

WYBRANE WSKAŹNIKI STANU ZDROWIA ORAZ STĘŻENIE KOTYNYNY W MOCZU CHŁOPCÓW Z ŁÓDZKICH SZKÓŁ PODSTAWOWYCH NARAŻONYCH NA DZIAŁANIE DYMU TYTONIOWEGO W ŚRODOWISKU DOMOWYM CZĘŚĆ 1. KOTYNYNA JAKO WSKAŹNIK NARAŻENIA NA DZIAŁANIE DYMU TYTONIOWEGO (PALENIE BIERNE)

SELECTED PARAMETERS OF HEALTH CONDITION AND THE CONCENTRATION OF COTININE IN URINE IN CHILDREN FROM PRIMARY SCHOOLS IN LODZ EXPOSED TO TOBACCO SMOKE IN THEIR HOME ENVIRONMENT PART 1. COTININE AS A MARKER OF EXPOSITION TO TOBACCO SMOKE (PASSIVE SMOKING)

Wiktor Sabanty, Henryka Brózik¹

Klinika Propedeutyki Pediatrii Instytutu Pediatrii UM w Łodzi

¹ Samodzielny Publiczny Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 4 UM w Łodzi

Streszczenie: Celem pracy była ocena stężenia kotyniny w moczu w grupie dzieci narażonych i nie narażonych na działanie dymu tytoniowego w środowisku domowym oraz określenie w ten sposób częstości i stopnia narażenia ich na wdychanie dymu tytoniowego. Równocześnie zwrócono uwagę na przydatność oznaczania kotyniny w badaniach epidemiologicznych. Badaniami objęto 201 chłopców w wieku 12-15 lat, uczniów łódzkich szkół podstawowych. Narażenie na działanie dymu tytoniowego, tzw. "palenie bierne", oceniano przy pomocy dwóch metod: na podstawie informacji uzyskanych z ankiet wypełnianych przez rodziców oraz oznaczając metabolit nikotyny tj. kotyninę w moczu dzieci. Kotyninę oznaczano metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC). Jak wynika z ankiet, aż 75,1% chłopców było narażonych na działanie dymu tytoniowego w środowisku domowym i w ten sposób zaliczało się do tzw. "palaczy biernych". Źródłem narażenia byli rodzice - aktywni palacze tytoniu. Kotyninę wykryto u 78,8% chłopców z rodzin palaczy tytoniu i aż u 72,0% chłopców z rodzin niepalących. Jej stężenie było znacznie wyższe w grupie dzieci - "palaczy biernych" niż u dzieci z rodzin niepalących, odpowiednio $35,95 \pm 5,39$ i $19,13 \pm 4,76$ ng kotyniny/ml moczu. Wyższe jej wartości obserwowano także w przypadku palenia tytoniu przez matkę, gdy dziecko nie miało własnego pokoju oraz w sytuacji palenia papierosów przez rodziców w obecności dziecka. Ponadto stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem kotyniny w moczu chłopców a liczbą papierosów wypalonych przez rodziców oraz czasem spędzonym przez chłopców w środowisku osób palących. Kotyninę w moczu wykryto u 77,1% badanych chłopców, co potwierdza znaczne rozpowszechnienie "palenia biernego", a jej stężenie w moczu zależało od wielu czynników środowiskowych, warunków mieszkaniowych, wykształcenia rodziców badanych dzieci. Okazało się, że obecność kotyniny w moczu jest bardzo czułym wskaźnikiem rozpowszechnienia, i doraźnie, wykładnikiem stopnia narażenia chłopców na wdychanie dymu tytoniowego. Pod tym względem oznaczanie kotyniny stanowi cenne uzupełnienie badań ankietowych.

Słowa kluczowe: dzieci, palenie bierne, kotynina

Abstract: The aim of the study was evaluation of cotinine concentrations in urine in children exposed and non-exposed to tobacco smoke in their home environment, and qualification of frequency and degree of exposition. The study comprised 201 boys aged 12-15 years attending primary schools in Lodz. Exposition to tobacco smoke, the so-called "passive smoking", was determined by two methods: information obtained from questionnaires filled in by parents and determination of nicotine metabolite, cotinine, in urine. Cotinine was determined by High Performance Liquid Chromatography (HPLC). Data from questionnaires show that 75,1 % of boys were exposed to tobacco smoke at home, and were thus "passive smokers". Their parents were active smokers. Cotinine was detected in 78.8 % of boys who were passive smokers and in as such as 72,0% of boys from non-smoking families. The concentration of this compound was significantly higher in children who were "passive smokers" than in children from non-smoking families, respectively $35,95 \pm 5,39$ i $19,13 \pm 4,76$ ng cotinine/ml of urine. Higher values were also observed if the mother was smoker, if a child did not have a separate room and if the parent smoked in the presence of the child. In addition, positive correlation between cotinine urine concentration, the number of cigarettes smoked by the parents and the duration of time spent by a boy with smokers has been found. Cotinine was determined in 77,1% of boys. The presence of cotinine in urine appeared to be very sensitive indicator of the degree of exposition of children to passive smoking.

Key words: children, passive smoking, cotinine

Wstęp

Nałóg palenia tytoniu, rozpowszechniony w większości krajów świata, stanowi istotne zagrożenie dla zdrowia i życia człowieka. Dym tytoniowy działa niekorzystnie na wiele układów i narządów człowieka, przyczyniając się do powstania nowotworów, przewlekłych chorób układu krążenia i oddechowego (1 - 5).

W Polsce liczbę palaczy tytoniu, głównie papierosów, ocenia się na 10 milionów. Według badań przeprowadzonych w 1995 roku przez Ośrodek Badania Opinii Publicznej na zlecenie Centrum Onkologii, regularnie pali papierosy 47% mężczyzn i 23% kobiet, a wśród kobiet ciężarnych odsetek palących przekracza 30%, co stawia Polskę na pierwszym z pierwszych miejsc wśród krajów europejskich. Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia konsumpcja tytoniu w Polsce od 20 lat należy do najwyższych na świecie (6). Szczegółowe dane z roku 1994 wykazały, że w Polsce wśród młodzieży w wieku 11–15 lat paliło codziennie papierosy 18% chłopców i 8% dziewcząt (7). Duże rozpowszechnienie palenia czynnego w dorosłej populacji oraz demograficzne dane o strukturze przeciętnej polskiej rodziny pozwalają oszacować, że co najmniej 60% dzieci (do lat 15) i 42% młodzieży (w wieku 16-19 lat) jest biernie narażonych na szkodliwe działanie dymu tytoniowego (1).

Dla małych dzieci głównym źródłem biernej ekspozycji na dym tytoniowy są rodzice i inni członkowie rodziny, u dzieci starszych wzrasta względny udział innych źródeł, włączając w to narażenie na działanie dymu tytoniowego w miejscach publicznych bądź palenie aktywne (5).

Dotychczasowe publikacje w Polsce, dotyczące palenia biernego dzieci, opierają się głównie na badaniach ankietowych. Należy podkreślić, że takie badania mają ograniczoną wartość naukową i tylko w przybliżeniu określają stopień narażenia dzieci na wdychanie dymu tytoniowego (8).

Obiektywnym wskaźnikiem wdychania przez dzieci dymu tytoniowego może być obecna w ich organizmie kotynina [S-1-metylo-5-(3-pirydiolo)-2-pirolidyna], którą uważa się za główny, bardzo czuły i specyficzny metabolit nikotyny (9, 10). Charakteryzuje się ona długim czasem eliminacji z organizmu, więc można ją wykryć w ciągu kilku dni po ekspozycji na dym tytoniowy. Czas półtrwania kotyniny wynosi, wg różnych autorów, od 12 do 20 godzin, przy czym u małych dzieci jest znacznie dłuższy i waha się od 32 do 87 godzin (11).

