Pasivno pušenje u kućnih ljubimaca

Buriša, Mateja

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:178:104378

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Veterinary Medicine - Repository of PHD, master's thesis

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
VETERINARSKI FAKULTET

Mateja Buriša

PASIVNO PUŠENJE U KUĆNIH LJUBIMACA

Diplomski rad

Zagreb, 2018.

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za fiziologiju i radiobiologiju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Predstojnik Zavoda za fiziologiju i radiobiologiju: prof. dr. sc. Suzana Milinković Tur

Mentor: Doc. dr. sc. Ana Shek Vugrovečki

Članovi povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. Prof. dr. sc. Andreja Prevendar Crnić (predsjednica povjerenstva)
2. Doc. dr. sc. Ivona Žuja Žara
3. Doc. dr. sc. Ana Shek Vugrovečki
4. Prof. dr. sc. Suzana Milinković Tur (zamjena)

Zahvala

Prilikom izrade ovog diplomskog rada željela bih se zahvalili povećem broju ljudi, iako to možda i nije baš uobičajno. Ali smatram da šest godina studija zahtjeva ipak malo dužu zahvalu, jer ne mogu sve dojmove opisati samo u par redaka.

Na početku se zahvaljujem doc. dr. sc. Ivani Stolić na izuzetnoj pomoći koju mi je pružila pri izradi ovog diplomskog rada i velikoj ljubaznosti koju je za to vrijeme pokazala. Doc. dr. sc. Ani Shek, osim na pomoći koju mi je pružila prilikom izrade zadnjeg komadića slagalice prije diplomiranja, ovog diplomskog rada, zahvaljujem i na cijelokupnoj pomoći koju mi je pružila tijekom velikog dijela studiranja, kao i na svim materijalima i riječima poticaja koje mi je uvijek nesebično ustupala.

Ovaj diplomski rad ipak najviše posvećujem svojoj obitelji i prijateljima. Hvala tata, hvala mama.. na svemu što ste mi pružili ne samo tokom studija, nego i tokom cijelog života. Hvala Vam na nesebičnom strpljenju i na tome što ste uvijek bili moja najveća podrška. Majko, posebno hvala tebi, jer si svaki moj ispit proživljavala kao da je tvoj, i gubila živce više nego ja. Brate, tebi se uz sve, neizmjerno zahvaljujem i na informatičkoj pomoći koju si mi pružio kada je bilo god bilo potrebno ☺. Možda smiješno, ali zahvaljujem se i svom najdražem psu, jer sam uz njega naučila što je ljubav kakvu samo životinje mogu pružiti, te tako još više zavoljela veterinu.

Zahvaljujem se i svom Dini, koji je uvijek slušao moje jadikovke, ali nikad me nije prestao podržavati, te je uvijek bio moj najvjerniji fan nakon svakog položenog ispita, ali ne i manje vjeran u trenutcima nekih manjih padova.

Darija i Ivona, moje najsjajnije zvijezde vodilje.. samo mi znamo kako nam je nekada bilo teško tokom ovih 6 godina, ali imale smo jedna drugu, pa se uvijek sve činilo nekako lakše. Hvala Vam od srca što vas mogu zvati svojim prijateljicama, i što imamo uspomena koje nikada neće izblijediti, a sve zahvaljujući VEF- u koji nas je spojio sad već daleke 2012.

Matea, partnerice moja, hvala i tebi što si uvijek bila čvrsto rame na koje se mogu osloniti kad god mi je to bilo potrebno.

Zahvaljujem se i ostalim prijateljima koji su tokom mog studiranja bili uz mene, znaju oni najbolje tko su.. a čije mi je nesebično bodrenje i ljubav pomogla da uspješno privedem ovaj fakultet svome kraju!

POPIS KRATICA

DNA - deoksiribonukleinska kiselina

CO - ugljikov monoksid

FMC3 - flavinska monooksigenaza 3

HDL (eng. high-density lipoprotein) - lipoprotein visoke gustoće

APGP - ganglijski pleksus između aorte i plućne arterije

VLDL (eng. very-low-density lipoprotein) - lipoprotein vrlo niske gustoće

LDL (eng. low- density lipoprotein) – lipoprotein niske gustoće

ACTH – adenokortikotropni hormon

NAB - nitrosoanabazin

NAT - nitrosoanatabin

NNK - 4- (metilnitroamino)-1-1(3-piridil)-1-butanon

NNN - nitrozonornikotin

POPIS PRILOGA

Slike:

1. **Slika 1.** Kemijska struktura kancerogenih spojeva u duhanskom dimu
2. **Slika 2.** Kemijske strukture (*S*)- i (*R*)- enantiomera nikotina
3. **Slika 3.** Metaboliti nikotina i kotinina
4. **Slika 4.** Kemijske strukture: a) nikotin, b) kotinin, c) norkotinin, d) anabasin i e) anatabin
5. **Slika 5.** Razina nikotina i karboksihemoglobina u krvi pušača
6. **Slika 6.** Koncentracije nikotina u deset ispitanih subjekata koji su konzumirali duhan
7. **Slika 7.** Distribucija koncentracija kotinina (ng/ml) u plazmi, slini i urinu prema stupnju samoprocjene izloženosti duhanskom dimu

Tablice:

1. **Tablica 1.** Sadržaj nikotina u duhanskim proizvodima
2. **Tablica 2.** Vrijednosti biokemijskih markera prema vlastitoj procjeni izloženosti nepušača duhanskom dimu
3. **Tablica 3.** Srčane aritmije uočene primjenom niskih i visokih doza nikotina

Sheme:

1. **Shema 1.** Kemijske strukture nikotina u kiselim i lužnatim uvjetima
2. **Shema 2.** Kemijske strukture metabolita nikotina

Figure:

1. **Figura 1.** Koncentracija nikotina iz plazme nakon pušenja
2. **Figura 2.** Koncentracija kotinina iz plazme nakon pušenja

SADRŽAJ RADA

1. UVOD **1**

2. PREGLED DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA **3**

2.1. PASIVNO PUŠENJE 3

2.2. DUHANSKI DIM 4

2.2.2. Kemijski sastav duhanskog dima 4

2.3. NIKOTIN 6

2.3.1. Kemijska struktura nikotina 7

2.3.2. Metabolizam nikotina 7

2.3.3. Metaboliti nikotina 10

2.3.4. Kemijski markeri 12

2.4. NAČINI ODREĐIVANJA NIKOTINA I NJEGOVIH METABOLITA 15

2.4.1. Određivanje nikotina i njegovih metabolita u krvi 16

2.4.2. Određivanje nikotina i njegovih metabolita u slini 21

2.4.3. Određivanje nikotina i njegovih metabolita u urinu 22

2.4.4. Određivanje nikotina i njegovih metabolita putem dlake 25

2.4.5. Određivanje nikotina i njegovih metabolita iz noktiju 26

2.5. UČINAK NIKOTINA NA ORGANIZAM 27

2.5.1. Učinak nikotina na kardiovaskularni sustav 27

2.5.2. Učinak nikotina na nastanak ateroskleroze 29

2.5.3. Učinak nikotina na središnji živčani sustav 30

2.5.4. Učinak nikotina na dišni sustav 31

2.6. NIKOTIN KAO OPASNI KANCEROGEN 32

3. RASPRAVA **33**

4. ZAKLJUČCI **37**

5. LITERATURA **39**

6. SAŽETAK **47**

7. SUMMARY **48**

8. ŽIVOTOPIS **49**

1. UVOD

Još krajem prošlog stoljeća, od 1980. godine, u mnogim zemljama diljem svijeta započela su istraživanja o utjecaju pasivnog pušenja na zdravlje ljudi, s posebnim naglaskom na djecu. Glavni razlog tomu jest bila sve veća zabrinutost o potencijalnim štetnim posljedicama po pojedinca, nepušača, koji je izložen duhanskom dimu iz okoline, te ga isti aktivno udiše ili ga unosi u organizam nekim drugim načinom prijenosa (JAAKKOLA i JAAKKOLA, 1997.).

Rezultati prvih provedenih istraživanja na pušačima, ali i nepušačima, jasno su upućivali na povezanost pojave raznih bolesti i utjecaja dima iz okoliša (JAAKKOLA i JAAKKOLA, 1997.). Kao organi izravno izloženi utjecaju duhanskog dima iz okoliša definirani su oči, nos, grlo i pluća. Osim izravno izloženih organa, bilo aktivnim ili pasivnim pušenjem mogu se oštetiti i ostali organi u tijelu, što može dovesti do povećanog rizika za srčane i plućne bolesti, te do pojave raznih tumora (CPS, 1986.).

Pasivno pušenje, odnosno izloženost duhanskom dimu može uzrokovati i oksidativni stres na staničnoj razini, što posljedično može dovesti do lipidne peroksidacije i oštećenja deoksiribonukleinske kiseline (DNA) (SILVA i sur., 2010).

U posljednjih dvadesetak godina istraživanjima koja se provode na ljudima pridužila su se i istraživanja na kućnim ljubimcima koji žive u pušačkim kućanstvima (GINZKEY i sur., 2013., BERTONE - JOHNSON i sur., 2008., ROZA i VIEGAS, 2007., KELSEY i sur., 1998., BUKOWSKI i WARTENBERG, 1997.), te je dokazano da se dim cigarete kondenzira u orofaringealnom području pasa i pritom uzrokuje oštećenja DNA (BEYOGLU i sur, 2010.). Ako je pas izložen duhanskom dimu u periodu od dvije godine na dišnim prohodima se počinju uočavati i histološke promjene (ROZA i VIEGAS, 2007.).

Osim ove direktne koristi, odnosno dokazivanja izravnih posljedica štetnog utjecaja duhanskog dima na kućne ljubimce, isti mogu poslužiti i kao koristan indikator za rizike povezane s izloženosti prema štetnim tvarima iz okoliša kojeg dijele s ljudima – njihovim vlasnicima.

Tome je razlog jer su kućni ljubimci u kućanstvima izloženi istim zagađivačima okoliša kao i njihovi vlasnici, što uključuje i duhanski dim (BUKOWSKI i WARTENBERG, 1997.), a sama doza i način izlaganja kućnih ljubimaca pasivnom pušenju također mogu biti relevantni i za ljude.

Iz svih navedenih razloga su se mnogi autori počeli baviti utjecajem pušenja, ali i pasivnog pušenja na zdravlje ljudi i životinja (HANSEN i sur., 2010.), a precizno određivanje izloženosti duhanskom dimu potrebno je iz više razloga, među kojima je svakako i procjena rizika na zdravlje pojedinca, na temelju čijeg poznavanja se jedino može razviti strategija prevencije i zaštite od istih (JAAKKOLA i JAAKKOLA, 1997.).

2. PREGLED DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA

2.1. PASIVNO PUŠENJE

Način udisanja dima koji dopire iz izgarajuće cigarete koju konzumira aktivni pušač posredstvom nekog od načina prijenosa prema osobi koja ne puši, naziva se pasivnim pušenjem. Udisanje dima cigarete kojeg nepušač posredno udiše jer do njega dopire zrakom u istoj prostoriji u kojoj pušač puši, nazivamo pasivnim pušenjem iz druge ruke (WINICKOFF i sur., 2009.). Pasivno pušenje iz treće ruke je pak udisanje mješavine raznih poluhlapljivih spojeva koji se za vrijeme pušenja cigarete talože na razne površine (tepihe, tkanine kao i ostali upijajući materijal) te prašine i bivaju naknadno otpušteni u zrak (KRAMER i sur., 2004.).

Kućni ljubimci, ponajviše psi i mačke koji po broju u kućanstvima daleko prednjače nad ostalim vrstama životinja, pasivnom pušenju mogu biti izloženi udisanjem dima iz zraka u blizini pušača, transdermalnom apsorpcijom čestica i rezidua koje se talože na krzno i kožu prilikom kontakta s tepihom, namještajem i sličnim kontaminiranim predmetima, te peroralnim unosom čestica tijekom uređivanja dlake lizanjem (BUKOWSKI i WARTENBERG, 1997.), što bi bio ranije opisani oblik pasivnog pušenja iz treće ruke. Ova vrsta pasivnog pušenja iz treće ruke smatra se najrelevantijom za kućne ljubimce, ali i za djecu. Psi mogu poslužiti kao model za djecu preko kojeg bi se utvrdili načini izlaganja produktima pušenja u pušačkim kućanstvima pošto djeca i kućni ljubimci dijele slične čimbenike rizika (STANEK i CALABRESE, 1995.).

Djeca i kućni ljubimci su češće u izravnom dodiru s tkaninama i tepisima, često unose u usta stvari iz svoje neposredne okoline koje zatim sišu i grizu te stoga udišu i unose u organizam više nataloženih štetnih tvari u odnosu na odrasle ljude (WINICKOFF i sur., 2009., MATT i sur., 2011.). Dokazano je da djeca u organizam unose dvostruko više prašine od odraslih ljudi (ROBERTS i DICKEY, 1995.), dok je kod pasa zbog navike lizanja dlake razumljivo očekivati da im je izloženost prašini i štetnim komponentama iz prašine još i veća nego u djece, pogotovo jer imaju veću respiratornu površinu u odnosu na ljude, što dodatno povećava unos duhanskog dima i u dimu štetnih tvari (NOVOTNY i sur., 2011.). Čestice iz duhanskog dima dolaze respiratornim putem u organizam, u kojem akumuliraju aromatske ugljikovodike, od kojih su neki poznati kao kancerogeni za ljude i životinje (JAAKKOLA i JAAKKOLA, 1997.).

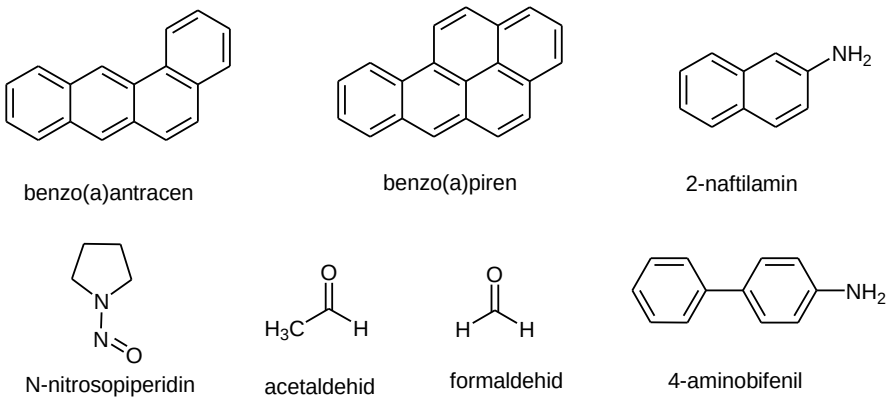
2.2. DUHANSKI DIM

Duhan je ključan sastojak svake cigarete, kao i ostalih duhanskih proizvoda. Izgaranjem duhana iz goruće cigarete nastaje oko dvije litre dima (GRANIĆ, 2005.).

