

ARTIKEL PENELITIAN

Scoping Review: Pengaruh Paparan Asap Rokok terhadap Kadar Kotinin dalam Tubuh Perokok Pasif

Madinatul Munawaroh,¹ Lelly Resna Nugrahawati,² Annisa Rahmah Furqaani³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung,

²Bagian Ilmu Kedokteran Jiwa, RS Jiwa Provinsi Jawa Barat/Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung,

³Bagian Biologi Medik, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung

Abstrak

Perokok pasif adalah orang tidak merokok, namun ikut menghirup asap rokok dari orang-orang merokok di sekitarnya. Produk yang dihirup dihasilkan dari asap utama yang dihembuskan dan asap dari ujung rokok yang masih membara. Perokok pasif memiliki kandungan nikotin yang akan dimetabolisme menjadi kotinin menggunakan enzim *CYP2A6* dan didistribusikan dalam tubuh perokok pasif seperti darah, saliva, dan urine. Hasil metabolisme mengakibatkan peningkatan kadar kotinin dalam tubuh perokok pasif. Dampak peningkatan kadar kotinin menyebabkan gangguan kesehatan seperti *lung cancer*, *oral cancer*, *asthma*, *chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*, dan *coronary heart disease*. Tujuan penelitian ini menganalisis pengaruh paparan asap rokok terhadap kadar kotinin dalam tubuh perokok pasif. Penelitian dilakukan dengan metode *scoping review* dengan subjek artikel ilmiah nasional dan internasional yang memenuhi kriteria kelayakan (*eligible*). Hasil pada penelitian ini diambil dari artikel yang akan dinilai secara PICOS, yaitu *Population*: anak-anak perokok pasif yang terdapat pada artikel jurnal, *Intervention/Exposure*: asap rokok sekunder, *Comparison*: anak-anak yang tidak tinggal dengan perokok, *Outcome*: kadar kotinin dalam tubuh perokok pasif, *Study*: RCT, *clinical trial*, dan *cross-sectional*. Artikel yang memenuhi kelayakan (*eligible*) ada enam artikel. Simpulan penelitian ini menunjukkan bahwa pada perokok pasif menunjukkan kadar kotinin yang meningkat.

Kata kunci: Asap rokok sekunder, kadar kotinin, perokok pasif

Scoping Review: the Effect of Cigarette Smoke Exposure on Cotinine Levels in the Body of Passive Smokers

Abstract

Passive smokers are people who do not smoke but also inhale smoke from smoking people around them. Secondhand smoke has produced from the smoke exhaled by smokers and the smoke from the still-smoldering end of the cigarette. Passive smokers who contain nicotine will be metabolized into cotinine by the *CYP2A6* enzymes and will be distributed through blood, saliva, and urine into the body of passive smokers. This metabolism results in an increase in cotinine levels in the body of passive smokers. The impact of increasing cotinine levels causes health problems such as lung cancer, oral cancer, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and coronary heart disease. The research objective was to analyze the effect of cigarette smoke on cotinine levels in the body of passive smokers. The research was conducted using the scoping review method with the subjects of national and international scientific articles that meet the eligibility criteria (*eligible*). The results of this study were articles assessed using PICOS, namely *Population*: passive smoking listed in journal articles, *Intervention/Exposure*: secondary cigarette smoke, *Comparison*: children who do not live with smokers, *Outcome*: cotinine levels in passive smokers, *Studies* (RCT, clinical trial, and cross-sectional). Six articles meet the eligibility (*eligible*). The conclusions of this study indicate that passive smokers show increased cotinine levels.

Keywords: Cotinine levels, passive smokers, secondary cigarette smoke

Received: 21 January 2021; Revised: 19 May 2021; Accepted: 24 May 2021; Published: 31 July 2021

Koresponden: Madinatul Munawaroh. Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung. Jl. Tamansari No. 22, Kota Bandung 40116, Jawa Barat, Indonesia. *E-mail:* madinatul85@gmail.com

