

Ewa MICHALAK
Agnieszka HALKO-GĄSIOR
Maria CHOMYSZYN-GAJEWSKA

Wpływ tytoniu na stan jamy ustnej – na podstawie piśmiennictwa

The impact of tobacco on oral health - based on literature

Katedra i Zakład Periodontologii i Klinicznej Patologii Jamy Ustnej, UJ CM, Kraków
Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. M. Chomyszyn-Gajewska

Dodatkowe słowa kluczowe:

zdrowie jamy ustnej
tytoń
zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej

Additional key words:

oral health
tobacco
oral mucosal lesions

Tytoń jest jedną z najczęściej stosowanych używek na świecie. Występuje w postaci dymnych oraz bezdymnych wyrobów. Celem artykułu jest przedstawienie istotnych mechanizmów działania substancji w nim zawartych oraz scharakteryzowanie najczęstszych schorzeń jamy ustnej występujących u osób uzależnionych od tytoniu. Głównym składnikiem aktywnym jest nikotyna, która wykazuje działanie pobudzające na OUN, przez co ma silne i szybkie działanie uzależniające. Wpływa na metabolizm białek i kwasów nukleinowych, zaburzając procesy obronno - naprawcze organizmu. Szkodliwe jest również fizyczne działanie dymu tytoniowego, który podnosi temperaturę w jamie ustnej i prowadzi do oparzenia tkanek. W klinicznym badaniu wewnątrzustnym palacza można stwierdzić takie zmiany patologiczne jak: przebarwienia melaninowe, język czarny włochaty, zapalenie powierzchniowe języka, periodontopatię, leukoedemę, zapalenie nikotynowe podniebienia, leukoplakię i zmiany nowotworowe. Pacjenci uskarżają się także na przykry zapach z ust, zaburzenia smaku i suchość jamy ustnej. Stomatologia odgrywa ważną rolę w profilaktyce, wczesnym wykrywaniu schorzeń, a przez to w motywacji do zerwania z nałogiem.

Tobacco is the most popular over-used substance in the world. There are two types of tobacco products: smoke and smokeless ones. The aim of this article is to explain the impact of tobacco on mucosa and describe the most common diseases of oral cavity among the tobacco users. The nicotine, the main component of tobacco, stimulates the central nervous system, addicting firmly and fast. The nicotine influences on metabolism of proteins and nucleic acids and disorders functioning of defense-and-repair system. The tobacco smoke provides also physical damages because increases temperature inside the mouth and burns tissues. In the clinical examination tobacco users have: hyperpigmentation, black hairy tongue, superficial glossitis, periodontitis, leucoedema, nicotinic stomatitis, leukoplakia or neoplasm. Patients often claim on halitosis, bad taste or xerostomia. Dentistry provides a huge role on prevention, early detection of lesions and finally motivation for quitting smoking habits.

Wstęp

Tytoń jest jedną z najczęściej używanych substancji uzależniających. Pali go obecnie ponad bilion mieszkańców Ziemi [1]. Szacuje się, że rocznie jest przyczyną śmierci 6,3 miliona osób na świecie. Co 6,5 sekundy na powikłanie związane z paleniem tytoniu umiera 1 osoba [2]. W 2013 roku do nałogowego (codziennego) palenia przyznało się 27% Polaków (31% mężczyzn oraz 23% kobiet). Natomiast wśród tzw. okazjonalnych palaczy znajdowało się 3% mężczyzn oraz 2% kobiet [3-5]. Rozpowszechnienie nałogu palenia papierosów oraz jego szkodliwość dla zdrowia jest głównym czynnikiem etiologicznym i modyfikującym wiele chorób. Tytoń działa ogólnoustrojowo np. na system oddechowy czy krążenia, a także miejscowo, wywołując zmiany patologiczne w jamie ustnej. Może także zwiększać ryzyko wystąpienia wad wrodzonych u dzieci takich jak rozszczep podniebienia czy wargi [6,7].

