

مقاله علمی (تحقیقی)

مقایسه شیوع پیگمانتاسیون مخاط دهان در افراد سیگاری و غیر سیگاری مراجعان به بخش بیماریهای دهان دانشکده دندانپزشکی یزد در سال ۱۳۷۹

دکتر حکیمه احدیان*

دکتر مهدی علی آقاچان**

چکیده

هدف از این مطالعه مقایسه پیگمانتاسیون مخاط دهان در افراد سیگاری و غیر سیگاری است. برای این منظور یک مطالعه توصیفی، مقطعی بر روی ۲۹۹ نفر از مراجعان بخش بیماریهای دهان دانشکده دندانپزشکی یزد انجام شد. افراد مورد مطالعه در محدوده سنی ۱۳ - ۷۰ سال (۱۵۲ مرد، ۱۴۷ زن، ۵۹ سیگاری و دویست و چهل غیر سیگاری) بودند و با استفاده از پرسشنامه و معاینه بالینی رابطه پیگمانتاسیون دهان با مصرف سیگار (تعداد، مدت زمان) و اطلاعات زمینه‌ای و محل ابتلا بررسی گردید.

به کمک آزمونهای Fisherexact, Chi-square و آنالیز آماری ANOVA داده‌های خام مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

فراوانی پیگمانتاسیون دهان در ۲/۵۰٪ افراد، (در سیگاری ۴/۸۶٪ و غیر سیگاری ۲/۴۱٪) در مردان ۲/۵۹٪ و در زنان ۸/۴۰٪ بدست آمد. ارتباط پیگمانتاسیون دهان با تحصیلات و شغل

* - استاد یار گروه آموزشی بیماریهای دهان و تشخیص دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی یزد.

** - دندانپزشک.

معنی دار نبود ($P > 0/05$). شایعترین ناحیه پیگمانته قدام لثه (۹۴/۱٪ در سیگاری و ۷۴/۷٪ غیر سیگاری) بود و ارتباط معنی دار میان مدت زمان مصرف سیگار و تعداد نخ سیگار مصرفی و پیگمانتاسیون بدست آمد. ($PV = 0/001$) که مشابه مطالعات سایر محققان نظیر Axell و Hedin است.

با توجه به رابطه مثبت میان پیگمانتاسیون مخاط دهان و مصرف سیگار، مخفی ماندن ضایعات پیگمانته جدی نظیر ملانوم در این افراد، معاینه دقیق و کنترل منظم ضایعات پیگمانته در دهان افراد سیگاری توصیه می شود.

کلید واژه ها: پیگمانتاسیون دهان - ملانوزیس در سیگاریها.

مقدمه

پیگمانتاسیون مخاط دهان از شایعترین ضایعات مبتلاکننده حفره دهان با شیوع ۴/۹٪ می باشد (۱). پیگمانتاسیون حفره دهان به علل ضایعات عروقی، نفوذ مواد با منشأ خارجی، ضایعات ملانوتیک ناشی از افزایش تعداد یا افزایش فعالیت ملانوسیتها، متعاقب بیماریهای سیستمیک نیز مصرف داروها و تدخین بروز می نمایند. در بسیاری از این حالتها ملانوزیس لایه بازال در نمای میکروسکوپی مشهود است که تفاوت چندانی با یکدیگر ندارند (۲). ملانوزیس ناشی از تدخین Smokers melanosis (SM) پیگمانتاسیون خوش خیم حفره دهان است که بیشتر در لثه چسبنده و پایپهای بین دندانی قدام مندیبل به صورت موضعی دیده می شود و ارتباطی با عوامل ژنتیکی اختلالات سیستمیک یا دارو درمانی ندارد (۳) و معمولاً به رنگهای قهوه‌ای، خاکستری و سیاه به صورت موضعی یا متشر دیده می شود. شیوع پیگمانتاسیون دهان ناشی از تدخین طی بررسی انجام شده توسط Axell و Hedin، ۲۱/۵٪ در مقایسه با ۳٪ در افراد غیر سیگاری می باشد (۴).