2.2.2. Kemijski sastav duhanskog dima

Duhanski dim sadrži preko 4.500 spojeva koji se mogu naći kako u obliku plina, tako i u obliku čestica. Ti spojevi djeluju na više načina, a opisano je njihovo podražajno, toksično, psihogeno i kancerogeno djelovanje (JACOB i sur., 1993).

Među opisanim spojevima koji dolaze u obliku pare nalazi se pet poznatih spojeva koji su dokazano kancerogeni u ljudi, 10 prokancerogenih, zatim 3 spoja čije djelovanje dokazano uzrokuje kancerogenost u životinja (JAAKKOLA i JAAKKOLA, 1997.), te mnoge druge toksične tvari iz duhana koje uključuju: acetaldehid, aceton, akrolein, amonijak, arsen, benzopiren, butan, cijanovodik, dušik, fenol, formaldehid, heterocikličke ugljikovodike, kadmij, krezol, krizen, metanol, metiletilketon, metilklorid, metilnitrit, nikal, nikotin, nitrozamini, nornikotin, oleinska kiselina, piridin, stearinska kiselina, sumporovodik, ugljikov oksid, vinilklorid i druge (SCHEVELBEIN, 1982., JACOB i sur., 1993.).



Slika 1. Kemijska struktura kancerogenih spojeva u duhanskom dimu (SCHEVELBEIN, 1982., JACOB i sur., 1993.).

Gore navedeni spojevi izazivaju ili ubrzavaju zloćudne procese u dišnom, probavnom i drugim sustavima ljudskog organizma (GRANIĆ, 2005.), no s medicinskog stanovišta ipak su najvažnija tri spoja: ugljikov monoksid, katran, te najvažniji od svih, nikotin (JACOB i sur., 1993.).

Ugljikov monoksid (CO) je otrovni plin bez boje i mirisa. Pluća se udisanjem duhanskog dima pune zrakom bogatim ugljikovim monoksidom. U organizmu se ugljikov monoksid veže na hemoglobin crvenih krvnih zrnaca pri čemu nastaje karboksihemoglobin. Afinitet vezanja CO na hemoglobin je 240 puta veći od afiniteta za vezanje kisika, zbog čega se njegovim udisanjem znatno povećava količina karboksihemoglobina odnosno smanjuje se prijenos kisika u organizmu (SCHEVELBEIN, 1982).

Čestice ugljikovodika i njihovih derivata tvore katran (ZEVIN i sur., 1998.), smjesu koja se u dišnom sustavu kondenzira u ljepljivu, sirupastu tekućinu (SCHEVELBEIN, 1982.). Ova sirupasta tekućina sadrži brojne spojeve, od kojih su neki izuzetno opasni za organizam, primjerice kancerogeni policiklički aromatski ugljikovodici, N- nitrozamini i aromatski amini.

Nikotin je organski kemijski spoj kojeg nalazimo u svim duhanskim proizvodima (GRANIĆ, 2005.). Duhan u komercijalnim cigaretama sadrži nikotin u koncentraciji između 6 do 12 mg po gramu (BENOWITZ, 1996.).

Tablica 1. Sadržaj nikotina u duhanskim proizvodima (SALOMON 1998., PLUMLEE 2001., VIG 1990.).

Proizvod	**Količina nikotina**
Cigarete	9–30 mg/komad
Cigara	15–40 mg/komad
Duhan za žvakanje	6–8 mg/g
Nikotinska žvaka	2–4 mg/komad
Nikotinski flaster	8,3–114 mg/komad

Unos duhana u organizam, odnosno njegovih brojnih nusproizvoda može biti raznolik. Naprimjer, oralno uzimanje duhana, kao i ono pomoću lule, sadrži jednake količine nikotina, kao i normalno pušenje cigarete, dok se žvakanjem duhana unosi samo pola koncentracije nikotina koja bi se inače unijela putem cigarete (BENOWITZ i sur., 2009.). Gotovo 75 posto nikotina iz cigarete koja gori se otpušta u okoliš u obliku sporednog dima (CPS, 1986.). U tom sporednom dimu, količina nikotina je gotovo jednaka za sve proizvođače cigareta, neovisno o prvotnoj koncentraciji nikotina u pojedinoj cigareti (BENOWITZ, 1996.).

2.3. NIKOTIN

Nikotin [1-metil-2-(3-piridil-pirolidin)] je prvi put izoliran i određen kao glavni sastojak duhana 1828. godine (HENNINGFIELD i ZELLER, 2006.). Ujedno se zbog visoke mutagenosti i apoptotičkog potencijala smatra jednim od njegovih najštetnijih sastojaka (GINZKEY i sur., 2013.). Zbog velike toksičnosti na živi organizam na njemu je proveden najveći broj istraživanja. Provedena istraživanja su pokazala da djelujući na središnji živčani i krvožilni sustav izaziva ovisnost o pušenju (ZEVIN i sur., 1998.).

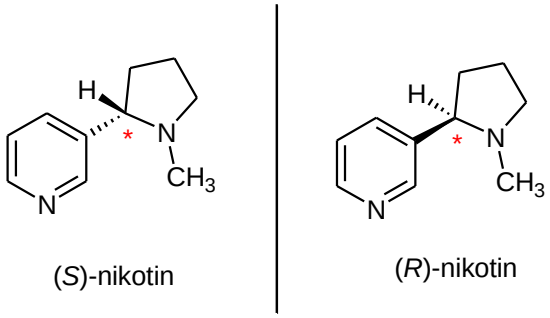
Prirodni je alkaloid duhana (Nicotiana tabacum i Nicotiana rustica) i sastojak članova obitelji *Solanaceae*, u koju pripadaju duhan, krumpir, rajčica, zelena paprika i patlidžan (HENNINGFIELD i ZELLER, 2006.). Nikotin čini oko 95 posto ukupnog sadržaja alkaloida (BENOWITZ i sur., 2009.), od kojih su značajni još i nornikotin, anatabin i anabasin. Bezbojna je uljna tekućina bez mirisa, koja stajanjem na zraku dobiva karakterističnu smeđu boju, te specifičan „ duhanski“ miris.

Vrlo je otrovan za organizam (GRANIĆ, 2005.), sposoban za izazivanje angiogeneze, a povezan je i s razvojem pojedinih malignih tumora u kućnih ljubimaca (GINZKEY i sur., 2013.).

2.3.1. Kemijska struktura nikotina

Prema kemijskoj strukturi nikotin je tercijarni amin koji se sastoji od piridinskog i pirolidinskog prstena. Molekula posjeduje kiralan (asimetričan) ugljikov atom i kao takva se može javiti u dvije enatiomerne forme.

Jedna predstavlja aktivni izomer nazvan S- nikotin koji se spaja s nikotinskim kolinergijskim receptorima i kao takav je prisutan u duhanu, dok drugi R- nikotin dolazi samo kao slabi agonist kolinergijskih receptora, te je pušač njemu izložen u malim količinama (ZEVIN i sur., 1998.).

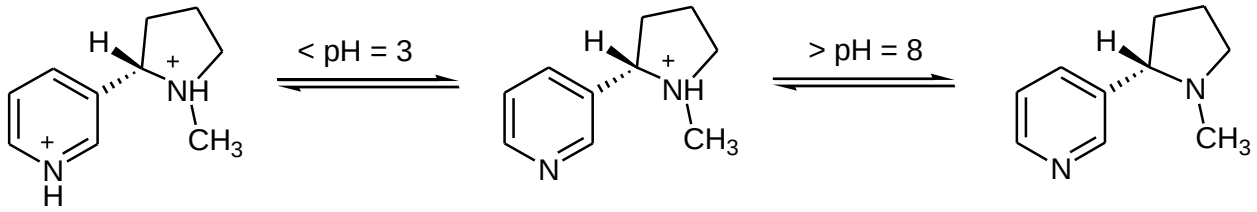


Slika 2. Kemijske strukture (*S*)- i (*R*)- enantiomera nikotina**.** Kiralni ugljikov atom je označen asteriksom (*).

2.3.2. Metabolizam nikotina

U organizam pasa, ugljikov monoksid, nikotin i katran ulazi direktnim inhaliranjem dima, apsorpcijom putem kože i oralno. Psi ne samo da inhaliraju dim cigarete, već nikotin unose i oralno čišćenjem krzna, odnosno lizanjem tepiha, presvlaka i ostalih predmeta u stanu. Uz to, psi su izloženi brojnim toksinima akumuliranim na koži, noktima, kosi i odjeći vlasnika. Apsorpcija nikotina odvija se kroz usnu šupljinu, kožu, pluća, mokraćni mjehur i gastrointestinalni trakt. (YILDIZ, 2004.). Nikotin udisanjem ulazi u organizam u obliku čestica katrana, brzo se resorbira preko pluća i ulazi u krvotok (BENOWITZ i sur., 2009.).

Količina apsorbiranog nikotina ovisi o pH. pH duhana je oko 5,5 i molekule nikotina pri ovom pH su pozitivno nabijene i kao takve slabo prolaze kroz stanične membrane (YILDIZ, 2004.).



Shema 1. Kemijske strukture nikotina u kiselim i lužnatim uvjetima.

Apsorpcija nikotina unutar tjelesnih membrana značajno ovisi o pH sredine u kojoj se nikotin u datom trenutku nalazi. Duhanski dim koji izlazi iz cigarete ima kiselija svojstva, odnosno pH mu se kreće od 5,5-6,0 i nalazi se u ioniziranom obliku već od samog izlaska iz cigarete. Unutar lula, cigara i nekih marki europskih cigareta nikotin je više alkaličan, pH mu se kreće od 6,5 na više.

Otapanjem duhanskog dima u vodi nastaje blago lužnata vodena otopina koja ima pH oko 8 (RUSSEL i sur., 1980.). U blago lužnatoj otopini dio molekula nikotina (31 posto) je nenabijen, te lako prolazi stanične membrane i ulaze u cirkulaciju. Jednako tako, nikotin se slabo apsorbira iz želuca jer u izuzetno kiselom mediju (pH=2) molekule su pozitivno nabijene. S druge strane lakše se apsorbira iz tankog crijeva u kojem je zbog blago lužnate sredine dio molekula nenabijen (YILDIZ, 2004.). U krvotoku se veže za proteine plazme gdje mu je postotak vezanja oko pet posto.

Nikotin se dobro apsorbira kroz kožu, zbog čega su česta trovanja osoba koji rade s pesticidima koji sadrže nikotin kao i radnika na plantažama duhana (SAXENA i SCHEMAN 1985., BENOWITZ i sur., 1987.).

Ulaskom u tijelo nikotin iz duhanskog dima dolazi do donjih dišnih puteva i alveola pluća gdje se ubrzano apsorbira. Ubrzana apsorpcija nikotina kao i samog dima cigarete iz pluća se vjerovatno događa zbog velike površine alveola i dišnih puteva, kao i zbog deprotoniranja molekula nikotina koje su pri fiziološkom pH većinom nenabijene (ZEVIN i sur., 1998.).

Osim putem dišnog sustava, nikotin se apsorbira i putem kože i sluznica gastrointestinalnog trakta, pogotovo u korisnika nikotinskih flastera ili žvakačeg duhana, a udio resorpcije ovisi o mnogim čimbenicima (BENOWITZ i sur., 2009.). Metabolizam nikotina je sličan bez obzira da li ga se udiše ili se apsorbira kroz kožu (BENOWITZ i sur., 1994).

Nikotin putem cirkulacije prodire u razne tjelesne organe, uključujući jetra i bubrege. Sposobnost prolaska krvno - moždane barijere omogućuje nikotinu da velikom brzinom dođe do mozga, gdje već nakon 10-20 minuta od udaha duhanskog dima počinje utjecati na promjene u ponašanju. Brz porast koncentracije nikotina u mozgu jača želju za pušenjem što dovodi do nastanka ovisnosti (BENOWITZ i sur., 2009.).

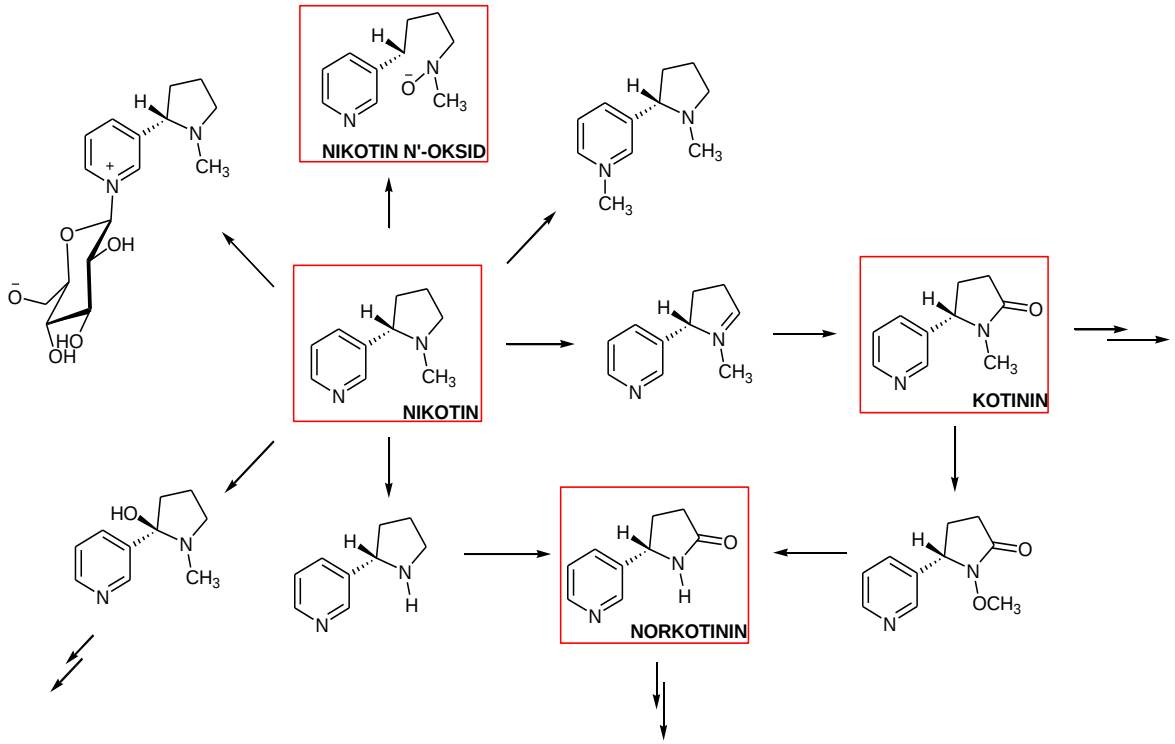
Jetra metabolizira nikotin u nekoliko metabolita i to preko enzima citokroma P450 i UDP-glikoziltransferaze, a mali postotak, oko pet do deset posto nikotina, izlučuje se nepromjenjen putem urina (BENOWITZ i sur., 1994.).

