

## Κάπνισμα και βλάβες της στοματικής κοιλότητας

Δ. Ζ. ΑΝΤΩΝΙΑΔΗΣ<sup>1</sup>, Γ. ΧΑΪΔΕΜΕΝΟΣ<sup>2</sup>, Λ. ΖΟΥΛΟΥΜΗΣ<sup>3</sup>, Ε. ΔΕΛΗΓΙΑΝΝΗ<sup>4</sup>

Εργαστήριο Στοματολογίας, Τμήμα Οδοντιατρικής Α.Π.Θ.  
Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νοσημάτων Θεσσαλονίκης  
Κλινική Στοματογναθοπροσωπικής Χειρουργικής Α.Π.Θ.

### Smoking and oral manifestations

D. Z. ANTONIADIS<sup>1</sup>, G. CHAIDEMENOS<sup>2</sup>, L. ZOULOUMIS<sup>3</sup>, E. DELIGIANNI<sup>4</sup>

Dept. Oral Medicine, Dental School of Thessaloniki, Aristotle University of Thessaloniki  
State Hospital of Skin and Venereal Diseases, Thessaloniki  
Dept. Oral and Maxillofacial Pathology, Aristotle Univ. of Thessaloniki

#### Περίληψη

Είναι κοινώς, πλέον, αποδεκτό ως αποτέλεσμα μακροχρόνιων κλινικών παρατηρήσεων και ερευνητικών ευρημάτων, ότι η χρήση του καπνού με οποιαδήποτε μορφή, αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα για πολλά νοσήματα και παθολογικές καταστάσεις του ανθρώπινου οργανισμού. Η επιβλαβής επίδραση του καπνού στους ιστούς της στοματικής κοιλότητας, ιδιαίτερα, έχει επισημανθεί εδώ και μισό αιώνα.

Οι πιο συχνές παθήσεις και αλλοιώσεις της στοματικής κοιλότητας που αποδίδονται στο κάπνισμα, κατά κύριο λόγο, τσιγάρου και πίπας, διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες:

- Σε αυτές που αφορούν βλάβες και νόσους των περιοδοντικών ιστών και
- Σε αυτές που αφορούν τον υπόλοιπο βλεννογόνο του στόματος.

Στις πρώτες ανήκουν η μελάγχρωση των καπνιστών, η οξεία ελκονεκρωτική ουλίτιδα, η ουλίτιδα και η περιοδοντίτιδα, ενώ στις δεύτερες ανήκουν η νικοτινική στοματίτιδα, η γλώσσα των καπνιστών, η μέλαινα τριχωτή γλώσσα και η λευκοπλακία.

Είναι, πλέον, γνωστό ότι κάποιες από τις αλλοιώσεις αυτές αποτελούν προκαρκινικές καταστάσεις, ενώ έχει αποδειχθεί ότι είναι αναστρέψιμες με τη διακοπή του καπνίσματος. Έτσι, λοιπόν, η γνώση τους κρίνεται, πλέον, απαραίτητη όχι μόνο για τους ειδικούς, αλλά κυρίως για το γενικό οδοντίατρο, καθώς αυτός θα είναι ο πρώτος που θα ανακαλύψει τις εν λόγω αλλοιώσεις, και αυτός που έχει την υποχρέωση να κατευθύνει ορθά τον ασθενή του.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Κάπνισμα, ουλίτιδα, περιοδοντίτιδα, μελάγχρωση, λευκοπλακία.

#### Summary

It is already widely accepted, as a result of longitudinal clinical observations and research findings, that tobacco use of any kind, is an etiological factor for many pathological conditions of the human organism. The effect of tobacco in oral tissues in particular, has been known since 50 years.

The most common oral lesions due to cigarette and pipe smoking, can be categorized in two main parts:

- Lesions concerning gum and periodontal tissues, and
- Lesions concerning the rest of the oral tissues.

In the first category belong, smoker melanosis, acute necrotizing-ulcerative gingivitis, gingivitis and periodontitis, while in the second category belong, nicotinic stomatitis, smoker's tongue, black hairy tongue, and leukoplakia.

It is already known that some of these lesions are precancerous conditions, while it has been proved, that all of them are potentially reversible after stop smoking. For that, knowledge of these conditions is necessary not only for the specialists, but mostly for the general dentist, because he will be the first who face them in his general practice and put the initial diagnosis, and it is on his duty to inform and direct the patient appropriately.

KEY WORDS: Smoking, gingivitis, periodontitis, melanosis, leukoplakia.

<sup>1</sup> Ιατρός-Οδοντίατρος, Καθηγητής και Διευθυντής του Εργαστηρίου Στοματολογίας της Οδοντιατρικής Σχολής του Α.Π.Θ.

<sup>2</sup> Ιατρός Δερματολόγος, Αναπληρωτής Διευθυντής Κρατικής Κλινικής του Νοσοκομείου Αφροδισίων και Δερματικών Νοσημάτων Θεσσαλονίκης.

<sup>3</sup> Ιατρός-Οδοντίατρος, Στοματογναθοπροσωπικός Χειρουργός, Επίκουρος Καθηγητής του Εργαστηρίου της Στοματογναθοπροσωπικής Χειρουργικής της Οδοντιατρικής Σχολής του Α.Π.Θ.

<sup>4</sup> Οδοντίατρος, Υποψήφια Διδάκτωρ Εργαστηρίου Στοματολογίας της Οδοντιατρικής Σχολής του Α.Π.Θ.

<sup>1</sup> MD, DDS, Professor, Director Dept. of Oral Medicine A.U.Th.

<sup>2</sup> MD Dermatologist, Associate Director State Hospital of Skin and Venereal Diseases, Thessaloniki.

<sup>3</sup> MD, DDS, Oral and Maxillofacial Surgeon, Assistant Professor Dept. Oral and Maxillofacial Surgery.

<sup>4</sup> DDS, PhD candidate, Dept. Oral Medicine A.U.Th.

## A. Εισαγωγή

Η διαφημιστική καμπάνια «Το υπουργείο Υγείας προειδοποιεί: το κάπνισμα βλάπτει σοβαρά την υγεία» που, σε αντίθεση με άλλες δυτικές χώρες, η Ελληνική Πολιτεία την υιοθέτησε με καθυστέρηση δεκαετιών, ήταν αποτέλεσμα γενικής αποδοχής από μέρους των επιστημόνων ότι η χρήση του καπνού, με οποιαδήποτε μορφή, αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα για πολλά νοσήματα και παθολογικές καταστάσεις του ανθρώπινου οργανισμού. Βεβαίως, η αποδοχή αυτής της αιτιακής σχέσης του καπνού με τις διάφορες παθήσεις δεν ήταν μια αυθαίρετη υπόθεση, αλλά το αποτέλεσμα μακροχρόνιων κλινικών παρατηρήσεων και ερευνητικών ευρημάτων και, κυρίως, το γεγονός ότι στον καπνό και τα προϊόντα καύσεώς του έχουν βρεθεί περισσότερες από 4.000 τοξικές ουσίες<sup>1,2</sup>. Όσον αφορά την επιβλαβή επίδραση του καπνίσματος στους ιστούς της στοματικής κοιλότητας είτε με τη μορφή τσιγάρου είτε με οποιαδήποτε άλλη μορφή, όπως π.χ. πούρου, πίπας ή το μάσημα του καπνού αναμειγμένου με ορισμένα καρυκεύματα και, κυρίως, τα betel nuts – καρπό ενός είδους φοινικόδενδρου (*areca palm*) – ή η τοποθέτηση τέτοιων σκευασμάτων κάτω από τη γλώσσα ή στις ουλοχειλικές και ουλοπαραϊακές αύλακες, έχει επισημανθεί εδώ και μισό αιώνα. Έτσι, μια από τις μεγαλύτερες φυσιολογικές της Παθολογίας του Στόματος, ο J.J. Pindborg σε δύο δημοσιεύσεις το 1947 και το 1949 επισήμανε τη σχέση του καπνίσματος με την ουλίτιδα και, ιδιαίτερα, με την οξεία ελκονεκρωτική ουλοστοματίτιδα<sup>3,4</sup>. Τα ευρήματα επιδημιολογικών μελετών που πραγματοποιήθηκαν στη συνέχεια και, κυρίως, μετά τη δεκαετία του '80, ξαναεπιβεβαίωσαν τη σημαντική επιβλαβή επίδραση της χρήσης καπνού στους περιοδοντικούς ιστούς. Το αποτέλεσμα αυτής της επίδρασης είναι η εμφάνιση στους καπνίζοντες ενός στατιστικά σημαντικού αυξημένου επιπολασμού μίας σοβαρής μορφής περιοδοντικής νόσου, η οποία οδηγεί στην απώλεια των δοντιών<sup>5-12</sup>. Η επιβλαβής επίδραση δεν περιορίζεται μόνο στους περιοδοντικούς ιστούς, αλλά αφορά και τον υπόλοιπο βλεννογόνο, τα οστά των γνάθων και τους αμυντικούς μηχανισμούς της στοματικής κοιλότητας<sup>13</sup>. Επιβεβαιώθηκε, επίσης, ότι η επιβλαβής δράση του καπνίσματος στη στοματική υγεία είναι ανάλογη με εκείνη των άλλων οργάνων και συστημάτων του ανθρώπινου οργανισμού, ίσως και χειρότερη, για τον επιπρόσθετο λόγο της άμεσης επίδρασης της θερμότητας του εισπνεόμενου καπνού, αλλά και της χημικής δράσης των προϊόντων καύσεως του πάνω στους ιστούς της στοματικής κοιλότητας<sup>14</sup>.

Στη βιβλιογραφική αυτή ανασκόπηση θα αναφερθούμε, εκτός από τον καρκίνο, στις πιο συχνές παθήσεις και αλλοιώσεις της στοματικής κοιλότητας που αποδίδονται στο κάπνισμα τσιγάρου και πίπας, λόγω του ότι αυτές οι μορφές χρήσης καπνού αποτελούν τις

πιο διαδεδομένες μορφές χρήσης καπνού από τον Ελληνικό πληθυσμό. Για το γεγονός ότι, οι περισσότερες από αυτές τις βλάβες είναι αναστρέψιμες εφόσον διαγνωστούν έγκαιρα και διακοπεί η χρήση καπνού<sup>13,15</sup>, η γνώση τους από τους γιατρούς των διαφόρων ειδικοτήτων, εκτός από τους οδοντιάτρους, κρίνεται απαραίτητη και για τον επιπρόσθετο λόγο ότι μερικές από αυτές έχουν κακή εξέλιξη.

