Toksičnost e-cigareta

Andrijanić, Luka

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:182:643290

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

Repository of the Department of Chemistry, Osijek







Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Odjel za kemiju
Sveučilišni preddiplomski studij kemije

Luka Andrijanić

Toksičnost e-cigareta

Završni rad

Mentor: izv. prof. dr. sc. Mirela Samardžić

Osijek, 2022.

SAŽETAK

Pušenje danas predstavlja glavni uzrok smrti u svijetu. Kao odgovor na ovaj negativan trend, proizvode se alternativni uređaji običnim cigaretama – elektronske cigarete (e-cigarete). Osnovi dijelovi svake e-cigarete su: baterija, raspršivač i punjenje, a rade na principu da zagrijavaju e-tekućinu koja sadrži nikotin i oponašaju konvencionalne cigarete. E-tekućina se sastoji od nikotina, glicerola i propilen glikola te sredstava za poboljšanje okusa. Istraživanja su pokazala da su ovi spojevi štetni za ljudski organizam te negativno utječu na kardiovaskularni sustav, oksidativni stres i upalu te dišni sustav. Osim navedenih spojeva, u aerosolu e-cigarete otkriveni su i neki spojevi prisutni u dimu duhana konvencionalnih cigareta: katran, formaldehid, akrolein, acetaldehid i nitrozamini, među kojima su neki identificirani kao kancerogeni spojevi. U ovom završnom radu opisani su princip rada e-cigareta, njihov razvoj tijekom godina, kemijski sastav e-tekućine i spojeva prisutnih u tekućini, toksični učinci e-cigarete na ljudski organizam te usporedba toksičnosti konvencionalnih cigareta i e-cigareta.

Ključne riječi: e-cigarete, e-tekućina, nikotin, glicerol, propilen glikol, toksičnost

SUMMARY

Smoking is the main cause of death in the world today. In response to this negative trend, alternative devices to regular cigarettes - electronic cigarettes (e-cigarettes), are being produced. The basic parts of every e-cigarette are: battery, atomizer and filling, and they work on the principle of heating of e-liquid which contains nicotine and imitates the conventional cigarettes. E-liquid consists of nicotine, glycerol, propylene glycol and flavor enhancers. Researches have shown that these compounds are harmful to the human body and negatively affect the cardiovascular system, oxidative stress and inflammation, and the respiratory system. In addition to the mentioned compounds, some compounds present in the tobacco smoke of conventional cigarettes were also detected in the e-cigarette aerosol: tar, formaldehyde, acrolein, acetaldehyde and nitrosamines, some of which have been identified as carcinogenic compounds. This final paper describes the working principle of e-cigarettes, their development over the years, the chemical composition of e-liquid and compounds present in the liquid, the toxic effects of e-cigarettes on the human body, and a comparison of the toxicity of conventional cigarettes and e-cigarettes.

Key words: e-cigarettes, e-liquid, nicotine, glycerol, propylene glycol, toxicitiy

SADRŽAJ

1. UVOD 1
2. E-CIGARETE 2
3. RAZVOJ E-CIGARETA 3
3.1. Uređaji prve generacije 3
3.2. Uređaji druge generacije 4
3.3. Uređaji treće generacije 4
3.4. Uređaji četvrte generacije 5
4. KEMIJSKI SASTAV E-TEKUĆINE 6
4.1. Nikotin 6
4.2. Glicerol i propilen glikol 9
4.3. Arome i ostali spojevi 12
5. ŠTETNI UČINCI E-CIGARETA NA ZDRAVLJE 15
5.1. Kardiovaskularne bolesti 15
5.2. Oksidativni stres i upala 17
5.3. Respiratorne bolesti 19
6. USPOREDBA TOKSIČNOSTI KONVENCIONALNIH CIGARETA I E-CIGARETA 21
7. ZAKLJUČAK 24
8. POPIS LITERATURE 25

1. UVOD

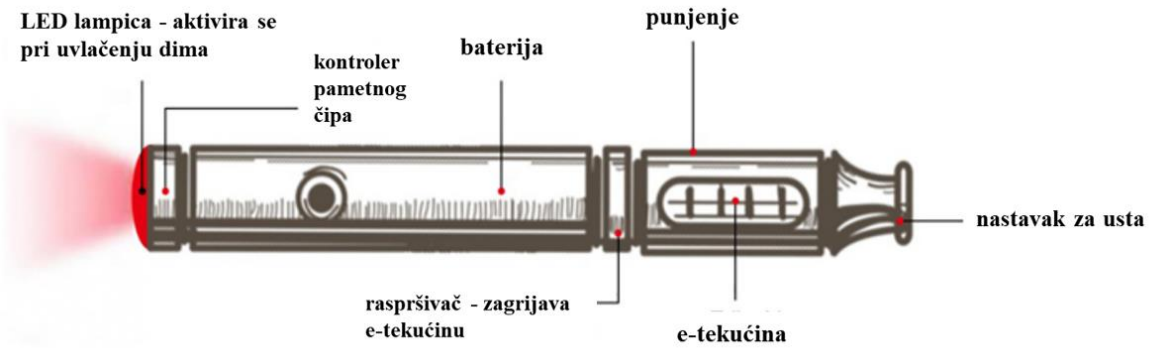
Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organisation*, WHO), u svijetu godišnje umre oko 8 milijuna ljudi od posljedica korištenja duhana i duhanskih proizvoda te se ističe kako je pušenje i dalje glavni uzrok smrti u svijetu. U Republici Hrvatskoj svaka treća odrasla osoba je pušač, a od posljedica pušenja godišnje umre oko 9000 Hrvata. Duhan stvara ovisnost, štetan je za većinu organskih sustava, uzrokuje kardiovaskularne bolesti, moždani udar, rak te kronične bolesti dišnog sustava. Osim što pušenje direktno utječe na zdravlje aktivnih pušača, izloženost duhanskom dimu štetno je i za zdravlje nepušača pri čemu su najugroženija djeca. Glavni toksični spoj prisutan u sastavu duhana je nikotin, koji osim što stvara ovisnost, negativno utječe na reprodukciju, oksidativni stres, mutaciju DNA i apoptozu (programiranu smrt stanice).

Kao odgovor na ove poražavajuće podatke, na tržištu se počinju pojavljivati alternativni proizvodi konvencionalnim cigaretama, tzv. elektroničke cigarete (e-cigarete). Prvu e-cigaretu osmislio je i patentirao kineski farmaceut Hon Lik 2003. godine, a na hrvatskom tržištu pojavljuje se 2008. godine. Elektroničke cigarete izgledom podsjećaju na tradicionalne cigarete, a rade na način da zagrijavaju e-tekućinu pri čemu nastaje aerosol koji može, ali i ne mora sadržavati nikotin.

Korištenje e-cigareta preporučivalo se osobama koje nastoje prestati s pušenjem konvencionalnih cigareta. Iako su se u početku smatrale zdravijim od običnih cigareta, dosadašnja istraživanja pokazala su da i električne cigarete mogu biti jednako štetne ili čak u nekim slučajevima i štetnije od konvencionalnih cigareta. E-tekućina sadrži različite kemijske spojeve poput nikotina, biljnog glicerola i propilen glikola te aroma, koji kada se zagriju na visoke temperature, proizvode za ljude štetne spojeve koji izravno utječu na kardiovaskularni sustav, oksidativni stres i upalu te respiratorni sustav. Cilj ovog završnog rada je pobliže objasniti princip rada e-cigareta te objasniti njihov štetni utjecaj na ljudski organizam.

2. E-CIGARETE

Elektronske cigarete (e-cigarete) su preparati iz skupine sustava elektroničke dostave nikotina (engl. *Electronic Nicotine Delivery Systems*, ENDS). Koriste se kao alternativa tradicionalnim cigaretama za isporuku nikotina bez duhana i obično su punjene otopinama na bazi biljnog glicerola ili propilen glikola (e-tekućine) te sredstvima za poboljšanje okusa (aromama). Glavni dijelovi svake e-cigarete su: baterija, raspršivač i punjenje (Slika 1.) [1].



