

# Dumansız Tütün Kullanımının İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri

## THE EFFECTS OF SMOKELESS TOBACCO USAGE ON HUMAN HEALTH

İsmet ÇOK\*

\*Yrd.Doç.Dr.,Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, F.Toksikoloji AD, ANKARA

Dumansız tütün yanma olmaksızın kullanılan herhangi bir tütün ürününün tanımlandığı genel terimdir. Dumansız tütün işleniş şekilleri ve kullanma metotlarından kaynaklanan farklılıklara bağlı olarak çiğneme tütünü ve enfiye olmak üzere ikiye ayrılır. Çiğneme tütünü diş eti ile yanak arasına konulur ve değişik periyotlarla çiğnenir. Enfiye kullanımı ise bukkal bölgeye bir tutam tütün tozu konularak veya nasal kullanıma sahip çeşitli kompozisyonlardaki tütüne verilen isimdir (1).

Dünyanın hem gelişmiş hem de gelişmemiş ülkelerinin değişik bölgelerinde, bir çok kullanım farklılıkları ile karşımıza çıkan dumansız tütün kullanma alışkanlığının yurdumuza özgü bir türü mevcuttur (2). Nicotiana türlerinden Nicotiana rustica L. bitkisinin yapraklarının güneşte kurutulduktan sonra toz haline getirilerek meşe, ceviz, kavak veya asma ağacından elde edilen bir kül ile karıştırılmasıyla oluşturulan bu ürün "Maraş Otu", "Ağız Otu" veya "Ot" olarak adlandırılmaktadır. Bu ürünün kullanımı başta Kahramanmaraş, Gaziantep illeri olmak üzere Türkiye'nin doğu ve güney bölgelerinde geniş olarak karşımıza çıkmaktadır.

Günümüze kadar tütün bitkisi içinde 3000'e yakın bileşik tanımlanmıştır (3). Bu bileşiklerin bir çoğunun insan sağlığı üzerine zararlı etkilere sahip olduğu belirlenmiştir. Tütün özellikle içerdiği alkaloidler nedeniyle toksik etkilere sahip olan bir bitkidir. Tütün içindeki en önemli alkaloid nikotindir. Oral mukoza ve gastrointestinal yolla

kolaylıkla kana geçen nikotin, ayrıca soluk borusu, bukkal mukoza ve deriden kolaylıkla absorbe olan bir bileşiktir (4). Dumansız tütün kullanımı nikotine önemli oranda sistemik maruziyetle sonuçlanmaktadır (5). Dumansız tütün kullanımına bağlı olarak gelişen potansiyel sağlık etkileri Tablo 1'de özetlenmiştir (1).

Nikotin oral mukozadan akciğerlere göre çok daha hızlı bir şekilde absorbe olur. Dumansız tütünde absorpsiyon oranı ağıza alınan porsiyonun büyüklüğüne, ağızda tutulduğu yere ve sonuçta oluşan salivanın tükürülüp veya yutulmasına bağlıdır. Yapılan çalışmalarda 2 veya 3 sigara içmektense dumansız tütünün 30 dakika ağızda tutulmasının kanda daha yüksek nikotin seviyesine yol açtığı belirlenmiştir (1). Nitekim tarafımızdan yapılan bir çalışmada yurdumuzda dumansız tütün ürünü kullanan bireylerin maruz kaldığı nikotin oranlarının sigara içenlere göre yaklaşık 3,5 kat, sigaraya pasif olarak maruz kalanlardan 20 kat fazla olduğu saptanmıştır (6). Aşağıda dumansız tütün ürünlerinin içinde bulunan toksik kimyasal bileşikler nedeniyle yarattığı sağlık etkileri açıklanmıştır.

### Dumansız Tütün Kullanımının Yarattığı Psikolojik ve Fizyolojik Bağımlılık

Tütünün çeşitli yollarla sürekli kullanımı sonucu nikotine hem psikolojik hem de fizyolojik bağımlılık gelişir (1). Nikotin ilk etkisi beyindeki spesifik reseptörleri aktive ederek sinir merkezini uyarıcı etkisidir (7).

