

# Utjecaj grijanih duhanskih proizvoda na oralno zdravlje

---

Vlahovec, Klara

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:048147>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 4.0 International](#)/[Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-27**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Klara Vlahovec

# **UTJECAJ GRIJANIH DUHANSKIH PROIZVODA NA ORALNO ZDRAVLJE**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2024.

Rad je ostvaren na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, na Zavodu za oralnu medicinu

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Danica Vidović Juras, dr. med. dent., Zavod za oralnu medicinu, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Ana Alviž, mag. educ. philol. croat.

Lektor engleskog jezika: Jadranka Vlahovec, prof. engleskog jezika i književnosti

Rad sadrži: 46 stranica

šest slika

dvije tablice

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvoran doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihova podrijetla.

## **Zahvala**

Prije svega, želim od srca zahvaliti svojoj mentorici na njezinoj stručnosti, pomoći, savjetima i razumijevanju tijekom pisanja ovog rada.

Neizmjereno sam zahvalna svojoj obitelji, a posebno mami, sestri i bratu koji su uvijek vjerovali u mene, čak i onda kad ja nisam, pružali mi bezuvjetnu ljubav i bili moj najveći oslonac i podrška. Posebnu zahvalu upućujem mojoj baki, koja bi sada bila najponosnija i mojem ujaku, koji me naučio koliko je znanje bitno.

Zahvaljujem i svojim dragim prijateljicama iz grupe i s fakulteta, bez kojih ovi studentski dani ne bi bili isti, kao i prijateljicama izvan fakulteta, koje su mi bile velika podrška tijekom cijelog studija i s povjerenjem pristale biti moji prvi pacijenti.

I konačno, hvala profesorima i doktorici Karolini na znanju i iskustvu stečenima tijekom proteklih šest godina.

## **UTJECAJ GRIJANIH DUHANSKIH PROIZVODA NA ORALNO ZDRAVLJE**

### **Sažetak**

Poznato je da pušenje povećava rizik od oralnih potencijalno malignih poremećaja i karcinoma usne šupljine, a također se smatra rizičnim faktorom za niz drugih oralnih stanja, uključujući paradontne bolesti i različite benigne poremećaje usne šupljine. Iako je prestanak pušenja i dalje najdjelotvorniji način za smanjenje rizika od bolesti povezanih s pušenjem, posljednjih nekoliko godina na tržištu su se pojavili uređaji poput IQOS-a i Glo-a koji zagrijavaju duhan umjesto da ga sagorijevaju, čime se smanjuje količina oslobođenih štetnih tvari. Zbog toga su grijani duhanski proizvodi javnosti predstavljeni kao „zdravija“ alternativa konzumaciji duhana. Uz podršku velikih duhanskih kompanija i agresivne marketinške kampanje, uređaji koji „griju, a ne gore“ osvojili su značajan dio tržišta, posebno među mladim odraslim osobama koje žele smanjiti negativne zdravstvene učinke pušenja, a da se pritom ne odreknu nikotina u potpunosti. Iako grijanje duhana smanjuje izloženost štetnim tvarima, dosadašnje su studije pokazale da aerosol tih alternativnih uređaja i dalje sadrži nikotin i niz drugih štetnih supstanci koje mogu negativno utjecati na usnu šupljinu. Važno je naglasiti da grijani duhanski proizvodi, poput IQOS-a, nisu bez rizika za oralno zdravlje te će daljnja istraživanja biti ključna za potpuno razumijevanje njihovih dugoročnih učinaka.

**Ključne riječi:** pušenje; nikotin; oralno zdravlje; grijanje; aerosoli; neoplazme u ustima

## **EFFECTS OF HEATED TOBACCO PRODUCTS ON ORAL HEALTH**

### **Summary**

Smoking is known to increase the risk of oral potentially malignant disorders and oral cancer, and it is also considered a risk factor for several other conditions, including periodontal diseases and various benign oral mucosal disorders. While quitting smoking remains the most effective way to reduce the risk of smoking-related diseases, devices like IQOS and Glo, which heat tobacco instead of burning it, have emerged in recent years, reducing the release of harmful substances. For this reason, heated tobacco products have been presented to the public as a "healthier" alternative to tobacco consumption. Supported by large tobacco companies and aggressive marketing campaigns, these devices, which "heat but do not burn," have captured a significant share of the market, particularly among young adults who want to reduce the negative health effects of smoking without completely giving up nicotine. Although heating tobacco in IQOS reduces exposure to some harmful substances, studies have shown that the aerosol from these alternative devices still contains nicotine and several other harmful substances that can negatively affect the oral cavity. It is important to emphasize that heated tobacco products like IQOS are not without risks to oral health, and further research will be crucial to fully understand their long-term effects.

**Keywords:** smoking; nicotine; oral health; heating; aerosols; oral neoplasms

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Grijani duhanski proizvodi .....	3
1.1.1. Povijest razvitka .....	3
1.1.2. Vrste uređaja .....	4
1.1.2.1. IQOS.....	4
1.1.2.2. Glo.....	5
1.1.2.3. Električne cigarete.....	5
1.1.3. Izgaranje duhana u konvencionalnim cigaretama .....	6
1.1.4. Grijanje duhana u alternativnim uređajima .....	6
1.1.5. Usporedba sastava dima cigarete i aerosola grijanih duhanskih proizvoda .....	7
1.1.5.1. Količina nikotina u aerosolu .....	9
1.1.5.2. Količina karbonilnih spojeva u aerosolu .....	9
1.1.5.3. Količina reaktivnih vrsta kisika u aerosolu .....	10
1.2. Posljedice konzumacije duhanskih proizvoda .....	10
1.2.1. Palatitis (stomatitis) nicotina .....	10
1.2.2. Oralni potencijalno zloćudni poremećaji i maligna transformacija .....	10
1.2.2.1. Oralna leukoplakija .....	11
1.2.2.2. Oralna eritroplakija .....	13
1.2.2.3. Oralni lihen planus .....	13
1.2.2.4. Oralne lihenoidne lezije.....	14
1.2.2.5. Oralna submukozna fibroza.....	15
1.2.2.6. Aktinički heilitis.....	16
1.2.2.7. Nepčane lezije kod obrnutih pušača .....	16
1.2.2.8. Diskoidni eritematozni lupus .....	17
1.2.2.9. Oralna reakcija presatka protiv primatelja.....	17

1.2.2.10. Kongenitalna diskeratoza .....	18
1.2.3. Oralni karcinom .....	18
2. UTJECAJ GRIJANIH DUHANSKIH PROIZVODA NA ORALNO ZDRAVLJE .....	21
2.1. Utjecaj na količinu i sastav sline .....	22
2.2. Utjecaj na pojavu halitoze.....	23
2.3. Utjecaj na pojavu oralne kandidijaze .....	23
2.4. Utjecaj na pojavu intraoralnih lezija .....	24
2.5. Utjecaj na razvitak malignih promjena sluznice .....	24
2.6. Utjecaj na razvoj leukoplakije.....	25
2.7. Utjecaj na razvoj eritroplakije .....	25
2.8. Utjecaj na razvoj oralnog lihen planusa .....	26
2.9. Utjecaj na oralnu mikrofloru.....	26
2.10. Utjecaj na parodont.....	26
3. RASPRAVA .....	28
4. ZAKLJUČAK .....	32
5. LITERATURA.....	34
6. ŽIVOTOPIS.....	45



## **Popis skraćenica**

SZO – engl. *World Health Organization*, hrv. Svjetska zdravstvena organizacija

HTP – engl. *heated tobacco products*, hrv. grijani duhanski proizvodi

HNB – engl. *Heat-not-burn*

NGP – engl. *next generation products*

PMI – *Philip Morris International*

BAT – *British American Tobacco*

JTI – *Japan Tobacco International*

EC – engl. *electronic cigarette*, hrv. električna cigareta

RJR – *RJ Reynolds*

IQOS – *I Quit Ordinary Smoking*

ENDS – engl. *electronic nicotine delivery system*, hrv. elektronski sustav za ispuštanje nikotina

HCI – engl. *Health Canada Intense*

ISO – engl. *International Organization for Standardization*, hrv. Međunarodna organizacija za standardizaciju

OPMD – engl. *oral potentially malignant disorders*, hrv. oralni potencijalno zloćudni poremećaji

OL – oralna leukoplakija

OE – oralna eritroplakija

OLP – oralni lihen planus

OSF – oralna submukozna fibroza

DLE – engl. *discoid lupus erythematosus*, hrv. diskoidni eritematozni lupus

GVHD – engl. *graft versus host disease*, hrv. reakcija presatka protiv primatelja

HCV – hepatitis C virus

HPV – humani papiloma virus

DNA – engl. *deoxyribonucleic acid*, hrv. deoksiribonukleinska kiselina

THS – *tobacco heating system*

BOP – engl. *bleeding on probing*, hrv. krvarenje pri sondiranju

PD – engl. *pocket depth*, hrv. dubina sondiranja

CAL – engl. *clinical attachmet level*, hrv. klinička razina pričvršćivanja

FDA – engl. *Food and Drug Administration*, hrv. Agencija za hranu i lijekove

## **1. UVOD**

Širenjem svijesti o štetnosti i posljedicama pušenja diljem svijeta, na tržištu su se pojavili alternativni oblici pušenja čija se konzumacija posljednjih godina vrlo brzo proširila populacijom. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) grijani duhanski proizvodi, na engleskom *heated tobacco products* (HTP), griju duhan bez izgaranja, čime se proizvodi aerosol koji sadrži nikotin i druge štetne kemikalije (1). Koncept *Heat-not-burn* proizvoda (HNB) temelji se na tome da zagrijavanjem duhana dolazi do smanjenog stvaranja mnogih štetnih i potencijalno štetnih spojeva, uz zadržavanje prihvatljivog osjetilnog iskustva za pušače (2). Prema duhanskim kompanijama ovaj oblik konzumiranja nikotina dovodi do manjeg unosa štetnih tvari, za razliku od konzumiranja konvencionalnih cigareta, kod kojih dolazi do izgaranja duhana na visokoj temperaturi, što nije u potpunosti potkrijepljeno znanstvenim dokazima (1). Prvi zajednički naziv tih proizvoda bio je „Proizvodi sljedeće generacije“ ili engl. *Next generation products* (NGP). Ovaj naziv koristile su sve velike nacionalne duhanske kompanije, poput *Philip Morris International* (PMI), *British American Tobacco* (BAT) i *Japan Tobacco International* (JTI) (3). Od 2022. SZO se počinje koristiti novim zajedničkim nazivom za ove proizvode – „Novi duhanski i nikotinski proizvodi u nastajanju“ (3). Ti uređaji nude mogućnost samostalnog uključivanja i isključivanja čime je korisniku omogućena kontrola nad količinom udisaja i količinom nikotina koju želi konzumirati, što nije slučaj kod konvencionalnih cigareta (4). Alternativni oblici pušenja su u porastu diljem svijeta jer ih se predstavlja sigurnijim oblikom konzumacije nikotina, što sve više privlači adolescente i odrasle pušače koji nastoje smanjiti konzumaciju ili u potpunosti prestati s pušenjem, ali i bivše pušače (4). Još jedan razlog prelaska na alternativne uređaje je sve veća svijest populacije o povećanom riziku od razvoja kardiovaskularnih, dišnih i oralnih bolesti od konvencionalnog pušenja. Međutim, alternativni uređaji također koriste duhan koji dovodi do promjena oralne sluznice, zubi i njihove potporne strukture. Ta promjena može biti posljedica toplinske i mehaničke iritacije, ali kod tih uređaja ponajviše proizlazi iz kemijske iritacije i molekularnih interakcija štetnih sastojaka koji dovode do upala i potencijalno malignih promjena (5). Zabrinjava činjenica da navedeni proizvodi postaju sve popularniji među mlađom populacijom, a njihovi kratkoročni i dugoročni učinci u usnoj šupljini i organizmu u cijelosti vrlo su slabo istraženi i objavljeni jer se radi o proizvodima koji su se na tržištu pojavili tek početkom 21. stoljeća (4). Konzumacija devet ili manje cigareta dnevno smatra se laganim pušenjem, dok se konzumacija 30 ili više cigareta na dan smatra teškim pušenjem, što dovodi do kardiovaskularnih i plućnih problema, kao i oralnih poremećaja (4). Stomatološki stručnjaci dobro su upoznati s posljedicama koje nastaju konzumiranjem konvencionalnih cigareta, ponajviše s nastajanjem

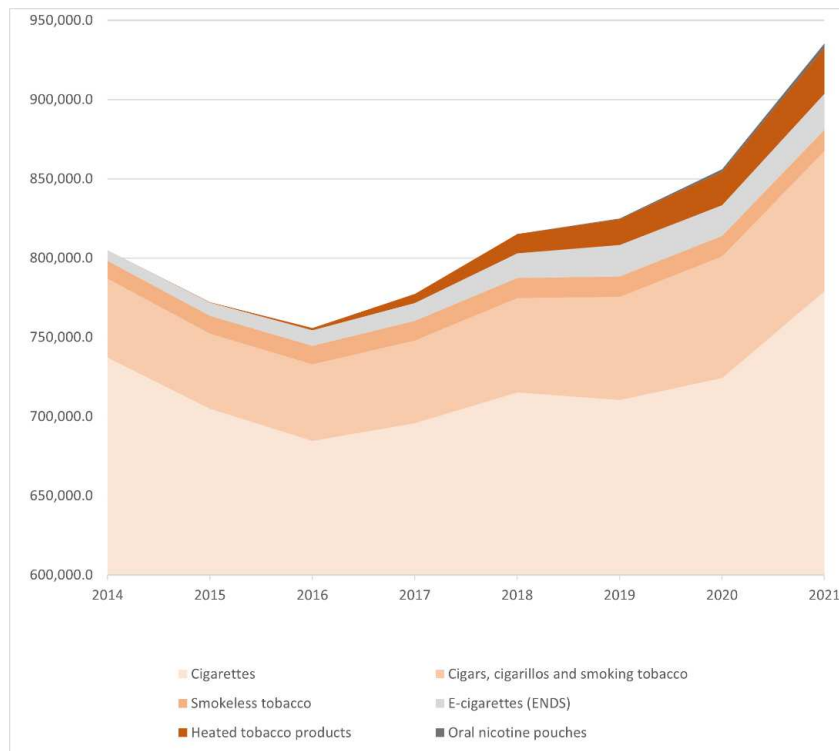
malignih promjena i bolesti parodontnog tkiva (4), no pitanje je treba li se više pozornosti usmjeriti i na moguće posljedice grijanih duhanskih proizvoda na oralno zdravlje.