## Κλινική Μελέτη και Διαγνωστική των Παθήσεων της Στοματικής Κοιλότητας που οφείλονται στο Κάπνισμα

### A. Το κάπνισμα ως αιτιολογικός παράγοντας ανάπτυξης παθολογικών αλλοιώσεων και νόσων των περιοδοντικών ιστών.

Μελέτες έχουν δείξει ότι το κάπνισμα είναι ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες οι οποίοι διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην πρόκληση παθήσεων των ιστών των ούλων και του περιοδοντίου αλλά και στην εξέλιξή τους<sup>16,20-22</sup>. Οι παθήσεις αυτές είναι πολυάριθμες και ποικίλουν στα διάφορα άτομα<sup>13</sup>. Έτσι, το κάπνισμα έχει ενοχοποιηθεί ως αιτιολογικός παράγοντας της εμφάνισης μελαγχρωματικών αλλοιώσεων των ούλων, καθώς και του υπόλοιπου βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας, νεκρωτικών νόσων των περιοδοντικών ιστών, όπως η ελκονεκρωτική ουλίτιδα ή οξεία ελκονεκρωτική ουλίτιδα και η ελκονεκρωτική περιοδοντίτιδα<sup>10,23-27</sup>. Επίσης, το κάπνισμα έχει ενοχοποιηθεί ως αιτιολογικός παράγοντας στη διαφορά που παρατηρείται στη θεραπευτική απάντηση και τη διατήρηση του θεραπευτικού αποτελέσματος των νόσων του περιοδοντίου μεταξύ καπνιστών και μη, καθώς και στην παρατηρηθείσα επιβράδυνση των επουλωτικών εξεργασιών και τη μειωμένη επιτυχία στις επεμβάσεις του περιοδοντίου<sup>1,10,25-28,32,33-37</sup>. Οι κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η επιβλαβής επίδραση του καπνίσματος είναι δόσοεξαρτώμενη, παρατηρείται δηλαδή σε άτομα που καπνίζουν για πολλά χρόνια και πολλά τσιγάρα την ημέρα<sup>11,12</sup>. Έτσι, έχει παρατηρηθεί ότι η πιθανότητα ανάπτυξης περιοδοντικής νόσου στο γενικό πληθυσμό είναι 2,6-6 φορές μεγαλύτερη στους καπνιστές, ενώ σε άτομα ηλικίας 19-30 ετών είναι 3,8 φορές μεγαλύτερη<sup>10</sup>. Ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση του ότι, ενώ στο γενικό πληθυσμό παρατηρείται μια τάση ελάττωσης του επιπολασμού της νόσου των περιοδοντικών ιστών, στους καπνιστές, αντιθέτως, εμφανίζεται αύξηση<sup>11,12</sup>.

α<sub>1</sub>. Μελάγχρωση των καπνιστών. Μη φυσιολογική μελάγχρωση του βλεννογόνου του στόματος παρατηρείται με αυξημένη συχνότητα σε μανιβάδες καπνιστές κυρίως τσιγάρου. Έρευνες έχουν δείξει ότι το 21,5 % των ατόμων που καπνίζουν υπερβολικά, εμφανίζουν μελάγχρωση σε πολλές επιφάνειες του βλεννογόνου του στόματος, ενώ παρόμοιες αλλοιώσεις παρατηρού-

νται μόνο στο 3 % μη καπνιστών<sup>25</sup>. Αυτή η μορφή μελάγχρωσης του βλεννογόνου του στόματος χαρακτηρίζεται ως μελάγχρωση των καπνιστών ή μη φυσιολογική μελάγχρωση που σχετίζεται με το κάπνισμα. Ως παθογενετικός μηχανισμός αναφέρεται η διέγερση των μελανοκυττάρων από κάποιο συστατικό που παράγεται κατά την καύση του καπνού, και συγκεκριμένα τις πολυκυκλικές αμίνες (νικοτίνη, βενζοπυρένιο), με αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή μελανίνης<sup>25,26</sup>.

Έρευνες έχουν δείξει ότι η παραγωγή μελανίνης στο βλεννογόνο των καπνιστών παρέχει προστατευτικό ρόλο, γιατί έχει δείχθει ότι η παραγόμενη μελανίνη από μελανοκύτταρα που εντοπίζονται σε θέσεις που δεν εκτίθενται στον ήλιο, παρουσιάζει την ικανότητα να συνδέει επιβλαβείς ουσίες, όπως τη νικοτίνη, το βενζοπυρένιο και το βενζανθρακένιο που παράγονται κατά την καύση του καπνού και οι οποίες διεισδύουν στο στοματικό βλεννογόνο<sup>25,26</sup>. Η άποψη της προστατευτικής λειτουργίας της μελανίνης είναι σε συμφωνία με τον αδιαμφισβήτητο γνωστό προστατευτικό ρόλο της μελάγχρωσης του δέρματος έναντι της βλαπτικής δράσης της υπεριώδους ακτινοβολίας<sup>25</sup>. Ο προστατευτικός ρόλος της παραγωγής μελανίνης επιβεβαιώνεται και από το γεγονός της έντονης μελάγχρωσης του βλεννογόνου της υπερώας σε άτομα που συνηθίζουν το ανάστροφο κάπνισμα. Στην περίπτωση του ανάστροφου καπνίσματος ιστολογικά παρατηρείται εξαφάνιση των μελανοκυττάρων και, κλινικά, εμφάνιση ερυθρών περιοχών<sup>27</sup>. Στο 12% αυτών των περιπτώσεων στις ερυθρές περιοχές παρατηρείται ανάπτυξη καρκίνου. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνει τον προστατευτικό ρόλο των μελανοκυττάρων έναντι τοξικών ουσιών που παράγονται κατά την καύση του καπνού<sup>25</sup>.

**Κλινική Εικόνα.** Κλινικά οι μελαγχρωματικές αλλοιώσεις, σε όσους καπνίζουν τσιγάρο, συνήθως εντοπίζονται στα προστομιακά ούλα των προσθίων δοντιών, ενώ σε όσους καπνίζουν πίπα στο βλεννογόνο των συγγελιών και των παρειών<sup>25,26</sup> (Εικ. 1 και 2). Η ένταση της χροιάς των αλλοιώσεων εξαρτάται από το χρόνο του καπνίσματος και την ποσότητα. Η μορφή αυτής της μελάγχρωσης είναι πιο συχνή στις γυναίκες από ότι στους άνδρες και μάλιστα σε όσες κάνουν και χρήση αντισυλληπτικών, γεγονός που δείχνει ότι στη δημιουργία της παίζουν ρόλο και οι ορμόνες<sup>26</sup>.

Τα μικροσκοπικά ευρήματα είναι όμοια με εκείνα της φυσιολογικής μελάγχρωσης. Ιστολογικά παρατηρείται αυξημένη μελάγχρωση στη βασική στιβάδα του επιθηλίου, λόγω της υπερπαραγωγής μελανίνης από τα μελανοκύτταρα<sup>25,26</sup>. Η μελάγχρωση των καπνιστών δεν παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, εκτός από του ότι μοιάζει με τη μελάγχρωση που αποτελεί σύμπτωμα άλλων νοσημάτων όπως π.χ. το σύνδρομο Peutz-Jeghers, το σύνδρομο Albright, η νευροϊνομάτωση, ενδοκρινικές διαταραχές (νόσος του Addison, αιμοχρω-



Εικ. 1. Μελάγχρωση ούλων σε καπνιστή.



Εικ. 2. Μελάγχρωση του βλεννογόνου της παρειάς σε καπνιστή.

μάτωση), μελάγχρωση ως παρενέργεια φαρμάκων, χρόνιες παθήσεις των πνευμόνων και φυλετική μελάγχρωση. Από τις παθολογικές καταστάσεις και παθήσεις θα πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση της μελάγχρωσης των καπνιστών<sup>25,26</sup>.

**Θεραπεία και Πρόγνωση.** Η διακοπή του καπνίσματος θα παρουσιάσει βαθμιαία εξαφάνιση της μελάγχρωσης σε χρονικό διάστημα μηνών έως και 3 ετών<sup>26</sup>.

**α<sub>2</sub>. Οξεία ελκονεκρωτική ουλίτιδα ή ελκονεκρωτική ουλίτιδα (O.EN.O).** Η οξεία ελκονεκρωτική ουλίτιδα είναι μια ειδική μορφή ουλίτιδας η οποία χαρακτηρίζεται από νεκρωτικές ελκώσεις των ουλικών ιστών, ουλορραγία, πόνο, ύπαρξη ψευδομεμβρανών και κακοσμία. Σε σπάνιες περιπτώσεις οι ελκώσεις επεκτείνονται και σε άλλες περιοχές του στοματικού βλεννογόνου, οπότε χρησιμοποιείται ο όρος ελκονεκρωτική στοματίτιδα ή ελκονεκρωτική ουλοστοματίτιδα. Χρησιμοποιείται, επίσης, και ο όρος κυνάγχη ή νόσος του Vincent σε περιπτώσεις που οι αλλοιώσεις επεκτείνονται στη μαλακή υπερώα ή στις αμυγδαλές. Η O.EN.O είναι μια οξεία ενδογενής μη μεταδοτική λοίμωξη της οποίας μικροβιακό αίτιο είναι η σπειροχάιτη *Borrelia vincentii* και το ατρακτόμορφο βακτηρίδιο *Fusoba-*

*cterium nucleatum*. Το 1890 ο Γάλλος ιατρός Jean Hyacinthe Vincent διατύπωσε την άποψη ότι το ατρακτόμορφο βακτηρίδιο είναι το κύριο αίτιο και η σπειροχαίτη, απλώς, ευκαιριακό σαπρόφυτο. Είναι, πάντως, γεγονός ότι ενώ ακόμη και σήμερα είναι αποδεκτή η αιτιολογική συσχέτιση του ατρακτόμορφου βακτηριδίου και της σπειροχαίτης στην πρόκληση της Ο.ΕΝ.Ο, η χρήση σύγχρονων τεχνικών έδειξε αυξημένη παρουσία σπειροχαϊτών της στοματικής κοιλότητας με παθογόνα δράση, οι οποίες πιθανώς να είναι νέα είδη, τα οποία παρουσιάζουν στενή σχέση με το τρεπόννημα το ωχρό ή ωχρά σπειροχαίτη, την παρουσία μεγάλου αριθμού της *Prevotella intermedia* και μικρή ποσότητα ειδών ατρακτόμορφων βακτηριδίων (*Fusobacterium*)<sup>3,25,30,31,38</sup>.

Η πάθηση αρχίζει με τη δράση των βακτηριδιακών αντιγόνων και συντηρείται από την ανοσιακή απάντηση του οργανισμού έναντι αυτών των αντιγόνων<sup>13,25,26</sup>. Συχνά παρατηρείται σε άτομα με ψυχολογική καταπίεση<sup>39-41</sup>. Τα κορτικοστεροειδή και, κυρίως, η κορτιζόλη που εκκρίνονται από το φλοιό των επινεφριδίων, λόγω επίδρασης του ψυχολογικού stress στον άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης (πρόσθιος λοβός-αδενούπόφυση), πιστεύεται ότι τροποποιούν τη σχέση CD<sub>4</sub> /CD<sub>8</sub>, αναστέλλουν λειτουργίες των λεμφοκυττάρων, όπως την παρουσίαση των αντιγόνων, τη διαφοροποίηση των Β λεμφοκυττάρων σε πλασμοκύτταρα, και προκαλούν μείωση της χημειοτακτικής και φαγοκυτταρικής ικανότητας των ουδετεροφίλων που παρατηρούνται σε αυτούς τους ασθενείς, καθώς και μείωση στην παραγωγή αντισωμάτων<sup>25,42</sup>. Επίσης, η σχετιζόμενη με το stress αδρεναλίνη, πιθανώς, να προκαλεί τοπική ισχαιμία των ουλικών ιστών, η οποία προδιαθέτει στην ανάπτυξη της Ο.ΕΝ.Ο<sup>43</sup>. Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες, όπως το κάπνισμα, τοπικοί τραυματισμοί, κακή διατροφή και κακή υγιεινή έχουν συσχετισθεί με αυξημένη συχνότητα της Ο.ΕΝ.Ο<sup>44</sup>. Επίσης, καταστάσεις ανοσοκαταστολής και, κυρίως, η σχετιζόμενη με το σύνδρομο της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS) ή τη λοιμώδη μονοπυρήνωση, προδιαθέτουν στην ανάπτυξη Ο.ΕΝ.Ο<sup>45</sup>. Πάντως, προδιαθεσικοί παράγοντες δείχνουν ξεκάθαρα τη σχέση μεταξύ συστηματικής ανοσιακής καταστολής και εμφάνισης της πάθησης<sup>18</sup>.

