

ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΣΕ ΧΡΗΣΤΕΣ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΥ ΤΣΙΓΑΡΟΥ Ή ΝΑΡΓΙΛΕ

Ε.Ι. ΜΠΑΣΔΕΚΗ¹, Ε. ΟΙΚΟΝΟΜΙΔΗ¹, Α. ΠΑΧΙΟΥ², Β.Ι. ΘΕΟΦΙΛΟΥ³, Κ.Ι. ΤΟΣΙΟΣ⁴

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Το ηλεκτρονικό τσιγάρο και ο ναργιλές χρησιμοποιούνται ολοένα και συχνότερα ως υποκατάστατα από άτομα που προσπαθούν να διακόψουν το κάπνισμα ή να αντικαταστήσουν το τσιγάρο, επειδή θεωρούνται «ασφαφέστερη» εναλλακτική λύση. Η συσχέτιση μεταξύ των υποκατάστατων τσιγάρου και της λευκοπλακίας και του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος του στόματος δεν έχει αποσαφηνιστεί. Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η παρουσίαση πληροφοριών για τη σχέση του ηλεκτρονικού τσιγάρου και του ναργιλέ με την ανάπτυξη λευκοπλακίας ή ακανθοκυτταρικού καρκινώματος του στόματος. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων PubMed και Google Scholar για το χρονικό διάστημα 2010-Απρίλιος 2019 με λέξεις-κλειδιά: [smoking cessation, smoking, non-tobacco products, vaping, e-cigarette, water pipe smoking] and [precancerous conditions, leukoplakia, squamous cell carcinoma, mouth]. Συγκεντρώθηκαν και αναλύθηκαν 21 μελέτες, 12 για το ηλεκτρονικό τσιγάρο και 9 για τον ναργιλέ. Συνολικά, για το ηλεκτρονικό τσιγάρο 9 μελέτες παρέχουν ενδείξεις συσχέτισης με καρκινογένεση, ενώ σε μία ανασκόπηση και δύο προοπτικές κλινικές μελέτες δεν επιβεβαιώνεται ανάλογη σχέση. Από το σύνολο των μελετών για τον ναργιλέ, 6 υποστηρίζουν πιθανή συσχέτιση με τον καρκίνο του στόματος, ενώ σε 3 διευκρινίζεται πως απαιτείται περαιτέρω έρευνα λόγω έλλειψης αποδείξεων. Για την αποσαφήνιση των ευρημάτων απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση, ιδιαίτερα με κλινικές μελέτες που θα λαμβάνουν υπόψη την ποικιλία των σκευασμάτων. Συμπερασματικά, τα ανεπαρκή ευρήματα υποδηλώνουν πως τα υποκατάστατα του τσιγάρου δεν συνιστούν ασφαλή εναλλακτική λύση και η μόνη αποτελεσματική λύση παραμένει η διακοπή του τσιγάρου.

Όροι ευρετηρίασης Ηλεκτρονικό τσιγάρο, κάπνισμα ναργιλέ, λευκοπλακία, ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα στόματος

¹ Οδοντίατρος

² Μεταπτυχιακή φοιτήτρια, Εργαστήριο Προσθητικής, Οδοντιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

³ Μεταπτυχιακός φοιτητής, Εργαστήριο Στοματολογίας, Οδοντιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

⁴ Αναπληρωτής Καθηγητής, Εργαστήριο Στοματολογίας, Οδοντιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Υπεύθυνος Επικοινωνίας
Ε. Ι. Μπασδέκη,
Πέλλης 3, Κηφισιά 14561
Τηλ: +30 6907799988
Email: eirini@basdekis.gr

ORAL CARCINOGENESIS IN ELECTRONIC CIGARETTE OR WATER PIPE USERS.

E.I. BASDEKI¹, E. OIKONOMIDI¹, A. PACHIOU², B.I. THEOFILOU³, K.I. TOSIOS⁴

ABSTRACT Electronic cigarette and water pipe are increasingly used as substitutes for people trying to quit smoking or people who want to replace cigarette with an alternative, as they are considered a "safer" alternative. The association between cigarette substitutes and leukoplakia and oral squamous cell carcinoma has not been clarified. The purpose of this review is to present information on the relation of electronic cigarette and water pipe, with the development of leukoplakia or oral squamous cell carcinoma. The search was conducted in PubMed, Google Scholar and Scopus databases for the period 2010-April 2019 with the keywords: [smoking cessation; smoking, non-tobacco products; vaping; e-cigarette; water pipe smoking] and [precancerous conditions; leukoplakia; squamous cell carcinoma, mouth]. Twenty-one studies were collected and analyzed, 12 for electronic cigarette and 9 for water pipe. In total, 9 studies provide evidence on the association of e-cigarette with carcinogenesis, whereas a review and two prospective clinical studies do not confirm a similar relation. Considering water pipe studies, 6 support its possible association with oral cancer, while 3 indicate that further research is needed due to a lack of evidence. Further investigation is needed to clarify the findings, especially with clinical studies that will consider the variety of formulations available. In conclusion, inadequate findings suggest that cigarette substitutes do not constitute a safe alternative, and that the only effective solution remains smoking cessation.

Key words E-cigarette, water pipe smoking, leukoplakia, oral squamous cell carcinoma

¹ DDS

² DDS, Postgraduate student, Department of Prosthodontics, School of Dentistry, NKUoA

³ DDS, Postgraduate student, Department of Oral Medicine and Pathology, School of Dentistry, NKUoA

⁴ Associate Professor, Department of Oral Medicine and Pathology, School of Dentistry, NKUoA