Cilj ovog diplomskog rada je proučiti dosad provedena istraživanja o utjecaju HTP-a na oralno zdravlje te ih usporediti s posljedicama pušenja konvencionalnih cigareta i električnih cigareta (EC).

## **1.1. Grijani duhanski proizvodi**

### **1.1.1. Povijest razvitka**

Tehnologija grijanih duhanskih proizvoda nije nova. Duhanske kompanije razvile su je već 1980-ih. Godine 1988. američka duhanska kompanija *R.J. Reynolds* (RJR) lansirala je prvi HTP uređaj pod imenom *Premier* u nekoliko američkih gradova. Cilj im je bio proizvesti uređaj koji pruža isto zadovoljstvo i užitak kao konzumacija konvencionalnih cigareta, ali s manje štetnosti za pušače i njihovu okolinu. Uređaj je povučen s tržišta 1989. zbog nezadovoljstva korisnika okusom i mirisom proizvoda. Godine 1996. RJR je proizveo svoj drugi HTP uređaj naziva *Eclipse*, koji su reklamirali pod sloganom „gotovo 90 posto manje pasivnog pušenja“. No, ta tvrdnja je opovrgnuta 2002. godine nakon provedenog neovisnog istraživanja koje je dokazalo da se radi o proizvodu koji je jednako štetan za zdravlje kao i konvencionalna cigareta. Proizvod se nalazio na američkom tržištu do 2014. godine. Godine 1998. PMI je lansirao svoj prvi HTP pod imenom *Accord*, koji su oglašavali kao proizvod koji ima smanjeni utjecaj na pasivne pušače, manje neugodan miris te manje pepela. Proizvod je ostao na tržištu samo do 2006. godine zbog nezadovoljstva korisnika i slabe prodaje. 2014. je godina koja obilježava početak lansiranja novih HTP proizvoda. RJR je predstavio *Revo*, PMI je predstavio *I Quit Ordinary Smoking (IQOS)* uređaj, a 2015. BAT kompanija svoj *iFuse* uređaj, kasnije poznatiji pod nazivom *Glo* (1). Ovi uređaji i dalje su na tržištu, a njihovo korištenje je u sve većem porastu širom svijeta (Slika 1.).



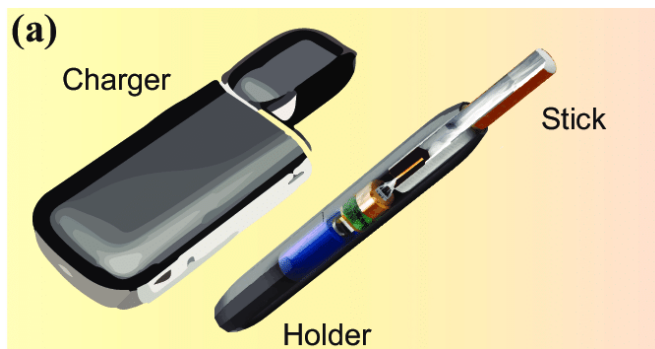
Slika 1. Porast tržišta HTP-a u usporedbi s drugim nikotinskim proizvodima. Preuzeto iz (1).

## 1.1.2. Vrste uređaja

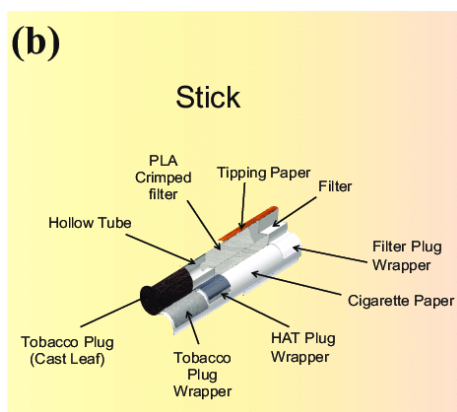
### 1.1.2.1. IQOS

PMI je u drugoj polovici 2014. godine lansirao na tržište IQOS uređaj koji zagrijava duhanske štapiće ili umetke, koji se na tržištu nalaze pod nazivom HEETS, različitih okusa i jačina (1). Sustav se sastoji od triju jedinica: punjača, držača duhanskog umetka i duhanskog umetka/štapića (Slika 2.) (6,7). IQOS i Glo spadaju u kategoriju uređaja koji zagrijavaju duhanske umetke pomoću elektronički kontroliranog grijaćeg elementa, tj. oštrice koja se nalazi izvan ili unutar duhanskog štapića (6). Oštrica je ujedno i senzor temperature koji omogućava zagrijavanje duhanskog štapića do temperature potrebne za oslobađanje nikotina i aroma (7). Nakon uključivanja uređaj „zavibrira“, što znači da je umetak spreman za korištenje, a gasi se nakon maksimalno 14 udisaja ili nakon šest minuta (6,7). IQOS uređaj tvrtke PMI nudi mogućnost korištenja jedne cigarete, dviju ili deset cigareta zaredom bez punjenja, ovisno o vrsti uređaja. HEETS umetak sastoji se od smotuljka duhana s dodanim aditivima, vanjskog i unutarnjeg papira te od triju različitih filtera (Slika 3.). Prvi, unutarnji filter, acetatna je cijev koja drži konstrukciju umetka, zatim slijedi srednji filter napravljen od polilaktične kiseline, odnosno škroba ili šećerne trske čija je funkcija smanjiti temperaturu aerosola uklanjanjem viška vodene pare, te vanjski filter građen od celuloza acetata. Arome u HEETS umetcima su zapravo eterična ulja, odnosno njihove supstance monoterpeni. Najčešće korištene arome su

mentol, u velikim dozama i vanilin. Od ostalih supstanci koje čine umetak mogu se pronaći veziva, tj. celuloza i guar guma, zatim humektansi koji održavaju vlažnost poput glicerola i propilen glikola, te voda koja služi kao ovlaživač duhana (7).



Slika 2. Dijelovi IQOS uređaja tvrtke PMI. Preuzeto iz (6).



Slika 3. Dijelovi HEETS duhanskog umetka. Preuzeto iz (6).

### 1.1.2.2. Glo

BAT je 2016. godine lansirao Glo uređaj koji, poput IQOS uređaja, koristi bateriju radi zagrijavanja duhanskih štapića, pod nazivom Neo. Također su razvili karbonski vrh pod nazivom NeoCore. BAT kompanija tvrdila je da je ova vrsta uređaja jednostavnija i praktičnija od PMI-jeva IQOS uređaja. 2023. godine je na tržište pušten novi bezduhanski štapić naziva *Veo*, koji se sastojao od lišća čaja prožetog nikotinom i različitim okusima (1).

### 1.1.2.3. Električne cigarete

EC također spadaju u „alternativni“ oblik pušenja i sastoji se od uređaja na baterije koji sadrži metalni grijaći element od nehrđajućeg čelika, spremnika u kojem se nalazi e-tekućina i

raspršivača, a svojim oblikom podsjećaju na konvencionalnu cigaretu (4,8). E-tekućina može sadržavati različite postotke nikotina i na tržištu je dostupna u više okusa. Od kemikalija, osim aroma, uglavnom sadrži propilen glikol, glicerol, nitrozamine i potencijalno štetne teške metale, aldehide i karbonile (9). EC također koriste elektronski sustav za ispuštanje nikotina (ENDS). Razlika između HTP-a i EC-a je u tome što HTP grije duhanski umetak, a EC zagrijava e-tekućinu (4). Također, EC postaju sve popularnije među korisnicima duhanskih proizvoda, predviđena prodaja do kraja 2024. u Sjedinjenim Američkim Državama je 16,5 milijardi, a o njihovim štetnim posljedicama za sad se malo zna (10,11).

### 1.1.3. Izgaranje duhana u konvencionalnim cigaretama

Izgaranje (gorenje) nastaje kad se pomoću izvora topline, plamenom šibice ili upaljačem, zapali duhan. Da bi došlo do gorenja duhana, moraju biti prisutne tri stvari: gorivo, tj. duhan, zatim kisik i izvor topline (Slika 4.) (12). Temperatura u cigaretama između udisaja iznosi između 600 i 800 stupnjeva, a za vrijeme udisaja naraste i do 900 stupnjeva (Slika 5.) (2). Na tako visokim temperaturama iz duhana se dobivaju energija, pepeo i dim koji sadrži više od 7000 sastojaka različitih kemijskih klasa. Od toga je približno njih 100 klasificirano kao uzroci ili potencijalni uzroci različitih sistemskih bolesti povezanih s pušenjem (6,12).

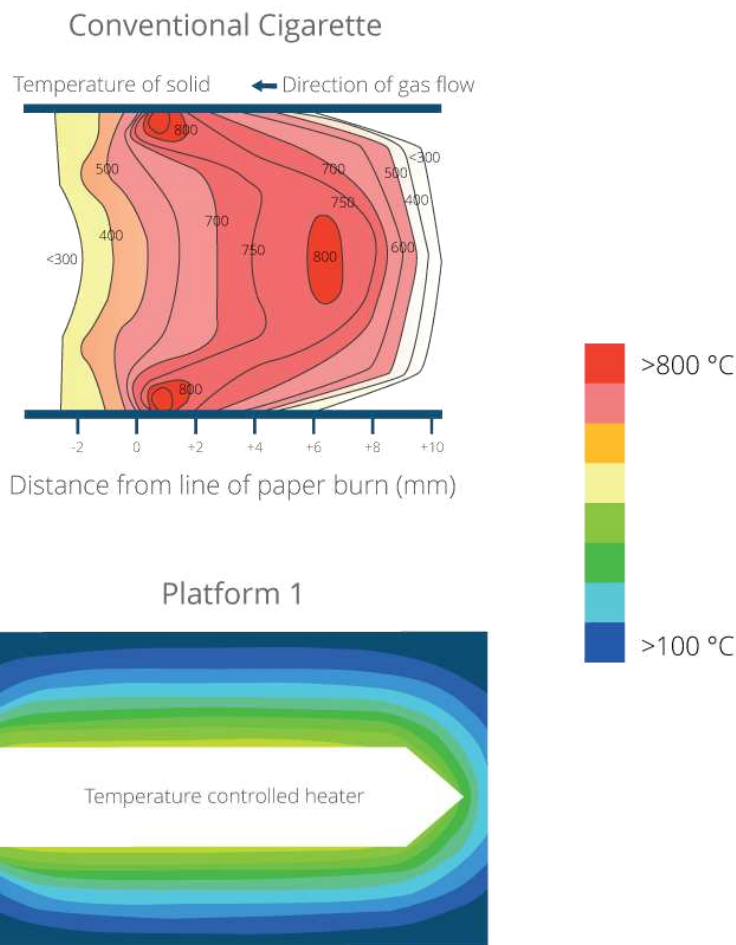


Slika 4. Shema gorenja cigarete i njezini produkti. Preuzeto iz (12).

### 1.1.4. Grijanje duhana u alternativnim uređajima

HNB uređaji dizajnirani su tako da zagrijavanjem duhana dolazi do oslobađanja aerosola koji sadrži nikotin (6). Dokaz da aerosol nastaje grijanjem, a ne izgaranjem, jest činjenica da nastaje i u uvjetima gdje je prisutan samo dušik, bez kisika, za razliku od konvencionalne cigarete kojoj je za gorenje i stvaranje dima potreban kisik (12). Temperatura zagrijavanja ovih uređaja je od 250 do 300 stupnjeva, a najviše može dosegnuti 400 stupnjeva (12), što je gotovo dvostruko niža temperatura nego kod konvencionalnih cigareta (Slika 5.).



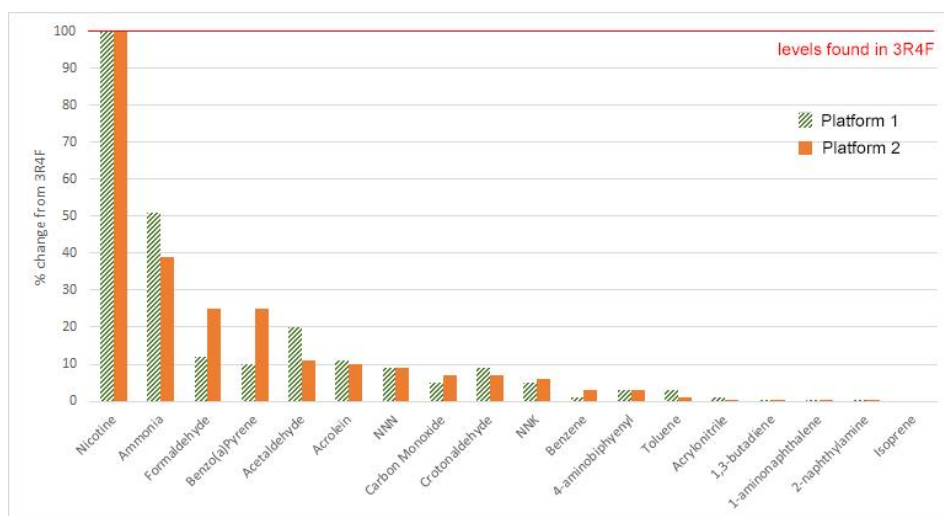


Slika 5. Razlike u temperaturi pri gorenju konvencionalnih cigareta i grijanju HTP-a. Preuzeto iz (2).

