



Homepage Journal: <https://jurnal.unismuhpalu.ac.id/index.php/JKS>

Literature Review: Risiko Penyakit Paru pada Pengguna Vape

Literature Review: Risk of Lung Disease in Vape Users

Isyarani Amelia Piator Pangaribuan¹, Nur Afifah Sajidah², Muhammad Alfares Madopi³, Nalar Fakhrurozi Moridu⁴, Abdul Rahman Bahmid⁵

^{1,2,3,4,5}Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Negeri Gorontalo, Jl. Jenderal Sudirman Kota Gorontalo – No.6 – Provinsi Gorontalo

*Corresponding Author: E-mail: driveisyarani@gmail.com

Artikel Review

Article History:

Received: 22 Sep, 2025

Revised: 16 Nov, 2025

Accepted: 18 Dec, 2025

Kata Kunci:

Rokok Elektrik, Vape, Popcorn Lung, Bronchiolitis Obliterans, PPOK, Kanker Paru, Tuberkulosis Paru, Asma, Aerosol, Diacetyl, Acetyl Propionyl

Keywords:

Electronic Cigarettes, Vape, Popcorn Lung, Bronchiolitis Obliterans, COPD, Lung Cancer, Pulmonary Tuberculosis, Asthma, Aerosol Exposure, Diacetyl, Acetyl Propionyl

DOI: [10.56338/jks.v8i12.9632](https://doi.org/10.56338/jks.v8i12.9632)

ABSTRAK

Penggunaan rokok elektrik (vape) meningkat pesat pada remaja dan dewasa muda, memunculkan kekhawatiran terkait dampaknya terhadap kesehatan paru. Selain risiko popcorn lung (bronchiolitis obliterans) akibat paparan senyawa seperti *diacetyl*, *acetyl propionyl* dan *2,3-pentanedione*, penggunaan vape juga dikaitkan dengan PPOK, kanker paru, TB paru, dan perburukan asma melalui mekanisme inflamasi dan toksisitas aerosol. Penelitian ini merupakan *narrative literature review* yang menelusuri artikel dari PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar periode 2020–2025. Literatur dipilih berdasarkan relevansi dengan efek toksik vape terhadap saluran napas dan penyakit paru. Tinjauan menunjukkan bahwa paparan kronis terhadap zat flavoring berpotensi menyebabkan iritasi, inflamasi, dan fibrosis bronkiolus yang menyerupai popcorn lung. Vape juga meningkatkan risiko PPOK melalui inflamasi kronik dan stres oksidatif, serta berpotensi memicu kanker paru akibat kerusakan DNA dan perubahan epigenetik. Selain itu, paparan aerosol dapat menurunkan imunitas lokal sehingga meningkatkan kerentanan terhadap TB paru, serta memperberat gejala asma melalui peningkatan hiperresponsivitas bronkus. Penggunaan rokok elektrik tidak hanya berisiko menyebabkan bronchiolitis obliterans, tetapi juga berkontribusi terhadap berbagai penyakit paru lain yang berdampak signifikan. Pengawasan terhadap komponen e-liquid dan edukasi masyarakat perlu diperkuat untuk mencegah dampak kesehatan jangka panjang.

ABSTRACT

The rising use of electronic cigarettes (vapes) among adolescents and young adults has raised concerns regarding their impact on respiratory health. Beyond the risk of popcorn lung (bronchiolitis obliterans) caused by exposure to chemicals such as diacetyl, acetyl propionyl dan 2,3-pentanedione, vaping has also been associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), lung cancer, pulmonary tuberculosis (TB), and asthma exacerbation through inflammatory and toxic aerosol mechanisms. This study is a narrative literature review that examined articles from PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar

published between 2020 and 2025. Literature was selected based on its relevance to the toxicological effects of vaping on the airways and pulmonary disease outcomes. The review shows that chronic exposure to flavoring chemicals may induce irritation, inflammation, and small airway fibrosis consistent with popcorn lung. Vaping has also been linked to increased COPD risk through chronic inflammation and oxidative stress, and may contribute to lung cancer development via DNA damage and epigenetic alterations. Additionally, aerosol exposure can impair local immunity, increasing susceptibility to pulmonary TB, and exacerbate asthma by enhancing bronchial hyperresponsiveness. Vaping poses risks not only for bronchiolitis obliterans but also for several other significant respiratory diseases. Stronger regulation of e-liquid components and public health education are needed to mitigate long-term health risks.