Correspondence

E. I Basdeki,
3 Pellis, Kifissia 14561
Email: eirini@basdekis.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του στόματος είναι η 18^η συχνότερη κακοήθης νεοπλασία στον παγκόσμιο πληθυσμό,¹ ενώ στην Ελλάδα βρίσκεται στην 22^η θέση.² Τα περισσότερα κακοήθη νεοπλασμάτα της στοματικής κοιλότητας είναι ακανθοκυτταρικά καρκινώματα, σε ποσοστό >90%,³ με κύριους προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνισή τους το κάπνισμα, το αλκοόλι, τους ιούς HPV και την υπεριώδη ακτινοβολία, ειδικά για τον καρκίνο του κάτω χείλους. Σημαντικότερος όρων θεωρείται το κάπνισμα, καθώς στοιχεία της καύσης του καπνού, όπως νιτροζαμίνες, βενζοπυρένια και αρωματικές αμίνες, προάγουν την καρκινογένεση δρώντας άμεσα σε κρίσιμα μοριακά μονοπάτια.⁴ Η χρονική διάρκεια του καπνίσματος, η δόση, καθώς και ο συνδυασμός με κατανάλωση αλκοόλι επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης ακανθοκυτταρικού καρκινώματος.⁴ Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα αναπτύσσεται συχνά σε έδαφος δυνητικά κακοήθων βλαβών του στόματος, δηλαδή «κλινικών εκδηλώσεων, με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στη στοματική κοιλότητα, είτε σε κλινικά καθορισμένη πρόδρομη βλάβη είτε σε κλινικά φυσιολογικό στοματικό βλεννογόνο».⁵ Συχνότερη δυνητικά κακοήθης βλάβη είναι η λευκοπλάκια, μια «λευκή πλάκα με αμφίβολο κίνδυνο (κακοήθους εξελίξης), αφού έχουν αποκλειστεί (άλλες) γνωστές νόσοι ή βλάβες που δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου» και αποτελεί το 85% του συνόλου των δυνητικά κακοήθων διαταραχών του στόματος.⁵ Κύριος προδιαθεσικός παράγοντας ανάπτυξης της λευκοπλάκιας είναι το κάπνισμα, με δόσοεξαρτώμενη επίδραση, ενώ ως συνεργικοί παράγοντες αναφέρονται το αλκοόλι, ο χρόνιος τραυματισμός, η ροίμωξη από τον μύκητα *Candida Albicans* ή ιούς HPV, η υπεριώδης ακτινοβολία, ορμονικές διαταραχές και γενετικοί παράγοντες.^{6,7} Το ηλεκτρονικό τσιγάρο και ο ναργιλιές χρησιμοποιούνται ολοένα και συχνότερα ως υποκατάστατα από άτομα που προσπαθούν να διακόψουν το κάπνισμα ή θέλουν να αντικαταστήσουν το τσιγάρο, επειδή θεωρούνται «ασφαλέστερη» εναλλακτική λύση.⁸ Επιπλέον, ως «μόδα» είναι ιδιαίτερα δημοφιλή μεταξύ των νέων.⁸ Ενδεικτικά, το 2014 το 8% του ελληνικού πληθυσμού είχε χρησιμοποιήσει τουλάχιστον μία από τις περισσότερες από 400 διαφορετικές μάρκες ηλεκτρονικού τσιγάρου που έχουν κυκλοφορήσει μέχρι σήμερα.⁹ Τα διαφορετικά σκευάσματα για χρήση στις συσκευές ηλεκτρονικού τσιγάρου και ναργιλιές διαφέρουν ως προς τη χημική σύσταση, τόσο μεταξύ τους όσο και με το συμβατικό τσιγάρο. Παρά τη διαδεδομένη χρήση των υποκατάστατων του τσιγάρου, η γνώση αναφορικά με τις συστηματικές δράσεις τους, αλλά και τη συσχέτισή τους με την ανάπτυξη ακανθοκυτταρικού καρκινώματος και λευκοπλάκιας είναι πολύ περιορισμένη.¹⁰ Οι διάφορες στη χημική τους σύσταση μπορεί, επιπλέον, να τροποποιούν τη δράση τους στο στοματικό βλεννογόνο.^{11,12} Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η αναζήτηση πληροφοριών για τη σχέση του ηλεκτρονικού τσιγάρου και του ναργιλιές με την ανάπτυξη λευκοπλάκιας ή ακανθοκυτταρικού καρκινώματος του στόματος.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η παρούσα μελέτη αποτελεί ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed και Google Scholar για το χρονικό διάστημα 2010-Απρίλιος 2019 με τις λέξεις-κλειδιά: [smoking cessation, smoking, non-tobacco products, vaping, e-cigarette, water pipe smoking] και [precancerous conditions, leukoplakia, squamous cell carcinoma, mouth]. Οι μελέτες που εντάχθηκαν στην ανασκόπηση διακρίθηκαν και ταξινομήθηκαν με βάση την αποδεικτική τους αξία, όπως αυτή ορίζεται από τις αρχές της βασισμένης σε τεκμηρίωση Ιατρικής, σε συστηματικές ανασκοπήσεις, εργαστηριακές (*in vitro*) μελέτες, μοριακές και ανοσοϊστοχημικές μελέτες, προοπτικές μελέτες, αναδρομικές μελέτες, βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις και κριτικές.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

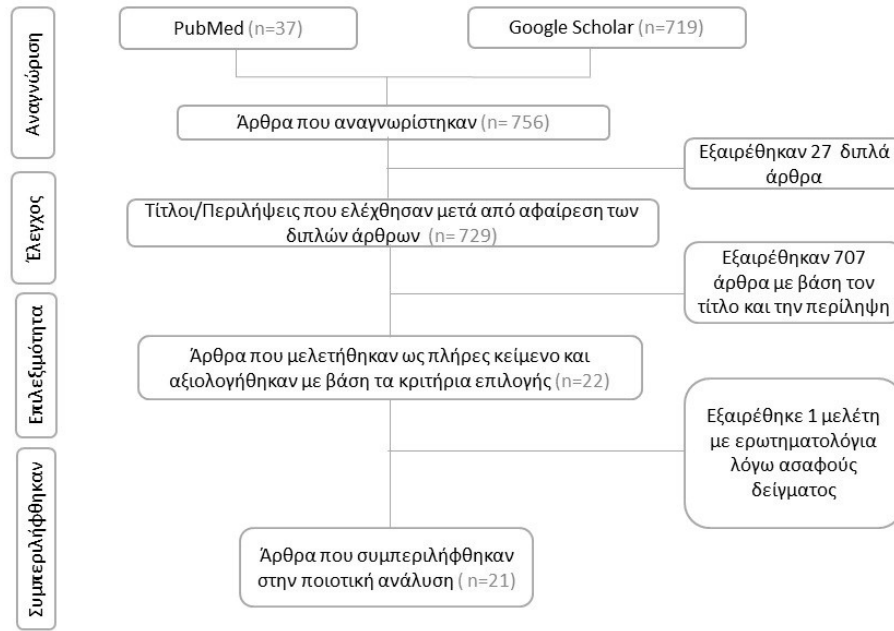
Από την αρχική αναζήτηση προέκυψαν 756 άρθρα. Ύστερα από την αφαίρεση των διπλών άρθρων, προέκυψαν 729 άρθρα και ύστερα από εξαίρεση όσων ανήκουν στη μη αγγλόφωνη βιβλιογραφία τα άρθρα μειώθηκαν σε 712. Επιπλέον, έπειτα από αφαίρεση μη σχετικών άρθρων βάσει του τίτλου και της περιλήψης, προέκυψαν 22 άρθρα. Τέλος, εξαιρέθηκε 1 μελέτη με ερωτηματολόγια λόγω ασαφούς δείγματος και τελικά συγκεντρώθηκαν 21 άρθρα (εικ. 1):