Dumansız tütün kullanan bireyler, dumansız tütünü kullandıkları sürece kendilerini daha iyi hissettiklerini ve rahatladıklarını, daha az heyecanlandıklarını söylemektedirler (8). Bu alışkanlığın terkedilmesi oldukça güçtür ve bırakılması insanda bazı semptomların gelişmesine yol açar. Çabuk

**Geliş Tarihi:** 16.04.1997

**Yazışma Adresi:** Dr.İsmet ÇOK  
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
F.Toksikoloji AD, 06330  
Etiler/ANKARA

**Tablo 1.** Dumansız tütün ürünlerinin kullanımına bağlı olarak gelişen sağlık etkileri

Fiziksel ve fizyolojik bağımlılık
Kolesterol yükselmesi
Sistolik ve diastolik kan basıncının yükselmesi
Kalp atış hızında artış
Pıhtılaşmada artış
Peptik ülser hastalığı
Üreme bozuklukları
Özellikle oral mukozada kanser
Leukoplakia ve diğer premalign lezyonlar
Dişeti çekilmesi
Diş çürütmesi

sinirlenme hali bu semptomlardan en yaygın olanıdır (9). Nikotinin kesilmesiyle bulantı, başağrısı, yorgunluk hali, kalp atış hızında ve kan basıncında düşme görülür (1).

Nikotin asetilkolin ve diğer nörotransmitterlerin (nörepinefrin de dahil) kanda ve beyinde serbest kalmasını sağlar ve bazı fizyolojik etkilere neden olur. Ayrıca bu bölgelerde serotonin ve endojen opioid peptidler; hipofiz hormonlar ve kateşolaminler gibi diğer kimyasalların artışına yol açar. Bu kimyasalların nikotinin etkisini sağlamlaştırdığı ve pekiştirdiği düşünölmektedir (7).

Nikotin'in periferik kolinerjik nöronları uyarması sonucu kardiovasküler, solunum, iskelet kasları ve gastrointestinal sistemi de etkilemektedir (7).

### **Dumansız Tütün Kullanımının Sinir Sistemi Üzerine Etkisi**

Nikotinin santral sinir sistemi üzerindeki etkisi baskın olarak stimölasyondur. Düşük dozda titreme, yüksek dozda ise konvölzyona neden olmaktadır (10). Nikotin aşırı dozda alındığında solunum merkezini direkt olarak etkiler, sonuçta felç gelişir. Aynı zamanda periferik etkisi sonucu solunum kaslarında da felç meydana getirmektedir.

Nikotinin önemli etkilerinden bir diğerisi de, otonomik ganglionlarda başlangıçta geçici stimölasyon, daha sonra da sürekli depresyona neden olmasıdır. Nikotinin ufak dozları ganglion hücrelerini direkt olarak stimöl eder ve impuls iletimini kolaylaştırır. Yüksek dozda başlangıçtaki stimölasyonu çok hızlı bir iletim blokajı takip eder. Bu sırada depolarizasyon kaybolmasına rağmen blokaj devam eder. Bunun nedeni desensitizasyon olayıdır (11).

Özellikle Hindistan'da yaygın bir kullanıma sahip olan Betel quid çiğneme alışkanlığında tütün

içinde bulunan alkaloid olan "arekolin"in de sinir sistemi üzerine benzer etkileri vardır.

### **Dumansız Tütün Kullanımının Kolesterol Düzeyine Etkisi**

Sigara kullananlarda olduğu gibi dumansız tütün kullanımı da kolesterol seviyesini artırır. Tucker tarafından 2840 kiři arasında yapılan çalışmalarda sigara ićenler kullanmayanlara oranla 1.5-2 kat daha yüksek kolesterol seviyesine sahipken, dumansız tütün kullananlarda bu oran 2.5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (12).

### **Dumansız Tütün Kullanımının Kalp Damar Sistemi Üzerine Etkisi**

Dumansız tütün kullanan kişilerde sistolik ve diastolik kan basıncının bu ürünü kullanmayanlara oranla 5-15 mmHg daha yüksek olduğu saptanmıştır (1). 1663 kişi arasında yapılan bir araştırmada dumansız tütün kullanımı ile yüksek kan basıncı arasında direkt ve pozitif bir ilişi belirlenmiştir (13).