PENDAHULUAN

Indonesia masih menjadi salah satu negara dengan jumlah perokok terbesar di dunia. Berdasarkan Survei Tembakau Dewasa Global (GATS) Indonesia 2021 yang dikeluarkan oleh World Health Organization (WHO) dan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI), tercatat bahwa 34,5% penduduk dewasa Indonesia, atau sekitar 70,2 juta orang, merupakan pengguna aktif produk tembakau. Dari jumlah tersebut, 65,5% adalah pria dan 3,3 % wanita, sehingga menempatkan Indonesia sebagai salah satu negara dengan tingkat perokok pria tertinggi secara global (WHO, 2024). Lebih memprihatinkan, Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 mencatat bahwa 7,4% dari perokok aktif adalah anak-anak berusia 10–18 tahun, yang menunjukkan kecenderungan meningkatnya perokok muda di negara ini (Kemenkes RI, 2023). Data ini menandakan bahwa merokok masih merupakan praktik sosial yang kuat dan menjadi hambatan utama dalam pengendalian konsumsi tembakau di tingkat nasional.

Tingginya angka perokok secara proporsional berkaitan dengan meningkatnya beban penyakit akibat tembakau. WHO (2022) melaporkan bahwa lebih dari 230.000 kematian di Indonesia setiap tahun disebabkan oleh penyakit yang langsung terkait dengan rokok, seperti penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), kanker paru, penyakit jantung iskemik, dan stroke. Selain itu, kebiasaan merokok juga meningkatkan risiko tuberkulosis (TB) paru serta memperburuk kondisi asma. Hal ini menunjukkan bahwa rokok tidak hanya berdampak pada perokok aktif, tetapi juga pada perokok pasif yang ikut terpapar asap rokok di lingkungan sekitar (Agostini et al., 2024).

Dalam beberapa tahun terakhir, kebiasaan masyarakat mulai bergeser dari rokok konvensional ke rokok elektrik (vape). Produk ini sering dipromosikan sebagai alternatif yang dianggap lebih aman karena tidak menghasilkan asap pembakaran tembakau. Rokok elektrik bekerja dengan memanaskan cairan (e-liquid) yang berisi propilen glikol, gliserin, nikotin, dan bahan perasa (flavouring agents) menjadi aerosol yang dihirup. Popularitasnya meningkat pesat di kalangan remaja dan dewasa muda. Penelitian Wirajaya (2024) menunjukkan bahwa alasan utama penggunaan vape adalah rasa penasaran, pengaruh teman sebaya, dan pandangan bahwa vape lebih modern serta tidak berbahaya. Namun, persepsi ini salah karena berbagai penelitian menunjukkan bahwa vape tetap mengandung zat toksik yang merusak sistem pernapasan (Selya et al., 2025).

Rokok elektrik memang tidak menghasilkan tar sebanyak rokok biasa, tetapi aerosolnya tetap mengandung partikel halus, logam berat seperti nikel dan timbal, serta senyawa karbonil beracun seperti formaldehida dan asetaldehida. Selain itu, bahan perasa seperti diacetyl dan 2,3-pentanedione yang ditemukan dalam cairan vape diketahui dapat menyebabkan bronchiolitis obliterans, dikenal sebagai “popcorn lung” (Allen et al., 2015; Kreiss, 2019). Penyakit ini ditandai oleh penyempitan bronkiolus akibat inflamasi kronik, menyebabkan sesak napas, batuk kering, dan penurunan fungsi paru yang tidak reversibel. Kajian terbaru oleh Bozier et al. (2020) juga membuktikan bahwa paparan aerosol diacetyl pada hewan percobaan dapat menyebabkan fibrosis dan kerusakan permanen pada saluran napas kecil.