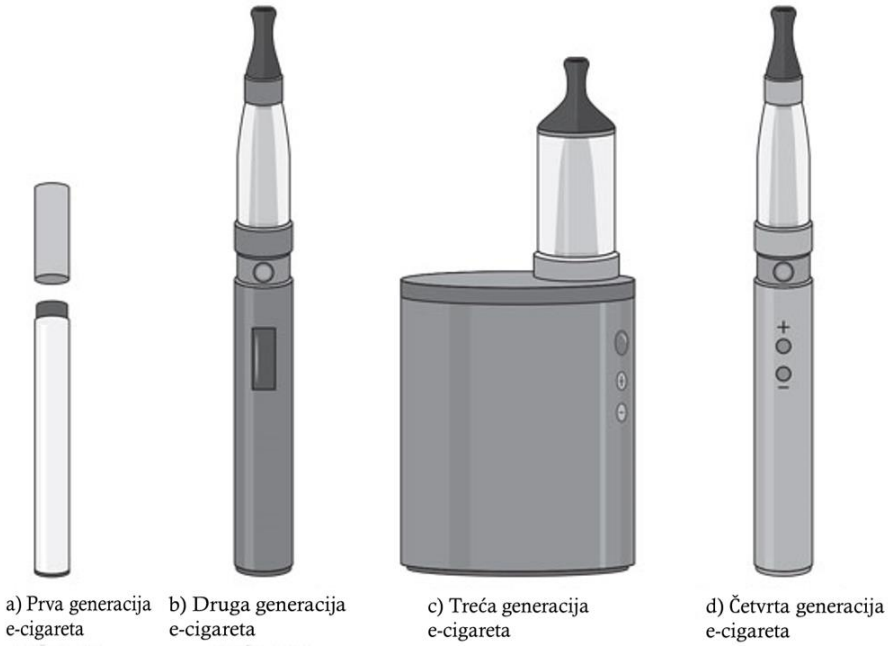
Slika 1. Strukturni dijelovi e-cigarete [2].

Princip rada e-cigarete temelji se na uvlačenju „dima“ pri čemu se cigareta aktivira: baterija potiče rad raspršivača te nastaje para koja sadrži nikotin. Baterije su uglavnom napravljene od litija te koriste metalni otporni svitak za zagrijavanje otopine koja sadrži psihoaktivni spoj, najčešće nikotin ili tetrahidrokanabinol (THC) zajedno s aromama i drugim aditivima, do pare koja se udiše, a mogu biti automatske ili manualne. Rad automatskih baterija temelji se na uvlačenju dima; aktiviraju se uvlačenjem aerosola, a deaktiviraju prestankom uvlačenja aerosola nastalog zagrijavanjem e-tekućine. Za rad manulanih baterija potrebno je držati gumb za aktivaciju. LED lampica na vrhu manjih e-cigareta aktivira se pri uvlačenju dima te oponaša žar konvencionalnih cigareta, dok se kod većih modela uglavnom nalazi na prekidaču baterije. Lampica ubrzano treperi pri uvlačenju dima upozoravajući na taj način da je baterija gotovo prazna [3].

Izmjenjivo nikotinsko punjenje služi kao spremnik za e-tekućine. Spremnik e-tekućine i raspršivač u međusobnom su dodiru; raspršivač uvlači tekućinu u zavojnicu pomoću fitilja od pamuka, silicijevog dioksida ili keramike, a korisnik aktivira električnu struju kroz zavojnicu pritiskom na tipku ili generiranjem protoka zraka kroz uređaj. Udisanjem dima aktivira se baterija preko koje se raspršivač napaja te zagrijava e-tekućinu pri čemu nastaje para temperature sličnoj onoj duhanskog dima [3].

3. RAZVOJ E-CIGARETA

Razvoj e-cigareta može se podijeliti u 4 generacije. Iako ne postoji jasna granica koja razdvaja jednu generaciju od iduće, postoji značajna varijabilnost u obliku i dizajnu uređaja pri čemu svi uređaji djeluju na sličan način. S vremenom su uređaji postali napredniji, imaju više podesivih postavki, a neki i prate ponašanje osobe koja koristi uređaj. Slika 2. prikazuje uređaje četiri generacije e-cigareta [4].



Slika 2. Četiri generacije e-cigareta [4].

3.1. Uređaji prve generacije

Prva generacija e-cigareta, koje dolaze s fiksnim baterijama niskog napona, dizajnirana je tako da ima izgled i dojam konvencionalne cigarete pa se stoga naziva i "*cig-a-likes*". Korištenje ovih cigareta slično je pušenju običnih cigareta te uključuje udisanje najprije na usta, a zatim u pluća. Aktiviraju se jednostavnim udisanjem, što uključuje bateriju i obično LED svijetlo na kraju uređaja, a koriste ih osobe koje se pokušavaju odvići od pušenja ili pronaći alternativu za pušenje [4, 5].

Prve generacije raspršivača dolaze u tri verzije: trodijelni stil, izvorna je e-cigareta koja ima zasebnu jedinicu za raspršivanje, bateriju i spremnik tekućine, dvodijelni stil, u kojem su jedinica za raspršivanje i spremnik tekućine kombinirani, a baterija je odvojena te jednodijelni jednokratni stil koji kombinira jedinicu za raspršivanje, spremnik tekućine i bateriju u jednu jedinicu [4, 5].

3.2. Uređaji druge generacije

Uređaji druge generacije imaju oblik kemijske olovke ili laserskih pokazivača, veći su od uređaja prve generacije te imaju tipke za uključivanje/isključivanje. Sadrže *„clearomizer"* koji se sastoji od punjenja i raspršivača, imaju veće baterije promjenjivog napona te se nazivaju „sustavom spremnika" jer sadrže spremnike većeg volumena od uređaja prve generacije. Ovi uređaji imaju uklonjivu jedinicu za raspršivanje koja ima filament i dolazi u omotaču koji je uvrnut u spremnik tekućine i bateriju. Većina uređaja druge generacije ima važan sigurnosni uređaj u obliku čipa koji isključuje uređaj kako bi se spriječilo pregrijavanje [4, 5].

3.3. Uređaji treće generacije

E-cigarete treće generacije poznate su kao "*modovi*" jer uključuju modificirane baterije koje omogućuju potrošaču da mijenja napon i snagu, a neki modeli dolaze s dodatnim značajkama, poput mogućnosti punjenja mobitela. Uređaji ove generacije obično su mnogo veći od proizvoda starijih generacija, imaju više snage i mogu zagrijati e-tekućinu na višu temperaturu od starijih modela što može promijeniti profil toksičnosti proizvedene pare. Spremnici tekućine ovih e-cigareta obično se rastavljaju kako bi se omogućila veća prilagodljivost te su veći od spremnika uređaja druge generacije. Jedinice za raspršivanje u trećoj generaciji mogu biti različitih stilova, zamjenjive kapajuće i sub-ohmske. Ove jedinice za raspršivanje imaju različite oblike i sastav zavojnice [4, 5].

Glavna karakteristika zamjenjivih kapajućih raspršivača je da potrošač izgrađuje vlastite filamente/zavojnice, a tekućina za punjenje kaplje se izravno na zavojnice ili je raspršivač

zatvoren u spremniku tekućine. Sub-omske jedinice za raspršivanje imaju nizak otpor i mogu se koristiti pri višim varijabilnim naponima i snazi [4, 5].

3.4. Uređaji četvrte generacije

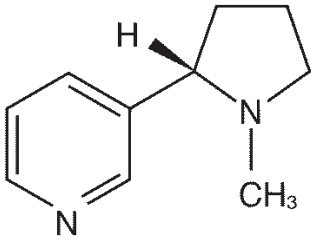
Četvrta generacija e-cigareta uključuje podstil koji dolazi s fiksnim naponom i baterijama različitih oblika, poput USB-a ili oblika suze. Uređaji ove generacije još su snažniji i imaju više prednosti od uređaja prijašnjih generacija što im omogućava bolju prilagodbu temperature i snage uređaja. Za razliku od prijašnjih uređaja, sadrže otvore za protok zraka koji omogućuju prilagodbu protoka pare [4, 5].

4. KEMIJSKI SASTAV E-TEKUĆINE

Tekućina koja se dodaje e-cigaretama za isparavanje (e-tekućina) sadrži najmanje tri glavna sastojka: psihoaktivna sredstva, otapala i arome, od kojih svi predstavljaju rizik za zdravlje. E-tekućina općenito sadrži biljni glicerol i propilen glikol kao sredstva za stvaranje aerosola, brojne dodatne komponente uključujući vodu kao regulator viskoznosti, sredstva za poboljšanje okusa (arome) te nikotin, glavni agens koji izaziva ovisnost u duhanskim cigaretama. Omjer biljnog glicerola i propilen glikola utječe na isporuku nikotina te na "formiranje oblaka" iz izdahnute pare, za što je prvenstveno odgovoran glicerol stvarajući debljinu "oblaka". Zbog velike gustoće i viskoznosti, e-tekućina koja sadrži visoke koncentracije biljnog glicerola oštećuje raspršivač e-cigarete i umanjuje utjecaj dodanih aroma. Propilen glikol i glicerol prisutni su u najvećoj količini, čine oko 90% sastava e-tekućine, udio nikotina u e-tekućini je oko 4%, dok je udio aroma oko 5 do 6%. Korištenjem e-cigareta nastaje aerosol, koji osim nikotina i glikola, također sadrži: aldehide (formaldehid), hlapljive organske spojeve (engl. *volatile organic compounds*, VOC), policikličke aromatske ugljikovodike, specifične duhanske nitrozamine, glioksal, metilglioksal, acetol, metal (olovo, krom, nikal) te silikatne čestice [1, 3, 6].

