

Wiesław Jędrzychowski\*, Robin M. Whyatt\*\*, Thomas B. Cooper\*\*\*,  
Elżbieta Flak\*, Frederica P. Perera\*\*

## BŁĄD KLASYFIKACYJNY EKSPOZYCJI W BADANIACH WPLYWU PALENIA TYTONIU PRZEZ KOBIETY W CIĄŻY NA MASĘ URODZENIOWĄ NOWORODKA\*

\* Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej Coll. Med. UJ  
w Krakowie

\*\* Columbia University School of Public Health, New York, NY 10032

\*\*\* New York State Psychiatric Institute, New York, NY 10032

*Dla określenia błędu klasyfikacyjnego ekspozycji w szacowaniu związków statystycznych pomiędzy paleniem tytoniu w ciąży i niską masą urodzeniową noworodka, wykorzystano wyniki badań epidemiologicznych stanu zdrowia dzieci szkolnych w Krakowie. Wykazano, że ryzyko względne dla niskiej masy urodzeniowej i palenia tytoniu, niepoprawione na błąd wynosiło 2,9, ale po korekcie było większe tzn. 5.1. Konsekwencją błędnego pomiaru ekspozycji przy pomocy kwestionariusza były zaniżone wskaźniki ryzyka przypisanego. Surowy wskaźnik ryzyka przypisanego w populacji wynosił 22% a po korekcie na błąd pomiarowy – 50%, natomiast wskaźniki ryzyka przypisanego w grupie osób eksponowanych (palących) wynosiły odpowiednio 66% i 80%.*

Od wielu lat prowadzone są badania nad wpływem czynnego palenia tytoniu przez kobiety w ciąży na zdrowie płodu i noworodka. Jest już dzisiaj rzeczą dobrze udokumentowaną, że noworodki matek, które paliły papierosy w okresie ciąży ważą mniej średnio o około 200g niż dzieci matek niepalących (3, 7, 10, 11, 12, 16, 18-22). W olbrzymiej większości badania epidemiologiczne nad wpływem szkodliwego wpływu palenia tytoniu na zdrowie dziecka były oparte o dane z wywiadu i bardzo rzadko rzetelność tych danych była konfrontowana z markerami biologicznymi narażenia na dym tytoniowy. Wywiad na temat ekspozycji bywa obarczony błędem, ponieważ informacja o paleniu tytoniu może być zatajana przez respondentów, zwłaszcza

---

\* Badanie było finansowane w części przez Fogarty International Center (nr 15-FY92-0062) oraz w części z grantu Amerykańsko-Polskiego Funduszu im. Marii Skłodowskiej-Curie (nr grantu MZ/HHS-94-178).

Autorzy publikacji dziękują mgr Agnieszce Kieltyce oraz mgr Elżbiecie Mróz z Katedry Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej CM UJ za przeprowadzenie wywiadów wśród pacjentek szpitali położniczych w Krakowie i w Limanowej.

w sytuacji kiedy nasila się presja społeczna przeciwko nałogowi palenia tytoniu. Nieostrzeżenie tego problemu niesie ze sobą ważne implikacje, ponieważ błąd klasyfikacyjny ekspozycji w badaniach epidemiologicznych ma podstawowe znaczenie w szacowaniu istotności oraz siły związku przyczynowo-skutkowego przypisywanego tej ekspozycji w odniesieniu do określonych skutków zdrowotnych.

Głównym celem naszej pracy było określenie trafności i rzetelności wywiadu kwestionariuszowego na temat palenia tytoniu przez kobiety w ciąży. Trafność danych kwestionariuszowych odnośnie palenia tytoniu wśród respondentów oceniano na podstawie zawartości kotyniny w surowicy krwi, ponieważ kotynina jest markerem biologicznym dobrze oddającym wielkość narażenia na dym tytoniowy (2, 4-6, 13-15). Dodatkowym celem badania było oszacowanie wpływu błędu klasyfikacyjnego ekspozycji na miary związku statystycznego pomiędzy paleniem tytoniu w ciąży i niską masą urodzeniową dziecka. Praca jest polską wersją opracowania oddanego do druku w czasopiśmie *Epidemiology*.