Bölgesel kullanımlara bağlı olarak, dumansız tütün ürünleri, çeşitli oranlarda katkı maddesi olarak tuz ve şeker içerir. Ayrıca sodyum da dumansız tütüne nikotinin bukkal absorpsiyonunu hızlandırmak için katılmaktadır. Araştırmalarda Amerika'nın çeşitli bölgelerinden alınan enfiye ve çiğneme tütününde bu ürünlerin %0,61 ile %3,38 arasında (ortalama %1.76) sodyum içerdiği ve bunun da kan basıncında artışa katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (14,15). Dumansız tütün içinde bulunan sadece sodyum oranının, kan basıncını 5-10 mm/Hg artırdığı saptanmıştır (1).

Dumansız tütün kullananların koroner arter ve nöromüsküler hastalıklar için daha fazla riske sahip oldukları ileri sürölmektedir (16).

Nikotin bilinen önemli bir ganglionik uyarıcıdır ve bu nedenle hipertansiyona yol açar. Sigaranın yaklaşık 1.5 mg. nikotin içerdiği, enfiyenin ise 30 mg/g nikotin içerdiği göz önüne alınırsa, dumansız tütün kullanımının daha yüksek nikotin maruziyetine yol açacağını düşünmek gerçekçi olacaktır. Dumansız tütün kullanımı yüksek nikotin maruziyetinden dolayı paroksimal hipertansiyona ve miyokardial iskemiye yol açar. Yapılan bir çalışmada, anestezi için hazırlanan yüksek tansiyon sahibi bir insanın kan basıncı 210/115 mmHg olarak ölçölmüştür. Araştırdığında hastanın yanak ile dişeti arasında enfiye bulunduğu

saptanmış, enfiye ağızdan çıkarıldıktan 15 dakika sonra, kan basıncının 150/85 mmHg'ya gerilediği görölmüştür (17).

### **Dumansız Tütün Kullanımının Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkisi**

Sigara kullanımı pankreas sıvısını ve bikarbonat salgılanmasını azaltarak peptik ülser hastalığına yol açmaktadır. Bunun nedeni gastrik sıvıda asit artışıdır. Dumansız tütün kullananlar tarafından ağızda oluşan salivanın yutulması ile, tütün suyunun insanda yüksek orandaki lokal etkisinden dolayı dumansız tütün kullanımının da peptik ülser hastalığı için büyük bir risk teşkil ettiği belirtilmiştir (1). Ayrıca dumansız tütün kullanımı parasempatik stimülasyon ve kolinerjik sinir uçlarının kombine aktivasyonu sonucunda barsak motor aktivitesinin ve tonusunun artması sonucu diareye, mide bulantısına ve kusmaya yol açar (11).

Betel quid kullananlarda da benzer etkilerin görüldüğü, bunun yanısıra sindirim güclüğü, taşikardi, gastrik sıvı salgılanması, ter, gözyaşı ve salivada artışa neden olduğu saptanmıştır (3).

### **Dumansız Tütün Kullanımının Ağız ve Ağız Sağlığı Üzerine Etkisi**

Dumansız tütün kullanımının diğer önemli bir etkisi de diş sağlığı üzerinedir. Özellikle dumansız tütün içinde bulunan katkı maddelerinin diş sağlığı üzerine olumsuz etkileri vardır. Bu etkiler: diş renginde değişiklik, dişeti çekilmesi, dişte aşınma ve çürüme, dolgularda renk değişikliği, peridontal hastalıklar, peridontal kemikte tahribat, ağızdaki yaraların geç iyileşmesi, sürekli dumansız tütün kullanımı ile tat ve koku alma hissinde azalma şeklinde görülür. Dumansız tütünün uzun süreli kullanımı sonucu ile oral kavitede yumuşak ve sert dokularda önemli zararlara yol açtığını gösteren birçok kanıt bulunmaktadır (7,17).

### **Dumansız Tütün Kullanımına Bağlı Olarak Gelişen Leukoplakia ve Premalign Lezyonlar**

Dumansız tütün kullanımının en önemli sağlık etkilerinden birisi insanlarda prekanserojen lezyonların oluşmasına ve kanser oluşma riskinin önemli derecede artmasına katkıda bulunmasıdır (18,20). Dumansız tütünün neden olduğu önemli lezyonları şu şekilde sıralayabiliriz:

-Leukoplakia (keratosis): Mukozada meydana gelen beyaz plaka şeklinde oluşan prekanserojen

lezyondur (21). Enfiye kullanan kişilerin biopsilerinde bulunan mikroskopik bulgular hiperortokeratosis veya hiperparakeratosis ile akantosis'dir. Oluşan plakanın görüntüsü kırışık fil derisine benzer (7).