- 6 βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις,^{13,14,23-26} από τις οποίες 3 συστηματικές.^{14,23,24}
- 9 *in vitro* μελέτες, από τις οποίες 3 σε φυσιολογικά κερατινοκύτταρα στόματος,^{15,20,29} 1 σε δυσπλαστικά κερατινοκύτταρα στόματος,¹⁶ 1 σε φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα από πνευμονικό βρόγχο, σε δυσπλαστικά κερατινοκύτταρα και καρκινικά κύτταρα στόματος,¹⁰ 2 σε φυσιολογικά και καρκινικά κύτταρα στόματος,^{18,27} 1 σε επιθηλιακά κύτταρα ούλων¹⁹ και 1 σε υγιή επιθηλιακά κύτταρα στοματοφάρυγγα.¹¹
- 2 μοριακές και ανοσοϊστοχημικές μελέτες.^{17,28}
- 2 προοπτικές μελέτες.^{21,22}
- 1 αναδρομική μελέτη ασθενών με ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα³⁰
- 1 κριτική.¹²

Συνολικά, 12 άρθρα αναφέρονταν στο ηλεκτρονικό τσιγάρο (πίνακας 1) και 9 στο ναργιλιές. (πίνακας 2).

Ηλεκτρονικό τσιγάρο

Στην ανασκόπηση των Sultan et al¹³ συμπεραίνεται ότι το ηλεκτρονικό τσιγάρο αποτελεί μια πρόσφατη στην αγορά συσκευή, που δεν έχει μελετηθεί πλήρως και σε βάθος χρόνου. Οι ενδείξεις οι οποίες υποδηλώνουν ότι εμπλέκεται άμεσα στην καρκινογένεση είναι μη ισχυρές, γι' αυτό και απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση. Από τη συστηματική ανασκόπηση των Gaur και Agnihotri¹⁴ προκύπτει πως αν και η ποσότητα των μετάλλων που περιέχονται στον ατμό του ηλεκτρονικού τσιγάρου είναι μεγαλύτερη από ό,τι στο συμβατικό τσιγάρο και μερικά από αυτά έχουν αποδεδειγμένα καρκι-



Εικόνα 1 Διάγραμμα ροής για την επιλογή των άρθρων που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση

νογόνο δράση, το μικρό χρονικό διάστημα κυκλοφορίας της συσκευής και ο μικρός αριθμός ατόμων που τη χρησιμοποιεί δεν εμποδίζουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Οι Tomasi et al¹⁵ έλεγξαν μοριακά μονοπάτια και γονίδια σε κύτταρα από το στοματικό επιθήλιο ατόμων που κάπνιζαν ηλεκτρονικό τσιγάρο, συμβατικό τσιγάρο ή δεν ήταν καπνιστές. Παρατήρησαν ενεργοποίηση στο μονοπάτι Wnt/Ca⁺ σε μεγαλύτερο βαθμό στους καπνιστές ηλεκτρονικού τσιγάρου, στο μονοπάτι ιντεγκρίνης στους καπνιστές συμβατικού τσιγάρου και στο μονοπάτι των Rho GTPασών και στις δύο ομάδες, αλλά σε τριπλάσιο ποσοστό στους καπνιστές συμβατικού τσιγάρου. Παρόμοια, διαπιστώθηκε ότι επηρεάστηκε αρνητικά και στις δύο κατηγορίες καπνιστών η λειτουργία του ογκοκατασταθιατικού γονιδίου TP53. Η ανάληψη κατέδειξε τόσο απορρύθμιση στην έκφραση του RNA, και μάλιστα σε ποσοστό διπλάσιο στους καπνιστές συμβατικού τσιγάρου σε σχέση με του ηλεκτρονικού, όσο και μη κωδικοποιητικά RNAs, που σχετίζονται με κακοήγη εξαλληγή και προκαρκινικές βλάβες. Στην *in vitro* μελέτη των Wisniewski et al¹⁶ αναζητήθηκε η επίδραση της νικοτίνης του ηλεκτρονικού τσιγάρου στη μετανάστευση δυσπλαστικών κερατινοκυττάρων του στόματος μέσω ενεργοποίησης του υποδοχέα επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR). Προέκυψε πως η νικοτίνη προκαλεί την παραγωγή της συνθάσης των λιπαρών οξέων (FASN) σε δυσπλαστικά κερατινοκύτταρα του στόματος, η οποία ενεργοποιεί τον EGFR και επάγει τη μετανάστευση των κυττάρων. Στη μοριακή μελέτη των Bustamante et al¹⁷ ελέγχθηκαν σε χρήστες ηλεκτρονικού και συμβατικού τσιγάρου και σε μη καπνιστές η καρκινογόνος ουσία νιτροσαμίνη (NNN) στο σάλιο και στα ούρα, καθώς και η περιεκτικότητα στα υγρά του ηλεκτρονικού τσιγάρου NNN, NNK (Nicotine-derived nitrosamine ketone), νικοτίνης και νορνικοτίνης. Αποδείχθηκε ότι η έκκριση ενδογενούς