Selain popcorn lung, paparan jangka panjang terhadap zat beracun dalam asap rokok dan aerosol vape juga menjadi penyebab utama penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). PPOK merupakan penyakit dengan obstruksi aliran udara yang progresif akibat inflamasi kronik pada saluran napas dan kerusakan alveolus. Meta-analisis terbaru oleh Agostini et al. (2024) menunjukkan bahwa penggunaan rokok elektrik pada individu non-perokok meningkatkan risiko PPOK hingga 1,5 kali dibanding populasi normal. Hasil penelitian serupa di Indonesia juga menemukan bahwa perilaku merokok menurunkan kualitas hidup pasien PPOK secara signifikan (Fazmi et al., 2025).

Paparan kronik terhadap asap rokok dan vape juga meningkatkan risiko kanker paru. Senyawa karsinogenik seperti polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH), nitrosamin, dan formaldehida dapat menimbulkan mutasi DNA pada sel epitel bronkus yang memicu karsinogenesis (Artanto & Riyadi, 2023). Sebuah tinjauan sistematis oleh Selya et al. (2025) mengonfirmasi adanya hubungan potensial antara penggunaan rokok elektrik dengan peningkatan risiko kanker paru, terutama akibat stres oksidatif dan perubahan epigenetik yang serupa dengan efek rokok konvensional.

Selain penyakit non-infeksi, merokok juga berkaitan erat dengan tuberkulosis paru (TB paru). Asap rokok menurunkan fungsi makrofag alveolar dan sistem imun lokal paru, sehingga meningkatkan risiko infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Studi oleh Perdamenta et al. (2023) menemukan bahwa pasien TB yang memiliki riwayat merokok berisiko lebih tinggi mengalami lesi kavitas paru, sedangkan penelitian lain oleh Jurnal Respirologi Indonesia (2024) menunjukkan bahwa riwayat merokok meningkatkan kemungkinan kegagalan pengobatan fase intensif pada pasien TB.

Sementara itu, pada penderita asma, baik rokok tembakau maupun rokok elektrik dapat memperburuk kondisi dengan meningkatkan hiperresponsivitas bronkus. Aerosol vape menstimulasi pelepasan sitokin proinflamasi yang memperberat obstruksi saluran napas. Meta-analisis oleh Liu et al. (2022) menemukan bahwa penggunaan e-cigarette meningkatkan risiko asma sebesar 36%, bahkan pada individu tanpa riwayat merokok sebelumnya. Hal ini menunjukkan bahwa klaim “vape lebih aman” tidak memiliki dasar ilmiah yang kuat.

Secara keseluruhan, baik rokok tembakau maupun rokok elektrik sama-sama memberikan dampak buruk terhadap kesehatan paru. Paparan jangka panjang terhadap kedua produk tersebut berpotensi menimbulkan popcorn lung, PPOK, kanker paru, TB paru, dan asma, yang semuanya berkontribusi terhadap meningkatnya morbiditas dan mortalitas di Indonesia.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Ringkasan Literatur Dampak Vaping terhadap Kesehatan Paru

Judul	Penulis & Tahun	Hasil	Kesimpulan
Popcorn Lung: The E-Disease	Rituraj Gaur & Gaja Ram (2021)	Paparan diacetyl (zat pemberi rasa mentega) pada cairan popcorn dan e-cigarette; juga dapat disebabkan oleh bahan kimia lain seperti formaldehida, amonia, nitrogen oksida, dan logam berat dari asap las Diacetyl ditemukan pada 39 dari 51 sampel cairan vape (studi AS 2016). Walau belum ada bukti kuat	Popcorn lung merupakan komplikasi paru yang potensial akibat paparan flavor vape, terutama diacetyl. Pencegahan utama adalah menghindari inhalasi zat flavor sintetis pada e-cigarette.

