

TUPAKAN MERKITYS KORVA-NENÄ-KURKKUTAUDEISSA

Kurttila, Jenny, 2200633
Syventävien opintojen tutkielma
Korva-nenä-kurkkutaudit
Oulun yliopisto
Lokakuu 2018
Ohjaaja: Samuli Hannula

OULUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta
Lääketieteen koulutusohjelma

TIIVISTELMÄ

Kurttila, Jenny:
Syventävien opintojen tutkielma:

Tupakan merkitys korva-nenä-kurkkutaudeissa
30 sivua, 2 liitettä (61 sivua)

Tupakointi on merkittävä elämänlaatuun, sairastavuuteen, sairauksien ennusteeseen ja kuolleisuuteen liittyvä tekijä. Tämän tutkimuksen tarkoitus on systemaattisen kirjallisuuskatsauksen keinoin selvittää tupakoinnin merkitystä korva-nenä-kurkkutaudeissa. Kirjallisuushaku tehtiin englannin kielellä PubMed tietokannassa kymmenen vuoden rajauksella. Hakuun sisällytettiin keskeisimmät lääketieteen alojen sekä korva-nenä-kurkkutautien alojen lehdet. Rajauksien jälkeen tuloksena oli 437 julkaisua, joista mukaan valittiin 87. Suurin osa julkaisuista käsitteli tupakan merkitystä korvan nenän kurkun alueen syövässä ja sen todettiin olevan riskitekijä sekä vaikuttavan negatiivisesti sairauden ennusteeseen. Anatomisista rakenteista kurkunpää oli tutkituin alue korva-nenä-kurkkutautien alueen syövässä. Tupakoinnin todettiin myös lisäävän idiopaattisen korvakäytäväkolesteatooman riskiä, heikentävän kuuloa sekä nenän värekarvojen toimintaa. Passiivisen tupakoinnin todettiin lisäävän kuulonaleneman riskiä annosvastaisesti, kroonisen tinnituksen riskiä, riniitin oireita ja pahentavan ympärivuotista riniittia. Tupakoinnin lopettamista suositeltiin yleisesti, mutta erityisesti riskiryhmissä oleville, joiden tila tai vaiva voisi pahentua tupakoinnin jatkamisen myötä. Näihin kuuluivat ikääntymiseen liittyvästä huonokuuloisuudesta kärsivät, nenäpolyyppipotilaat, HPV positiiviset potilaat, korva-nenä-kurkkutautien syöpä diagnoosin saaneet potilaat sekä kirurgisesti ja kemoterapialla hoidettavat syöpäpotilaat. Aiheesta tarvitaan kuitenkin lisää tutkimusta mieluiten prospektiivisena pitkittäistutkimuksena, jotta passiivinen tupakointi, tupakointi ja niiden määrä saataisiin mahdollisimman luotettavasti kirjattua ja voitaisiin arvioida tarkemmin tupakoinnin merkitystä korva-nenä-kurkkutaudeissa.

Avainsanat: kurkunpäänsyöpä, korva-nenä-kurkkutaudit, syöpä, tupakka

SISÄLLYS

1. JOHDANTO	1
1.1. Tupakointi Suomessa.....	1
1.2. Tupakoinnin terveydelliset vaikutukset.....	1
1.3. Terveystaloustiede	1
1.4. Tupakkavieroitus sairaalassa	2
2. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT	3
3. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT	3
4. TULOKSET	6
4.1. Korva	6
4.1.1. Kuulonalenema.....	6
4.1.2. Tinnitus	7
4.1.3. Valsalvaus.....	7
4.1.4. Vestibulaarineuroniitti	7
4.1.5. Kolestatooma	7
4.1.6. Korvakirurgia	8
4.2. Nenä.....	8
4.2.1. Rakenteelliset ja toiminnalliset ominaisuudet	8
4.2.2. Hajuaisti	9
4.2.3. Nenäpolyypit	9
4.2.4. Krooninen rinosinuiitti	10
4.2.5. Riniitti	11
4.2.6. Elämänlaatu endoskooppisen sinuskirurgian jälkeen.....	11
4.3. Makuaiisti	12
4.4. Sylkikivitauti	12
4.5. Alaleukaluu.....	12
4.6. Syöpä	12
4.6.1. Riskitekijät	12
4.6.2. Seulonta	14
4.6.3. Nenä ja sen sivuontelot.....	15

4.6.4. <i>Suuontelo</i>	15
4.6.5. <i>HPV</i>	16
4.6.6. <i>Kurkunpää</i>	16
4.6.7. <i>Ruokatorvi</i>	18
4.6.8. <i>Muut: ennuste</i>	19
5. POHDINTA	21
6. LÄHTEET	25

1. JOHDANTO

1.1. Tupakointi Suomessa

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos julkaisi 15.11.2017 raportin vuoden 2016 tupakkatilastosta. Tuolloin suomalaisista 20-64 vuotiaista päivittäin tupakoi 15% eli yli 800 000 henkilöä, miehistä 16% ja naisista 15%. 65-84 vuotiaista päivittäin tupakoi 9%, miehistä 11% ja naisista 7%. Viimeisten kymmenien vuosien aikana tupakointi on pääsääntöisesti vähentynyt kaikissa ikäryhmissä. Esimerkkinä mainittakoon, että vuonna 1997 20-64 vuotiaista miehistä päivittäin tupakoi 30%.

1.2. Tupakoinnin terveydelliset vaikutukset

Tupakointi aiheuttaa mittaamattoman määrän inhimillistä kärsimystä sairauksien ja kuolemien muodossa sekä välillisesti että välittömästi. Tupakoinnin tunnetuimpiin haittavaikutuksiin kuuluvat keuhkosityöpä ja keuhkohtaumatauti. Keuhkojen lisäksi tupakointi vahingoittaa koko elimistöä. Joka viides sydän-ja verenkiertoelimistön sairaus johtuu tupakoinnista ja joka kolmas syöpäkuolema on tupakan aiheuttama. Kaiken kaikkiaan tupakoinnin aiheuttamien sairauksien arvioidaan aiheuttavan 5 000 suomalaisen aikuisen ennenaikaisen kuoleman vuosittain. (Lääkärikirja Duodecim 2016)

1.3. Terveystaloustiede

Tupakoinnin vaikutuksia terveyteen ja yhteiskuntaan voidaan arvioida niiden aiheuttamien taloudellisten haittojen perusteella. Tällaisessa tautidiagnosiperusteisessa arviointimenetelmässä tupakoinnin aiheuttamalla taloudellisella haitalla tarkoitetaan sellaisia haittoja, joita ei olisi syntynyt ilman tupakointia. Näihin taloudellisiin haittoihin kuuluvat erilaiset tupakan aiheuttamat välittömät ja välilliset kustannukset sekä tulonsiirrot. Välittömiin kustannuksiin lasketaan tupakoinnin aiheuttamat terveydenhuollon kustannukset ja muut kustannukset mm. tulipalojen sekä tupakoinnin valvonnasta ja ehkäisystä aiheutuvia kustannuksia. Välillisiin kustannuksiin lasketaan tupakointikuolemien ja työkyvyttömyyseläkkeelle siirtymisien aiheuttamat tuotantopanosmenetykset, joita arvioidaan

inhimillisen pääoman menetelmällä. Lisäksi näihin välillisiin kustannuksiin kuuluu sairauspoissaolojen ja lakisääteisiin taukoihin lukeutumattomien tupakkataukojen aiheuttamat työpanosmenetykset. Syyosuusmenetelmässä määritetyille tupakkataudeille lasketaan sukupuoli- ja ikäryhmäkohtainen arvio, jota käytetään selvittämään tupakoinnin osuutta tietyn taudin vallitsevuudessa.

Vuonna 2012 Suomessa arvioitiin tupakoinnin aiheuttaneen noin 4 300- 4 500 kuolemaa, yli 700 uutta työkyvyttömyyseläkejaksoa ja noin 340 000 vuodeosastohoitopäivää. Edelleen vuonna 2012 tupakoinnin aiheuttamien välittömien kustannusten arvioitiin olevan 290-294 miljoonaa euroa. Lisäksi tupakoinnin aiheuttamat tulonsiirrot ovat arvioiden mukaan 327 miljoonaa euroa. Näin ollen tupakoinnin aiheuttamien välillisten taloudellisten haittojen arvioitiin olevan yhteensä noin 617-621 miljoonaa euroa. Tupakoinnin aiheuttamien välillisten kustannusten arvioidaan olevan yhteensä 840-930 miljoonaa euroa. Täten tupakoinnin arvioidaan kokonaisuudessa aiheuttaneen vuonna 2012 yhteensä noin 1,5 miljardin euron taloudelliset haittakustannukset (THL raportti 15/2015).

Syyosuusarvioinnin mukaan vuonna 2012 somaattisen erikoissairaanhoidon tupakkaehtoisten kustannusten arvioidaan olevan noin 176 miljoonaa euroa. Terveystieteiden menot ja rahoitus 2012- tilastoraportin (Matveinen & Knape 2014) mukaan somaattisen erikoissairaanhoidon kokonaismenot olivat 5 260 miljoonaa euroa. Täten tupakoinnin arvioidaan aiheuttaneen 3,4% somaattisen erikoissairaanhoidon kokonaismenoista vuonna 2012.

Menojen lisäksi tupakointi tuottaa myös tuloja yhteiskuntamme eri toimijoille. Näihin kuuluvat tupakan myynnin tuottamat verotulot julkiselle sektorille sekä ansiotulot tupakkatuotteiden maahantuojille ja jälleen myyjille. Vuonna 2012 keskimääräisen savukeaskin (20kpl) vähittäismyyntihinnan painotettu keskiarvo oli 4,89 euroa, josta tupakkaveron osuus oli 61,2 %. Tuona vuonna tupakkavero tuotti Suomen valtiolle verotuloja 752 miljoonaa euroa (Valtionkonttori 2012).

1.4. Tupakkavieroitus sairaalassa

Käypä hoito –suosituksessa ”Tupakka- ja nikotiiniriippuuden ehkäisy ja hoito” on ohjeistus sairaalassa tapahtuvasta valistuksesta ja vieroituksesta. Erikoislääkärin tehtäviin kuuluu

potilaan tupakoinnin tilan arviointi ja kirjaus, tupakoinnin lopettamiseen kehottaminen sekä vieroitushoitojen toteuttaminen tai vieroituspalveluihin ohjaaminen. Lisäksi erikoislääkärin osaamiseen kuuluu tuntea tupakoinnin lopettamisen ”5A:ta”: 1. ask =kysyä tupakoinnista, 2. advice = kertoa tupakan lopettamisen hyödyistä, 3. assess = arvioida halukkuus lopettamiseen, 4. assist = avustaa lopettamista, 5. arrange = järjestää seuranta. Lisäksi tuntea tupakoinnin merkitys oman alansa sairauksien ehkäisyssä ja hoidossa, vieroituslääkehoitojen ja nikotiinikorvaushoitojen periaatteet sekä löytää tiedot oman alueensa vieroituspalveluista. Intensiivinen preoperatiivinen tupakasta vieroitus vähentää leikkauskomplikaatioita ja paras hyöty saadaan, kun tupakointi lopetetaan vähintään 1-2 kuukautta ennen leikkausta. Tämän lisäksi intensiiviset sairaalahoidon aikaiset vieroitushoidot, jotka jatkuvat vähintään yhden kuukauden ajan kotiutumisen jälkeen ovat tehokkaita.

2. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT

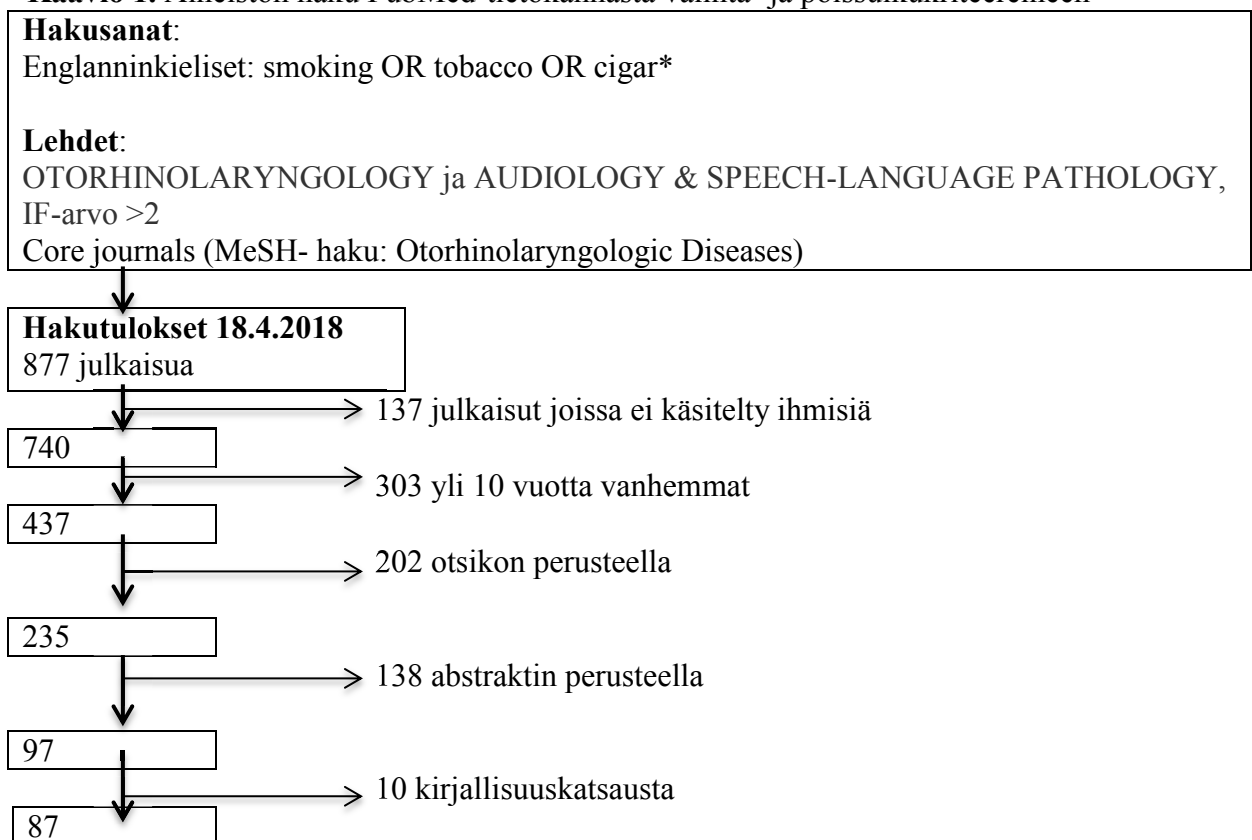
Tupakointi ja sen vaikutukset ovat hyvin tutkittuja asioita maailmanlaajuisesti. Scopuksesta löytyi kuitenkin vain 3 kirjallisuuskatsausta (Grossenbacher ym 1983, Corvera ja Kume 1972, Woodward ym 1958), joissa tarkasteltiin tupakoinnin vaikutusta korva-nenä-kurkkutauteihin. Täten on vaikea arvioida mitkä ovat sen vaikutukset ja merkitys kokonaisuudessaan korva-nenä-kurkkutauteihin. Tämän perusteella tutkielman tutkimuskysymys on: Mikä on tupakan merkitys korva-nenä-kurkkutaudeissa?

3. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT

Systemaattinen kirjallisuuskatsaus tehdään korva-nenä-kurkkutautien (KNK) lehdistä (OTORHINOLARYNGOLOGY ja AUDIOLOGY & SPEECH-LANGUAGE PATHOLOGY) hakusanalla tupakka [tobacco OR smoking OR cigar*]. Lehtien mukaanottokriteeri on se, että vaikuttavuuskertoimen eli IF-arvon tulee olla yli 2, jolloin mukaan tulee yhteensä 17 lehteä. Lisäksi haku tehtiin merkittävimpiin lääketieteen julkaisuihin. Tämän takia tehtiin MeSH haku sanoilla smoking ja otorhinolaryngologic sekä rajauksena core clinical journals. Yhteensä haku tuotti yhteensä 887 tulosta 18.4.2018. Suuren määrän vuoksi päädyttiin rajaamaan pois 10 vuotta vanhemmat ja sellaiset julkaisut joissa ei oltu käytetty ihmisiä, niin jäljelle jäi 437 artikkelia. 202 artikkelia poissuljettiin tutkimuksesta

otsikon perusteella. Poissulkukriteereihin kuului, että artikkelissa ei käsitelty tupakkasavuketta vaan jotain muuta tupakkatuotetta: “chewing tobacco”, “e-cigarette”, “hubble-bubble smoking”, “smokeless tobacco”, “cigarette smoke condensate” tai kyseessä ei ollut lainkaan tupakka: “non-smoking”, “never-smokers”. Lisäksi poissulkukriteerinä toimi se, että näkökulma poikkeaa liikaa itse aiheesta muun muassa: “The price paid: manipulation of otorhinolaryngologists by the tobacco industry to obfuscate the emerging truth that smoking causes cancer” sekä “Change in loneliness after intervention with cochlear implants or hearing aids”. 136 artikkelia poissuljettiin tutkimuksesta abstraktin perusteella. Poissulkukriteereihin kuului se, että tieto tupakoinnista oli kerätty osana muuta terveystutkimusta, jonka myötä tuloksissa ja loppupäätelmissä oli painotettu runsaasti muita näkökulmia kuin tupakkaa. Taulukko 1. sisältää kirjallisuuskatsaukseen sisällytetyt lehdet vaikuttavuuskertomineen. Kirjallisuuskatsauksessa käytetyt julkaisut ovat nähtävissä liitteenä (liite 1.) erillisessä taulukossa. Taulukko sisältää myös 10 kirjallisuuskatsausta, joita ei otettu mukaan tähän kirjallisuuskatsaukseen.

Kaavio 1. Aineiston haku PubMed-tietokannasta valinta- ja poissulkukriteereineen



Taulukko 1. Kirjallisuuskatsauksen lehdet vaikuttavuuskertoimiseen

Lehden nimi	Vaikuttavuuskerroin
Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology	1.513
Clinical otolaryngology	2.696
Ear and Hearing	3.120
Head & Neck	2.471
International Forum of Allergy & Rhinology	2.454
JAMA Otolaryngology—Head & Neck Surgery	3.295
Journal of Association for Research in Otolaryngology	2.716
Laryngoscope	2.442
New England Journal of Medicine	79.26
Otolaryngology – Head and Neck Surgery	2.444
Otology & Neurotology	2.182
Rhinology	2.931

4. TULOKSET

4.1. Korva

4.1.1 Kuulonalenema

Kirjallisuushaun kaikissa kuuloon liittyvissä tutkimuksissa tupakoinnilla todettiin olevan merkittävä yhteys kuulonalenemaan. Lukuun ottamatta Gopinath ym. (2010), jossa todettiin nykyhetken tupakoinnin olevan riski kuulonalenemalle, mutta viiden vuoden seurannassa ei kuitenkaan todettu ajallista yhteyttä. Fransen ym. (2008) poikkileikkaus monikeskustutkimuksessa selvitettiin ympäristön riskitekijöitä ja lääketieteellistä historiaa, jotka vaikuttaisivat ikääntymiseen liittyvään huonokuuloisuuteen. Tutkimusaineistoon kuului 4083 tutkimushenkilöä iältään 53-67 vuotiaita, joilla tupakointi lisäsi merkittävästi suuritaajuista kuulonalenemaa annosvasteisella vaikutuksella. Friedland ym. (2009) kehitti 1 168 kokoisen retrospektiivisen kohortin avulla matemaattisen mallin, jolla voisi ennustaa kuulon aleneman perusteella sydän- ja verisuonisairauksien riskiä. Mallia testattiin vielä 90 henkilön kokoiseen poikkileikkaus kohorttiin ja todettiin pienitaajuisten kuulonaleneman sekä sydän- ja verisuonisairauksien välillä merkittävä yhteys. Agrawal ym. (2009) tekemässä 3 527 henkilön kokoisessa kansallisessa poikkileikkaustutkimuksessa todettiin tupakoinnin olevan yhteydessä suuri- ja pienitaajuiseen kuulonalenemaan. Dawes ym. (2014) ei pystynyt tutkimuksessaan määrittämään minkä taajuinen kuulonalenema olisi yhteydessä tupakointiin, kun taas Shargorodsky ym. (2010) ei ottanut kantaa asiaan.

4.1.2. Tinnitus

Tinnituksen ja tupakoinnin välillä ei havaittu olevan yhteyttä (Mahdoubi ym. 2013 ja Lasisi ym. 2010). Mutta sen sijaan kroonisen tinnituksen merkittäväksi riskitekijöiksi todettiin passiivinen tupakointi, naissukupuoli ja perheen matalat tulot USA:ssa tehdyssä kansallisessa terveys ja ravinto tutkimuksessa (n = 3 520) (Mahdoubi 2013).

4.1.3. Valsalvaus

Valsalvaus kyky ja tupakointi eivät olleet yhteydessä toisiinsa ossiculoplastian jälkeen (Dornhoffer ym. 2016).

4.1.4. Vestibulaarineuroniitti

Oron ym. (2017) mukaan vestibulaarineuroniitin vuoksi sairaalahoitoon joutuneilla potilailla oli merkittävästi enemmän sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöitä muun muassa tupakointia kuin muulla väestöllä vihjaten näiden väliseen yhteyteen. Tämä voi johtua pienten verisuonten tukoksista, joka johtaa labyrintin iskemiaan ja vestibulaarineuroniitin oireiden ilmestymiseen.

4.1.5. Kolesteatooma

Dubach ja Härler (2008) tutkivat retrospektiivisesti korvakäytävän kolesteatooman patogeneesia vuosina 1994-2006 hoidetuilta potilailta (n = 34). Näistä tutkimushenkilöistä 12 oli idiopaattinen muoto ja 66,6% heistä tupakoi. Idiopaattisen korvakäytävän kolesteatooman leesiot sijaitsivat yleisemmin korvakäytävän lattiassa, potilaat olivat vanhempia ja he tupakoivat enemmän verrattuna sekundaarisiin korvakäytävän kolesteatooma potilaisiin.

4.1.6. Korvakirurgia

Cox ym. (2016) mukaan tupakointi ei ole merkittävä riskitekijä tympananisen rustomembraanin siirteessä eikä se huononna audiometristä tulosta ossiculoplastian jälkeen (n = 247). Kuitenkin komplikaatiot olivat yleisempiä tupakoitsijoilla (n = 75) (p = 0.0003) tukien tapaa asentaa primaari tympanostomia putki ossiculoplastian aikana erityisesti tupakoitsijoille. Kaylie ym (2009) retrospektiivisen tutkimuksen mukaan (n = 1 183) tupakoitsijoilla (21%) oli enemmän kolesteatoomia ja tarvitsivat useammin canal wall down leikkauksia kuin ei-tupakoitsijat. Tupakoinnin lopettaminen havaittiin hyödylliseksi korvan terveyden ja korvakirurgisten tulosten kannalta. Kun tupakoijat lopettavat tupakoinnin ja pitäytyvät siinä 5 vuotta, heidän tuloksensa palautuvat ei-tupakoitsijoiden tasolle sairauden ilmenemisen voimakkuuden, postoperatiivisen kuulon tulosten ja komplikaatioiden suhteen. Tämän vuoksi otologioiden tulisi nähdä vaivaa potilaan tupakoinnin lopettamisen eteen, jotta voitaisiin minimoida kuolleisuus, optimoida tulokset ja parantaa potilaiden terveyttä. Besten ym. (2015) selvitti luu-ankkuroidun kuulokojeen (BAHI) leikkauksen jälkeisiä riskitekijöitä

retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa 581 potilaalta vuosina 1988-2007. 65 potilasta sai bilateraalisin implantin ja arviolta 30% oli leikkauksen aikaan aktiivisia tupakoitsijoita. Seurannassa implantti menetettiin 7.5%:ssa tapauksissa. Tupakointi tunnistettiin implantin menettämisen riskiksi (riskisuhde 3.32, CI 1.36-8.09, p =0.009).