-Lichen planus: Subakut ve kronik bir deri hastalığı olup genelde bilek, bacak, penis ve bukkal kavitede yüzeyin esnekliğini etkiler (22).

-Submukoza fibrosis: Oral mukoza, bazen farenks ve özefagusu etkileyen sinsi ve kronik bir hastalıktır. Özellikle Asya insanında görülen oral mukoza, damak ve labial mukozada alt epiteldeki fibro elastik değişme sonucu oluşan mukozal sertleşmedir (23). Son yıllarda özellikle areca nut çiğneme alışkanlığının oral submukoza fibrosis (OSM) gelişiminde etiyolojik rol oynadığı düşünülmektedir (24).

Kougars ve arkadaşları tarafından (1992) yapılan bir çalışmada dumansız tütün kullanan 347 kişiden 35'inde hiperkeratosis, 10'unda ise epitel displasia görölmüştür (25). Oral leukoplakia premalign lezyondur ve displasia veya kansere dönüşme sıklığı %3 ile %6 arasındadır (7). Suudi Arabistan'da "Shammah" kullananlarda, İsveç'de enfiye ve çiğneme tütününü kullananlarda, Hindistan'da betel quid çiğneyenlerde oral mukozal lezyon görülme riskinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (24,26,27).

Yurdumuzda Erenmemişoğlu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Maraş Otu kullanan 80 kişinin alt dudak mukozalarından örnekler alınmış ve mikroskopta incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda 58 kişide (%72,5) normal epitel hücreleri görülürken, 15 kişide (%18,75) inflamatory değişiklikler, 7 kişide (%8,75) ciddi epitel displasia veya olası kanserler saptanmıştır (28).

Belirtilen çalışmaların ışığı altında dumansız tütün kullananlarda oral lezyon oluşma sıklığı çalışma yaşına ve kullanma sıklığına bağlı olarak %9,5 ile %58,9 arasında değişmektedir (29). Örneğin ağızda günde ortalama 4 saat tütün tutan bir kişi günde 1 saat tütün tutan kişiyle kıyaslandığında 6 kez daha fazla oral leukoplakia olma riskine sahip olduğu hesaplanmıştır (15).

### **Dumansız Tütün Kullanımına Bağlı Olarak Gelişen Kanser Türleri**

Tütünün ağızda tutulması birçok potansiyel kanserojenik kimyasalların (nikotin, nitrozaminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve polonyum)

ağız mukozası ve dişle temasını sağlamaktadır (15). Dumansız tütünün kanserle ilişkisi hakkında diğer sağlık etkileri ile kıyaslandığında çok daha fazla bilgi mevcuttur. Dumansız tütün kullanımının sonucu ortaya çıkan kanser türleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Sigara içenler için oral kanser olma riskinin hiç tütün kullanmayanlara oranla 3 kat fazla olduğu, dumansız tütün kullananlar için bu oranının 4,2-10 kat daha fazla olduğu ileri sürülmektedir (1,30). Ayrıca dumansız tütün kullananlarda oral bölgede kanser görülme riskinin kullanmayanlara oranla birkaç kat yüksekken, uzun süreli enfiye kullananlarda bu oranın 50 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (31).

Dumansız tütün kullanımı ile en yaygın olarak görülen kanser türü oral mukoza kanseridir (32). Bunun yanı sıra farenks ve larenks'de kanser, özefagus kanseri, oral squamous cell kanser, dudak kanseri, mide ve pankreas kanseri, nasal kavite, böbrek ve mesane kanseri görülme riski, dumansız tütün kullananlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır (1,32-36).

Özbekistan, Tacikistan ve Türkmenistan gibi bazı Asya ülkelerinde oral kanser vakaları oldukça sık görülmektedir (37). Bu bölgelerde görülen oral kanser sıklığı "Nass" kullanımına bağlanmaktadır. Örneğin: Özbekistan, Tacikistan ve Türkmenistan'da kullanılan Nass, genelde dil altına yerleştirilir. Bu bölgelerde en sık görülen oral kanser türleri ağızın tabanında ve dilin alt yüzeyinde oluşur. Kazakistan'da ise Nass alt dudak ile dişeti arasına konur ve dişeti, alt dudak ve dilin ön tarafı en çok etkilenen bölgelerdir (32). Hindistan'da tütün çiğneyenler için bukkal mukozada kanser oluşma riskinin, çiğnemeyenlere göre 7.7 kat daha fazla olduğu ileri sürülmektedir (38). Ayrıca betel quid çiğneme alışkanlığının oldukça yaygın olduğu