Działanie tytoniu

W dymie tytoniowym znajduje się wiele związków chemicznych, z których przeważająca część jest silnie toksyczna i karcinogenna [8]. Najlepiej poznanym farmakologicznie aktywnym składnikiem tytoniu jest nikotyna, która może być absorbowana przez skórę, układ pokarmowy, oddechowy i wydalniczy. Badania eksperymentalne wykonane *in vitro* oraz *in vivo* wykazały, że nikotyna ulega dystrybucji do wszystkich tkanek ustroju ludzkiego. Bardzo szybko dociera też do komórek mózgowych, gdzie przyspiesza i pobudza działanie OUN, co przyczynia się do powstania uzależnienia od nikotyny [9-11].

Zmiany w budowie nabłonka

Palenie tytoniu wpływa na powierzchniowy nabłonek jamy ustnej. Zmiany patologiczne rozpoczynają się już na poziomie molekularnym i powodują serię reakcji, które oddziałują na cały system komórko-

Adres do korespondencji:
Maria Chomyszyn-Gajewska
Katedra i Zakład Periodontologii i Klinicznej Patologii Jamy Ustnej UJCM w Krakowie
ul. Montelupich 4, 31-155, Cracow, Poland
tel./fax: +48 (12) 4245420
e-mail: mdgajews@cyf-kr.edu.pl

wy. Występują zaburzenia w mechanizmie kontroli wzrostu komórek nabłonka. Błona śluzowa jamy ustnej jest podatna na czynniki drażniące i reaguje na nie m.in. zwiększoną proliferacją komórek. Zwiększa się liczba komórek zapalnych oraz odsetek komórek dojrziałych. Pojawiają się komórki atypowe, które wraz z zaburzeniem architektury warstw nabłonka dają obraz dysplazji [12]. Makroskopowo widoczny jest wzrost pigmentacji, pogrubienie nabłonka (białe zmiany) oraz podrażnienie małych gruczołów ślinowych na podniebieniu twardym [13]. Najpowszechniejsze zmiany to: melanoza (43,28%), leukoedema (27,05%), podniebienie palacza (22,76%), zmiany liszajowate (15,30%) oraz liszaj płaski (6,00%). Najczęściej (29,27%) zmiany umiejscawiają się na błonie śluzowej policzków, a najrzadziej na dnie jamy ustnej (1,03%) [14]. U prawie ¾ palaczy stwierdzono zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej [15].

Zmiany w tkankach przyzębia

Na przestrzeni ostatnich 20 lat, znacząco zmniejszył się wpływ czynników socjoekonomicznych na wystąpienie i rozwój zapaleń przyzębia. Niezmiennie jednak, nałóg palenia papierosów ma znaczący wpływ na to schorzenie [16]. W tkankach przyzębia zachodzi co najmniej kilka mechanizmów patologicznych [17-19]. Palenie powoduje termiczne drażnienie błony śluzowej. Toksyczne działanie czynników miejscowo drażniących, będących składnikami dymu tytoniowego jak i metabolitów nikotyny, zaburza procesy obronno-naprawcze co zakłóca proces rogowacenia.

Poza miejscowym działaniem dymu tytoniowego jego toksyczne substancje, głównie nikotyna, wywierają działanie ogólne. Zmieniają przepływ krwi w tkankach dziąsła poprzez stymulację uwalniania nadnerczowych i obwodowych katecholamin (adrenalina i noradrenalina) powodując m.in. skurcz naczyń powierzchniowych dziąsła. Nikotyna jest także przyczyną powstawania mikrozakrzepów i zamykania naczyń włosowatych. Dzieje się to na skutek wzrostu lepkości płytek krwi poprzez obniżanie stężenia prostacykliny PGI₂ odpowiedzialnej za rozszerzenie naczyń i spadek agregacji płytek. Efektem klinicznym zmiany przepływu krwi w dziąsłach jest skłonność do przewlekłych zapaleń przyzębia, przebiegających z niższym odsetkiem miejsc krwawiących przy zgłębnikowaniu kieszonek przyzębnych [20,21].

Zarówno działanie czynników miejscowo drażniących, będących składnikami dymu tytoniowego, jak i metabolitów nikotyny powoduje zaburzenie procesów obronno-naprawczych zachodzących w przyzębiu. Sprawia to, że choroba przyzębia przebiega ze szczególnie intensywnością. Palacze mają 10 krotnie większe ryzyko rozwoju i progresji periodontitis [5], niemal dwukrotnie pogarsza się odpowiedź organizmu na leczenie [8,22].

