

# Tütün Bitkisi ve Farmakolojik Özellikleri; Gerçekten Şeytan Otu Mu?

## Tobacco Plant and Pharmacological Properties; Is it Really Devil Weed?

Dr. Aygül GÜZEL

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

### ÖZET

Amerika kıtasının keşfi ile önce Avrupa'ya, sonrasında da tüm dünyaya yayılan tütün bitkisi dini boyutu ile çok tartışılmış ve "şeytan otu" olarak adlandırılarak dönem dönem yasaklanmıştır. Tütünün sağlığa zararları geçen yıllar içinde kanıtlanmasına rağmen halen günümüz dünyasında tütün ticareti ülkelerin ekonomisinde önemli yer almaktadır. Tütün bitkisinin genetik yapısı, üretim şartlarının özellikleri ve işlenmesindeki yöntemlerin farklılıkları, içeriğindeki kimyasal maddelerin miktarında ve diğer özelliklerinde farklılıklara neden olmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Tütün, nikotin, tütün dumanı, şeytan otu.

### SUMMARY

Tobacco plant that has spread to Europe with the discovery of the American continent then all over the world has been much discussed with the religious dimensions and called as "devil weed" prohibited periods. Despite the proven health hazards of tobacco over the years, tobacco trade still takes a very important part in the economy of the country in today's world. Genetic material from the tobacco plant, characteristics of production conditions and differences in the processing of the method cause differences in the amount of chemical substances on the content and other properties.

**Key Words:** Tobacco, nicotine, tobacco smoke, devil weed.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Aygül GÜZEL  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun  
e-posta: aygul.guzel@yahoo.com  
DOI: 10.5152/gghs.2016.003

## GİRİŞ

Tütün bitkisi, ilk keşfedildiğinde dini ayinlerde bir figür olarak kullanılırken yıllar içinde hastalıklara şifa olduğuna inanılmış, sonraki yıllardan günümüze kadar ise keyif verici madde olarak kullanılmaya gelmiştir. Yıllar içinde insan sağlığı üzerine olan zararlı etkileri ortaya konulmasına rağmen, günümüz dünyasında tütün halen oldukça yaygın kullanılmaktadır.

## TÜTÜN TARİHİ

Anayurdu Amerika kıtası olan tütün bitkisi ilk keşfedildiğinde yerliler tarafından kutsal sayılmış ve dini ayinlerde kullanılmıştır<sup>(1-2)</sup>. 15. yüzyılın sonunda Amerika'nın keşfi ile önce İspanya ve Portekiz, sonra da diğer Avrupa ülkelerinde kullanılmaya başlanmıştır. Dönemin bazı bilim adamları tütünün bazı hastalıkları iyileştirdiğini düşünerek hem tütün yetiştirmişler hem de kendileri tütün kullanmışlardır. Bilim adamlarının bu yaklaşımı Avrupa'da tütünün yaygınlaşmasında büyük rol oynamıştır ve zararları konusunda inandırıcılıklarının kaybolmasına neden olmuştur. Amerika'nın keşfinden yüz yıl sonra tütün Avrupa'nın tamamına, Uzak Doğu, İç Asya, Sibirya, Hindistan ve Afrika'ya kadar yayılmış ve ticareti yapılan bitki haline gelmiştir<sup>(1)</sup>. Osmanlı topraklarına ise tütün 17. yüzyılın ilk yarısında İngiliz, Venedik ve İspanyol tacirler tarafından getirilmiştir. Takip eden yıllar içerisinde Osmanlı topraklarında ilk olarak Makedonya, Yenice ve Kırcalı'de tütün yetiştirilmeye başlanmıştır<sup>(3-4)</sup>.

18. yüzyılda kilisenin tütüne yaklaşımı dönem dönem farklılık göstermiştir. Tütün kullanımının oldukça yaygın olduğu bu yüzyılda tütün yasağının uygulandığı zamanlar da olmuştur. Yasağın nedenleri arasında tütün bitkisine tapılması, tütünün tanrının ruhunu beslediği inancı, din adamlarının tütün bağımlılığı ve tütünün yiyecek olup olmadığı tartışması gibi pek çok neden yer almıştır. Bunlardan farklı olarak tütünün şehveti önlediği düşüncesiyle din adamlarının kullanması gerektiğini savunanlar da olmuştur. Osmanlı İmparatorluğu döneminde ise tütün kullanımının yasaklanma nedenleri arasında dini görüşlerin yanında ekonomik nedenler, tütün kurutulmasında kullanılan balmumu maddesinin yeterliliği ve neden olduğu yangınlar gibi pek çok neden sorumlu tutulmuştur<sup>(1-2)</sup>.