## MATERIAŁ I METODY

Badania nad wartością wywiadu kwestionariuszowego dla oceny ekspozycji tytoniowej zostały przeprowadzone w 1993 roku w ramach wspólnego projektu badawczego Katedry Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej CM UJ ze Szkołą Zdrowia Publicznego w Nowym Jorku. Objęte badaniem były ogółem 163 kobiety w ciąży, które zgłosiły się do porodu w Miejskim Szpitalu Położniczym w Krakowie (73 osoby) i w Miejskim Szpitalu w Limanowej (90 osób). Do badania nie zostały włączone wieloródki z liczbą ponad 6 porodów oraz pacjentki w stanach naglących lub z porodami mnogimi.

Informacje na temat palenia tytoniu w okresie ciąży, problemów zdrowotnych i zmiennych demograficzno-społecznych były zbierane od pacjentek na podstawie wywiadu standaryzowanego, który został przeprowadzony w szpitalu przez przeszkolonego ankietera. Dane dotyczące nawyku palenia tytoniu dotyczyły wieku, w którym matka dziecka rozpoczęła regularne palenie tytoniu lub palenie rzuciła jeśli była poprzednio regularnym palaczem tytoniu, czasu trwania nawyku w latach i liczby wypalanych papierosów w różnych trymestrach ciąży. Respondentka była uważana za aktualnego palacza tytoniu, jeżeli paliła regularnie przynajmniej jednego papierosa dziennie przez przynajmniej 6 miesięcy i palenie tytoniu było kontynuowane aż do chwili porodu. Do byłych palaczy tytoniu zaliczano te osoby, które paliły tytoń regularnie poprzednio, ale rzuciły nałóg jeden miesiąc przed porodem. Za osoby niepalące uważano te respondentki, które oświadczyły, że nigdy w życiu nie paliły regularnie papierosów przez okres 6 miesięcy.

Krew do analizy na kotyninę była pobierana od pacjentek przed porodem (17 osób) w czasie porodu (37 osób) lub po porodzie (104 osoby). U noworodków krew pępowinowa była pobierana w czasie porodu. Szczegóły metodyczne oznaczeń zostały przedstawione w innej pracy (23).

U tych matek, u których krew nie była pobrana dokładnie w czasie porodu (121 przypadków) poziom kotyniny był „poprawiany” według poziomu kotyniny noworodka. Równanie regresji dla zależności pomiędzy poziomem kotyniny w surowicy

matki i noworodka zostało wyznaczone w grupie 37 par „matka/novorodek” ( $r=0,998$ ,  $y = -0,033 + 1,0196x$ ), gdzie pobranie krwi miało miejsce dokładnie w czasie porodu.

Druga część zadania badawczego polegała na określeniu wielkości obciążenia przy szacowaniu związku statystycznego pomiędzy niską masą urodzeniową dziecka i paleniem tytoniu przez matkę w ciąży, które byłoby rezultatem mało trafnego wywiadu na temat nałogu palenia tytoniu. Przez niską masę urodzeniową (NMU) rozumiano masę noworodka w chwili urodzenia równą lub mniejszą niż 2500 g. Ta część badania została zrealizowana w ramach projektu nad oceną epidemiologiczną stanu zdrowia dzieci szkolnych w Krakowie. Badanie terenowe zostało przeprowadzone w 1995 roku w grupie 1115 dzieci uczęszczających do drugich klas szkół podstawowych miasta Krakowa. Dane na temat ciężaru urodzeniowego dziecka i palenia tytoniu w okresie ciąży przez matkę były zbierane na podstawie wywiadów standaryzowanych z matkami.

Dla oceny trafności wywiadu posługiwano się wskaźnikami czułości i swoistości a dla określenia siły biologicznej szkodliwości palenia tytoniu wyliczono wskaźniki ryzyka względnego i przypisanego (8). W analizie statystycznej posługiwano się również testami t-studenta oraz Chi<sup>2</sup> dla potwierdzenia istotności różnicy średnich lub proporcji. Ponadto zastosowano modele regresji wielowymiarowej dla określenia związku pomiędzy paleniem tytoniu i masą urodzeniową przy uwzględnieniu głównych zmiennych zakłócających takich jak płeć noworodka, okres trwania ciąży i poziom wykształcenia matki.