علت تشدید پیگمانتاسیون در افراد سیگاری اثرات تحریکی حرارتی و توکسیک فرآورده‌های ناشی از تحریک تنباکو است، در مخاط دهان آمین‌های چند حلقه‌ای موجود در تنباکو نظیر نیکوتین، بنزوپیرین و رادیکال‌های آزاد سبب تحریک ملانوسیتها و ایجاد نمای پیگمانته می گردد (۵) که می تواند سبب مخفی ماندن ضایعات پیگمانته جدیتر نظیر ملانوم در مخاط دهان شود و خود این امر می تواند باعث تأخیر در تشخیص و افزایش ناتوانی (Morbidity) و مرگ و میر (Mortality) گردد (۳).

Axell و Hedin در سال ۱۹۸۲ شیوع پیگماتاسیون مخاط دهان را در ۳۰۱۱۸ فرد بالغ در کشور سوئد بررسی کردند، در این مطالعه ارتباط میان پیگماتاسیون ملانین دهانی و مصرف سیگار تأیید گردید و نیز ثابت شد که این نوع پیگماتاسیون در سال اول مصرف سیگار بیشتر بروز می‌نماید(۴). در مطالعه Zain و Razak نیز ارتباط مصرف سیگار و شیوع ضایعات مخاط دهان در افراد ساکن مالزی مشخص گردید(۶).

در تحقیق Kaplan و Moskona در سال ۱۹۹۰ در ۲۹۸ بیمار مسن، ضایعات سفید در ۹/۵٪ افراد سیگاری و ۲/۱۹٪ افراد غیر سیگاری مشاهده گردید، پیگماتاسیون مخاط دهان نیز در این تحقیق با افزایش سن در افراد سیگاری بیشتر می‌شد(۷).

Salonen و همکاران وی(۸) تأثیر مصرف تنباکو در ضایعات مخاط دهان را در کشور سوئد با معاینه مخاط دهان نهصد و بیست نفر مورد بررسی قرار دادند و ارتباط میان مصرف تنباکو با لکوپلاکیا زبان مودار و SM را تأیید کردند(۸).

Axell و Hedin در سال ۱۹۹۱ تحقیقی را در رابطه با پیگماتاسیون مخاط دهان در ۴۶۷ فرد مالزیایی و تایلندی با تأکید بر SM انجام دادند، در این مطالعه مشخص شد که ۳۲٪ مردم تایلند و ۲۷٪ مردم مالزی به طور منظم تنباکو مصرف می‌کنند و مصرف سیگار در این مطالعه عادت غالب بود.

در این تحقیق مشخص شد که شدت پیگماتاسیون در افرادی که روزانه به طور منظم تنباکو مصرف می‌کردند مشخصاً بیشتر از افرادی بود که هیچ‌گونه عادت عادی نداشتند (۸۸٪ در مقایسه با ۷۵٪).

در این تحقیق لته چسبنده در قدام ماگزایلا و مندیبل بیشترین ناحیه درگیر در هر دو گروه بود در حالی که پیگماتاسیون به میزان کمتر در لته لینگوالی و با کالی ناحیه پره مولر و مولر نیز مشاهده شد و پیگماتاسیون در مردان بیشتر از زنان بود(۵).

Natali و همکاران وی نیز تأیید کردند که مصرف زیاد الکل یا سیگار باعث تغییرات مشخص در پیگماتاسیون مخاط دهان می‌شود که خود می‌تواند یک عامل تشخیصی مفید در این افراد باشد(۹).

Hedin و همکاران وی طی تحقیقی گزارش کردند که شدت پیگماتاسیون ملانین دهانی در افراد سیگاری بیشتر از افراد غیر سیگاری است و علاوه بر عوامل ژنتیکی مصرف تنباکو از

علل اصلی پیگمانتاسیون دهان می‌باشد (۱۰).

آگاهی از فراوانی شکل‌های مختلف پیگمانتاسیون مخاط دهان در تشخیص سریعتر این ضایعات می‌تواند مفید باشد.

نیز از آنجایی که استفاده از تنباکو به شکل مصرف سیگار در اکثر کشورها عادت غالب می‌باشد (۱۱ و ۵) آگاهی از عوارض و صدمات ناشی از این ماده در جهت پیشگیری یا کنترل مصرف آن می‌تواند کمک کننده باشد.

روش بررسی

این مطالعه از نوع توصیفی، مقطعی (Descriptive Cross Sectional) بود که از خرداد الی دی ماه ۱۳۷۹ انجام گردید.