### 1.1.5. Usporedba sastava dima cigarete i aerosola grijanih duhanskih proizvoda

Dim cigarete čine krute i tekuće čestice koje se nazivaju faza čestica te one čine suspenziju u plinovitom stanju koja se naziva faza plin-para. Krute čestice uglavnom su sastavljene od molekula na bazi ugljika i kisika. Prema prethodno objašnjenom postupku, dim nastaje tijekom konzumacije zapaljene cigarete procesom izgaranja, pri čemu se oslobodi značajna količina krutih čestica (6). Sastojci poput ugljikova monoksida i aldehida prevladavaju u fazi plin-para, dok nikotin, policiklički aromatski ugljikovodici i nitrozamini dominiraju u fazi čestica. Fenoli i krezoli podijeljeni su između objiju faza (6,13). S vremenom dolazi do koagulacije čestica, a samim time i do smanjena broja čestica dima i povećanja njihova promjera (6). Policiklički aromatski ugljikovodici organski su spojevi dvaju ili više aromatskih prstena benzena, koji su prema Međunarodnoj agenciji za istraživanje raka klasificirani kao kancerogeni jer sasvim sigurno mogu uzrokovati rak kod čovjeka (14). Nitrozamini također spadaju u humane

kancerogene ako se unose u pretjeranim količinama. Najviše se unose konzumacijom duhanskih proizvoda, ali i suhomesnatim proizvodima te prženom i dimljenom hranom (15). Dim cigarete visoko je koncentriran, gustoća mu iznosi  $10^9 - 10^{10}$  čestica/cm<sup>3</sup>. S obzirom na to da aerosol nastaje zagrijavanjem, umjesto izgaranjem (12), razlikuje se od dima klasične cigarete kvantitativno i kvalitativno (6). U aerosolu dominiraju sastojci poput vode, glicerina, nikotina i okusa. Homogenim procesom nukleacije stvaraju se kapljice tekućine koje čine aerosol. S obzirom na to da ne dolazi do procesa izgaranja, a samim time osobe su izložene i nižim temperatura prilikom konzumacije HNB proizvoda, dolazi do smanjenog otpuštanja štetnih sastojaka, koji su u dimu konvencionalne cigarete identificirani kao otrovi i kancerogeni (6). Od ukupne količine čestica u aerosolu voda čini 60 %, glicerol 10 %, a ostali sastojci 10 %. U dimu konvencionalne cigarete 30 % je voda, 5 % je glicerol, a ostali sastojci čine više od 55 % (6). U usporedbi kemijskog sastava dima konvencionalne cigarete i aerosola HTP platforme 1 i 2 predstavljaju mehanizam grijanja duhana, bez izgaranja, a 3R4F dim konvencionalne cigarete koja izgara (Slika 6.) (2). 3R4F Kentucky cigareta predstavlja referentnu cigaretu koja se koristila za usporedbu pri toksikološkim istraživanjima duhanskih proizvoda (16). Posljednjih nekoliko godina 3R4F cigareta zamijenjena je 1R6F referentnom cigaretom, koja je po svojem sastavu vrlo slična 3R4F cigareti (6,16). Za usporedbu sastava dima i aerosola koriste se standardizirani režimi puhanja, od kojih najčešće *Health Canada Intense* (HCI) režim i Međunarodna organizacija za standardizaciju (ISO) režim, prema preporuci SZO-a. HCI/ISO intenzivni režim omogućava najrelevantniju procjenu sastava HNB aerosola i dima konvencionalne cigarete (6).



Slika 6. Graf prikazuje udio određenih čestica u aerosolu HNB proizvoda u usporedbi s dimom konvencionalne cigarete. Preuzeto iz (2).

#### **1.1.5.1. Količina nikotina u aerosolu**

Farsalinos i sur. (17) izmjerili su količinu nikotina oslobođenu iz HTP-a, uspoređujući je s EC-om i konvencionalnim cigaretama. Cilj tog istraživanja bio je izmjeriti odgovara li količina nikotina u aerosolu HTP-a količini u dimu konvencionalnih cigareta, kako bi zadovoljstvo pušača prelaskom na „zdraviji“ oblik konzumacije duhanskih proizvoda ostalo isto. Istraživanje se provodilo na klasičnim i mentol HEETS umetcima te na trima vrstama EC-a u kojima je korištena tekućina s 2 % nikotina, a proizvodi su testirani pomoću HCI režima ispuhivanja. Količina nikotina u aerosolu klasičnog HEETS-a iznosila je  $1,40 \pm 0,16$ , a mentol HEETS-a  $1,38 \pm 0,11$  mg u 12 udisaja te se nije značajno mijenjala produljenjem trajanja udisaja. Konvencionalna cigareta isporučila je  $1,99 \pm 0,20$  mg po jednoj cigareti. Salman i sur. (18) također su istražili količinu slobodne baze nikotina u aerosolu IQOS uređaja, u usporedbi s dimom konvencionalnih cigareta Marlboro Red, koristeći se dvama digitalnim strojevima za mjerenje ispuhivanja: HCI-om i ISO-om. Izmjerena je gotovo ista količina nikotinskih slobodnih baza u HTP-u i konvencionalnim cigaretama.

#### **1.1.5.2. Količina karbonilnih spojeva u aerosolu**

Farsalinos i sur. (19) istražili su emisiju karbonilnih spojeva u 12 udisaja običnog i mentol HEETS umetka u usporedbi s EC-om i Marlboro Red konvencionalnom cigaretom. HCI režimom izmjerili su da HNB uređaji grijanjem jednog umetka emitiraju 5,0 – 6,4  $\mu\text{g}$  formaldehida, 144,1 – 176,7  $\mu\text{g}$  acetaldehida, 10,4 – 10,8  $\mu\text{g}$  akroleina, 11,0 – 12,8  $\mu\text{g}$  propionaldehida i 1,9 – 2,0  $\mu\text{g}$  krotonaldehida. Kod EC-a je u 12 udisaja izmjereno 0,5 – 1,0  $\mu\text{g}$  formaldehida, 0,8 – 1,5  $\mu\text{g}$  acetaldehida i 0,3 – 0,4  $\mu\text{g}$  akroleina, dok propionaldehid i krotonaldehid nisu izmjereni. To je 85 – 95 % manja emisija karbonilnih spojeva nego kod konvencionalne cigarete. Korištenjem intenzivnijih režima puhanja izmjerene su veće razine formaldehida u HTP-u, no one su i dalje bile od tri do četiri puta niže vrijednosti nego kod konvencionalnih cigareta Marlboro Red. Prema izračunima Salmana i sur. (18), osobe koje dnevno koriste jednu kutiju, tj. 20 HEETS-a, udvostručuju dnevnu izloženost formaldehidu u usporedbi s udisanjem gradskog zraka, dok je izloženost acetaldehidu čak 100 puta veća. Također, mjerenja su pokazala da pušenje konvencionalnih cigareta povećava razinu formaldehida i acetaldehida u usporedbi s udisanjem gradskog zraka, ali za 65 – 70 % više nego pri korištenju IQOS-a.

### **1.1.5.3. Količina reaktivnih vrsta kisika u aerosolu**

Salman i sur. (18) istraživali su količinu reaktivnih vrsta kisika, a rezultati su pokazali da je količina reaktivne kisikove vrste, tj. vodikova peroksida, u IQOS-u  $6,26 \pm 2,72$  nmol, dok je u dimu konvencionalne cigarete iznosila  $46,83 \pm 9,6$  nmol.

## **1.2. Posljedice konzumacije duhanskih proizvoda**

### **1.2.1. Palatitis (stomatitis) nicotina**

Palatitis nicotina javlja se kod kroničnih pušača, zbog čega dolazi do upale malih žlijezda slinovnica na tvrdom nepcu i pojačane keratinizacije oralne sluznice (20). Tvrdo nepce najčešća je lokalizacija jer je direktno izloženo dimu cigarete tijekom pušenja (21). Klinički se uočava sivkastobijeli, hiperkeratotični epitel prožet crvenim točkastim arealima, koje odgovaraju malim žlijezdama slinovnicama. One, zbog nastanka „keratinskog čepa“, imaju onemogućenu normalnu sekreciju (20). Promjene se u većini slučajeva dijagnosticiraju tijekom rutinskog pregleda usne šupljine zbog nedostatka simptoma (20), iako mogu biti prisutni blago peckanje i zadah iz usta (21). Prestanak pušenja dovodi do povlačenja lezije unutar 2 – 4 tjedna (20), uz dobru oralnu higijenu i primjenu otopina za ispiranje usne šupljine po potrebi (21).

### **1.2.2. Oralni potencijalno zloćudni poremećaji i maligna transformacija**

Oralni potencijalno zloćudni poremećaji (OPMD) skupina je poremećaja u usnoj šupljini koju karakterizira povećan rizik za razvoj raka. Zloćudna preobrazba događa se samo u dijela bolesnika s OPMD-om i to ne nužno na mjestu klinički promijenjene sluznice, već na bilo kojem dijelu sluznice usta, dakle i onoj koja klinički izgleda zdravo (22). Dugoročna konzumacija duhanskih proizvoda smatra se etiološkim čimbenikom nekih OPMD-ova te rizičnim čimbenikom za njihovu malignu transformaciju (23). Ostali faktori rizika su spol, mjesto na oralnoj sluznici i vrsta lezije te konzumacija alkoholnih pića (24). Povećani rizik za zloćudnu preobrazbu kod tih bolesnika je doživotan, i to na sluznici usta te gornjeg dijela respiratornog i gastrointestinalnog trakta. U OPMD se ubrajaju oralna leukoplakija (OL), proliferativna verukozna leukoplakija, oralna eritroplakija (OE), oralni lihen planus (OLP), oralne lihenoidne lezije, oralna submukozna fibroza (OSF), aktinički heilitis, nepčane lezije kod obrnutih pušača, diskoidni eritematozni lupus (DLE), oralna reakcija presatka protiv primatelja (GVHD) i kongenitalna diskeratoza (22). Za većinu je potrebno provoditi redovite kliničke kontrole, svakih 3 – 6 mjeseci, po potrebi napraviti kliničke i laboratorijske testove, a biopsiju u slučaju sumnje na malignu alteraciju (22).

### 1.2.2.1. Oralna leukoplakija

Pojam OL prvi je predstavio Ernő Schwimmer u svojoj literaturi 1877. godine (25). Posljednjih 40 godina objavljeno je više definicija, no 2007. godine Suradni centar SZO-a objavio je općeprihvaćenu definiciju. Prema njoj OL je „pretežno bijeli plak upitnog rizika koji isključuje (druge) poznate bolesti ili poremećaje koji ne nose povećani rizik od raka“. Ta definicija ponovo je potvrđena 2020. godine (22). S obzirom na to da se OL dijagnosticira isključenjem ostalih lezija koje joj klinički slične, Carrard i van der Waal sastavili su popis parametara koji mogu pomoći u postavljanju dijagnoze (Tablica 1.) (22). Epidemiologija varira ovisno o populaciji i njihovim štetnim navikama (npr. žvakanje betel oraha u Jugoistočnoj Aziji) (22), a u američkoj i europskoj populaciji prevalencija iznosi između 2,89 % i 3,6 % (25). OL najčešće se javlja kod osoba srednje i starije životne dobi, a žene češće obolijevaju (22). Pušači imaju šest puta veći rizik za razvitak OL-a od nepušača (22). Ako se OL pojavi kod nepušača, govorimo o idiopatskoj OL (26). Ostali rizični čimbenici, uz konzumaciju duhana (dimnog i bezdimnog) i žvakanje betel oraha, jesu konzumacija alkoholnih pića u prevelikim količinama te ultraljubičasto zračenje (za lezije koje su locirane na usnicama) (22). OL se može pojaviti na bilo kojem dijelu oralne sluznice te imati jednu ili više lokalizacija, ali najčešće se nalazi na dnu usne šupljine ili rubu jezika, dok se kod uživatelja betel oraha češće nalazi na bukalnoj sluznici i sluznici usana (22). Histološki gledano, radi se o hiperkeratotičnoj promjeni koja može prijeći u blagu, umjerenu ili tešku displaziju te u karcinom *in situ* (26). OL se klinički dijeli na homogenu i nehomogenu. Obje spadaju u hiperkeratotične promjene koje se ne mogu sastrugati (22). Homogena se manifestira u vidu tankih i glatkih ravnomjerno raspoređenih bijelih plakova, s plitkim pukotinama ili bez njih, rubovi su jasno definirani i u većini slučajeva je asimptomatska (22,26). Nehomogena je nepravilnih rubova i teksture te se prema kliničkom izgledu može podijeliti na mrljastu (bijeleg i crvene boje), koja se još naziva i eritroleukoplakija, zatim nodularnu (mali zaobljeni čvorovi crvene ili bijele boje) i verukoznu ili egzofitičnu (naborana ili valovita površina sluznice). Crvenilo u nehomogenom OL-u može ukazivati na kandidijalnu infekciju (22). Proliferativna verukozna leukoplakija smatra se, po novoj klasifikaciji, zasebnim entitetom OL-a. Radi se o progresivnoj promjeni, nepoznate etiologije, koja može zahvatiti jedno veliko područje usne šupljine, ali češće je multifokalna. Javlja se kod žena starije životne dobi na gingivi, bukalnoj sluznici i jeziku (22). S obzirom na to da je OL najčešće bez simptoma (pogotovo homogena), često se otkriva za vrijeme rutinskog pregleda (22,26), iako kod nehomogenog tipa mogu biti prisutni nelagoda, peckanje te osjetljivost na napitke i začinjenu hranu (22). Nehomogena OL također ima i sedam puta veći rizik maligne transformacije od homogene te je rizik pet puta veći kod promjena koje zahvaćaju veće područje

(22,26). Godišnja stopa transformacije OL-a u oralni karcinom iznosi od 0 % do 36,4 %. Postoje faktori rizika koji doprinose malignoj transformaciji OL-a u karcinom pločastih stanica (Tablica 2.) (22). Benigne promjene potrebno je redovito pratiti (metoda „wait and see“) (22) i u slučaju sumnje na displaziju ili karcinom napraviti biopsiju (25). Za lezije s umjerenom do teškom displazijom, koje se nalaze na rizičnim područjima poput dna usne šupljine, ventralne strane jezika, mekog nepca ili orofarinksa, preporučuje se kirurška ili laserska ekscizija. Na ostalim lokacijama nužno je pažljivo praćenje (26).

Tablica 1. Kriteriji za dijagnostiku OL-a prema Carrardu i van der Waalu. Preuzeto iz (22).

Značajka	Uloga i važnost tijekom kliničke dijagnoze OL-a
Dob	OL se rijetko javlja u prvim dvama desetljećima života.
Povijest bolesti	Važna za dijagnozu nekoliko bolesti sličnih OL-u, kao što su oralne manifestacije genodermatoza, sifilis i infekcija virusom humane imunodeficijencije.
Pušenje bilo koje vrste	Češće kod konzumenata duhana.
Simptomi	Većina OL-a je asimptomatska, ali se mogu pojaviti bol ili svrbež.
Početak bolesti	OL nastaje polako, tijekom nekoliko mjeseci ili godina.
Tijek bolesti	Ima stabilan klinički tijek.
Morfologija	
Veličina	Veličina nije relevantna s obzirom na kliničku dijagnozu OL-a.
Boja	Boja može varirati od homogene bijele do mješovitog bijelo-crvenog izgleda.
Tekstura	Tekstura može varirati od glatke, naborane do verukozne. Ulceracije mogu biti pokazatelj malignosti.
Otvrdnuće	Palpacija je vrlo važan alat za pregled, a induracija je znak potencijalne maligne prirode.

Tablica 2. Čimbenici rizika maligne transformacije OL-a. Preuzeto iz (22).