## WYNIKI

Pomiary stężenia kotyniny w surowicy uzyskano dla 158 pacjentek. Średnie stężenie kotyniny w surowicy krwi badanych wynosiło 8,3 ng/ml przy rozrzucie wartości od zera do 150 ng/ml. Średni poziom kotyniny był najwyższy u aktualnych palaczy tytoniu (34,7 ng/ml) a najniższy u osób niepalących (3,2 ng/ml). Siła statystyczna związku pomiędzy paleniem tytoniu i masą urodzeniową dziecka okazała się być zależna od zastosowanych w modelu regresji kryteriów ekspozycji na tytoń (tabele I-III).

Tabela I. Wyniki regresji wielokrotnej masy urodzeniowej dziecka w zależności od palenia tytoniu (kwestionariusz) i zmiennych zakłócających.

Zmienne niezależne	B	SE	t	p
Wartość stała	-1 436,37	987,08	-1,455	0,148
Palenie tytoniu*	-24,17	52,10	-0,464	0,643
Czas trwania ciąży	127,54	24,67	5,169	0,000
Wykształcenie matki	40,94	22,76	1,799	0,074
Płeć dziecka	-266,59	69,19	-3,853	0,000

$R = 0,481$ ,  $F(4, 153) = 11,517$ ,  $p = 0,000$

\*) Palenie tytoniu: 0 = nie palący, 1 = ex-palacz, 2 = aktualny palacz,

Czas trwania ciąży: w tygodniach

Wykształcenie: 0 = wykształcenie podstw. 1 = ponadpodstw. techn. 2 = średnie ogólne,  
3 = wyższe.

Płeć dziecka: 0 = chłopiec, 1 = dziewczynka.

Tabela II. Wyniki regresji wielokrotnej masy urodzeniowej dziecka w zależności od liczby wypalanych średnio papierosów w ciąży (kwestionariusz) i zmiennych zakłócających.

Zmienne niezależne	B	SE	t	p
Wartość stała	-1 469,10	993,70	-1,478	0,141
Palenie tytoniu*	-2,15	10,07	-0,214	0,831
Czas trwania ciąży	128,11	24,91	5,143	0,000
Wykształcenie matki	40,73	22,93	1,776	0,077
Płeć dziecka	-265,19	69,90	-3,794	0,000

$R = 0,480$ ,  $F(4, 153) = 11,462$ ,  $p = 0,000$

\*) Palenie tytoniu: liczba papierosów na podstawie kwestionariusza.

Czas trwania ciąży: w tygodniach

Wykształcenie: 0 = wykształcenie podstw. 1 = ponadpodstw. techn. 2 = średnie ogólne, 3 = wyższe.

Płeć dziecka: 0 = chłopiec, 1 = dziewczynka.

Tabela III. Wyniki regresji wielokrotnej dla masy urodzeniowej dziecka w zależności od poziomu kotyniny w surowicy kobiet ciężarnych<sup>a</sup> i zmiennych zakłócających.

Zmienne niezależne	B	SE	t	p
Wartość stała	-713,89	947,87	-0,753	0,452
Poziom kotyniny*	-3,79	0,94	-4,020	0,000
Czas trwania ciąży	112,07	23,64	4,742	0,000
Wykształcenie matki	26,86	21,95	1,224	0,222
Płeć dziecka	-279,93	65,91	-4,247	0,000

$R = 0,551$ ,  $F(4, 153) = 16,698$ ,  $p = 0,000$

\*) poziom kotyniny w surowicy (zn. ciągła)

Czas trwania ciąży: w tygodniach

Wykształcenie: 0 = wykształcenie podstw. 1 = ponadpodstw. techn. 2 = średnie ogólne, 3 = wyższe.

Płeć dziecka: 0 = chłopiec, 1 = dziewczynka.

<sup>a</sup> dla 121 kobiet u których nie pobrano krwi w czasie porodu, poziom kotyniny w surowicy krwi został poprawiony na podstawie równania regresji ( $y = -0,033 + 1,0196x$ ) dla poziomu kotyniny noworodka. Równanie zostało wyliczone dla 37 par (matka/novorodek), u których krew do badania była pobrana w czasie porodu.