		secara klinis bahwa vaping langsung menyebabkan <i>popcorn lung</i> , risiko tetap ada karena inhalasi flavor kimia berbahaya.	
Vaping and Lung Inflammation and Injury	Jin-Ah Park, Laura E. Crotty Alexander, David C. Christiani (2022)	Bahan kimia penyebab utama: Diacetyl dan 2,3-pentanedione ditemukan dalam berbagai cairan vape (flavored e-liquids).	Penggunaan rokok elektrik terutama dengan cairan beraroma yang mengandung diacetyl dapat menyebabkan bronchiolitis obliterans (<i>popcorn lung</i>) akibat peradangan dan fibrosis progresif pada bronkiolus.
Vaping Associated Constrictive Bronchiolitis	Liam Carey et al. (2024)	Pajanan diacetyl dan analognya dalam cairan e-cigarette menyebabkancedera toksik pada bronkiolus — mirip dengan “ <i>popcorn lung</i> ” pada pekerja pabrik popcorn	Vaping dapat menyebabkan kerusakan jalan napas kecil yang irreversibel; dokter perlu mempertimbangkan riwayat penggunaan e-cigarette pada pasien dengan obstruksi paru tetap.
Berhenti Merokok	Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), 2024	Penggunaan Rokok elektrik akan berdampak pada kerusakan endotel dan berkomplikasi terjadi: 1. Iritasi dan inflamasi saluran pernapasan Gejala akut yang sering dilaporkan oleh pengguna vape dikarenakan Propylen Glycol (PG) dan Vegetable Glycol (VG) yang dimana membuat iritasi saluran pernapasan	zat pada vape seperti Propylen Glycol (PG) dan Vegetable Glycol (VG) dapat membuat iritasi pada saluran pernapasan dan akan berkomplikasi menjadi asma karena inflamsi yang membuat obstruktif pada saluran pernapasan kemudian untuk kasus pneumothorax belum

		atas berupa rasa kering, batuk, rasa terbakar, nyeri saat menarik napas pada saluran hidung dan tenggorokan. 2. Asma zat-zat terlarut dalam e-liquid menjadi faktor terjadinya inflamasi yang mengakibatkan obstruksi jalan nafas. 3. Pneumothorax Kasus terjadinya pneumothorax pada vaping belum diketahui. Akan tetapi teknik inhalasi “dripping” diduga menjadi faktor resiko pada pneumothorax. Dripping adalah teknik di mana e-liquid diuapkan secara langsung melalui aplikasi ke kumparan alat penyemprot untuk menghasilkan yang lebih kuat rasa, awan uap yang lebih tebal, dan 'rasa yang lebih kuat di tenggorokan'. Dripping dapat menyebabkan terhirupnya uap bersuhu lebih tinggi dan paparan produk samping beracun non-nikotin seperti bahan mudah menguap aldehida (formaldehida) dalam konsentrasi beracun.	ditemukannya faktor resiko terkait vape akan tetapi saat ini diduga teknik inhalasi “dripping” merupakan faktor resiko terjadinya pneumothorax.
Vaping, Smoking and Lung Cancer Risk: A Case–Control Study in Central Ohio	Bittoni, M. A., dkk. (2024)	1. Kanker Merokok yang dikombinasikan dengan vaping	

		berpotensi terjadinya kanker paru 3-4 kali lipat dari yang hanya merokok tanpa kombinasi dengan vaping.	
Association of Electronic Cigarette Use and Risk of COPD: A Systematic Review and Meta-analysis	M. Shabil, A. Malvi, dkk. (2025)	1. PPOK Jurnal ini membahas 17 hasil studi kemudian membagi potensi ppok menjadi 3 kelompok yaitu, mantan pengguna rokok elektrik berpotensi terkena ppok sebesar 76,6% lebih besar, lalu diikuti oleh pengguna saat ini yang berpotensi terkena ppok sebesar 47,3% dan pernah menggunakan rokok elektrik sebesar 38,8%. Akan tetapi perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait tes spirometri dan juga durasi paparan dari rokok elektrik. 2. TB Paru Nikotin pada rokok elektrik dapat menyebabkan inflamasi sehingga rentan terpapar bakteri seperti, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (MTB). Asap pada rokok elektrik dapat mengganggu proses fagositosis makrofag THP-1 terhadap MTB sehingga sistem imun yaitu makrofag	Rokok elektrik berkontribusi terhadap peningkatan risiko PPOK dan TB paru, meskipun diperlukan penelitian lanjutan.