Unutar tjelesnih tkiva nikotin se ravnomjerno raspoređuje. Obdukcije provedene na ljudima pokazale su da nikotin ima veći afinitet prema jetri, bubrezima, slezeni, plućima, dok mu je najniža koncentracija izmjerena u masnom tkivu. Koncentracija nikotina u skeletnom mišićju je slična onoj koju postiže u punoj krvi. Osim u tkivima, nikotin se akumulira i u majčinom mlijeku, te u fetalnom serumu i amnionskoj tekućini i to u većim koncentracijama od onih koje se javljaju u serumu majke (BENOWITZ i sur., 2009.)

Metabolizam nikotina u živih organizama je prilično kompliciran i s obzirom na kemijske reakcije je podijeljen u dvije faze, biotransformacije I. i II. faze (YILDIZ, 2004., NAKAJIMA i sur., 1986.). Najvažniji enzimski sustav koji regulira kemijske reakcije uključene u biotransformacije I. faze je citokrom P–450. Riječ je o mikrosomskoj superfamiliji izoenzima koji kataliziraju kemijske transformacije nikotina. Glukuronidacije su kemijske reakcije koje čine biotransformacije II. faze. Glukuronidi se luče u žuč i eliminiraju mokraćom.

2.3.3. Metaboliti nikotina

Dva glavna metabolita nikotina su kotinin i nikotin-*N*-oksid. Nikotin se u organizmu većinom, 70-80 posto, metabolizira u kotinin (HUKKANEN i sur., 2005., YILDIZ, 2004.). Iz organizma se nikotin i njegovi metaboliti izlučuju urinom, fekalijama, žuči, slinom i znojem (BALABANOVA i sur., 1992., SEATON, 1993.). Istraživanje u kojima su izotopski obilježeni nikotin, ^{14}C-nikotin dali životinjama, pokazalo je da samo jedan posto nikotina izlazi kemijski nepromjenjem, te da se oko 55 posto izotopski obilježenih spojeva (metabolita nikotina) izlučuje u urinu.



Shema 2. Kemijske strukture metabolita nikotina. Glavni metaboliti su označeni crvenom zagradom (HUKKANEN i sur., 2005.).

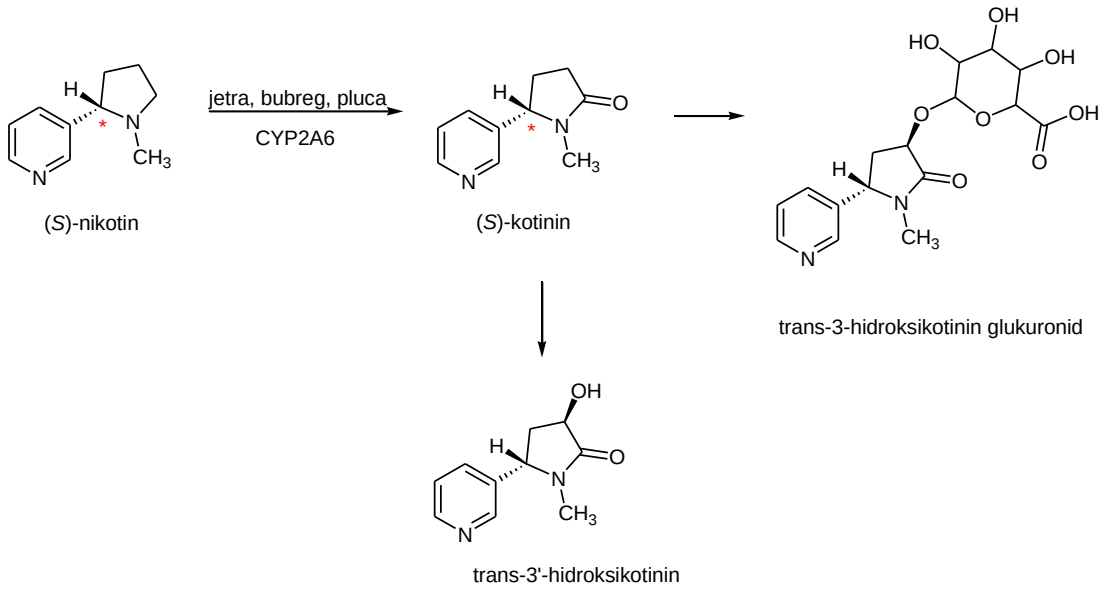
Kvantitativno, najvažniji metabolit nikotina za većinu sisavaca je laktamski derivat – kotinin, u kojeg se nakon apsorpcije, u jetri i putem enzimski kataliziranih reakcija metabolizira oko 70 do 80 posto nikotina (LEWIS i sur. 1999., DONATO i sur. 2000.).

Nekoliko enzima citokroma P-450 (citokrom P4502A6, citokrom P4502A5), kao i flavinske monooksidaze, igraju ulogu u metaboliziraju nikotina, ali se čini da je CYP 2A6 glavni enzim koji utječe na pretvorbu nikotina u kotinin, i to preko nikotinskog iona koji služi kao intermedijarni metabolit (BENOWITZ i sur., 2009.).

U krvi pušača, kotinin nalazimo u većoj koncentraciji nego nikotin, a koncentracija mu iznosi oko 250-300 ng/ml. Kotinin se manjim dijelom izlučuje putem urina, dok se ostatak metabolizira u druge metabolite. Za sada je poznato šest primarnih metabolita kotinina i to su: 3'-hidroksikotinin, 5' - hidroksikotinin, kotinin - N' - oksid, kotinin glukuronid, norkotinin i kotininski ion. 3'- hidroksikotinin je glavni metabolit kotinina koji se detektira u urinu pušača, a može se izlučiti i u obliku glukoronidnog konjugata.

Oko 40 – 60 posto nikotina se biotransformira upravo u te spojeve. Pretvorbom kotinina u ljudi primarno se formira trans - 3 hidroksikotinin, dok je cis izomer zastupljen oko pet posto (BENOWITZ i sur., 2009.). Aktivna forma kotinina je njegov enantiomer, S - kotinin koji se akumulira u tijelu tijekom udisanja duhanskog dima (DIMICH-WARD i sur., 1997.).

U organizmu, kotinin se eliminira urinom, u obliku trans - 3' - hidroksikotinina (90 posto) i glukoronida (MORAN, 2012.). U svakom organizmu opseg konjugacije nikotina i kotinina je u uskoj vezi, ali nije u korelaciji sa stupnjem konjugacije 3' - hidroksikotinina. To ukazuje na to da su slični enzimi uključeni u konjugaciju nikotina i kotinina, ali ipak različiti od onih koji su uključeni u konjugaciju 3' - hidroksikotinina (BENOWITZ i sur., 1994.).



Slika 3. Metaboliti nikotina i kotinina (MORAN, 2012.).

Nikotin – N' – oksid je drugi primarni metabolit nikotina, iako ga se samo četiri do sedam posto metabolizira u tijelu pušača. Put pretvorbe nikotina u nikotin – N' – oksid uključuje flavinsku monooksigenazu 3 (FMO3) koja rezultira formiranjem dva diasteroizomera, 1′-(R)-2′-(S)-cis i 1′-(S)-2′-(S)-trans izomera u životinja, dok u ljudi primarno nastaje trans izomer. Dosadašnja istraživanja su pokazala da se navedeni metabolit u organizmu ne metabolizira, već se u crijevima vraća u svoj prvotni oblik nikotin (BENOWITZ i sur., 2009.).

2.3.4. Kemijski markeri

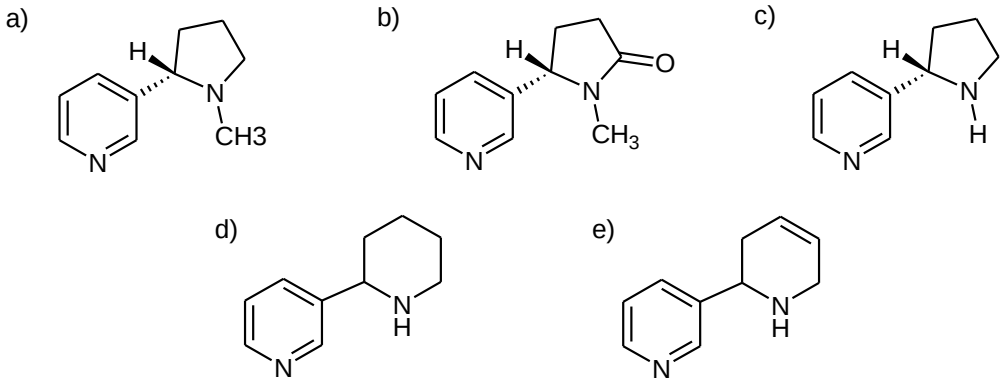
Visok postotak, od skoro 88 posto ukupne doze nikotina koju čovjek ili životinja primi putem nekog od načina prijenosa može se izmjeriti određivanjem nikotina i njegovih metabolita i to mjereći razinu nakon poznatog unosa doze nikotina u organizam (BENOWITZ i sur., 1994.).

Apsorbirana doza nikotina najbolje se procjenjuje određivanjem njegove koncentracije u krvi, no s obzirom na korelaciju koncentracije nikotina u raznim tjelesnim tekućinama, procjena se može izvršiti i u slini i mokraći. Izbor optimalne tekućine za određivanje nikotina i kotinina je još uvijek predmet rasprave (JAAKKOLA i JAAKKOLA, 1997.).

Mjerenje koncentracije nikotina i kotinina se također može provesti i iz dlake u kojoj možemo procjeniti kumulativni učinak nikotina kroz duži vremenski period izloženosti (NAFSTAD i sur., 1995.). Vrijeme poluraspada nikotina u prosjeku iznosi od dva do tri sata, što bi značilo da tijekom povremenog izlaganja njegova koncentracija u serumu oscilira. Vrijeme poluraspada kotinina je duže i u prosjeku iznosi oko 17 sati (BRAZELL i sur., 1984.). Kod odraslih je vrijeme poluraspada kotinina procjenjeno na jedan do dva dana, dok je u djece iz nekog razloga vremenski period duži i iznosi 32-82 sata (JAAKKOLA i JAAKKOLA, 1997.).

U posljednje vrijeme kotinin je uvelike zamjenio određivanje nikotina u tjelesnim tekućinama, jednim dijelom upravo zbog dužeg vremena poluraspada, ali i zbog razine nikotina koja se tijekom dana mjenja, ovisno o prekidima izloženosti, koji se javljaju kod pušenja. Prosječna koncentracija kotinina, neovisno da li je izmjerena iz sline, urina ili plazme je oko 200 puta veća u pušača nego u nepušača (JARVIS i sur., 1984.).

Uz dva navedena markera, danas se u medicini koriste još norkotinin, anabasin i anatabin. Ugljikov monoksid je također marker, točnije spoj koji nastaje njegovim inhaliranjem, karboksihemoglobin. Nedostatak ovog markera je njegovo kratko vrijeme poluživota, koje iznosi oko četiri do šest sati.



Slika 4. Kemijske strukture: a) nikotin, b) kotinin, c) norkotinin, d) anabasin i e) anatabin.

Prednost nikotina i kotinina kao biomarkera u tjelesnim tekućinama proizlazi iz činjenice da imaju visoku osjetljivost i specifičnost kod izgaranja duhana te mogućnost da se i pri niskim koncentracijama precizno odrede. Međutim, postoje mnoga ograničenja pri njihovom korištenju koja se odnose na: 1) njihov kratki vijek u tjelesnim tekućinama, tako da se mogu detektirati samo u slučaju nedavne izloženosti duhanskom dimu, 2) različitost u metabolizmu i načinu eliminacije.

Postoje i brojne individualne varijacije u metabolizmu nikotina i kotinina unutar organizma. Osim genetskih varijacija, postoje i brojni faktori koji na isti mogu utjecati, a to su:

1) Obroci pojedinca, tjelovježba i lijekovi koje isti upotrebljava utječu na metabolizam, na način da konzumiranje obroka tijekom pušenja smanjuje razinu nikotina, te produžuje njegov maksimalni učinak na 30-60 minuta nakon obroka. Klirens nikotina se povećava za oko 40 posto nakon obroka.
2) Starost djeluje na metabolizam nikotina tako da se klirens istog smanjuje s godinama (nakon 65 godine), i to do 23 posto, dok je bubrežni klirens umanjen za oko 49 posto ako dobivene rezultate primjenimo na mlađe dobne kategorije. Puno duže vrijeme poluraspada nikotin ima u tek rođene djece nego u odraslih, ali još nije točno poznato zašto je to tako.
3) Spavanje djeluje tako da se jetreni krvni protok smanjuje, čime klirens nikotina proporcionalno opada.
4) Što se tiče razlike među spolovima, klirens nikotina i kotinina je puno veći kod ženskog spola nego kod muškoga, što se može povezati sa bržim metabolizmom u žena (BENOWITZ i sur., 2009.).

2.4. NAČINI ODREĐIVANJA NIKOTINA I NJEGOVIH METABOLITA

Kao što je ranije već spomenuto, nikotin, kao i njegovi metaboliti, posebice kotinin, mogu se izmjeriti iz tjelesnih tekućina kako bi se procjenila izloženost pušača njihovom štetnom utjecaju, ali i nepušača kao slučajnih sudionika u procesu pasivnog pušenja (STOLKER i sur., 2003.).

Da bi se utvrdile koncentracije nikotina i kotinina u krvnoj plazmi, slini i urinu služimo se postupkom plinske kromatografije – masene spektrofotometrije (JARVIS i sur., 1984.), kao i pomoću tekuće kromatografije u tandemu sa masenom spektrofotometrijom kada se osim nikotina i kotinina mogu ustanoviti i koncentracije ostalih metabolita, među kojima su: nornikotin, norkotinin, nikotin - N- β - D - glukuronid, kotinin N - β- D- glukuronid, nikotin - 1- oksid, kotinin- N- oksid, anabazin i anatabin (VIEIRA – BROCK i sur., 2011.).

Tekućinska kromatografija omogućuje analizu i najmanjih molekula unutar kompleksnog matriksa, pomoću nje se mogu detektirati vrijednosti koncentracija koje se kreću čak u rasponu od 1- 80 mikrograma/litri, a metoda uz sve to omogućuje i analizu oko četrdesetak uzoraka dnevno (STOLKER i sur., 2003.).

Postoje neki faktori koji mogu utjecati na određivanje koncentacija nikotinskih biomarkera koji se mjere iz tjelesnih tekućina i drugih mjesta, a to su:

a) Dob: razlika u eliminaciji supstranci u organizmima djece i odraslih je od davnina poznata, a posebno je izražena u novorođenčadi kada su još jetrene, bubrežne, plućne i srčane funkcije nedovoljno razvijene.
b) Postojanje bolesti: može utjecati na koncentracije metabolite u djece i odraslih. Djeca koja pate od problema vezanih uz astmu imaju veće izmjerene koncentracije kotinina u kosi i urinu od djece koja nemaju astmu.
c) Dojenje: ako majke doje, a puše, djeca mogu biti izložena utjecaju nikotina, čiji se utjecaj određuje iz urina (AVILA- TANG i sur., 2013.).

Tablica 2. Vrijednosti biokemijskih markera prema vlastitoj procjeni izloženosti nepušača duhanskom dimu (prilagođeno iz JARVIS i sur., 1984.)