4.2 Nenä

4.2.1 Rakenteelliset ja toiminnalliset ominaisuudet

Kolmessa tutkimuksessa todettiin aktiivisen ja/tai passiivisen tupakoinnin heikentävän nenän värekarvapuhdistumaa. Habesoglu ym. (2012) tutkimuksessa aktiivinen ja passiivinen tupakointi hidasti nenän värekarvapuhdistuman aikaa verrattuna tupakoimattomiin (P <0.01). Tutkimus käsitti 15 tupakoimatonta, 15 passiivista ja 17 aktiivista tupakoijaa Istanbulin sairaalan avohoidossa vuonna 2011. Wang ym. (2012) mukaan tupakan savulle altistuminen ex vivo ja in vitro olosuhteissa heikensi värekarvojen liikkeen tiheyttä kitarisan kudoksessa (n= 55). Värekarvojen toiminnan heikentyminen lasten ilmasteissa voi potentiaalisesti edistää sairauksia kuten kroonista rinosinuiittia ja kroonista välikorvatulehdusta. Myös Pagliuca ym. (2015) prospektiivisessä tutkimuksessa tupakoinnin todettiin heikentävän nenän värekarvapuhdistumaa, kun verrattiin tupakoitsijoita (n = 30), entisiä tupakoitsijoita (n = 30) ja tupakoimattomia (n =30). Näiden kolmen ryhmän välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero (P < 0.0001). Tutkimuksen mukaan tupakoinnin aiheuttamat muutokset eivät kuitenkaan ole pysyviä ja nenän limakalvo palautuu ennalleen vähintään 5 vuoden kuluessa lopettamisen jälkeen.

Kjaergaard ym. (2010) tutki poikkileikkaustutkimuksessa tupakoitsijoiden nenän rakenteellisia ja toiminnallisia ominaisuuksia (n = 2 523). Tupakoitsijoilla havaittiin matalammat MCA (minimal cross-sectional areas), NCV (nasal cavity volumes) ja PNIF (peak nasal inspiratory flow) arvot verrattuna tupakoimattomiin. Tutkimuksessa arvioitiin, että tupakoinnilla on vaikutusta nenän hengitysteihin mahdollisesti limakalvon inflammaation takia. Thorold ja Bende (2010) esittivät, että tupakointi ei vaikuttanut normaaliin fysiologiseen nenän limakalvon dekongestioon liikunnan jälkeen (n = 42).

4.2.2. Hajuaisti

Orhan ym. (2012) prospektiivisessä tutkimuksessa ei havaittu yhteyttä hajuaistin ja sukupuolen tai tupakoinnin välillä. Sen sijaan havaittiin yhteys kulturealisen erilaisuuden, koulutustason ja iän kanssa (n = 100).

4.2.3. Nenäpolyypit

Görgülü ym. (2012) mukaan allergian ja nenäpolypoosin välille ei pystytty määrittämään suoraa yhteyttä. Regressiomallissa tupakointi oli ainoa merkittävä tekijä nenäpolyypien kehittämisessä itsenäisenä kestolla, absorptiolle tai kotiinipitoisuudelle. Tupakoinnin rajoitus ja tupakan savulle altistumisen estäminen voi olla tärkeä estekeino nenäpolypoosissa. Myös Houser ym. (2008) havaitsi merkittävän yhteyden tupakoinnin ja nenäpolyypien välille. Syyksi epäiltiin jatkuvan tupakan savun aiheuttamaa limakalvo ärsytystä. Sen sijaan Cerejeira ym (2014) ei havainnut tilastollisesti merkitsevää yhteyttä tupakoinnin ja nenäpolypoosin välillä tutkiessaan 200 valkoihoista vainajaa vuosina 2012-2013 Portugalissa.

Wu ym. (2014) mukaan nenäpolyypin uudelleen kasvuun ja uusintaoperaatioon vaikuttivat tietyt muutettavissa olevat ulkoiset tekijät mukaan lukien tupakointi ja operaatiotekniikka. Tupakoitsijoiden (n = 23) mediaani uusintaleikkauksella oli 2.82 vuotta, kun taas tupakoimattomilla (n = 276) se oli 4.31 (p = 0.022).

4.2.4. Krooninen rinosinuiitti

Litvack ym. (2008) tekemän monikeskus poikkileikkaustutkimuksen mukaan huono hajuaisti on yleinen (64%) kroonisesta rinosinuiitista kärsivillä potilailla (n = 367) ja sen riskitekijöihin kuuluivat vähintään 65 ikävuotta, nenäpolypoosi, astma ja tupakointi. Sen sijaan aiempi endoskooppinen sinuskirurgia tai allerginen riniitti eivät olleet yhteydessä huonontuneeseen hajuaistiin. Korean kansallisessa terveys ja ravitsemus tutkimuksessa vuosina 2008-2012 (n = 37 753) selvitettiin nenään liittyviä oireita kyselyn avulla ja Ahn ym (2016) sekä Lee ym (2015) käyttivät näitä tietoja tutkimuksissaan. Ahn ym. (2016) havaitsi, että krooninen rinosinuiitti nenä polyypien kanssa oli yleisempää tupakoivilla, maaseudulla, matalimmissa koulutusluokissa ja alkoholia runsaasti käyttävillä. Lee ym. (2015) havaitsi, että aktiivinen tupakointi oli merkittävästi yhteydessä krooniseen rinosinuiittiin, ja sen yleisyys kasvoi joka vuosi 1,5%. Philips ym. (2017) mukaan entisillä tupakoitsijoilla oli pahemmat nenän ja sen sivuonteloiden oireet, huonompi elämänlaatu ja enemmän krooniseen rinosinuiittiin liittyvää

lääkitystä (kuten suun kautta käytettävää kortisonia) kuin tupakoimattomilla. Tupakoinnin lopettamisen myötä oirekuva kuitenkin parani vuosi vuodelta. Suun kautta käytettävän kortikosteroidin käytön arvioitiin vähenevän tupakoimattomien tasolle 10-20 vuodessa. Alt ym. (2013) poikkileikkaus multikeskustutkimus selvitti kroonista rinosinuiittia ja unenlaatua. Suurimmalla osalla kroonisesta rinosinuiitista kärsivillä potilailla oli huono unenlaatu PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) kyselyn mukaan. Huono unenlaatu oli merkittävästi yhteydessä krooniseen rinosinuiitti-spesifiseen elämänlaatuun, sukupuoleen, samanaikaiseen masennukseen ja tupakointiin, mutta ei CT tai endoskopia tuloksiin. Campbell ym. (2017) tekemän poikkileikkaus tutkimuksen mukaan tupakointi on itsenäisesti yhteydessä poissaoloille töistä ja koulusta kroonisesta rinosinuiitista kärsivillä potilailla. Osallistujilla oli 3 poissaolopäivää kroonisen rinosinuiitin takia koulusta tai töistä. Tupakointi tausta oli yhteydessä 6 menetettyyn päivään ja tuottavuuden laskuun. Houser ym. (2008) tekemän retrospektiivisen tutkimuksen mukaan ympärivuotinen allerginen riniitti ja tupakointi olivat yhteydessä nenäpolypoosiin (n = 474). Kaikki edellämainitut tekijät potentioivat kroonista rinosinuiittia.

Brook ym. (2011) mukaan tupakoitsijoilta (n= 171) löytyi enemmän staphylococcus aureus-, metisilliinille resistentteja staphylococcus aureus- ja beetalaktamaasia tuottavia bakteereja akuutissa ja kroonisessa sinuiitissa verrattuna tupakoimattomiin (n=287). Brook ym. (2008) mukaan vanhemmilla, jotka tupakoivat oli enemmän patogeeneja verrattuna tupakoimattomiin. Terveiltä lapsilta, joiden vanhemmat tupakoivat löydettiin samanlainen flora kuin heidän vanhemmiltaan ja välikorvatulehdukseen taipuvaisilta lapsilta.

4.2.5. Riniitti

Kolmessa julkaisussa arvioitiin riniitin ja passiivisen tupakoinnin välistä yhteyttä. Shargorodsky ym. (2015) mukaan tupakalle altistuminen oli yhteydessä kohonneeseen riniitin oireiden ilmentymiseen, mutta vähentyneeseen allergiseen sensitisaatioon. Tulokset korostavat monimutkaista suhdetta tupakan altistuksen ja nenän sekä sen sivuonteloiden patologian välillä (n = 2 714). Tutkimuksen vahvuuksiin kuuluu, että sen aineistona käytettiin USA:ssa tehtyä kansallista terveyden ja ravitsemuksen tutkimusta vuosilta 2005-2006, kuitenkin sen heikkouksiin kuuluu se, että riniitti oli itsemääritelty ja siten altis mieleenpalautusharhalle. Mukana olleista 487 ei altistunut tupakan savulle, 1 897 oli passiivisia ja 330 aktiivisia tupakoitsijoita. Salehi ym. (2014) mukaan vanhempien tupakointi

ei ole merkittävä riskitekijä allergiselle riniitille (OR 1.07, CI 0.48-2.41), kun tutkittiin 2-7 vuotiaita lapsia (n = 671). Sen sijaan monimuuttuja analyysissä havaittiin merkittävä yhteys allergisen riniitin sekä atopian ja allergisten sairauksien välille. Tuloksesta huolimatta tutkimuksessa ehdotetaan, että asiasta tulisi tehdä lisätutkimuksia isommalla otannalla ja tarkemmilla diagnoosi kriteereillä ennen kuin voitaisiin vetää varmoja johtopäätöksiä. Montano-Velazquez ym. (2013) tutki 10-19 vuotiaita ympärivuotisesta riniitista kärsiviä potilaita, joista puolet olivat ja puolet eivät olleet vastikään altistuneet tupakan savulle (n = 50). Nenän mukoosan eosinofiilien määrä oli kohonnut teineillä, joilla oli ympärivuotinen riniitti ja aktiivinen altistus tupakan savulle, tämä ei kuitenkaan liittynyt apoptoosien esiintymistiheyteen tai nenäoireiden voimakkuuteen. Tutkimuksen rajoituksiin kuuluu se, että poikittaistutkimus estää kausaliiteetin tarkastelun ja pieni otoskoko salli vain ilmeisimpien erojen selvittämisen.

4.2.6. Elämänlaatu endoskooppisen sinuskirurgian jälkeen

Katotomichlelakis ym. (2014) mukaan tupakointi ei vaikuttanut preoperatiiviseen elämänlaatuun ja ei osoittautunut vasta-aiheeksi endoskooppiselle sinuskirurgialle elämänlaadun suhteen. Postoperatiivisesti kaikkien elämänlaatu parani toimenpiteen jälkeen vaikkakin ei-tupakoitsijoilla oli merkittävästi suurempi parannus verrattuna tupakoitsijoihin. Tupakoinnin määrä ja kesto olivat yhteydessä huonoihin postoperatiivisiin tuloksiin elämänlaatukyselyissä. Tutkimukseen otettiin mukaan 111 potilasta, jotka kärsivät kroonisesta rinosinuiitista joko nenäpolypoosin kanssa tai ilman. Tutkimukseen valittiin vain ne tupakoitsijat, jotka tupakoivat tutkimushetkellä ja heitä kehoitettiin olemaan muuttamatta tupakointitottumuksiaan tutkimuksen aikana (n = 48). Ne potilaat joilla oli tupakkahistoriaa, eivätkä polttaneet tällä hetkellä poistettiin tutkimuksesta. Verrokkiryhmänä toimi tupakoimattomat (N = 63). Rudmik ym. (2011) prospektiivisessä monikeskus kohorttitutkimuksessa tutkittiin kroonisesta rinosinuiitista kärsiviä potilaita (n = 784) vuosina 01/2001 - 04/2009. Kuuden kuukauden seurannassa oli mukana 39 tupakoivaa ja 515 ei-tupakoivaa potilasta. Aktiivinen tupakointi ei vaikuttanut elämänlaatuun endoskooppisen sinuskirurgian jälkeen. Runsas tupakointi voi huonontaa leikkaustuloksia (Lund-Mackay ja Lund-Kennedy pisteytys, p = 0.002), tosin tutkimuksella on rajoitteita pienen otoskoon vuoksi. Kuitenkaan tutkimuksen mukaan aktiivista tupakointia ei pidetty vasta-aiheena endoskooppiselle sinuskirurgialle kroonisessa rinosinuiitissa.