Hindistan, Güneydoğu Asya ve Papua Yeni Gine'de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda oral kanser olma sıklığının yüksek olduğu saptanmıştır (39). İsveç'de 6 yıl içinde hastaneye gelen 545 kanser vakasında (oral kavite, farenks, larenks veya özefagus) %91'inin hergün tütün çiğnediği ve 68 diş-oral kavite kanser vakasındaki bireylerin %70'inin enfiye kullandığı belirlenmiştir (33). Yurdumuzda ise dumansız tütün kullanımı ile gelişen kanser türleri arasındaki ilişkiyi belirleyecek bir çalışma mevcut değildir.

### Dumansız Tütün Kullanımının Teratojenik, Mutajenik ve Genotoksik Etkileri

Dumansız tütünün insanda mutajenik etkiye sahip olduğu birçok çalışmayla ispatlanmıştır. Enfiye kullanan ve tütün-kireç çiğneyen insanlarda hem hedef hem de hedef olmayan organlarda mikroçekirdek sıklığında, kromozomal aberasyonlarında ve lenfositlerde SCE sıklığında artışa rastlanmıştır (40).

1982 yılında Stich tarafından yapılan bir çalışmada farklı çiğneme alışkanlıklarına sahip olan insanlarda mikroçekirdek sıklığı araştırılmış; Khaini kullananlarda ortalama 2,2; Betel nut (işlenmemiş ham) kullananlarda 4,68; Pan kullananlarda 6,78 (ağızın tüm bölgelerinde tutanlar) ve 8,38 (ağızın sağ veya solunda tutanlar); hiçbir çiğneme alışkanlığı olmayanlarda ise 0,47 olarak bulunmuştur (31). Yapılan araştırmalarda özellikle Pan masala kullananların yüksek genotoksik risk altında oldukları sonucuna varılmıştır (41).

Diğer çiğneme tütünü çeşitleri Nass, Khaini, Areca nut, Mava ve Pan masala'nın insanlarda mutajenik etkisi üzerine çalışmalar yapılmış ve mutajenik aktivite saptanmıştır (31,32,42). 5 yıldan uzun süredir gudakhu kullananlarda oral mukozada mikroçekirdek insidansının arttığı (43), Nass ve Khaini sulu ekstraktının hamster hücrelerinde doza bağlı artışla kromozomal aberasyonlara neden olduğu saptanmıştır (3). Areca nut içinde bulunan alkaloidlerden "arekolin" ve "arekaidin" in Salmonella typhimurium'da ve hamsterde mutajenik etkisi gözlenmiştir. Ayrıca bu alkaloidlerin hamster ovarium hücrelerinde kromozomal aberasyonları indüklediği, farede kemik iliği hücrelerinde SCE sıklığına neden olduğu tesbit edilmiştir (44,46).

**Tablo 2.** Dumansız tütün kullanımı sonucu ortaya çıkan kanser türleri

Oral mukoza
Nasal kavite
Farenks
Larenks
Özefagus
Mide
Mesane
Pankreas

Betel quid çiğneme alışkanlığının insan ve hayvanlarda mutajenik etkisi araştırılmış ve bu alışkanlığın genotoksik hasara neden olduğu belirlenmiştir (38,47). Salmonella suşlarıyla fare ve hamsterlerde yapılan deneylerde betel quid sulu ekstraktının bu türlerde mutajenik aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır (48). Ayrıca tütünsüz betel quid ekstraktı farede kemik iliği hücrelerinde mikroçekirdek sıklığını artırmazken, tütünlü Betel quid ve çiğneme tütünü ekstraktının mikroçekirdek sıklığında artışa yol açtığı belirlenmiştir (3).

Hindistan ve Filipinler'de Betel quid çiğneyen farklı gruptaki insanların bukkal mukozalarında ex-foliye mikroçekirdek hücre oranı %3,7 ile %7,3 arasında değişirken, Betel quid kullanmayanlarda bu oran %0,4 ile %0,5 arasında bulunmuştur. Mikroçekirdek bukkal mukoza sıklığı betel quidin konulduğu oral bölgedeki mukozal kısımda daha çoktur ve çiğnenen betel quid sayısına bağlıdır. Günde 4 quid'den az çiğneyenlerde oran %1,5 iken, 15 ve daha fazla alanlarda bu oran %7'lere kadar çıktığı saptanmıştır (31,46).