NNN είναι χαμηλή στους χρήστες ηλεκτρονικού τσιγάρου, ειδικά συγκριτικά με τους καπνιστές συμβατικού. Δεδομένης όμως της καρκινογόνου δράσης της, παραμένει η πιθανότητα καρκινογόνου δράσης στον στοματοφάρυγγα. Οι Ganapathy et al¹⁰ σε σειρές φυσιολογικών επιθηλιακών κυττάρων από πνευμονικό βρόγχο, καθώς και δυσπλαστικών και καρκινικών κυττάρων στοματικού βλεννογόνου διαπίστωσαν ότι τα παράγωγα του ατμού καταστέλλουν τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς και προκαλούν βλάβες στο DNA. Αποδείχθηκε ότι τα εκχυλίσματα αερολύματος του ηλεκτρονικού τσιγάρου προκαλούν βλάβη του DNA, η οποία είναι εξαρτώμενη από τη δόση και ανεξάρτητη της συγκέντρωσης νικοτίνης. Δεν προέκυψαν ασφαλή συμπεράσματα σε σχέση με τα εκχυλίσματα καπνού του συμβατικού τσιγάρου και τονίστηκε ότι απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση. Στην έρευνα των Yu et al¹⁸ αναζητήθηκε ο κίνδυνος θραύσης του DNA και η πιθανότητα κυτταρικού θανάτου ύστερα από έκθεση σε ηλεκτρονικό τσιγάρο κυτταρικών σειρών φυσιολογικών και καρκινικών κερατινοκυττάρων και συσχετίστηκαν τα αποτελέσματα με την παρουσία ή την απουσία νικοτίνης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι προκαλείται θραύση του DNA και κυτταρικός θάνατος και ότι ο χρόνος ζωής των φυσιολογικών και των νεοπλασματικών κυττάρων είναι μειωμένος, ανεξάρτητα από την ποσότητα της νικοτίνης, ενώ τονίζεται η ανάγκη για περαιτέρω μελέτη. Οι Rouabhia et al¹⁹ μελέτησαν την επίδραση του ατμού του ηλεκτρονικού τσιγάρου σε επιθηλιακά κύτταρα ούλων. Διαπιστώθηκε ότι οι ατμοί του ηλεκτρονικού τσιγάρου προκάλεσαν επαγωγή της απόπτωσης, η οποία ενδέχεται να προκαλέσει δυσλειτουργία των επιθηλιακών κυττάρων των ούλων, χωρίς να γίνεται αναφορά ειδικά στη συσχέτιση με τη λευκοπληκία και το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα. Στην έρευνα των Ji et al²⁰ έγινε ταξινόμηση των αερολυμάτων του ηλεκτρονικού τσιγάρου και

Πίνακας 1 Σύνοψη αποτελεσμάτων για το ηλεκτρονικό τσιγάρο

Συγγραφέας -Έτος	Τύπος μελέτης	Αποτελέσματα
Sultan et al ¹³	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	<ul style="list-style-type: none"> Ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης δράσης ηλεκτρονικού τσιγάρου Μη ισχυρές ενδείξεις για άμεση εμπλοκή στην καρκινογένεση
Gaur και Agnihotri ¹⁴	Συστηματική ανασκόπηση	<ul style="list-style-type: none"> Μετάλλα ατμού: Ασαφή στοιχεία για επίδραση στην υγεία
Tomasi et al ¹⁵	<i>In vitro</i> μελέτη σε φυσιολογικά κερατινοκύτταρα στόματος καπνιστών ηλεκτρονικού τσιγάρου, καπνιστών συμβατικού τσιγάρου και μη καπνιστών.	<ul style="list-style-type: none"> Ενεργοποίηση μονοπατιού Wnt/Ca+ περισσότερο στο ηλεκτρονικό τσιγάρο, ιντεγκρίνης περισσότερο στο συμβατικό τσιγάρο και Rho GTPασών σε τριπλάσιο ποσοστό στο συμβατικό σε σχέση με το ηλεκτρονικό Αρνητική επίδραση στη λειτουργία του ογκοκατασταλτικού γονιδίου TP53 Απορρύθμιση έκφρασης RNA σε ποσοστό διπλάσιο συμβατικό τσιγάρο σε σχέση με το ηλεκτρονικό Μη κωδικοποιητικά RNAs: κακοήθη εξαλληγή και προκαρκινικές βλάβες.
Wisniewski et al ¹⁶	<i>In vitro</i> μελέτη σε κυτταρικές σειρές δυσπλαστικών κερατινοκυττάρων	<ul style="list-style-type: none"> Παραγωγή FASN σε δυσπλαστικά κερατινοκύτταρα στόματος, ενεργοποίηση EGFR και μετανάστευση κυττάρων.
Bustamante et al ¹⁷	Μοριακή μελέτη για την έκκριση της NNN σε δείγματα σάλιου και ουρίνης χρηστών ηλεκτρονικού και συμβατικού τσιγάρου και σε μη καπνιστές.	<ul style="list-style-type: none"> Ενδογενής έκκριση NNN σε χαμηλά επίπεδα και μάλιστα σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με χρήση συμβατικού. Πιθανή συμμετοχή στον καρκίνο του στοματοφάρυγγα Αναγκαίες περισσότερες έρευνες σε δείγματα σάλιου
Ganapathy et al ¹⁰	<i>In vitro</i> μελέτη σε κυτταρικές σειρές φυσιολογικών επιθηλιακών κυττάρων από πνευμονικό βρόγχο, καθώς και δυσπλαστικών και καρκινικών κύτταρων του στοματικού βλεννογόνου.	<ul style="list-style-type: none"> Καταστολή αντιοξειδωτικών μηχανισμών. Βλάβη του DNA εξαρτώμενη από τη δόση, ανεξάρτητη της συγκέντρωσης νικοτίνης και σημαντικά μικρότερη από αυτή που προκαλείται από τον καπνό του συμβατικού τσιγάρου -όπως μετρήθηκε από το α-PADDA- και ισάξια ή ελαφρώς μεγαλύτερη από αυτή του καπνού σύμφωνα με την 8-oxodG. Ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης κινδύνου καρκινογένεσης
Yu et al ¹⁸	<i>In vitro</i> έρευνα σε κυτταρικές σειρές φυσιολογικών και καρκινικών κερατινοκυττάρων	<ul style="list-style-type: none"> Θραύση DNA, κυτταρικός θάνατος και μειωμένος χρόνος ζωής φυσιολογικών και νεοπλασματικών κυττάρων – ανεξάρτητος από την ποσότητα της νικοτίνης Ανάγκη περαιτέρω μελέτης
Rouabhia et al ¹⁹	<i>In vitro</i> έρευνα σε επιθηλιακά κύτταρα ούλων	<ul style="list-style-type: none"> Μορφολογικές αλλαγές κυττάρων Αύξηση LDH, δραστηριότητας κασπάσης-3 και ποσοστού αποπτωτικών επιθηλιακών κυττάρων Ελλιπής αναφορά σε πιθανή συσχέτιση με λευκοπλάκια και ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα
Ji et al ²⁰	<i>In vitro</i> έρευνα σε φυσιολογικά κερατινοκύτταρα στόματος	<ul style="list-style-type: none"> Οξειδωτικό στρες και μοριακές αλλαγές Πιθανή κυτταροτοξική δράση
Welz et al ¹¹	<i>In vitro</i> έρευνα σε υγιή επιθηλιακά κύτταρα του στοματοφάρυγγα	<ul style="list-style-type: none"> Μείωση χρόνου ζωής κυττάρων Υγρά με γέυση φρούτων: μεγαλύτερη κυτταροτοξικότητα και θραύση DNA συγκριτικά με γέυση καπνού. Πιθανό αίτιο ανάπτυξης ακανθοκυτταρικού καρκινώματος στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου
Bardellini et al ²¹	Προοπτική μελέτη	<ul style="list-style-type: none"> Μη στατιστικά σημαντική διαφορά αναφορικά με την ανάπτυξη λευκοπλάκιας και ακανθοκυτταρικού καρκινώματος
Franco et al ²²	Προοπτική μελέτη	<ul style="list-style-type: none"> Ηλεκτρονικό τσιγάρο: δεν αποτελεί κίνδυνο για τη στοματική κοιλότητα Πιθανό εναλλακτικό μέσο για διακοπή καπνίσματος