Kotyninę można wykryć w wielu płynach bądź wydzielinach ustrojowych oraz w tkankach przy zastosowaniu różnych metod. Jej obecność stwierdza się w osoczu, ślinie, moczu, we włosach, nasieniu, mleku kobiecym, płynie mózgowo-rdzeniowym, płynie owodniowym oraz w smółce noworodków, a jej ilość zwiększa się w miarę wzrostu ekspozycji człowieka na dym tytoniowy (11 - 18).

Cel pracy

W związku z dużym rozpowszechnieniem palenia tytoniu wśród ludności dorosłej w Polsce podjęto badania mające na celu:

1. Określenie częstości i stopnia narażenia na wdychanie dymu tytoniowego, czyli tzw. "palenie bierne", w środowisku domowym wybranej grupy chłopców poprzez:

- a) ocenę stężenia kotyniny w moczu jako wskaźnika "palenia biernego",
- b) pytania zawarte w ankiecie dotyczące warunków domowych chłopców.

2. Zwrócenie uwagi na zgodność tradycyjnego badania ankietowego z oznaczeniem kotyniny w moczu oraz jej przydatności w badaniach epidemiologicznych.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono w latach 1997 – 2000. Objęto nimi 201 chłopców w wieku od 12 do 15 lat, uczęszczających do łódzkich szkół podstawowych. Wybór szkoły dokonano metodą losową. Spośród 5 szkół po 2 znajdowały się w dzielnicach: Śródmieście i Bałuty oraz 1 w gminie Nowosolna. Zastosowano następujące metody:

- 1) Badania ankietowe

Opracowano specjalną ankietę wypełnianą przez rodziców chłopców. Ankieta zawierała szczegółowe pytania dotyczące palenia tytoniu przez domowników, z uwzględnieniem czasu trwania nałogu i ilości wypalanych papierosów przez matkę, ojca i/lub wspólnie zamieszkujących innych członków rodziny, oraz warunków środowiskowych i mieszkaniowych dziecka. W wywiadach zwrócono również uwagę na ewentualne przyjmowanie przez chłopców leków modyfikujących wydalanie nerkowe, co mogło mieć znaczenie przy oznaczaniu kotyniny i kreatyniny w moczu. W pierwszej części pracy wykorzystano tylko niektóre informacje wynikające z ankiet. Pozostałe omówiono w drugiej części publikacji (19).

- 2) Oznaczenie stężenia kotyniny i kreatyniny w moczu; wyliczenie tzw. wskaźnika kotyninowo-kreatyninowego (cotinine-creatinine ratio; CCR)

Próbki moczu zbierano w okresie jesienno-zimowym, zawsze pierwszego roboczego dnia tygodnia, przeważnie w poniedziałki. Mocz w ilości 50 – 100 ml pobierano po nocnym spoczynku do jednorazowych pojemników plastikowych. Oznaczeń stężenia kotyniny i kreatyniny dokonywano, w miarę możliwości natychmiast, lub próbki moczu przechowywano w stanie zamrożenia w temperaturze – 20°C.

Do oznaczania kotyniny w moczu zastosowano metodę wysokosprawnej chromatografii cieczowej – HPLC (High-Performance Liquid Chromatography) z detekcją w zakresie nadfioletu. Posługiwano się chromatografem cieczowym firmy Hewlett-Packard (seria 1100, Waldbrom, Germany) oraz zestawem do zbierania i analizy danych Hewlett-Packard ChemStation dla systemu LC 3D wraz z oprogramowaniem (20). W jednorazowej próbce moczu pobranej od każdego dziecka kotyninę oznaczano 3-krotnie; dalszej analizie poddano wyniki, które są średnią arytmetyczną tych oznaczeń. Próg detekcji dla kotyniny wynosił 10 ng na 1 ml moczu. Kreatyninę w moczu badano przy użyciu zestawu diagnostycznego do oznaczania stężenia kreatyniny PZ Cormay (Lublin, Polska). Zastosowano metodę kolorymetryczną, opartą na reakcji z kwasem pikrynowym, według metodyki dołączonej do zestawu.

Stężenia kotyniny podawano w wartościach bezwzględnych w ng/ml oraz w postaci wskaźnika kotynina-kreatynina (CCR) w ng kotyniny/mg kreatyniny. Wartości średnie kotyniny i wskaźnika CCR przedstawiono w postaci: średnia geometryczna (x_g) ± odchylenie standardowe (SD_g).

Oznaczeń kotyniny dokonano w Zakładzie Chemii Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego, a kreatyniny w Laboratorium Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 4 UM w Łodzi.

- 3) Opracowanie i analiza statystyczna wyników

Dla celów niniejszej pracy korzystano z pakietu statystycznego Statistica 5.1 PL firmy Statsoft (Tulsa, USA). We wszystkich analizach statystycznych przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$. Zastosowano następujące testy statystyczne: test W Shapiro-Wilka lub test Kołmogorowa-Smirnowa w modyfikacji Lillieforsa, test t-Studenta lub test U Manna-Whitneya, test χ^2 lub dokładny test Fishera. Ponadto posłużono się współczynnikami korelacji: liniowej Pearsona lub rang Spearmana. Użyto również analizy wariancji ANOVA.

Wyniki

Charakterystyka badanej populacji

Wiek 201 chłopców wahał się od 12 lat 3 miesięcy do 15 lat 9 miesięcy i średnio wynosił 13 lat 11 miesięcy 11 dni \pm 8 miesięcy i 8 dni. Większość dzieci (118/201=58,7%) uczęszczała do szkoły podstawowej w dzielnicy Łódź-Bałuty. Najmniej liczną grupę stanowili uczniowie szkoły podstawowej znajdującej się w gminie Nowosolna (40/201=19,9%). Posługując się danymi z ankiet, chłopców podzielono na 2 grupy:

Grupę A – stanowiło 151 (75,1%) dzieci – “palaczy biernych”, wywodzących się z rodzin, gdzie co najmniej jedna osoba wśród wspólnie zamieszkujących członków rodziny była palaczem tytoniu w postaci papierosów.

Grupę B – stanowiło 50 (24,9%) dzieci, u których nikt w rodzinie nie palił papierosów. Uznano ją za grupę porównawczą dla grupy A.

We wszystkich dzielnicach przeważali chłopcy narażeni na palenie bierne (ryc. 1).

Tabela 1. Wykształcenie matek i ojców badanych chłopców.

	Wykształcenie matek					
	Podstawowe/ zawodowe		Średnie		Wyższe	
	n	%	n	%	n	%
Grupa A 151 = 100%	67	44,1 [*]	68	45,0	16	10,6 [*]
Grupa B 50 = 100%	11	22,0 [*]	26	52,0	13	26,0 [*]
	Wykształcenie ojców					
	Podstawowe/ zawodowe		Średnie		Wyższe	
	n	%	n	%	n	%
Grupa A 151 = 100%	81	53,6 ^{3*}	57	37,7	13	8,6 ^{4*}
Grupa B 50 = 100%	19	38,0 ^{3*}	20	40,0	11	22,0 ^{4*}

*p<0,05

Charakterystyka rodziny i środowiska domowego chłopców

W większości przypadków w obu grupach dominującym modelem rodziny był model 2 + 2 (rodzice z dwojgiem dzieci) lub w mniejszym stopniu – 2 + 1; odpowiednio w grupie A: 53,7% (81/151) i 25,2% (38/151) oraz w grupie B: 48,0% (24/50) i 24,0% (12/50). Troje lub więcej dzieci posiadało 18,5% (28/151) rodzin z grupy A i 24,0% (12/50) z grupy B; rodziny niepełne stanowiły odpowiednio 2,7% (4/151) i 4,0% (2/50).

Wiek rodziców chłopców w obu analizowanych grupach był podobny i wynosił w grupie A: średnio 40,2 \pm 4,23 lat dla kobiet i 42,5 \pm 4,87 lat dla mężczyzn oraz w grupie B: odpowiednio 40,2 \pm 5,26 lat oraz 42,6 \pm 5,87 lat.

Tabela 2. Warunki mieszkaniowe chłopców w zależności od dzielnicy Łodzi oraz w zależności od narażenia na działanie dymu tytoniowego w środowisku domowym.