		melemah terhadap infeksi dari TB.	
--	--	-----------------------------------	--

Rokok elektrik merupakan sebuah inovasi produk dari rokok konvensional yang sudah terdistribusi luas terutama pada remaja hingga dewasa di seluruh dunia. Seringkali produk ini digunakan sebagai pengganti rokok konvensional sebagai upaya berhenti merokok padahal efek yang ditimbulkan tak jauh berbeda. Produk ini mengandung unsur berbahaya pada logam, hingga uap rokok yang bersifat toksik. Paparan zat toksik dari rokok elektrik yang masuk secara terus menerus menyebabkan gangguan pada epitel pernafasan sehingga memicu timbulnya penyakit seperti *popcorn lung disease*, asma, PPOK, bahkan kanker paru akibat reaksi inflamasi yang terjadi.

Penggunaan rokok elektrik tak hanya berhubungan dengan penyakit kronik, gejala awal juga dapat muncul seperti batuk, sesak saat latihan seringkali dilaporkan oleh pengguna rokok elektrik. Hal ini diakibatkan oleh zat-zat toksik yang terhirup kedalam saluran pernafasan. Jika berlangsung lama, gejala bisa memberat seiring terjadinya penurunan fungsi atau kapasitas paru akibat paparan toksik dari aktivitas rokok elektrik.

Bronkiolitis obliterans atau yang dikenal dengan *popcorn lung disease* merupakan penyakit paru serius dan bersifat *irreversible*. Penyakit ini umumnya disebabkan oleh paparan zat kimia *diacetyl* yang bersifat toksik pada saluran nafas sehingga menginduksi terjadinya inflamasi bronkial. Selain *diacetyl*, penyebab lain seperti 2,3-pentanedione, *acetyl propionyl*, formaldehida, dan zat kimia lain yang terkandung dalam rokok elektrik juga dapat meningkatkan prevalensi *popcorn lung disease*. Menurut studi AS tahun 2016, senyawa *diacetyl* ditemukan pada 39 dari 51 sampel cairan *liquid*. Hasil studi tersebut menguatkan teori bahwa pada rokok elektrik mengandung senyawa *diacetyl* yang dapat menyebabkan cedera toksik pada saluran nafas.

Aktivitas rokok elektrik atau orang dengan paparan inhalasi *diacetyl* dapat menyebabkan inflamasi bronkial sehingga terjadi obstruksi (penyempitan) saluran nafas. Pada pengguna rokok elektrik dalam jangka waktu lama meningkatkan produksi *neutrofil elastase* dan *matrix metalloprotease* yang kemudian memicu reaksi inflamasi kronik. Reaksi ini menjadi patogenesis awal berbagai penyakit obstruksi saluran nafas seperti asma, bronkitis kronik, PPOK, bahkan eksaserbasi ketiga penyakit ini pada beberapa temuan.

Cairan *liquid* pada beberapa produk mengandung logam seperti Nikel, Sodium, Bromida, Besi dan Cobalt. Tak hanya pada *liquid*, logam seperti Nichrome (NiCr) dan stainless steel terkandung dalam coil rokok elektrik. Saat aktivitas vaping, terjadi proses pemanasan coil yang membuat kandungan logam berpindah ke aerosol. Pada penelitian didapatkan kadar Nikel dan Kromium pada aerosol rokok elektronik sejumlah 50 ng dalam 100 puff. Berdasarkan International Agency for Research on Cancer (IARC) telah mengklasifikasikan Nikel dan Kromium sebagai zat karsinogen bagi manusia. Ketika zat ini terhirup dapat memicu peradangan kronik dan risiko kanker paru.

Beberapa laporan kasus menyebutkan bahwa penggunaan rokok elektrik diduga meningkatkan risiko terjadinya pneumothorax. Hal ini dianalisis berdasarkan beberapa faktor seperti teknik inhalasi “dripping”. Teknik inhalasi tersebut berisiko menyebabkan terhirupnya udara dingin serta formaldehida yang beracun. Meskipun hingga saat ini masih belum ditemukan mekanisme terjadinya pneumothorax akibat penggunaan rokok elektrik, namun penggunaan alat ini tetap mengundang berbagai penyakit pernafasan yang mengganggu kualitas hidup serta mengancam nyawa manusia.