<b>OL – čimbenici rizika za zloćudnu preobrazbu</b>
Nehomogen klinički izgled
Ženski rod

Dugotrajan OL
Idiopatska leukoplakija (kod osoba koje ne puše i ne konzumiraju alkohol)
Mjesto: rub jezika i/ili dno usta
Veličina: > 200 mm <sup>2</sup>
Prisutnost epitelne displazije
Prisutnost <i>Candida albicans</i> (kronična hiperplastična kandidijaza ili kandidijalna leukoplakija)

### 1.2.2.2. Oralna eritroplakija

OE je prema najnovijoj definiciji SZO-a „vatrenocrvena mrlja koja se ne može klinički ili histopatološki okarakterizirati kao bilo koja druga definirana lezija“ (22). Javlja se u srednjoj i starijoj životnoj dobi, a prevalencija iznosi 0,02 – 2 %, što je manje od ostalih OPMD poremećaja te prema najnovijim studijima nema sklonosti prema određenom spolu (22,27). Češća je u populacijama koje imaju veću stopu konzumacije duhanskih proizvoda i alkohola (27,28). OE se klinički uočava kao pojedinačna crvena lezija baršunaste teksture, s nepravilnim, ali dobro definiranim rubovima (22,27). Promjena je mekana na dodir, indurirani rubovi prisutni su samo u slučaju malignosti te je najčešće bez simptoma (22). U slučaju prožetosti crvenih atrofičnih područja bijelim mrljama, radi se o eritroleukoplakiji koja je često simptomatska (bol, peckanje, metalni okus), nepravilnog obrisa i s većim malignim potencijalom (22,27,28). Nedostatak površinskog keratina, smanjenje debljine epitelnog sloja, a samim time i vidljivije vaskularne promjene vezivnog sloja, uzroci su intenzivne crvene boje promjene (22). Lezije najčešće zahvaćaju dno usne šupljine, ventralnu stranu jezika, meko nepce i tonzile (28). OE ima veći rizik za prelazak u planocelularni karcinom od OL-a. Promjene maligno alteriraju u 14 – 50 % slučajeva (22,27). Zbog toga je važna pravovremena dijagnostika i liječenje s kirurškom ekscizijom ili bez nje te je potrebno prestati pušiti i ograničiti konzumaciju alkohola (22).

### 1.2.2.3. Oralni lihen planus

OLP je kronični upalni mukokutani poremećaj posredovan T-limfocitima koji, osim površine sluznice i kože, može zahvatiti i kosu i nokte, a etiopatogeneza mu još nije u potpunosti razjašnjena (29,30). Kožne manifestacije javljaju se na trupu i udovima u obliku ljubičastih papula isprepletenih s bijelim strijama, popraćenih svrbežom (29). OLP ima 1 – 3 % populacije, a najčešće su to žene srednje životne dobi (22,27). SZO je 1978. ubrojila OLP u prekancerozna stanja, a 2005. godine OLP je uvršten u potencijalno zloćudne poremećaje što je potvrđeno na

radionici SZO-a u Ujedinjenom Kraljevstvu 2020. godine (22). Postoji šest kliničkih manifestacija OLP-a, a to su retikularni, plakozni, papularni, anularni, erozivni, ulcerozni i bulozni (27,30). Retikularni oblik najčešće se javlja obostrano, u obliku hiperkeratotičnih Wickhamovih strija te ima najmanji rizik maligne transformacije. Najveću sklonost malignoj alteraciji ima erozivni, a zatim atrofični oblik; oni mogu uzrokovati jaku bol u usnoj šupljini bolesnika, što im otežava gutanje i govor (27). OLP ima dva podtipa: bijeli/keratotični i crveni/eritematozni. Bijeli podtip klinički se manifestira kao homogena, blago izdignuta, hiperkeratotična naslaga, najčešće asimptomatska. Crveni podtip karakterizira atrofija ili eritem uslijed hiperemije oralne sluznice, često je prožet hiperkeratotičnim strijama te je popraćen simptomima (peckanje, bol, nelagoda pri gutanju i govoru). Eritematozni tip zahvaća gingivu, u vidu deskvamativnog gingivitisa (22). OLP obično zahvaća bukalnu sluznicu, jezik (dorzum i lateralnu stranu) i gingivu (22,27). U mnogih bolesnika s OLP-om izmjenjuju se periodi egzacerbacije i remisije svakih nekoliko tjedana ili mjeseci, a kod dijela bolesnika kontinuirano je u remisiji (22). OLP može biti povezan sa sistemskim bolestima poput hepatitisa C (HCV), dijabetesa, hipertenzije i bolesti štitnjače. S obzirom na to da je znanstveno dokazana povezanost HCV-a i OLP-a, savjetuje se napraviti test antitijela na HCV (22). Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkog pregleda, ali po potrebi se, s obzirom na maligni potencijal i za razlikovanje od drugih bolesti, rade i biopsija i patohistološki nalaz (22,29). Stopa maligne transformacije iznosi 2,28 %, a u rizične čimbenike za malignu transformaciju spadaju konzumacija alkohola i duhanskih proizvoda, lokalizacija promjene na jeziku, prisutnost atrofičnih/erozivnih lezija, humani papiloma virus (HPV), HCV i prisutnost aneuploidije (22). Kod asimptomatskih promjena nije potrebno liječenje, već se savjetuje redovita kontrola. Simptomatske promjene zahtijevaju smanjenje upale i ublažavanje simptoma. Simptomi se mogu ublažiti korištenjem lokalnih anestetika poput lidokain gela ili 0,15 % benzidamin hidroklorida u spreju ili kao tekućina za ispiranje usta. Važno je prestati s pušenjem i konzumacijom alkohola i koristiti paste bez natrijeva lauril sulfata (22). Za protuupalno djelovanje koriste se najčešće lokalno primijenjeni kortikosteroidi, a u težim slučajevima primjenjuju se sustavni kortikosteroidi. Dinamika kontrolnih pregleda određuje se individualno za svakog pacijenta, a prosječno je to 2 – 4 puta godišnje. Kontrolira se cjelokupna sluznica usta, a svaka suspektna lezija se bioptira (22,29).

#### **1.2.2.4. Oralne lihenoidne lezije**

Oralne lihenoidne lezije crveno-bijele su lezije unutar usne šupljine s prugastim, retikularnim uzorkom koji podsjeća na OLP. Te lezije mogu se klasificirati kao oralne lihenoidne kontaktne



lezije, lezije izazvane lijekovima i lezije uzrokovane reakcijom na transplantaciju protiv domaćina (22). Oralne lihenoidne kontaktne lezije OLP-u slične klinički i histopatološki, ali one su uzrokovane lokalnom reakcijom preosjetljivosti na dentalne materijale poput amalgama, zlata, nikla ili akrilne smole (22,31). Obično su asimetrične i jednostrane, za razliku od OLP-a koji je simetričan. Dijagnoza se temelji na kliničkim nalazima, a nestanak lezije nakon uklanjanja materijala uzročnika potvrđuje dijagnozu. Biopsija se provodi kod atipičnih kliničkih manifestacija kako bi se isključio malignitet (22). Oralne lihenoidne lezije mogu biti izazvane i mnogim lijekovima, međutim rijetko se pojavljuju u ustima, za razliku od lihenoidnih lezija na koži (22). Ukidanje lijeka uzročnika može dovesti do poboljšanja i povlačenja lezije. Lokalni kortikosteroidi, uz dobru oralnu higijenu i antiseptičke tekućine, mogu pomoći u ublažavanju simptoma (22,32).

#### **1.2.2.5. Oralna submukozna fibroza**

OSF je 2019. godine definiran kao „kronično, prekancerozno i često iscrpljujuće stanje karakterizirano polagano progresivnom fibrozom usne šupljine i orofarinksa“ (22). Većinom se javlja kod stanovnika jugoistočne Azije zbog žvakanja areca tj. betel oraha, koji je Međunarodna agencija za istraživanje raka klasificirala kao kancerogen. Također se koriste i pripravci betel oraha koji sadrže duhan i mnoge druge poznate kancerogene (22,27,33). Arekolin u areca orahu je zaslužan za poticanje fibroblasta i nastanak fibroze u lamini proprijii (27). Uz pušenje i konzumaciju betel oraha, razvitku OSF-a pridonose genetska predispozicija, manjak vitamina i cinka, anemija i hematološki poremećaji (22,27). Češće zahvaća žene, između 40. i 50. godine života, iako su neki slučajevi zabilježeni i kod djece (22). Zbog inhibicije enzima kolagenaze produktima betel oraha i zbog abnormalne aktivacije i proliferacije fibroblasta dolazi do abnormalnog odlaganja kolagena (22,33). Prema kliničkoj manifestaciji, OSF je podijeljen u četiri stadija. U prvom, eruptivnom stadiju, dolazi do pojave vezikula (kasnije ulkusa) uz osjećaj žarenja usne šupljine, sluznica je bljeđe boje, uz moguću pojavu petehija i gubitka elastičnosti. U drugom stadiju nastupa fibroza bukalne i orofaringealne sluznice, tvoreći fibrozne trake, koje se mogu detektirati palpacijom. U trećem stadiju su fibrozne trake prisutne u bilo kojem dijelu usne šupljine, s upalom sluznice ili bez nje. Četvrti stadij ima prisutne sve ranije simptome, uz mogućnost prelaska u karcinom pločastih stanica (22). Simptomi koji se javljaju kod osoba s OSF-om jesu nemogućnost otvaranja usta, promjena boje sluznice usne šupljine, atrofija uvule i gubitak jezičnih papila. Ponekad se javljaju i problemi sa sluhom i govorom (22,33). Stopa zloćudne preobrazbe je između 1 i 9 % (22). Dijagnostički treba ispitati moguće štetne navike i napraviti bojanje

hematoksilin i eozin bojom (22). Sprječavanje nastanka OSF-a postiže se prestankom konzumacije betel oraha i njegovih pripravaka. Steroidi mogu pomoći samo u početnom, upalnom stadiju bolesti, dok antioksidansi, hijaluronidaza i aloe vera mogu ublažiti simptome (34).

#### **1.2.2.6. Aktinički heilitis**

Aktinički heilitis je poremećaj usana koji može postati malignan, a uzrokovan je dugotrajnim izlaganjem Sunčevom zračenju (22,35). Najčešće se javlja kod starijih osoba, ali može se javiti i kod mlađih koji borave na područjima s visokim ultraljubičastim zračenjem, kod radnika na otvorenom ili osoba svjetlije puti (22). Promjene se najčešće nalaze na donjoj usnici. Početni znakovi su crvenilo, ljuštenje, zadebljanje, erozije i pukotine na rubu usnice (22,36). Kasnije dolazi do hiperkeratoze, gubitka elastičnosti i gubi se granica između kože i sluznice usta (22). Stopa alteracije u skvamozni karcinom varira između 3,07 % i 17 % (22). Promjene se dijagnosticiraju kliničkim pregledom, vizualno i palpacijom. Palpacijom se može osjetiti promjena koja je hrapava poput brusnog papira, a vizualno se primjećuje gubitak granice između usnice i okolne kože. Također je potrebno napraviti biopsiju kako bi se potvrdila dijagnoza (22,37). Različite kirurške i nekirurške terapije koriste se pri liječenju, ovisno o kliničkim čimbenicima poput veličine i mjesta lezije te s obzirom na histopatološki nalaz (22). Kirurški zahvati koji se mogu primijeniti u liječenju jesu vermilionektomija, krioterapija, laserska ablacija i elektrokauterizacija. Konzervativni tretmani uključuju lokalnu primjenu imikvimoda, fluorouracila, diklofenaka s hijaluronskom kiselinom i ingenol mebutata (22,36).

#### **1.2.2.7. Nepčane lezije kod obrnutih pušača**

Obrnuto pušenje specifičan je oblik pušenja pri kojem pušači stavljaju upaljeni kraj cigarete u usta i udišu dim što dovodi do termičkih oštećenja (22,38). Takav način pušenja osigurava dulju konzumaciju, pri čemu se često proguta pepeo (22). SZO je te lezije definirao kao „bijeje i/ili crvene mrlje koje zahvaćaju tvrdo nepce kod obrnutih pušača, često obojene nikotinom“ (22). U Indiji je takav način pušenja češći kod žena nego kod muškaraca (38). Palatinalne promjene klinički se mogu manifestirati kao nepravilne sivkasto-bijeje hiperpigmentacije, depigmentacije s blijedim područjima okruženim hiperpigmentacijom, ili kao izrasline visoke 1 – 3 mm s točkicama koje označavaju otvore malih žlijezda slinovnica. Također se mogu pojaviti ulceracije uzrokovane opeklinama palatinalne sluznice, a neke promjene slične OL-u i OE-u (22,38). Dijagnoza se može postaviti ispitivanjem pušačkih navika i na temelju oralnog kliničkog pregleda, ali s obzirom na maligni potencijal, biopsija je ključna jer može pokazati različite stupnjeve displazije ili karcinoma (22). Liječenje se temelji na histološkim nalazima.

Najčešće se radi kirurško uklanjanje lezije, a ovisno o opsegu bolesti, može se raditi i disekcija vrata te primijeniti radioterapija (22).

#### **1.2.2.8. Diskoidni eritematozni lupus**

DLE je kronična upalna bolest koja zahvaća kožu i oralnu sluznicu. Glavni okidači su UV zračenje, lijekovi, radioterapija i pušenje (22). Učestalost DLE-e je 3 – 5 puta veća u azijskim i crnačkim etničkim skupinama u usporedbi s bijelcima, a najčešće pogađa žene (omjer 3:1) (22,39). Oralne lezije javljaju se u 20 % bolesnika s DLE-om, dok su lezije bez zahvaćanja kože rijetke i javljaju se u 10 % slučajeva (22). DLE je najčešće lokaliziran, s promjenama na licu, ušima i vlasištu, ali može zahvatiti i šire područje, uključujući regije iznad i ispod vrata (22). Kožne lezije najčešće se pojavljuju na područjima izloženim suncu u obliku anularnog eritema i folikularne hiperkeratoze (22,39). Promjene poprimaju oblik leptira preko hrpta nosa i obraza te mogu uzrokovati svrbež i peckanje, a kasnije dolazi do stvaranja ožiljaka na zahvaćenim područjima (22,40). Oralne lezije obično zahvaćaju donju usnicu, tvrdo nepce i bukalnu sluznicu. Kliničkim pregledom može se uočiti središnji eritem ili ulceracija, okružena hiperkeratotičnim papulama i teleangiektazijama (22,41). Kod osoba se mogu javiti umor, vrućica i gubitak kilograma (39). Lezije u usnoj šupljini mogu se pojaviti prije kožnih lezija ili bez njih. Ako su prisutni simptomi u ustima, onda su to najčešće peckanje, suhoća, bol i fotoosjetljivost (22,39,41). Iako je maligna transformacija rijetka, karcinomi povezani s DLE-om agresivniji su i skloni recidivima i metastazama (22). Oralne manifestacije DLE-a često se teško razlikuju od OLP-a, no lezije na nepcu znatno su učestalije kod DLE-a, što olakšava dijagnostiku (40). Lokalizirane oralne lezije liječe se lokalnim kortikosteroidima, inhibitorima kalcineurina ili intralezijskim injekcijama kortikosteroida. Kod širenja bolesti koriste se antimalarici, sami ili u kombinaciji sa sistemskim kortikosteroidima. U težim slučajevima koriste se imunomodulatori, oralni retinoidi i/ili imunosupresivi (22,40).