Samoprocjena izloženosti utjecaju pasivnog pušenja					
	Nikakva (n=46)	Mala izloženost (n=27)	Povremena (n=20)	Poprilična (n=7)	Vjerojatnost
Izdahnuti zrak CO (ppm)	5,7	5,6	5,6	5,0	
Karboksihemoglobin (%)	0,94	0,81	0,80	0,80	
Nikotin (ng/ml)					
Plazma	1,04	0,76	0,72	0,90	
Slina	3,81	4,80	4,44	12,12	<0,05
Urin	3,87	12,22	11,92	12,22	=0,06
Kotinin (ng/ml)					
Plazma	0,82	1,81	2,52	1,81	<0,005
Slina	0,73	2,20	2,80	2,63	<0,001
Urin	1,55	6,50	8,65	9,36	<0,001

2.4.1. Određivanje nikotina i njegovih metabolita u krvi

Opseg metaboliziranja nikotina može se izmjeriti iz krvi nakon administracije poznate doze nikotina u organizamu. Koncentracija nikotina u krvnoj plazmi može biti koristan pokazatelj za procjenu izloženosti nikotinu, međutim koncentracija nikotina u plazmi i doza koja je popušena cigaretom ne moraju nužno biti jednake, iz razloga što postoje značajne individualne razlike od osobe do osobe koje utječu na metabolizam nikotina (BENOWITZ i JACOB, 1984.). Za određivanje nikotina i njegovih metabolita iz krvi dovoljno je uzeti jedan mililitar seruma, a za analiziranje su se najpogodnije pokazale tekuća i plinska kromatografija (AVILA- TANG i sur., 2013.).

Postupkom plinske i tekućinske kromatografije radnje su sljedeće: nikotin se ekstrahira iz jednog mililitra plazme pomoću dietil- etera i analizira se plinsko – tekućinskom kromatrografijom sa nitrogen/ fosfor detektorom. Nikotin ima retenciju unutar plazme od 1,9 do 2,9 minute. Kotinin se također ekstrahira iz jednog mililitra iste plazme sa diklormetanom i sličnim postupkom se analizira. Kotinin, kao i njegov unutarnji standard lidokain, imaju vrijeme retencije od 3,8 do 4,9 minute (HENGEN i HENGEN, 1978.).

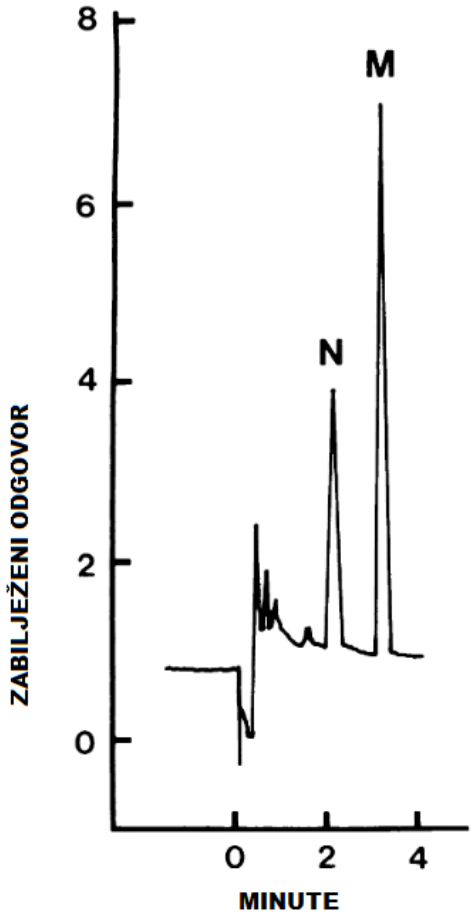


Figura 1. Koncentracija nikotina iz plazme nakon pušenja (prilagođeno iz HENGEN i HENGEN, 1978.).

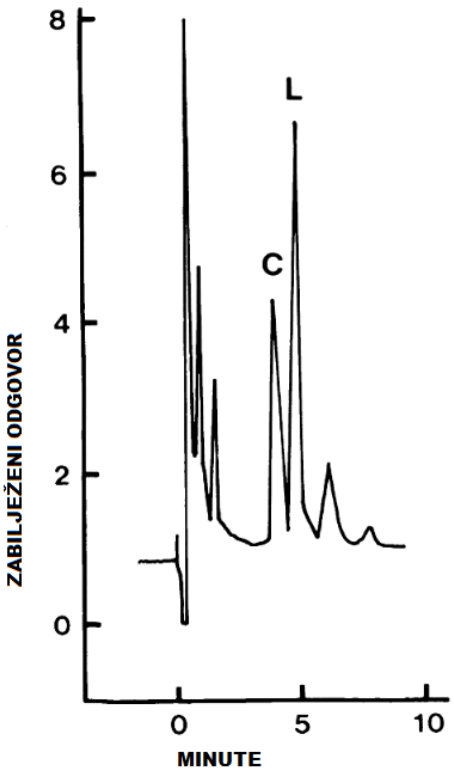


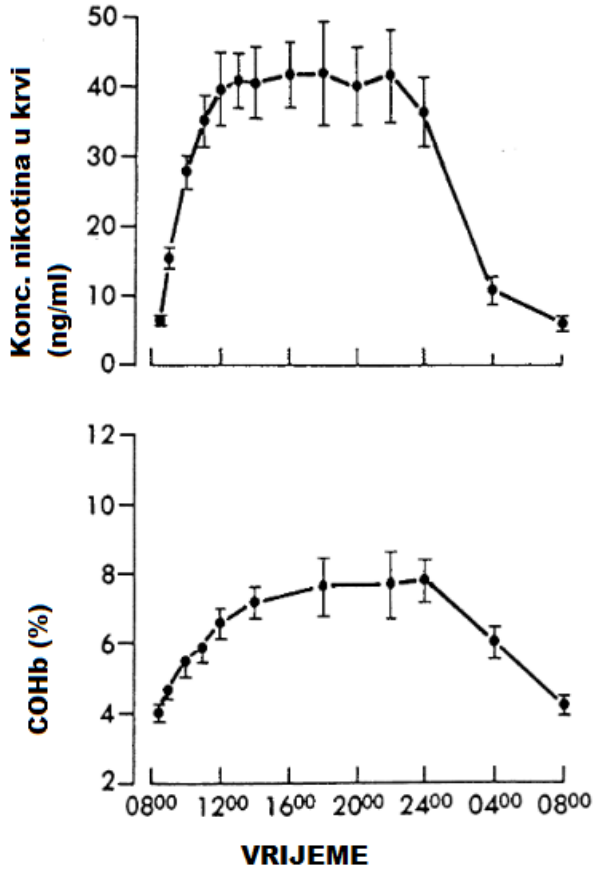
Figura 2. Koncentracija kotinina iz plazme nakon pušenja (prilagođeno iz HENGEN i HENGEN, 1978.).

Za vrijeme pušenja koncentracija nikotina u krvi brzo poraste, svoj vrhunac dosegne pri kraju pušenja te rapidno pada nakon idućih 20 minuta od raspodjele u tkivima. Koncentracija nikotina u krvi pušača nakon pušenja cigarete može iznositi maksimalno do 100 ng/ml, ali uobičajno je oko 20-60 ng/ml. Za vrijeme pušenja, koncentracija nikotina koja će doprijeti u organizam ovisi o količini udahnutog dima iz goruće cigarete, dubini kojom pojedinac udiše taj dim, razrijeđenosti dima, te broju i brzini udisaja (BENOWITZ i sur., 2009.).

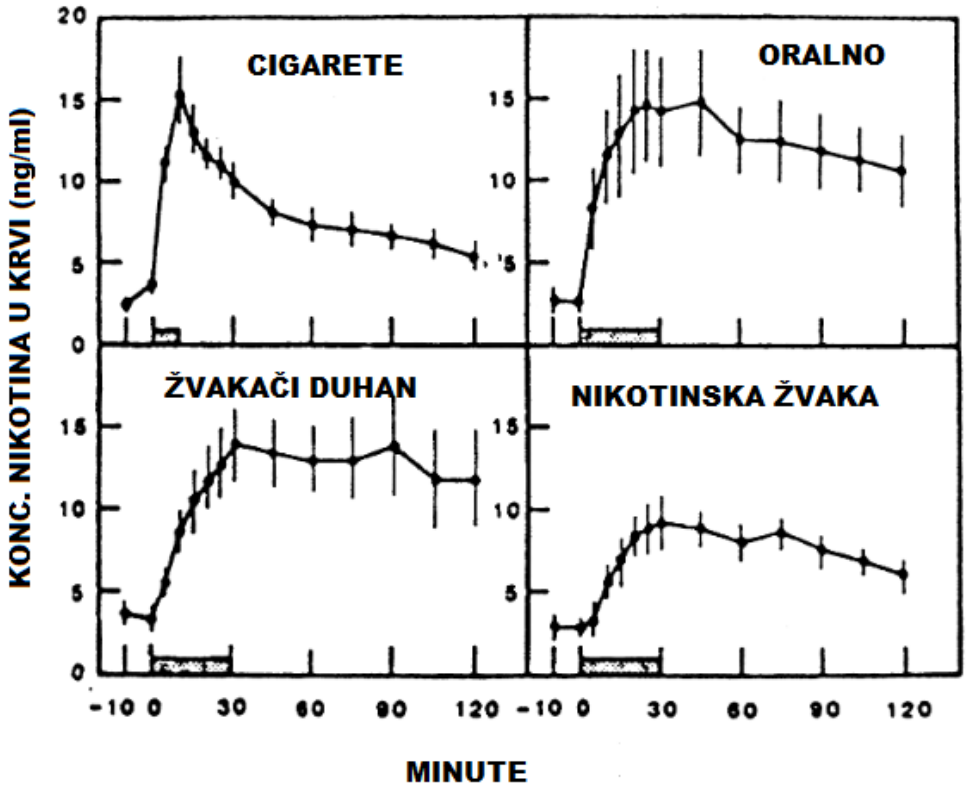
Uobičajna koncentracija nikotina u plazmi pušača tijekom dana iznosi oko 20-40 ng/ml. Koncentracija nikotina u krvi ili plazmi pušača, izmjerena u podne, iznosi oko 10- 50 ng/ml, dok se dnevne varijacije kreću od 10 do 37 ng/ml. Najveća koncentracija nikotina tijekom dana iznosi od 19 do 50 ng/ml. Ovisno o tome kako se cigareta konzumira, nakon pušenja se može javiti povećanje u koncentraciji nikotina od 5 do 30 ng/ml u venskoj krvi.

Najveća koncentracija nikotina u krvi se postiže nakon popušene cigarete u vremenu od trideset minuta, te rapidno opada u sljedećih dvadeset minuta posljedično resorpciji unutar organizma.

Poluživot distribucije nikotina iznosi oko osam minuta. Povećanje koncentracije nikotina je sporije u pušača koji puše cigare ili žvaču nikotin od onih koji puše cigarete, kada će porast nikotina u krvi biti značajniji (BENOWITZ i sur., 2009.). Iako je kotinin visoko specifičan marker za detektiranje izloženosti utjecaja nikotina, u krvi se nije pokazao dobar kao što su se pokazali nikotin i karboksihemoglobin (BENOWITZ i JACOB, 1984.).



Slika 5. Razina nikotina i karboksihemoglobina u krvi pušača. Subjekt je pušio cigarete svakih pola sata, u vremenskom razdoblju od 8:30 do 23:00, te je popušio ukupno 30 cigareta (ZEVIN i sur., 1998.).



Slika 6. Koncentracije nikotina u deset ispitanih subjekata koji su konzumirali duhan. Pušenje u vremenskom periodu od 9 minuta (1,3 cigarete), oralno udisanje nikotina (2,5 g), žvakanje duhana (7,9 g), te nikotinska žvakača (2 mg po komadu). Crte iznad vremena predstavljaju period izloženosti duhanu ili nikotinu (ZEVIN i sur., 1998.).

Dva autora, W. Luck i H. Nau 1984. godine provela su istraživanje sa željom da utvrde postoje li kakve razlike u koncentracijama nikotina i kotinina između onih izmjerenih u serumu i onih u mlijeku majki pušačica koje doje. Istraživanjem su došli do zaključka da je koncentracija nikotina veća u mlijeku od one u serumu, dok su koncentracije kotinina bile veće u serumu od onih izmjerenih u mlijeku. Ova navedena veća akumulacija nikotina u mlijeku može biti objašnjena putem kemijskih osobina samog nikotina, ali i promjenama pH između mlijeka i seruma. Nikotin je više bazičan spoj sa pH od 7,8, slabom sposobnošću vezanja za proteine i dobrom topljivošću u mastima, zbog čega je razumljiva njegova dobra difuzija iz seruma u mlijeko. pH mlijeka je obično niži od onog kojeg ima serum. pH seruma iznosi oko 6,75-7,45, dok su vrijednosti za mlijeko oko 7,40 (LUCK i NAU, 1984.).

Potencijalni nedostaci u određivanju koncentracija nikotina i njegovih metabolita iz plazme leže u činjenici da serum ima nižu specifičnost određivanja koncentracija nego kada se iste određuje iz urina, a i koncentracije metabolita su veće u urinu nego u serumu. Kako serum ne zahtjeva nikakav poseban hidratacijski status od pojedinca, osigurava veću uniformnost od mjerenja u urinu, koji je podložan hidratacijskim promjena. Ako je potrebno, kao alternativa mjerenju nikotina i njegovih metabolita iz plazme, može se koristiti i slina (AVILA- TANG i sur., 2013.).

2.4.2. Određivanje nikotina i njegovih metabolita u slini

Koncentracija nikotina izmjerena putem sline raste linearno s izloženosti duhanskom dimu, no u jednom od istraživanja je utvrđena veća koncentracija nikotina u slini popodne, od one koja je izmjerena ujutro. Za razliku od drugih tjelesnih tekućina, mjerenje koncentracije nikotina iz sline može se iskoristiti samo na dan izloženosti, kasnije više ne (JARVIS i sur., 1984.).

Prednost sline kao medija za određivanje koncentracija nikotinskih biomarkera proizlazi iz jednostavnog način prikupljanja, kao i minimalne invazivnosti. Međutim, kao znatan problem javlja se mogućnost kontaminacije putem okoliša, što nije slučaj kada se uzorci uzimaju putem seruma. Pitanje dobi, spola, rase, pH unutar usne šupljine, prehrana, dehidracijski status i primjena određenih lijekova individualne su stavke za svakog pojedinca koje mogu utjecati na rezultate mjerenja (AVILA- TANG i sur., 2013.).

2.4.3. Određivanje nikotina i njegovih metabolita u urinu

Izloženost pojedinca prema štetnom utjecaju duhanskog dima može se procjeniti putem određivanja kotinina, glavnog metabolita nikotina u urinu. Kotinin se u urinu nalazi u velikim količinama (BERTONE- JOHNSON i sur., 2008.).