Πίνακας 2 Σύνοψη αποτελεσμάτων για τον ναργιλιέ

Συγγραφέας & έτος	Τύπος μελέτης	Αποτελέσματα
Akl et al ²³	Συστηματική ανασκόπηση	<ul style="list-style-type: none"> Αδυναμία αξιολόγησης του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του στόματος
Waziry et al ²⁴	Συστηματική ανασκόπηση και Μετανάληση	<ul style="list-style-type: none"> Πιθανή συσχέτιση ναργιλιέ και καρκίνου του στόματος
Patil et al ²⁵	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	<ul style="list-style-type: none"> Ναργιλιές: συσχέτιση με μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου
Javed et al ²⁶	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	<ul style="list-style-type: none"> Κίνδυνος προκαρκινικών βλαβών και καρκίνου του στόματος: λόγω μεγαλύτερης περιεκτικότητας σε αιθευδικές ενώσεις και πίσσα συγκριτικά με το συμβατικό τσιγάρο.
Zaid et al ²⁷	<i>In vitro</i> μελέτη μεταξύ ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων, λευκοπληκικών, βλαβών ομαλού λειχήνα και φυσιολογικών κυττάρων του βλεννογόνου καπνιστών και μη καπνιστών	<ul style="list-style-type: none"> Συχνότερη υπερέκφραση p53 στους καπνιστές ναργιλιέ
Amer et al ²⁸	Ανοσοϊστοχημική μελέτη	<ul style="list-style-type: none"> Συχνότερη υπερέκφραση p53 στους καπνιστές ναργιλιέ
Patil et al ²⁹	<i>In vitro</i> έρευνα σε φυσιολογικά ανθρώπινα κερατινοκύτταρα του στόματος	<ul style="list-style-type: none"> Ανάγκη περαιτέρω μελέτης της επίδρασης του ναργιλιέ στα εξώνια του γωνιδιώματος και στο μεταγραφικό RNA
Al-Amad et al ³⁰	Αναδρομική μελέτη ασθενών με καρκίνο του στόματος στην Ιορδανία	<ul style="list-style-type: none"> Θετική συσχέτιση μεταξύ χρήσης ναργιλιέ και εμφάνισης ακανθοκυτταρικού καρκινώματος σε νεαρότερη ηλικία Ναργιλιές είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου του στόματος.
Chaoutani et al ¹²	Κριτική	<ul style="list-style-type: none"> Ταύτιση τσιγάρου με ναργιλιέ θεωρώντας ότι ο ναργιλιές προκαλεί καρκίνο του στόματος Συμβατικό τσιγάρο και ναργιλιές: διαφορετική χημική σύσταση Διαφορετικοί τύποι ναργιλιέ: όχι διάκρισή τους στις έρευνες

αποδείχθηκε ότι το τελευταίο επάγει το οξειδωτικό στρες στα στοματικά κερατινοκύτταρα. Καταδείχθηκε ότι τα περιέχοντα νανοσωματίδια και χημικά μειώνουν τα επίπεδα της γλυουταθειόνης, ενώ προκαλούν οξειδωτικό στρες, που συντελεί σε μοριακές αλλοιώσεις και κυτταροτοξικότητα. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι για την κυτταροτοξικότητα ενοχοποιούνται τα συστατικά του ηλεκτρονικού τσιγάρου, χωρίς ωστόσο να είναι βέβαιο. Επιπλέον, στην *in vitro* έρευνα των Welz et al¹¹ υγιή επιθηλιακά κύτταρα του στοματοφάρυγγα εκτέθηκαν σε διαφορετικά είδη υγρών σε τρεις διαφορετικές αραιώσεις. Όλα τα υγρά προκάλεσαν σημαντική μείωση του χρόνου ζωής των κυττάρων και τα υγρά με γέυση φρούτων εμφάνισαν μεγαλύτερη κυτταροτοξικότητα και θραύση στο DNA συγκριτικά με αυτό με τη γέυση καπνού. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η πιθανότητα ανάπτυξης ακανθοκυτταρικού καρκινώματος στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου από τα υγρά του τσιγάρου δεν πρέπει να αποκλείεται, αλλά όπως και στην έρευνα των Ji et al²⁰ δεν προκύπτει πλήρης συσχέτιση του ηλεκτρονικού τσιγάρου και της καρκινογένεσης.¹¹ Τέλος, στην προοπτική μελέτη των Bardellini et al²¹ συγκρίθηκαν πρώην καπνιστές συμβατικού τσιγάρου με καπνιστές ηλεκτρονικού τσιγάρου και δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική δια-

φορά αναφορικά με την ανάπτυξη λευκοπληκίας και ακανθοκυτταρικού καρκινώματος. Επίσης, στην προοπτική μελέτη των Franco et al,²² όπου έγινε σύγκριση πρώην καπνιστών που διέκοψαν πριν από 6 μήνες το κάπνισμα με καπνιστές ηλεκτρονικού και συμβατικού τσιγάρου εκτιμήθηκε ότι το ηλεκτρονικό τσιγάρο δεν αποτελεί κίνδυνο για τη στοματική κοιλότητα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτικό μέσο στην προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος, αν και, όπως και η ίδια η έρευνα υποστηρίζει, στη βιβλιογραφία υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν το αντίθετο.