#### **1.2.2.9. Oralna reakcija presatka protiv primatelja**

GVHD je imunološko stanje koje nastaje nakon alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica i javlja se kod 40 – 60 % pacijenata (22,42,43). Postoje akutni i kronični oblici GVHD (22,44). Iako se oralne manifestacije mogu pojaviti kod obaju oblika, one su rjeđe prisutne kod akutnog GVHD-a. Kronični GVHD obično zahvaća kožu, usnu šupljinu, gastrointestinalni sustav, jetru i pluća (22). Kronični GVHD u usnoj šupljini može dovesti do bolesti oralne sluznice, bolesti žlijezda slinovnica i sklerotične bolesti (44). Lezije sluznice klinički se vide kao bijele strije, eritemi i ulkusi, najčešće na bukalnoj sluznici i lateralno na jeziku, a od simptoma su prisutni bol i otežano hranjenje. Sklerotična bolest smanjuje

elastičnost usana i jezika, ograničava otvaranje usta, a teška fibroza može izazvati parodontne defekte i otežati oralnu higijenu (22,42). Liječenje oralnog GVHD-a usmjereno je na ublažavanje simptoma i omogućavanje normalne oralne funkcije. Lokalna terapija topikalnim kortikosteroidima i inhibitorima kalcineurina koristi se za akutni i kronični GVHD. Kod otpornijih lezija mogu se primijeniti intralezijske injekcije kortikosteroida, a za ublažavanje boli mogu se koristiti lokalni anestetici i/ili analgetici (22,44).

#### **1.2.2.10. Kongenitalna diskeratoza**

Kongenitalna diskeratoza je rijetka X-vezana nasljedna bolest koja se nasljeđuje autosomno dominantno ili autosomno recesivno (22). Još se naziva i Zinsser-Engman-Coleov sindrom (45). Ta bolest uzrokuje smanjenu funkciju telomeraze, koja sintetizira telomere, što dovodi do gubitka genetskog materijala i aktivacije staničnih putova, oštećenja deoksiribonukleinske kiseline (DNA) i stanične smrti (22,45). Klinički znakovi javljaju se 5. – 12. godine života, češće kod muškaraca (22,46). Kongenitalna diskeratoza klinički se prikazuje retikularnom atrofijom, hiperpigmentacijom kože i distrofijom noktiju (22,45,47). Bolest se u ustima najčešće manifestira kao OL, kod gotovo 80 % slučajeva. Promjene mogu zahvaćati jezik, bukalnu sluznicu, nepce i gingivu. Promjene na mekim tkivima mogu se javiti u obliku eritema, smeđe pigmentacije te može biti prisutna depapilacija jezika. Od simptoma može biti prisutno peckanje jezika. Osobe s ovom dijagnozom imaju veći rizik za karcinom pločastih stanica glave i vrata, vrata maternice i anogenitalnog područja (22). Dijagnoza se postavlja na temelju obiteljske anamneze, dijagnostičkih kriterija, krvne slike te biopsije koštane srži. Pacijenti s kongenitalnom keratozom zahtijevaju multidisciplinarni pristup pri liječenju (22,47).

#### **1.2.3. Oralni karcinom**

Oralni karcinom spada među najčešće zloćudne tumore. S karcinomima orofarinksa, po učestalosti u svijetu, nalazi se na šestom mjestu (27). U 90 % slučajeva radi se o karcinomu pločastih/skvamoznih stanica oralne sluznice (27,48). Osobe s dijagnozom OPMD-a imaju veći rizik za razvitak ovog karcinoma od onih sa zdravom sluznicom (49). Većinom zahvaća osobe starije od 40 godina, no može se javiti i u ranijoj dobi (27). Češće obolijevaju muškarci, no omjer oboljelih žena i muškaraca mijenja se zbog sve veće konzumacije duhanskih proizvoda među ženskom populacijom (48). Nedostatna educiranost populacije i stomatologa, kao i manjak simptoma u početnoj fazi, dovodi do kasnog otkrivanja bolesti (27). Petogodišnja stopa preživljavanja iznosi 80 % ako se bolest otkrije u I. i II. stadiju. U stadiju III. i IV. iznosi samo oko 40 % (27). U najrizičnije čimbenike za karcinom usne šupljine spadaju konzumacija duhanskih proizvoda, alkohola i žvakanje betel oraha, no razvoju oralnog karcinoma mogu

pogodovati i UV zračenje, kronična trauma i upale oralne sluznice, genetska predispozicija i drugi čimbenici (27,49,50). Osobe koje su podvrgnute transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica imaju 4 – 7 puta veću šansu za razvoj karcinoma usne šupljine (50). Kancerogeni poput nitrozamina i policikličkih aromatskih ugljikovodika, koji se nalaze u duhanu, nakupljaju se u oralnoj sluznici i dovode do ireverzibilnog oštećenja DNA u stanicama, što može dovesti do maligne transformacije (49). Konzumacija alkohola omogućava brži prodor kancerogena u epitel, pa alkohol i pušenje djeluju sinergistički i njihova paralelna konzumacija povećava rizik za razvoj raka usta 15 puta u odnosu na one koji ih ne konzumiraju istovremeno (48,50). Najčešća lokalizacija je dno usne šupljine, rub i ventralna strana jezika, retromolarno područje i prednji nepčani lukovi (50). U početnom stadiju klinički je vidljiva bijela i/ili crvena lezija koja se kasnije može pretvoriti u ulkus s uzdignutim rubovima ili u egzofitičnu masu. Bolest je inicijalno bez jasno izraženih simptoma pa često ostaje nezapažena što dovodi do zakašnjele dijagnoze (48). U kasnijim stadijima bolesti mogu se pojaviti peckanje i bol na zahvaćenom mjestu, otežano žvakanje, gutanje i govor te bol u uhu. Dugotrajna promuklost i utrnutost u području usnica ili lica, također mogu biti znakovi upozorenja (48). Ako se patološke promjene ne povuku u roku dva tjedna, obavezna je biopsija i patohistološki nalaz kako bi se isključio rak usta (27,48). Vizualni klinički pregled i palpacija sluznice usne šupljine ključni su za pravovremenu dijagnostiku oralnog karcinoma. Kliničarima u tome može pomoći i neinvazivna metoda bojenja toluidinskim modrilom (27). Tumori se klasificiraju prema TNM sustavu: T označava veličinu lezije, N lokalne metastaze na vratnim limfnim čvorovima, a M udaljene metastaze (48,51). Postoje četiri faze stadija raka. U I. stadiju tumor je manji od dva centimetra i ne zahvaća limfne čvorove vrata. U II. stadiju tumor je veličine između dva i četiri centimetra i također ne zahvaća limfne čvorove. U III. stadiju tumor je veći od četiri centimetra i zahvaća jedan limfni čvor vrata iste strane, dok IV. stadij označava rak svih veličina, koji zahvaća više limfnih čvorova na jednoj strani vrata, na obje strane vrata ili prisutnost udaljenih metastaza (48). I. i II. stadij najčešće se liječe kirurškim zahvatom i/ili zračenjem, dok je za III. i IV. stadij potreban multidisciplinarni pristup, a moguće terapijske metode uključuju kirurški zahvat, radioterapiju, kemoterapiju i, eventualno, imunoterapiju (49,50,52). Opseg kirurškog zahvata ovisi o veličini, lokalizaciji i uznapredovalosti tumora. Ako se tumor razvio na jeziku, radi se djelomična ili potpuna glosektomija. Zahvaća li bukalnu sluznicu ili usnice, radi se široka ekscizija, a ako je tumor zahvatio kosti lica, radi se maksilektomija ili mandibulektomija. Ako postoje metastaze vratnih limfnih čvorova, obično se radi disekcija vrata (50). Radioterapija može uzrokovati i negativne posljedice poput mukozitisa i gubitka okusa, koje se javljaju u vrijeme zračenja pacijenata, ali su u većini slučajeva reverzibilne. Dugoročne posljedice

zračenja mogu biti trizmus, hiposalivacija, radijacijski karijes i osteoradioneckroza (50,53). Zbog toga s pacijentima koji su pristupili radioterapiji ili kombinaciji radioterapije i kemoterapije treba postupati s velikim oprezom. Osteoradioneckroza najozbiljnija je posljedica izloženosti radioterapiji i rizik je doživotan (54). Kost je eksponirana, često popraćena s boli, parestezijama i zadahom (55). Može se javiti kod osoba zračenih sa 6000 ili više centigreja, što dovodi do oštećenja krvnih žila i hipoksije unutar kosti zbog čega su ti pacijenti izloženi riziku od infekcija i prijeloma čeljusti (54). Trauma uzrokovana vađenjem zubi također može potaknuti osteoradioneckrozu (55). Zbog svega navedenog, nužno je raditi na suzbijanju nastanka ovog raka, a kod pacijenata koji su ga preboljeli, spriječiti njegovo ponovno nastajanje redovitim kontrolama i savjetovanjem prestanka konzumacije rizičnih čimbenika (48).

## **2. UTJECAJ GRIJANIH DUHANSKIH PROIZVODA NA ORALNO ZDRAVLJE**

Pušenje konvencionalnih cigareta među vodećim je uzrocima raka usne šupljine diljem svijeta zbog izloženosti sluznice usne šupljine kancerogenim supstancama koje se nalaze u duhanskom dimu tijekom izgaranja cigarete (8,56). Duhanski dim sadrži nikotin, policikličke aromatske ugljikovodike, nitrozamine, aldehide, fenole, ugljični monoksid i soli teških metala (8). Kako bi se pušačima pomoglo da očuvaju zdravlje i olakšalo s prestankom pušenja, a samim time smanjila i pojava OPMD-a i oralnog karcinoma, na tržište su početkom 21. stoljeća uvedeni EC i HNB, koji su javnosti predstavljeni kao zdraviji način konzumacije nikotinskih proizvoda (1,13,57,58). Iako ne dolazi do izgaranja u alternativnim uređajima, aerosol također sadrži većinu toksičnih tvari kao i dim konvencionalnih cigareta, poput nikotina, nitrozamina i karbonilnih spojeva (formaldehid, akrolein, acetaldehid) (13,57). Toplina dima/aerosola također dovodi do iritacije oralne sluznice što može rezultirati keratinizacijom, hiperkeratozom, atrofijom i metaplazijom, a koje kasnije mogu prijeći u malignitet (5). Trenutno je utjecaj HTP-a na oralno zdravlje vrlo slabo istražen te postoji svega nekoliko studija posvećenih istraživanju utjecaja HNB-a na različite segmente oralnog zdravlja.

## **2.1. Utjecaj na količinu i sastav sline**

Slina je biološka tekućina koja sadrži različite elektrolite, peptide, glikoproteine, lipide i vodu čija je uloga zaštita oralne sluznice, remineralizacija zuba, započinjanje probave te održavanje pH i općenito ravnoteže u usnoj šupljini. Između ostalog, slina prva dolazi u kontakt s duhanom (59–61). Dokazano je da su protok sline i njezin pH smanjeni kod osoba koje konzumiraju duhanske proizvode, zbog čega dugotrajna konzumacija tih proizvoda dovodi do promjena u usnoj šupljini (62). Pušači imaju gustu, mukoznu slinu, a nepušači rijetku, seroznu (59). Hiposalivacija može biti posljedica pušenja, ali i posljedica zračenja glave i vrata, konzumacije lijekova, bolesti žlijezda slinovnica, starenja te subjektivan osjećaj kod pušača (5,63,64). Sever i sur. (5) na Klinici za dentalnu medicinu u Rijeci te na Stomatološkom fakultetu u Rijeci su proveli istraživanje na 60 ispitanika te su proučavali utjecaj *tobacco heating system* (THS-a) na količinu nestimulirane sline. Prema njihovim rezultatima ovaj način konzumacije nikotina dovodi do hiposalivacije, ali u manjem postotku nego što je to slučaj kod pušača konvencionalnih cigareta. Zabilježena su dva slučaja hiposalivacije među korisnicima THS uređaja, u usporedbi s četirima zabilježenim slučajevima kod konvencionalnih pušača, dok u skupini nepušača nije izmjeren ni jedan slučaj hiposalivacije. Subjektivan osjećaj suhih usta prijavilo je četvero od 20 mogućih ispitanika THS skupine pušača, u usporedbi s osmero sudionika iz skupine konvencionalnih pušača, što ukazuje na dvostruko veću pojavnost



subjektivne suhoće usta kod klasičnih pušača. Među nepušačima je zabilježen jedan slučaj subjektivnog osjećaja suhих уста. Mori i sur. (61) istražili su brzinu lučenja sline i količinu enzima laktoferina i lizozima u slini korisnika HNB proizvoda u usporedbi s nepušačima i pušačima konvencionalnih cigareta. Prema njihovim rezultatima korisnici HNB oblika pušenja imaju značajno manju brzinu lučenja sline (1,0 mL/min) u usporedbi s nepušačima (1,4 mL/min) te imaju sniženu koncentraciju laktoferina (3,6 µg/mL) i lizozima (2,3 µg/mL) u usporedbi s nepušačima (laktoferin≈4,5 µg/mL, lizozim≈2,8 µg/mL). Između pušača konvencionalnih i pušača HNB cigareta nije bilo značajne razlike u vrijednostima te su kod obje skupine vrijednosti bile snižene u usporedbi sa skupinom nepušača.