Po uwzględnieniu zmiennych zakłócających (płeć dziecka, okres ciąży, wykształcenie matki), stwierdzono, że tylko współczynnik regresji ciężaru urodzeniowego względem poziomu kotyniny w surowicy był statystycznie istotny (tab. III). Współczynniki regresji dla masy urodzeniowej i kryteriów kwestionariuszowych palenia tytoniu (kategoria palenia, liczba wypalanych średnio dziennie papierosów w ciąży) nie były istotne.

W analizie trafności wywiadu kwestionariuszowego, za „palacza biochemicznego” uważano takie osoby, u których stwierdzono stężenie kotyniny powyżej 25 ng/ml (tab. IV). Różnica pomiędzy informacją z wywiadu o nałogu palenia tytoniu i kryterium biochemicznym ekspozycji była miarą błędu klasyfikacyjnego. Spośród 25 biochemicznych palaczy tytoniu 13 osób (52%) podało, że nie palą lub nie paliły papierosów w ciąży, podczas gdy wśród 133 biochemicznych niepalaczy 3 pacjentki

Tabela IV. Porównanie danych o czynnym paleniu tytoniu na podstawie kwestionariusza z kryterium biochemicznym ekspozycji.

Kwestionariusz	Kryterium biochemiczne		
	$\leq 25$ ng/ml	$> 25$ ng/ml	
Nigdy nie palący	99	5	104
Ex-palacze	31	7	38
Aktualni palacze	3	13	16
Ogółem	133	25	158

Trafność wywiadu na temat palenia tytoniu (nie-palący + ex-palacze vs aktualni palacze):

Czułość:  $(13/25) = 52,0\%$ ; 95% PU = 31,8% - 71,7%

Swoistość:  $(130/133) = 97,7\%$ ; 95% PU = 93,1% - 99,4%

Wskaźnik fałszywie dodatnich:  $(3/133) = 2,3\%$ ; 95% PU = 0,6% - 7,0%

Wskaźnik fałszywie ujemnych:  $(12/25) = 48\%$ ; 95% PU = 28,3% - 68,3%

Tabela V. Surowe i poprawione wskaźniki ryzyka względnego (RW) i ryzyka przypisanego (RP) dla niskiej masy urodzeniowej (NMU) w badaniach zdrowia dzieci w Krakowie.

NMU	Nie-palący	Aktualni palacze	Ogółem
NMU (+)	57 (32)	28 (54)	86
NMU (-)	877 (771)	152 (258)	1029
Ogółem	934	181	1115

Surowe wskaźniki związku:

RW = 2,9; 95% PU = 1,8 - 4,9

RP (pop) = 22,2%;

PU = 12,6% - 36,3%

RP (exp) = 65,9%

Wskaźniki skorygowane na błąd:

RW = 5,1; 95% PU = 3,1 - 8,2

RP (pop) = 50,3%;

95% PU = 36,6% - 64,1%;

RP(exp) = 80,2%.

(2,3%) zadeklarowały, że były aktualnymi palaczami tytoniu. Zestawienie danych z wywiadu o paleniu tytoniu z kryterium biochemicznym dowodzi, że kwestionariusz dostarcza danych o stosunkowo niskiej czułości (52%) lecz o wysokiej swoistości (97,7%). Błąd klasyfikacyjny był największy dla przypadków fałszywie negatywnych (48%), ale niewielki dla przypadków fałszywie pozytywnych (2,3%).

Aby określić wpływ błędu klasyfikacyjnego ekspozycji na szacowane związki statystyczne pomiędzy paleniem tytoniu i niską masą urodzeniową dziecka, skorzystano z wyników badania przekrojowego dzieci szkolnych w Krakowie. Tabela V przedstawia wyniki tego badania jeśli chodzi o częstość NMU w zależności od palenia tytoniu przez kobiety w ciąży oraz wyliczone wskaźniki ryzyka przed i po wprowadzeniu korekty na błąd klasyfikacyjny ekspozycji. Wskaźnik surowy ryzyka względnego wynosił 2,9, ale po korekcie uwzględniającej błąd klasyfikacji okazało się, że jest on w rzeczywistości prawie dwa razy większy (5,1). Dowodziłoby to tego, że ocena związku palenia tytoniu i masy urodzeniowej dziecka jest znacznie