	Bałuty n=118 $\bar{x}\pm SD$	Śródmieście n=43 $\bar{x}\pm SD$	Nowosolna n=40 $\bar{x}\pm SD$	Grupa A n=151 $\bar{x}\pm SD$	Grupa B n=50 $\bar{x}\pm SD$
Powierzchnia mieszkania (m ²)	51,1 \pm 20,0*	70,4 \pm 28,5*	106,7 \pm 59,4*	66,5 \pm 39,7	65,6 \pm 39,4
Liczba pokoi w mieszkaniu	2,45 \pm 1,0	2,37 \pm 0,8*	3,9 \pm 1,7*	2,72 \pm 1,31	2,84 \pm 1,27
Liczba osób w rodzinie	3,8 \pm 0,8	4,2 \pm 1,1	4,3 \pm 0,9	3,9 \pm 0,9	4,0 \pm 1,1
Wskaźnik zagęszczenia	1,78 \pm 0,8	2,00 \pm 0,8*	1,36 \pm 0,8*	1,78 \pm 0,9	1,62 \pm 0,9
Liczba m ² /osobę	14,0 \pm 5,3*	16,7 \pm 5,9	25,5 \pm 14,5*	16,8 \pm 9,7	16,9 \pm 9,7

*p<0,05

Większość rodziców badanych chłopców posiadała wykształcenie podstawowe lub zasadnicze zawodowe bądź średnie; odpowiednio było to 88,1% (177/201) ojców i 85,5% (172/201) matek. Rodzice z wyższym wykształceniem stanowili 11,9% (24/201) ojców i 14,5% (29/201) matek. Przy uwzględnieniu podziału na grupy okazało się, że w grupie B tzn. dzieci nie narażonych na bierne działanie dymu tytoniowego w środowisku domowym, było istotnie więcej ojców i matek z wyższym wykształceniem w stosunku do ojców i matek w grupie dzieci “palaczy biernych”. Natomiast w rodzinach palaczy papierosów istotnie częściej niż w rodzinach niepalących ojcowie i matki wykazywali się tylko ukończeniem szkoły podstawowej lub zawodowej (tab. 1).

Rodzicami palącymi tytoń w środowisku domowym byli w większości mężczyźni. Stanowili oni 56,2% (113/201) ogółu mężczyzn, w stosunku do 47,3% (95/201) kobiet palących. Także byli palacze stanowili odpowiednio 10,5% (21/201) ojców i 5,4% (11/201) matek.

Ponadto mężczyźni charakteryzowali się dłuższym okresem trwania nałogu i wypalali więcej papierosów niż kobiety. Średni czas palenia papierosów przez mężczyzn wynosił ok. 21 \pm 5,67 lat, natomiast wśród kobiet 16,7 \pm 3,93 lat. Liczby wypalanych dziennie papierosów w przypadku mężczyzn w porównaniu do kobiet wynosiły odpowiednio 13,3 \pm 8,5 (od 5 do 30) w stosunku do 9,7 \pm 7,1 (od 3 do 25) papierosów/dzień. Stwierdzono istotne statystycznie różnice w liczbie rodziców wypalających do 10 sztuk papierosów dziennie oraz powyżej 20 sztuk/dzień. Kobiety wypalały znamienne częściej do 10 papierosów na dobę, natomiast mężczyźni istotnie częściej powyżej 20 sztuk/dobę.

W czasie soboty i niedzieli bezpośrednio poprzedzających pobranie moczu chłopców do badań, średnia liczba papierosów wypalonych przez rodziców wynosiła ok. 33,5 \pm 25,3 sztuk (od 0 do 100 sztuk), a średni czas narażenia na działanie dymu tytoniowego wynosił 6,43 \pm 4,53 godz. (od 0 do 15 godz.).

Większość rodziców (62,3%=94/151) przyznało się do palenia papierosów w obecności dziecka. Pozostali rodzice w czasie, kiedy palili papierosy, starali się nie mieć bezpośredniego kontaktu z dzieckiem.

Warunki mieszkaniowe

Większość badanych chłopców miała dobre warunki domowe. Zamieszkiwali w budynkach ze wszystkimi wygodami (prąd, gaz, ciepła woda, centralne ogrzewanie). Szczegółowa analiza wykazała jednak, że w zależności od dzielnicy miasta, w której żyły rodziny chłopców, istniały istotne różnice dotyczące wielkości mieszkania, powierzchni mieszkania przypadającej na 1 osobę, liczby pokoi i osób przypadających na 1 pokój (tab. 2).

Mieszkania o największej powierzchni posiadali rodzice chłopców mieszkających w gminie Nowosolna, następnie w

Tabela 3. Stężenie kotyniny w moczu i wartość wskaźnika CCR w grupie chłopców narażonych i nie narażonych na działanie dymu tytoniowego w środowisku domowym.

	Grupa A n=151	Grupa B n=50	Grupa A n=151	Grupa B n=50
	Kotynina ng/ml		CCR ng kotyniny/mg kreatyniny	
Średnia geometryczna (\bar{X}_g)	35,95 ^{1*}	19,13 ^{1*}	19,63 ^{2#}	11,23 ^{2#}
SD \bar{X}_g	5,39	4,77	6,79	5,57
Minimum	11,2	10,4	3,85	5,68
Maximum	3040,50	363,90	3246,20	233,25

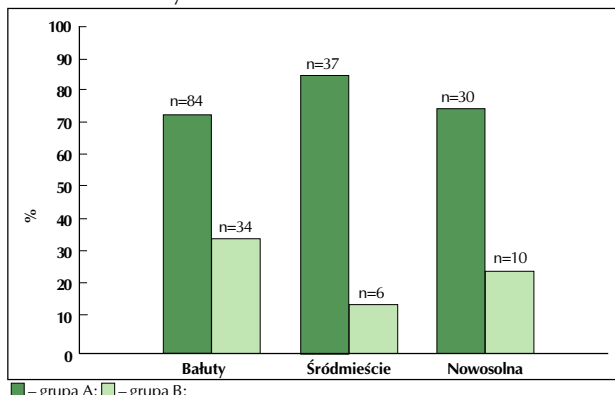
* $p < 0,05$; # $0,05 < p < 0,1$

dzielniczy Śródmieście; mieszkania najmniejsze znajdowały się na Bałutach. Powierzchnia przypadająca na jednego członka rodziny w zależności od dzielnicy wynosiła odpowiednio $25,5 \pm 14,5$; $16,7 \pm 5,9$ i $14,0 \pm 5,6$ m²/osobę. Najwięcej izb mieszkalnych posiadali chłopcy mieszkający w gminie Nowosolna (średnio $3,9 \pm 1,7$), natomiast w przypadku Bałut i Śródmieścia wartości te były do siebie podobne i wynosiły odpowiednio $2,45 \pm 1,0$ i $2,37 \pm 0,8$. Wskaźnik zagęszczenia, wyrażający liczbę osób przypadających na jedną izbę mieszkalną był natomiast największy w mieszkaniach znajdujących się w Śródmieściu ($2,0 \pm 0,8$); nieco mniejszy na Bałutach ($1,78 \pm 0,8$) i najmniejszy w gminie Nowosolna ($1,36 \pm 0,8$). Wartości wskaźnika zagęszczenia w gminie Nowosolna, w stosunku do dzielnic Bałuty i Śródmieście, różniły się istotnie od siebie. Różnice wynikały przede wszystkim z typu lokalu, w którym mieszkali chłopcy. W gminie Nowosolna w większości przypadków były to domy wolnostojące, w Śródmieściu dominowało tzw. stare budownictwo z okresu międzywojennego, natomiast na Bałutach mieszkania znajdowały się w blokach wybudowanych po drugiej wojnie światowej.