Dumansız tütünün insanlar üzerindeki teratojenik etkisi hakkında çok fazla bilgi ve çalışma yoktur. Ancak Hindistan'da dumansız tütün kullanan hamile kadınlarda çiğneme tütününün etkisi araştırılmış, çiğneme tütünü kullanmayanlara oranla doğacak çocukta 3 kat fazla ölü doğum riskine sahip oldukları belirlenmiştir (1).

Bir tütün alkaloidi olan Anabasin'in civciv ve domuzlar üzerinde teratojenik etkisi tesbit edilmiştir. Gebeliğin 43-53 günleri arasında 2,6 mg/kg dozunda Anabasine maruziyette, doğan üç yavruda da yarı damak, harekette sabitlik veya aşırılık, eklemlerde sabit veya aşırı esneklik, kol ve bacakların eğilmesi veya dönmesi gibi defektlere neden olduğu saptanmıştır (3).

Nikotin domuz, koyun ve ineklerde teratojenik değildir. Fakat tavşan, fare ve civcivlerde teratojeniktir. Gebe farenin içme suyuna katılan 0,1 mg/ml. nikotin, 17 günlük fötüs ağırlığının %12 azalmasına neden olduğu saptanmıştır.

Yurdumuzda Özkul ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Maraş Otu kullanan 50, sigara içen 10 ve sigara içmeyen 10 kişinin periferik lenfositlerinden kan örnekleri alınarak SCE değerleri karşılaştırılmıştır. Sigara içenlerde Maraş Otu kul-

lanan bireylerin SCE değerlerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır (50).

Dumansız tütün içerdiği alkaloidlerin yanı sıra kurşun ve kadmiyum gibi ağır metaller de içermektedir. Yapılan çalışmalarla dumansız tütün kullanımına bağlı olarak bu metallerin fetus üzerinde toksik etkilere neden olabileceği gösterilmiştir (1).

Yurdumuzda Maraş Otu kullanan bireylerle yapılan çalışmalarda yukarıda sayılan sağlık etkilerinin yanısıra, bu bireylerin ürünü devamlı kullanmalarına bağlı olarak günlük aktivitelerinde azalma, dalgınlık, işlerden uzak durma, seks yaşamlarından uzaklaşma veya seks yapma ihtiyaçlarında azalma olduğu kullananlar tarafından bildirilmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Goo Lsby MJ. Smokeless tobacco. The health consequences of snuff and chewing tobacco. *Nurse Practitioner* 1992; 17: 24-36.
2. Çok İ, Öztürk R. Smokeless Tobacco Usage in the world and Turkey. *J Fac Pharm Gazi* 1996; 13: 105-10.
3. International Agency for Research on Cancer. IARC Monograph on Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Tobacco habits other than smoking Betel Quid and Areca nut chewing and some related nitrosamines, Vol. 35:37-202, Lyon, France, (1985).
4. Miller N S, Cocores JA. Nicotine dependence: Diagnosis, chemistry, and pharmacologic treatments. *Pediatrics in Review* 1993; 14 (7): 275-9.
5. Siegel D, Benowitz N, Ernster VL, Grady DG, Hauck WW. Smokeless tobacco, cardiovascular risk factors, and nicotine and cotinine levels in professional baseball players. *Am J Public Health* 1992; 82 (3): 417-21.
6. Çok I, Öztürk R. Yurdumuza özgü dumansız tütün kullanan bireylerde nikotin maruziyetinin saptanması XIII. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 70 , 4-8 Kasım 1996, Antalya, Türkiye.
7. Noland MP, Kryscio RJ, Riggs RS, Linville LH, Perritt LJ, Tucker TC. Use of snuff, chewing tobacco, and cigarettes among adolescents in a tobacco-producing area. *Addictive Behaviors* 1990; 15:517-30.
8. Johnson GK, Squier CA, Path FRC. Smokeless tobacco use by youth: a health concern. *Pediatric Dentistry* 1993; 15 (3): 169-73.
9. Castiglia PT, Dean PNP, Health A. Smokeless tobacco. *J Pediatr Health Care* 1994; 8: 274-6.
10. Pelletier SW. Alkaloids Chemical and Biological Perspectives, John Wiley and Sons, New York. 1985: 3: 18-35.
11. Volle R L, Koelle G B. Ganglionic stimulating and blocking agents. In Goodman LS, Gilman A, eds. *The Pharmacological Basis Therapeutics*, The MacMillian Company, U.S.A. 1970: 585-600.
12. Tucker LA. Use of smokeless tobacco, cigarette smoking, and hypercholesterolemia. *Am J Public Health* 1989; 79 (8): 1048-50.
13. Schroeder K L, Chen M S. Smokeless tobacco and blood pressure. *The New Eng J Med* 1981, 312: 919.
14. Benowitz N L Sodium intake from smokeless tobacco. *The New Eng J Med* 1988; 319: 873-4.