niedoszacowana skutkiem błędu obciążającego pomiar ekspozycji na podstawie kwestionariusza. Konwekwencją błędu pomiaru ekspozycji były też zaniżone wskaźniki ryzyka przypisanego ekspozycji. I tak, wskaźnik ryzyka populacyjnego przypisanego ekspozycji przed korektą na błąd wynosił 22%, jednakże w rzeczywistości po korekcie zwiększył się do 50%, natomiast wskaźniki ryzyka przypisanego w grupie ekspozowanych (palących tytoń w ciąży) wynosiły odpowiednio 66% i 80%. Wymienione wyżej poprawki na błąd klasyfikacyjny wyliczone zostały według *Barrona* (1, 9).

## DYSKUSJA

Przedstawione wyniki naszych badań potwierdzają dane zgromadzone w piśmiennictwie na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat, że palenie tytoniu przez kobiety ciężarne powoduje wyraźne szkody zdrowotne płodu. Najważniejszym celem tego badania była jednak ocena trafności wywiadu epidemiologicznego dla pomiaru ekspozycji na tytoń u kobiet ciężarnych wobec markera biochemicznego ekspozycji, jakim jest poziom kotyniny w surowicy. Kotynina jest uważana za wiarygodny marker głównie nieodległej w czasie ekspozycji na dym tytoniowy, chociaż badania powtarzane przez ponad trzy miesiące w grupie około 150 osób z ustabilizowanym nałogiem palenia tytoniu dowodzą, że jednorazowe oznaczenia są dobrym wskaźnikiem ekspozycji oddalonej także w czasie (5). Pośrednim wsparciem stwierdzenia, że poziom kotyniny oznaczony jednorazowo informuje dobrze o ekspozycji tytoniowej w przeszłości, są wyniki naszych badań, które wykazują istotny związek statystyczny pomiędzy poziomem kotyniny w surowicy krwi matek w okresie porodu a masą urodzeniową dziecka.

Lepsze dopasowanie modelu statystycznego regresji dla NMU i kotyniny w porównaniu z modelami gdzie zastosowano dane o ekspozycji z kwestionariusza (kategoria palacza tytoniu, liczba średnio wypalanych dziennie papierosów) świadczy o mniejszej wartości wywiadu kwestionariuszowego w tym względzie.

W tym badaniu za kryterium czynnego palenia tytoniu przyjęliśmy poziom kotyniny w surowicy ponad 25 ng/ml. Wśród 5% respondentek, które podały że nigdy nie paliły tytoniu i wśród 18% byłych palaczy tytoniu stwierdziliśmy poziom kotyniny wskazujący jednak na czynne palenie tytoniu według kryterium biochemicznego. Najprawdopodobniej są to osoby, które zataiły palenie tytoniu w wywiadzie. Z uwagi na to, że błędnie sklasyfikowane na podstawie wywiadu osoby niepalące miały raczej niski poziom kotyniny w surowicy krwi, należałoby przypuszczać, że nie wypalały one dużej liczby papierosów lub paliły papierosy okazjonalnie. Z drugiej strony, stwierdziliśmy u 19% respondentek, które przyznały się do palenia tytoniu w ciąży, poziomy kotyniny poniżej 25 ng/ml, co kwalifikowałoby je do osób niepalących lub byłych palaczy tytoniu według kryterium biochemicznego. Prawdopodobnie były to osoby, które albo nie inhalowały dymu tytoniowego lub czyniły to w niewielkim stopniu i dlatego nie absorbowały nikotyny w większych ilościach. Bardziej prawdopodobną przyczyną tego faktu jest jednak to, że te osoby przed porodem wypalały mniej papierosów lub może wstrzymały się całkowicie od palenia tytoniu.