Zaniedbania higieniczne

Jednym z najwcześniejszych zauważalnych skutków używania tytoniu są zaniedbania higieniczne. W związku ze wzrostem stężenia jonów wapnia i fosforu w ślinie

dochodzi do wzrostu mineralizacji płytki nazębnej, co ułatwia i nasila nawarstwianie się kamienia zarówno naddziąsłowego jak i poddziąsłowego. Ślina u palaczy ma mniejsze zdolności buforujące i niższe pH oraz zwiększoną koncentrację mikroorganizmów powodujących próchnicę (*Lactobacilli*, *Streptococcus mutans*) w porównaniu do osób niepalących. Zredukowany jest również poziom przeciwciał IgA. Wszystkie te czynniki prowadzą do nasilenia procesu próchnicowego oraz zwiększenia odsetka zębów usuniętych [23]. W wyniku penetracji osadu nikotynowego w głąb szkliwa zębów i zębiny ubytków klinowych dochodzi do powstawania nieestetycznych czarnobrunatnych przebarwień. Przebarwieniom ulegają również wypełnienia i uzupełnienia protetyczne [1,8].

Przebarwienia melaninowe

Palenie tytoniu stymuluje melanocyty błony śluzowej jamy ustnej do wzmoczonej produkcji melaniny, w wyniku czego powstają przebarwienia melaninowe [8,24]. Melanina ma właściwości antyoksydacyjne, stąd hiperpigmentacja stanowi reakcję obronną tkanek organizmu na podwyższoną temperaturę wytwarzaną w jamie ustnej wskutek palenia [25]. Zmiany te są odwracalne i ustępują po zaprzestaniu palenia [23]. Zarówno wśród osób palących tytoń, jak i żujących go, melanoza jest najczęstszą zmianą stwierdzaną na błonie śluzowej jamy ustnej przed wystąpieniem raka płaskonabłonkowego i leukoplakii [26].

Halitosis

Z problemem nieprzyjemnego zapachu z ust boryka się 55% palaczy. Jest on spowodowany lotnymi związkami siarki, które są składnikami dymu tytoniowego [23]. Często halitosis towarzyszy także nieprzyjemny, gorzki posmak w ustach, który powoduje zmniejszenie wrażliwości na różne smaki i zapachy. Ustalono istotny związek między nasileniem tych zjawisk a długością trwania nałogu i intensywnością palenia [23,27]. Osoby nałogowo palące papierosy czują, że są przesiąknięte zapachem dymu tytoniowego. Palacze zładnie używają wtedy ustnych odświeżaczy, które tylko na krótko tłumią nieświeży oddech, a przez to, że zwykle zawierają w swym składzie cukry i kwas cytrynowy, potęgują zapadalność na próchnicę [1,28].

Gojenie się ran

Produkty poboczne spalania tytoniu, takie jak tlenek węgla oraz cyjanki, powodują opóźnienie gojenia się ran, przez co wpływają na większy odsetek niepowodzeń po zabiegach chirurgicznych w jamie ustnej. Powikłanie po usunięciu zęba w postaci suchego zębodołu zdarza się 4 razy częściej u palaczy niż u osób niepalących [29,45].

Implanty

Najbardziej znaczącym czynnikiem powodującym niepowodzenia w długoczasowym utrzymaniu implantów jest palenie papierosów. Niepowodzenie występuje 2 razy częściej u palaczy [30]. Czas trwania nałogu oraz liczba wypalanych papierosów ma bezpośredni wpływ na tkanki otaczają-

ce implanty, ponieważ zwiększa stężenie toksyn w tych tkankach [29,31]. Nikotyna zmniejsza zdolność proliferacji osteoblastów i fibroblastów oraz wytwarzanie kolagenu. Powoduje tworzenie się włóknistej tkanki na granicy implantu i kości, co zaburza proces osteointegracji [23]. W kieszkach patologicznych przy implantach u osób palących wyizolowana została większa liczba bakterii chorobotwórczych niż u osób niepalących. U palaczy proces chorobowy zostaje zainicjowany przez utratę bakterii tworzących fizjologiczną florę jamy ustnej i następującą kolonizację powstałej niszy patogenami. U osób bez nałogu nie dochodzi do eliminacji bytujących bakterii, ale dołączają do nich nowe, patologiczne mikroorganizmy [32].