Tütünün ilk kınayan ve "şeytan otu" olarak tanımlayanlar 15. yüzyılda Katolik inancına karşı gelenlere ceza veren engizisyon mahkemesi üyeleri olmuştur. Engizisyon mahkemesi tütün ile ilgili ilk hapis cezasını ise Columbus'un denizcilerinden olan ve tütün ile kendin-

den geçen Rodrigo de Jerez'e vermişlerdir<sup>(5)</sup>. Tütünün sağlığa zararları ile ilgili ilk yayın 1602 yılında kraliçe Elizabet'in ölümünden birkaç yıl önce doktoru tarafından yazılan "Work for Chimney-Sweepers or Warning for Tabacconists" başlıklı kitapçaktır<sup>(6)</sup>. İlk yayından günümüze kadar geçen yaklaşık 400 yıllık süre içinde sigaranın zararları ispatlanmasına rağmen günümüzde milyonlarca insan sigara içmektedir. Ayrıca yetişkinlerin üçte biri düzenli pasif tütün dumanına maruz kalmaktadır<sup>(7)</sup>. Uzun zamandır zararları bilinmesine rağmen günümüzde sigara kullanımının ve tütün maruziyetinin bu kadar yaygın olması tütünün "şeytan otu" ismini hak ettiğini düşündürmektedir.

## TÜTÜN BİTKİSİ

Dünyada yaklaşık dört milyon hektardan fazla alan ile 125'in üzerinde ülkede tütün yetiştirilmektedir<sup>(8)</sup>. Tütün üretiminin en çok olduğu ülkeler arasında Çin, Hindistan, Brezilya, ABD, Türkiye, Zimbabve, Endonezya, İtalya, Yunanistan ve Malawi yer almaktadır<sup>(9)</sup>. Tütün günümüzde dünya ülkelerinin olduğu gibi ülkemiz ekonomisinin de önemli bir endüstriyel ürünüdür. Tütünün dünya ihracat sıralamasında altıncı sırada olan ülkemiz, yaklaşık elli ülkeye ihracat yapmaktadır. Tütün bitkisinin üretimi ile elde edilen gelir ülkemiz tarımsal gelirinin ise % 3'lük bir kısmını oluşturmaktadır<sup>(10,11)</sup>.

Tütün bitkisi farklı iklim şartlarına adaptasyonuna, genetik yapısına ve yaprak kurutma yöntemlerine göre sınıflandırılmaktadır. Ülkemizde tütün, üretiminin yapıldığı bölgelere göre Ege, Marmara-Trakya, Karadeniz ve Doğu-Güneydoğu Anadolu bölgesi olmak üzere dört farklı gruba ayrılmaktadır. Tütün ihracatımızın %90-95'ini ise Ege bölgesi tütünleri oluşturmaktadır. Kurutma yöntemlerine göre ise güneşte kurutulan (sun-cured), ısı ile kurutulan (flue-cured), ara ara havalandırılabilen kapalı ortamda kurutulan (air-cured) ve ateşte kurutulan (fire-cured) şeklinde sınıflandırılır. Ülkemizde yetişen tütünün %98'i güneşte kurutulan tipi olup "oryantal tütün" olarak da adlandırılmaktadır. Ayrıca, ülkemizde %2 oranında yabancı kaynaklı tütün üretimi de yapılmaktadır. Yabancı kaynaklı bu tütünler puroluk tütün, Virginia tütünü, Tömbeki, Hasankeyf ve Burley olarak isimlendirilmektedirler. Özellikle nargile tütünü olarak kullanılan tömbeki tütününün nikotin oranı oldukça yüksektir<sup>(3,4)</sup>.