Krezski ym. (2011) tutki prospektiivisessä tutkimuksessa tupakoinnin pitkäaikaisia vaikutuksia endoskooppisen sinuskirurgian (ESS) jälkeen kroonisessa rinosinuiitissa (n = 274). Kaikki potilaat, jotka olivat aktiivisia tupakoitsijoita ESS:n aikaan jatkoivat tupakointia myös postoperatiivisesti (n = 61). Ryhmien välillä ei havaittu merkittävää eroa preoperatiivisesti nenän tai sen sivuonteloiden oireiden sekä elämänlaadun suhteen (p = 0.58). Sen lisäksi ryhmien välillä ei havaittu merkittävää eroa postoperatiivisesti elämänlaadun suhteen (p = 0.017). Uusintaleikkaus tehtiin kahdelletoista tupakoitsijalle 61:sta (20%) ja ei-tupakoitsijoista viidelletoista 213:sta (7%), jolloin saavutettiin tilastollisesti merkitsevä ero (p = 0.04).

4.3. Makuaisti

Konstantinidis ym. (2010) mukaan tupakointi vaikuttaa merkittävästi kielen sienijä- ja rihmanystyjen rakenteeseen, mutta siitä huolimatta makuaisti vastustaa tupakoinnin vaikutuksi (n=72). Karvaan maun tunnistamisessa runsaasti tupakoivilla havaittiin merkittävyyttä lähestyvä trendi (p=0.06). Fischer ym. (2013) mukaan nykyinen tupakointi ja lipidejä laskeva lääkitys oli merkittävästi yhteydessä happaman ja karvaan maun voimakkuuden havainnointiin (n= 2374).

4.4. Sylkikivitauti

Huoh ym. (2011) retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa oli 153 sylkikivitautipotilasta vuosina 2001-2010. Tupakkahistoria ei korreloinut primaarisen sylkikiven koon kanssa. (korvasylkirauhanen p = 0.36 ja leuanalussylkirauhanen p = 0.33). Kohortissa nykyinen ja entinen tupakointi oli yleisempää kuin muussa väestössä, mutta erot eivät saavuttaneet tilastollista merkitsevyyttä (p = 19, p = 58).

4.5. Alaleukaluu

Rabadaugh ym. (2017) mukaan potilaan sen hetkisen tupakoinnin todettiin olevan yhteydessä alentuneeseen hoitomyöntyvyyteen (OR= 0.33, P <0.01), kun tutkittiin madibulaarisesta murtumasta kärsiviä potilaita (n =344) vuosina 2010-2013. 62.2% potilaista oli tupakoitsijoita tapaturma hetkellä. Yleisin vammamekanismi oli pahoinpitely (N = 181), toiseksi yleisin oli moottoriajoneuvon törmäys (N = 63) ja kolmanneksi kaatuminen (N = 53).

4.6. Syöpä

4.6.1 Syövän riskitekijät

Khariwala ym. (2015) tutkimuksessa selvitettiin itseraportoidun tupakan käytön ja virtsasta mitattavien tupakan karsinogeenien suhdetta. Lisäksi potilailta mitattiin virtsan kotiinia, joka on nikotiinin metaboliittina merkittävä mittari todelliselle tupakka altistukselle. Tutkimuksessa tupakoivien pään ja kaulan levyepiteelikarsinooma potilaiden (n=84) itse ilmoittama tupakointi ei ennustanut todellista karsinogeenialtistusta. Sen sijaan virtsan kotiini oli voimakkaammin yhteydessä virtsan karsinogeeneihin (NNN, NNAL ja 1-HOP arvot).

Nieh ym. (2015) mukaan pitkä aikainen altistus tupakan karsinogeenille vaikuttaa pään ja kaulan levyepiteelin syövän etenemiseen lisäämällä antiapoptoosia ja terapeutista resistenssiä snail-RKIP signaalipolun kautta.

Gao ym. (2016) tutkimuksessa käytiin läpi 153 kiinalaisen potilaan nenäpolyypin poistoleikkauksen histologiset kudosnäytteet. Potilaista 71 oli tupakoitsijoita ja 82 ei-tupakoitsijoita. Tupakalla oli voimakas itsenäinen yhteys levyepiteelin metaplasiaan nenäpolypoosissa (OR 9.9, CI, 4.2-22.9; $p < 0.01$). Tupakoinnin sekä epiteliaalisen tai pikarisolujen hyperplasian välillä ei havaittu merkittävää yhteyttä.

Sam ym. (2008) mukaan CYP1A1*1A/2A ja *2A/2A polymorfiset genotyypit ovat yhteydessä kohonneeseen riskiin saada ylähengitysteiden (aerodigestive tract) syöpä etenkin tapatupakoitsijoilla ja purutupakan käyttäjillä mutantti genotyypin kantajilla Intian tamiliaaneilla (OR 1.76; 95% CI = 1.19-2.60 ja OR = 2.83; 95% CI = 1.43-5.61).

Fundakowski ym. (2014) tutkimuksessa tehtiin korvasylkirauhasen poistoleikkaus 317 potilaalle vuosina 2005-2010. Näistä 82,3% oli benignejä ja 17,7% maligneja. Tupakoitsijoita oli yhteensä 32.81% (104). Tilastollisesti merkitseviin kliinisiin ennusteellisiin tekijöihin korvasylkirauhasen maligniteettiepäilyissä kuuluivat aiempi maligniteettihistoria, nykyinen tupakointi, paikallisesti invasiiviset ominaisuudet intraoperatiivisesti ja kasvohermon osallisuus intraoperatiivisesti.

Hong ym (2013) retrospektiivisessä analyysissä 17 potilaalla (10,5%) todettiin nenän ja sen sivuonteloiden invertista papilloomasta nouseva levyepiteelikarsinooma. Heistä 9:llä diagnosoitiin samanaikainen (synchronous) maligniteetti, kolmella eri aikainen (metachronous) ja viidellä tätä ei voitu määrittää. 53 tupakoitsijasta neljällätoista (26,4%) oli maligniteetti, kun taas vain kolmella (2,8%) sadastayhdeksästä ei-tupakoitsijasta oli maligniteetti (OR = 12.7; $p < 0.001$). Keskimääräinen seuranta aika 17 potilaalle, joilla todettiin maligniteetti oli 47 kuukautta. Maligniteettiriskin takia tupakoitsijoiden invertin papillooman suhteen suositeltiin läheistä seuranta.

Lacko ym. (2009) tutkimuksen mukaan UGT1A7 polymorfian korkea aktiivisuus oli merkittävää kurkunpään syöpäpotilailla, iäkkäämmillä, runsaasti tupakoivilla ja runsaasti alkoholia käyttävillä verrattuna kontrolliryhmään. Lisäksi UGT1A7 entsyymien polymorfismi oli merkittävästi yhteydessä pään ja kaulan syövän suurentuneeseen riskiin. Lacko ym. (2016) tutkimuksen mukaan perinnöllinen monimuotoisuus UGT1A7- ja UGT1A6-entsyymien keski- ja korkean tason aktiivisuudessa olivat yhteydessä kohonneeseen riskiin saada tupakointiin liittyvä Warthinin tuumori. Vastaavaa yhteyttä ei havaittu tupakoinnista riippumattoman korvasylkirauhasen pleomorfisen adenooman kohdalla.

Wajda ym. (2017) retrospektiivisessä tutkimuksessa ($n = 63$) todettiin nenän sivuonteloiden lymfooman lisäävän taudin riskiä kehittyä systeemiseksi. Hoidon ensimmäiseksi askeleeksi suositellaan biopsiaa ja kiireettömissä tapauksissa sen tulisi edeltää tuumorin kirurgista poistoa. Vaikka tupakkahistoria kerättiin, tämä tutkimus ei antanut tarpeeksi tietoa, jotta voitaisiin todeta merkittävä yhteys tupakoinnin ja nenän sivuonteloiden lymfooman välillä. Stansiferin ym. (2015) retrospektiivisessä otoskooltaan 722 hengen tutkimuksessa ei todettu positiivista korrelaatiota tupakoinnin, alkoholin käytön sekä ylipainon suhteessa riskiin saada kilpirauhasen syöpä. Tutkimuksessa todettiin pieni negatiivinen korrelaatio tupakoinnin ja vähäisen alkoholin käytön kanssa.

4.6.2. Syövän seulonta

Shuman ym. (2010) selvitti pään ja kaulan syövän seulontaohjelman tehokkuutta rekrytoimalla 761 potilasta tiedotusvälineiden avulla (radio, internet ym). Potilailta kartoitettiin henkilötietoja ja näistä vakuutuksen puute ($P = 0.05$), tupakointi ($P < 0.001$),

miessukupuoli ($P = 0.03$) ja puolisosta eroaminen ($P = 0.03$) ja nuori ikä (0.04) olivat merkittäviä ennustavia tekijöitä epäilyttävän leesio pahanlaatuisuudelle. Suurella osalla (40%) diagnosoitiin benigne löydös seulonnassa. Jotta saavutettaisiin mahdollisimman suuri hyöty seulonnassa sen tulisi kohdistua niihin potilaisiin, joilla on tunnistettavia riskitekijöitä. Lisäksi näille potilaille tulisi kohdistaa sopivaa terveystasvatusta sekä ennaltaehkäisyä pään ja kaulan syöpien osalta.

4.6.3. Nenä ja sen sivuontelot

Derousseau ym. (2015) arvioi elämänlaatua 2 vuotta MIER (minimaalisesti invasiivinen, endoskooppinen resektio) toimenpiteen jälkeen nenän tai sen sivuonteloiden syövässä ($n = 104$). Mukana oli 72 potilasta, joilla oli todettu nenän tai sen sivuonteloiden maligniteetti ja heistä 52,8%:lla oli tupakkahistoriaa. Lisäksi kontrolliryhmänä toimi 32 potilasta, joilla oli invertti papillooma ja heistä 43,8%:lla oli tupakkahistoriaa. Tutkimuksessa havaittiin tupakkahistorian olevan merkittävin ennusteellinen elämänlaatuun vaikuttava tekijä. Tutkimuksen heikkoutena oli se, että keskeyttäminen pienensi otoskokoa etenkin invertti papillooma ryhmässä. Tulokset korostavat aikaisen tupakoinnin lopettamisen ja tupakoinnin aloittamisen eston merkityksen tärkeyttä.

4.6.4. Suuontelo

Shaw ym. (2010) tutkimuksessa ikä >75 v., tupakointi ja runsas alkoholin käyttö olivat itsenäisiä ennusteellisia tekijöitä ekstrakapsulaarisessa leviämisessä kervikaalisessa imusolmukkeessa, joka on merkittävin huonoon ennusteeseen viittaava tekijä suun levyepiteelisyövässä (OSCC). Tutkimuksessa oli 400 potilasta vuosina 1992-2002 ja heistä 101 todettiin ekstrakapsulaarista leviämistä. Näistä potilasta 86 oli entisiä tai nykyisiä tupakoitsijoita.

Schwam ym. (2015) retrospektiivisessä tutkimuksessa hoidettiin kirurgisesti 408 suuontelon syöpäpotilasta, jonka jälkeen todettiin tupakoitsijoiden (32,8%) ja kauladisektion läpikäyneiden (38,2%) olevan korkeassa riskissä postoperatiivisille komplikaatioille. Kokonais 30 päivän komplikaatio- ja kuolleisuusarvot olivat 20.3% ja 1.0%. Yleisimmät tapahtumat olivat uusintaoperaatio (9.6%), infektio (6.6%) ja hengitykseen liittyvä komplikaatio (5.1%). Tupakointi oli itsenäisesti yhteydessä hengitykseen (OR 3.59, $P = 0.08$)

ja kirurgiseen alueeseen (OR 5.13, P = 0.004) liittyviin komplikaatioihin. Toisaalta tämän tutkimuksen rajoitteisiin kuuluu se, että monet komplikaatiot ovat toimenpide riippuvaisia ja tässä kohortissa niitä tehtiin monia erilaisia.