Wybór kryteriów biochemicznych czynnego palenia tytoniu ma oczywiście istotne znaczenie dla oceny trafności wywiadu i wartość prognozy diagnostycznej kotyniny zależy między innymi od udziału nikotyny inhalowanej przez biernych palaczy ty-

toniu. *Hoffmann* i wsp. (4) stwierdzili, że najwyższy poziom kotyniny w surowicy niepalących ochotników, którzy byli eksponowani w warunkach eksperymentalnych na bierne palenie tytoniu nie przekraczał 3,4 ng/ml. *Jarvis* i wsp. (6) wykazali w grupie 100 niepalących osób w podobnych warunkach wartości poniżej 3 ng/ml. W Polsce dotychczas nie było badań nad poziomem kotyniny w surowicy krwi w zależności od czynnego i biernego palenia tytoniu. Biorąc pod uwagę wysoki stopień rozpowszechnienia nałogu palenia tytoniu w Polsce oraz fakt, że około 60% badanych kobiet podało, że są narażone na bierne palenie tytoniu, wydawało się nam, że powinniśmy za kryterium biochemicznego palacza tytoniu przyjąć poziom powyżej 25 ng/ml, ponieważ próg ten w zasadzie wyklucza biernych palaczy tytoniu. Podjęta decyzja o wartości progowej 25 ng/ml znajduje uzasadnienie w rozkładzie poziomu kotyniny w surowicy krwi respondentek w różnych grupach palaczy tytoniu.

Podsumowując, należy stwierdzić, że trafność wywiadu kwestionariuszowego na temat palenia tytoniu była obarczona dość dużym błędem. Niska czułość metody spowodowała duży błąd klasyfikacji respondentów na eksponowanych i nieeksponowanych. W badaniach epidemiologicznych błąd klasyfikacji ekspozycji ma istotne znaczenie dla ustalania związku ekspozycji z odpowiednimi skutkami zdrowotnymi. W tym przypadku błąd klasyfikacyjny ekspozycji stał się przyczyną bardzo istotnego zaniżenia szacowanej siły związku skutków zdrowotnych z ekspozycją, co ma swoje ujemne konsekwencje, szczególnie w kontekście promocji zdrowia dziecka i podejmowania działań profilaktycznych. Wyliczone wskaźniki ryzyka względnego dla NMU i palenia tytoniu w ciąży, poprawione na błąd klasyfikacyjny ekspozycji wyniosły nie 2,9 ale 5,1. Konsekwencją obciążenia tym błędem było wydatne zaniżenie wskaźników ryzyka przypisanego ekspozycji zarówno w odniesieniu do całej populacji jak również dla grupy osób narażonych (palących). Tak więc, zwalczanie nałogu palenia tytoniu przyniosłoby korzyść w postaci redukcji o 50% częstości urodzeń noworodków z NMU w całej populacji, a nie o 22% jak można byłoby przypuszczać nie bacząc na ten błąd. Odpowiednio, zaprzestanie palenia tytoniu przez kobiety w ciąży zmniejszyłoby w tej grupie urodzenia noworodków z niską masą urodzeniową o 80% a nie o 66%. Główny wniosek z naszych badań dotyczy więc tego, że wywiad na temat czynnego palenia tytoniu może być niedoskonałą miarą ekspozycji i dlatego pomiary markerów biologicznych tej ekspozycji winny być zawsze wykonywane w toku badań epidemiologicznych zmierzających do analizy ryzyka i szkód zdrowotnych wynikających z biernego lub czynnego palenia tytoniu. Badania takie winny być wykonywane przynajmniej w pewnej próbie osób badanych.

*W. Jędrzychowski, R.M. Whyatt, T.B. Cooper, E. Flak, F.P. Perera*

#### CLASSIFICATION EXPOSURE ERROR IN STUDIES ON TOBACCO SMOKE IN PREGNANCY AND BIRTH WEIGHT OF NEWBORNS

##### SUMMARY

The purpose of the paper was to assess the validity of the self-reported tobacco smoke exposure in pregnancy against plasma cotinine measurements. A total of 158 patients from obstetrical wards was included in the cotinine study. Biochemical smokers were defined as persons with serum cotinine

levels greater than 25 ng/ml. The data showed that the exposure classification based on self-reported smoking habit status confronted with cotinine values was of low sensitivity (52%) but of high specificity (98%). To assess the effect of this exposure classification error on the association between the low birth weight (LBW) and smoking in pregnancy, the data from the recent survey in Cracow children have been used. It was shown that RR estimates for smoking and LBW after adjustment for misclassification error were substantially higher than that not adjusted (crude RR = 2,9, corrected RR = 5,1). Due to the exposure misclassification error the attributable fraction (AF) of LBW due to mother's smoking was heavily biased as well. Estimated attributable fraction AF(pop) based on crude RR amounted to 22%, however, after adjustment reached 50%. The corresponding values for attributable fraction in exposed group AF(exp) were 66% and 80%.