KESIMPULAN

Penggunaan rokok elektrik (vape) terbukti memiliki risiko kesehatan yang signifikan terhadap sistem pernapasan, termasuk potensi terjadinya popcorn lung (bronkiolitis obliterans), asma, PPOK, kanker paru, penurunan imunitas lokal yang dapat meningkatkan kerentanan terhadap TB paru, serta kemungkinan pneumothorax akibat teknik inhalasi tertentu. Kandungan aerosol vape yang berisi *diacetyl*, 2,3-pentanedione, logam berat seperti nikel dan kromium, serta senyawa toksik lainnya, dapat

menimbulkan iritasi, inflamasi kronik, fibrosis, dan kerusakan jalan napas jangka panjang. Oleh karena itu, diperlukan peningkatan edukasi kepada masyarakat untuk menghilangkan anggapan keliru bahwa vape adalah alternatif yang aman, sekaligus meningkatkan regulasi terkait komposisi serta peredarannya. Tenaga kesehatan perlu mengidentifikasi riwayat penggunaan vape pada pasien dengan keluhan pernapasan, dan upaya berhenti merokok sebaiknya dilakukan melalui metode yang terbukti efektif, bukan dengan beralih ke vape. Selain itu, penelitian lebih lanjut mengenai mekanisme toksikologis dan dampak jangka panjang vape sangat diperlukan. Secara keseluruhan, masyarakat dianjurkan untuk menghindari penggunaan vape maupun rokok konvensional demi mencegah dampak buruk terhadap kesehatan paru.

DAFTAR RUJUKAN

- Alberg, A. J., Brock, M. V., & Samet, J. M. (2022). Epidemiology of lung cancer: Recent trends and advances. *The Lancet Respiratory Medicine*, 10(3), 251–266.
- Allen, J. G., Flanigan, S. S., LeBlanc, M., et al. (2015). Flavoring chemicals in e-cigarettes: Diacetyl, 2,3-pentanedione, and acetoin in a sample of 51 products. *Environmental Health Perspectives*, 124(6), 733–739.
- Bozier, J., et al. (2020). The evolving landscape of e-cigarettes: A systematic review of recent evidence. *Respirology*, 25(10), 1016–1030.
- Chun, L. F., Moazed, F., Calfee, C. S., Matthay, M. A., & Gotts, J. E. (2020). Pulmonary toxicity of e-cigarettes. *European Respiratory Journal*, 55(2), 1901858.
- Clapp, P. W., et al. (2022). E-cigarette aerosols activate proinflammatory pathways in airway epithelial cells. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 323(1), L12–L22.
- Conklin, D. J., et al. (2022). Chronic e-cigarette aerosol exposure induces DNA damage and dysregulated repair in lung cells. *Toxicological Sciences*, 189(1), 68–82.
- Ghosh, A., et al. (2023). Metal and carbonyl exposure from electronic cigarettes. *Frontiers in Public Health*, 11, 1132847.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). (2024). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD.
- Kreiss, K. (2019). Occupational bronchiolitis obliterans (“popcorn lung”): Current understanding and research needs. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 25(2), 159–167.
- Lee, H. W., et al. (2023). E-cigarette use and early lung function decline: Evidence from a cohort study. *Chest*, 164(2), 456–467.
- Lin, H. H., et al. (2021). Smoking and tuberculosis: Epidemiology and pathogenesis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 25(9), 738–745.
- Shah, S. D., et al. (2021). Diacetyl exposure from flavored e-cigarettes and respiratory health risks. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 34(6), 383–391.
- Tashkin, D. P., & Miravitlles, M. (2020). Smoking and chronic obstructive pulmonary disease: Pathophysiology and management. *Chest*, 158(3), 1015–1024.
- Wang, Q., et al. (2021). Toxic chemical constituents in e-cigarette aerosols: Implications for health risk. *Thorax*, 76(9), 892–901.
- Zhou, Y., et al. (2022). Association between smoking and tuberculosis infection: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 75(5), e1320–e1330.