4.1. Nikotin

Nikotin (3-(1-metil-2-pirolidinil)piridin)) (Slika 3.) je prirodno proizveden alkaloid izoliran iz biljke duhana (*Nicotiana tabacum* i *Nicotiana rustica*). Pri sobnoj temperaturi je higroskopna, bezbojna do žuto-smeđa, uljasta, zapaljiva tekućina, dobro topljiva u alkoholu, eteru i petroleteru. Talište nikotina je pri -79 °C, a vrelište pri 246 °C. Nikotin reagira s kiselinama pri čemu nastaju krute, u vodi topljive amonijeve soli, a u duhanu je prisutan u obliku soli s jabučnom i limunskom kiselinom. Lako je hlapljiva tekućina, izlaganjem ultraljubičastom svjetlu ili raznim oksidansima nikotin se pretvara u nikotin oksid, nikotinsku kiselinu (niacin, vitamin B3) i metilamin [3, 7].



Slika 3. Struktura nikotina [8].

Nikotin je optički aktivna i kiralna molekula te ima dva enantiomerna oblika. Prirodni oblik nikotina je lijevo-rotirajući sa specifičnom rotacijom [α] D = –166,4° ((−)-nikotin). Desno-rotacijski oblik, (+)-nikotin je fiziološki manje aktivan od (-)-nikotina, ali je (-)-nikotin toksičniji od (+)-nikotina. Prvi laboratorijski pripravak nikotina opisan je 1904. godine (Slika 4.). Početni materijal bio je N-supstituirani derivat pirola, koji je zagrijan kako bi se [1,5]-sigmatropnim pomakom preveo u izomer s ugljikovom vezom između pirolnog i piridinskog prstena, nakon čega je slijedilo metiliranje i selektivna redukcija pirolnog prstena pomoću kositra i klorovodične kiseline [9].



Slika 4. Sinteza nikotina iz N-supstituiranog derivata pirola [9].

Koncentracija nikotina u e-cigaretama varira između 0 mg/mL (uređaji koji ne sadrže nikotin) i 36 mg/mL, a količina apsorbiranog nikotina ovisi o uređaju i količini isparene e-tekućine. Apsorpcija nikotina kroz biološke membrane odvija se pasivnom difuzijom i ovisi o pH. Nikotin je slaba baza čija pKa vrijednost iznosi 7,9. Kada se nalazi u kiseloj sredini, nikotin je prisutan u protoniranom obliku te sporo prolazi kroz membranu. pH dima nastao gorenjem „*flue-cured*“ duhana prisutnog u većini cigareta iznosi 5,5. Pri ovoj pH vrijednosti nikotin se nalazi u protoniranom obliku te dolazi do slabe apsorpcije nikotina iz duhana čak i kada se drži u ustima. pH dima nastao gorenje duhana sušenog na zraku, kao što je dim u lulama, je bazičan (pH 8,5). U lužnatoj sredini, nikotin je prisutan u neprotoniranom obliku

te se kao takav dobro apsorbira kroz usta. Nakon što dospije u dišne puteve i alveole pluća, nikotin se brzo apsorbira neovisno o pH vrijednosti dima [7, 10].

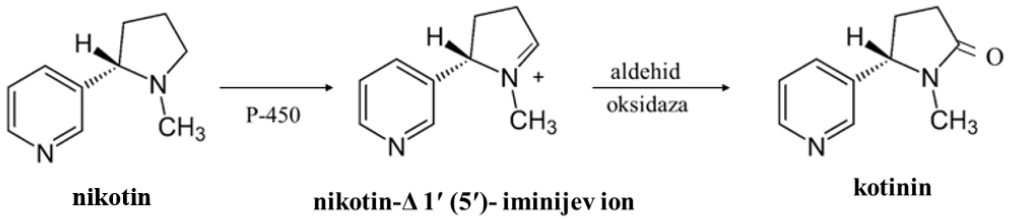
Osim kroz usta, nikotin se apsorbira putem pluća, sluznice usne i nosne šupljine, kože i probavnog sustava (gastrointestinalni trakt). Doza nikotina unesena pušenjem duhana ili korištenjem elektroničnih cigareta varira i uvelike ovisi o pušačkim navikama pojedinca; u prosjeku pušači apsorbiraju 1 mg nikotina pušenjem modernih cigareta. Nikotin iz duhanskog dima i sprejeva za nos se brzo apsorbira u plućima što dovodi do porasta koncentracije nikotina u krvi (t_{max}: 3-8 min). Također se apsorbira kroz kožu i oralnu sluznicu, ali je apsorpcija znatno sporija nego kod pušenja (t_{max} dermalno: 3–12 h; t_{max} oralno: 30–66 min). Apsorpcija nikotina kroz gastrointestinalni trakt je ograničena u želucu, ali opsežna u crijevima zbog višeg pH. Nikotin brzo ulazi u mozak, no razine nikotina u mozgu brzo opadaju jer se nikotin prenosi u druga tjelesna tkiva: pluća, nadbubrežne žlijezde, srce, slezenu, bubrege, skeletne mišiće, gušteraču i slinu, a tijekom trudnoće se prenosi s majke na fetus [7, 10].

Nikotin se brzo i opsežno metabolizira, prvenstveno u jetri te u nešto manjoj mjeri u plućima i bubrezima. Izlučivanje putem bubrega ovisi o protoku i pH urina te čini 2-35% ukupne eliminacije nikotina iz tijela (poluživot nikotina je oko 2 sata). Glavni metaboliti nikotina su kotinin i nikotin-N-oksid. Za razliku od nikotin-N-oksida koji je farmakološki neaktivan, kotinin se zbog svog dugog poluživota obično koristi u ispitivanjima i studijama liječenja kao marker unosa nikotina [10].

Kotinin je jedan od manjih alkaloida duhana koji uključuju nornikotin, anabazin, anatabin i druge alkaloide u duhanskim proizvodima. Ovi manji alkaloidi čine približno 5% ukupnih alkaloida duhana, a nikotin čini ostatak. Kotinin nastaje u malim količinama u fermentiranom lišću duhana tijekom procesa sušenja i starenja duhana nakon berbe, kemijskom oksidacijom ili bakterijskim djelovanjem nikotina. Male količine kotinina pronađene su u živoj biljci *Nicotiana glauca* sa zanemarivom pretvorbom nikotina u kotinin, a nalazi se i u drugim vrstama biljaka kao što su *Carica papaya* i *Cestrum nocturnum* [11].

Kotinin je dominantni metabolit nikotina kod ljudi i životinja kroz oksidaciju nikotina posredovanu enzimima. Ovaj enzimski proces uglavnom se odvija u jetri uključujući reakciju u dva koraka (Slika 5.). Nikotin se prvo pretvara u 5'-hidroksinikotin pomoću enzimskog sustava koji zahtijeva trifosfopiridin nukleotid i O_2, a zatim se 5'-hidroksinikotin oksidira u kotinin pomoću aldehid oksidaze. Važan diskretni intermedijer

tijekom ovog procesa je nikotin-Δ 1′ (5′)- iminijev ion, koji nastaje iz nikotina u reakciji koja je katalizirana oksidazom povezanom s citokromom P-450 [11].



Slika 5. Nastanak kotinina iz nikotina [11].

Nikotin aktivira simpatički živčani sustav i kod zdravih ljudi povećava broj otkucaja srca (10-20 otkucaja u minuti) i krvni tlak (5-10 mmHg), srčani udarni i minutni volumen te koronarni protok krvi. Kod pušača s koronarnom bolesti srca pušenje ima različite efekte: smanjuje kontraktilnost lijeve klijetke i minutni volumen te učinke povezane s ishemijom miokarda zbog tahikardije posredovane pušenjem ili učinkom ugljikovog monoksida. Koronarni protok krvi također se smanjuje nakon pušenja kao rezultat povećanja koronarnog vaskularnog otpora posredovanog nikotinom. Nikotin također uzrokuje vazokonstrikciju kože (povezanu s padom temperature kože), sustavnu venokonstrikciju i povećani protok krvi u mišićima [10].

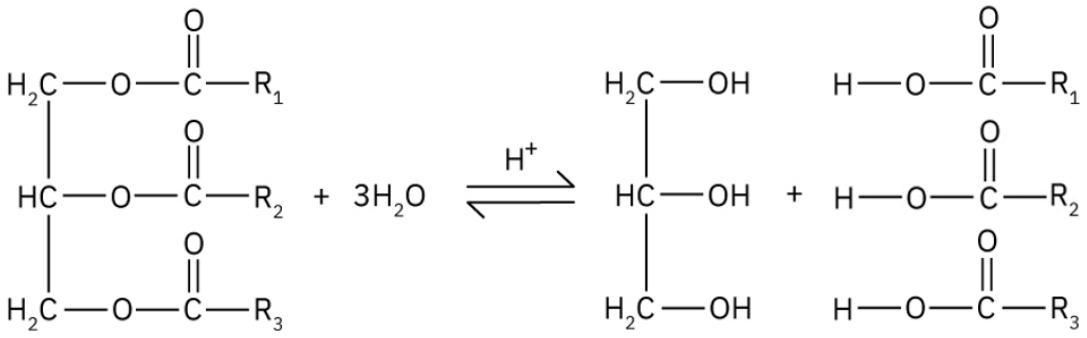
Kardiovaskularni i metabolički učinci sprječavaju se kombiniranom α- i β-adrenergičkom blokadom, što sugerira da su kardiovaskularni učinci pušenja cigareta posredovani aktivacijom simpatičkog živčanog sustava. S obzirom da pušenjem izazvano smanjenje protoka krvi kroz kožu može biti antagonizirano vaskularnim antagonistom vazopresinom (antidiuretski hormon, ADH), vazopresin ima ulogu u posredovanju nekih kardiovaskularnih odgovora [10].