Tütün, bitki sistematğinde Solanaceae (patlıcangiller) familyasında, Nicotiana cinsine ait olan genellikle yıllık olarak yetişen bir bitkidir. Nicotiana cinsi çeşitli biyolojik aktiviteleri olan yetmişten fazla tür içerir, fakat

sadece *Nicotiana tabacum* ve *Nicotiana rustica* keyif verici bitki olarak yetiştirilir. *Nicotiana tobacum* Güney Amerika kökenli iken, *Nicotiana rustica* ve diğer türler Kuzey Amerika kökenlidir. Tütünün bitki yapısı odunumsu gövdesi, otumsu yan dalları ve direk gövdeye bağlı yapraklarıyla buğdaygillere benzerdir. Yapraklar simetrik ya da asimetrik, saplı ya da sapsız olabilir, dal ile bağlantısı dik ya da sarkık olabilir. Ana gövdenin ucu pembe, kırmızı, sarı veya beyaz renkli olabilen tübüler şekilli çiçekle sonlanır<sup>(12-14)</sup>.

Tütün üretiminin temel amacı nikotin olmakla birlikte tohumlarından yağ, selüloz ve pektin, saplarından selüloz, çiçeklerinden esans ve kolonya, küllerinden potasyum karbonat elde edilmektedir. Kırık ve döküntü tütünden böcek ilacı olarak kullanılan nikotin sülfat üretilmektedir. Vitamin B kompleksi ve dehidrogenaz enzimi için önemli olan nikotin asidi bazı ilaçların yapımında kullanılmaktadır<sup>(15-17)</sup>. Nikotinin çoğunluğu köklerde sentezlenip yapraklarda depolanmasından dolayı yapraklar tütün bitkisinin en önemli bölümüdür. Yaprığın kimyasal bileşenleri, yanma özelliği, su ve rutubet tutma yeteneği, koku, tat ve rengi tütün bitkisinin kalitesini belirler. Yaprakta bulunan su oranı tütünün yanmasını, kokusunu ve lezzetini etkiler. Kuru tütün yaprağındaki su oranı bazik tütünlere %10 olup, asidik tütünlere %10'un altındadır. Bu nedenle kuru sigara dumanı daha tahriş edici iken nemli sigara dumanı daha hafif hissedilir<sup>(9)</sup>.

Günümüzde 60° kuzey -40° güney enlemleri arasında ziraati yapılan tütünün yetişmesi için optimal sıcaklığın 22-24°C ve nisbi nemin ise %55-60'ın altında olması gerekir<sup>(3,4,18)</sup>. Ortalama sıcaklıkta sulanma ihtiyacı olmayan bir bitkidir ve kurak koşullar tütündeki nikotin içeriğini artırmaktadır. Kurak koşullarda bitki köklerinin su bulmak amacıyla daha fazla büyümesi ve toprağın daha asidik olması bu duruma neden olmaktadır<sup>(9,15)</sup>.

Tütün çeşitlerindeki kimyasal bileşenlerin miktarı ve diğer özellikleri, tütün genetiğine ve üretim şartlarına göre farklılık göstermektedir<sup>(15)</sup>. Tütün yaprağı kül, kaba lifler (selüloz ve lignin), pentosanlar, pektinler, eterde çözünen bileşikler, polifenoller, fenolik asitler ve türevleri, eterde çözünen organik asitler (okzalik asit, sitrik asit ve malik asit), proteinler, suda çözünen azot bileşikleri (aminoasitler, amitler, amonyak ve nitrat bileşikleri, alkaloidler) ve dinamik karbonhidratları (şekerler, nişasta ve dekstrin) içerir<sup>(16,19,20)</sup>. Tütünde hücrelerin yapı maddesi olan 60'dan fazla fenollü bileşikler bulunur. Bu fenolik bileşiklerin yan-

ması ile daha zararlı olan serbest fenoller oluşur<sup>(9)</sup>. Ancak tütünün toksik etkileri daha çok içerdikleri alkaloidlere bağlıdır<sup>(21)</sup>. Tütün yaprağında bulunan bu alkaloidlerin %95'ini nikotin meydana getirir. Tütünde yer alan nikotin dışındaki diğer alkaloidler arasında normikotin, nikotein, nikotellin, nikotoin, isonikotin, nikotemin, nikotytrin, nikotin N-oksit, kotinin, anabazin ve myosamin yer alır<sup>(9,22)</sup>. Tütünde yer alan alkaloidlerin miktarını belirleyen faktörler arasında hasat yöntemi, kurutma yöntemi, tepe kırma ve filiz alma işlemleri yer alır. Bunun dışında tütünde ki nikotin düzeyi gün içinde de farklılık gösterip sabahtan akşama doğru artarken gece düşmeye başlar<sup>(9)</sup>. Tüm bunlara ek olarak tütünün işlenmesi içeriğinde ki alkaloidlerden N-nitrozonornikotin gibi oldukça karsinojen olan nitrozaminlerin oluşumuna neden olur<sup>(22)</sup>. Yeşil yapraktaki tütün kalitesini olumsuz etkileyen azotlu bileşiklerin çoğunluğu protein-azot formundadır. Sigara yanığının kokusu bu azotlu bileşiklerden kaynaklanır<sup>(9)</sup>.