Ναργιλιές

Στη συστηματική ανασκόπηση των Akl et al²³ για την επίδραση του ναργιλιέ στην υγεία τονίζεται η αδυναμία αξιολόγησης του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του στόματος. Στη συστηματική ανασκόπηση και μετανάληση των Waziry et al²⁴ συγκρίθηκε η πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του στόματος μεταξύ καπνιστών ναργιλιέ, καπνιστών τσιγάρου και μη καπνιστών επιβεβαιώθηκε πιθανή συσχέτιση ναργιλιέ και καρκίνου του στόματος με σχετικό κίνδυνο (odds ratio), αυξημένο κατά 4,17 φορές. Επιπροσθέτως, στην ανασκόπηση των Patil et al²⁵ βρέθηκε ότι η χρήση ναργιλιέ συσχετίζεται με μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο εμφάνι-

σης καρκίνου, από 2,73 ως 4,20 φορές. Στην ανασκόπηση των Javed et al,²⁶ ο κίνδυνος ανάπτυξης προκαρκινικών βλαβών και καρκίνου του στόματος στους καπνιστές ναργιλέ συσχετίζεται με τη μεγαλύτερη περιεκτικότητά του σε αιθευδικές ενώσεις και πίσσα συγκριτικά με το συμβατικό τσιγάρο. Αναφορικά με τις *in vitro* μελέτες, οι Zaid et al²⁷ παρατήρησαν συχνότερη υπερέκφραση της πρωτεΐνης p53 στους καπνιστές ναργιλέ, την οποία απέδωσαν σε μετάλλαξη του γονιδίου. Ανάλογα ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης των Amer et al²⁸ για την p53 μεταξύ καπνιστών τσιγάρου ή/και ναργιλέ, σε σχέση με μη καπνιστές. Στην *in vitro* έρευνα των Patil et al²⁹ ελέγχθηκαν οι μοριακές μεταβολές σε φυσιολογικά ανθρώπινα κερατινοκύτταρα του στόματος ύστερα από χρόνια έκθεση στον καπνό του ναργιλέ. Συμπεραίνεται ότι απαιτείται περαιτέρω έλεγχος αυτών των αλληλογιών στον ασθενή με ιστορικό χρήσης ναργιλέ, για να διαπιστωθεί η κλινική τους σημασία και ο ρόλος τους στην ογκογένεση. Στην αναδρομική μελέτη των Al-Amad et al³⁰ ασθενείς με καρκίνο του στόματος στην Ιορδανία ερωτήθηκαν σχετικά με τη συχνότητα χρήσης συμβατικού τσιγάρου, ναργιλέ και οίονοπνεύματος, ενώ λήφθηκε υπόψη και η συσχέτιση μεταξύ ηλικίας και των παραγόντων κινδύνου. Διαπιστώθηκε ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ χρήσης ναργιλέ και εμφάνιση ακανθοκυτταρικού καρκινώματος σε νεότερη ηλικία και ότι ο ναργιλές είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου του στόματος. Τέλος, στην κριτική των Chaoutani et al¹² υπογραμμίζεται ότι το συμβατικό τσιγάρο και ο ναργιλές είναι από χημική άποψη εντελώς διαφορετικά και ότι όλοι οι τύποι ναργιλέ δεν είναι ίδιοι, στοιχεία που σε πολλές μελέτες δεν λαμβάνονται υπόψη. Το άρθρο προτείνει να ληφθούν υπόψη όλα τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της μεθόδου σε επόμενες μελέτες.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση αναζητήθηκαν πληροφορίες για τη σχέση του ηλεκτρονικού τσιγάρου και του ναργιλέ με την ανάπτυξη λευκοπλάκας και ακανθοκυτταρικού καρκινώματος του στόματος. Για το ηλεκτρονικό τσιγάρο προκύπτει πως απελευθερώνει μέταλλα, μερικά με αποδεδειγμένα καρκινογόνα δράση, σε ποσότητα μεγαλύτερη από ό,τι το συμβατικό τσιγάρο.¹⁴ *In vitro* σε κύτταρα στοματικού βλεννογόνου από καπνιστές ηλεκτρονικού τσιγάρου παρατηρείται ενεργοποίηση κρίσιμων μοριακών μονοπατιών, όπως του Wnt/Ca⁺ σε μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με καπνιστές συμβατικού τσιγάρου και των Rho GTPασών σε βαθμό ανάλογο με τους καπνιστές συμβατικού τσιγάρου, καθώς και δυσλειτουργία του ογκοκατασταθτικού γονιδίου TP53, αν και σε βαθμό μικρότερο από ό,τι στους καπνιστές συμβατικού τσιγάρου.¹⁵ Διαπιστώνεται επίσης πως το ηλεκτρονικό τσιγάρο μέσω της νικοτίνης που περιέχει προάγει τη μετανάστευση δυσπλαστικών κερατινοκυττάρων του στόματος μέσω της παραγωγής FASN και της ενεργοποίησης του EGFR,¹⁶ ενώ επάγει και ενδογενή έκκριση της καρκινογόνου νιτροσαμίνης (NNN), αν και σε ση-