Όσον αφορά το κάπνισμα αν και η σχέση με την Ο.ΕΝ.Ο έχει δειχθεί, ήδη, από το 1946 από τον Pindborg, ο παθογενετικός μηχανισμός της δράσης του καπνίσματος δεν έχει διευκρινισθεί<sup>13</sup>. Η στενή συσχέτιση της Ο.ΕΝ.Ο με το κάπνισμα αποδεικνύεται από το γεγονός, ότι η νόσος παρατηρείται συχνότερα σε μανιώδεις καπνιστές νεαρής και μέσης ηλικίας και σπάνια σε άτομα άνω των 40 ετών και, σχεδόν, ποτέ σε παιδιά<sup>3,4,46,47-50</sup>. Διατυπώθηκε, πάντως, η άποψη ότι η δράση του καπνίσματος είναι τόσο τοπική όσο και συστηματική<sup>41</sup>. Τοπικά, η πίσσα και άλλα παράγωγα της καύσης του καπνού εναποτιθέμενα στην επιφάνεια των οδόντων συμβάλουν στο σχηματισμό βλεννομικρο-

βιακής πλάκας, η οποία αποτελεί ερεθιστικό παράγοντα των ούλων. Συστηματικά η νικοτίνη με τη συμπαθητικομιμητική και χημειοτακτική της δράση συμβάλλει στην εξέλιξη της νόσου (ο παθογενετικός μηχανισμός του καπνίσματος θα συζητηθεί παρακάτω)<sup>13</sup>.

Κλινικά, η Ο.ΕΝ.Ο στην τυπική της μορφή χαρακτηρίζεται από έντονη φλεγμονή και εξοίδηση των μεσοδοντίων θηλών και στη συνέχεια εμφανίζονται επώδυνες κρατηρόμορφες νεκρωτικές ελκώσεις των μεσοδοντίων θηλών και των παρυφών των ούλων οι οποίες καλύπτονται από φαιόχρωμες ψευδομεμβράνες (Εικ. 3α και 3β). Επίσης, συνυπάρχει δύσσομη απόπνοια,



Εικ. 3α. Οξεία ελκονεκρωτική ουλίτιδα σε καπνιστή.



Εικ. 3β. Οξεία ελκονεκρωτική ουλίτιδα σε καπνιστή.

αυτόματες ουλορραγίες, σιελόρροια, δυσκαταποσία, επώδυνη λεμφαδενοπάθεια, κακουχία και συχνά υψηλός πυρετός (37,5° – 38,5°)<sup>25,26</sup>. Η κατάσταση, αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα και εφόσον συντρέχουν ειδικές συνθήκες, μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια των προσπεφυκώτων ούλων και ανάπτυξη ελκονεκρωτικής περιοδοντίτιδας ή να επεκταθεί στους παρακείμενους μαλθακούς ιστούς, οπότε μεταπίπτει στην οξεία ελκονεκρωτική βλεννογονίτιδα (στοματίτιδα) ή σε γαγγραινώδη στοματίτιδα ή νομή, η οποία απαντά σε υποσιτισμένα άτομα (Εικ. 4)<sup>25</sup>.

Θεραπεία. Επιτυχής θεραπεία επιτυγχάνεται με την



Εικ. 4. Οξεία ελκονεκρωτική στοματίτιδα.

απομάκρυνση των νεκρωμένων ιστών και της τρυγίας με ξέστρα ή υπερήχους. Σε συχνές επιμολύνσεις, διάλυμα χλωρεξιδίνης, χλιαρό αλατόνερο ή διάλυμα υπεροξειδίου του υδρογόνου έχουν ευεργετικά αποτελέσματα. Χημειοθεραπευτικά, όπως μετρονιδαζόλη, τετρακυκλίνη, πενικιλίνη ή ερυθρομυκίνη είναι επιβεβλημένα σε περιπτώσεις που οι αλλοιώσεις συνοδεύονται από πυρετό και λεμφαδενοπάθεια. Οδηγίες στον ασθενή για τήρηση καλής στοματικής υγιεινής για να αποφευχθεί υποτροπή της νόσου. Σε ανθιστάμενες περιπτώσεις επιβάλλεται προσεκτικός έλεγχος για ανακάλυψη τυχόν υποκρυπτόμενης ανοσοκαταστολής<sup>25,26</sup>.

**α<sub>3</sub>. Ουλίτιδα και περιοδοντίτιδα.** Είναι γεγονός, ότι τόσο οι ουλίτιδες όσο και οι περιοδοντίτιδες, παθογενετικά, θεωρούνται ότι είναι φλεγμονώδεις νόσοι βακτηριακής αιτιολογίας της ελεύθερης παρυφής των ούλων και των περιοδοντικών ιστών. Ωστόσο, πολυάριθμες επιδημιολογικές μελέτες, μετά το 1985, σε αντίθεση με τις αμφιβολίες παλαιότερων μελετών, επιβεβαίωσαν τον επιβλαβή ρόλο της χρήσης του καπνού στη συχνότητα εμφάνισης και τη σοβαρότητα των νόσων των περιοδοντικών ιστών οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα την απώλεια των δοντιών<sup>5-9,10,19,47,57</sup>. Η επίδραση του καπνίσματος στην παθογένεια και την εξέλιξη της περιοδοντίτιδας θα πρέπει να αποδοθεί, μάλλον, στην επίδρασή του στους πολλαπλούς αιτιολογικούς παράγοντες που ενοχοποιούνται στην πρόκληση και πορεία της νόσου<sup>13</sup>. Αυτοί οι παράγοντες αφορούν την αντίσταση του ξενιστή, την παθογενετική δράση των βακτηριδίων, τη διατήρηση της στοματικής υγιεινής, καθώς και την παρουσία τοπικών παραγόντων, οι οποίοι συμβάλλουν στη δημιουργία μικροβιακής πλάκας<sup>13</sup>.

Η επίδραση του καπνίσματος σ' όλους αυτούς τους παράγοντες δεν είναι γνωστή παρά το ότι έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές ερευνητικές προσπάθειες. Φαίνεται ότι μάλλον το κάπνισμα μεταβάλλει την άμυνα του οργανισμού εξασθενίζοντας τη φυσιολογική ανοσιακή ικανότητά του έναντι των λοιμώξεων<sup>51</sup>. Πράγματι, έχει

βρεθεί ότι οι καπνιστές παρουσιάζουν μειωμένα επίπεδα εκκριτικής IgA και IgG ανοσοσφαιρινών του ορού έναντι των *Prevotella intermedia* και *Fusobacterium nucleatum*, τα οποία είναι γνωστά παθογόνα βακτηρίδια των περιοδοντικών ιστών<sup>52</sup>.

Επίσης, έχει δειχθεί ότι η νικοτίνη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών σε κυτταροκαλλιέργειες<sup>53</sup> και ότι, πιθανώς, επηρεάζει την επανορθωτική και αναγεννητική ικανότητα και ενδεχομένως μειώνει και την αιμάτωση των περιοδοντικών ιστών<sup>52</sup>. Άλλοι ερευνητές έχουν δείξει τη δυσμενή επίδραση του καπνίσματος πάνω στα ουδετερόφιλα τα οποία διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην άμυνα του οργανισμού στις λοιμώξεις<sup>53-57</sup>.

Εκτός από τις παραπάνω απόψεις ως προς το ρόλο του καπνίσματος στην παθογένεια της περιοδοντίτιδας, αναφέρεται ότι το κάπνισμα επηρεάζει τη μικροβιακή χλωρίδα του περιοδοντίου, πιθανώς, λόγω της δυσμενούς επίδρασης της υψηλής θερμοκρασίας που αναπτύσσεται στη στοματική κοιλότητα και της ελάττωσης του οξυγόνου πάνω στους περιοδοντικούς ιστούς και δημιουργώντας περισσότερους αναερόβιους περιοδοντικούς θυλάκους, οι οποίοι ευνοούν την ανάπτυξη αναερόβιας παθογόνου μικροβιακής χλωρίδας<sup>58-60</sup>. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν, επίσης, επιβεβαιώσει ότι οι καπνιστές παρουσιάζουν μεγάλο βαθμό σχηματισμό υπερουλικής και υποουλικής τρυγίας<sup>61</sup>, η οποία επιταχύνει τη συσσώρευση μικροβιακής πλάκας, προκαλεί μεγάλη οστική απορρόφηση και δημιουργεί βαθείς περιοδοντικούς θυλάκους, οι οποίοι ευνοούν τη συσσώρευση μικροβίων και των τοξινών τους<sup>61,62</sup>.

Μια άλλη παρατήρηση που αποδεικνύει τη δυσμενή επίδραση του καπνίσματος στην υγεία των περιοδοντικών ιστών είναι το γεγονός ότι η καλύτερη και μακροχρόνια πρόγνωση της θεραπευτικής αντιμετώπισης παρατηρείται στους μη καπνίζοντες<sup>63,64</sup>. Άλλες μελέτες έχουν δείξει τη δυσμενή επίδραση στη χειρουργική αντιμετώπιση της περιοδοντίτιδας, όσον αφορά τους μετεγχειρητικούς περιοδοντικούς θυλάκους<sup>65,66</sup>, στην πρόσφυση μετά από χειρουργική εξάλειψη των θυλάκων και τη μειωμένη επιτυχία στη χρήση βλεννογονίων μοσχευμάτων<sup>66,67</sup>.

## **B. Επίδραση του καπνίσματος στον υπόλοιπο βλεννογόνο του στόματος.**

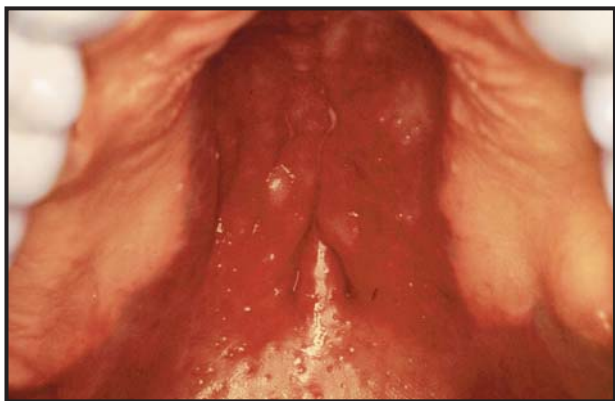
Εκτός από τις αλλοιώσεις που εντοπίζονται στα ούλα το κάπνισμα προκαλεί καλοήθειες κλινικές και ιστολογικές μεταβολές και σε άλλες περιοχές του βλεννογόνου του στόματος. Θέσεις του στοματικού βλεννογόνου, όπως η υπερώα και η ραχιαία επιφάνεια της γλώσσας είναι πιο ευαίσθητες στην ανάπτυξη τέτοιων αλλοιώσεων. Είναι, όμως, δυνατόν να αναπτυχθούν και σε άλλες θέσεις του βλεννογόνου. Η γνώση αυτών των αλλοιώσεων είναι επιβεβλημένη, γιατί βοηθάει το γιατρό, όχι μόνο να τις αναγνωρίζει, αλλά και

να μπορεί να αξιολογεί ποια από αυτές ενέχει τον κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής για να αντιμετωπιστεί με υψηλό δείκτη υποψίας. Έτσι, τακτική στοματολογική εξέταση ιδιαίτερα των καπνιστών είναι απαραίτητη, ακόμη και επί απουσίας συμπτωμάτων. Στη συνέχεια, θα περιγράψουμε τις πιο συχνές από τις παθήσεις του βλεννογόνου του στόματος που σχετίζονται με το κάπνισμα<sup>14,25,26</sup>.