U urinu je do sada dokazan pozamašan broj metabolita koji se rutinski detektiraju. Od njih se 449 može lako identificirati, dok ih se 378 može i kvantificirati (ZHANG i WATSON, 2015.), no i dalje se u svim istraživanjima koristi kotinin, kao najbolji nikotinski marker zbog svojih brojnih pogodnosti.

Prednosti određivanja nikotina i njegovih metabolita iz urina su u tome što je urin jednostavan za prikupljanje te su vrijednosti dobivene mjerenjem koncentracija iz njega relativno točne. Urin se može prikupiti u velikim količinama i kontinuirano u određenim vremenskim razdobljima. Iz urina se može dobiti kompletan metabolički profil ispitivanog pojedinca za razliku od onog koji se dobiva putem krvi, te se iz urina ne moraju uklanjati proteini, kao što je slučaj kada se za određivanje koristi krv (ZHANG i WATSON, 2015.). Kotinin i drugi metaboliti nikotina u urinu su u većim koncentracijama nego u drugim tjelesnim tekućinama.

Nedostatak urina kao biomarkera duhanskog dima leži u tome da ako se prikuplja od ljudi, isti trebaju određenu privatnost, a kao druga nepogodnost javlja se i klirens kreatinina koji može ometati konverziju kotinina (AVILA- TANG i sur., 2013.).

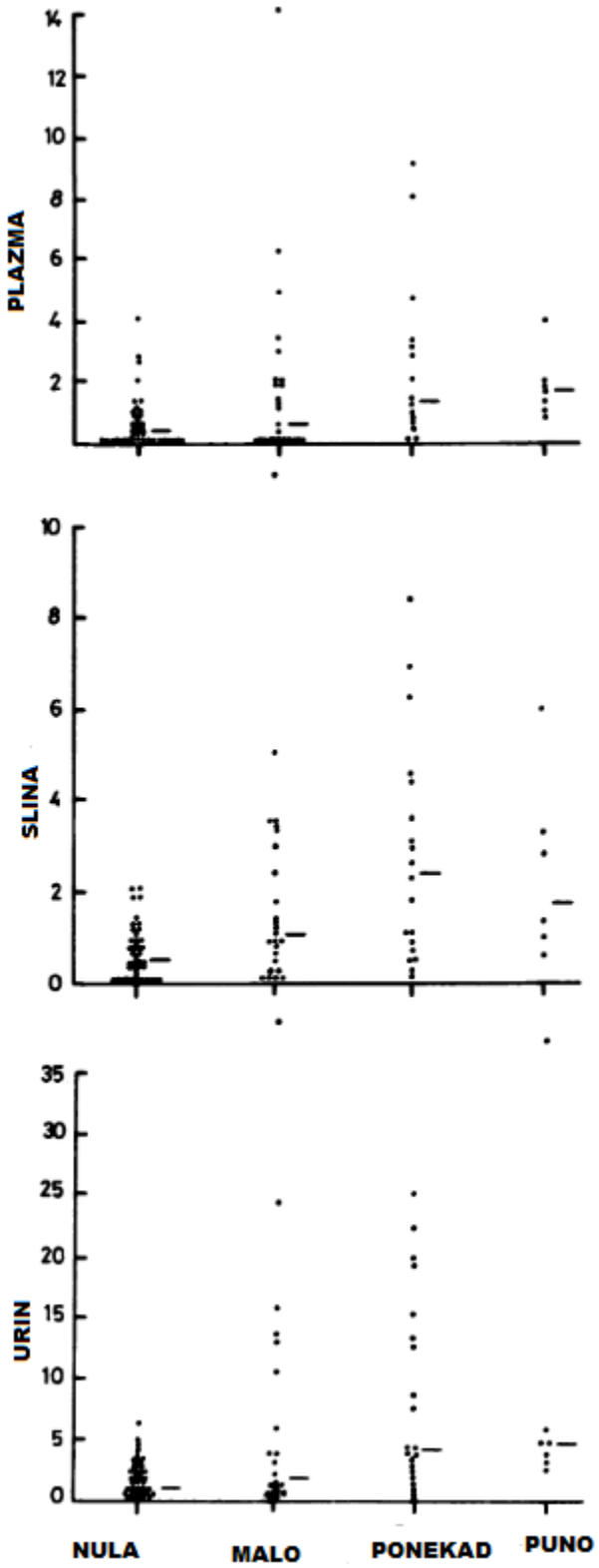
Pojedinci kojima je u urinu izmjerena koncentracija kotinina >50 ng/ml, ali manja od <500 ng/ml proglašeni su izloženima utjecaju duhanskog dima (MOON i sur., 2018.).

Nikotin se putem glomerularne filtracije i tubularne sekrecije izlučuje iz organizma. Bubrežni klirens nikotina u prosjeku iznosi oko 1200 ml/min. U nerenalnom obliku, 70 posto izlučivanja nikotina ovisiti će o jetrenom krvotoku. Ovisno o pH urina postoje varijabilnosti unutar resorpcije. Ako je pH urina neutralan, prosječan bubrežni klirens je procjenjen na 35-90 ml/min. U kiselom urinu, nikotin je pretežno u ioniziranom stanju, te je tubularna resorpcija minimalna, sa klirensom od 600 ml/min.

Lužnati urin sadrži veće neionizirane frakcije nikotina, što omogućava tubularnu resorpciju i smanjuje bubrežni klirens na 17 ml/min. Metabolizam kotinina je puno sporiji, te mu bubrežni klirens iznosi oko 45 mil/min (BENOWITZ i sur., 2009.).

Urinarna ekskrecija kotinina ovisi o individualnim razlikama koje se odnose na funkciju bubrega, protok urina i na sam pH urina (ROZA i VIEGAS, 2007.).

U istraživanjima u kojima se željelo ustanoviti koncentracije nikotina i njegovih metabolita u urinu pasa, urin se u istih uzimao manualnom metodom hvatanja dok su oni samovoljno obavljali nužnu. U istraživanju koje se bavilo koncentracijom kotinina u urinu pasa koji su izloženi pušenju u kućanstvima u kojima borave tijekom 24 sata, razina kotinina je bila znatno veća nego u pasa koji istom nisu izloženi (14,6 nasuprot 7,4 ng/ml). Također je zaključeno da se koncentracija kotinina u urinu linerano povećava sa brojem popušenih cigareta svih članova u kućanstvu, ali i zbog samih karakteristika pasa, poput starosti, konstitucije tijela i dužine nosa koje doprinose promjeni razine kotinina koja će biti izmjerena.
Tako su psima s kraćim njuškama (mopsevi, bokseri, buldozi) izmjerene veće koncentracije nikotina nego onima koji imaju srednje velike do velike njuške. Psećje karakteristike kao što su spol, reproduktivni status i čistokrvnost nisu bile povezane s razinom kotinina u urinu (BERTONE-JOHNSON i sur., 2008.).



Slika 7. Distribucija koncentracija kotinina (ng/ml) u plazmi, slini i urinu prema stupnju samoprocjene izloženosti duhanskom dimu (JARVIS i sur., 1984.).

2.4.4. Određivanje nikotina i njegovih metabolita putem dlake

Dlaka kao biomarker izloženosti štetnom utjecaju duhanskog dima pokazala se kao korisna u istraživanjima provedenim na ljudima (KNOTTENBELT i sur., 2012.).

Korištenje dlake kao materijala iz kojeg se može izmjeriti razina nikotina i kotinina, odnosno izloženost nepušača istima, koristi se prvenstveno kada se želi utvrditi dugoročna izloženost nikotinu iz duhanskih proizvoda. Nikotin i kotinin se inkorporiraju unutar dlake koja konstantno raste, a prosječno vrijeme rasta iznosi oko jedan centimetar mjesečno. Iz tog razloga, mjerenje koncentracije nikotina može osigurati procjenu izloženosti osobe nikotinu unutar nekoliko mjeseci (BENOWITZ i sur., 2009.).

Psi imaju slično vrijeme rasta dlake uspoređujući ju sa rastom ljudske kose te bi stoga mjerenje izloženosti duhanskom dimu u oba slučaja trebalo biti slično. No, kod pasa se ponekad mogu javiti drugačiji rezultati čije objašnjenje treba tražiti u tipu dlake psa kojeg pregledavamo na izloženost učincima duhanskog dima. Psi sa dužom dlakom koja se uz to ne linja, mogu akumulirati veće doze nikotina i njegovih metabolita tijekom određenog vremenskog perioda. U istraživanjima koja su proučavala dlaku pasa s ciljem utvrđivanja izloženosti utjecaju duhanskom dimu, ona se uzimala svim psima na istoj anatomskoj lokaciji, u predjelu vrata, kako bi se osigurala jednakost u mjerenju pošto dužina dlake varira ovisno o anatomskim predjelima na kojima se nalazi (KNOTTENBELT i sur., 2012.).

U istraživanju u kojima su se mjerile koncentracije nikotina i njegovih metabolita iz krzna mačaka, iste su imale veće zabilježene koncentracije nikotina i kotinina od onih izmjerenih u pasa, iako su te životinje po navodima svojih vlasnika duhanskom dimu bile izložene u jednakim vremenskim razdobljima. U mačaka koje su bile izložene duhanskom dimu izmjerene su vrijednosti od 1,223 ng/mg, dok su u izloženih pasa izmjerene vrijednosti iznosile 0,910 ng/mg. Razlog tome može biti učestalije uređivanje dlake od strane mačaka, kao i lizanje samih sebe zbog čega putem jezika akumuliraju veće količine nikotinskih čestica u organizam, ali razlog može biti i u prisnijem odnosu sa svojim vlasnicima, jer zbog svoje manje tjelesne konstitucije lakše mogu boraviti u krilu vlasnika ili u njihovoj neposrednijoj blizini (SMITH i sur., 2016.).

Korištenje dlake kao materijala za određivanje bioloških markera duhanskog dima dolazi i sa potencijalnim problemom zbog same pigmentacije dlake, jer različito pigmentirana dlaka reagira drugačije na primljivost nikotina i kotinina. Nikotin i kotinin imaju mogućnost vezanja za melanin, te iz tog razloga tamnije pigmentirana dlaka može vezati puno više nikotina i kotinina od svijetle (plave ili sijede kose) (BENOWITZ i sur., 2009.).

Pošto nikotin može doprijeti u kosu/dlaku kontaminacijom iz okoliša, neposredno pranje kose prije mjerenja može smanjiti učinak te kontaminacije (BENOWITZ i sur., 2009.), odnosno pranje kose će omogućiti da dobivene vrijednosti nikotina i njegovih metabolita izmjerene putem dlake budu samo one koje su krvotokom došle u dlaku, a ne one koje su se u dlaku akumulirale iz okoliša. Tim postupkom omogućeno je vjerodostojno praćenje izloženosti duhanskom dimu putem procesa aktivnog pušenja (PATTEMORE i sur., 2018.).

Istraživanjem doktora Pattemora i njegovih suradnika došlo se do zaključka da se u odraslih mjerenjem koncentracije nikotina iz kose može utvrditi jasna razlika koja može determinirati pušače od osoba koje su pušenju izložene pasivno. Specifična koncentracija nikotina koja je u tom slučaju izmjerena iznosi 2,77 ng/mg i predstavlja granicu između pušača i nepušača. Uz to, u svojim istraživanjima su uočili da su vrijednosti nikotina iz kose djece starosti do 15 mjeseci u korelaciji sa procjenjenim brojem popušenih cigareta od strane njihovih majki dok su bile trudne (PATTEMORE i sur., 2018.).

2.4.5. Određivanje nikotina i njegovih metabolita iz noktiju

Osim iz dlake, vrijednosti nikotina i kotinina mogu se izmjeriti i putem noktiju. Uzroci nokta se mogu lako prikupiti, a kao takvi predstavljaju i kumulativnu izloženost nikotinu i kotininu. Prosječan rast noktiju iznosi oko 0,1 centimetar mjesečno (BENOWITZ i sur., 2009.).

U grupi pušača kojima su koncentracije metabolita mjerene upravo putem ovog načina, zabilježene su koncentracije nikotina od 5,4 ng i kotinina od 0,67 ng po mg nokta. Koncentracije istih unutar plazme bile su u korelaciji sa dobivenim podacima iz noktiju (BENOWITZ i sur., 2009.).

2.5. UČINAK NIKOTINA NA ORGANIZAM

Izloženost duhanskom dimu, ponajviše njegovom glavnom sastojku nikotinu, pridonosi razvoju raznih oboljenja, a posljedično može dovesti i do smrti.

Nikotin je simpatomimetik sa mnogobrojnim učincima na organizam, koje možemo prikazati kao sljedeće:

- Otpušta katekolamine i slobodne masne kiseline koje mogu doprinjeti povećanju ukupnog kolesterola i smanjiti razinu lipoproteina visoke gustoće (HDL kolesterola)
- Povećava broj otkucaja srca (prosječno za 10-20 otkucaja u minuti)
- Povećava kontraktibilnost srca
- Sužava kožne i koronarne krvne žile
- Povremeno povećava krvni tlak (5 do 10 mmHg)
- Smanjuje osjetljivost na inzulin
- Pogoršava ili precipitira dijabetes
- Doprinosi endotelnoj disfunkciji (BENOWITZ, 1988.).

2.5.1. Učinak nikotina na kardiovaskularni sustav

Razvoj srčanih oboljenja zbog utjecaja nikotina nije još do kraja razjašnjen, ali se smatra da veliku važnost u razvoju ima autonomni živčani sustav (POPE i sur., 2001.).

Nakon izlaganja nikotinu, kroz određeno vrijeme dolazi do razvijanja tolerancije, što znači da ponavljanje istih doza nikotina tokom vremena uzrokuje sve manji efekt. Poluživot razvijanja tolerancije prema ubrzanom srčanom radu iznosi oko 35 minuta. Ubrzan, ali parcijalni razvitak tolerancije prema nikotinu vjerovatno je razlog ravne linije kardiovaskularnog odgovora koja je viđena za vrijeme intravenozne ili transdermalne adsorpcije nikotina (ZEVIN i sur., 1998.).

Mehanizmi pomoću kojih će pušenje cigarete izazvati štetne utjecaje na kardiovaskularni sustav sastoje se od indukcije hiperkoagulabilnog stanja, povećanog miokardijalnog rada, redukcije prijenosa kisika, koronarne i periferne vazokonstrikcije te otpuštanja katekolamina.

Kao rezultat svega navedenog kada se nikotin u tijelo unese pušenjem cigarete, konzumiranjem žvakače gume s nikotinom, putem nosnog spreja ili intravenski dolazi do porasta srčane frekvencije i krvnog tlaka. Primjena transdermalnih nikotinskih flastera uzrokuje manji intenzitet promjena (ZEVIN i sur., 1998.).

Zloupotreba nikotina je povezana i sa čestim slučajevima pojave srčanih aritmija. Povećana koncentracija nikotina povisuje atrijsku i ventrikularnu osjetljivost ka pojavi fibrilacija (GOETTE, 2009.). Nikotin povisuje razinu katekolamina u krvi, što je predispozicija za nastanak srčanih aritmija, a može dovesti i do iznenadne srčane smrti (MEHTA i sur., 1997.).