4.6.5. HPV

Bahl ym. (2014) prospektiivisessä tutkimuksessa ei löydetty tupakan tai alkoholin käytöllä olevan vaikutusta HPV-statukseen. HPV-positiiviset olivat nuorempia ja heillä oli korkean riskin seksuaalista käyttäytymistä. Liskamp ym. (2016) retrospektiivisessä tutkimuksessa HPV:n aiheuttamissa suunielun syövässä, tupakka oli ainoa muutettavissa oleva ennusteeseen vaikuttava tekijä. Ang ym. (2010) ehdotti, että potilaat, jotka saavat kemosädehoitoa suunielusyöpään voisi jakaa riskiryhmiin selviytymistodennäköisyyden mukaan. Potilaat luokiteltiin matalan, keskitasoisen ja korkean kuolemanriskin luokkiin HPV-statuksen, askivuosien, syövän levinneisyysasteen ja etäpesäkkeiden levinneisyyden mukaan imusolmukkeissa. Kuoleman riski nousi merkittävästi jokaisen askivuoden myötä. Tuumorin HPV-status on vahva ja itsenäinen ennusteellinen tekijä suunielusyöpä potilaiden selviytymisessä. Stucken ym. (2016) retrospektiivisessä tutkimuksessa HPV-status vaikuttaisi olevan tupakkastatusta merkittävämpi, kun määritellään uusiutumisen- ja kuolemanriskiä potilailla, joita on hoidettu robottikirurgian (Transoral robotic surgery, TORS) avulla. Tupakoivilla ja ei-tupakoivilla HPV-potilailla oli samanlainen ennuste. Platek ym. (2016) retrospektiivisessä tutkimuksessa nykyinen tupakointi on yhteydessä huonoon ennusteeseen riippumatta HPV-statuksesta kemoterapialla hoidetuilla suu- ja nielusyöpäpotilailla. Nykyinen tupakointi tuotti arviolta neljä- tai seitsenkertaisen kohonneen riskin kuolemaan HPV+ ja HPV-potilailla. Askivuosista ja HPV-statuksesta huolimatta tulisi pyrkiä tupakoinnin lopettamiseen ennen kemoterapiaa. Cerezo ym. (2014) retrospektiivisen tutkimuksen mukaan HPV-riippuvaisten suunielun syöpien esiintyvyys Espanjassa on samanlainen kuin muissa Euroopan maissa. Tässä runsaasti tupakoivien aineistossa huomattiin merkityksetön trendi parempiin tuloksiin potilailla, jotka olivat HPV-positiivisia. Amit ym. (2016) retrospektiivisen tutkimuksen mukaan HPV-positiiviset potilaat olivat nuorempia ja heillä oli enemmän imusolmukemetastaaseja ja ei-tupakkahistoriaa.

4.6.6. Kurkunpää

Cordes ym. (2013) tutkimuksessa 255 potilaan joukosta kahdeksaltatoista löydettiin kurkunpään melanooma. Kaikki potilaat olivat afroamerikkalaisia kroonisia tupakoitsijoita. Kurkunpään melanooma on epätavallinen sairaus ja se on yhteydessä krooniseen tupakointiin. Yleisin kurkunpään melanooman oire on äänenkähäys ja tutkimuksessa paljastui yleisimmin litteä, pigmentoitunut leesio kurkunpäässä. Yhdeksällä potilaalla (50%) oli tähän liittyvä levyepiteelisyöpä ylähengitysteissä. Kliinikoiden tulee olla tietoisia kurkunpään melanooman ja levyepiteelisyövän välisestä yhteydestä vaikkakaan pienen otoskoon vuoksi syy-seuraussuhdetta ei voitu arvioida tässä tutkimuksessa.

Shoffel-Havakuk ym. (2015) mukaan premaligneilla ja maligneilla kurkunpään leesioilla on taipumusta paikallistua äänihuulten mediaaliosiin ja erityisesti membranoottisen osan keskikohtaan. Tupakoitsijoilla leesiot ilmenevät usein suurempina ja paikallistuvat tavallisemmin äänihuulten superiorisiin osiin (n = 167).

Narwani ja Harris (2014) lähettivät tupakointi-kyselyn 112 potilaalle, joilla diagnosoitiin kurkunpäänsyöpä vuosina 2006-2011. 81 vastasi kyselyyn ja heistä 22% tupakoi hoidon jälkeen. Hoitomuoto toimi ennustavana tekijänä hoidon jälkeiselle tupakoinnille (OR 4.9, p = 0.01). Vähemmän invasiivisen hoidon saaneet tupakoivat todennäköisemmin. Raskaamman invasiivisemmän hoidon saaneet potilaat viettivät enemmän aikaa hoitohenkilökunnan kanssa hoitajakson aikana ja saivat enemmän neuvoa tupakoinnin lopettamisesta. Lisäksi pitemmät sairaalahoitajaksot kurkunpään poistoleikkaus potilailla tarjosivat pakotetun pidättäytymisen ja helpottivat tupakoinnin lopetusta.

Helman ym. (2017) retrospektiivisessä tietokantatutkimuksessa 108 (12,4%) potilaalle jouduttiin tekemään suunnittelematon uusintaleikkaus 30 päivän sisällä kurkunpään poistosta. Monimuuttuja analyysissa uusintaleikkaus oli merkittävästi yhteydessä kontaminoituneeseen haavaan (P = 0.25; OR:3.53), toimenpideaikaan (P = 0.015; OR 1.10), steroidien käyttöön (P <0.01; OR: 2.92) ja tupakointiin (P = 0.05; OR 1.60). Eichler ym. (2016) prospektiivisessä monikeskus kohorttitutkimuksessa (n = 359) potilaat jotka tupakoivat kurkunpään poistoleikkauksen (n = 78) jälkeen oli 30% suurempi riski kuolla, kuin potilailla jotka lopettivat tupakoinnin. Tämä ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä tulos, pienen postoperatiivisen tupakoijamäärän takia. Brady ym. (2017) tutki tupakoinnin vaikutusta kurkunpään poistoleikkauksen jälkeisiin komplikaatioihin 1074 potilaalta, joista 561 oli tupakoitsijoita ja 513 ei-tupakoitsijoita. Tupakointi ei merkittävästi vaikuttanut

sairastuvuuteen tai kuolleisuuteen paitsi, jos tutkittiin altistuksen määrää. Niillä joilla oli 51+ askivuotta oli merkittävästi suurempi riski postoperatiiviselle pneumonialle, ventilaatiohäiriölle, sepsikselle ja lääketieteellisille komplikaatioille. Wulff ym. (2015) mukaan nykyinen tupakointi ($P= 0.05, 0.013$) ja COPD ($P = 0.013, 0.011$) olivat merkittäviä riskitekijöitä postoperatiivisille komplikaatioille ja fistuloiden muodostumiselle yksittäis- ja monimuuttuja analyysissa. Aineistoon kuului 143 potilasta, joille tehtiin kurkunpään poistoleikkaus kurkunpään tai alanielun levyepiteelisyövän takia. Ennen toimenpidettä 60 (42%) oli nykyisiä tupakoitsijoita, 78 (54.5%) entisiä ja 3 (2.1%) ei ollut ikinä tupakoinut. Hutcheson ym. (2012) tutki retrospektiivisesti pään ja kaulan alueen syöpäpotilaita, jotka oli hoidettu säde- tai kemoterapialla. Tutkituille potilaille oli jäänyt tämän jälkeen krooninen aspiraatiohäiriö, säteilyn aiheuttama kuduskuolio tai sädehoidon jälkeinen ahtauma ja näitä vaivoja hoidettiin tekemällä kurkunpään poistoleikkaus. Suurin osa potilaista 21/23 (91%) oli entisiä tai nykyisiä tupakoitsijoita ja 7 (30%) jatkoi tupakointia säde- tai kemoterapian jälkeen. Toistuvat preoperatiiviset pneumoniat ja sädehoidon jälkeinen tupakointi olivat merkittävästi ($P < 0.5$) yhteydessä epäsuotuisille nielemistuloksille ja johtivat kurkunpään poistoleikkaukseen. Joo ym. (2016) mukaan nykyinen tupakointi ($n = 23/30$) korreloi merkittävästi aspiraatiopneumonian kanssa vertikaalisessa hemipharyngektomiassa alanielusyöpäpotilailla. Al-Mamgani ym. (2013) retrospektiivisessä monimuuttuja-analyysissa ($n = 1050$) erityisesti kurkunpään T2 tuumorissa sädehoidon jälkeinen tupakointi oli merkittävästi yhteydessä huonoon paikalliseen kontrolliin. Sädehoidon jälkeen tupakointia jatkaneilla potilailla oli merkittävästi alhaisempi kokonaisselviytyminen (OR 4.3, $P < 0.001$). Tupakointia jatkaneilla T2b tyypin tuumoripotilailla, oli merkittävästi huonompi **voice handicap index**. Ennen sädehoitoa 700 (67%) potilasta tupakoi, 206 (20%) ei tupakoinut ja 144 (13%) tupakoinnista ei ollut tietoa. Sädehoidon jälkeen 568 (54%) potilasta lopetti tupakoinnin, 176 (17%) ei lopettanut ja 306 (29%) ei ollut tietoa.

Hahn ym. (2015) mukaan yleisimmät kurkunpään sairaudet olivat laryngiitti, äänihuulikyhyt, äänihuulipolyppi, Reinken edeema ja epiglottinen kysta. Tutkimuksessa havaittiin positiivinen yhteys tupakoinnin ja epiglottisen kystan, hyperkaratoosin sekä kurkunpään syövän kanssa. Vain kolmanneksella kurkunpään sairaudesta kärsivällä oli oireita ääneen liittyen. Byeon & Lee (2013) mukaan kurkunpään patologian yleisyys oli 8,1%. Kurkunpään leesioiden yleisyys lisääntyi iän myötä ja ne olivat yleisempiä miehillä, keski- ja yläkoulun käyneillä, ruumiillista työtä tekeillä, nykyisillä tupakoitsijoilla, nykyisillä alkoholia käyttävillä ja niillä jotka olivat raportoineet ääniongelmista. Tupakointi ja alkoholin

käyttö voivat lisätä kurkunpään sairauksien riskiä vanhemmalla iällä. Best (2011) mukaan potilaat, joilla on VC (vocal complaints) olivat todennäköisemmin naisia, heillä oli taustalla astmaa ja tupakkahistoriaa.

4.6.7. Ruokatorvi

Francis ym. (2015) retrospektiivisessä tutkimuksessa (n = 24) selvitettiin kombinoitujen antero- ja retrogradisten sarjadilataatioiden vaikutusta ruokatorven uudelleen avaamisessa pään ja kaulan levyepiteelisyövän ei-kirurgisen hoidon yhteydessä. 42 %:lta potilaalta pystyttiin poistamaan ruokinta-avanne eli PEG-letku ja/tai he olivat kykeneväisiä palaamaan ruokailemaan suun kautta. Tämä tulos oli itsenäinen riippumatta, siitä oliko striktuura täydellinen vai lähes täydellinen (P = 0.67%). Niistä potilaista joiden ruokinta avanne pystyttiin poistamaan vain 33.3%:lla (3/9) oli tupakointitaustaa. Kun taas ne potilaat, jotka pysyivät riippuvaisina ruokinta avanteesta 92.3%:lla (12/13) oli tupakointitaustaa (P = 0.007). Epätäydellisten tietojen ja korkea-asteisten striktuuroiden vähäisten määrän takia kohortti oli kuitenkin suhteellisen pieni tarjotakseen tilastollista voimaa tärkeiden yhteyksien tunnistamiseen ja monimuuttuja analyysin suorittamiseen.

4.6.8. Muut: ennuste

Peterson ym. (2016) tutki pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpää suuontelossa, nenänielussa, kurkunpäässä ja alanielussa. Tutkimuksen mukaan tulokset vahvistavat tupakkahistorian ja eloonjäämisen yhteyden sekä muiden kliinisten muuttujien tärkeyden, kun arvioidaan tupakkaa ennusteellisena tekijänä. Tupakoinnin ajoitusta, kestoa ja intensiteettiä tulee arvioida muiden ennusteeseen liittyvien tekijöiden kanssa, kun arvioidaan hoidon suunnittelun riskejä. Kuitenkaan tupakkahistoria ei ollut itsenäinen ennusteellinen tekijä sen jälkeen, kun muut merkittävät osatekijät oli lisätty muun muassa HPV ja BMI.

Dwojak ym. (2014) selvitti historiallisessa kohorttitutkimuksessa pään ja kaulan levyepiteelisyövän ennustetta Etelä-Dakotan intiaaneilla (n=32) verrattuna valkoihoisiin potilaisiin (n=474). Amerikan intiaaneilla todettiin huonompi ennuste siitä huolimatta, että molemmat ryhmät saivat samanlaista hoitoa. Tutkimuksen mukaan erot johtuvat erilaisista sosiodermografisista tekijöistä. Amerikan intiaaneilla oli suurempi riski alkoholin väärinkäytölle (68% vs. 42%; P =0.008), nykyiselle tupakoinnille (67% vs. 49%; P = 0.03),

he asuivat yli tunnin päässä syöpäkeskuksesta (81% vs. 30%); $P < 0.001$), heiltä puuttui useammin vakuutus (24% vs. 68%; $P = .001$) ja myöhäisen vaiheen sairaudelle (luokka III, IV) (74% vs. 55%; $P = 0.04$).

