damayanti A. Penggunaan Rokok Elektronik di Komunitas Personal Vaporizer Surabaya. *J FKM Univ Airlangga*. 2016;1(1):250–61.
4. Shields P, Berman M, Brasky T, Freudenheim J, Mathe E, McElroy J, et al. A Review of Pulmonary Toxicity of Electronic Cigarettes In the Context of Smoking: A Focus On Inflammation. *Cancer Epidemiol Biomark Prev J*. 2017;1(1):1–41.
5. Solak Z, Parıldar G, Çok Z, Özmen D, Bayındır U, Kabarog C. Effect of different levels of cigarette smoking on lipid peroxidation , glutathione enzymes and paraoxonase 1 activity in



- healthy people. *Clin Exp Med.* 2005;1(1):99–105.
6. Schaller K, Ruppert L, Kahnert S, Bethke C, Nair U, Langer M. Tobacco Prevention and Tobacco Control Electronic Cigarettes: An Overview. Kahnert S, editor. Vol. 19. German: German Cancer Research Center; 2013. 1-11 p.
  7. McCauley L, Markin C, Hosmer D. An Unexpected Consequence of Electronic Cigarette Use. *Chest Postgrad Educ Cent J.* 2012;141(4):1110–3.
  8. Muthumalage T, Prinz M, Ansah KO, Gerloff J, Sundar IK. Inflammatory and Oxidative Responses Induced by Exposure to Commonly Used e-Cigarette Flavoring Chemicals and Flavored E-Liquids without Nicotine. *Front Psysiology J.* 2018;8(1):1–13.
  9. Schaller K, Ruppert L, Kahnert S, Bethke C, Nair U, Langer M. Tobacco Prevention and Tobacco Control Electronic Cigarettes: An Overview. Kahnert S, editor. Vol. 19. German: German Cancer Research Center; 2013. 1-11 p.
  10. Mishra A, Chaturvedi P, Datta S, Sinukumar S, Joshi P, Garg A. Harmful Effects Of Nicotine. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2015;36(1):24–9.
  11. Lee H, Park S, Weng M, Wang H, Huang WC, Lepor H. E-cigarette Smoke Damages DNA and Reduces Repair Activity In Mouse Lung , Heart , and Bladder As Well As In Human Lung and Bladder Cells. *PNAS Plus J.* 2017;1(1):1–10.
  12. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid Peroxidation : Production , Metabolism , and Signaling Mechanisms of Lipid Peroxidation : Production , Metabolism , and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Biochem Mol Biol Sev Univ J.* 2014;1(1):1–32.
  13. Goel R, Durand E, Trushin N, Prokopczyk B, Foulds J, Elias RJ, et al. Highly Reactive Free Radicals in Electronic Cigarette Aerosols. *Am Chem Soc J.* 2015;1(1):1–3.