Tütünde fazla miktarda potasyum, kalsiyum, magnezyum, sodyum, demir, fosfor, kükürt, silisyum ve klor elementleri bulunmaktadır<sup>(16)</sup>. İçeriğindeki organik asitlerin ise büyük çoğunluğu malik, oksalik ve sitrik asit formundadır. Daha az miktarda ise glikolik, süksinik, malonik, furamik ve pruvik asit vardır. Yapraktaki tüyümsü çıkıntılar uçucu yağlar, reçineler, mumlar, parafinler, yağ asitleri gibi eterde eriyen maddeler salgılamaktadır<sup>(9)</sup>. Ayrıca, yaprağında rengi veren çeşitli pigmentler ve yandığında zararlı maddelere dönüşen steroller bulunmaktadır. Yeşil yaprakta klorofil, sararan yaprakta daha çok karotin ve ksantofil pigmenti yer alır. Bu pigmentlerin varlığı tütünün sert ya da yumuşak içimli olmasını sağlayan bir unsurdur. Genellikle açık renkli tütünler yumuşak içimli iken koyu renkli tütünler ise sert içimlidir. Sigaralar açık renkli tütünlere yapılırken, pipo, puro, enfiye koyu renkli tütünlere yapılır.

Tütün yaprağındaki steroller stigmasterol, beta-sitosterol, kolesterol, kampesterol, gama-sitosteroldür<sup>(9)</sup>. Kurutulmuş tütün büyük oranda karbonhidrat ve proteinlerden oluşur. Bunların dışında alkaloidler, terpenler, polifenoller, aromatik hidrokarbonlar, aldehytlar, ketonlar, aminler, nitriller, azot ve oksijen heterosiklik bileşikleri, pektisitler gibi bir çok bileşik içerir<sup>(15)</sup>. Kurutulmuş tütün yapraklarında bulunan flavonoidler polisakaritlere göre daha etkili antioksidan özelliğe sahiptir<sup>(20)</sup>. Tütünün özelliklerini belirleyen bir diğer unsur da kurutulmuş tütünün doğal ya da yapay yolla fermentasyon aşamasından geçirilmesidir. Fermentasyon geçiren tütünlere kaliteyi etki-

leyen kimyasal, fiziksel ve organoleptik değişmeler meydana gelmektedir<sup>(16)</sup>.

Tütünün hangi keyif verici madde için kullanılacağı kurutma ve fermantasyon işlemlerinden sonraki içeriğine göre belirlenir. Şeker-azot oranı yüksek olan tütünler asidik, düşük olan tütünler baziktir. İkisi arasında olan grup nötr tütün olarak gruplandırılır. Asidik ve nötr tütünler genellikle sigara, bazik grup tütünler ise puro yapımında kullanılır<sup>(16)</sup>. Ayrıca, sigaralık tütünler de protein oranı düşük olması istenirken, puroluk tütünlerin protein oranının yüksek olması istenir<sup>(9)</sup>.

### TÜTÜN DUMANI

Tütünün yanması ile oluşan reaksiyonlar yeni birçok maddenin tütün dumanı ile ortama salınmasına neden olur. Bu maddeler kişi tarafından inhale edilen ana akım ve yanan bölgeden çevreye yayılan yan akım yoluyla etkili olur. Dört binden fazla zararlı maddenin bulunduğu tütün dumanının içeriği partikül ve gaz fazı şeklindedir. Tütün dumanında partiküllerin içeriği ana akım ve yan akım dumanında farklılık gösterir. Örneğin; katran gibi partiküllü maddeler yan akım dumanında daha fazla bulunmaktadır<sup>(15)</sup>.