Farshadpour ym. (2011) mukaan vaikka tupakointi ja alkoholin käyttö olivat suurimpia riskitekijöitä primaari pään ja kaulan alueen syövän kehittymiselle, sairaus kehittyy pienessä populaatiossa ilman näitä riskitekijöitä. Kuitenkin diagnoosin jälkeen näillä potilailla ei ollut vain sama määrä uusiutumisia ja sekundaarisia primaarituumoreita verrattuna tupakoiviin ja juoviin potilaisiin, mutta heillä oli myös verrattavissa oleva sairauden lopputulos. Tupakan ja alkoholin käyttö olivat kuitenkin yhteydessä taudista selviytymiseen (overall survival) mikä korostaa näiden aineiden lopettamisen tärkeyttä.

Hatcher ym. (2016) tutki tupakan käytön riskejä postoperatiivisiin tuloksiin. Tutkimukseen sisällytettiin 129 vasta diagnosoitua pään ja kaulan alueen syöpäpotilasta, jotka läpikävivät kirurgisen leikkauksen 06/2011 – 10/2012 välisenä aikana. Potilaat täyttivät kyselyn väestötiedoista, tupakkahistoriasta, nykyisestä tupakoinnista, aiemmin sekä nykyhetkellä käytetyistä tupakkatuotteista. Leikkauspäivänä nykyinen tupakointi kontrolloitiin määrittämällä virtsan kotiini. Ne jotka olivat entisiä tai nykyisiä tupakoitsijoita saivat kuusi kertaa todennäköisemmin komplikaation (mm. verisuoni-, keuhko-, munuaisen-, haavakomplikaation, akuutin verenvuoto anemian tai muun komplikaation kuten virtsatieinfektion tai deliriumin) ja heillä oli pidempi sairaalassaoloaika verrattuna ei-tupakoitsijoihin.

Sterba ym (2017) poikkileikkaustutkimuksessa ($n = 103$) pään ja kaulan alueen levyepiteeli syöpäpotilaat, jotka kertoivat tupakoivansa tai hiljattain tupakoineensa (41%) ennen kirurgista operaatiota oli korkean riskin kliinisiä ja sosiodermografisia tekijöitä, jotka voivat altistaa huonoille postoperatiivisille tuloksille. Kuitenkin osariskitekijöiden määrittely postoperatiivisessa ennusteessa oli haastavaa pienen otoskoon takia.

Deganello ym. (2013) tekemässä historiallisessa kohorttitutkimuksessa ($n=96$) multippeliin maligniteettien esiintyvyys oli 28,9%. Monimuuttuja analyysit osoittivat, että perinnölliset tekijät sekä jatkonut tupakointi ensimmäisen pään ja kaulan syövän jälkeen olivat itsenäisiä ennusteellisia tekijöitä sekundaariselle primaarituumorille.

Deutschmann ym. (2015) retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa (n = 332) tutkittiin pään ja kaulan alueen syöpäpotilaiden leikkauksen jälkeistä tupakointia. Hoitomyöntyvyys toimenpiteen jälkeiselle seurannalle oli yhteydessä tupakoinnin lopettamiseen (P = 0.003). Potilaat, jotka kävivät kokonaisuudessaan postoperatiivisen seurannan ja lopettivat tupakoinnin oli merkittävästi suurempi todennäköisyys jäädä eloon. Potilaista 192 (68%) lopetti ja 90 (32%) jatkoi tupakointia. Niistä potilaista jotka lopettivat tupakoinnin 55% (104) saapui jokaiseen tapaamiseen ja jotka eivät vain 31% (34) saapui jokaiseen tapaamiseen. Tutkimuksen mukaan seurannalla voi olla lisä hyötyä tupakoinnin lopettamisessa

Reeve ym (2016) pitkittäistutkimuksessa (n = 587) pään ja kaulan syövän potilaiden nykyinen tupakointi oli yhteydessä huonompaan fyysiseen, emotionaaliseen, sosiaaliseen ja funktionaaliseen hyvinvointiin, minkä lisäksi heillä oli enemmän oireita. Tutkimuksen rajoituksiin kuuluu se, että hoitoa edeltävään elämänlaatuun ei tutkittu. Mutta siitä huolimatta tupakoinnin lopettamisohjelmia suositellaan potilaiden elämänlaadun parantamiseksi.

5. POHDINTA

Tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella tupakoinnilla ja passiivisella tupakoinnilla on laajasti vaikutusta korva-nenä-kurkkutauteihin ja sen eri osa-alueisiin. Kuitenkin merkittävimmäksi yksittäiseksi aiheeksi nousi tupakan merkitys syövässä ja erityisesti kurkunpäänsyövässä. Tupakointi oli yhteydessä suurempaan riskiin joutua suunnitteleemattomaan uusintaleikkaukseen (Helman ym. 2017), saada komplikaatioita (Brady ym. 2017, Wulff ym. 2015) ja ajautua ruokintaletkun käyttöön (Hutcheson ym. 2012) kurkunpään poistoleikkauksen jälkeen kurkunpäänsyövässä. Lisäksi kurkunpäänsyövän sädehoidon jälkeen jatkunut tupakointi oli yhteydessä suurempaan kokonaiskuolleisuuteen (Al-Mamgani ym. 2013). Raskaamman invasiivisemmän hoidon saaneet kurkunpäänsyöpäpotilaat lopettivat todennäköisemmin tupakoinnin ja syynä pidettiin sitä, että nämä potilaat viettivät enemmän aikaa hoitohenkilökunnan kanssa ja saivat enemmän neuvoa tupakoinnin lopettamiseen. Lisäksi hoidon takia heihin kohdistui pidempi pakotettu pidättäytyminen tupakasta, joka helpotti tupakoinnin lopetusta (Narwani ja Harris 2014). Nämä julkaisut tukevat muuta kurkunpäänsyövästä tehtyä tutkimusta ja tulokset ovat samansuuntaisia, kuin suomalaisessa Käypä hoito –suosituksessa ”Tupakka- ja nikotiiniriippuuden ehkäisy ja hoito”.

Kirjallisuuskatsauksen julkaisuissa tupakoinnin lopettamista suositeltiin yleisesti ja erityisesti riskiryhmissä oleville, joiden tila tai vaiva voisi pahentua tupakoinnin jatkamisen myötä. Heihin kuuluvat ikääntymiseen liittyvästä huonokuuloisuudesta kärsivät (Fransen ym. 2008), nenäpolyyppipotilaat (Görgülü ym. 2012), HPV positiiviset potilaat, jotta voitaisiin maksimoida hoitotulokset (Liskamp ym. 2016), vasta korva-nenä-kurkkutautien syöpädiagnoosin saaneet potilaat (Reeve ym. 2016) sekä kirurgisesti ja kemoterapialla hoidettavat syöpäpotilaat, jotta heidän elämänlaatunsa ja ennusteensa paranisi (Hutcheson ym. 2012, Joo ym. 2016, Platek ym. 2016). Näiden lisäksi tupakoinnin lopettamista suositellaan erityisesti niille perheille, joiden lapset kärsivät riniitista (Shargorodsky ym. 2015), kroonisesta rinosinuiitista tai välikorvatulehduksesta (Wang ym. 2012).

Neljässä tutkimuksessa pohdittiin sydän- ja verisuonisairauksien sekä niiden riskitekijöiden välistä yhteyttä kuulonalenemaan. Fransen ym. (2008) mukaan lisääntyneet sydän- ja verisuoni tapahtumat tupakoitsijoilla eivät välttämättä selitä merkittävää yhteyttä kuulonaleneman ja tupakoinnin välillä. Tupakan ja kuulonaleneman välinen yhteys voisi johtua myös muista sekoittavista tekijöistä, kuten sosioekonomisesta statuksesta. Shargorodsky ym. (2010) havaitsi, että sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöistä tupakoinnilla ja hyperkolesterolemialla olisi tilastollisesti pieni, mutta merkitsevä yhteys kuulonalenemaan. Muilla tutkituilla riskitekijöillä kuten BMI:lla, hypertensiolla tai diabeteksella ei havaittu vastaavaa yhteyttä. Kun taas Agrawal ym. (2009) havaitsi tupakalla ja diabeteksella olevan merkittävän yhteyden kuulonalenemaan. Friedland ym. (2009) tutki sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöistä tupakointia, ikää, hypertensiota, diabetesta ja hyperlipidemiaa ja totesi näiden sekä kuulonaleneman välillä merkittävän yhteyden. Tutkimuksen mukaan ne joilla havaittiin pienitaajuinen kuulonalenema ovat vaarassa kardiovaskulaaritapahtumille ja sopivia jatkotoimenpiteitä tulisi harkita. Tutkimusten kliinisen merkityksen arviota pohdittaessa pidettiin tärkeänä, että potilaille annettaisiin ohjeistusta elämäntapoihin ja kehoitettaisiin lopettamaan tai edes vähentämään tupakointia, jotta riski kuulonalenemille vähentyisi.

Tupakoinnin lisäksi myös passiivisella tupakoinnilla todettiin olevan merkitystä korva-nenä-kurkkutauksissa. Passiivinen tupakointi lisäsi kuulonaleneman riskiä annosvasteisesti (Dawes

ym. 2014), lisäsi kroonisen tinnituksen riskiä (Mahdoubi ym. 2013), lisäsi riniitin oireita (Shargorodsky ym. 2015) ja pahensi ympärivuotista riniittia (Monta-Velazquez ym. 2013). Sen sijaan sillä ei ollut vaikutusta allergiseen riniittiin (Shargorodsky ym. 2015, Salehi ym. 2014). Lisäksi kolmessa tutkimuksessa todettiin aktiivisen ja/tai passiivisen tupakoinnin heikentävän nenän värekarvapuhdistumaa (Habesoglu ym. 2012 ja Wang ym. 2012, Pagliuca ym. 2015).

Kirjallisuuskatsaus käsitti lukuisia kirurgisia näkökulmia ja suurin osa niistä liittyi korva-nenä-kurkkutautien syöpään. Aktiivisen tupakoinnin havaittiin liittyvän alentuneeseen hoitomyöntyvyyteen alaleukaluun murtumassa (Rabadaugh ym. 2017). Aktiivinen tupakointi lisäsi uusintaleikkauksien määrää endoskooppisen sinuskirurgian jälkeen, mutta ei vaikuttanut elämänlaatuun tai oireisiin (Krezski ym. 2011). Tupakoivat nenäpolypoosipotilaat ajautuivat uusintaleikkaukseen tupakoimattomia nopeammin (Wu ym. 2014). Tupakointi tunnistettiin luu-ankkuroidun kuulokojeen menettämisen riskitekijäksi (Besten ym. 2015). Tupakointi ei vaikuttanut preoperatiiviseen elämänlaatuun. Se ei myöskään ollut vasta-aihe endoskooppiselle sinuskirurgialle elämänlaadun suhteen, kuitenkin ei-tupakoitsijoiden elämänlaatu parani enemmän (Katotomichlelakis ym. 2014). Aktiivinen tupakointi ei muuttanut postoperatiivista elämänlaatua endoskooppisen sinuskirurgian jälkeen. Aktiivista tupakointia ei pidetty vasta-aiheena endoskooppiselle sinuskirurgialle kroonisessa rinosinuiitissa (Rudmik ym. 2011). Potilaan itse ilmoittamaa tupakointia ei pidetty luotettavana esimerkiksi syyllisyyden tunteen takia (Khariwala ym. 2015). Tämä herättää kysymyksen, että tulisiko kaikkia leikkaukseen tulevia potilaita kohdella varmuuden vuoksi tupakoivina ja antaa rutiinisti ”tupakoimatta leikkaukseen” potilasohje.