Pendahuluan

Perokok adalah orang yang menghirup asap dari pembakaran tembakau rokok, pipa atau cerutu.¹ Perokok dapat diklasifikasikan sebagai perokok aktif, perokok pasif, dan perokok tersier. Perokok aktif adalah asap yang terhirup ke dalam paru perokok sendiri dan asap utama yang pertama kali dihasilkan.² Perokok pasif adalah orang tidak merokok, namun ikut menghirup asap rokok dari orang-orang merokok di sekitarnya. Produk yang dihirup dihasilkan dari asap rokok utama yang dihembuskan perokok dan asap ujung rokok yang masih membara.² Perokok tersier merupakan orang yang terpapar endapan/residu asap rokok (termasuk kandungan nikotin dan berbagai zat lain) dapat “menempel” pada barang-barang di sekitar seperti gordena, meja, sofa, dinding, atau karpet.²⁻⁵

Sekitar 1,1 miliar orang adalah perokok di seluruh dunia dan diperkirakan akan meningkat menjadi 1,6 miliar pada tahun 2025. Pada data terbaru dari Riskesdas 2018 terdapat jumlah prevalensi merokok pada populasi usia 10–18 tahun yang meningkat dari tahun 2013 dengan jumlah 7,2% menjadi 9,1% pada tahun 2018. Dengan peningkatan jumlah perokok aktif di Indonesia maka semakin banyak juga perokok pasif atau *secondhand smoke*.⁶

Nikotin merupakan alkaloid alami yang ditemukan pada tembakau, kentang, tomat, lada hijau, dan terong. Nikotin pertama kali ditentukan sebagai komponen utama tembakau asap rokok.⁷ Nikotin sendiri akan dimetabolisme menjadi kotonin dan dapat ditemukan dalam berbagai cairan tubuh seperti darah, urine, dan saliva.⁸⁻¹⁰

Setiap individu terpapar nikotin baik secara langsung maupun tidak langsung.⁸ Metabolit utama nikotin adalah kotonin yang dioksidasi di hati oleh *CYP2A6 (cytochrome P450, family 2, subfamily A, polypeptide 6)* dan didistribusikan dalam berbagai cairan tubuh termasuk darah, saliva, dan urine.^{8,9} Kotonin adalah *biomarker* utama yang digunakan untuk membedakan pengguna tembakau dari bukan pengguna dan mencerminkan tingkat paparan. Kotonin mempunyai waktu paruh yang lebih lama membuatnya menjadi penanda jangka pendek yang berguna untuk paparan nikotin. Oleh sebab itu, partikel asap rokok sekunder akan dihirup ketika disuspensi kembali ke udara sebagai gas setelah partikel polutan sekunder di permukaan terganggu sehingga kemungkinan kadar kotonin dalam tubuh akan meningkat.⁸⁻¹³

Penelitian pengaruh paparan asap rokok terhadap kadar kotonin dalam tubuh perokok pasif belum banyak dilakukan, ditambah dengan begitu banyak paparan asap rokok di lingkungan karena masyarakat Indonesia rerata adalah perokok aktif sehingga penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh paparan asap rokok terhadap kadar kotonin dalam tubuh perokok pasif.

Metode

Penelitian pengaruh paparan asap rokok terhadap

kotonin dalam tubuh perokok pasif dilakukan dengan metode *scoping review*. Sampel yang digunakan berjumlah enam artikel penelitian dari jurnal internasional yang berkaitan dengan judul penelitian yang sesuai dengan kriteria inklusi dan tidak termasuk kriteria ekklusi.

Prosedur pencarian menggunakan metode PRISMA (*preferred reporting items for systematic review and meta-analysis*). Pencarian data melalui sumber *database*, yaitu *PubMed*, *Science Direct*, *Springer Link*, dan *Google Scholar* dengan kata kunci seperti pada Tabel 1.

Literatur yang diakses dalam penelitian ini diskriming berdasar atas kriteria berikut: artikel penelitian diterbitkan dalam rentang waktu 10 tahun (2010–2020); tipe artikel menggunakan *randomized controlled trial (RCT)*, *clinical trial*, dan *cross-sectional*. Artikel menggunakan bahasa Inggris. Penilaian kualitas (kelayakan) dipilih berdasar atas kesesuaian dengan kriteria PICOS. *Population*: anak-anak perokok pasif yang terdapat pada artikel jurnal, *Intervention/Exposure*: asap rokok sekunder, *Comparison*: anak-anak yang tidak tinggal dengan perokok, *Outcome*: kadar kotonin dalam tubuh perokok pasif, *Study*: *RCT*, *clinical trial*, dan *cross sectional*.