## **2.2. Utjecaj na pojavu halitoze**

Halitoza je naziv za „loš zadah“, najčešće iz usta, koji značajno utječe na kvalitetu života osoba kod kojih se pojavljuje. Pušenje je treći razlog nastanka halitoze, nakon gingivnih i parodontnih bolesti te zadržavanja hrane u ustima (65,66). Dva su načina na koja pušenje dovodi do razvitka halitoze. Prvi način je da neki sastojci iz duhana ulaze u krvotok apsorpcijom kroz oralnu sluznicu i/ili sluznicu plućnih alveola te se onda izdahnu zbog izmjene plinova u plućima, što dovodi do pojačanog intenziteta mirisa izdahnutog zraka, tj. halitoze kod pušača. Drugi način je promjena u sastavu oralne flore, zbog čega dolazi do porasta patogenih bakterija i povećanog nakupljanja biofilma (5,65). Istraživanja pokazuju češću pojavu halitoze kod pušača nego kod nepušača, bez obzira na veću vjerojatnost neprijavlivanja simptoma kod pušača (65). U istraživanju Sever i sur. (5) halitoza je mjerena pomoću osjetne organoleptičke metode. Halitoza je kod THS korisnika zabilježena u 10 slučajeva, isto kao i kod klasičnih pušača, no prema ljestvici od 1 do 5 (0 – nema vidljiva mirisa; 1 – jedva primjetan miris; 2 – blagi, ali jasno uočljiv miris; 3 – umjeren miris; 4 – jak miris; 5 – izrazito neugodan miris), zabilježena je izraženija halitoza kod pušača konvencionalnih cigareta nego kod THS korisnika.

## **2.3. Utjecaj na pojavu oralne kandidijaze**

*Candida albicans* spada među oportunističke gljivične mikroorganizme koji u kombinaciji s pušenjem mogu dovesti do mnogih oralnih bolesti, uključujući maligne promjene usne šupljine. Iako u relevantnoj literaturi stavovi o mogućoj uzročno-posljedičnoj vezi *Candide albicans* i oralnog karcinoma još uvijek nisu usuglašeni (67,68), dvije teorije objašnjavaju povezanost pušenja i gljivične infekcije. Prva teorija je da pušenje uzrokuje oksidativni stres i redoks disfunkciju oralne sluznice, što dovodi do oslabljenog obrambenog mehanizma, pa je sluznica sklonija gljivičnoj infekciji. Druga govori da smanjenje količine sline u usnoj šupljini dovodi do hiposalivacije i smanjena pH vrijednosti sline, što uzrokuje gljivičnu infekciju (5,68). Sever

i sur. (5) su među ispitanicima svih skupina zabilježili samo jedan slučaj oralne kandidijaze kod pušača konvencionalnih cigareta. Među korisnicima HNB uređaja i nepušačima nije zabilježen niti jedan slučaj u 20 ispitanih. Nisu pronađena druga istraživanja koja bi proučavala utjecaj HTP-a na pojavu oralne kandidijaze.

#### **2.4. Utjecaj na pojavu intraoralnih lezija**

Sever i sur. (5) usporedili su pojavnost atrofije sluznice, upale, erozija ili ulceracija, morsikacija i obloženog jezika kod obiju skupina pušača. Broj osoba s erozijama ili ulceracijama bio je nešto veći među THS pušačima nego među konvencionalnim pušačima (tri THS korisnika i jedan konvencionalni pušač). Obloženi jezik također se nešto češće pojavio kod THS korisnika nego kod klasičnih pušača (pet THS korisnika i dva konvencionalna pušača), kao i atrofija sluznice koja je zabilježena kod dva THS korisnika i kod samo jednog konvencionalnog pušača. Upale i morsikacija pojavile su se gotovo podjednako u objema skupinama pušača ili u neznatno većem broju slučajeva kod konvencionalnih pušača. U skupini nepušača nije zabilježena ni jedna navedena promjena.

#### **2.5. Utjecaj na razvitak malignih promjena sluznice**

Kako je spomenuto, alternativni uređaji, slično kao i tradicionalne cigarete, emitiraju štetne tvari, poput karbonilnih spojeva (acetaldehid, akrolein, formaldehid), nitrozamina i policikličkih aromatskih ugljikovodika, ali uglavnom u nižim koncentracijama (13,57). Akumulacija tih tvari u oralnoj sluznici može uzrokovati trajno oštećenje DNA u stanicama, što potencijalno vodi do malignih promjena (49,69). Najnovije istraživanje iz lipnja 2024., koje su proveli Kagemichi i sur. (70), ispituje citotoksičnost štetnih tvari prisutnih u HTP-u (IQOS uređaj) i dimu običnih cigareta (1R6F, referentna cigareta), s posebnim naglaskom na ulogu reaktivnih kisikovih vrsta i intracelularnog kalcija na pločaste stanice oralne sluznice. Reaktivne kisikove vrste imaju dvostruku ulogu u održavanju stanične ravnoteže, djelujući i zaštitno i štetno. Iako su ključne za regulaciju redoks procesa, njihova prekomjerna proizvodnja dovodi do oksidativnog stresa, što može rezultirati oštećenjem stanica i razvojem patoloških stanja (71).  $Ca^{2+}$  djeluje kao sekundarni glasnik, koji sudjeluje u raznim procesima u tijelu, ali povišene intracelularne koncentracije  $Ca^{2+}$  mogu postati štetne, uzrokujući staničnu smrt. Duhanski dim povećava razinu  $Ca^{2+}$ , što dodatno doprinosi mogućnosti razvoja apoptoze (72). Rezultati Kagemichija i sur. (70) pokazuju da štetne tvari iz HTP-a, poput onih iz tradicionalnih cigareta, mogu imati citotoksične učinke na skvamozne stanice usne šupljine. Ovi učinci proizlaze iz prekomjernog porasta razine intracelularnog kalcija ( $Ca^{2+}$ ) i povećanja reaktivnih kisikovih vrsta, što može dovesti do stanične smrti procesom apoptoze. Zbog navedenog bi

dugotrajna izloženost ovim štetnim tvarima mogla povećati rizik od razvoja karcinoma usne šupljine, s obzirom na to da kontinuirano oštećenje stanica može potaknuti proces maligne transformacije. Morishita i sur. (69) u istraživanju iz 2022. godine prikupili su nove dokaze o učincima HTP-a u odnosu na konvencionalne cigarete, posebno u vezi s rizikom od raka usne šupljine, istražujući njihov utjecaj na citotoksične i genotoksične učinke. Dobiveni su ekstrakti dima iz HTP-a i konvencionalnih cigareta te su ljudski oralni keratinociti tretirani s 5 % i 20 % tih ekstrakata, a stopa preživljavanja keratinocita ispitivana je nakon 6 sati, 12 sati i 24 sata. Ljudski oralni keratinociti pokazali su jednake stope preživljavanja nakon izlaganja ekstraktima dima iz konvencionalnih cigareta i HTP-a, te je citotoksični učinak obiju vrsta duhanskih proizvoda bio isti. Istraživanje je također pokazalo da HTP dovodi do genotoksičnog učinka jer uzrokuju dvostruke prekide u DNA lancu te inhibiraju ključne putove za popravak DNA.

## **2.6. Utjecaj na razvoj leukoplakije**

Iako specifične studije koje direktno povezuju upotrebu grijanih duhanskih proizvoda (HTP) s razvojem OL-a još uvijek nedostaju, postoje dokazi da HTP proizvodi ispuštaju štetne tvari poput nikotina, formaldehida, acetaldehida i nitrozamina, koje negativno utječu na oralno zdravlje (13,49,57). Tvari prisutne u aerosolima HTP-a povezane su s oksidativnim stresom i citotoksičnošću, što može dovesti do oštećenja oralnih tkiva i potencijalno izazvati stanja poput OL-a (70). Dugotrajna upotreba tih proizvoda može izazvati upalne procese i oštećenja DNK u oralnom tkivu, povećavajući rizik od OPMD-a u usnoj šupljini (71). Zanetti i sur. (73) uočili su povećanu keratinizaciju epitelnih stanica oralne sluznice kod pušača konvencionalnih cigareta, dok u uzorcima izloženim aerosolu THS-a nije zabilježena keratinizacija. Na temelju toga zaključuju da bi niže razine aldehida i drugih iritansa aerosola mogle objasniti smanjeni utjecaj THS-a na ovu histološku karakteristiku.

## **2.7. Utjecaj na razvoj eritroplakije**

Prema sustavnom pregledu i meta-analizi objavljenima 2023. godine, korištenje EC-a i HTP-a može imati negativne učinke na oralno zdravlje zbog prisutnosti kancerogenih i upalnih biomarkera, koji potencijalno mogu dovesti do stanja kao što je OE (4). Također, kao što je već objašnjeno, prisustvo određenih toksičnih tvari u aerosolima HTP-a povezano je s oksidativnim stresom i citotoksičnošću, što može uzrokovati oštećenja oralnih tkiva i potencijalno dovesti do OPMD-a (13,70). Međutim, trenutno ne postoje specifične studije koje izravno povezuju korištenje HTP-a s razvojem OE-a, već se istraživanja u ovom području uglavnom fokusiraju na općenite štetne učinke HTP-a na oralno zdravlje.

## 2.8. Utjecaj na razvoj oralnog lihen planusa

Kao i kod OL-a i OE-a, trenutno ne postoje jasne studije koje direktno povezuju HTP s razvojem OLP-a. Većina dosadašnjih istraživanja samo objašnjava općenite učinke HTP-a na oralna tkiva, uključujući rizik od raka usne šupljine, upalnih stanja i citotoksičnosti (13,70,71). Zbog toga su potrebna dodatna istraživanja kako bi se utvrdilo postoji li povezanost između nastanka OLP-a i HTP-a te učinka HTP-a na malignu transformaciju OLP-a.

## 2.9. Utjecaj na oralnu mikrofloru

Mikroorganizmi prisutni u usnoj šupljini poznati su kao oralna mikroflora ili oralni mikrobiom, a specifično okruženje usne šupljine, sa stabilnim pH vrijednostima između 6,5 i 7,0, visokom vlagom i temperaturom od prosječno 37 °C, stvara optimalne uvjete za rast mikroorganizama (74). Rezydentna mikroflora (komezalne bakterije) čini skupinu bakterija koje su prisutne u usnoj šupljini i igraju ključnu ulogu u održavanju normalne oralne homeostaze (75). Te bakterije uključuju vrste kao što su *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus salivarius*, *Actinomyces naeslundii* i *Veillonella spp.* (76). Iako su navedene bakterije obično bezopasne i korisne, promjene u oralnom okruženju, uzrokovane lošom oralnom higijenom ili upotrebom duhanskih proizvoda, mogu narušiti njihovu ravnotežu, dovodeći do smanjenja broja korisnih bakterija i povećanja broja potencijalno patogenih bakterija (77). Među patogene bakterije, koje su ključni etiološki faktori u razvoju parodontnih bolesti, ubrajaju se *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* i *Tannerella forsythia* (78). Disbioza tih bakterija može uzrokovati razvoj karijesa, parodontalnih bolesti i bolesti oralne sluznice (79). Tishchenko i sur. (80) proveli su istraživanje kako bi ispitali mikrobiološki sastav zubnog plaka kod 60 ispitanika, podijeljenih u tri specifične grupe. Prva grupa činila je kontrolnu grupu, sastavljenu od 20 nepušača, dok je druga grupa obuhvatila 25 korisnika HTP-a. Treća grupa sastojala se od 20 osoba koje koriste EC. Nakon provedenog istraživanja kod nepušača je najčešća bila kolonizacija bakterijom *Streptococcus mitis* (35,7 %), zatim bakterijom *Enterococcus faecium* (17,9 %) i *Escherichijom coli* (17,3 %). Kod korisnika HTP-a najzastupljenija je bila *Streptococcus mitis* (23,9 %), zatim *Staphylococcus aureus* (13 %), *Enterococcus faecium* i *Corynebacterium xerosis* (10,9 %). Kod korisnika EC-a pronađena je kolonizacija bakterijama *Streptococcus pneumoniae* (17,9 %), bakterijama *Streptococcus mitis*, *Enterococcus faecium* i *Corynebacterium xerosis* (12,8 %).

## 2.10. Utjecaj na parodont

Parodontoza spada među najčešće bolesti svijeta, zauzimajući šesto mjesto (81). Radi se o upalnom stanju koje zahvaća gingivu, potporno vezivno tkivo i alveolarnu kost koja okružuje i

drži zube na mjestu (82). Dokazano je da je pušenje faktor koji povećava rizik od parodontnih bolesti (68). Jedan od razloga je što je oralni mikrobiom pušača bogatiji patogenim bakterijama nego onaj nepušača, a ima smanjenu količinu bakterija koje čine rezidentnu mikrofloru (69). Također, pušenje dovodi do smanjenog krvarenja pri sondiranju (BOP), a prestankom pušenja dolazi do povećanog krvarenja desni unutar nekoliko tjedana (70). Standardni tretman parodontoze, tj. struganje i poliranje korijena, daje manje uspješne rezultate kod pušača u usporedbi s nepušačima (86). Pouly i sur. (72) ispitali su razlike između utjecaja konvencionalnih cigareta i IQOS-a na dubinu sondiranja (PD) te su promatrali do kakvih promjena dolazi tri i šest mjeseci nakon provedene mehaničke terapije. Također su ispitali utjecaj HTP-a na kliničku razinu pričvršćivanja (CAL) i BOP. Rezultati istraživanja pokazali su poboljšanje nakon struganja i poliranja korijena kod obiju skupina u PD-u, CAL-u i BOP-u. Nije bilo značajnih razlika između skupina, ali su korisnici THS-a pokazali nešto bolje rezultate u PD-u i BOP-u. Kod THS korisnika uočeno je poboljšanje PD-a kod težih slučajeva ( $\geq 7$  mm PD) u usporedbi s pušačima konvencionalnih cigareta. Niža stopa BOP-a kod pušača konvencionalnih cigareta u usporedbi s korisnicima THS-a, nakon mehaničke terapije, vjerojatno ukazuje na poboljšanje oralnog zdravlja kod korisnika THS-a, slično kao i kod prestanka pušenja, ali to zahtijeva dodatnu potvrdu.