15. Ernster VL, Grady DG, Greene JC, Walsh M, Robertson P, Daniels TE, Benowitz N, Siegel D, Gerbert B, Hauck WW. Smokeless tobacco use and health effects among baseball players. *JAMA* 1990; 264: 218-24.
16. Siegel D, Benowitz N, Ernster VL, Grady D G, Hauck WW. Smokeless tobacco, cardiovascular risk factors, and nicotine and cotinine levels in professional baseball players. *Am J Public Health* 1992; 82: 41721.
17. Wells DG, Rustick JM. Hypertension from smokeless tobacco. *Anesthesiology* 1986; 65:339.
18. Sirsat MV, Doctor VM. A histopathologic study on the effect of tobacco chewing on the buccal mucosa in Indians and its relationships to cancer. *Br J Cancer* 1967; 23: 39-43.
19. Bhide SV, Kullarni J, Nair UJ, Siegelhalder B, Preussmann R. Mutagenicity and carcinogenicity of Masherī, a pyrolysed tobacco product and its content of tobacco-specific nitrosamines. International Agency for Research on Cancer. The relevance of N-nitroso compounds to human cancer 1987; 84, 460-464, Lyon, France.
20. Greer RO, Poulson TC. Oral tissue alterations associated with the use of smokeless tobacco by teen agers. *Oral Surgery* 1983; 56: 275-84.
21. Silverman S, Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation. *Cancer* 1984; 563-84.
22. Noland MP, Kryscio RJ, Riggs RS, Linville LH, Perritt LJ, Tucker TC. Use of snuff, chewing tobacco and cigarettes among adolescents in a tobacco-producing area. *Addictive Behaviors* 1990; 15: 517-30.
23. Andersson G, Björnberg G, Curvall M. Oral mucosal changes and nicotine disposition in users of Swedish smokeless tobacco products: a comparative study. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 161-7.
24. Murti PR, Gupta PC, Bhonsle RB, Daftary DK, Mehta FS, Pindborg JJ. Effect of incidence of oral submucous fibrosis of intervention in the areca nut chewing habit. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 99-100.
25. Kaugars GE, Riley WT, Brandt RB, Burns JC, Suirsky JA. The prevalence of oral lesions in smokeless tobacco users and an evaluation of risk factors. *Cancer* 1992; 70: 2579-85.
26. Reichart P, Böning W, Srisuwan S, Theetranont C, Mohr U. Ultrastructural findings in the oral mucosa of betel chewers. *J Oral Pathology* 1984; 13: 166-77.
27. Salem G, Juhī R, Schiodt T. Oral malignant and premalignant changes in "Shammah" users from the Gazan region, Saudi Arabia. *Acta Odontol Scand* 1984; 42: 41-5.
28. Erenmemişoğlu A, Üstün H, Kartal M. Carcinoma of buccal mucosa in smokeless tobacco users: a preliminary study of the use of cytology for early detection. *Cytology* 1995; 6: 403-8.
29. Kaugars GE, Brondt RB, Chan W, Carcaise-Edinbora P. Evaluation of risk factors in smokeless tobacco-associated oral lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 326-31.
30. Johnson GK, Squier CA, Path FRC. Smokeless tobacco use by youth: a health concern. *Pediatric Dentistry* 1993; 15: 169-73.
31. Stich HF, Curtis JR, Parida BB. Application of the micronucleus test to exfoliated cells of high cancer risk groups: Tobacco chewers. *Int J Cancer* 1992; 30:553-9.
32. Zaridze DG, Blettner M, Trapeznikov NN, Kuvshinov JP, Matiakin EG, Poljakov BP, Poddubni BK, Parshikovo SM, Rottenberg V I, Chamrakulov FS, Chodjaeva MC, Stich HF, Rosin MP, Turnham DI, Hoffmann D, Brunnemann KD. Survey of a population with a high incidence of oral and oesophageal cancer. *Int J Cancer* 1985; 36: 153-8.