جامعه مورد مطالعه مراجعان به بخش بیماریهای دهان دانشکده دندانپزشکی شهید صدوقی یزد در این مقطع زمانی بود که از بین آنها با روش غیر احتمالی آسان تعداد ۲۹۹ نمونه که شامل ۵۹ سیگاری و دویست و چهل فرد غیر سیگاری بود معاینه شدند. از یکایک مراجعان فوق پس از بررسی معیارهای خروج و ورود به مطالعه در نمونه‌های مورد مطالعه انتخاب و معاینه بالینی برای آنها انجام گرفت.

این افراد در محدوده سنی ۷۰ - ۱۳ سال (با متوسط سن ۲۸/۶ سال) و شامل ۱۵۲ مرد و ۱۴۷ زن بودند.

فرد سیگاری در این مطالعه چنین تعریف شد: کسی که حداقل یک سیگار در روز می‌کشد و عادت دیگری ندارد. این تعریف با توجه به یافته‌هایی بود که در جدیدترین تحقیق در سوئد انجام شد و مشخص گردید که تنها مصرف یک تا سه نخ سیگار در روز تأثیر قابل توجهی بر پیگمانتاسیون ملانین دهان دارد (۱۲).

برای انجام این مطالعه پرسشنامه‌ای تنظیم گردید. این پرسشنامه حاوی سؤالاتی در مورد اطلاعات زمینه‌ای، مصرف دخانیات (مدت زمانی و تعداد سیگار مصرفی در روز) وجود پیگمانتاسیون و محل آن در مخاط دهان بود. قسمتی از آن از طریق سؤال از بیمار تکمیل می‌شد و پیگمانتاسیون مخاط دهان توسط مجری طرح به کمک آینه، چوب زبانی و گاز استریل و نور صندلی دندانپزشکی مورد معاینه قرار گرفته و پرسشنامه مربوطه تکمیل می‌گردید: برای به حداقل رساندن عوامل مخدوش کننده در این مطالعه، افراد با ویژگیهای زیر با توجه

به تاریخچه و معاینه از مطالعه خارج گردیدند:

- ۱ - افراد مبتلا به ضایعات عروقی (همانژیوما، واریکس و...).
 - ۲ - افراد با سایر ضایعات ملانوتیک (خال، ملانوم و...).
 - ۳ - بیماران با سابقه مصرف داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای، ضد حاملگی، ضد مالاریا.
 - ۴ - بیماران با تاریخچه ترانسفوزیون خون، مصرف قرص آهن.
 - ۵ - بیماران مبتلا به بیماریهای سیستمیک (اختلالات هورمونی، سندرم‌های همراه پیگمانتاسیون دهان).
 - ۶ - بیماران دارای پیگمانتاسیون با منشأ نفوذ موارد خارجی (سابقه ترمیم آمالگام، مسمومیت با فلزات سنگین).
- لازم به ذکر است که در موارد مشکوک و در صورت رضایت بیمار بیوپسی انجام می‌گردد یا از مطالعه خارج می‌شد. پس از جمع‌آوری اطلاعات خام با در نظر گرفتن اهداف مورد نظر و به کمک آزمونهای آماری Chi-square و Fishers exact آنالیز آماری ANOVA نتایج مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج

در این مطالعه ۲۹۹ نفر شامل دویست و چهل فرد غیر سیگاری و ۵۹ نفر سیگاری شرکت داشتند که ۱۵۲ نفر مرد و ۱۴۷ نفر زن در محدوده سنی ۷۰ - ۱۳ سال بودند و نتایج زیر بدست آمد:

فراوانی پیگمانتاسیون در جامعه مورد مطالعه ۵۰/۲٪ (صد و پنجاه نفر) یافت شد که در افراد غیر سیگاری ۴۱/۲٪ (۹۹ نفر) و در افراد سیگاری ۸۶/۴٪ (۵۱ نفر) بود (جدول ۱).