*β<sub>1</sub>. Νικοτινική στοματίτιδα ή υπερώα των καπνιστών ή νικοτινική λευκοκυττάρωση των καπνιστών.*

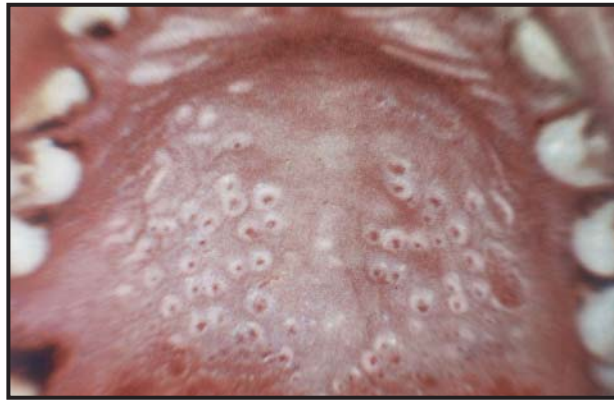
Πρόκειται για ειδική μορφή λευκοπλακίας, η οποία απαντά αποκλειστικά στο βλεννογόνο της υπερώας μανιδών καπνιστών, κυρίως, πίπας, σπανιότερα πούρων και ακόμη πιο σπάνια τσιγάρων<sup>25,26,68,69</sup>. Παρόμοιες αλλοιώσεις έχουν περιγραφεί και στις βλεννογόνιες επιφάνειες των χειλέων και των παρειών και μάλιστα στην πλευρά, όπου κρατείται η πίπα ή το πούρο<sup>70</sup>. Η άμεση συσχέτιση της τοπικής δράσης του καπνίσματος (προϊόντα καύσεως του καπνού και η θερμοκρασία<sup>44-49</sup>, αν και οι Neville και συν.<sup>25</sup> αναφέρουν ότι η θερμότητα από την καύση του καπνού είναι το αίτιο της δημιουργίας των αλλοιώσεων) και της αλλοιώσεως που χαρακτηρίζει κλινικά την πάθηση αποδεικνύεται από το ότι σε περιπτώσεις ασθενών που φέρουν μερικές οδοντοστοιχίες, ο βλεννογόνος της υπερώας που καλύπτεται από τη βάση της οδοντοστοιχίας εμφανίζεται φυσιολογικός<sup>26,68,69</sup>.

Κλινική εικόνα. Κλινικά, στην αρχή, παρατηρείται διάχυτη φλεγμονή του βλεννογόνου της υπερώας ο οποίος εμφανίζεται οιδηματώδης κατέρυθρος και πτυχωτός (Εικ. 5). Στη συνέχεια, παρατηρείται πάχυνση και λευκόφαιη χροιά, ιδιαίτερα, γύρω από τα στόμια των εκφορητικών πόρων των μικρών σιελογόνων αδένων, τα οποία εμφανίζονται ως ευδιάκριτα λευκόφαια στρογγυλά επάρματα – βλατίδες – με ομφαλωτό ερυθρό κέντρο, το οποίο αντιστοιχεί στο φλεγμαίνον και διεσταλμένο στόμιο του εκφορητικού πόρου μικρού σιελογόνου αδένα. Όταν το κάπνισμα συνεχίζεται, η



Εικ. 5. Νικοτινική στοματίτιδα ή υπερώα των καπνιστών

κλινική εικόνα μεταβάλλεται προοδευτικά και ο βλεννογόνος από ερυθρός γίνεται λευκόφαιος, λόγω αντιδραστικής υπερκεράτωσης. Οι βλατίδες, αν και συρρέουν μεταξύ τους, παραμένουν ευδιάκριτες και δημιουργούν λευκόφαιες αλλοιώσεις που μοιάζουν με τη λευκοπλακία και έχουν τη χαρακτηριστική εικόνα λιθόστρωτου<sup>72</sup> (Εικ. 6). Είναι, όμως, δυνατόν στις πλάκες αυτές να



Εικ. 6. Νικοτινική στοματίτιδα ή υπερώα των καπνιστών – εικόνα λιθόστρωτου.

δημιουργηθούν σχισμές και ραγάδες. Σε άλλες περιπτώσεις δημιουργούνται αβαθείς αύλακες και πτυχές οι οποίες κάνουν την επιφάνεια ανώμαλη, οζώδη. Μικροκυτταρικοί σχηματισμοί, λόγω απόφραξης των στομιών των πόρων των αδένων είναι δυνατό να σχηματιστούν. Συχνά, συνυπάρχει αίσθημα καύσου<sup>73</sup>. Ιστολογικά παρατηρείται πάχυνση του επιθηλίου με μετρίου βαθμού ακάνθωση και υπερπαρακεράτωση. Οι σιελογόνοι αδενίσκοι της περιοχής εμφανίζουν μέτρια φλεγμονώδη διήθηση και οι εκφορητικοί πόροι παρουσιάζουν μεταπλασία του επιθηλίου, με συνέπεια την απόφραξη του αυλού και τη δημιουργία μικροκύστεων. Σπάνια, αναφέρεται κυτταρική δυσπλασία ή δυσκεράτωση. Οι αλλοιώσεις αυτές ιδιαίτερα παρατηρούνται σε περιπτώσεις ανάστροφου καπνίσματος<sup>26,74-76</sup>.

Όσον αφορά την πρόγνωση η νικοτινική στοματίτιδα, σπάνια και μάλλον ποτέ, δε μεταπίπτει σε κακόηθες νεόπλασμα (καρκίνωμα). Ο Van Wyk<sup>74</sup>, εν τούτοις, ανακοίνωσε ότι σε 43 περιπτώσεις που εξέτασε βρήκε δύο προκαρκινικές καταστάσεις. Κατά την άποψη των συγγραφέων που υποστηρίζουν τον προκαρκινικό χαρακτήρα της νικοτινικής στοματίτιδας, ο βαθμός του καπνίσματος που προκαλεί την παθολογική αυτή κατάσταση στις πρόσθιες περιοχές του στοματικού βλεννογόνου, αποτελεί αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ακανθοκυτταρικού καρκινώματος στο οπισθογόμφιο τρίγωνο, το φάρυγγα και το αναπνευστικό σύστημα.

Διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνει από την ατροφική μορφή καντιντίασης, τη στοματίτιδα από οδοντοστοιχία, τη θηλώδη υπερπλασία της υπερώας, τη θυλακική δυσκεράτωση ή νόσο του Darier, την εστιακή υπερπλασία του επιθηλίου και διάφορες άλλες σπάνιες

καταστάσεις<sup>13,69,71-77</sup>.

Η θεραπεία συνίσταται στη διακοπή ή τη μείωση του καπνίσματος, που έχει ως αποτέλεσμα τη βαθμιαία υποχώρηση όλων των αλλοιώσεων<sup>68,69,71</sup>. Υποδείχθηκε, σε αυτούς που αρνούνται να διακόψουν ή έστω να μειώσουν το κάπνισμα, να κατασκευάζεται μια υπερώα πλάκα η οποία καλύπτει τον βλεννογόνο που πάσχει και έτσι, τον προστατεύει από την περαιτέρω βλαπτική επίδραση του καπνίσματος<sup>68</sup>.

**β<sub>2</sub>. Η γλώσσα των καπνιστών ή νικοτινική λευκοκερατωσική γλώσσα.** Είναι μια σπάνια κατάσταση και, συνήθως, συνυπάρχει με την υπερώα των καπνιστών. Οφείλεται στους ίδιους παράγοντες και κλινικά χαρακτηρίζεται από ομοιογενείς, λευκοκερατωσικές, ημισφαιρικές, ατροφικές αλλοιώσεις που εντοπίζονται στα δύο πρόσθια τριτημόρια της ραχιαίας επιφάνειας της γλώσσας<sup>78</sup> (Εικ. 7).

**β<sub>3</sub>. Τριχωτή γλώσσα ή μέλαινα τριχωτή γλώσσα.** Χαρακτηρίζεται από επιμήκυνση των τριχοειδών θηλών του φυσιολογικού ρυθμού αποφολίδωσης της ραχιαίας επιφάνειας της γλώσσας. Η πιο συχνή εντόπιση των αλλοιώσεων είναι η μέση γραμμή της ραχιαίας επιφάνειας της γλώσσας, μπροστά από το γευστικό λάμδα



Εικ. 7. Γλώσσα των καπνιστών ή νικοτινική λευκοκερατωσική γλώσσα.



Εικ. 8. Μέλαινα τριχωτή γλώσσα.

είναι, όμως, δυνατόν να καταλαμβάνει και ολόκληρη τη ραχιαία επιφάνειά της. (Εικ. 8). Το μήκος των θηλών φθάνει μέχρι ένα εκατοστό και η χροιά της ποικίλλει από λευκή μέχρι καστανή ή και μαύρη. Η χροιά εξαρτάται από το είδος της τροφής, τη λήψη φαρμάκων, εγγενείς χρωστικές χρωμογόνων μικροβίων και το κάπνισμα<sup>13,25,26</sup>. Η τριχωτή γλώσσα είναι, κατά κανόνα, ασυμπτωματική. Μερικοί ασθενείς αναφέρουν ένα αίσθημα γαργαλισματος, κνησμού, φαγούρας, ενώ οι περισσότεροι παραπονούνται μόνο για αισθητικούς λόγους<sup>13,25,26,68,69</sup>. Από άποψη αιτιολογίας δεν είναι τίποτα σαφές. Έχει συσχετισθεί με το υπερβολικό κάπνισμα, την τοπική χρήση φαρμάκων, στοματοπλύσεις με διαλύματα που εκλύουν υπεροξειδίου του υδρογόνου, τη συστηματική χρήση κορτικοστεροειδών, την ακτινοβολία της περιοχής του στόματος, το ψυχικό στρες, με γενικές παθήσεις (αναιμίες, διαβήτης, διαταραχή θρέψης, έλλειψη νικοτινικού οξέος), καθώς και με μεταβολές του pH του σάλιου. Επίσης, τριχωτή γλώσσα παρατηρείται και σε άτομα τα οποία υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία καρκίνου κεφαλής και τραχήλου. Όλοι οι παραπάνω προδιαθεσικοί παράγοντες πιστεύεται ότι προκαλούν μεταβολές στη μικροβιακή χλωρίδα και υπερπαραγωγή των μυκήτων και των χρωμογόνων βακτηριδίων<sup>25,26,69,79</sup>.