Tablica 3. Srčane aritmije uočene primjenom niskih i visokih doza nikotina (prilagođeno iz MEHTA i sur., 1997.).

Aritmija	**Kontrola**	**Nakon anestezije**	**Niske doze (15 eksperimenata)**	**Visoke doze (36 eksperimenata)**	**P vrijednost**
Sinusna bradikardija	2	0	3	30	.0001
Sinusna aritmija	2	2	4	30	.0001
Sinusni arest	0	0	0	18	.003
Atrijska tahikardija	0	1	0	9	.02
Atrijska fibrilacija	0	0	0	2	
Srčani blok I. stupnja	0	0	0	9	.02
Srčani blok II. stupnja	0	0	0	9	.02
Ventrikularna tahikardija	0	0	0	12	0.05
Ventrikularna fibrilacija	0	0	0	1	

Niske doze nikotina potiču neznatne aritmije slabijeg intenziteta, dok se puno ozbiljnije aritmije, poput ventrikularne tahikardije i atrijske fibrilacije javljaju ako se u organizam unese veća količina nikotina (MEHTA i sur., 1997.).

Glavni mehanizam kojim pušenje pojačava rizik za nastanak srčanih problema je indukcija endotelijalnih ozljeda i pojačavanje tromboze. Ako se nikotin ne puši, već unosi u tijelo nekim drugim načinom, tada ne utječe znatno na funkciju trombocita i ozljedu endotela (ZEVIN i sur., 1998.).

U pasa nikotin aktivira eferentne postganglijske parasimpatičke i simpatičke neurone, ali ne i intrakardijalne autonomne aksone. Nikotin također može modificirati inotropne i kronotropne funkcije srca tako što direktno aktivira simpatičke i parasimpatičke neurone u ganglijskom pleksusu između aorte i plućne arterije (A- PGP) ili indirektno aktivacijom aferentnih neurona (BING- XIANG i sur., 1994.).

2.5.2. Učinak nikotina na nastanak ateroskleroze

U ljudi je dokazano nekoliko mehanizama pomoću kojih izloženost pasivnom pušenju može pridonijeti razvoju subkliničkog oblika ateroskleroze.

Neki od potencijalnih puteva nastanka su:

a) umanjena funkcija miokarda pri pretvorbi kisika u adenozin trifosfat koji može porasti za vrijeme arterijskog stresa
b) povišena je razina trombocita koji su izravno povezani sa nastankom ateroskleroze
c) pad endotelne funkcije (HOWARD i WAGENKNECHT, 1999.).

Promjene u lipidnom profilu unutar organizma sa povišenjem lipoproteina vrlo niske gustoće (VLDL) i lipoproteina niske gustoće (LDL), uz istovremeno smanjenje HDL kolesterola također se smatraju važnim mehanizmima koji vode prema nastanku ateroskleroze uzrokovane stalnom izloženošću duhanskom dimu. Nikotin putem otpuštanja katekolamina povisuje lipolizu i otpuštanje slobodnih masnih kiselina, koje se smještaju u jetra.

Ovakav slijed zbivanja potiče sintezu VLDL i smanjenje sinteze HLD, a te su promjene konstantno uočene u krvi pušača (ZEVIN i sur., 1998.).

2.5.3. Učinak nikotina na središnji živčani sustav

Istraživanje utjecaja nikotina i njegovih metabolita na mozak važno je zbog potencijalnih neurofarmakoloških efekata u organizmu pojedinca koji je izložen štetnom utjecaju duhanskog dima. Izmjerena koncentracija nikotina u krvi ne mora nužno odražavati koncentraciju nikotina koja je doprijela do mozga (KATNER i sur., 2015.)

Tijekom pušenja, nikotin djeluje na nikotinske kolinergijske receptore koji se nalaze u mozgu, autonomnim živčanim ganglijima i u područjima neuromuskularnog spajanja. Postoje 2 podklase nikotinskih receptora: mišični i živčani. Receptori se sastoje od 5 podjedinica. Aktivacija nikotinskih receptora uzrokuje otpuštanje neurotransmitera kao što su acetilkolin, norepinefrin, dopamin, serotonin, beta endorfin, glutamat i druge. Nikotin pogoduje otpuštanju hormona rasta i adenokortikotropnog hormona (ACTH), te sudjeluje u aktivaciji kortizola. Ovisnost o nikotinu je usko povezana upravo s otpuštanjem dopamina, ali se svi slažu da otpuštanje i drugih neurotransmitera također pogoduje izazivanju ovisnosti (ZEVIN i sur., 1998.).

Također, nikotin ima izravni utjecaj na moždano deblo i kralježničku moždinu. Centralni i periferni mehanizmi sudjeluju u otpuštanju katekolamina iz nadbubrežne žlijezde i vaskulariziranih živčanih završetaka (ZEVIN i sur., 1998.).

Pri vrlo visokim dozama nikotin uzrokuje hipotenziju i bradikardiju kao rezultat blokade ganglija, vagusne stimulacije i direktnog depresornog učinka mozga (ZEVIN i sur., 1998.).

Glavni metabolit nikotina, kotinin, nađen je u mozgu miševa i mačaka nakon intravenske administracije nikotina u organizam, te je ustanovljeno da se on u mozgu zadržava do šest puta duže od samog nikotina nakon periferne administracije. Uz kotinin, u mozgu su nađeni i drugi metaboliti nikotina (KATNER i sur., 2015.).

Učinak kotinina ustanovljen je u povišenju koncentracije seratonina u mozgu ispitivanih štakora, a uz to, povezuje se uz nastanak iritacije, anksioznosti, tenzija i nesanice ako je u organizmu došlo do nestašice nikotina, što se događa ako se nikotin ne unese u organizam nakon određenog vremena. Ovakav splet okolnosti koje uzrokuje kotinin izravno se povezuje s nastankom ovisnosti o nikotinu koja potječe direktno iz mozga (KATNER i sur., 2015.).

2.5.4. Učinak nikotina na dišni sustav

U kućnih ljubimaca, izloženost duhanskom dimu povezuje se sa respiratornim bolestima čiji se nastanak izravno povezuje sa pušenjem (YAMAYA i sur., 2015.). Tako su brojna istraživanja povezala izloženost duhanskog dima sa sljedećim oboljenjima: u mačaka oboljenje donjih dišnih puteva, dok je u pasa nađena poveznica sa pojavom kroničnog bronhitisa i limfoplazmatskog rinitisa zbog izloženosti štetnom utjecaju duhanskog dima (LIN i sur., 2018.).

Problemi sa dišnim prohodima koji se javljaju u ranijem periodu života mogu biti predisponirajući faktori ka kasnijem težem oboljenju pluća ili mogu dovesti do razvoja astme. Razlozi pojava ovakvih oboljenja djelomično su genetske prirode, ali se javljaju i predispozicije oboljenjima zbog izloženosti duhanskom dimu još za vrijeme fetalnog života (KNOTTENBELT i sur., 2012.).

Povezanost pasivnog pušenja sa izazivanjem kroničnog kašlja u pasa još nije do kraja razjašnjena, iako je uočen porast u populacijama makrofaga i limfocita u bronhoalveolarnoj tekućini koja je prikupljena od jorkširskih terijera izloženih učinku duhanskog dima iz njihove neposredne okoline (KNOTTENBELT i sur., 2012.).

Mikoskopskom pretragom dišnih puteva u pasa izloženih duhanskom dimu, nađena je hiperplazija bazalnih stanica u epitelu dušnika, veća količina vrčastih stanica u glavnim dišnim putevima, kao i peribronhalna hipercelularnost, s posebnim naglaskom na povećani broj smeđe pigmentiranih makrofaga u plućnom intersticiju i u alveolarnom prostoru (REIF i sur., 1998.). Ove lezije nađene su i u ljudi (ROZA i VIEGAS, 2007.).

2.6. NIKOTIN KAO OPASNI KANCEROGEN

Od 1950-te godine prva istraživanja koja su se bavila utjecajem pušenja na zdravlje ljudi počela su povezivati pušenje sa pojavom tumora na različitim mjestima u organizmu, a štetne supstance duhanskog dima su se s vremenom sve više otkrivale (SMITH i sur., 2000.).

Pušenje kao ozbiljna ovisnost može najčešće dovesti do tumora pluća, gušterače i jednjaka, a povezano je i s slabljenjem vida u osoba koje su izložene učinku duhanskog dima kroz dulji vremenski period (KONSTANTINOU i sur., 2018.). Kao posljedica pušenja, odnosno štetnog utjecaja duhanskog dima, može se razviti tumor mokraćnog mjehura, usne šupljine pa čak i usana u ljudi. Rizik od smrti zbog pojave tumora pluća se pojačava sa vremenskim periodom koji pušač provodi pušeći tokom života te sa brojem cigareta koje potroši u tom periodu. Pušenje se povezuje i uz pojavu tumora u predjelu nosa i facijalnih sinusa u ljudi, dok u pasa dovodi do razvoja tumora u predjelu nosa i paranazalnih sinusa. Tumori koji su najčešći u tom području klasificiraju se kao adenokarcinomi, odnosno tumori skvamoznih stanica (ROZA i VIEGAS, 2007.).

U istraživanju utjecaja duhanskog dima na kožu provedenom na miševima i kunićima, nađeni su nakon određenog vremena kožni tumori, dok topikalna aplikacija duhanskog dima u blizini usana (sluznice usta) dovodi do pojave tumora u plućima i limfoma u miševa. Intrapulmonarna aplikacija duhanskog dima uzrokuje tumor pluća u štakora (KONSTANTINOU i sur., 2018.).

Do svega navedenog dolazi zbog činjenice da duhanski dim sadržava brojne mutagene i kancerogene tvari, kao što su poliaromatski ugljikovodici i nitrozamini koji su vodeći uzroci raka u ljudi. Nitrozamini su kemijski stabilne tvari koje imaju sposobnost izazivanja kancerogenog učinka, mutagenosti, poteškoća u embrionalnom razvoju te imaju teratogena svojstva. Nitrozamini koji se navode kao najštetniji su: nitrosoanabazin (NAB), nitrosoanatabin (NAT), 4-(metilnitroamino)-1-1(3-piridil)-1-butanon (NNK), nitrozonornikotin (NNN). Među njima se pojavljuju i ostali nitrozamini koji su manje značajni (KONSTANTINOU i sur., 2018.).

Elektroničke cigarete sadržavaju nitrozamide u manjim količinama nego konvencionalne cigarete stoga su na tržište došle kao proizvod koji bi trebao pomoći smanjiti štetni utjecaj duhanskog dima, a da čovjek i dalje uspije zadržati svoju satisfakciju prema nikotinu (KONSTANTINOU i sur., 2018.).

3. RASPRAVA

Pušenje predstavlja značajan zdravstveni problem diljem svijeta, sa nikotinom kao glavnom supstancom duhanskog dima koja izaziva ovisnost. Ovisnost o nikotinu leži u kombinaciji različitih faktora: genetskih, okolišnih i farmakoloških, a osim tih karakterističnih faktora, sam način unosa nikotina u organizam je jako bitan. Pušenje cigarete navodi se kao način unosa nikotina koji izaziva najveću ovisnost, dok lula, cigare i druge forme putem kojih se može iskoristiti duhan nisu toliko česte u izazivanju ovisnosti (ZEVIN i sur., 1998.).

Diljem svijeta je potvrđeno oko milijardu aktivnih pušača (KA i sur., 2014.), dok na prostoru Europske unije taj broj iznosi oko 28 posto ukupne populacije stanovništva (EUROPEAN COMMISSION, 2015.). Pušači često podcjenjuju svoju potrošnju duhanskih proizvoda i izloženost drugih članova obitelji i ljubimaca produktima pušenja (BERTRONE- JOHNSON i sur., 2008.). U današnje vrijeme, zbog prirode poslova koji se rade ili zbog načina življena, rijetki su nepušači koji su vrlo malo ili nisu nikako izloženi štetnom utjecaju duhanskog dima. Ponekad, navedeni mogu biti čak i ugroženiji od samih pušača.

Znatan problem u današnje vrijeme predstavlja i otpad, pogotovo za nas bitan duhanski otpad. Osim što duhanski otpad, pogotovo cigarete, nisu ugodne za vidjeti u djelovima na kojima nije predviđeno bacanje otpada, isti mogu biti štetni za zdravlje ljudi i životinja ako se unesu u organizam ingestijom. Opušci cigareta često se mogu vidjeti po parkovima, plažama, šetalištima, ulicama i ostalim javnim mjestima gdje borave djeca i životinje. Djeca i kućni ljubimci mogu se izložiti riziku ingestije opušaka i kod kuće, kada slučajno prevrnu pepeljaru.

Mala djeca kao i životinje vrlo često stavljaju u usta sve što im se nađe pod rukom, od različitih plastičnih stvari, sve do opušaka cigareta, kada se mogu ugušiti ili otrovati toksinima iz cigarete. Opušak cigarete ima neugodan, gorak okus, te kao takav može limitirati količinu nikotina koja će biti unesena u organizam ingestijom, jer će neugodan okus spriječiti daljnje konzumiranje. No u male djece, jedan do dva miligrama nikotina može biti toksično. Povraćanje i proljev se javljaju kod primjene manjih doza, dok se kod većih doza mogu pojaviti i određeni neurološki znakovi. U životinja, minimalna letalna doza unesena ingestijom iznosi 9,2 mg/kg, ali su klinički znakovi uočeni i pri manjim dozama, već od 1 mg/kg.

U malih pasa znakovi mogu biti vidljivi već nakon ingestije jedne cigarete. Ako progutaju veće količine cigareta, životinjama se prognoza o preživljavanju drastično smanjuju kao rezultat otrovanja nikotinom. Ptice su posebno osjetljive na bilo kakve koncentracije nikotina zbog svoje male veličine i efikasnog metabolizma (NOVOTNY i sur., 2011.).

Posljedice štetnog utjecaja duhanskog dima mogu se javiti i u majčinoj utrobi, pa kasnije opredjeljenje za nepušenje ne uspjeva suzbiti negativnost tog utjecaja. Istraživanja koja su provedena utvrdila su da pušenje tijekom trudnoće reducira plućne funkcije u novorođenčadi, ali se nije uspjelo dokazati da isto nepovoljno utječe na rast pluća novorođenčadi u majčinoj utrobi. Dok je pušenje povezano s nedijagnosticiranim opstrukcijama dišnih puteva, velik je broj osoba s opstrukcijama, koje nisu nikada pušile, stoga se postavlja pitanje može li se to prepisati pasivnom pušenju (GRANIĆ, 2005.).