Nie stwierdzono istotnych różnic w warunkach mieszkaniowych chłopców narażonych (grupa A) i nie narażonych (grupa B) na wdychanie dymu tytoniowego w środowisku domowym. Średnia powierzchnia mieszkania w obu grupach była zbliżona i wynosiła odpowiednio $66,5 \pm 39,7$ m² w grupie A (od 17 do 255 m²) i $65,6 \pm 39,4$ m² w grupie B (od 12 do 240 m²). Także liczba pokoi w mieszkaniu, liczba osób w rodzinie, wskaźnik zagęszczenia oraz liczba m² przypadających na 1 osobę, były w obu grupach podobne i nie stwierdzano pomiędzy nimi różnic istotnych statystycznie (tab. 2). Odsetki chłopców posiadających własny pokój w obu grupach wynosiły 64,2% (96/151) w grupie A i 72,0% (36/50) w grupie B. Różnice dotyczyły tylko centralnego ogrzewania, które istotnie częściej posiadali chłopcy z grupy B w stosunku do chłopców z grupy A; odpowiednio 78,0% i 57,6%.

Wyniki oznaczeń kotyniny

Kotyninę w moczu wykryto u 77,1% (155/201) ogółu ba-

Rycina 1. Odsetek chłopców narażonych i nie narażonych na działanie dymu tytoniowego w środowisku domowym w zależności od dzielnicy Łodzi.

danych i tylko nieco częściej dotyczyło to chłopców wywodzących się z rodzin palaczy tytoniu w porównaniu do tych, u których w rodzinie nie palono papierosów (ryc. 2).

Wśród chłopców ekspozowanych na działanie dymu tytoniowego w środowisku domowym (grupa A) kotyninę znaleziono u 78,8% (119/151). Średnia geometryczna stężenia kotyniny w moczu w tej grupie wynosiło $35,95 \pm 5,39$ ng/ml, z zakresem wartości od 11,2 do 3040,5 ng/ml, zaś wskaźnika CCR – $19,63 \pm 6,79$ ng/mg (zakres wartości od 3,85 do 3246,2 ng kotyniny/mg kreatyniny) (tab. 3).

Natomiast u chłopców, u których nikt w rodzinie nie był palaczem tytoniu (grupa B), obecność kotyniny w moczu stwierdzono u 72,0% (36/50). Stężenie kotyniny w tej grupie wynosiło $19,13 \pm 4,77$ ng/ml (średnia geometryczna), a zakres wartości wahał się od 10,4 do 363,9 ng/ml. Średnia geometryczna wskaźnika CCR była równa $11,23 \pm 5,57$ ng kotyniny/mg kreatyniny, a zakres wartości od 5,68 do 233,25 ng/mg.

Średnie stężenie kotyniny w grupie chłopców, których rodzice byli palaczami tytoniu, było istotnie wyższe, niż w grupie dzieci z rodzin niepalących, podczas gdy wartość wskaźnika kotyniny/kreatyniny w moczu (CCR), mimo że była także wyższa w grupie A niż w grupie B, nie różniła się znacznie statystycznie ($p = 0,065$).

Stwierdzono różnice w stężeniu kotyniny w moczu i wartości wskaźnika CCR w zależności od tego, które z rodziców było palaczem tytoniu. W przypadku, kiedy palił tylko ojciec lub oboje rodzice różnice między grupą A i B nie były istotne statystycznie, chociaż w grupie A stężenia kotyniny i wartości wskaźnika CCR były wyższe niż w grupie B (tab. 4). W przypadku, kiedy w rodzinach palaczy tytoniu paliły matki, najwyższe stężenia kotyniny obserwowano u chłopców, których matki posiadały wykształcenie podstawowe/zawodowe, a najniższe u dzieci matek ze średnim wykształceniem i wynosiły odpowiednio: $68,97 \pm 4,88$ i $25,48 \pm 5,99$; były to różnice istotne statystycznie.

Wśród chłopców z grupy A istotnie wyższe stężenia kotyniny w moczu i wartości wskaźnika CCR stwierdzano również w sytuacji, gdy rodzice palili tytoń w obecności dziecka (odpowiednio $44,64 \pm 5,32^*$ i $24,14 \pm 6,52^{\#}$) w stosunku do chłopców, których rodzice w czasie palenia papierosów starali się przebywać w innym pomieszczeniu ($24,63 \pm 5,22^*$ i $13,68 \pm 7,00^{\#}$); * $p < 0,05$; # $0,05 < p < 0,1$. W przypadku, kiedy dziecko posiadało oddzielny pokój, obserwowano niższe stężenia kotyniny w moczu i wskaźnika CCR (odpowiednio $24,00 \pm 4,8$ i $17,39 \pm 8,13$), niż w sytuacji, gdy chłopiec nie miał własnego pokoju (odpowiednio $41,08 \pm 3,97$ i $33,12 \pm 6,35$).

W rodzinach palaczy dziecko, u którego wykrywano kotyninę w moczu, wywodziło się z mieszkań o mniejszej powierzchni, w stosunku do sytuacji, gdy kotyniny w moczu nie wykryto. Wynosiła ona odpowiednio $64,2 \pm 35,4$ i $81,5 \pm 57,1$ m². Wartości te różniły się istotnie statystycznie ($p = 0,047$).

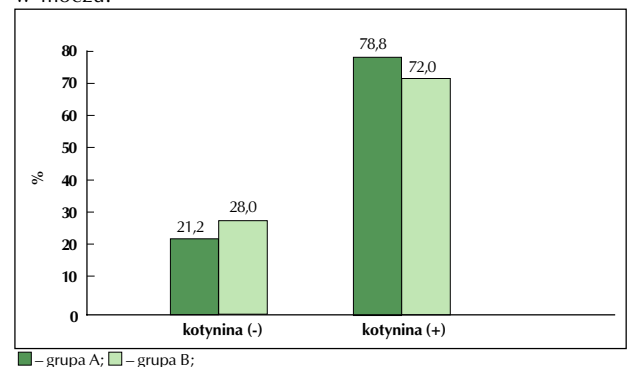
Rycina 2. Odsetek chłopców narażonych lub nie narażonych na wdychanie dymu tytoniowego w środowisku domowym, u których stwierdzono bądź nie znaleziono obecności kotyniny w moczu.

Tabela 4. Średnie wartości kotyniny w moczu i wartość wskaźnika CCR u chłopców w zależności od tego, które z rodziców jest palaczem tytoniu.

	Nikt w rodzinie nie pali n=50 $\bar{X}_g \pm SD_g$	Pali tylko ojciec n=45 $\bar{X}_g \pm SD_g$	Pali tylko matka n=17 $\bar{X}_g \pm SD_g$	Pała oboje rodzice n=78 $\bar{X}_g \pm SD_g$
Kotynina ng/ml	19,94±4,60 ^{1*}	29,41±5,56	64,15±3,67 ^{1*}	37,74±6,12
CCR ng kotyniny/mg kreatyniny	11,46±5,82 ^{2*}	15,89±6,49	39,97±4,18 ^{2*}	19,88±7,91

*p<0,05

Także liczba m² powierzchni mieszkania przypadająca na 1 osobę była w takim przypadku istotnie niższa i wynosiła odpowiednio 16,2 ± 7,7 i 20, 7 ± 14,1 m² (p=0,025).

Stwierdzono także różnice w ilości wypalanych papierosów przez rodziców w czasie dwóch wolnych dni (sobota i niedziela), poprzedzających pobranie moczu dziecka celem oznaczenia kotyniny. Rodzice dzieci, u których stwierdzono kotyninę w moczu, wypalili ich istotnie więcej niż rodzice dzieci, u których kotyniny w moczu nie znaleziono. Wartości te wynosiły odpowiednio 30,0 ± 23,8 sztuk i 19,7 ± 16,4 sztuk (p=0,042).

Stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem kotyniny w moczu chłopców a ilością papierosów wypalonych przez rodziców w okresie wolnych dni poprzedzających pobranie moczu (współczynnik korelacji=0,42033, p=0,001), jak również z czasem spędzonym w środowisku osób palących czynnie (współczynnik korelacji=0,23857, p=0,041) (ryc. 3).