Θεραπευτικά, συνιστάται η απομάκρυνση όλων των προδιαθεσικών παραγόντων, ψήκτριση της γλώσσας και τήρηση καλής υγιεινής, που βελτιώνουν την κατάσταση<sup>25</sup>. Σε επίμονες καταστάσεις συνιστώνται επαλείψεις με διάλυμα σαλικυλικού οξέος 5-10% ή με κεκορεσμένο διάλυμα τριχλωροξικού οξέος. Κερατολυτικά φάρμακα, όπως διάλυμα ποδοφυλλίνης 1% έχουν, επίσης, χρησιμοποιηθεί με κάποια επιτυχία<sup>25,69</sup>.

**β<sub>4</sub>. Λευκοπλακία.** Ο όρος «λευκοπλακία» χρησιμοποιήθηκε για το χαρακτηρισμό πολλών παθολογικών και μη καταστάσεων, οι οποίες είχαν το μόνο κοινό γνώρισμα την κλινική παρουσία μίας ή περισσοτέρων λευκών ή λευκοφαίων πλακών<sup>73,80</sup>. Δείχθηκε, ωστόσο, ότι οι λευκές αυτές αλλοιώσεις έχουν διαφορετική αιτιολογία και ιστολογικά χαρακτηριστικά και, επομένως, αποτελούν διαφορετικές κλινικοπαθολογικές οντότητες. Έτσι, παθολογικές και μη καταστάσεις, όπως ο ομαλός λειχήνας, η καντιντίαση (η ψευδομεμβρανώδης μορφή και η χρόνια υπερτροφική ή υπερπλαστική ή καντιντιασική λευκοπλακία – αν και για την τελευταία δεν υπάρχει ομοφωνία κατά πόσο θα πρέπει να αναγνωρίζεται ως ξεχωριστή υποομάδα υπερπλαστικής καντιντίασης<sup>81</sup>), ο ερυθματώδης λύκος, το λευκίδημα, ο λευκός σπογγώδης σπίλος, η λευκή γραμμή και άλλες δεν αναφέρονται, πλέον, ως λευκοπλακία<sup>82</sup>.

Το 1978 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, προκειμένου να δοθεί τέλος σε αυτή τη σύγχυση, πρότεινε να χρησιμοποιείται ο όρος «λευκοπλακία» μόνο για τον χαρακτηρισμό λευκών αλλοιώσεων του βλεννογόνου

του στόματος που δεν είναι δυνατόν να απομακρυνθούν και οι οποίες κλινικά και ιστολογικά δεν είναι δυνατόν να ενταχθούν σε καμιά γνωστή νοσολογική οντότητα από αυτές που αναφέρθηκαν παραπάνω<sup>80</sup>. Πρέπει να τονιστεί ότι και στον ορισμό αυτό ο προσδιορισμός γίνεται με καθαρά κλινικά κριτήρια και εξυπηρετεί, απλώς, το σκοπό της διάκρισης κάποιων λευκών αλλοιώσεων μετά το διαχωρισμό συγκεκριμένων νοσολογικών οντοτήτων. Είναι ένας ορισμός, μάλλον, επαγωγικός, δηλαδή ορισμός που θέτει διάγνωση δι' αποκλεισμού και ως τέτοιος αναμφίβολα θα αναθεωρείται με την απόκτηση νέων γνώσεων.

Πράγματι, το 1983 στο διεθνές σεμινάριο με θέμα: «Λευκοπλακία του στόματος και παρεμφερείς αλλοιώσεις που σχετίζονται με τη χρήση καπνού» που πραγματοποιήθηκε στο πανεπιστήμιο Lund του Malmö της Σουηδίας, οι Axell και συν., 1984<sup>81</sup>, αναγνωρίζοντας τη σημασία της κοινής αποδοχής κάποιου διαγνωστικού χαρακτηρισμού μίας νόσου, προκειμένου τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών και ερευνών να είναι συγκρίσιμα και εποικοδομητικά, συμπλήρωσαν τον ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας χαρακτηρίζοντας ως λευκοπλακία «κάθε λευκή αλλοίωση, η οποία δεν μπορεί, με κλινικά ιστολογικά κριτήρια, να χαρακτηριστεί σαν κάποια νόσος και δε σχετίζεται αιτιολογικά με οποιαδήποτε φυσικό ή χημικό παράγοντα, εκτός από τη χρήση καπνού». Δώδεκα χρόνια αργότερα σε παρόμοιο σεμινάριο που πραγματοποιήθηκε στην Uppsala της Σουηδίας στο οποίο συμμετείχαν και επιστήμονες του προηγούμενου σεμιναρίου<sup>82</sup>, ξανααναθεώρησαν τον όρο λευκοπλακία και προσδιόρισαν, ότι ως λευκοπλακία θα πρέπει να χαρακτηρίζεται «μια λευκή αλλοίωση του στοματικού βλεννογόνου η οποία δεν μπορεί να χαρακτηριστεί ως οποιαδήποτε άλλη γνωστή νόσος και ότι κάποιες απ' αυτές θα εξαλλαγούν σε καρκίνο»<sup>82</sup>.

**Αιτιολογία.** Η αιτιολογία της λευκοπλακίας παραμένει άγνωστη αν και έχουν διατυπωθεί πολλές υποθέσεις ως προς την αιτιολογική σημασία διαφόρων φυσικών, χημικών και τραυματικών παραγόντων, καθώς και μικροβίων και ιών<sup>25</sup>.

Από όλους αυτούς τους αιτιολογικούς παράγοντες στην παρούσα εργασία θα γίνει αναφορά μόνο στη σχέση της χρήσης του καπνού και της λευκοπλακίας. Έχει, ήδη, αναφερθεί η άμεση αιτιολογική σημασία της χρήσης του καπνού και της νικοτινικής στοματίτιδας ή υπερώας των καπνιστών και της λευκοκεράτωσης της υπερώας που προκαλείται από τη συνήθεια του ανάστροφου καπνίσματος. Λόγω αυτής της συσχέτισης, οι δύο αυτές παθολογικές καταστάσεις αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως λευκές αλλοιώσεις που προκαλούνται από το κάπνισμα<sup>83,84</sup>. Αυτές οι αλλοιώσεις, επειδή προσδιορίζονται αιτιολογικά, δεν περιγράφονται ως λευκοπλακία<sup>85</sup>.

Όσον αφορά άλλες λευκές αλλοιώσεις του βλεν-

νογόνου του στόματος, εκτός από τις παραπάνω που σχετίζονται με τη χρήση καπνού, η αιτιολογική σημασία του καπνίσματος ασθενών που καπνίζουν τσιγάρο ή πούρο ή πίπα, είναι λιγότερο σαφής<sup>86,87</sup>. Για το λόγο αυτό οι λευκές αλλοιώσεις σε αντιδιαστολή με τις προηγούμενες αναφέρονται ως «λευκοπλακία σχετιζόμενη με το κάπνισμα ή λευκοπλακία καπνιστών»<sup>83</sup>. Αυτός ο διαχωρισμός οδήγησε στην ανάγκη του χαρακτηρισμού των λευκών αλλοιώσεων που παρατηρούνται στο στοματικό βλεννογόνο μη καπνιστών ως «λευκοπλακία μη σχετιζόμενη με το κάπνισμα ή ιδιοπαθής λευκοπλακία»<sup>81</sup>. Ενώ, ακόμη δεν έχει διευκρινισθεί κατά πόσο ο διαχωρισμός αυτός έχει κάποια κλινική σημασία, η παραπάνω άποψη γίνεται ακόμη πιο περίπλοκη στις περιπτώσεις, όπου γίνεται σύγχρονη χρήση καπνίσματος και μασήματος καπνού<sup>81</sup>.

Η ενοχοποίηση του καπνίσματος στην ανάπτυξη λευκοπλασιακών αλλοιώσεων του βλεννογόνου του στόματος αποδεικνύεται από το γεγονός ότι περισσότεροι από 80 των ασθενών με λευκοπλακία είναι καπνιστές. Έτσι, σε επιδημιολογικές μελέτες μεγάλων ομάδων ενηλίκων έχει δειχθεί ότι η ανακάλυψη λευκών αλλοιώσεων είναι 6 φορές πιο συχνή στους καπνιστές από ότι στους μη καπνίζοντες<sup>88</sup>. Επίσης, στους βαρείς καπνιστές οι αλλοιώσεις είναι περισσότερες σε αριθμό και μεγαλύτερες σε έκταση από ότι στους μέτριους καπνιστές. Εξάλλου, ένα μεγάλο ποσοστό λευκοπλασιακών αλλοιώσεων σε άτομα που διέκοψαν το κάπνισμα είτε εξαφανίσθηκαν είτε σμικρύνθηκαν μέσα στον πρώτο χρόνο διακοπής του καπνίσματος<sup>25</sup>.

**Συχνότητα εμφάνισης και επιπολασμός.** Αν και η λευκοπλακία είναι μια από τις πιο συχνές χρόνιες αλλοιώσεις του βλεννογόνου του στόματος, η συχνότητα εμφάνισης και ο επιπολασμός στο γενικό πληθυσμό δεν είναι πλήρως γνωστά. Για το σκοπό αυτό έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε διάφορες χώρες, αλλά τα αποτελέσματα ποικίλλουν τόσο, ώστε να μην επιτρέπεται οποιαδήποτε γενίκευση. Αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε πολλές γεωγραφικές περιοχές της Ινδίας και αφορούσε μεγάλα δείγματα ατόμων τα οποία έκαναν χρήση ποικίλων τρόπων καπνίσματος, έδειξε πως η συχνότητα εμφάνισης της λευκοπλακίας ποικίλλει από 1,1 έως και 2,4 μεταξύ των ανδρών και 0,2 έως 1,3 μεταξύ των γυναικών ανά 1000 κατοίκους ετησίως. Όσον αφορά τον επιπολασμό στο ίδιο δείγμα βρέθηκε να ποικίλλει μεταξύ 0,2 έως 4,9%<sup>89</sup>. Οι Neville και συν. αναφέρουν ότι η λευκοπλακία απαντάται στο 3% των λευκών ενηλίκων της Αμερικής<sup>25</sup>.

Όσον αφορά την εμφάνιση της λευκοπλακίας μεταξύ ανδρών και γυναικών έχει δειχθεί ότι υπάρχει μια υψηλή προδιάθεση ανάπτυξης στους άνδρες, κυρίως, σε διάφορες περιοχές των Ινδίων (70%), ενώ στις χώρες της Δύσης η σχέση είναι σχεδόν 1:1. Η λευκο-

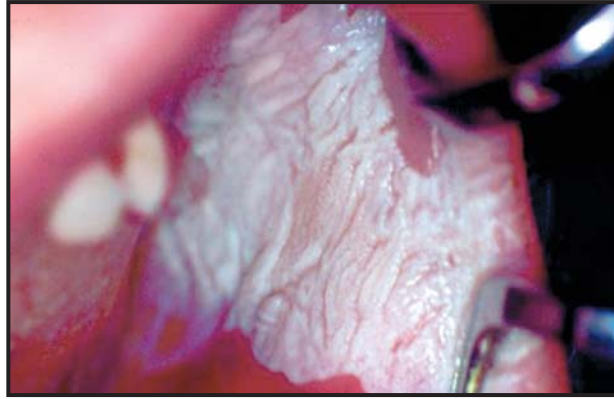


πλακία εμφανίζεται πιο συχνά σε άτομα μεγάλης ηλικίας. Οι περισσότερες περιπτώσεις παρατηρούνται σε άτομα άνω των 40 ετών (κυρίως μεταξύ 40-70 ετών)<sup>25,90</sup>.