جدول ۱. مقایسه توزیع فراوانی پیگمانتاسیون مخاط دهان بر حسب مصرف سیگار

پیگمانتاسیون		وجود دارد		وجود ندارد		جمع
		درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	
مصرف سیگار		۸۶/۵٪	۵۱	۱۳/۵٪	۸	۱۰۰٪
غیر سیگاری		۴۱/۲٪	۹۹	۵۸/۸٪	۱۴۱	۱۰۰٪
جمع		۵۰/۲٪	۱۵۰	۴۹/۸٪	۱۴۹	۲۹۹

P-Value = ۰/۰۰

شایعترین محل پیگمانته در قدام لثه با فراوانی ۷۴/۷٪ (۷۴ نفر) در افراد غیر سیگاری و ۹۴/۱٪ (۴۸ نفر) در افراد سیگاری بود و ترتیب شیوع نواحی پیگمانته در افراد غیر سیگاری و سیگاری تفاوت نداشت و به ترتیب عبارت بود از قدام لثه لبیالی، مخاط لب، خلف لبیالی، سطح زبان، گونه و کام، در لثه لینگوالی در هیچ‌یک از گروه‌های مورد مطالعه پیگمانتاسیون مشاهده نشد (جدول ۲).

جدول ۲. مقایسه توزیع فراوانی پیگمانتاسیون نواحی مخاط دهان بر حسب مصرف سیگار

P-Value	غیر سیگاری n=۹۹		سیگاری n=۵۱		مصرف سیگار محل پیگمانته
	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	
۰/۰۰۹	۷۴/۷٪	۷۴	۹۴/۱٪	۴۸	قدام لثه لبیالی
۰/۰۰	۸٪	۸	۳۹/۲٪	۲۰	خلف لثه لبیالی
-	۰	۰	۰	۰	لثه لینگوالی
۰/۱۱۴	۰	۰	۳/۹٪	۲	سطح دورسال زبان
۰/۰۰	۲٪	۲	۲۹/۴٪	۱۵	سطح وترال زبان
۰/۰۰۰	۱٪	۱	۲۵/۴٪	۱۳	مخاط گونه
۰/۰۰۰	۴۳٪	۴۳	۷۴/۵٪	۳۸	مخاط لب
۰/۰۰۲	۱٪	۱	۱۳/۷٪	۷	مخاط کام

بیشترین میزان پیگمانتاسیون مخاط دهان در گروه سنی ۷۰ - ۳۵ سال و کمترین میزان در گروه سنی ۲۴ - ۱۰ سال بدست آمد (جدول ۳).

جدول ۳. مقایسه توزیع فراوانی پیگمانتاسیون مخاط دهان بر حسب سن

سن	پیگمانتاسیون		وجود دارد		وجود ندارد		جمع
	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	
۱۰ - ۲۴	۴۳٪	۴۳	۴۱/۳٪	۶۱	۵۸/۷٪	۱۰۴	۱۰۰٪
۲۵ - ۳۴	۴۷٪	۴۷	۴۵/۲٪	۵۷	۵۴/۸٪	۱۰۴	۱۰۰٪
۳۵ - ۷۰	۶۰٪	۶۰	۶۵/۹٪	۳۱	۳۴/۱٪	۹۱	۱۰۰٪
جمع	۱۵۰٪	۱۵۰	۵۰/۲٪	۱۴۹	۴۹/۸٪	۲۹۹	۱۰۰٪

P-Value = ۰/۰۰۲

فراوانی پیگماتاسیون در مردان ۵۹/۲٪ (نود نفر) و در زنان ۴۰/۸٪ (شصت نفر)

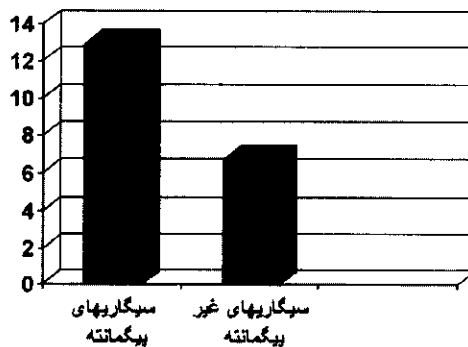
بود (جدول ۴).

جدول ۴. مقایسه توزیع فراوانی پیگماتاسیون مخاط دهان بر حسب جنس

جمع	وجود ندارد		وجود دارد		پیگماتاسیون	جنس
	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد		
۱۵۲	۶۲	۴۰/۸٪	۹۰	۵۹/۲٪		مرد
۱۴۷	۸۷	۵۹/۲٪	۶۰	۴۰/۸٪		زن
۲۹۹	۱۴۹	۴۹/۸٪	۱۵۰	۵۰/۲٪		جمع