Tütün dumanındaki parçacık ya da gaz fazında bulunan maddeler solunum yollarının yapı ve işlevini bozarak çok sayıda solunumsal hastalığa yol açmaktadır. Bu duruma oksijen taşıma kapasitesini azaltarak ya da genetik ve kromozomal etki gibi birçok farklı yolla neden olduğu gösterilmiştir. Tütün bitkisinin doğal yapı taşları olan nitrozaminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, strian ve alfa-naftilamin ve katran içeriği (fenoller, yağ asitleri ve bunların esterleri) kanserojen etki gösteren maddeler arasındadır. Ayrıca, dumanda bulunan benzenin de kromozomal değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Tütün ve dumanında 40K, Ru, Cs ve Sr gibi birçok radyoaktif izotop mevcuttur. Ancak tümöral oluşumun asıl nedeni alfa ışınması yapan Rn, Ra gibi radyoaktif izotopların olduğu ifade edilmektedir<sup>(16)</sup>.

### NİKOTİN

Tütün bağımlılığının asıl sebebi psikoaktif madde olan nikotindir. Nikotin organik azotlu maddelerden oluşan renksiz, uçucu bir sıvı olup, alkoloid yapıdadır. Nikotin sentezinin başlangıç maddesi triptofan ve lizinidir. Suda eriyen ve lipofilik karakteri yüksek kuvvetli baz olan nikotin, piridin halkası ve N-metil pirolidin halkasından meydana gelen tersiyer aminidir. Nikotinin lipofilik yapısı ve ufak molekülü olma-

sı mukozalardan ve deriden emilimini kolaylaştırır. Bu maddenin emilimi alkali pH'da artarken asidik pH'da azalmaktadır<sup>(15,16,22)</sup>. Tütünün çeşidine ve işleme yöntemlerine göre değişmekle birlikte bir sigarada yaklaşık 9-20 mg nikotin bulunmaktadır. Sigarada bulunan nikotinin büyük bir çoğunluğu yanarak farklı maddelere dönüşmekte ve yaklaşık 1-2 mg nikotin vücutta emilmektedir. Sigara dumanındaki 0.1-1 mikron çapında olan katran damlacıklarına geçen nikotin inhalasyonla bronşiyollere ve oradan da alveollere ulaşır. Absorbe olan nikotin 30 dakika içinde plazmada maksimum seviyeye ulaşır ve yarılanma ömrü ortalama iki saattir<sup>(22,23)</sup>.

Nikotinin metabolizması büyük oranda karaciğerde olur. Oksidasyonu ile asit metaboliti olan kotinine dönüşür. Kotinin farmakolojik etkinlikleri nikotinden daha düşüktür. Nikotinin bir diğer metaboliti ise N-oksittir. Nikotin ve oluşan metabolitlerinin vücuttan atılımı ise böbrek yolu ile olur<sup>(22)</sup>.

Nikotinin farmakolojik etkilerini belirleyen diğer bir unsur ise dozudur. Düşük dozlarda uyarıcı etki gösterirken yüksek dozlarda başlangıçta uyarıcı sonrasında ise sakinleştirici etki gösterir. Nikotin sinir uçlarında ki aksiyon potansiyelinden sorumlu sodyum akımını inaktive ederek ve potasyum akımını artırarak uyarılabilirliği azaltır. Ayrıca, nikotinic kolinerjik reseptörleri aktive ederek dopamin, norepinefrin, asetilkolin, serotonin gibi çok sayıda nörotransmitter salınımına da neden olur. Hipotalamohipofizer aksı uyararak da büyüme hormonu ve ACTH salınımı kolaylaştırır. Adrenal bezden adrenalin ve noradrenalin salınımını artırır. Diğer etkileri arasında iştahı azalması, bulantı, kusma, tremor ve solunum merkezinin uyarılması yer alır<sup>(23,24)</sup>.