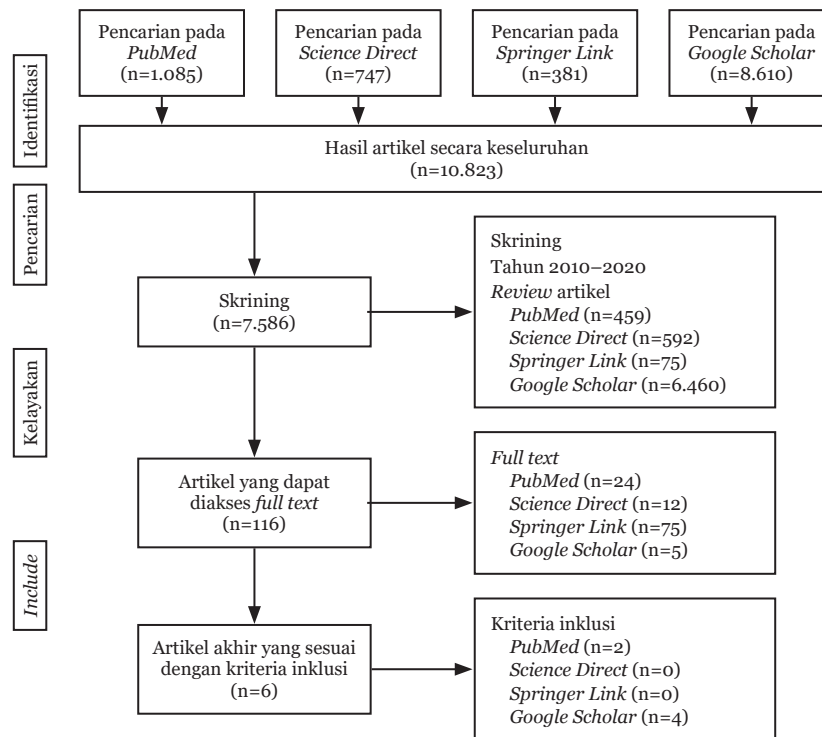
Penelitian kualitas atau kelayakan pada penelitian ini didasarkan pada kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Telaah kritis oleh dua orang menggunakan ceklis yang sesuai dengan *Study* (tipe penelitian) *RCT*, *clinical trial*, dan *cross-sectional*.

Semua data berupa artikel penelitian yang sesuai dengan kriteria kelayakan di-*review* dan dianalisis secara kualitatif. Hasil keseluruhan artikel yang memenuhi syarat untuk di-*review* sebanyak enam artikel.

Setelah pengumpulan artikel jurnal dengan menggunakan portal jurnal internasional ataupun jurnal nasional yang telah terakreditasi, peneliti mendapatkan artikel jurnal dari portal *Science Direct*, *PubMed*, *Springer Link*, dan *Google Scholar* pada awal pencarian 10.823 artikel, hasil skimming 7.586 artikel yang diidentifikasi dan dilakukan kriteria kelayakan. Kemudian disaring, terdapat 116 artikel, setelah itu dilakukan *excluded study* berdasar atas kriteria inklusi sehingga jumlah artikel yang memenuhi syarat untuk dilakukan *review* adalah 6 artikel. Keenam artikel tersebut yang dimasukkan ke dalam *review* ini disajikan dalam diagram PRISMA pada Gambar.

Tabel 1 Database, Keywords, dan Query

Database	Keywords dan Query
PubMed	("Tobacco Smoke Pollution" [majr]) AND "cotinine" [Mesh]
Science Direct	Secondhand Smoke AND cotinine
Springer Link	Secondhand Smoke AND cotinine
Google Scholar	Secondhand Smoke AND cotinine



Gambar Diagram PRISMA

Hasil

Dari enam artikel terdapat dua artikel menggunakan metode *randomized control trial* dan empat artikel menggunakan metode *cross-sectional* dengan sampel diambil dari dalam tubuh perokok pasif (Tabel 2). Berdasar atas analisis enam artikel yang telah di-review, berikut hasil yang didapatkan.