4.2. Glicerol i propilen glikol

Glicerol (propan-1,2,3-triol, glicerin) je najjednostavniji triol prisutan u svim prirodnim mastima i uljima u obliku estera i važan je posrednik u metabolizmu živih organizama; pretvara se u gliceraldehid-3-fosfat koji se procesom glukoneogeneze može prevesti do glukoze ili do piruvata procesom glikolize pri čemu nastaje energija potrebna za rad mišićnih

stanica. Glicerol je higroskopna, viskozna, bezbojna tekućina slatkog okusa i bez mirisa. Pri atmosferskom tlaku vrelište glicerola je 290 °C, a gustoća glicerola pri sobnoj temperaturi iznosi 1,261 g/mL. Zbog svoje tri hidroksilne skupine miješa se s vodom, glikolom, metanolom, etanolom, s izomerima propanola, butanola i pentanola te s heterocikličkim spojevima koji sadrže atom dušika u prstenu (piridin, kinolin). Slabo se otapa u acetonu, dietil eteru i dioksanu, a gotovo je netopiv u ugljikovodicima, dugolančanim alifatskim alkoholima, mastima i uljima te kloroformu [3, 12].

Glicerol je reaktivna molekula koja podliježe svim uobičajenim reakcijama alkohola. Dvije terminalne hidroksilne skupine su značajno reaktivnije od unutarnje hidroksilne skupine. Prirodni glicerol nastaje kao nusprodukt alkalne hidrolize triacilglicerola (saponifikacija) ili kisele hidrolize masti i ulja (Slika 6.), dok se sintetički glicerol dobiva iz propilena. Također se može dobiti fermentacijom šećera ili hidrogeniranjem ugljikohidrata iako ti načini dobivanja glicerola nisu toliko industrijski važni. Glicerol se koristi za dobivanje nitroglicerina procesom esterifikacije uz smjesu dušične i sumporne kiseline te pripravu drugih eksploziva, dok se u farmaceutskoj industriji koristi za proizvodnju krema i sapuna, kao lubrikant i laksativ, antifriz i sredstvo za konzerviranje hrane [3, 12].

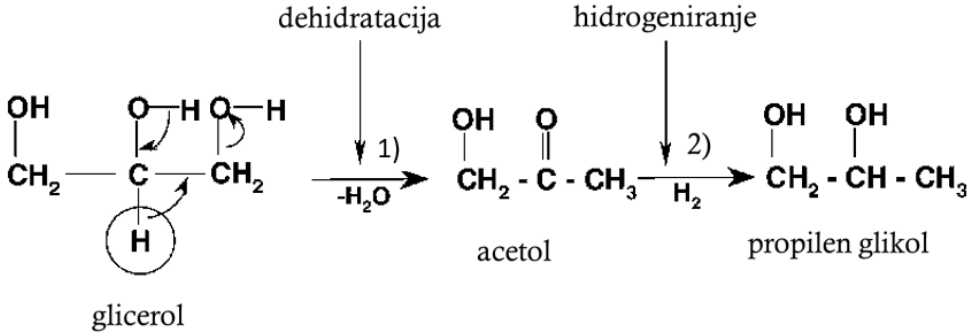


Slika 6. Kisela hidroliza triacilglicerola [13].

Propilen glikol (propan-1,2-diol) je viskozna, higroskopna, bezbojna tekućina bez mirisa i blago kiselog okusa. Sadrži dvije hidroksilne skupine pa se klasificira kao diol. Pri atmosferskom tlaku ima vrelište pri 188,2 °C, a tali se pri -59 °C, dok mu je gustoća pri sobnoj temperaturi 1,036 g/mL. Dobro se miješa s vodom i mnogim organskim otapalima (aceton, kloroform) te otapa brojne smole, boje i esencijalna ulja. Koristi se u industrijskim otapalima, kozmetici, kao antifriz, farmaceutskim proizvodima, hrani i duhanskim

proizvodima, bojama i premazima te za stvaranje „magle“ u kazalištu i na filmskim scenama [3, 14].

Propilen glikol se industrijski sintetizira iz glicerola, a mehanizam se može podijeliti u dva koraka (Slika 7.). U prvom koraku, relativno čisti acetol se izolira iz glicerola pri 200 °C u odsutnosti vodika pri tlaku od 64810,72 Pa uz bakreno-kromatni katalizator. U drugom koraku, acetol nastao u prvom koraku se dalje hidrogeniranjem prevodi u propilen glikol pri 200 °C i tlaku od 1378951,46 Pa koristeći sličan katalizator koji se koristio za stvaranje acetola [14].



Slika 7. Mehanizam sinteze propilen glikola iz glicerola [14].

Iako je nikotin glavni krivac za štetne učinke e-cigareta, ostali spojevi prisutni u e-tekućini također mogu biti destruktivni. Propilen glikol i biljni glicerol su nositelji nikotina i aroma i oni čine glavne komponente e-tekućina. Aerosoli koji sadrže biljni glicerol i propilen glikol pokazuju znatno veće razine reaktivnih kisikovih vrsta (ROS-a) i oksidansa nego što je prisutno u čistom zraku. Ovu tvrdnju potvrdilo je istraživanje u kojem su stanice bile izložene smjesi biljnog glicerola i propilen glikola te su pokazale više razine oksidativnog stresa od kontrolne skupine. Smjesa je smanjila stopu preživljavanja stanica glatkih mišića dišnih putova ljudi, bazalnih epitelnih stanica alveolarnog adenokarcinoma ljudi i stanica bubrega 293 embrija na način ovisan o dozi [15].

Veza između omjera glicerol/propilen glikol i toksičnih komponenti u parama e-cigareta zabilježena je u eksperimentu u kojem su epitelne stanice ljudskih bronha bile izložene parama e-cigareta koje su imale izmijenjene osnovne komponente e-tekućine (samo propilen glikol, samo biljni glicerol, 50 glicerol/50 propilen glikol). Rezultati su pokazali da je metabolička aktivnost epitelnih stanica ljudskih bronha smanjena nakon izlaganja parama

od 50 glicerol/50 propilen-glikol i biljnog glicerola, dok je u stanicama izloženim samo propilen glikolu povećano otpuštanje citokina [16].

2014. godine Kosmider i suradnici proveli su istraživanje o karbonilnim spojevima u parama elektroničkih cigareta. Uz pomoć stroja za pušenje, analizirali su 12 karbonilnih spojeva u parama 10 komercijalno dostupnih e-tekućina te tri kontrolne otopine koje su se sastojale od čistog glicerola, čistog propilen glikola te propilen glikola i biljnog glicerola u omjeru 50:50. Otkriveno je da, u usporedbi s e-tekućinama na bazi biljnog glicerola, e-tekućine na bazi propilen glikola imaju veće koncentracije karbonilnih spojeva (formaldehid, acetaldehid, aceton) u pari e-tekućine. Uzorak sa smanjenim sadržajem glicerola i propilen glikola, u kojem je kao primarno otapalo korišten polietilen glikol, nije sadržavao karbonilne spojeve. Ovime su pokazali da omjer propilen glikol/biljni glicerol u e-tekućini utječe na štetne zdravstvene rizike zbog toksičnosti i kancerogenosti karbonilnih spojeva za koje se pretpostavlja da uzrokuju iritaciju usta i grla te utječu na okus e-cigareta [17].

4.3. Arome i ostali spojevi

Osim nikotina, biljnog glicerola i propilen glikola, e-tekućine često sadrže i velike količine sredstava za poboljšanje okusa (aroma). Arome prisutne u e-tekućinama dijele se u 3 osnovne skupine: arome slične duhanu, voćne arome i ostale arome. Prema strukturi, većina aroma jesu esteri (vanilin, pentil pentanoat, pentil butirat, izoamil acetat, benzil acetat), terpeni (limonen), aldehidi (cinamaldehid) ili alkoholi (mentol) te se mogu kombinirati u arome složenijeg okusa. Iako niti jedna aroma nema okus poput obične duhanske cigarete, osobama koje su počele konzumirati e-cigarete preporuča se korištenje aroma sličnom duhanu. Za razliku od konvencionalnih cigareta, e-cigarete imaju slatkast okus za koji je prvenstveno zaslužan glicerol, a ne arome [3].