Kserostomia i język czarny włochaty

U palaczy często pojawia się kserostomia, która sprzyja namnażaniu się grzybów z gatunku *Candida albicans*. W przebiegu przewlekłego chemicznego drażnienia i kolonizacji drożdżaków może dochodzić do przebarwień, rozrostu i rogowacenia brodawek nitkowatych języka i rozwoju jednostki chorobowej określanej mianem języka czarnego włochatego [33]. Występowanie języka czarnego włochatego u nałogowych palaczy wynosi 58% u mężczyzn i 33% u kobiet [34].

Zapalenie powierzchniowe języka

Drażnienie chemiczne wywołane nikotyną może prowadzić do powierzchniowego zapalenia języka (*glossitis superficialis*). Język staje się bolesny, zaczerwieniony, czasami obrzęknięty. Pacjenci zgłaszają ból i pieczenie. Brodawki nitkowate mogą ulec nadmiernemu złuszczeniu bądź wzmocnionemu rogowaceniu [35].

Leukoedema

Jest to niebieskie, szare albo białe zabarwienie błony śluzowej (zwłaszcza policzków). Cechą charakterystyczną jest zmniejszenie intensywności koloru przy rozciągnięciu zajętych zmian tkanek. Występuje u 62% palaczy [36]. W badaniach Chandra i Govindraju leukoedema jest najczęściej spotykaną zmianą wśród palaczy [15].

Stomatitis nicotinic

Jest to szarawo-białe zabarwienie podniebienia z wyciowanymi małymi gruczołami ślinowymi w stanie zapalnym. Występuje u ponad połowy palaczy [36]. Dym tytoniowy powoduje podwyższenie temperatury, co prowadzi do mikrooparzeń błony śluzowej, reakcji chemicznej oraz odczynu zapalnego [8]. W zależności od nasilenia procesu zmiany przybierają różne formy - od delikatnych białych plam, poprzez skupione lub rozprzerstrzone grudki i tarczki do czerwonych i wyniosłych grudek. Zmiany egzofityczne i/lub wrzodziejące stanowią zmianę potencjalnie złośliwą [37]. Szczególnie groźne jest tzw. odwrócone palenie, polegające na trzymania palącej się końcówki papierosa lub cygara wewnątrz jamy ustnej, popularne w Ameryce Południowej, Indiach i na Filipinach. Synergistyczne działanie hipertermii oraz związków karcinogennych powoduje, że śmiertelność palaczy z powodu nowotworów podniebienia jest dwukrotnie wyższa

niż osób niepalących [38].

Leukoplakia

Leukoplakia definiowana jest jako zmiana o charakterze białych plam lub smug powstająca wskutek nadmiernego rogowacenia nabłonka. Pojawia się 21 razy częściej u palaczy niż u osób niepalących [2]. W badaniu prowadzonym na brazylijskiej populacji palenie papierosów zwiększa 6-krotnie szansę wystąpienia leukoplakii [39,40]. Najczęstszą lokalizacją zmian w jamie ustnej u palaczy jest dno jamy ustnej i policzki, natomiast u niepalących grzbietowa powierzchnia języka. Takie usytuowanie wynika ze zwiększonej akumulacji toksyn pochodzących z dymu tytoniowego w ślinie [40,41]. Zmiany na dnie jamy ustnej i języku wykazują większą skłonność do transformacji nowotworowej [42]. Znaczenie ma także żucie tytoniu, które zwykle powoduje powstanie homogennych zmian na policzkach po stronie żucia [43].

Zmiany nowotworowe

Palenie jest najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworów jamy ustnej [2]. Około 75% nowotworów głowy i szyi jest związane z paleniem papierosów, żuciem tytoniu lub orzechów betelu bądź skorelowane z piciem alkoholu. Ryzyko zachorowania wzrasta wraz z ekspozycją na czynniki ryzyka [44-46]. Nowotwór jamy ustnej znajduje się na 11 miejscu pod względem częstości występowania na świecie. Palenie tytoniu wśród mężczyzn przyczynia się do ok. 25% wszystkich nowotworów a wśród kobiet do ok. 4% wszystkich zmian nowotworowych. Żucie tytoniu dodatkowo zwiększa ten wskaźnik, zwłaszcza w regionach Południowej Azji, gdzie jest popularne [47].