U Europskoj uniji je procjenjeno da 72 milijuna kućanstava posjeduje kućne ljubimce, a navodi se da njih 25 posto ima barem jednog psa (FEDIAF, 2012.). Nije poznato koliko od tih pasa boravi u pušačkim kućanstvima, ali uzevši u obzir prethodno navedene procjene, taj broj je zasigurno velik. Istraživanja koja su se provodila da bi se utvrdio utjecaj pasivnog pušenja na pse došla su do zaključka da najveću ulogu prema izloženosti duhanskom dimu ima oblik njuške u psa, čak značajniju od broja cigareta koje vlasnik popuši u blizini psa. Brahiocefalične i mezocefalične pasmine pasa (kratke i srednje kratke njuške) su najrizičnije, dok doligocefalične pasmine (duga njuška) imaju veću mogućnost ka pojavi oboljenja u nosnoj šupljini i paranazalnim sinusima, što se može objasniti učikovitijom filtracijom udahnutog zraka u pasa sa dužim njuškama (ROZA i VIEGAS, 2007.).

Veličina same životinje također igra ulogu kod izlaganja štetnim utjecajima duhanskog dima, te će tako manje pasmine biti izloženije tom utjecaju i to iz razloga što više provode u bliskom kontaktu sa svojim vlasnicima zbog čega će biti i bliže duhanskom dimu (ROZA i VIEGAS, 2007.).

Prisutnost nikotina u tjelesnim tekućinama jasno upućuje na izloženost nikotinu. Budući da se nikotin izravno apsorbira u krvotok, razina nikotina u serumu najbliže odražava dozu nikotina koja je apsorbirana iz duhanskog dima podrijetlom iz okoliša (BENOWITZ, 1996.).

Sastojci dima koji izlaze iz goruće cigarete poznati su humani kancerogeni, te su putem brojnih epidemioloških istraživanja proglašeni štetnima ne samo za pušače koji ih izravno unose u organizam, već i za ljude koji se nalaze u neposrednoj blizini pušača. Ako je nepušač duže izložen utjecaju duhanskog dima koji se nalazi u zraku, u prostoriji u kojoj pušač svakodnevno puši, prijeti mu oboljenje od tumora pluća. Izloženost nepušača duhanskom dimu detektirana je određivanjem nikotina, nekih čestica duhana, specifičnih nitrozamina u zoni u kojoj nepušač diše, a izmjerena je i koncentracija kotinina u urinu nepušača.

Koncentracija kao fizikalna veličina je količina kontaminata, odnosno nikotina i njegovih metabolita, koja na određeni način dospjeva u pojedini medij u tijelu, dok se izloženost kontaminatu definira kao kontakt čestice koja zagađuje s primljivom površinom u organizmu (JAAKKOLA i JAAKKOLA, 1997.).

Sukladno tome Benowitz i njegovi suradnici su 2009. godine došli do zaključka da porast nikotina u krvi nakon jednokratne konzumacije cigarete varira od 5-30 ng/ml, ovisno o načinu na koji je cigareta popušena (brzina pušenja i dubina udisaja su također značajni). Razina nikotina trenutno poraste nakon udisanja duhanskog dima, te ubrzano pada unutar 20 minuta, ovisno o distribuciji kroz pojedino tkivo. Poluživot nikotina u krvnoj plazmi u prosjeku iznosi dva sata, no duži poluživot je najvjerovatnije znak polaganijeg otpuštanja nikotina iz tkiva u kojima se akumulirao tijekom redovite konzumacije cigareta te je njegov poluživot prividno dulji, tj. njegova koncentracija u krvi je stabilna tijekom šest do osam sati nakon pušenja. To dovodi do zaključka da pušenje predstavlja više doza nikotina sa značajnim akumuliranjem nikotina u tkivima i stabilnom koncentracijom u krvi (BENOWITZ i sur., 2009.).

Prethodna laboratorijska istraživanja pokazuju da i psi koji su izloženi duhanskom dimu metaboliziraju nikotin proporcionalno dozi kojoj su izloženi. U jednom od istraživanja koje je 1984. godine proveo Brazell sa svojim suradnicima, psi su bili izloženi duhanskom dimu dvije godine prije prikupljanja samih uzoraka, a rezultati koji su dobiveni svakodnevnim vađenjem krvi ukazali su na to da nikotin u serumu može biti dobar pokazatelj izloženosti duhanskom dimu. Zaključak je izveden na temelju povećanja izloženosti dimu, čime se mijenjala krvna slika pasa, te se broj popušenih cigareta kao i koncentracija nikotina u njima, pokazao kao važan čimbenik koji utječe na pojavu nikotina u krvi izloženih pasa.

Kotinin se u ovom istraživanju sporije metabolizirao od nikotina, ali opet puno brže nego što se metabolizira u ljudima (BRAZELL i sur., 1984.).

U sličnim istraživanjima koja se bave utjecajem pasivnog pušenja na zdravlje kućnih ljubimaca (REIF i sur., 1992., REIF i sur., 1998.) dokazana je povezanost izloženosti duhanskom dimu i povećane pojavnosti malignih tumora na plućima i sinusima, a ujedno su došli do zaključka da su dužina i sama izloženost duhanskom dimu u linearnom porastu sa samom tendencijom ka oboljenju od tih bolesti (BERTONE i sur., 2003.).

Sharon Miksys sa svojim suradnicima u lipnju 2013. ustanovila je da nikotin utječe i na ponašanje u ptica. Tako su uvidjeli da nikotin u zebraste zebe (*Taeniopygia guttata*) pridonosi promjenama u njenom pjevu, u golubova poboljšava koncentraciju na određene objekte u njihovoj okolini, dok u japanskih prepelica izaziva uvjetovani položaj tijela. Oni su u svom istraživanju koristili dozu nikotina od 0,18 mg/kg. Ta doza nakon akumulacije u organizmu i svih metaboličkih puteva potom je izmjerena u plazmi gdje je dobivena koncentracija od 32 ng/ml, što je unutar opsega koji je zabilježen u ljudi koji puše cigarete (10-50 ng/ml), a slične doze zabilježene su i kod primjene nikotinskih flastera. Učinak na pjev zebrastih zeba uočen je u prvom satu nakon primjene odgovarajuće količine nikotina, kada su u mozgu zeba zabilježene koncentracije nikotina iznosile 30,3 ng/g. Ova zapažanja ukazuju na to da u zebraste zebe primjenjene doze nikotina izazivaju promjene u koncentracijama nikotinskih biomarkera u plazmi, koje su slične sa promjenama uočenim u ljudima, stoga zebe mogu poslužiti kao dobar model za promatranje izloženosti ljudi duhanskom dimu, ali i kao koristan model za druge životinje (MIKSYS i sur, 2013.).

4. ZAKLJUČCI

1. Pušenje negativno utječe na javno zdravstvo tako što pridonosi velikim godišnjim ekonomskim gubitcima, te uzrokuje brojne smrtne slučajeve.
2. Izloženost duhanskom dimu, bila putem aktivnog ili pasivnog pušenja ozbiljno šteti pojedinim organima unutar organizma i pridonosi razvoju bolesti, poput srčanih udara, plućnih oboljenja ili tumora.
3. Da bi se izloženost duhanskom dimu u kućanstvima smanjila potreban je ogroman trud svih, posebice pušača. Pušači bi trebali pušiti samo u prozračenim, kontroliranim prostorijama, u koje ne mogu ući djeca i životinje, a ni ostali nepušači, ako se ne žele izložiti štetnom utjecaju duhanskog dima.
4. Veterinari bi trebali educirati vlasnike o štetnosti duhanskog dima za njihove ljubimce, te im savjetovati da ne puše u njihovoj neposrednoj blizini. Osim kućanstava u kojima borave ljubimci, mjesta na koja odlaze ljubimci, poput pet- shopova i salona za uređivanje, također bi se trebala pridržavati tih smjernica.
5. Posebne rizične skupine kućnih ljubimaca koje bi trebalo sklanjati od štetnog utjecaja duhanskog dima su stariji psi i oni manje tjelesne konstitucije, jer su oboljenja kod istih više izražena. Mačke iz svoje okoline akumuliraju razne čestice, uključujući i one kancerogene te ih metaboliziraju. Iako je inhalacija duhanskog dima jedan od glavnih načina kojim mačke mogu doći u doticaj s nikotinom, u njihovom slučaju izuzetno je bitna i apsorpcija nikotina putem kože, ali i oralna administracija u organizam. Naime, mačke imaju jaki poriv ka uređivanju i lizanju, puno veći od pasa, te tim načinom u svoj organizam mogu akumulirati veće količine čestica koje dopiru iz okoliša. Stoga je za mačke izuzetno bitno održavanje prostora u kojem borave na higijenskoj razini, bez kontaminacije duhanom. Svakodnevno provjetravanje prostorija to može pospješiti, ali svakako bitnije je ako je moguće da se u takvih prostorijama, u kojima borave mačke, ali i ostali kućni ljubimci, ni ne puši.
6. Daljnja istraživanja o štetnosti duhanskog dima na ljude, djecu, ali i životinje kao posebno ugroženu skupinu trebala bi se i dalje intenzivno provoditi. Istovremeno bi se trebala podizati svijest građana o štetnosti pušenja na sve moguće načine.

Iako se to već pokušava podizanjem cijena cigareta, zabranama pušenja na javnim mjestima i raznim slikovnim upozorenjima na kutijama cigareta to očito nije dovoljno te bi se nekim drugim zabranama možda trebalo poboljšati stanje svijesti o istome.

7. Iz svega priloženog u ovom radu, duhanski dim, kao i njegov najštetniji sastojak nikotin, definitivno imaju puno svojih nepovoljnih učinaka na zdravlje ljudi, ali i životinja, te bi briga oko njih itekako trebala postojati.

5. LITERATURA

AVILA-TANG E., W. K. AL-DELAIMY, D. L. ASHLEY, N. L. BENOWITZ, J. Z. BERNERT, S. KIM, J. M. SAMET, S. S. HECHT (2013): Assessing secondhand smoke using biological markers. Tob Control. 22(3), 164-171.

BALABANOVA S, G. BUHLER, E. SCHNEIDER, H. J. BOSCHEK, H. SCHNEITLER (1992): Nicotine excretion by the apocrine and eccrine sweat in smokers and passive smokers. Hautarzt, 43, 73–6.

BENOWITZ, N.L. (1988): Nicotine and smokeless tobacco. Clin Pharmacol Ther. 44 (1), 244-247.

BENOWITZ, N.L. (1996): Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. Epidemiol. Rev. 18, 188–204.

BENOWITZ, N.L., P. III. JACOB (1984): Daily intake of nicotine during cigarette smoking. Clin Pharmacol Ther. 35(4), 499-504.

BENOWITZ NL, T. LAKE, K. H. KELLER, B. L. LEE (1987): Prolonged absorption with development of tolerance to toxic effects following cutaneous exposure to nicotine. Clin. Pharmacol. Ther. 42, 119-20.

BENOWITZ, N. L., P. III. JACOB, I. FONG (1994): Nicotine metabolic profile in man: comparison of cigarette smoking and transdermal nicotine. J Pharmacol Exp Ther; 268, 296-303.

BENOWITZ, N. L., J. HUKKANEN, P. III JACOB (2009): Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. Handb Exp Pharmacol 192, 26-60.

BERTONE, E. R., L. A. SNYDER, A. S. MOORE (2003): Environmental and lifestyle risk factors for oral squamous cell carcinoma in domestic cats, J. Vet. Intern. Med. Am. Coll.Vet. Intern. Med. 17, 557–562.

BERTONE-JOHNSON E. R., E. PROCTER-GRAY, A. L. GOLLENBERG., M. E. BUNDGA., L. G. BARBER (2008): Environmental tobacco smoke and canine urinary cotinine level, Environmental Research 106, 361–364.

BEYOGLU, D., T. OZKOZACI, N. AKICI, G. Z. OMURTAG, A. AKICI, O. CERAN, S. SARDAS (2010): Assessment of DNA damage in children exposed to indoor tobacco smoke, Int. J. Hyg. Environ. Health 213, 40–43.

BING- XIANG, Y., R. HUI- MIN, Y. GUANG- DE, Y. YIN- JING, Q. LIN (1994): Cardiac responses activated by nicotine in canine ganglial plexus between aorta and pulmonary artery. Acta Phar. Sinica. 15 (4), 331- 335.

BRAZELL, R. S., A. G. STIFF, G. M. HENDERSON, R. A. HENKINS, P. L. ROMIG, O. AUERBACH (1984): Plasma nicotine and cotinine in tobacco smoke exposed beagle dogs. Toxicol. Appl. Pharmacol. 73, 152–158.

BUKOWSKI, J. A., D. WARTENBERG (1997): An alternative approach for investigating the carcinogenicity of indoor air pollution: pets as sentinels of environmental cancer risk. Environ. Health Perspect. 105, 1312–1319.

(CPS) COMMITTEE ON PASSIVE SMOKING, BOARD OF ENVIRONMENTAL STUDIES AND TOXICOLOGY, NATIONAL RESEARCH COUNCIL (1986): Environmental tobacco smoke: measuring exposures and assessing health effects. Washington, DC: National Academy Press

DIMICH-WARD, H., H. GEE, M. BRAUER, V. LEUNG (1997): Analysis of nicotine and cotinine in the hair of hospitality workers exposed to environmental tobacco smoke. J Occup Environ Med. 39(10), 946-8.

DONATO M. T., P. VIITALA, C. RODRIGUEZ-ANTONA, A. LINDFORS, J. V. CASTELL, H. RAUNIO (2000): CYP2A5/CYP2A6 expression in mouse and human hepatocytes treated with various in vivo inducers. Drug Metab. Dispos. 28, 1321–1326.

EUROPEAN COMMISSION (2015): Public health, Tobacco, Policy. Retrieved on 10 March2015, from http://ec.europa.eu/health/tobacco/policy/index_en.htm

FEDIAF (European Pet Food Industry Federation) Facts & Figures (2012): Retrieved on 10 March 2015 from http://www.fediaf.org/facts-figures/

GINZKEY, C., G. FRIEHS, C. KOEHLER, S. HACKENBERG, R. HAGEN, N. H. KLEINSASSER (2013): Assessment of nicotine-induced DNA damage in a genotoxicological test battery, Mutat. Res. 751, 34–39.

GOETTE, A. (2009): Nicotine, atrial fibrosis, and atrial fibrillation: do microRNAs help to clear the smoke? Cardiovasc Res. 83(3), 421-422.

GRANIĆ, I. (2005): Razlike plućne ventilacije studenata: nepušača, pasivnih pušača i pušača, 14. ljetna škola kineziologije Republike Hrvatske, Hrvatski kineziološki savez, 22.-25. lipnja, Rovinj, 92-96.

HANSEN, K., E. MANGRIO, M. LINDSTRÖM, M. ROSVALL (2010). Early exposure to secondhand tobacco smoke and the development of allergic diseases in 4 year old children in Malmo, Sweden. BMC Pediatr. 10, 61.

HENGEN, N., M. HENGEN (1978): Gas-liquid chromatographic determination of nicotine and cotinine in plasma. Clin Chem. 24(1), 50-53.

HENNINGFIELD, J. E, M. ZELLER (2006). ""Nicotine psychopharmacology", research contributions to United States and global tobacco regulation: A look back and a look forward". Psychopharmacology. 184, 286–291.

HOWARD, G., L. E. WAGENKNECHT (1999): Environmental tobacco smoke and measures of subclinical vascular disease. Environ Health Perspect. 6, 837-840.