Abidin dkk.¹⁴ (2011) mengidentifikasi faktor-faktor yang memengaruhi anak sekolah yang terpapar asap rokok sekunder. Desain penelitian tersebut menggunakan metode *cross-sectional* untuk dilakukan pengukuran kadar konsentrasi kotinin saliva terhadap 1.064 anak sekolah. Teknik pengambilan sampel dilakukan di *Specialised Diagnostic Unit, Biochemistry Laboratory, Institute of Medical Research*, Kuala Lumpur, Malaysia. Konsentrasi kotinin saliva ditentukan menggunakan kit *Enzyme Immunoassay (EIA Cozart Bio-Science Ltd.)*. Konsentrasi kotinin dinyatakan dalam ng/mL. Hasil paparan terhadap perokok pasif menggunakan konsentrasi kotinin saliva di antara anak sekolah di Malaysia mengalami peningkatan.

Hovell dkk.¹⁵ (2011) menentukan kadar kotinin 211 anak usia 8 sampai 13 tahun yang diberikan paparan asap rokok sekunder menggunakan metode *randomized trial*. Keluarga yang memiliki anak berusia 8 hingga 13 tahun yang tinggal serumah dengan setidaknya satu perokok dihubungi melalui telepon untuk wawancara awal. Setelah memenuhi syarat sampel dianalisis konsentrasi

kotinin urine menggunakan *isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry*. Teknik analisis menggunakan pengacakan dan dilaksanakan oleh koordinator pengukuran. Hasil yang didapatkan konsentrasi kotinin urine dan anak yang dilaporkan perokok pasif dalam jumlah rokok terpapar per hari. *Posttest* hingga *follow-up* bulan ke-12 didapatkan kadar kotinin meningkat.

Wang dkk.¹⁶ (2018) memeriksa kotinin anak-anak ≤ 18 bulan yang diberikan paparan asap rokok sekunder menggunakan desain penelitian *cross-sectional*. Responden penelitian berjumlah 389 anak. Metode pemeriksaan sampel menggunakan alat *sorbette* (tongkat dengan spons kecil di ujungnya) untuk mengumpulkan sampel saliva pada anak usia ≤ 18 bulan dan menyimpannya dalam tabung 2 mL yang segera dibekukan dalam bantalan es, lalu dipindahkan ke *freezer* laboratorium. Dilakukan analisis kadar kotinin pada anak berdasar atas sosiodemografi yang terbagi menjadi beberapa model, lalu dibandingkan dengan perilaku merokok ayah menggunakan uji *t* atau ANOVA. Bayi yang tinggal dalam keluarga perokok dengan paparan asap rokok sekunder memiliki kadar kotinin yang lebih tinggi.

Jarvis dkk.¹⁷ (2012) menentukan kadar kotinin yang diberikan paparan asap rokok sekunder dengan desain penelitian *cross-sectional*. Peserta anak-anak non-perokok yang dikonfirmasi berusia 4 sampai 15 tahun diukur kotinin yang diambil dari saliva sebanyak 10.825 anak. Metode pengukuran dengan

Tabel 2 Hasil Scoping Review Pengaruh Paparan Asap Rokok terhadap Kadar Kotinin dalam Tubuh Perokok Pasif