μαντικά μικρότερα ποσοστά σε σχέση με τους καπνιστές συμβατικού τσιγάρου.¹⁷ Αναφορικά με τη δράση στο DNA, εκχυλίσματα αερολύματος του ηλεκτρονικού τσιγάρου προκαλούν βλάβη του DNA παρόμοια ή ελαφρώς μεγαλύτερη από αυτή του συμβατικού καπνού,¹⁰ θραύση του DNA και κυτταρικό θάνατο¹⁸ ή απόπτωση.¹⁹ Επίσης, επάγουν οξειδωτικό στρες στα στοματικά κερατινοκύτταρα και προκαλούν κυτταροτοξικότητα.^{11,20} Σε δύο προοπτικές μελέτες δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά αναφορικά με την ανάπτυξη λευκοπλάκας και ακανθοκυτταρικού καρκινώματος μεταξύ πρώην καπνιστών συμβατικού τσιγάρου και καπνιστών ηλεκτρονικού τσιγάρου²¹ και στην ανάπτυξη καρκίνου μεταξύ πρώην καπνιστών που διέκοψαν πριν από 6 μήνες το κάπνισμα, και καπνιστών ηλεκτρονικού ή συμβατικού τσιγάρου.²²

Αναφορικά με τον ναργιλέ, αν και κάποιες μελέτες διαπιστώνουν αδυναμία αξιολόγησης του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του στόματος,^{23,29} άλλες υπολογίζουν πως οι καπνιστές ναργιλέ έχουν πολλαπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του στόματος²⁴ ή καρκίνου κεφαλής και τραχήλου²⁵ συγκριτικά με τους μη καπνιστές ή θετική συσχέτιση μεταξύ χρήσης ναργιλέ και εμφάνισης ακανθοκυτταρικού καρκινώματος σε νεότερη ηλικία, και ότι ο ναργιλές είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου του στόματος.³⁰ Ο κίνδυνος αυτός μπορεί να αποδοθεί στο ότι ο ναργιλές περιέχει αιθευδικές ενώσεις και πίσσα σε μεγαλύτερη ποσότητα από το συμβατικό τσιγάρο.²⁶ Επίσης, διαπιστώθηκε υπερέκφραση της πρωτεΐνης p53 σε καπνιστές ναργιλέ με ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα ή λευκοπλάκας-ομαλό λειχήνα, συγκριτικά με μη-καπνιστές,²⁷ καθώς σε καπνιστές τσιγάρου ή/και ναργιλέ σε σχέση με μη καπνιστές,²⁸ ενδεικτικές μετάλλαξης του γονιδίου p53, η οποία σχετίζεται με την καρκινογένεση στο στοματικό βλεννογόνο. Ωστόσο, όπως και στο ηλεκτρονικό τσιγάρο, τονίζεται η ανάγκη μελετών που να λαμβάνουν υπόψη τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ναργιλέ.¹² Από την ανασκόπηση διαφαίνονται οι περιορισμοί των ερευνών αναφορικά με τη συσχέτιση ηλεκτρονικού τσιγάρου και ναργιλέ με τη λευκοπλάκας και τον καρκίνο του στόματος. Σημαντικός περιορισμός που τονίζεται σε πολλές μελέτες είναι πως το ηλεκτρονικό τσιγάρο έχει πρόσφατα αρχίσει να χρησιμοποιείται ευρέως και δεν έχει μελετηθεί πλήρως και σε βάθος χρόνου. Άλλος περιορισμός είναι η μεγάλη ποικιλία των υγρών και των συστατικών ηλεκτρονικού τσιγάρου και ναργιλέ που κυκλοφορούν στο εμπόριο, καθώς και στο ότι οι κατασκευαστές δεν αναγράφουν επακριβώς τα συστατικά, κυρίως στις περιπτώσεις που συμπεριλαμβάνονται γεύσεις, αν και μία τουλάχιστον μελέτη έχει δείξει πως η γεύση επηρεάζει τη δράση του ηλεκτρονικού τσιγάρου στο βλεννογόνο.¹¹ Προκειμένου να προκύψουν ολοκληρωμένα, συμπεράσματα απαιτείται η διεξαγωγή ερευνών που θα αναζητούν τη συσχέτιση κάθε διαφορετικού σκευάσματος ηλεκτρονικού τσιγάρου με τον καρκίνο του στόματος και ερευνών που θα συγκρίνουν τα αποτελέσματα των διαφορετικών σκευασμάτων μεταξύ τους. Μόνο η εφαρμογή αυστηρών προτύπων και κανονισμών για την παραγωγή και διανομή των ηλεκτρο-

νικών τσιγάρων μπορεί να εξασφαλίσει έγκυρη επιστημονική διερεύνηση και αξιολόγηση της πιθανότητας καρκινογένεσης.^{11,12}