Iako se većina aroma smatra sigurnom za upotrebu u prehrambenim proizvodima, njihovim isparavanjem i razgradnjom pri visokim temperaturama povećava se rizik od toksičnog djelovanja. Prema istraživanju kojeg su 2015. proveli Lerner i suradnici, nastanak ROS-a bio je velik u e-cigaretama s okusom mente (0 mg nikotina) i klasičnim okusom duhana (16 mg nikotina). E-tekućina bez nikotina proizvela je značajno više ROS-a nego e-tekućina s visokom ili niskom koncentracijom nikotina, što ukazuje da nikotin nije

uglavnom povezan s proizvodnjom ROS-a [18]. Također je pokazano da e-tekućina s aromom duhana proizvodi manju razinu ROS-a od e-tekućina s aromom bez duhana, što implicira da je proizvodnja ROS-a u e-tekućini povezana s vrstom aroma. U istom istraživanju dokazano je da količina ROS-a u e-tekućinama s okusom voća tri puta veća nego u e-tekućinama s okusom duhana [19].

Sredstva za poboljšanje okusa mogu uzrokovati i citotoksičnost. 2,5-dimetilpirazin i vanilin s okusom čokolade uzrokuju promjene u fiziologiji stanica. Na subcitotoksičnim razinama, izloženost 2,5-dimetilpirazinu tijekom 24 sata ometa odgovor epitelnih stanica dišnih putova na agoniste signala, što je važno za ravnotežu vode i soli na površini dišnih putova. 2,5-dimetilpirazin također povećava ionsku vodljivost koja je povezana s regulatornim ionskim kanalom putem transmembranske aktivacije cistične fibroze ovisne o protein kinazi A. E-tekućine koje sadrže arome s okusom kave, mentola i jagode smanjuju metaboličku aktivnost i održivost stanica, dok e-tekućine s okusom kave i jagode induciraju proizvodnju citokina u ljudskim bronhijalnim stanicama. Također je pokazano da kombiniranje više okusa e-tekućina izaziva veću citotoksičnost od jedne arome [20].

U istraživanju iz 2017. koje su proveli Clapp i suradnici, dokazano je da, u usporedbi s e-tekućinom koja sadrži smjesu biljnog glicerola/propilen glikola, e-tekućine koje sadrže arome pudinga od banane, kolačića s maslacem, vrućeg šećera s cimetom, kole i duhanska e-tekućina s aromom peperminta, značajno smanjuju broj i vitalnost urođenih imunoloških stanica dišnog trakta. E-tekućine koje sadrže arome kole, duhana s mentolom i vrućeg šećera s cimetom uzrokovale su povećanje proizvodnje lakdatdehidrogenaze (LDH), enzima čije je povećanje pokazatelj oštećenja tkiva te različitih bolesti. E-tekućine koje sadrže arome pudinga od banane, vrućeg šećera s cimetom i duhana s mentolom imaju negativne učinke na fagocitozu neutrofila ljudskih dišnih putova u usporedbi s e-tekućinom koja sadrži smjesu biljnog glicerola/propilen glikola. Značajno je da sva tri okusa sadrže cinamaldehid, koji ima sličan učinak, te je posljedično oslabio funkciju respiratornih imunoloških stanica [21]. U drugom istraživanju pokazano je da je cinamaldehid toksičan za monocite te je zaključeno da uzrokuje citotoksičnost ovisnu o dozi [22].

Brojni spojevi koji se oslobađaju isparavanjem e-tekućine identificirani su kao kancerogeni među kojima su aldehidi i neki metali (nikal, bakar, titanij). Čak četvrtina e-tekućina, uključujući benzaldehid, vanilin i druge arome sadrže aldehide, a velika količina formaldehida, acetaldehida i propionaldehida nastaje zagrijavanjem e-tekućine do 150 °C.

Aldehidi su odgovorni za iritaciju sluznice respiratornog trakta. Izloženost acetaldehidu utječe na uklanjanje sluzi sa sluznice ili submukoze, što dovodi do pada obrambenih sposobnosti domaćina. Benzaldehid, kao glavni sastojak voćnih aroma, može iritirati dišne puteve i oči. Toplinskom razgradnjom otapala u e-cigaretama također nastaje i niz organskih spojeva poput akroleina (ekstrahiran iz smjese biljni glicerol/propilen glikol) koji izaziva kroničnu opstruktivnu plućnu bolest [2].

Nanočestice metalnog bakra prisutne u aerosolu e-cigareta smanjuju potencijal mitohondrijske membrane i stimuliraju proizvodnju mitohondrijskih ROS-a u fibroblastima ljudskih pluća. Nitrozamini, kancerogeni spojevi u tradicionalnim cigaretama specifični za duhan, otkriveni su u pari i tekućini e-cigareta, čak i pri nižem sadržaju nego u ekvivalentnim količinama duhana u tradicionalnim cigaretama [2].

5. ŠTETNI UČINCI E-CIGARETA NA ZDRAVLJE

5.1. Kardiovaskularne bolesti

Prema istraživanju koje su 2018. proveli Centar za istraživanje duhana i Obrazovni centar pri Kalifornijskom sveučilištu u San Franciscu, svakodnevno korištenje e-cigareta udvostručuje rizik od srčanih bolesti. Istraživanje koje je provedeno na gotovo 70 000 ljudi pokazalo je da je povećan rizik od srčanog udara kod korisnika e-cigareta jedan od glavnih toksičnih učinaka e-cigareta. Nikotin je primarni agens i u običnim cigaretama i u e-cigaretama i stvara veliku ovisnost. Simpatomimetički učinak nikotina može povećati kontraktilnost miokarda i otkucaje srca, smanjiti osjetljivost na inzulin i povećati koronarnu rezistenciju, posljedično povećavajući kardiovaskularni rizik pušača u određenoj mjeri [2].

Toplinska razgradnja propilen glikola i biljnog glicerola u e-cigaretama može stvoriti toksične karbonilne spojeve kao što su formaldehid, acetaldehid i akrolein, koji mogu uzrokovati kardiomiopatiju. Različite arome koje se koriste u e-cigaretama mogu štetiti ljudskom tijelu; cinamaldehid može imati kardiotoksične učinke, dok teški metali poput olova i kadmija prisutni u aerosolu e-cigareta potencijalno uzrokuju kancerogenost [2].

Nikotin je droga koja izaziva veliku ovisnost te ima dobro utvrđene učinke na metabolizam i kardiovaskularni sustav. Visoke koncentracije nikotina u e-cigaretama povezane su s povećanjem učestalosti i intenziteta pušenja zapaljivih cigareta. Nikotin aktivira makrofage koji infiltriraju aterosklerotske lezije i oslobađaju citokine kao što su čimbenik nekroze tumora 1β (TNF-1β) i interleukin 1β (IL-1β) koji povećavaju upalu. Najčešća komplikacija ateroskleroze je stvaranje tromba koji dovodi do moždanog udara ili infarkta miokarda. Nikotin ima trombogeno djelovanje aktivacijom trombocita i kaskade koagulacije [23].

Nikotin se veže na nikotinske acetilkolinske receptore (nAChRs), integralne membranske proteine koji pripadaju skupini ionskih kanala upravljanih ligandom. Nekoliko kombinacija nAChRs podjedinica može formirati veliku raznolikost funkcionalnih receptora s različitim specijaliziranim funkcijama i svojstvima ovisno o tipu stanice [23].

U kardiovaskularnom sustavu, vaskularne endotelne stanice i glatke mišićne stanice izražavaju nekoliko podjedinica nAChRs. Aktivacija endotelnih stanica dovodi do oslobađanja vazokonstriktornih tvari. Nikotin povećava oslobađanje endotelina-1 iz

endotelnih stanica ljudske umbilikalne (pupčane) vene. Karotidne arterije tretirane nikotinom pokazuju oštećenje relaksacije ovisne o endotelu povezano sa smanjenom ekspresijom sintaze dušikova (III) oksida [23].