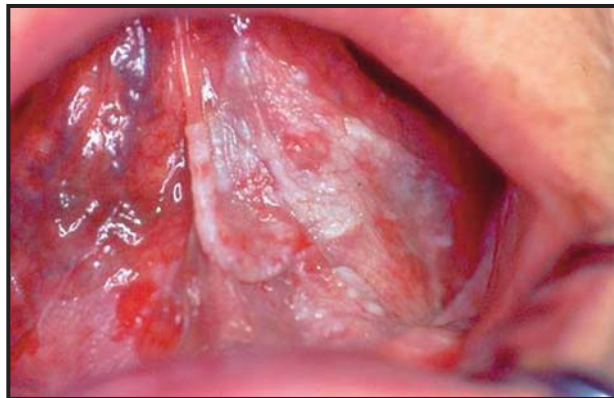
**Κλινική εικόνα.** Κλινικά η λευκοπλακία παρουσιάζεται με τη μορφή λευκών ή λευκόφαιων ή λευκοκίτρινων πλακών, οι οποίες ποικίλλουν ως προς το μέγεθος, το σχήμα και την εντόπιση. Μπορεί να είναι μεμονωμένες και εντοπισμένες ή διάχυτες και να καταλαμβάνουν μεγάλη έκταση του στοματικού βλεννογόνου ή να είναι και πολλαπλές<sup>69,90,91</sup>. Τα όρια των αλλοιώσεων, συνήθως, είναι σαφή και σπάνια ασαφή. Οι αλλοιώσεις μπορεί να είναι λεπτές ή έντονα υπεγειρμένες, με επιφάνεια λεία ή ρυτιδωμένη και υφή όμοια με το φυσιολογικό βλεννογόνο ή τραχεία και ανώμαλη, οπότε παρουσιάζουν έντονη λευκή χροιά και κάποιου βαθμού σκληρία στην ψηλάφηση. Μπορεί να είναι ομοιογενείς ή μη ομοιογενείς, να παρουσιάζουν δηλαδή μικρές ρωγμές ή βαθιές ραγάδες και να εμφανίζουν την εικόνα επιφάνειας αποξηραμένου βούρκου. Τέλος, μερικές αλλοιώσεις παρουσιάζουν λευκές πλάκες ή λευκά οζίδια πάνω σε ερυθρηματώδη επιφάνεια. Ωστόσο, έχει αναφερθεί μετάπτωση από τη μία κλινική μορφή στην άλλη<sup>25,26,93-95</sup>.

Η λευκοπλακία απαντά σε οποιοδήποτε σημείο του βλεννογόνου του στόματος. Συχνότερα εντοπίζεται στις παρειές πίσω από τις συγγειλίες<sup>71,72</sup>, και ακολουθούν ο βλεννογόνος των ούλων της κάτω γνάθου, των ουλοπαρειικών αυλάκων, της γλώσσας, της σκληρής υπερώας, των ούλων της άνω γνάθου και τέλος, ο βλεννογόνος του κάτω χείλους και της μαλακής υπερώας<sup>43,68,69</sup>. Οι Neville και συν.<sup>25</sup> αναφέρουν ότι το 70% των λευκοπλακιακών αλλοιώσεων απαντούν στο ερυθρό κράσπεδο των χειλέων, στο βλεννογόνο των παρειών και των ούλων.

Η πολυμορφία των κλινικών αλλοιώσεων της λευκοπλακίας επέβαλε την ανάγκη ταξινόμησης σε μορφές για την επίτευξη συνεννόησης μεταξύ των επιστημόνων, αλλά και συγκρίσιμων αποτελεσμάτων των διαφόρων μελετών. Δυστυχώς, όμως, δεν υπάρχει, μέχρι σήμερα, μια, ομόφωνα, αποδεκτή ταξινόμηση. Φαίνεται, πάντως, ότι δεν υπάρχει διαφωνία ως προς τις δύο βασικές κλινικές μορφές, δηλαδή την «ομοιογενή» και τη μη «ομοιογενή» λευκοπλακία. Ως ομοιογενής λευκοπλακία χαρακτηρίζεται μια υπεγειρμένη ή μη λευκή αλλοίωση, η οποία μπορεί να παρουσιάζει αβαθείς ραγάδες και η επιφάνειά της να είναι λεία ή ρυτιδωμένη ή να φέρει βαθιές αύλακες και η υφή της να είναι ομοιόμορφη σε όλη την έκτασή της<sup>84</sup> (Εικ. 9). Θα πρέπει να τονισθεί ότι ο χαρακτηρισμός «ομοιογενής» δεν αναφέρεται μόνο στη χροιά, αλλά περισσότερο στην επίπεδη και μάλλον λεία επιφάνειά της. Ως μη-ομοιογενής λευκοπλακία χαρακτηρίζονται αλλοιώσεις, οι οποίες αποτελούνται από λευκές ή λευκές και ερυθρές περιοχές (ερυθρολευκοπλακία – Εικ. 10) με επιφάνεια



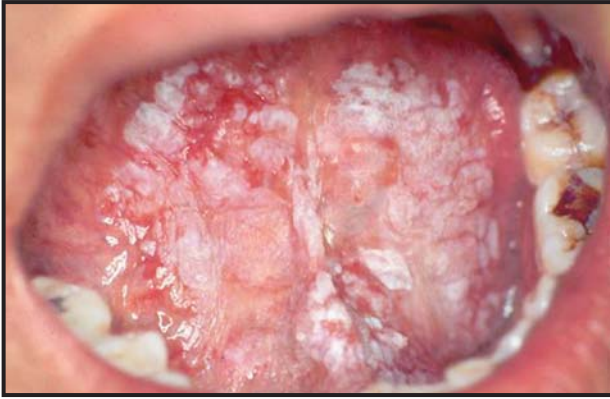
Εικ. 9. Ομοιογενής λευκοπλακία.



Εικ. 10. Ερυθρολευκοπλακία.

επίπεδη ή οζώδη-κοκκώδη ή ακροχορδονώδη (εξωφυτική)<sup>81</sup>. Οι οζώδεις-κοκκώδεις αλλοιώσεις χαρακτηρίζονται από λευκές κηλίδες ή ελαφρά υπεγειρμένες λευκές ή ερυθρές προσεκβολές υπό μορφήν οζιδίων ή κοκκίων ή βλατίδων πάνω σε ερυθρή βάση<sup>98</sup>. Αυτές οι αλλοιώσεις αναφέρονται και ως κηλιδωτή λευκοπλακία ή κηλιδωτή ερυθροπλακία (Εικ. 11). Η ακροχορδονώδης ή εξωφυτική λευκοπλακία χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη ανωμάτων και τραχειών προσεκβολών<sup>84</sup> (Εικ. 12). Έτσι, ο χαρακτηρισμός «μη ομοιογενής» λευκοπλακία αναφέρεται και στο χρώμα π.χ. μίγμα λευκών και ερυθρών μεταβολών της χροιάς του βλεννογόνου, αλλά και στην υφή, π.χ. εξωφυτική, θηλωματώδη ή ακροχορδονώδη<sup>81</sup>. Από τους Axell και συν., 1984<sup>81</sup>, 1996<sup>82</sup>, η μη ομοιογενής λευκοπλακία περιλαμβάνει 1) τη διαβρωτική λευκοπλακία (ερυθρολευκοπλακία), δηλαδή λευκές αλλοιώσεις ανάμικτες με ερυθρές, την 2) οζώδη-κοκκώδη λευκοπλακία που χαρακτηρίζεται από τα ίδια κλινικά γνωρίσματα, όπως αναφέρθηκαν παραπάνω. Οι μορφές αυτές αναφέρονται και ως κηλιδωτή λευκοπλακία ή κηλιδωτή ερυθροπλακία. 3) Την ακροχορδονώδη λευκοπλακία με κλινικά γνωρίσματα, όπως περιγράφηκαν.

Φαίνεται, όμως, ότι συμφωνία ως προς την ταξινόμηση των μορφών της λευκοπλακίας είναι δύσκολο να



Εικ. 11. Κηλιδωτή λευκοπλακία.



Εικ. 12. Ακροχορδονώδης λευκοπλακία.

επιτευχθεί. Έτσι, οι Hansen και συν., 1985<sup>97</sup>, περιέγραψαν ως ξεχωριστή μορφή λευκοπλακίας την υπερπλαστική ακροχορδονώδη. Αναφέρεται ότι ο τύπος αυτός αρχίζει ως απλή λευκοπλακιακή αλλοίωση, η οποία στο τέλος παίρνει τη μορφή της ακροχορδονώδους. Άλλο χαρακτηριστικό γνώρισμά της είναι το ότι παραμένει για μακρό χρόνο, επεκτείνεται και σε άλλες περιοχές του στοματικού βλεννογόνου και ότι αν αφαιρεθεί, υποτροπιάζει. Το τελευταίο αυτό γνώρισμα, δηλαδή της ανάπτυξης νέων αλλοιώσεων μετά από αφαίρεση, που αναφέρεται από τους Zakrzewska και συν., 1996<sup>98</sup> θα βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση αυτής της μορφής λευκοπλακίας από την ακροχορδονώδη ή εξωφυτική και το ακροχορδονώδες καρκίνωμα, δεδομένου ότι δεν είναι δυνατόν να διαφοροδιαγνωστούν με κλινικά κριτήρια<sup>99,100</sup>.

Η ανακάλυψη λευκοπλακιακής αλλοίωσης στο βλεννογόνο του στόματος αποτελεί σημαντικό κλινικό εύρημα, λόγω του προκαρκινικού χαρακτήρα της αλλοίωσης. Ο προκαρκινικός χαρακτήρας της λευκοπλακίας ήταν γνωστός από πολλά χρόνια<sup>82,84,90,101,102</sup>. Ωστόσο, ο κίνδυνος κακοήθους εξαλλαγής των λευκοπλακιακών αλλοιώσεων δεν είναι απολύτως γνωστός. Μελέτες που έγιναν για την εκτίμηση της συχνότητας της κακοήθους εξαλλαγής έδωσαν ποικίλα αποτελέ-

σματα<sup>13,101</sup>. Σήμερα, πιστεύεται ότι, μετά από πολλά χρόνια παραμονής, το 5% με 10% του συνόλου των μορφών των λευκοπλακιακών αλλοιώσεων θα υποστεί κακοήθη εξαλλαγή<sup>82,90,94,97-101</sup>. Μολονότι δυσπλασία είναι δυνατόν να βρεθεί σε κάθε μορφή λευκοπλακίας, η συχνότητα κακοήθους εξαλλαγής των μη-ομοιογενών λευκοπλακικών είναι, ιδιαίτερα, υψηλή<sup>25</sup>. Μη υπεγειρμένες ομοιογενείς αλλοιώσεις σπάνια υφίστανται κακοήθη εξαλλαγή και το ποσοστό των περιπτώσεων στις οποίες παρατηρείται εξαλλαγή είναι της τάξεως του 1% έως 7%. Η συχνότητα, όμως, κακοήθους εξαλλαγής των μη-ομοιογενών αλλοιώσεων είναι, ιδιαίτερα, υψηλή και κυμαίνεται από 4% έως 28%, αν και σε μερικές μελέτες βρέθηκε να ποικίλλει από 18% έως 47%<sup>73</sup>.