Metabolity nikotyny (nitropochodne i wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne) wchodzące w skład substancji smolistych dymu tytoniowego tworzą grupę wysoce reaktywnych związków, które modyfikują białka oraz kwasy nukleinowe, stając się bezpośrednio odpowiedzialnymi za karcynogenezę i rozwój nowotworów w obrębie jamy ustnej [48,49].

Najpowszechniejszy jest rak płaskonabłonkowy (*squamous cell carcinoma*, SCC) - 90% przypadków. Najczęściej występuje na brzuszno-bocznej powierzchni języka oraz w dnie jamy ustnej, co z trójkątem zatrzonowcowym daje obszar o kształcie podkowy, gdzie lokalizuje się 75-85% nowotworów wewnątrzustnych [50]. SCC rozwija się na podłożu dysplazji nabłonkowej. Głównym czynnikiem ryzyka jest przedłużona ekspozycja na karcynogeny, takie jak tytoń lub betel. Należy zaznaczyć, że nawet po zaprzestaniu ich używania, ryzyko zachorowania jest statystycznie większe, co wynika ze zmian w DNA, takich jak delecje, przegrupowania i punktowe mutacje [51].

Dysplazja nabłonkowa klinicznie manifestuje się jako leukoplakia: homogenna i niehomogenna lub erytroplakia. Ryzyko transformacji wynosi od 6,6% do 36,4% [52]. Znaczny wzrost ryzyka nowotworu jamy ustnej występuje u osób palących, nadużywających alkoholu, którzy jednocześnie żują betel [36].

Bezdymne wyroby tytoniowe

W Polsce najbardziej popularną formą jest sproszkowany tytoń (tabaka) lub tytoń do żucia. Zażywanie tabaki powoduje bardzo silne uzależnienie, ponieważ tabaka zawiera 20 razy więcej nikotyny niż papierosy. Powoduje zmiany na śluzówce jamy ustnej, recesje dziąsłowe oraz próchnicę korzeni [5]. Wśród osób żujących tytoń najczęściej występuje keratoza, leukoedema oraz schorzenie nazywane Pan-chewer's lesion (21,8%) [14,26]. Jest to brązowo-czarna zmiana pojawiająca się na błonie śluzowej jamy ustnej w okolicy przetrzymywania żutego tytoniu bądź betelu (najczęściej na policzkach), którą można zetrzeć gazikiem [53]. Błona śluzowa ma tendencje do tuszczania się, marszczenia, zgrubienia. Mogą pojawiać się żółtawe lub czerwono-brązowe inkrustacje spowodowane barwnikami [26].

W krajach skandynawskich alternatywę dla papierosów stanowi snus (używką przypominającą tabakę), który umieszcza się za górną lub dolną wargą, skąd następuje wchłanianie nikotyny [54]. Sprzedaż tego typu używek wzrasta, szczególnie wśród osób młodych, ze względu na wzrastający w krajach zachodnich marketing przedstawiający je jako produkty, których można używać w miejscach przepisowo wolnych od dymu tytoniowego takich jak restauracje czy samoloty [55]. Snus może wywoływać zapalenie czy ból dziąseł zwłaszcza w miejscu przetrzymywania w jamie ustnej. Zwiększa również podatność na próchnicę. Najczęściej jednak spotykaną zmianą spowodowaną użytkowaniem snus jest leukoplakia [56].

W krajach wschodu tytoń bezdymny używany jest jako dodatek do liści betelu czy orzechów arekowych, zwiększając 15-krotnie ich mutagenność dla tkanek jamy ustnej. Występuje także w innych spreparowanych postaciach zwanych: toombak, shamma, naswar, khaini, zarda [38]. Są one umieszczane pomiędzy zębami i błoną śluzową policzka i są żute lub ssane przez kilka godzin. Uwolniony alkaloid z orzechów arekowych wywołuje uczucie euforii. Zmiany na błonie śluzowej spowodowane są zarówno chemicznym składem mieszanek do żucia jak i samym procesem wielogodzinnego przeżuwania. Osoby żujące wyłącznie orzechy arekowe mogą mieć klinicznie zdrową błonę śluzową bez zmian teksturalnych czy koloru, natomiast u 89% osób żujących betel występują białe, linijne zmiany zwane zwłóknieniem podśluzowym [57].