U stanicama glatkih mišića aorte, nikotin pojačava inzulinom induciranu mitogenezu kroz regulaciju receptora α7nAChR, fenomen povezan s arteriosklerozom. Nikotin također ima i proangiogene učinke putem aktivacije α7nAChR; stvara arterijsku krutost remodeliranjem izvanstaničnog matriksa pojačanom regulacijom matriksnih metaloproteinaza. U desnoj klijetki, izloženost nikotinu dovodi do aktivacije α7nAChR i proliferacije fibroblasta, proizvodnje kolagena i remodeliranja ekstracelularnog matriksa, stoga genetska ili farmakološka inhibicija α7nAChR smanjuje učinke nikotina na fibrozu desne klijetke [23].

pH e-tekućine je funkcija koncentracije nikotina kao slobodne baze i koncentracije nikotinske soli. Ukoliko e-tekućina sadrži nikotin kao slobodnu bazu, pH je bazičan, a ukoliko e-tekućina sadrži sol nikotina, pH je niži, u rasponu od 5 do 7. S obzirom na zdravstvene učinke, važna su dva aspekta pH e-tekućine: 1) različita osjetilna iskustva: aerosol e-cigarete s visokim pH je neugodnijeg (gorkog) okusa, dok niži pH blizu fizioloških razina pruža više zadovoljavajuće iskustvo; 2) nikotin u vodenoj otopini može postojati u dva oblika: protonirani [$NicH^+$] i neprotonirani [Nic] oblik. Omjer koncentracija neprotoniranog i protoniranog oblika nikotina [Nic]/[$NicH^+$] funkcija je pH dana Henderson-Hasselbalchovom jednadžbom (1):

$$pH = pKa + \log ([\ Nic\ ] / [\ NicH^+]) \qquad (1)$$

gdje je pKa konstanta disocijacije kiseline. Protonirani nikotin je ligand nAChRs te u aerosolu e-cigareta ima veći utjecaj na stanice koje izražavaju nAChRs u respiratornom traktu. Naprotiv, neprotonirani nikotin je lipofilan te nakon udisanja lakše difundira kroz membranu plućnih stanica. Visoka koncentracija [Nic] može izazvati fazu brzog porasta i veće vršne koncentracije u arterijskoj krvi, a kao posljedicu i veće kardiovaskularne učinke, povećavajući rizik od kardiovaskularnih oštećenja kao što su srčana aritmija, fluktuacije krvnog tlaka i poremećaji hemodinamskih procesa [23].

5.2. Oksidativni stres i upala

Oksidativni stres u ljudskom organizmu nastaje kao posljedica neravnoteže između nastanka ROS i antioksidativne obrane organizma. Slobodni radikali u valentnoj ljusci imaju jedan ili više nesparenih elektrona zbog čega su nestabilni i reaktivni te nastoje postići stabilnu elektronsku konfiguraciju popunjavajući valentnu ljusku. Kada slobodni radikal napadne drugu molekulu, ona gubi svoje elektrone i postaje slobodni radikal te na taj način dolazi do lančanih reakcija i nastanka štetnih spojeva. Prooksidativni enzimi, UV zračenje, ionizirajuće zračenje, onečišćivači iz zraka i nepravilna prehrana glavni su čimbenici koji uzrokuju stvaranje slobodnih radikala [24].

ROS mogu uzrokovati pucanje membrane lipida, denaturaciju proteina, oštećenje DNA, disfunkciju mitohondrija i druga stanična makromolekularna oštećenja čime ozbiljno mijenjaju transdukciju signala i stanični metabolizam. Izlaganje epitelnih stanica ljudskih pluća, epitelnih stanica bronhija, endotelnih stanica ljudskih plućnih krvnih žila i endotelnih stanica ljudske pupčane vene e-cigaretama može generirati oksidativni stres, povećati propusnost endotelnih stanica i uzrokovati upalu i citotoksičnost [2].

Jedan od glavnih spojeva koji uzrokuje oksidativni stres je akrolein, najjednostavniji nezasićeni aldehid. Akrolien (propenal) izazva oksidativni stres i upalu, što dovodi do gubitka integriteta barijere endotelnih stanica pluća. Istraživanja su pokazala da akrolein uzrokuje aktivaciju NADPH oksidaze 2 (NOX-2) što za posljedicu ima stvaranje vaskularnog oksidativnog stresa. U eksperimentu su divlji tipovi miševa i miševi kojima nedostaje fagocitna NOX-2 (NOX2-/-miševi) bili izloženi parama e-cigareta 3 dana po 2 h/dan. Stvaranje vaskularnog oksidativnog stresa značajno je povećano nakon djelovanja akroleina u aorti divljeg tipa miša, ali ne i kod NOX2-/-miševa. Također je utvrđeno da izloženost pari e-cigareta kod divljih tipova miševa povećava oksidativni stres i upalu u aorti, plućima i mozgu, dok su NOX2-/-miševi bili otporni na ove posljedice izloženosti pari e-cigareta. Prema tome, akrolein koji nastaje isparavanjem e-tekućine aktivira NOX-2, glavni posrednik oksidativnog stresa, što dovodi do upale i endotelne disfunkcije [25].

Arterioskleroza je kronično upalno stanje povezano s nakupljanjem lipida i fibroznih elemenata u arterijama gdje se upalne stanice nakupljaju na arterijske stijenke. Povećana proizvodnja ROS zajednički je mehanizam za nekoliko čimbenika rizika koji induciraju arteriosklerozu, disfunkciju endotelnih stanica i srčanu disfunkciju. Povećana koncentracija

ROS-a može uzrokovati aktivaciju proapoptotičke signalizacije što rezultira srčanim remodeliranjem i disfunkcijom [2].

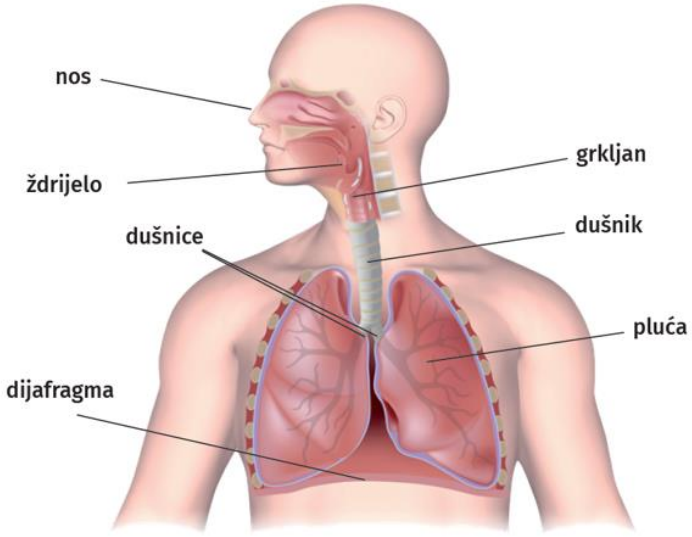
Mitohondriji su ujedno i glavni izvor ROS-a i primarni cilj oštećenja uzrokovanih ROS-om. S obzirom da mitohondrijska DNA (mtDNA) ne posjeduje zaštitu od histona i nalazi se u blizini ROS-a, vrlo je osjetljiva na oksidativne promjene nukleotida u slijedu svojih kodirajućih regija. Stoga mutacije mtDNA mogu dovesti do mitohondrijske disfunkcije i neučinkovite proizvodnje energije srčanih stanica. Kronična proizvodnja ROS-a rezultira većom učestalošću mutacija mtDNA, nakupljanjem oksidiranih proteina i lipida što dovodi do disfunkcije mitohondrija i nedostatka energije u srcu [23].

E-cigarete induciraju povećane koncentracije ROS-a u endotelnim stanicama, što dovodi do oštećenja DNA, mutacija mtDNA i peroksidacije lipida, što sve ukazuje na oksidativni stres i oštećenje stanice uzrokovano ROS. ROS mogu izravno oslabiti vazorelaksaciju posredovanu dušikovim (II) oksidom (NO). Izloženost aerosolima e-cigareta tijekom 12 tjedana izaziva upalni fenotip koji obuhvaća visoke razine peroksidacije lipida i mutacija mitohondrijske DNA [23].

Ispitivanje utjecaja e-cigareta s nikotinom na stvaranje oksidativnog stresa provedeno je na nekoliko stotina ispitanika. Trombociti zdravih dobrovoljaca izloženih aerosolu e-cigareta pokazali su povećanje ekspresije globularnog proteina komplementa C1q receptora (gC1qR) i kalretikulinskog cC1q receptora (cC1qR), dva proteina koja su povezana s arteriosklerotskim događajima, aktivacijom i agregacijom trombocita. U nasumičnom unakrsnom ispitivanju, 25 pušača duhana bilo je izloženo e-cigaretama bez nikotina i e-cigaretama s nikotinom. Koncentracija mijeloperoksidaze u plazmi, enzima visoko izraženog u neutrofilima i makrofagima koji se koriste kao markeri upalnog procesa, povećala se pri izlaganju ispitanika e-cigaretama s nikotinom, ali ne i kod ispitanika koji su bili izloženi e-cigaretama bez nikotina. Ovi podaci jasan su pokazatelj da je nikotin prisutan u aerosolu e-cigareta zaslužan za stvaranje oksidativnog stresa i upale [23].

5.3. Respiratorne bolesti

Dišni sustav (Slika 8.) dramatično varira u svom sastavu i funkciji od velikih dišnih putova do alveolarnog prostora. Dišni putovi provode zrak do dubljih pluća te ih štite od utjecaja toksikanata i štetnih mikroorganizama. U tu svrhu imaju složenu strukturu, s hrskavičnim elementima sprijeda za strukturnu potporu i stražnjom stijenkom, koja omogućava veliku brzinu protoka zraka tijekom kašljanja i inervaciju živčanog sustava. Sloj glatkih mišića olakšava bronhokonstrikciju, a žlijezde i površinski epitel stvaraju sloj sluznice koji hidratizira temeljni epitel i hvata mikrobe. Za razliku od dišnih putova, alveole su delikatne strukture obložene tankim alveolarnim epitelnim stanicama tipa 1 i alveolarnim stanicama tipa 2 koje proizvode surfaktant zajedno s alveolarnim makrofagima. Bazalna membrana odvaja alveolarni epitel i kapilarni endotel stvarajući izuzetno tanku alveolarno-kapilarnu barijeru od približno 5 μm za olakšavanje difuzije plina [26].