P-Value = ۰/۰۰۲

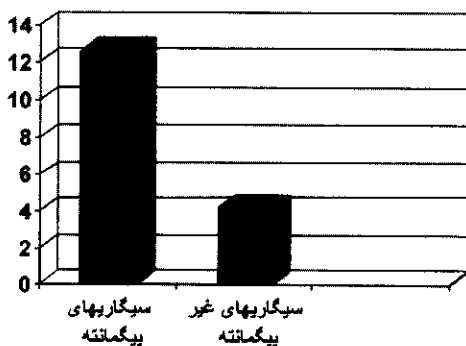
در مقایسه پیگماتاسیون مخاط دهان بر حسب تحصیلات و شغل رابطه معنی دار بدست نیامد (P-Value به ترتیب ۰/۱۰۵ و ۰/۱۱۲). در مقایسه پیگماتاسیون مخاط دهان در افراد با پوست روشن و تیره جز در مخاط گونه در سایر نواحی رابطه معنی داری بدست نیامد (نمودار ۳). در این مطالعه ارتباط معنی دار بین مدت زمان مصرف سیگار و تعداد نخ سیگار مصرفی با پیگماتاسیون مخاط دهان بدست آمد (نمودار ۱).



نمودار ۱. مقایسه پیگماتاسیون مخاط دهان بر حسب میانگین تعداد نخ سیگار مصرفی روزانه

P-Value = ۰/۰۰۷

نیز سیگارهای پیگمانته روزانه به طور متوسط ۱۲/۹ نخ سیگار و سیگارهای غیر پیگمانته ۶/۷ نخ سیگار مصرف می کردند (نمودار ۲).



نمودار ۴. مقایسه پیگمانتاسیون مخاط دهان بر حسب میانگین سالهای مصرف سیگار

$$P\text{-Value} = 0/001$$

بحث

در رابطه با مقایسه فراوانی پیگمانتاسیون مخاط دهان در افراد سیگاری و غیر سیگاری مطالعات اندکی صورت گرفته است که از آن جمله می‌توان به مطالعات Axell و Hedin (۱۳، ۵، ۴) و ۱۰ اشاره کرد که در اکثریت آنها عوامل مخدوش کننده حذف نشده‌اند ولی در این مطالعه این عوامل کاملاً حذف گردید.

فراوانی پیگمانتاسیون مخاط دهان در این مطالعه بدون در نظر گرفتن مصرف سیگار مشابه تحقیق Haschiquishi و همکاران وی (۱۴ و ۱۵) می‌باشد.

در این مطالعه ارتباط معنی‌داری میان مصرف سیگار و پیگمانتاسیون مخاط دهان بدست آمد ($P > 0/05$)، که در اکثر مطالعات انجام شده در این زمینه نظیر مطالعه Hedin و همکاران (۱۰)، Salonen و همکاران (۸)، Zain، Razak (۶) Axell و همکاران (۱۱ و ۵)، Natali (۹) و Mercoado و همکاران (۱۶) این ارتباط مثبت میان مصرف سیگار و افزایش پیگمانتاسیون دهان تأیید شده است.

فراوانی پیگمانتاسیون دهان در افراد سیگاری در این مطالعه مشابه مطالعه Axell و Hedin در سال ۱۹۹۱ می‌باشد (۲) و تفاوتی در میزان پیگمانتاسیون در افراد غیر سیگاری در دو مطالعه مشاهده می‌شود (۴۱/۲٪ این مطالعه در مقایسه با ۳٪ مطالعه Axell) علت این تفاوت را

می‌توان به اختلاف نژادی یا جغرافیایی در افراد مورد مطالعه اشاره کرد. در این مطالعه میان پیگماتاسیون مخاط دهان و رنگ پوست بجز در مخاط گونه ارتباط معنی‌دار بدست نیامد که می‌توان به کیفی بودن متغیر رنگ پوست نسبت داد که ممکن است به صورت یکسان توسط مطالعه کننده لحاظ نشده باشد. در این بررسی از هشت سطح مورد معاینه مخاط دهان در افراد سیگاری حداکثر پنج سطح و در افراد غیر سیگاری حداکثر سه سطح دارای پیگماتاسیون بودند که مشابه مطالعه Axell و Hedin (۵) می‌باشد.

ناحیه عمده پیگماتاسیون در هر دو گروه مطالعه، قدام لثه لبیالی بود که مشابه مطالعه Axell و Hedin (۵) می‌باشد و دلیل این شباهت Handing تنباکو و سیگار جهت مصرف می‌باشد که در این گروهها با هم شباهت داشته است. زیرا قسمت قدام لثه لبیالی اعم از ماگزایلا و مندیبل در معرض تماس مستقیم با دود سیگار غلیظ است و سبب می‌شود که اثرات تحریکی بیشتری بر مخاط این ناحیه داشته باشد.