U 8,9% chłopców (18/201) wykryto kotyninę w tak wysokim stężeniu, że wartość wskaźnika CCR wynosiła >150 ng kotyniny/mg kreatyniny, co sugerowało aktywne palenie tytoniu. Średnie stężenie kotyniny w moczu było u nich prawie 10 razy większe niż u wszystkich pozostałych i wynosiło odpowiednio 452,24 ± 3,51 i 46,84 ± 2,39 ng/ml; różnice były istotne statystycznie. Wpłynęło to na wartość wskaźnika CCR, który był prawie 14 razy większy (401,87 ± 2,36 w stosunku do 29,26 ± 2,39 ng kotyniny/mg kreatyniny; p<0,05). U 2 z tych 18 dzieci, wg danych zawartych w ankietach, nie stwierdzono narażenia na działanie dymu tytoniowego w środowisku domowym. Natomiast 16 pozostałych wywodziło się z rodzin, których rodzice byli palaczami tytoniu. Analizując informacje z wywiadów stwierdzono w tej grupie większy odsetek matek palących papierosy oraz większy odsetek rodziców palących tytoń w obecności dziecka (tab. 5).

Omówienie wyników badań i dyskusja

Na podstawie informacji zawartych w ankietach stwierdzono, że 75,1% chłopców, uczniów wybranych szkół podstawowych w Łodzi, pochodziło z rodzin, gdzie przynajmniej jedno z rodziców było palaczem tytoniu w postaci papierosów. Nieco niższe odsetki (65,1%) uzyskała Kardas-Sobantka i wsp., która oceniała nałóg palenia tytoniu w środowisku domowym łódzkich dzieci przedszkolnych (21). Także badania Majkowskiej-Wojciechowskiej i wsp., przeprowadzone wśród dzieci z łódzkich szkół podstawowych, wykazały, że 65,4 % uczniów jest narażonych na działanie dymu tytoniowego w środowisku domowym (22). Z innych autorów polskich, podobne do naszych, informacje o dużym rozpowszechnieniu narażenia dzieci na "palenie bierne" w środowisku domowym przedstawił Zejda po przeprowadzeniu badań ankietowych wśród 3010 rodzin miejskich (23). Między innymi wykazał, że w ciąży paliło 25% kobiet i były to odsetki identyczne z naszymi wynikami. W poszczególnych regionach świata obserwuje się nieco niższe, niż w Polsce, wskaźniki narażenia na działanie dymu tytoniowego w środowisku domowym. Według Jarvisa, w Australii 43% dzieci mieszkało w domach, gdzie palono tytoń, zaś w Kanadzie 47% dzieci (8). Ten sam autor zwraca uwagę, że obecnie w Europie pojawiła się tendencja do spadku liczby osób palących w domu i do coraz wyższej liczby gospodarstw domowych, gdzie żadne z rodziców nie pali papierosów (8).

W rodzinach badanych przez nas dzieci nieco częściej palili ojcowie. Do aktualnego palenia papierosów przyznawało się 56,2% ojców, byli palacze stanowili 10,5%. Za bardzo niepokojące zjawisko trzeba uznać wysoki odsetek matek palących papierosy, wykazujący aż 52,7% ogółu ankietowanych. Liczne badania epidemiologiczne podkreślają bowiem, że bardziej niekorzystnie na stan zdrowia dziecka

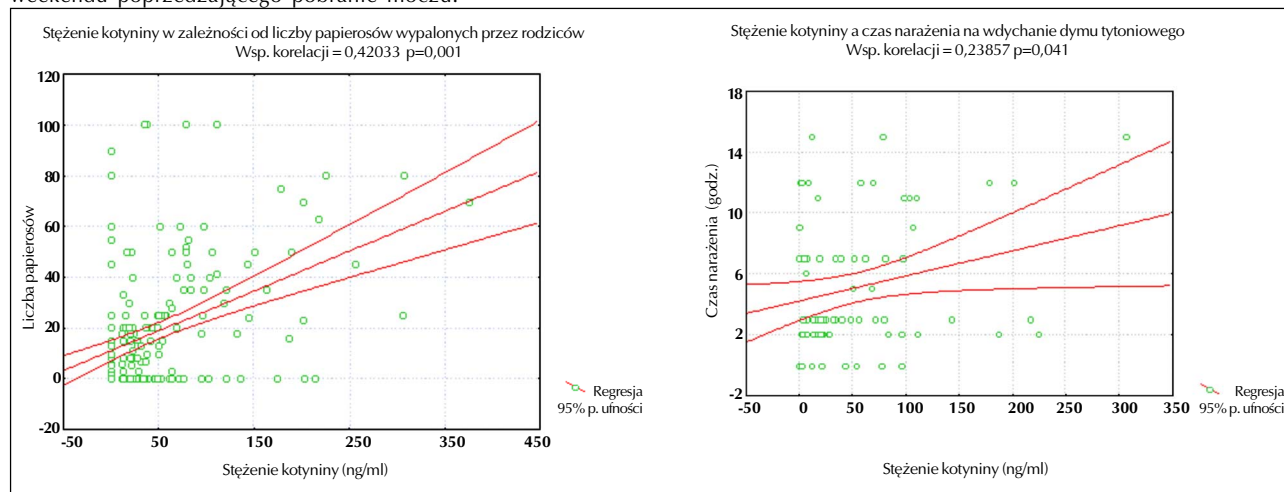
Rycina 3. Stężenie kotyniny w moczu u chłopców z rodzin palaczy tytoniu w zależności od liczby papierosów wypalonych przez rodziców w czasie weekendu poprzedzającego pobranie moczu oraz od czasu spędzonego w środowisku osób palących w czasie weekendu poprzedzającego pobranie moczu.

Tabela 5. Stężenie kotyniny w moczu i wartość wskaźnika CCR u 18 chłopców z wysokimi wartościami kotyniny w moczu w porównaniu do pozostałych chłopców.

	CCR=0 40=100%	0<CCR≤150 137=100%	CCR>150 18=100%
Kotynina (ng/ml) $\bar{x}_g \pm SD_g$	0	46,84±2,39 ^{1***}	452,24±351 ^{1***}
CCR (ng/mg) $\bar{x}_g \pm SD_g$	0	29,26±2,39 ^{2***}	401,87±2,36 ^{2***}
Odsetek palących matek (%)	9,1 ^{3,4*}	41,7 ^{3,4*}	61,1 ^{3,4*}
Odsetek rodziców palących w obecności dziecka (%)	9,9 ^{5,6*}	47,7 ^{5,6*}	77,8 ^{5,6*}
Odsetek dzieci których palą obydwoje rodzice (%)	27,3 ^{7#}	30,2	38,9 ^{7#}

*p<0,05; ***p<0,001; #p<0,05<p<0,1

wpływa palenie tytoniu przez matki niż przez ojców (24-26). Tłumaczy się to tym, że matki, chociaż zazwyczaj wypalają mniejszą liczbę papierosów niż ojcowie, to częściej i dłużej przebywają razem z dziećmi. Świadczyć może o tym wyższe stężenie kotyniny u dzieci narażonych na działanie dymu tytoniowego w przypadku palenia papierosów przez matkę niż przez ojca (27). Obydwa te zjawiska znalazły również potwierdzenie w naszej pracy, co szczegółowo omówiono w dalszej części tego artykułu.

Posługując się danymi z ankiety, nie znaleźliśmy różnic w warunkach mieszkaniowych pomiędzy chłopcami narażonymi i nie narażonymi na palenie bierne w domu. Tylko centralne ogrzewanie istotnie częściej posiadały dzieci z rodzin niepalących. Inne wnioski wynikają z już cytowanej pracy Kardas-Sobantki i wsp., którzy wykazali, że rodziny palaczy tytoniu miały istotnie mniejszą powierzchnię całkowitą mieszkań w przeliczeniu na 1 mieszkańca w porównaniu do rodzin niepalących (21). O niższym statusie ekonomiczno-socjalnym dzieci z rodzin palaczy tytoniu wspominają także inni autorzy (8).