Slika 8. Dišni sustav čovjeka [27].

Prema dosadašnjim saznanjima, pušenje e-cigareta može izazvati oštećenja dišnog sustava što je u više navrata eksperimentalno i dokazano [2]. Istraživanje provedeno na štakorima pokazalo je da izloženost parama e-cigareta uzrokuje hiperplaziju (povećanje broja stanica nekog organa ili tkiva pri čemu dolazi do povećanja njihovog obujma [28]) i metaplaziju (prevođenje jedne vrste zrele stanice u zrelu stanicu druge vrste koja u tom tkivu uobičajeno nije prisutna [29]) sluznice grkljana. Eksperiment je proveden na 16 ženki Wistar albinskih štakora kategoriziranih u dvije skupine. Eksperimentalna skupina bila je izložena

parama elektroničkih cigareta 1 h/dan tijekom 4 tjedna, dok kontrolna skupina nije primila nikakvu stimulaciju. Histopatološka procjena glasnica štakora provedena je bojenjem hematoksilinom i eozinom. Provedena je imunohistokemijska evaluacija kroz Ki67 bojenje nakon čega su procijenjeni upala, hiperplazija, metaplazija i distribucija epitela kako bi se odredili učinci para e-cigareta na sluznicu grkljana štakora. Na temelju rezultata utvrđena su dva slučaja hiperplazije u eksperimentalnoj skupini, ali ne i u kontrolnoj skupini. Osim toga, nađene su 4 metaplazije u eksperimentalnoj i jedna u kontrolnoj skupini. Stoga je sugerirano da bi izloženost parama e-cigareta tijekom 4 tjedna mogla uzrokovati hiperplaziju i metaplaziju sluznice grkljana u štakora [30].

Još jedan eksperiment koji je potvrdio štetnost e-cigareta za dišni sustav proveden je na miševima koji su bili izloženi aerosolu e-cigarete 5 h/dan tijekom 3 dana. Istraživanje je pokazalo da elektroničke cigarete induciraju povećanje proupalnih citokina i smanjenje razine glutationa u bronhoalveolarnoj lavažnoj tekućini, koji su ključni u održavanju stanične redoks ravnoteže u plućima [18].

Istraživanja na životinjama pokazala su štetan učinak e-tekućine na simptome astme uzrokovane alergijama. Eksperimenti su provedeni na miševima osjetljivim na ovalbumin putem intratrahealne instilacije razrijeđene otopine e-tekućine (100 μL) dvaput tjedno tijekom 10 tjedana kako bi se procijenio učinak e-cigareta na upalu dišnih putova tijekom astme povezanu s alergenima i hiperreaktivnošću dišnih putova. Utvrđeno je da e-tekućina može pogoršati simptome astme povećanjem infiltracije upalnih stanica što se postiže povećanjem proizvodnje specifičnih citokina: imunoglobulina E (IgE), interleukina 4 (IL-4), interleukina 5 (IL-5) i interleukina 13 (IL-13) [31].

6. USPOREDBA TOKSIČNOSTI KONVENCIONALNIH CIGARETA I E-CIGARETA

Duhanski dim heterogena je smjesa plinova i čvrstih molekula koja sadrži otprilike 7000 različitih spojeva, od kojih se za 93 smatra da negativno utječu na zdravlje. Nastaje nepotpunim izgaranjem duhanskog lišća u prisutnosti raznovrsnih aditiva pri visokim temperaturama. U usitnjeni duhan dodaju se propilen glikol koji produljuje rok trajanja proizvoda održavajući ga vlažnim, amonijak, arome te šećeri kako bi se nastali dim lakše udisao. Najzastupljeniji kemijski spojevi u dimu cigarete su: ugljikov dioksid, ugljikov monoksid, nikotin, amonijak, sumporov dioksid, policiklički aromatski ugljikovodici, metali (kadmij, arsen, olovo) te cijanovodik. Glavni sastojak duhanskog dima odgovoran za ovisnost jest nikotin koji u malim koncentracijama djeluje kao psihostimulans, veže se na acetilkolinske receptore i otpušta tvar zaslužnu za stvaranje zadovoljstva – dopamin. Katran nastaje kao proizvod suhe destilacije lišća duhana, taloži se u plućima te je odgovoran za nastanak karcinoma. Ugljikov monoksid se veže za eritrocite, potiče ubrzane otkucaje srce te otežava transport kisika kroz krvotok [3, 32].

Pušenje se danas smatra glavnim rizičnim čimbenikom za nastanak kardiovaskularnih bolesti, moždanog udar, raka i kronične bolesti dišnog sustava, nastanak raka pluća, ždrijela, grkljana, jednjaka, gušterače, mokraćnog mjehura, usne te nosne šupljine. Kod pušača je opažena sve češće pojava raka vrata maternice, raka želuca i mijeloidne leukemije, dok pojedini spojevi u dimu duhana štetno utječu na reproduktivne organe. Pušači imaju do 40% veću šansu za nastanak dijabetesa tipa 2, dva puta veću incidenciju pojave depresije te se danas smatra da je pušenje, uz hiperlipidemiju i arterijsku hipertenziju, najvažniji čimbenik za nastanak bolesti krvnih žila [3, 32].

Kao odgovor na štetni učinak duhanskog dima, na tržištu se pojavila alternativa tradicionalnim cigaretama u obliku elektronskih cigareta čija su svojstva opisana u prethodnim poglavljima. Posebna vrsta uređaja e-cigareta nazivaju se uređajima za zagrijavanje duhana (engl. *heat-not-burn-tobacco*, HNBT) od kojih su najpoznatiji IQOS uređaji (engl. *I-Quit-Ordinary-Smoking*) (Slika 9.). HNBT uređaji djeluju na način da ne sagorijevaju duhan kako bi nastala para ispunjena nikotinom, nego ga zagrijavaju. Upotrebom hibridnog proizvoda HNBT-a i klasične elektroničke e-cigarete, tzv. „*Ploom TECH*-a“, inhalira se dim u kojem se nalazi nikotin, a zagrijavanjem e-tekućine pri

temperaturama do 350°C stvara se aerosol koji u sebi sadrži propilen glikol i biljni glicerol [32].



Slika 9. Primjer IQOS uređaja [33].

S obzirom da HNBT uređaji, zbog nepotpunog sagorijevanja duhana, ne stvaraju dim poput tradicionalnih cigareta, smatraju se manje štetnim na ljudsko zdravlje u odnosu na konvencionalne cigarete. No ne smatraju se potpuno sigurnim za korištenje, jer iako ne sagorijevaju duhan, mogu postići temperature dovoljne za odvijanje piroliznih reakcija (400 – 600°C) pri čemu nastaju toksični spojevi (katran, nikotin, formaldehid, akrolein, acetaldehid i nitrozamini), koji se također nalaze u dimu duhana konvencionalnih cigareta. Sustavi za zagrijavanje duhana mogu smanjiti količine tih štetnih spojeva, ali su oni i dalje prisutni u određenim dozama te mogu sadržavati dodatne hlapljive supstance, povećavajući tako rizik za zdravlje potrošača. Istraživanja su utvrdila da dim IQOS uređaja s aromama, poput mentola, sadržava još veće količine tih toksičnih spojeva. Također je dokazano da dio dima IQOS uređaja koji se udiše sadrži nikotin, acetaldehid i ostale lako hlapljive organske spojeve što povećava vjerojatnost od onečišćenja zatvorenih prostora te se na taj način nepušači izlažu toksičnim supstancama pasivnim načinom pušenja [32].

Provedena su mnogobrojna istraživanja koja su uspoređivala štetnost proizvoda za isporuku nikotina prema vrsti i količini čestica koje se emitiraju za vrijeme njihovog korištenja. Jedno takvo istraživanje određivalo je sastav zraka u nekoliko automobila u kojima su se koristile tradicionalne cigarete, električne cigarete i HNBT uređaji. U svim

slučajevima čistoća zraka u automobilu smanjila se emisijom finih i ultrafinih čestica te hlapljivih organskih spojeva. Korištenjem e-cigareta i HNBT (IQOS) uređaja povećale su se koncentracije nikotina, što upućuje na mogućnost akumulacije u organizmu pasivnih pušača. Dugoročnim izlaganjem ultrafinim kapljicama propilen glikola nastalih zagrijavanjem e-tekućine povećava se vjerojatnost od razvoja astme kod djece i adolescenata te također ima loš utjecaj na oporavak oštećenog tkiva pluća nakon infekcije ili kronične upale. Istraživanje je također pokazalo da HNBT uređaji stvaraju veće količine glicerola i propilen glikola od tradicionalnih cigareta koje pak posjeduju veće koncentracije nikotina i acetaldehida [32].