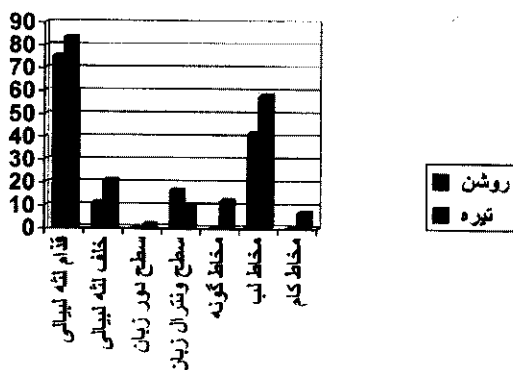
در این مطالعه رابطه معنی‌داری بین پیگماتاسیون مخاط لثه لبیالی در قدام و خلف، سطح و نترال زبان، گونه و کام با مصرف سیگار یافت شد ($P > 0/05$) در حالی که در مورد سطح دور سال زبان این ارتباط معنی‌دار نبود ($PV = 0/114$) و این در حالی است که سطح دور سال زبان نیز در تماس مستقیم با دود غلیظ سیگار می‌باشد ولی کراتینیزاسیون شدید و ضخامت زیاد ای‌تی‌لوم در این ناحیه از مخاط دهان به عنوان محافظ مخاط در برابر تحریکات عمل می‌نماید (۱۷). نیز در هر دو گروه، مخاط لب پیگماتاسیون زیادی را نشان می‌دهد علت این امر می‌تواند شرایط جوی یزد از نظر تأثیر اشعه ماورای بنفش و موقعیت قرار گرفتن سیگار و تأثیر مستقیم حرارت و موارد ناشی از تحریک سیگار در این ناحیه باشد.

ارتباط پیگماتاسیون مخاط دهان و سن در این مطالعه معنی‌دار بود ($P = 0/002$) که مشابه مطالعه Hashiguichi و همکاران وی (۱۵ و ۱۴)، Moskona, Kaplan (۷) Axell و Hedin (۴) می‌باشد و علت آن افزایش تعداد نخ سیگار مصرفی روزانه با افزایش سن می‌باشد که سبب تحریک بیشتر مخاط دهان توسط بنزوپیریدین و نیکوتین موجود در سیگار می‌گردد (۱۸). در این مطالعه نیز رابطه معنی‌داری بین مدت زمان مصرف سیگار و تعداد نخ سیگار مصرفی با پیگماتاسیون مخاط دهان بدست آمد (نمودار ۱).

لازم به توضیح است که چنین نتیجه‌ای حتماً دال بر این نیست که مصرف فرضاً روزی شش نخ سیگار منجر به پیگماتاسیون نمی‌گردد زیرا تحقیقات در سوئد (۱۲) نشان داده است که مصرف یک تا سه نخ سیگار در روز تأثیر قابل توجهی بر پیگماتاسیون ملانین دهان دارد که

قبلاً در معیارهای ورود افراد به مطالعه ذکر شده است.

در این مطالعه رابطه معنی داری بین پیگماتاسیون مخاط دهان بر حسب جنس بدست آمد ($P V = 0/002$) ولی از آنجایی که در این مطالعه مصرف تنباکو فقط در مردان دیده شد و زنان مورد مطالعه هیچ گونه عادت استفاده از تنباکو را ذکر نکردند ارتباط میان مصرف تنباکو و شدت فراوانی SM در مردان نسبت به زنان قبال بررسی نبود که این یافته مشابه گزارش Axell و Hedin (۵) می باشد در حالی که در مطالعه Hashiguichi و همکاران (۱۵)، Grosky و همکاران (۱۹) هیچ تفاوت قطعی از نظر جنسیت با شیوع پیگماتاسیون مخاط دهان دیده نشد، در مطالعه کشور سوئد توسط Christen و همکاران وی (۱۲) SM در زنان بیشتر از مردان دیده شده که این اختلاف را در ارتباط با هورمون های جنسی می دانند که به عنوان عامل شروع کننده و تحریک کننده در جهت تولید ملانین عمل می کند.