Sonuç olarak şeytan otu olarak bilinen tütün bitkisinin farmakolojik içeriği ve özellikleri pek çok nedene bağlı olarak farklılık göstermektedir. Tütünün esas yetiştirilme nedeni ve tütün bağımlılığına neden olan temel faktör olarak nikotin yerini korumaktadır. Günümüzde farmakolojik özellikleri ve neden olduğu sağlık problemleri iyi bilinmesine rağmen, tütün ürünlerinin yaygın kullanımı ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak devam etmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Yılmaz F. Tütün Üzerine Düşünceler: Batıda ve Bizde. Gürsoy Naskali F. (ed). Tütün Kitabı. İstanbul: KİTAPEVİ 195, 2003:3-16.
2. Türkiye Yeşilay Cemiyeti. A'dan Z'ye SİGARA. İstanbul: Sönmez Neşriyat Matbaası,1986

3. Bayrak C. Adıyaman Tütün Raporu. T.C. İpekyolu Kalkınma Ajansı. 2013
4. Şahin G, Taşlıgil N. Türkiye’de Tütün (*Nicotiana tabacum L.*) Yetiştiriciliğinin Tarihsel Gelişimi Ve Coğrafi Dağılımı. *Doğu Coğrafya Dergisi*; 30: 71-102.
5. *New Tobacco Product Alert Devil’s Weed. Tobacco Control Program. Tobacco Industry Update. February: 2009.*
6. Charlton A. *Tobacco or health 1602: an Elizabethan doctor speaks. Health Educ Res. 2005; 20 :101-11.*
7. Shaik SS, Doshi D, Bandari SR, Madupu PR, Kulkarni S. *Tobacco Use Cessation and Prevention - A Review. J Clin Diagn Res. 2016; 10:13-7.*
8. Dr. Judith Mackay and Dr Michael Eriksen. *The Tobacco Atlas. World Health Organization 2002.*
9. Azkan N. Tütün. Özyardımcı N (ed). *Sigara ve Sağlık. Bursa: 2002:3-21.*
10. Koprulu O, Alkan B, Alkan I. *An Overview of Tobacco Economy in the World and in Turkey. J. Appl. Sci. Res., 2009; 5: 1780-1784.*
11. Çerçioğlu M. *Sürdürülebilir Tarımda Tütün Atığı Kullanım Olanakları. Ulud. Üniv. Zir. Fak. Derg.2011; 25: 101-107.*
12. Kishore K. *Monograph of Tobacco (Nicotiana Tabacum). Indian Journal of Drugs, 2014; 2: 5-23.*
13. *Yapı ve Kredi Bankası A.Ş. Economic Research Department. Tobacco in Turkey. İstanbul, Tifdruk Matbaacılık, 1973.*
14. Ersan A. *Tütün Sektör Profili. İstanbul Ticaret Odası Etüt ve Araştırma Şubesi, 2004.*
15. Örsel O. *Tütün İçeriği, Farmakokinetiği ve Tütün Ürünleri. Aytemur ZA, Akçay Ş, Elbek O (eds). Tütün ve Tütün Kontrolü. İstanbul: Aves Yayıncılık, 2010:131-40.*
16. Odabaşoğlu M. *Tütün Kimyası Ders Notları. Samsun: OMÜ Yayınları, 1994.*
17. Taş H. *Bursa’da Tütün Ekimi, Hasadı ve Tütünle İlgili İnanç ve Gelenekler. Gürsoy Naskali F. (ed). Tütün Kitabı. İstanbul: KİTAPEVİ 195, 2003:557-66*
18. T.C. Milli Eğitim Bakanlığı. *Tarım Teknolojileri Keyif Bitkileri Yetiştiriciliği. Ankara, 2013.*
19. *Yapı ve Kredi Bankası A.Ş. Economic Research Department. Tobacco in Turkey. İstanbul, Tifdruk Matbaacılık, 1973.*
20. Ru QM, Wang LJ, Li WM, Wang JL, Ding YT. *In vitro antioxidant properties of flavonoids and polysaccharides extract from tobacco (Nicotiana tabacum L.) leaves. Molecules. 2012 ;17:11281-91.*
21. Cok I, Oztürk R. *Urinary cotinine levels of smokeless tobacco (Maraş powder) users. Hum Exp Toxicol. 2000 ;19:650-5.*
22. Kesim Y. *Sigaranın Farmakolojik Etkileri. Tür A (ed). Sigaranın Bilimsel Yüzü. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004.*
23. Aytemur ZA. *Nikotin Farmakolojisi. Aytemur ZA, Akçay Ş, Elbek O (eds). Tütün ve Tütün Kontrolü. İstanbul: Aves Yayıncılık, 2010:397-405*
24. Kesim Y. *Farmakolojik Açından Sigara’nın Değerlendirilmesi. Samsun, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yayınları, 1994.*