7. ZAKLJUČAK

Prema danas dostupnim podacima, elektronske cigarete nisu potpuno sigurne za ljudsko zdravlje kako su u početku predstavljane. Brojne studije pokazale su da spojevi prisutni u e-tekućini (nikotin, biljni glicerol, propilen glikol, arome) negativno utječu na ljudsko zdravlje. Nikotin utječe na kardiovaskularni sustav; aktivira simpatički živčani sustav i povećava broj otkucaja srca i krvni tlak, srčani udarni i minutni volumen te koronarni protok krvi. Smjesa biljnog glicerola i propilen glikola utječe na oksidativni stres i upalu; njihovim zagrijavanjem nastaju toksični karbonilni spojevi te akrolein koji sudjeluje u nastanku ROS-a. Sredstva za poboljšanje okusa uzrokuju citotoksičnost, a isparavanjem e-tekućine oslobađaju se kancerogeni spojevi: acetaldehid, benzaldehid, teški metali (nikal, bakar, titanij) te nitrozamini. Iako su ovi podaci ukazali na neke od negativnih učinaka korištenje e-cigareta, svi učinci i dalje nisu poznati te su potrebna dodatna istraživanja. Danas su e-cigarete dostupne gotovo svima, a najpopularnije su među adolescentima i osobama koje se žele odviknuti od duhana. Pri njihovom korištenju, bitna je dobra informiranost o posljedicama njihovog korištenja koje mogu biti štetne za korisnike, ali i za osobe u njihovoj blizini te okoliš.

8. POPIS LITERATURE

[1] https://www.hzjz.hr/sluzba-zdravstvena-ekologija/elektronicke-cigarete/ (22.6.2022.)

[2] Cao Y., Wu D., Ma Y., Ma X., Wang S., Li F., Li M., Zhang T., *Toxicity of electronic cigarettes: A general review of the origins, health hazards, and toxicity mechanisms*, Science of The Total Environment 772 (2021) 145475.

[3] Ragulj T., *Elektronička cigareta - toksičnost, sigurnost i mogući rizici za zdravlje*, diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb, 2015.

[4] Elliot C., Smith L., *Quitting Smoking & Vaping For Dummies*, John Wiley & Sons, Hoboken, 2020.

[5] Williams M., Talbot P., *Design Features in Multiple Generations of Electronic Cigarette Atomizers*, National Center for Biotechnology information 16 (2019) 2904.

[6] Overbeek D. L., Kass A., Chiel L., Boyer E., Casey A., *A review of toxic effects of electronic cigarettes/vaping in adolescents and young adults*, Critical Reviews in Toxicology 50 (2020) 531.

[7] Holloway A. C., *Reference Module in Biomedical Sciences, Nicotine*, Elsevier, Amsterdam, 2018.

[8] https://commons.wikimedia.org/wiki/File:%28S%29 (24.6.2022.)

[9] Xiaoping Y., Zhang Y., Song X., Qingchao L., *Research Progress in the Pharmacological Effects and Synthesis of Nicotine*, ChemistrySelect 7 (2022) e202104425.

[10] Benowitz N. L., *Clinical Pharmacology of Nicotine*, Annual Review of Medicine 37 (1986) 21.

[11] Tan X., Vrana K., Ding, Z. M., *Cotinine: pharmacologically active metabolite of nicotine and neural mechanisms for its actions*, Frontiers in Behavioral Neuroscience (2021) 247.

[12] Christoph R., Schmidt B., Steinberner U., Dilla W., Karinen R., *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Glycerol*, Wiley-VCH, Weinheim, 2006.

[13] https://edutorij.e-skole.hr/share/proxy/alfresco-noauth/edutorij/api/proxy-guest/fd4e4aca-de35-49a7-9436-638df9b1c154/masti-i-ulja.html (25.6.2022.)

[14] Dasari M. A., Kiatsimkul P. P., Sutterlin W. R., Suppes G. J., *Low-pressure hydrogenolysis of glycerol to propylene glycol.* Applied Catalysis A: General 281 (2005) 225.

[15] Sassano M. F., Davis E. S., Keating J. E., Zorn B. T., Kochar T. K., Wolfgang M. C., Glish G. L., Tarran R., *Evaluation of e-liquid toxicity using an open-source high-throughput screening assay.* PLoS Biology 16 (2018) e2003904.

[16] Leigh N. J., Lawton R. I., Hershberger P. A., Goniewicz M. L., *Flavourings significantly affect inhalation toxicity of aerosol generated from electronic nicotine delivery systems (ENDS),* Tobacco control 25 (2016) 81.

[17] Kosmider L., Sobczak A., Fik M., Knysak J., Zaciera M., Kurek J., Goniewicz M. L., *Carbonyl Compounds in Electronic Cigarette Vapors: Effects of Nicotine Solvent and Battery Output Voltage,* Nicotine & Tobacco Research 16 (2014) 1319.

[18] Lerner C. A., Sundar I. K., Yao H., Gerloff J., Ossip D. J., McIntosh S., Robinson R., Rahman I., *Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung,* PLoS One 10 (2015) e0116732.

[19] Zhao J., Zhang Y., Sisler J. D., Shaffer J., Leonard S. S., Morris A. M., Qian Y., Bello D., Demokritou P., *Assessment of reactive oxygen species generated by electronic cigarettes using acellular and cellular approaches,* Journal of Hazardous Materials 344 (2018) 549.

[20] Sherwood C. L., Boitano S., *Airway epithelial cell exposure to distinct e-cigarette liquid flavorings reveals toxicity thresholds and activation of CFTR by the chocolate flavoring 2,5-dimethypyrazine,* Respiratory Research 17 (2016) 57.

[21] Clapp P. W., Pawlak E. A., Lackey J. T., Keating J. E., Reeber S. L., Glish G. L., Jaspers I., *Flavored e-cigarette liquids and cinnamaldehyde impair respiratory innate immune cell function,* American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology 313 (2017) 278.

[22] Muthumalage T., Prinz M., Ansah K. O., Gerloff J., Sundar I. K., Rahman I., *Inflammatory and Oxidative Responses Induced by Exposure to Commonly Used e-Cigarette Flavoring Chemicals and Flavored e-Liquids without Nicotine*, Frontiers in Physiology 8 (2018) 1130.

[23] Espinoza-Derout J., Shao X. M., Lao C. J., Hasan K. M., Rivera J. C., Jordan M. C., Echeverria V., Roos K. P., Sinha-Hikim A. P., Friedman T. C., *Electronic Cigarette Use and the Risk of Cardiovascular Diseases*, Frontiers in Cardiovascular Medicine 9 (2022) 879726.

[24] Buljeta I., *Antioksidativni kapacitet i fizikalno-kemijski parametri meda od vriska* (*Satureja montana* L.), završni rad, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek, Osijek, 2015.

[25] Kuntic M., Oelze M., Steven S., Kröller-Schön S., Stamm P., Kalinovic S., Frenis K., Vujacic-Mirski K., Bayo Jimenez M. T., Kvandova M., Filippou K., Al Zuabi A., Brückl V., Hahad O., Daub S., Varveri F., Gori T., Huesmann R., Hoffmann T., Schmidt F. P., Keaney J. F., Daiber A., Münzel T., *Short-term e-cigarette vapour exposure causes vascular oxidative stress and dysfunction: evidence for a close connection to brain damage and a key role of the phagocytic NADPH oxidase (NOX-2),* European Heart Journal 41 (2020) 2472.

[26] Gotts J. E., Jordt S. E., McConnell R., Tarran R., *What are the respiratory effects of e-cigarettes?*, British medical journal 366 (2019) 5275.

[27] https://loomen.carnet.hr/course/view.php?id=24254 (22.7.2022.)

[28] https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?ID=25630 (7.8.2022.)

[29] https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?ID=40383 (7.8.2022.)

[30] Salturk Z., Çakır Ç., Sünnetçi G., Atar Y., Kumral T. L., Yıldırım G., Uyar Y., *Effects of Electronic Nicotine Delivery System on Larynx: Experimental Study*, Journal of Voice 29 (2015) 560.

[31] Lim H. B., Kim S. H., *Inhallation of e-Cigarette Cartridge Solution Aggravates Allergen-induced Airway Inflammation and Hyper-responsiveness in Mice*, Toxicological Research 30 (2014) 13.

[32] Kučić Grgić D., Bićanić I., Čavarović N., Pohanić P., Ocelić Bulatović V., *Konvencionalne cigarete vs. alternativni uređaji – štetnost po zdravlje čovjeka i ekosustav*, Kemija u industriji 68 (2019) 591.

[33] https://hr.iqos.com/hr/proizvod/iqos/usporedba (11.8.2022.)