Wśród analizowanych przez nas rodzin niepalących więcej posiadających wyższe wykształcenie, natomiast w rodzinach palaczy tytoniu przeważali rodzice z wykształceniem podstawowym/zawodowym. Jako palacze tytoniu przeważali mężczyźni, którzy palili dłużej niż kobiety oraz wypalali istotnie więcej papierosów. Podobne spostrzeżenia poczynili także inni badacze (21, 23).

W wielu pracach rozważa się przydatność do badań epidemiologicznych metody ankietowej w porównaniu do oznaczania kotyniny w płynach ustrojowych (28). Jarvis i wsp. twierdzą, że "ankiety nie wystarczą do pełnej charakterystyki narażenia dzieci na bierne wdychanie dymu tytoniowego. Ogólnie nie są one wystandaryzowane i mogą mieć ograniczoną trafność i rzetelność. Na ich podstawie nie można też w pełny sposób opisać ekspozycji na Environmental Tobacco Smoke (ETS), ekspozycji na pojedyncze elementy ETS, ani też dawek mających znaczenie biologiczne" (8). Wymienione informacje można uzyskać posługując się testami biochemicznymi.

Z metod biochemicznych szczególnie polecane jest oznaczanie kotyniny. Według Langone "kotynina jest związkiem z wyboru do oznaczania narażenia na dym tytoniowy, ponieważ jest specyficzna dla tytoniu i ma względnie długi czas półtrwania" (29). Podobnie uważają Cook i wsp. (27). Cytowany już Jarvis pisze, że "poziom kotyniny dostarcza zintegrowanego pomiaru całkowitej ilości nikotyny adsorbowanej z różnych źródeł w okresie 2 lub 3 dni i może być uznany za złoty standard dla oceny trafności ankiety". Wg Jarvisa, palenie przez matkę i ojca pozwala przewidzieć poziom kotyniny u dziecka. Stężenie kotyniny zależy także od częstotliwości palenia przez rodziców w obecności dziecka oraz od posiadania przez dziecka własnego pokoju (8). W

licznych pracach wykazano, że stężenia kotyniny korelują dodatnio z liczbą osób palących w środowisku domowym oraz ilością wypalanych dziennie papierosów przez rodziców (11, 27). Stwierdzono również wpływ na stężenie kotyniny w moczu lub we krwi dzieci wielu innych czynników takich jak: pora roku, wielkość mieszkania, liczba osób palących w rodzinie, stan zamożności, poziom wykształcenia rodziców.

W naszych badaniach kotyninę w moczu wykryto u 77,1% dzieci. Jej obecność w moczu nie zawsze pokrywała się z danymi zawartymi w ankietach, na co zwracają uwagę także inni autorzy (30). Kotynina była obecna u 78,8% dzieci, w rodzinach, których przynajmniej jedno z rodziców podawało w wywiadzie aktualne palenie tytoniu i aż u 72,0% dzieci, których rodzice nie palili papierosów.

Biorąc pod uwagę fakt, że kotynina jest krótkotrwałym markerem narażenia na dym tytoniowy, może to świadczyć, że ta druga grupa dzieci przebywała w środowisku palaczy tytoniu poza własnym domem. Podobne sugestie wysuwa Jarvis, który stwierdził obecność kotyniny w ślinie u 75% dzieci z rodzin niepalących papierosów (31).

O powszechnej obecności dymu tytoniowego w otaczającym nas środowisku mogą świadczyć wyniki badań Pirkle i wsp. Przebadali oni ponad 10000 niepalących Amerykanów. U prawie 90% z nich wykryto obecność kotyniny, co świadczyło o ich biernym narażeniu na dym tytoniowy (32).

Fakt, że w naszych badaniach nie stwierdzono obecności kotyniny w moczu u 21,2% dzieci zaliczonych do grupy A, może wynikać z tego, że w czasie soboty i niedzieli poprzedzających pobranie moczu, przebywały one poza domem i nie miały kontaktu z dymem tytoniowym.

W grupie dzieci, które wg badań ankietowych zaliczono do narażonych na bierne wdychanie dymu tytoniowego w środowisku domowym, stężenie kotyniny w moczu oraz wartość wskaźnika CCR były istotnie wyższe niż w grupie dzieci nie narażonych (27, 32, 33). Wyższe stężenia kotyniny w moczu chłopców obserwowano w przypadku palenia przez matki niż przez ojców chłopców oraz matek palących z wykształceniem podstawowym/zawodowym (27). Stężenie kotyniny zależało także od nawyków towarzyszących paleniu papierosów przez rodziców (palenie w obecności dziecka bądź nie), a także od tego, czy dziecko miało osobny pokój. Obserwowano wyższe poziomy kotyniny w moczu chłopców, którzy nie posiadali własnego pokoju, a także w przypadku palenia tytoniu przez rodziców w obecności dziecka. Mniejsza była także powierzchnia mieszkania, a także liczba m² przypadająca na 1 osobę w grupie dzieci palaczy tytoniu, u których w moczu była obecna kotynina, w stosunku do dzieci bez kotyniny. Nie stwierdzono natomiast związku pomiędzy wartościami kotyniny a liczbą pokoi w mieszkaniu i liczbą osób w nim mieszkających, oraz tzw. wskaźnikiem zagęszczenia. Wszystkie wymienione wyżej spostrzeżenia znajdują potwierdzenie w pracach innych autorów (8, 32, 34).

Aczkolwiek obecność kotyniny w płynach ustrojowych niewątpliwie świadczy o narażeniu na dym tytoniowy, to odróżnienie palaczy biernych od czynnych tylko na tej podstawie może być trudne. Wall i wsp., powołując się na wyniki badań podkreślają, że nie ma biochemicznego testu, który mógłby w doskonały sposób pomóc odróżnić niepalących, biernych palaczy i aktywnych palaczy (12). Jako jedną z przyczyn wymienia się m. in. zmienność międzyosobniczą w metabolizmie nikotyny. Niektórzy badacze, celem odróżnienia biernych palaczy od czynnych palaczy, opierają się na wartości wskaźnika kotyniny do kreatyniny. Riboli zaproponował jako cutt-of point poziom CCR w moczu równy 150 ng/mg (35).

U 18 (8,9%) badanych przez nas chłopców stwierdzono wysokie stężenia kotyniny w moczu, z wartością wskaźnika

CCR powyżej 150 ng kotyniny/mg kreatyniny. Stężenie kotyniny w moczu oraz wartość wskaźnika CCR była u nich znacznie większa, niż u pozostałych dzieci z obecnością kotyniny w moczu. Przemawiać to może za bardziej intensywnym, niż podane w ankietach, narażeniem na dym tytoniowy w środowisku domowym, bądź aktywnym paleniem papierosów przez chłopców. Analizując informacje zawarte w ankietach, w grupie tej stwierdzono większe narażenie na działanie dymu tytoniowego ze strony rodziców. Istotnie wyższy był odsetek palących matek, rodziców palących w obecności dziecka oraz obojwoja rodziców palaczy. Czy wymienione czynniki miały wpływ na tak wysokie stężenie kotyniny w moczu ich dzieci, pozostaje kwestią otwartą. Nie można wykluczyć, że w dniach poprzedzających badanie, sami chłopcy próbowali palenia papierosów.

Po wyłączeniu z analizy grupy 18 chłopców z wysokimi stężeniami kotyniny, u pozostałych chłopców stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem kotyniny w moczu a ilością papierosów wypalonych w trakcie weekendu przez rodziców oraz czasem spędzonym przez chłopców w środowisku osób palących. Podobne wyniki uzyskali inni badacze. Świadczyć to może o tym, że kotynina oznaczana w moczu jest dobrym biomarkerem bezpośredniego narażenia na dym tytoniowy. Po zaprzestaniu palenia tytoniu i braku ekspozycji środowiskowej, poziom kotyniny spada poniżej progu wykrywalności w ciągu 72-94 godzin.