Judul Penelitian	Tujuan dan Jumlah Subjek	Desain dan Intervensi	Metode Pengukuran	Teknik Analisis	Hasil
<i>A survey of schoolchildren's exposure to secondhand smoke in Malaysia.</i> ¹⁴	Mengetahui kadar kotinin pada anak. 1.064 subjek.	<i>Cross-sectional study.</i> Paparan asap rokok sekunder.	Konsentrasi kotinin saliva ditentukan menggunakan kit <i>enzyme immunoassay (EIA Cozart Bio-Science Ltd.)</i> .	Membedakan konsentrasi kotinin antara dua kelompok menggunakan uji t independen dan antara lebih dari dua kelompok menggunakan ANOVA, dan selanjutnya diuji menggunakan uji <i>post-hoc</i> .	Hasil paparan terhadap perokok pasif pada konsentrasi kotinin saliva meningkat.
<i>Providing coaching and cotinine results to preteens to reduce their secondhand smoke exposure: a randomized trial.</i> ¹⁵	Menentukan kadar kotinin yang diberikan paparan asap rokok. 211 subjek.	<i>Randomized trial study.</i> Paparan asap rokok sekunder.	Sampel urine dianalisis untuk kotinin menggunakan <i>isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry</i> .	Menggunakan tabel angka acak untuk memilih kondisi kelompok kontrol berdasar atas angka genap atau ganjil. Untuk memastikan kelompok yang seimbang, tugas dilakukan berpasangan. Artinya, tugas pertama didasarkan pada tabel bilangan acak dan tugas kedua adalah kelompok alternatif.	Konsentrasi kotinin urine dan anak yang dilaporkan perokok pasif dalam jumlah rokok yang terpapar per hari. Untuk <i>posttest</i> hingga <i>follow-up</i> bulan ke-12, didapatkan kadar kotinin meningkat.
<i>Paternal smoking and maternal protective behaviors at home on infant's saliva cotinine levels.</i> ¹⁶	Menentukan kadar kotinin yang diberikan paparan oleh perokok pasif terhadap anak ≤18 bulan. 389 subjek.	<i>Cross-sectional study.</i> Paparan asap rokok sekunder.	Metode pengambilan sampel menggunakan <i>sorbette</i> (tongkat dengan spons kecil di ujungnya) untuk mengumpulkan sampel saliva bayi dan menyimpannya dalam tabung 2 mL yang akan dibekukan segera dalam bantalan es lalu dipindahkan ke <i>freezer</i> laboratorium.	Kadar kotinin antara karakteristik sosiodemografi menggunakan uji t independen atau ANOVA. Kadar kotinin pada bayi usia ≤18 dibandingkan secara terpisah antara Model 2 dan Model 3 mengenai perilaku merokok ayah (tempat dan jarak dari anak), didapatkan hasil kadar kotinin yang meningkat.	Bayi yang tinggal dalam keluarga perokok dengan paparan perokok pasif memiliki tingkat kotinin yang lebih tinggi.
<i>Impact of smoke-free legislation on children's exposure to secondhand smoke: cotinine data from the Health Survey for England.</i> ¹⁷	Menentukan kadar kotinin yang diberikan paparan oleh perokok pasif terhadap anak-anak usia di bawah 8 tahun. 10.825 subjek.	<i>Cross-sectional study.</i> Paparan asap rokok sekunder.	Metode pengukuran menggunakan ekstraksi cair dan kromatografi gas dengan deteksi nitrogen fosfor.	Sampel dari populasi umum dilengkapi dengan sampel tambahan responden dari kelompok populasi tertentu. Spesimen kotinin dikumpulkan dari anak berusia di bawah 8 tahun menggunakan sedotan untuk meneteskan saliva ke dalam tabung sampel.	Hasil yang didapatkan kurang dari 5% anak memiliki kotinin yang tidak terdeteksi ketika orangtua perokok dan ada yang merokok di rumah, serta menunjukkan hasil kotinin yang meningkat pada anak.
<i>Early childhood exposure to secondhand smoke and behavioural problems in preschoolers.</i> ¹⁸	Menentukan kadar kotinin yang diberikan paparan asap rokok pada anak ≤18 bulan. 692 subjek.	<i>Cross-sectional study.</i> Paparan asap rokok sekunder.	Metode pengambilan saliva menggunakan <i>sorbette</i> yang diletakkan pada lidah anak selama 15 hingga 30 detik. <i>Sorbette</i> yang dibasahi dengan saliva segera disimpan dalam tabung <i>microcentrifuge</i> 2 mL, kemudian dibekukan pada suhu -20°C menggunakan bantalan es di dalam kotak pendingin untuk transportasi. Konsentrasi kotinin saliva (ng/mL) dianalisis di <i>National University of Singapore</i> menggunakan kit uji imunosorben terkait enzim (<i>Salimetrics</i>).	Menggunakan uji t, uji Mann-Whitney, dan uji <i>chi-square</i> .	Hasil yang ditemukan pada penelitian ini adalah kadar kotinin yang meningkat pada anak berusia ≤18 bulan.
<i>Children learning about secondhand smoke (CLASS II): a pilot cluster randomized controlled trial.</i> ¹⁹	Menentukan kadar kotinin yang diberikan paparan asap rokok pada anak kelas 5 SD. 450 subjek.	<i>Randomized controlled trial study.</i> Paparan asap rokok sekunder.	Anak dengan kadar kotinin saliva yang mengindikasikan keterpaparan perokok pasif ditindaklanjuti pada bulan ke-2, 6, dan 12. Sampel kotinin saliva dianalisis menggunakan teknik <i>gas-liquid chromatography</i> .	Kami menyelidiki kemungkinan perbedaan dalam tingkat kotinin pada tindak lanjut pertama di tingkat kluster menggunakan dua sampel uji t. Selanjutnya, diukur menggunakan data tingkat individu yang sesuai menggunakan model regresi linier.	450 anak yang memiliki kadar kotinin yang mengindikasikan paparan perokok pasif. Rerata memiliki kadar kotinin yang meningkat.