Włóknienie błony podśluzowej/Oral submucous fibrosis (OSMF)

Najczęściej występującym schorzeniem jamy ustnej u osób żujących betel jest zwłóknienie podśluzowe. Występuje głównie u mieszkańców południowej Azji. Charakteryzuje się stanem zapalnym, zwiększonym podśluzowym odkładaniem kolagenu oraz tworzeniem fibrotycznych pasm [58]. Zmiany początkowe to delikatne zmętnienie błony śluzowej połączone z subiektywnym odczuciem pieczenia przy spożywaniu pikantnych potraw. Zmiany zaawansowane cechują się białymi poziomymi i okrężnymi pasmami zwłóknień na błonie śluzowej policzków i przedsionka jamy ustnej. Prowadzą do

ograniczenia rozwierania ust oraz trudności w polykaniu i mówieniu [59].

Podsumowanie

Palenie tytoniu lub używanie go pod innymi postaciami niesie ze sobą wiele poważnych konsekwencji dotyczących zdrowia ogólnego w tym także stanu jamy ustnej. Niekorzystne implikacje obejmują pewne niedogodności (nieświeży oddech, przebarwienia), zmiany łagodne na śluzówce (zapalenie nikotynowe podniebienia, zapalenie język, język czarny włochaty), ale także stanowiące zagrożenie dla życia zmiany przednowotworowe i nowotwory.

Palenie tytoniu jest jednym z głównych czynników ryzyka nowotworów, któremu można zapobiec. Zmiana wypracowanych przez lata nawyków wymaga jednak silnej motywacji. Stomatologia zajmuje ważne miejsce w procesie uświadamiania pacjentom zagrożeń związanych z ich nałogiem z racji faktu, że dotyczy ona stref estetycznych i wpływających na jakość życia.

Piśmiennictwo:

1. Reibel J: Tobacco or oral health. Bulletin of the World Health Organization 2005; 83: 643-644.
2. WHO: The World Health Report: Shaping the Future. Geneva: WHO, 2003; <http://www.who.int/whr/2003/en/> (accessed April 2005).
3. Raport z ogólnopolskiego badania ankietowego na temat postaw wobec palenia tytoniu TNS Polska dla Głównego Inspektoratu Sanitarnego.
4. Siemińska A: Genetyczne uwarunkowania uzależnienia od tytoniu. Alergia Astma Immun. 2005; 2: 69-73.
5. Heikkinen AM, Meurman JH, Sorsa T: Tobacco, snuff and oral health. Duodecim. 2015; 131: 1975-1980.
6. Petersen PE: Tobacco and oral health-the role of World Health Organization. Oral Health Prev Dent. 2003; 1: 309-315.
7. Akaji EA, Folaranmi N: Tobacco use and oral health of inmates in a Nigerian prison. Niger J Clin Pract. 2013; 16: 473.
8. Rudziński R, Banach J: Wpływ nawyku palenia tytoniu na stan przyzębia oraz toksyczne oddziaływanie nikotyny i jej metabolitów na tkanki przyzębia. Czas Stomatol. 2008; 61: 635-643.
9. Benowitz NL, Jacob P III: Effects of cigarette smoking and carbon monoxide on nicotine and cotinine metabolism. Clin Pharmacol Ther. 2000; 67: 653-659.
10. Kyrematen GA, Morgan ML, Chattpadhyay B, deBethizy JD, Vesel ES: Disposition of nicotine and eight metabolites in smokers and nonsmokers: identification in smokers of two metabolites that are longer lived than cotinine. Clin Pharmacol Ther. 1990; 48: 641-651.
11. Tutka P, Mosiewicz J, Wielosz M: Pharmacokinetics and metabolism of nicotine. Pharmacol Rep. 2005; 57: 143-153.
12. Fontes PC, Corrêa GH, Issa JC, Brandão AA, Almeida JD: Comparison of exfoliative pap stain and AgNOR counts of the tongue in smokers and nonsmokers. Head and Neck Pathol. 2008; 2: 157-162.
13. Taybos G: Oral changes associated with tobacco use. Am J M Sci. 2003; 326: 179-182.
14. Aljabab MA, Aljabab AA, Patil SR: Evaluation of oral changes among tobacco users of Aljouf Province, Saudi Arabia. J Clin Diagn Res. 2015; 9: 58-61.
15. Chandra P, Govindaraju P: Prevalence of oral mucosal lesions among tobacco users. Oral Health Prev Dent. 2012; 10: 149-153.
16. Edman K, Öhrn K, Nordström B, Holmlund A, Hellberg D: 2015 Trends over 30 years in the prevalence and severity of alveolar bone loss and the influence of smoking and socio-economic factors - based on epidemiological surveys in Sweden 1983-2013. J Dent Hyg. 2015; 13: 283-291.
17. Albandar JM, Streckfus ChF, Adesanya MR, Winn DM: Cigar, pipe and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. J Periodontol. 2000; 71: 1874-1881.