Primjena HNB proizvoda porasla je širom svijeta uz pretpostavku da grijani duhanski proizvodi uzrokuju manje štetnih posljedica na oralno zdravlje i zdravlje općenito (1,4) zbog čega su postali sve popularniji među starijom, ali i sve mlađom generacijom (4). Agenciji za hranu i lijekove (FDA) 2016. godine je podnesen zahtjev za odobrenje klasifikacije IQOS-a kao proizvoda s modificiranim rizikom. 7. srpnja 2020. godine PMI-ju je taj zahtjev odbijen te je, u skladu s preporukom Savjetodavnog odbora za duhanske proizvode, FDA zaključila da dotadašnji dostupni podaci ukazuju na to da ovaj proizvod može smanjiti izloženost štetnim tvarima, no ne smanjuje rizik od bolesti i smrti, stoga ne zadovoljava standard „modifikacije rizika“ (1). SZO također izjavljuje da smanjenje izloženosti štetnim tvarima korištenjem HNB proizvoda ne dovodi do smanjena rizika za ljudsko zdravlje (88). HNB uređaji griju duhan na maksimalno 400 stupnjeva, što je gotovo dvostruko manja temperatura nego temperatura izgaranja kod konvencionalnih cigareta (12,13). Međutim, HTP i dalje oslobađa nikotin, nitrozamine i karbonilne spojeve (formaldehid, akrolein, acetaldehid), iako u manjim količinama, a oni dovode do ireverzibilnog oštećenja DNA oralne sluznice (2,13,57). Iako je PMI izvijestio da su koncentracije 40 od 93 štetna i potencijalno štetna sastojka koje je identificirala FDA niže u aerosolu IQOS-a u usporedbi s dimom tradicionalnih cigareta, dodatnih 56 tvari, koje nisu navedene na PMI-jevom popisu ili popisu FDA, pronađene su u višim koncentracijama u aerosolu IQOS-a. Od tih tvari koncentracije njih 22 bile su više od 200 %, dok su koncentracije sedam tvari bile više od 1000 % u usporedbi s dimom tradicionalnih cigareta (89). Auer i sur. (13) su nakon provedenog istraživanja, u kojem su usporedili sastav dima cigarete Lucky Strike Blue Lights i aerosola IQOS uređaja tvrtke PMI, također zaključili da se većina testiranih kemijskih spojeva nalazi u većem postotku u konvencionalnoj cigareti nego u HNB proizvodima, ali kemijski spojevi koji uzrokuju rak, poput ugljikova monoksida, hlapljivih organskih spojeva i policikličkih aromatskih ugljikovodika, i dalje su prisutni u sastavu aerosola. Mahmood i sur. (90) dokazali su da spomenute tvari, koje se nalaze i u dimu i u aerosolu, potiču mutagene promjene na sluznici usne šupljine, ali i ostatku tijela. Ipak, istraživanja Dusautoira i sur. (91) te Scarfa i sur. (92) ukazuju na to da sastojci oslobođeni iz IQOS-a pokazuju nižu razinu citotoksičnosti u usporedbi s tradicionalnim duhanom. No, izvješće koje su proveli Hirata i sur. (93) sugerira da i grijani duhan svejedno može potaknuti ili uzrokovati citotoksičnost. Camoni i sur. (4) objavili su istraživanje u kojem se proučavala pojava raka usne šupljine kod korisnika HTP-a i EC-a. Utvrđeno je da oba proizvoda mogu dovesti do oštećenja DNA te da povećavaju otpornost na kemoterapiju, ali da se i dalje smatraju zdravijim oblikom konzumacije nikotinskih proizvoda. Isto tako, Kagemichi i sur. (70) ističu štetnost grijanih duhanskih proizvoda i konvencionalnih cigareta, ali s obzirom na manju

količinu štetnih tvari u HTP-u, tvrde da se ne može sa sigurnošću reći uzrokuju li citotoksičnost u istoj mjeri kao i konvencionalne cigarete. Prema Farsalinosu i sur. (17) količina nikotina u aerosolu IQOS-a manja je nego u dimu konvencionalne cigarete, ali veća nego u EC-u. Međutim, istraživanje Salmana i sur. (18) pokazalo je da je količina slobodne baze nikotina gotovo ista u obama slučajevima, sugerirajući da IQOS osigurava jednaki unos nikotina korisnicima. Farsalinos i sur. (19) također su utvrdili manju količinu karbonilnih spojeva u HTP-u, što je u skladu s rezultatima Salmana i sur. (18), koji su dodatno dokazali i smanjenu prisutnost reaktivnih vrsta kisika u aerosolu HNB proizvoda. Međutim, također naglašavaju da IQOS i dalje ispušta štetne tvari koje mogu uzrokovati karcinome i ovisnost kod pušača. To potvrđuje i istraživanje Morishita i sur. (69), koji su dokazali da HTP, kao i konvencionalne cigarete, pokazuje citotoksični učinak na oralne keratinocite te dovodi do dvostrukih prekida DNA i inhibicije puteva za popravak prekida, što povećava rizik od raka usne šupljine. Sever i sur. (5) dokazali su minimalne razlike između dviju skupina pušača (konvencionalni i THS pušači) u pojavi hiposalivacije, subjektivne suhoće usta, halitoze i intraoralnih lezija, pri čemu su THS pušači imali povoljnije rezultate, dok kod nepušača nije zabilježen niti jedan slučaj hiposalivacije, intraoralne lezije ili halitoze, zbog čega zaključuju da THS također ima štetan utjecaj na oralno zdravlje, no u nešto manjoj mjeri nego konvencionalne cigarete. Iako još uvijek nema specifičnih studija koje povezuju HTP s OL-om, OE-om ili OLP-om, postoje dokazi da aerosoli tih proizvoda sadrže štetne tvari koje mogu uzrokovati oksidativni stres i citotoksičnost. To oštećuje oralna tkiva i može dovesti do razvitka OL-a i OE-a, što kasnije može prijeći u malignitet (13,49,57,70,71). Pregled i meta-analiza iz 2023. godine, koju su objavili Camoni i sur. (4), potvrđuju te nalaze, ukazujući na prisutnost kancerogenih i upalnih biomarkera kod korisnika EC-a i HTP-a, ali u manjim količinama nego kod tradicionalnih cigareta. U istraživanju u kojem se istraživao utjecaj HTP-a na oralnu mikrofloru, koje su proveli Tishchenko i sur. (80), otkriveno je da korištenje HTP-a dovodi do smanjenja korisnih bakterija rezidentne mikroflore, tj. *Streptococcus mitisa*, dok je istovremeno zabilježen porast *Staphylococcus aureusa* i oportunističkih prolaznih streptokoka, poput *Streptococcus pneumoniae* i *Streptococcus pyogenes*, što sugerira negativan utjecaj HNB proizvoda na oralnu mikrofloru. Nadalje, kod korisnika EC-a također je zabilježen pad količine *Streptococcus mitisa*, uz dominaciju bakterije *Streptococcus pneumoniae*, što ukazuje na sličan negativan efekt na ravnotežu oralne mikroflore. U istraživanju Poulya i sur. (87), koje je proučavalo kako aerosol HNB uređaja utječe na parodontni status osoba, dokazano je da dolazi do poboljšanja PD-a, CAL-a i BOP-a nakon struganja i poliranja korijena, no ne može se sa sigurnošću reći



dolazi li do poboljšanja zbog smanjene štetnosti HTP-a na parodont, provedene mehaničke terapije ili zbog prestanka konzumacije konvencionalnih cigareta.

#### **4. ZAKLJUČAK**

Iako je HTP stekao popularnost zbog tvrdnji o smanjenju rizika u usporedbi s tradicionalnim cigaretama, većina provedenih istraživanja pokazuje da ti proizvodi i dalje predstavljaju prijetnju oralnom zdravlju, kao i zdravlju općenito. Dokazana je smanjena količina većine štetnih tvari u aerosolu HTP-a u usporedbi s dimom običnih cigareta, no te su tvari i dalje prisutne te uzrokuju citotoksičnost, oksidativni stres i genetska oštećenja, što može dovesti do maligne transformacije stanica. Provedena istraživanja također su pokazala da korištenje HTP-a može negativno utjecati na ravnotežu oralne mikroflore i parodontno zdravlje, što dodatno potvrđuje potrebu za oprezom pri njihovoj upotrebi. Trenutno nema mnogo provedenih istraživanja o posljedicama korištenja HNB uređaja, stoga su daljnja istraživanja nužna kako bi se bolje razumjeli dugoročni učinci HTP-a na oralno zdravlje i potencijalna prednost HTP-a u odnosu na tradicionalno pušenje.



1. Heated Tobacco Products – TobaccoTactics [Internet]. [citirano 13. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://tobaccotactics.org/article/heated-tobacco-products/>
2. Heat-not-burn | PMI Science [Internet]. 2017 [citirano 15. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://web.archive.org/web/20171010151309/https://www.pmiscience.com/platform-development/platform-portfolio/heat-not-burn>
3. Tobacco Industry Product Terminology – TobaccoTactics [Internet]. [citirano 13. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://tobaccotactics.org/article/tobacco-industry-product-terminology/>
4. Camoni N, Conti G, Esteves-Oliveira M, Carvalho TS, Rocuzzo A, Cagetti MG, i ostali. Electronic Cigarettes, Heated Tobacco Products, and Oral Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Appl Sci.* 2023.;13(17):9654.
5. Sever E, Božac E, Saltović E, Simonić-Kocijan S, Brumini M, Glažar I. Impact of the Tobacco Heating System and Cigarette Smoking on the Oral Cavity: A Pilot Study. *Dent J.* 27. listopada 2023.;11(11):251.
6. Boue S, Goedertier D, Hoeng J, Kuczaj A, Majeed S, Mathis C, i ostali. State-of-the-art methods and devices for the generation, exposure, and collection of aerosols from heat-not-burn tobacco products. *Toxicol Res Appl.* 1. siječnja 2020.;4:239784731989786.
7. Philip Morris International | Delivering a Smoke-Free Future [Internet]. [citirano 30. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.pmi.com/>
8. Marinucci L, Coniglio M, Valenti C, Massari S, Di Michele A, Billi M, i ostali. In Vitro effects of alternative smoking devices on oral cells: Electronic cigarette and heated tobacco product versus tobacco smoke. *Arch Oral Biol.* prosinac 2022.;144:105550.
9. Grana R, Benowitz N, Glantz SA. E-cigarettes: a scientific review. *Circulation.* 13. svibnja 2014.;129(19):1972–86.
10. Wilson C, Tellez Freitas CM, Awan KH, Ajdaharian J, Geiler J, Thirucenthivelan P. Adverse effects of E-cigarettes on head, neck, and oral cells: A systematic review. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* veljača 2022.;51(2):113–25.

11. Bardellini E, Amadori F, Conti G, Majorana A. Oral mucosal lesions in electronic cigarettes consumers versus former smokers. *Acta Odontol Scand.* travanj 2018.;76(3):226–8.
12. The Absence of Combustion in PMI’s Heated Tobacco Product - Platform 1 | PMI Science [Internet]. 2017 [citirano 13. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://web.archive.org/web/20171103024019/https://www.pmiscience.com/news/absence-combustion-pmi%E2%80%99s-heated-tobacco-product-platform-1>
13. Rapaport L. „Heat-not-burn“ cigarettes still release cancer-causing chemicals. Reuters [Internet]. 26. svibnja 2017. [citirano 13. svibnja 2024.]; Dostupno na: <https://www.reuters.com/article/idUSKBN18M2JA/>
14. Policiklički aromatski ugljikovodici (PAHS) [Internet]. Roadmap on Carcinogens. [citirano 23. srpnja 2024.]. Dostupno na: <https://roadmaponcarcinogens.eu/hr/facts/policiklicki-aromatski-ugljikovodici-pahs/>
15. Pušeljić J. Što znamo o nitrozaminima i njihovim štetnim učincima? [Internet]. Farmaceutsko-biokemijski fakultet; 2016 [citirano 23. srpnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.croris.hr/crosbi/publikacija/ocjenski-rad/406737>
16. Referentna cigareta Sveučilišta u Kentuckyju | CORESTA [Internet]. [citirano 24. srpnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.coresta.org/university-kentucky-reference-cigarette>
17. Farsalinos KE, Yannovits N, Sarri T, Voudris V, Poulas K. Nicotine Delivery to the Aerosol of a Heat-Not-Burn Tobacco Product: Comparison With a Tobacco Cigarette and E-Cigarettes. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 9. srpnja 2018.;20(8):1004–9.
18. Salman R, Talih S, El-Hage R, Haddad C, Karaoghlanian N, El-Hellani A, i ostali. Free-Base and Total Nicotine, Reactive Oxygen Species, and Carbonyl Emissions From IQOS, a Heated Tobacco Product. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 19. kolovoza 2019.;21(9):1285–8.
19. Farsalinos KE, Yannovits N, Sarri T, Voudris V, Poulas K, Leischow SJ. Carbonyl emissions from a novel heated tobacco product (IQOS): comparison with an e-cigarette and a tobacco cigarette. *Addict Abingdon Engl.* studeni 2018.;113(11):2099–106.

20. Anbuselvan GJ, Srivandhana R, Yamunadevi A, Rajasekar M, Nallasivam K, Harshini S, i ostali. Nicotina Stomatitis – A Report of Two Cases. *J Pharm Bioallied Sci.* srpanj 2023.;15(Suppl 1):S799–801.
21. Nicotine stomatitis: causes, symptoms and treatments - KIN [Internet]. Laboratorios KIN. [citirano 25. srpnja 2024.]. Dostupno na:  
<https://www.kin.es/en/patologias/estomatitis-por-nicotina/>
22. OPMD CARE – ORALNI POTENCIJALNO MALIGNI POREMEĆAJI Zdravstveno stručno usavršavanje [Internet]. [citirano 3. lipnja 2024.]. Dostupno na:  
<https://opmdcare.com/>
23. Wetzel SL, Wollenberg J. Oral Potentially Malignant Disorders. *Dent Clin North Am.* siječanj 2020.;64(1):25–37.
24. Speight PM, Khurram SA, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* lipanj 2018.;125(6):612–27.
25. Bewley AF, Farwell DG. Oral leukoplakia and oral cavity squamous cell carcinoma. *Clin Dermatol.* 1. rujna 2017.;35(5):461–7.
26. Mohammed F, Fairozekhan AT. Oral Leukoplakia. U: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 25. srpnja 2024.]. Dostupno na:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442013/>
27. Abati S, Bramati C, Bondi S, Lissoni A, Trimarchi M. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. *Int J Environ Res Public Health.* prosinac 2020.;17(24):9160.
28. Villa A, Villa C, Abati S. Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians. *Aust Dent J.* 2011.;56(3):253–6.
29. Olson MA, Rogers RS, Bruce AJ. Oral lichen planus. *Clin Dermatol.* 01. srpanj 2016.;34(4):495–504.
30. Louisy A, Humbert E, Samimi M. Oral Lichen Planus: An Update on Diagnosis and Management. *Am J Clin Dermatol.* 1. siječnja 2024.;25(1):35–53.