Μερικά κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά των λευκοπλακιακών αλλοιώσεων έχει παρατηρηθεί ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής. Αυτά τα χαρακτηριστικά κατά σειρά σοβαρότητας είναι τα εξής: 1) το φύλο. Λευκοπλακιακές αλλοιώσεις σε γυναίκες είναι πιο επικίνδυνες. 2) Μακροχρόνια ύπαρξη. 3) Αλλοιώσεις σε μη καπνιστές (ιδιοπαθής λευκοπλακία). 4) Εντόπιση των αλλοιώσεων στο έδαφος του στόματος ή στην κάτω επιφάνεια της γλώσσας. 5) Μη ομοιογενείς αλλοιώσεις. 6) Παρουσία *C.albicans* και 7) Παρουσία κυτταρικής ατυπίας. Από όλα τα παραπάνω χαρακτηριστικά η επιθηλιακή δυσπλασία – η οποία, συνήθως, σχετίζεται με τις μη ομοιογενείς αλλοιώσεις – φαίνεται ότι είναι ο πιο σημαντικός προγνωστικός δείκτης κακοήθους εξαλλαγής<sup>89</sup>.

**Θεραπεία.** Στη θεραπευτική αντιμετώπιση των λευκοπλακιακών αλλοιώσεων θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα κλινικά και ιστολογικά γνωρίσματα που αναφέρθηκαν παραπάνω. Η παρουσία σοβαρής δυσπλασίας επιβάλλει την αφαίρεση της αλλοίωσης, ενώ σε περίπτωση ήπιου και μέσου βαθμού δυσπλασίας θα πρέπει να πραγματοποιούνται περιοδικές ανά 3 έως 6 μήνες εξετάσεις, καθώς και επανάληψη βιοψίας<sup>13</sup>. Από άποψη είδους θεραπείας η παραδοσιακή χειρουργική αφαίρεση, η κρυστοχειρουργική, η ηλεκτροχειρουργική και η χειρουργική με λέιζερ-CO<sub>2</sub> έχουν τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα τους<sup>26</sup>. Η χρήση ρετινοειδών, τα αντιοξειδωτικά και προοξειδωτικά (β-καροτίνη, βιταμίνη E) και φωτοδυναμική θεραπεία, λόγω του ότι χρησιμοποιήθηκαν πρόσφατα στην αντιμετώπιση της λευκοπλακίας, είναι πολύ νωρίς να σχολιαστούν τα αποτελέσματά<sup>103,104</sup>.

### Συμπεράσματα

Είναι απόλυτα αποδεδειγμένο ότι η χρήση καπνού με οποιαδήποτε μορφή έχει επιβλαβή επίδραση στα ούλα, στο βλεννογόνο του στόματος, στα δόντια και στις επουλωτικές διαδικασίες των διαφόρων τραυμάτων (χειρουργικών ή τυχαίων) του στοματικού βλεννογόνου. Προσεκτική λήψη του ιστορικού σε ασθενείς με

νόσους των περιοδοντικών ιστών μπορεί να αποκαλύψει ότι η χρήση καπνού είναι ένας από τους αιτιολογικούς παράγοντες. Επιδημιολογικές μελέτες και κλινικές παρατηρήσεις έχουν δείξει ότι οι καπνιστές δεν παρουσιάζουν μόνον μια μεγαλύτερη ευαισθησία στις νόσους του περιοδοντίου, αλλά γενικότερα μια μειωμένη αντίσταση στις διάφορες οδοντιατρικές επεμβάσεις. Από την άλλη μεριά έχει δείχθει ότι η διακοπή του καπνίσματος έχει ως αποτέλεσμα, όχι μόνο τη διακοπή της εξέλιξης των επιβλαβών αποτελεσμάτων, αλλά και την εξάλειψη κάποιων από αυτά. Θα πρέπει δε να τονιστεί ότι τα επιβλαβή αποτελέσματα είναι δυνατόν να αποφευχθούν με την αποφυγή καπνίσματος.

Θα πρέπει να τονιστεί, ιδιαίτερα, ότι οι περισσότερες από τις αλλοιώσεις που προκαλούνται από τη χρήση καπνού έχουν καλή πορεία και μάλιστα έχει δείχθει ότι και μόνη η διακοπή του καπνίσματος επιφέρει την ίαση. Δεν πρέπει, όμως, να αγνοείται ότι κάποιες από αυτές είναι δυνατόν να εξελιχθούν σε καρκίνο. Αυτές οι αλλοιώσεις που είναι γνωστές, ως προκαρκινικές, πρέπει να αντιμετωπίζονται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον και από τους γιατρούς και από τους ασθενείς. Από την άλλη μεριά, επειδή δεν είναι γνωστό ποιες αλλοιώσεις θα υποστούν κακοήγη εξαλλαγή και επειδή καλοήθεις καταστάσεις, για να αποφευχθούν οι δυσάρεστες επιπτώσεις του καπνίσματος, το λιγότερο που θα πρέπει να έχουμε υπόψη μας είναι ότι άτομα που κάνουν χρήση καπνού, θα πρέπει να υποβάλλονται σε προσεκτικές περιοδικές ενδοστοματικές εξετάσεις.

### Βιβλιογραφία

- Maurizio ST. Cigarette smoking and periodontal diseases: Etiology and management of disease. *Ann Periodontol* 1998; 3:88-101.
- Katsuragi H, Hasegawa et al. Distribution of metallothione in cigarette and non-smokers in advanced periodontitis patients. *J Periodontol* 1997; 68:1005-9.
- Pindborg JJ. Tobacco and gingivitis: I. Statistical examination of the significance of tobacco in the development of ulceromembranous gingivitis and in the formation of calculus. *J Dent. Res.* 1947; 26:261-4
- Pindborg JJ. Tobacco and gingivitis: II. Statistical examination of the significance of tobacco in the development of ulceromembranous gingivitis and in the formation of calculus. *J Dent. Res.* 1947; 26:261-4.
- Ahluquist M, Bengtsson C, Hollender L, et al. Smoking habits and tooth loss in Swedish women. *Community Dent Oral Epidemiol* 1989; 17:144-447.
- Ostenberg T, Mellstrom D. Tobacco smoking. A major risk factor for loss of teeth in three 70-year-old cohorts. *Community Dent Oral Epidemiol* 1986; 14:367-70.
- Holm G. Smoking as an additional risk for tooth loss. *J Periodontol* 1994; 65:996-1001.
- Ragnarsson E, Eliasson S, Olafsson SH. Tobacco smoking, a factor in tooth loss in Reykjavic, Iceland. *Scand J Dent Res* 1992; 100:322-6.
- Haber J, Wattles J, Crowley M. et al. Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *J Periodontol* 1992; 64:16-23.
- American Academy of Periodontology. Position Paper. Tobacco use and the periodontal patient. *J Periodontol* 1999; 70:1419-27.
- Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: Findings from NHANES III. *J Periodontol* 2000; 71:743-51.
- Bergström J, Eliasson S, Dock J. Exposure to tobacco smoking and periodontal health. *J Clin Periodontol* 2000; 27:61-8.
- Meraw SJ, Mustapha IZ, Rogers RS III. Cigarette smoking and oral lesions. *Clinics in Dermatology* 1998; 16:625-31.
- Παπαναγιώτου Π.Χ. Στοματολογία 3η έκδοση, Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Φωτοτυπωτική, 1994; 266-7, 117-9.
- Smith JB, Fenske NA. Cutaneous manifestations and consequences of smoking. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:717-32.
- Bartecchi CE, MacKenzie TD, Schrier RW. The human costs of tobacco use: I, *N Engl J med* 1994; 331:907-12.
- Grossi SG, Zambon J, Ho AW, et al. Assessment of risk for periodontal disease: I. Risk indicators for attachment loss. *J. Periodontol* 1994; 65:260-7.
- Grossi SG, Genko RJ, Machtei EE. Et al. Assessment of risk for periodontal disease: II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J. Periodontol* 1995; 66:23-9.
- Locker D, Leake JL. Risk indicators and risk markers for periodontal disease experience in older adults, living independently in Ontario, Canada *J. Dent Res* 1993; 72:9-17.
- Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR* April 2, 1992; 42:230-2.
- Raulin L., et al. The effect of nicotine on the attachment of human fibroblasts to glass and human root surfaces in vitro. *J Periodontol* 1988; 59: 318-25.
- Mecklenburg RE, Grossi SG. Tobacco use and intervention. In: Rose L.F., Genco R.J., Mealey B.L., Cohen D.W. *Periodontal Medicine* ed. Hamilton: Decker inc. 2000; pp 99-119 .
- Haber J. Cigarette smoking. A major risk factor for periodontitis. *Compendium Cont Educ. Dent* 1994; 15:1002-14.
- Lindhe J. *Textbook of clinical periodontology*. Copenhagen; Munksgaard, 1983; 19-66.
- Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral and Maxillofacial pathology*. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1995; pp. 228-9, 122-6.
- Regezzi JA, Sciubba JJ. *Oral Pathology. Clinical-Pathologic correlations*, WB. Saunders Co., Philadelphia 1989; pp. 147-8.
- Hedin CA, et al. Melanin depegmentation of the palatal mucosa in reverse smokers: A preliminary study. *J. Oral Pathol.* 1984; 21:440-4.
- MacFarlane GD, Herzberg MC, Wolff LF, et al. Refractory periodontitis associated with abnormal polymorphonuclear leukocyte phagocytosis and cigarette smoking. *J Periodontol* 1992; 63:908-13.
- Preber H, Bergström J. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following surgical therapy. *J Clin Periodontol* 1990; 17:324-8.