18. **Jaroniewski W**: Tytoń - historia szkodliwości palenia. *Farmacja Pol.* 1995; 51: 573-578.
19. **Kyerematen GA, Morgan M, Warner G, Martin LF, Vesell ES**: Metabolism of nicotine by hepatocytes. *Biochem Pharmacol.* 1990; 40: 1747-1756.
20. **Ah MK, Johnson GK, Kaldahl WB, Patil KD, Kalwarf KL**: The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 1994; 21: 91-97.
21. **Kaczmarek U, Malepszy A, Konopka T, Nowak-Malinowska H, Kozłowski Z**: Wpływ palenia tytoniu na stan przyzębia. *Mag Stomatol.* 1995; 11: 27-31.
22. **Dannewitz B, Zeidler A, Hüsing J, Saure D, Pfefferle T. et al**: Loss of molars in periodontally treated patients: results 10 years and more after active periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 2016; 43: 53-62.
23. **Agnihotri R, Gaur S**: Implications of tobacco smoking on the oral health of older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2014; 14: 526-540.
24. EU-Working Group on Tobacco and Oral Health: Tobacco and oral diseases: report of EU Working Group. *J Ir Dent Assoc.* 1999; 46:12-23.
25. **Bharath TS, Kumar NG, Nagaraja A, Saraswathi TR, Babu GS, Raju PR**: Palatal changes of reverse smokers in a rural coastal Andhra population with review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2015; 19: 182-187.
26. **Behura SS, Masthan MK, Narayanasamy AB**: Oral mucosal lesions associated with smokers and chewers - a case-control study in Chennai population. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9: 17-22.
27. **Rad M, Kakoie S, Niliye Brojeni F, Pourdamghan N**: Effect of long-term smoking on whole-mouth salivary flow rate and oral health. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2010; 4: 110-114.
28. **Hemin CA, Axeli T**: Oral melanin pigmentation in 467 Thai and Malesian people with special emphasis on smoker's melanosis. *J Oral Pathol Med.* 1991; 1: 4-8.
29. **Twito D, Sade P**: The effect of cigarette smoking habits on the outcome of dental implant treatment. *Peer J.* 2014; 2: 546.
30. **Bain CA, Moy PK**: The association between implant failures and cigarette smoking. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1993; 8, 609-615.
31. **Tsigarida AA, Dabdoub SM, Nagaraja HN, Kumar PS**: The influence of smoking on the peri-implant microbiome. *J Dent Res.* 2015; 94: 1202-1217.
32. **Mombelli A, Müller N, Cionca N**: The epidemiology of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2012; 23: 67-76.
33. **Maciąg W, Bachanek T**: Wpływ alkoholu i nikotyny na stan zdrowia jamy ustnej. *Mag Stomatol.* 2006; 11: 28-29.
34. **Gurvits GE, Tan A**: Black hairy tongue syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 10845-10850.
35. **Górska R**: Choroby błony śluzowej jamy ustnej. *Med. Tour Press International*; ISBN 83-87717-02-9; Otwock 2007.
36. **Gupta PC**: Control of tobacco-related cancers and other diseases: proceedings of an International Symposium, January 15-19. ISBN 01-95629-61-2 Bombay 1990.
37. **Alvarez Gómez GJ, Alvarez Martínez E, Jiménez Gómez R, Mosquera Silva Y, Gaviria Núñez AM. et al**: Reverse smokers's and changes in oral mucosa. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008; 13: 1-8.
38. **Warnakulasuriya S, Sutherland G, Scully C**: Tobacco, oral cancer and the treating of dependence. *Oral Oncol.* 2005; 41: 244-260.
39. **Gheno JN, Martins MAT, Munerato MC, Hugo FN, Sant'ana Filho M. et al**: Oral mucosal lesions and their association with sociodemographic, behavioral, and health status factors. *Braz Oral Res.* 2015; 29.