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοληκά, για το ηλεκτρονικό τσιγάρο 9 μελέτες παρέχουν ενδείξεις συσχέτισης με καρκινογένεση, ενώ σε μία ανασκόπηση και δύο προοπτικές κλινική μελέτες δεν επιβεβαιώνεται ανάλογη σχέση. Από το σύνολο των μελετών για τον ναργιλέ, 6 υποστηρίζουν την πιθανή συσχέτισή του με τον καρκίνο του στόματος, ενώ σε 3 μελέτες διευκρινίζεται πως απαιτείται περαιτέρω έρευνα λόγω έλλειψης αποδείξεων. Για την αποσαφήνιση των ευρημάτων απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση, ιδιαίτερα με κλινικές μελέτες, στις οποίες να λαμβάνεται υπόψη η ποικιλία των σκευασμάτων. Ωστόσο, τα έστω ανεπαρκή αυτά ευρήματα υποδηλώνουν πως τα υποκατάστατα του τσιγάρου δεν συνιστούν ασφαλή εναλλακτική λύση και η μόνη ασφαλή και αποτελεσματική λύση παραμένει η διακοπή του τσιγάρου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, SIEGEL R, TORRE L, JEMAL A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Ca Cancer J Clin* 2018,68:394-24.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH OF CANCER, WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Globocan 2018.GCO, Greece, 2018.*
- KUMAR M, NANAVATI R, MODI TG, DOBARIYA C. Oral cancer: Etiology and risk factors: A Review. *J Can Res Ther* 2016,12:458-63.
- RIVERA C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015,8: 11884-94.
- EL-NAGGAR AK, CHAN JK, GRANDIS JR, TAKATA T, SLOOTWEG PJ. WHO classification of Head and Neck tumors. 4th ed. IARC Press, Lyon, 2017.
- NARAYAN TV, SHILPASHREE S. Meta-analysis on clinicopathologic risk factors of leukoplakias undergoing malignant transformation. *J Oral Maxillofac Pathol* 2016, 20:354-61.
- VILLA A, SONIS S. Oral leukoplakia remains a challenging condition. *Oral Dis* 2018, 24: 179-83.
- KITZEN JM, MCCONAHA JL, BOOKSER ML, PERGOLIZZI JV JR, TAYLOR R JR, RAFFA RB. E- cigarettes for smoking cessation: Do they deliver?. *J Clin Pharm Ther* 2019, 44:650-55.
- EUROPEAN COMMISSION. Special Eurobarometer 429. Attitudes of Europeans towards Tobacco and Electronic Cigarettes.1st ed. DG CNECT, European Union, 2015 IN data.europa.eu/euodp/en/home.
- GANAPATHY V, MANYANGA J, BRAME L, MCGUIRE D, SADHASIVAM B, FLOYD E, ET AL. Electronic cigarette aerosols suppress cellular antioxidant defenses and induce significant oxidative DNA damage. *PLOS ONE* 2017, 12: e0177780.
- WELZ C, CANIS M, SCHWENK-ZIEGER S, BECKER S, STUCKE V, IHLER F, ET AL. Cytotoxic and Genotoxic Effects of E-Cigarette Liquids on Healthy Human Mucosal Tissue Cultures of the Oropharynx. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2016, 35:343-54.
- CHAOUACHI K, SAJID KM. A critique of recent hypotheses on oral (and lung) cancer induced by water pipe (hookah, shisha, narghile) tobacco smoking. *Med Hypotheses* 2010, 74:843-46.
- SULTAN AS, JESSRI M, FARAH CS. Electronic nicotine delivery systems: Oral health implications and oral cancer risk. *J Oral Pathol Med* 2018 (Epub ahead of print).
- GAUR S, AGNIHOTRI R. Health Effects of Trace Metals in Electronic Cigarette Aerosols-a Systematic Review. *Biol Trace Elem Res* 2019, 188:295-315.
- TOMMASI S, CALIRI AW, CACERES A, MORENO DE, LI M, CHEN Y, ET AL. Deregulation of Biologically Significant Genes and Associated Molecular Pathways in the Oral Epithelium of Electronic Cigarette Users. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20:738.
- WISNIEWSKI DJ, MA T, SCHNEIDER A. Nicotine induces oral dysplastic keratinocyte migration via fatty acid synthase-dependent epidermal growth factor receptor activation. *Exp Cell Res* 2018, 370:343-52.
- BUSTAMANTE G, MA B, YAKOVLEV G, YERSHOVA K, CHAP T. LE, JENSEN J, ET AL. Presence of the Carcinogen N'-Nitrosonornicotine in Saliva of E-cigarette Users. *Chem Res Toxicol* 2018, 31: 731-38.
- YU V, RAHIMY M, KORRAPATI A, XUAN Y, ZOU AE, KRISHNAN AR, ET AL. Electronic cigarettes induce DNA strand breaks and cell death independently of nicotine in cell lines. *Oral Oncol.* 2016,52:58-65.
- ROUABHIA M, PARK H, SEMLALI A, ZAKRZEWSKI A, CHMIELEWSKI W, CHAKIR J. E-Cigarette Vapor Induces an Apoptotic Response in Human Gingival Epithelial Cells Through the Caspase-3 Pathway: Effect of e-cigarette on epithelial cells. *J Cell Physiol* 2017, 232:1539-47.
- JI EH, SUN B, ZHAO T, SHU S, CHANG CH, MESSADI D, ET AL. Characterization of Electronic Cigarette Aerosol and Its Induction of Oxidative Stress Response in Oral Keratinocytes. *PLOS ONE* 2016, 11: e0154447.

21. BARDELLINI E, AMADORI F, CONTI G, MAJORANA A. Oral mucosal lesions in electronic cigarettes consumers versus former smokers. *Acta Odontol Scand* 2017, 76: 1-3.
22. FRANCO T, TRAPASSO S, PUZZO L, ALLEGRA E. Electronic Cigarette: Role in Primary Prevention of Oral Cancer. *Clin Med Insights Ear Nose Throat* 2016, 9: 7-12.
23. AKL EA, GADDAM S, GUNUKULA SK, HONEINE R, JAOUDE PA, IRANI J. The effects of waterpipe tobacco smoking on health outcomes: a systematic review. *Int J Epidemiol.* 2010, 39:834-57.
24. WAZIRY R, JAWAD M, BALLOUT RA, AL AKEL M, AKL EA. The effects of waterpipe tobacco smoking on health outcomes: An updated systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2017, 46:32-43.
25. PATIL S, AWAN KH, ARAKERI G, ALJABAB A, FERRARI M, GOMES C, ET AL. The relationship of "shisha" (water pipe) smoking to the risk of head and neck cancer. *J Oral Pathol Med* 2019, 48:278-83.
26. JAVED F, ALHARTHI SS, BINSHABAIB MS, GAJENDRA S, ROMANOS GE, RAHMAN I. Toxicological impact of waterpipe smoking and flavorings in the oral cavity and respiratory system. *Inhal Toxicol* 2017, 29:389-96.
27. ZAID K, AZAR-MAALOUF E, BARAKAT C, CHANTIRI M. p53 Overexpression in Oral Mucosa in Relation to Shisha Smoking in Syria and Lebanon. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018, 19: 1879-82.
28. HATEM W. AMER, HEND M. WAGUIH, DALIA H. EL-ROUBY. Development of Field Cancerization in the Clinically Normal Oral Mucosa of Shisha Smokers. *Int J Dent Hyg* 2019, 17:39-45.
29. PATIL S, PATEL K, ADVANI J, SUBBANNAYYA T, RAJAGOPALAN P, BABU N, ET AL. Multiomic analysis of oral keratinocytes chronically exposed to shisha. *J Oral Pathol Med* 2019, 48: 284-89.
30. AL-AMAD SH, AWAD MA, NIMRI O. Oral cancer in young Jordanians: potential association with frequency of narghile smoking. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014, 118:560-65.