menggunakan ekstraksi cair dan kromatografi gas dengan deteksi nitrogen fosfor. Sampel dari populasi umum dilengkapi dengan sampel tambahan dari kelompok populasi tertentu. Hasil yang didapatkan kurang dari 5% anak memiliki kotinin yang tidak terdeteksi ketika orangtua perokok dan ada yang merokok di rumah, tetapi persentase meningkat pada anak dan orangtua non-perokok yang tinggal di rumah bebas rokok memiliki kadar kotinin yang meningkat.

Luk dkk.¹⁸ (2018) membahas hubungan antara konsentrasi kotinin dan paparan asap rokok sekunder dengan desain *cross-sectional*. Pengambilan sampel saliva menggunakan alat *sorbette* dan diuji menggunakan metode *enzyme immunoassay* dengan batas deteksi minimal 0,05 ng/mL. Dilakukan analisis statistik menggunakan uji t, uji Man-Whitney, dan uji *chi-square*. Didapatkan konsentrasi kotinin meningkat selama masa kanak-kanak usia dini berhubungan dengan perilaku hiperaktif/kurang perhatian pada usia prasekolah.

Siddiqi dkk.¹⁹ (2019) membahas identifikasi faktor-faktor yang memengaruhi anak yang diberi paparan asap rokok sekunder untuk mengetahui kadar kotinin menggunakan desain *randomized controlled trial*. Responden yang didapat 450 anak. Intervensi diberikan paparan asap rokok sekunder. Anak dengan kadar kotinin saliva yang mengindikasikan paparan asap rokok ditindaklanjuti pada bulan ke-2, 6, dan 12. Pemeriksaan kotinin pada saliva dilakukan dengan teknik *gas-liquid chromatography*. Analisis hasil menggunakan uji t dengan model regresi linier. Kadar kotinin meningkat pada anak yang diberi paparan asap rokok sekunder.

Pembahasan

Penelitian ini membahas artikel yang sudah di-review dari hasil kelayakan (*eligible*), yaitu kadar kotinin dalam tubuh perokok pasif. Nikotin merupakan salah satu alkaloid tembakau yang didapat dari tembakau dan asap rokok.⁷ Nikotin akan dimetabolisme menjadi kotinin dengan menggunakan enzim *cytochrome p450-dependent monooxygenases* (CYP) dan enzim *c-oxidation*.^{8,9} Oleh karena itu, penelitian ini menggunakan metode *scoping review* dengan menggunakan data kualitatif untuk melihat apakah di dalam tubuh perokok pasif terjadi peningkatan kadar kotinin.

Jadi, dari enam artikel jurnal tersebut terdiri atas empat artikel jurnal *cross-sectional* di antaranya dua artikel membahas responden anak pada usia sekolah didapatkan kadar kotinin dalam tubuh meningkat^{14,17} dan dua artikel dari responden bayi <18 bulan mengalami peningkatan kadar kotinin di dalam tubuh.^{16,18} Satu artikel *randomized controlled trial* menggunakan responden sebanyak 211 anak usia sekolah didapatkan kadar kotinin meningkat.¹⁵ Terdapat satu artikel *randomized controlled trial* dengan responden 450 bayi yang berusia <18 bulan

mengalami peningkatan kadar kotininnya.¹⁹ Keenam artikel di atas berupa pengaruh paparan asap rokok terhadap kadar kotinin.

Simpulan

Berdasar atas penelitian *scoping review* maka dapat disimpulkan bahwa paparan asap rokok meningkatkan kadar kotinin dalam tubuh perokok pasif.