نمودار ۳. مقایسه توزیع فراوانی پیگماتاسیون مخاط دهان بر حسب رنگ پوست

نتیجه گیری

با توجه به نتایج این مطالعه و مطالعات مشابه که ارتباط پیگماتاسیون مخاط دهان با مصرف سیگار را تأیید می نماید و نیز از آنجایی که SM سبب مخفی شدن اوضاع خطرناکی نظیر ملانوم می شود توصیه می گردد بیماران مبتلا به ملانوزیس ناشی از تدخین (SM) با دقت بیشتری معاینه گردند و یک برنامه کنترل منظم در این بیماران جهت بررسی سیر تغییر یا عدم تغییر این پیگماتاسیون در نظر گرفته شود.

REFERENCES

1. Walter JB, Isarel Ms. General pathology, 5 th ed. [S. L]: Churchill Livingstone: Longman Group LTD; 1990, 620-625.
2. Hedin C A, Larson K. The ultrastructure of the gingival epithelium in smoker melanosis. J Periodont Res 1984; 19: 177-190.
3. Wood NK, Goaz po. Differential Diagnosis of Oral and Maxillofacial Lensions, 5th ed. Saint Louis: The CV Mosdy Co; 1997, 102-184-185.
4. Axell T, Hedin C A. Epidemiologic study of excessive oral melanin pigmentation with special refrence to the influence of tobacco habits. Scand J Dent Res 1982; 90(6): 434-42.
5. Hedin C A, Axell T. Oral melanin pimentation in 467 thai and Malaysian People with special emphasis of smoker's melanosis. J Oral Path Med 1991; 10:8-11.
6. Zain RB, Razak I A. Association between cigarette smoking and prevalence of oral mucosal lesions among Malaysian army personnel. Communtiy Dent Oral Epidemioal 1989; 17 (3): 148.
7. kaplan I, Moskona D. A clinical survey of oral soft tissue lesion in Institutionalized geriatric patients in Israel. J Periodontal 1990; 9(2): 59-62.
8. Salonen L, Axell T, Halden L. Occurrence of oral mucosal Desions, the influence of tobacco habits and an estimate of treatment time in an adult sweish population. J Oral Path Med 1990; 19 (4): 40-46.
9. Natali C, Curtis JL, Suarez L, Millman EJ. Oral mucosa pigment changes in heavy drinkers and smokers. J Natl Med Assoc 1991; 83 (5): 434-8.
10. Hedin CA, Pindborg J J, Axell. T. Disappearam of smoker 'smelanosis after reducing smoking. J Oral Path Med 1993; 22(5): 228-30.

11. Axell T, Zain RB, Siwamogstham P. Prevalence of oral soft tissue lesions in outpatients at two Malaysian and thai dental schools. *Community Dent Oral Epidemiol* 1990; 18(2): 95-9.
12. Christen AG, Ozar DT, Connolly CN. Tobacco use and oral health J. *J Am Dent Assoc* 1989, 118: 19-21.
13. Hedin C A, Pindborg JJ, Daftary DK. Melanin depigmentation of the palatal mucosa in reverse smoking A preliminary study. *J Oral Path Med* 1992; 21: 440-444.
14. Hashiguchi I, Aran It, Meda. K. An epidemiologic examination on the prevalence of the periodontal disease and oral pimentation in Yushopatients in 1996. *FukukaIgaku Zasshi* 1997; 88(5): 226-30.
15. Hashiguchi I, Toriya Y , Aran H. An epidemiologic examination on the prevalence of the periodontal disease and oral pigmentation in Yusho patients. *Fukuoka Igaka Zasshi* 1997; 86(5): 256-30.
16. Mercado C, Wilson D, Jiang Dr. Reverse smoking and palatal mucosal changes in fillipino women: epidemiological Features. *Aust Dent J* 1996; 41(5).
17. Somes Jv, Southam JC, Oral pathology, 3th ed. [S.L]: Lippincott Co; 1993, 154-160. And 178.
18. Iwata K, Iniu N, Takeuckit. Induction of active melano cytosis mouse skin by carcinogens: A new method for detection of skin carcinogens carcinogenesis [S.T] 1981; 2: 589-3.
19. Grosky M, Buchner A, Moskanap, Aviv I. Physiologic Pigmentation of oral mucosa in Israli jew of different ethnic origin. *Community Dent Oral Epidemiol* 1984; 12(3): 188-90.