31. Reinhart JP, Stoopler ET, Crawford GH. Oral Hypersensitivity Reactions. *Dermatol Clin.* 1. listopada 2020.;38(4):467–76.
32. Islam NM, Alramadhan SA. Lichenoid Lesions of the Oral Mucosa. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am.* 1. svibnja 2023.;35(2):189–202.
33. Zhi Y, Wang Q, Zi M, Zhang S, Ge J, Liu K, i ostali. Spatial Transcriptomic and Metabolomic Landscapes of Oral Submucous Fibrosis-Derived Oral Squamous Cell Carcinoma and its Tumor Microenvironment. *Adv Sci.* 16. siječnja 2024.;11(12):2306515.
34. Chen X, Xie H, Guo J. Drug treatment for oral submucous fibrosis: an update. *BMC Oral Health.* 12. listopada 2023.;23:748.
35. Muse ME, Crane JS. Actinic Cheilitis. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 6. rujna 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551553/>
36. Vasilovici A, Ungureanu L, Grigore L, Cojocaru E, Şenilă S. Actinic Cheilitis – From Risk Factors to Therapy. *Front Med.* 2022.;9:805425.
37. Warnakulasuriya S, Johnson Newell W, Van Der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2007.;36(10):575–80.
38. Bharath TS, Kumar NGR, 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.* kolovoz 2015.;19(2):182.
39. García-Ríos P, Pecci-Lloret MP, Oñate-Sánchez RE. Oral Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* siječanj 2022.;19(19):11910.
40. Oralni eritematozni lupus – Europsko udruženje oralne medicine [Internet]. [citirano 7. rujna 2024.]. Dostupno na: <https://eaom.eu/education/eaom-handbook/oral-lupus-erythematosus/?v=fd4c638da5f8>



41. Crincoli V, Piancino MG, Iannone F, Errede M, Di Comite M. Temporomandibular Disorders and Oral Features in Systemic Lupus Erythematosus Patients: An Observational Study of Symptoms and Signs. *Int J Med Sci.* 1. siječnja 2020.;17(2):153–60.
42. Dean D, Sroussi H. Oral Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Front Oral Health.* 2022.;3:903154.
43. Scaraficci AC, Fernandes PM, Abreu Alves F, Filho JS, Jaguar GC. Oral manifestations of graft-versus-host disease in patients submitted to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the experience of a Brazilian Cancer Center. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* siječanj 2022.;30(1):567–73.
44. Miranda M, Gianfreda F, Carlotta D, Armati S, Barlattani A, Bollero P. Oral Manifestations of Graft vs. Host Disease: A Comprehensive Review for Best Practice in Dentistry. *Medicina (Mex).* 1. studenoga 2023.;59(11):1937.
45. Urođena diskeratoza [Internet]. [citirano 7. rujna 2024.]. Dostupno na: <https://dermnetnz.org/topics/dyskeratosis-congenita>
46. Penmatsa C, Jampanapalli SR, Bezawada S, Birapu UKC, Radharapu VK. Zinsser-Cole-Engman Syndrome: A Rare Case Report. *J Clin Diagn Res JCDR.* lipanj 2016.;10(6):ZD07–9.
47. Chalkoo AH, Kaul V, Wani LA. Zinsser-Cole-Engmann syndrome: A rare case report with literature review. *J Clin Exp Dent.* 1. srpnja 2014.;6(3):e303–6.
48. Činjenice o oralnom raku - Zaklada za oralni rak | Informacije i resursi o oralnom raku glave i vrata [Internet]. 2022 [citirano 24. srpnja 2024.]. Dostupno na: <https://oralcancerfoundation.org/facts/>
49. Tan Y, Wang Z, Xu M, Li B, Huang Z, Qin S, i ostali. Oral squamous cell carcinomas: state of the field and emerging directions. *Int J Oral Sci.* 22. rujna 2023.;15:44.
50. Watters C, Brar S, Pepper T. Cancer of the Oral Mucosa. U: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 12. kolovoza 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565867/>

51. Rosen RD, Sapra A. TNM Classification. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 13. kolovoza 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553187/>
52. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Lip and Oral Cavity Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. U: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [citirano 12. kolovoza 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65821/>
53. Somay E, Yilmaz B, Topkan E, Pehlivan B, Selek U. Radiotherapy and Dental Implant Applications in Patients with Head and Neck Cancer. U: Sergi CM, urednik. Advancements in Cancer Research [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2023 [citirano 12. kolovoza 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK594957/>
54. Davis DD, Hanley ME, Cooper JS. Osteoradionecrosis. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 12. kolovoza 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430818/>
55. Marijan F. Osteoradionekroza – rizici i prevencija [Internet]. Stomatološki fakultet; 2015 [citirano 13. kolovoza 2024.]. Dostupno na: <https://www.croris.hr/crosbi/publikacija/ocjenski-rad/396229>
56. Khowal S, Wajid S. Role of Smoking-Mediated molecular events in the genesis of oral cancers. *Toxicol Mech Methods*. studeni 2019.;29(9):665–85.
57. Pagano S, Negri P, Coniglio M, Bruscoli S, Di Michele A, Marchetti MC, i ostali. Heat-not-burn tobacco (IQOS), oral fibroblasts and keratinocytes: cytotoxicity, morphological analysis, apoptosis and cellular cycle. An in vitro study. *J Periodontal Res*. listopad 2021.;56(5):917–28.
58. St Helen G, Jacob Iii P, Nardone N, Benowitz NL. IQOS: examination of Philip Morris International’s claim of reduced exposure. *Tob Control*. studeni 2018.;27(Suppl 1):s30–6.
59. Petrušić N, Posavac M, Sabol I, Mravak-Stipetić M. The Effect of Tobacco Smoking on Salivation. *Acta Stomatol Croat*. prosinac 2015.;49(4):309–15.

60. Saputri D, Nasution AI, Surbakti MRW, Gani BA. The correlation between pH and flow rate of salivary smokers related to nicotine levels labelled on cigarettes. *Dent J*. 30. lipnja 2017.;50(2):61–5.
61. Mori Y, Tanaka M, Kozai H, Aoyama Y, Shigeno Y, Hotta K, i ostali. Effects of Heat-Not-Burn Cigarette Smoking on the Secretion of Saliva and Its Innate Immune System Components. *Healthc Basel Switz*. 31. prosinca 2022.;11(1):132.
62. Kanwar A, Sah K, Grover N, Chandra S, Singh RR. Long-term effect of tobacco on resting whole mouth salivary flow rate and pH: An institutional based comparative study. *Eur J Gen Dent*. rujan 2013.;2(03):296–9.
63. Talha B, Swarnkar SA. Xerostomia. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 16. kolovoza 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545287/>
64. Łysik D, Niemirowicz-Laskowska K, Bucki R, Tokajuk G, Mystkowska J. Artificial Saliva: Challenges and Future Perspectives for the Treatment of Xerostomia. *Int J Mol Sci*. 29. lipnja 2019.;20(13):3199.
65. Kauss AR, Antunes M, Zanetti F, Hankins M, Hoeng J, Heremans A, i ostali. Influence of tobacco smoking on the development of halitosis. *Toxicol Rep*. 2022.;9:316–22.
66. Tungare S, Zafar N, Paranjpe AG. Halitosis. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 16. kolovoza 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534859/>
67. Liao M, Cheng L, Zhou XD, Ren B. [Research progress of *Candida albicans* on malignant transformation of oral mucosal diseases]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi Huaxi Kouqiang Yixue Zazhi West China J Stomatol*. 1. kolovoza 2020.;38(4):431–7.
68. Ye P, Chen W, Huang F, Liu Q, Zhu YN, Wang X, i ostali. Smoking increases oral mucosa susceptibility to *Candida albicans* infection via the Nrf2 pathway: In vitro and animal studies. *J Cell Mol Med*. kolovoz 2021.;25(16):7948–60.

69. Morishita Y, Hasegawa S, Koie S, Ueda S, Miyabe S, Watanabe S, i ostali. Cytotoxic, genotoxic, and toxicogenomic effects of heated tobacco products and cigarette smoke in human primary keratinocytes. *Tob Induc Dis*. 30. rujna 2022.;20(September):1–9.
70. Kagemichi N, Umemura M, Ishikawa S, Iida Y, Takayasu S, Nagasako A, i ostali. Cytotoxic effects of the cigarette smoke extract of heated tobacco products on human oral squamous cell carcinoma: the role of reactive oxygen species and CaMKK2. *J Physiol Sci JPS*. 25. lipnja 2024.;74(1):35.
71. Bardaweel SK, Gul M, Alzweiri M, Ishaqat A, ALSalamat HA, Bashatwah RM. Reactive Oxygen Species: the Dual Role in Physiological and Pathological Conditions of the Human Body. *Eurasian J Med*. listopad 2018.;50(3):193–201.
72. Sassano MF, Ghosh A, Tarran R. Tobacco Smoke Constituents Trigger Cytoplasmic Calcium Release. *Appl Vitro Toxicol*. 1. lipnja 2017.;3(2):193–8.
73. Zanetti F, Sewer A, Mathis C, Iskandar AR, Kostadinova R, Schlage WK, i ostali. Systems Toxicology Assessment of the Biological Impact of a Candidate Modified Risk Tobacco Product on Human Organotypic Oral Epithelial Cultures. *Chem Res Toxicol*. 15. kolovoza 2016.;29(8):1252–69.
74. Cho YD, Kim KH, Lee YM, Ku Y, Seol YJ. Oral Microbiome and Host Health: Review on Current Advances in Genome-Wide Analysis. *Appl Sci*. siječanj 2021.;11(9):4050.
75. Lan Z, Liu WJ, Cui H, Zou KL, Chen H, Zhao YY, i ostali. The role of oral microbiota in cancer. *Front Microbiol* [Internet]. 24. listopad 2023. [citirano 20. kolovoza 2024.];14. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2023.1253025/full>
76. Jenkinson HF, Lamont RJ. Oral microbial communities in sickness and in health. *Trends Microbiol*. prosinac 2005.;13(12):589–95.
77. DeGruttola AK, Low D, Mizoguchi A, Mizoguchi E. Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models. *Inflamm Bowel Dis*. svibanj 2016.;22(5):1137–50.

78. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol.* siječanj 2015.;15(1):30–44.
79. Sedghi L, DiMassa V, Harrington A, Lynch SV, Kapila YL. The oral microbiome: Role of key organisms and complex networks in oral health and disease. *Periodontol 2000.* listopad 2021.;87(1):107–31.
80. Tishchenko OV, Kryvenko LS, Gargin VV. Influence of smoking heating up tobacco products and e-cigarettes on the microbiota of dental plaque. *E Coli.*
81. Frencken JE, Sharma P, Stenhouse L, Green D, Lavery D, Dietrich T. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis – a comprehensive review. *J Clin Periodontol.* ožujak 2017.;44 Suppl 18:S94–105.
82. Hernández M, Dutzan N, García-Sesnich J, Abusleme L, Dezerega A, Silva N, i ostali. Host-pathogen interactions in progressive chronic periodontitis. *J Dent Res.* listopad 2011.;90(10):1164–70.
83. Ojima M, Hanioka T, Tanaka K, Inoshita E, Aoyama H. Relationship between smoking status and periodontal conditions: findings from national databases in Japan. *J Periodontal Res.* prosinac 2006.;41(6):573–9.
84. Mason MR, Preshaw PM, Nagaraja HN, Dabdoub SM, Rahman A, Kumar PS. The subgingival microbiome of clinically healthy current and never smokers. *ISME J.* siječanj 2015.;9(1):268–72.
85. Buduneli N, Scott DA. Tobacco-induced suppression of the vascular response to dental plaque. *Mol Oral Microbiol.* kolovoz 2018.;33(4):271–82.
86. Kaldahl WB, Johnson GK, Patil KD, Kalkwarf KL. Levels of Cigarette Consumption and Response to Periodontal Therapy. *J Periodontol.* 1996.;67(7):675–81.
87. Pouly S, Ng WT, Blanc N, Hession P, Zanetti F, Battey JND, i ostali. Effect of switching from cigarette smoking to the use of the tobacco heating system on periodontitis treatment outcome: Periodontal parameter results from a multicenter Japanese study. *Front Dent Med [Internet].* 22. srpnja 2022. [citirano 22. kolovoza 2024.];3. Dostupno na:

<https://www.frontiersin.org/journals/dental-medicine/articles/10.3389/fdmed.2022.915079/full>

88. Izjava WHO-a o grijanim duhanskim proizvodima i odluka američke FDA-e u vezi s IQOS-om [Internet]. 2020 [citirano 22. srpnja 2024.]. Dostupno na: <https://web.archive.org/web/20200806161804/https://www.who.int/news-room/detail/27-07-2020-who-statement-on-heated-tobacco-products-and-the-us-fda-decision-regarding-iqos>
89. St Helen G, Jacob Iii P, Nardone N, Benowitz NL. IQOS: examination of Philip Morris International's claim of reduced exposure. *Tob Control*. studeni 2018.;27(Suppl 1):s30–6.
90. Hamo Mahmood I, Salih Abdullah K, Hashim Othman S. THE TOTAL ANTIOXIDANT STATUS IN CIGARETTE SMOKING INDIVIDUALS. *Med J Basrah Univ*. 28. lipnja 2007.;25(1):46–50.
91. Dusautoir R, Zarcone G, Verrielle M, Garçon G, Fronval I, Beauval N, i ostali. Comparison of the chemical composition of aerosols from heated tobacco products, electronic cigarettes and tobacco cigarettes and their toxic impacts on the human bronchial epithelial BEAS-2B cells. *J Hazard Mater*. 5. siječnja 2021.;401:123417.
92. Scharf P, da Rocha GHO, Sandri S, Heluany CS, Pedreira Filho WR, Farsky SHP. Immunotoxic mechanisms of cigarette smoke and heat-not-burn tobacco vapor on Jurkat T cell functions. *Environ Pollut Barking Essex* 1987. 1. siječnja 2021.;268(Pt B):115863.
93. Hirata N, Horinouchi T, Kanda Y. Effects of cigarette smoke extract derived from heated tobacco products on the proliferation of lung cancer stem cells. *Toxicol Rep*. 2022.;9:1273–80.

## 6. ŽIVOTOPIS

Klara Vlahovec rođena je 6. kolovoza 1999. godine u Zagrebu. Osnovnu školu Miroslava Krleže i II. gimnaziju u Zagrebu završila je s odličnim uspjehom. Nakon završetka srednje škole, 2018. godine, upisala je Stomatološki fakultet u Zagrebu. Od 2022. do 2024. godine volontirala je na Danima otvorenih vrata u sklopu Tjedna svjesnosti o oralnom karcinomu i karcinomu glave i vrata. Na petoj godini studija bila je članica Sekcije za dječju i preventivnu stomatologiju. U sklopu te sekcije vodila je radionicu ICON tehnike na 6. simpoziju studenata dentalne medicine u Zagrebu 2023. godine. Tijekom viših godina studija asistirala je u dvjema privatnim stomatološkim ordinacijama i volontirala u Domu zdravlja Siget, gdje je odradila i stručnu praksu.