W organizmie małego dziecka znaczącym źródłem kotyniny może być mleko matki. Badania przeprowadzone przez Mascola i wsp. wykazały 10-krotnie wyższe stężenia kotyniny w moczu u niemowląt karmionych piersią przez matki, aktywne palaczki tytoniu, w stosunku do dzieci karmionych sztucznie (36).

Oznaczanie kotyniny w płynach ustrojowych, niezależnie od dużej wartości takiego badania, ma swoje ograniczenia. Jak uważa Jarvis, jest metodą kosztowną i wymaga wyszukanego sprzętu laboratoryjnego (8). Ponadto, można uzyskać wyniki fałszywie dodatnie poprzez zwiększone spożycie niektórych produktów żywnościowych takich jak: herbata, ziemniaki, pomidory, zielony pieprz, papryka, nasiona roślin. Zwłaszcza herbatę zidentyfikowano jako bogate źródło nikotyny zawartej w pożywieniu człowieka (5, 37, 38).

Stężenie kotyniny w płynach ustrojowych nie zawsze jest bezpośrednim wykładnikiem ilości nikotyny wchłoniętej przez organizm. W dużej mierze zależy także od międzyosobniczej zmienności w metabolizmie nikotyny (12, 39). U człowieka zachodzi on pod wpływem nieswoistych monoooksygenaz, w skład których wchodzi cytochromy P450, a zwłaszcza frakcje 2A6, 2B6, 2D6 (40 - 43). Największą aktywnością w stosunku do nikotyny wyróżnia się frakcję 2A6. Wzrost aktywności tego cytochromu, a więc pośrednio metabolizmu nikotyny i powstawania kotyniny, następuje pod wpływem wielu czynników np. niektórych leków takich jak fenobarbital czy metyloksantyny. Ponadto na różne stężenie kotyniny przy takiej samej dawce nikotyny wpływa genetycznie uwarunkowana aktywność cytochromu P450, szczególnie frakcji 2A6. Osoby, które charakteryzują się wysokim poziomem tego cytochromu, należą do tzw. "szybko metabolizujących" i mogą mieć stężenia kotyniny istotnie różniące się od stężenia obserwowanego u "wolnych metabolizerów" (9).

Wg niektórych autorów metabolizm nikotyny u ludzi w dużej mierze wynika z cech osobniczych palacza, zdolności detoksykacyjnych, trybu życia, diety oraz innych

skłonności i zachowań w czasie trwania nałogu palenia tytoniu (43). Intensywność przemiany nikotyny zależy także od wieku, płci oraz rasy (44). Pojedyncze publikacje sugerują, że długotrwałe palenie tytoniu może wywoływać zjawisko tolerancji i nikotyna jest szybciej metabolizowana u czynnych palaczy tytoniu niż u osób niepalących.

W naszej pracy nie rozważaliśmy wpływu na stężenie kotyniny w moczu takich czynników jak sposób odżywiania chłopców czy intensywność metabolizmu nikotyny. Zgodnie z założeniami udało się wykazać, że wśród uczniów łódzkich szkół podstawowych narażenie na tzw. palenie bierne jest prawie powszechne. Odnośnie kotyniny potwierdzono jej przydatność jako czułego wskaźnika narażenia na wdychanie dymu tytoniowego w środowisku oraz wyznacznika stopnia tego narażenia. Dlatego też, mimo opisywanych ograniczeń, oznaczanie kotyniny w moczu powinno znaleźć szersze zastosowanie w badaniach epidemiologicznych dotyczących "palenia biernego", zwłaszcza wśród dzieci.

Wnioski

Na podstawie przeprowadzonych badań można sformułować następujące uwagi końcowe i wnioski:

1. Jak wynika z ankiet, wśród badanych chłopców uczęszczających do łódzkich szkół podstawowych aż 75,1% było narażonych na wdychanie dymu tytoniowego w środowisku domowym i w ten sposób zaliczało się do tzw. "palaczy biernych".

2. Kotyninę w moczu wykryto u 77,1 % badanych chłopców, a jej obecność stwierdzono u chłopców pochodzących w ankietach narażenie, jak również brak narażenia na wdychanie dymu tytoniowego w środowisku domowym.

3. Stężenie kotyniny w moczu u chłopców z rodzin palaczy tytoniu były istotnie wyższe niż u chłopców pochodzących z rodzin niepalących. Zależało także od wielu czynników środowiskowych, warunków mieszkaniowych, wykształcenia rodziców, a przede wszystkim od liczby papierosów wypalanych przez rodziców w dniach poprzedzających badanie moczu.

4. Okazało się, że obecność kotyniny w moczu jest bardzo czułym wskaźnikiem rozpowszechnienia, i doraźnie, wykładnikiem stopnia narażenia chłopców na wdychanie dymu tytoniowego. Pod tym względem oznaczanie kotyniny stanowi cenne uzupełnienie badań ankietowych.

Praca zrealizowana w ramach grantu promotorskiego Komitetu Badań Naukowych nr 4 P05E 055 13.
Kierownik grantu: Prof. dr hab. med. Henryka Brózik

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Etycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr RNN/106/97. Ponadto od rodziców każdego dziecka uzyskano pisemną zgodę, po ich uprzednim pisemnym poinformowaniu o celu i zakresie badań.

Podziękowania: Dziękujemy Panu profesorowi Edwardowi Baldowi, Kierownikowi Zakładu Chemii Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego, oraz Panu doktorowi Rafałowi Głowackiemu za przystosowanie metody i wykonanie oznaczeń stężenia kotyniny w moczu u omawianych chłopców. Dziękujemy również Pani doktor nauk przyrodniczych Annie Weremczuk 7z Laboratorium SP Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 4 UM w Łodzi, za oznaczenie stężenia kreatyniny w moczu.

PIŚMIENNICTWO:

1. Brzeziński Z., Szymborski J., Zatoński Zdrowotne następstwa biernego palenia tytoniu. W: Palenie tytoniu w Polsce: postawy, następstwa zdrowotne i profilaktyka, red. W. Zatoński, K. Przewoźniak. Warszawa 1996, 246-258.
2. Casale R., Colantonio D., Cialente M., Colorizio V., Barnabei R., Pasqualetti P. Impaired pulmonary function in schoolchildren exposed to passive smoking. Detection by questionnaire and urinary cotinine levels. *Respiration* 1991, 58 (3-4), 198-203.
3. Environmental tobacco smoke. Health effects and prevention policies. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *Arch. Fam. Med.* 1994 3 (10), 865-871.