HUKKANEN J, P. III. JACOB, N. L. BENOWITZ (2005): Metabolism and disposition kinetics of nicotine. Pharmacol. Rev. 57, 79–115.

JAAKKOLA, M. S., J. J. JAAKKOLA (1997): Assessment of exposure to environmental tobacco smoke, European Respiratory Journal 10, 2384-2397.

JACOB P, L. YU, G. LIANG, A. T. SHULGIN, N. L. BENOWITZ (1993): Gas chromatographic-mass spectrometric method for determination of anabasine, anatabine and other tobacco alkaloids in urine of smokers and smokeless tobacco users. J. Chromatogr. 619, 49-61.

JARVIS, M., H. TUNSTALL-PEDOE, C. FEYERABEND, C. VESEY, Y. SALLOOJEE (1984): Biochemical markers of smoke absorption and self reported exposure to passive smoking. J.Epidemiol Community Health. 38(4), 335-339.

KA D., G. MARIGNAC, L. DESQUILBET, L. FREYBURGER, B. HUBERT, D. GARELIK , S. PERROT (2014): Association between passive smoking and atopic dermatitis in dogs.Food and Chemical Toxicology 66, 329–333.

KATNER, S. N., J. E. TOALSTONE, M. P. SMOKER, Z. A. RODD, W. J. McBRIDE, E. A. ENGLEMAN (2015): Time-course of extracellular nicotine and cotinine levels in rat brain following administration of nicotine: effects of route and ethanol coadministration. Psychopharmacology (Berl). 232 (3), 551-560.

KELSEY, J. L., A. S. MOORE, L. T. GLICKMAN (1998): Epidemiologic studies of risk factors for cancer in pet dogs. Epidemiol. Rev. 20, 204–217.

KNOTTENBELT, C. M., S. BAWAZEER, J. HAMMOND, D. MELLOR, D. G. WATSON (2012): Nicotine hair concentrations in dogs exposed to environmental tobacco smoke: a pilot study. J Small Anim Pract. 53(11), 623-626.

KONSTANTINOU, E., F. FOTOPOULOU, A. DROSOS, N. DIMAKOPOULOU, Z. ZAGORITI, A. NIARCHOS, D. MAKRYNIOTI, D. KOURETAS, K. FARSALINOS, G. LAGOUMINTZIS, K. POULAS (2018): Tobacco – specific nitrosamines: A literature review. Food Chem Toxicol. 118, 198-203.

KRAMER, U., C. H. LEMMEN, H. BEHRENDT, E. LINK, T. SCHÄFER , J. GOSTOMZYK , G. SCHERER , J. RING (2004): The effect of environmental tobacco smoke on eczema and allergic sensitization in children. Br. J. Dermatol. 150 (1), 111–118.

LEWIS D. F., M. DICKINS, B. G. LAKE, P. J. EDDERSHAW, M. H. TARBIT, P. S. GOLDFARB (1999). Molecular modelling of the human cytochrome P450 isoform CYP2A6 and investigations of CYP2A substrate selectivity. Toxicology 133, 1–33.

LIN, C. H., P. Y. LO, H. D. WU, C. CHANG, L. C. WANG (2018): Association between indoor air pollution and respiratory disease in companion dogs and cats. J Vet Intern Med. 32, 1259-1267.

LUCK, W., H. NAU (1984): Nicotine and cotinine concentrations in serum and milk of nursing smokers. J. clin. Pharmac. 18, 9-15.

MATT, G. E., P. J. QUINTANA, J. M. ZAKARIAN, A. L. FORTMANN, D. A. CHATFIELD , E. HOH, A. M. URIBE, M. F. HOVELL (2011): When smokers move out and non-smokers move in: residential thirdhand smoke pollution and exposure. Tob Control 20 (1), 1.

MEHTA, M. C., A. C. JAIN, A. MEHTA, M. BILLIE (1997): Cardiac Arrhythmias Following Intravenous Nicotine: Experimental Study in Dogs. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2(4), 291-298.

MIKSYS, S., S. L. T. CAPPENDIJK, W. M. PERRY, B. ZHAO, R. F. TYNDALE (2013): Nicotine Kinetics in Zebra Finches In Vivo and In Vitro. Drug Metab Dispos. 41, 1240–1246.

MOON, J.H., M. H. KONG, H. J. KIM (2018): Effect of secondhand smoking, determinated by urinary cotinine level on bone health. Int J Prev Med. 9-14.

MORAN, V. E. (2012): Cotinine: Beyond that Expected, More than a Biomarker of Tobacco Consumption, Front Pharmacol. 3, 1-9.

NAKAJIMA M., T. YAMAMOTO, K. NUNOYA, T. YOKOI, K. NAGASHIMA, K. INOUE, Y. FUNAE, N. SHIMADA, T. KAMATAKI, Y. KUROIWA (1996): Role of human cytochrome P4502A6 in C-oxidation of nicotine. Drug Metab. Dispos. 24, 1212–1217.

NAFSTAD P., G. BOTTEN, J. A. HAGEN (1995): Comparison of three methods for estimating environmental tobacco smoke exposure among children aged between 12 and 36 months. Int J Epidemiol, 24, 88-94.

NOVOTNY, T. E., S. N. HARDIN, L. R. HOVDA, D. J. NOVOTNY, M. K. MCLEAN, S. KHAN (2011): Tobacco and cigarette butt consumption in humans and animals. Tob Control. 20, 17-20.

PATTEMORE, P. K., K. M. SILVERS, C. M. FRAMPTON, K. WICKENS, T. INGHAM, D. FISHWICK, J. CRANE, G. I. TOWN, M. J. EPTON (2018): Hair nicotine at 15 months old, tobacco exposure and wheeze or asthma from 15 months to 6 years old. Pediatr Pulmonol. 53(4), 443-451.

PLUMLEE, K. H. (2001): Nicotine. Small Animal Toxicology, 1st Ed. (M.E. Peterson; P.A. Talcott, urednici). W.B. Saunders, Philadelphia, Pa., 600-602.

POPE, C. A. III., D. J. EATOUGH, D. R. GOLD, Y. PANG, K. R. NIELSEN, P. NATH, R. L. VERRIER, R. E. KANNER (2001): Acute exposure to environmental tobacco smoke and heart rate variability. Environ Health Perspect. 109(7), 711-716.

REIF, J. S., K. DUNN, G. K. OGILVIE, C. K. HARRIS (1992): Passive smoking and canine lung cancer risk. Am. J. Epidemiol. 135, 234–239.

REIF, J. S., C. BRUNS, K. S. LOWER (1998): Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses and exposure to environmental tobacco smoke in pet dogs. Am. J. Epidemiol. 147, 488–492.

ROBERTS, J.W., P. DICKEY (1995): Exposure of children to pollutants in house dust and indoor air. Rev. Environ. Contam. Toxicol. 143, 59–78.

ROZA M. R., C. A. VIEGAS (2007): The dog as a passive smoker: effects of exposure to environmental cigarette smoke on domestic dogs, Nicotine Tob. Res. Off. J. Soc.Res. Nicotine Tob. 9, 1171–1176.

RUSSEL, M. A., M. RAW, M. J. JARVIS (1980): Clinical use of nicotine chewing gum. Br. Med. J. 280, 1599–1602.

SALOMON, M. E. (1998): Nicotine and tobacco preparations. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th Ed. (L.R. Goldfrank et al., eds.). Appleton and Lange, Stanford, Conn.,1145-1157.

SAXENA, K., A. SCHERMAN (1985): Suicide plan by nicotine poisoning: a review of nicotine toxicity. Vet Hum Toxicol. 27(6), 495-7.

SCHEVELBEIN H. (1982): Nicotine, resorption and fate. Pharm. Ther. 18, 233–248.

SEATON M. J., G. A. KYEREMATEN, E. S.VESELL (1993): Rates of excretion of cotinine, nicotine glucuronide, and 3hydroxycotinine glucuronide in rat bile. Drug Metab. Dispos. 21, 927–932.

SILVA F. R. D., B. ERDTMANN, T. DALPIAZ., E. NUNES, D. P. DA ROSA, M. PORAWSKI, S. BONA, C. F. SIMON, M. D. C. ALLGAYER, J. DA SILVA (2010): Effects of dermal exposure to Nicotiana tabacum (Jean Nicot, 1560) leaves in mouse evaluated by multiple methods and tissues, J. Agric. Food Chem. 58, 9868–9874.

SMITH, C. J., T. H. FISCHER, S. B. SEARS (2000): Environmental tobacco smoke, cardiovascular disease, and the nonlinear dose-response hypothesis. Toxicol Sci. 54(2), 462-472.

SMITH, V. A., A. R. MCBREARTY, D. G. WATSON, D. J. MELLOR, S. SPENCE, C. KNOTTENBELT (2016): Hair nicotine concentration measurement in cats and its relationship to owner-reported environmental tobacco smoke exposure. Journal of Small Animal Practice. 58, 3-9.

STANEK III., E. J. CALABRESE (1995): Daily estimates of soil ingestion in children. Environ. Health Perspect. 103, 276–285.

STOLKER, A. L., W. NIESING, E. A. HOGENDOORN, A. BISOEN RAMBALI, W. VLEEMING (2003): Determination of nicotine and cotinine in rat plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Chromatogr A. 1020(1), 35-43.

VIEIRA-BROCK, P. L., E. I. MILLER, S. M. NIELSEN, A. E. FLECKENSTEIN, D. G. WILKINS (2011): Simultaneous quantification of nicotine and metabolites in rat brain by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 879 (30), 3465-3474.

VIG, M.M (1990).: Nicotine poisoning in a dog. Vet. Hum. Toxicol. 32, 573-575.

WINICKOFF, J. P., J. FRIEBELY, S. E. TANSKI, C. SHERROD, G. E. MATT, M. F. HOVELL, R. C. MCMILLEN (2009): Beliefs about the health effects of ‘‘thirdhand’’smoke and home smoking bans. Pediatrics 123 (1), 74–79.

YAMAYA, Y., H. SUGIYA, T. WATARI (2015): Methylation of free-floating deoxyribonucleic acid fragments in the bronchoalveolar lavage fluid of dogs with chronic bronchitis exposed to environmental tobacco smoke. Ir Vet J. 68(1), 7-9.

YILDIZ D. (2004): Nicotine, its metabolism and an overview of its biological effects. Toxicon 43, 619-32.

ZEVIN, S., S. G. GOURLAY, N. L. BENOWITZ (1998): Clinical pharmacology of nicotine. Clin Dermatol. 16 (5), 557-564.

ZHANG, T., D. G. WATSON (2015): A short review of applications of liquid chromatography mass spectrometry based metabolomics techniques to the analysis of human urine. Analyst. 140(9), 2907-2915.

6. SAŽETAK

Pasivno pušenje u kućnih ljubimaca

Pušenje predstavlja značajan zdravstveni problem diljem svijeta, sa nikotinom kao glavnom supstancom duhanskog dima koja izaziva ovisnost. Još krajem prošlog stoljeća krenula su istraživanja koja su se bazirala i na utjecaju pasivnog pušenja na zdravlje ljudi, jer se počela javljati sve veća briga da nisu samo aktivni pušači izloženi štetnim utjecajima duhanskog dima, već i ljudi u njihovoj neposrednoj okolini. Od nedavno se provode i istraživanja na kućnim ljubimcima koji žive u pušačkim kućanstvima. Kućni ljubimci mogu poslužiti i kao koristan indikator za rizike povezane s izloženosti prema štetnim tvarima iz okoliša kojeg dijele s ljudima – njihovim vlasnicima.

Sve je veći broj istraživanja koja pokazuju da sigurna razina izloženosti pasivnom pušenju ne postoji, kako za ljude, tako i za životinje. Rezultati iz literature potvrdili su da je izloženost duhanskom dimu u korelaciji sa pojavnosti određenih tumora u pasa i mačaka. Prisutnost nikotina i njegovog metabolita kotinina u tjelesnim tekućinama, poput seruma, sline, urina, ali i dlake, jasno upućuje na izloženost duhanskom dimu, kako u pušača, tako i jedinki (ljudi ili životinja) izloženih pasivnom pušenju.

U današnje vrijeme se nastoje proizvesti drugačiji načini preko kojih čovjek može dobiti svoju dnevnu količinu duhana, kao rješenje koje će pomoći smanjenju štetnog utjecaja duhanskog dima.

Ključne riječi: pušenje, kućni ljubimci, nikotin, tjelesne tekućine

7. SUMMARY

Passive smoking in pets

Smoking is a significant health problem around the world with nicotine as the main substance of tobacco smoke that causes addiction. At the end of the last century, there is a concern about the influence of passive smoking on human health, because not only active smokers are exposed to the adverse effects of tobacco smoke, but also people in their immediate environment. Research has also recently been conducted on pets living in smoking households. Pets can serve as a useful indicator of the risks associated with exposure to environmentally harmful substances that they share with people - their owners.

A growing number of studies indicate that the safe level of exposure to secondhand tobacco smoke does not exist, both for people and for animals. Results from the literature confirm that the exposure to cigarette smoke is in correlation with the incidence of certain tumors in dogs and cats. The presence of nicotine and its metabolite cotinine in body fluids, like serum, saliva, urine and hair can clearly indicate exposure to cigarette smoke, both in smokers, and individuals (people or animals) exposed to passive smoking.

Nowadays researchers are trying to produce different ways through which people could get they daily amount of tobacco as a solution that will help reduce the adverse impact of tobacco smoke.

Key words: smoking, pets, nicotine, body fluids

8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 26.11.1992. godine u Zagrebu. Nakon završene Sportske gimnazije koju sam prolazila sa odličnim uspjehom, 2012. upisujem integrirani prediplomski i diplomski studij na Veterinarskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Tokom studija uz mentoricu doc. dr. sc. Anu Shek Vugrovečki i kolegicu Dariju Damjanović bavim se utjecajem pasivnog pušenja na kućne ljubimce, te se dvije godine zaredom prijavljujemo na natječaj za Rektorovu nagradu. Iako ju nismo dobile, vrijednost naših istraživanja prepoznali su inozemni znanstveni časopisi koju su naš rad objavili u dva navrata.

Cijelu petu godinu studija volontiram na Klinici za zarazne bolesti, gdje učim praktične stvari potrebne za savladavanje veterinarske struke. Nakon završene obavezne prakse na šestoj godini studija nastavljam volontirati u Veterinarskoj stanici grada Zagreba, pod budnim okom Tine Kotorana, dr. vet. med., koji mi puno pomaže da se što bezbolnije uhvatim u koštac sa budućim zanimanjem veterinara.

Uz fakultetske obaveze, od osnovne škole bavim se kajakaštvom, pa sve do zadnjih godina fakulteta. U već sada dugoj sportskoj karijeri, bila sam višestruka državna prvakinja u svim disciplinama kroz period od 10 godina, te sam u tom periodu i kategorizirani sportaš Hrvatskog olimpijskog odbora u III. kategoriji, kategoriji vrhunskih sportaša. Predstavljala sam Hrvatsku i u sastavu reprezentacije.