Tutkimuksen puutteisiin kuuluu se, että kirjallisuuskatsaus rajattiin käsittelemään vain kymmentä viimeistä vuotta. Puutteisiin kuuluu myös se, että katsauksessa käytettiin vain englanninkielistä aineistoa, mikä jättää ulkopuolelle muun muassa espanjan ja kiinan kielellä kirjoitetun aineiston. Tutkimuksen puutteisiin kuuluu myös se, että tutkimustuloksia ei voitu vahvistaa useammalla erillisellä tutkimuksella, vaan monesta aiheesta oli vain yksi tai kaksi tutkimusta. Samoin katsauksen puutteisiin kuuluu se, että suurin osa tutkimuksista oli poikittaistutkimuksia, jolloin ei pystytä arvioimaan syy-seuraussuhdetta. Monet tutkimuksista oli tehty retrospektiivisinä, jolloin esimerkiksi tietoja potilaan tupakoinnista kerättiin potilastietokannasta tai kysymällä potilaalta. Tuolloin haasteena on se, että potilasasiakirjoissa ei ollut systemaattista kirjausta potilaan entisestä, nykyisestä tai passiivisesta tupakoinnista

eikä myöskään altistuksen määrästä. Lisäksi potilaalta tupakoinnista kysyminen voi altistaa mieleenpalautusharhalle ja oman tilanteen kaunistelulle esimerkiksi syyllisyyden tunteen takia.

Tutkimuksen vahvuuksiin kuuluu se, että monessa tutkimuksessa oli käytetty materiaalina suurta potilasaineistoa muun muassa ”Health Professionals Follow-up Study” (Shargorodsky 2010), ”Blue Mountains Eye Study” (Gopinath ym 2010), ”Beaver Dam Offspring Study” (Fischer ym 2013), ”National Health and Nutrition Examination Survey” (Agrawal ym. 2009, Mahdoubi ym 2013, Shargorodsky ym 2015), ”National Ambulatory Medical Care Survey” (Best ym 2011) ja ” Korean National Health and Nutrition Examination Survey” (Lee ym 2015, Ahn ym 2016, Hah ym 2015).

Kirjallisuuskatsauksesta käy ilmi, että tupakoinnilla on hyvin laajasti merkitystä korva-nenä-kurkkutaudeissa ja tämän takia terveydenhuollon ammattilaisten olisi hyvä kiinnittää huomiota potilaiden tupakoimiseen. Syitä käytännössä tapahtuvan valistuksen ja vieroittautumisen tukemisen haasteisiin voi kuitenkin kuulua esimerkiksi vieroitusosaamisen puute, kiire tai oma tupakointi. Korva-nenä-kurkkutautien lääkärin tulisi olla tietoinen tupakoinnin merkityksestä omalla erikoisalallaan. Tällöin hän osaa ottaa huomioon potilaan tupakoinnin vaikutuksen käsittelyssä olevan vaivan hoitoon ja erityisesti kirurgisten hoitomuotojen riskit tupakoivilla potilailla. Kiireisilläkin vastaanotoilla olisi hyvä käyttää aikaa tupakoinnista vieroittautumiseen, jotta voitaisiin lisätä yksilön terveyshyötyjä.

Aiheesta tarvitaan lisää tutkimusta mieluiten prospektiivisena pitkäaikaistutkimuksena, jotta voitaisiin arvioida tarkemmin tupakoinnin merkittävyyttä korva-nenä-kurkkutaudeissa. Tällä tavalla passiivinen tupakointi, tupakointi ja niiden määrä saataisiin mahdollisimman luotettavasti kirjattua. Lisäksi tutkimuksissa voitaisiin harkita objektiivisten mittareiden käyttöä tupakka altistuksen mittaamisessa.

10. LÄHTEET

- (1) Agrawal Y, Platz EA, Niparko JK. Risk factors for hearing loss in US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2002. *Otol Neurotol* 2009 Feb;30(2):139-145.
- (2) Ahn J, Kim J, Lee CH, Rhee C. Prevalence and Risk Factors of Chronic Rhinosinusitis, Allergic Rhinitis, and Nasal Septal Deviation: Results of the Korean National Health and Nutrition Survey 2008-2012. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016 Feb;142(2):162-167.
- (3) Al-Mamgani A, van Rooij PH, Woutersen DP, Mehilal R, Tans L, Monsereez D, et al. Radiotherapy for T1-2N0 glottic cancer: a multivariate analysis of predictive factors for the long-term outcome in 1050 patients and a prospective assessment of quality of life and voice handicap index in a subset of 233 patients. *Clin Otolaryngol* 2013 Aug;38(4):306-312.
- (4) Alt JA, Smith TL, Mace JC, Soler ZM. Sleep quality and disease severity in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2013 Oct;123(10):2364-2370.
- (5) Amit M, Ilana K, Avraham SP, Binenbaum Y, Bachar G, Billan S, et al. Trends in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer in Israel. *Head Neck* 2016 04;38 Suppl 1:274.
- (6) Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010 Jul 01;363(1):24-35.
- (7) Bahl A, Kumar P, Dar L, Mohanti BK, Sharma A, Thakar A, et al. Prevalence and trends of human papillomavirus in oropharyngeal cancer in a predominantly north Indian population. *Head Neck* 2014 Apr;36(4):505-510.
- (8) Best SR, Fakhry C. The prevalence, diagnosis, and management of voice disorders in a National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS) cohort. *Laryngoscope* 2011 Jan;121(1):150-157.
- (9) Brady JS, Crippen MM, Filimonov A, Eloy JA, Baredes S, Park RCW. Laryngectomy and smoking: An analysis of postoperative risk. *Laryngoscope* 2017 Oct;127(10):2302-2309.
- (10) Branski RC, Saltman B, Sulica L, Szeto H, Duflo S, Felsen D, et al. Cigarette smoke and reactive oxygen species metabolism: implications for the pathophysiology of Reinke's edema. *Laryngoscope* 2009 Oct;119(10):2014-2018.
- (11) Brook I, Gober AE. Recovery of potential pathogens in the nasopharynx of healthy and otitis media-prone children and their smoking and nonsmoking parents. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008 Oct;117(10):727-730.
- (12) Brook I, Hausfeld JN. Microbiology of acute and chronic maxillary sinusitis in smokers and nonsmokers. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2011 Nov;120(11):707-712.

- (13) Byeon H, Lee Y. Laryngeal pathologies in older Korean adults and their association with smoking and alcohol consumption. *Laryngoscope* 2013 Feb;123(2):429-433.
- (14) Campbell AP, Hoehle LP, Phillips KM, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Smoking: An independent risk factor for lost productivity in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2017 Aug;127(8):1742-1745.
- (15) Cerejeira R, Veloso-Teles R, Lousan N, Moura CP. Prevalence of nasal polyps in Northern Portugal: a cadaver endoscopic study. *Rhinology* 2014 Dec;52(4):386-389.
- (16) Cerezo L, López C, de la Torre A, Suárez D, Hervás A, Ruiz A, et al. Incidence of human papillomavirus-related oropharyngeal cancer and outcomes after chemoradiation in a population of heavy smokers. *Head Neck* 2014 Jun;36(6):782-786.
- (17) Cordes S, Halum S, Hansen L. Laryngeal melanosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013 Nov;149(5):733-738.
- (18) Cox MD, Anderson SR, Russell JS, Dornhoffer JL. The Impact of Smoking on Ossiculoplasty Outcomes. *Otol Neurotol* 2016 07;37(6):721-727.
- (19) Dawes P, Cruickshanks KJ, Moore DR, Edmondson-Jones M, McCormack A, Fortnum H, et al. Cigarette smoking, passive smoking, alcohol consumption, and hearing loss. *J Assoc Res Otolaryngol* 2014 Aug;15(4):663-674.
- (20) Deganello A, Gitti G, Mannelli G, Meccariello G, Gallo O. Risk factors for multiple malignancies in the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013 Jul;149(1):105-111.
- (21) den Besten CA, Nelissen RC, Peer PGM, Faber HT, Dun CAJ, de Wolf, Maarten J F, et al. A Retrospective Cohort Study on the Influence of Comorbidity on Soft Tissue Reactions, Revision Surgery, and Implant Loss in Bone-anchored Hearing Implants. *Otol Neurotol* 2015 Jun;36(5):812-818.
- (22) Derosseau T, Manjunath L, Harrow B, Zhang S, Batra PS. Long-term changes in quality of life after endoscopic resection of sinonasal and skull-base tumors. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015 Dec;5(12):1129-1135.
- (23) Deutschmann MW, Sykes KJ, Harbison J, Cabrera-Muffly C, Shnayder Y. The impact of compliance in posttreatment surveillance in head and neck squamous cell carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015 Jun;141(6):519-525.
- (24) Dornhoffer JR, Cox MD, Dornhoffer JL. The Association of Valsalva Status With Smoking and Its Impact on Ossiculoplasty Outcomes and Complications. *Otol Neurotol* 2016 08;37(7):914-918.
- (25) Dubach P, Häusler R. External auditory canal cholesteatoma: reassessment of and amendments to its categorization, pathogenesis, and treatment in 34 patients. *Otol Neurotol* 2008 Oct;29(7):941-948.
- (26) Dwojak SM, Finkelstein DM, Emerick KS, Lee JH, Petereit DG, Deschler DG. Poor Survival for American Indians with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014 08;151(2):265-271.
- (27) Eichler M, Keszte J, Meyer A, Danker H, Guntinas-Lichius O, Oeken J, et al. Tobacco and alcohol consumption after total laryngectomy and survival: A German multicenter prospective cohort study. *Head Neck* 2016 09;38(9):1324-1329.

- (28) Farshadpour F, Kranenborg H, Calkoen EVB, Hordijk GJ, Koole R, Slootweg PJ, et al. Survival analysis of head and neck squamous cell carcinoma: influence of smoking and drinking. *Head Neck* 2011 Jun;33(6):817-823.
- (29) Fischer ME, Cruickshanks KJ, Schubert CR, Pinto A, Klein BEK, Klein R, et al. Taste intensity in the Beaver Dam Offspring Study. *Laryngoscope* 2013 Jun;123(6):1399-1404.
- (30) Francis DO, Hall E, Dang JH, Vlacich GR, Nettekville JL, Vaezi MF. Outcomes of serial dilation for high-grade radiation-related esophageal strictures in head and neck cancer patients. *Laryngoscope* 2015 Apr;125(4):856-862.
- (31) Fransen E, Topsakal V, Hendrickx J, Van Laer L, Huyghe JR, Van Eyken E, et al. Occupational noise, smoking, and a high body mass index are risk factors for age-related hearing impairment and moderate alcohol consumption is protective: a European population-based multicenter study. *J Assoc Res Otolaryngol* 2008 Sep;9(3):263.
- (32) Friedland DR, Cederberg C, Tarima S. Audiometric pattern as a predictor of cardiovascular status: development of a model for assessment of risk. *Laryngoscope* 2009 Mar;119(3):473-486.
- (33) Fundakowski C, Castaño J, Abouyared M, Lo K, Rivera A, Ojo R, et al. The role of indeterminate fine-needle biopsy in the diagnosis of parotid malignancy. *Laryngoscope* 2014 Mar;124(3):678-681.
- (34) Gao T, Ng CL, Li C, Li YY, Duan C, Shen L, et al. Smoking is an independent association of squamous metaplasia in Chinese nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016 Jan;6(1):66-74.
- (35) Gopinath B, Flood VM, McMahon CM, Burlutsky G, Smith W, Mitchell P. The effects of smoking and alcohol consumption on age-related hearing loss: the Blue Mountains Hearing Study. *Ear Hear* 2010 Apr;31(2):277-282.
- (36) Görgülü O, Ozdemir S, Canbolat EP, Sayar C, Olgun MK, Akbaş Y. Analysis of the roles of smoking and allergy in nasal polyposis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2012 Sep;121(9):615-619.
- (37) Habesoglu M, Demir K, Yumusakhuylu AC, Yilmaz AS, Oysu C. Does passive smoking have an effect on nasal mucociliary clearance? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012 Jul;147(1):152-156.
- (38) Hah JH, Sim S, An S, Sung M, Choi HG. Evaluation of the prevalence of and factors associated with laryngeal diseases among the general population. *Laryngoscope* 2015 Nov;125(11):2536-2542.
- (39) Hatcher JL, Sterba KR, Tooze JA, Day TA, Carpenter MJ, Alberg AJ, et al. Tobacco use and surgical outcomes in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2016 May;38(5):700-706.
- (40) Helman SN, Brant JA, Moubayed SP, Newman JG, Cannady SB, Chai RL. Predictors of length of stay, reoperation, and readmission following total laryngectomy. *Laryngoscope* 2017 Jun;127(6):1339-1344.
- (41) Hong S, Kim B, Lee J, Cho K, Roh H. Smoking and malignancy in sinonasal inverted papilloma. *Laryngoscope* 2013 May;123(5):1087-1091.