40. **Bánóczy J, Gintner Z, Dombi C**: Tobacco use and oral leukoplakia. *J Dent Educ.* 2001; 65: 322-327.
41. **Freitas MD, Blanco-Carrión A, Gándara-Vila P, Antúnez-López J, García-García A, Gándara Rey JM**: Clinicopathologic aspects of oral leukoplakia in smokers and nonsmokers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 102: 199-203.
42. **Lima JS, Pinto Ddos S Jr, Sousa SO, Corrêa L**: Oral leukoplakia manifests differently in smokers and non-smokers. *Braz Oral Res.* 2012; 26: 543-549.
43. **Nair PP, Chatterjee R, Bhambhal A, Agarwal K, Khare P, Neelkantan S**: Insight to a tobacco user's mouth: an epidemiological study in Bhopal. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2014; 4: 14-18.
44. **Scully C, Kirby J**: Statement on mouth cancer diagnosis and prevention. *Br Dent J.* 2014; 216: 37-38.
45. **Gonul M, Gul U, Kaya I, Kocak O, Cakmak SK, Kilic A. et al**: Smoking, alcohol consumption and denture use in patients with oral mucosal lesions. *J Dermatol Case Rep.* 2011; 4: 64-68.
46. **Abdelaziz MS, Osman TE**: Detection of cytomorphological changes in oral mucosa among alcoholics and cigarette smokers. *Oman Med J.* 2011; 26: 349-352.
47. **Stewart BW, Kleihues P**: World Cancer Report. Lyon: WHO International Agency for Research on Cancer, 2003.
48. **Cieślak T, Wróbel J, Szczurek Z, Sabat D, Zappa J, Cieślak A**: Wpływ palenia papierosów na gojenie ran błony śluzowej – badania doświadczalne. *Czas Stomatol.* 2002; 2: 115-122.
49. **Homman N**: Increased salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers: a microbiological approach to oral cavity cancer. *Carcinogenesis* 2000; 21: 663-668.
50. **Mirbod SM, Ahing SI**: Tobacco-associated lesions of the oral cavity: Part II. Malignant lesions. *J Can Dent Assoc.* 2000; 66: 308-311.
51. **Kolokythas A, Schwartz JL, Pytynia KB, Panda S, Yao M. et al**: Analysis of RNA from brush cytology detects changes in B2M, CYP1B1 and KRT17 levels with OSCC in tobacco users. *Oral Oncol.* 2011; 47: 532-536.
52. **Ho MW, Risk JM, Woolgar JA, Field EA, Field JK. et al**: The clinical determinants of malignant transformation in oral epithelial dysplasia. *Oral Oncol.* 2012; 48: 969-976.
53. National Cancer Institute and Centers for Disease Control and Prevention: Smokeless tobacco and public health: a global perspective. NIH Publication No. 14-7983; Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health, National Cancer Institute 2014.
54. **Kallischnigg G, Weitkunat R, Lee PN**: Systematic review of the relation between smokeless tobacco and non-neoplastic oral diseases in Europe and United States. *BMC Oral Health* 2008; 8: 13.
55. **Wiener RC**: Association of smokeless tobacco use and smoking in adolescents in the US: Youth Risk Behavior Survey, 2011. *J Am Dent Assoc.* 2013; 144: 930-938.
56. **Underner M, Perriot J, Peiffer G**: Smokeless tobacco. *Presse Med.* 2012; 41: 3-9.
57. **Avon SL**: Oral mucosal lesions associated with use of quid. *J Can Dent Assoc.* 2004; 70: 244-248.
58. **Auluck A, Rosin MP, Zhang L, Sumanth KN**: Oral submucous fibrosis, a clinically benign but potentially malignant disease: report of 3 cases and review of the literature. *J Can Dent Assoc.* 2008; 74: 735-740.
59. **Sabharwal R, Gupta S, Kapoor K, Puri A, Rajpal K**: Oral submucous fibrosis- a review. *J Adv Med Dent Scie Res.* 2013; 1: 29-37.