30. Loesche WJ. Et al. The bacteriology of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J. Periodontol* 1982; 57:141-50.
31. Riviere GR, et al. Identification of spirochetes related to *Treponema pallidum* in necrotizing ulcerative gingivitis and chronic periodontitis. *N. Engl J Med* 1991; 325:539-43.
32. Palmer RM, Matthews JP, et al. Non surgical periodontal treatment with and without adjunctive metronidazole in smokers and non-smokers.
33. G.H. Papantonopoulos. Smoking influences decision making in periodontal therapy: a retrospective clinical study. *J Periodontol* 1999; 70:1166-73.
34. Grossi SG et al. Response to periodontal therapy in diabetics and smokers. *J periodontal* 1996; 67: 1094-102.
35. Faddy MJ, Cullinan MP et al. Ante-dependence modeling in a longitudinal study of periodontal disease: the effect of age, gender and smoking status. *J Periodontol* 2000; 71: 454-9.
36. Söder B, Nedlich U, Li Jian Jin. Longitudinal effect of non-surgical treatment and systemic metronidazole for 1 week in smokers and non-smokers with refractory periodontitis: a 5-year study. *J Periodontol* 1999; 70: 761-71
37. Ryder M., Pons B et al. Effects of smoking on local delivery of controlled-release doxycycline as compared to scaling and root planning. *J Clin Periodontol* 1999; 26: 683-91.
38. Riviere GR et al. Pathogen-related spirochetes identified within gingival tissue from patients with acute necrotizing ulcerative gingivitis *Infect Immun* 1991; 59: 2653-7.
39. Cohen-Cole SA et al. Psychiatric, psychological, and endocrine correlates of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *Psych Med* 1983; 1:215-25.
40. Green LW et al. Periodontal disease as a function of life events stress. *J Hum Stress* 1986; 12: 32-6.
41. Linden GJ, Mullaly BH, Freeman R. Stress and the progression of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 675-80.
42. Cupps TR, Fauci AS. Corticosteroid-mediated immunoregulation in man. *Immuno Rev* 1982; 65: 133-55.
43. Johnson WJ, Engel D. Acute necrotizing ulcerative gingivitis: A review of diagnosis, etiology and treatment. *J Periodontol* 1986; 57:141-50.
44. Rowland RW. Necrotizing ulcerative gingivitis. *Ann Periodontol* 1999; 4(1): 65-73.
45. Novak MJ. Necrotizing ulcerative periodontitis. *Ann Periodontol* 1999; 4(1): 74-7.
46. Shafer WG, Hine MK, Levy BH.: *A Textbook of Oral Pathology*. 4th ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia 1983; pp. 778-82.
47. Preber H, Kant T. Bergstrom J. Cigarette smoking, oral hygiene and periodontal health in Swedish army conscripts. *J. Clin Periodontol* 1980; 7:106-13.
48. Preber H., Bergström J. Occurrence of gingival bleeding in smoker and non-smoker patients. *Act Odontol Scand* 1985; 43: 315-20.
49. Preber H, Bergström J, Linder LE. Occurrence of periopathogens in smoker and non-smoker patients. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 667-71.
50. Preber H, Linder ., Bergström J. Periodontal healing and periopathogenic microflora in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 1996; 22: 946-52.
51. Seymour GJ. Importance of the host response in the periodontium. *J Periorontol* 1991; 18: 421-6.
52. Bennet KR, Read PC. Salivary immunoglobulin A levels in normal subjects, Tobacco smokers and patients with minor aphthous ulceration. *Oral Surg. Oral Med Oral Pathol* 1982; 53: 461-5.
53. Fang MA, Frost PJ, Lida-Klein A, et al. Effects of nicotine on cellular Function in UMR 106-01 osteoblast-like cells. *Bone* 1991; 12:283-6.
54. Clarke NG, Sephard BC, Hirsch RS. The effects of intra-arterial epinephrine and nicotine on gingival circulation. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol* 1981; 52:577-82.
55. Kenney EG, Kraal JH, Saxe SR, et al. The effect of cigarette smoking on Human oral polymorphonuclear leukocytes. *J. Periodontol Res* 1977; 12:227-34.
56. Codd EE, Swim AT, Bridges RB. Tobacco smokers' neutrophils are desensitized to chemotactic peptidestimulated oxygen uptake. *J Lab Clin Med* 1987; 110:648-52.
57. Lannan S, McLean A, Drost E, et al. Changes in neutrophil morphology and morphometry following exposure to cigarette smoke. *Int J Exp Pathol*. 1992; 73:183-91.
58. Kenney EB Saxe SR, Bowels RD. The effect of cigarette smoking on Anaerobiosis in the oral cavity. *J Periodontol*. 1975; 46:82-5.
59. Ismail A.L., Burt B.A., Eklund S.A. Epidemiologic patterns of smoking and periodontal disease in the United States. *JADA* 1983; 106: 617-23.
60. Gonzales YM, De Nardin A, Grossi SG. Serum cotinine levels, smoking and periodontal attachment loss. *J Dent Res* 1996; 75: 796-802.
61. Position Paper. Tobacco use and the periodontal patient. American Academy of Periodontology. *J Periodontol* 1996; 67:51-6.
62. Solomon HA, Prior RL, Bross ID. Cigarette smoking and periodontal disease. *J Am Dent Assoc* 1968; 77:1081-4.
63. Bergstrom J, Floderus-Myrhed B. Co-twin control study of the relationship Between smoking and some periodontal disease factors. *Community Dent Oral Epidemiol* 1983; 11:113-6.
64. MacFarlane GD, Herzberg MC, Wolff LF et al. Refractory periodontitis associated with abnormal polymorphonuclear leukocyte phagocytosis and cigarette smoking. *J Periodontol* 1992; 63:908-13.
65. Preber H. Bergstrom J. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following surgical therapy. *J Clin Periodontol* 1990; 17:324-28.
66. Ah MKB, Johnson GK, Kaldahl WB et al. The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *J. Clin. Periodontol* 1994; 21:91-7.
67. Miller PD Jr Root coverage with the free gingival graft: factors associated with incomplete coverage. *J. Periodontol* 1987; 58:674-81.
68. Χατζιώτης ΙΧ. Στοματολογία. Νοσήματα βλεννογόνου του στόματος. Θεσσαλονίκη 1982; 38-40.
69. Παπαναγιώτου Π. Στοματολογία. Διάγνωση και θεραπεία νοσημάτων βλεννογόνου στόματος 3<sup>η</sup> έκδοση. Θεσσαλονίκη 1994, σελ. 125-127.

70. Sapp JPh, Eversole LR, Wysocki GP. Contemporary Oral and Maxillofacial Pathology. Mosby St Louis. 1997; pp 167-8.
71. Schwartz DL. Stomatitis nicotinic of the palate. Report of two cases. Oral Surgery 1965; 20:306-15.
72. Langlais RP, Miller CS. Color atlas of common oral disease. Philadelphia: Lea and Febiger, 1992:55-7.
73. Αντωνιάδης ΔΖ. Νοσήματα και καταστάσεις με λευκές αλλοιώσεις του βλεννογόνου του στόματος. Θεσσαλονίκη 1995, σελ. 19-20.
74. Regezi JA, Sciubba J. Oral Pathology: Clinical-pathologic correlations. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1993; 162-3.
75. Van Wyk CW. Nicotinic stomatitis of the palate: A clinicohistological study. J Dent Assoc South Africa 1967; 22:106-1.
76. Ramulu C et al. Nicotinic stomatitis and its relation to carcinoma of the hard palate in reverse smokers of Chuttas. J. Dent Res 1973; 52:711.
77. Wood NK, Goaz PW. Differential diagnosis of oral lesions. 4th ed. Mosby- Year book, st Louis, 1991; 112-54.
78. Farman AG, van Wyk CM. Leukokeratosis nicotina glossi: smokers' tongue. Int J Oral Surg 1977; 340-47.
79. Van der Waal I, Schepman KP, van den Meij EH and Smeele LE. Oral leukoplakia: a Clinicopathological Review. Oral Oncology 1997; 5:291-301.
80. WHO. Collaborating center for oral precancerous lesions: definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. Oral Surg 1978; 46:518-39.
81. Axell T, Holmstrup P, Kramer IRH, Pindborg JJ, and Shear M. International seminar in oral leukoplakia and associated related to tobacco habits. Community Dent Oral Epidemiol 1984; 12:145-54.
82. Axell T, Pindborg JJ, Smith CJ, Waal van der I, and an International Collaboration Group on Oral white lesions with special reference to precancerous end tobacco related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21, 1994. Journal of Oral Pathology and Medicine, 1996; 25:49-54.
83. Metha FS, Hammer JE. Tobacco-related oral mucosal lesions and conditions in India. A guide for dental students, dentists, and physicians. Basic Dental Research Unit, Tata Institute of Fundamental Research, Bombay, 1993.
84. Gupta PC. A study of dose-response relationship between tobacco habits and oral leukoplakia. BR J of Cancer, 1984; 50:527-31.
85. Roed-Petersen B. Effect on oral leukoplakia of reducing or increasing tobacco smoking. Acta Dermatovener, 1981; 62:164-7.
86. Smith C.J. Oral cancer and precancer: background, epidemiology and etiology. Br Dental J, 1989; 67:377-383.
87. Gupta PC, Mehta FS, Daftary DK et al. Incidence rates of oral cancer and natural history of precancerous lesions in a 10-year follow-up study of India villagers. Community Dental and Oral Epidemiology, 1980; 8:287-333.
88. Banoczy J, and Sugar L. Longitudinal studies of oral leukoplakia. J. Oral Pathol, 1972; 1:265-72.
89. Silverman S, Bhargava K, Mani JN, Smith LW, and Malaowalla AM. Malignant transformation and natural history of oral leukoplakia in 57,518 industrial workers of Gujarat, India. Cancer, 1976; 38:1790-5.
90. Baric JM, Alman JE, Feldman RS, and Chauncey HH. Influence of cigarette, pipe, and cigar smoking, removable partial dentures, and age on oral leukoplakia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1982; 54:424-9.
91. Banoczy J, and Sugar L. Progressive and regressive changes in Hungarian oral leukoplakia in the course of longitudinal studies. Community Dental and Oral Epidemiology, 1975; 3:194-7.
92. Sciubba JJ. Oral leukoplakia. Critical Review of Oral Biology and Medicine, 1995; 6:14-160.
93. Banoczy J. Oral leukoplakia. Martinus Nijhatt Publishers, the Hague, 1982; pp15-27, 60-62, 147-155. J. Oral
94. Silverman S Jr, and Rosen R. Observations on clinical characteristics and natural history of oral leukoplakia. J. Am Dent Assoc, 1968; 76:722-7.
95. Waldron ChA, and Shafer WG. Leukoplakia revisite. A clinicopathologic study of 3,256 oral leukoplakias. Cancer, 1975; 36:1386-92.
96. Gupta PC, Bhonsle RB, Murti PR, Daftary DL, Mehta FS, and Pindborg JJ. An epidemiologic assessment of cancer risk in oral precancerous lesions in India with special reference to nodular leukoplakia. Cancer, 1989; 63:2247- 52.
97. Hansen LS, Olson JA, Silverman SJr. Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. Oral Sur Oral Med Oral Pathol, 1985; 60:285-98.
98. Zakrzewska JM, Lopes V, Speight RM, and Hopper C. Proliferative verrucous leukoplakia. A report of ten cases. Oral Sur Oral Med Oral Pathol, 1996; 82:396-401,
99. Shear M, and Pindborg JJ. Verrucous hyperplasia of the oral mucosa. Cancer, 1980; 46:1855-62.
100. Pindborg JJ. Oral cancer and precancer. John Wright and Sons, Ltd., Bristol, 1980; ppl-177.
101. Pindborg JJ, Olst O, Renstrup G, and Roed-Petersen B. Studies in oral leukoplakia, a preliminary report on the period, prevalence of malignant transformation in leukoplakia based on a follow-up study of 248 patients. J. Am Dent Assoc, 1961; 78:767-71.
102. Metha FS, and Pindborg JJ. Spontaneous regression of oral leukoplakia among Indian villagers in a 5-year follow-up study. Community Dent Oral Epidemiol, 1974; 2:80-7.
103. Grant WE, Hopper C, Speight PM, Macrobert AJ, Bown SG. Photodynamic therapy of malignant and premalignant lesions in patients with "field cancerization" of the oral cavity. J of Laryngol and Otol, 1993; 107:1140- 5.
104. Nauta JM, van Leengoed HLLM, Star WN, Roodenburg JLN, Witjes MjH, and Vermey A.: Photodynamic therapy of oral cancer. A review of basic mechanism and clinical applications. European J of Oral Science, 1996; 104:69-81.