- (42) Houser SM, Keen KJ. The role of allergy and smoking in chronic rhinosinusitis and polypsis. *Laryngoscope* 2008 Sep;118(9):1521-1527.
- (43) Huoh KC, Eisele DW. Etiologic factors in sialolithiasis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011 Dec;145(6):935-939.
- (44) Hutcheson KA, Alvarez CP, Barringer DA, Kupferman ME, Lapine PR, Lewin JS. Outcomes of elective total laryngectomy for laryngopharyngeal dysfunction in disease-free head and neck cancer survivors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012 Apr;146(4):585-590.
- (45) Joo Y, Cho K, Park J, Nam I, Kim C, Kim S, et al. Swallowing function in patients with vertical hemipharyngolaryngectomy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2016 Feb;38(2):191-195.
- (46) Katotomichelakis M, Simopoulos E, Tripsianis G, Zhang N, Danielides G, Gouma P, et al. The effects of smoking on quality of life recovery after surgery for chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2014 Dec;52(4):341-347.
- (47) Kaylie DM, Bennett ML, Davis B, Jackson CG. Effects of smoking on otologic surgery outcomes. *Laryngoscope* 2009 Jul;119(7):1384-1390.
- (50) Kelleher JE, Siegmund T, Chan RW. Collagen microstructure in the vocal ligament: initial results on the potential effects of smoking. *Laryngoscope* 2014 Sep;124(9):361.
- (51) Khariwala SS, Carmella SG, Stepanov I, Bandyopadhyay D, Nelson HH, Yueh B, et al. Self-reported Tobacco use does not correlate with carcinogen exposure in smokers with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2015 Aug;125(8):1844-1848.
- (52) Kjaergaard T, Cvancarova M, Steinsvaag SK. Smoker's nose: structural and functional characteristics. *Laryngoscope* 2010 Jul;120(7):1475-1480.
- (53) Konstantinidis I, Chatziavramidis A, Printza A, Metaxas S, Constantinidis J. Effects of smoking on taste: assessment with contact endoscopy and taste strips. *Laryngoscope* 2010 Oct;120(10):1958-1963.
- (54) Krzeski A, Galewicz A, Chmielewski R, Kisiel M. Influence of cigarette smoking on endoscopic sinus surgery long-term outcomes. *Rhinology* 2011 Dec;49(5):577-582.
- (55) Lacko M, Roelofs HMJ, te Morsche, Rene H M, Voogd AC, Ophuis MBO, Peters WHM, et al. Genetic polymorphisms in the tobacco smoke carcinogens detoxifying enzyme UGT1A7 and the risk of head and neck cancer. *Head Neck* 2009 Oct;31(10):1274-1281.
- (56) Lacko M, Voogd AC, van de Goor, Rens C E, Roelofs HMJ, Te Morsche, Rene H M, Bouvy ND, et al. Genetic polymorphisms in UDP-glucuronosyltransferase 1A6 and 1A7 and the risk for benign Warthin's tumors of the parotid gland. *Head Neck* 2016 04;38 Suppl 1:717.
- (57) Lasisi AO, Abiona T, Gureje O. Tinnitus in the elderly: Profile, correlates, and impact in the Nigerian Study of Ageing. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010 Oct;143(4):510-515.
- (58) Lee WH, Hong S, Kim HJ, Ahn S, Rhee C, Lee CH, et al. Effects of cigarette smoking on rhinologic diseases: Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015 Oct;5(10):937-943.
- (60) Liskamp CP, Janssens GO, Bussink J, Melchers WJ, Kaanders JH, Verhoef CG. Adverse effect of smoking on prognosis in human papillomavirus-associated oropharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2016 12;38(12):1780-1787.

- (61) Litvack JR, Fong K, Mace J, James KE, Smith TL. Predictors of olfactory dysfunction in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2008 Dec;118(12):2225-2230.
- (62) Mahboubi H, Oliaei S, Kiumehr S, Dwabe S, Djalilian HR. The prevalence and characteristics of tinnitus in the youth population of the United States. *Laryngoscope* 2013 Aug;123(8):2001-2008.
- (63) Matveinen P, Knape N (2012): Terveysterveysten menot ja rahoitus 2012. Raportti 07/2014. Helsinki: Terveysten ja hyvinvoinnin laitos
- (64) Montano-Velazquez BB, Garcia Vazquez FJ, Navarrete RC, Martinez MDM, Gonzalez LF, Jauregui-Renaud K. Influence of exposure to tobacco cigarette smoke on the eosinophil count in the nasal mucosa of young patients with perennial allergic rhinitis. *Rhinology* 2013 Sep;51(3):253-258.
- (65) Moon IJ, Lee JE, Kim ST, Han DH, Rhee CS, Lee CH, et al. Characteristics and risk factors of mucosal cysts in the paranasal sinuses. *Rhinology* 2011 Aug;49(3):309-314.
- (66) Narwani V, Harries M. Treatment modality: a predictor of continued tobacco use after treatment in patients with laryngeal cancer. *J Laryngol Otol* 2014 Feb;128(2):153-158.
- (67) Nieh S, Jao S, Yang C, Lin Y, Tseng Y, Liu C, et al. Regulation of tumor progression via the Snail-RKIP signaling pathway by nicotine exposure in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2015 Dec;37(12):1712-1721.
- (68) Orhan KS, Karabulut B, Keleş N, Değer K. Evaluation of factors concerning the olfaction using the Sniffin' Sticks test. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012 Feb;146(2):240-246.
- (69) Oron Y, Shemesh S, Shushan S, Cinamon U, Goldfarb A, Dabby R, et al. Cardiovascular Risk Factors Among Patients With Vestibular Neuritis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2017 Aug;126(8):597-601.
- (70) Pagliuca G, Rosato C, Martellucci S, de Vincentiis M, Greco A, Fusconi M, et al. Cytologic and functional alterations of nasal mucosa in smokers: temporary or permanent damage? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015 Apr;152(4):740-745.
- (71) Patja K. Tietoa potilaalle: Tupakka ja sairaudet. <http://www.terveyskirjasto.fi>. Lääkärikirja Duodecim. Kustannus Oy Duodecim 05.12.2016
- (72) Peterson LA, Bellile EL, Wolf GT, Virani S, Shuman AG, Taylor JMG, et al. Cigarette use, comorbidities, and prognosis in a prospective head and neck squamous cell carcinoma population. *Head Neck* 2016 12;38(12):1810-1820.
- (73) Phillips KM, Hoehle L, Bergmark RW, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Reversal of Smoking Effects on Chronic Rhinosinusitis after Smoking Cessation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017 Oct;157(4):737-742.
- (74) Platek AJ, Jayaprakash V, Merzianu M, Platek ME, Cohan DM, Hicks WL, et al. Smoking cessation is associated with improved survival in oropharynx cancer treated by chemoradiation. *Laryngoscope* 2016 Dec;126(12):2733-2738.
- (75) Radabaugh JP, Horn AV, Chan SA, Shelton JM, Gal TJ. Patient compliance following isolated mandibular fracture repair. *Laryngoscope* 2017 Oct;127(10):2230-2235.

- (76) Reeve BB, Cai J, Zhang H, Weissler MC, Wisniewski K, Gross H, et al. Factors that impact health-related quality of life over time for individuals with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2016 Dec;126(12):2718-2725.
- (77) Rudmik L, Mace JC, Smith TL. Smoking and endoscopic sinus surgery: does smoking volume contribute to clinical outcome. *Int Forum Allergy Rhinol* 2011 May-Jun;1(3):145-152.
- (78) Salehi M, Bakhshae M, Ashtiani SJ, Najafi M, Sehatbakhsh S, Hossainzadeh M. Parental smoking and allergic rhinitis in children. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014 May;4(5):357-360.
- (79) Sam SS, Thomas V, Reddy SK, Surianarayanan G, Chandrasekaran A. CYP1A1 polymorphisms and the risk of upper aerodigestive tract cancers in an Indian population. *Head Neck* 2008 Dec;30(12):1566-1574.
- (80) Schwam ZG, Sosa JA, Roman S, Judson BL. Complications and mortality following surgery for oral cavity cancer: analysis of 408 cases. *Laryngoscope* 2015 Aug;125(8):1869-1873.
- (81) Shargorodsky J, Curhan SG, Eavey R, Curhan GC. A prospective study of cardiovascular risk factors and incident hearing loss in men. *Laryngoscope* 2010 Sep;120(9):1887-1891.
- (82) Shargorodsky J, Garcia-Esquinas E, Navas-Acien A, Lin SY. Allergic sensitization, rhinitis, and tobacco smoke exposure in U.S. children and adolescents. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015 Jun;5(6):471-476.
- (83) Shaw RJ, Lowe D, Woolgar JA, Brown JS, Vaughan ED, Evans C, et al. Extracapsular spread in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2010 Jun;32(6):714-722.
- (84) Shoffel-Havakuk H, Halperin D, Yosef L, Haimovich Y, Lahav Y. The anatomic distribution of malignant and premalignant glottic lesions and its relations to smoking. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015 Apr;152(4):678-683.
- (85) Shuman AG, Entezami P, Chernin AS, Wallace NE, Taylor JMG, Hogikyan ND. Demographics and efficacy of head and neck cancer screening. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010 Sep;143(3):353-360.
- (86) Stansifer KJ, Guynan JF, Wachal BM, Smith RB. Modifiable risk factors and thyroid cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015 Mar;152(3):432-437.
- (87) Sterba KR, Garrett-Mayer E, Carpenter MJ, Tooze JA, Hatcher JL, Sullivan C, et al. Smoking status and symptom burden in surgical head and neck cancer patients. *Laryngoscope* 2017 Jan;127(1):127-133.
- (88) Stucken CL, de Almeida JR, Sikora AG, Tong CCL, Genden EM. Impact of human papillomavirus and smoking on survival outcomes after transoral robotic surgery. *Head Neck* 2016 Mar;38(3):380-386.
- (89) Thorold H, Thorvold H, Bende M. The effect of smoking on physiological decongestion of the nasal mucosa in human. *Rhinology* 2010 Dec;48(4):438-440.
- (90) Tupakka- ja nikotiiniriippuvuuden ehkäisy ja hoito. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki:

Suomalainen Lääkäri-seura Duodecim, 2018 (viitattu 25.10.2018). Saatavilla Internetissä: www.käypähoito.fi

(91) Valtionkonttorin ehdotus valtion tilinpäätökseksi varainhoitovuodelta 2012. Valtiokonttori. <http://www.valtiokonttori.fi/fi-FI>

(92) Virtanen S, Rönkä S (2017): Tupakkatilasto. Raportti 41/2017. Helsinki: Terveiden ja hyvinvoinnin laitos

(93) Vähänen M (2015): Tupakoinnin yhteiskunnalliset kustannukset ja niiden arviointimentelmät. Raportti 15/2015. Helsinki: Terveiden ja hyvinvoinnin laitos

(94) Wajda BN, Rabinowitz MR, Nyquist GG, Mardekian SK, Rosen MR, Rabinowitz MP. Paranasal sinus lymphoma: Retrospective review with focus on clinical features, histopathology, prognosis, and relationship to systemic lymphoma. *Head Neck* 2017 06;39(6):1065-1070.

(95) Wang L, White DR, Andreoli SM, Mulligan RM, Discolo CM, Schlosser RJ. Cigarette smoke inhibits dynamic ciliary beat frequency in pediatric adenoid explants. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012 Apr;146(4):659-663.

(96) Wu AW, Ting JY, Platt MP, Tierney HT, Metson R. Factors affecting time to revision sinus surgery for nasal polyps: a 25-year experience. *Laryngoscope* 2014 Jan;124(1):29-33.

(97) Wulff NB, Kristensen CA, Andersen E, Charabi B, Sørensen CH, Homøe P. Risk factors for postoperative complications after total laryngectomy following radiotherapy or chemoradiation: a 10-year retrospective longitudinal study in Eastern Denmark. *Clin Otolaryngol* 2015 Dec;40(6):662-671.