Conflict of Interest

Tim peneliti tidak memiliki konflik kepentingan.

Daftar Pustaka

1. Leone A, Landini L, Leone A. What is tobacco smoke? Sociocultural dimensions of the association with cardiovascular risk. *Curr Pharm Des.* 2010;16(23):2510–7.
2. Adhami N, Chen Y, Martins-Green M. Biomarkers of disease can be detected in mice as early as 4 weeks after initiation of exposure to third-hand smoke levels equivalent to those found in homes of smokers. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(19):2409–26.
3. Petrick LM, Svidovsky A, Dubowski Y. Thirdhand smoke: heterogeneous oxidation of nicotine and secondary aerosol formation in the indoor environment. *Environ Sci Technol.* 2011;45(1):328–33.
4. Ferrante G, Simoni M, Cibella F, Ferrara F, Liotta G, Malizia V, dkk. Third-hand smoke exposure and health hazards in children. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2013;79(1):38–43.
5. Cheng CY, Huang SS, Yang CM, Tang KT, Yao DJ. Detection of third-hand smoke on clothing fibers with a surface acoustic wave gas sensor. *Biomicrofluidics.* 2016;10(1):011907.
6. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan nasional Rischesdas 2018. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2019.
7. Karaconji BI. Facts about nicotine toxicity. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2005;56(4):363–71.
8. Raja M, Garg A, Yadav P, Jha K, Handa S. Diagnostic methods for detection of cotinine level in tobacco users: a review. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(3):ZE04–6.
9. Tzatzarakis MN, Vardavas CI, Terzi I, Kavalakis M, Kokkinakis M, Liesivuori J, dkk. Hair nicotine/cotinine concentrations as a method of monitoring exposure to tobacco smoke among infants and adults. *Hum Exp Toxicol.* 2012;31(3):258–65.
10. Avila-Tang E, Al-Delaimy WK, Ashley DL, Benowitz N, Bernert JT, Kim S, dkk. Assessing secondhand smoke using biological markers. *Tob Control.* 2013;22(3):164–71.
11. Drehmer JE, Walters BH, Nabi-Burza E, Winickoff JP. Guidance for the clinical management of

- thirdhand smoke exposure in the child health care setting. *J Clin Outcomes Manag.* 2017;24(12):551–9.
12. Sleiman M, Gundel LA, Pankow JF, Jacob P 3rd, Singer BC, Destailats H. Formation of carcinogens indoors by surface-mediated reactions of nicotine with nitrous acid, leading to potential thirdhand smoke hazards. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(15):6576–81.
 13. Jacob P 3rd, Benowitz NL, Destailats H, Gundel L, Hang B, Martins-Green M, dkk. Thirdhand smoke: new evidence, challenges, and future directions. *Chem Res Toxicol.* 2017;30(1):270–94.
 14. Abidin EZ, Semple S, Omar A, Rahman HA, Turner SW, Ayres JG. A survey of schoolchildren's exposure to secondhand smoke in Malaysia. *BMC Public Health.* 2011;11:634.
 15. Hovell MF, Wahlgren DR, Liles S, Jones JA, Hughes SC, Matt GE, et al. Providing coaching and cotinine results to preteens to reduce their secondhand smoke exposure: a randomized trial. *Chest.* 2011;140(3):681–9.
 16. Wang MP, Suen YN, Wong BYM, Li WHC, Koh DSQ, Lam TH, dkk. Paternal smoking and maternal protective behaviors at home on infant's saliva cotinine levels. *Pediatr Res.* 2018;83(5):936–42.
 17. Jarvis MJ, Sims M, Gilmore A, Mindell J. Impact of smoke-free legislation on children's exposure to secondhand smoke: cotinine data from the Health Survey for England. *Tob Control.* 2011;21(1):18–23.
 18. Luk TT, Wang MP, Suen YN, Koh DS quee, Lam TH, Chan SS. Early childhood exposure to secondhand smoke and behavioural problems in preschoolers. *Sci Rep.* 2018;8(1):15434.
 19. Siddiqi K, Huque R, Kanaan M, Ahmed F, Ferdous T, Shah S, et al. Children learning about secondhand smoke (CLASS II): a pilot cluster randomized controlled trial. *Nicotine Tob Res.* 2019;21(5):670–7.