33. Axell TE. Oral mucosal changes related to smokeless tobacco usage: Research findings in Scandinavia. *Oral Oncol Eur J Cancer* 1993; 29: 299-302.
34. Shedden AI, Johnson MH. Smokeless tobacco. *Toxicol Letters* 1994; 162: 470-1.
35. Ranasinghe AW, Warnakulasuriya KAAS, Johnson NW. Low prevalence of expression oncoprotein in oral carcinomas from Sri Lanka associated with betel and tobacco chewing. *Oral Oncol Eur J Cancer* 1993; 29: 147-50.
36. Rivenson A, Hoffmann D, Prokopczak B, Amin S, Hecht SS. Induction of lung and exocrien pancreas tumors in F 344 rats by tobacco specific and Areca-derived N-nitrosamines. *Cancer Res* 1988; 48: 6912-17.
37. Brunnemann KD, Genoble L, Hoffmann D. Nitrosamines in chewing tobacco: An international comparison. *J Agric Food Chem* 1985; 33:1178-81.
38. Ranadive KJ, Gothaskar SV, Rao AR, Tezabwalla BU, Ambaye RY. Experimental studies on betel nut and tobacco carcinogenicity. *Int J Cancer* 1976; 17: 469-76.
39. Dave BJ, Trivedi AH, Adhvaryu SG. Role of areca nut consumption in the cause of oral cancers. *Cancer* 1992; 70: 1017-22.
40. Trivedi AH, Dave BJ, Adhvaryu SG. Monitoring of smokeless tobacco consumers using cytogenetic endpoints. *Anticancer Res* 1993; 13:2245-50.
41. Dave BJ, Trivedi AH, Adhvaryu SG. Cytogenetic studies reveal increased genomic damage among "pan masala" consumers. *Mutagenesis* 1991; 6: 159-63.
42. Adhvaryu SG, Dave BJ, Trivedi AH. Cytogenetic surveillance of tobacco-areca nut (mava) chewers, including patients with oral cancers and premalignant conditions. *Mut Research* 1991; 261: 41-9.
43. Dash BC, Das RK. Genotoxicity of "Gudakhu" a tobacco preparation I. In mice in vivo. *Mut Research* 1992; 280: 45-53.
44. Panigrahi GB, Rao AR. Study of genotoxicity of the total aqueous extract of betel nut and its tannin. *Carcinogenesis* 1986; 7: 37-9.
45. Sandquist K, Liu Y, Nair J, Bartsch H, Arvidson K, Grafström RC. Cytotoxic and genotoxic effects of areca nut-related compounds in cultured human buccal epithelial cells. *Cancer Res* 1989; 49: 5294-98.
46. Stich HF, Stich W, Rosin MP, Vallejera MO. Use of the micronucleus test to monitor the effect of vitamin A Beta-carotene and canthaxanthin on the buccal mucosa of betel nut/tobacco chewers. *Int J Cancer* 1984; 34:745-50.
47. Nair J, Ohshima H, Freisen M, Croisy A, Bhide SV, Bartsch H. Tobacco specific and betel nut-specific N-nitroso compounds: Occurrence in saliva and urine of betel quid chewers and formation in vitro by nitrosation of betel quid. *Carcinogenesis* 1985; 6: 295-303.
48. Wary KK, Sharan RN. Aqueous extract of betel-nut on North-East India induces DNA-strand breaks and enhances rate of cell proliferation in vitro. *J Cancer Res Clin Oncol* 1988; 114:579-82.
49. Rowell PP, Clark MJ. The effect of chronic oral nicotine administration on fetal weight and placental amino acid accumulation in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982; 19: 30-8.
50. Özkul Y, Erenmemişoğlu A, Cücer N, Menevşe A, Saatci CA. Sister chromatid exchange inducing effect of smokeless tobacco using on T-lymphocyte chromosomes. *Mut Research* 1995; 334: 209-12.