## PIŚMIENICTWO

1. *Barron B.A.*: Biometrics, 1977; 33; 414. – 2. *Coultas D.B., Howard C.A., Peake G.T., Skipper B.J., Samet J.M.*: Am. Rev. Resp. Dis., 1988, 137, 810. – 3. *Haddow J.E., Knight G.J., Palomaki G.E., McCarthy J.E.*: Am. J. Obst. Gynecol., 1988, 159, 481. – 4. *Hoffman D., Haley N.J., Adams J.D., Brunnehan K.D.*: Prev. Med., 1984, 13, 608. – 5. *Idle J.R.*: J. Clin. Epidemiol., 1990, 43, 313. – 6. *Jarvis N., Tunstall-Pedoe H., Feyerabend C., Vesey C., Salloojee Y.*: J. Epidemiol. Community Health, 1984, 38, 335. – 7. *Jędrychowski W., Malolepszy A., Piotrowski J., Chmiś-Celińska B., Glinka W., Basta A.*: Pol. Tyg. Lek., 1977, 30, 221. – 8. *Jędrychowski W.*: Epidemiologia. Wprowadzenie i Metody. str 99–101. PZWL Warszawa 1986. – 9. *Kleinbaum D.G., Kupper L.L., Morgenstern H.*: Epidemiologic Research. Principles and Quantitative Methods, str. 220–2141. Van Nostrand Reinhold New York, 1982. – 10. *Lowe C.R.*: Br. Med. J., 1959, 2, 673.
11. *Martin T.R., Bracken M.B.*: Am. J. Epidemiol., 1986, 124, 633. – 12. *Nakamura M. et al.*: Effect of passive smoking during pregnancy on birth weight and gestation. in: *Aoki A. et al.*, ed Smoking and Health. Proceedings of the 5th World Conference on Smoking and Health, Tokyo, 9–12 November 1987. Amsterdam, Excerpta Medica, 1982, 72:575–579. – 13. *Perez-Stable E.J., Marin G., Marin B.V., Benowitz N.L.*: Am. Rev. Respir. Dis., 1992, 145, 53. – 14. *Pierce J.P., Dwyer T., DiGiusto E. et al.*: J. Chron. Dis., 1987, 40, 7, 689. – 15. *Pojer R., Whitfield J.B., Poulus V., Eckhard I.F., Richmond R., Hensey W.J.*: Clin. Chem., 1984, 30, 1377. – 16. *Rubin D.H., Krasilnikoff P.A., Leventhal J.M., Weile B., Berget A.*: Lancet 1986, 2, 415. – 17. *Sepkovic D.W., Haley N.J., Hoffmann D.*: JAMA, 1986, 256, 863. – 18. *Simpson W.J.*: Am. J. Obst. Gyn., 1957, 73 (4), 808. – 19. Smoking and Health, A report of the Surgeon General. USD Department of Health, Education, and Welfare, DNEW Publication No (PHS) 79–50066, Washington, 1979. – 20. Surgeon General. The health consequences of involuntary smoking. A report of Surgeon-General, Rockville, MD, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office on Smoking and Health, 1986 (DHHS Publication No. (CDC) 87–8398). – 21. *Underwood P.B., Kesler K.F., O'Lane J.M., Callagan D.A.*: Obst. Gynecol., 1967, 29, 1. – 22. *Weiss S.T., Tager I.B., Schenker M., Speizer F.E.*: Am. Rev. Respir. Dis., 1983, 128, 933. – 23. *Whyatt R.M.*: Biomarkers of exposure and susceptibility in Polish women and newborns. (disertation). 1995, Columbia University, New York.

Adres: Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej Coll. Med. UJ,  
Kraków, ul. Kopernika 7