4. Hackshaw A. K. Lung cancer and passive smoking. *Stat. Methods Med. Res.* 1998, 7 (2), 119-136.
5. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. Environmental Protection Agency Report. EPA/600/006F. Washington, D.C., 1992.
6. Bartecchi C. E., MacKenzie T., Schrier R. Zdrowotne skutki palenia papierosów. *Świat Nauki* 1995, 47 (7), 26-34.
7. Bazyłak G., Brózik H., Sabanty W. High-performance thin layer chromatographic screening assay for urinary cotinine as biomarker of environmental tobacco smoke exposure among male adolescent. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2000, 24, 113-123.
8. Jarvis M. J. Ekspozycja dzieci na bierne palenie: metodologia badań i trendy badawcze. *Alkoholizm i Narkomania* 1999, 36 (3), 421-432.
9. Benowitz, N. L. Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. *Epidemiol. Rev.* 1996, 18 (2), 188-204.
10. Lutz W., Krajewska B. Urinary cotinine as a biomarker of exposure to tobacco smoke. *Med. Pr.* 1998, 49 (5), 465-471.
11. Knight J. M., Eliopoulos C., Klein J., Greenwald M., Koren G. Passive smoking in children. Racial differences in systemic exposure to cotinine by hair and urine analysis. *Chest* 1996, 109 (2), 446-450.
12. Wall M. A., Johnson J., Jacob, P., Benowitz N. L. Cotinine in the serum, saliva, and urine of nonsmokers, passive smokers, and active smokers. *Am. J. Public Health.* 1988, 78 (6), 699-701.
13. Klein J., Koren G. Hair analysis - a biological marker for passive smoking in pregnancy and childhood. *Hum. Exp. Toxicol.* 1999, 18 (4), 279-282.
14. Vine M. F., Hulka B. S., Margolin B. H., Truong Y. K., Hu Ping-chuan., Schramm M. M., Griffith J. D., McCann M., Everson R. B. cotinine concentrations in semen, urine, and blood of smokers and nonsmokers. *Am. J. Public Health.* 1993, 83, 1335-1338.
15. Jarvis M. J., Russell M. A., Benowitz N. L., Feyerabend C. Elimination of cotinine from body fluids: implications for noninvasive measurement of tobacco smoke exposure. *Am. J. Public Health.* 1988, 78 (6), 696-698.
16. Zenzes M. T., Reed T. E., Wang P., Klein J. Cotinine, a major metabolite of nicotine, is detectable in follicular fluids of passive smokers in vitro fertilization therapy. *Fertil. Steril.* 1996, 66 (4), 614-619.
17. Baranowski J., Pochopię G., Baranowska I. Determination of nicotine, cotinine and caffeine in meconium using high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.* 1998, 707 (1-2), 317- 321.
18. Coultas D. B., Samet J., McCarthy J., Spengler J. Variability of measures of exposure to environmental tobacco smoke in the home. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990, 142, 602-606.
19. Sabanty W., Brózik H. Wybrane wskaźniki stanu zdrowia oraz stężenie kotyniny w moczu chłopców z łódzkich szkół podstawowych narażonych na działanie dymu tytoniowego w środowisku domowym. Część 2. Wybrane wskaźniki stanu zdrowia chłopców narażonych na palenie bierne – praca złożona do druku w Przeglądzie Pediatrycznym
20. Głowacki R., Brózik H., Sabanty W., Bald E. A. Simultaneous measurement of nicotine and cotinine in the urine of smokers and passive smokers by high-performance liquid chromatography. *Chem. Analyt.* 2000, 45, 205-214.
21. Kardas-Sobantka D., Chlebna-Sokół D., Stańczyk A. Nałóg palenia tytoniu w środowisku domowym dzieci przedszkolnych. IV Francusko-Polskie Spotkania Pediatryczne. Doniesienia i referaty. Warszawa 1995, 197-200.
22. Majkowska-Wojciechowska B., Laskowska B., Wojciechowski Z., Kowalski M. L.: Występowanie alergii wśród dzieci z łódzkich szkół podstawowych: związek z warunkami środowiska domowego i szkolnego. *Alergia Astma Immunologia.* 2000, 2 (5), 115-122.
23. Zejda J. E. Wpływ biernego palenia tytoniu na stan układu oddechowego u dzieci w Polsce. *Alkoholizm i Narkomania* 2000, 13 (3), 373-388.
24. Charlton A. Children and passive smoking: a review. *J. Fam. Pract.* 1994, 38 (3), 267-277.
25. Tobacco Free Initiative. International Consultation on Environmental Tobacco Smoke (ETS) and Child Health. Switzerland, Geneva, 11-14.01.1999. Consultation Report.
26. Zellweger J. P. Le tabagisme passif. *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* 1991, 80 (18), 492-495.
27. Cook D. G., Whincup P. H., Jarvis M. J., Strachan D. P., Papacosta O., Bryant A. Passive exposure to tobacco smoke in children aged 5-7 years: individual, family, and community factors. *BMJ* 1994, 308 (6925), 384-389.
28. Clark S. J., Warner J. O., Dean T. P. Passive smoking amongst asthmatic children. Questionnaire or objective assessment? *Clin. Exp. Allergy* 1994, 24 (3), 276-280.
29. Langone J. J., Cook G., Bjercke R. J., Lifschitz M. H. Monoclonal antibody ELISA for cotinine in saliva and urine of active and passive smokers. *J. Immunol. Methods* 1988, 114 (1-2), 73-78.
30. Margolis P. A., Keyes L. L., Greenberg R. A., Bauman K. E., LaVange, L. M. Urinary cotinine and parent history (questionnaire) as indicators of passive smoking and predictors of lower respiratory illness in infants. *Pediatr. Pulmonol.* 1997, 23 (6), 417-423.
31. Jarvis M. J., Strachan D. P., Feyerabend C. Determinants of passive smoking in children in Edinburgh, Scotland. *Am. J. Public Health.* 1992, 82 (9), 1225-1229.
32. Pirkle J. L., Flegal K. M., Bernert J. T., Brody D. J., Etzel R. A., Maurer K. R. Exposure of the US population to environmental tobacco smoke: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1991. *JAMA* 1996, 275 (16), 1233-1240.
33. Dell'Orco V., Forastiere F., Agabiti N., Corbo G. M., Pistelli R., Pacifici R., Zuccaro P., Pizzabiocca A., Rosa M., Altieri I. Household and community determinants of exposure to involuntary smoking: a study of urinary cotinine in children and adolescents. *Am. J. Epidemiol.* 1995, 142 (4), 419-427.
34. Schneider J. M., Capolaghi B., Briancon S., Covi G., Merlin J. P., Leveau P. H. Le tabagisme passif de l'enfant. Son depistage par le dosage de la cotinine urinaire. *Arch. Fr. Pediatr.* 1993, 50 (7), 567-571.
35. Riboli E., Haley N. J., Tredaniel J., Saracci R., Preston M. S., Trichopoulos D. Misclassification of smoking status among women in relation to exposure to environmental tobacco smoke. *Eur. Respir. J.* 1995, 8, 285-290.
36. Domino E. F. Nontobacco sources of cotinine in the urine of nonsmokers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1995, 479.
37. Tunstal-Pedoe H., Woodward M., Brown C. A. Tea drinking, passive smoking and serum cotinine in the Scottish heart study. *J. Clin. Epidemiol.* 1991, (44), 1411-1414.
38. Mascola M. Breast feeding may be significant source of infants' exposure to tobacco products. *Am. J. Public Health.* 1998, 88 (6), 893-896.
39. Jacob P. 3rd, Benowitz N. L., Shulgin A. T. Recent studies of nicotine metabolism in humans. *Pharmacol. Biochem. Behav* 1988, 30, 249-253.
40. Cashman J. R., Park S. B., Yang Z. C., Wrighton S. A., Jacob, P. 3d, Benowitz N. L. Metabolism of nicotine by human liver microsomes: stereoselective formation of trans-nicotine N'-oxide. *Chem. Res. Toxicol.* 1992, 5 (5), 639-646.
41. Messina E. S., Tyndale R. F., Sellers E. M. A Major Role of CYP2A6 in Nicotine C-Oxidation by Human Liver Microsomes. *J. Pharm. Exp. Ther.* 1997, 282, 1608-1614.
42. Nakajima M., Yamamoto T., Nunoya K., Nagashima K., Inoue K., Funae Y., Shimada N., Kamataki T., Kuroiwa Y. Role of human cytochrome P 450 2A6 in C-oxidation of nicotine. *Drug Metab. Dispos.* 1996, 24 (11), 1212-1217.
43. Szajerka G., Kwiatkowska D. Metabolizm nikotyny-mechanizm i kliniczne efekty toksycznego działania. *Post. Hig. Med. Dośw.* 1997, 51 (1), 23-38.
44. Caraballo R. S., Giovino G. A., Pechacek T F., Mowery P. D., Richter P. A., Strauss W. J., Sharp D. J., Eriksen M. P., Pirkle J. L., Maurer K. R. Racial and ethnic differences in serum cotinine levels of cigarette smokers. Third National Health and Nutrition Examination Survey. 1988-1991. *J. Am. Med. Assoc.* 1998, 280 (2), 135-139.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Wiktor Sabanty
 Klinika Propedeutyki Pediatrii
 Instytut Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
 ul. Sporna 36/50
 91-738 Łódź
 tel./fax: (0-42) 6567800
 e-mail: wsabanty@interia.pl

